

ΔΙΔΑΚΤΟΡΙΚΗ ΔΙΑΤΡΙΒΗ

**ΣΥΓΚΡΙΣΗ ΜΕΘΟΔΩΝ ΔΙΑΓΝΩΣΗΣ ΣΤΕΝΩΣΗΣ ΤΗΣ ΝΕΦΡΙΚΗΣ
ΑΡΤΗΡΙΑΣ ΚΑΙ ΜΕΛΕΤΗ ΕΚΒΑΣΗΣ ΤΗΣ ΑΠΟΚΑΤΑΣΤΑΣΗΣ ΤΗΣ
ΣΤΕΝΩΣΗΣ ΜΕ ΑΓΓΕΙΟΠΛΑΣΤΙΚΗ**

ΣΠΥΡΙΔΩΝ ΣΤΡΑΤΗΓΗΣ

**ΝΕΦΡΟΛΟΓΙΚΗ ΚΛΙΝΙΚΗ
ΠΑΓΝΗ**

ΕΠΙΒΛΕΠΟΝΤΕΣ ΚΑΘΗΓΗΤΕΣ

Ε. Δαφνής

Δ. Τσέτης

Φ. Παρθενάκης

Περιεχόμενα:

A. Εισαγωγή

B. Περίληψη Ειδικού Μέρους

Γ. Γενικό Μέρος

1. Εισαγωγή

1.1 Γενικά

1.2 Ιστορική αναδρομή

2. Παθοφυσιολογία της νεφραγγειακής ΑΥ και της ισχαιμικής νεφροπάθειας.

2.1. Στένωση νεφρικής αρτηρίας versus νεφραγγειακής ΑΥ.

2.2. Ο ρόλος του συστήματος ρενίνης αγγειοτασίνης στον ένα νεφρό και δύο νεφρά νεφραγγειακής ΑΥ.

2.3. Μηχανισμοί συντήρησης της νεφραγγειακής ΑΥ.

2.4. Φάσεις εξέλιξης της νεφραγγειακής ΑΥ.

2.5. Μηχανισμοί ισχαιμικής νεφροπάθειας .

2.6. Προσαρμοστικοί μηχανισμοί στην μειωμένη νεφρική αιμάτωση.

2.7. Μηχανισμοί ιστικής βλάβης στην αζωθαιμική νεφραγγειακή νόσο.

2.8 Συνέπεια της αποκατάστασης της νεφρικής ροής αίματος.

2.8.1 Νεφρική βλάβη επαναιμάτωσης .

3. Επιδημιολογία στένωση της νεφρικής αρτηρίας και της νεφραγγειακής ΑΥ.

3.1. Κλινικά ευρήματα νεφραγγειακής ΑΥ.

3.2 Κλινικά ευρήματα της στένωσης νεφρικής αρτηρίας.

3.3 Προοδευτική απόφραξη της αρτηρίας.

4. Ο ρόλος της αλλαγής της αντιυπερτασικής θεραπείας

4.1 Αλλαγή δημογραφικών στοιχείων πληθυσμού

4.2 Ο ρόλος της συνοδού νόσου

5. Διαγνωστικές δοκιμασίες της νεφραγγειακής ΑΥ και της ισχαιμικής νεφροπάθειας.

5.1 Στόχοι διαγνωστικής εκτίμησης.

5.2 Φυσιολογικές και λειτουργικές μελέτες του συστήματος ρενίνης –αγγειοτασίνης.

5.3 Μελέτες λειτουργίας του κάθε νεφρού.

5.4. Μη επεμβατικές απεικονιστικές μελέτες νεφρικών αγγείων.

5.4α. Νεφρόγραμμα με καπτοπρίλη.

5.4β. Doppler νεφρικών αρτηριών.

5.4γ CT αγγειογραφία.

5.4δ MRI αγγειογραφία.

5.5. Ενδαγγειακή ψηφιακή αφαιρετική αγγειογραφία.

6. Αντιμετώπιση της στένωσης νεφρικής αρτηρίας και της ισχαιμικής νεφροπάθειας

6.1. Φαρμακευτική αντιμετώπιση της ετερόπλευρης στένωση νεφρικής αρτηρίας.

6.1α. Προοδευτική στένωση νεφρικής αρτηρίας με την φαρμακευτική θεραπεία

6.2. Διαδερμική αγγειοπλαστική και stenting.

6.2α. Αγγειοπλαστική στην ινομώδη δυσπλασία.

6.2β. Αγγειοπλαστική και stent στην ΣΝΑ αθηρωματικής αιτιολογίας.

7. Προοπτικές μελέτες

7.1. Φαρμακευτική θεραπεία σε σύγκριση με αγγειοπλαστική ή και stent

7.1α. Για την νεφραγγειακή ΑΥ.

7.1β. Για την εξέλιξη της ισχαιμικής νεφροπάθειας .

7.2. Χειρουργική αντιμετώπιση νεφραγγειακής ΑΥ και ισχαιμικής νεφροπάθειας.

7.3. Παράγοντες πρόβλεψης ευνοϊκής έκβασης μετά την επαναιμάτωση.

7.4. Επιπλοκές αγγειοπλαστικής.

8. Περίληψη και συμπεράσματα γενικού μέρους.

Δ. Ειδικό Μέρος

1. Περίληψη.

2. Εισαγωγή.

3. Μέθοδοι.

3.1. Ασθενείς.

3.2. Σπινθηρογράφημα νεφρών με καπτοπρίλη.

3.3. Διαδερμική νεφρική επαναιμάτωση.

3.4. Παρακολούθηση.

3.5. Αξιολόγηση της ΑΥ και της νεφρικής λειτουργίας.

4. Στατιστική ανάλυση.

5. Αποτελέσματα.

5.1. Γενικά χαρακτηριστικά.

5.2. Κλινική έκβαση μετά την επαναιμάτωση.

5.3. Κλινική πρόβλεψη σημαντικής ΑΣΝΑ.

5.4. Το ΣΝΚ σαν προγνωστικός δείκτης κλινικής έκβασης μετά ΔΕΝ.

6. Συζήτηση

7. Περιορισμοί της μελέτης.

8. Συμπεράσματα.

Βιβλιογραφία

A. Εισαγωγή

1.1. Γενικά

Η αντιμετώπιση της νεφραγγειακής υπέρτασης (NAY) και της ισχαιμικής νεφροπάθειας συνεχίζει να αποτελεί πρόκληση για τον νεφρολόγο. Πρόσφατα δεδομένα από κλινικές μελέτες αδυνατούν να αποδείξουν όφελος μετά από διενέργεια νεφρικής επαναιμάτωσης σε ασθενείς με αθηρωματική νόσο. Στην κλινική πράξη, όμως, η νεφρική επαναιμάτωση εξακολουθεί να εφαρμόζεται με στόχο τη βελτίωσης της αρτηριακής υπέρτασης (AY) ή και για τη διατήρηση της νεφρικής λειτουργίας σε επιλεγμένους ασθενείς. Η επιλογή των ασθενών, και του χρόνου παρέμβασης γίνεται πάντα με γνώμονα το βέλτιστο θεραπευτικό αποτέλεσμα με τις λιγότερες επιπλοκές, αλλά αποτελεί συχνά δύσκολη και ενίοτε εμπειρική απόφαση για τους κλινικούς γιατρούς.

Η μελέτη και η θεραπεία της νεφραγγειακής νόσου αφορά πολλές ιατρικές ειδικότητες, όπως η νεφρολογία, παθολογία, καρδιολογία, επεμβατική ακτινολογία και αγγειοχειρουργική. Οι παραπάνω ειδικότητες αντιμετωπίζουν, συχνά, υποομάδες ασθενών με διαφορετικά προβλήματα. Οι καρδιολόγοι, για παράδειγμα, συχνά έρχονται αντιμέτωποι με ασθενείς που πάσχουν από ανθεκτική συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια, με κίνδυνο αιφνίδιου (flash) πνευμονικού οίδηματος. Οι παθολόγοι, αντιμετωπίζουν υπερτασικούς ασθενείς με επιδείνωση της AY ή αύξηση της κρεατινίνης ορού, ενώ οι νεφρολόγοι μπορεί να συναντήσουν ταχεία επιδείνωση της νεφρικής λειτουργίας, ανθεκτική ή κακοήγη υπέρταση ή λειτουργικά μονόνεφρο ασθενή. Οι καταστάσεις αυτές αντιπροσωπεύουν κλινικές εκδηλώσεις της νεφραγγειακής νόσου.

Η νεφραγγειακή νόσος επηρεάζει τη νεφρική ροή αίματος με αποτέλεσμα, όχι μόνο την αύξηση της αρτηριακής πίεσης και του καρδιαγγειακού κινδύνου, αλλά και την απώλεια νεφρικής λειτουργίας: αυξάνεται ο κίνδυνος πρόκλησης ισχαιμικής νεφροπάθειας ή, όπως αλλιώς λέγεται, της αζωθαιμικής νεφραγγειακής νόσου¹.

Η ανάκτηση της νεφρικής ροής αίματος με την διόρθωση της στένωσης προσφέρει, με βάση τη λογική, ένα μέσο ώστε να αντιστραφεί η παραπάνω διαδικασία. Όμως, η ενδοαγγειακή παρέμβαση με αγγειοπλαστική είναι δίκοπο μαχαίρι: μπορεί να ωφελήσει στη ρύθμιση της αρτηριακής πίεσης και τη διατήρηση ή διάσωση της νεφρικής λειτουργίας, αλλά έχει και πολλαπλούς κινδύνους. Επιπλοκές όπως θρόμβωση ή διαχωρισμός της νεφρικής αρτηρίας, επαναστένωση, νεφροπάθεια από τα σκιαγραφικά και αθηροεμβολική νόσος μπορεί να είναι τόσο σοβαρές, ώστε ο ασθενής να χρειαστεί υποκατάσταση της νεφρικής λειτουργίας με εξωνεφρική κάθαρση ή μεταμόσχευση νεφρού.

Είναι, λοιπόν, σημαντικό ο νεφρολόγος να είναι γνώστης των επιπτώσεων της μειωμένης νεφρικής ροής αίματος, αλλά και της ωφέλειας και του κινδύνου που προσφέρουν η φαρμακευτική αγωγή και οι επεμβατικές μέθοδοι επαναιμάτωσης της νεφρικής αρτηρίας.

1.2. Ιστορική αναδρομή

Το 1898 οι Digested και Bergman απέδειξαν ότι εκχυλίσματα νεφρού είχαν αγγειοσυσπαστικές ιδιότητες, όταν χορηγούνταν σε ζώα. Σε αυτούς πιστώνεται η αναγνώριση της ρενίνης. Η αναγνώριση κάθε συστατικού του συστήματος ρενίνης - αγγειοτασίνης (ΣΡΑ) απασχόλησε πολλούς ερευνητές, σε πολλές χώρες, για περισσότερο από μισό αιώνα.

Τα πρώτα πειραματικά μοντέλα σε ζώα πραγματοποιήθηκαν από τους Goldblatt και τους συνεργάτες του, και δημοσιεύθηκαν μεταξύ 1932 και 1934. Διαπίστωσαν ότι η μειωμένη νεφρική ροή αίματος στο νεφρό προκαλούσε ΑΥ, ενώ πολλοί ερευνητές, στην πορεία, ταυτοποίησαν την αγγειοτασίνη, το ρόλο του υποστρώματος της ρενίνης, το αγγειοτενσινογόνο, τις διαδοχικές φάσεις της νεφραγγειακής ΑΥ και το ρόλο της νεφρεκτομής σε ζώα.

Το ΣΡΑ αρχικά μελετήθηκε σε σχέση με τη ρύθμιση της αρτηριακής πίεσης από τα νεφρά. Τελευταία, όμως, αναγνωρίστηκαν και άλλες δράσεις της αγγειοτασίνης II, όπως η αναδιαμόρφωση των αγγείων, η τροποποίηση φλεγμονωδών μονοπατιών και η αλληλεπίδραση με μηχανισμούς ίνωσης.

Στο τέλος της δεκαετίας του 1930 και τις αρχές του 1940, μερικές μορφές ΑΥ είχαν χαρακτηριστεί σαν κακοήθειες, λόγω της κακής τους πρόγνωσης, εάν δεν αντιμετωπιζόταν. Λίγα αντιυπερτασικά φάρμακα ήταν γνωστά πριν το 1950, και η αντιμετώπιση βασιζόταν στη συμπαθητεκτομή και την άναλο δίαιτα. Η αναγνώριση ότι μερικές μορφές σοβαρής ΑΥ οφείλονταν σε απόφραξη της νεφρικής αρτηρίας, οδήγησε τους χειρουργούς στη νεφρεκτομή του μικρού ρικνού νεφρού, για πρώτη φορά το 1937². Το γεγονός ότι, σε μερικούς ασθενείς, η αρτηριακή πίεση βελτιώθηκε, οδήγησε πολλούς χειρουργούς να ακολουθήσουν αυτή την μέθοδο. Όμως, ο Homer Smith σε μια ανασκόπηση του 1956, απέδειξε ότι τα αποτελέσματα ήταν φτωχά αναφορικά με την ίαση της ΑΥ μετά από νεφρεκτομή και έτσι αυτή η τακτική εγκαταλήφθηκε .

Το 1960 εισήχθη η τεχνική της χειρουργικής αποκατάστασης της στένωσης και της νεφρικής ροής αίματος. Αυτή η μέθοδος συνοδευόταν από σχετικά υψηλή θνησιμότητα, αλλά προσέφερε τη δυνατότητα βελτίωσης της νεφρικής αιμάτωσης και, ενδεχομένως, βελτίωσης της ΑΥ. Μια πολυκεντρική μελέτη που περιλάμβανε 500 χειρουργικές επεμβάσεις έδειξε περιορισμένη επιτυχία της τεχνικής και αυξημένη νοσηρότητα και θνητότητα, ειδικά σε ασθενείς με αθηροσκληρυνση.

Τη δεκαετία του 1980 και 1990 εισήχθησαν νέα αντιυπερτασικά φάρμακα και οι ενδοαγγειακοί χειρισμοί με διαδερμική αγγειοπλαστική ή τοποθέτηση ενδαγγειακού νάρθηκα (stent). Οι εξελίξεις αυτές διέυρυναν τις επιλογές στη θεραπεία των ασθενών με αγγειακή νόσο, αλλά έχουν εγείρει νέα ερωτήματα αναφορικά με το χρόνο και τους στόχους της παρέμβασης. Πρόσφατες μελέτες τονίζουν την επιτακτική ανάγκη διόρθωσης των καρδιαγγειακών παραγόντων κινδύνου και την επιθετική ρύθμιση της αρτηριακής πίεσης. Πλέον, τα αντιυπερτασικά φάρμακα έχουν βελτιωθεί σημαντικά, όσον αφορά στη δραστηκότητα τους καθώς και στην ανοχή των ασθενών στη χρήση τους.

Η ευρεία χρήση των αναστολέων του μετατρεπτικού ενζύμου της αγγειοτασίνης (αΜΕΑ) και των αναστολέων των υποδοχέων της αγγειοτασίνης (ARB) για λόγους άλλους από τη ρύθμιση της αρτηριακής πίεσης, άλλαξαν την κλινική εικόνα των διαταραχών που σχετίζονται με τη στένωση της νεφρικής αρτηρίας. Πλέον, η αρρυθμιστη αρτηριακή πίεση δεν αποτελεί τον συνηθέστερο λόγο παρέμβασης στη

νεφραγγειακή νόσο. Συχνά, ο κύριος στόχος είναι η μακροχρόνια διατήρηση της νεφρικής λειτουργίας. Τα τελευταία χρόνια, νέες τεχνικές κάνουν τη νεφρική επαναιμάτωση δυνατή σε ασθενείς που παλαιότερα θεωρούνταν αδύνατο να χειρουργηθούν.

Η πρόκληση για τον κλινικό γιατρό είναι η εκτίμηση της καταλληλότερης χρονικής στιγμής και του τρόπου εφαρμογής των παραπάνω θεραπειών, με στόχο το βέλτιστο χειρισμό των ασθενών³.

2. Παθοφυσιολογία της NAY και της ισχαιμικής νεφροπάθειας.

2.1. Στένωση νεφρικής αρτηρίας έναντι NAY

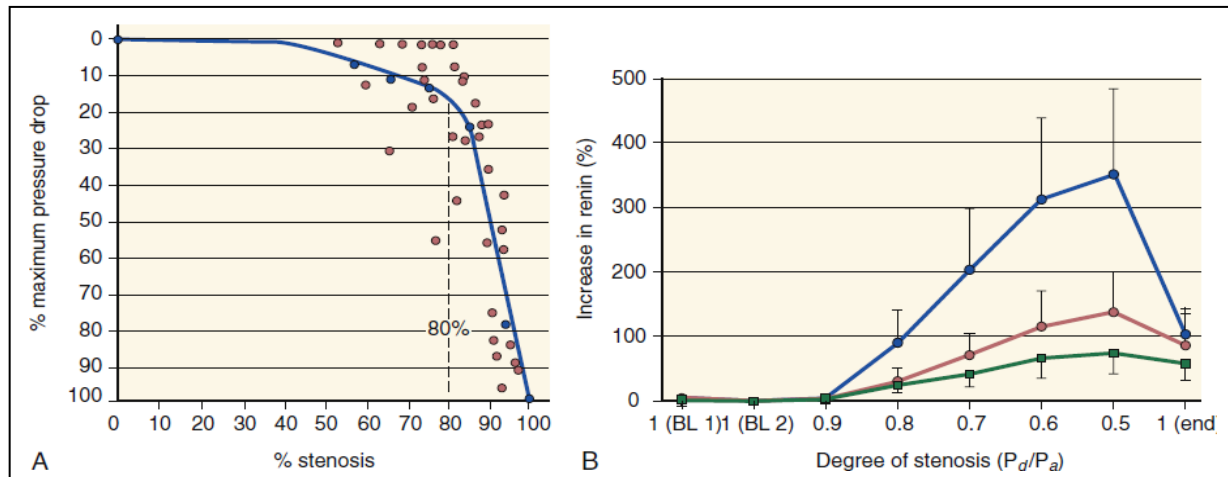
Η παρουσία στενωτικής βλάβης στη νεφρική αρτηρία δεν σημαίνει, κατ' ανάγκη, στένωση λειτουργικής σημασίας. Μικρού βαθμού στένωση της νεφρικής αρτηρίας (ΣΝΑ) αναγνωρίζεται στο 20%-50% των ασθενών που υποβάλλονται σε απεικονιστικό έλεγχο αρτηριών για άλλους λόγους, όπως σε στεφανιογραφία ή σε απεικονιστικό έλεγχο στα πλαίσια εκτίμησης περιφερικής αγγειακής νόσου κάτω άκρων⁴. Πολλές από αυτές τις στενώσεις είναι ελάχιστα, ή μη, αιμοδυναμικά σημαντικές.

Ο όρος νεφραγγειακή ΑΥ (NAY) αναφέρεται στην αύξηση της αρτηριακής πίεσης που οφείλεται σε μειωμένη νεφρική αιμάτωση. Πολλές βλάβες μπορούν να προκαλέσουν το σύνδρομο της νεφραγγειακής ΑΥ, όπως φαίνεται στον πίνακα 1. Ακόμα και σήμερα η ορθή διάγνωση της NAY τίθεται εκ των υστέρων (*a posteriori*) εκ του αποτελέσματος, δηλαδή με την επίτευξη ίασης ή όχι της ΑΥ, μετά από επιτυχή επαναιμάτωση.

Πίνακας 1	
Αίτια αγγειακής βλάβης που προκαλούν νεφρική υποαιμάτωση και σύνδρομο NAY	
A. Ετερόπλευρη νόσος (ανάλογο της 2 K-1C μοντέλου ΑΥ)	B. Αμφοτερόπλευρη στένωση ή στένωση σε μονήρη νεφρό (ανάλογο 2 K-2C μοντέλου ΑΥ)
Ετερόπλευρη αθηρωματική στένωση νεφρικής αρτηρίας (ΑΣΝΑ)	Αμφοτερόπλευρη στένωση νεφρικής αρτηρίας
Ετερόπλευρη ινομυώδης δυσπλασία (μέσου χιτώνα, περί τον ορογόνο και μέση υπερπλασία)	Στένωση σε λειτουργικά μονήρη νεφρό
Ανεύρυσμα νεφρικής αρτηρίας	Ισθμική στένωση αορτής
Εμβολή νεφρικής αρτηρίας	Συστηματική αγγειίτιδα (π. X.Takayasu, πολυαρτηρίτιδα)
Αρτηριοφλεβώδης επικοινωνία (οικογενής, τραυματική)	Αθηροεμβολική νοσος
Πίεση νεφρικής αρτηρίας εκ των έξω (π. X. φαιοχρωμοκύττωμα)	

2K-1C: two kidneys with one clip, 2K-2C: two kidneys with two clips

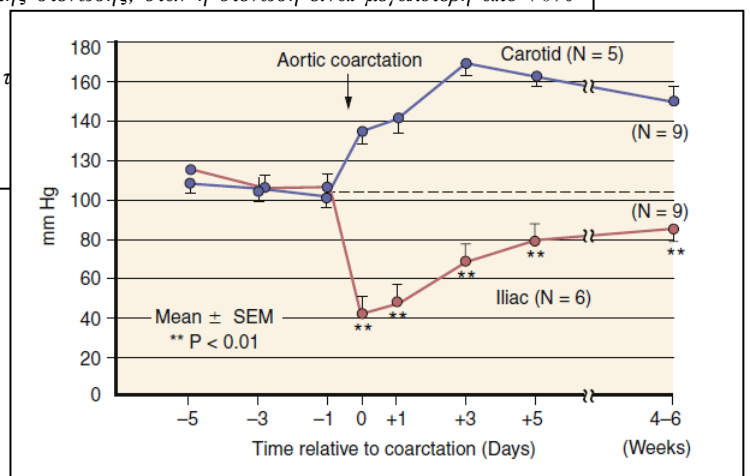
Πειραματικές μελέτες πρόκλησης στένωσης της νεφρικής αρτηρίας (με τη χρήση ελαστικών κυλίνδρων (latex) έχουν δείξει ότι, για να υπάρξει μετρήσιμη πτώση της ροής αίματος ή της πίεσης διαμέσου της στένωσης, θα πρέπει να αποφραχτεί κατά 70%-80% ο αυλός της αρτηρίας. Επίσης, μελέτες σε ασθενείς, με μετρήσεις της κλίσης πίεσης μεταξύ της αορτής και της μεταστενωτικής περιοχής της νεφρικής αρτηρίας, έχουν δείξει ότι για να ενεργοποιηθεί ο άξονας ρενίνης - αγγειοτασίνης και να αυξηθεί η παραγωγή της πρώτης, η κλίση πρέπει να είναι, τουλάχιστον, 10-20 mmHg^{5,6}. Όταν η στένωση είναι σημαντικού βαθμού, η πίεση και η ροή μειώνονται απότομα (εικόνα 1), και λαμβάνει χώρα μια αλληλουχία γεγονότων με αποτέλεσμα την αύξηση της συστηματικής πίεσης και την αποκατάσταση της νεφρικής ροής αίματος (εικόνα 2). Έτσι, μπορεί να θεωρηθεί ότι η αύξηση της αρτηριακής πίεσης σε αυτή την περίπτωση είναι απάντηση του νεφρού για την διατήρηση της νεφρικής ροής αίματος.



A. Απότομη πτώση της ΑΠ και της αιματικής ροής διαμέσου της στένωσης, όταν η στένωση είναι μεγαλύτερη από 70% (δοκιμές σε πειραματόζωα)⁶

B. Μετρήσεις σε ανθρώπους δείχνουν ότι είναι αναγκαία, για τη διατήρηση της ροής αίματος, η κλίση πίεσης μεταξύ αορτής και νεφρικής αρτηρίας μετά την στένωση⁵

Η διαφορά μεταξύ του πειραματικού μοντέλου της στένωσης με clip και της κλινικής πράξης είναι σημαντική. Στην πρώτη περίπτωση, συμβαίνει μια αιφνίδια μεταβολή της νεφρικής αιμάτωσης, ενώ στη δεύτερη, υπάρχει μια προοδευτική απόφραξη του αυλού του αγγείου, με αποτέλεσμα οι αιμοδυναμικές



Εικόνα 2.

Συστηματική ΑΠ (καρωτίδα) και μεταστενωτική νεφρική πίεση διήθησης (λαγώνια αρτηρία) σε μοντέλο με τοποθέτηση clip στην αορτή μεταξύ ΔΕ και ΑΡ νεφρικής. Παρά την αρχική πτώση, η νεφρική πίεση διήθησης επανέρχεται και διατηρείται κοντά σε φυσιολογικά επίπεδα, λόγω αύξησης της συστηματικής πίεσης.

Από Textor SC, Smith-Powell L, *J Hypertension* 6:311-319, 1988.

αλλαγές να συμβαίνουν αργά, οπότε η εμφάνιση ΑΥ παρατηρείται σε βάθος χρόνου.

Η αύξηση της συστηματικής πίεσης αποκαθιστά τη φυσιολογική νεφρική ροή αίματος, συχνά χωρίς αιμοδυναμικές διαταραχές και με διατήρηση του φυσιολογικού μεγέθους των νεφρών. Εάν η αρτηριακή βλάβη επιδεινωθεί περαιτέρω (ή στην προχωρημένη φάση της πειραματικής ΣΝΑ), ο κύκλος της μειωμένης νεφρικής αιμάτωσης - αύξηση της συστηματικής αρτηριακής πίεσης οδηγεί έως την κακοήθη μορφή της ΑΥ. Υπάρχουν και πιο πρόσφατα πειραματικά μοντέλα που εξετάζουν τη βαθμιαία εγκατάσταση αγγειακής βλάβης, μιμούμενα την ανθρώπινη νεφραγγειακή νόσο⁷.

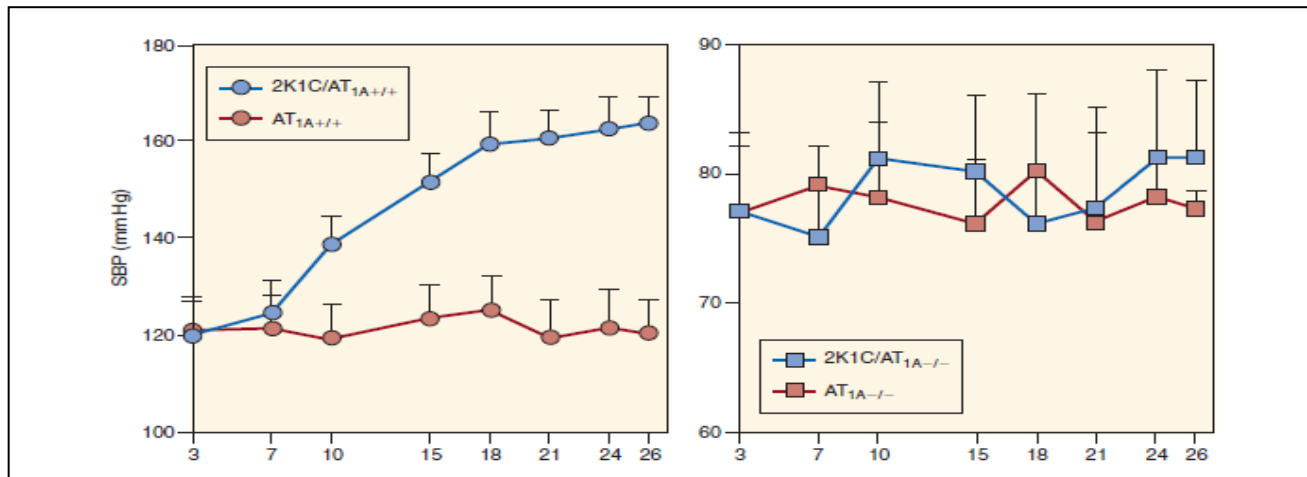
Επακόλουθο της σημαντικής στένωσης είναι ότι, σε περίπτωση μείωσης της συστηματικής πίεσης στα φυσιολογικά επίπεδα, μειώνεται η πίεση μετά τη στενωτική βλάβη, πιθανά σε επίπεδα κατώτερα από αυτά που διατηρούν την αιματική ροή του νεφρού. Η υποαίματωση του νεφρού ενεργοποιεί αντιροπιστικούς μηχανισμούς, που προάγουν μια αλληλουχία γεγονότων με στόχο την αποκατάσταση της νεφρικής αιμάτωσης. Σπουδαιότερος από αυτούς είναι η απελευθέρωση ρενίνης και η ενεργοποίηση του συστήματος ρενίνης - αγγειοτασίνης (ΣΡΑ).

2.2. Ο ρόλος του συστήματος ρενίνης αγγειοτασίνης σε πρότυπα νεφραγγειακής ΑΥ σε ένα νεφρό ή σε δύο νεφρά.

Η μείωση της νεφρικής πίεσης αιμάτωσης στο στενωμένο νεφρό ενεργοποιεί τα κύτταρα της παρασπειραματικής συσκευής, με αποτέλεσμα την απελευθέρωση ρενίνης .

Πειραματικές μελέτες δείχνουν ότι η ΑΥ στο μοντέλο δυο νεφρά ένα clip (2K-1C) μπορεί να καθυστερήσει επ' αόριστον, εφόσον χορηγούνται αναστολείς των υποδοχέων της αγγειοτασίνης (AT1). Σε ποντίκια knockout για τους AT1 υποδοχείς (AT1-/-), παρατηρείται χαμηλότερη συστολική αρτηριακή πίεση, χωρίς μεταβολές μετά την τοποθέτηση clip στη νεφρική αρτηρία και, επιπλέον, δεν υπάρχουν μεταβολές μετά την χορήγηση αναστολέων της αγγειοτασίνης⁸ (εικόνα 3).

Αυτά τα δεδομένα ενισχύουν τον πρωταρχικό ρόλο του ΣΡΑ και των υποδοχέων της αγγειοτασίνης στην ανάπτυξη νεφραγγειακής ΑΥ.



Εικόνα 3

A. Συστολική αρτηριακή πίεση σε ποντίκια με ή χωρίς clip σε μια νεφρική αρτηρία (2K1C). Η αύξηση της πίεσης με το clip συμβαίνει άμεσα μόνο σε ποντίκια με ακέρατους τους υποδοχείς της αγγειοτασίνης 1A (AT_{1A}^{+/+}). Αυτή η αύξηση αναστέλεται με τη χορήγηση αναστολέων των υποδοχέων της αγγειοτασίνης.

B. Ποντίκια knockout για υποδοχείς AT_{1A} (AT_{1A}^{-/-}) έχουν χαμηλότερη αρτηριακή πίεση, χωρίς ουδεμία μεταβολή της ΑΠ με το clip. Επιπλέον δεν σημειώνεται καμιά δράση με την χορήγηση αναστολέων των υποδοχέων της αγγειοτασίνης.

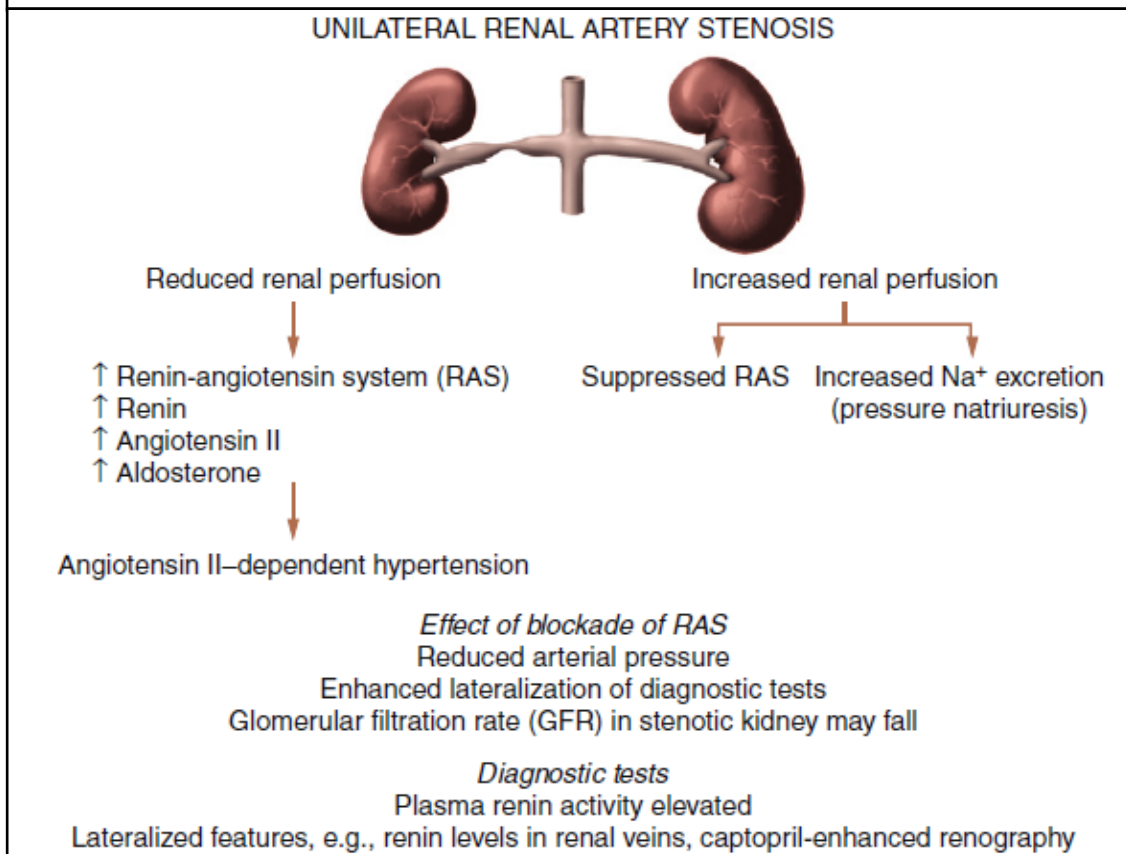
Κλασσικά, η ανθρώπινη NAY θεωρείται ανάλογη της 2K-1C (κατά Goldblatt) πειραματικής ΑΥ. Ο υγιής νεφρός υπόκειται σε αυξημένη πίεση αιμάτωσης, με αποτέλεσμα αυξημένη νατριούρηση και καταστολή της ρενίνης. Προλαμβάνει, έτσι, την αύξηση της συστηματικής πίεσης, διαγωνίζοντας τη μειωμένη πίεση αιμάτωσης στο στενωμένο νεφρό και τη συνεχιζόμενη απελευθέρωση της ρενίνης. Η ΑΥ σε αυτό το μοντέλο είναι αγγειοτασινο-εξαρτώμενη, με αυξημένα επίπεδα ρενίνης πλάσματος, όπως σχηματικά φαίνεται στην εικόνα 4A.

Το μοντέλο 2K-1C NAY παρέχει τη βάση για πολλές λειτουργικές μελέτες, που συγκρίνουν τη λειτουργικότητα των δυο νεφρών (π.χ σπειραματική διήθηση, απέκκριση νατρίου, ραδιοισοτοπικές μελέτες όπως η δοκιμασία καπτοπρίλης και ο προσδιορισμός της ρενίνης στις δυο νεφρικές φλέβες).

Όταν ο ετερόπλευρος νεφρός είναι απών (εικόνα 4B), ο μηχανισμός που συντηρεί την ΑΥ διαφέρει. Η συνθήκη αυτή αντιστοιχεί στο μοντέλο ΑΥ με ένα νεφρό-ένα clip (1K-1C) στα πειραμαζώα. Η αρχική έκκριση ρενίνης-αγγειοτασίνης-αλδοστερόνης (ΡΑΑ) οδηγεί σε ΑΥ λόγω κατακράτησης νατρίου και νερού, καθώς, λόγω της απουσίας του ετερόπλευρου μη στενωμένου νεφρού δεν αυξάνεται η αποβολή του νατρίου στα ούρα. Η αύξηση της συστηματικής πίεσης προκαλεί ακολούθως ομαλοποίηση του συστήματος ΡΑΑ.

Εικόνα 4Α.

Σχηματική παρασάση των δύο νεφρών με μονόπλευρη στένωση. Το μοντέλο αυτό χαρακτηρίζεται από την παρουσία του ετερόπλευρου μη στενωμένου νεφρού που υποκείται στην αυξημένη πίεση αιμάτωσης. Ο υγιής νεφρός λόγω αύξησης της αρτηριακής πίεσης αποβάλλει νάτριο, αμβλύνει τη συστηματική υπέρταση επάγωντας όμως τη συνεχή παραγωγή ρενίνης από τον στενωμένο νεφρό.

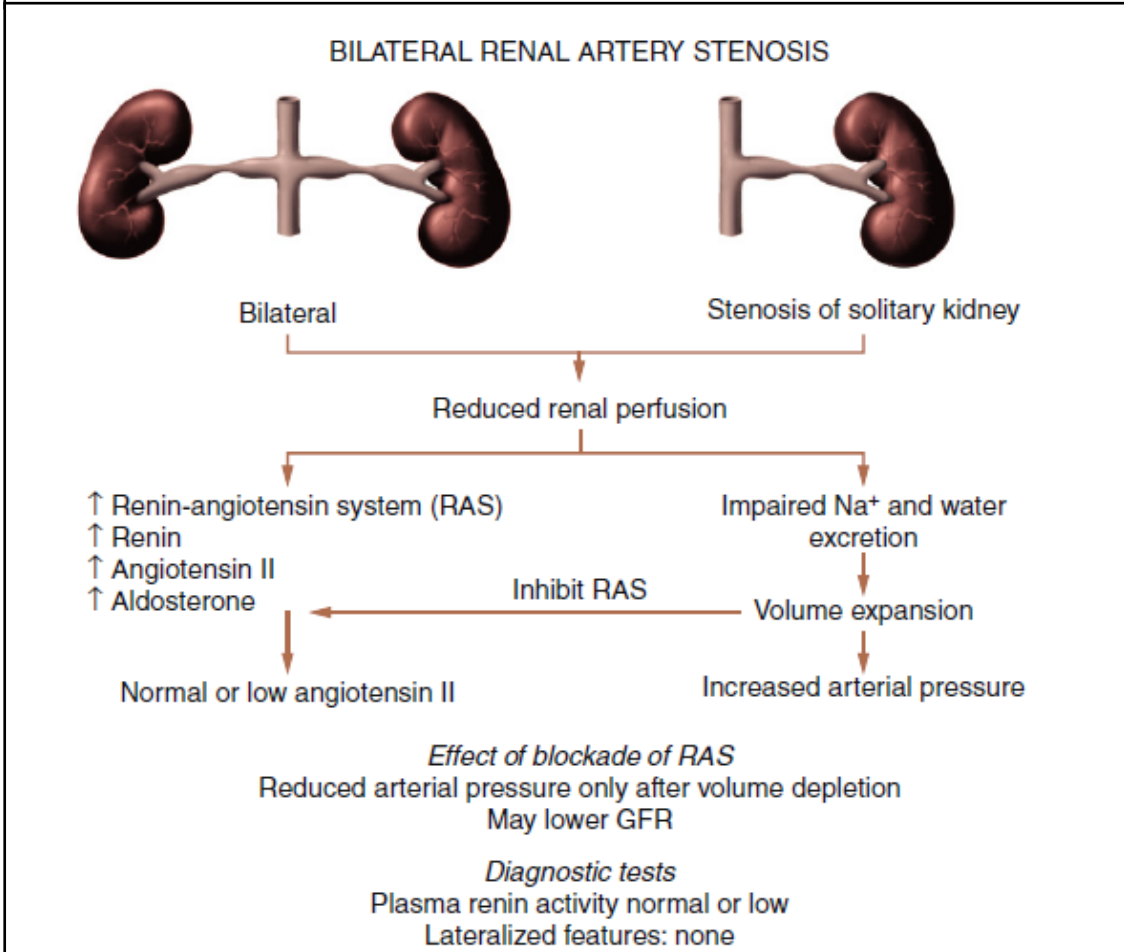


Έτσι η ΑΥ σε αυτό το μοντέλο είναι «ογκοεξαρτώμενη» και δεν εξαρτάται από την αγγειοτασίνη II, εκτός εάν το πειραμαζώο ήταν σε κατάσταση ένδειας νατρίου προ της στένωσης.

Κλινικά παραδείγματα αυτής της κατάστασης είναι η αμφοτερόπλευρη στένωση νεφρικών αρτηριών ή η στένωση σε μονήρη νεφρό. Σε αυτές τις καταστάσεις η διαγνωστική αξία της απελευθέρωσης ρενίνης συγκριτικά στους δυο νεφρούς είναι ελάχιστη.

Εικόνα 4B.

Σχηματική παραστάση αμφοτερόπλευρης στένωσης δύο νεφρών η μονόπλευρης σε ένα νεφρό. Η αρχική έκκριση ρενίνης-αγγειοτασίνης-αλδοστερόνης (ΡΑΑ) οδηγεί σε ΑΥ λόγω κατακράτησης νατρίου και νερού με επακόλουθη ομαλοποίηση των επιπέδων ρενίνης. Η ΑΥ σε αυτό το μοντέλο είναι «ογκοεξαρτώμενη» και δεν εξαρτάται από την αγγειοτασίνη II



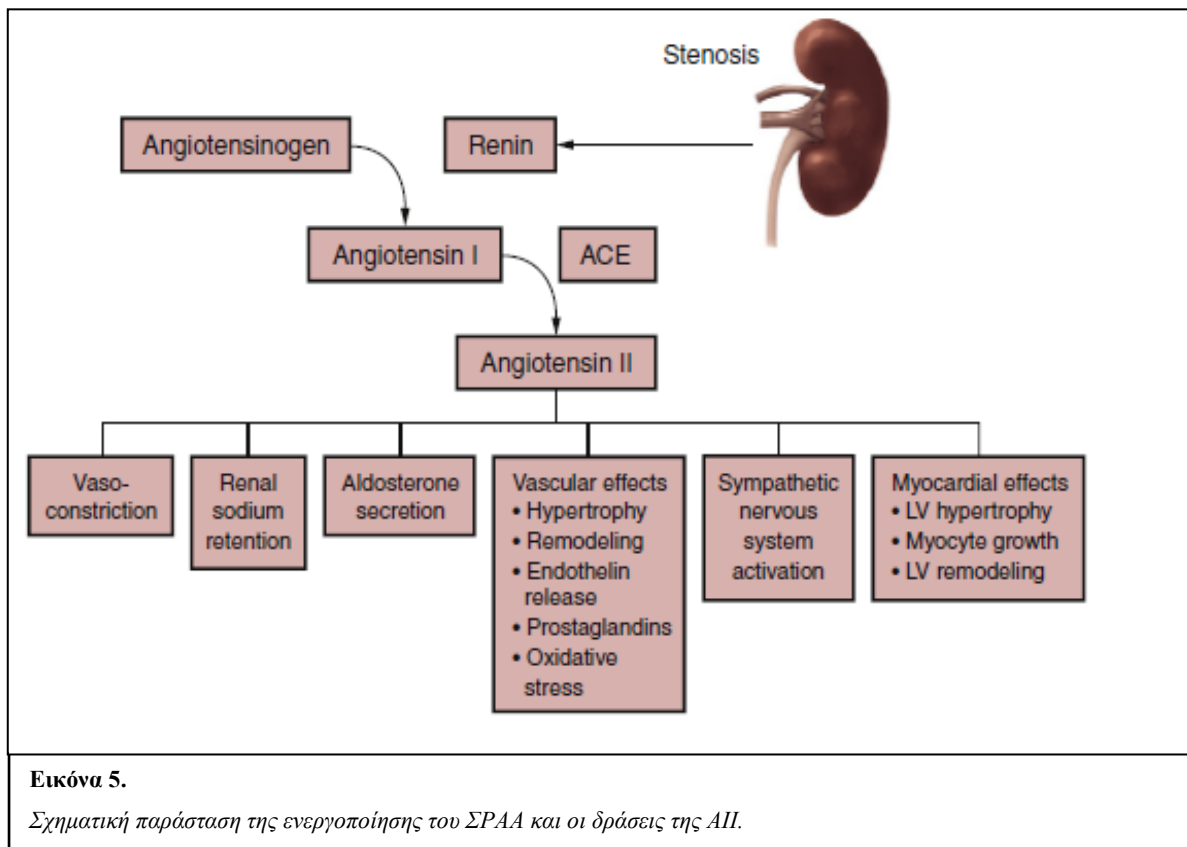
2.3. Μηχανισμοί συντήρησης της νεφραγγειακής ΑΥ

Είναι γνωστό περισσότερο από έναν αιώνα ότι ο νεφρός είναι τόπος παραγωγής πολλών υπερτασιογόνων ουσιών. Πολλοί μηχανισμοί ευθύνονται για την αύξηση της αρτηριακής πίεσης στη ΝΑΥ, και γι' αυτό είναι δύσκολη η αντιμετώπιση της. Η ταυτοποίηση των συστατικών του συστήματος ρενίνης-αγγειοτασίνης παρέχει χρήσιμες πληροφορίες για να κατανοηθούν αρκετοί από αυτούς τους μηχανισμούς.

Η αύξηση της ρενίνης που κυκλοφορεί στο αίμα προέρχεται, κυρίως, από το στενωμένο νεφρό, λόγω της μειωμένης πίεσης αιμάτωσης. Η σπουδαιότερη βιολογική της δράση είναι η ενζυματική απελευθέρωση της αγγειοτασίνης I (AI) από το κυκλοφορούν υπόστρωμα, το αγγειοτασινογόνο. Στη συνέχεια, κάτω από την επίδραση του μετατρεπτικού ένζυμου, η AI μετατρέπεται σε αγγειοτασίνη II (AII), στους πνεύμονες, άλλα και αλλού.

Η τοπική και συστηματική παραγωγή της AII προκαλεί κατακράτηση νατρίου, αγγειοσύσπαση και αύξηση των συστηματικών αγγειακών αντιστάσεων. Πρόσφατες μελέτες έχουν δείξει ότι η AII ενοχοποιείται και για την αναδιαμόρφωση (remodeling) των αγγειακών και καρδιακών λείων μυϊκών ινών,

την ενεργοποίηση προφλεγμονωδών και προ-ινωτικών κυτοκινών, παραγόντων πήξεως, συμπαθητικού νευρικού συστήματος και άλλων αγγειοδραστικών ουσιών (εικόνα 5).



Εικόνα 5.

Σχηματική παράσταση της ενεργοποίησης του ΣΡΑΑ και οι δράσεις της ΑΙΙ.

Η ΑΥ και η περιφερική αγγειοσύσπαση αντανακλούν περαιτέρω, πολύπλοκες αλληλεπιδράσεις μεταξύ της αγγειοτασίνης και άλλων αγγειοδραστικών συστημάτων.

Η νεφραγγειακή νόσος οδηγεί επίσης σε αυξημένη δραστηριότητα του συμπαθητικού νευρικού συστήματος, η οποία μπορεί να διαφέρει μεταξύ των μοντέλων ενός και δυο νεφρών, καθώς και της μυϊκής συμπαθητικής δραστηριότητας. Έτσι η επιπρόσθετη αδρενεργική καταστολή μεγιστοποιεί την απάντηση στη θεραπεία της ρενινοεξαρτώμενης αρτηριακής υπέρτασης⁹.

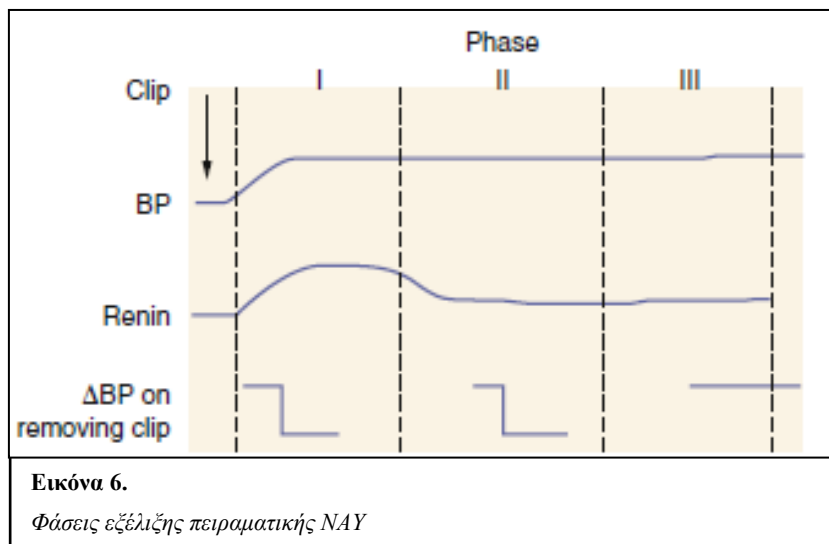
Σε πειραματικά μοντέλα ΑΥ με το μοντέλο 2K-1C, υπάρχει αύξηση του οξειδωτικού stress (που αντανακλάται από την αύξηση των F2-ισοπροστανών) και αντιστρέφεται, μερικώς, από τους ΑΤ1 αναστολείς και από αντιοξειδωτικούς παράγοντες¹⁰. Η αγγειακή βλάβη, από μόνη της, προκαλεί διαταραχές στην παραγωγή ενδοθηλίνης (ET) και αγγειοδιασταλτικών ουσιών, όπως την προστακυκλίνη¹¹. Η διαταραχή του ενδοθηλίου και η αύξηση του οξειδωτικού stress υποστηρίζεται και από κλινικές μελέτες σε ασθενείς με στένωση της νεφρικής αρτηρίας από αθηρωμάτωση και ινομυώδη δυσπλασία¹².

Μελέτες σε χοίρια μοντέλα νεφραγγειακής νόσου έδειξαν σημαντική συσχέτιση μεταξύ της προκλητής αθηροσκλήρυνσης, με δίαιτα πλούσια σε χοληστερίνη, και της νεφραγγειακής νόσου. Οι δείκτες της ενδοθηλιακής δυσλειτουργίας και της ίνωσης στο νεφρό μεγιστοποιούνται από την αθηροσκλήρυνση. Μερικές από αυτές τις μεταβολές μπορούν να διορθωθούν με επιθετική θεραπεία με στατίνες και αντιοξειδωτικούς παράγοντες^{13,14}.

Αυτά τα δεδομένα ενισχύονται από το γεγονός ότι σε αθηρωματική ΣΝΑ παρατηρείται αύξηση του νιτρικού οξειδίου (NO) και μείωση της μαλονδιαλδεύδης εντός 24 ωρών μετά από ενδοαυλική επαναιμάτωση της νεφρικής αρτηρίας¹⁵. Αυτές οι μελέτες δείχνουν ότι το οξειδωτικό stress μπορεί να υποστραφεί τόσο με αντιοξειδωτικούς παράγοντες όσο και με επιτυχή επαναιμάτωση.

2.4. Φάσεις εξέλιξης της NAY

Σε πειραματικά μοντέλα NAY έχει δειχθεί ότι οι μηχανισμοί διατήρησης της ΑΥ μεταβάλλονται στο χρόνο (εικόνα 6). Η πρώτη φάση χαρακτηρίζεται από αυξημένη δραστηριότητα ρενίνης πλάσματος και ΑΥ, οι οποίες ομαλοποιούνται μετά την άρση της αγγειακής βλάβης. Η δεύτερη φάση χαρακτηρίζεται από ομαλοποίηση της δραστηριότητας της ρενίνης και παραμονή της ΑΥ η οποία, όμως, μπορεί να υποστραφεί με την αφαίρεση του clip. Στην τρίτη φάση, παρά την αφαίρεση του clip, η ΑΥ δε βελτιώνεται.



Αυτές οι παρατηρήσεις υπογραμμίζουν τη διαδοχή διαφορετικών μηχανισμών ελέγχου του αγγειακού τόνου, που δεν εξαρτώνται αποκλειστικά από τη μειωμένη νεφρική αιματική ροή. Μερικά δεδομένα δείχνουν ότι οι επαγόμενες από τη συστηματική υπέρταση μικροαγγειακές βλάβες στον ετερόπλευρο νεφρό αυτοτροφοδοτούν και διαιωνίζουν την ΑΥ στην τρίτη φάση. Πρόσφατα δεδομένα σε μοντέλο χοίρου δείχνουν ότι η μείωση της δραστηριότητας της ρενίνης στην τρίτη φάση, αντικατοπτρίζει μια μετάβαση σε μηχανισμούς που σχετίζονται με οξειδωτικό stress και παρατεταμένη αύξηση των μεταβολιτών οξείδωσης, όπως τα ισοπροστανοειδή¹⁶. Κατά πόσον αυτές οι διαδοχικές φάσεις συμβαίνουν και στην ανθρώπινη NAY δεν είναι γνωστό.

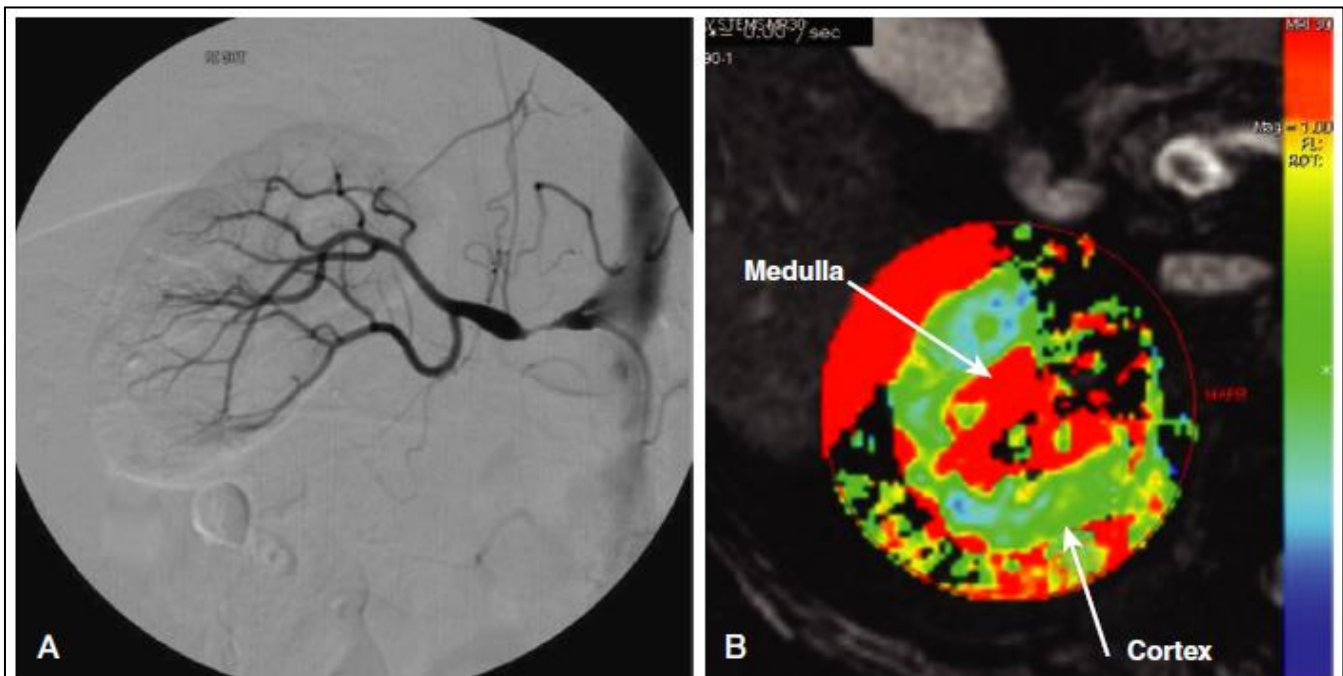
2.5. Μηχανισμοί ισχαιμικής νεφροπάθειας

Η μειωμένη νεφρική αιμάτωση, πάνω από ένα κρίσιμο σημείο στένωσης, οδηγεί τελικά σε απώλεια της νεφρικής λειτουργίας. Ασθενείς με σοβαρή στένωση μπορεί να εμφανίσουν μειωμένη νεφρική ροή αίματος και μειωμένη σπειραματική διήθηση, όταν η μεταστενωτική πίεση μειωθεί κάτω από το όριο της

αυτορρύθμισης. Αυτή η διεργασία είναι αντιστρεπτή εάν η μεταστενωτική πίεση αποκατασταθεί ή/και η αγγειακή βλάβη διορθωθεί. Η στένωση συνήθως εξελίσσεται σταδιακά και αν δε διορθωθεί, μπορεί να οδηγήσει σε χρόνια ισχαιμία και μη αναστρέψιμη ίνωση.

Ο όρος ισχαιμική νεφροπάθεια δε φαίνεται να είναι δόκιμος. Σε αντίθεση με τον εγκέφαλο και την καρδιά, ο νεφρός έχει πολύ αυξημένη αιμάτωση για την επίτευξη υπερδιήθησης και παραγωγής ούρων. Μετρήσεις του κορεσμού οξυγόνου και της ερυθροποιητίνης στη νεφρική φλέβα, σε ασθενείς με σοβαρού βαθμού στένωση της νεφρικής αρτηρίας, δείχνουν ότι σπανίως είναι παρούσα σφαιρική «ισχαιμία» του οργάνου. Μόνο μικρές εντοπισμένες περιοχές ιστικής υποξίας παρατηρούνται οι οποίες όμως προδιαθέτουν σε ιστική βλάβη.

Η χρήση της BOLD MRI (blood oxygen level–dependent magnetic resonance imaging), σε ασθενείς με στένωση της νεφρικής αρτηρίας, αποδεικνύει σημαντική μείωση της οξυγόνωσης στις εν τω βάθει περιοχές του μυελού, παρά τη διατήρηση της οξυγόνωσης του φλοιού (εικόνα 7) ¹⁷.



Εικόνα 7.

A. Αγγειογραφία με σημαντικού βαθμού στένωση δεξιάς νεφρικής αρτηρίας σε γυναίκα 84 ετών.

B. BOLD MRI στον ίδιο νεφρό. Η πράσινη περιοχή του φλοιού αντιπροσωπεύει χαμηλό R2, άρα σχετικά καλή διατήρηση της οξυγόνωσης. Η κόκκινη περιοχή αντιπροσωπεύει υψηλό R2*, άρα υψηλή αποξυγονωμένη αιμοσφαιρίνη και μειωμένη οξυγόνωση.*

Αυτές οι μετρήσεις εκτιμούν in vivo τα επίπεδα οξυγόνωσης σε περιοχές του νεφρού. Εικόνα 1.

Το μεγαλύτερο μέρος του οξυγόνου στο νεφρό χρησιμοποιείται για την επαναρρόφηση ηλεκτρολυτών. Σε κρίσιμη στένωση της νεφρικής αρτηρίας το διηθούμενο φορτίο υγρών και ηλεκτρολυτών που φθάνει στο μυελό μειώνεται, οπότε και οι ανάγκες σε οξυγόνο και η σχετική υποξία επίσης μειώνονται, συμβάλλοντας έτσι στην άμβλυνση της ισχαιμικής ιστικής βλάβης. Πρόσφατες μελέτες

δείχνουν ότι η ικανότητα μείωσης κατανάλωσης οξυγόνου εντός του μυελού, με αναστολή της μεταφοράς ηλεκτρολυτών (π.χ. με χορήγηση φουροσεμίδης), μπορεί να συμβάλλει στη διάσωση νεφρικού ιστού. Ωστόσο, με τη μείωση του ρυθμού πειραματικής διήθησης (PΣΔ) και της λειτουργικότητας στο μεταστενωτικό νεφρό, η απάντηση στη φουροσεμίδα μειώνεται¹⁸. Μένει να δούμε τα φαρμακολογικά εργαλεία που θα μπορούσαν να χρησιμοποιηθούν για την εκτίμηση και τη θεραπεία της ισχαιμίας στην ανθρώπινη νεφραγγειακή νόσο.

2.6. Προσαρμοστικοί μηχανισμοί στην μειωμένη νεφρική αιμάτωση

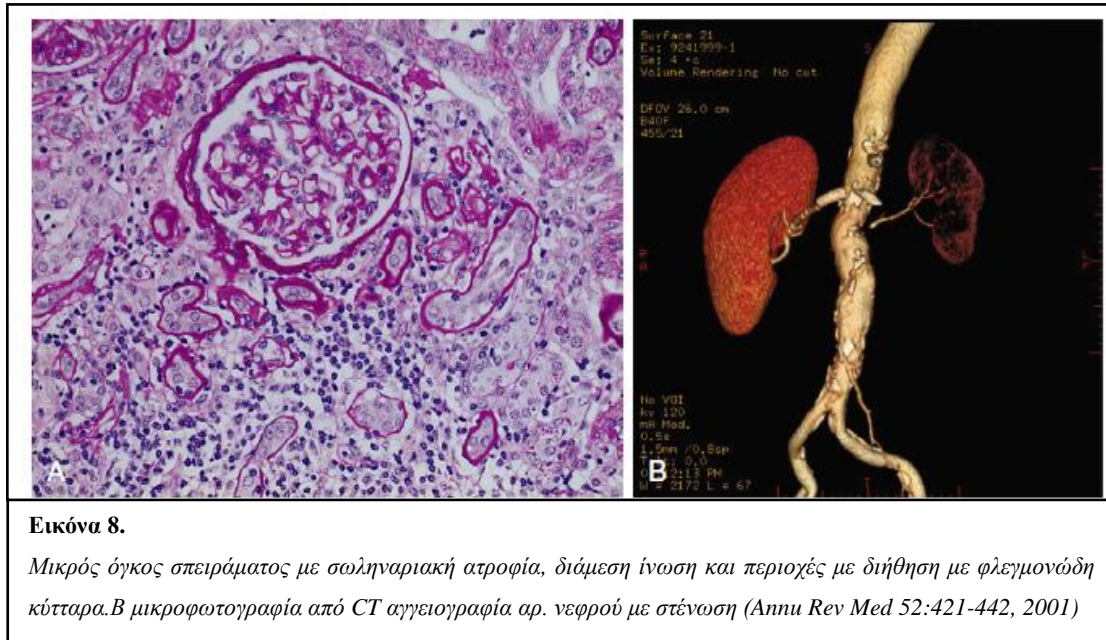
Ο νεφρός διατηρεί την αυτορρύθμιση της αιματικής ροής και πίεσης διήθησης με μείωση της διαμέτρου του απαγωγού αρτηριδίου, έως και πάνω από 75%. Η αιματική ροή, σε φυσιολογικές συνθήκες, είναι η μεγαλύτερη ανάμεσα στα όργανα (με εξαίρεση τα επινεφρίδια), αντανακλώντας τη λειτουργία διήθησης. Ακόμα και λιγότερο από το 10% του παρεχόμενου οξυγόνου είναι επαρκές για τις μεταβολικές ανάγκες του νεφρού. Σε καταστάσεις μειωμένης αιμάτωσης, η απελευθέρωση οξυγόνου διατηρείται, σε ορισμένες περιπτώσεις, από την ανάπτυξη παράπλευρων αγγείων, που σχετίζονται με την ενδονεφρική ανακατανομή της ροής του αίματος. Η μυελώδης μοίρα όμως, λειτουργεί κοντά στα όρια της ισχαιμίας και είναι ευαίσθητη σε οξείες μεταβολές της αιμάτωσης¹⁹. Σε καταστάσεις χρόνιας μείωσης της αιμάτωσης ο μυελός προστατεύεται λόγω ανακατανομής της αιματικής ροής από τη φλοιώδη στη μυελώδη μοίρα²⁰. Έτσι, σε καταστάσεις σταδιακής μείωσης της αιμάτωσης, δημιουργούνται προστατευτικοί μηχανισμοί - οι οποίοι, έως τώρα, δεν έχουν πλήρως διευκρινιστεί - προάγοντας λειτουργικές και δομικές μεταβολές. Οι μεταβολές αυτές διαφέρουν από εκείνες που παρατηρούνται στην οξεία ισχαιμική βλάβη.

Η μείωση της νεφρικής ροής αίματος συνοδεύεται από μειωμένη κατανάλωση οξυγόνου, η οποία σε ένα βαθμό οφείλεται στη μείωση των μεταβολικών αναγκών της διήθησης και της σωληναριακής απορρόφησης των ηλεκτρολυτών²¹. Σε σοβαρή μείωση της αιματικής ροής συμβαίνει συσσώρευση αποξυγονομένης αιμοσφαιρίνης^{22,23}.

Ενδεχομένως, η ατροφία των σωληναρίων, κατά ένα μέρος, οφείλεται σε νέκρωση και απόπτωση²⁴. Η απόπτωση είναι ένας προγραμματισμένος τύπος κυτταρικού θανάτου, που φαίνεται στενά ρυθμιζόμενος και διαφέρει από την ιστική νέκρωση.

Έχει υποστηριχτεί ότι η ατροφία των σωληναρίων είναι δυνητικά αναστρέψιμη και ότι ο νεφρός διατηρεί την ικανότητα αναγέννησης των σωληναριακών κυττάρων σε πολλές καταστάσεις. Επίσης, ότι ο υποαιματούμενος νεφρικός ιστός βρίσκεται σε μια λανθάνουσα κατάσταση «χειμερίας νάρκης», ικανός να επανακτήσει τη λειτουργία, εάν αποκατασταθεί η ροή αίματος²⁵.

Η ιστολογική εικόνα δείχνει μειωμένο όγκο σπειραμάτων, ατροφία σωληναρίων, διάμεση ίνωση και περιοχές με φλεγμονώδη διήθηση (εικόνα 8).



Εικόνα 8.

Μικρός όγκος σπειράματος με σωληναριακή ατροφία, διάμεση ίνωση και περιοχές με διήθηση με φλεγμονώδη κύτταρα. Β μικροφωτογραφία από CT αγγειογραφία αρ. νεφρού με στένωση (Ann Rev Med 52:421-442, 2001)

2.7. Μηχανισμοί ιστικής βλάβης στην αζωθαιμική νεφραγγειακή νόσο

Η μειωμένη νεφρική ροή αίματος ενεργοποιεί πολλά μονοπάτια αγγειακών και ιστικών βλαβών, που περιλαμβάνουν την αύξηση της ΑΠ, την απελευθέρωση ενδοθηλίνης και το οξειδωτικό stress. Κάτω από κατάλληλες συνθήκες, αυτοί οι παράγοντες πυροδοτούν φλεγμονώδεις κυτοκίνες και ινωτικούς μηχανισμούς, προάγοντας, έτσι, την ιστική βλάβη και ίνωση.

Ο ρόλος της Α-Π κατά τη διάρκεια της νεφρικής υποαιμάτωσης είναι σύνθετος. Η Α-Π δρά αυξάνοντας την πίεση αιμάτωσης και προστατεύει τη σπειραματική διήθηση, συσπώντας το απαγωγό αρτηρίδιο. Προκαλεί υπερτροφία και υπερπλασία σε αρκετούς τύπους κυττάρων, άμεση ενεργοποίηση παραγωγής ορμονών τοπικά και διεγείρει την επαναρρόφηση ιόντων. Σε πειραματικά μοντέλα η χορήγηση της προκαλεί νεφρική βλάβη με εικόνα εστιακής τμηματικής σπειραματοσκλήρυνσης²⁶. Η Α-Π συμβάλει στην υπερτροφία των λειών μυϊκών κυττάρων των αγγείων, αυξάνει την προσκόλληση των αιμοπεταλίων, το σχηματισμό ριζών υπεροξειδίου, την ενεργοποίηση μορίων προσκόλλησης και μακροφάγων και την οξείδωση των χαμηλής πυκνότητας λιποπρωτεϊνών (LDL)²⁷.

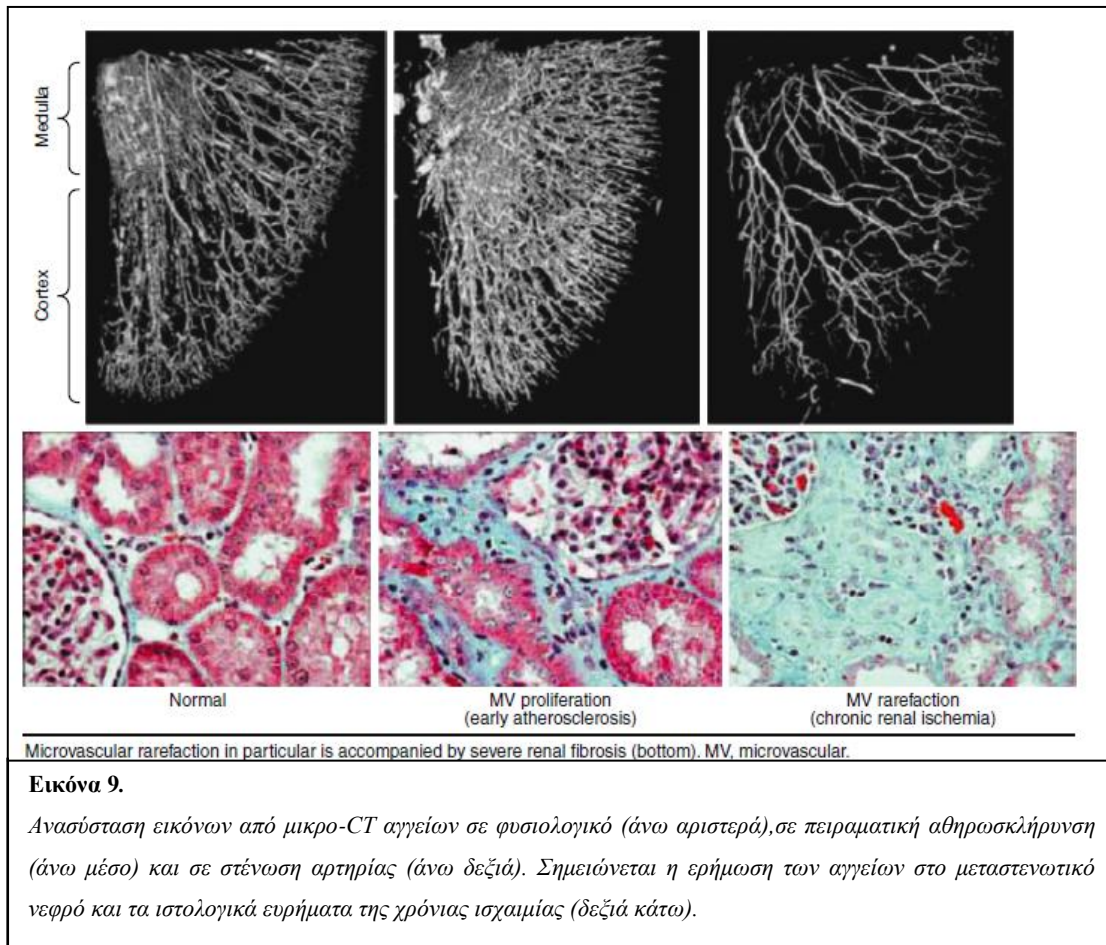
Οι αναστολείς του μετατρεπτικού ενζύμου (αΜΕΑ) και οι αναστολείς των υποδοχέων της Α-Π σε αρκετά πειραματικά μοντέλα φαίνεται να μειώνουν τον πολλαπλασιασμό των νεφρικών κυττάρων και να καταστέλλουν τη διήθηση από μονοπύρηννα κύτταρα, τα οποία πυροδοτούν αύξηση της παραγωγής εξωκυττάριας θεμέλιας ουσίας και προοδευτική νεφροσκλήρυνση.

Αυτές οι παρατηρήσεις υπογραμμίζουν το διπλό ρολό της ΑΠ αφενός μεν στη διατήρηση της σπειραματικής διήθησης αφετέρου όμως στη διαμόρφωση μιας σειράς συμβαμάτων στον παθολογικό καταρράχτη που διέπει την προοδευτική νεφρική βλάβη.

Πρόσφατες πειραματικές μελέτες έδειξαν μια ανεξάρτητη επίδραση της υπερχοληστεριναιμίας στην τροποποίηση της νεφροπαρεγχυματικής βλάβης στην ισχαιμική νεφροπάθεια. Η δίαιτα πλούσια σε χοληστερίνη είναι ένα μοντέλο πρώιμης αθηροσκλήρυνσης, που από μόνη της μεταβάλλει την απάντηση του ενδοθηλίου στην αγγειοδιασταλτική δράση της ακετυλοχολίνης²⁸. Τα επίπεδα της οξειδωμένης LDL είναι αυξάνονται στο μοντέλο αυτό, παράλληλα με διάφορους άλλους δείκτες του οξειδωτικού stress και με ενεργοποίηση του NF-κB (tissue nuclear factor κ light-chain enhancer of activated B-cells), και του transforming growth factor-β (TGF-β). Η επίδραση αυτών των μεταβολών στην πρόκληση της νεφρικής ίνωσης μεγιστοποιείται σε καταστάσεις στένωσης της νεφρικής αρτηρίας. Πολλές από αυτές τις δράσεις μπορούν να μειωθούν πειραματικά με αναστολείς της ενδοθηλίνης, αντιοξειδοτικούς παράγοντες και στατίνες²⁹.

Το ενδοθήλιο είναι τόπος παραγωγής αγγειοδραστικών παραγόντων, όπως το νιτρικό οξείδιο (NO) και η ενδοθηλίνη. Το NO συντίθεται από την L-αργινίνη με την συνθετάση του NO, και συμμετέχει στη ρύθμιση της νεφρικής λειτουργίας αντισταθμίζοντας τις αγγειοσυσπαστικές δράσεις της ΑΠ. Το NO, εκτός από τη δράση στη νεφρική ροή αίματος και την επαναρρόφηση νατρίου, αναστέλλει και την υπερτροφία των λειών μυικών κυττάρων των αγγείων, την υπερτροφία και υπερπλασία των μεσαγγειακών κυττάρων και την παραγωγή της εξωκυτταρίου θεμελίου ουσίας.

Η μειωμένη νεφρική ροή αίματος προκαλεί μειωμένο “shear stress” μετά από τη στένωση, με αποτέλεσμα τη μείωση της παραγωγής του NO. Η μειωμένη παραγωγή NO επιταχύνει την απελευθέρωση ρενίνης και το σχηματισμό ΑΠ στο στενωμένο νεφρό. Έτσι, η δράση του NO είναι μειωμένη στο μεταστενωτικό νεφρό, επιτρέποντας την επικράτηση αγγειοσυσπαστικών ουσιών, όπως η ΑΠ και οι θρομβοξάνες³⁰. Η μειωμένη παραγωγή του NO περιορίζει τις αντιθρομβωτικές του δυνατότητες και την απάντηση στην ιστική βλάβη. Άμεσο επακόλουθο της μειωμένης αιμάτωσης στο στενωμένο νεφρό είναι η προοδευτική ερήμωση των μικρών αγγείων στο φλοιό και στο μυελό με καταστροφή των σωληναρίων (εικόνα 9). Η σπειραματοσκλήρυνση είναι το όψιμο εύρημα και αντιστοιχεί σε σοβαρή απώλεια του GFR. Πειραματικές μελέτες χορήγησης αυτόλογων προγονικών ενδοθηλιακών κυττάρων στη νεφρική αρτηρία έδειξαν ότι, σε μερικές περιπτώσεις, μπορεί να αποκατασταθεί η αγγειακή λειτουργία και ο GFR³¹ γεγονός που υποδηλώνει ότι είναι δυνατόν να συμβεί αγγειογένεση στην αγγειακή κοίτη των νεφρών.



Εικόνα 9.

Αναστάση εικόνων από μικρο-CT αγγείων σε φυσιολογικό (άνω αριστερά), σε πειραματική αθηρωσκλήρυνση (άνω μέσο) και σε στένωση αρτηρίας (άνω δεξιά). Σημειώνεται η ερήμωση των αγγείων στο μεταστενωτικό νεφρό και τα ιστολογικά ευρήματα της χρόνιας ισχαιμίας (δεξιά κάτω).

Σε αντίθεση με το NO, η ενδοθηλίνη (ET) έχει ισχυρή και μακροχρόνια αγγειοσυσπαστική δράση. Παράγεται και απελευθερώνεται από τα ενδοθηλιακά κύτταρα και η παραγωγή της αυξάνεται μετά από τη διέγερση των νεφρικών ενδοθηλιακών κυττάρων από διάφορες ουσίες, όπως η θρομβίνη και οι κυτοκίνες TGF- β , ιντερλευκίνη-1 και TNF. Πρέπει να τονιστεί ότι η νεφρική ισχαιμία είναι ισχυρό ερέθισμα για την έκφραση του γονιδίου της ET-1 στο νεφρό, και την παρατεταμένη παραγωγή ET1, ακόμα και μέρες μετά την άρση της ισχαιμίας.

Οι νεφροί αποτελούν εύφορο ιστό για την παραγωγή *προσταγλαδινών*, που είναι παράγωγα της κυκλοξυγενάσης του αραχινοδικού οξέος. Αυτοί οι μεσολαβητές παράγονται στα αρτηρίδια, τις αρτηρίες και τα σπειράματα του φλοιού, και παίζουν σημαντικό ρόλο στη διατήρηση της αιματικής ροής και διήθησης, ειδικά σε καταστάσεις με αυξημένη παραγωγή AII.

Κατά τη διάρκεια ιστικής υποαίματωσης και ισχαιμίας παρατηρείται αυξημένη παραγωγή προστακυκλίνης PGI-2 και προσταγλαδίνης E2, που παίζουν προστατευτικό ρόλο σε μερικούς τύπους υποξικής βλάβης. Σε αντίθεση με τις παραπάνω, η θρομβοξάνη A2 (TXA2) είναι μια αγγειοσυσπαστική προσταγλαδίνη, που μειώνει το GFR μειώνοντας τη νεφρική ροή πλάσματος και μπορεί έτσι να επιταχύνει τη νεφρική βλάβη. Η παραγωγή της διεγείρεται από την AII και από ελεύθερες ρίζες, και τροποποιεί τη

δράση της AII πάνω στην αγγειακή διαπερατότητα, συμβάλλοντας, πιθανά με τον τρόπο αυτό, στην αλλαγή της σύστασης της διάμεσης θεμελίου ουσίας. Σε μερικά πειραματικά μοντέλα, ο αποκλεισμός των υποδοχέων της TXA2 μειώνει τη βαρύτητα της ισχαιμικής ιστικής βλάβης, συμπεριλαμβανομένης και της οξείας ισχαιμικής βλάβης.

Με τον όρο *οξειδωτικό stress* ορίζουμε μια ανισορροπία υπέρ του συστήματος σχηματισμού ριζών οξυγόνου έναντι του συστήματος αποδόμησης των ριζών. Αυτή η διεργασία αυξάνει την τοξικότητα των ριζών οξυγόνου, που με την σειρά τους επάγουν το σχηματισμό αγγειοδραστικών μεσολαβητών όπως η ET-1, τα λευκοτριενία, οι προσταγλανδίνες F2a και οι ισοπροστάνες που αποτελούν παράγωγα υπεροξειδωμένων λιπιδίων.

Αυτοί οι μεσολαβητές προκαλούν νεφρική αγγειοσύσπαση, με αποτέλεσμα τη μεταβολή της πειραματικής διήθησης. Οι ρίζες οξυγόνου - από μόνες τους - μεγιστοποιούν τη νεφρική ισχαιμική βλάβη, λόγω της οξείδωσης των λιπιδίων των κυτταρικών μεμβρανών και των μεμβρανών των οργανιδίων. Επίσης, διαταράσσουν τη δομική ακεραιότητα, την ικανότητα μεταφοράς και την παραγωγή ενέργειας των κυττάρων (κυρίως του εγγύς σωληναρίου).

Ο *TGF-β* ανήκει στην οικογένεια των πολυπεπτιδίων που ρυθμίζουν την φυσιολογική κυτταρική ανάπτυξη, την εξέλιξη και την ιστική αναμόρφωση μετά από μια βλάβη³². Ο *TGF-β* είναι ένας σημαντικός ινωτικός παράγοντας που τροποποιεί την εξωκυττάρια παραγωγή θεμελίου ουσίας (matrix) από τα πειραματικά και εξωπειραματικά μεσενχυματικά κύτταρα. Αυτές οι δράσεις τροποποιούν την ιστική επούλωση και την εξέλιξη της νεφρικής ανεπάρκειας. Είναι ένας σημαντικός παράγοντας για την ιστική επιδιόρθωση μετά από οποιανδήποτε βλάβη, συμπεριλαμβανομένης και της ισχαιμικής, συμμετέχοντας στην αποκατάσταση της εξωκυττάριας ουσίας της βασικής μεμβράνης του εγγύς σωληναρίου. Η ενεργοποίηση των AT1 υποδοχέων διεγείρει την παραγωγή *TGF-β*, αυξάνοντας έτσι την εναπόθεση κολλαγόνου τύπου IV. Ο *TGF-β* δρά συνεργικά με την ενδοθηλίνη και αλληλεπιδρά με τον αυξητικό παράγοντα αιμοπεταλίων (PDGF), την ιντερλευκίνη-1 και τον αυξητικό παράγοντα ινοβλαστών στην προοδευτική διάμεση ίνωση.

Πολλοί ερευνητές προτείνουν ότι σε διάφορες μορφές νεφρικής ίνωσης υπάρχει αυξημένη δραστηριότητα του *TGF-β*, που οφείλεται σε αδυναμία καταστολής του μετά από την επιδιόρθωση της αρχικής βλάβης³³. Σε πειραματικά μοντέλα στένωσης νεφρικής αρτηρίας υπάρχει αυξημένη δραστηριότητα του *TGF-β*, η οποία μεγιστοποιείται παρουσία υπερχοληστερολαιμίας²⁹.

Αν και ο ολικός κορεσμός οξυγόνου διατηρείται στον μεταστενωμένο νεφρό, είναι αναπόφευκτο τοπικές περιοχές, εντός του νεφρού, να είναι εκτεθειμένες σε διαλείπουσα ή επαναλαμβανομένη ισχαιμία. Το ενδεχόμενο επαναλαμβανόμενες οξείες νεφρικές βλάβες να προκαλούν μακροχρόνια ανεπανόρθωτη ίνωση έχει δειχτεί και σε μελέτες με επαναλαμβανόμενες οξείες εκθέσεις σε πρωτεΐνες της αίμης³⁴. Το χαρακτηριστικό της οξείας ισχαιμίας είναι η απότομη μείωση του ενδοκυττάριας ATP, που επιτρέπει τη συσσώρευση ενδοκυττάριας ασβεστίου, την ενεργοποίηση των φωσφολιπασών και τη δημιουργία ελευθέρων ριζών οξυγόνου.

Η ιστική ισχαιμία φαίνεται να είναι ο κοινός παρανομαστής σε πολλούς τύπους διαμεσοσωληναριακής βλάβης³⁵. Αυτή η βλάβη συχνά συνοδεύεται με διάμεση φλεγμονή, ενεργοποίηση ινοβλαστών και πρωτεϊνών του θερμικού σοκ (heat shock proteins). Με την διάσπαση του σωληναριακού επιθηλίου μεταβάλλεται το αντιγονικό προφίλ αυτών των κυττάρων, με αποτέλεσμα την έναρξη μιας κυτταρικής ανοσολογικής απάντησης με διήθηση από Β και Τ λεμφοκύτταρα και μακροφάγα.

Όπως σημειώνεται παραπάνω, η διαμεσοσωληναριακή βλάβη οδηγεί σε αύξηση της παραγωγής του TGF-β, της έκφρασης του αναστολέα του πλασμινογόνου-1 (PAI-1), του ιστικού αναστολέα της μεταλλοπρωτεϊνάσης-1 (TIMP-1), της α1 αλύσου του κολλαγόνου-IV και της φιμπρονεκτίνης EIIA, με αποτέλεσμα την αύξηση της παραγωγής της εξωκυτταρίου ουσίας.

Συμπερασματικά, πολλοί από τους παραπάνω μηχανισμούς αλληλοεπιδρούν μεταξύ τους. Λαμβάνοντας υπόψιν όλους αυτούς τους μηχανισμούς, ο νεφρός υπόκειται σε ένα ευρύ φάσμα από αγγειοδραστικούς και φλεγμονώδους μεσολαβητές όταν διαταράσσεται η αιματική ροή και η πίεση διήθησης. Αυτές οι διαταραχές φαίνεται να ενεργοποιούν διάφορους ινωτικούς και τοπικά καταστροφικούς μηχανισμούς, που οδηγούν σε ανεπανόρθωτη παρεγχυματική βλάβη εντός του νεφρού.

2.8 Τα αποτελέσματα της αποκατάστασης της νεφρικής ροής αίματος

Η αποκατάσταση της νεφρικής αιμάτωσης μπορεί να επιτρέψει την ανάκτηση της νεφρικής λειτουργίας, όταν οι βλάβες παραμένουν ακόμα αναστρέψιμες. Από ένα σημείο και μετά οι φλεγμονώδεις και ινωτικοί μηχανισμοί φαίνεται να μην υποχωρούν μετά από τη θεραπεία επαναιμάτωσης.

2.8.1 Νεφρική βλάβη επαναιμάτωσης

Η πορεία της ανάρρωσης μετά από την αποκατάσταση της αιματικής ροής σε ένα υποαιματούμενο νεφρό εξαρτάται από τη διάρκεια της βλάβης και από την επιτυχή επαναιμάτωση³⁶.

Παραδόξως, μερικοί ιστοί που υπόκεινται σε ισχαιμία υφίστανται μορφολογικές και λειτουργικές διαταραχές, οι οποίες επιδεινώνονται κατά την φάση επαναιμάτωσης. Πιθανολογείται ότι η ενδοθηλιακή βλάβη και τα ενεργοποιημένα λεμφοκύτταρα αποφράσουν τον αυλό των άπω τριχοειδών μετά από την αποκατάσταση της νεφρικής αιμάτωσης, συμβάλλοντας έτσι στο λεγόμενο φαινόμενο μη επαναιμάτωσης (no-reflow).

Σε πειραματικές μελέτες, η βλάβη επαναιμάτωσης φαίνεται να σχετίζεται με μεγαλύτερο βαθμό οξειδωτικού stress και με περίσσεια PGF2α, ισοπροστανών, ελεύθερων ριζών οξυγόνου και -ειδικά- με έλλειψη νιτρικού οξειδίου (NO). Ως εκ τούτου, οι αντιοξειδωτικοί παράγοντες και οι scavengers των ενεργών ριζών οξυγόνου βελτιώνουν την έκβαση της πειραματικής επαναιμάτωσης.

Σε μοντέλα ισχαιμίας - επαναιμάτωσης οι βλάβες είναι πιο έντονες στο εγγύς σωληνάριο, με τοπική νέκρωση και απόφραξη του αυλού των σωληναρίων, όπως συμβαίνει και στην οξεία σωληναριακή

νέκρωση. Η ΑΠ φαίνεται να συμμετέχει σε μερικές από αυτές τις μεταβολές, καθώς η ενεργοποίηση των ΑΤ1 υποδοχέων επιδεινώνει τα φαινόμενα μη επαναιμάτωσης στον μετισταμικό νεφρό³⁷.

Εντός του νεφρού προεξέχει η τοπική ανισορροπία παραγωγής νιτρικού οξειδίου, που οδηγεί στην επιτάχυνση της βλάβης επαναιμάτωσης και την έναρξη της υπεροξειδωσής των λιπιδίων. Η συστηματική χορήγηση πηγών ΝΟ πριν την επαναιμάτωση βελτιώνει την νεφρική λειτουργία και αμβλύνει την τοπική φλεγμονή σε ορισμένες περιπτώσεις³⁸.

3. Επιδημιολογία της στένωσης της νεφρικής αρτηρίας και της ΝΑΥ

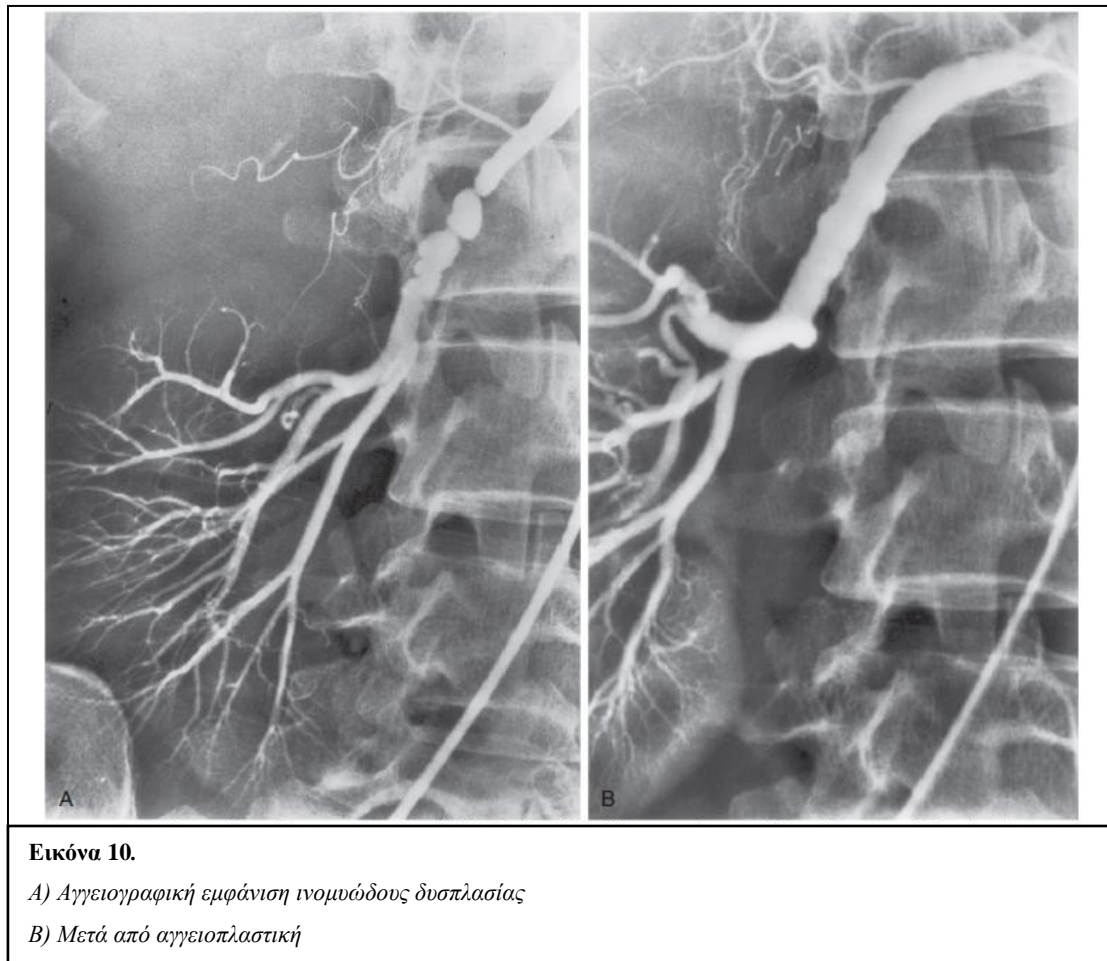
Το σύνδρομο της ΝΑΥ μπορεί να προκληθεί από ένα ευρύ φάσμα βλαβών της νεφρικής αρτηρίας, οι οποίες επηρεάζουν τη νεφρική ροή αίματος. Μερικά παραδείγματα αυτών των βλαβών που προκαλούν ισχαιμία στον νεφρό περιγράφονται στον Πίνακα 1 πιο πάνω

Η πλειονότητα των βλαβών οφείλεται είτε σε ινομώδη νόσο, είτε σε στένωση της νεφρικής αρτηρίας από αθηροσκλήρυνση (ΑΣΝΑ). Η συχνότητα σε ασθενείς με ηπίου έως μετρίου βαθμού ΑΥ κυμαίνεται μεταξύ 0,6 % και 3%, ενώ σε ασθενείς με ανθεκτική ΑΥ μπορεί να ξεπερνά το 20%³⁹.

Η *ινομώδης δυσπλασία* (ΙΜΔ) είναι μια μη φλεγμονώδης, μη αθηρωματική διαταραχή, που προκαλεί στένωση της νεφρικής αρτηρίας. Συχνότερα προσβάλεται η νεφρική αρτηρία και η έσω καρωτίδα. Αναφέρονται τρεις παθολογοανατομικές μορφές της νόσου. Η πιο συχνή είναι του μέσου χιτώνα (95%), ενώ η ινοπλασία του έσω χιτώνα και η περί τον ορογόνο είναι σπάνιες.

Αναφορές από αγγειογραφίες σε δότες νεφρού δείχνουν ότι 3% έως 5% από αυτούς μπορεί να έχουν βλάβη στη νεφρική αρτηρία. Συνήθως πρόκειται για νέα άτομα, με φυσιολογική νεφρική ροή αίματος και φυσιολογική αρτηριακή πίεση⁴⁰. Μερικές από τις βλάβες αυτές προκαλούν ΝΑΥ, ενώ είναι πιθανή η πρόκληση διαχωρισμού ή και η εξέλιξη των βλαβών αυτών. Το κάπνισμα αποτελεί παράγοντα κινδύνου για την εξέλιξη της νόσου. Η νόσος προσβάλλει, κυρίως, νέες γυναίκες και πιο συχνά τη δεξιά νεφρική αρτηρία⁴¹.

Η ΙΜΔ έχει εμφάνιση «δίκην κομπολογιού» στην αγγειογραφία, όπως φαίνεται στην εικόνα 10. Κλασσικά οι βλάβες εντοπίζονται μακριά από την έκφυση της νεφρικής αρτηρίας, συχνά στο μεσαίο τμήμα της. Συνήθως, δεν προκαλούν απώλεια της νεφρικής λειτουργίας. Σε επεμβατικές μελέτες επαναιμάτωσης η συχνότητα της ινομώδους δυσπλασίας υπολογίζεται περίπου στο 16%⁴².



Εικόνα 10.

A) Αγγειογραφική εμφάνιση ινομωδους δυσπλασίας

B) Μετά από αγγειοπλαστική

Η πιο συχνή αιτία στένωσης της νεφρικής αρτηρίας είναι η **αθηροσκλήρυνση**. Συνήθως, οι ασθενείς με αθηρωματική στένωση νεφρικής αρτηρίας (ΑΣΝΑ) έχουν βλάβες και σε άλλα αγγεία, όπως τις στεφανιαίες και τις περιφερικές αρτηρίες κάτω άκρων.

Σε έρευνες, στο γενικό πληθυσμό, αναγνωρίζεται τυχαία ΑΣΝΑ (μεγαλύτερη από 60% με κριτήρια Doppler) στο 6,8% των ασθενών με ηλικία άνω των 65 χρονών⁴³. Μελέτες σε ασθενείς που υποβλήθηκαν σε στεφανιογραφία δείχνουν ότι το 14 - 29% των ασθενών έπασχαν από ΣΝΑ, με κριτήριο στένωσης του αυλού πάνω από 50%^{4,44,45}. Ασθενείς με περιφερική αγγειακή νόσο κάτω άκρων που υποβλήθηκαν σε αορτογραφία φαίνεται ότι πάσχουν από κάποιου βαθμού ΣΝΑ σε ποσοστό 30% έως 50%.

Στον πίνακα 2 συνοψίζονται οι μελέτες με συνύπαρξη ΑΣΝΑ και βλάβες σε άλλα αγγειακά δένδρα.

Συγγραφέας	Αριθμος Ασθενών	ΑΣΝΑ >50%
Στεφανιαία νόσος		
Vetrovec et al	76	22 (29%)

Συγγραφέας	Αριθμός Ασθενών	ΑΣΝΑ >50%
Harding et al	817	164 (20%)
Rihal et al	297	57 (19.2%)
Buller et al	837	149 (14.3 %)
Περιφερική αγγειακή νόσος		
Choudhri et al	100	42 (42%)
Wilms et al	100	22 (22%)
Olin et al	318	122 (38%)
Salmon et al	374	52 (14%)
<p>Πίνακας 2. <i>Επιπολασμός ΑΣΝΑ σε ασθενείς με στεφανιαία νόσο ή περιφερική αγγειακή νόσο επιβεβαιωμένη αγγειογραφικά.</i></p>		

Η συχνότητα της ΑΣΝΑ αυξάνεται με την ηλικία και την παρουσία παραγόντων κινδύνου για αθηροσκλήρυνση, όπως το κάπνισμα, η υπερλιπιδαιμία και η ΑΥ. Η πιθανότητα ύπαρξης υψηλού βαθμού στένωσης σε υπερτασικούς ασθενείς με αζωθαιμία αυξάνεται από 3,2% στην 6^η δεκαετία σε πάνω από 25% στην 8^η δεκαετία της ζωής⁴⁶. Μελέτες σε γενικό πληθυσμό στις ΗΠΑ δείχνουν ότι το 70% των ηλικιωμένων ασθενών με ΑΣΝΑ άνω του 60% έχουν κλινικές εκδηλώσεις καρδιαγγειακής νόσου⁴⁷.

Ο επιπολασμός της νόσου αυξάνεται όσο αυξάνεται ο μέσος όρος επιβίωσης του πληθυσμού. Αυτά επιβεβαιώνονται και από παλαιότερες παρατηρήσεις από νεκροτομικές μελέτες. Ασθενείς που απεβίωσαν από καρδιαγγειακή νόσο παρουσίασαν κάποιου βαθμού ΑΣΝΑ κατά τη νεκροψία, υπογραμμίζοντας το γεγονός ότι μερικές στενώσεις παραμένουν αδιάγνωστες για πολλά χρόνια.

Η πιο συχνή εντόπιση της αθηρωματικής νόσου είναι στην έκφυση της νεφρικής αρτηρίας και συχνά αποτελεί επέκταση μιας αορτικής πλάκας εντός του αυλού της νεφρικής αρτηρίας. Θα πρέπει να τονιστεί ότι η στένωση της νεφρικής αρτηρίας από αθηρωμάτωση σχετίζεται άμεσα με προϋπάρχουσα ΑΥ, υπερλιπιδαιμία, διαβήτη και νεφρική δυσλειτουργία^{4,44}.

3.1. Κλινικά ευρήματα της νεφραγγειακής ΑΥ

Πολλές παθολογικές καταστάσεις προκαλούν ΝΑΥ, με πιο συχνές την ΙΜΔ και την αθηρωμάτωση. Η ΙΜΔ σπάνια προκαλεί απώλεια νεφρικής λειτουργίας, αν και έχει περιγραφεί - κυρίως σε καπνιστές. Εμφανίζεται με ΑΥ σε νεαρή ηλικία, μεταξύ 30 και 50 ετών, ενώ, περιστασιακά, μπορεί να εμφανιστεί σαν ΑΥ στην κύηση. Πολλές από αυτές τις βλάβες απαντούν πολύ καλά στη διαδερμική αγγειοπλαστική⁴⁸.

Αντίθετα, η ΑΣΝΑ συχνά συνοδεύεται με μειωμένη σπειραματική διήθηση³. Η ΑΥ είναι σοβαρού βαθμού και συνοδεύεται με υπερτροφία αριστεράς κοιλίας μεγάλη διακύμανση και απώλεια του κερκαδιανού ρυθμού της πίεσης⁴⁹. Μια μελέτη σε γενικό πληθυσμό με 870 άτομα άνω των 65 ετών, έδειξε ότι ασθενείς με ΑΣΝΑ είχαν 2-3 φορές αυξημένο κίνδυνο για καρδιοαγγειακό συμβάν τα επόμενα 2 χρόνια⁵⁰.

3.2. Κλινικά ευρήματα στένωσης της νεφρικής αρτηρίας

Οι εκδηλώσεις της ΣΝΑ είναι ποικίλες, με ένα ευρύ φάσμα από τυχαία ευρήματα - που αναγνωρίζονται κατά την διάρκεια απεικονιστικού ελέγχου για άλλο λόγο - έως και την προχωρημένη νεφρική ανεπάρκεια, που χρήζει εξωνεφρικής κάθαρσης. Μερικά από τα σύνδρομα που σχετίζονται με την ύπαρξη ΝΑΥ περιγράφονται στον πίνακα 3.

Πίνακας 3
<i>Κλινικά ευρήματα ασθενών με ΝΑΥ - σύνδρομα σχετιζόμενα με ΝΑΥ</i>
Έναρξη ΑΥ σε ηλικία <30 ή >50 ετών
Απροσδόκιτη επιδείνωση προηγούμενα ρυθμιζόμενης ιδιοπαθούς ΑΥ
Επιδείνωση νεφρικής λειτουργίας κατά τη θεραπεία ιδιοπαθούς ΑΥ
Οξεία νεφρική βλάβη κατά την διάρκεια θεραπείας της ΑΥ
Αιφνίδιο πνευμονικό οίδημα
Προοδευτική νεφρική ανεπάρκεια
Ανθεκτική συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια

Στον πίνακα 4 περιγράφονται τα κλινικά ευρήματα των ασθενών με ιδιοπαθή ΑΥ, σε σύγκριση με αυτούς που πάσχουν από ΝΑΥ. Μερικά από αυτά, όπως πρόσφατη έναρξη ΑΥ, ευρήματα από τη βυθοσκόπηση και υποκαλιαιμία είναι πιο συχνά στους ασθενείς με ΝΑΥ από ό,τι σε αυτούς με ιδιοπαθή ΑΥ, αλλά έχουν περιορισμένη προγνωστική αξία.

Πίνακας 4	<i>Κλινικά ευρήματα ασθενών με ΝΑΥ</i>	
	Ιδιοπαθής ΑΥ	ΝΑΥ
Κλινικά ευρήματα	(%)	(%)
Διάρκεια ΑΥ < 1 έτος	12	24
Έναρξη ΑΥ >50 ετών	9	15
Οικογενειακό ιστορικό ΑΥ	71	46
Υπερτασική αμφιβληστροειδοπάθεια 3 ^{ου} ή 4 ^{ου} βαθμού (βάσει των Keith, Wagener και Barker)	7	15

Φύσημα επιγαστρίου	9	46
Ουρία ορού >40mg/dl	8	16
K ορού <3,4 mEq/L	8	16
Κύλινδροι στο ίζημα ούρων	9	20
Λευκωματουρία	32	46

Εάν η αγγειακή βλάβη εξελιχθεί σε αιμοδυναμικά σημαντική στένωση, μπορεί να προκαλέσει αιφνίδια και σοβαρή αύξηση της αρτηριακής πίεσης, να συσχετίζεται με πολυιδιψία, υπονατρίαμια και ευρήματα από το κεντρικό νευρικό σύστημα⁵¹. Αυτό, συνήθως, συμβαίνει στην περιπτώση οξέος νεφραγγειακού συμβάματος, όπως σε αιφνίδια απόφραξη της νεφρικής αρτηρίας ή κλάδων αυτής.

Πολύ συχνά η ΑΣΝΑ εμφανίζεται σαν *επιδείνωση προϋπάρχουσας ΑΥ*, πιθανά με συνοδό ήπια αύξηση της κρεατινίνης ορού. Εφόσον ο επιπολασμός της ΑΥ και της αθηροσκλήρυνσης αυξάνεται με την ηλικία, αυτή η διαταραχή πρέπει να λαμβάνεται υπόψιν σε ασθενείς - ειδικά στους ηλικιωμένους - με επιδεινούμενη ΑΥ. Μερικά από τα πιο εντυπωσιακά παραδείγματα νεφραγγειακής ΑΥ είναι σε ηλικιωμένα άτομα, με πρωτύτερη πολύ καλή ρύθμιση της ΑΥ, αιφνίδια αύξηση της συστολικής πίεσης και βλάβη στα όργανα στόχους, όπως εγκεφαλικό επεισόδιο. Από αυτή την άποψη, μελέτες από κέντρα παραπομπής ΑΥ στην Ολλανδία είναι χαρακτηριστικές⁴². Από τους 477 ασθενείς που υποβλήθηκαν σε λεπτομερή έλεγχο και εκτίμηση για στένωση νεφρικής αρτηρίας λόγω ανθεκτικής ΑΥ, στους 107 (22.4%) διαγνώστηκε νεφραγγειακή νόσος (με >50% στένωση στην αγγειογραφία). Τα κλινικά ευρήματα πρόβλεψης ύπαρξης ΑΣΝΑ ήταν η προχωρημένη ηλικία, η πρόσφατη επιδείνωση ΑΥ, ύπαρξη αγγειακής νόσου σε άλλο σημείο (π.χ. διαλλείπουσα χωλότητα), το φύσημα επιγαστρίου και η αυξημένη κρεατινίνη ορού.

Πολύ συχνά, τίθεται υποψία για ΑΣΝΑ μετά από *επιδείνωση της νεφρικής λειτουργίας με τη χορήγηση αντιυπερτασικής θεραπείας*. Η νεφρική ροή αίματος και η πίεση διήθησης μειώνεται μετά τη στένωση. Αυτή η πτώση της πίεσης μεγιστοποιείται με τη μείωση της συστηματικής πίεσης από κάθε κατηγορία αντιυπερτασικού φαρμάκου.

Η μείωση του GFR με την αντιυπερτασική θεραπεία είναι πιο συχνή με τη λήψη των αΜΕΑ και των αναστολέων των υποδοχέων της αγγειοτασίνης II. Η αιφνίδια αύξηση της κρεατινίνης ορού μετά τη λήψη αυτών των φαρμάκων οφείλεται σε μείωση της σπειραματικής πίεσης διήθησης, λόγω της αγγειοδιαστολής του απαγωγού αρτηριδίου από την αγγειοτασίνη II. Η νεφρική ροή αίματος αυξάνεται σε αυτή την κατάσταση αλλά σε βάρος της σπειραματικής διήθησης. Αυτή η «λειτουργική» μείωση του GFR είναι αναστρέψιμη εάν αναγνωριστεί εγκαίρως.

Εάν αυξηθεί η κρεατινίνη ορού μετά τη χορήγηση φαρμάκων που αναστέλλουν τον άξονα, η πιθανότητα στένωσης της νεφρικής αρτηρίας είναι υψηλή και άρα χρειάζεται επιπρόσθετος διαγνωστικός έλεγχος⁵².

Η αύξηση της κρεατινίνης ορού συμβαίνει, κυρίως, στην περίπτωση που η ολική νεφρική μάζα είναι επηρεασμένη, όπως στην αμφοτερόπλευρη στένωση νεφρικής αρτηρίας ή σε στένωση σε μονήρη λειτουργικά νεφρό.

Ένα ακόμη σύνδρομο που μπορεί να σχετίζεται με ΣΝΑ είναι η ταχέως εξελισσόμενη κυκλοφορική συμφόρηση, το λεγόμενο *αιφνίδιο (flash) πνευμονικό οίδημα*.⁵³ Αυτό, συνήθως, συμβαίνει σε ασθενείς με ΑΥ και σχετικά καλή λειτουργικότητα αριστεράς κοιλίας. Σε μερικές περιπτώσεις η υποκείμενη αγγειακή νόσος ευνοεί την κατακράτηση υγρών και την ανθεκτικότητα στα διουρητικά. Με την αιφνίδια αύξηση της ΑΠ σε συνθήκες υπερογκαιμίας, επηρεάζεται έντονα η λειτουργικότητα της καρδιάς (διαστολική δυσλειτουργία) και ακολουθεί οξύ πνευμονικό οίδημα. Τα επεισόδια εμφανίζονται με αιφνίδια έναρξη και λύση.

Ασθενείς που είναι *ανθεκτικοί στη θεραπεία της συμφορητικής καρδιακής ανεπάρκειας*, συχνά χωρίς αυξημένη αρτηριακή πίεση, μπορεί να υποκρύπτουν μια αδιάγνωστη ΑΣΝΑ. Η διόρθωση της νεφρικής ροής αίματος σε αυτούς τους ασθενείς βελτιώνει τη ρύθμιση του όγκου και την δράση των διουρητικών, με χαμηλό κίνδυνο αζωθαιμίας κατά τη διάρκεια της θεραπείας⁵⁴.

Παρόμοια αλληλουχία γεγονότων συμβαίνει σε *στηθάγχη crescendo*, με κατά τα άλλα σταθερή στεφανιαία νόσο⁵⁵. Με τη διόρθωση της στένωσης προλαμβάνεται η επανεμφάνιση αυτών των επεισοδίων^{56,57}.

Μια άλλη κλινική εμφάνιση της ΣΝΑ είναι η *προχωρημένη νεφρική ανεπάρκεια*, ακόμα και σε τελικό στάδιο. Αυτή η κατάσταση ονομάζεται ισχαιμική νεφροπάθεια ή αζωθαιμική νεφραγγειακή νόσος⁵⁸.

Μερικοί εκτιμούν ότι μεταξύ 12% και 14% των ασθενών που βρίσκονται σε τελικό στάδιο νεφρικής ανεπάρκειας, χωρίς άλλη εμφανή αιτία νεφρικής νόσου, μπορεί να πάσχουν από αδιάγνωστη, αμφοτερόπλευρη στένωση νεφρικής αρτηρίας⁵⁹.

Με βάση μια έρευνα με CT αγγειογραφία σε 49 από τους 80 ασθενείς με τελικό στάδιο χρόνιας νεφρικής νόσου, που άρχισαν υποκατάσταση νεφρικής λειτουργίας με αιμοκάθαρση, το 40% (20 ασθενείς) έπασχαν από ΑΣΝΑ (με >50% στένωση), ενώ 8 από αυτούς (το 16% του συνολικού πληθυσμού της μελέτης) είχαν αμφοτερόπλευρη νόσο. Λαμβάνοντας υπόψη ότι αυτές οι βλάβες ήταν η πρωτοπαθής αιτία του τελικού σταδίου χρόνιας νεφρικής νόσου (ΤΣΧΝΝ), οι συγγραφείς προτείνουν ότι πάνω από το 27% των νέων ασθενών με ΤΣΧΝΝ μπορεί να έχουν χάσει τη νεφρική λειτουργία λόγω αυτών των βλαβών⁶⁰.

Μια πιο επιφυλακτική ανασκόπηση προέρχεται από τα στοιχεία της United States Renal Data Systems (USRDS), που δείχνουν ότι σε ασθενείς με ηλικία πάνω από 67 ετών, που άρχισαν αιμοκάθαρση, η παρουσία νεφραγγειακής νόσου κυμαίνεται μεταξύ 7.1% και 11.1%, αν και μόνο στο 5% των ασθενών αυτών η νεφρική ανεπάρκεια αποδόθηκε εξ' αρχής σε στένωση της νεφρικής αρτηρίας⁶¹.

Η επίπτωση της ισχαιμικής νεφροπάθειας σαν αιτία ΤΣΧΝΝ υπολογίζεται από 1.4% σε νέες περιπτώσεις (το 1991) έως και 2.1% (το 1997). Πολυπαραγοντικές αναλύσεις δείχνουν ότι οι άνδρες και η

προχωρημένη ηλικία σχετίζονται θετικά με την επίπτωση της νόσου, ενώ η Αφροαμερικανική και Ασιατική φυλή αρνητικά⁶².

Μόνο οι ασθενείς στους οποίους η αγγειακή βλάβη έχει επηρεάσει την ολική νεφρική μάζα είναι επιρρεπείς να αναπτύξουν απώλεια της νεφρικής λειτουργίας. Ο ρόλος της αγγειακής βλάβης - που ευθύνεται για την απώλεια της νεφρικής λειτουργίας - εκτιμάται εκ των υστέρων, όταν με την επιτυχή αποκατάσταση της στένωσης βελτιώνεται η νεφρική λειτουργία. Δυστυχώς, όμως, αυτό δε συμβαίνει συχνά¹.

Πολλοί ασθενείς με προχωρημένη νεφρική δυσλειτουργία έχουν υψηλή συν-νοσηρότητα με καρδιαγγειακή νόσο και συχνά διάμεση νεφρική βλάβη στη βιοψία νεφρού^{63,64}.

Πρόσφατες προοπτικές μελέτες, που εξέτασαν την επιβράδυνση της απώλειας της νεφρικής λειτουργίας μετά από διόρθωση της στένωσης με επεμβατικό τρόπο, δεν απέδειξαν βελτίωση στο άμεσο μέλλον^{65,66}. Το πιθανό όφελος της επαναιμάτωσης αναφορικά με τη βελτίωση της νεφρικής λειτουργίας - ή τουλάχιστον στη σταθεροποίησή της - είναι μεγαλύτερο όταν η κρεατινίνη είναι μικρότερη από 3mg/dl, και έτσι η διάγνωση της ισχαιμικής νεφροπάθειας θα πρέπει να γίνεται στα αρχικά στάδια.

Σοβαρού βαθμού στένωση νεφρικής αρτηρίας μπορεί να συνοδεύεται με *λευκωματουρία*, ορισμένες φορές σε επίπεδα νεφρωσικού συνδρόμου^{67,68,69}. Η λευκωματουρία βελτιώνεται η και εξαφανίζεται μετά από επιτυχή διόρθωση της στένωσης⁷⁰.

Οι κλινικές εκδηλώσεις και η πρόγνωση διαφέρουν εάν η αγγειακή βλάβη είναι ετερόπλευρη η αμφοτερόπλευρη, ή έχει προσβληθεί η συνολική λειτουργική νεφρική μάζα. Για τα ίδια επίπεδα αρχικής αρτηριακής πίεσης, η πτώση μετά την επαναιμάτωση είναι μεγαλύτερη στην αμφοτερόπλευρη νόσο έναντι της μονόπλευρης⁷¹.

Πολλοί ασθενείς με επεισόδια πνευμονικού οιδήματος έχουν αμφοτερόπλευρη νόσο ή νόσο σε μονήρη νεφρό. Η θνητότητα είναι μεγαλύτερη στους ασθενείς με αμφοτερόπλευρη νόσο, ανεξάρτητα εάν διορθώθηκε η στένωση^{72,73,74}.

Αυτά τα δεδομένα δείχνουν ότι η έκταση και η σοβαρότητα της νεφραγγειακής νόσου αντανακλά την ολική επιβάρυνση των ασθενών από την αθηροσκλήρυνση. Ασθενείς, στους οποίους τυχαία διαγνώστηκε στένωση (>70%) και δεν υποβλήθηκαν σε διόρθωση, είχαν μειωμένη επιβίωση όταν η νόσος ήταν αμφοτερόπλευρη, παρά την καλή ρύθμιση της αρτηριακής πίεσης.

Οι κύριες αιτίες θανάτου αυτών των ασθενών είναι τα καρδιαγγειακά συμβάματα, τα αγγειακά εγκεφαλικά επεισόδια και η συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια.

3.3. Προοδευτική απόφραξη αγγείων

Η αθηροσκλήρυνση είναι μια εξελικτική νόσος. Οι κλινικές εκδηλώσεις της ΑΣΝΑ εξαρτώνται από τη σοβαρότητα και την έκταση της απόφραξης. Οι πιο σοβαρές είναι η νεφρική ανεπάρκεια και το πνευμονικό οίδημα, που σχετίζονται με αμφοτερόπλευρη στένωση ή με στένωση σε μονήρη λειτουργικά

νεφρό. Ως εκ τούτου, η απόφαση για επεμβατική θεραπεία εξαρτάται από την πρόβλεψη και την εκτίμηση της φυσικής εξέλιξης της στένωσης.

Από αναδρομικές μελέτες της δεκαετίας του 1970 και στις αρχές του 1980, που μελέτησαν διαδοχικές αγγειογραφίες νεφρικών αρτηριών, φάνηκε ότι οι αθηρωματικές βλάβες προοδευτικά εξελίσσονται στο 44% έως και 63% των ασθενών κατά τη διάρκεια της παρακολούθησης (από 2 μέχρι 5 χρόνια). Πάνω από το 16% των νεφρικών αρτηριών εξελίσσονται σε πλήρη απόφραξη.

Πιο πρόσφατες προοπτικές μελέτες, που χρησιμοποίησαν διαδοχικές στεφανιογραφίες ή doppler, δείχνουν ότι ο ρυθμός εξέλιξης ήταν μικρότερος. Ο Zierler αναφέρει επιδείνωση της ΑΣΝΑ στο 20% των ασθενών στα 3 χρόνια⁷⁵ με ολική απόφραξη στο 7%. Μια μεταγενέστερη αναφορά από την ίδια ομάδα, στην οποία χρησιμοποίησαν διαφορετικά κριτήρια Doppler, έδειξε υψηλότερα ποσοστά προοδευτικής στένωσης. Επιδείνωση αναγνωρίστηκε στο 31% των ασθενών, αλλά, κυρίως σε αυτούς με σοβαρότερη στένωση (>60%) και με υψηλότερη αρτηριακή πίεση αρχικά. Η ολική απόφραξη ήταν σπάνια (3%)⁷⁶. Τα δεδομένα από μελέτες σε ασθενείς με φαρμακευτική θεραπεία έδειξαν ότι η προοδευτική απόφραξη συμβαίνει σε πάνω από το 16% των περιπτώσεων⁷⁷.

Η νεφρική ατροφία, η μείωση, δηλαδή, του επιμήκη άξονα του νεφρού κατά 1 ή περισσότερα εκατοστά σε υπερηχοτομογράφημα, συμβαίνει στο 20,8% των ασθενών με υψηλού βαθμού στένωση, σε προοπτικές μελέτες⁷⁸.

Προοπτικές μελέτες σε ασθενείς υπό αντιυπερτασική αγωγή έδειξαν ότι, παρά την εμφανή εξέλιξη της αγγειακής βλάβης, οι μεταβολές της νεφρικής λειτουργίας ήταν μικρού βαθμού ή σπάνιες. Μια μελέτη σε 41 ασθενείς υπό αντιυπερτασική αγωγή, με μέσο χρόνο παρακολούθησης 36 μήνες, έδειξε ότι το μέγεθος των νεφρών μειώθηκε στο 35% των ασθενών, ενώ σημαντική αύξηση της κρεατινίνης ορού σημειώθηκε στους 8 (19,5%).

Σε άλλη μελέτη με 160 ασθενείς που διαγνώστηκαν τυχαία με σημαντική (>70%) στένωση της νεφρικής αρτηρίας εξετάστηκαν τα αποτελέσματα της φαρμακευτικής θεραπείας. Η διάρκεια παρακολούθησης ήταν για πολλά χρόνια, πριν και μετά την εισαγωγή των αΜΕΑ στην κλινική πράξη. Ο αριθμός των περιστατικών με ανθεκτική ΑΥ και με προοδευτική νεφρική ανεπάρκεια μειώθηκε από 21% σε 10% στην ομάδα των αΜΕΑ. Τα αποτελέσματα αυτά ενισχύονται και από μακροχρόνιες μελέτες στην Ευρώπη, όπου βλάβες της νεφρικής αρτηρίας - που διαγνώστηκαν τυχαία - δεν συσχετίζονταν με προοδευτική νεφρική ανεπάρκεια, σε μια περίοδο παρακολούθησης 9 ετών⁷⁹.

Αυτά τα δεδομένα ενισχύουν την παρατήρηση ότι πολλές βλάβες της νεφρικής αρτηρίας παραμένουν σταθερές, σε μερικούς ασθενείς, για πολλά χρόνια, χωρίς δυσμενείς κλινικές επιπτώσεις ή εμφανή εξέλιξη⁸⁰.

Πιθανά η αθηρωματική νόσος τα τελευταία χρόνια εξελίσσεται βραδέως λόγω της ευρείας χρήσης των στατινών, της ασπιρίνης, την αποφυγή του καπνίσματος και την καλύτερη ρύθμιση της αρτηριακής πίεσης. Ως εκ τούτου, η επιδείνωση της αγγειακής απόφραξης είναι ένας σημαντικός κλινικός κίνδυνος, αλλά δεν συμβαίνει σε όλους τους ασθενείς.

4. Ο ρόλος της αλλαγής της αντιϋπερτασικής θεραπείας.

Πριν τη δεκαετία του 1980 τα αντιϋπερτασικά φάρμακα ήταν περιορισμένα, προκαλούσαν δυσανεξία λόγω σοβαρών επιπλοκών, άλλα, το σημαντικότερο, δεν είχαν τη δυνατότητα να αναστείλουν το σύστημα ρενίνης-αγγειοτασίνης. Σαν αποτέλεσμα, οι ασθενείς εμφανίζονταν με εικόνα κακοήθους ΑΥ. Σε μερικούς από αυτούς δεν ήταν δυνατόν να ρυθμιστεί υπέρταση με τα τότε διαθέσιμα φάρμακα, οπότε υποβάλλονταν σε επείγουσα αμφοτερόπλευρη νεφρεκτομή, σαν μέτρο επιβίωσης.

Μετά το 1980 αρκετές νέες κατηγορίες αντιϋπερτασικών φαρμάκων ήταν διαθέσιμες, όπως οι αναστολείς των διαύλων ασβεστίου, άλλα και φάρμακα που αναστέλλουν το σύστημα ρενίνης-αγγειοτασίνης, όπως οι ΑΜΕΑ, οι αναστολείς των υποδοχέων της αγγειοτασίνης (ARBs), και – πρόσφατα - οι αναστολείς της ρενίνης, όπως η αλισκιρένη. Η επίδραση αυτών των φαρμάκων στη θεραπεία της ΑΥ ήταν τεράστια. Ανασκοπήσεις φαρμακευτικής θεραπείας για τη ΝΑΥ δείχνουν ότι, σε ασθενείς που ελάμβαναν ΑΜΕΑ, αυξανόταν η πιθανότητα καλής ρύθμισης της ΑΠ από 46% σε 90%³. Πλέον, η επείγουσα αμφοτερόπλευρη νεφρεκτομή για την ρύθμιση της αρτηριακής πίεσης έχει σχεδόν εγκαταληφθεί.

Είναι πιθανό ότι πολλοί ασθενείς με νεφραγγειακή νόσο και ΑΥ σήμερα δεν αναγνωρίζονται, λόγω της ικανοποιητικής ρύθμισης της ΑΠ και της σταθερής νεφρικής λειτουργίας⁴⁵. Αυτό, πλέον, συμβαίνει συχνότερα και σχετίζεται με τη διαδεδομένη χρήση των ΑΜΕΑ και των αναστολέων ARBs στην συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια και τη νεφρική νόσο με λευκωματουρία - ειδικά μετά τη δημοσίευση της μελέτης Heart Outcomes Prevention Evaluation (HOPE study)⁸¹.

Δεν μπορεί να εκτιμηθεί, επί του παρόντος, εάν, με την χρήση των ΜΕΑ και ARBs, καθυστερεί η εμφάνιση της ΝΑΥ στον άνθρωπο, όπως συμβαίνει στα πειραματόζωα.

4.1.Αλλαγή δημογραφικών στοιχείων του πληθυσμού

Οι τελευταίες δεκαετίες χαρακτηρίζονται από μακροζωία σε πολλές δυτικές χώρες. Αυτό είναι αποτέλεσμα πολλών παραγόντων, όπως η μειωμένη θνητότητα που οφείλεται σε αγγειακά εγκεφαλικά και καρδιαγγειακά συμβάματα. Ο πληθυσμός των ηλικιωμένων >65 χρονών αυξάνεται στις ΗΠΑ. Επακόλουθο της χαμηλής θνητότητας από τα παραπάνω είναι η καθυστερημένη εμφάνιση μεταξύ άλλων και της αγγειακής νόσου της αορτής και του νεφρού. Σαν αποτέλεσμα, οι κλινικές εκδηλώσεις της ΑΣΝΑ εμφανίζονται σε ηλικιωμένα άτομα, συχνά με άλλες συνοδές καταστάσεις. Σειρές από επεμβάσεις στη νεφρική αρτηρία περιλαμβάνουν, πλέον, ασθενείς με μέσο όρο ηλικίας μεταξύ 68 και 71 ετών, ενώ την προηγούμενη δεκαετία ήταν μεταξύ 61 και 63^{87,88}.

Όπως αναμένεται, η συχνότητα προχωρημένης στεφανιαίας νόσου, η συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια, το ιστορικό εγκεφαλικού ή παροδικού ισχαιμικού επεισοδίου, η νόσος της αορτής, καθώς και η επηρεασμένη νεφρική λειτουργία, βαίνουν αυξανόμενα σε ασθενείς με αθηροσκληρυντική νεφραγγειακή νόσο.

4.2. Ο ρόλος των συνοδών παθήσεων.

Η αθηρωματική ΣΝΑ δεν είναι μια μεμονωμένη κατάσταση. Είναι εκδήλωση της αθηρωματικής νόσου που συχνά προσβάλλει πολλά άλλα αγγεία.

Μελέτες παρακολούθησης, που σχετίζονται με την επιβίωση ασθενών με στένωση που διαγνώστηκε τυχαία, δείχνουν ότι η παρουσία ΑΣΝΑ προβλέπει, με ανεξάρτητο τρόπο, τη θνητότητα, ειδικά σε καταστάσεις επιδεινωμένης νεφρικής λειτουργίας.

Ο κίνδυνος θνητότητας σε ασθενείς με κρεατινίνη ορού πάνω από 1.4mg/dl, από οποιονδήποτε λόγο, είναι μεγαλύτερος από ότι σε ασθενείς με φυσιολογική νεφρική λειτουργία⁸¹. Η συχνότερη αιτία θανάτου είναι τα καρδιαγγειακά συμβάματα, όπως συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια, εγκεφαλικό και έμφραγμα του μυοκαρδίου. Είναι σημαντικό να λαμβάνεται υπόψη ο ρόλος αυτών των συνοδών κινδύνων στο χειρισμό των ασθενών με όλους τους τύπους αγγειακής νόσου, ειδικά στους ενήλικες⁸². Αυτές οι διαταραχές συχνά επισκιάζουν την επίδραση της ΑΣΝΑ στην κλινική έκβαση, ανεξάρτητα από τα επίπεδα της νεφρικής λειτουργίας. Σαν αποτέλεσμα, είναι δύσκολο να εκτιμηθεί σε προοπτικές μελέτες η επίδραση της θεραπείας της ΑΣΝΑ στην επιβίωση των ασθενών, είτε αυτή γίνει συντηρητικά με αντιυπερτασική αγωγή είτε με επεμβατική διόρθωση της στένωσης. Συχνά, μετά από επιτυχή διόρθωση της στένωσης, άλλα συνοδά συμβάματα μπορεί να επισκιάσουν το μακροχρόνιο όφελος, οδηγώντας κάποιους να αμφισβητούν τη σχέση οφέλους/κόστους και την αποτελεσματικότητα της διόρθωσης της στένωσης⁸³.

Ανασκοπήσεις από τη Medicare στις ΗΠΑ, δυο χρόνια μετά τη διάγνωση της στένωσης, έδειξαν ότι ο κίνδυνος για καρδιαγγειακά συμβάματα, πολλά από τα οποία ήταν μοιραία, ήταν 10 φορές μεγαλύτερος από ό,τι ο κίνδυνος επιδείνωσης της νεφρικής ανεπάρκειας⁸⁴. Αντιθέτως, άλλοι υποστηρίζουν ότι η ΑΣΝΑ επιταχύνει τον καρδιακό κίνδυνο, αυξάνοντας την ΑΠ και ενεργοποιώντας δυσμενή νευροχυμικά μονοπάτια, προδιαθέτοντας σε συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια και νεφρική δυσλειτουργία⁸⁵. Ως εκ τούτου, θεωρούν ότι η αποκατάσταση της νεφρικής αιμάτωσης πρέπει να γίνεται εγκαίρως.

Υπάρχει επιτακτική ανάγκη για περισσότερα δεδομένα από προοπτικές μελέτες σε αυτή την κατηγορία των ασθενών. Ωστόσο τα αποτελέσματα της προοπτικής πολυκεντρικής μελέτης CORAL⁸⁶ (Cardiovascular Outcomes in Renal Atherosclerotic Lesions) δεν έδειξε κάποια διαφορά στην έκβαση της υπέρτασης και της νεφρικής βλάβης ανάμεσα σε ασθενείς που έλαβαν συντηρητική θεραπεία και σε αυτούς που υποβλήθηκαν σε επέμβαση επαναιμάτωσης με τοποθέτηση stent.

5. Διαγνωστικές δοκιμασίες για τη ΝΑΥ και την ισχαιμική νεφροπάθεια

5.1. Στόχοι διαγνωστικής εκτίμησης

Η βιβλιογραφία σχετικά με τη διάγνωση και την εκτίμηση της ΝΑΥ είναι συνθέτη και αντιφατική. Πιθανά αυτό να οφείλεται στις διαφορετικές ομάδες ασθενών προς μελέτη και στους διαφορετικούς στόχους παρέμβασης. Είναι σημαντικό να προσδιοριστούν οι στόχοι πριν τον χειρισμό των ασθενών,

επειδή οι διαγνωστικές δοκιμασίες είναι δαπανηρές και καμιά φορά με ασαφή αποτελέσματα. Όπως όλες οι δοκιμασίες, η αξιοπιστία και η διαγνωστική αξία εξαρτάται από την πιθανότητα της νόσου πριν τη διαγνωστική δοκιμασία (pre-test probability)⁸⁷. Είναι, λοιπόν, απαραίτητο – καταρχήν – να καθοριστούν επακριβώς τα ερωτήματα:

Θέλουμε να αποκλείσουμε σημαντικού βαθμού νεφραγγειακή νόσο; Αν επιβεβαιώνεται, πρόκειται για αμφοτερόπλευρη ή ετερόπλευρη στένωση; Θέλουμε να αναγνωρίσουμε τη στένωση και να εκτιμήσουμε το όφελος από την επεμβατική επαναιμάτωση; Να εκτιμηθεί ο ρόλος της νεφραγγειακής νόσου για να εξηγηθεί η επιδείνωση της νεφρικής λειτουργίας; Θα αποδεχτεί ο ασθενής τη θεραπεία, που η διαγνωστική δοκιμασία δείχνει ότι χρειάζεται;

Η διαγνωστική προσέγγιση διαφέρει ανάλογα με το ποιος θα είναι ο κυρίαρχος κλινικός στόχος:

Οι μη επεμβατικές διαγνωστικές δοκιμασίες για την ΝΑΥ και την ισχαιμική νεφροπάθεια παραμένουν ατελείς και είναι οι:

- φυσιολογικές και λειτουργικές δοκιμασίες για την εκτίμηση του ρόλου της στένωσης, σχετικά με την ενεργοποίηση του συστήματος ρενίνης-αγγειοτασίνης
- δοκιμασίες αιμάτωσης και απεικόνισης για την παρουσία και το βαθμό της στένωσης
- δοκιμασίες που προβλέπουν την πιθανότητα οφέλους από την επεμβατική επαναγγείωση.

5.2. Φυσιολογικές και λειτουργικές μελέτες του συστήματος ρενίνης-αγγειοτασίνης (ΣΡΑ)

Στο παρελθόν έχουν γίνει πολλές προσπάθειες να συσχετιστεί η μέτρηση της δραστηριότητας του ΣΡΑ σαν δείκτης της υποκείμενης ΝΑΥ. Ενώ αυτές οι μετρήσεις είναι αξιόπιστες όταν μελετούνται σε ασθενείς με γνωστή ΝΑΥ, έχουν πολύ χαμηλή διαγνωστική αξία όταν εφαρμόζονται στο γενικό πληθυσμό⁸⁸.

Η *δραστηριότητα ρενίνης πλάσματος (PRA)* είναι ευαίσθητη σε αλλαγές της πρόσληψης άλατος, της κατάστασης του όγκου, της νεφρικής λειτουργίας και επηρεάζεται από τη λήψη πολλών φαρμάκων. Η ευαισθησία της στη διάγνωση της ΝΑΥ είναι 57% και η ειδικότητα 66%.

Για μεγαλύτερη αξιοπιστία, μπορεί να προσδιοριστεί η PRA μετά την χορήγηση 50 mg καπτοπρίλης από το στόμα. Θεωρητικά, σε ασθενείς με ιάσιμη νόσο, η PRA αρχικά πρέπει να είναι αυξημένη. Μετά τη χορήγηση της καπτοπρίλης θα πρέπει να μειωθεί η αρτηριακή πίεση και να αυξηθεί απότομα η PRA, εφόσον καταργείται η ανασταλτική δράση της ΑΠ στην έκκριση ρενίνης. Η ευαισθησία της μεθόδου με καπτοπρίλη φτάνει το 75%, ενώ η ειδικότητά της είναι 80-90%.

Ο *προσδιορισμός της PRA στις νεφρικές φλέβες* έχει εφαρμοστεί ευρέως για το σχεδιασμό της χειρουργικής διόρθωσης της στένωσης. Οι μετρήσεις γίνονται σε δείγματα αίματος από τις νεφρικές φλέβες και την κάτω κοίλη φλέβα. Τα επίπεδα ρενίνης της κάτω κοίλης λαμβάνονται για σύγκριση με αυτά των νεφρικών αρτηριών και υπολογίζεται, έτσι, η συμμετοχή του κάθε νεφρού στη συνολική PRA. Ορίζεται

πλαγιοποίηση όταν ο λόγος PRA μεταξύ του στενωμένου νεφρού και του υγιούς νεφρού είναι πάνω από 1,5. Μερικοί προτείνουν ότι, εκτός από τον προσδιορισμό του λόγου μεταξύ των νεφρών, χρήσιμος είναι και ο βαθμός καταστολής της απελευθέρωση ρενίνης από τον υγιή νεφρό. Γενικά, όταν ο βαθμός πλαγιοποίησης είναι υψηλός, είναι πιο πιθανόν να βελτιωθεί η αρτηριακή πίεση μετά από χειρουργική ή άλλη μέθοδο επαναιμάτωσης. Τα αποτελέσματα πολλών μελετών επιβεβαιώνουν την παρατήρηση ότι ο υψηλός βαθμός πλαγιοποίησης είναι συμβατός με σοβαρού βαθμού στένωση της νεφρικής αρτηρίας .

Αυτές οι παρατηρήσεις ενισχύονται και από πρόσφατες μελέτες μετρήσεων ρενίνης στις νεφρικές φλέβες πριν τη νεφρεκτομή, για ανθεκτική ΑΥ και προχωρημένη νεφραγγειακή νόσο⁸⁹.

Υπάρχουν πολλοί τρόποι με τους οποίους αυξάνεται η έκκριση ρενίνης και μεγιστοποιείται η διαφορά μεταξύ των δυο νεφρών, όπως η απώλεια νατρίου μετά τη χορήγηση διουρητικών, η λήψη υδραλαζίνης και καπτοπρίλης.

Μια ανασκόπηση από 50 μελέτες, με προσδιορισμό της ρενίνης στις νεφρικές φλέβες, έδειξε ότι, όταν υπάρχει πλαγιοποίηση, το κλινικό όφελος σχετικά με τη ρύθμιση της αρτηριακής πίεσης αναμένεται στο 90% των περιπτώσεων. Όμως, ακόμα και σε απουσία πλαγιοποίησης, υπάρχει σημαντικό όφελος στο 50% των περιπτώσεων⁷².

Πιο πρόσφατες μελέτες καταλήγουν στο συμπέρασμα ότι η ευαισθησία του προσδιορισμού της ρενίνης στις νεφρικές φλέβες δεν είναι μεγαλύτερη του 65% και η θετική προγνωστική αξία 18.5%⁹⁰. Με βάση τα παραπάνω, αλλά και δεδομένου ότι ο στόχος της νεφρικής επαναιμάτωσης είναι, κυρίως, η διατήρηση της νεφρικής λειτουργίας και όχι η ρύθμιση της αρτηριακής πίεσης, ο προσδιορισμός της ρενίνης στις νεφρικές φλέβες σήμερα σπάνια διενεργείται.

5.3. Δοκιμασίες λειτουργίας εκάστου νεφρού

Η κρεατινίνη ορού, η κάθαρση ιοθαλαμικού νατρίου και άλλες δοκιμασίες χρησιμοποιούνται για την εκτίμηση του συνολικού ρυθμού σπειραματικής διήθησης (GFR), χωρίς, όμως, να δίνουν πληροφορίες για κάθε νεφρό ξεχωριστά. Στη βιβλιογραφία περιγράφονται πολλές λειτουργικές μελέτες του κάθε νεφρού ξεχωριστά (split), για την εκτίμηση της σημασίας τους στην νεφραγγειακή νόσο.

Είναι απαραίτητος ο καθετηριασμός των ουρητήρων για τη συλλογή ούρων ώστε να προσδιοριστεί ο GFR, η νεφρική ροή πλάσματος, η αποβολή νατρίου, η ικανότητα συγκέντρωσης και η απάντηση στην καταστολή της αγγειοτασίνης II. Καθώς η μέθοδος είναι επεμβατική και παρέχει μόνο έμμεσες πληροφορίες αναφορικά με την πιθανότητα οφέλους μετά την επαναιμάτωση, σπάνια διενεργείται σήμερα.

Στις μέρες μας, για την εκτίμηση της λειτουργικότητας του κάθε νεφρού χρησιμοποιούνται οι ραδιο-ισοτοπικές μέθοδοι. Τα πιο συχνά ραδιοφάρμακα είναι το διαιθυλένιο-διαμινο-πενταοξεικό οξύ (DTPA) και η μερκαπτο-ακετυλ-τριγλυκίνη (MAG3) επισημασμένα με τεχνήτιο (^{99m}Tc). Η χορήγηση καπτοπρίλης πριν την εξέταση μεγιστοποιεί τις διαφορές μεταξύ των νεφρών, πρωτίστως λόγω της

καθυστέρησης απέκκρισης του διηθούμενου ραδιοφαρμάκου, επειδή αναστέλλεται η δράση της αγγειοτασίνης II στο απαγωγό αρτηρίδιο.

Μερικοί συγγραφείς συνηγορούν υπέρ των διαδοχικών μετρήσεων της νεφρικής λειτουργίας του κάθε νεφρού με ραδιοισοτοπική μέθοδο για την παρακολούθηση της εξέλιξης της νεφραγγειακής νόσου, αλλά και σαν οδηγό για την επαναιμάτωση⁹¹.

5.4. Μη επεμβατικές απεικονιστικές μελέτες νεφρικών αγγείων

Η εξέλιξη των απεικονιστικών εξετάσεων με Doppler υπερηχογράφημα, σπινθηρογράφημα, μαγνητική και αξονική αγγειογραφία συνεχίζουν να εισάγουν μεγάλες αλλαγές στο πεδίο της νεφραγγειακής απεικόνισης. Παρακάτω, θα γίνει αναφορά στα πλεονεκτήματα και τους περιορισμούς της κάθε μεθόδου. Η τρέχουσα τακτική είναι η επεμβατική αγγειογραφία να γίνεται σε περίπτωση επέμβασης με αγγειοπλαστική ή τοποθέτηση stent. Ενώ η αγγειογραφία παραμένει η εξέταση εκλογής για την εκτίμηση των νεφρικών αγγείων, η επεμβατική της φύση, οι επιπλοκές και το υψηλό κόστος το καθιστούν προτιμότερο να διενεργείται όταν έχει προγραμματιστεί η επέμβαση, συχνά στον ίδιο χρόνο. Σαν αποτέλεσμα, πολλοί είναι υπέρ της αρχικής εκτίμησης με μη επεμβατικές μεθόδους. Όταν οι μη επεμβατικές μέθοδοι είναι αμφιλεγόμενες, η αγγειογραφία είναι απαραίτητη για τον καθορισμό της διαστενωτικής κλίσης πίεσης, όπως συνιστάται στις περισσότερες μελέτες^{92,93}.

5.4a. Νεφρόγραμμα με καπτοπρίλη

Το σπινθηρογράφημα νεφρών, πριν και μετά τη χορήγηση αΜΕΑ (π.χ. καπτοπρίλη), εκτιμά τη μεταβολή της αιματικής ροής και του ρυθμού σπειραματικής διήθησης. Τα πιο συχνά ραδιοφάρμακα που χρησιμοποιούνται είναι το MAG3 και DTPA. Το πρώτο έχει κάθαρση ίδια με το ιππουρικό.

Και τα δυο ραδιοφάρμακα μπορούν να χρησιμοποιηθούν εξίσου, αν και για την ερμηνεία τους υπάρχουν διαφορετικά κριτήρια⁹⁴. Επίσης, και τα δυο παρέχουν πληροφορίες για το μέγεθος και τη διήθηση και των δυο νεφρών, όπως και για τις μεταβολές μετά τη χορήγηση αΜΕΑ.

Σε ομάδες ασθενών με επιπολασμό νεφραγγειακής νόσου μεταξύ 35% και 65%, η ευαισθησία του σπινθηρογραφήματος κυμαίνεται μεταξύ 65% και 96% και η ειδικότητα 62% και 100%, αντίστοιχα⁹⁴.

Λόγω της υψηλής ειδικότητας του νεφρογράμματος με καπτοπρίλη, μπορεί να χρησιμοποιηθεί σε ασθενείς με χαμηλή πιθανότητα της νόσου, με την προσδοκία ότι φυσιολογικό σπινθηρογράφημα αποκλείει σημαντική ΝΑΥ σε περισσότερο από το 96% των περιπτώσεων⁹⁵. Μερικές σειρές αναφέρουν 100% αρνητική προγνωστική αξία⁹⁶.

Το νεφρόγραμμα με καπτοπρίλη έχει μικρότερη ευαισθησία και ειδικότητα για τη νεφραγγειακή νόσο σε παρουσία νεφρικής ανεπάρκειας (κρεατινίνη ορού >2.0 mg/dl). Επίσης, δε θεωρείται αξιόπιστο εάν δεν έχει γίνει η κατάλληλη προετοιμασία, δηλαδή η διακοπή των διουρητικών και των αΜΕΑ από 4 έως 14 ημέρες πριν από την εξέταση⁹⁴.

Πρέπει να τονιστεί ότι το νεφρόγραμμα παρέχει λειτουργικές πληροφορίες και όχι ανατομικές, όπως για παράδειγμα το σημείο της αγγειακής βλάβης, ο αριθμός των αρτηριών και εάν η βλάβη είναι στο στόμιο.

5.4β. Doppler νεφρικών αρτηριών

Το βασικό πλεονέκτημα του Doppler υπερηχογραφήματος νεφρικών αρτηριών είναι ότι, εκτός από την απεικόνιση της στένωσης, προσφέρει και λειτουργική εκτίμησή της, με μέτρηση της ταχύτητας αιματικής ροής. Είναι μη επεμβατική δοκιμασία, με χαμηλό κόστος, που μπορεί να γίνει άφοβα σε ασθενείς με έκπτωση νεφρικής λειτουργίας, ενώ, ταυτόχρονα, εκτιμάται και το μέγεθος των νεφρών.

Είναι πολύ καλή εξέταση για έλεγχο πιθανής επαναστένωσης σε ασθενή που έχει ήδη υποβληθεί σε επαναιμάτωση^{97,98}, όπως επίσης, αποτελεί εξέταση εκλογής σε πιθανή στένωση αρτηρίας μεταμοσχευμένου νεφρού, καθώς η αρτηρία είναι εύκολο να εντοπιστεί στην περιοχή της εμφύτευσης. Το βασικό μειονέκτημα είναι ότι πρόκειται για μια τεχνικά δύσκολη εξέταση, ειδικά σε παχύσαρκους, και εξαρτάται πολύ από την ικανότητα του εξεταστή. Χρειάζεται καλή προετοιμασία δύο μέρες πριν, καθώς η παρουσία αέρα δεν επιτρέπει την απεικόνιση.

Το βασικό κριτήριο για την ύπαρξη στένωσης είναι ο προσδιορισμός της ταχύτητας ροής (peak systolic velocity). Αν είναι μεγαλύτερη από 180cm/sec, ή η αναλογία της προς την ταχύτητα της αορτής είναι μεγαλύτερη από 3.5, τότε η στένωση είναι σημαντικού βαθμού⁹⁹. Με τη χρήση αυτών των κριτηρίων, η ευαισθησία της μεθόδου είναι 90% και η ειδικότητα 96%¹⁰⁰. Αυξάνοντας την ουδό της ταχύτητας ροής μειώνονται τα ψευδώς θετικά αποτελέσματα. Έτσι, σε κλινικές μελέτες - όπως στην CORAL - συμμετείχαν ασθενείς με ταχύτητα ροής >300cm/sec.

Εάν είναι αδύνατη η απεικόνιση των κυρίων κλάδων της νεφρικής αρτηρίας, δύναται να γίνουν μετρήσεις στις τοξοειδείς αρτηρίες. Τα δείγματα αυτών των κυματομορφών, που αναφέρονται σαν κύματα parvus και tardus, μας δίνουν έμμεσες πληροφορίες για τη στένωση του κυρίου κλάδου της νεφρικής αρτηρίας¹⁰¹.

Πρόσφατες μελέτες δίνουν έμφαση στη δυνατότητα του Doppler για προσδιορισμό της αιματικής ροής των μικρών αγγείων εντός του νεφρού, με προσδιορισμό του δείκτη αντίστασης (*resistive index* - RI). Ο δείκτης αυτός υπολογίζεται με τη μέτρηση της μεγίστης (peak) ταχύτητας ροής κατά την συστολή και της ελάχιστης κατά τη διαστολή με τον τύπο $[100 \times (1 - V_{\max}/V_{\min})]$. Υψηλός RI σημαίνει σημαντική μείωση της ροής κατά τη διαστολή συγκριτικά με τη συστολή.

Σε μια μελέτη που συμμετείχαν 138 ασθενείς με στένωση νεφρικής αρτηρίας, διαπιστώθηκε ότι ο δείκτης αντίστασης $RI > 80$ αποτελεί σημαντικό παράγοντα για την αναγνώριση νεφροπαρεχγυματικής νόσου, που δεν ανταποκρίνεται σε θεραπεία επαναιμάτωσης¹⁰². RI χαμηλότερος από 80, σχετιζόταν με >90% ευνοϊκή επίδραση της επαναιμάτωσης αναφορικά με τη μείωση της αρτηριακής πίεσης και τη σταθεροποίηση ή βελτίωση της νεφρικής λειτουργίας.

Σε μεταγενέστερη μελέτη με 215 ασθενείς, με μέσο όρο κρεατινίνης ορού 1.5 mg/dL προ της θεραπευτικής παρέμβασης, δεν επιβεβαιώθηκε η προβλεπτική αξία του RI. Από τους 99 ασθενείς που φάνηκε να βελτιώνουν νεφρική λειτουργία μετά από ένα χρόνο, 18% είχαν RI πάνω από 0.8 πριν την επέμβαση, αλλά επίσης και 15% από τους 92 ασθενείς που δε βελτίωσαν τη νεφρική λειτουργία. Σε αυτές τις σειρές, τα επίπεδα κρεατινίνης ορού πριν την επέμβαση ήταν ο ισχυρότερος προβλεπτικός παράγοντας για τη βελτίωση της νεφρικής λειτουργίας¹⁰³.

Πολλοί κλινικοί γιατροί συμφωνούν ότι ο χαμηλός δείκτης αντίστασης δείχνει καλή διατήρηση των αγγείων εντός του νεφρού¹⁰⁴.

5.4γ. Νεφρική αγγειογραφία με ελικοειδή αξονική τομογραφία

Η νεφρική αγγειογραφία με τους πολυτομικούς ελικοειδείς σαρωτές και την ενδοφλέβια χορήγηση σκιαγραφικής ουσίας προσφέρει εξαιρετική απεικόνιση, τόσο των νεφρών, όσο και των νεφρικών αρτηριών.

Οι τεχνικές υψηλής ευκρίνειας και ανασύστασης των εικόνων καθιστούν αυτήν την εξέταση ικανή να εντοπίσει μικρά, έκτοπα ή υπεράριθμα αγγεία, αλλά και παρεγχυματικές βλάβες, όπως κακοήθεια ή λιθίαση¹⁰⁵. Όταν χρησιμοποιείται για την ανίχνευση στένωσης νεφρικής αρτηρίας, σχετίζεται πολύ καλά με τη συμβατική αγγειογραφία (συσχέτιση 95%) και έχει ευαισθησία 98% και ειδικότητα 94%^{106,107}. Πρόσφατες μελέτες δείχνουν ότι η αξονική παρέχει υψηλή ακρίβεια για την εκτίμηση της επαναστένωσης του stent¹⁰⁸.

Ενώ είναι μη επεμβατική μέθοδος εξέτασης για την απεικόνιση των αγγείων, έχει το μειονέκτημα ότι χρειάζεται χορήγηση σκιαγραφικών ουσιών. Ως εκ τούτου, δεν είναι δόκιμη σε ασθενείς με επηρεασμένη νεφρική λειτουργία. Επίσης, περιορίζεται η ορατότητα του αυλού του αγγείου επί παρουσίας εναποθέσεων ασβεστίου.

5.4δ. Μαγνητική αγγειογραφία (MRA)

Η MRA της αορτής και των νεφρικών αγγείων, που πραγματοποιείται με χορήγηση γανδολινίου, είναι μια ακόμη μη επεμβατική μέθοδος εξέτασης για την εκτίμηση της νεφραγγειακής νόσου.

Το γανδολίνιο είναι ένα χημικό στοιχείο με το σύμβολο Gd, που εμφανίζει εξαιρετικά υψηλή απορρόφηση των νετρονίων. Λόγω των παραμαγνητικών ιδιοτήτων του, τα διαλύματα οργανικών συμπλοκών γανδολινίου και ενώσεων γανδολινίου είναι τα πιο συχνά ενδοφλέβια σκιαγραφικά μέσα απεικόνισης. Συγκριτικές μελέτες δείχνουν ότι η ευαισθησία για τη στένωση της νεφρικής αρτηρίας κυμαίνεται από 83% έως 100% και η ειδικότητα από 92% έως 97%^{109,110}.

Σε μια μετα-ανάλυση, που περιλάμβανε 998 ασθενείς, η ευαισθησία της MRA με γανδολίνιο ήταν περισσότερο από 97%¹¹¹. Το νεφρόγραμμα που λαμβάνεται από τη διήθηση με γανδολίνιο παρέχει μια εκτίμηση της σχετικής λειτουργίας, της διήθησης, καθώς και του παρεγχυματικού όγκου.

Ένας περιορισμός της MRA με τη χρήση γανδολίνιου είναι η πιθανότητα πρόκλησης της λεγόμενης συστηματικής νεφρογενούς ίνωσης, σε ασθενείς με μειωμένο ρυθμό σπειραματικής διήθησης¹¹². Η τεχνολογική εξέλιξη επιτρέπει, σήμερα, τη μαγνητική τομογραφία υψηλής ευκρίνειας, χωρίς την χρήση σκιαγραφικού. Είναι μια εξέταση υψηλού κόστους που όμως συχνά υπερεκτιμά τις αγγειακές βλάβες¹¹³.

Με τη σημερινή τεχνολογία είναι δύσκολη η ανίχνευση μικρών αγγείων, όπως και η ποσοτική εκτίμηση της αγγειακής βλάβης στην ινομυώδη δυσπλασία. Και οι δύο, αυτές, δυσκολίες, φαίνεται να αντιμετωπίζονται με τις νεότερες γενιές σαρωτών. Οι τριδιάστατοι ανιχνευτές υψηλής ευκρίνειας μαγνητικού συντονισμού, με την χρήση σκιαγραφικού, παρέχουν έως και 97% ευαισθησία και 92% ειδικότητα για τη στένωση των νεφρικών αρτηριών¹¹⁴. Από την άλλη, η παρουσία μεταλλικών stent καθιστά τη μαγνητική ακατάλληλη για μελέτες παρακολούθησης.

5.5. Ενδοαγγειακή ψηφιακή αφαιρετική αγγειογραφία.

Είναι επεμβατική μέθοδος και αποτελεί την εξέταση εκλογής (gold standard) για τη διάγνωση στένωσης της νεφρικής αρτηρίας. Συχνά, διενεργείται τη στιγμή της προγραμματισμένης παρέμβασης, όπως η ενδοαγγειακή αγγειοπλαστική με ή χωρίς τοποθέτηση stent. Επιπλέον, δύναται να διενεργηθεί σε συνδυασμό με ενδοαγγειακές υπερηχογραφικές μελέτες ηρεμίας και μέγιστης υπεραιμίας - μετά τη χορήγηση παπαβερίνης, για τη μέτρηση της «εφεδρικής ροής» μετά τη στένωση¹¹⁶. Μερικές μελέτες έχουν δείξει ότι η μειωμένη ή η σταθερή ροή εφεδρείας μπορεί να αναγνωρίσει το νεφρό με λειτουργική και όχι απλά ανατομική στένωση, και έτσι να βοηθήσει στη σωστή επιλογή των ασθενών για μια επιτυχή επέμβαση επαναιμάτωσης^{116,117}.

Σε ασθενείς, στους οποίους μετρήθηκε η κλίση πίεσης μετά από αγγειοδιαστολή, φάνηκε ότι, η συστολική κλίση πίεσης άνω των 21 mmHg, προβλέπει με μεγαλύτερη ακρίβεια την υψηλού βαθμού στένωση και μια ευεργετική απάντηση της αρτηριακής πίεσης μετά το stenting¹¹⁸.

Παρά τα παραπάνω οφέλη, η νεφροπάθεια από τα σκιαγραφικά παραμένει ένα πρόβλημα με τους συμβατικούς ιωδιούχους παράγοντες¹¹⁵.

6. Αντιμετώπιση της στένωσης της νεφρικής αρτηρίας και της ισχαιμικής νεφροπάθειας

Επειδή κάθε μέθοδος θεραπείας της νεφραγγειακής νόσου, από τη φαρμακευτική θεραπεία μέχρι τη χειρουργική επαναιμάτωση, έχει τόσο οφέλη όσο και κινδύνους, θα πρέπει η αντιμετώπιση να είναι εξατομικευμένη για κάθε ασθενή. Σπάνια είναι σαφής η καλύτερη δυνατή επιλογή. Στις περισσότερες περιπτώσεις, η αντιμετώπιση του ασθενούς με νεφραγγειακή νόσο είναι, αρχικά, η φαρμακευτική θεραπεία

της ΑΥ, η διόρθωση των καρδιαγγειακών παραγόντων κινδύνου και, μακροπρόθεσμα, η νεφρική επαναιμάτωση, στον κατάλληλο χρόνο. Θα πρέπει να τονιστεί ότι η θεραπεία της νεφραγγειακής νόσου περιλαμβάνει και τη διόρθωση των καρδιαγγειακών παραγόντων κινδύνου, όπως διακοπή καπνίσματος, μείωση των επιπέδων χοληστερόλης, θεραπεία του σακχαρώδη διαβήτη και της παχυσαρκίας.

Οι στόχοι της θεραπείας των ασθενών με νεφραγγειακή νόσο είναι:

- η πρόληψη της νοσηρότητας και θνησιμότητας από την υψηλή αρτηριακή πίεση, η βέλτιστη ρύθμιση της ΑΥ, με τα λιγότερα ει δυνατόν αντιυπερτασικά φάρμακα
- η διατήρηση ή και η ανάκτηση της νεφρικής λειτουργίας και
- η μείωση των επεισοδίων οξέως πνευμονικού οιδήματος.

6.1. Φαρμακευτική αντιμετώπιση της ετερόπλευρης στένωση νεφρικής αρτηρίας

Πολλοί ασθενείς με αθηροσκληρυντική νόσο της νεφρικής αρτηρίας έχουν προϋπάρχουσα ΑΥ, με αποτέλεσμα να λαμβάνουν αντιυπερτασικά φάρμακα πριν τη διάγνωση της βλάβης, και μπορεί να έχουν ικανοποιητική ρύθμιση της ΑΥ με μικρό αριθμό αντιυπερτασικών φαρμάκων⁴⁵.

Μερικοί ασθενείς, με ετερόπλευρη ΑΣΝΑ, συχνά εμφανίζονται της κλινικής προσοχής όταν η αρτηριακή πίεση δεν ρυθμίζεται ικανοποιητικά.

Η αξιολόγηση των αποτελεσμάτων της θεραπείας, με μόνο αντιυπερτασική αγωγή, είναι σημαντική πριν εκτιμηθεί ο θεραπευτικός ρόλος της αγγειοπλαστικής. Με την εισαγωγή των αντιυπερτασικών φαρμάκων που αναστέλλουν το σύστημα ρενίνης-αγγειοτασίνης πολλοί ασθενείς (86%-92%) με ετερόπλευρη στένωση επιτυγχάνουν το στόχο της ΑΠ σε επίπεδα <140/90 mmHg. Πρόσφατες μελέτες επιβεβαιώνουν αυτό το στόχο για τη βέλτιστη ρύθμιση της αρτηριακής πίεσης^{65,119}.

Θα πρέπει να τονιστεί ότι, λόγω της ευρείας χρήσης αυτών των φαρμάκων στους ασθενείς με καρδιαγγειακή νόσο, οι υποκλινικές στενώσεις θεραπεύονται χωρίς να είναι καν γνωστές. Τίθεται, λοιπόν, το ερώτημα εάν υπάρχει η πιθανότητα, θεραπεύοντας μια αδιάγνωστη στένωση με αντιυπερτασικά φάρμακα, να τίθεται σε κίνδυνο ο ασθενής.

Αυτό το ερώτημα είναι στο επίκεντρο πολλών συζητήσεων αναφορικά με το χειρισμό των ασθενών με ΝΑΥ. Μελέτες με πειραματικά μοντέλα 2Κ-1C ΑΥ, δίνουν έμφαση στην ίνωση και ουλοποίηση, που συμβαίνει στο στενωμένο νεφρό, σε ζώα που λαμβάνουν αΜΕΑ. Είναι γνωστό ότι η αναίρεση της δράσης της ΑΠ στο απαγωγό αρτηρίδιο προκαλεί απώλεια της σπειραματικής διήθησης στο στενωμένο νεφρό, ο οποίος έχει μειωμένη αιματική ροή.

Πειραματικές μελέτες σε ποντίκια με 2Κ-1C δείχνουν ότι η απώλεια της νεφρικής λειτουργίας μερικές φορές είναι μη αναστρέψιμη, αν και η επιβίωση είναι καλύτερη στα ζώα που λαμβάνουν αναστολείς ΜΕΑ σε σχέση με αυτά που λαμβάνουν μινοξιδύλη¹²⁰.

Κάθε αντιυπερτασικό φάρμακο, που μειώνει τη συστηματική αρτηριακή πίεση, μειώνει και την πίεση μετά τη στένωση. Κατ' αυτόν τον τρόπο, θεωρητικά, μια επιτυχής αντιυπερτασική θεραπεία στη ΝΑΥ, με τη μείωση της νεφρικής ροής στο μεταστενωτικό νεφρό, μπορεί να προκαλέσει αγγειακή θρόμβωση.

Η διαφορά των φαρμάκων που αναστέλλουν το σύστημα ρενίνης – αγγειοτασίνης με τις άλλες κατηγορίες αντιυπερτασικών είναι η μείωση των αντιστάσεων στο απαγωγό αρτηρίδιο, με αποτέλεσμα τη μείωση της σπειραματικής διήθησης, παρά τη διατήρηση της νεφρικής ροής αίματος στο σπείραμα. Αυτή η ιδιότητα είναι πρωταρχικής σημασίας για το όφελος αυτών των φαρμάκων στις καταστάσεις υπερδιήθησης, που επιταχύνεται η νεφρική βλάβη (π.χ. στη διαβητική νεφροπάθεια).

Μελέτες σε ζώα με ΝΑΥ δείχνουν ότι, παρά τη μείωση της σπειραματικής διήθησης, η ακεραιότητα του νεφρού διατηρείται και η βλάβη αναστρέφεται¹²¹ μετά την άρση του clip η και των ΑΜΕΑ. Ως εκ τούτου, είναι απίθανο οι αΜΕΑ από μόνοι να τους θέτουν σε κίνδυνο το νεφρό, πέρα από την επίδραση στη μείωση της νεφρικής ροής αίματος.

Είναι σημαντικό να τονιστεί ότι η σπειραματική διήθηση μειώνεται, μεν, στο στενωμένο νεφρό, αλλά αυξάνεται, αντιρροπιστικά, στον υγιή, με αποτέλεσμα ο συνολικός ρυθμός σπειραματικής διήθησης να παραμένει σταθερός.

Μερικοί υποστηρίζουν ότι, η μέτρηση του ρυθμού της σπειραματικής διήθησης - με σπινθηρογράφημα - σε κάθε νεφρό, θα μπορούσε να βοηθήσει στην απόφαση του κατάλληλου χρόνου επεμβατικής διόρθωσης της στένωσης⁸⁸

Ανάλογα με την περίπτωση, η απώλεια του ενός νεφρού είναι ένα αποδεκτό τίμημα σε έναν ασθενή που ο άλλος νεφρός έχει φυσιολογική λειτουργία και αιμάτωση. Η μείωση της νεφρικής λειτουργίας με την απώλεια του ενός νεφρού είναι παρόμοια με αυτή που συμβαίνει στο δότη νεφρικού μοσχεύματος ή σε περίπτωση νεφρεκτομής λόγω κακοήθειας. Σε αυτές τις περιπτώσεις, οι μακροχρόνιοι κίνδυνοι για τον εναπομείναντα νεφρό είναι μικροί, αν και όχι αμελητέοι^{122,123}. Καθώς αυξάνεται η ηλικία και η συννοσηρότητα του πληθυσμού, ο κίνδυνος της απώλειας του ενός νεφρού επιφέρει ελάχιστο επιπλέον κίνδυνο, εάν ο ρυθμός σπειραματικής διήθησης είναι επαρκής.

Η εμπειρία με τη χρήση των αΜΕΑ σε πολλές μελέτες στη συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια είναι καθησυχαστική επ' αυτού. Πολλοί ασθενείς, με οριακή αρτηριακή πίεση και καρδιακή ανεπάρκεια, είναι για πολλά χρόνια σε θεραπεία με αΜΕΑ και, πρόσφατα, ARBs. Αυτοί οι ασθενείς είναι υψηλού κινδύνου για αδιάγνωστη στένωση νεφρικής αρτηρίας, σαν μέρος της συστηματικής αθηροσκλήρωσης (ασθενείς με στεφανιαία νόσο, συνήθως). Αν και μικρή αύξηση της κρεατινίνης ορού παρατηρήθηκε στο 8% και 10% των ασθενών, μόνο στο 1% έως 2% χρειάστηκε να γίνει διακοπή αυτών των φαρμάκων¹²⁴.

Δεδομένα σε ασθενείς με υψηλό καρδιαγγειακό κίνδυνο, σε θεραπεία με ραμιπρίλη και με επίπεδα κρεατινίνης ορού 2.3 mg/dl, έδειξαν ότι αυτοί με κρεατινίνη μεταξύ 1.4 έως και 2.3 mg/dL είχαν το μεγαλύτερο κίνδυνο καρδιαγγειακής θνητότητας, αλλά και το μεγαλύτερο όφελος επιβίωσης με τη ραμιπρίλη. Συστηματική παρακολούθηση της νεφρικής λειτουργίας έδειξε ότι η απόσυρση της ραμιπρίλης

λόγω επιδείνωσης της νεφρικής λειτουργίας συνέβη σε λιγότερο από το 5%, και όχι περισσότερο από το placebo⁸².

6.1α. Προοδευτική στένωση νεφρικής αρτηρίας με τη φαρμακευτική θεραπεία.

Μπορεί να υποστηριχθεί ότι η μη επαναιμάτωση του νεφρού θέτει σε κίνδυνο την αρτηρία, καθώς μπορεί να προκληθεί προοδευτική απόφραξη, με αποτέλεσμα τη σημαντική απώλεια της αιματικής ροής και ανεπανόρθωτη απώλεια της νεφρικής λειτουργίας. Η κατανόηση των δεδομένων αναφορικά με την προοδευτική εξέλιξη της αθηρωματικής αγγειακής νόσου είναι σημαντική για το σχεδιασμό της αγγειακής επαναιμάτωσης.

Η αθηρωμάτωση είναι μια προοδευτική νόσος, που όμως η εξέλιξή της συμβαίνει με διαφορετικό ρυθμό σε κάθε ασθενή. Αυτό επιβεβαιώνεται και από την εμπειρία στην αντιμετώπιση της νόσου στις καρωτίδες, τις στεφανιαίες αρτηρίες, την αορτή και την περιφερική αγγειακή νόσο κάτω άκρων. Η φαρμακευτική θεραπεία σε όλες αυτές τις διαταραχές πρέπει να περιλαμβάνει μέτρα για την επιθετική μείωση των παραγόντων κινδύνου, όπως η καλή ρύθμιση της αρτηριακής πίεσης, η αντιμετώπιση της δυσλιπιδαιμίας και η διακοπή του καπνίσματος. Η θεραπεία αυτών των παραγόντων κινδύνου μειώνει τη θνητότητα που σχετίζεται με την καρδιαγγειακή νόσο¹²⁵.

Πολύ συχνά, τίθεται το ερώτημα κατά πόσο, με την αντιμετώπιση της στένωσης με μόνο φαρμακευτική αγωγή, μπορεί να συμβεί κλινική επιδείνωση της νόσου, με ανθεκτική ΑΥ ή και έκπτωση της νεφρικής λειτουργίας. Η παρακολούθηση ασθενών, που τυχαία ανακαλύφθηκε η στένωση της αρτηρίας, μπορεί να βοηθήσει στην απάντηση αυτή. Από ανασκόπηση αορτογραφιών, βρέθηκε υψηλό βαθμού στένωση νεφρικής αρτηρίας (>70%), σε 69 ασθενείς που ελάμβαναν μόνο φαρμακευτική αγωγή (χωρίς επαναιμάτωση) και με μέσο όρο παρακολούθησης 36 μήνες⁸⁰. Η μελέτη αυτή έδειξε ικανοποιητική ρύθμιση της αρτηριακής πίεσης αλλά με μεγαλύτερο αριθμό αντιυπερτασικών φαρμάκων. Τέσσερις από τους 69 υποβλήθηκαν ακολούθως σε αγγειοπλαστική λόγω ανθεκτικής ΑΥ, ή και επιδείνωσης της νεφρικής λειτουργίας. Πέντε οδηγήθηκαν σε τελικού σταδίου νεφρική ανεπάρκεια, αλλά μόνο σε έναν ασθενή η αιτία ήταν η στένωση της νεφρικής αρτηρίας. Συνολικά, η αύξηση της κρεατινίνης ήταν από 1.4mg/dl σε 2.0mg/dL. Με τα παραπάνω, επιβεβαιώνεται ότι πολλοί ασθενείς μπορούν να αντιμετωπιστούν με φαρμακευτική αγωγή για χρόνια, και ότι μόνο το 10% έως 14% των ασθενών με στένωση πάνω από 70% θα χρειαστούν θεραπεία επαναιμάτωσης.

Επίσης, σε 160 ασθενείς υπό θεραπεία με διαφορετικές κατηγορίες αντιυπερτασικών φαρμάκων, με την εισαγωγή των αΜΕΑ δεν υπήρξε επιδείνωση της νεφρικής λειτουργίας¹²⁶.

Αυτές οι παρατηρήσεις ενισχύονται και από την έκβαση 126 ασθενών, που τυχαία ανακαλύφθηκε στένωση, και έγινε σύγκριση με 397 ασθενείς της ίδιας ηλικίας. Οι ασθενείς με τη στένωση είχαν υψηλότερες τιμές κρεατινίνης ορού και χαμηλότερο ρυθμό σπειραματικής διήθησης, αλλά στα 8-10 χρόνια παρακολούθησης κανένας από αυτούς δεν κατέληξε σε τελικό στάδιο νεφρικής ανεπάρκειας.

Τα παραπάνω επιβεβαιώνονται και με τα αποτελέσματα προοπτικών μελετών, σε ασθενείς με φαρμακευτική αγωγή μόνο και ασθενείς με χειρουργική αντιμετώπιση, από το 1980 έως το 1990¹²⁷. Δεν υπήρξαν διαφορές στην επιβίωση των ασθενών αλλά ούτε και στη νεφρική επιβίωση.

Συμπερασματικά, σύμφωνα με τις παραπάνω μελέτες, ο ρυθμός εξέλιξης της νεφραγγειακής νόσου είναι συνολικά αργός αλλά έχει μεγάλη διακύμανση. Συχνά, πολλοί ασθενείς μπορεί να αντιμετωπιστούν χωρίς αγγειοπλαστική για πολλά χρόνια.

Ενώ αυτές οι αναφορές είναι διαφωτιστικές, αφήνουν πολλά ερωτήματα αναπάντητα. Όπως, για παράδειγμα, πόσο συχνά η αρρυθμιστή ΑΥ στη νεφραγγειακή νόσο επιταχύνει την καρδιαγγειακή νοσηρότητα και θνητότητα, ή αν είναι πιθανό να χαθεί η πιθανότητα ικανοποιητικής ρύθμιση της αρτηριακής πίεσης με την καθυστέρηση της νεφρικής επαναιμάτωσης. Αυτά τα ερωτήματα θα απαντηθούν σε μελλοντικές προοπτικές μελέτες.

Είναι, επίσης, γνωστό ότι, για πολλούς ασθενείς με προοδευτική νόσο, η μακροχρόνια σταθεροποίηση της νεφρικής λειτουργίας και η καλή ρύθμιση της ΑΠ μπορεί να επιτευχθεί με επιτυχή χειρουργική ή ενδαγγειακή επαναιμάτωση.

6.2. Διαδερμική αγγειοπλαστική και stenting

Σήμερα, η δυνατότητα αποκατάστασης της νεφρικής ροής αίματος με ενδαγγειακό χειρισμό, σε ασθενείς υψηλού κινδύνου, με ΝΑΥ και ισχαιμική νεφροπάθεια, είναι μεγάλο πλεονέκτημα. Η αποκατάσταση της νεφρικής ροής αίματος μετά τη στένωση, λογικά, προκαλεί βελτίωση της ΑΥ και σταθεροποίηση της προοδευτικής αγγειακής βλάβης. Οι τελευταίες δυο δεκαετίες χαρακτηρίζονται από ραγδαία αύξηση της διαδερμικής διόρθωσης της στένωσης σε σχέση με τη χειρουργική αποκατάσταση. Ο συνολικός αριθμός των περιπτώσεων νεφραγγειακής επαναιμάτωσης, που έχουν καταχωρηθεί στο U.S. Medicare, σε ασθενείς πάνω από 65 ετών, αυξηθήκαν κατά 62% - από 13.380 σε 21.600 μεταξύ 1996 και 2000. Αυτό μεταφράζεται σε αύξηση της αγγειοπλαστικής κατά 2,4 φορές, ενώ η χειρουργική διόρθωση μειώθηκε κατά 45%. Αυτή η τάση συνεχίζει να αυξάνεται, μέχρι και το 2005¹²⁸, αλλά τα επόμενα χρόνια περιορίζεται ο ενθουσιασμός καθώς οι μεγάλες πολυκεντρικές μελέτες που αναφέρθηκαν δίνουν ουδέτερα αποτελέσματα, αναδεικνύουν το ρόλο της βέλτιστης φαρμακευτικής αγωγής και θέτουν αυστηρότερες ενδείξεις για την επέμβαση επαναιμάτωσης. Παράλληλα επιτείνεται η σύγχυση γύρω από τη αξία της επαναιμάτωσης καθώς οι κλινικοί εξακολουθούν να τη χρησιμοποιούν, ενώ οι πραγματικοί κίνδυνοι, τα οφέλη και κυρίως η επιλογή των ασθενών για νεφρικής επαναιμάτωση, είναι δύσκολο να καθοριστούν, με ακρίβεια, από τη βιβλιογραφία.

6.2α. Αγγειοπλαστική στην ινομυώδη δυσπλασία

Στην ινομυώδη δυσπλασία η στένωση, συνήθως στο περιφερικό τμήμα της νεφρικής αρτηρίας, απαντά επιτυχώς στη διαδερμική αγγειοπλαστική με μπαλόνι. Η εμπειρία στη δεκαετία του 1980 έδειξε ότι

η αγγειοπλαστική ήταν αποτελεσματική σε πάνω από 94% των περιπτώσεων¹²⁹. Σε ποσοστό περίπου 10%, υπήρξε επαναστένωση που αντιμετωπίστηκε με νέα αγγειοπλαστική⁴⁸. Το κλινικό όφελος αναφορικά με τη ρύθμιση της αρτηριακής πίεσης κυμαίνεται από 65% έως και 75%⁴¹. Ίαση της ΑΥ στις περισσότερες μελέτες ορίζεται η πτώση της ΑΠ κάτω από 140/90 mmHg, χωρίς αντιυπερτασικά φάρμακα. Προγνωστικοί παράγοντες για ίαση θεωρούνται η χαμηλή συστολική πίεση, η νεαρή ηλικία και η μικρή διάρκεια της ΑΥ¹³⁰.

Η πλειοψηφία των ασθενών με ινομώδη δυσπλασία είναι γυναίκες, με εμφάνιση ΑΥ σε νεαρότερη ηλικία σε σχέση με την αθηροσκληρυντική νόσο⁴¹. Γενικά, σε αυτούς τους ασθενείς δεν υπάρχει βλάβη στην κοιλιακή αορτή και οι επιπλοκές της αγγειοπλαστικής είναι σπάνιες. Γι'αυτό, πολλοί συστήνουν η αγγειοπλαστική να διενεργείται στα πρώιμα στάδια, με την προοπτική να μειωθούν τα αντιυπερτασικά φάρμακα.

6.2β. Αγγειοπλαστική και stent στην ΑΣΝΑ

Αρχικά, με την εισαγωγή της διαδερμικής αγγειοπλαστικής για τη διόρθωση της στένωσης, παρατηρήθηκε ότι οι βλάβες στο στόμιο δεν απαντούσαν ικανοποιητικά, κυρίως λόγω επέκτασης της πλάκας εντός της κοιλιακής αορτής, με αποτέλεσμα το υψηλό ποσοστό επαναστένωσης¹³¹.

Οι ενδοαυλικοί νάρθηκες (stent) εισήχθησαν στην κλινική πράξη, στις αρχές της δεκαετίας του 1990 για την αντιμετώπιση των αγγειακών βλαβών στην έκφυση (στόμιο), με αποτέλεσμα να βελτιωθεί σημαντικά η μακροχρόνια βατότητα¹³². Σε προοπτική μελέτη, η σύγκριση μεταξύ αγγειοπλαστικής και αγγειοπλαστικής με stent στους 6 - 12 μήνες, έδειξε ότι η βατότητα του αγγείου ήταν 29% και 75%, αντίστοιχα. Η επαναστένωση μειώθηκε από 48% σε 14% στους ασθενείς με stent¹³¹. Η επιτυχής διάνοιξη συνεχίζει να βελτιώνεται - μερικοί αναφέρουν έως και 100% επιτυχία, αλλά η συχνότητα επαναστένωσης παραμένει στο 14% με 25%^{85,133}.

Η έκβαση των ασθενών, που υποβάλλονται σε τοποθέτηση stent στη νεφρική αρτηρία, εκτιμάται με βάση την αποτελεσματικότητα στη ρύθμιση της αρτηριακής πίεσης και στη διατήρηση ή βελτίωση της νεφρικής λειτουργίας επί ισχαιμικής νεφροπάθειας.

Τα αρχικά δεδομένα προήλθαν από μελέτες παρακολούθησης. Σε μια ανασκόπηση 14 μελετών με 472 ασθενείς και 1 έως 4 χρόνια παρακολούθησης¹³⁴, η ΑΥ ιάθηκε στο 12% των ασθενών, βελτιώθηκε στο 73% και δε μεταβλήθηκε στο 15%. Σε άλλη μελέτη, τα επίπεδα μείωσης της συστολικής πίεσης κυμαινόταν μεταξύ 25 με 30 mmHg, και, επιπλέον, ο καλύτερος προγνωστικός παράγοντας ήταν οι υψηλές αρχικές τιμές της συστολικής αρτηριακής πίεσης¹³⁵. Μερικοί αναφέρουν 42% βελτίωση της ΑΠ, με λιγότερα αντιυπερτασικά φάρμακα, αν και η ίαση ήταν σπάνια, και χωρίς μεταβολές της νεφρικής λειτουργίας¹³⁶. Σε 210 ασθενείς με τοποθέτηση stent, στον ένα χρόνο παρακολούθησης, η βατότητα ήταν 91%, και στα 5 χρόνια, 79%⁹⁸. Σε μερικές περιπτώσεις, η στηθάγχη και τα υποτροπιάζοντα πνευμονικά οιδήματα υποχώρησαν^{137,138}.

Όπως θα αναφερθεί παρακάτω, στις προοπτικές τυχαιοποιημένες μελέτες τα αποτελέσματα ήταν λιγότερο εντυπωσιακά αναφορικά με τη χρησιμότητα της αγγειοπλαστικής. Η μη σαφής απάντηση της αρτηριακής πίεσης μετά την αγγειοπλαστική σε αυτές τις μελέτες προκάλεσε ένα διαφορετικό φάσμα οδηγιών: από το «η νεφρική αγγειοπλαστική δεν πρέπει να ληφθεί υπόψιν»¹³⁹, έως τη γενική πεποίθηση που εκφράζεται, κυρίως, στην κοινότητα της επεμβατικής καρδιολογίας, ότι «ανοιχτές νεφρικές αρτηρίες είναι καλύτερες από κλειστές νεφρικές αρτηρίες», και ότι, σχεδόν, όλες οι νεφρικές αγγειακές βλάβες πρέπει να διορθώνονται⁹⁰.

Αναφορικά με την *ανάκτηση της νεφρικής λειτουργίας* μετά την αγγειοπλαστική, η ανασκόπηση της βιβλιογραφίας δείχνει τρεις διαφορετικές ομάδες έκβασης. Στην πρώτη ομάδα, περίπου στο 27% των ασθενών, η επαναιμάτωση προκαλεί βελτίωση της νεφρικής λειτουργίας. Σε αυτή την ομάδα η μέση τιμή κρεατινίνης από 4.5 mg/dL μειώθηκε σε μέση τιμή 2.2 mg/dL.

Δεν υπάρχει αμφιβολία ότι μερικοί ασθενείς ωφελούνται από την αγγειοπλαστική και αποφεύγεται η νοσηρότητα (και πιθανά η θνητότητα) που σχετίζεται με την προχωρημένη χρόνια νεφρική νόσο.

Στη δεύτερη ομάδα (περίπου 52%) δεν υπάρχει σαφής μετρήσιμη μεταβολή της νεφρικής λειτουργίας. Κατά πόσο ωφελούνται αυτοί οι ασθενείς, εξαρτάται από την πιθανότητα εξέλιξης της νεφρικής βλάβης. Σε αυτούς με μικρό κίνδυνο εξέλιξης ωφελεί ελάχιστα.

Στην τρίτη ομάδα είναι οι ασθενείς που επιδεινώνουν τη νεφρική λειτουργία μετά την αγγειοπλαστική. Σε πολλές αναφορές κυμαίνεται από 19% έως 25%^{58,140}. Αυτή η επιδείνωση οφείλεται, συνήθως, σε αθηροεμβολική νόσο ή/και διαχωρισμό νεφρικής αρτηρίας με θρόμβωση¹⁴¹.

Ως εκ τούτου, το 20% των ασθενών με αζωθαιμία έχουν σχετικά γρήγορη επιδείνωση της νεφρικής ανεπάρκειας και μπορεί να χρειαστούν υποκατάσταση της νεφρικής λειτουργίας με αιμοκάθαρση ή μεταμόσχευση νεφρού^{142,143,144}. Πιθανοί μηχανισμοί της επιδείνωσης είναι η αθηροεμβολική νόσος, η οποία συμβαίνει, σχεδόν κάθε αγγειακή παρέμβαση¹⁴⁵, και η επιτάχυνση του οξειδωτικού stress, που προκαλεί διάμεση ίνωση¹⁴⁶. Κατά πόσο η χρήση συσκευών που προστατεύουν από τα έμβολα, κατά τον ενδοναυτικό χειρισμό, είναι αποτελεσματική, μένει να αποδειχθεί.

Ωστόσο, αρκετές μελέτες δείχνουν ότι η προοδευτική εξέλιξη της νεφρικής ανεπάρκειας που οφείλεται στην ισχαιμική νεφροπάθεια μπορεί να μειωθεί με τις ενδαγγειακές παρεμβάσεις^{140,147}.

7. Προοπτικές μελέτες

7.1. Φαρμακευτική θεραπεία σε σύγκριση με αγγειοπλαστική με ή χωρίς stent

7.1α Για την νεφραγγειακή ΑΥ

Οι τρεις πρώτες προοπτικές, τυχαιοποιημένες μελέτες, κατά τη δεκαετία του 1990, σύγκριναν την αποτελεσματικότητα της αγγειοπλαστικής με τη φαρμακευτική αγωγή, αναφορικά με την ΑΥ. Όλες αυτές οι μελέτες έχουν περιορισμούς, αλλά είναι και διδακτικές.

Ο Webster⁷¹ τυχαιοποίησε 55 ασθενείς με στένωση νεφρικής αρτηρίας από αθηρωμάτωση, είτε σε φαρμακευτική θεραπεία, είτε σε αγγειοπλαστική. Στους ασθενείς με ετερόπλευρη στένωση δεν υπήρξε

διαφορά στις δυο ομάδες στους 6 μήνες. Υπήρξε, όμως, όφελος για την ΑΥ στην ομάδα της αγγειοπλαστικής σε αμφοτερόπλευρη νόσο. Σε 40 μήνες παρακολούθησης δεν υπήρξε όφελος για τη νεφρική λειτουργία στις δυο ομάδες.

Ο Plouin και οι συνεργάτες του ¹⁴⁸ μελέτησαν 49 ασθενείς με ετερόπλευρη στένωση νεφρικής αρτηρίας πάνω από 75% ή πάνω από 60% με λειτουργικές δοκιμασίες πλαγιοποίησης. Επτά από τους 26 ασθενείς (27%) από την ομάδα της φαρμακευτικής αγωγής πέρασαν στην ομάδα της αγγειοπλαστικής, λόγω ανθεκτικής ΑΥ. Υπήρχαν έξι επιπλοκές στην ομάδα αγγειοπλαστικής, μεταξύ αυτών διαχωρισμός και τμηματικό έμφρακτο. Στο τέλος, οι τιμές της ΑΠ δεν ήταν διαφορετικές μεταξύ των ομάδων, αλλά στην ομάδα της αγγειοπλαστικής χρειάστηκε λιγότερος αριθμός αντιυπερτασικών φαρμάκων. Συνολικά, αυτή η μελέτη έδειξε ότι η αγγειοπλαστική είχε πολλές επιπλοκές, αλλά ήταν χρήσιμη σε μερικές περιπτώσεις αποτυχίας με φαρμακευτική αγωγή, και χρειάστηκαν λιγότερα φάρμακα στους 6 μήνες παρακολούθησης. Από αυτή τη μελέτη είχε αποκλειστεί η κατηγορία των αντιυπερτασικών που αναστέλλουν το σύστημα ρενίνης-αγγειοτασίνης.

Μία τρίτη προοπτική μελέτη περιελάμβανε 106 ασθενείς, η μελέτη Dutch Renal Artery Stenosis Intervention Cooperative ⁷⁷ (DRASTIC). Αυτοί οι ασθενείς είχαν ανθεκτική ΑΥ σε αγωγή με δυο αντιυπερτασικά φάρμακα και κρεατινίνη ορού χαμηλότερη από 2,3 mg/dL. Δεν υπήρξε διαφορά της ΑΠ μεταξύ των ομάδων στους 3 και 12 μήνες, αν και η ομάδα αγγειοπλαστικής έλαβε λιγότερα φάρμακα ($2,1 \pm 1,3$ έναντι $3,2 \pm 1,5$, $p < 0,001$). Οι συγγραφείς κατέληξαν στο συμπέρασμα ότι, για τη θεραπεία της ΑΥ, η αγγειοπλαστική έχει ελάχιστο πλεονέκτημα έναντι της αντιυπερτασικής φαρμακευτικής αγωγής. Πολλή κριτική, ωστόσο, υπήρξε με το γεγονός ότι ένα μεγάλο ποσοστό των ασθενών - 22 στους 50 (44%) - της φαρμακευτικής ομάδας θεωρήθηκε ανεπαρκές στη θεραπεία, και εντάχθηκε στην ομάδα της αγγειοπλαστικής μετά από 3 μήνες. Υπήρξαν οκτώ περιπτώσεις ολικής αρτηριακής απόφραξης στη φαρμακευτική ομάδα, σε σύγκριση με κανένα στην ομάδα αγγειοπλαστικής. Πολλοί ερμηνεύουν αυτά τα δεδομένα για να υποστηρίξουν ένα σημαντικό ρόλο της αγγειοπλαστικής στη διαχείριση ασθενών με ανθεκτική ΑΥ και στένωση νεφρικής αρτηρίας.

Φαίνεται επομένως ότι το επιπρόσθετο όφελος από τις ενδοαγγειακές παρεμβάσεις, είναι μικρό εφόσον οι ασθενείς είναι ήδη σε βέλτιστη αντιυπερτασική θεραπεία. Επίσης, οι ασθενείς που δεν ανταποκρίνονται στη φαρμακευτική θεραπεία συχνά βελτιώνονται μετά από επαναιμάτωση. Δυο μεταanalύσεις ^{149,150} των παραπάνω προοπτικών μελετών δείχνουν ότι η επαναιμάτωση προκαλεί μέτρια, αλλά οριστική μείωση της αρτηριακής πίεσης κατά μέσο όρο $-7/-3$ mm Hg.

7.1β Για την εξέλιξη της ισχαιμικής νεφροπάθειας .

Δυο πρόσφατες τυχαίοποιημένες κλινικές μελέτες είχαν στόχο τη σύγκριση της εξέλιξης της χρόνιας νεφρικής νόσου σε ασθενείς με νεφραγγειακή νόσο από αθηρωμάτωση.

Στην πρώτη μελέτη, τη STAR⁶⁶, συμμετείχαν 140 ασθενείς ηλικίας >18 ετών, με στένωση στομίου >50% στη μαγνητική, ή αξονική, ή σε αγγειογραφία, με κάθαρση κρεατινίνης <80 mL (με βάση τον τύπο των Cockcroft-Gault). Δεν παρατηρήθηκαν διαφορές στη μεταβολή της κάθαρσης κρεατινίνης κατά τη διάρκεια της 2ετούς παρακολούθησης, αν και εμφανίσθηκαν μερικές σημαντικές επιπλοκές στην ομάδα που υποβλήθηκε σε θεραπεία με stent. Μόνο στους 46 από τους 64 ασθενείς στην ομάδα της αγγειοπλαστικής τοποθετήθηκε stent, κυρίως εξαιτίας του γεγονότος ότι οι βλάβες, συχνά, δεν ήταν αιμοδυναμικά σημαντικές.

Τα αποτελέσματα της μελέτης ήταν υπέρ της συντηρητικής αντιμετώπισης της ΑΣΝΑ, χωρίς stenting, αλλά εστιάζοντας στη διόρθωση των καρδιαγγειακών παραγόντων κινδύνου.

Στην δεύτερη μελέτη, την ASTRAL⁶⁵ (Angioplasty and Stenting for Renal Artery Lesions), συμμετείχαν 806 ασθενείς από το Ηνωμένο Βασίλειο. Τα κριτήρια εισαγωγής ήταν η παρουσία μιας τουλάχιστον αγγειακής βλάβης, κατάλληλης για αγγειοπλαστική ή stent σύμφωνα με την κρίση του θεράποντος ιατρού, που η διάγνωση είχε τεθεί με αγγειογραφία, ή μαγνητική, ή αξονική αγγειογραφία, και στο παρελθόν δεν είχε υποβληθεί σε αγγειοπλαστική. Ο μέσος όρος κρεατινίνης ορού ήταν πάνω από 2,0 mg/dL, με στένωση νεφρικής αρτηρίας πάνω από 70%. Το πρωτογενές καταληκτικό σημείο ήταν ο ρυθμός ειδείνωσης της νεφρικής δυσλειτουργίας.

Σε 5 χρόνια παρακολούθησης δεν υπήρξαν διαφορές μεταξύ της ομάδας με stent από αυτή με φαρμακευτική αγωγή μόνο, αναφορικά με τα νεφρικά, καρδιαγγειακά συμβάματα και τη θνητότητα.

Η πιο πρόσφατη μελέτη, η CORAL¹⁵¹ (Cardiovascular Outcomes in Renal Atherosclerotic Lesions), περιελάμβανε 1080 ασθενείς με ΑΣΝΑ και συστολική ΑΥ, ενώ ήταν σε αγωγή με δύο ή περισσότερα αντιυπερτασικά φάρμακα και χρόνια νεφρική νόσο. Τυχαιοποιήθηκαν 540 σε φαρμακευτική θεραπεία και stenting, και 540 μόνο σε φαρμακευτική θεραπεία. Στους 43 μήνες παρακολούθησης δεν υπήρξε διαφορά στο πρωτογενές καταληκτικό σημείο (θάνατος από καρδιαγγειακή ή νεφρική νόσο, ΑΕΕ, καρδιακή ανεπάρκεια, προοδευτική νεφρική ανεπάρκεια). Υπήρξε μικρή διαφορά στη μείωση της συστολικής πίεσης υπέρ της ομάδας του stenting.

Τα αποτελέσματα από τις προοπτικές μελέτες της αγγειοπλαστικής δεν είναι ικανοποιητικά, συγκρινόμενα με αυτά που αναφέρονται στις αναδρομικές σειρές. Μια αντιπροσωπευτική αναφορά, σε περισσότερους από 1000 ασθενείς με επιτυχή τοποθέτηση stent, έδειξε ότι οι μέσες τιμές αρτηριακής πίεσης μειώθηκαν κατά τη διάρκεια παρακολούθησης σε -21/-10 mm Hg¹⁵². Οι διαφορές, μεταξύ των προοπτικών μελετών και των μελετών παρατήρησης, μπορεί να οφείλονται στο γεγονός ότι η επιλογή των ασθενών στις προοπτικές μελέτες είναι υπέρ της συμμετοχής των πιο "σταθερών" ασθενών, ενώ εκ των πραγμάτων αποκλείστηκαν ασθενείς που κρίθηκαν από τους θεράποντες ότι έχουν άμεση ανάγκη αποκατάστασης της νεφρικής αιμάτωσης. Ως εκ τούτου, οι τυχαιοποιημένες μελέτες πιθανά να υποτιμούν τα οφέλη της νεφρικής επαναιμάτωσης στους ασθενείς με το μεγαλύτερο κίνδυνο για επιταχυνόμενη ΑΥ και νεφρική ανεπάρκεια, καθώς αυτοί αποκλείστηκαν από τις μελέτες για να οδηγηθούν, άμεσα και χωρίς τυχαιοποιήσεις, σε επαναιμάτωση. Άρα, χωρίς να έχει επιδιωχθεί, εντάχθηκαν περιπτώσεις που εκ των

προτέρων υπήρχε κλινική αβεβαιότητα για την πιθανότητα επιτυχίας της επαναιμάτωσης. Δυστυχώς η αβεβαιότητα αυτή παραμένει. Το μόνο που επιβεβαιώθηκε, ήταν ότι το κλινικό «ένστικτο» των γιατρών που επέλεξαν τους ασθενείς ήταν σωστό.

7.2 Χειρουργική αντιμετώπιση της ΝΑΥ και της ισχαιμικής νεφροπάθειας.

Η αρχική εμπειρία στην αγγειακή νόσο των νεφρών βασίστηκε, εξ ολοκλήρου, στη χειρουργική παρέμβαση, είτε νεφρεκτομή είτε αγγειακή ανακατασκευή, με στόχο τη «χειρουργική ίαση» της ΑΥ. Λόγω της βαρύτητας της επέμβασης και της επακόλουθης ανάγκης αυστηρής επιλογής των ασθενών, μεγάλο μέρος των δεδομένων σχετικά με τη μέτρηση της «πλαγιοποίησης» της νεφρικής λειτουργίας και την αναγνώριση λειτουργικά (και όχι μόνο ανατομικά) σημαντικών βλαβών, γεννήθηκε την πρώτη αυτή περίοδο.

Η χειρουργική επέμβαση πραγματοποιείται λιγότερο συχνά σήμερα, εν μέρει επειδή η προχωρημένη ηλικία και οι συνοδοί κίνδυνοι των ασθενών με διάχυτη αθηρωμάτωση προδιαθέτουν σε σοβαρές επιπλοκές. Σήμερα προτιμάται η διαδερμική ενδαγγειακή αντιμετώπιση και η χειρουργική εφαρμόζεται μόνο σε σύνθετα και δύσκολα περιστατικά όπου δεν είναι εφικτή η διαδερμική παρέμβαση.

Οι μέθοδοι χειρουργικής επέμβασης έχουν αλλάξει κατά τη διάρκεια των δεκαετιών. Μια ανασκόπηση το 1982 έδινε έμφαση στη νεφρεκτομή. Κατά τη διάρκεια αυτής της περιόδου υπήρχε δυσκολία ελέγχου της αρτηριακής πίεσης με τα - τότε διαθέσιμα - αντιυπερτασικά φάρμακα. Οι χειρουργικές σειρές από τη δεκαετία του 1960 και τις αρχές της δεκαετίας του 1970 έδειξαν ότι η «ίαση» της ΑΥ επετεύχθη μόνο στο 30-40%, παρά την αυστηρή επιλογή των ασθενών. Η επιβίωση των ομάδων που επιλέχθηκαν για χειρουργική επέμβαση ήταν καλύτερη σε σχέση με τις ομάδες με φαρμακευτική θεραπεία. Αυτό, πιθανά, οφειλόταν στη σοβαρότητα της νόσου και τους προεγχειρητικούς κινδύνους, που εντοπίστηκαν σε εκείνους που δεν κρίθηκαν κατάλληλοι για την επέμβαση. Αυτές οι μελέτες εντόπισαν ορισμένους περιορισμούς και κινδύνους της χειρουργικής επέμβασης και ανέφεραν ποσοστά θνησιμότητας 6,8%, ακόμη και σε κέντρα με καλή εμπειρία. Η μέση ηλικία σε αυτή τη σειρά ήταν 50,5 χρόνια. Τα ποσοστά της νοσηρότητας περιελάμβαναν συμβάματα για 375 ημέρες μετά τη διαδικασία και μπορεί να υπερεκτιμούσαν τον κίνδυνο. Εάν, για παράδειγμα, οι συγγραφείς κατέγραφαν τους θανάτους μόνο την πρώτη εβδομάδα, η άμεση περιεγχειρητική θνησιμότητα ήταν 1,7%⁷².

Η χειρουργική διόρθωση της αιματικής ροής στο νεφρό, συνήθως, απαιτεί πρόσβαση στην αορτή. Έχουν σχεδιαστεί εναλλακτικές χειρουργικές επεμβάσεις για αποφυγή του χειρισμού της νοσούσης αορτής. Αυτές περιλαμβάνουν την εξωανατομική αποκατάσταση της νεφρικής αρτηρίας, με τη χρήση ηπατονεφρικών ή σπληνονεφρικών αναστομών¹⁵³. Πρέπει να υπογραμμιστεί ότι η επιτυχία αυτής της μεθόδου εξαρτάται από την ακεραιότητα της εναλλακτικής οδού παροχής αίματος. Συνεπώς, χρειάζεται προσεκτική προεγχειρητική εκτίμηση της ακεραιότητας της κοιλιακής αρτηρίας, πριν χρησιμοποιηθεί είτε η ηπατική είτε η σπληνική αρτηρία. Τα αποτελέσματα αυτών των μεθόδων ήταν καλά, τόσο βραχυπρόθεσμα όσο και κατά τη διάρκεια μακροχρόνιων μελετών παρακολούθησης¹⁵⁴. Σε 222 ασθενείς,

στα 10 χρόνια παρακολούθησης, η θνησιμότητα ήταν 2,2%, με χαμηλά ποσοστά επαναστένωσης (7,3%) και καλή μακροχρόνια επιβίωση. Προγνωστικοί παράγοντες μακροπρόθεσμης θνησιμότητας ήταν η μεγάλη ηλικία - πάνω από 60 ετών, η στεφανιαία νόσος και η προηγούμενη αγγειακή χειρουργική επέμβαση. Μελέτες παρακολούθησης, μετά από 5 και 10 χρόνια για όλες τις μεθόδους παράκαμψης της νεφρικής αρτηρίας, δείχνουν εξαιρετικά μακροχρόνια βατότητα (πάνω από 90%)¹⁵⁵. Τα αποτελέσματα της χειρουργικής επέμβασης ήταν καλά, παρά το αυξημένο όριο ηλικίας στην αναφερθείσα σειρά. Παρόλο που υπάρχουν μακροπρόθεσμα δεδομένα έκβασης για τη χειρουργική επέμβαση, υπάρχουν περιορισμένες πληροφορίες σχετικά με την έκβαση της αγγειοπλαστικής με stent, που είναι πιο επιρρεπής σε επαναστένωση. Για το λόγο αυτό, μερικοί προτιμούν τη χειρουργική διόρθωση σε ασθενείς με μεγαλύτερο προσδόκιμο επιβίωσης.

Μερικές μελέτες έχουν συγκρίνει την αγγειοπλαστική χωρίς stent και τη χειρουργική αποκατάσταση. Μια τυχαίοποιημένη μελέτη με ετερόπλευρη νόσο, με τη βλάβη περιφερικότερα από το στόμιο, έδειξε ότι, ενώ τα ποσοστά επιτυχίας χειρουργικά ήταν υψηλότερα από την αγγειοπλαστική, σε αρκετές περιπτώσεις χρειάστηκε επανάληψη της αγγειοπλαστικής. Τα ποσοστά βατότητας στα 2 χρόνια ήταν 90% για την αγγειοπλαστική και 97% για την χειρουργική επέμβαση¹⁵⁶.

Μια προοπτική μελέτη συνέκρινε την τοποθέτηση stent, με την ανοικτή χειρουργική νεφρική επαναιμάτωση, και έδειξε ότι η βατότητα, κατά τη διάρκεια παρακολούθησης για 4 χρόνια, ήταν καλύτερη με την ανοικτή χειρουργική αποκατάσταση, αλλά η έκβαση των ασθενών ήταν η ίδια¹⁵⁷.

Σε πολλά κέντρα, η χειρουργική διόρθωση των νεφρικών αρτηριών γίνεται, συχνά, σαν μέρος του χειρουργείου της αορτής. Στην Mayo Clinic, σε ασθενείς με μειωμένη νεφρική λειτουργία (κρεατινίνη >2,0 mg /dl) έγινε ταυτόχρονα αορτική και νεφρική επέμβαση σε 75% των περιπτώσεων¹⁵⁸.

Όπως και με τις ενδοαγγειακές τεχνικές, τα αποτελέσματα σχετικά με τις μεταβολές της νεφρικής λειτουργίας περιλαμβάνουν: βελτίωση στο 22% έως 26% των περιπτώσεων, καμία μεταβολή (μερικοί τη θεωρούν σταθεροποίηση) σε 46% έως 52% και προοδευτική επιδείνωση σε 18% έως 22%.

Η χρήση υπερηχογραφήματος Doppler ενδοχειρουργικά επιτρέπει την άμεση διόρθωση των βλαβών και τη βελτίωση της μακροχρόνιας βατότητας¹⁵⁹.

Παρά τα καλά αποτελέσματα, η συχνότητα του ανοιχτού χειρουργείου για την επαναιμάτωση της νεφρικής αρτηρίας συνεχίζει να μειώνεται. Μια ανασκόπηση ενδονοσοκομειακών περιστατικών στις ΗΠΑ έδειξε σχετικά υψηλή θνησιμότητα (περίπου 10%) και, για το λόγο αυτό, προτείνουν τη διαδερμική ενδοαγγειακή διόρθωση, που έχει χαμηλότερο κίνδυνο, ή την παραπομπή σε χειρουργικά κέντρα με μεγάλη εμπειρία¹⁶⁰. Σε αυτά, ο χειρουργικός κίνδυνος είναι χαμηλότερος του 4% σε ασθενείς που θεωρούνται υψηλού κινδύνου^{161,162}. Οι παράγοντες που σχετίζονται με υψηλότερο κίνδυνο περιλαμβάνουν την προχωρημένη ηλικία, την αυξημένη κρεατινίνη ορού (άνω των 2,7 - 3,0 mg /dL) και τη συνύπαρξη αορτικής ή άλλης αγγειακής νόσου.

Σε μερικές περιπτώσεις με πλήρη απόφραξη της νεφρικής αρτηρίας η νεφρεκτομή βελτιώνει σημαντικά τον έλεγχο της ΑΥ.

Η εισαγωγή των λαπαροσκοπικών χειρουργικών τεχνικών καθιστά, πλέον, τη νεφρεκτομή ευκολότερη σε ορισμένους ασθενείς, για τους οποίους η αγγειακή διόρθωση δεν αποτελεί επιλογή.

Μελέτες σε ασθενείς με αμφοτερόπλευρη βλάβη των νεφρικών αρτηριών έδειξαν ότι η χειρουργική αποκατάσταση της ροής του αίματος σε μερικές περιπτώσεις μπορεί να οδηγήσει στη διατήρηση της νεφρικής λειτουργίας¹⁶³.

7.3 Προγνωστικοί παράγοντες ευνοϊκής έκβασης μετά την επαναιμάτωση.

Η αναγνώριση των ασθενών που, πιθανόν, μπορούν να βελτιώσουν την αρτηριακή πίεση ή/και τη νεφρική λειτουργία μετά από νεφρική επαναιμάτωση παραμένει δύσκολη.

Οι λειτουργικές δοκιμασίες απελευθέρωσης ρενίνης, όπως η μέτρηση των επιπέδων ρενίνης στις νεφρικές φλέβες, τις περισσότερες φορές δεν διεξάγονται με το σωστό τρόπο. Πολλές από αυτές τις μελέτες είναι πολύ χρήσιμες όταν είναι θετικές. Για παράδειγμα, όσο εντονότερη είναι η πλαγιοποίηση των τιμών της ρενίνης, τόσο μεγαλύτερη πιθανότητα οφέλους, αλλά η εξέταση αυτή έχει σχετικά χαμηλή αρνητική προγνωστική αξία (δηλαδή, όταν δεν υπάρχει πλαγιοποίηση των τιμών ρενίνης, η επαναιμάτωση παραμένει ακόμα ευεργετική).

Η πρόσφατη επιδείνωση της ΑΥ παραμένει ο καλύτερος προγνωστικός παράγοντας για τη βελτίωση της αρτηριακής πίεσης μετά την επέμβαση.

Επίσης, είναι δύσκολη η πρόβλεψη ευνοϊκής έκβασης της νεφρικής λειτουργίας μετά την επέμβαση. Ασθενείς με προχωρημένη νεφρική ανεπάρκεια, με επίπεδα κρεατινίνης ορού πάνω από 3,0 mg/dl, είναι λιγότερο πιθανό να ωφεληθούν μετά από χειρουργική ή ενδαγγειακή επέμβαση. Παρόλα αυτά, ασθενείς με πρόσφατη επιδείνωση νεφρικής λειτουργίας μπορεί να ανακτήσουν το ρυθμό σπειραματικής διήθησης.

Μικρά νεφρά με επιμήκη διάμετρο μικρότερη από 8 cm, έχουν λιγότερες πιθανότητες να ανακτήσουν τη νεφρική λειτουργία, ειδικά όταν αναγνωρίζεται χαμηλή λειτουργία στο νεφρόγραμμα¹⁶⁴. Ο δείκτης νεφρικής αντίστασης (RI), που μετρήθηκε με υπερηχογράφημα Doppler σε 5950 ασθενείς, έδειξε ότι, όσο μικρότερος ήταν, τόσο πιθανότερη ήταν η βελτίωση του ρυθμού σπειραματικής διήθησης και η βελτίωση της αρτηριακής πίεσης. Από την άλλη, ο αυξημένος δείκτης ήταν ανεξάρτητος παράγοντας κακής έκβασης¹⁰².

Τίποτα από τα παραπάνω δεν είναι απόλυτο. Πρόσφατες μελέτες εντοπίζουν ευνοϊκή έκβαση σε ορισμένους ασθενείς που είχαν δυσμενείς προγνωστικούς παράγοντες¹⁶⁵.

Μερικοί προτείνουν ότι η αναγνώριση μεταβολών στην "κλασματική ροή εφεδρείας", μετρούμενη δια μέσου της αγγειακής βλάβης μετά από αγγειοδιαστολή με παπαβερίνη, μπορεί να προβλέψει το όφελος της επαναιμάτωσης^{118,166}.

Τέλος, το ιστορικό πρόσφατης επιδείνωσης της νεφρικής λειτουργίας ή της ΑΥ σχετίζεται με θετική έκβαση μετά από επαναιμάτωση.

7.4 Επιπλοκές αγγειοπλαστικής.

Οι αθηρωματικές πλάκες αποτελούνται από πολλαπλά επίπεδα επιστρώσεων με ασβεστοποιημένα, ινωτικά και φλεγμονώδη στοιχεία.

Με τους χειρισμούς στο τοίχωμα της νεφρικής αρτηρίας κατά τη διάρκεια της αγγειοπλαστικής μπορεί να προκληθεί ρήξη της πλάκας και συγκρίματα να φύγουν περιφερικότερα, με αποτέλεσμα την απόφραξη μικρότερων αρτηριακών κλάδων. Οι αναφερόμενες επιπλοκές ποικίλουν ανάλογα με το κέντρο και μειώνονται με την εμπειρία.

Σε μια ανασκόπηση 10 δημοσιευμένων σειρών με 416 stents υπήρξαν σημαντικές επιπλοκές στο 13% των ασθενών, χωρίς να υπολογίζονται εκείνες που οδήγησαν στην ανάγκη για αιμοκάθαρση. Επιδείνωση της νεφρικής λειτουργίας στις σειρές αυτές παρατηρήθηκε στο 26% των ασθενών, ενώ το 50% των ασθενών (7/14) που είχαν κρεατινίνη ορού πριν την επέμβαση πάνω από 400 mmol χρειάστηκαν αιμοκάθαρση¹⁴³.

Σπάνια συμβαίνουν σοβαρές επιπλοκές, όπως διαχωρισμός αορτής¹⁴¹, μετατόπιση του stent και θρόμβωση νεφρικής αρτηρίας¹⁶⁸. Ο διαχωρισμός της νεφρικής αρτηρίας αντιμετωπίζεται με τοποθέτηση δευτέρου stent. Η θνητότητα της επέμβασης είναι χαμηλή 0,5%^{143,165} ενώ ο πιο σημαντικός περιορισμός παραμένει η επαναστένωση, η οποία κυμαίνεται μεταξύ 13% και 35%, και συμβαίνει κατά τους πρώτους 6 με 12 μήνες^{169,143,170,171}. Κατά πόσο αυτό μπορεί να αλλάξει στο μέλλον, με τη χρήση stent που είναι επικαλυμμένα με sirolimus, παραμένει να προσδιοριστεί.

8. Περίληψη και συμπεράσματα γενικού μέρους

Η νεφραγγειακή νόσος είναι συχνή, ειδικά σε ηλικιωμένους ασθενείς με παρουσία αθηρωματικής νόσου σε άλλα αρτηριακά δένδρα. Εμφανίζεται με ένα ευρύ φάσμα κλινικών ευρημάτων, από ασυμπτωματική, τυχαία ανακαλυφθείσα αγγειακή νόσο, έως επιταχυνόμενη ΑΥ και προοδευτική νεφρική ανεπάρκεια. Με τη βελτίωση των απεικονιστικών μεθόδων και την προχωρημένη ηλικία των ασθενών σήμερα, η νεφρική αγγειακή βλάβη αναγνωρίζεται πιο συχνά από ό,τι παλαιότερα. Εναπόκειται στον κλινικό ιατρό να αξιολογήσει το ρόλο της νεφραγγειακής νόσου, σε κάθε ασθενή ξεχωριστά, και τη σχέση κινδύνου-οφέλους για τη νεφρική επαναιμάτωση.

Η διόρθωση του καρδιαγγειακού κινδύνου και της ΑΥ είναι ο πρωταρχικός στόχος της φαρμακευτικής θεραπείας. Για τους περισσότερους ασθενείς, οι ρεαλιστικοί στόχοι για τη νεφρική επαναιμάτωση είναι να μειωθούν οι απαιτήσεις της φαρμακευτικής αγωγής και η σταθεροποίηση της νεφρικής λειτουργίας. Σε ασθενείς με αμφοτερόπλευρη νόσο, ή σε στένωση σε μονήρη λειτουργικά νεφρό, ο κίνδυνος επανεμφάνισης κυκλοφορικής συμφόρησης (οξύ πνευμονικό οίδημα) και ο κίνδυνος προοδευτικής νεφρικής ανεπάρκειας, ελαχιστοποιούνται μετά την επαναιμάτωση.

Είναι σημαντικό να εκτιμηθούν οι κίνδυνοι που υπάρχουν, είτε με το χειρουργικό, είτε με τον ενδοαγγειακό χειρισμό της νοσούσης αορτής. Αυτοί περιλαμβάνουν τον κίνδυνο αθηροεμβολικών επιπλοκών που σχετίζονται με τη διαδικασία με αποτέλεσμα την επιδείνωση της νεφρικής λειτουργίας. Σε

πολλές περιπτώσεις, η βελτίωση της αρτηριακής πίεσης και η αποκατάσταση της νεφρικής λειτουργίας δικαιολογούν πλήρως το κόστος και τους κινδύνους. Η παρακολούθηση της αρτηριακής πίεσης και της νεφρικής λειτουργίας είναι σημαντική, ιδίως λόγω της πιθανότητας επαναστένωσης και υποτροπής της νόσου.

Η ιδανική επιλογή, είτε για τη φαρμακευτική αντιμετώπιση, είτε για τον ακριβή χρόνο επαναιμάτωσης, εξαρτάται σε μεγάλο βαθμό από την συν-νοσηρότητα του κάθε ασθενή. Οι μεγάλες προοπτικές μελέτες της τελευταίας δεκαετίας, επέτειναν τον προβληματισμό σχετικά με την ορθή επιλογή των ασθενών για επαναιμάτωση αλλά δεν έλυσαν τα κλινικά διλήμματα σε οριακές οι αβέβαιες περιπτώσεις ασθενών.

Η παρούσα διατριβή είχε σαν στόχο να ανιχνεύσει πιθανούς προγνωστικούς παράγοντες που να διευκολύνουν τη σωστή επιλογή ασθενών με σοβαρή ΑΣΝΑ είτε για να συνεχίσουν μόνο φαρμακευτική αγωγή ή για να υποβληθούν σε επέμβαση επαναιμάτωσης παράλληλα με τη φαρμακευτική αγωγή.

Δ. Ειδικό μέρος

1. Περίληψη

Μελετήσαμε την αποτελεσματικότητα της διαδερμικής νεφρικής επαναιμάτωσης (ΔΝΕ) με τοποθέτηση ενδοπρόθεσης (stent), για την αντιμετώπιση της αθηρωματικής στένωσης της νεφρικής αρτηρίας (ΑΣΝΑ), σε ασθενείς με στεφανιαία νόσο (ΣΝ), και τη χρησιμότητα του σπινθηρογραφήματος νεφρών με καπτοπρίλη (ΣΝΚ) όχι απλά για τη διάγνωση της ΑΣΝΑ όπως γίνεται στις περισσότερες μελέτες, αλλά κυρίως για την πρόβλεψη της κλινικής έκβασης μετά τη ΔΝΕ.

Συνολικά παραπέμφθηκαν για εκτίμηση 64 ασθενείς με υποψία ΑΣΝΑ, μετά από στεφανιογραφικό έλεγχο. Όλοι υποβλήθηκαν σε ΣΝΚ βάσεως και στη συνέχεια σε ψηφιακή αφαιρετική αγγειογραφία νεφρικών αρτηριών.

Σε 44 ασθενείς (68.7%) διαγνώστηκε σημαντική ΑΣΝΑ με στένωση αυλού $\geq 60\%$ που ακολούθως αντιμετωπίστηκαν με διαδερμική νεφρική επαναιμάτωση και βέλτιστη φαρμακευτική αγωγή. Εικοσιτέσσερις μήνες μετά τη ΔΝΕ, το 86,4% και 73,3% των ασθενών είχαν όφελος αναφορικά με τη βελτίωση της ΑΥ και της νεφρικής λειτουργίας, αντιστοίχως.

Το θετικό ΣΝΚ είχε μέτρια ευαισθησία και υψηλή ειδικότητα για την πρόβλεψη οφέλους στην ΑΠ και στη νεφρική λειτουργία. Όμως, σε ασθενείς με μεγαλύτερη στένωση ($\geq 70\%$), η ευαισθησία και η ειδικότητα ήταν 100%, στην πρόβλεψη οφέλους τόσο για την ΑΠ, όσο και για τη νεφρική λειτουργία.

Η ΔΝΕ παρέχει σημαντικό όφελος σε ασθενείς με σημαντικού βαθμού ΑΣΝΑ. Το ΣΝΚ προβλέπει με υψηλή ακρίβεια τα κλινικά αποτελέσματα.

Λέξεις κλειδιά:

Σπινθηρογράφημα νεφρών με καπτοπρίλη, διαδερμική νεφρική επαναιμάτωση, νεφραγγειακή ΑΥ, στένωση νεφρικής αρτηρίας.

2. Εισαγωγή

Η αθηρωματική στένωση της νεφρικής αρτηρίας (ΑΣΝΑ) είναι μια κλινική οντότητα που χαρακτηρίζεται από (α) νεφραγγειακή ΑΥ (ΝΑΥ), (β) ισχαιμική νεφροπάθεια (ΙΝ) και (γ) μη αντιρροπούμενα καρδιακά σύνδρομα, όπως αιφνίδιο πνευμονικό οίδημα, ανθεκτική καρδιακή ανεπάρκεια και ασταθή στηθάγχη¹⁷².

Υπάρχει μια συνεχιζόμενη διαμάχη τα τελευταία δεκαπέντε χρόνια, σχετικά με το ρόλο και την αποτελεσματικότητα της διαδερμικής νεφρικής επαναιμάτωσης (ΔΝΕ) στη θεραπεία της ΑΣΝΑ και της ΝΑΥ.

Οι αρχικές μελέτες της διαδερμικής αγγειοπλαστικής έδειξαν ελαφρώς θετικά αποτελέσματα υπέρ της αγγειοπλαστικής^{77,71}. Κατά τη διάρκεια αυτής της περιόδου, η θεραπεία της ΑΣΝΑ εξελίχθηκε, από την απλή αγγειοπλαστική με μπαλονάκι, σε αγγειοπλαστική με τοποθέτηση stent, που αποδείχθηκε ανώτερη από την πρώτη¹⁷³. Τρεις πρόσφατες δημοσιευμένες τυχαιοποιημένες μελέτες (RCTs)^{174,66,151} δεν έδειξαν όφελος από τη ΔΝΕ με τοποθέτηση stent, σε σύγκριση με μόνο φαρμακευτική θεραπεία (ΦΘ).

Δεδομένου ότι μόνο το 9-16% των υπερτασικών ασθενών με ΑΣΝΑ θα θεραπευθεί πλήρως μετά τη ΔΝΕ, είναι εύλογο να αναρωτηθεί κανείς γιατί, μια επέμβαση με τόσο υψηλά ποσοστά τεχνικής επιτυχίας (>95%), έχει τόσο φτωχά κλινικά αποτελέσματα¹⁴³. Η απάντηση είναι ότι η ανατομικά επιτυχής ΔΝΕ γίνεται σε ασθενείς με αιμοδυναμικά μη σημαντική στένωση. Πράγματι, η οπτική εκτίμηση της στένωσης είναι ανεπαρκής μέθοδος για την επιλογή των ασθενών για ΔΝΕ¹¹⁸.

Επομένως, η «αιμοδυναμική» ή «λειτουργική» εκτίμηση της ΑΣΝΑ θα μπορούσε να είναι η σωστή προσέγγιση την αποφυγή της «υπέρ- ή υπο-διάγνωσης» της αιμοδυναμικά σημαντικής στενωτικής βλάβης και, επομένως, για τη σωστή επιλογή των ασθενών για ΔΝΕ.

Αρκετές επεμβατικές και μη επεμβατικές απεικονιστικές και λειτουργικές μελέτες έχουν υιοθετηθεί για την εκτίμηση της αιμοδυναμικής σημασίας της ΑΣΝΑ: η κλίση πίεσης¹⁷⁵ πριν και μετά την αγγειακή βλάβη, η κλασματική εφεδρική ροή¹⁶⁶ και το ενδαγγειακό υπερηχογράφημα¹¹⁸ θα μπορούσαν να βοηθήσουν στη σωστή επιλογή της κατάλληλης προς διάνοιξη βλάβης και να οδηγήσουν σε βελτίωση των ποσοστών κλινικής ανταπόκρισης.

Σχετικά με τη μη επεμβατική εκτίμηση της αιμοδυναμικής σημασίας της ΑΣΝΑ, η βιβλιογραφία παραμένει αντιφατική ως προς τη μέτρηση του νατριουρητικού πεπτιδίου τύπου Β^{176,177} και του δείκτη νεφρικής αντίστασης¹⁷⁸.

Επειδή ο κύριος μηχανισμός που εμπλέκεται στην ΑΣΝΑ είναι η ενεργοποίηση του άξονα ρενίνης-αγγειοτασίνης, υποτίθεται ότι μια λειτουργική δοκιμασία ικανή να αποκαλύψει την ενεργοποίηση του άξονα αυτού, θα μπορούσε να βοηθήσει στη σωστή επιλογή των ασθενών με το να προβλέψει αξιόπιστα την κλινική έκβαση μετά τη θεραπεία.

Το ΣΝΚ, το οποίο θεωρείται μια τέτοια λειτουργική δοκιμασία, που έχει το διπλό πλεονέκτημα της ανίχνευσης της στένωσης και ενδεχομένως της πρόγνωσης για την ανταπόκριση στη θεραπεία. Αναφέρεται

ότι έχει υψηλή ευαισθησία (87% -96%) και υψηλή ειδικότητα (85% -95%) για τη διάγνωση της ΑΣΝΑ^{179,180,181,182}, ενώ σε ορισμένες άλλες μελέτες τα αποτελέσματα ήταν λιγότερο εντυπωσιακά^{183,184,185}.

Σήμερα, λόγω της ύπαρξης εξετάσεων μεγάλης ανατομικής ακρίβειας, το ΣΝΚ δε συνιστάται ως εξέταση εκλογής ή ρουτίνας για τη διάγνωση της ΑΣΝΑ^{186,187} σε ασθενείς με υποψία ΝΑΥ. Υπάρχουν, επίσης, αντικρουόμενες απόψεις σχετικά με την προγνωστική αξία του ΣΝΚ, για την αναγνώριση των ασθενών που μπορούν να ωφεληθούν από την ΔΝΕ. Ενώ σε αρκετές, μη ελεγχόμενες μελέτες, ένα θετικό ΣΝΚ αποτελεί προγνωστικό παράγοντα βελτίωσης της ΑΥ μετά ΔΝΕ^{180,181,188,189}, σε άλλες μελέτες το ΣΝΚ δεν ήταν χρήσιμο για την επιλογή των ασθενών πριν τη ΔΝΕ^{190,191}. Ωστόσο, το ΣΝΚ δεν έχει αξιολογηθεί ως πρώιμος προγνωστικός δείκτης κλινικής έκβασης μετά τη διόρθωση της ΑΣΝΑ σε ασθενείς με σοβαρή καρδιαγγειακή νόσο, όπως σε αυτούς με αποδεδειγμένη στεφανιαία νόσο (ΣΝ) και περιφερική αγγειακή νόσο (ΠΑΝ).

Ο επιπολασμός της ΑΣΝΑ σε ασθενείς που υποβάλλονται σε στεφανιογραφία, με υποψία καρδιαγγειακής νόσου, είναι αξιοσημείωτα υψηλός και κυμαίνεται μεταξύ 11% και 38.5% σε δημοσιευμένες σειρές^{192,193}.

Η παρούσα μελέτη διεξήχθη προκειμένου: α) να αξιολογηθούν οι μακροπρόθεσμες επιδράσεις της ΔΝΕ παράλληλα με τη βέλτιστη ΦΘ στην αρτηριακή πίεση και τη νεφρική λειτουργία και β) να μελετηθεί ο ρόλος του ΣΝΚ ως προγνωστικό εργαλείο κλινικής έκβασης μετά από ΔΝΕ, σε μια επιλεγμένη ομάδα ασθενών υψηλού κινδύνου, με καρδιαγγειακή νόσο και δύσκολη ή ανεπαρκή ρύθμιση της αρτηριακής πίεσης.

3. Μέθοδοι

3.1. Ασθενείς

Οι ασθενείς που έλαβαν μέρος στη μελέτη προέρχονταν από την καρδιολογική κλινική, όπου είχαν υποβληθεί σε στεφανιογραφία για την εκτίμηση της καρδιαγγειακής νόσου. Οι ενδείξεις για στεφανιογραφία σε αυτούς τους ασθενείς περιελάμβαναν εκτίμηση της στηθάγχης στις διάφορες μορφές της, εκτίμηση του οξέως στεφανιαίου συνδρόμου, θετική δοκιμασία κόπωσης με ή χωρίς συμπτώματα (σιωπηρή ισχαιμία), ασβέστωση στεφανιαίων, θωρακικό άλγος αγνώστου αιτίας, βαλβιδοπάθεια και αρρυθμίες.

Μεταξύ Ιανουαρίου 2009 και Δεκεμβρίου 2011, 506 ασθενείς υποβλήθηκαν σε αγγειογραφία κοιλιακής αορτής μετά το πέρας της στεφανιογραφίας. Η ΑΣΝΑ, που ορίστηκε ως μείωση της διαμέτρου του αυλού >50%, απεικονίστηκε σε 78 ασθενείς, οι οποίοι στη συνέχεια παραπέμφθηκαν στη νεφρολογική κλινική για περαιτέρω εκτίμηση και θεραπεία. Από τους 78 ασθενείς με υποψία ΑΣΝΑ, οι 66 ασθενείς έλαβαν μέρος στη μελέτη.

Οι ασθενείς που συμπεριελήφθησαν είχαν συστολική πίεση μεγαλύτερη των 160 mmHg, ή διαστολική μεγαλύτερη των 90 mmHg, ενώ ελάμβαναν δύο ή περισσότερα αντιυπερτασικά φάρμακα, καθώς και ένα από τα ακόλουθα κριτήρια: α) αθηρωματική νόσο (στεφανιαία νόσο ή περιφερική αγγειακή

νόσο), β) ανεξήγητη νεφρική δυσλειτουργία (κρεατινίνη ορού <2 mg/dl) και γ) επεισόδιο αιφνίδιου πνευμονικού οιδήματος.

Τα κριτήρια αποκλεισμού ήταν η στένωση της νεφρικής αρτηρίας από ινομοματώδη δυσπλασία, η χρόνια νεφρική νόσος από γνωστή αιτία - εκτός από ισχαιμική νεφροπάθεια - και η επιμήκης διάμετρος νεφρών λιγότερο από 8 εκατοστά στο υπερηχογράφημα.

Τα κλινικά δεδομένα εισαγωγής καταγράφηκαν για όλους τους ασθενείς και περιελάμβαναν: ηλικία, φύλο, δείκτη μάζας σώματος, νεφρική λειτουργία (κρεατινίνη ορού και ρυθμό σπειραματικής διήθησης (eGFR), ο οποίος υπολογίστηκε χρησιμοποιώντας τον τύπο της MDRD (modification of diet in renal disease), επίπεδα αρτηριακής πίεσης, αντιυπερτασικά φάρμακα που ελάμβαναν κατά τη διάρκεια της μελέτης, άλλοι παράγοντες κινδύνου για αθηρωμάτωση (δυσλιπιδαιμία, διαβήτης, κάπνισμα) και ιστορικό στεφανιαίας νόσου, ή περιφερικής αγγειακής νόσου.

Η καρδιαγγειακή νόσος ορίστηκε ως η >60% στένωση της διαμέτρου του αυλού του αγγείου, σε μια ή περισσότερες στεφανιαίες αρτηρίες. Η περιφερική αγγειακή νόσος ορίστηκε ως ιστορικό διαλείπουσας χωλότητας, παροδικό ισχαιμικό επεισόδιο ή αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο, θεραπευτικές παρεμβάσεις και στένωση αρτηρίας >60% σε απεικονιστικές μελέτες.

Διαβητικοί ασθενείς με λευκωματουρία >0.3 grams/day αποκλείστηκαν από το πρωτόκολλο.

Η μελέτη εγκρίθηκε από την Επιτροπή Βιοηθικής του Πανεπιστημιακού Νοσοκομείου Ηρακλείου. Όλοι οι συμμετέχοντες στη μελέτη παρείχαν γραπτή συγκατάθεση.

3.2 Σπινθηρογράφημα νεφρών με καπτοπρίλη (ΣNK)

Το πρωτόκολλο που χρησιμοποιήθηκε περιελάμβανε δυο στάδια. Αρχικά, 60 λεπτά πριν το σπινθηρογράφημα νεφρών με 370-740 MBq of 99m technetium-mercapto-acetyl-triglycine (MAG3) χορηγήθηκε από το στόμα 50 mg καπτοπρίλης.

Εάν ελάμβαναν αντιυπερτασικά φάρμακα που αναστέλλουν το σύστημα ρενίνης αγγειοτασίνης, γινόταν διακοπή για τρεις έως πέντε ημέρες πριν τη μελέτη.

Σαράντα οκτώ ώρες αργότερα, διενεργήθηκε σπινθηρογράφημα βάσεως.

Κριτήρια για την πρόβλεψη κλινικής επιτυχίας μετά από επαναιμάτωση (θετικό ΣNK) ήταν τα εξής: α) βελτίωση της νεφρικής λειτουργίας τουλάχιστον κατά 5% από την προσβεβλημένη πλευρά (σπινθηρογράφημα βάσεως έναντι καπτοπρίλης), β) μείωση του χρόνου μέγιστης δραστηριότητας τουλάχιστον 300 sec και γ) μείωση του χρόνου παρεγχυματικής διέλευσης τουλάχιστον κατά 20%. Όταν δεν πληρούνταν οι προϋποθέσεις αυτές, η δοκιμασία θεωρούταν αρνητική με πρόβλεψη για φτωχή κλινική ανταπόκριση.

3.3 Διαδερμική νεφρική επαναιμάτωση

Εντός δύο εβδομάδων μετά το ΣΝΚ, διενεργήθηκε ψηφιακή αφαιρετική αγγειογραφία (ΨΑΑ) σε όλους τους ασθενείς, ανεξαρτήτως των αποτελεσμάτων του ΣΝΚ.

Η ΔΝΕ πραγματοποιήθηκε δια μέσου της μηριαίας ή της βραχιονίου αρτηρίας. Χρησιμοποιήθηκαν οδηγοί 6 French 45 εκατοστών για τη ΔΝΕ και για την τοποθέτηση του stent. Η επί τοις εκατό στένωση υπολογίστηκε από την ελάχιστη διάμετρο του υπολειμματικού αυλού και τη μέση διάμετρο στο σημείο του φυσιολογικού αυλού της νεφρικής αρτηρίας στην ΨΑΑ. Μείωση της διαμέτρου $\geq 60\%$ θεωρήθηκε ως σημαντική ΑΣΝΑ, ενώ μείωση της διαμέτρου $< 60\%$ θεωρήθηκε ως μη σημαντική ΑΣΝΑ.

Οι ασθενείς με σημαντική ΑΣΝΑ ($\geq 60\%$) αντιμετωπίστηκαν με ΔΝΕ, σε συνδυασμό με φαρμακευτική θεραπεία, ενώ οι ασθενείς με μη σημαντική ΑΣΝΑ δεν υποβλήθηκαν σε ΔΝΕ και αποτέλεσαν την ομάδα φαρμακευτικής θεραπείας (ΦΘ). Οι ασθενείς και των δυο ομάδων έλαβαν αντιυπερτασική αγωγή, με στόχο τη μείωση της αρτηριακής πίεσης, κάτω από 140/90 mmHg.

Στη μελέτη χρησιμοποιήθηκαν μεταλλικά stent, με διάμετρο που κυμαινόταν από 5 έως 7 mm.

Η διαδικασία θεωρήθηκε τεχνικά επιτυχής όταν η αγγειογραφία έδειξε πλήρη εναπόθεση του stent στο τοίχωμα του αγγείου, πλήρης επικάλυψη της βλάβης και $< 20\%$ υπολειμματική στένωση.

3.4. Παρακολούθηση

Οι ασθενείς κλήθηκαν για επισκέψεις παρακολούθησης στους 3 και 24 μήνες μετά τη διαδικασία, με μέτρηση της αρτηριακής πίεσης, επίπεδα κρεατινίνης ορού, eGFR και επανεκτίμηση της αντιυπερτασικής θεραπείας.

Όλες οι μετρήσεις της αρτηριακής πίεσης ελήφθησαν μετά από 10 λεπτά περιόδου ηρεμίας. Ελήφθησαν τρεις διαδοχικές μετρήσεις, με μεσοδιάστημα δύο λεπτών, και ο μέσος όρος των δύο τελευταίων καταγράφηκε για την ανάλυση. Από τον κατάλογο φαρμάκων του ασθενούς, όλοι οι αντιυπερτασικοί παράγοντες μετατράπηκαν σε τιμή καθορισμένης ημερήσιας δόσης (Defined Daily Dose)¹⁹⁴ για κάθε φάρμακο, και υπολογίστηκαν οι συνδυασμένες θεραπείες για κάθε παράγοντα. Τελικά, όλες οι καθορισμένες ημερήσιες δόσεις προστέθηκαν σε μία μόνο βαθμολογία. Υπολογίσαμε, επίσης, τον αριθμό των κατηγοριών των αντιυπερτασικών φαρμάκων.

Για την εκτίμηση της νεφρικής λειτουργίας διενεργήθηκε μέτρηση επιπέδων κρεατινίνης ορού, δύο φορές, σε διάστημα μιας εβδομάδας, για να μειωθεί η διακύμανση μίας, μόνο, μέτρησης. Ο μέσος όρος των δυο μετρήσεων χρησιμοποιήθηκε για την ανάλυση.

3.5. Αξιολόγηση της ΑΥ και της νεφρικής λειτουργίας

Η επίδραση της ΔΝΕ στην ΑΥ και τη νεφρική λειτουργία εκτιμήθηκε σύμφωνα με τις οδηγίες από τις αναφερόμενες κλινικές μελέτες¹⁹⁵.

A) Για την αρτηριακή πίεση

Ύαση θεωρήθηκε η μείωση της συστολικής ΑΠ του ασθενούς (ΣΑΠ) κάτω από 140 mmHg και της διαστολικής ΑΠ (ΔΑΠ) κάτω από 90 mmHg, χωρίς τη χρήση αντιϋπερτασικών φαρμάκων. Βελτίωση θεωρήθηκε όταν ο παραπάνω στόχος της ΣΑΠ ή η μείωση της ΔΑΠ >15% επιτεύχθηκε με τον ίδιο, ή μειωμένο αριθμό αντιϋπερτασικών φαρμάκων.

Κάθε άλλο αποτέλεσμα από τα παραπάνω θεωρήθηκε αποτυχία. Όφελος ορίστηκε η ίαση ή η βελτίωση της ΑΠ.

B) Για τη νεφρική λειτουργία

Τα κριτήρια που χρησιμοποιήθηκαν για να αξιολογηθεί η επίδραση της ΔΝΕ στη νεφρική λειτουργία ήταν τα ακόλουθα: α) βελτίωση: αύξηση της απόλυτης τιμής του eGFR μετά την θεραπεία >5 ml/min/1,73m², β) σταθεροποίηση: απόλυτη τιμή του eGFR εντός ±5 ml/min/1,73m² των τιμών πριν τη θεραπεία, και γ) αποτυχία: επιδείνωση του eGFR μετά από τη θεραπεία κατά >5 ml/min/1,73m².

Όφελος ορίστηκε η βελτίωση ή η σταθεροποίηση στο τέλος της μελέτης.

4. Στατιστική ανάλυση

Για τη στατιστική ανάλυση χρησιμοποιήθηκε το στατιστικό πρόγραμμα SPSS 20 (IBM). Συνεχείς μεταβλητές με κανονική κατανομή εκφράστηκαν ως η μέση τιμή ± τυπική απόκλιση ενώ αυτές με μη κανονική κατανομή εκφράστηκαν με τη διάμεση τιμή και το ενδοτερτημοριακό εύρος σε παρενθέσεις (interquartile range). Μονοπαραγοντική και πολυπαραγοντική ανάλυση παλινδρόμησης χρησιμοποιήθηκε για τον καθορισμό των ισχυρότερων προγνωστικών παραγόντων τόσο για τη διάγνωση της ΑΣΝΑ όσο και για την κλινική έκβαση μετά την επαναιμάτωση. Η σχέση ανάμεσα στις αρχικές τιμές της ΑΠ και του ΡΣΔ με τις επακόλουθες μεταβολές στο χρόνο εκτιμήθηκαν με τη μέθοδο του Oldham¹⁹⁶. Μια διπαραγοντική (χρόνος × θεραπεία) ANOVA επαναλαμβανόμενων μετρήσεων χρησιμοποιήθηκε για την ανάλυση της μεταβολής της ΑΠ και του ΡΣΔ κατά τη χρονική διάρκεια της μελέτης. Ακολούθως δημιουργήθηκαν καμπύλες ROC για την ανάλυση της ευαισθησίας, της ειδικότητας, της θετικής (PPV) και αρνητικής (NPV) προγνωστικής αξίας του σπινθηρογραφήματος τόσο στη διάγνωση της ΑΣΝΑ όσο και ως προγνωστικού εργαλείου για την έκβαση της θεραπείας, λαμβάνοντας υπόψη μόνο τις μεταβλητές που αναδείχθηκαν σημαντικές στα πολυπαραγοντικά μοντέλα. Η στατιστική σημαντικότητα τέθηκε στο επίπεδο $p < 0.05$ (δίπλευρη)

5. Αποτελέσματα

5.1 Γενικά χαρακτηριστικά

Από τους 66 ασθενείς, οι 64 (38 άνδρες και 26 γυναίκες) ολοκλήρωσαν την περίοδο παρακολούθησης 24 μηνών και συμπεριλήφθηκαν στη μελέτη. Σαράντα τέσσερις ασθενείς (68,7%)

διαγνώσθησαν με σημαντική ΑΣΝΑ και υποβλήθηκαν σε ΔΝΕ, ενώ 20 ασθενείς (31,3%) διαγνώσθησαν με μη σημαντική ΑΣΝΑ και συνέχισαν την αντιυπερτασική αγωγή καθ'όλη τη διάρκεια της μελέτης. Αριστερή ΑΣΝΑ βρέθηκε σε 20 ασθενείς (45,4%), δεξιά ΑΣΝΑ σε 16 ασθενείς (36,4%), και αμφοτερόπλευρη ΑΣΝΑ σε 8 ασθενείς (18,2%), με μέσο όρο στένωσης του αυλού $72,5 \pm 5,3\%$ στο κύριο σημείο και $63,1 \pm 4,6\%$ σε δευτερεύον σημείο.

Η ανάλυση των στεφανιογραφιών έδειξε ότι οι 16 ασθενείς (25%) δεν είχαν καρδιαγγειακή νόσο (ΚΑΝ), ενώ 19 (29.6%), 17 (26.6%) και 12 (18,8%) των ασθενών είχαν βλάβη σε ένα, δύο και τρία αγγεία αντίστοιχα. Σαράντα από τους 48 ασθενείς (75%) με ΚΑΝ είχαν ΑΣΝΑ, ενώ από τους 16 ασθενείς χωρίς ΚΑΝ μόνο 4 (25%) είχαν ΑΣΝΑ. Η τεχνική ήταν επιτυχής, όπως ορίστηκε παραπάνω, σε όλους τους ασθενείς. Σε έναν ασθενή συνέβη αιμάτωμα στο σημείο παρακέντησης και σε έναν διαχωρισμός της νεφρικής αρτηρίας, που αντιμετωπίστηκε με επακόλουθη τοποθέτηση stent.

Τα κλινικά χαρακτηριστικά των ασθενών της ομάδας ΔΝΕ με ΑΣΝΑ >60% και της ομάδας ΦΘ με ΑΣΝΑ <60% φαίνονται στον Πίνακα 1.

Μόνο ο επιπολασμός της ΚΑΝ ήταν σημαντικά υψηλότερος στην ομάδα ΔΝΕ, συγκριτικά με την ομάδα ΦΘ (92% έναντι 40% $p < 0,001$).

Πίνακας 1. Κλινικά χαρακτηριστικά των ασθενών της μελέτης

Χαρακτηριστικό	Όλοι (n=64)	ΔΝΕ (n=44)	ΦΘ (n=20)	P
Ηλικία (έτη)	64.7 ± 10.5	65.1 ± 9.8	66.2 ± 8.5	NS
BMI (kg/m ²)	28.2 ± 4.6	28.2 ± 4.3	28.1 ± 3.6	NS
Φύλο (Α/Γ %)	59.4/40.6	59/41	60/40	NS
Διαβήτης (%)	35.9	40.9	25	NS
Καπνιστές (%)	67.2	66	70	NS
ΣΝ (%)	75	92	40	<0.001
ΠΑΝ (%)	25	27.3	20	NS
Δυσλιπιδαιμία (%)	53.1	54.5	50	NS
Αντιυπερτασικά Φάρμακα				
RASi % ^a	90.6	90.9	90	NS
Διουρητικά %	70.3	72.7	65	NS
CCBs %	64.1	68,2	55	NS
b-blockers %	48,4	52.3	40	NS
Άλλα %	15.6	18.2	10	NS
Στένωση (%)	65 (57-70)	70 (65-74)	55 (50-57)	-
XNN (%) ^b	40.6	43.2	35	NS

^a RASi: αναστολείς του συστήματος ρενίνης αγγειοτασίνης (αναστολείς του μετατρεπτικού ενζύμου της αγγειοτασίνης και αναστολείς των υποδοχέων της αγγειοτασίνης)

BMI: Body mass index, δείκτης μάζας σώματος, ΣΝ: στεφανιαία νόσος,, ΠΑΝ περιφερική αγγειακή νόσος, CCBs Calcium channel blockers, αναστολείς διαύλων ασβεστίου, ^b XNN: ποσοστό ασθενών με eGFR <60 ml/min/1.73 m²

5.2 Κλινική έκβαση μετά από την διαδερμική νεφρική επαναιμάτωση

Οι μέσες τιμές αρτηριακής πίεσης, ο eGFR και ο αριθμός των αντιυπερτασικών φαρμάκων για τους ασθενείς στις ομάδες ΔNE και ΦΘ, αναφέρονται στον Πίνακα 2.

Πίνακας 2. Συστολική (ΣΑΠ) και διαστολική (ΔΑΠ) αρτηριακή πίεση, εκτιμώμενος ρυθμός σπειραματικής διήθησης (eGFR), καθορισμένη ημερήσια δόση (DDD) και αριθμός αντιυπερτασικών φαρμάκων στους 64 ασθενείς που αντιμετωπίστηκαν με διαδερμική νεφρική επαναιμάτωση με βέλτιστη φαρμακευτική θεραπεία (ΔNE) και βέλτιστη φαρμακευτική θεραπεία μόνο (ΦΘ) στην αρχή της μελέτης και στους μήνες 3 και 24.

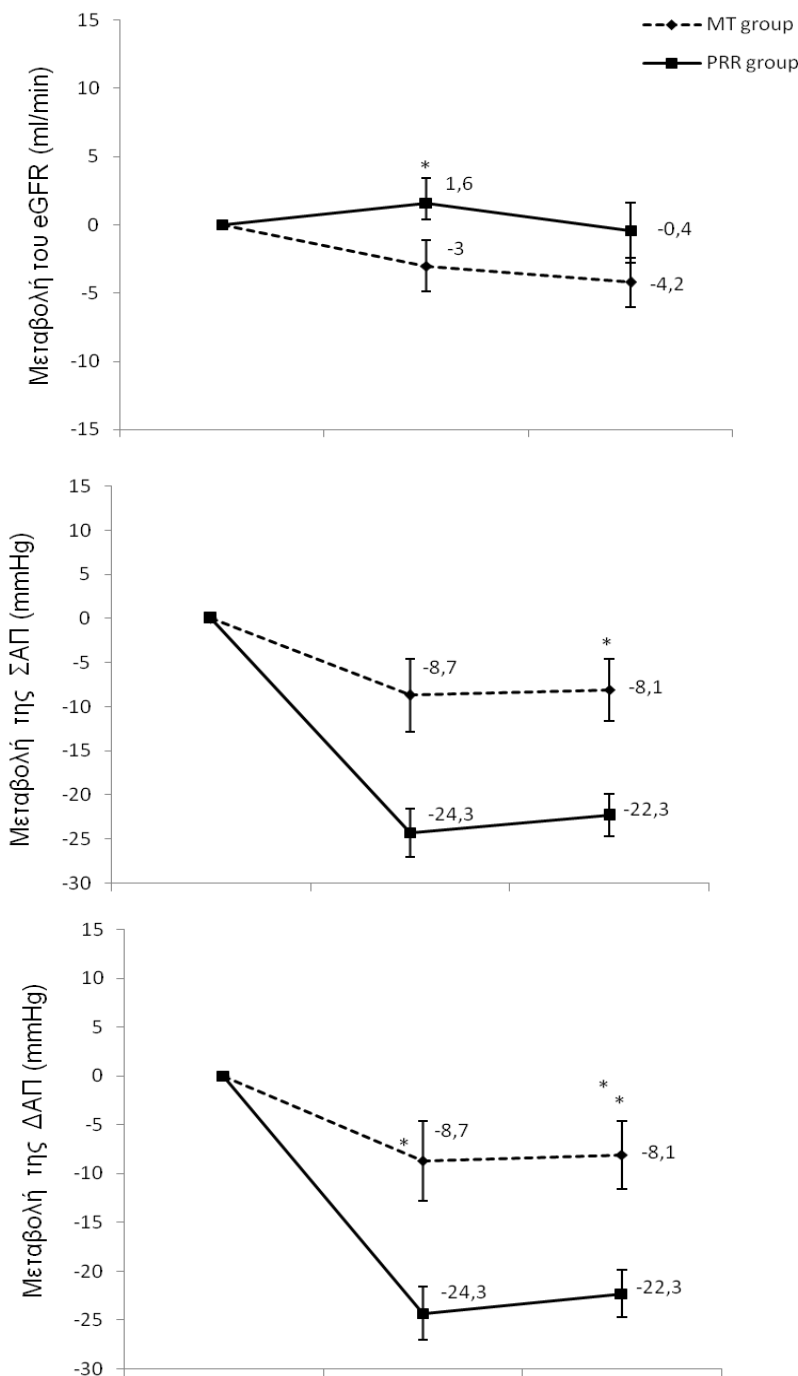
Παράμετρος		Αρχική	3 Μήνες	24 Μήνες
ΣΑΠ	ΔNE	162.0 ± 18.9 [†]	138.8 ± 15.9 ^{***}	140.8 ± 15.4
(mmHg)	ΦΘ	151.1 ± 10.9	142.5 ± 15.2 ^{**}	143.0 ± 15.8 ^{**}
ΔΑΠ	ΔNE	85.8 ± 8.9	75.9 ± 8.3 ^{***}	76.6 ± 7.4 ^{***†}
(mmHg)	ΦΘ	81.5 ± 7.8	79.4 ± 8.1	83.6 ± 6.7
eGFR	ΔNE	68.5 ± 22	70.1 ± 23.1 [§]	68.2 ± 22.2
(ml/min)	ΦΘ	65.9 ± 15.9	62.9 ± 15.7	61.6 ± 15.4 [*]
Φάρμακα	ΔNE	3.4 ± 1.1 [‡]	2.2 ± 1.3 ^{***}	1.7 ± 1.5 ^{***†}
(κατηγορίες)	ΦΘ	2.6 ± 0.9	2.7 ± 1.0	2.5 ± 1.2
Φάρμακα	ΔNE	5.7 ± 1.1.7 [‡]	3.2 ± 1.9 ^{***}	3.2 ± 2 ^{***}
DDD score	ΦΘ	4.3 ± 1.5	3.8 ± 1.7	3.8 ± 1.8

* $P < 0.05$ vs. αρχικής; ** $P < 0.01$ vs. αρχικής; *** $P < 0.001$ vs. αρχικής;

[†] $P < 0.05$ vs. ΦΘ; [‡] $P < 0.001$ vs. ΦΘ; [§] $P < 0.05$ vs. ΦΘ στους 3 μήνες

DDD: Defined Daily Dose, καθορισμένη ημερήσια δόση

Η αρχική ΣΑΠ ήταν σημαντικά υψηλότερη στην ομάδα ΔNE συγκριτικά με την ομάδα ΦΘ ($p < 0,05$). Η ΣΑΠ μειώθηκε μεσοσταθμικά από την αρχική τιμή κατά 15,6 mmHg (95% CI: 12.3-18.8) στην ομάδα ΔNE, και κατά 5.6 mmHg (95% CI: 1.1 -10,4) στην ομάδα ΦΘ ($p < 0,001$). Η αντίστοιχη μείωση της ΔΑΠ για τις ομάδες ΔNE και ΦΘ ήταν 6.2 mmHg (95% CI: 4.2 -8.4) και 0,0 mmHg (95% CI: -3.1-3.1), αντίστοιχα (Εικόνα 1)



Εικόνα 1. Μεταβολή του eGFR της ΣΑΠ και της ΔΑΠ στις δυο ομάδες κατά τη διάρκεια της μελέτης. MT: βέλτιστη φαρμακευτική θεραπεία μόνο (διακεκομμένη γραμμή), PRR: βέλτιστη φαρμακευτική θεραπεία μαζί με διαδερμική νεφρική επαναιμάτωση (ΔΝΕ συνεχής γραμμή).

* $p < 0.001$, ** $p = 0.001$. Η ΣΑΠ μειώθηκε μεσοσταθμικά από την αρχική τιμή κατά $15,6 \text{ mmHg}$ (95% CI: $12.3-18.8$) στην ομάδα ΔΝΕ, και κατά 5.6 mmHg (95% CI: $1.1 -10,4$) στην ομάδα ΦΘ ($p < 0,001$). Η αντίστοιχη μείωση της ΔΑΠ για τις ομάδες ΔΝΕ και ΦΘ ήταν 6.2 mmHg (95% CI: $4.2 -8.4$) και $0,0 \text{ mmHg}$ (95% CI: $-3.1-3.1$), αντίστοιχα.

Καμία από τις μεταβλητές αναφοράς, συμπεριλαμβανομένων των eGFR, κρεατινίνης ορού, ΣΑΠ, ΔΑΠ, ΠΑΝ, ΚΑΝ, σακχαρώδους διαβήτη και ηλικίας, δεν επηρέαζε σημαντικά τα αποτελέσματα της ΑΠ, όταν προστέθηκαν ως συμμεταβλητές στην ανάλυση.

Ωστόσο, όταν η ανάλυση περιορίστηκε μόνο στους ασθενείς που υποβλήθηκαν σε ΔΝΕ, η αρχική τιμή της ΣΑΠ σχετίστηκε με τη μεταβολή της ΣΑΠ στο χρόνο ($r = 0.389$, $P < 0.001$) και η αρχική τιμή της ΔΑΠ σχετίστηκε με τη μεταβολή της ΔΑΠ ($r = 0.318$, $P < 0.005$) στους 24 μήνες. Έτσι, οι ασθενείς με αρχική ΣΑΠ > 160 , εμφάνισαν μεγαλύτερη μείωση της ΣΑΠ [$16,7$ mmHg; 95% CI, 7.1- 26.2 ($p < 0,001$)] σε σύγκριση με τους ασθενείς με αρχική ΣΑΠ ≤ 160 mmHg.

Η ΑΥ θεραπεύτηκε σε 14 (31,8%), βελτιώθηκε σε 24 (54.6%) και παρέμεινε αμετάβλητη σε 6 (13,6%) από τους 44 ασθενείς με ΔΝΕ.

Συνολικά, τριάντα οκτώ από τους 44 ασθενείς (86,4%) ωφελήθηκαν από τη ΔΝΕ, ενώ κλινικό όφελος επιτεύχθηκε μόνο σε 7 από τους 20 ασθενείς (35%) που αντιμετωπίστηκαν μόνο με φαρμακευτική θεραπεία για την ΑΥ ($p < 0.001$).

Ο eGFR δε διέφερε μεταξύ των ομάδων κατά την έναρξη και παρέμεινε αμετάβλητος μέσα στο χρόνο στην ομάδα ΔΝΕ, ενώ σταδιακά μειώθηκε στην ομάδα ΦΘ (Πίνακας 2). Μεσοσταθμικά, στην ομάδα ΦΘ μειώθηκε κατά $2,4$ ml/min/1.73m² το χρόνο (95%CI 0.1 -4.7), ενώ αυξήθηκε κατά $0,4$ ml/min/1.73m² (95%CI, -1,2 έως 1.9) στην ομάδα ΔΝΕ. Όταν η ανάλυση περιορίστηκε στους 44 ασθενείς με ΔΝΕ, η μεταβολή στον eGFR στους 24 μήνες σχετίστηκε σημαντικά με την αρχική ΣΑΠ ($r = 0.325$, $P < 0,05$) και τη ΔΑΠ ($r = 0.433$, $P < 0,01$). Ο eGFR αυξήθηκε κατά $5,2 \pm 9,6$ ml/min/1.73m² στους ασθενείς με αρχική ΔΑΠ > 85 mmHg, και μειώθηκε κατά $2,9 \pm 7,5$ ml/min/1.73m² σε αυτούς με ΔΑΠ ≤ 85 mmHg.

Μεταξύ των ασθενών με ΔΑΠ > 85 mmHg, ο αρχικός eGFR συσχετιζόταν αντιστρόφως ανάλογα με τις μεταβολές στο eGFR ($r = -0.406$, $P < 0,05$). Επιπλέον, οι μεταβολές του eGFR σχετίζονται με μεταβολές της ΣΑΠ ($r = -0.390$, $P < 0.01$) και της ΔΑΠ ($r = -0.347$, $P < 0.05$) στους 24 μήνες.

Ο eGFR βελτιώθηκε σε 11 (25%), παρέμεινε σταθερός στους 23 (52,3%) και επιδεινώθηκε στους 10 (22,7%) από τους 44 ασθενείς που υποβλήθηκαν σε ΔΝΕ. Το όφελος για τη νεφρική λειτουργία δε διέφερε σημαντικά μεταξύ των ομάδων ΔΝΕ (77,3%) και ΦΘ (60%). Τέλος, ο αρχικός αριθμός των φαρμάκων, όπως και ο βαθμός (score) της καθορισμένης ημερήσιας δόσης (DDD), στην ομάδα ΔΝΕ ήταν υψηλότερος από ό,τι στην ομάδα ΦΘ ($p < 0.001$). Και τα δύο μειώθηκαν σταδιακά, κατά τη διάρκεια παρακολούθησης, στην ομάδα ΔΝΕ και στο τέλος της μελέτης ο αριθμός των φαρμάκων, αλλά όχι το score της καθορισμένης ημερήσιας δόσης, μειώθηκε σημαντικά ($p < 0.05$) συγκριτικά με την ομάδα ΦΘ (πίνακας 2).

5.3. Κλινική πρόβλεψη σημαντικής ΑΣΝΑ

Η ΚΑΝ, η αρχική ΣΑΠ, το θετικό ΣΝΚ και η θεραπεία με ≥ 3 αντιυπερτασικά φάρμακα αναγνωρίστηκαν ως στατιστικά σημαντικοί προγνωστικοί παράγοντες σημαντικής ΑΣΝΑ ($\geq 60\%$) στην μονοπαραγοντική ανάλυση (πίνακας 3). Η πολυπαραγοντική ανάλυση έδειξε ότι η βαρύτητα της ΣΝ (κατά αυξανόμενο αριθμό νοσούντων αγγείων, odds ratio, 1,9; 95% CI, 1.1- 3.7), το θετικό ΣΝΚ (odds ratio, 3,9;

95% CI, 1.0- 15.1) και η θεραπεία με ≥ 3 αντιϋπερτασικά φάρμακα (odds ratio, 4,9; 95% CI, 1.3-18.1) σχετίστηκαν με αυξημένη πιθανότητα σημαντικής ΑΣΝΑ.(πίνακας 3)

Πίνακας 3. Μονοπαραγοντική και πολυπαραγοντική ανάλυση των προγνωστικών παραγόντων για ύπαρξη σοβαρής ΑΣΝΑ

Παράμετρος	Μονοπαραγοντική ανάλυση			Πολυπαραγοντική ανάλυση		
	OR	95% CI	P	OR	95% CI	P
ΣΝΚ (+) vs. (-)	3.95	1.22-12.78	0.022	3.91	1.01-15.14	0.049
ΣΝ ($\uparrow 1$ vessel)	2.44	1.32-4.51	0.005	1.92	1.0-3.68	0.050
Αριθμός Φαρμάκων (≥ 3 vs. < 3)	4.95	1.59-15.38	0.006	4.92	1.34-18.07	0.016
ΣΑΠ (1 mmHg)	1.05	1.01-1.10	0.019	-	-	-

ΣΝΚ σπινθηρογράφημα νεφρών με καπτοπρίλη, ΣΝ στεφανιαία νόσος, ΣΑΠ συστολική αρτηριακή πίεση.

Οι καμπύλες ROC (Receiver Operator Characteristics) κατασκευάστηκαν για κάθε έναν από αυτούς τους τρεις, σημαντικούς και ανεξάρτητους προγνωστικούς παράγοντες, για ΑΣΝΑ $\geq 60\%$ και υπολογίστηκε η επιφάνεια κάτω από κάθε καμπύλη AUC (Area Under Curve, Πίνακας 4).

Πίνακας 4. Διαγνωστική αξία των προγνωστικών παραγόντων για ύπαρξη σημαντικής ΑΣΝΑ

Παράμετρος	AUC	(95 CI %)	Ευαισθησία	Ειδικότητα	ΘΠΑ	ΑΠΑ
ΣΝΚ	0.659	0.530-0.773	57	75	83	44
ΣΝ	0.755	0.631-0.854	91	60	83	75
Φάρμακα	0.680	0.561-0.799	73	65	82	52
ΣΝΚ+ΣΝ+ Φάρμακα	0.862	0.753-0.935	87	75	88	72

AUC: Area under the curve, περιοχή κατωθεν της καμπύλης, ΘΠΑ: θετική προγνωστική αξία, ΑΠΑ: αρνητική προγνωστική αξία, ΣΝΚ: σπινθηρογράφημα νεφρών με καπτοπρίλη, ΣΝ: στεφανιαία νόσος. Οι PPV και NPV υπολογίστηκαν με βάση τις παρακάτω εξισώσεις: $(A\theta/A\theta + \Psi\theta) \times 100$ και $(A\alpha/\Psi\alpha + A\alpha) \times 100$, αντίστοιχα, όπου $A\theta$ =αληθώς θετικό, $\Psi\theta$ =ψευδώς θετικό, $A\alpha$ = αληθώς αρνητικό και $\Psi\alpha$ = ψευδώς αρνητικό.

Η παρουσία δύο ή περισσότερων σημαντικών βλαβών στις στεφανιαίες αρτηρίες είχε την καλύτερη προγνωστική αξία για την αναγνώριση σημαντικής ΑΣΝΑ, καθώς απέδωσε τις υψηλότερες τιμές AUC στο 0,755, ακολουθούμενη από τον αριθμό των αντιϋπερτασικών φαρμάκων και το θετικό ΣΝΚ. Τα καλύτερα αποτελέσματα για την ανίχνευση ARAS εμφανίσε ο συνδυασμός και των 3 παραμέτρων: ΣΝΚ, βαρύτητα της ΣΝ και ο αριθμός των αντιϋπερτασικών φαρμάκων, με τις τιμές AUC να αυξάνονται σε 0,862.

Σημειωτέον ότι, ο συνδυασμός και των τριών είχε ειδικότητα όμοια (75%) με εκείνη του ΣΝΚ. Όσον αφορά την ειδικότητα του ΣΝΚ, μεταξύ 20 ασθενών χωρίς αγγειογραφικές ενδείξεις σημαντικής ΑΣΝΑ, πέντε ασθενείς είχαν ψευδώς θετικό ΣΝΚ. Υπήρχαν, επίσης, 19 ψευδώς αρνητικά ΣΝΚ στους 44 ασθενείς με αγγειογραφικά επιβεβαιωμένη σημαντική ΑΣΝΑ $\geq 60\%$. Τρεις ασθενείς είχαν αμφοτερόπλευρη νόσο, ενώ ο eGFR στους ασθενείς με ψευδώς αρνητικό ΣΝΚ (n=19) δεν ήταν διαφορετικός από αυτούς (n=25) με θετικό ΣΝΚ (72 ± 22 έναντι 66 ± 22 ml/min/1.73m²).

5.4 Το ΣΝΚ σαν προγνωστικός δείκτης κλινικής έκβασης μετά τη ΔΝΕ

Στη συνέχεια, εξετάσαμε την αξία του ΣΝΚ σαν προγνωστικό δείκτη για την κλινική έκβαση της ΑΥ και τη νεφρικής λειτουργίας, μετά τη διόρθωση της ΑΣΝΑ.

Σύμφωνα με την ανάλυση της λογιστικής παλινδρόμησης, το θετικό ΣΝΚ προέκυψε ως ο μόνος ανεξάρτητος προγνωστικός παράγοντας οφέλους, τόσο για την ΑΥ όσο και για τη νεφρική λειτουργία, μετά τη ΔΝΕ.

Η επιφάνεια κάτω από την καμπύλη AUC, η ευαισθησία, η ειδικότητα, η θετική προγνωστική αξία (ΘΠΑ) και η αρνητική προγνωστική αξία (ΑΠΑ) του ΣΝΚ φαίνονται στον Πίνακα 5. Θετικό ΣΝΚ παρατηρήθηκε στο 92.9% των ασθενών με ίαση της ΑΥ (13/14), στο 48% των ασθενών με βελτίωση (12/25) και σε κανέναν (0/5) ασθενή με επιδείνωση της ΑΥ, μετά τη ΔΝΕ ($\chi^2=14,8$ p<0,001).

Για την πρόγνωση των ασθενών που οφελήθηκαν από τη ΔΝΕ αναφορικά με την ΑΥ το θετικό ΣΝΚ είχε ευαισθησία, ειδικότητα, ΘΠΑ και ΑΠΑ 66%, 100%, 100% και 32%, αντίστοιχα ($\chi^2=9.2$, p<0.01). Το ΣΝΚ είχε καλύτερη απόδοση στην ευαισθησία και στην ΑΠΑ όταν η ανάλυση περιοριζόταν στους ασθενείς με ΑΣΝΑ >70% (n=13, πίνακας 5).

Πίνακας 5. Το ΣΝΚ ως προγνωστικός παράγοντας της κλινικής έκβασης σε ασθενείς που υποβλήθηκαν σε ΔΝΕ

Έκβαση	AUC	Ευαισθησία	Ειδικότητα	ΘΠΑ	ΑΠΑ
Όφελος Υπέρτασης					
Όλοι με ΑΣΝΑ (n=44)	0.720	66 (25/38)	100(6/6)	100(25/25)	32 (6/19)
ΑΣΝΑ ≤ 70 (n=31)	0.786	54 (15/28)	100 (3/3)	100 (15/15)	19 (3/16)
ΑΣΝΑ >70 (n=13)	1.000	100(10/10)	100 (3/3)	100 (10/10)	100(3/3)
Όφελος Νεφρικής λειτουργίας					
Όλοι με ΑΣΝΑ (n=44)	0.803	71 (24/34)	90 (9/10)	96 (24/25)	47 (9/19)
ΑΣΝΑ ≤ 70 (n=31)	0.642	58 (14/24)	86 (6/7)	93 (14/15)	38 (6/16)
ΑΣΝΑ >70 (n=13)	1.000	100(10/10)	100 (3/3)	100 (10/10)	100(3/3)
Διπλό όφελος σε υπέρταση και νεφρική λειτουργία					
Όλοι με ΑΣΝΑ (n=44)	0.833	75 (24/32)	92 (11/12)	96 (24/25)	58 (11/19)
ΑΣΝΑ ≤ 70 (n=31)	0.720	64 (14/22)	89 (8/9)	93 (14/15)	50 (8/16)
ΑΣΝΑ >70 (n=13)	1.000	100(10/10)	100 (3/3)	100 (10/10)	100(3/3)

AUC Area under the curve, περιοχή κάτωθεν της καμπύλης. ΘΠΑ: θετική προγνωστική αξία, ΑΠΑ: αρνητική προγνωστική αξία.

Το θετικό ΣΝΚ προβλέπει μια ευνοϊκή έκβαση της νεφρικής λειτουργίας μετά από ΔΝΕ, αφού παρατηρήθηκε στο 100% (11/11) των ασθενών που ο eGFR βελτιώθηκε, στο 56,5% (13/23) των ασθενών που ο eGFR παρέμεινε σταθερός και μόνο στο 10% (1 / 10) από τους ασθενείς που σημείωσαν επιδείνωση ($\chi^2=17,3$, $p<0,001$). Για τους ασθενείς που ωφελήθηκαν από ΔΝΕ, το θετικό ΣΝΚ είχε ευαισθησία, ειδικότητα, ΘΠΑ και ΑΠΑ 71%, 91%, 96% και 47%, αντίστοιχα ($\chi^2 = 11,6$ $P <0,001$). Όπως φαίνεται στον Πίνακα 5, το ΣΝΚ είχε καλύτερη απόδοση σε ασθενείς με ΑΣΝΑ > 70% από ό,τι σε ασθενείς με ΑΣΝΑ \leq 70%.

Τέλος, υπολογίστηκε η αξία του ΣΝΚ στην πρόβλεψη ενός ευνοϊκού σύνθετου καταληκτικού σημείου, της ΑΥ και της νεφρικής λειτουργίας μετά ΔΝΕ (Πίνακας 5). Μια ευνοϊκή σύνθετη έκβαση επιτεύχθηκε στο 72.7% (32/44) των ασθενών στην ομάδα ΔΝΕ και το 10% (2/20) στην ομάδα ΦΘ ($p <0,001$). Η ευαισθησία και η ειδικότητα του ΣΝΚ στην πρόβλεψη ενός συνολικού κλινικού ωφέλους μετά από ΔΝΕ ήταν 75% και 92%, αντίστοιχα, ενώ τα αντίστοιχα ποσοστά σε ασθενείς με ΑΣΝΑ > 70% ήταν και τα δυο 100%.

6. Συζήτηση

Τα αποτελέσματα της μελέτης μας έδειξαν ότι σε ασθενείς με ΑΣΝΑ $\geq 60\%$ και υψηλό επιπολασμό ΣΝ, η ΔΝΕ με φαρμακευτική αγωγή σε σύγκριση με μόνο φαρμακευτική αγωγή, είχε ως αποτέλεσμα τη σημαντική μείωση της αρτηριακής πίεσης, με σημαντικά λιγότερο αριθμό φαρμάκων, χωρίς ωστόσο, κλινικά σημαντικό όφελος για τη νεφρική λειτουργία στους 24 μήνες παρακολούθησης.

Παρότι το ΣΝΚ ήταν μόνο μετρίως χρήσιμο για τη διάγνωση αιμοδυναμικά σημαντικής ΑΣΝΑ $\geq 60\%$, προέκυψε ως ένας σημαντικός προγνωστικός παράγοντας για την κλινική έκβαση μετά τη ΔΝΕ.

Παρότι η ΔΝΕ έχει αποδειχθεί ότι βελτιώνει τη βατότητα της αρτηρίας, δεν υπάρχει, επί του παρόντος, σαφής απόδειξη ότι η παρέμβαση αυτή μπορεί να θεραπεύσει την ΝΑΥ και να βελτιώσει ή να προλάβει την περαιτέρω προοδευτική μείωση της νεφρικής λειτουργίας. Όσον αφορά τη ΝΑΥ, η πλειοψηφία τριών αναδρομικών και εννέα προοπτικών (cohort) μελετών, που περιλαμβάνονται σε μια πρόσφατη μετα-ανάλυση¹⁹⁷, ανέφεραν μείωση της ΑΠ μετά από ΔΝΕ, με τη μέση τιμή της ΑΠ να μειώνεται κατά ~10 mmHg¹⁹⁸. Ακόμη μεγαλύτερες μειώσεις της ΑΠ, κατά μέσο όρο 20 mmHg, έχουν, επίσης, αναφερθεί σε μη ελεγχόμενες μελέτες^{199,200}. Ωστόσο, αυτά τα ευρήματα δεν επιβεβαιώθηκαν σε τέσσερις μετα-αναλύσεις των RCTs^{201,202,203,204} και σε μια πρόσφατη συστηματική ανασκόπηση²⁰⁵. Αυτές οι μελέτες (RCTs) είχαν σημαντικές αδυναμίες στο σχεδιασμό, την επιλογή των ασθενών²⁰⁶, τη σοβαρότητα της αγγειακής βλάβης, το μέγεθος του δείγματος, την εκτίμηση των αποτελεσμάτων και την κλινική εφαρμοσιμότητά τους^{207,208}. Επιπλέον, συχνά απέκλειαν ασθενείς με κλινικό προφίλ υψηλού κινδύνου²⁰⁹ (προχωρημένη νεφρική νόσο, κακοήθη ή επιταχυνόμενη ΑΥ, ιστορικό ασταθούς καρδιακής ανεπάρκειας ή καρδιαγγειακής νόσου) που θα μπορούσαν να ωφεληθούν από την ΔΝΕ¹⁵¹. Για παράδειγμα,

στην μελέτη ASTRAL¹⁷⁴ (Angioplasty and Stenting for Renal Artery Lesions) οι ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν όταν ο θεράπων ιατρός δεν ήταν βέβαιος για πιθανό όφελος από τη ΔΝΕ, στην μελέτη CORAL¹⁵¹ (Cardiovascular Outcomes in Renal Atherosclerotic Lesions) μπορούσαν να λάβουν μέρος και ασθενείς χωρίς συστολική ΑΥ, καθώς το κριτήριο εισόδου για ΣΑΠ >155mmHg αποσύρθηκε κατά τη διάρκεια της μελέτης. Πολλοί από τους ασθενείς που ήταν επιλέξιμοι για συμμετοχή, δεν εντάχθηκαν σκοπίμως από τους γιατρούς τους ώστε να αντιμετωπιστούν χωρίς τυχαιοποίηση, με ΔΝΕ, καθώς ήταν πεπεισμένοι για το κλινικό όφελος της επέμβασης. Έτσι, και στις δυο μελέτες δεν συμπεριλήφθησαν ασθενείς που πιθανά θα είχαν όφελος από την ΔΝΕ αλλά και ασθενείς με μικρή πιθανότητα να ωφεληθούν (όπως π.χ. ασθενείς χωρίς ΑΥ).

Αντίθετα, στη δική μας προοπτική μελέτη κούρτης, όλοι οι ασθενείς είχαν λειτουργική ταξινόμηση για ΑΣΝΑ βαθμού ΙΙΙ²⁰⁶, με αρρυθμιστη αρτηριακή πίεση -παρά τη χρήση αρκετών αντιυπερτασικών φαρμάκων, με σαφείς ενδείξεις νεφρικής δυσλειτουργίας και καρδιαγγειακούς παράγοντες κινδύνου, και με επιπολασμό ΚΑΝ στο 92%. Οι ασθενείς μας, σε σύγκριση με τις μελέτες CORAL και ASTRAL, είχαν υψηλότερο επιπολασμό ΚΑΝ (92% έναντι 26-50%), ελάμβαναν μεγαλύτερο αριθμό αντιυπερτασικών φαρμάκων (3,4 έναντι 2,1-2,8) και είχαν γενικά υψηλότερο κίνδυνο καρδιαγγειακής νόσου, λόγω υψηλότερου επιπολασμού του καπνίσματος (67% έναντι 20-32%).

Οι μελέτες ASTRAL¹⁷⁴ και CORAL¹⁵¹ έδειξαν ότι, οι ασθενείς με σταθερή νεφρική λειτουργία και επαρκή έλεγχο της ΑΠ, δεν χρήζουν παρέμβασης. Από την άλλη πλευρά, κλινικά στοιχεία για το όφελος της ΔΝΕ σε ασθενείς με κλινικό προφίλ υψηλού κινδύνου²⁰⁹ εξακολουθούν να λείπουν. Η παρούσα μελέτη έδειξε σημαντικό όφελος από τη ΔΝΕ σε μια τέτοια ομάδα ασθενών υψηλού κινδύνου. Συγκεκριμένα, η ΣΑΠ και η ΔΑΠ, κατά μέσο όρο, διαχρονικά, μειώθηκαν κατά 15,6 και 6,2 mmHg, αντίστοιχα. Επειδή αυτή η πτώση της ΑΠ επιτεύχθηκε με σημαντικά λιγότερα αντιυπερτασικά φάρμακα, αυτό αποδεικνύει το όφελος στη μείωση της ΑΠ με τη ΔΝΕ. Επιπλέον, τα οφέλη που παρατηρούνται σε μερικές μελέτες μπορεί να είναι πιο έντονα εάν προσδιοριστούν σε υποομάδες ασθενών. Από αυτή την άποψη, οι ασθενείς με την υψηλότερη αρχική τιμή ΣΑΠ είχαν τη μεγαλύτερη μείωση της ΣΑΠ^{177,210}.

Μέχρι να υπάρχουν διαθέσιμες μέθοδοι αξιόπιστης προεπιλογής ασθενών, η απόφαση για επαναίματωση θα πρέπει να λαμβάνεται ξεχωριστά για κάθε ασθενή. Από την άποψη αυτή, προτείνουμε οι ασθενείς να μην υποβάλλονται τυχαία σε ΔΝΕ, με βάση την παρουσία μίας απλής ανατομικής στένωσης, αλλά θα πρέπει να επιλέγονται με βάση κλινικά κριτήρια (οξεία ή υποξεία μεταβολή της ρύθμισης της ΑΠ, ρυθμός εξέλιξης της ΧΝΝ, παρουσία ΚΑΝ, σοβαρότητα της ΑΥ), λειτουργικά κριτήρια (αιμοδυναμικά σημαντική ΑΣΝΑ) και θετικό ΣΝΚ, όπως περιγράφηκε παραπάνω.

Όσον αφορά τη νεφρική λειτουργία, δεδομένα από μελέτες παρατήρησης υποδεικνύουν ότι η επαναίματωση μπορεί να σταθεροποιήσει τη νεφρική λειτουργία σε ασθενείς με υψηλό κίνδυνο προοδευτικής ισχαιμικής νεφροπάθειας, ιδιαίτερα σε εκείνους με ΧΝΝ^{198,211,212}. Τα δικά μας αποτελέσματα επιβεβαιώνουν τα παραπάνω, δεδομένου ότι ο eGFR μεσοσταθμικά αυξήθηκε ελαφρώς κατά 0,4 ml/min/1,73 m² (95% CI, -1.2 σε 1.9) καθ' όλη τη διάρκεια της μελέτης. Πράγματι, ο eGFR

φαίνεται να είναι καλύτερος στην ομάδα ΔNE από ό,τι στην ομάδα ΦΘ στους 3, αλλά όχι στους 24 μήνες. Είναι ενδιαφέρον το γεγονός ότι ο eGFR ήταν σημαντικά μεγαλύτερος στους ασθενείς με αρχικές τιμές ΣΑΠ > 160mmHg ή ΔΑΠ > 85mmHg, και μεταξύ αυτών των ασθενών, όσο χαμηλότερη ήταν η αρχική τιμή του eGFR, τόσο μεγαλύτερη ήταν η πιθανότητα επίτευξης ευνοϊκού νεφρικού οφέλους μετά από ΔNE. Ο τύπος της στένωσης (ετερόπλευρη ή αμφοτερόπλευρη), ο βαθμός αρτηριακής στένωσης και η σοβαρότητα της ΚΑΝ δεν ήταν σημαντικοί προγνωστικοί παράγοντες μεταβολής του eGFR μετά τη ΔNE. Επιπλέον, το μέγεθος μείωσης της ΣΑΠ και της ΔΑΠ μετά την επαναιμάτωση σχετίστηκε με το βαθμό αύξησης του eGFR.

Αυτά τα δεδομένα παρέχουν ισχυρή απόδειξη ότι οι ασθενείς με σοβαρή αρρυθμιστη ΑΥ και προοδευτική ΧΝΝ μπορεί να έχουν το μεγαλύτερο νεφρικό όφελος από την ΔNE.

Σε όλες, σχεδόν, τις σειρές υπάρχουν ασθενείς των οποίων η κρεατινίνη ορού μετά τη ΔNE αυξάνεται, παραμένει σταθερή ή μειώνεται, αλλά οι διαφορές μεταξύ των υποομάδων καλύπτονται από το μέσο όρο κρεατινίνης της ομάδας. Ωστόσο, μια ευνοϊκή επίδραση μετά τη ΔNE μπόρεσε να εντοπιστεί όταν τα αποτελέσματα ταξινομήθηκαν σύμφωνα με τη νεφρική ανταπόκριση. Η νεφρική λειτουργία βελτιώθηκε ή σταθεροποιήθηκε στο 54% έως 94% των ασθενών μετά από ΔNE, σύμφωνα με πρωτότερες μελέτες παρακολούθησης^{77,143,198,211}, ενώ μια πρόσφατη μεταανάλυση¹⁹⁷ 13 μελετών ανέφερε βελτίωση της νεφρικής λειτουργίας στο 58% των ασθενών με ΔNE. Ωστόσο, υπάρχουν αναφορές επιδείνωσης της νεφρικής λειτουργίας μετά από επιτυχή παρέμβαση¹⁴³.

Στη μελέτη μας, νεφρικό όφελος επιτεύχθηκε στο 77,3% των ασθενών με ΔNE, που δε διέφερε από αυτό που επιτεύχθηκε σε ασθενείς με ΦΘ (60%). Αυτά τα διαφορετικά αποτελέσματα μεταξύ των μελετών μπορεί, επίσης, να προκύψουν από τη διαφορετική επίδραση της επαναιμάτωσης στο ρυθμό σπειραματικής διήθησης μεταξύ του νεφρού με ΔNE και του ετερόπλευρου νεφρού²¹³.

Σύμφωνα με προηγούμενες μελέτες^{192,193}, η ΚΑΝ προέκυψε ως ένας ισχυρός ανεξάρτητος προγνωστικός δείκτης σημαντικής ΑΣΝΑ. Όπως φαίνεται στον πίνακα 4, η διαγνωστική αξία της παρουσίας μίας ή περισσότερων σημαντικών βλαβών στις στεφανιαίες αρτηρίες για ανίχνευση ΑΣΝΑ ήταν ανώτερη από το θετικό ΣΝΚ και τον αρχικό αριθμό των αντιυπερτασικών φαρμάκων.

Ένας από τους κύριους στόχους της παρούσας μελέτης ήταν να μελετήσει τη χρησιμότητα του ΣΝΚ, σαν προγνωστική δοκιμασία για την πρόβλεψη έκβασης της ΑΠ και της νεφρικής λειτουργίας, μετά τη ΔNE σε ασθενείς με υποψία ΝΑΥ. Από τους 44 ασθενείς που υποβλήθηκαν σε ΔNE, το ΣΝΚ ήταν θετικό σε 25 ασθενείς (ΣΝΚ+) και αρνητικό σε 19 (ΣΝΚ-). Το ΣΝΚ+ είχε μέτρια ευαισθησία και υψηλή ειδικότητα για την πρόβλεψη οφέλους για την ΑΥ (62% και 100%) και τη νεφρική λειτουργία (70% και 91%) μετά τη ΔNE. Σε αυτό το πλαίσιο, το ΣΝΚ+ ήταν ένας ισχυρός προγνωστικός παράγοντας κλινικής βελτίωσης μετά από ΔNE, δεδομένου ότι επετεύχθη όφελος για την ΑΥ σε όλους (n=25) τους ασθενείς με ΣΝΚ+ (100% ΘΠΑ). Αντιθέτως, το ΣΝΚ- ήταν λιγότερο ακριβές για την πρόβλεψη έκβασης μετά τη ΔNE, δεδομένου ότι 8 από τους 19 ασθενείς με ΣΝΚ- ωφελήθηκαν. Το γεγονός, ωστόσο, ότι 11 από τους 19 ασθενείς με ΣΝΚ- δεν παρουσίασαν βελτίωση μετά την παρέμβαση δείχνει ότι αυτά τα 11 ψευδώς

αρνητικά ΣΝΚ -από την άποψη της αγγειογραφίας, ήταν αληθώς αρνητικά, από την άποψη της έλλειψης απάντησης στη ΔΝΕ. Το εύρημα ότι η απόδοση του ΣΝΚ βελτιώνεται όταν συγκρίνεται με την κλινική έκβαση των ασθενών, αντί των αποτελεσμάτων της νεφραγγειακής αγγειογραφίας, επιβεβαιώνει τη χρησιμότητα του ΣΝΚ για τον προσδιορισμό της φυσιολογικής αλληλουχίας μιας γνωστής στένωσης²¹⁴.

Όλα αυτά τα αποτελέσματα δείχνουν ότι σε ασθενείς με ΚΑΝ και αγγειογραφικές ενδείξεις ΑΣΝΑ \geq 60%, το ΣΝΚ+ θα πρέπει να προτρέπει για παρεμβατική προσέγγιση, δεδομένου ότι, σχεδόν σίγουρα, προβλέπει ευνοϊκά αποτελέσματα. Αντίθετα, για τους ασθενείς με ΣΝΚ-, οι κλινικοί γιατροί πρέπει να βασίζονται στην κλινική κρίση και την περαιτέρω επεξεργασία, συμπεριλαμβανομένων των νεώτερων ελπιδοφόρων μεθόδων^{118,175,166}. Σε περιπτώσεις ΑΣΝΑ \geq 70%, ωστόσο, το αρνητικό ΣΝΚ- είναι εξαιρετικά ευαίσθητο για να αποφευχθεί περαιτέρω επεμβατική διερεύνηση ή επαναιμάτωση.

7. Περιορισμοί της μελέτης

Αυτή η μελέτη έχει πολλούς περιορισμούς. Πρώτον, το μέγεθος δείγματος της μελέτης ήταν μικρό, και επομένως η προγνωστική αξία του ΣΝΚ για την κλινική έκβαση θα πρέπει να επαληθευτεί μελλοντικά σε μεγαλύτερες μελέτες. Δεύτερον, η απουσία μιας σωστής αντίστοιχης ομάδας ελέγχου, μας εμπόδισε να εκτιμήσουμε εάν η ΔΝΕ με ΦΘ είναι ανώτερη από τη ΦΘ, και οι σχετικές συγκρίσεις που παρουσιάζονται εδώ είναι απλώς περιγραφικές. Τρίτον, δεδομένου ότι η πρόβλεψη των αποδόσεων του ΣΝΚ ερευνήθηκε σε ασθενείς με αυξημένη ΚΑΝ, αυτή η διαδικασία μπορεί να μην είναι εφαρμόσιμη στο γενικό υπερτασικό πληθυσμό.

Παρά τους περιορισμούς αυτούς, η ανάλυση των δεδομένων μας επέτρεψε α) να προσδιορίσουμε την υποομάδα ασθενών υψηλού κινδύνου που μπορούν να αποκομίσουν το μεγαλύτερο όφελος από τη ΔΝΕ και β) να τεκμηριώσουμε τη χρησιμότητα του ΣΝΚ για την ανίχνευση της ΝΑΥ, σε κατάλληλα επιλεγμένους ασθενείς, όπως ασθενείς με ΚΑΝ και ΑΣΝΑ \geq 70%.

8. Συμπεράσματα

Στους ασθενείς μας με υψηλού κινδύνου ΚΑΝ, μια ευνοϊκή σύνθετη έκβαση (όφελος στην ΑΥ και στη νεφρική λειτουργία) επιτεύχθηκε στο 72,7% των ασθενών που έλαβαν θεραπεία με ΔΝΕ και στο 10% των ασθενών με μόνο ΦΘ.

Ο προσδιορισμός των «υψηλού κινδύνου» κλινικών χαρακτηριστικών, όπως ΣΑΠ >160 mm Hg ή ΔΑΠ >85 mmHg με ΧΝΝ υπο άριστη φαρμακευτική αγωγή, μπορεί να χρησιμοποιηθεί για να προβλέψει όφελος από τη ΔΝΕ και, επιπλέον, δείχνει ότι χρειάζεται περισσότερη έρευνα για τη χρησιμότητα της ΔΝΕ σε ασθενείς με υψηλού βαθμού ΚΑΝ.

Το αρχικό ΣΝΚ προβλέπει με ακρίβεια την έκβαση μετά τη ΔΝΕ, με τη δοκιμασία να φτάνει σε ευαισθησία και ειδικότητα 100% σε ασθενείς με ΑΣΝΑ \geq 70%.

Περίληψη στα Αγγλικά

Abstract

Background

We evaluated the effectiveness of percutaneous renal revascularization (PRR) with stenting for the treatment of atherosclerotic renal artery stenosis (ARAS) in patients with coronary artery disease (CAD) and the usefulness of captopril renal scintigraphy (CRS) for predicting clinical outcomes after PRR.

Methods

Sixty four consecutive patients, referred for evaluation of suspected ARAS, after aortography obtained during coronary angiography, underwent baseline CRS followed by renal angiography. Forty four patients (68.7 %) were diagnosed with a significant ARAS $\geq 60\%$ and were treated with PRR plus medical treatment. CAD was confirmed in 75% (48/64) of our patients. Outcome assessments were undertaken at baseline and 3 and 24 months after PRR.

Results

At the end of the study, 86.4% (38/44) of PRR patients showed a hypertension benefit (cure or improvement) and 73.3% (34/44) a renal benefit (improvement or stabilization). CRS had a moderate ability to diagnose ARAS (sensitivity 57% and specificity 75%), but the combination of CRS with the extent of CAD and the number of antihypertensive drugs achieved a significantly higher diagnostic accuracy for identifying ARAS (sensitivity 87% and specificity 75%). CRS positivity had a sensitivity and specificity of 66% and 100%, respectively, for predicting a hypertension benefit, and 71% and 90% respectively for predicting a renal function benefit. In 13 patients with ARAS $\geq 70\%$, the sensitivity and specificity were 100% for both a hypertension and renal function benefit.

Conclusions

PRR for ARAS conferred a substantial hypertension and renal benefit in patients with a high CAD burden. CRS was highly accurate in predicting clinical outcomes after PRR in patients with ARAS $\geq 70\%$ and efficient in those with ARAS $\geq 60\%$.

Keywords: captopril renal scintigraphy, percutaneous renal revascularization, renovascular hypertension, renal artery stenosis

E.Βιβλιογραφία

1. Textor SC. Ischemic Nephropathy: Where are we now? *J Am Soc Nephrol.* 2004;15:1974-1982.
2. Stanley JC. Surgical treatment of renovascular hypertension. *Am J Surg.* 1997;174:102-110.
3. Garovic V, Textor SC. Renovascular hypertension and ischemic nephropathy. *Circulation.* 2005;112:1362-1374.
4. Conlon PJ, O’Riordan E, Kalra PA. Epidemiology and clinical manifestations of atherosclerotic renal artery. *Am J Kidney Dis.* 2000;35:573-587.
5. De Bruyne B, Manoharan G, Pijls NHJ, et al. Assessment of renal artery stenosis severity by pressure gradient measurements. *J Am Coll Cardiol.* 2006;48:1851-1855
6. Textor SC, Lerman LO. Renal artery disease :pathophysiology, In: Creager MA, Dzau VJ, Loscalzo, eds. *Vascular medicine: A companion to Braunwald’s heart disease.* Philadelphia: Saunders-Elsevier; 2006:323-334.
7. Lerman LO, Schwartz RS, Grande JP, et al. Noninvasive evaluation of a novel swine model of renal artery stenosis. *J Am Soc Nephrol.* 1999;10:1455-1465.
8. Cervenka L, Horacek V, Vaneckova I, et al. Essential role of AT1-A receptor in the development of 2K1C hypertension. *Hypertension.* 2002;40:735-741.
9. Gao SA, Johansson M, Rundqvist B, et al. Reduced spontaneous baroreceptor sensitivity in patients with renovascular hypertension. *J Hypertens.* 2002;20:111-116.
10. Welch WJ, Mendonca M, Aslam S, et al. Roles of oxidative stress and AT1 receptors in renal hemodynamics and oxygenation in the postclipped 2K,1C kidney. *Hypertension.* 2003;41:692-696.
11. Romero JC, Reckelhoff JF. Role of angiotensin and oxidative stress in essential hypertension. *Hypertension.* 1999;43(part 2):943-949.
12. Higashi Y, Sasaki S, Nakagawa K, et al. Endothelial function and oxidative stress in renovascular hypertension. *N Engl J Med.* 2002;346:1954-1962.
13. Chade AR, Rodriguez-Porcel M, Krier JD, et al. Beneficial effects of antioxidant vitamins on the stenotic kidney. *Hypertension.* 2003;42:605-612.
14. Chade AR, Rodriguez-Porcel M, Grande JP, et al. Mechanisms of renal structural alterations in combined hypercholesterolemia and renal artery stenosis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2003;23:1295-1301.
15. Parildar M, Parildar Z, Oran I, et al. Nitric oxide and oxidative stress in atherosclerotic renovascular hypertension: effect of endovascular treatment. *J Vasc Interv Radiol.* 2004;14:887-892.
16. Lerman LO, Nath KA, Rodriguez-Porcel M, et al. Increased oxidative stress in experimental renovascular hypertension. *Hypertension.* 2001;37:541-546.
17. Textor SC, Glockner JF, Lerman LO, et al. The use of magnetic resonance to evaluate tissue oxygenation in renal artery stenosis. *J Am Soc Nephrol.* 2008;19:780-788.

18. Gomez SI, Warner L, Haas JA, et al: Increased hypoxia and reduced renal tubular response to furosemide detected by BOLD magnetic resonance imaging in swine renovascular hypertension. *Am J Physiol Renal Physiol* 297(4):F981–986. Epub July 29, 2009.
19. Heyman SN, Khamaisi M, Rosen S, et al. Renal parenchymal hypoxia, hypoxia response and the progression of chronic kidney disease. *Am J Nephrol*. 2008;28:998-1006.
20. Lerman LO, Bentley MD, Fiksen-Olsen MJ, et al. Pressure dependency of canine intrarenal blood flow within the range of autoregulation. *Am J Physiol*. 1995;268:F404-F409.
21. Nielsen K, Rehling M, Henriksen JH. Renal vein oxygen saturation in renal artery stenosis. *Clin Physiol*. 1992;12:179-184.
22. Warner L, Gomez SI, Bolterman R, et al. Regional decrease in renal oxygenation during graded acute renal arterial stenosis: a case for renal ischemia. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*. 2009;296:R67-R71.
23. Juillard L, Lerman LO, Kruger DG, et al. Blood oxygen level-dependent measurement of acute intrarenal ischemia. *Kidney Int*. 2004;65:944-950.
24. Cheng J, Zhou W, Warner GM, et al. Temporal analysis of signaling pathways activated in a murine model of 2-kidney, 1-clip hypertension. *Am J Physiol Renal Physiol*. 2009;297(4):F1055-F1056. Epub July 22, 2009.
25. Abdi A, Johns EJ. Importance of the renin-angiotensin system in the generation of kidney failure in renovascular hypertension. *J Hypertension*. 1996;14:1131-1137.
26. Zou LX, Imig JD, von Thun AM, et al. Receptor-mediated intrarenal angiotensin II augmentation in angiotensin II-infused rats. *Hypertension*. 1996;28:669-677.
27. Matsusaka T, Hymes J, Ichikawa I. Angiotensin in progressive renal diseases: theory and practice. *J Am Soc Nephrol*. 1996;7:2025-2043.
28. Chade AR, Rodriguez-Porcel M, Grande JP, et al. Distinct renal injury in early atherosclerosis and renovascular disease. *Circulation*. 2002;106:1165-1171.
29. Chade AR, Best PJ, Rodriguez-Porcel M, et al. Endothelin-1 receptor blockade prevents renal injury in experimental hypercholesterolemia. *Kidney Int*. 2003;64:962-969.
30. Sigmon DH, Beierwaltes WH. Renal nitric oxide and angiotensin II interaction in renovascular hypertension. *Hypertension*. 1993;22:237-242.
31. Chade AR, Zhu X, Lavi R, et al. Endothelial progenitor cells restore renal function in chronic experimental renovascular disease. *Circulation*. 2009;119(547):557.
32. Grande JP. Role of transforming growth factor-beta in tissue injury and repair. *Proc Soc Exp Biol Med*. 1997;214:27-40.
33. Border WA, Noble NA. Interactions of transforming growth factor-beta and angiotensin II in renal fibrosis. *Hypertension*. 1998;31(part 2):181-188.
34. Nath KA, Croatt AJ, Haggard JJ, et al. Renal response to repetitive exposure to heme proteins: chronic injury induced by an acute insult. *Kidney Int*. 2000;57:2423-2433.
35. Norman JT, Fine LG. Intrarenal oxygenation in chronic renal failure. *Clin Exp Pharmacol Physiol*. 2006;33:989-996.
36. Molitoris BA, Marrs J. The role of cell adhesion molecules in ischemic acute renal failure. *Am J Med*. 1999;106:583-592.
37. Kontogiannis J, Burns KD. Role of AT1 angiotensin II receptors in renal ischemic injury. *Am J Physiol*. 1998;274:F79-F90.

38. Garcia-Criado FJ, Eleno N, Santos-Benito F, et al. Protective effect of exogenous nitric oxide on the renal function and inflammatory response in a model of ischemia-reperfusion. *Transplantation*. 1998;66:982-990.
39. Taler SJ, Textor SC, Augustine JE. Resistant hypertension: comparing hemodynamic management to specialist care. *Hypertension*. 2002;39:982-988.
40. Slovut DP, Olin JW. Current concepts: fibromuscular dysplasia. *N Engl J Med*. 2004;350:1862-1871.
41. Bonelli FS, McKusick MA, Textor SC, et al. Renal artery angioplasty: technical results and clinical outcome in 320 patients. *Mayo Clin Proc*. 1995;70:1041-1052.
42. Krijnen P, van Jaarsveld BC, Steyerberg EW, et al. A clinical prediction rule for renal artery stenosis. *Ann Intern Med*. 1998;129:705-711.
43. Hansen KJ, Edwards MS, Craven TE, et al. Prevalence of renovascular disease in the elderly: a population based study. *J Vasc Surg*. 2002;36:443-451.
44. Buller CE, Nogareda JG, Ramanathan K, et al. The profile of cardiac patients with renal artery stenosis. *J Am Coll Cardiol*. 2004;43:1606-1613.
45. 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;77:309-316.
46. Coen G, Manni M, Giannoni MF, et al. Ischemic nephropathy in an elderly nephrologic and hypertensive population. *Am J Nephrol*. 1998;18:221-227.
47. Edwards MS, Hansen KJ, Craven TE, et al. Associations between renovascular disease and prevalent cardiovascular disease in the elderly: a population-based study. *Vasc Endovascular Surg*. 2004;38:25-35.

48. Surowiec SM, Sivamurthy N, Rhodes JM, et al. Percutaneous therapy for renal artery fibromuscular dysplasia. *Ann Vasc Surg*. 2003;17:650-655.
49. Iantorno M, Pola R, Schinzari F, et al. Association between altered circadian blood pressure profile and cardiac end-organ damage in patients with renovascular hypertension. *Cardiology*. 2003;100:114-119.
50. Edwards MS, Hansen KJ, Craven TE, et al. Associations between renovascular disease and prevalent cardiovascular disease in the elderly: a population-based study. *Vasc Endovascular Surg*. 2004;38:25-35
51. Kaneko K, Shimazaki S, Ino T, et al. Severe hyponatremia in a patient with renovascular hypertension: case report. *Nephron*. 1994;68:252-255.
52. Hackam DG, Spence JD, Garg AX, et al. The role of renin-angiotensin system blockade in atherosclerotic renal artery stenosis and renovascular hypertension. *Hypertension*. 2007;50:998-1003.
53. Missouris CG, Belli AM, MacGregor GA. "Apparent" heart failure: a syndrome caused by renal artery stenoses. *Heart*. 2000;83:152-155.
54. Gray BH, Olin JW, Childs MB, et al. Clinical benefit of renal artery angioplasty with stenting for the control of recurrent and refractory congestive heart failure. *Vasc Med*. 2002;7:275-279.
55. Tami LF, McElderry MW, Al-Adli NM, et al. Renal artery stenosis presenting as crescendo angina pectoris. *Cathet Cardiovasc Diagn*. 1995;35:252-256.
56. Messina LM, Zelenock GB, Yao KA, et al. Renal revascularization for recurrent pulmonary edema in patients with poorly controlled hypertension and renal insufficiency: a distinct subgroup of patients with arteriosclerotic renal artery occlusive disease. *J Vasc Surg*. 1992;15:73-82.
57. Stack R. Procedural indications and variables that affect acute outcome. *J Invasive Cardiol*. 1998;10:103-104.
58. Textor SC, Wilcox CS. Renal artery stenosis: a common, treatable cause of renal failure? *Annu Rev Med*. 2001;52:421-442.
59. Greco BA, Breyer JA. The natural history of renal artery stenosis: who should be evaluated for suspected ischemic nephropathy? *Semin Nephrol*. 1996;16:2-11.

60. van Ampting JMA, Penne EL, Beek FJA, et al. Prevalence of atherosclerotic renal artery stenosis in patients starting dialysis. *Nephrol Dial Transplant*.2003;18:1147-1151.
61. Guo H, Kalra PA, Gilbertson DT, et al. Atherosclerotic renovascular disease in older US patients starting dialysis, 1996–2001. *Circulation*. 2007;115:50-58.
62. Fatica RA, Port FK, Young EW. Incidence trends and mortality in endstage renal disease attributed to renovascular disease in the United States.*Am J Kidney Dis*. 2001;37:1184-1190.
63. Cheung CM, Wright JR, Shurrab AE, et al. Epidemiology of renal dysfunction and patient outcome in atherosclerotic renal artery occlusion. *J Am Soc Nephrol*. 2002;13:149-157.
64. Wright JR, Duggal A, Thomas R, et al. Clinicopathological correlation in biopsy-proven atherosclerotic nephropathy: implications for renal functional outcome in atherosclerotic renovascular disease. *Nephrol Dial Transplant*.2001;16:765-770.
65. Wheatley K, Kalra PA, Moss J, et al. Lack of benefit of renal artery revascularization in atherosclerotic renovascular disease (ARVD) results of the ASTRAL trial. *J Am Soc Nephrol*. 2008;19:47A [abstract].
66. Bax L, Woittiez AJ, Kouwenberg HJ, et al. Stent placement in patients with atherosclerotic renal artery stenosis and impaired renal function. *Ann Intern Med*. 2009;150:999.
67. Chen R, Novick AC, Pohl M. Reversible renin mediated massive proteinuria successfully treated by nephrectomy. *J Urol*. 1995;153:133-134.
68. Docci D, Moscatelli G, Capponcini C, et al. Nephrotic-range proteinuria in patient with high renin hypertension: effect of treatment with an ACEinhibitor.*Am J Nephrol*. 1992;12:387-389.
69. Ie EH, Karschner JK, Shapiro AP. Reversible nephrotic syndrome due to high renin state in renovascular hypertension. *Neth J Med*. 1995;46:136-141.
70. Ben-Chitrit S, Korzets Z, Podjarny E, et al. Reversal of the nephrotic syndrome due to renovascular hypertension by successful percutaneous angioplasty and stenting. *Nephrol Dial Transplant*. 1995;10:1460-1461.
71. Webster J, Marshall F, Abdalla M, et al. Randomised comparison of percutaneous angioplasty vs continued medical therapy for hypertensive patients with atheromatous renal artery stenosis. *J Hum Hypertens*.1998;12:329-335.
72. Textor SC. Renovascular hypertension and ischemic nephropathy. In:Brenner BM, ed. *Brenner and Rector's: the kidney*. Philadelphia: Saunders 2004:2065-2108.
73. Conlon PJ, Little MA, Pieper K, et al. Severity of renal vascular disease predicts mortality in patients undergoing coronary angiography. *Kidney Int*.2001;60:1490-1497.
74. Wright JR, Shurrab AE, Cheung C, et al. A prospective study of the determinants of renal functional outcome and mortality in atherosclerotic renovascular disease. *Am J Kidney Dis*. 2002;39:1153-1161.
75. Zierler RE, Bergelin RO, Davidson RC, et al. A prospective study of disease progression in patients with atherosclerotic renal artery stenosis. *Am J Hypertens*. 1996;9:1055-1061.
76. Caps MT, Perissinotto C, Zierler RE, et al. Prospective study of atherosclerotic disease progression in the renal artery. *Circulation*.1998;98:2866-2872.
77. van Jaarsveld BC, Krijnen P, Pieterman H, et al. The effect of balloon angioplasty on hypertension in atherosclerotic renal-artery stenosis. *N Engl J Med*. 2000;342:1007-1014.
78. Caps MT, Zierler RE, Polissar NL, et al. Risk of atrophy in kidneys with atherosclerotic renal artery stenosis. *Kidney Int*. 1998;53:735-742.
79. Leertouwer TC, Pattynama PMT, van den Berg-Huysmans A. Incidental renal artery stenosis in peripheral vascular disease: a case for treatment? *Kidney Int*. 2001;59:1480-1483.

80. Chabova V, Schirger A, Stanson AW, et al. Outcomes of atherosclerotic renal artery stenosis managed without revascularization. *Mayo Clin Proc.*2000;75:437-444.
81. Mann JFE, Gerstein HC, Pogue J, et al. Renal insufficiency as a predictor of cardiovascular outcomes and the impact of ramipril: the HOPE randomized trial. *Ann Intern Med.* 2001;134:629-636.
82. Welch HG, Albertsen PC, Nease RF, et al. Estimating treatment benefits for the elderly: the effect of competing risks. *Ann Intern Med.*1996;124:577-584.
83. Butterly DW, Schwab SJ. Renal artery stenosis: the case for conservative management. *Mayo Clin Proc.* 2000;75:435-436.
84. Kalra PA, Guo H, Kausz AT, et al. Atherosclerotic renovascular disease in United States patients aged 67 years or older: risk factors, revascularization and prognosis. *Kidney Int.* 2005;68:293-301.
85. White CJ. Catheter-based therapy for atherosclerotic renal artery stenosis.*Circulation.* 2006;113:1464-1473.
86. Murphy TP, Cooper CJ, Dworkin LD, et al. The Cardiovascular Outcomes with Renal Atherosclerotic Lesions (CORAL) Study: rationale and methods. *J Vasc Interv Radiol.* 2005;16:1295-1300.
87. Boudewijn G, Vasbinder C, Nelemans PJ, et al. Diagnostic tests for renal artery stenosis in patients suspected of having renovascular hypertension: a meta-analysis. *Ann Intern Med.* 2001;135:401-411.
88. Safian RD, Textor SC. Medical progress: renal artery stenosis. *N Engl J Med.* 2001;344:431-442.
89. Kane GC, Textor SC, Schirger A, et al. Revisiting the role of nephrectomy for advanced renovascular disease. *Am J Med.* 2003;114:729-735.
90. Roubidoux MA, Dunnick NR, Klotman PE, et al. Renal vein renins:inability to predict response to revascularisation in patients with hypertension. *Radiology.* 1991;178:819-822.
91. Safian RD, Madder RD. Refining the approach to renal artery revascularization. *JACC Cardiovasc Interv.* 2009;2:161-174.
92. Pratap T, Sloand JA, Narins CR. Potential pitfalls of renal angiography: a case of atypical fibromuscular dysplasia. *Angiology.* 2009;59:753-756.
93. Rundback JH, Sacks D, Kent KC, et al. Guidelines for reporting of renal artery revascularization in clinical trials. *Circulation.* 2002;106:1572-1585.
94. Taylor A. Functional testing: ACEI renography. *Semin Nephrol.*2000;20:437-444.
95. Mann JFE. The diagnosis of renovascular hypertension: state of the art 1995. *Nephrol Dial Transplant.* 1995;10:1285-1286.
96. Elliott WJ. Renovascular hypertension: an update. *J Clin Hypertens.*2008;10:522-533.
97. Bakker J, Beutler JJ, Elgersma OE, et al. Duplex ultrasonography in assessing restenosis of renal artery stents. *Cardiovasc Intervent Radiol.*1999;22:468-474.
98. Henry M, Amor M, Henry I, et al. Stents in the treatment of renal artery stenosis: long-term follow-up. *J Endovasc Surg.* 1999;6:42-51.
99. Fisher JEE, Olin JW. Renal artery stenosis: clinical evaluation. In: Creager MA, Loscalzo J, eds. *Vascular medicine: a companion to Braunwald's heart disease.* Philadelphia: Saunders/Elsevier; 2006:335-347.
100. Postma CT, van Aalen J, de Boo T, et al. Doppler ultrasound scanning in the detection of renal artery stenosis in hypertensive patients. *Br J Radiol.*1992;65:857-860.
101. Stavros AT, Parker SH, Yakes WF, et al. Segmental stenosis of the renal artery: pattern recognition of tardus and parvus abnormalities with duplex sonography. *Radiology.* 1992;184:487-492.
102. 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;344:410-417.

103. Zeller T, Muller C, Frank U, et al. Stent angioplasty of severe atherosclerotic ostial renal artery stenosis in patients with diabetes mellitus and nephrosclerosis. *Catheter Cardiovasc Interv.* 2003;58:510-515.
104. 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.
105. Glockner JF, Vrtiska TJ. Renal MR and CT angiography: current concepts. *Abdom Imaging.* 2007;32:407-420.
106. Echevarria JJ, Miguelez JL, Lopez-Romero S, et al. Arteriographic correlation in 30 patients with renal vascular disease diagnosed with multislice CT. *Radiologia.* 2008;50:393-400.
107. Elkohen M, Beregi JP, Deklunder G, et al. Evaluation of the spiral computed tomography alone and combined with color Doppler ultrasonography in the detection of renal artery stenosis: a prospective study of 114 renal arteries. *Arch Mal Coeur et Vaiss.* 1995;88:1159-1164.
108. Steinwender C, Schutzenberger W, Fellner F, et al. 64-Detector CT angiography in renal artery stent evaluation: prospective comparison with selective catheter angiography. *Radiology.* 2009;252:299-305.
109. Grist TM. Magnetic resonance angiography of renal artery stenosis. *Am J Kidney Dis.* 1994;24:700-712.
110. Postma CT, Joosten FB, Rosenbusch G, et al. Magnetic resonance angiography has a high reliability in the detection of renal artery stenosis. *Am J Hypertens.* 1997;10:957-963.
111. Tan KT, van Beek EJ, Brown PW, et al. Magnetic resonance angiography for the diagnosis of renal artery stenosis: a meta-analysis. *Clin Radiol.* 2002;57:617-624.
112. Marckmann P, Skov L, Rossen K, et al. Nephrogenic systemic fibrosis: suspected causative role of gadodiamide used for contrast-enhanced magnetic resonance imaging. *J Am Soc Nephrol.* 2006;17:2359-2362.
113. King BF. Diagnostic imaging evaluation of renovascular hypertension. *Abdom Imaging.* 1995;20:395-405.
114. Fain SB, King BF, Breen JF, et al. High resolution contrast-enhanced MR angiography of the renal arteries: a prospective comparison to x-ray angiography. *Radiology.* 2001;218:481-490.
115. Gami AS, Garovic VD. Contrast nephropathy after coronary angiography. *Mayo Clin Proc* 2004;79:211-219.
116. Mounier-Vehier C, Cochetoux B, Haulon S, et al. Changes in renal blood flow reserve after angioplasty of renal artery stenosis in hypertensive patients. *Kidney Int.* 2004;65:245-250.
117. Slovut DP, Lookstein R, Bacharach JM, et al. Correlation between noninvasive and endovascular Doppler in patients with atherosclerotic renal artery stenosis: a pilot study. *Catheter Cardiovasc Interv.* 2006;67:426-433.
118. Leesar MA, Varma J, Shapria A, et al. Prediction of hypertension improvement after stenting of renal artery stenosis: comparative accuracy of translesional pressure gradients, intravascular ultrasound, and angiography. *J Am Coll Cardiol.* 2009;53:2363-2371.
119. Dworkin L, Cooper C, Murphy T, et al. Baseline demographics, kidney function, cardiovascular risk factors and risk reduction in the CORAL Trial. *J Am Soc Nephrol.* 2007;18:631A [abstract].
120. Jackson B, Franze L, Sumithran E, et al. Pharmacologic nephrectomy with chronic angiotensin converting enzyme inhibitor treatment in renovascular hypertension in the rat. *J Lab Clin Med.* 1990;115:21-27.
121. Grone HJ, Warnecke E, Olbricht CJ. Characteristics of renal tubular atrophy in experimental renovascular hypertension: a model of kidney hibernation. *Nephron.* 1996;72:243-252.

122. Ibrahim HN, Foley R, Tan L, et al. Long-term consequences of kidney donation. *N Engl J Med.* 2009;360:459-469.
123. Lau WKO, Blute ML, Weaver AL, et al. Matched comparison of radical nephrectomy vs. nephron-sparing surgery inpatients with unilateral renal cell carcinoma and a normal contralateral kidney. *Mayo Clin Proc.*2000;75:1236-1242.
124. Textor SC. Renal failure related to ACE inhibitors. *Semin Nephrol.*1997;17:67-76.
125. White HD, Simes RJ, Anderson NE, et al. Pravastatin therapy and the risk of stroke. *N Engl J Med.* 2000;343:317-326.
126. Chabova V, Schirger A, Stanson A, et al. Management of renal artery stenosis without revascularization since the introduction of ACE inhibitors.*J Am Soc Nephrol.* 1999;10:362A [abstract].
127. Uzzo RG, Novick AC, Goormastic M, et al. Medical versus surgical management of atherosclerotic renal artery stenosis. *Transplantation Proc.*2002;34:723-725.

128. Murphy TP, Soares G, Kim M. Increase in utilization of percutaneous renal artery interventions by Medicare beneficiaries 1996–2000. *AJR Am J Roentgenol.* 2004;183:561-568.
129. Tegtmeyer CJ, Selby JB, Hartwell GD, et al. Results and complications of angioplasty in fibromuscular disease. *Circulation.* 1991;83(suppl):I155-I161.
130. Davidson RA, Barri Y, Wilcox CS. Predictors of cure of hypertension fibromuscular renovascular disease. *Am J Kidney Dis.* 1996;28:334-338.
131. van de Ven PJ, Kaatee R, Beutler JJ, et al. Arterial stenting and balloon angioplasty in ostial atherosclerotic renovascular disease: a randomised trial.*Lancet.* 1999;353:282-286.
132. Blum U, Krumme B, Fluegel P, et al. Treatment of ostial renal-artery stenoses with vascular endoprostheses after unsuccessful balloon angioplasty.*N Engl J Med.* 1997;336:459-465.
133. Textor SC, McKusick M. Can renal artery stenting preserve renal function?An analysis of present data and issues for future investigation? In: Jaff MR,ed. *Endovascular therapy for atherosclerotic renal artery stenosis: present and future.* Armonk, NY: Futura; 2001:121-132.
134. Bloch MJ, Pickering T. Renal vascular disease: medical management,angioplasty and stenting. *Semin Nephrol.* 2000;20:474-488.
135. Burket MW, Cooper CJ, Kennedy DJ, et al. Renal artery angioplasty and stent placement: predictors of a favorable outcome. *Am Heart J.*2000;139:64-71.
136. Dorros G, Jaff M, Mathiak L, et al. Four-year follow-up of Palmaz-Schatz stent revascularization as treatment for atherosclerotic renal artery stenosis.*Circulation.* 1998;98:642-647.
137. Khosla S, White CJ, Collins TJ, et al. Effects of renal artery stent implantation in patients with renovascular hypertension presenting with unstable angina or congestive heart failure. *J Am Coll Cardiol.* 1997;80:363-366.
138. Bloch MJ, Trost DW, Pickering TG, et al. Prevention of recurrent pulmonary edema in patients with bilateral renovascular disease through renal artery stent placement. *Am J Hypertens.* 1999;12:1-7.
139. Ritz E, Mann JFE. Renal angioplasty for lowering blood pressure. *N Engl J Med.* 2000;342:1042-1043.
140. Harden PN, Macleod MJ, Rodger RS, et al. Effect of renal-artery stenting on progression of renovascular renal failure. *Lancet.* 1997;349:1133-1136.

141. Bloch MJ, Trost DW, Sos TA. Type B aortic dissection complicating renal artery angioplasty and stent placement. *J Vasc Interv Radiol.* 2001;12:517-520.
142. Hansen KJ, Cherr GS, Craven TE, et al. Management of ischemic nephropathy: dialysis-free survival after surgical repair. *J Vasc Surg.*2000;32:472-482.

143. Isles CG, Robertson S, Hill D. Management of renovascular disease: a review of renal artery stenting in ten studies. *Q J Med.* 1999;92:159-167.
144. Dejana H, Eisen TD, Finkelstein FO. Revascularization of renal artery stenosis in patients with renal insufficiency. *Am J Kidney Dis.* 2000;36:752-758.
145. Topol EJ, Yadav JS. Recognition of the importance of embolization in atherosclerotic vascular disease. *Circulation.* 2000;101:570-580.
146. Klahr S, Morrissey J. The role of vasoactive compounds, growth factors and cytokines in the progression of renal disease. *Kidney Int.* 2000;57:S7-S14
147. Watson PS, Hadjipetrou P, Cox SV, et al. Effect of renal artery stenting on renal function and size in patients with atherosclerotic renovascular disease. *Circulation.* 2001;102:1671-1677.
148. Plouin PF, Chatellier G, Darne B, et al. Blood pressure outcome of angioplasty in atherosclerotic renal artery stenosis: a randomized trial. *Hypertension.* 1998;31:822-829.
149. Nordmann AJ, Woo K, Parkes 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.
150. 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.
151. Cooper CJ, Murphy TP, Cutlip DE, Jamerson K, Henrich W, Reid DM, Cohen DJ, Matsumoto AH, Steffes M, Jaff MR, Prince MR, Lewis EF, Tuttle KR, Shapiro JI, Rundback JH, Massaro JM, D'Agostino RB Sr, Dworkin LD; CORAL Investigators. Stenting and medical therapy for atherosclerotic renal-artery stenosis. *N Engl J Med* 2014; 370: 13-22.
152. Dorros G, Jaff M, Mathiak L, et al. Multicenter Palmaz stent renal artery stenosis revascularization registry report: four-year follow-up of 1,058 successful patients. *Catheter Cardiovasc Interv.* 2002;55:182-188.
153. Novick AC. Alternative bypass techniques for renal revascularization. In: Novick AC, Scoble J, Hamilton G, eds. *Renal vascular disease.* Philadelphia:Saunders; 1996:465-480.
154. Steinbach F, Novick AC, Campbell S, et al. Long-term survival after surgical revascularization for atherosclerotic renal artery disease. *J Urol.* 1997;158:38-41.
155. Paty PS, Darling III RC, Lee D, et al. Is prosthetic renal artery reconstruction a durable procedure? An analysis of 489 bypass grafts. *J Vasc Surg.* 2001;34:127-132.
156. Weibull H, Bergqvist D, Bergentz SE, et al. Percutaneous transluminal renal angioplasty versus surgical reconstruction of atherosclerotic renal artery stenosis: a prospective randomized study. *J Vasc Surg.* 1993;18:841-850.
157. Balzer KM, Pfeiffer T, Rossbach S, et al. Prospective randomized trial of operative vs interventional treatment for renal artery ostial occlusive disease. *J Vasc Surg.* 2009;49:667-674.
158. Hallett JW, Textor SC, Kos PB, et al. Advanced renovascular hypertension and renal insufficiency: trends in medical comorbidity and surgical approach from 1970 to 1993. *J Vasc Surg.* 1995;21:750-759.
159. Dougherty MJ, Hallett JW, Naessens JM, et al. Optimizing technical success of renal revascularization: the impact of intraoperative color-flow duplex ultrasonography. *J Vasc Surg.* 1993;17:849-857.
160. Modrall JG, Rosero EB, Smith ST, et al. Operative mortality for renal artery bypass in the United States: results from the national inpatient sample. *J Vasc Surg.* 2008;48:317-322.
161. Libertino JA, Bosco PJ, Ying CY, et al. Renal revascularization to preserve and restore renal function. *J Urol.* 1992;147:1485-1487.


162. Chaikof EL, Smith RB, Salam AA, et al. Ischemic nephropathy and concomitant aortic disease: a ten-year experience. *J Vasc Surg.* 1994;19:135-146.
163. Hansen KJ, Thomason RB, Craven TE, et al. Surgical management of dialysis-dependent ischemic nephropathy. *J Vasc Surg.* 1995;21:197-209.
164. Lamawansa MD, Bell R, Kumar A, et al. Radiological predictors of response to renovascular reconstructive surgery. *Ann R Coll Surg Engl.* 1995;77:337-341.
165. Eklof H, Bergqvist D, Hagg A, et al. Outcome after endovascular revascularization of atherosclerotic renal artery stenosis. *Acta Radiologica.* 2009;50:256-264.
166. Mitchell JA, Subramanian R, White CJ, et al. Predicting blood pressure improvement in hypertensive patients after renal artery stent placement: renal fractional flow reserve. *Catheter Cardiovasc Interv.* 2007;69:685-689.
167. Textor SC. Atherosclerotic renal artery stenosis: overtreated, but underrated? *J Am Soc Nephrol.* 2008;19:656-659.
168. Textor SC, McKusick MA. Renal artery stenosis. *Curr Treat Options Cardiovasc Med.* 2001;3:187-194.
169. Mann JFE, Gerstein HC, Pogue J, et al. Renal insufficiency as a predictor of cardiovascular outcomes and the impact of ramipril: the HOPE randomized trial. *Ann Intern Med.* 2001;134:629-636
170. Taylor A, Sheppard D, Macleod MJ, et al. Renal artery stent placement in renal artery stenosis: technical and early clinical results. *Clin Radiol.* 1997;52:451-457.
171. Leertouwer TC, Gussenhoven EJ, Bosch JP, et al. Stent placement for renal arterial stenosis: where do we stand? A meta-analysis. *Radiology.* 2000;21:78-85.
172. White CJ. The need for randomized trials to prove the safety and efficacy of parachutes, bulletproof vests, and percutaneous revascularization. *Mayo Clin Proc* 2011; 86: 603-605.
173. Leertouwer TC, Gussenhoven EJ, Bosch JL, et al. Stent placement for renal arterial stenosis: where do we stand? A meta-analysis *Radiology.* 2000;216:78- 85.
174. Wheatley K, Ives N, Gray R, et al. Revascularization versus medical therapy for renal-artery stenosis. *N Engl J Med.* 2009;361:1953- 1962.
175. Mangiacapra F, Trana C, Sarno G, et al. Translesional pressure gradients to predict blood pressure response after renal artery stenting in patients with renovascular hypertension. *Circ Cardiovasc Interv.* 2010;3:537- 542.
176. Silva JA, Chan AW, White CJ, et al. Elevated brain natriuretic peptide predicts blood pressure response after stent revascularization in patients with renal artery stenosis. *Circulation.* 2005;111:328- 333.
177. Jaff MR, Bates M, Sullivan T, et al. Significant reduction in systolic blood pressure following renal artery stenting in patients with uncontrolled hypertension: results from the HERCULES trial. *Catheter Cardiovasc Interv.* 2012;80:343- 350.
178. Bruno RM, Daghini E, Versari D, et al. Predictive role of renal resistive index for clinical outcome after revascularization in hypertensive patients with atherosclerotic renal artery stenosis: a monocentric observational study. *Cardiovasc Ultrasound.* 2014;12:9.
179. Taylor A, Nally J, Aurell M, et al. Consensus report on ACE inhibitor renography for detecting renovascular hypertension. Radionuclides in Nephrourology Group. Consensus Group on ACEI Renography. *J Nucl Med.* 1996;37:1876- 1882.

180. Dondi M, Fanti S, De Fabritiis A, et al. Prognostic value of captopril renal scintigraphy in renovascular hypertension. *J Nucl Med.* 1992;33:2040- 2044.
181. Erbslöh-Möller B, Dumas A, Roth D, Sfakianakis GN, Bourgoignie JJ. Furosemide-131I- hippuran renography after angiotensin-converting enzyme inhibition for the diagnosis of renovascular hypertension. *Am J Med.* 1991;90:23- 29.
182. Mann SJ, Pickering TG, Sos TA, et al. Captopril renography in the diagnosis of renal artery stenosis: accuracy and limitations. *Am J Med.* 1991;90:30- 40.
183. Huot SJ, Hansson JH, Dey H, Concato J. Utility of captopril renal scans for detecting renal artery stenosis. *Arch Intern Med.* 2002;162:1981- 1984.
184. Eklöf H, Ahlström H, Magnusson A, et al. A prospective comparison of duplex ultrasonography, captopril renography, MRA, and CTA in assessing renal artery stenosis. *Acta Radiol.* 2006;47:764- 774.
185. Coen G, Calabria S, Lai S, et al. Atherosclerotic ischemic renal disease. Diagnosis and prevalence in an hypertensive and/or uremic elderly population. *BMC Nephrol.* 2003;4:2.
186. Tendera M, Aboyans V, Bartelink ML, et al. ESC Guidelines on the diagnosis and treatment of peripheral artery diseases: document covering atherosclerotic disease of extracranial carotid and vertebral, mesenteric, renal, upper and lower extremity arteries: the Task Force on the Diagnosis and Treatment of Peripheral Artery Diseases of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J.* 2011;32:2851- 2906.
187. Hirsch AT, Haskal ZJ, Hertzner NR, et al. 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:e463-e654.
188. Meier GH, Sumpio B, Setaro JF, Black HR, Gusberg RJ. Captopril renal scintigraphy: a new standard for predicting outcome after renal revascularization. *J Vasc Surg.* 1993;17:280- 285; discussion 285–287.
189. Fommei E, Ghione S, Hilson AJ, et al. Captopril radionuclide test in renovascular hypertension: a European multicentre study. European Multicentre Study Group. *Eur J Nucl Med.* 1993;20:617- 623.
190. Svetkey LP, Himmelstein SI, Dunnick NR, et al. Prospective analysis of strategies for diagnosing renovascular hypertension. *Hypertension.* 1989;14:247- 257.
191. Soulez G, Therasse E, Qanadli SD, et al. Prediction of clinical response after renal angioplasty: respective value of renal Doppler sonography and scintigraphy. *AJR Am J Roentgenol.* 2003;181:1029- 1035.
192. Harding MB, Smith LR, Himmelstein SI, et al. Renal artery stenosis: prevalence and associated risk factors in patients undergoing routine cardiac catheterization. *J Am Soc Nephrol.* 1992;2:1608- 1616.
193. Przewłocki T, Kablak-Ziembicka A, Tracz W, et al. Renal artery stenosis in patients with coronary artery disease. *Kardiol Pol.* 2008;66:856- 862; discussion 863–854.
194. WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology. Guidelines for ATC classification and DDD assignment 2013. Oslo, 2012. http://www.whooc.no/filearchive/publications/1_2013guidelines.pdf
195. Rundback JH, Sacks D, Kent KC, et al. Guidelines for the reporting

- of renal artery revascularization in clinical trials. *J Vasc Interv Radiol*. 2003;14(9 pt 2):S477-S492.
196. Oldham PD. A note on the analysis of repeated measurements of the same subjects. *J Chronic Dis*. 1962;15:969-977.
197. Caielli P, Frigo AC, Pengo MF, et al. Treatment of atherosclerotic renovascular hypertension: review of observational studies and a meta-analysis of randomized clinical trials. *Nephrol Dial Transplant*. 2015;30:541-553.
198. Zeller T, Frank U, Müller C, et al. Predictors of improved renal function after percutaneous stent-supported angioplasty of severe atherosclerotic ostial renal artery stenosis. *Circulation*. 2003;108:2244-2249.
199. Rocha-Singh K, Jaff MR, Rosenfield K, Investigators A-T. Evaluation of the safety and effectiveness of renal artery stenting after unsuccessful balloon angioplasty: the ASPIRE-2 study. *J Am Coll Cardiol*. 2005;46:776-783.
200. Jiang X, Peng M, Li B, et al. The efficacy of renal artery stent combined with optimal medical therapy in patients with severe atherosclerotic renal artery stenosis. *Curr Med Res Opin*. 2016;32(suppl 2):3, 7.
201. 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.
202. Nordmann AJ, Logan AG. Balloon angioplasty versus medical therapy for hypertensive patients with renal artery obstruction. *Cochrane Database Syst Rev*. 2003;(3):CD002944.
203. Kumbhani DJ, Bavry AA, Harvey JE, et al. Clinical outcomes after percutaneous revascularization versus medical management in patients with significant renal artery stenosis: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Am Heart J*. 2011;161:622-630.e621.
204. Riaz IB, Husnain M, Riaz H, et al. Meta-analysis of revascularization versus medical therapy for atherosclerotic renal artery stenosis. *Am J Cardiol*. 2014;114:1116-1123.
205. Raman G, Adam GP, Halladay CW, Langberg VN, Azodo IA, Balk EM. Comparative Effectiveness of Management Strategies for Renal Artery Stenosis: an Updated Systematic Review. *Ann Intern Med*. 2016;165:635-649.
206. Textor SC, Misra S, Oderich G. Invited review: "percutaneous revascularization for ischemic nephropathy: past, present and future". *Kidney Int*. 2013;83:28-40.
207. Weinberg MD, Olin JW. Stenting for atherosclerotic renal artery stenosis: one poorly designed trial after another. *Cleve Clin J Med*. 2010;77:164-171.
208. Herrmann SM, Saad A, Textor SC. Management of atherosclerotic renovascular disease after Cardiovascular Outcomes in Renal Atherosclerotic Lesions (CORAL). *Nephrol Dial Transplant*. 2015;30:366-375.

209. Dalouf R, Morrison AR. Approach to atherosclerotic renovascular disease: 2016. *Clin Kidney J.* 2016;9:713-721.
210. Weinberg I, Keyes MJ, Giri J, et al. Blood pressure response to renal artery stenting in 901 patients from five prospective multicenter FDA-approved trials. *Catheter Cardiovasc Interv.* 2014;83:603-609.
211. Rocha-Singh KJ, Ahuja RK, Sung CH, Rutherford J. Long-term renal function preservation after renal artery stenting in patients with progressive ischemic nephropathy. *Catheter Cardiovasc Interv.* 2002;57:135-141.
212. Kalra PA, Chrysochou C, Green D, 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.
213. La Batide-Alanore A, Azizi M, Froissart M, Raynaud A, Plouin PF. Split renal function outcome after renal angioplasty in patients with unilateral renal artery stenosis. *J Am Soc Nephrol.* 2001;12:1235-1241.
214. Vasbinder GB, Nelemans PJ, Kessels AG, Kroon AA, de Leeuw PW, van Engelshoven JM. Diagnostic tests for renal artery stenosis in patients suspected of having renovascular hypertension: a meta-analysis. *Ann Intern Med.* 2001;135: 401-411.
215. Stratigis S, Stylianou K, Kyriazis PP, et al. Renal artery stenting for atherosclerotic renal artery stenosis identified in patients with coronary artery disease: does captopril renal scintigraphy predict outcomes?. *J Clin Hypertens.* 2018;00:1–9. <https://doi.org/10.1111/jch.13160>

Renal artery stenting for atherosclerotic renal artery stenosis identified in patients with coronary artery disease: Does captopril renal scintigraphy predict outcomes?

Spyros Stratigis MD¹ | Kostas Stylianou MD, PhD¹  | Periklis P. Kyriazis MD² | Eleftheria-Kleio Dermitzaki MD¹ | Dimitra Lygerou MD¹ | Paraskevi Syngelaki MD¹ | Stavros Stratakis MD¹ | Sophia Koukouraki MD, PhD³ | Fragiskos Parthenakis MD, PhD⁴ | Dimitrios Tsetis MD, PhD⁵ | Eugene Daphnis MD, PhD¹

¹Department of Nephrology, Heraklion University Hospital, Crete, Greece

²Department of Medicine, Beth Israel Deaconess Medical Center/Harvard Medical School, Boston, MA, USA

³Department of Nuclear Medicine, Heraklion University Hospital, University of Crete, Crete, Greece

⁴Department of Cardiology, Heraklion University Hospital, University of Crete, Crete, Greece

⁵Interventional Radiology Unit, Department of Radiology, Heraklion University Hospital, University of Crete, Crete, Greece

Correspondence

Kostas Stylianou, Department of Nephrology, Heraklion University Hospital, Crete, Greece. Email: kstylianou@gmail.com

The authors evaluated the effectiveness of percutaneous renal revascularization (PRR) with stenting for the treatment of atherosclerotic renal artery stenosis (ARAS) in patients with coronary artery disease and the usefulness of captopril renal scintigraphy for predicting clinical outcomes after PRR. Sixty-four consecutive patients, referred for evaluation of suspected ARAS, after coronary angiography, underwent baseline captopril renal scintigraphy followed by renal angiography. Forty-four patients (68.7%) were diagnosed with a significant ARAS $\geq 60\%$ and were treated with PRR plus medical therapy. Twenty-four months after PRR, 86.4% and 73.3% of patients showed a hypertension and renal benefit, respectively. Captopril renal scintigraphy positivity had moderate sensitivity and high specificity in predicting a hypertension and renal benefit. In patients with ARAS $\geq 70\%$, the sensitivity and specificity were 100% for both a hypertension and renal benefit. PRR for ARAS conferred a substantial benefit in patients with a high coronary artery disease burden. Captopril renal scintigraphy was highly accurate in predicting clinical outcomes.

1 | INTRODUCTION

Atherosclerotic renal artery stenosis (ARAS) is a clinical entity characterized by: (1) renovascular hypertension (RVH), (2) ischemic nephropathy, and (3) cardiac decompensation syndromes, such as flash pulmonary edema, refractory heart failure, and unstable angina.¹ There has been a continuing debate regarding the role and effectiveness of percutaneous renal revascularization (PRR) in the treatment of ARAS over the past 15 years. Initial studies of percutaneous transluminal angioplasty showed slightly positive outcomes favoring percutaneous transluminal angioplasty.^{2,3} During this period, treatment of ARAS has evolved from simple percutaneous transluminal angioplasty to balloon-expandable stent placement, which has been proven superior to the former.⁴ Three recently published randomized controlled

trials⁵⁻⁷ showed no benefit of PRR with stent placement compared with medical therapy (MT) alone.

Given that only 9% to 16% of patients with hypertension who have ARAS can be cured after renal stenting, it is reasonable to wonder why a procedure with a technical success rate of $>95\%$ results in such a poor clinical response.⁸ The answer is that the anatomically successful revascularizations were performed in patients with hemodynamically nonsignificant ARAS lesions. Indeed, the visual estimation of ARAS is an inadequate method to select patients for PRR.⁹ Therefore, hemodynamic or physiologic assessment of ARAS could be an approach to avoid overdiagnosis or underdiagnosis of significant stenotic lesions and to improve patient selection for PRR. Several invasive and noninvasive imaging and functional tools have been adopted to assess the hemodynamic significance of ARAS. The invasive tools, which include transluminal pressure gradients,¹⁰ fractional flow reserve,¹¹ and intravascular ultrasound,⁹ can help in the selection of proper lesions that

Tsetis and Daphnis contributed equally to this work

necessitate revascularization and eventually improve clinical response rates. Regarding the noninvasive assessment of the hemodynamic significance of ARAS, the literature remains contradictory on the value of B-type natriuretic peptide^{12,13} and the renal resistive index.¹⁴

Since the principal mechanism involved in ARAS is activation of renin-angiotensin cascade, it is assumed that a test capable of unmasking renin activation can reliably predict clinical outcomes after treatment. Captopril renal scintigraphy (CRS), which is regarded as such a test, has the dual advantage of detecting renal arterial stenosis and, when positive, may also predict response to treatment. CRS has been reported to be highly sensitive (87%–96%) and highly specific (85%–95%) in detecting ARAS,^{15–18} whereas in other studies the results were less impressive.^{19–21} Currently, CRS is not recommended as a screening test for the diagnosis of ARAS^{22,23} in patients suspected of having RVH. Controversy also exists regarding the predictive value of CRS in identifying patients who can benefit from PRR. While in several noncontrolled studies a positive result on CRS was predictive of improvement of hypertension after PRR,^{16,17,24,25} in other studies the CRS was not useful for patient selection before PRR.^{26,27} However, CRS has not been evaluated as an early predictor of clinical outcomes after correction of ARAS in patients with severe cardiovascular disease burden such as those with established coronary artery disease (CAD) and peripheral vascular disease (PVD). The prevalence of ARAS in patients undergoing coronary angiography with suspected CAD is markedly high ranging from 11% to 38.5% in published series.^{28,29}

This study was undertaken to: (1) evaluate the long-term effects of PRR in addition to MT on blood pressure (BP) and renal function, and (2) examine the role of CRS as a predictive tool of clinical outcomes after PRR in a selected group of patients with high-risk CAD and poorly controlled hypertension.

2 | METHODS

2.1 | Patients

Participants were recruited from cardiology clinics, where they underwent coronary angiography for assessment of CAD. Indications for coronary angiography in these patients included further assessment of angina in its many forms, evaluation of acute coronary syndromes, positive stress tests with or without symptoms (silent ischemia), coronary artery calcification, chest pain of uncertain etiology, valvular heart disease, and arrhythmias. Between January 2009 and December 2011, 506 consecutive patients underwent abdominal aortography at the conclusion of coronary angiography. ARAS (defined as a decrease in luminal diameter of >50%) was depicted in 78 patients, who were subsequently referred to the renal clinic for further RVH evaluation and treatment. Of these 78 patients with suspected ARAS, 66 patients were eligible for study participation.

Patients were included if they had hypertensive BP values >160 mm Hg systolic or 90 mm Hg diastolic while taking two or more antihypertensive drugs, as well as one of the following predefined criteria: (1) atherosclerotic disease (CAD or PVD); (2) unexplained mild renal dysfunction, defined as a modest elevation of serum creatinine

(sCr) <2 mg/dL; and (3) flash pulmonary edema. Exclusion criteria were renal artery stenosis caused by fibromuscular dysplasia, chronic kidney disease (CKD) from a known cause other than ischemic nephropathy, and kidney length <8 cm by ultrasonography. Clinical enrollment data recorded for all patients included age, sex, body mass index, renal function (sCr and estimated glomerular filtration rate [eGFR] using the modification of diet in renal disease formula), BP level, antihypertensive drugs taken during the study, and other atherosclerotic risk factors (diabetes mellitus, dyslipidemia, former and current cigarette smoking combined, and history of CAD or PVD). CAD was defined as >60% stenosis in one or more coronary arteries. PVD was defined as a medical history of intermittent claudication, transient ischemic attack or stroke, therapeutic interventions, and artery stenosis >60% on imaging studies. Patients with diabetes mellitus with proteinuria >0.3 g/d were excluded by protocol. The study was approved by the ethical scientific committee of the University Hospital of Heraklion, Greece. All study participants provided written informed consent.

2.2 | Captopril renal scintigraphy

A protocol of two-stage examination was used. First, the examination included an oral administration of captopril 50 mg taken 60 minutes before performance of renal scintigraphy with 370 to 740 MBq of ^{99m}technetium-mercapto-acetyl-triglycine. Patients were instructed to stop taking antihypertensive drugs inhibiting the renin-angiotensin system for 3 to 5 days before the study. Forty-eight hours later, a conventional renal scan was performed when abnormalities were found in the provocative study.

Criteria for predicting clinical success after revascularization (positive CRS) were: (1) improvement in split renal function of at least 5% from the affected side (conventional versus captopril scan), (2) decrease of time to peak activity of at least 300 seconds, and (3) reduction of parenchymal transit time of at least 20%. When these conditions were not satisfied, the test was considered negative and a poor clinical response was predicted.

2.3 | Percutaneous renal revascularization

Within 2 weeks after CRS, digital subtraction angiography was performed in all patients irrespective of CRS results. PRR was performed via retrograde femoral or brachial approach. For digital subtraction angiography and positioning the stent, 6-F 45-cm long renal-guiding sheaths were used. The percentage of stenosis was calculated from the minimal residual lumen diameter and the average diameter in the normal portion of the renal artery on digital subtraction angiography. A diameter reduction $\geq 60\%$ was considered as significant ARAS, while a diameter reduction < 60% was considered as nonsignificant ARAS. Patients with significant ARAS $\geq 60\%$ were treated with PRR in combination with antihypertension drug treatment, whereas patients with nonsignificant ARAS were not subjected to PRR and constituted the MT group. Patients in both study groups received antihypertension treatment aiming to BP targets < 140/90 mm Hg, if possible. The study included balloon-expandable bare metal stents with diameters ranging

from 5 to 7 mm. The procedure was considered technically successful when angiography showed complete stent-vessel wall apposition, complete lesion covering, and <20% residual diameter stenosis.

2.4 | Follow-up

Patients were invited for follow-up visits 3 and 24 months after the procedure, where BP measurement, sCr levels, and evaluation of antihypertensive treatment were conducted. All BP measurements were obtained after a 10-minute period of rest. Three successive measurements separated by 2 minutes were obtained with the use of an oscillometric device, and the mean of the last two measurements was recorded for analysis. From the patient's list of medication, all antihypertensive agents were converted to a defined daily dose (DDD)³⁰ value for each medication, and combination therapies were calculated for each agent. Finally, all DDDs were added to a single score value. We also calculated the number of antihypertensive medication classes. For assessment of renal function, two measurements of sCr were obtained a week apart, to reduce the variation inherent in a single measurement. The average value of the two sCr measurements was used for analysis.

2.5 | Evaluation of hypertension and renal function

The impact of PRR on hypertension and renal function was evaluated according to the guidelines for the reporting of renal artery revascularization in clinical trials.³¹ Cure was considered if systolic BP (SBP) was lowered to <140 mm Hg and diastolic BP (DBP) to <90 mm Hg without the use of antihypertensive medication, and an improvement was considered when the above BP target or a reduction of DBP by >15% was reached with the same or reduced number of medications. Any results other than those described were considered indications of failure. Benefit was defined as cure or improvement.

The criteria used to evaluate the effect of PRR on renal function were the following:

- (1) improvement: increase in the absolute value of eGFR after treatment by >5 mL/min per 1.73 m²,
- (2) stabilization: absolute value of eGFR within ±5 mL/min per 1.73 m² of pretreatment values,
- (3) failure: deterioration in eGFR after treatment by >5 mL/min per 1.73 m².

Benefit was defined as improvement or stabilization at the end of the study period.

2.6 | Statistical analysis

The statistical program SPSS version 20 (IBM) was used for all statistical analyses. Normally distributed variables were expressed as mean ± standard deviation and non-normally distributed variables were expressed as median (interquartile range). Univariate and multivariate logistic regression analyses were used to determine the best predictors of both the diagnosis of ARAS and clinical outcomes after PRR. The relationship between the baseline value of a continuous variable (BP and eGFR) and subsequent change over time was

assessed with the Oldham method.³² A two-factor (time × treatment) repeated measures analysis of variance design was used to analyze BP and eGFR changes across time. The receiver operator characteristics curves resulting from the regression models were developed, taking into account only significant variables. The sensitivity, specificity, positive predictive value (PPV) and negative predictive value (NPV) of the CRS for diagnosis of ARAS and as a predictive tool for identifying patients who would benefit from the PRR were also calculated. Changes were considered significant for $P < .05$ (two-sided).

3 | RESULTS

3.1 | General characteristics

Of the 66 patients who consented to the study, 64 (38 men and 26 women) completed the 2-year follow-up period and were included in the analysis. Forty-four patients (68.7%) were diagnosed with significant ARAS and underwent PRR, whereas 20 patients (31.2%) were diagnosed with nonsignificant ARAS and continued MT throughout the study period. Left ARAS was found in 20 patients (45.4%), right ARAS in 16 (36.4%) patients, and bilateral ARAS in eight (18.2%) patients, with an average lumen narrowing of $72.5 \pm 5.3\%$ on the main side and of $63.1 \pm 4.6\%$ on the secondary side. Coronary angiography analysis showed that 16 (25%) patients had no CAD, whereas 19 (29.6%), 17 (26.6%), and 12 (18.8%) patients had one-, two-, and three-vessel disease, respectively. Forty of 48 (75%) patients with CAD had ARAS, whereas of the 16 patients without CAD, only four (25%) had ARAS. Technical success, defined as above, was achieved in all patients. Femoral hematoma occurred in one patient and renal artery dissection in another, which was cured by stent placement.

The baseline clinical characteristics of patients in the PRR group with ARAS ≥ 60% and the MT group with ARAS < 60% are shown in Table 1. Only the prevalence of CAD was significantly higher in the PRR group compared with the MT group (92% vs 40%, $P < .001$).

3.2 | Clinical outcomes after PRR

Average BP values, eGFR, and the number of antihypertensive drugs over time are reported in Table 2. Baseline SBP was significantly higher ($P < .05$) in the PRR group as compared with the MT group. Changes in SBP from baseline, averaged across time, fell by 15.6 mm Hg (95% confidence interval [CI], 12.3–18.8) in the PRR group, whereas it dropped by 5.6 mm Hg (95% CI, 1.1–10.4) in the MT group ($P < .001$). The corresponding reduction in DBP for the PRR and MT groups were 6.2 mm Hg (95% CI, 4.2–8.4) and 0.0 mm Hg (95% CI, –3.1 to 3.1), respectively.

None of the baseline variables, including eGFR, sCr, SBP, DBP, PVD, CAD, diabetes mellitus, and age, significantly affected the BP results when included as covariates in the analysis (data not shown).

However, when analysis was restricted to patients who underwent PRR, baseline SBP was associated with SBP changes ($r = .389$,

Characteristic	All (N = 64)	PRR (n = 44)	MT (n = 20)	P value
Age, y	64.7 ± 10.5	65.1 ± 9.8	66.2 ± 8.5	NS
BMI, kg/m ²	28.2 ± 4.6	28.2 ± 4.3	28.1 ± 3.6	NS
Sex (male/female), %	59.4/40.6	59/41	60/40	NS
Diabetes mellitus, %	35.9	40.9	25	NS
Smokers, %	67.2	66	70	NS
CAD, %	75	92	40	<.001
PVD, %	25	27.3	20	NS
Dyslipidemia, %	53.1	54.5	50	NS
Antihypertensive drugs, %				
RAS inhibitors ^a	90.6	90.9	90	NS
Diuretics	70.3	72.7	65	NS
CCBs	64.1	68.2	55	NS
β-Blockers	48.4	52.3	40	NS
Other	15.6	18.2	10	NS
Artery stenosis, %	65 (57–70)	70 (65–74)	55 (50–57)	–
CKD, % ^b	40.6	43.2	35	NS

Abbreviations: BMI, body mass index; CAD, coronary artery disease; CCBs, calcium channel blockers; MT, medical therapy; NS, not significant; PRR, percutaneous renal revascularization; PVD, peripheral vascular disease.

^aRenin-angiotensin system (RAS) inhibitors: angiotensin-converting enzyme inhibitors and angiotensin receptor antagonists.

^bChronic kidney disease (CKD): percentage of patients with estimated glomerular filtration rate <60 mL/min per 1.73 m².

TABLE 1 Patient characteristics

Parameter		Baseline	3 mo	24 mo
SBP, mm Hg	PRR	162.0 ± 18.9 [†]	138.8 ± 15.9***	140.8 ± 15.4 ***
	MT	151.1 ± 10.9	142.5 ± 15.2**	143.0 ± 15.8**
DBP, mm Hg	PRR	85.8 ± 8.9	75.9 ± 8.3***	76.6 ± 7.4*** [‡]
	MT	81.5 ± 7.8	79.4 ± 8.1	83.6 ± 6.7
eGFR, mL/min	PRR	68.5 ± 22	70.1 ± 23.1 [§]	68.2 ± 22.2
	MT	65.9 ± 15.9	62.9 ± 15.7	61.6 ± 15.4*
Drugs, No.	PRR	3.4 ± 1.1 [‡]	2.2 ± 1.3***	1.7 ± 1.5*** [†]
	MT	2.6 ± 0.9	2.7 ± 1.0	2.5 ± 1.2
Drugs DDD score	PRR	5.7 ± 1.1.7 [‡]	3.2 ± 1.9***	3.2 ± 2***
	MT	4.3 ± 1.5	3.8 ± 1.7	3.8 ± 1.8

Abbreviations: DBP, diastolic blood pressure; DDD, defined daily dose; eGFR, estimated glomerular filtration rate; PRR, percutaneous renal revascularization; SBP, systolic blood pressure.

**P* < .05 vs baseline.

***P* < .01 vs baseline.

****P* < .001 vs baseline.

[†]*P* < .05 vs medical therapy (MT).

[‡]*P* < .001 vs MT.

[§]*P* < .05 vs MT at 3 months.

TABLE 2 SBP and DBP, eGFR, DDD, and number of antihypertensive drug classes for the 64 patients treated with PRR with MT or MT alone, assessed at baseline and months 3 and 24

P < .001) and baseline DBP was associated with DBP changes ($r = .318$, $P < .005$) at 24 months. Thus, patients with a baseline SBP > 160 mmHg experienced a greater decrease in SBP (16.7 mmHg; 95% CI, 7.1–26.2 [$P < .001$]) compared with patients with a baseline SBP ≤ 160 mmHg.

Hypertension was treated in 14 (31.8%), improved in 24 (54.6%), and remained unchanged in six (13.6%) of the 44 patients with PRR. Overall, 38 of the 44 (86.4%) patients benefited from PRR, whereas a clinical benefit was achieved in only seven of the 20 patients (35%) treated medically for hypertension ($P < .001$).

eGFR did not differ between groups at baseline and remained unchanged with time in the PRR group, whereas it gradually declined in the MT group (Table 2). eGFR, averaged across time, decreased in the MT group by 2.4 mL/min per 1.73 m² (95% CI, 0.1–4.7), whereas it increased by 0.4 mL/min per 1.73 m² (95% CI, –1.2 to 1.9) in the PRR group. When analysis was restricted to 44 patients with revascularization, changes in eGFR at 24 months correlated significantly with baseline SBP ($r = .325$, $P < .05$) and DBP ($r = .433$, $P < .01$). eGFR increased by 5.2 ± 9.6 mL/min per 1.73 m² in patients with a baseline DBP > 85 mm Hg, and decreased by 2.9 ± 7.5 mL/min per 1.73 m² in those with DBP ≤ 85 mm Hg. Among patients with DBP > 85 mm Hg, baseline eGFR correlated inversely with changes in eGFR ($r = -0.406$, $P < .05$). In addition, eGFR changes correlated with SBP changes ($r = -0.390$, $P < .01$) and DBP changes ($r = -.347$, $P < .05$) at 24 months.

eGFR improved in 11 (25%), stabilized in 23 (52.3%), and deteriorated in 10 (22.7%) of the 44 patients with PRR. The renal benefit did not differ significantly between the PRR (77.3%) and MT (60%) groups. Finally, the baseline number of drugs used and the DDD scores in the

PRR group were higher than those in the MT group ($P < .001$). Both decreased progressively ($P < .001$) over the follow-up period in the PRR group, and by the end of the study, the number of drugs, but not the DDD scores, were significantly lower ($P < .05$) as compared with those in the MT group (Table 2).

3.3 | Clinical predictors of significant ARAS

CAD, baseline SBP, CRS positivity, and treatment with three or more antihypertensive drugs were identified as univariate predictors of a significant ARAS ≥ 60% (Table 3). Multivariate analysis indicated that CAD (odds ratio, 1.9; 95% CI, 1.1–3.7) for every one-vessel disease increment, CRS positivity (odds ratio, 3.9; 95% CI, 1.0–15.1), and treatment with three or more antihypertensive drugs (odds ratio, 4.9; 95% CI, 1.3–18.1) were associated with an increased likelihood of significant ARAS (Table 3).

Receiver operator characteristics curves were constructed for each of these three significant and independent predictors of ARAS ≥ 60% and the area under each curve was calculated (Table 4). The presence of two or more significant coronary lesions showed the best performance for detecting significant ARAS, as it yielded the highest

area under each curve values of 0.755, followed by that of the number of antihypertensive drugs and positivity of CRS. The best results for ARAS detection were obtained when CRS was combined with the extent of CAD and the number of antihypertensive drugs, with area under each curve values increasing to 0.862. Of note, the combined specificity was similar (75%) to that of CRS. Regarding CRS specificity, among 20 patients with no angiographic evidence of significant ARAS ≥ 60%, five patients had false-positive CRS studies. There were also 19 false-negative CRS studies in our 44 patients with angiographically confirmed significant ARAS ≥ 60%. Three patients had bilateral disease, while eGFR of the patients with false-negative CRS ($n = 19$) was not different from those ($n = 25$) with a positive CRS (72 ± 22 vs 66 ± 22 mL/min per 1.73 m²).

3.4 | CRS as a predictor of clinical outcomes after PRR

Next, we examined the value of CRS as predictor of clinical outcomes in hypertension and renal function after the correction of ARAS. According to our logistic regression analysis, a positive CRS emerged as the only independent predictor of both hypertension and renal function benefit after PRR. The area under the receiver operator characteristics curve, sensitivity, specificity, PPV, and NPV values of the CRS test are shown in Table 5. CRS positivity, suggesting a potential favorable BP response after PRR, occurred in 92.9% (13/14) of the patients who were cured, in 48% (12/25) of the patients who improved, and in none 0% (0/5) of the patients who failed ($\chi^2 = 14.8$, $P < .001$). For patients who benefited from PRR, CRS positivity had a sensitivity, specificity, PPV, and NPV of 66%, 100%, 100%, and 32%, respectively ($\chi^2 = 9.2$, $P < .01$). The test performed better in terms of sensitivity and NPV, when analysis was restricted to patients ($n = 13$) with ARAS > 70% (Table 5).

A positive CRS, suggesting a potential favorable renal outcome after PRR, occurred in 100% (11/11) of the patients whose eGFR improved, in 56.5% (13/23) of the patients whose eGFR stabilized, and in only 10% (1/10) of the patients whose eGFR deteriorated ($\chi^2 = 17.3$, $P < .001$). For patients who benefited from PRR, a positive CRS had a sensitivity, specificity, PPV, and NPV of 71%, 91%, 96%, and 47%, respectively ($\chi^2 = 11.6$, $P < .001$). As shown in Table 5, CRS performed better in patients with ARAS > 70% than in patients with ARAS ≤ 70%.

TABLE 3 Univariable and multivariable analyses of predictors associated with the presence of significant atherosclerotic renal artery stenosis

Variable	Univariable analysis			Multivariable analysis		
	OR	95% CI	P value	OR	95% CI	P value
CRS (+) vs (–)	3.95	1.22–12.78	.022	3.91	1.01–15.14	.049
CAD (↑ 1 vessel)	2.44	1.32–4.51	.005	1.92	1.0–3.68	.050
Drugs (≥ 3 vs < 3 drugs)	4.95	1.59–15.38	.006	4.92	1.34–18.07	.016
SAP (1 mm Hg)	1.05	1.01–1.10	.019	–	–	–

Abbreviations: CAD, coronary artery disease; CI, confidence interval; CRS, captopril renal scintigraphy; OR, odds ratio; SAP, systolic blood pressure.

Parameter	AUC	95% CI	Sensitivity	Specificity	PPV	NPV
CRS	0.659	0.530–0.773	57	75	83	44
CAD	0.755	0.631–0.854	91	60	83	75
Drugs	0.680	0.561–0.799	73	65	82	52
CRS+CAD+drugs	0.862	0.753–0.935	87	75	88	72

Abbreviations: AUC, area under the curve; CAD coronary artery disease; CI, confidence interval; CRS, captopril renal scintigraphy.

Positive predictive value (PPV) and negative predictive value (NPV) were calculated according to the following formula: $(TP/TP+FP) \times 100$ and $(TN/FN+TN) \times 100$, respectively, where TP=true positive, FP=false positive, TN=true negative, and FN=false negative.

TABLE 4 Diagnostic performance of parameters for identifying significant atherosclerotic renal artery stenosis

Outcome	AUC	Sensitivity	Specificity	PPV	NPV
Hypertension benefit					
All ARAS (n = 44)	0.720	66 (25/38)	100 (6/6)	100 (25/25)	32 (6/19)
ARAS \leq 70 (n = 31)	0.786	54 (15/28)	100 (3/3)	100 (15/15)	19 (3/16)
ARAS >70 (n = 13)	1.000	100 (10/10)	100 (3/3)	100 (10/10)	100 (3/3)
Renal functional benefit					
All ARAS (n = 44)	0.803	71 (24/34)	90 (9/10)	96 (24/25)	47 (9/19)
ARAS \leq 70 (n = 31)	0.642	58 (14/24)	86 (6/7)	93 (14/15)	38 (6/16)
ARAS >70 (n = 13)	1.000	100 (10/10)	100 (3/3)	100 (10/10)	100 (3/3)
Both hypertension and renal functional benefit					
All ARAS (n = 44)	0.833	75 (24/32)	92 (11/12)	96 (24/25)	58 (11/19)
ARAS \leq 70 (n = 31)	0.720	64 (14/22)	89 (8/9)	93 (14/15)	50 (8/16)
ARAS >70 (n = 13)	1.000	100 (10/10)	100 (3/3)	100 (10/10)	100 (3/3)

Abbreviations: ARAS, atherosclerotic renal artery stenosis; AUC, area under the curve; CRS, captopril renal scintigraphy; NPV, negative predictive value; PPV, positive predictive value.

TABLE 5 CRS as a predictor of clinical outcomes in patients with percutaneous renal revascularization

Finally, we examined the performance of CRS in the prediction of a favorable composite outcome, consisting of both a hypertension and renal function benefit after PRR (Table 5). A favorable composite outcome occurred in 72.7% (32/44) of patients in the PRR group and in 10% (2/20) of patients in the MT group ($P < .001$). The sensitivity and specificity of CRS in predicting an overall clinical benefit after PRR were 75% and 92%, respectively, whereas the corresponding numbers of the test in patients with ARAS > 70% were both 100%.

4 | DISCUSSION

Our results indicate that in patients with ARAS \geq 60% and a high prevalence of CAD, PRR in addition to MT, as compared with MT alone, resulted in a significantly lower BP, with a significant lower requirement for antihypertensive medications, without, however, a clinically important renal benefit over a 24-month follow-up. Although CRS was only moderately useful for diagnosing a hemodynamically significant ARAS \geq 60%, it emerged as an important predictor of clinical outcomes after PRR.

Although the use of PRR has been shown to improve arterial patency, there is currently no clear evidence that such intervention

can treat RVH and improve or prevent further progressive decline of renal function. Regarding RVH, the majority of three retrospective and nine prospective cohort studies included in a recent meta-analysis³³ reported a decrease of BP after PRR, with the mean BP falling by approximately 10 mm Hg.³⁴ Even larger BP reductions by an average of 20 mm Hg were also reported in uncontrolled studies.^{35,36} However, these findings were not confirmed in four meta-analyses of randomized controlled trials^{37–40} and a recent systematic review.⁴¹ These randomized controlled trials generally had major flaws in design, patient selection,⁴² lesion severity, sample size, outcome measurement, and clinical applicability,^{43,44} and frequently excluded patients with a high-risk clinical profile⁴⁵ (advanced kidney disease, malignant or accelerated hypertension, history of unstable heart failure, or CAD) who may have benefited from PRR.⁷ For example, patients were randomized in the ASTRAL (Angioplasty and Stenting for Renal Artery Lesions) trial⁵ when the treating physician was unsure of a benefit of PRR, and patients without systolic hypertension could be enrolled in the CORAL (Cardiovascular Outcomes in Renal Atherosclerotic Lesions) trial,⁷ as the entry criterion for an SBP of >155 mm Hg was withdrawn in the course of the study. Some of the eligible for enrollment patients were not recruited and may have been treated by PRR by physicians who were convinced of the clinical benefit of the procedure. Thus, in both

trials, patients who were likely to benefit from PRR were not included and patients less likely to benefit (ie, without hypertension) were included. In contrast, in our prospective cohort study, all patients had a functional classification for ARAS of grade III⁴² with poorly controlled hypertension, despite the use of several antihypertensive medications, clear evidence of renal dysfunction, and a constellation of cardiovascular risk factors, including a CAD prevalence of 92%. For instance, our patients, compared with patients in the CORAL and ASTRAL studies, had a higher prevalence of CAD (92% vs 26–50%), were treated with a higher number of antihypertensive drugs (3.4 vs 2.1–2.8), and had an overall higher CVD risk because of a higher prevalence of smoking (67% vs 20–32%).

The ASTRAL⁵ and CORAL⁷ trials have shown that patients with stable kidney function and adequate BP control do not require intervention. On the other hand, clinical evidence for the benefit of PRR in patients with the high-risk clinical profile⁴⁵ is still lacking. The present study showed a significant beneficial effect of PRR in such a high-risk cohort of patients. Specifically, SBP and DBP, averaged across time, fell by 15.6 mm Hg and 6.2 mm Hg, respectively. Since this fall in BP was obtained with significantly fewer antihypertensive drugs, this might further indicate an incremental BP-lowering benefit with PRR. In addition, benefits seen in some studies may be more pronounced if appropriate subgroups were to be identified. In this regard, patients with the highest baseline SBP values had the greatest decreases in SBP.^{13,46} Until methods of reliably preselecting patients are available, decisions on revascularization should be made on an individual patient basis. In this regard, we propose that patients should not randomly receive PRR based on a presence of a mere anatomic stenosis, but should be selected on the basis of: (1) clinical criteria (acute or subacute change in BP control or rate of CKD progression, presence of CAD and CVD burden, severity of hypertension) and (2) functional criteria (hemodynamic significance of ARAS), including CRS positivity, as described below.

Regarding renal function, data from observational studies suggest that revascularization may stabilize renal function in patients at high risk for progressive ischemic nephropathy, particularly those with CKD.^{34,47,48} Our results further confirm these previous findings, since time-averaged eGFR increased slightly by 0.4 mL/min per 1.73 m² (95% CI, –1.2 to 1.9) over the whole study period. In fact, eGFR appeared to be better in the PRR group than in the MT group at 3 months, but not at 24 months. Interestingly, eGFR was significantly greater for patients with baseline SBP > 160 mm Hg or DBP > 85 mm Hg, and, among these patients, the lower the baseline eGFR the greater the chance of achieving a favorable renal response after PRR. Type of artery stenosis (unilateral or bilateral), degree of arterial stenosis, and CAD severity were not predictors of changes in eGFR after PRR. In addition, the magnitude of SBP and DBP reductions after revascularization was associated with the magnitude of eGFR increments. These data provide strong evidence that patients with severe/uncontrolled hypertension and progressive CKD may gain the greatest renal benefit from PRR.

In nearly all series, there are patients whose sCr increases, remains stable, or decreases after PRR, but sCr differences within subgroups

are masked by the group's average sCr. However, a favorable effect following PRR could be identified when outcomes were categorized according to renal response. Renal function improved or stabilized in 52% to 94% of patients after PRR, according to previous observational studies,^{2,8,34,47} while a recent meta-analysis³³ of 13 studies reported an improvement of renal function in 58% of the patients with PRR. However, there are also counterbalancing reports of worsening renal function after successful PRR.⁸ In our study, a functional renal benefit was achieved in 77.3% of the patients with PRR, which did not differ from that (60%) achieved in patients with MT. These inconsistent results among studies may also stem from the differential effect of revascularization on the split GFR between treated and contralateral kidney.⁴⁹

In agreement with previous results,^{28,29} CAD emerged as a strong independent predictor of significant ARAS. As shown in Table 4, the diagnostic accuracy of the presence of two or more significant coronary lesions for detecting ARAS was superior to that of CRS positivity and the number of baseline antihypertensive drugs.

One of the main goals of the present study was to examine the usefulness of CRS, as a prognostic test to predict BP and renal function outcomes after PRR in patients with suspected RVH. Of the 44 patients who underwent PRR, CRS was positive in 25 patients and negative in 19 patients. A positive CRS had a moderate sensitivity and a high specificity to predict a post PRR hypertension benefit (62% and 100%) and a functional renal benefit (70% and 91%). In this context, a positive CRS was a strong predictor of clinical improvement after PRR, since a hypertension benefit was achieved in all ($n = 25$) patients with positive CRS (100% PPV). On the other hand, a negative CRS was somewhat less accurate in predicting post PRR outcomes, since eight of 19 patients with a negative CRS benefited from PRR (composite outcome). The fact, however, that 11 of 19 patients with a negative CRS failed to show any improvement after the intervention suggests that these 11 false-negative CRS results on angiography, were actually true negative in terms of lack of response to PRR. The finding that the performance of CRS is improved when it is compared with the patients' clinical outcome rather than the results of renal angiography confirms the usefulness of CRS to determine the physiologic sequence of a known stenosis.⁵⁰

Taken together these results indicate that in patients with CAD and angiographic evidence of ARAS $\geq 60\%$, a positive CRS should prompt an interventional approach, since it almost certainly predicts favorable postprocedural outcomes. In contrast, for patients with negative CRS, clinicians must rely on clinical judgment and further workup, including newer promising methods.^{9–11} In cases of ARAS $\geq 70\%$, however, a negative CRS is highly sensitive to obviate the need for further invasive investigation or revascularization.

STUDY LIMITATIONS AND STRENGTHS

The study has several limitations. First, the sample size of the study was small and, therefore, the predictability of the CRS for clinical outcomes should be prospectively verified in larger studies. Second,

the absence of a properly matched control group prevented us from assessing whether PRR in addition to MT is superior to MT alone and any relevant comparisons presented here are merely descriptive. Third, since the predictive performance of CRS was investigated in patients with increased burden of CVD, this procedure may not be applicable in the general hypertensive population. Despite these limitations, our robust data analysis enabled us to: (1) identify high-risk subsets of patients who can derive a greater benefit from PRR, and (2) substantiate the usefulness of CRS for detecting RVH in appropriately selected patients, such as patients with CAD who have ARAS $\geq 70\%$.

5 | CONCLUSIONS

In our patients with high-risk CAD, a favorable composite outcome was reached in 72.7% and 10% of patients treated with PRR and MT, respectively. The identification of “high-risk” clinical characteristics, such as an SBP > 160 mm Hg or DBP > 85 mm Hg with CKD under optimal MT, can be used to predict a benefit from PRR and further suggest that more research is needed on the utility of PRR in patients with high CVD/CAD burden. A preprocedural CRS accurately predicted postprocedural outcomes, with the test reaching a sensitivity and specificity of 100% in patients with ARAS $\geq 70\%$.

CONFLICT OF INTEREST

The authors report no specific funding in relation to this research and have no conflicts of interest to disclose.

ORCID

Kostas Stylianou  <http://orcid.org/0000-0003-3678-9421>

REFERENCES

- White CJ. The need for randomized trials to prove the safety and efficacy of parachutes, bulletproof vests, and percutaneous renal intervention. *Mayo Clin Proc* 2011;86:603-605.
- 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;342:1007-1014.
- Webster J, Marshall F, Abdalla M, et al. 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.
- Leertouwer TC, Gussenhoven EJ, Bosch JL, et al. Stent placement for renal arterial stenosis: where do we stand? A meta-analysis. *Radiology*. 2000;216:78-85.
- Wheatley K, Ives N, Gray R, et al. Revascularization versus medical therapy for renal-artery stenosis. *N Engl J Med*. 2009;361:1953-1962.
- Bax L, Woittiez AJ, Kouwenberg HJ, et al. Stent placement in patients with atherosclerotic renal artery stenosis and impaired renal function: a randomized trial. *Ann Intern Med*. 2009;150:840-848, w150-841.
- Cooper CJ, Murphy TP, Cutlip DE, et al. Stenting and medical therapy for atherosclerotic renal-artery stenosis. *N Engl J Med*. 2014;370:13-22.
- Isles CG, Robertson S, Hill D. Management of renovascular disease: a review of renal artery stenting in ten studies. *QJM*. 1999;92:159-167.
- Leesar MA, Varma J, Shapira A, et al. Prediction of hypertension improvement after stenting of renal artery stenosis: comparative accuracy of translesional pressure gradients, intravascular ultrasound, and angiography. *J Am Coll Cardiol*. 2009;53:2363-2371.
- Mangiacapra F, Trana C, Sarno G, et al. Translesional pressure gradients to predict blood pressure response after renal artery stenting in patients with renovascular hypertension. *Circ Cardiovasc Interv*. 2010;3:537-542.
- Mitchell JA, Subramanian R, White CJ, et al. Predicting blood pressure improvement in hypertensive patients after renal artery stent placement: renal fractional flow reserve. *Catheter Cardiovasc Interv*. 2007;69:685-689.
- Silva JA, Chan AW, White CJ, et al. Elevated brain natriuretic peptide predicts blood pressure response after stent revascularization in patients with renal artery stenosis. *Circulation*. 2005;111:328-333.
- Jaff MR, Bates M, Sullivan T, et al. Significant reduction in systolic blood pressure following renal artery stenting in patients with uncontrolled hypertension: results from the HERCULES trial. *Catheter Cardiovasc Interv*. 2012;80:343-350.
- Bruno RM, Daghini E, Versari D, et al. Predictive role of renal resistive index for clinical outcome after revascularization in hypertensive patients with atherosclerotic renal artery stenosis: a monocentric observational study. *Cardiovasc Ultrasound*. 2014;12:9.
- Taylor A, Nally J, Aurell M, et al. Consensus report on ACE inhibitor renography for detecting renovascular hypertension. Radionuclides in Nephrourology Group. Consensus Group on ACEI Renography. *J Nucl Med*. 1996;37:1876-1882.
- Dondi M, Fanti S, De Fabritiis A, et al. Prognostic value of captopril renal scintigraphy in renovascular hypertension. *J Nucl Med*. 1992;33:2040-2044.
- Erbilöf-Möller B, Dumas A, Roth D, Sfakianakis GN, Bourgoignie JJ. Furosemide-131I-hippuran renography after angiotensin-converting enzyme inhibition for the diagnosis of renovascular hypertension. *Am J Med*. 1991;90:23-29.
- Mann SJ, Pickering TG, Sos TA, et al. Captopril renography in the diagnosis of renal artery stenosis: accuracy and limitations. *Am J Med*. 1991;90:30-40.
- Huot SJ, Hansson JH, Dey H, Concato J. Utility of captopril renal scans for detecting renal artery stenosis. *Arch Intern Med*. 2002;162:1981-1984.
- Eklöf H, Ahlström H, Magnusson A, et al. A prospective comparison of duplex ultrasonography, captopril renography, MRA, and CTA in assessing renal artery stenosis. *Acta Radiol*. 2006;47:764-774.
- Coen G, Calabria S, Lai S, et al. Atherosclerotic ischemic renal disease. Diagnosis and prevalence in an hypertensive and/or uremic elderly population. *BMC Nephrol*. 2003;4:2.
- Tendera M, Aboyans V, Bartelink ML, et al. ESC Guidelines on the diagnosis and treatment of peripheral artery diseases: document covering atherosclerotic disease of extracranial carotid and vertebral, mesenteric, renal, upper and lower extremity arteries: the Task Force on the Diagnosis and Treatment of Peripheral Artery Diseases of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J*. 2011;32:2851-2906.
- Hirsch AT, Haskal ZJ, Hertzler NR, et al. 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:e463- e654.
24. Meier GH, Sumpio B, Setaro JF, Black HR, Gusberg RJ. Captopril renal scintigraphy: a new standard for predicting outcome after renal revascularization. *J Vasc Surg*. 1993;17:280-285; discussion 285-287.
 25. Fommei E, Ghione S, Hilson AJ, et al. Captopril radionuclide test in renovascular hypertension: a European multicentre study. European Multicentre Study Group. *Eur J Nucl Med*. 1993;20:617-623.
 26. Svetkey LP, Himmelstein SI, Dunnick NR, et al. Prospective analysis of strategies for diagnosing renovascular hypertension. *Hypertension*. 1989;14:247-257.
 27. Soulez G, Therasse E, Qanadli SD, et al. Prediction of clinical response after renal angioplasty: respective value of renal Doppler sonography and scintigraphy. *AJR Am J Roentgenol*. 2003;181:1029-1035.
 28. Harding MB, Smith LR, Himmelstein SI, et al. Renal artery stenosis: prevalence and associated risk factors in patients undergoing routine cardiac catheterization. *J Am Soc Nephrol*. 1992;2:1608-1616.
 29. Przewłocki T, Kablak-Ziembicka A, Tracz W, et al. Renal artery stenosis in patients with coronary artery disease. *Kardiol Pol*. 2008;66:856-862; discussion 863-854.
 30. WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology. Guidelines for ATC classification and DDD assignment 2013. Oslo, 2012. http://www.whocc.no/filearchive/publications/1_2013guidelines.pdf
 31. Rundback JH, Sacks D, Kent KC, et al. Guidelines for the reporting of renal artery revascularization in clinical trials. *J Vasc Interv Radiol*. 2003;14(9 pt 2):S477-S492.
 32. Oldham PD. A note on the analysis of repeated measurements of the same subjects. *J Chronic Dis*. 1962;15:969-977.
 33. Caielli P, Frigo AC, Pengo MF, et al. Treatment of atherosclerotic renovascular hypertension: review of observational studies and a meta-analysis of randomized clinical trials. *Nephrol Dial Transplant*. 2015;30:541-553.
 34. Zeller T, Frank U, Müller C, et al. Predictors of improved renal function after percutaneous stent-supported angioplasty of severe atherosclerotic ostial renal artery stenosis. *Circulation*. 2003;108:2244-2249.
 35. Rocha-Singh K, Jaff MR, Rosenfield K, Investigators A-T. Evaluation of the safety and effectiveness of renal artery stenting after unsuccessful balloon angioplasty: the ASPIRE-2 study. *J Am Coll Cardiol*. 2005;46:776-783.
 36. Jiang X, Peng M, Li B, et al. The efficacy of renal artery stent combined with optimal medical therapy in patients with severe atherosclerotic renal artery stenosis. *Curr Med Res Opin*. 2016;32(suppl 2):3-7.
 37. 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.
 38. Nordmann AJ, Logan AG. Balloon angioplasty versus medical therapy for hypertensive patients with renal artery obstruction. *Cochrane Database Syst Rev*. 2003;(3):CD002944.
 39. Kumbhani DJ, Bavry AA, Harvey JE, et al. Clinical outcomes after percutaneous revascularization versus medical management in patients with significant renal artery stenosis: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Am Heart J*. 2011;161:622-630.e621.
 40. Riaz IB, Husnain M, Riaz H, et al. Meta-analysis of revascularization versus medical therapy for atherosclerotic renal artery stenosis. *Am J Cardiol*. 2014;114:1116-1123.
 41. Raman G, Adam GP, Halladay CW, Langberg VN, Azodo IA, Balk EM. Comparative Effectiveness of Management Strategies for Renal Artery Stenosis: an Updated Systematic Review. *Ann Intern Med*. 2016;165:635-649.
 42. Textor SC, Misra S, Oderich G. Invited review: "percutaneous revascularization for ischemic nephropathy: past, present and future". *Kidney Int*. 2013;83:28-40.
 43. Weinberg MD, Olin JW. Stenting for atherosclerotic renal artery stenosis: one poorly designed trial after another. *Cleve Clin J Med*. 2010;77:164-171.
 44. Herrmann SM, Saad A, Textor SC. Management of atherosclerotic renovascular disease after Cardiovascular Outcomes in Renal Atherosclerotic Lesions (CORAL). *Nephrol Dial Transplant*. 2015;30:366-375.
 45. Daloul R, Morrison AR. Approach to atherosclerotic renovascular disease: 2016. *Clin Kidney J*. 2016;9:713-721.
 46. Weinberg I, Keyes MJ, Giri J, et al. Blood pressure response to renal artery stenting in 901 patients from five prospective multicenter FDA-approved trials. *Catheter Cardiovasc Interv*. 2014;83:603-609.
 47. Rocha-Singh KJ, Ahuja RK, Sung CH, Rutherford J. Long-term renal function preservation after renal artery stenting in patients with progressive ischemic nephropathy. *Catheter Cardiovasc Interv*. 2002;57:135-141.
 48. Kalra PA, Chrysochou C, Green D, 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.
 49. La Batide-Alanore A, Azizi M, Froissart M, Raynaud A, Plouin PF. Split renal function outcome after renal angioplasty in patients with unilateral renal artery stenosis. *J Am Soc Nephrol*. 2001;12:1235-1241.
 50. Vasbinder GB, Nelemans PJ, Kessels AG, Kroon AA, de Leeuw PW, van Engelsehoven JM. Diagnostic tests for renal artery stenosis in patients suspected of having renovascular hypertension: a meta-analysis. *Ann Intern Med*. 2001;135:401-411.

How to cite this article: Stratigis S, Stylianou K, Kyriazis PP, et al. Renal artery stenting for atherosclerotic renal artery stenosis identified in patients with coronary artery disease: does captopril renal scintigraphy predict outcomes?. *J Clin Hypertens*. 2018;00:1-9. <https://doi.org/10.1111/jch.13160>