

# Utjecaj endovaskularnoga liječenja aterosklerotskoga suženja bubrežne arterije na aortnu krutost

---

Perkov, Dražen

Doctoral thesis / Disertacija

2015

*Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj:* **University of Zagreb, School of Medicine / Sveučilište u Zagrebu, Medicinski fakultet**

*Permanent link / Trajna poveznica:* <https://urn.nsk.hr/urn:nbn:hr:105:111014>

*Rights / Prava:* [In copyright](#) / [Zaštićeno autorskim pravom.](#)

*Download date / Datum preuzimanja:* **2024-07-26**



*Repository / Repozitorij:*

[Dr Med - University of Zagreb School of Medicine Digital Repository](#)



**SVEUČILIŠTE U ZAGREBU  
MEDICINSKI FAKULTET**

**Dražen Perkov**

**Utjecaj endovaskularnoga liječenja  
aterosklerotskoga suženja bubrežne  
arterije na aortnu krutost**

**DISERTACIJA**



**Zagreb, 2015.**

**SVEUČILIŠTE U ZAGREBU  
MEDICINSKI FAKULTET**

**Dražen Perkov**

**Utjecaj endovaskularnoga liječenja  
aterosklerotskoga suženja bubrežne  
arterije na aortnu krutost**

**DISERTACIJA**

**Zagreb, 2015.**

Disertacija je izrađena u Kliničkom zavodu za dijagnostičku i intervencijsku radiologiju i Zavodu za nefrologiju, arterijsku hipertenziju, dijalizu i transplantaciju, Klinike za unutarnje bolesti, Kliničkog bolničkog centra Zagreb, Sveučilišta u Zagrebu Medicinskog fakulteta.

Voditelj rada: Prof.dr.sc. Ranka Štern Padovan, dr.med. specijalist radiologije

Zahvaljujem se mentorici Prof.dr.sc. Ranki Štern Padovan koja me neprekidno poticala u radu na ovoj disertaciji, te na trudu i vremenu koje je uložila.

Zahvaljujem se Prof.dr.sc. Bojanu Jelakoviću i Ljiljani Fodor, dr.med. koji su svojim idejama i radom značajno pomogli u izradi ove disertacije.

Zahvaljujem svojim roditeljima Jerku i Lenki, sestri Marini i cijeloj svojoj obitelji kojoj sam zbog izrade ovog rada uskratio mnoge zajedničke trenutke, a oni su iskazali veliko razumijevanje i strpljenje.

Ovaj rad posvećujem svojim najbližima, supruzi Vladimiri i sinu Marku.

## SADRŽAJ

1. UVOD I SVRHA RADA _____	1
2. HIPOTEZA _____	16
3. CILJEVI RADA _____	17
4. MATERIJALI I METODE _____	18
5. REZULTATI _____	41
6. RASPRAVA _____	61
7. ZAKLJUČCI _____	75
8. SAŽETAK _____	77
9. SUMMARY _____	78
10. POPIS LITERATURE _____	79
11. ŽIVOTOPIS AUTORA _____	99

## POPIS OZNAKA I KRATICA

3D	trodimenzionalan
3D FLASH	<i>three-dimensional fast low angle shot</i> (trodimenzionalna gradijent eho sekvenca s malim nagibnim kutom pobudnog pulsa)
AAA	aneurizma abdominalne aorte
ACE	<i>angiotensin converting enzyme</i> (angiotenzin konvertirajući enzim)
AIx	<i>augmentation index</i> (augmentacijski indeks)
ARB	<i>angiotensin II receptor blocker</i> (antagonist A II receptora - AT 1 podskupine)
ASTRAL	<i>Angioplasty and STent for Renal Artery Lesions trial</i> (ispitivanje ASTRAL)
BMI	<i>body mass index</i> (indeks tjelesne mase)
BNP	<i>brain natriuretic peptide</i> (moždani natriuretski peptid)
Ca	kalcij
Ca blokator	blokator kalcijjskih kanala
CD	<i>Color Doppler</i> (obojeni Doppler)
CI	<i>confidence interval</i> (interval pouzdanosti)
CKD	<i>chronic kidney disease</i> (kronična bolest bubrega)
CORAL	<i>Cardiovascular Outcomes in Renal Atherosclerotic Lesions trial</i> (ispitivanje CORAL)
CRP	C reaktivni protein
CT	<i>computed tomography</i> (kompjutorizirana tomografija)
DRASTIC	<i>Dutch Renal Artery STenosis Intervention Cooperative trial</i> (ispitivanje DRASTIC)
DSA	digitalna suptrakcijska angiografija

DT	dijastolički arterijski tlak
EDTA	etilendiamintetraoctena kiselina
EDV	<i>end-diastolic velocity</i> (krajnja dijastolička brzina)
eGFR	<i>estimated glomerular filtration rate</i> (procijenjena stopa glomerularne filtracije)
EKG	elektrokardiogram
ESRD	<i>end-stage renal disease</i> (završna faza bolesti bubrega)
FDA	<i>Food and Drug Administration</i> (Agencija za hranu i lijekove)
FMD	<i>flow-mediated dilation</i> (vazodilatacija posredovana protokom)
GFR	<i>glomerular filtration rate</i> (stopa glomerularne filtracije)
GTN	gliceril trinitrat
GUK	glukoza u krvi
HERCULES	<i>The Safety and Effectiveness Study of the Herculink Elite Renal Stent to Treat Renal Artery Stenosis trial</i> (ispitivanje HERCULES)
HU	<i>Hounsfield unit</i> (Hounsfieldove jedinice)
IN	ishemijska nefropatija
KMAT	kontinuirano 24-satno mjerenje arterijskog tlaka
MDCT	<i>multiple detector computed tomography</i> (višedetektorska kompjutorizirana tomografija)
MDRD	<i>Modification of Diet in Renal Disease</i> (Modifikacija prehrane u bolesti bubrega)
MIP	<i>maximum intensity projection</i> (prikaz maksimalnog intenziteta)
MR	magnetna rezonancija
Na	natrij

NID	<i>nitroglycerin-induced dilatation</i> (vazodilatacija inducirana nitroglicerinom)
NO	dušikov oksid
OR	<i>overall response</i> (sveukupni odgovor)
P	fosfor
P1	prvi sistolički vrh; rani (izravni) sistolički val
P2	drugi sistolički vrh; kasni (reflektirajući) sistolički val
P3	dijastolički vrh; dijastolički val
PP	<i>pulse pressure</i> (tlak pulsa)
PSV	<i>peak systolic velocity</i> (vršna sistolička brzina)
PTRA	<i>percutaneous transluminal renal angioplasty</i> (perkutana transluminalna renalna angioplastika)
PWV <sub>ao</sub>	<i>aortic pulse wave velocity</i> (aortna brzina pulsnog vala)
r	Pearsonov koeficijent korelacije
RAAS	renin-angiotenzin-aldosteron sustav
RADAR	<i>A randomised, multi-centre, prospective study comparing best medical treatment versus best medical treatment plus renal artery stenting in patients with haemodynamically relevant atherosclerotic renal artery stenosis trial</i> (ispitivanje RADAR)
RDN	<i>renal denervation</i> (renalna denervacija)
RI	<i>resistive index</i> (indeks otpora)
RVH	renovaskularna hipertenzija
SAT	srednji arterijski tlak
SBA	suženje bubrežne arterije
SF	frekvencija rada srca
ST	sistolički arterijski tlak



STAR	<i>Stent Placement in Patients With Atherosclerotic Renal Artery Stenosis and Impaired Renal Function A Randomized Trial</i> (ispitivanje STAR)
TE	<i>echo time</i> (vrijeme odjeka)
TP	tlak pulsa
TR	<i>repetition time</i> (vrijeme ponavljanja)
VR	<i>volume rendering</i> (volumno renderiranje)

# 1. UVOD I SVRHA RADA

## 1.1. Aterosklerotsko suženje bubrežne arterije i aortna krutost

Suženje bubrežne arterije (SBA) je često u bolesnika s aterosklerozom. Bolesnici koji imaju aterosklerotsku perifernu arterijsku bolest i koronarnu arterijsku bolest udruženu s nekontroliranom arterijskom hipertenzijom ili bubrežnom insuficijencijom imaju povećani rizik za pojavu SBA (1). Ovisno o populaciji koja se obrađuje, prevalencija aterosklerotskoga SBA je različita. Tako studija probira obojenim Dopplerom (engl. *Color Doppler - CD*) pokazuje SBA (>60%) u 6,8% osoba u tzv. Medicare populaciji (srednja dob 77 godina) (2). Suženje bubrežne arterije je bilo prisutno u gotovo dvostruko više muškaraca nego u žena (9,1% nasuprot 5,5%,  $P=0,053$ ), ali razlike nisu zabilježene u prevalenciji SBA između bijelaca i crnaca (6,9% nasuprot 6,7%,  $P=0,933$ ) (2). U seriji obdukcijskih nalaza SBA ( $\geq 50\%$ ) je pronađeno u 27% bolesnika starijih od 50 godina i kod 53% bolesnika s dijastoličkom hipertenzijom ( $>100$  mmHg) u anamnezi (3). U 10,2% bolesnika koji započinju dijalizu SBA je uzrok terminalnog zatajenja bubrega (engl. *end-stage renal disease - ESRD*) (4), a oko 25% starijih bolesnika s bubrežnom insuficijencijom imaju nedijagnosticirano SBA (5). U općoj populaciji hipertoničara SBA je jedan od najčešćih sekundarnih uzroka hipertenzije (6). U starijih osoba SBA je prvenstveno posljedica ateroskleroze (7).

Ateroskleroza ostalih arterija poput srčanih, moždanih ili perifernih povećava vjerojatnost SBA. Tako je SBA uočeno u oko trećine bolesnika kojima je učinjena koronarografija zbog sumnje na koronarnu arterijsku bolest (8, 9). Suženje bubrežne arterije je prisutno u 30-40% bolesnika s perifernom arterijskom bolesti ili aneurizmom abdominalne aorte (AAA) (10, 11). Napredovanje aterosklerotskog SBA je praćeno gubitkom volumena bubrežnog parenhima i pogoršanjem bubrežne funkcije (12, 13). Vjerojatnost potpunog začepljena (okluzija) lumena bubrežne arterije izravno je povezana sa stupanjem suženja. U bolesnika sa SBA  $\geq 60\%$  okluzija lumena bubrežne arterije znatno je vjerojatnija nego u bolesnika koji imaju suženje lumena  $<60\%$  (14). Crowley i suradnici pokazali su da je kod bolesnika kojima je učinjena koronarografija i abdominalna aortografija pogoršanje bubrežne funkcije bilo značajno veće u

bolesnika sa SBA nego u onih bez SBA, a pogoršanje bubrežne funkcije bilo je povezano i sa stupnjem SBA (12). Suženje bubrežne arterije je nezavisni prediktor kardiovaskularnih nepovoljnih događaja, kao što su infarkt miokarda, moždani infarkt te kardiovaskularna smrt (12, 14). Hemodinamski značajno SBA je također povezano s bubrežnom insuficijencijom, koronarnom arterijskom bolešću, perifernom arterijskom bolešću, arterijskom hipertenzijom te cerebrovaskularnom bolešću (15).

U bolesnika s teškim stupnjem SBA preživljenje je kraće nego u onih s blagim oblikom ili bez SBA. Conlon i suradnici su pokazali da je bolesnicima sa SBA >75% u trenutku koronarografije četverogodišnje preživljenje bilo 57%, u usporedbi s 89% preživljenja bolesnika bez hemodinamski značajnog SBA ( $P<0,001$ ). Utvrđena je povezanost stupnja SBA na početku praćenja bolesnika i smrtnost bolesnika kroz period od četiri godine. Četverogodišnje preživljenje bolesnika sa SBA od 50% je bilo 70%, bolesnika sa SBA od 75% preživljenje je bilo 68% te u bolesnika koji su imali SBA  $\geq 95\%$  preživljenje je bilo 48%. Bolesnici s obostranim SBA su imali lošije četverogodišnje preživljenje nego bolesnici s jednostranim SBA (47% nasuprot 59%,  $P<0,001$ ). Autori su također izvijestili da je povećana smrtnost bolesnika koji imaju SBA i udruženu koronarnu arterijsku bolest, bez obzira kojom je metodom koronarna arterijska bolest liječena (16).

Bolesnici s hemodinamski značajnim aterosklerotskim SBA imaju veći rizik smrti od kardiovaskularnih bolesti nego od razvoja terminalnog bubrežnog zatajenja (17). Liječenje bolesnika koji imaju aterosklerotsko SBA treba biti slično liječenju bolesnika s koronarnom arterijskom bolešću, što podrazumijeva primijenu lijekova za snižavanje vrijednosti lipida u krvi, antiagregacijske lijekove i ACE inhibitore (18). Bolesnici općenito dobro podnose lijekove koji blokiraju renin-angiotenzin-aldosteron sustav (RAAS) pa ta skupina lijekova ima glavnu ulogu u snižavanju povišenog arterijskog tlaka i inhibiciji učinaka RAAS-a (19). Poseban oprez u izboru antihipertenzivnih lijekova je nužan u bolesnika s obostranim hemodinamski značajnim SBA, s obzirom na to da su ACE inhibitori kontraindicirani u toj skupini bolesnika zbog opasnosti od ireverzibilnog oštećenja bubrežna funkcije (20). Glavni

ciljevi liječenja aterosklerotskog SBA su korekcija suženja lumena bubrežne arterije, stabilizacija bubrežne funkcije i kontrola povišenog arterijskog tlaka, no važan cilj kojeg treba pridodati je prevencija i smanjenje kardiovaskularne smrtnosti.

Arterijski sustav ima funkciju dostave krvi tkivima na periferiji uz transformiranje periodičnih kontrakcija lijevog ventrikla u kontinuirani tijek krvi (21). Sofisticirane arterijske strukture omogućuju arterijskom sustavu da djeluje kao elastični tampon. Dio energije sa svakim otkucajem srca privremeno se pohrani tijekom sistole u aorti i drugim velikim arterijama, a potom se oslobađa s elastičnim kontrakcijama arterija tijekom diastole. Velike elastične arterije kao što su aorta, brahiocefalična arterija, karotidne arterije i ostale elastične arterije služe uglavnom kao rezervoar. Duge mišićne arterije djeluju kao "cjevovod" za distribuciju krvi u ekstremitete. Arteriole utječu na periferni vaskularni otpor mijenjajući svoj promjer i tako pomažu u održavanju srednjeg arterijskog tlaka i kontinuiranog protoka krvi do organa i tkiva u skladu s njihovim potrebama (22). Aorta je krvna žila s najvećim kapacitetom za funkciju prigušenja, koja prihvati oko 50% volumena krvi izbačenog tijekom svake sistole. Mehanička svojstva aorte koja uključuju njezinu elastičnost se mogu opisati različitim terminima. Jedan od njih je aortna krutost (engl. *aortic stiffness*) koja je od iznimne važnosti za pravilnu perfuziju tkiva i kardiovaskularnu funkciju (23). Aortna krutost u velikoj je mjeri određena građom aorte, pogotovo srednjeg sloja stijenke (lat. *tunica media*). Srednji sloj aorte sadrži elastične komponente stijenke tj. vlakna elastina i kolagena. Najvažniji čimbenici koji utječu na promjene strukture stijenke aorte su proces starenja i arterijska hipertenzija. Proces starenja je povezan s povećanom krutosti aorte i arterija kroz fragmentaciju elastinskih vlakana, smanjenje omjera elastin/kolagen i kalcificiranje srednjeg sloja stijenke. Ovaj proces se naziva arterioskleroza i treba ga razlikovati od ateroskleroze, koja je uglavnom bolest intime. Arterijska hipertenzija je još jedan od glavnih uzroka arterioskleroze i povećane krutosti aorte, što se zbiva kroz promjene u srednjem sloju stijenke aorte, a koje se odvijaju prije "uobičajenog" procesa starenja (24).

Aortna krutost je važna u procjeni kardiovaskularnog rizika i predstavlja nezavisni prediktor sveukupne i kardiovaskularne smrtnosti u odabranim skupinama bolesnika (25-28). Neinvazivnim metodama se može mjeriti pokazatelje aortne krutosti, elastičnosti arterija i endotelnog statusa, a to su aortna brzina pulsog vala (PWVao) i augmentacijski indeks (AIx). Aortna brzina pulsog vala (PWVao) je pokazatelj aortne krutosti koja je u znanstvenoj literaturi dobro dokumentirana (25-27, 29, 30). Uobičajeno se mjeri kao tzv. "karotidno-femoralna" PWV. Izračunava se kao izmjerena udaljenost između karotidne i bedrene arterije podjeljeno s vremenom koje je potrebno da arterijski puls prođe između ovih točaka. Veća PWVao znači povećanu aortnu krutost i obrnuto (29). Formula za izračun aortne brzine pulsog vala je  $PWVao = D/t$ , gdje je D mjeren u metrima (m), a t u sekundama (s) (30). Augmentacijski indeks je pokazatelj aortne krutosti i endotelne funkcije (28). Formula za izračunavanje AIx predstavlja razliku između drugog (P2) i prvog (P1) sistoličkog vrha kao postotak od tlaka pulsa (TP). Kod zdravih mladih ljudi AIx je negativan, a starenjem ili uz prisutne čimbenike kardiovaskularnog rizika, arterije se ukružuju, a AIx postaje pozitivniji. Premda je vrijeme dolaska reflektiranog vala u proksimalnu aortu u znatnoj mjeri određeno PWVao, AIx ne predstavlja samo zamjensku mjeru za PWVao. Utvrđeno je da vazoaktivni lijekovi imaju utjecaj na AIx neovisno od PWVao (31), što pokazuje da je AIx određen i intenzitetom refleksije pulsog vala čiji je povratak određen promjerom i elastičnošću malih arterija i arteriola. Stoga vrijednost AIx-a raste sa srednjim arterijskim tlakom (SAT) (32), a u obrnutom je odnosu s frekvencijom rada srca (SF) (33, 34) i tjelesnom visinom (35). Studije u kojima su kod blizanaca ispitivane vrijednosti AIx pokazuju da je on djelomično nasljedan, neovisno od prethodno navedenih varijabli (36). Aortna brzina pulsog vala (PWVao) i augmentacijski indeks (AIx) su nezavisni čimbenici rizika za smrtonosan kardiovaskularni događaj, neovisno o tradicionalnim čimbenicima rizika kao što su pušenje, debljina, arterijska hipertenzija, šećerna bolest i hiperkolesterolemija (37-40). Neinvazivna mjerenja i uređaji za mjerenje pokazatelja aortne i arterijske krutosti obično spadaju u jednu od tri kategorije: uređaji koji mjere PWV, uređaji koji mjere arterijsku rastegljivost i uređaji koji omogućuju

analizu oblika vala perifernog arterijskog tlaka. Također se koriste i različite tehnike mjerenja, među kojima je najčešće korištena tonometrija (41). Najčešće korišteni sustavi za neinvazivno mjerenje pokazatelja aortne krutosti su SphygmoCor (AtCor Medical, Australija) i Complior (Artech Medical, Francuska). Među posljednjima je razvijen sustav za neinvazivno mjerenje PWVao i AIx naziva Arteriograph (TensioMedTM, Mađarska) koji koristi analizu oscilometrijske krivulje tlaka koja se registrira na nadlaktici. Aortna PWV još se može neinvazivno mjeriti magnetnom rezonancijom i uporabom ultrazvuka s obojenim Dopplerom (CD) (42, 43).

Krutost aorte postala je potencijalni cilj terapijske intervencije. Smanjenje aortne i arterijske krutosti može postati primarni cilj liječenja, posebno u bolesnika s rizikom od kardiovaskularnih bolesti.

U više studija opisan je učinak vazoaktivnih tvari na AIx pa organski nitrati, a naročito gliceril trinitrat (GTN), učinkovito smanjuju AIx, centralni aortni sistolički tlak i tlak pulsa, a imaju slab ili nikakav učinak na periferni arterijski otpor, periferni arterijski tlak i PWVao (44-46). Blokatori kalcijevih kanala i ACE inhibitori dovode do sličnog pada vrijednosti AIx i PWVao, iako samo perindopril smanjuje hipertrofiju lijeve klijetke (47).

Studije sa salbutamolom agonistom beta2-adrenoreceptora, pokazale su da on dovodi do pada vrijednosti AIx stimulirajući sintazu dušikovog oksida i relaksirajući glatku muskulaturu malih arterija i arteriola, preko dušikovim oksidom posredovanog mehanizma koji nije ovisan o endotelu (48, 49). Liječenje atenololom ili perindoprilom/indapamidom kroz jednogodišnji period slično uzrokuje pad vrijednosti PWVao, a samo kombinacija ACE inhibitora i indapamida dovodi do pada AIx (50). Uspješna transplantacija bubrega kod bolesnika s terminalnim zatajenjem bubrega povezana je sa značajnim poboljšanjem funkcije vaskularnog sustava, u usporedbi s bolesnicima koji boluju od esencijalne arterijske hipertenzije (51).

Nerazjašnjeno je pitanje u kojoj mjeri sniženje centralnog aortnog tlaka, te smanjenje krutosti aorte i velikih arterija nezavisno pridonosi smanjenju ukupnog kardiovaskularnog rizika u bolesnika s hemodinamski značajnim aterosklerotskim SBA. Također nema podataka o

aortnoj krutosti i vrijednostima njezinih pokazatelja, aortnoj brzini pulsno vala (PWV<sub>ao</sub>) i augmentacijskom indeksu (A<sub>Ix</sub>) u bolesnika s aterosklerotskim SBA i renovaskularnom hipertenzijom (RVH).

## 1.2. Klinička prezentacija aterosklerotskog suženja bubrežne arterije

Aterosklerotska bolest bubrežnih arterija ima širok raspon kliničkih prezentacija, a one su asimptomatsko ili incidentalno SBA, renovaskularna hipertenzija (RVH), ishemijska nefropatija (IN) i ubrzana kardiovaskularna bolest (kongestivno zatajenje srca, moždani infarkt i sekundarni aldosteronizam) (52). Renovaskularna hipertenzija (RVH) se javlja u 1% do 5% svih bolesnika s hipertenzijom, a njezin nastanak se može pripisati smanjenoj perfuziji bubrega (53). Najčešći uzrok smanjene perfuzije bubrega je opstrukcija protoka kroz glavnu bubrežnu arteriju posljedično suženju lumena zbog ateroskleroze ili fibromuskularne displazije (54). Spoznaje o patofiziologiji SBA i RVH uglavnom su dobivene eksperimentima na životinjama. Tlak perfuzije bubrega se ne smanjuje do oko 50%-tnog SBA, a arterijski tlak obično ne raste dok SBA ne doseže 60% (55). Suženje bubrežne arterije smanjuje perfuzijski tlak bubrega i inducira hipoperfuziju u distalnom arterijskom segmentu, ponekad ispod razine potrebne za autoregulaciju protoka krvi. Kod SBA  $\geq 60\%$  dolazi do aktivacije RAAS-a, oslobađanja renina, stvaranja angiotenzina II uz posljedičnu vazokonstrukciju, otpuštanje aldosterona i retenciju soli. Posljedično se povećava periferni vaskularni otpor i intravaskularni volumen, što dovodi do povišenja arterijskog tlaka. Smanjenje tlaka perfuzije bubrega uvjetovano hemodinamski značajnim SBA ima izravan učinak i na simpatički živčani sustav, izlučivanje natrija, intrarenalnu koncentraciju prostaglandina i stvaranje dušikovog oksida (56). Glavna posljedica neliječenog SBA i RVH je ishemijska nefropatija (IN), koja zbog neprekidnog smanjenja bubrežne perfuzije dovodi do poremećaja mikrovaskularne funkcije i potencijalnog razvoja intersticijske fibroze u bubregu (57). Ishemijska nefropatija se može definirati kao oštećenje bubrežne funkcije, odnosno smanjenje glomerularne filtracije (engl. *glomerular filtration rate* - *GFR*) uzrokovano hemodinamski značajnim suženjem ili okluzijom glavnih bubrežnih arterija (58, 59). Pogoršanje bubrežne funkcije ne odražava nužno pravu "ishemiju", jer je glavna funkcija bubrega filtracija, a protok krvi u bubrežima pruža obilnu ponudu krvi bogatu kisikom. Studije koje su pokazale povezanost između perfuzije bubrega i razvoja povišenog arterijskog tlaka ostale su temelj za istraživanje



arterijskog tlaka u ovom području (60-62). Kada smanjenje perfuzije bubrega aktivira regulacijske mehanizme, često se povisuje arterijski tlak, a ponekad dolazi do pogoršanja već postojeće arterijske hipertenzije. Klinička prezentacija SBA najčešće se razvija u bolesnika s povišenim arterijskim tlakom koji su prethodno liječeni i to kao rezultat pogoršanja već postojeće arterijske hipertenzije. Brzi porast arterijskog tlaka može biti povezan s oštećenjima ciljnih organa te se u bolesnika posljedično može razviti moždani infarkt ili plućni edem (52). Kod bolesnika s RVH ciljni organi su znatno češće oštećeni u odnosu na bolesnike koji boluju od esencijalne arterijske hipertenzije (63). Zadržavanje natrija u bolesnika s disfunkcijom lijeve klijetke srca pridonosi refraktornom kongestivnom zatajenju srca, osobito kada su zahvaćena oba bubrega. U konačnici, gubitak protoka krvi kroz bubrege dovodi do razvoja nepovratne fibroze bubrega (52, 63, 64).

Renovaskularna hipertenzija je prototip sekundarne hipertenzije, a liječenje je kontroverzno (54, 57, 58, 65, 66). Početna procjena bolesnika s povišenim arterijskim tlakom je dugo uključivala dijagnostičke metode s ciljem isključivanja SBA, a temeljeno na pretpostavci da se takva lezija može liječiti kirurškom revaskularizacijom. Učinkovitost antihipertenzivnih lijekova dovela je do napuštanja tih strategija, a većina RVH danas se liječi lijekovima. Kod aterosklerotskoga SBA i RVH novije studije naglašavaju iznimnu važnost kontrole i liječenja čimbenika rizika ateroskleroze, što uključuje kontrolu arterijskog tlaka, uporabu statina u kontroli razine lipida u krvi, prestanak pušenja, liječenje šećerne bolesti i uzimanje acetilsalicilne kiseline (67). U pravilu bolesnici s hemodinamski značajnim aterosklerotskim SBA dobro podnose blokatore RAAS, te ih se manje od 5% prezentira sa zatajenjem srca (68). Preporuke za primjenu blokatora RAAS uključuju često i ponavljano određivanje kreatinina i kalija u serumu u roku tjedan dana od početka liječenja, osobito u bolesnika sa smanjenom funkcijom bubrega zbog opasnosti razvoja hiperkalemije ili pogoršanja bubrežne funkcije (69). Podskupina bolesnika s aterosklerotskim SBA, refraktornom RVH, razvojem obilnih plućnih edema i/ili s progresivnim bubrežnim zatajenjem može imati korist od proširivanja SBA endovaskularnom intervencijom uz postavljanje stenta (70, 71). Za ishod

liječenja ovih bolesnika bitno je naglasiti da se aterosklerotsko SBA najčešće razvija u osoba s već postojećom arterijskom hipertenzijom, pa se endovaskularnom revaskularizacijom rijetko arterijski tlak snižava na normale vrijednosti. Ipak, uspostavljanje protoka krvi kroz bubrege s kritičnim smanjenjem prokrvljenosti omogućuje da se funkcija bubrega oporavi, zaštiti od daljnjeg propadanja i poboljša kontrola arterijskog tlaka. S obzirom na učinkovitost antihipertenzivne terapije lijekovima, postavlja se pitanje kada je i je li uopće endovaskularna revaskularizacija kod aterosklerotskoga SBA potrebna i opravdana.

### 1.3. Aterosklerotsko suženje bubrežne arterije i endovaskularno liječenje

Aterosklerotsko SBA i RVH se mogu liječiti medikamentozno, kirurškom ili endovaskularnom intervencijom. Endovaskularna intervencija je osnovna metoda revaskularizacije kod simptomatskog, hemodinamski značajnog aterosklerotskog SBA (72). Istraživanja u skupini Medicare bolesnika pokazuju da je postotak kirurškog liječenja SBA smanjen dvostruko u razdoblju od 1996. do 2000. godine, dok je postotak endovaskularnih intervencija porastao za 2,4 puta (73). Ukupni postotak uspjeha endovaskularnih intervencija kod SBA vrlo je visok (srednja vrijednost 98%; 95% CI, 95% do 100%), postotak komplikacija je prihvatljiv (srednja vrijednost 11%; 95% CI, 6% do 16%), a postotak ozbiljnih komplikacija je nizak (74-78). Indikacije za endovaskularno liječenje SBA godinama su predmet rasprava. Endovaskularna revaskularizacija SBA je uglavnom preporučena kod bolesnika s teškom i na lijekove otpornom arterijskom hipertenzijom, kako bi se očuvala bubrežna funkcija, kod ponavljajućeg plućnog edema ili teškog zatajivanja srca. Objavljene su tri randomizirane kontrolirane studije u kojima se uspoređuju balonska dilatacija aterosklerotskog SBA i optimalna terapija lijekovima u bolesnika sa SBA i arterijskom hipertenzijom (79-81), kao i sistematski pregledni rad s ponovnom analizom kombiniranih podataka (82). Svaka od tih studija imala je ozbiljna ograničenja. Studija pod nazivom DRASTIC (engl. *Dutch Renal Artery STenosis Intervention Cooperative*) uključila je 106 ispitanika sa SBA  $\geq 50\%$ , serumskim kreatininom  $\leq 203,32 \mu\text{mol/L}$  i arterijskom hipertenzijom, liječenih balonskom perkutanom transluminalnom renalnom angioplastikom (engl. *percutaneous transluminal renal angioplasty – PTR*A) ili najboljom terapijom lijekovima. Nakon 3-mjesečnog praćenja u 22 (44%) bolesnika zabilježen je neuspjeh terapije antihipertenzivnim lijekovima. Ti bolesnici su imali nekontroliranu arterijsku hipertenziju, uzimali su 3 ili više antihipertenzivna lijeka ili su imali pogoršanje bubrežne funkcije. Zbog toga im je bilo dopušteno liječenje metodom balonske PTR A. U periodu praćenja od 3 mjeseca zabilježeno je statistički značajno poboljšanje sistoličkog (ST) i dijastoličkog arterijskog tlaka (DT) u grupi kojoj je učinjena balonska PTR A, dok u grupi bolesnika koja je

uzimala samo lijekove nije bilo razlike u vrijednostima arterijskih tlakova. Nakon perioda praćenja od 12 mjeseci nije bilo razlike u vrijednostima arterijskih tlakova između ove dvije grupe, a rezultat se objašnjava prvenstveno time što je gotovo polovini bolesnika iz grupe koja je uzimala samo lijekove nakon neuspjeha tog oblika liječenja provedena PTR. Dodatno je u 16% bolesnika koji su uzimali samo lijekove zabilježen razvoj okluzije bubrežne arterije, što nije zabilježeno u grupi bolesnika kojima je učinjena balonska angioplastika. Zaključak DRASTIC studije je da balonska angioplastika nudi male prednosti u odnosu na terapiju antihipertenzivnim lijekovima (79). Balonska angioplastika kod aterosklerotskoga SBA je udružena s visokim postotkom ponovnog suženja lumena (restenoza) koja doseže i 50%, što je uvjetovano elastičnim povratkom lumena arterije u prethodno suženo stanje (engl. *recoil*) (83). Dorros i suradnici pokazali su da je postavljanje stenta s obzirom na hemodinamski rezultat značajno bolje od balonske PTR kod aterosklerotskoga SBA (84). Randomizirana studija koju su proveli van de Ven i suradnici usporedila je rezultate PTR s rezultatima kod postavljanja stenta u 85 bolesnika s aterosklerotskim SBA. Autori su izvijestili da je veći postotak uspjeha postupka i veći postotak dugoročne prohodnosti kod postavljanja stenta u usporedbi s primjenom balonske PTR. Šest mjeseci nakon izvedene endovaskularne revaskularizacije, ponovno suženje je dokazano angiografski u 48% bolesnika kojima je učinjena PTR, a u grupi bolesnika s proširivanjem bubrežne arterije postavljenim stentom samo u 14% bolesnika ( $P < 0,01$ ). Zaključak ove randomizirane studije je značajno veća učinkovitost proširivanja SBA postavljanjem stenta nad primjenom balonske angioplastike s obzirom na uspješnost postupka, kasnu prohodnost postavljenog stenta i isplativost (85). U meta-analizi koju su proveli Isles i suradnici pregledano je 10 studija u kojima su primijenjeni stentovi za proširivanje SBA između 1991. i 1997. godine, gdje je pokazan uspjeh postupka postavljanja stenta  $\geq 96\%$ , a postotak smrtnosti povezan s postupkom je bio  $< 1\%$ . Prosječan postotak restenoze je bio 16% (86). Nekoliko godina kasnije druga skupina autora predvođena Leertouwerom provela je meta-analizu koja je usporedila postavljanje stenta s balonskom

angioplastikom. Utvrdili su značajno veći uspjeh postupka kod postavljanja stenta (98%) nego kod balonske angioplastike (77%,  $P < 0,001$ ) i niži postotak restenoze kod postavljanja stenta (17%) nego kod balonske angioplastike (26%,  $P < 0,001$ ) (87). Randomizirane, kontrolirane kliničke studije u kojima se ispituje optimalna terapija lijekovima u odnosu na proširivanje bubrežne arterije postavljanjem stenta kod aterosklerotskog SBA, posebno dizajnirane da pokažu očuvanje bubrežne funkcije nakon postavljanja stenta, ukazuju samo na ograničenu korist od endovaskularne revaskularizacije (88, 89). Randomizirana klinička studija STAR (engl. *Stent Placement in Patients With Atherosclerotic Renal Artery Stenosis and Impaired Renal Function A Randomized Trial*) provedena je na 140 bolesnika koji su imali klirens kreatinina manji od  $80 \text{ mL/min/1.73m}^2$  i aterosklerotsko SBA od 50% ili više. Bolesnici su bili podijeljeni u dvije skupine. U prvoj skupini je 64 bolesnika liječeno postavljanjem stenta i lijekovima, a u drugoj skupini je 76 bolesnika liječeno samo primjenom lijekova. Primjena lijekova je uključila terapiju antihipertenzivima, statine i acetilsalicilnu kiselinu. Zaključak ove studije je da nema jasnih dokaza da postavljanje stenta uz terapiju lijekovima pridonosi pogoršanju ranije oštećene bubrežne funkcije, ali da u malog broja bolesnika vodi ka značajnim komplikacijama vezanim uz endovaskularni postupak. Studija podržava konzervativni pristup liječenju ove skupine bolesnika, s naglaskom na liječenje čimbenika rizika ateroskleroze i izbjegavanje stentiranja (88). U randomiziranu studiju ASTRAL (engl. *Angioplasty and STent for Renal Artery Lesions*) uključeno je 806 bolesnika s aterosklerotskim SBA kojima je provedena endovaskularna revaskularizacija nakon terapije lijekovima ili liječenje samo antihipertenzivima (89). Primarni cilj studije bila je procjena bubrežne funkcije, a sekundarni su ciljevi bili procjena vrijednost arterijskog tlaka, vrijeme do nepoželjnog kardiovaskularnog događaja i smrtnog ishoda. Rezultatima ove studije nisu pokazane dodatne vrijednosti endovaskularne revaskularizacije u odnosu na samo terapiju antihipertenzivnim lijekovima. Uočeni su znatni rizici postupka endovaskularne revaskularizacije, a nije dokazana klinička korist u bolesnika s aterosklerotskim SBA i RVH (90). U gore opisanim randomiziranim ispitivanjima vrlo često su isključeni bolesnici koji

moгу imati najviše koristi od postavljanja stenta za dilataciju aterosklerotskog SBA, a u randomiziranoj studiji ASTRAL je postojalo i više metodoloških ograničenja (91-93). Međutim, istodobno suvremene, prospektivne, multicentrične studije u kojima se ispitivalo postavljanje stenta kod aterosklerotskog SBA neprestano pokazuju poboljšanje vrijednosti arterijskog sistoličkog i dijastoličkog tlaka s izvrsnim sigurnosnim profilom ovakvog oblika endovaskularne revaskularizacije (94, 95). U multicentričnoj studiji pod nazivom HERCULES (94) cilj je bio ispitati sigurnost i učinkovitost komercijalno dostupnog krom kobalt stenta namijenjenoga za proširivanje SBA u liječenju bolesnika s nekontroliranom arterijskom hipertenzijom i aterosklerotskim SBA. Dokazan je značajan pad sistoličkog arterijskog tlaka (ST) i nešto manji pad dijastoličkog arterijskog tlaka (DT) nakon proširivanja SBA postavljanjem stenta kod prikladno odabranih bolesnika s nekontroliranom arterijskom hipertenzijom i aterosklerotskim SBA. Weinberg i suradnici proveli su analizu podataka za 901 bolesnika iz pet multicentričnih studija koje je odobrila Američka agencija za hranu i lijekove (FDA) u istraživanju stentova za endovaskularno liječenje SBA (95). Zaključak ove najveće analize udružene skupine bolesnika liječenih endovaskularnom revaskularizacijom SBA postavljanjem stenta je da su ST i DT bili značajno niži u 9-mjesečnom kontrolnom intervalu. U ovom je istraživanju pokazano da je vrijednost ST >150 mmHg u periodu prije endovaskularne revaskularizacije bila značajan prediktor sniženja arterijskog tlaka nakon provedenog postupka revaskularizacije SBA (57). Nedavno su publicirani rezultati CORAL studije (engl. *Cardiovascular Outcomes in Renal Atherosclerotic Lesions*) (96) u kojoj su uspoređeni terapija lijekovima sa i bez postavljanja stenta kod SBA. U ovo randomizirano ispitivanje je bilo uključeno 947 ispitanika koji su imali aterosklerotsko SBA, sistoličku arterijsku hipertenziju, uzimali su dva ili više antihipertenzivna lijeka ili su imali kroničnu bolest bubrega. Ispitanici su praćeni s ciljem utvrđivanja neželjenih kardiovaskularnih i bubrežnih događaja (smrti od kardiovaskularnih ili bubrežnih uzroka, infarkta miokarda, moždanog infarkta, hospitalizacije zbog kongestivnog zatajenja srca, progresivne bubrežne insuficijencije ili potrebe za bubrežnom nadomjesnom

terapijom). Tijekom razdoblja praćenja (medijan 43 mjeseca, raspon 31-55 mjeseci), primarni kompozitni rezultat nije se značajno razlikovao između ispitanika kojima je postavljen stent uz primjenu medikamentozne terapije i onih kojima je primijenjena samo medikamentozna terapija (35,1 % nasuprot 35,8 %, omjer rizika s postavljenim stentom 0,94; 95% interval pouzdanosti [CI], 0,76-1,17, P=0,58). Također nije bilo značajne razlike između skupina u postotku pojedinačnih komponenti primarnog rezultata i u smrtnosti. Tijekom praćenja utvrđena je umjerena razlika u vrijednostima ST u korist skupine ispitanika koji su liječeni postavljenjem stenta (-2.3 mm Hg; 95 % CI , -4,4 do 0,2; P= 0,03). Zaključak studije je da dilatacija bubrežnih arterija postavljanjem stenta ne daje značajnu korist u prevenciji neželjenog kliničkog događaja kada se pridoda sveobuhvatnoj, složenoj terapiji lijekovima kod osoba s aterosklerotskim SBA i arterijskom hipertenzijom ili kroničnom bolesti bubrega (97).

Pregledom literature ustanovili smo da nema podataka koji opisuju kako proširivanje aterosklerotskoga SBA endovaskularnom intervencijom utječe na pokazatelje aortne krutosti odnosno na promjenu AIX i PWVao u skupini bolesnika s hemodinamski značajnim aterosklerotskim SBA.

#### **1.4. Svrha rada**

Svrha ovog rada je ispitati utjecaj proširivanja aterosklerotski sužene bubrežne arterije endovaskularnom intervencijom na augmentacijski indeks (AIX) i aortnu brzinu pulsno vala (PWV<sub>ao</sub>).



## **2. HIPOTEZA**

Hipoteza je da proširivanje aterosklerotski sužene bubrežne arterije endovaskularnom intervencijom dovodi do pada vrijednosti AIX i PWVao, te da se poboljšanjem tlaka perfuzije bubrega uspostavlja autoregulacija protoka krvi kroz bubreg, deaktivacija renin-angiotenzin-aldosteron sustava (RAAS), smanjenje simpatičke aktivnosti i perifernog vaskularnog otpora.

### **3. CILJEVI RADA**

#### **3.1. Primarni cilj istraživanja**

Utvrđiti hoće li u bolesnika s aterosklerotskim SBA nakon proširivanja suženog lumena endovaskularnom intervencijom doći do promjene AIx i PWVao.

#### **3.2. Sekundarni ciljevi istraživanja**

- a) Analizirati povezanost promjene AIx i promjene perifernog arterijskog tlaka nakon endovaskularne intervencije kod aterosklerotskoga SBA.
- b) Analizirati povezanost promjene PWVao i promjene perifernog arterijskog tlaka nakon endovaskularne intervencije kod aterosklerotskoga SBA.
- c) Ispitati dovodi li primjena endovaskularnoga liječenja kod aterosklerotskoga SBA do poboljšanja u perifernom arterijskom tlaku i smanjenja korištenja antihipertenzivnih lijekova.

## 4. MATERIJALI I METODE

### 4.1. Ispitanici i dizajn studije

U ovo prospektivno istraživanje uključen je ukupno 31 ispitanik u vremenskom periodu od veljače 2009. godine do kolovoza 2011. godine. Svim ispitanicima je potvrđeno hemodinamski značajno aterosklerotsko SBA metodom digitalne suptrakcijske angiografije (DSA) bubrežnih arterija i učinjeno im je proširivanje sužene bubrežne arterije endovaskularnom intervencijom s postavljanjem stenta. Istraživanje je provedeno u Kliničkom zavodu za dijagnostičku i intervencijsku radiologiju i Zavodu za nefrologiju, arterijsku hipertenziju, dijalizu i transplantaciju, Klinike za unutarnje bolesti, Kliničkog bolničkog centra Zagreb (KBC Zagreb) Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu.

Svi ispitanici imali su potpisanu Suglasnost za medicinske intervencije KBC Zagreb i osobno su ispunili i potpisali obrazac za Informirani pristanak bolesnika. Istraživanje je odobreno od Etičkog povjerenstva KBC Zagreb i Etičkog povjerenstva Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu.

Ispitanici su u istraživanje uključeni prema slijedećim kriterijima:

Uključni kriteriji:

1. Ispitanici koji imaju  $\geq 18$  godina
2. Ispitanici koji imaju jednu ili više aterosklerotski suženu bubrežnu arteriju  $\geq 60\%$
3. Ispitanici s nekontroliranom arterijskom hipertenzijom
4. Ispitanici koji se liječe s  $\geq 2$  antihipertenzivna lijeka
5. Ispitanici koji imaju bubrežnu disfunkciju definiranu kao stadij 3 ili više

(izračunato prema formuli engl. *Modification of Diet in Renal Disease - MDRD*)

Isključni kriteriji:

1. Atrofija bubrega ili bubreg čiji je najveći uzdužni promjer <70 mm (odnosi se na bubreg s aterosklerotskim suženjem bubrežne arterije)
2. Indeks otpora (RI)  $\geq 0.80$ , izmjeren intrarenalno, a odnosi se na bubreg s aterosklerotskim SBA
3. Fibromuskularna displazija bubrežne arterije
4. Okluzija bubrežne arterije
5. Spontana disekcija bubrežne arterije
6. Transplantacija bubrega
7. Aneurizma abdominalne aorte
8. Trudnoća
9. Poznata preosjetljivost na jodno kontrastno sredstvo, acetilsalicilnu kiselinu, heparin ili druge lijekove potrebne za elektivnu endovaskularnu intervenciju

## 4.2. Morfološke dijagnostičke metode za suženje bubrežne arterije

Dijagnoza aterosklerotskoga SBA je ispitanicima u ovom istraživanju postavljena temeljem nalaza radioloških metoda. Na početku je svim bolesnicima učinjen ultrazvuk bubrega i obojeni Doppler bubrežnih arterija (CD). Potom je ispitanicima učinjena MDCT bubrežna angiografija (Slika 1) ili MR bubrežna angiografija (Slika 2), s ciljem morfološkog prikaza bubrežnih arterija i mjesta suženja. U svih bolesnika dijagnoza aterosklerotskoga SBA je potvrđena metodom DSA bubrežne angiografije.

Ultrazvučni pregled i CD pregled učinjeni su u ležećem položaju bolesnika s uzdignutim položajem glave za oko 30 stupnjeva. Kod pregleda su korištene sonde niske frekvencije (2-5 MHz) kako bi se prikazali abdominalna aorta, bubrežne arterije i protok kroz njih. Proksimalni kriteriji za SBA su bili vršna sistolička brzina (engl. *peak systolic velocity* - PSV) preko 180 cm/s, što je pokazivalo SBA veće od 60%, te vrijednosti krajnje dijastoličke brzine (engl. *end-diastolic velocity* - EDV) više od 150 cm/s, što je pokazivalo SBA veće od 80%. Distalni kriteriji za SBA pri CD pregledu su uključivali izostanak ranog sistoličkog vrška, parvus-tardus arterijske spektre, akceleracijsko vrijeme  $>0,07s$ , RI manji od 0,50, te razliku RI između bubrega  $>5\%$  (88).

MDCT angiografija bubrežnih arterija je izvedena na 16-slojnom MDCT uređaju (LightSpeed Ultra, General Electric - GE Medical Systems, Milwaukee, WI, SAD) ili 40-slojnom MDCT uređaju (Somatom Sensation 40, Siemens, Erlangen, Njemačka) po slijedećim CT protokolima: a) Protokol za GE MDCT uređaj LightSpeed Ultra uključivao je prikupljanja podataka u arterijskoj i venskoj fazi krvotoka uz tehniku zadržavanja daha. Kako bi se smanjilo dozu ionizirajućeg zračenja, rutinski se nije snimao nativni CT. Najprije je učinjena tzv. pregledna (engl. *scout*) slika za planiranje pregleda. Nakon toga je primijenjeno 80 - 120 ml neionskog jednog kontrastnog sredstva (iopromide 370 mg I/ml, Ultravist, Bayer Healthcare, Germany) kroz 18G (gauge) kanilu postavljenu u antekubitalne vene, uz brzinu protoka od 4 ml/s korištenjem automatskog injektora. Procijenjena doza kontrasta je određena na temelju tjelesne težina pacijenta na slijedeći način: tjelesna težina manja od 45 kg uz

primjenu 80 ml, tjelesna težina 45-90 kg uz primjenu 100 ml, te tjelesna težina veća od 90 kg uz primjenu 120 ml kontrasta. Vrijeme početka snimanja arterijske faze je određeno pomoću automatskog praćenja kontrastnog bolusa (Smart Prep, GE Healthcare, SAD) 5s nakon što je dosegnut prag od 125 HU (Hounsfield unit) u regiji interesa unutar suprarenalnog dijela aorte. Automatsko praćenje kontrastnog bolusa značilo je početak snimanja arterijske faze između 18 - 27s nakon početka injekcije. Glavni parametri za snimanje arterijske faze su bili: kolimacija detektora od 16×0.625 mm, napon rendgenske cijevi od 120 kV, struja od 200-240 mAs i brzina pokretnog stola 0,5 s/rotacije. Venska faza je snimana 80 - 120s nakon početka ubrizgavanje kontrastnog sredstva s kolimacijom 2,5-mm. Područje volumnog snimanja se protezalo od ošita do kriste ilijačne kosti. Svi slikovni prikazi su obrađeni i rekonstruirani standardnim algoritmom za meka tkiva te su prikupljeni podaci prebačeni na stanicu za naknadnu obradu slike. Za trodimenzionalne rekonstrukcije slike volumetrijski skup MDCT podataka obrađen je na zasebnoj radnoj stanici (Advanced Workstation 4.4, GE Healthcare, Milwaukee, WI, SAD) tehnikama reformacije slika u više ravnina (engl. *multiplanar*), kosim reformatiranjem slike (engl. *oblique projection*), uporabom prikaza maksimalnog intenziteta (engl. *maximum intensity projection - MIP*) i volumnim renderiranjem (engl. *volume rendering - VR*). b) Protokol za Siemens MDCT uređaj SOMATOM Sensation 40 uključivao je snimanje arterijske i venske faze krvotoka tehnikom zadržavanja daha. Kako bi se smanjila doza ionizirajućeg zračenja, rutinski se nije snimao nativni CT. Najprije je učinjena tzv. pregledna slika (engl. *scout*) za planiranje pregleda. Nakon toga je primijenjeno 80 - 120 ml neionskog jednog kontrastnog sredstva (iopromide 370 mg I/ml, Ultravist, Bayer Healthcare, Njemačka) i 50 ml fiziološke otopine kroz 18G (gauge) kanilu postavljenu u antekubitalne vene, uz brzinu protoka od 5 ml/s korištenjem automatskog injektora. Vrijeme početka snimanja arterijske faze krvotoka određeno je i kao vrijeme do vršne koncentracije kontrastnog sredstva (120 HU) u regiji interesa unutar suprarenalnog dijela aorte, testnim (engl. *Care*) bolusom (20 ml iopromide 370 mg I/mL i 50 mL fiziološke otopine) plus 4s, a venska faza je snimana na 80 - 120s. Glavni parametri za snimanje arterijske faze su bili:

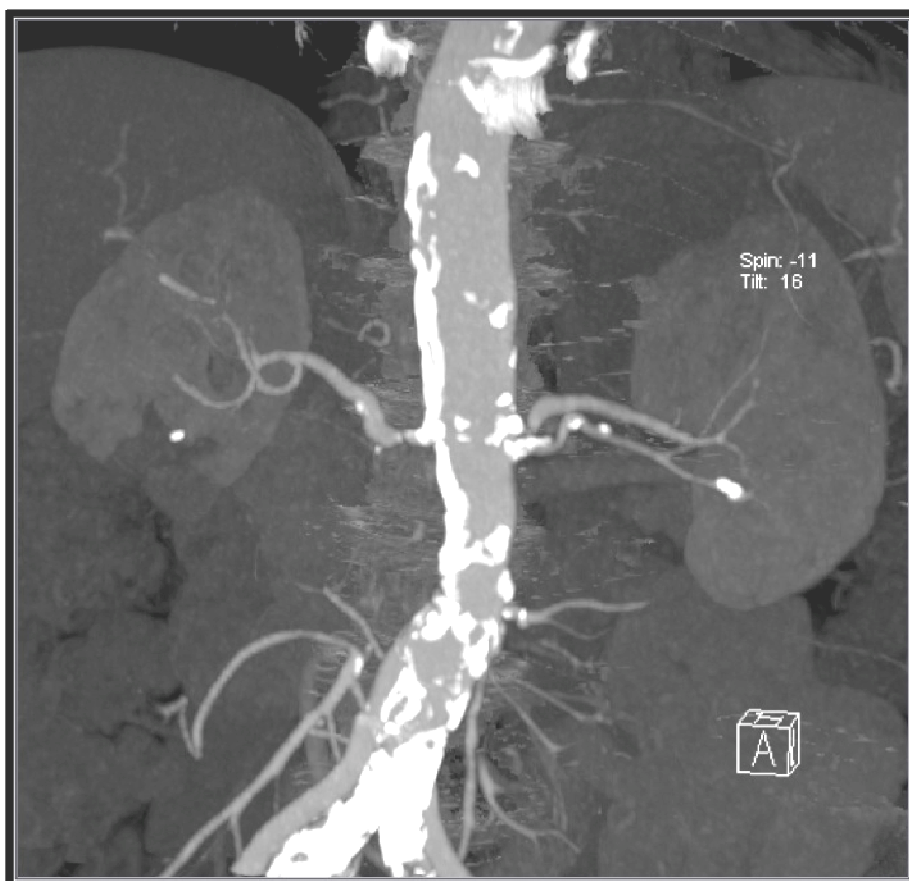
kolimacija detektora od 20×0.6 mm, napon rendgenske cijevi od 120 kV, struja od 180 mAs i brzina pokretnog stola 0,5 s/rotacije. Područje snimanja se protezalo od ošita do kriste ilijačne kosti. Svi slikovni prikazi su obrađeni i rekonstruirani standardnim algoritmom za meka tkiva te su prikupljeni podaci prebačeni na stanicu za naknadnu obradu slike. Za trodimenzionalne rekonstrukcije slike volumetrijski skup MDCT podataka obrađen je na zasebnoj radnoj stanici (Syngo, Siemens Healthcare, Erlangen, Njemačka) tehnikama reformacije slika u više ravnina (engl. *multiplanar*), kosim reformatiranjem slike (engl. *oblique*), uporabom prikaza maksimalnog intenziteta (MIP) i volumnim renderiranjem (VR).

MR angiografija bubrežnih arterija provedena je na uređaju 1,5T (Magnetom Avanto TIM, Siemens Healthcare, Erlangen, Njemačka). Za detekciju signala korištena je zavojnica za tijelo. Kontrastna MR angiografija za prikaz bubrežnih arterija i pripadajuće abdominalne aorte je učinjena 3D FLASH tehnikom pomoću slijedećih parametara TR/TE 3.42/1.26; nagibni kut vektora 25°, FOV 350 mm u fazi, 0% dodatnog uzorkovanja u fazi, 10% dodatnog uzorkovanja u sloju, veličina vokseli 1,1 × 1,1 × 1,3 mm<sup>3</sup>, debljina sloja 1,3 mm, broj slojeva u odabranom volumenu 80, djelomične snimke s Fourierovom transformacijom u fazi 7/8, djelomične snimke s Fourierovom transformacijom u sloju 6/8, frekvencijski raspon 450 Hz/pikselu i koronalna ravnina. Jedan potpuni 3D set podataka je prikupljen u 24 sekunde tijekom zadržavanja daha. Početak injekcije kontrasta i snimanja sekvence je prilagođen testu bolusnog protoka, a nakon 10 - 20 ml (ovisno o tjelesnoj težini bolesnika) paramagnetskog kontrastnog sredstva (gadopentetatna kiselina, Magnevist, Bayer Healthcare, Njemačka) aplicirano je 15 ml fiziološke otopine pri brzini protoka od 4 ml/s. Analiza nizova podataka učinjena je na radnoj stanici (Syngo, Siemens Healthcare, Erlangen, Njemačka) za naknadnu obradu slike (temeljne slike, slike maksimalnog intenziteta projekcije i pojedinačne multiplanarne slike).

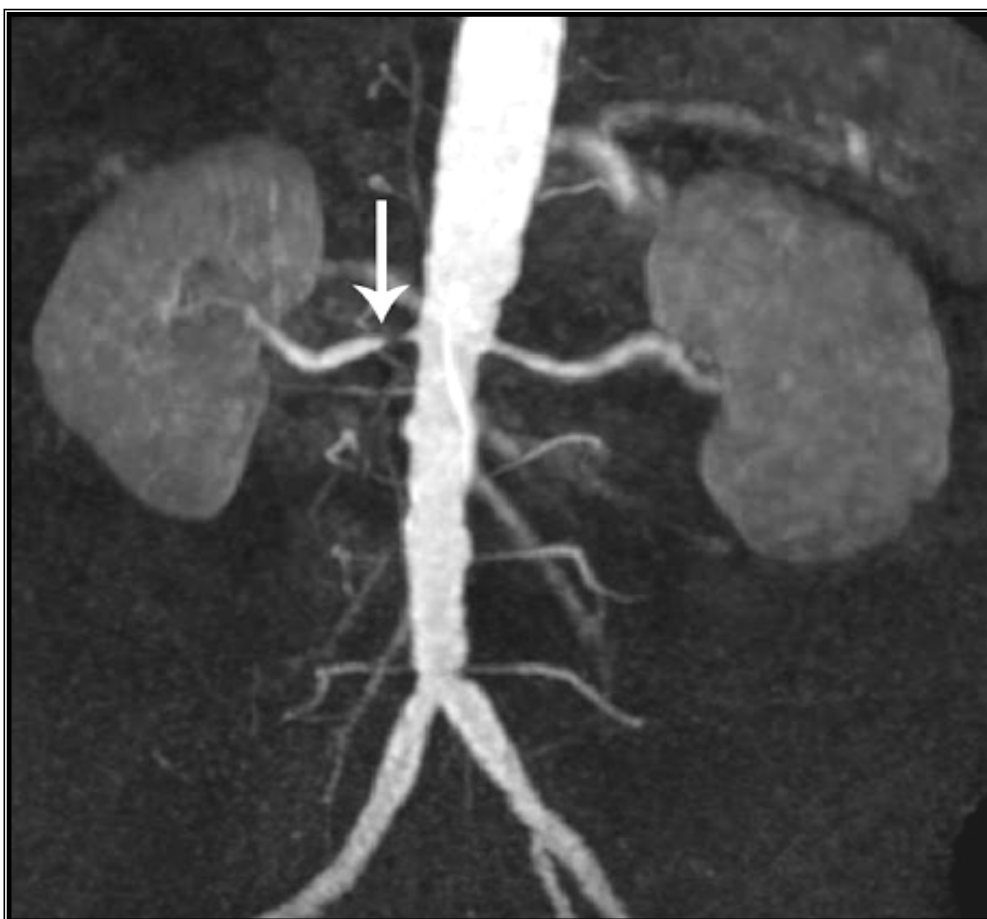
Svim bolesnicima prije endovaskularne intervencije učinjena je direktna DSA bubrežnih arterija na DSA uređaju (Siemens, Axiom Artis, Erlangen, Njemačka), a konačna dijagnoza hemodinamski značajnog SBA i indikacija za endovaskularni zahvat bila je postavljena

metodom vizualne procjene i mjerenjem stupnja suženja bubrežne arterije na radnoj stanici (LEONARDO Workstation, Siemens VB23 Software, Erlangen, Njemačka). Stupanj suženja bubrežne arterije je određen mjerenjem promjera najužega lumena bubrežne arterije i mjerenjem promjera lumena bubrežne arterije proksimalno u odnosu na mjesto suženja i distalno u odnosu na mjesto poststenotske dilatacije (Slika 3 i Slika 4).





Slika 1 MDCT bubrežna angiografija, reformatirana slika, prikaz maksimalnog intenziteta (MIP), značajna suženja desne bubrežne arterije i dviju arterija za lijevi bubreg s kalcificiranim aterosklerotskim plakovima



Slika 2 MR bubrežna angiografija, koronalna ravnina, po jedna arterija vaskularizira svaki bubrež, značajno aterosklerotsko suženje lumena desne bubrežne arterije (bijela strelica)

### **4.3. Tehnika bubrežne endovaskularne intervencije**

Endovaskularna intervencija kod aterosklerotskoga SBA izvršena je transfemoralnim ili transbrahijalnim pristupom. Svi dijagnostički i intervencijski postupci na ispitanicima provedeni su u lokalnoj anesteziji uz sedaciju i analgeziju, a tijekom postupka korišteno je jodno neionsko kontrastno sredstvo (iopromide 370 mg I/ml, Ultravist, Bayer Healthcare, Germany). Za izvođenje intervencijskih zahvata koristile su se žice vodilje promjera 0,014" i 0,018", kateteri i vodeći kateteri namjenjeni za selektivnu kateterizaciju bubrežnih arterija. U svih ispitanika učinjeno je primarno postavljanje balonom širećeg stenta od mješavine kroma i kobalta namijenjenih za bubrežne arterije, a koji su bili kompatibilni za žice vodilje promjera 0,014" ili 0,018". Dimenzije stentova su određene ovisno o promjeru suženog lumena bubrežne arterije i promjeru normalnog lumena proksimalno od suženja te distalno od poststenotske dilatacije. Ukoliko je kod bolesnika stupanj SBA bio takav da je postojala potreba za predilatacijom bubrežne arterije, korišteni su koronarni balon dilatacijski kateteri. Za bubrežne arterije promjera lumena manjeg od 4 mm korišteni su koronarni balonom šireći stentovi. Prije, tijekom i nakon intervencijskog endovaskularnoga zahvata na bubrežnoj arteriji provodeni su antiagregacijska i antikoagulacijska terapija prema rutinskom bolničkom protokolu koji je uključivao prije intervencije primjenu acetilsalicilne kiseline 100 mg/dan, te pet dana prije intervencije primjenu klopidogrela 75 mg/dan. Ukoliko klopidogrel nije bio primijenjen ambulatno prije intervencije, primijenjen je najkraće 24 sata prije endovaskularnog zahvata u dozi 300 mg. Tijekom intervencijskog zahvata u bolusu je aplicirano 5000 internacionalnih jedinica (IJ) heparina intraarterijski (ia.). Poslije endovaskularne intervencije protokol antiagregacije je uključivao trajnu primjenu acetilsalicilne kiseline 100 mg/dan i primjenu klopidogrela 75 mg/dan, minimalno mjesec dana nakon endovaskularne intervencije.

Procjena tehničke i proceduralne uspješnosti svake endovaskularne intervencije potvrđena je dijagnostičkom angiografskom (DSA) serijom odmah po završetku intervencije.

Tehnički i proceduralni uspjeh zahvata predstavljalo je ostatno suženje bubrežne arterije  $\leq 30\%$ , bez znakova disekcije koja ograničava protok, bez znakova tromboembolije ili ekstravazacije kontrastnog sredstva.

Ponovno suženje tj. restenoza bubrežne arterije definirana je kao suženje lumena  $>50\%$ , a prikazano je metodom DSA tijekom procesa praćenja ispitanika.

Klinički uspjeh intervencije definiran je na temelju provedenog endovaskularnog postupka kao potpuni tehnički i proceduralni uspjeh bez velikih komplikacija koje su uključivale smrt, nefrektomiju, značajan embolijski incident koji bi rezultiralo oštećenjem bubrega i komplikacije na mjestu arterijske punkcije koja bi zahtjevale kirurški ili perkutani zahvat prije otpusta iz bolnice.

#### 4.4. Neinvazivno mjerenje aortne krutosti i hemodinamskih parametara

Svim ispitanicima neinvazivno su izmjereni pokazatelji aortne krutosti, aortna brzina pulsog vala (PWVao) i augmentacijski indeks (AIx) na Zavodu za nefrologiju, arterijsku hipertenziju, dijalizu i transplantaciju, Klinike za unutarnje bolesti, Kliničkog bolničkog centra Zagreb uređajem Arteriograph (TensioMedTM, Budimpešta, Mađarska). Svakom ispitaniku mjerenja su učinjena u ležećem položaju, a vršio ih je isti izvođač. Ispitanici su se prije hemodinamskih mjerenja odmarali 10 minuta u sjedećem položaju u mirnoj sobi na 22°C te su zamoljeni da izbjegavaju kofeinske napitke i da se suzdrže od pušenja i tjelesnog vježbanja 12 sati prije mjerenja.

Princip oscilometrijske metode Arteriograph-a se temelji na pletizmografiji i bilježenju promjena tlaka pulsa u arteriji. Aortna PWV je mjerena kao razlika u vremenu između početka prvog vala i početka drugog vala (reflektirajući val), što se odnosi na izmjerenu udaljenost od juguluma do simfize i iskazuje se u metrima u sekundi (m/s). Augmentacijski indeks odgovara razlici tlaka (amplitudna razlika; P2-P1) između drugog i prvog vala u odnosu na tlak pulsa (PP). Arteriograph izračunava AIx na temelju formule  $AIx (\%) = [(P2 - P1)/PP] \times 100$  te je na taj način dobiven brahijalni AIx bez primjene funkcije prijenosa (Slika 5).

Uređaj Arteriograph radi na jednostavan način te koristi nadlaktičnu manžetu kao senzor. Uređaj najprije izmjeri stvarni brahijalni arterijski tlak, a potom se odmah manžeta dodatno napuše pod tlakom od najmanje 35 mmHg iznad stvarnog brahijalnog sistoličkog arterijskog tlaka. Vrijeme snimanja za taj tzv. suprasistolički tlak može se postaviti između 8-20 sekundi (općenito se koristi 8 sekundi). Mala dijafragma uzrokuje zaustavljanje protoka krvi u nadlaktičnoj arteriji na razini gornjeg ruba manžete, koja je napuhana pod većim tlakom od sistoličkog arterijskog tlaka. Središnje promjene tlaka u obliku ranog (izravnog) sistoličkog vala (P1), kasnog (reflektirajućeg) sistoličkog vala (P2), i dijastoličkog vala (P3) dosežu ovu točku i uzrokuju udarce na membrani, jedan za drugim, poput palica za bubanj. Pošto je tkivo nadlaktice gotovo nekompresibilno, tlačni val se širi i doseže kožu nad rubom prenapuhane

manžete bez distorzije, gdje uzrokuje vrlo male promjene volumena/tlaka u manžeti. Tlak se snima pomoću senzora tlaka visoke pouzdanosti (engl. *high fidelity*), a zatim se pojačava i filtrira u posebnom tonometru. U ovakvoj situaciji magistralne arterije (potključna, pazušna i nadlaktična) djeluju poput kanile koja prenosi promjene središnjeg tlaka do ruba položaja senzora (slično mjerenju središnjeg tlaka tijekom kateterizacije). U ovom sustavu utjecaj karakteristika stijenke nadlaktične arterije je eliminiran, a registrirane krivulje su određene središnjom hemodinamikom. Snimljeni pulsni val izmjeren uređajem Arteriograph pri suprasistolickom tlaku uključuje rani (P1) i kasni (P2) sistolički val. Dolina na krivulji koja je uzrokovana zatvaranjem aortne valvule je jasno prepoznatljiva kao i dijastolički val (P3) (Slika 6). Svi signali primljeni od tonometra se prenose bežično putem infracrvenih zraka na prijenosno računalo, što pruža potpunu električnu izolaciju bolesnika od računala. Analiza podataka obavlja se posebno dizajniranim softverom. Hemodinamski parametri koje uređaj Arteriograph mjeri nalaze se na posebno sastavljenom i standardiziranom izvještaju (Slika 7 i Slika 8) te uključuju:

- Brahijalni augmentacijski indeks (AIx brachial) - izmjeren
- Aortni augmentacijski indeks (AIx aortic) - izračunan
- Aortna brzina pulsnog vala (PWVao) - izmjerena
- Standardna devijacija (SD) od otkucaja do otkucaja PWVao (kontrola kvalitete)
- Vrijeme povratka (od korijena aorte do račvišta aorte - RT) - izmjereno
- Periferni (brahijalni) sistolički tlak (ST), dijastolički tlak (DT), srednji arterijski tlak (SAT), tlak pulsa (TP), frekvencija rada srca (SF) - izmjereni
- Centralni (aortni) sistolički tlak (STao) – izračunan
- Indeks sistoličke i dijastoličke površine (SAI, DAI) - izmjeren
- Dijastolička refleksijska površina (DRA) - izmjerena

Uređaj vrši automatsku analizu podataka, a program prikazuje vrijednosti brahijalnog augmentacijskog indeksa (AIx brahijalni) i aortne brzine pulsog vala (PWVao) na slijedeći način:

**AIx brahijalni**

- a)  $AIx < -30\%$  optimalan
- b)  $-30\% \leq AIx < -10\%$  normalan
- c)  $-10\% \leq AIx \leq 10\%$  povišen
- d)  $AIx > 10\%$  patološki

**PWVao aortna**

- a)  $PWVao < 7$  m/s optimalan
- b)  $7 \text{ m/s} \leq PWVao < 9,7$  m/s normalan
- c)  $9.7 \text{ m/s} \leq PWVao \leq 12$  m/s povišen
- d)  $PWVao > 12$  m/s patološki



Slika 3

A DSA pregledna abdominalna aortografija, aterosklerotsko suženje lijeve i desne bubrežne arterije, princip mjerenja stupnja suženja prije postavljanja stenta, promjer bubrežne arterije proksimalno od suženja (A i D linije), promjer bubrežne arterije na mjestu najvećeg suženja (B i E linije) i promjer bubrežne arterije distalno od mjesta poststenotske dilatacije (C i F linije)

B DSA pregledna abdominalna aortografija, nakon proširivanja aterosklerotskih suženja bubrežnih arterija endovaskularnom intervencijom uz postavljanje stentova, uredna prohodnost i širina lumena bubrežnih arterija

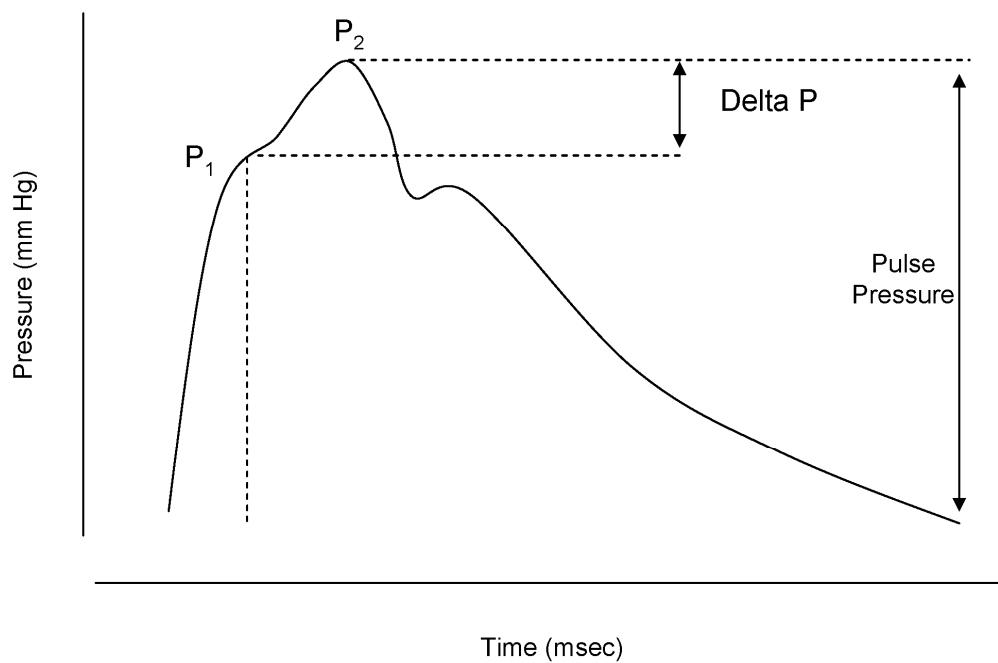




Slika 4

A, B DSA pregledna abdominalna aortografija i selektivna bubrežna angiografija, aterosklerotsko suženje lijeve bubrežne arterije, princip mjerenja stupnja suženja, aterosklerotsko suženje srednje trećine glavnog stabla bubrežne arterije (oko 75%), promjer bubrežne arterije proksimalno od suženja (A linija), promjer bubrežne arterije na mjestu najvećeg suženja (B linija) i promjer bubrežne arterije distalno od mjesta poststenotske dilatacije (C linija)

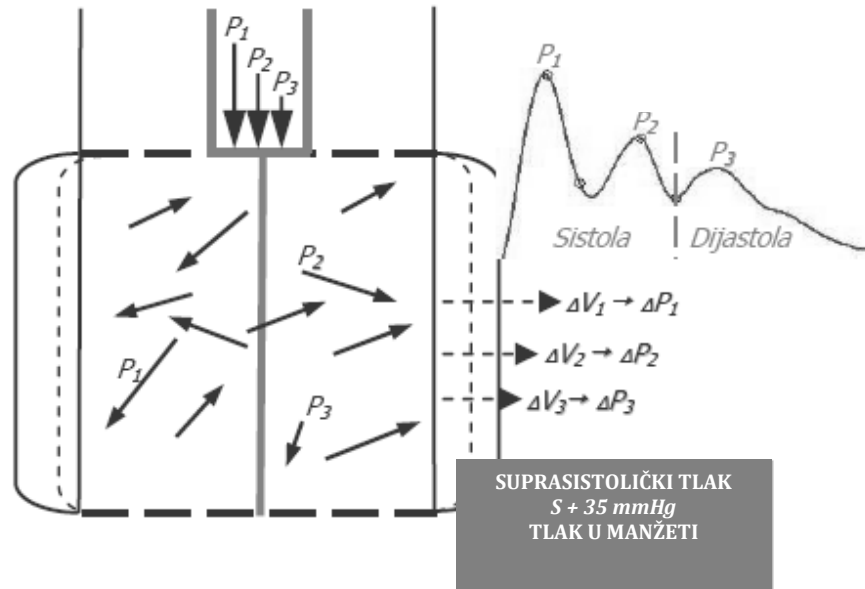
C DSA selektivna bubrežna angiografija, nakon proširivanja aterosklerotskog suženja lijeve bubrežne arterije endovaskularnom intervencijom uz postavljanje stenta, uredna prohodnost i širina lumena bubrežne arterije



Slika 5

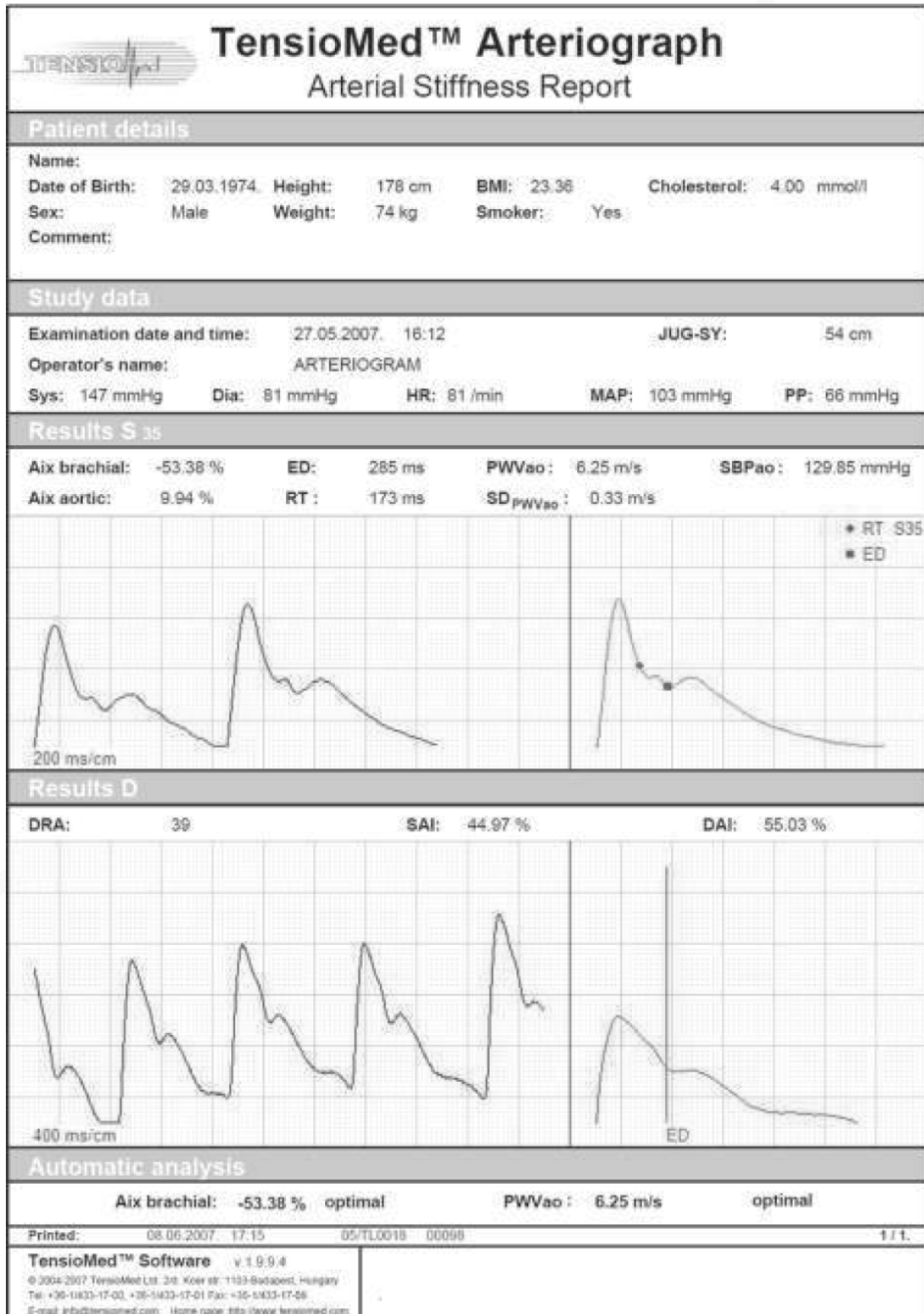
Grafikon tlaka pulsa iz kojeg uređaj Arteriograph izračunava AIx na temelju formule AIx (%)

$$= [(P_2 - P_1) / PP] \times 100$$



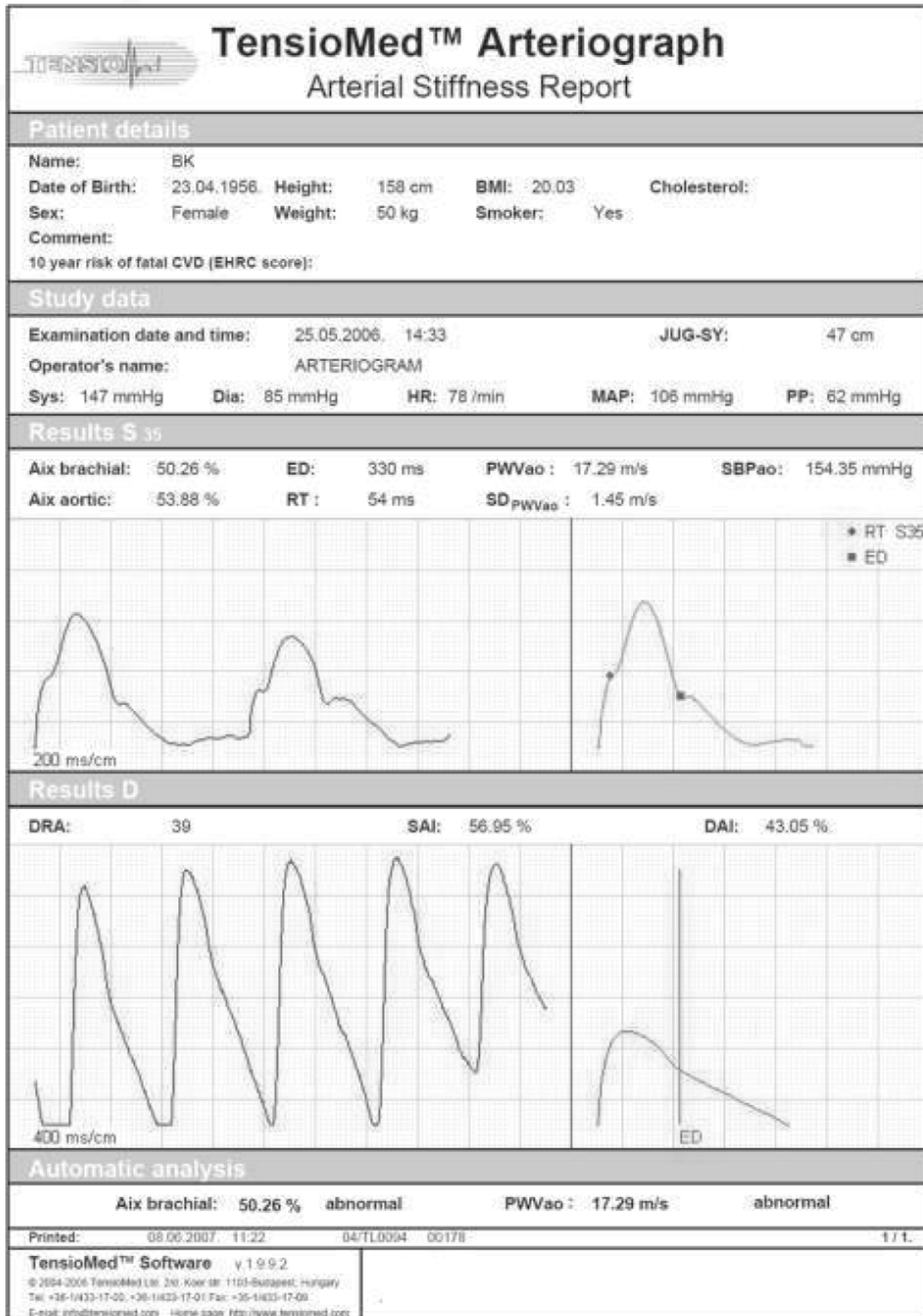
Slika 6

Snimljeni pulsni val izmjeren uređajem Arteriograph pri suprasistoličkom tlaku uključuje rani (P1) i kasni (P2) sistolički val. Dolina na krivulji koja je uzrokovana zatvaranjem aortne valvule je jasno prepoznatljiva kao i dijastolički val (P3).



Slika 7

Primjer nalaza vrijednosti hemodinamskih mjerenja uređajem Arteriograph u zdravog ispitanika



Slika 8

Primjer nalaza hemodinamskih mjerenja uređajem Arteriograph u bolesnog ispitanika s izrazito patološkim vrijednostima Aix i PWVao

#### **4.5. Kontinuirano 24-satno mjerenje arterijskog tlaka**

Kontinuirano 24-satno mjerenje arterijskog tlaka (KMAT) svim ispitanicima je izvršeno neinvazivno uređajem The Spacelabs Medical Model 90207. Prije početka mjerenja svim ispitanicima je određen opseg nadlaktice i odabrana odgovarajuća manžeta radi što preciznijeg određivanja vrijednosti arterijskog tlaka. Balon za napuhivanje na manžeti nalazio se izravno preko brahijalne arterije. Nakon propisnog postavljanja manžete i aktiviranja uređaja za mjerenje ispitanicima se kroz 24 sata mjerio arterijski tlak. Nakon 24 sata mjerenja su završena, a uređaj je bio priključen na osobno računalo gdje su preneseni podaci.

#### **4.6. Elektrokardiogram i laboratorijski nalazi**

Svim ispitanicima je rutinski snimljen elektrokardiogram (EKG) te su obavljene laboratorijske pretrage koje uključuju kompletnu krvnu sliku, C-reaktivni protein (CRP), određena je koncentracija glukoze u krvi (GUK), vrijednost kreatinina, ureje, natrija, kalija, kalcija, fosfora, lipidogram, urin, klirens kreatinina i procjenjena stopa glomerularne filtracije (eGFR). Prije izvođenja DSA i endovaskularne intervencije na bubrežnim arterijama ispitanicima su izmjerene vrijednosti protrombinskog vremena, aktiviranog parcijalnog tromboplastinskog vremena i fibrinogena za određivanje pojedinih faza zgrušavanja krvi. Uzorci krvi i urina su prikupljeni prema uobičajenoj kliničkoj i laboratorijskoj praksi.

Svatom je ispitaniku izvađeno ukupno 20 mL venske krvi (10 mL epruveta s EDTA za kompletnu krvnu sliku, 10 mL epruveta sa smolom za biokemijske nalaze). Kompletna krvna slika je određena prema načelu laserske tehnologije rasipanja svjetlosti (uređaj Sysmex XE 5000), a iz centrifugirane krvi (10 minuta na 3500 okretaja pri sobnoj temperaturi) je određen serumski kreatinin "kontinuiranom" fotometrijom s alkalnim pikratom (uređaj Olympus AU 2700 analizator, reagens Beckman-Coulter), glukoza u serumu UV fotometrijom s heksokinazom (uređaj Olympus AU 2700 analizator), trigliceridi fotometrijom s glicerolfosfat-oksidazom (GPOPAP), ukupni kolesterol fotometrijom s kolesterol-osidazom (CHOD-PAP), HDL- kolesterol homogenom enzimoimunoinhibicijskom metodom te LDL-

kolesterol homogenom metodom s CHE i CHO (uređaj Olympus AU 2700 analizator). C reaktivni protein i elektroliti u serumu su određeni pomoću Olympus AU 2700 analizatora uporabom reagensa istog proizvođača. Iz uzorka druge jutarnje mokraće je određena mokraća kvalitativno (glukoza, proteini, bilirubin, urobilinogen, pH, specifična težina urina, krv, ketoni, nitriti, leukociti) test trakom (test traka Aution Stick 10EA, uređaj Arkray Aution Max AX 4280), kreatinin u mokraći "kontinuiranom" fotometrijom s alkalnim pikratom (uređaj Olympus AU 2700 analizator, reagens Beckman-Coulter). Klirens kreatinina izračunat je prema jednadžbi  $U \times V / S \times t$ , u kojoj je U koncentracija kreatinina u mokraći ( $\mu\text{mol/L}$ ), V je volumen 24-satne mokraće (mL), S serumska koncentracija kreatinina ( $\mu\text{mol/L}$ ) i t broj minuta u danu. Rezultat je korigiran faktorom  $1,73/A$  prema "idealnoj" površini tijela ( $1,73 \text{ m}^2$ ), gdje je A površina tijela ispitanika izračunata na temelju njegove visine i težine. Rezultati klirensa kreatinina su izraženi kao  $\text{mL}/\text{min}/1,73 \text{ m}^2$ . Rezultati eGFR su izračunati prema MDRD formuli  $186 \times [S \times 0,011312]^{-1,154} \times \text{dob}^{-0,203} \times F \times 1,210$ , gdje je S serumska koncentracija kreatinina izražena u  $\mu\text{mol/L}$ , dob su godine starosti, F je faktor ovisan o spolu (žene  $F=0,742$ , muškarci  $F=1$ ), a 1,210 za crnce. Rezultati eGFR su izraženi kao  $\text{mL}/\text{min}/1,73 \text{ m}^2$  (98).

#### **4.7. Protokol praćenja ispitanika**

Protokol praćenja ispitanika uključivao je klinički pregled, mjerenje brahijalnog AIx, mjerenje PWVao, mjerenje SAT, mjerenje TP, mjerenje frekvencije rada srca, kontinuirano 24-satno mjerenje arterijskog tlaka, određivanje laboratorijskih nalaza te evidentiranje razreda antihipertenzivnih lijekova koje ispitanici uzimaju za vrijeme mjerenja AIx i PWVao. Antihipertenzivni lijekovi su bili evidentirani u slijedećim razredima kao: inhibitori angiotenzin konvertirajućeg enzima (ACE inhibitori) i antagonisti A II receptora - AT 1 podskupine (ARB), blokatori kalcijjskih kanala, diuretici, beta blokatori i ostali antihipertenzivi uključivši i vazodilatatore.

Ispitanici su bili pregledani neposredno prije endovaskularne intervencije (unutar 24 sata) i 6 mjeseci nakon endovaskularne intervencije, što je bio i kraj ispitivanja.

Obojeni Doppler (CD) bubrežnih arterija učinjen je svim ispitanicima 6 mjeseci nakon endovaskularne intervencije s ciljem otkrivanja postotka restenoze.



#### 4.8. Statističke metode

Potreban uzorak za ovo ispitivanje je procijenjen na temelju studije Waringa i suradnika iz 2006. godine (99) o učinku terapije salbutamolom i gliceril trinitratom na AIX kod bolesnika s i bez arterijske hipertenzije, koja je pokazala promjene u vrijednostima AIX od 5,8%. Kako se u našem istraživanju očekivala slična promjena vrijednosti AIX i promjena arterijskih tlakova nakon proširivanja sužene bubrežne arterije endovaskularnim zahvatom, na temelju provedenoga statističkoga testa snage dobiven je potreban broj ispitanika koji iznosi 26, a koji je uvećan za 25% zbog rizika isključivanja ispitanika iz studije, što je dovelo do konačnog broja ispitanika. U tijeku istraživanja nije došlo do gubitka ispitanika koji su početno uključeni te je konačan broj ispitanika ostao 31. Podaci su prikazani tablično. Smirnov-Kolmogorovljevim testom je testirana normalna raspodjela podataka te su se u daljnjoj analizi koristili parametrijski testovi i načini prikaza podataka. U analizama kvantitativnih vrijednosti na početku i kraju studije korišten je zavisni t-test, dok su kategorijske varijable analizirane McNemarovim testom. Učinak intervencijskog zahvata na AIX i PWVao (kontroliranih na ST, procijenjenu stopu glomerularne filtracije - eGFR i SF) analiziran je analizom kovarijance za ponavljana mjerenja. Multiplom linearnom regresijom analizirao se učinak endovaskularnog intervencijskog zahvata na AIX i PWVao. Izračunati su Pearsonovi korelacijski koeficijenti između SAT, TP, ST i DT s AIX – kontroliranim na SF i PWVao na početku i na kraju istraživanja. Sve P vrijednosti manje od 0,05 su smatrane značajnima. U statističkoj analizi koristila se kompjuterska podrška IBM SPSS Statistics verzija 19.0.0.1 ([www.spss.com](http://www.spss.com)).

## 5. REZULTATI

### 5.1. Osnovna obilježja ispitanika i endovaskularnih intervencija

Od 31 ispitanika, 15 (48,4%) je bilo muških, a 16 ženskih (51,6%) prosječne životne dobi  $64,3 \pm 10,3$  godine. Hiperkolesterolemija je zabilježena kod 29 (93,5%) ispitanika, 13 (41,9%) ispitanika su bili pušači, a 8 (25,8%) ispitanika je imalo šećernu bolest. Svi ispitanici uključeni u istraživanje su imali aterosklerotsko SBA, ukupno 33 lezije, od toga 29 (87,9%) jednostranih lezija i 4 (12,1%) obostrane lezije. Srednji stupanj SBA izmjeren kod DSA bubrežne angiografije iznosio je  $82,5 \pm 10,7\%$ .

Kliničke karakteristike ispitanika i endovaskularnih intervencija na početku istraživanja su prikazane Tablicama 1. i 2.

Ukupni n=31		N	%
SPOL	Muški	15	48,4%
	Ženski	16	51,6%
HIPERKOLESTEROLEMIJA	Ne	2	6,5%
	Da	29	93,5%
STATINI	Ne	9	29,0%
	Da	22	71,0%
PUŠAČI	Ne	18	58,1%
	Da	13	41,9%
ISHEMIJSKA BOLEST SRCA	Ne	20	64,5%
	Da	11	35,5%
CEREBROVASKULARNA BOLEST	Ne	27	87,1%
	Da	4	12,9%
PERIFERNA ARTERIJSKA BOLEST	Ne	16	51,6%
	Da	15	48,4%
ŠEĆERNA BOLEST	Ne	23	74,2%
	Da	8	25,8%

Tablica 1. Osnovni demografski podaci ispitanika na početku istraživanja

<b>Ukupni n=31</b>	<b>Aritmetička sredina</b>	<b>SD</b>
DOB (godine)	64,3	10,3
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	27,4	3,0
UKUPNI KOLESTEROL (mmol/l)	5,6	1,2
KREATININ SERUMSKI (μmol/L)	109,6	25,6
eGFR (MDRD) mL/min/1.73m <sup>2</sup>	58,5	18,6
Na serumski	139,7	2,6
K serumski	4,0	0,4
Ca serumski	2,3	0,1
P serumski	1,1	0,1
CRP	6,3	13,5

Tablica 2. Osnovni klinički i laboratorijski pokazatelji ispitanika

#### LEGENDA

BMI – indeks tjelesne mase

eGFR – procijenjena stopa glomerularne filtracije

Na - natrij

K - kalij

Ca - kalcij

P - fosfor

CRP – C reaktivni protein

Anatomske karakteristike lezija i karakteristike endovaskularnih intervencija na bubrežnim arterijama prikazane su u Tablici 3. Tehnički i proceduralni uspjeh endovaskularne bubrežne intervencije u odnosu na broj liječenih lezija bio je potpun: 33 (100%). Klinički uspjeh zabilježen je u 29 (93,5%) ispitanika, a u dva ispitanika (6,4%) je zabilježena komplikacija formiranja pseudoaneurizme na mjestu arterijske punkcije što se je bio klinički neuspjeh. Nije bilo zabilježenih in-stent restenoza bubrežnih arterija u periodu 6 mjeseci nakon postavljanja stenta u bubrežnu arteriju.

	<b>Broj ispitanika n=31 Broj lezija (suženih bubrežnih arterija) n=33</b>
Aterosklerotsko suženje bubrežne arterije: n (%)	33 (100,0%)
Jednostrano suženje: n (%)	29 (87,9%)
Obostrano suženje: n (%)	4 (12,1%)
Stupanj suženja: X ± SD (%)	82,5 ± 10,7
Dužina stenotskih lezija: X ± SD (mm)	11,5 ± 3,9
Tehnički i proceduralni uspjeh: n (%)	33 (100,0%)
Klinički uspjeh: n (%)	29 (93,5%)
In-stent restenoza: n (%)	0 (0%)

Tablica 3. Anatomske karakteristike lezija i karakteristike endovaskularnih intervencija

## 5.2. Rezultati mjerenja arterijskog tlaka i antihipertenzivnog liječenja

Utvrđen je značajan pad sistoličkog i dijastoličkog arterijskog tlaka 6 mjeseci nakon provedene endovaskularne intervencije, kao što je prikazano u Tablici 4. Pored statističke značajnosti, taj pad vrijednosti arterijskog tlaka ima i kliničku značajnost jer je sistolički tlak pao za više od 20 mmHg, dok je dijastolički tlak pao za više od 14 mmHg.

	Aritmetička sredina	SD	Razlika prije i 6 mjeseci nakon intervencije (mmHg)*	P
ST prije intervencije (mmHg)	178,7	20,3		
ST 6 mjeseci nakon intervencije (mmHg)	154,3	16,4	-24,4 ± 18,1	<0,001
DT prije intervencije (mmHg)	99,5	13,1		
DT 6 mjeseci nakon intervencije (mmHg)	84,7	9,2	-14,7 ± 12,6	<0,001

zavisni t-test; \*Aritmetička sredina ± SD

Tablica 4. Vrijednosti arterijskog tlaka prije endovaskularne intervencije i 6 mjeseci nakon intervencije:

### LEGENDA

ST – sistolički tlak

DT – dijastolički tlak

U periodu šest mjeseci nakon intervencije došlo je do značajnog pada broja primijenjenih antihipertenzivnih lijekova, a evidentirana je i primjena manje razreda antihipertenzivnih lijekova, kao što je prikazano u Tablicama 5a i 5b. Prije endovaskularne intervencije u 21 ispitanika bila su potrebna  $\geq 4$  antihipertenzivna lijeka u usporedbi s 8 ispitanika kojima su bila potrebna 4 antihipertenzivna lijeka 6 mjeseci nakon intervencije. Primjena ACE inhibitora i ARB se povećala 6 mjeseci nakon intervencije, a učestalost primjene Ca blokatora, beta-blokatora i ostalih antihipertenziva, uključivši vazodilatatore, se smanjila.

N ispitanika = 31		N	%	P
Antihipertenzivni lijekovi prije intervencije (ukupan broj)	2	4	12,90%	0,005
	3	6	19,40%	
	4	12	38,70%	
	5	6	19,40%	
	6	3	9,70%	
Antihipertenzivni lijekovi 6 mjeseci nakon intervencije (ukupan broj)	2	10	32,30%	
	3	13	41,90%	
	4	8	25,80%	

	N	Min	Max	Aritmetička sredina	SD	P
Broj antihipertenzivnih lijekova prije intervencije	31	2	6	3,94	1,15	<0,001
Broj antihipertenzivnih lijekova 6 mjeseci nakon intervencije	31	2	4	2,94	0,77	

McNemarov test

Tablica 5a. Podaci o broju primijenjenih antihipertenzivnih lijekova prije endovaskularne intervencije i 6 mjeseci nakon intervencije.

<b>N ispitanika = 31</b>		<b>N</b>	<b>%</b>	<b>P</b>
ACE inhibitori i ARB prije intervencije	Ne	23	74,2%	<0,001
	Da	8	25,8%	
ACE inhibitori i ARB 6 mjeseci nakon intervencije	Ne	0	0,0%	
	Da	31	100,0%	
Diuretici prije intervencije	Ne	0	0,0%	0,980
	Da	31	100,0%	
Diuretici 6 mjeseci nakon intervencije	Ne	1	3,2%	
	Da	30	96,8%	
Ca blokatori prije intervencije	Ne	5	16,1%	<0,001
	Da	26	83,9%	
Ca blokatori 6 mjeseci nakon intervencije	Ne	21	67,7%	
	Da	10	32,3%	
beta-blokatori prije intervencije	Ne	7	22,6%	<0,001
	Da	24	77,4%	
beta-blokatori 6 mjeseci nakon intervencije	Ne	22	71,0%	
	Da	9	29,0%	
Ostali antihipertenzivi uključivši vazodilatatore prije intervencije	Ne	4	12,9%	<0,001
	Da	27	87,1%	
Ostali antihipertenzivi uključivši vazodilatatore 6 mjeseci nakon intervencije	Ne	19	61,3%	
	Da	12	38,7%	

McNemarov test

Tablica 5b. Podaci o razredima antihipertenzivnih lijekova primijenjenih prije endovaskularne intervencije i 6 mjeseci nakon intervencije.

### 5.3. Rezultati hemodinamskih mjerenja

Razlike u vrijednostima AIx, PWVao, SF, SAT i TP prije endovaskularne intervencije i 6 mjeseci nakon endovaskularne intervencije prikazane su u Tablici 6. U svim parametrima, osim kod frekvencije rada srca (SF), došlo je do značajnog pada vrijednosti 6 mjeseci nakon endovaskularne intervencije.

	Aritmetička sredina	SD	Razlika prije i 6 mjeseci nakon intervencije*	P
AIx PRIJE	13,4	24,6	-12,3 ± 12,2	<0,001
AIx 6 MJ NAKON	1,1	26,1		
PWVao PRIJE	13,7	2,6	-1,1 ± 2,0	0,005
PWVao 6 MJ NAKON	12,6	2,6		
SF PRIJE	74,7	9,2	-2,7 ± 11,0	0,176
SF 6 MJ NAKON	71,9	7,5		
SAT PRIJE	125,5	14,5	-17,9 ± 13,3	<0,001
SAT 6 MJ NAKON	107,7	10,4		
TP PRIJE	79,2	13,8	-9,6 ± 12,8	<0,001
TP 6 MJ NAKON	69,6	13,4		

zavisni t-test; \*Aritmetička sredina ± SD

Tablica 6. Usporedba AIx, PWVao, SF, SAT i TP prije i 6 mjeseci nakon endovaskularne intervencije u ispitanika s aterosklerotskim SBA

#### LEGENDA

AIx – augmentacijski indeks brahijalni

PWVao – aortna brzina pulsnog vala

SF – frekvencija rada srca

SAT - srednji arterijski tlak

TP – tlak pulsa



#### 5.4. Rezultati laboratorijskih mjerenja i bubrežne funkcije

	Aritmetička sredina	SD	Razlika prije i 6 mjeseci nakon intervencije	P
NATRIJ mmol/L prije	139,68	2,63		
NATRIJ mmol/L 6 mj nakon	139,42	1,91	0,3	0,555
KALIJ mmol/L prije	4,03	0,4		
KALIJ mmol/L 6 mj nakon	4,08	0,29	0,0	0,443
UREA mmol/L prije	7,23	2,18		
UREA mmol/L 6 mj nakon	7,52	1,7	-0,3	0,293
KALCIJ mmol/L prije	2,33	0,15		
KALCIJ mmol/L 6 mj nakon	2,33	0,12	0,0	0,953
FOSFOR mmol/L prije	1,07	0,14		
FOSFOR mmol/L 6 mj nakon	1,09	0,12	0,0	0,196
KREATININ $\mu$ mol/L prije	109,58	25,61		
KREATININ $\mu$ mol/L 6 mj nakon	109,45	21,91	0,1	0,964
KREATININ (dU) prije	17,49	12,37		
KREATININ (dU) 6 mj nakon	19,68	15,12	-2,2	0,407
KLIRENS KREATININA KORIGIRANI mL/min/1.73m <sup>2</sup> prije	63,89	21,51		
KLIRENS KREATININA KORIGIRANI mL/min/1.73m <sup>2</sup> 6 mj nakon	65,09	17,48	-1,2	0,712
eGFR (MDRD) mL/min/1.73m <sup>2</sup> prije	58,45	18,6		
eGFR (MDRD) mL/min/1.73m <sup>2</sup> 6 mj nakon	57,35	13,67	1,1	0,625

Tablica 7. Laboratorijski podaci i bubrežna funkcija prije endovaskularne intervencije i 6 mjeseci nakon intervencije

Razlike laboratorijskih podataka i razlike u bubrežnoj funkciji prije endovaskularne intervencije i 6 mjeseci nakon intervencije prikazane su u Tablici 7. Nisu zabilježene značajne razlike u izmjerenim vrijednostima ni u jednom ispitivanom parametru pa se može utvrditi da proširivanje aterosklerotski sužene bubrežne arterije endovaskularnom intervencijom nije utjecalo na promatrane parametre, kao ni na pokazatelje globalne bubrežne funkcije.

### 5.5. Rezultati usporedbi hemodinamskih i kliničkih parametara

U tablica 8. prikazan je učinak intervencijskog zahvata na značajan pad PWVao kontroliran na ST, eGFR i SF.

PWVao	Aritmetička sredina	Prosječna razlika	95% CI	
			Donji	Gornji
Prije	13,7		12,7	14,6
6 mjeseci nakon	12,6	-1,1	11,6	13,5

a. Kontrolirano na varijable kovarijance: ST prije intervencije = 178,65, eGFR (MDRD) mL/min/1.73m<sup>2</sup> prije intervencije = 58,45, SF prije intervencije = 74,68.

	Vrijednost	F	Hipoteza df	Greška df	P
Wilks' lambda	0,7	11,7	1,0	29,0	0,002

Tablica 8. Učinak endovaskularnoga intervencijskog zahvata na PWVao (kontroliran na ST, eGFR i SF): zavisna ANCOVA

U tablica 9. prikazan je učinak intervencijskog zahvata na značajan pad AIx kontroliran na ST, eGFR i SF.

AIx	Aritmetička sredina	Prosječna razlika	95% CI	
			Donji	Gornji
Prije	13,4	-12,3	6,5	20,4
6 mjeseci nakon	1,1		-7,2	9,4

a. Kontrolirano na varijable kovarijance: ST prije intervencije = 178,65, eGFR (MDRD) mL/min/1.73m<sup>2</sup> prije intervencije = 58,45, SF prije intervencije = 74,68.

	Vrijednost	F	Hipoteza df	Greška df	P
Wilks' lambda	0,5	30,5	1	27	<0,001

Tablica 9. Učinak endovaskularnoga intervencijskog zahvata na AIx (kontroliran na ST, eGFR i SF): zavisna ANCOVA

Linearni regresijski model prikazan u Tablici 10. objašnjava 52,5% varijance. Iz modela se kao značajni prediktor AIx na početku istraživanja izdvaja frekvencija rada srca:  $\beta$  koeficijent je -0,60,  $P=0,001$ . Veća SF prije intervencije smanjuje vrijednosti AIx kontroliranog na ostale varijable u modelu prije intervencije.

AIx prije intervencije	Standardizirani koeficijenti	t	P	95,0% CI	
	Beta			Donji	Gornji
Ženski spol	0,18	1,10	0,280	-7,49	24,75
Dob (godine)	0,04	0,25	0,804	-0,74	0,94
SF prije	-0,60	-3,62	0,001	-2,53	-0,69
SAT prije	0,08	0,48	0,637	-0,42	0,68
AH lijekovi prije	-0,15	-1,03	0,312	-9,88	3,29
PAB	-0,12	-0,83	0,413	-20,72	8,80

Tablica 10. Multipla linearna regresijska analiza s AIx kao zavisnom varijablom (prije endovaskularne intervencije)

#### LEGENDA

SF – frekvencija rada srca

SAT – srednji arterijski tlak

AH lijekovi – antihipertenzivni lijekovi

PAB – periferna arterijska bolest

Linearni regresijski model objašnjava 38,1% varijance. Iz modela se kao značajni prediktor PWVao na početku istraživanja izdvaja korištenje AH lijekova:  $\beta$  koeficijent je -0,56,  $P=0,003$ . Primjena više različitih razreda antihipertenziva značajno smanjuje vrijednosti PWVao kontrolirane na ostale varijable u modelu prije intervencije.

PWVao prije intervencije	Standardizirani koeficijenti	t	P	95,0% CI	
	Beta			Donji	Gornji
Ženski spol	0,12	0,67	0,507	-1,31	2,57
Dob (godine)	0,40	2,05	0,051	0,00	0,20
SF prije	0,11	0,60	0,554	-0,08	0,14
SAT prije	0,15	0,81	0,428	-0,04	0,09
AH lijekovi prije	-0,56	-3,30	0,003	-2,06	-0,47
PAB	0,02	0,15	0,885	-1,65	1,90

Tablica 11. Multipla linearna regresijska analiza s PWVao kao zavisnom varijablom (prije endovaskularne intervencije)

#### LEGENDA

SF – frekvencija rada srca

SAT – srednji arterijski tlak

AH lijekovi – antihipertenzivni lijekovi

PAB – periferna arterijska bolest

Linearni regresijski model prikazan u Tablici 12. objašnjava 31% varijance. Iz modela se kao značajni prediktor AIx 6 mjeseci nakon intervencije izdvaja frekvencija srca:  $\beta$  koeficijent je -0,43,  $P=0,039$ . Veća SF smanjuje vrijednosti AIx kontroliranog na ostale varijable u modelu 6 mjeseci nakon intervencije.

AIx 6 mj. nakon	Standardizirani koeficijenti	t	P	95,0% CI	
	Beta			Donji	Gornji
Ženski spol	0,17	0,96	0,348	-9,95	27,15
Dob (godine)	0,18	0,94	0,358	-0,54	1,43
SF 6 mj nakon	-0,43	-2,19	0,039	-2,89	-0,08
SAT 6 mj nakon	0,18	0,98	0,335	-0,49	1,39
AH lijekovi 6 mj nakon	-0,23	-1,31	0,201	-19,98	4,44
PAB	-0,37	-1,97	0,061	-38,41	0,93

Tablica 12. Multipla linearna regresijska analiza s AIx kao zavisnom varijablom (6 mjeseci nakon endovaskularne intervencije)

#### LEGENDA

SF – frekvencija rada srca

SAT – srednji arterijski tlak

AH lijekovi – antihipertenzivni lijekovi

PAB – periferna arterijska bolest

Linearni regresijski model prikazan u Tablici 13. objašnjava 21% varijance. Iz modela se kao značajni prediktor PWVao 6 mjeseci nakon intervencije izdvaja starija dob:  $\beta$  koeficijent je -0,42,  $P=0,042$ . Starija dob značajno povećava vrijednosti PWVao kontrolirane na ostale varijable u modelu 6 mjeseci nakon intervencije.

PWVao 6 mj. nakon	Standardizirani koeficijenti	t	P	95,0% CI	
	Beta			Donji	Gornji
Ženski spol	0,05	0,25	0,803	-1,72	2,21
Dob (godine)	0,42	2,10	0,046	0,00	0,21
SF 6 mj nakon	0,02	0,10	0,919	-0,14	0,16
SAT 6 mj nakon	0,06	0,29	0,778	-0,09	0,11
AH lijekovi 6 mj nakon	-0,25	-1,33	0,196	-2,13	0,46
PAB	-0,07	-0,36	0,719	-2,45	1,72

Tablica 13. Multipla linearna regresijska analiza s PWVao kao zavisnom varijablom (6 mjeseci nakon endovaskularne intervencije)

#### LEGENDA

SF – frekvencija rada srca

SAT – srednji arterijski tlak

AH lijekovi – antihipertenzivni lijekovi

PAB – periferna arterijska bolest



Učinak intervencijskog zahvata na PWVao kontrolirane na pojedine kliničke parametre prikazane u Tablici 14. ne pokazuje značajnu predikciju.

		Standardizirani koeficijenti Beta	t	P	95,0% CI	
					Donji	Gornji
PWVao prije intervencije	eGFR (MDRD) prije intervencije	0,31	1,70	0,100	-0,01	0,10
	ST prije intervencije	-0,35	-1,26	0,217	-0,12	0,03
	DT prije intervencije	0,26	0,93	0,362	-0,06	0,16
	SF prije intervencije	-0,20	-1,07	0,297	-0,16	0,05
PWVao 6 mj nakon intervencije	eGFR (MDRD) 6 mj. nakon	-0,15	-0,68	0,503	-0,12	0,06
	ST 6 mj. nakon	0,07	0,27	0,790	-0,07	0,09
	DT 6 mj. nakon	0,05	0,20	0,841	-0,14	0,17
	SF 6 mj. nakon	-0,03	-0,13	0,896	-0,15	0,13

Tablica 14. Učinak endovaskularnoga intervencijskog zahvata na PWVao – kontrolirano na pojedine kliničke varijable

#### LEGENDA

eGFR (MDRD) – procijenjena stopa glomerularne filtracije

ST – sistolički arterijski tlak

DT – dijastolički arterijski tlak

SF – frekvencija rada srca

Iz modela se kao značajni prediktor AIX na početku izdvaja frekvencija rada srca:  $\beta$  koeficijent je -0,73,  $P < 0,001$ . Veća SF prije intervencije smanjuje vrijednosti AIX prije intervencije.

		Standardizirani koeficijenti	t	P	95,0% CI	
		Beta			Donji	Gornji
AIX prije intervencije	eGFR (MDRD) prije intervencije	0,05	0,36	0,725	-0,32	0,45
	ST prije intervencije	-0,19	-0,89	0,384	-0,75	0,30
	DT prije intervencije	0,29	1,35	0,189	-0,28	1,36
	SF prije intervencije	-0,73	-5,11	<0,001	-2,74	-1,17
AIX 6 mj nakon intervencije	eGFR (MDRD) 6 mj. nakon	0,06	0,30	0,768	-0,69	0,92
	ST 6 mj. nakon	0,38	1,70	0,101	-0,13	1,34
	DT 6 mj. nakon	-0,18	-0,73	0,471	-1,96	0,93
	SF 6 mj. nakon	-0,30	-1,59	0,124	-2,36	0,30

Tablica 15. Učinak endovaskularnoga intervencijskog zahvata na AIX – kontrolirano na pojedine kliničke varijable

#### LEGENDA

eGFR (MDRD) – procijenjena stopa glomerularne filtracije

ST – sistolički arterijski tlak

DT – dijastolički arterijski tlak

SF – frekvencija rada srca

Nema značajnih individualnih korelacija između SAT, TP, ST i DT te AIx i PWVao prije, odnosno 6 mjeseci nakon intervencije kako je pokazano u Tablicama 16. i 17.

			AIx kontroliran SF intervencije	– za prije intervencije	PWVao prije intervencije
SAT intervencije	prije	Korelacijski koeficijent r	0,026		-0,063
		P	0,889		0,735
		N	31		31
TP prije intervencije		Korelacijski koeficijent r	-0,043		-0,161
		P	0,818		0,386
		N	31		31
ST prije intervencije		Korelacijski koeficijent r	-0,004		-0,122
		P	0,983		0,515
		N	31		31
DT prije intervencije		Korelacijski koeficijent r	0,039		-0,018
		P	0,834		0,922
		N	31		31

Tablica 16. Korelacije SAT, TP, ST i DT s AIx – kontroliranim na SF i PWVao na početku istraživanja: Pearsonov koeficijent korelacije

			AIx kontroliran SF 6 mj nakon	– za 6 mj nakon	PWVao 6 mj nakon intervencije
SAT 6 mjeseci intervencije	nakon	Korelacijski koeficijent r	0,136		0,060
		P	0,466		0,748
		N	31		31
TP 6 mjeseci intervencije	nakon	Korelacijski koeficijent r	0,280		0,089
		P	0,128		0,632
		N	31		31
ST 6 mjeseci intervencije	nakon	Korelacijski koeficijent r	0,235		0,086
		P	0,203		0,645
		N	31		31
DT 6 mjeseci intervencije	nakon	Korelacijski koeficijent r	0,012		0,024
		P	0,947		0,900
		N	31		31

Tablica 17. Korelacije SAT, TP, ST i DT s AIx – kontroliranim na SF i PWVao na kraju istraživanja: Pearsonov koeficijent korelacije

Utjecaj razreda antihipertenziva primijenjenih prije intervencije na AIX-kontroliran za SF 6 mjeseci nakon intervencije ne pokazuje značajne predikcije. Primjena diuretika na početku istraživanja je bila evidentirana u svih ispitanika i kao konstantna vrijednost nije uzeta u regresijskoj analizi.

AIX – kontroliran za SF 6 mj. nakon intervencije	Standardizirani koeficijenti	t	P	95,0% CI	
	Beta			Donji	Gornji
ACE inhibitori i ARB prije intervencije	0,08	0,40	0,695	-0,28	0,41
Ca blokatori prije intervencije	-0,17	-0,81	0,423	-0,59	0,25
Beta blokatori prije intervencije	-0,17	-0,91	0,373	-0,49	0,19
Ostali antihipertenzivi uključivši vazodilatatore	-0,06	-0,31	0,756	-0,52	0,39

Tablica 18. Utjecaj razreda antihipertenziva primijenjenih prije endovaskularne intervencije na AIX-kontroliran za SF 6 mjeseci nakon intervencije:

Utjecaj razreda antihipertenziva primijenjenih u periodu 6 mjeseci nakon intervencije na AIx-kontroliran za SF pokazuje da je samo korištenje beta-blokatora nakon intervencije značajno smanjivalo AIx kontroliran na SF. U periodu 6 mjeseci nakon intervencije ACE inhibitori i ARB bili su primijenjeni u svih ispitanika i kao konstantna vrijednost nije uzeta u regresijskoj analizi.

AIx – kontroliran za SF 6 mj. nakon intervencije	Standardizirani koeficijenti	t	P	95,0% CI	
	Beta			Donji	Gornji
Diuretici 6 mj. nakon	0,08	0,46	0,65	-0,58	0,91
Ca blokatori 6 mj. nakon	-0,33	-1,84	0,08	-0,54	0,03
Beta blokatori 6 mj. nakon	-0,47	-2,73	0,01	-0,66	-0,09
Ostali antihipertenzivi uključivši vazodilatatore 6 mj. nakon	0,17	0,99	0,33	-0,14	0,39

Tablica 19. Utjecaj razreda antihipertenziva primijenjenih nakon endovaskularne intervencije na AIx-kontroliran za SF 6 mjeseci nakon intervencije

## 6. RASPRAVA

U ovom istraživanju pokazali smo da kod ispitanika s hemodinamski značajnim aterosklerotskim suženjem bubrežne arterije (SBA) od 60% ili više proširivanje bubrežne arterije endovaskularnom intervencijom uz primjenu antihipertenzivnih lijekova 6 mjeseci nakon zahvata dovodi do značajnog pada vrijednosti AIX i PWVao, koji su pokazatelji aortne krutosti i dokazani nezavisni čimbenici kardiovaskularnog rizika. Dodatno smo utvrdili da endovaskularna intervencija s postavljanjem stenta u bubrežnu arteriju poboljšava kontrolu arterijskog tlaka te smanjuje srednju vrijednost broja i razreda antihipertenzivnih lijekova koji se primjenjuju. Endovaskularna intervencija nije prouzročila značajniju promjenu bubrežne funkcije (P vrijednost za serumski kreatinin i eGFR nije bila statistički značajna).

Aterosklerotsko SBA obično odražava težinu i proširenost ateroskleroze u tijelu te je povezano s oštećenjem ciljnih organa (58, 100). U posljednjem desetljeću znatno se poboljšala neinvazivna radiološka dijagnostika aterosklerotske bolesti, uključujući i aterosklerotsko SBA. S druge strane, dijagnosticiranje RVH je i nadalje vrlo teško jer su se različiti dijagnostički testovi, razvijeni za funkcionalna mjerenja aktivacije RAAS kao dijagnostičkog znaka RVH, uglavnom pokazali neuspješni zbog širokog preklapanja s drugim uzrocima arterijske hipertenzije i promijenjivih uvjeta pri ispitivanju (101). Temeljem provedenih brojnih studija još uvijek nema jasnih dokaza koji je oblik liječenja najbolji za aterosklerotsko SBA i RVH. U publiciranim randomiziranim, kao i u multicentričnim studijama, pokazane su u nekih ispitanika značajne koristi nakon endovaskularne revaskularizacije SBA, dok je u drugih ispitanika došlo do daljnjeg pogoršanja funkcije bubrega i značajnog pobola (79, 90, 97, 102-107). Povećanje broja dijagnosticiranih aterosklerotskih SBA dovelo je do povećanja broja endovaskularnih postupaka s ciljem poboljšanja perfuzije bubrega, uz pretpostavku da će uspostava boljeg protoka krvi kroz bubreg poboljšati kontrolu arterijskog tlaka i bubrežnu funkciju (108), međutim takva hipoteza nije dokazana (109-111). Zato je ostalo nerazriješeno treba li izvoditi endovaskularnu intervenciju kod aterosklerotskoga SBA i koji bi bolesnici imali najveću

korist. U odnosu na randomizirane kontrolirane studije STAR, ASTRAL i CORAL (88, 90, 97) rezultati u našem ispitivanju su izvrsni, odnosno bitno bolji.

U više studija se analiziralo i različite prediktore učinkovitosti endovaskularne intervencije kao što su vrijednost perifernog arterijskog tlaka prije intervencije, bubrežna funkcija prije intervencije, reninska aktivnost u plazmi, stupanj suženja bubrežne arterije, indeks otpora u bubregu (RI) izmjeren CD-om i vrijednosti moždanog natriuretskog peptida (engl. *brain natriuretic peptide - BNP*) (94, 112-114). Arterijska i aortna krutost su dobro utvrđeni prediktori kardiovaskularnog pobola i smrtnosti u nekoliko podgrupa bolesnika (115) i to u onih koji boluju od arterijske hipertenzije (116), šećerne bolesti (117), zatajenja bubrega (118), bolesti koronarnih arterija (119) i u općoj populaciji (120). Krutost aorte i arterija se može mijenjati uporabom lijekova i nefarmakoloških mjera npr. restrikcijom unosa soli, hranom bogatom flavonoidima, smanjenjem psihičkog stresa, ACE inhibitorima i statinima (121, 122). Zbog toga smo u našem ispitivanju odlučili uz uobičajene i preporučene pokazatelje ishoda endovaskularne intervencije kod aterosklerotskoga SBA (123) pratiti AIx i PWVao koji su pokazatelji aortne krutosti. Prema dostupnim podacima naše ispitivanje je prvo u kojem se kao cilj praćenja učinka endovaskularne intervencije kod aterosklerotskoga SBA primjenjuju pokazatelji aortne krutosti.

Raspodjela bolesnika u našem ispitivanju prema spolu je očekivana za populaciju. Studije slične našoj imale su udio muškaraca u rasponu od 58,6% do 67% (79, 88, 90, 124). Tako je studija CORAL imala sličan udio muškaraca kao u našem ispitivanju pa je u skupini ispitanika koja je liječena postavljanjem stenta i lijekovima bilo 51%, a u skupini koja je liječena samo lijekovima 48,9% muškaraca (97). Zanimljivo je da se u analizi pet velikih multicentričnih studija također izvještava od predominaciji žena, kao i u našem ispitivanju, s udjelom muškaraca od 40% (95). Kriteriji za uključivanje ispitanika u naše istraživanje su najbliži kriterijima odabira ispitanika u RADAR studiji (engl. "*A randomised, multi-centre, prospective study comparing best medical treatment versus best medical treatment plus renal artery stenting in patients with haemodynamically relevant atherosclerotic renal artery*

*stenosis*"), čiji rezultati još nisu objavljeni (125). Prosječna životna dob naših ispitanika usporediva je s prosječnom životnom dobi ispitanika zabilježenih u drugim velikim studijama endovaskularnoga liječenja aterosklerotskoga SBA, gdje je raspon srednje životne dobi bio od 59 do 72,1 godina (79, 88, 90, 94, 95, 97, 124). Iako je u našem ispitivanju udio ispitanika s hiperkolesterolemijom na početku istraživanja bio iznimno visok, primjena statina međutim nije zabilježena u svih tih ispitanika, što pokazuje da se jedan dio bolesnika ne liječi po preporukama za aterosklerotsko SBA (67). U sličnim studijama hiperkolesterolemija kod ispitanika je zabilježena u rasponu do 64,2% do 89,4% (94, 97, 124). U odnosu na naše ispitivanje primjena statina u ASTRAL studiji zabilježena je na početku istraživanja čak u 96% ispitanika iz revaskularizacijske skupine (90).

Među našim ispitanicima zabilježen je manji udio pušača u odnosu na ASTRAL studiju gdje je bilo 71,3% bivših i sadašnjih pušača (90), STAR studiju sa 72% bivših i sadašnjih pušača u skupni ispitanika kojima je postavljen stent (88) i HERCULES studiju sa zabilježenih 56,9% pušača (94). Sličan udio pušača od 49% imala je ODORI studija (124), a u studiji CORAL (97) zabilježen je udio od samo 28% pušača u skupini ispitanika randomiziranih za postavljanje stenta.

U naših ispitanika također smo zabilježili značajan broj onih koji su uz aterosklerotsko SBA imali i perifernu arterijsku bolest, ishemijsku bolest srca i/ili cerebrovaskularnu bolest, a zabilježeno je nešto manje ispitanika sa šećernom bolesti u odnosu na druge slične studije endovaskularne revaskularizacije aterosklerotskoga SBA, gdje se izvještava o udjelu ovih bolesnika od 30% do 36 % (88, 90, 95, 97, 124).

Tradicionalno liječenje aterosklerotskoga SBA je usmjereno na korekciju tj. proširivanje suženja bubrežne arterije. Nakon što je krajem 70-tih i kroz 80-te godine prošlog stoljeća razvijena metoda PTRa sa ili bez postavljanja stenta (126-128), posljednjih dva desetljeća endovaskularna intervencija je postala vodeća metoda revaskularizacije, postupno zamjenivši kirurški zahvat koji je imao značajan broj velikih komplikacija (129). U početku je metoda imala za cilj kontrolu arterijskog tlaka, a potom u narednom vremenskom periodu su se kao



cilj dodali stabilizacija bubrežne funkcije i prevencija neželjenog kliničkog događaja (107). U naše istraživanje smo uključili samo one ispitanike koji su uz ostale uključne kriterije imali SBA 60% ili više. Za ovakav stupanj suženja bubrežne arterije smo se odlučili jer eksperimentalne studije na životinjama pokazuju kako se tlak perfuzije bubrega ne smanjuje do oko 50%-tnog suženja, a arterijski tlak obično ne raste do suženja od 60% (130). Također aktivacije RAAS uz posljedičnu vazokonstrikciju, otpuštanje aldosterona i retenciju soli se zbiva kod SBA koje iznose 60% ili više, što u konačnici dovodi do povišenog arterijskog tlaka. Ovakvom odabiru stupnja stenozе za uključivanje u ispitivanje pridonijele su i kritike nekih ranijih studija u kojima su se za endovaskularnu intervenciju regrutirali ispitanici s umjerenim i hemodinamski neznčajnim suženjima oko 50% ili manje, a često nisu uvršteni oni bolesnici sa SBA preko 75% i subokluzijama koji su mogli imati najviše koristi od endovaskularnoga postupka (131-134).

Stupanj SBA potvrđen metodom DSA u ovom istraživanju je bio visok i iznosio je prosječno preko 80%. Ovakav stupanj suženja bubrežnih arterija je bio sličan onom u HERCULES studiji, gdje je iznosio 81,3% (94). CORAL studija je imala u skupini ispitanika randomiziranih za postavljanje stenta prosječan stupanj suženja od 72,5% (97). U STAR studiji 65% ispitanika je imalo SBA >70% (88). Nasuprot našoj studiji u ASTRAL studiji čak 40% bolesnika je imalo SBA koje nije bilo hemodinamski značajno (90).

Tehnički i proceduralni uspjeh endovaskularne intervencije u našem istraživanju je bio potpun, što je u skladu s rezultatima sličnih studija (76-78, 135, 136). Ovakav potpuni tehnički uspjeh može se objasniti relativno velikim brojem bubrežnih endovaskularnih dijagnostičkih i intervencijskih postupaka koji se izvode u našem centru i vještinom koju posjeduju intervencijski radiolozi koji su vršili postavljanje stenta ispitanicima u ovom istraživanju. U prilog navedenom treba navesti i primjenu niskoprofilnog i atraumatskog intervencijskog materijala za endovaskularnu revaskularizaciju suženih bubrežnih arterija.

Klinički uspjeh u ovoj studiji definiran je slično kao i u drugim velikim studijama endovaskularnog liječenja aterosklerotskog SBA te je postignut u gotovo svih ispitanika, osim

u dvoje gdje je zabilježena komplikacija formiranja pseudoaneurizme na mjestu arterijske punkcije bedrene arterije, što je uspješno zbrinuto kirurškim zahvatom. Takav je klinički rezultat nešto bolji ili u skladu s većinom do sada objavljenih studija (94, 137-139). Međutim, u odnosu na našu i većinu studija koje izvještavaju o malom i prihvatljivom broju komplikacija, u STAR studiji se izvještava o izrazito visokom broju komplikacija povezanih s endovaskularnim postupkom, što je uključilo i dvije smrti ispitanika u skupini randomiziranoj za postavljanje stenta, a ukupan postotak komplikacija u studiji je bio također izrazito visok te je iznosio 17% (88). U odnosu na tu studiju, HERCULES studija je pokazala izvrsne rezultate sigurnosti endovaskularne intervencije s 30-dnevnim kompozitnim postotkom sigurnosnog ishoda od 1,5% (94). Studija CORAL kao najčešću komplikaciju navodi disekciju arterije koja je zabilježena u 2,5% (11/434) ispitanika kojima je postavljen stent (97). Navedenih komplikacija u našem ispitivanju nismo imali.

Prema kriterijima za otkrivanje restenoze uporabom CD-a u našem ispitivanju nismo imali zabilježenih restenoza u stentu  $\geq 50\%$  kod liječenih bubrežnih arterija u periodu od 6 mjeseci nakon postavljanja stenta. Postotak restenoze nakon uspješnog postavljanja stenta u bubrežnu arteriju prema objavljenoj literaturi varira od 6 do 26%, a uglavnom ovisi o definiciji restenoze, promjeru bubrežne arterije, promjeru ugrađenog stenta, pušenju te vremenskom praćenja ispitanika. (140, 141). Tako Weinberg i suradnici u svojoj analizi više multicentričnih studija izvještavaju o 90%-tnoj devetomjesečnoj prohodnosti stenta (95). Jaff i suradnici u svojoj studiji navode postotak binarne restenoze od 10,5% u 9-mjesečnom kontrolnom intevalu (94). Vjerojatno objašnjenje ovog našeg odličnog rezultata bez otkrivene restenoze u stentu je relativno kratak period praćenja od 6 mjeseci nakon intervencije.

U kontrolnom periodu od 6 mjeseci nakon endovaskularne intervencije registrirali smo statistički i klinički značajan pada vrijednosti ST ( $-24,4 \pm 18,1$  mmHg,  $P < 0,001$ ) i DT ( $-14,7 \pm 12,6$  mmHg,  $P < 0,001$ ). Također smo dokazali da je došlo do značajnog pada broja primijenjenih antihipertenzivnih lijekova ( $P < 0,001$ ). Svi ispitanici u studiji su kroz 6 mjeseci

nakon intervencije primali ACE inhibitore ili ARB što može predstavljati otklon (engl. *bias*). Naši rezultati učinka endovaskularne revaskularizacije aterosklerotskog SBA na arterijski tlak su slični rezultatima nekoliko publiciranih studija pa su tako Jaff i suradnici izvjestili da je u njihovoj studiji 77,5% ispitanika imalo značajno niži ST nakon endovaskularne intervencije. Srednja vrijednost ST prije intervencije je bila  $162 \pm 18$  mmHg, a nakon intervencije iznosila je  $145 \pm 21$  mmHg ( $P < 0,0001$ ). Također je došlo i do nešto manjeg pada vrijednosti DT sa  $78 \pm 12$  mmHg prije intervencije na  $75 \pm 12$  mmHg nakon intervencije ( $P < 0,050$ ). Najveći pad ST nakon intervencije su imali ispitanici koji su prije intervencije imali  $ST > 180$  mmHg. Za razliku od naše studije, u kontrolnom intervalu ispitanici ove studije nisu uzimali manji broj antihipertenzivnih lijekova u odnosu na period prije intervencije, a nakon intervencije 76% ispitanika je primalo ACE inhibitore ili ARB, što je nešto manje u odnosu na naše rezultate, dok je 60% ispitanika primalo diuretike (94). Već spomenuta analiza Weinberga i suradnika odgovor arterijskog tlaka definirala je kao pad  $ST > 10$  mmHg. Od 901 pacijenta, potpune informacije bile su dostupne za 527 ispitanika. Od tog broja 504/527 (96%) je imalo  $ST \geq 140$  mmHg ili  $DT \geq 90$  mmHg na početku. U odnosu na početno stanje, u kontrolnom periodu ST ( $164 \pm 21$  mmHg nasuprot  $146 \pm 22$  mmHg,  $P < 0,0001$ ) i DT ( $79 \pm 13$  mmHg nasuprot  $76 \pm 12$  mmHg,  $P < 0,0001$ ) su značajno pali. U univarijatnoj analizi, početni  $ST > 150$  mmHg (OR=4.09, CI=2,74-6,12,  $P < 0,0001$ ) je bio pozitivno povezan s odgovorom arterijskog tlaka na revaskularizaciju bubrežne arterije stentom. U multivarijatnoj analizi početni ST ostao je povezan s pozitivnim odgovorom arterijskog tlaka (OR=1.76, CI=1,53-2,03,  $P < 0,0001$ ) (95). Prajapati i suradnici u svom istraživanju provednom na 86 ispitanika, koji su podvrgnuti PTRRA ili postavljanju stenta zbog aterosklerotskoga SBA, registrirali su značajan pad vrijednosti ST i DT mjesec dana nakon provedenog postupka. Sistolički arterijski tlak prije zahvata je bio  $170,15 \pm 20,10$  mmHg, a nakon zahvata  $146,60 \pm 17,32$  mmHg, dok je DT prije zahvata bio  $98,38 \pm 10,55$  mmHg, odnosno nakon zahvata  $89,88 \pm 9,22$  mmHg ( $P=0,0000$ ). Pad vrijednosti ST i DT je bio konstantan tijekom perioda praćenja, a bio je registriran i 6 mjeseci nakon zahvata kada je ST iznosio  $144,23 \pm 18,19$  mmHg, dok je DT

bio  $88,26 \pm 9,79$  mmHg ( $P=0,0000$ ). Srednji broj primijenjenih antihipertenzivnih lijekova na početku bio je  $3,07 \pm 0,69$ . Nakon 1-mjesečnog praćenja broj lijekova je smanjen na  $2,37 \pm 0,84$ , a nakon 6 mjeseci na  $2,25 \pm 0,94$ . Postojalo je statistički značajno smanjenje prosječnog broja primijenjenih antihipertenzivnih lijekova ( $P<0,0001$ ), kao i u našoj studiji (107). S druge strane, Cooper i suradnici u CORAL studiji izvjestili su da su na početku ispitanici uzimali prosječno  $2,1 \pm 1,6$  antihipertenzivna lijeka. Na kraju studije, broj primijenjenih antihipertenzivnih lijekova se povećao u obje skupine ispitanika, onih liječenih postavljanjem stenta te onih liječenih samo lijekovima, ali nije bilo značajne razlike između te dvije skupine ( $3,3 \pm 1,5$  i  $3,5 \pm 1,4$  lijekova,  $P=0,240$ ). Vrijednost ST ispitanika u studiji je pala u obje skupine, u skupini liječenoj samo lijekovima ( $15,6 \pm 25,8$  mmHg) i u skupini liječenih stentom ( $16,6 \pm 21,2$  mmHg). U longitudinalnoj analizi, ST je bio nešto niži u skupini ispitanika liječenih endovaskularnom intervencijom u odnosu na skupinu liječenih samo lijekovima ( $-2.3$  mmHg, 95% CI,  $P=0,030$ ), a razlika je bila prisutna tijekom cijelog perioda praćenja (97).

Prediktivna vrijednost aortne i arterijske krutosti za kardiovaskularne bolesti i pobol je dobro poznata, međutim još nema objavljenih podataka o aortnoj i arterijskoj krutosti za bolesnike s aterosklerotskim SBA. Također u dostupnoj literaturi nismo pronašli objavljene podatke za vrijednost AIx i PWVao kod aterosklerotskog SBA i RVH. Od 2007. godine Europsko društvo za hipertenziju u svojim smjernicama preporučuje mjerenje krutosti aorte i arterija u bolesnika s arterijskom hipertenzijom, sugerirajući PWVao preko 12 m/s kao onu brzinu kod koje se procjenjuje subkliničko oštećenje ciljnih organa (142).

Danas postoji više uređaja za neinvazivno mjerenje aortne krutost koji su komercijalno dostupni, a u našem ispitivanju koristili smo relativno nedavno razvijeni uređaj Arteriograph koji za mjerenje aortne krutosti koristi tehniku oscilometrije (143, 144). Postoji više studija koje opisuju i uspoređuju mjerenja AIx i PWVao različitim neinvazivnim tehnikama snimanja. Te studije pokazuju da su mjerenja oscilometrijskom metodom odgovarajuća mjerenjima konvencionalnim metodama tonometrije i piezo-elektroničke tehnike (145).

Međutim u kliničkoj praksi se proporuča vršiti mjerenja kod istog bolesnika jednom metodom, odnosno istim uređajem kako bi se izbjegle razlike u rezultatima naročito kod kontrolnih mjerenja (146-150).

U našem ispitivanju prosječna vrijednost AIx prije intervencije iznosila je  $13,4 \pm 24,6\%$ . Prosječna vrijednost PWVao prije intervencije iznosila je  $13,7 \pm 2,6$  m/s, što za oba parametra predstavlja patološke vrijednosti temeljem mjerenja uređajem Arteriograph.

Studija Ikonomidisa i suradnika provedena je kod 416 bolesnika (životna dob  $58 \pm 14$  godina) s bolesti koronarnih arterija (n=63), šećernom bolesti (n=65), arterijskom hipertenzijom (n=50), upalnim bolestima (n=101, 60 reumatoidni artritis i 41 psorijaza), aneurizmom abdominalne aorte (AAA, n=93) i 44 zdravih kontrola, a mjerenja i usporedbe PWVao provedena su uređajima Complior i Arteriograph. Vrijednosti PWVao mjerene uređajem Arteriograph, koji je korišten i u našoj studiji, bile su kod svih tih patoloških stanja prosječno niže u odnosu na naše ispitanike koji su imali aterosklerotsko SBA, i to za AAA ( $11,92 \pm 2,67$  m/s), bolest koronarnih arterija ( $10,09 \pm 2,60$  m/s), arterijsku hipertenziju ( $10,04 \pm 2,33$  m/s), upalne bolesti ( $10,18 \pm 3,14$  m/s) i šećernu bolest ( $9,10 \pm 2,0$ ) (150).

Najveći znanstveni doprinos ovog istraživanja predstavlja statistički značajni pad vrijednosti AIx ( $-12,3 \pm 12,2\%$ ;  $P < 0,001$ ) i pad vrijednosti PWVao ( $-1,1 \pm 2,0$  m/s;  $P = 0,005$ ) u kontrolnom periodu od 6 mjeseci nakon endovaskularne intervencije te dokaz pozitivne povezanosti intervencijskog zahvata sa statistički značajnim padom AIx (prosječna razlika -12,3%, raspon od -7,2% do 9,4%; CI 95%, Wilks' lambda 0,5,  $P < 0,001$ ) i PWVao (prosječna razlika -1,1 m/s, raspon od 11,6 m/s do 13,5 m/s; CI 95%, Wilks' lambda 0,7,  $P = 0,002$ ) koji su bili kontrolirani na pristranost za ST, eGFR i SF.

Prosječna vrijednost AIx 6 mjeseci nakon intervencije iznosila je  $1,1 \pm 26,1\%$ , što pokazuje da je ovo smanjenje vrijednosti imalo i klinički značaj. Važnost promjene vrijednosti AIx u bolesnika s kroničnom bolešću bubrega i onih koji su tzv. predijalizni bolesnici je poznata od ranije i to tako da porast AIx od 10% povećava omjer rizika za sveukupnu smrtnost 1,51 i kardiovaskularnu smrtnost 1,48 (118, 151). Možemo pretpostaviti da je ovakav pad

vrijednosti AIx poslije endovaskularne revaskularizacije SBA uzrokovan deaktivacijom sustava RAAS zbog uspostave boljeg protoka krvi kroz prethodno hemodinamski značajno SBA te zbog smanjenja simpatičke aktivnosti i perifernog vaskularnog otpora. Studija koju su proveli Hering i suradnici ispitala je učinak renalne denervacije (RDN) na pokazatelje arterijske krutosti. U studiju je bilo uključeno 50 ispitanika s rezistentnom arterijskom hipertenzijom, a mjerenje AIx im je učinjeno na početku istraživanja i tri mjeseca nakon provedene RDN. Kao i u našoj studiji utvrđen je statistički značajan i brzi pad vrijednosti AIx ( $30.6 \pm 23.8$  nasuprot.  $22.7 \pm 22.4\%$ ;  $P=0,002$ ), te pad AIx kontroliran na SF ( $22.4 \pm 21.6$  nasuprot.  $14.4 \pm 20.7$ ;  $P=0,002$ ). Nalaz ove studije pokazuje korist učinka RDN na arterijsku krutost u bolesnika s rezistentnom arterijskom hipertenzijom (152).

Prosječna vrijednost PWVao 6 mjeseci nakon intervencije u našem ispitivanju iznosila je  $12,6 \pm 2,6$  m/s, što pokazuje da su prosječno niže vrijednosti PWVao nakon intervencije u odnosu na one prije intervencije i dalje ostale u granicama patološkog nalaza. Kao što je ranije publicirano, povećanje PWVao za 1 m/s odgovara 14% višem riziku od kardiovaskularnih bolesti i ukupno 15% povećanom riziku od kardiovaskularnih smrti neovisno o drugim čimbenicima rizika (153). Povezano s tim možemo smatrati da je registrirani pad vrijednosti PWVao ipak djelomično klinički značajan, jer je mogao pridonijeti smanjenju rizika kardiovaskularnog pobola i smrtnosti u našoj kohorti ispitanika. Objašnjenje zašto nije došlo do većeg prosječnog pada vrijednosti PWVao može biti u činjenici da su postojale nepovratne strukturne promjene unutar elastičnog srednjeg sloja aorte i velikih arterija (tunica media) zbog kalcificiranja i remodeliranja stijenke arterija (154, 155).

Istodobno s mjerenjima AIx i PWVao u kontrolnom intervalu 6 mjeseci nakon intervencije registrirali smo statistički značajan pad srednje vrijednosti SAT ( $-17,9 \pm 13,3$ ;  $P<0,001$ ) i TP ( $-9,6 \pm 12,8$ ;  $P<0,001$ ). Nije bilo statistički značajne promjene u srednjoj vrijednosti SF prije i nakon intervencije ( $-2,7 \pm 11,0$ ;  $P=0,176$ ).

Ovim ispitivanjem pokazali smo da endovaskularna intervencija kod aterosklerotskoga SBA nije statistički značajno utjecala na pokazatelje globalne bubrežne funkcije.

Do sada su ispitani učinci različitih farmakoloških i nefarmakoloških intervencija na AIx i PWVao te na druge centralne hemodinamske parametre u ispitanika s arterijskom hipertenzijom i kroničnom bolešću bubrega. Tako su Covic i suradnici proveli studiju kod bolesnika na hemodijalizi kojima je učinjena uspješna transplantacija bubrega. Ispitali su kako promjene AIx i PWVao interferiraju s uspješnom transplantacijom bubrega. Rezultat je bio takav da je vrijednost AIx značajno niža u bolesnika kojima je transplantiran bubreg u usporedbi s bolesnicima koji su na hemodijalizi ( $15,9 \pm 13,9\%$  nasuprot  $27,9 \pm 11,9\%$ ,  $P < 0,05$ ), ali je sličan bolesnicima s esencijalnom arterijskom hipertenzijom koji su bili u kontrolnoj skupini ( $16,5 \pm 17\%$ ). Serijsko mjerenje AIx pokazalo je da je uspješna transplantacija bubrega udružena s padom vrijednosti AIx u svih bolesnika, od prosječno  $25,1 \pm 7,8\%$  dok su na dijalizi, odnosno  $15,9 \pm 7,0\%$  3 mjeseca nakon transplantacije bubrega ( $P < 0,0001$ ) (51). Hornum i suradnici proveli su istraživanje s ciljem ispitivanja učinka transplantacije bubrega na arterijsku funkciju u odnosu na promjene u metabolizmu glukoze. U studiju su uključili 40 ispitanika s transplantiranim bubregom i 40 bolesnika s uremijom na listi čekanja za transplantaciju, bez poznate šećerne bolesti. Arterijsku funkciju su procijenili mjerenjem PWV, AIx, FMD (vazodilatacija posredovana protokom) i NID (vazodilatacija inducirana nitroglicerinom) nad brahijalnom arterijom prije transplantacije i 12 mjeseci nakon transplantacije. Rezultati su pokazali značajan pad vrijednosti AIx s 27% na 14% 12 mjeseci nakon transplantacije u skupini ispitanika s transplantiranim bubregom, dok je u tzv. kontrolnoj skupini ispitanika s uremijom vrijednost AIx ostala stabilna ( $P = 0,001$ , između grupa). Vrijednost karotidno-femoralne PWV je bila slična u grupi transplantiranih i kontrolnoj skupini te u skupini zdravih kontrola, a nije se značajno promijenila nakon transplantacije. Zaključak ove studije je da se arterijska funkcija mjerena s AIx i NID poboljšala 12 mjeseci nakon transplantacije bubrega. Takav rezultat je bio udružen s padom arterijskog tlaka (156). Cha JH i suradnici istražili su učinkovitost aromaterapije na arterijski tlak, promjene SF, PWVao i AIx u ispitanika s esencijalnom arterijskom hipertenzijom. Ždrijebom su 22 sudionika raspodijeljena na eksperimentalne skupine, a 20 ispitanika je

predstavljalo kontrolu. Eksperimentalne skupine su dobile spojeve ulja limuna (*Citrus limonum*), lavande (*Lavandula angustifolia*) i ylang ylang (*Cananga odorata*), koji su pripremljeni u omjeru od 02:02:01. Kontrolna skupina je dobila umjetni limunov miris Limonene (35 ccm) i citral (15 ccm) smjesu. Eksperiment tj. inhalacija provedena je kroz 3 tjedna (2 min za inhalaciju, 2 puta dnevno) na obje skupine. Dokazana je razlika u ST između skupina ( $P=0,001$ ), međutim razlika kod DT između dviju skupina nije bilo značajna. Postojala je značajna razlika u aktivnosti simpatičkog živčanog sustava, odnosno varijabilnosti srčanog ritma ( $P=0,047$ ). Međutim nije bilo značajne razlike kod PWVao i AIX prije i nakon inhalacije. Zaključeno je da aromaterapija učinkovito smanjuje ST i aktivnost simpatičkog živčanog sustava (157). Polónia i suradnici proveli su istraživanje učinka prestanka pušenja na krutost aorte i arterija, SAT i refleksiju pulsog vala u kroničnih pušača duhanskih cigareta. Među ostalim rezultatima dokazali su pad AIX za  $9,2 \pm -1,6\%$  i pad PWVao za  $2,3 \pm -2,8\%$  u skupini ispitanika koji su potpuno prestali pušiti kroz 6 mjeseci. Autori zaključuju da 6-mjesečni prestanak pušenja duhanskih cigareta dovodi do jasnog poboljšanja u refleksiji pulsog vala, SAT i aortnoj krutosti (158). Boesby L. i suradnici su proveli istraživanje na ispitanicima s kroničnom bolešću bubrega s ciljem procjene učinka eplerenona, koji je inhibitor aldosteronskih receptora na aortnu i arterijsku krutost kod CKD stadija 3-4. Usporedili su ispitanike koji su primali eplerenon i standardnu terapiju lijekovima. Biljezi arterijske krutosti su izmjereni 1. i 24. mjeseca nakon primjene terapije. Registrirali su razliku u PWV između grupa od 0,1 m/s ( $P=0,8$ ) i razliku u AIX 4,4% ( $P=0,04$ ). Zaključak studije je da primjena eplerenona ne pridonosi značajnom padu u PWV, ali je bio prisutan značajan učinak na AIX koji je bio niži u skupini koja je primala eplerenon (159).

Kao prediktor za vrijednost AIX na početku i na kraju našeg istraživanja izdvojila se SF, odnosno veća SF smanjivala je vrijednosti AIX kontroliran na ostale varijable u modelu. Na taj način potvrdili smo prethodne spoznaje da je vrijednost AIX u obrnutom odnosu sa SF (33, 34). U modelu multiple linearne regresijske analize primjena više razreda antihipertenziva u periodu prije intervencije izdvojila se kao prediktor PWVao. Tako smo



pokazali da je primjena više različitih vrsta antihipertenziva uzrokovala značajan pad vrijednosti PWVao prije intervencije. Ranije je pokazano da je veći pad vrijednosti PWVao povezan s agresivnijim spuštanjem ST i DT (160). Starija životna dob se izdvojila kao prediktor značajno povećanih vrijednosti PWVao 6 mjeseci nakon intervencije. Ovakav rezultat potvrđuje spoznaju da je starenje povezano s povećanom krutošću aorte kroz razvoj arterioskleroze (21, 24).

Analizom učinka intervencijskog zahvata na AIX – kontrolirano na pojedine kliničke varijable iz modela kao značajni prediktor se također izdvojila SF ( $\beta$ -koeficijent -0,73,  $P < 0,001$ ). Veća SF prije intervencije smanjivala je vrijednosti AIX prije intervencije.

Antihipertenzivni lijekovi primijenjeni u periodu prije intervencije nisu se pokazali značajnim prediktorom za promjene vrijednosti AIX-kontroliranog za SF nakon intervencije.

Međutim, pokazali smo da u periodu 6 mjeseci nakon intervencije samo korištenje beta blokatora pokazuje utjecaj na AIX-kontroliran za SF i to tako da značajno smanjuje vrijednost AIX. Vezano uz učinak beta blokatora na aortnu krutost i refleksiju pulsog vala postoje kontradiktorne informacije. Dobro je poznato da antihipertenzivni lijekovi čak i unutar istog razreda imaju različite učinke na varijable aortne i arterijske krutosti. Prethodne studije su tako pokazale da beta blokatori dovode do povećanja refleksije pulsog vala, time poništavajući učinak snižavanja arterijskog tlaka na kardiovaskularnu smrtnost (161). Djelomično objašnjenje tog učinka leži u činjenici da smanjena SF zbog beta blokade pridonosi pojačanoj refleksiji pulsog vala i povišenju vrijednosti AIX, s kojim je u obrnutom odnosu. S druge pak strane, istraživanja u malim skupinama neliječenih hipertoničara općenito pokazuju djelotvoran učinak nebivolola na poboljšanje arterijske krutosti i endotelne disfunkcije u usporedbi s tzv. nevazodilatacijskim beta blokatorima (162). Randomizirana studija Mahmuda i suradnika imala je za cilj procjenu učinka beta blokatora na arterijsku krutost i refleksiju pulsog vala, a uspoređen je učinak nebivolola i atenolola. Studija je provedena na 40 ispitanika s neliječenom arterijskom hipertenzijom, a aortna i arterijska krutost su mjereni uređajima Complior (PWV), odnosno refleksija pulsog vala uređajem

SphygmoCor (Aix). Za oba beta blokatora prikazan je podjednaki pad u brahijalnom arterijskom tlaku, a aortni tlak pulsa (TP) je bio jače reduciran primjenom nebivolola ( $P < 0,050$ ). Registriran je značajan pad vrijednosti PWV za oba lijeka (nebivolol: sa  $11.5 \pm 0.5$  na  $9.9 \pm 0.5$  m/s; atenolol: sa  $11.1 \pm 0.4$  na  $9.8 \pm 0.4$  m/s;  $P < 0,010$ ), međutim samo je nebivolol značajno uzrokovao pad Aix (s  $35 \pm 5$  na  $28 \pm 2\%$ ,  $P < 0,050$ ). U zaključku studije se navodi da beta blokatori, atenolol i nebivolol, imaju sličan učinak na smanjenje arterijske krutosti u velikim elastičnim arterijama tj. aorti i to uglavnom kao sekundarni učinak sniženja vrijednosti arterijskog tlaka. Za razliku od atenolola, nebivolol ima učinak na male mišićne arterije, povećanje TP i smanjenje refleksije valova i to moguće zbog povećane razine dušikovog oksida (NO). Takva pomoćna svojstva lijekova mogu dati značajne hemodinamske učinke i stoga se beta blokatori ne mogu smatrati homogenom skupinom lijekova (163).

Koumaras i suradnici recentno su objavili rezultate učinka dva RAAS inhibitora (quinapril i aliskiren) i dva beta blokatora (atenolol i nebivolol) na parametre aortne i arterijske krutosti. U studiju su randomizirano bili uključeni ispitanici s nekomplikiranom esencijalnom arterijskom hipertenzijom stadij I-II koji do tada nisu bili liječeni antihipertenzivnim lijekovima. Izmjereni su im periferni arterijski tlak, SAT, TP, Aix i PWVao na početku istraživanja, 2 i 10 tjedana nakon provedene terapije. Kontrolnu skupinu činilo je 20 zdravih ispitanika. Svi lijekovi su podjednako značajno i slično snižavali ST, DT, SAT, periferni TP i PWVao. Međutim PWV je imao tendenciju pada i između druge i zadnje kontrole u ispitanika koji su primali RAAS inhibitore, ali ne i beta blokatore. Pad Aix i centralnog TP je registriran za oba RAAS inhibitora i za nebivolol, a nije bilo razlike u ispitanika koji su uzimali atenolol (164). Uvažavajući rezultate ovih studija možemo pretpostaviti da je u naših ispitanika kod koji je primijenjen RAAS inhibitor i/ili nebivolol pad Aix-kontroliran za SF bio izraženiji tj. možemo spekulirati o sinergističkom učinku s endovaskularnom revaskularizacijom SBA.

Nismo dokazali postojanje značajnih individualnih korelacija između SAT, TP, ST i DT te Aix i PWVao prije, odnosno 6 mjeseci nakon intervencije.

Ova studija imala je neka ograničenja. Uključen je relativno mali broj ispitanika što ne dopušta generalizaciju naših rezultata na sve bolesnike s aterosklerotskim SBA. Zatim, u konačnoj procjeni stupnja SBA nismo koristili naknadnu procjenu neovisnog angiografskog laboratorija. Ispitanici su uz endovaskularnu bubrežnu intervenciju bili liječeni različitim razredima antihipertenziva i različitim kombinacijama antihipertenzivnih lijekova, a poslije intervencije kod svih je primijenjen ACE inhibitor ili ARB te se ne može isključiti mogućnost da su te razlike utjecale na rezultat. Period praćenja ispitanika nakon intervencijskog zahvata trajao je samo šest mjeseci. Iako su i druge studije endovaskularnih intervencija kod aterosklerotskoga SBA imale sličan dizajn i periode praćenja nakon intervencijskog zahvata, moguće je da se puni učinak kombiniranih terapija može primijetiti tek nakon dužeg vremenskog perioda praćenja. Naposljetku, naša studija nije uključila usporednu i kontrolnu skupinu ispitanika.

## 7. ZAKLJUČCI

- Endovaskularno proširivanje sužene bubrežne arterije postavljanjem stenta uz primjenu antihipertenzivnih lijekova kod hemodinamski značajnog aterosklerotskoga SBA od 60% i više dovodi do promjena vrijednosti pokazatelja aortne krutosti, AIx i PWVao i uzrokuje njihov značajan pad u kontrolnom intervalu 6 mjeseci nakon provedenog endovaskularnog zahvata.
- Endovaskularna intervencija s postavljanjem stenta kod aterosklerotskog SBA dovodi do bolje regulacije arterijskog tlaka, uz manji broj antihipertenzivnih lijekova i stabilnu bubrežnu funkciju.
- Ne postoji značajna povezanost između promjena perifernog arterijskog tlaka s promjenama vrijednosti AIx i PWVao prije i 6 mjeseci nakon endovaskularne intervencije.
- Postoji jača obrnuta povezanost između frekvencije rada srca prije endovaskularne revaskularizacije i slabija obrnuta povezanost poslije endovaskularne revaskularizacije bubrežne arterije s vrijednostima AIx.
- Više primijenjenih antihipertenzivnih lijekova u razdoblju prije proširivanja bubrežne arterije endovaskularnom intervencijom je pozitivno povezano s nižim vrijednostima PWVao
- Životna dob je pozitivno povezana s višim vrijednostima PWVao nakon provedenog proširivanja bubrežne arterije endovaskularnom intervencijom.
- Primjena beta blokatora tijekom 6 mjeseci nakon provedenog proširivanja SBA endovaskularnom intervencijom je značajan prediktor za niže vrijednosti AIx-kontroliranog za frekvenciju rada srca.
- Potrebna su daljnja ispitivanja koja će uključiti veći broj ispitanika, ali i duži vremenski period praćenja od dvije do pet godina kako bi se moglo dodatno vrednovati i provjeriti dobivene rezultate te ispitati eventualni sinergistički učinak

antihipertenzivnih lijekova uz proširivanje sužene bubrežne arterije endovaskularnom intervencijom, posebice na dugoročno preživljenje.

## 8. SAŽETAK

**CILJ:** Cilj istraživanja je bio ispitati utjecaj proširivanja aterosklerotskoga suženja bubrežne arterije (SBA) endovaskularnom intervencijom na augmentacijski indeks (AIx) i aortnu brzinu pulsno vala (PWVao).

**MATERIJALI I METODE:** U istraživanje smo uključili 31 bolesnika, 15 (48,4%) muških i 16 ženskih (51,6%), prosječne životne dobi  $64,3 \pm 10,3$  godine, s dijagnozom hemodinamski značajnog aterosklerotskoga SBA. Svim bolesnicima prije endovaskularne intervencije učinjena je digitalna suptrakcijska angiografija (DSA) bubrežnih arterija. Kod svih ispitanika neinvazivno su izmjereni AIx i PWVao uređajem Arteriograph (TensioMedTM, Budimpešta, Mađarska) prije i 6 mjeseci nakon endovaskularne intervencije.

**REZULTATI:** Registrirali smo statistički značajan pad AIx ( $-12,3 \pm 12,2\%$ ;  $P < 0,001$ ) i PWVao ( $-1,1 \pm 2,0$  m/s;  $P = 0,005$ ) u kontrolnom periodu od 6 mjeseci nakon endovaskularne intervencije i dokazali smo pozitivnu povezanost intervencijskog zahvata na statistički značajan pad AIx ( $P < 0,001$ ) i PWVao ( $P = 0,002$ ).

**ZAKLJUČCI:** Endovaskularna bubrežna intervencija uz primjenu antihipertenzivnih lijekova kod hemodinamski značajnog aterosklerotskoga SBA od 60% i više dovodi do promjena vrijednosti AIx i PWVao, uzrokujući njihov značajan pad u kontrolnom periodu od 6 mjeseci nakon provedenog zahvata. Potrebna su daljnja ispitivanja koja će uključiti veći broj ispitanika i duži vremenski period praćenja kako bi se moglo dodatno vrednovati i provjeriti dobivene rezultate.

## 9. SUMMARY

TITLE : Effect of Endovascular Treatment of Atherosclerotic Renal Artery Stenosis on Aortic Stiffness

AUTHOR: Dražen Perković, MD

YEAR: 2015

AIM: The aim of this study was to examine the effect of dilatation of atherosclerotic renal artery stenosis (RAS) by endovascular intervention on augmentation index (AIx) and aortic pulse wave velocity (PWVao).

MATERIALS AND METHODS: Thirty-one patients, 15 (48,4%) male and 16 (51,6%) female, average age  $64,3 \pm 10,3$  years, with diagnosis of hemodynamically significant atherosclerotic RAS were included in this study. All patients had digital subtraction angiography (DSA) of renal arteries performed before the endovascular intervention. In all patients AIx and PWVao were noninvasively measured, before and 6 months after the endovascular treatment, using Arteriograph (TensioMedTM, Budapest, Hungary).

RESULTS: A statistically significant decrease of AIx ( $-12,3 \pm 12,2\%$ ,  $P < 0,001$ ) and PWVao ( $-1,1 \pm 2,0$  m / s,  $P = 0,005$ ) was registered in the 6-month control period after the endovascular intervention, which proved a positive correlation between interventional procedure and a statistically significant decrease of AIx ( $P < 0,001$ ) and PWVao ( $P = 0,002$ ).

CONCLUSIONS: Endovascular renal intervention, together with antihypertensive medication, in hemodynamically significant atherosclerotic RAS of 60% or more, induces changes in AIx and PWVao value, leading to their significant decrease in the control period of 6 months after the procedure. Further investigations are required to include a larger number of patients and longer follow-up period in order to further evaluate and validate obtained results.

## 10. POPIS LITERATURE

1. Jacobson HR Ischemic renal disease: an overlooked clinical entity? *Kidney Int* 1988; 34: 729–743.
2. Hansen KJ, Edwards MS, Craven TE, Cherr GS, Jackson SA, Appel RG, Burke GL, Dean RH. Prevalence of renovascular disease in the elderly: a population-based study. *J Vasc Surg* 2002; 36: 443–451.
3. Holley KE, Hunt JC, Brown AL Jr, Kincaid OW, Sheps SG. Renal artery stenosis. A clinicalpathologic study in normotensive and hypertensive patients. *Am J Med* 1964; 37: 14–22.
4. Guo H, Kalra PA, Gilbertson DT, Liu J, Chen SC, Collins AJ, Foley RN. Atherosclerotic renovascular disease in older US patients starting dialysis, 1996 to 2001. *Circulation* 2007; 115: 50–58.
5. Uzu T, Inoue T, Fujii T, Nakamura S, Inenaga T, Yutani C, Kimura G. Prevalence and predictors of renal artery stenosis in patients with myocardial infarction. *Am J Kidney Dis* 1997; 29: 733–738.
6. Simon N, Franklin SS, Bleifer KH, Maxwell MH. Clinical characteristics of renovascular hypertension. *JAMA* 1972; 220: 1209–1218.
7. Slovut DP and Olin JW Fibromuscular dysplasia. *N Engl J Med* 2004; 350: 1862–1871.
8. Rihal CS, Textor SC, Breen JF, McKusick MA, Grill DE, Hallett JW, Holmes DR Jr. Incidental renal artery stenosis among a prospective cohort of hypertensive patients undergoing coronary angiography. *Mayo Clin Proc* 2002; 77: 309–316.
9. Weber-Mzell D, Kotanko P, Schumacher M, Klein W, Skrabal F. Coronary anatomy predicts presence or absence of renal artery stenosis. A prospective study in patients undergoing cardiac catheterization for suspected coronary artery disease. *Eur Heart J* 2002; 23: 1684–1691.



10. Valentine RJ, Myers SI, Miller GL, Lopez MA, Clagett GP. Detection of unsuspected renal artery stenoses in patients with abdominal aortic aneurysms: refined indications for preoperative aortography. *Ann Vasc Surg* 1993; 7: 220–224.
11. Olin JW, Melia M, Young JR, Graor RA, Risius B. Prevalence of atherosclerosis renal artery stenosis in patients with atherosclerosis elsewhere. *Am J Med* 1990; 88: 46–51.
12. Crowley JJ, Santos RM, Peter RH, Puma JA, Schwab SJ, Phillips HR, Stack RS, Conlon PJ. Progression of renal artery stenosis in patients undergoing cardiac catheterization. *Am Heart J* 1998; 136: 913–918.
13. Greco BA and Breyer JA. The natural history of renal artery stenosis: who should be evaluated for suspected ischemic nephropathy? *Semin Nephrol* 1996; 16: 2–11.
14. Caps MT, Perissinotto C, Zierler RE, Polissar NL, Bergelin RO, Tullis MJ, Cantwell-Gab K, Davidson RC, Strandness DE Jr. Prospective study of atherosclerotic disease progression in the renal artery. *Circulation* 1998; 98: 2866–2872.
15. Olin JW. Atherosclerotic renal artery disease. *Cardiol Clin* 2002; 20: 547–562.
16. Conlon PJ, Little MA, Pieper K, Mark DB. Severity of renal vascular disease predicts mortality in patients undergoing coronary angiography. *Kidney Int* 2001; 60: 1490–1497.
17. Hackam DG, Duong-Hua ML, Mamdani M, Li P, Tobe SW, Spence JD, Garg AX. Angiotensin inhibition in renovascular disease: a population-based cohort study. *Am Heart J*. 2008; 156(3): 549-555.
18. Gersh BJ & Opie LH: Which Therapy for Which Conditions. In: Opie LH & Gersh BJ, eds. *Drugs for the Heart* 7th edition Elsevier Saunders, Philadelphia. 2009, 388.
19. Chrysochou C, Foley RN, Young JF, Khavandi K, Cheung CM, Kalra PA. Dispelling the myth: the use of renin-angiotensin blockade in atheromatous renovascular disease. *Nephrol Dial Transplant*. 2012; 27(4): 1403-1409.

20. Opie LH & Pfeffer MA: Inhibitors of Angiotensin-Converting Enzyme, Angiotensin II Receptor, Aldosterone, and Renin. In: Opie LH & Gersh BJ, eds. *Drugs for the Heart* 7th edition Elsevier Saunders, Philadelphia. 2009, 124.
21. Vlachopoulos C, Alexopoulos N, Stefanadis C. Aortic stiffness: prime time for integration into clinical practice? *Hellenic J Cardiol* 2010; 51(5): 385–390.
22. Nichols WW, O'Rourke MF. Properties of the arterial wall: practice. In: Nichols WW, O'Rourke MF, eds. *McDonald's Blood Flow in Arteries: Theoretical, Experimental and Clinical Principles*. 6th ed. London, UK: Hodder Arnold; 2011: 77–109.
23. Nichols WW, O'Rourke MF. Contours of pressure and flow waves in arteries. In: *McDonald's Blood Flow in Arteries: Theoretical, Experimental, and Clinical Principles*. 5th ed. London, UK: Hodder Arnold; 2005: 165–191.
24. Meyrier A. Nephrosclerosis: update on a centenarian. *Nephrol Dial Transplant*. 2014 [Epub ahead of print]
25. Blacher J, Guerin AP, Pannier B, Marchais SJ, Safar M, London G. Impact of aortic stiffness on survival in end-stage renal disease. *Circulation* 1999; 99: 2434–2439.
26. Laurent S, Boutouyrie P, Asmar R, Gautier I, Laloux B, Guize L, Ducimetiere P, Benetos A. Aortic stiffness is an independent predictor of all-cause and cardiovascular mortality in hypertensive patients. *Hypertension* 2001; 37: 1236–1241.
27. Safar H, Mourad JJ, Safar M, Blacher J. Aortic pulse wave velocity, an independent marker of cardiovascular risk. *Arch Mal Coeur Vaiss* 2002; 95(12): 1215–1218.
28. Nürnberger J, Keflioglu-Scheiber A, Opazo Saez AM, Wenzel RR, Philipp T, Schäfers RF. Augmentation index is associated with cardiovascular risk. *J Hypertens* 2002; 20(12): 2407–2414.
29. Laurent S, Cockcroft J, Van Bortel L, et al. Expert consensus document on arterial stiffness: methodological issues and clinical applications. *Eur Heart J* 2006; 27: 2588–2605.

30. Laurent S, Boutouyrie P. Arterial stiffness: a new surrogate end point for cardiovascular disease? *J Nephrol* 2007; 20(12): 45–50.
31. Kelly RP, Millasseau SC, Ritter JM, Chowienczyk PJ. Vasoactive drugs influence aortic augmentation index independently of pulse-wave velocity in healthy men. *Hypertension* 2001; 37: 1429–1433.
32. Wilkinson IB, MacCallum H, Hupperetz PC, van Thoor CJ, Cockcroft JR, Webb DJ. Changes in the derived central pressure waveform and pulse pressure in response to angiotensin II and noradrenaline in man. *J Physiol* 2001; 530: 541–550.
33. Wilkinson IB, MacCallum H, Flint L, Cockcroft JR, Newby DE, Webb DJ. The influence of heart rate on augmentation index and central arterial pressure in humans. *J Physiol* 2000; 525: 263–270.
34. Gatzka CD, Cameron JD, Dart AM, Berry KL, Kingwell BA, Dewar EM, Reid CM, Jennings GLR. Correction of carotid augmentation index for heart rate in elderly essential hypertensives. *Am J Hypertens* 2001; 14: 573–577.
35. Smulyan H, Marchais SJ, Pannier B, Guerin AP, Safar ME, London GM. Influence of body height on pulsatile arterial hemodynamic data. *J Am Coll Cardiol* 1998; 31: 1103–1109.
36. Snieder H, Hayward CS, Perks U, Kelly RP, Kelly PJ, Spector TD. Heritability of central systolic pressure augmentation: a twin study. *Hypertension* 2000; 35: 574–579.
37. Davies JJ, Struthers AD. Pulse wave analysis and pulse wave velocity: a critical review of their strengths and weaknesses. *J Hypertens* 2003; 21(3): 463–472.
38. Simon A, Levenson J. May subclinical arterial disease help to better detect and treat high-risk asymptomatic individuals? *J Hypertens* 2005; 23(11): 1939–1945.
39. Simon A, Chironi G, Levenson J. Performance of subclinical arterial disease detection as a screening test for coronary heart disease. *Hypertension* 2006; 48(3): 392–396.

40. Meaume S, Benetos A, Henry OF, Rudnichi A, Safar ME. Aortic pulse wave velocity predicts cardiovascular mortality in subjects >70 years of age. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2001; 21: 2046–2050.
41. DeLoach SS, Townsend RR. Vascular stiffness: its measurement and significance for epidemiologic and outcome studies. *Clin J Am Soc Nephrol* 2008; 3(1): 184–192.
42. O'Rourke MF, Staessen JA, Vlachopoulos C, Duprez D, Plante GE. Clinical applications of arterial stiffness; definitions and reference values. *Am J Hypertens* 2002; 15(5): 426–444.
43. Calabia J, Torguet P, Garcia M, Garcia I, Martin N, Guasch B, Faur D, Vallés M. Doppler ultrasound in the measurement of pulse wave velocity: agreement with the Complior method. *Cardiovasc Ultrasound*. 2011; 9: 13.
44. Yaginuma T, Avolio A, O'Rourke M, Nichols W, Morgan JJ, Roy P, Baron D, Branson J, Feneley M. Effect of glyceryl trinitrate on peripheral arteriesalters left ventricular hydraulic load in man. *Cardiovasc Res* 1986; 20: 153–160.
45. Fitchett DH, Simkus GJ, Beaudry JP, Marpole DG. Reflected pressure waves in the ascending aorta: effect of glyceryl trinitrate. *Cardiovasc Res* 1988; 22: 494–500.
46. Kelly RP, Gibbs HH, O'Rourke MF, Daley JE, Mang K, Morgan JJ, Avolio AP. Nitroglycerin has more favourable effects on left ventricular afterload than apparent from measurement of pressure in a peripheral artery. *Eur Heart J* 1990; 11: 138–144.
47. London GM, Pannier B, Guerin AP, Marchais SJ, Safar ME, Cuche JL. Cardiac hypertrophy, aortic compliance, peripheral resistance, and wave reflection in end-stage renal disease: comparative effects of ACE inhibition and calcium channel blockade. *Circulation* 1994; 90: 2786–2796.
48. Chowienzyk PJ, Kelly RP, MacCallum H, Millasseau SC, Andersson TL, Gosling RG, Ritter JM, Anggard EE. Photoplethysmographic assessment of pulse wave reflection: blunted response to endothelium-dependent beta2-adrenergic vasodilation in type II diabetes mellitus. *J Am Coll Cardiol* 1999; 34: 2007–2014.

49. Hayward CS, Kraidly M, Webb CM, Collins P. Assessment of endothelial function using peripheral waveform analysis: a clinical application. *J Am Coll Cardiol* 2002; 40: 521–528.
50. Asmar RG, London GM, O'Rourke ME, Safar ME. Improvement in blood pressure, arterial stiffness and wave reflections with a very-low-dose perindopril/ indapamide combination in hypertensive patient: a comparison with atenolol. *Hypertension* 2001; 38: 922–926.
51. Covic A, Goldsmith DJ, Gusbeth-Tatomir P, Buhaescu I, Covic M. Successful renal transplantation decreases aortic stiffness and increases vascular reactivity in dialysis patients. *Transplantation* 2003; 76(11): 1573–1577.
52. Textor SC, Lerman L. Renovascular hypertension and ischemic nephropathy. *Am J Hypertens* 2010; 23(11): 1159–1169.
53. Tanemoto M. Diagnosis and therapy of atheromatous renal artery stenosis. *Clin Exp Nephrol* 2013; 17(6): 765–770.
54. Halimi JM. Renal artery stenosis: atheromatous disease and fibromuscular dysplasia. *Presse Med* 2009; 38(4): 621–626.
55. Tobe SW, Burgess E, Lebel M. Atherosclerotic renovascular disease. *Can J Cardiol* 2006; 22(7): 623–628.
56. Safian RD, Textor SC. Renal-artery stenosis. *N Engl J Med* 2001; 344(6): 431–442.
57. Yerram P, Karuparthi PR, Chaudhary K. Pathogenesis and management of renovascular hypertension and ischemic nephropathy. *Minerva Urol Nefrol* 2012; 64(1): 63–72.
58. Textor SC. Ischemic nephropathy: where are we now? *J Am Soc Nephrol* 2004; 15(8): 1974–1982.
59. Dean RH, Tribble RW, Hansen KJ, O'Neil E, Craven TE, Redding JF 2nd. Evolution of renal insufficiency in ischemic nephropathy. *Ann Surg* 199; 213(5): 446–455.

60. Loesch J: Ein Beitrag zur experimentellen Nephritis und zum arteriellen Hochdruck I. Die Veränderungen im Blutdruck II. Die Veränderungen in der Blutchemie. Zentralblatt für Innere Medizin 1933; 7: 144–169.
61. Goldblatt H, Lynch J, Hanzal RF, Summerville WW. Studies on experimental hypertension : I. The production of persistent elevation of systolic blood pressure by means of renal ischemia. J Exp Med 1934; 59(3): 347–379.
62. Romero JC, Feldstein AE, Rodriguez-Porcel MG, Cases-Amenos A. New insights into the pathophysiology of renovascular hypertension. Mayo Clin Proc 1997; 72(3): 251–260.
63. Losito A, Fagugli RM, Zampi I, Parente B, de Rango P, Giordano G, Cao P. Comparison of target organ damage in renovascular and essential hypertension. Am J Hypertens 1996; 9(11): 1062–1067.
64. Baumgartner I, Lerman LO. Renovascular hypertension: screening and modern management. Eur Heart J. 2011; 32(13): 1590-1598.
65. Parikh SA, Shishehbor MH, Gray BH, White CJ, Jaff MR. SCAI expert consensus statement for renal artery stenting appropriate use. Catheter Cardiovasc Interv. 2014; 84(7): 1163-1171.
66. Textor SC. Renovascular hypertension: is there still a role for stent revascularization? Curr Opin Nephrol Hypertens 2013; 22(5): 525–530.
67. Rooke TW, Hirsch AT, Misra S, Sidawy AN, Beckman JA, Findeiss LK, Golzarian J, Gornik HL, Halperin JL, Jaff MR, Moneta GL, Olin JW, Stanley JC, White CJ, White JV, Zierler RE; Society for Cardiovascular Angiography and Interventions; Society of Interventional Radiology; Society for Vascular Medicine; Society for Vascular Surgery. 2011 ACCF/AHA Focused Update of the Guideline for the Management of Patients With Peripheral Artery Disease (updating the 2005 guideline): a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. J Am Coll Cardiol 2011; 58(19): 2020–2045.

68. Textor SC. Renal failure related to angiotensin-converting enzyme inhibitors. *Semin Nephrol* 1997; 17(1): 67–76.
69. Schoolwerth AC, Sica DA, Ballermann BJ, Wilcox CS; Council on the Kidney in Cardiovascular Disease and the Council for High Blood Pressure Research of the American Heart Association. Renal considerations in angiotensin converting enzyme inhibitor therapy: a statement for healthcare professionals from the Council on the Kidney in Cardiovascular Disease and the Council for High Blood Pressure Research of the American Heart Association. *Circulation* 2001; 104(16): 1985–1991.
70. Kindo M, Gerelli S, Billaud P, Mazzucotelli JP. Flash pulmonary edema in an orthotopic heart transplant recipient. *Interact Cardiovasc Thorac Surg* 2011; 12(2): 323–325.
71. Messerli FH, Bangalore S, Makani H, Rimoldi SF, Allemann Y, White CJ, Textor S, Sleight P. Flash pulmonary oedema and bilateral renal artery stenosis: the Pickering syndrome. *Eur Heart J* 2011; 32(18): 2231–2235.
72. White CJ. Catheter-based therapy for atherosclerotic renal artery stenosis. *Circulation* 2006; 113(11): 1464–1473.
73. 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.
74. Sekkarie M. Treatment of atherosclerotic ostial renal artery stenosis with the intravascular stent. *Am J Kidney Dis* 1999; 33: 613–614.
75. Burket M, Cooper C, Kennedy D, Brewster P, Ansel G, Moore J, Venkatesan J, Henrich W. Renal artery angioplasty and stent placement: predictors of a favorable outcome. *Am Heart J* 2000; 139: 64–71.
76. Dorros G, Jaff M, Mathiak L, Dorros II, Lowe A, Murphy K, He T. Four-year follow-up of Palmaz-Schatz stent revascularization as treatment for atherosclerotic renal artery stenosis. *Circulation* 1998; 98: 642–647.

77. Rocha-Singh KJ, Mishkel GJ, Katholi RE, Ligon RA, Armbruster JA, McShane KJ, Zeck KJ. Clinical predictors of improved long-term blood pressure control after successful stenting of hypertensive patients with obstructive renal artery atherosclerosis. *Catheter Cardiovasc Interv* 1999; 47: 167–172.
78. White CJ, Ramee SR, Collins TJ, Jenkins JS, Escobar A, Shaw D. Renal artery stent placement: utility in lesions difficult to treat with balloon angioplasty. *J Am Coll Cardiol* 1997; 30: 1445–1450.
79. van Jaarsveld BC, Krijnen P, Pieterman H, Derkx FH, Deinum J, Postma CT, Dees A, Woittiez AJ, Bartelink AK, Man in 't Veld AJ, Schalekamp MA. The effect of balloon angioplasty on hypertension in atherosclerotic renalartery stenosis. Dutch Renal Artery Stenosis Intervention Cooperative Study Group. *N Engl J Med* 2000; 342(14): 1007–1014.
80. Plouin PF, Chatellier G, Darne B, Raynaud A. Blood pressure outcome of angioplasty in atherosclerotic renal artery stenosis: a randomized trial. Essai Multicentrique Medicaments vs Angioplastie (EMMA) Study Group. *Hypertension* 1998; 31(3): 823–829.
81. Webster J, Marshall F, Abdalla M, Dominiczak A, Edwards R, Isles CG, Loose H, Main J, Padfield P, Russell IT, Walker B, Watson M, Wilkinson R. Randomised comparison of percutaneous angioplasty vs continued medical therapy for hypertensive patients with atheromatousrenal artery stenosis. Scottish and Newcastle Renal Artery Stenosis Collaborative Group. *J Hum Hypertens* 1998; 12(5): 329–335.
82. Nordmann AJ, Logan AG. Balloon angioplasty versus medical treatment for hypertensive patients with renal artery obstruction. *Cochrane Database Syst Rev* 2003: CD002944.
83. Plouin P, Darne B, Chattelier G, Pannier I, Battaglia C, Raynaud A, Azizi M. Restenosis after a first transluminal percutaneous renal angioplasty. *Hypertension* 1993; 21: 89–96.



84. Dorros G, Prince C, Mathiak L. Stenting of a renal artery stenosis achieves better relief of the obstructive lesion than balloon angioplasty. *Cathet Cardiovasc Diagn* 1993; 29: 191–198.
85. van de Ven PJ, Kaatee R, Beutler JJ, Beek FJ, Woittiez AJ, Buskens E, Koomans HA, Mali WP. Arterial stenting and balloon angioplasty in ostial atherosclerotic renovascular disease: a randomised trial. *Lancet* 1999; 353: 282–286.
86. 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.
87. Leertouwer TC, Gussenhoven EJ, Bosch JL, van Jaarsveld BC, van Dijk LC, Deinum J, Man In 't Veld AJ. Stent placement for renal arterial stenosis: where do we stand? A meta-analysis. *Radiology* 2000; 216: 78–85.
88. Bax L, Woittiez AJ, Kouwenberg HJ, Mali WP, Buskens E, Beek FJ, Braam B, Huysmans FT, Schultze Kool LJ, Rutten MJ, Doorenbos CJ, Aarts JC, Rabelink TJ, Plouin PF, Raynaud A, van Montfrans GA, Reekers JA, van den Meiracker AH, Pattynama PM, van de Ven PJ, Vroegindewij D, Kroon AA, de Haan MW, Postma CT, Beutler JJ. Stent placement in patients with atherosclerotic renal artery stenosis and impaired renal function: a randomized trial. *Ann Intern Med* 2009; 150(12): 840–848.
89. Wheatley K, Kalra PA, Moss J, Ives N, Fitzpatrick-Ellis K, Gray R. Lack of benefit of renal artery revascularization in atherosclerotic renovascular disease (ARVD) results of the ASTRAL trial (abstr). *J Am Soc Nephrol* 2008; 19: 47.
90. ASTRAL Investigators, Wheatley K, Ives N, Gray R, Kalra PA, Moss JG, Baigent C, Carr S, Chalmers N, Eadington D, Hamilton G, Lipkin G, Nicholson A, Scoble J. Revascularization versus medical therapy for renal-artery stenosis. *N Engl J Med* 2009; 361(20): 1953–1962.
91. Wilentz JR. Revascularization for renal-artery stenosis. *N Engl J Med* 2010; 362(8): 762; author reply 763–764.

92. Esposito P, Piotti G, Dal Canton A. Revascularization for renal-artery stenosis. *N Engl J Med* 2010; 362(8): 762–763; author reply 763–764.
93. Staub D, Uthoff H, Jaeger KA. Revascularization for renal-artery stenosis. *N Engl J Med* 2010; 362(8):762; author reply 763–764.
94. Jaff MR, Bates M, Sullivan T, Popma J, Gao X, Zaugg M, Verta P; HERCULES Investigators. 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(3): 343–350.
95. Weinberg I, Keyes MJ, Giri J, Rogers KR, Olin JW, White CJ, Jaff MR. Blood pressure response to renal artery stenting in 901 patients from five prospective multicenter FDA-approved trials. *Catheter Cardiovasc Interv* 2014; 83(4): 603–609.
96. Cooper CJ, Murphy TP, Matsumoto A, Steffes M, Cohen DJ, Jaff M, Kuntz R, Jamerson K, Reid D, Rosenfield K, Rundback J, D'Agostino R, Henrich W, Dworkin L. Stent revascularization for the prevention of cardiovascular and renal events among patients with renal artery stenosis and systolic hypertension: rationale and design of the CORAL trial. *Am Heart J* 2006; 152(1): 59–66.
97. 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(1): 13–22.
98. National Kidney Foundation. K/DOQI clinical practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification, and stratification. *Am J Kidney Dis.* 2002; 39(2 Suppl 1): 92–93.
99. Waring WS, Sinclair HM, Webb DJ. Effects of salbutamol and glyceryl trinitrate on large arterial stiffness are similar between patients with hypertension and adults with normal blood pressure. *Br J Clin Pharmacol* 2006; 62(5): 621–626.

100. Novick AC, Pohl MA, Schrieber M, Gifford RW Jr, Vidt DG: Revascularization for preservation of renal function in patients with atherosclerotic renovascular disease. *J Urol* 1983; 129: 907–912.
101. Garovic VD, Textor SC. Renovascular hypertension and ischemic nephropathy. *Circulation* 2005; 112(9): 1362–1374.
102. Burket MW, Cooper CJ, Kennedy DJ, Brewster PS, Ansel GM, Moore JA, Venkatesan J, Henrich WL. Renal artery angioplasty and stent placement: predictors of a favorable outcome. *Am Heart J* 2000; 139: 64–71.
103. Rocha-Singh K, Jaff MR, Rosenfield K; ASPIRE-2 Trial Investigators. Evaluation of the safety and effectiveness of renal artery stenting after unsuccessful balloon angioplasty: the ASPIRE-2 study. *J Am Coll Cardiol* 2005; 46(5): 776–783.
104. Pizzolo F, Mansueto G, Minniti S, Mazzi M, Trabetti E, Girelli D, Corrocher R, Olivieri O. Renovascular disease: effect of ACE gene deletion polymorphism and endovascular revascularization. *J Vasc Surg* 2004; 39(1): 140–147.
105. Wang F, Wang M, Wang HY. Survey on occurrence rate of renal arterial stenosis in patients with arteriosclerosis. *Chin J Nephrol* 2005; 21: 139–142.
106. Textor SC, Wilcox CS. Renal artery stenosis: a common, treatable cause of renal failure? *Annu Rev Med* 2001; 52: 421–442.
107. Prajapati JS, Jain SR, Joshi H, Shah S, Sharma K, Sahoo S, Virparia K, Thakkar A. Response of blood pressure after percutaneous transluminal renal artery angioplasty and stenting. *World J Cardiol* 2013; 5(7): 247–253.
108. Gray BH, Olin JW, Childs MB, Sullivan TM, Bacharach JM. Clinical benefit of renal artery angioplasty with stenting for the control of recurrent and refractory congestive heart failure. *Vasc Med* 2002; 7(4): 275–279.
109. Plouin PF. Stable patients with atherosclerotic renal artery stenosis should be treated first with medical management. *Am J Kidney Dis* 2003; 42(5): 851–857.

110. Mailloux LU. Atherosclerotic ischemic renal vascular disease: do published outcomes justify the overzealous diagnostic approaches? *Semin Nephrol* 2003; 23(3): 278–282.
111. Jenks S, Yeoh SE, Conway BR. Balloon angioplasty, with and without stenting, versus medical therapy for hypertensive patients with renal artery stenosis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014; 12: CD002944. [Epub ahead of print]
112. Radermacher J, Chavan A, Bleck J, Vitzthum A, Stoess B, Gebel MJ, Galanski M, Koch KM, Haller H. Use of Doppler ultrasonography to predict the outcome of therapy for renal-artery stenosis. *N Engl J Med*. 2001; 344(6): 410–417.
113. Voiculescu A, Schmitz M, Plum J, Hollenbeck M, Vupora S, Jung G, Mödder U, Pfeiffer T, Sandmann W, Willers R, Grabensee B. Duplex ultrasound and renin ratio predict treatment failure after revascularization for renal artery stenosis. *Am J Hypertens* 2006; 19(7): 756–763.
114. Ronden RA, Houben AJ, Kessels AG, Stehouwer CD, de Leeuw PW, Kroon AA. Predictors of clinical outcome after stent placement in atherosclerotic renal artery stenosis: a systematic review and meta-analysis of prospective studies. *J Hypertens* 2010; 28(12): 2370–2377.
115. Sakuragi S, Abhayaratna WP. Arterial stiffness: methods of measurement, physiologic determinants and prediction of cardiovascular outcomes. *Int J Cardiol* 2010; 138(2): 112–118.
116. Lekakis JP, Zakopoulos NA, Protogerou AD, Papaioannou TG, Kotsis VT, Pitiriga VCh, Tsitsirikos MD, Stamatelopoulos KS, Papamichael CM, Mavrikakis ME. Arterial stiffness assessed by pulse wave analysis in essential hypertension: relation to 24-h blood pressure profile. *Int J Cardiol* 2005; 102(3): 391–395.
117. Cruickshank K, Riste L, Anderson SG, Wright JS, Dunn G, Gosling RG. Aortic pulse-wave velocity and its relationship to mortality in diabetes and glucose intolerance: an integrated index of vascular function? *Circulation* 2002; 106(16): 2085–2090.

118. London GM, Blacher J, Pannier B, Guérin AP, Marchais SJ, Safar ME. Arterial wave reflections and survival in end-stage renal failure. *Hypertension* 2001; 38(3): 434–438.
119. Mattace-Raso FU, van der Cammen TJ, Hofman A, van Popele NM, Bos ML, Schalekamp MA, Asmar R, Reneman RS, Hoeks AP, Breteler MM, Witteman JC. Arterial stiffness and risk of coronary heart disease and stroke: the Rotterdam Study. *Circulation* 2006; 113(5): 657–663.
120. Willum-Hansen T, Staessen JA, Torp-Pedersen C, Rasmussen S, Thijs L, Ibsen H, Jeppesen J. Prognostic value of aortic pulse wave velocity as index of arterial stiffness in the general population. *Circulation* 2006; 113(5): 664–670.
121. Laurent S, Cockcroft J, Van Bortel L, Boutouyrie P, Giannattasio C, Hayoz D, Pannier B, Vlachopoulos C, Wilkinson I, Struijker-Boudier H; European Network for Non-invasive Investigation of Large Arteries. Expert consensus document on arterial stiffness: methodological issues and clinical applications. *Eur Heart J* 2006; 27(21): 2588–2605.
122. Vlachopoulos CV, Alexopoulos NA, Aznaouridis KA, Ioakeimidis NC, Dima IA, Dage A, Vasiliadou C, Stefanadi EC, Stefanadis CI. Relation of habitual cocoa consumption to aortic stiffness and wave reflections, and to central hemodynamics in healthy individuals. *Am J Cardiol* 2007; 99(10): 1473–1475.
123. Rundback JH, Sacks D, Kent KC, Cooper C, Jones D, Murphy T, Rosenfield K, White C, Bettmann M, Cortell S, Puschett J, Clair DG, Cole P; Councils on Cardiovascular Radiology, High Blood Pressure Research, Kidney in Cardiovascular Disease, and Clinical Cardiology, American Heart Association; Society of Interventional Radiology FDA Device Forum Committee. Guidelines for the reporting of renal artery revascularization in clinical trials. *J Vasc Interv Radiol* 2003; 14(9): 477–492.
124. Sapoval M, Tamari I, Goffette P, Downes M, Senechal Q, Fanelli F, Reimer P, Negaiwi Z, De Cassin P, Heye S, Korobov V, Tsetis D, Abada H. One year clinical

- outcomes of renal artery stenting: the results of ODORI Registry. *Cardiovasc Intervent Radiol* 2010; 33(3): 475–483.
125. Schwarzwälder U, Hauk M, Zeller T. RADAR - A randomised, multi-centre, prospective study comparing best medical treatment versus best medical treatment plus renal artery stenting in patients with haemodynamically relevant atherosclerotic renal artery stenosis. *Trials* 2009; 10: 60.
  126. Grüntzig A, Kuhlmann U, Vetter W, Lütolf U, Meier B, Siegenthaler W. Treatment of renovascular hypertension with percutaneous transluminal dilatation of a renal-artery stenosis. *Lancet* 1978; 1(8068): 801–802.
  127. Gruntzig A. Percutaneous transluminal angioplasty. *AJR Am J Roentgenol* 1981; 136(1): 216–217.
  128. Palmaz JC, Kopp DT, Hayashi H, Schatz RA, Hunter G, Tio FO, Garcia O, Alvarado R, Rees C, Thomas SC. Normal and stenotic renal arteries: experimental balloon-expandable intraluminal stenting. *Radiology* 1987; 164(3): 705–708.
  129. Weibull H, Bergqvist D, Bergentz SE, Jonsson K, Hulthén L, Manhem P. Percutaneous transluminal renal angioplasty versus surgical reconstruction of atherosclerotic renal artery stenosis: a prospective randomized study. *J Vasc Surg* 1993; 18(5): 841–850.
  130. Pickering TG, Blumenfeld JD. Renovascular hypertension and ischemic nephropathy. In: Brenner BM, editor. *Brenner and Rector's The Kidney*. Philadelphia: WB Saunders Co; 2000: 2007–2034.
  131. Alfke H, Radermacher J. Renal artery stenting is no longer indicated after ASTRAL: pros and cons. *Cardiovasc Intervent Radiol* 2010; 33(5): 883–886.
  132. White CJ. Kiss my astral: one seriously flawed study of renal stenting after another. *Catheter Cardiovasc Interv* 2010; 75(2): 305–307.
  133. Mahfoud F, Noory E, Böhm M, Zeller T. Revascularization of renal artery stenosis - state of the art. *Dtsch Med Wochenschr* 2012; 137(48): 2505–2510.

134. Herrmann SM, Saad A, Textor SC. Management of atherosclerotic renovascular disease after Cardiovascular Outcomes in Renal Atherosclerotic Lesions (CORAL). *Nephrol Dial Transplant* 2014 Apr 9, Epub ahead of print
135. Sekkarie M. Treatment of renal artery stenosis by invasive procedures. *Am J Kidney Dis* 1999; 33(3): 613–614.
136. Burket MW, Cooper CJ, Kennedy DJ, Brewster PS, Ansel GM, Moore JA, Venkatesan J, Henrich WL. Renal artery angioplasty and stent placement: predictors of a favorable outcome. *Am Heart J* 2000; 139(1): 64–71.
137. Henry M, Amor M, Henry I, Ethevenot G, Allaoui M, Tricoche O, Porte JM, Touchot N. Stent placement in the renal artery: three-year experience with the Palmaz stent. *J Vasc Interv Radiol* 1996; 7(3): 343–350.
138. Blum U, Krumme B, Flügel P, Gabelmann A, Lehnert T, Buitrago-Tellez C, Schollmeyer P, Langer M. Treatment of ostial renal-artery stenoses with vascular endoprostheses after unsuccessful balloon angioplasty. *N Engl J Med*. 1997; 336(7): 459–465.
139. Henry M, Amor M, Henry I, Ethevenot G, Tzvetanov K, Courvoisier A, Mentre B, Chati Z. Stents in the treatment of renal artery stenosis: long-term follow-up. *J Endovasc Surg* 1999; 6(1): 42–51.
140. Shammass NW, Kapalis MJ, Dippel EJ, Jerin MJ, Lemke JH, Patel P, Harris M. Clinical and angiographic predictors of restenosis following renal artery stenting. *J Invasive Cardiol* 2004; 16(1): 10–13.
141. Zeller T, Rastan A, Rothenpieler U, Müller C. Restenosis after stenting of atherosclerotic renal artery stenosis: is there a rationale for the use of drug-eluting stents? *Catheter Cardiovasc Interv* 2006; 68(1): 125–130.
142. Mancia G, De Backer G, Dominiczak A, Cifkova R, Fagard R, Germano G, Grassi G, Heagerty AM, Kjeldsen SE, Laurent S, Narkiewicz K, Ruilope L, Rynkiewicz A, Schmieder RE, Boudier HA, Zanchetti A, Vahanian A, Camm J, De Caterina R, Dean

- V, Dickstein K, Filippatos G, Funck-Brentano C, Hellemans I, Kristensen SD, McGregor K, Sechtem U, Silber S, Tendera M, Widimsky P, Zamorano JL, Erdine S, Kiowski W, Agabiti-Rosei E, Ambrosioni E, Lindholm LH, Viigimaa M, Adamopoulos S, Agabiti-Rosei E, Ambrosioni E, Bertomeu V, Clement D, Erdine S, Farsang C, Gaita D, Lip G, Mallion JM, Manolis AJ, Nilsson PM, O'Brien E, Ponikowski P, Redon J, Ruschitzka F, Tamargo J, van Zwieten P, Waeber B, Williams B; Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension; European Society of Cardiology. 2007 Guidelines for the Management of Arterial Hypertension: The Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *J Hypertens* 2007; 25(6): 1105–1187.
143. Hlimonenko I, Meigas K, Viigimaa M, Temitski K. Assessment of Pulse Wave Velocity and Augmentation Index in different arteries in patients with severe coronary heart disease. *Conf Proc IEEE Eng Med Biol Soc* 2007; 2007: 1703–1706.
144. Nemcsik J, Egresits J, El Hadj Othmane T, Fekete BC, Fodor E, Szabó T, Járjai Z, Jekkel C, Kiss I, Tislér A. Validation of arteriograph - a new oscillometric device to measure arterial stiffness in patients on maintenance hemodialysis. *Kidney Blood Press Res* 2009; 32(3): 223–229.
145. Baulmann J, Schillings U, Rickert S, Uen S, Düsing R, Illyes M, Cziraki A, Nickering G, Mengden T. A new oscillometric method for assessment of arterial stiffness: comparison with tonometric and piezo-electronic methods. *J Hypertens* 2008; 26(3): 523–528.
146. Jatoi NA, Mahmud A, Bennett K, Feely J. Assessment of arterial stiffness in hypertension: comparison of oscillometric (Arteriograph), piezoelectronic (Complior) and tonometric (SphygmoCor) techniques. *J Hypertens* 2009; 27(11): 2186–2191.



147. Rajzer MW, Wojciechowska W, Klocek M, Palka I, Brzozowska-Kiszka M, Kawecka-Jaszcz K. Comparison of aortic pulse wave velocity measured by three techniques: Complior, SphygmoCor and Arteriograph. *J Hypertens* 2008; 26(10): 2001–2007.
148. Gunjaca G, Jeroncic A, Budimir D, Mudnic I, Kolcic I, Polasek O, Rudan I, Boban M. A complex pattern of agreement between oscillometric and tonometric measurement of arterial stiffness in a population-based sample. *J Hypertens* 2012; 30(7): 1444–1452.
149. Davies JM, Bailey MA, Griffin KJ, Scott DJ. Pulse wave velocity and the non-invasive methods used to assess it: Complior, SphygmoCor, Arteriograph and Vicorder. *Vascular* 2012; 20(6): 342–349.
150. Ikonomidis I, Ntai K, Kadoglou NP, Papadakis I, Kornelakis M, Tritakis V, Varoudi M, Papadima T, Triantafyllidi H, Parissis J, Paraskevoidis I, Lekakis J. The evaluation of pulse wave velocity using Arteriograph and Complior apparatus across multiple cohorts of cardiovascular-related diseases. *Int J Cardiol* 2013; 168(5): 4890–4892.
151. Vlachopoulos C, Aznaouridis K, O'Rourke MF, Safar ME, Baou K, Stefanadis C. Prediction of cardiovascular events and all-cause mortality with central haemodynamics: a systematic review and meta-analysis. *Eur Heart J* 2010; 31(15): 1865–1871.
152. Hering D, Lambert EA, Marusic P, Ika-Sari C, Walton AS, Krum H, Sobotka PA, Mahfoud F, Böhm M, Lambert GW, Esler MD, Schlaich MP. Renal nerve ablation reduces augmentation index in patients with resistant hypertension. *J Hypertens* 2013; 31(9): 1893–1900.
153. Vlachopoulos C, Aznaouridis K, Stefanadis C. Prediction of cardiovascular events and all-cause mortality with arterial stiffness: a systematic review and meta-analysis. *J Am Coll Cardiol* 2010; 55(13): 1318–1327.
154. Karras A, Haymann JP, Bozec E, Metzger M, Jacquot C, Maruani G, Houillier P, Froissart M, Stengel B, Guardiola P, Laurent S, Boutouyrie P, Briet M; Nephro Test Study Group. Large artery stiffening and remodeling are independently associated with

- all-cause mortality and cardiovascular events in chronic kidney disease. *Hypertension* 2012; 60(6): 1451–1457.
155. Gauthier-Bastien A, Ung RV, Larivière R, Mac-Way F, Lebel M, Agharazii M. Vascular remodeling and media calcification increases arterial stiffness in chronic kidney disease. *Clin Exp Hypertens*. 2014; 36(3): 173–180.
  156. Hornum M, Clausen P, Idorn T, Hansen JM, Mathiesen ER, Feldt-Rasmussen B. Kidney transplantation improves arterial function measured by pulse wave analysis and endothelium-independent dilatation in uraemic patients despite deterioration of glucose metabolism. *Nephrol Dial Transplant*. 2011; 26(7): 2370–2377.
  157. Cha JH, Lee SH, Yoo YS. Effects of aromatherapy on changes in the autonomic nervous system, aortic pulse wave velocity and aortic augmentation index in patients with essential hypertension. *J Korean Acad Nurs* 2010; 40(5): 705–713.
  158. Polónia J, Barbosa L, Silva JA, Rosas M. Improvement of aortic reflection wave responses 6 months after stopping smoking: a prospective study. *Blood Press Monit*. 2009; 14(2): 69–75.
  159. Boesby L, Elung-Jensen T, Strandgaard S, Kamper AL. Eplerenone attenuates pulse wave reflection in chronic kidney disease stage 3-4 - a randomized controlled study. *PLoS One* 2013; 8(5): 645–649.
  160. Eguchi K, Hoshida S, Ishikawa S, Shimada K, Kario K. Aggressive blood pressure-lowering therapy guided by home blood pressure monitoring improves target organ damage in hypertensive patients with type 2 diabetes/prediabetes. *J Clin Hypertens (Greenwich)* 2012; 14(7): 422–428.
  161. Fischer-Rasokat U, Honold J, Lochmann D, Liebetau C, Leick J, Hamm C, Fichtlscherer S, Möllmann H, Spyridopoulos I. Ivabradine therapy to unmask heart rate-independent effects of  $\beta$ -blockers on pulse wave reflections. *Clin Res Cardiol* 2014; 103(6): 487–494.

162. Briasoulis A, Oliva R, Kalaitzidis R, Flynn C, Lazich I, Schlaffer C, Bakris G. Effects of nebivolol on aortic compliance in patients with diabetes and maximal renin-angiotensin system blockade: the EFFORT study. *J Clin Hypertens (Greenwich)* 2013; 15(7): 473–479.
163. Mahmud A, Feely J. Beta-blockers reduce aortic stiffness in hypertension but nebivolol, not atenolol, reduces wave reflection. *Am J Hypertens* 2008; 21(6): 663–667.
164. Koumaras C, Tziomalos K, Stavrinou E, Katsiki N, Athyros VG, Mikhailidis DP, Karagiannis A. Effects of renin-angiotensin-aldosterone system inhibitors and beta-blockers on markers of arterial stiffness. *J Am Soc Hypertens* 2014; 8(2): 74–82.

## 11. ŽIVOTOPIS AUTORA

Dražen Perkov, dr.med., specijalist radiologije, uži specijalist intervencijske radiologije, rođen je 9. travnja 1974. godine u Šibeniku. Maturirao je 1992. godine u Medicinskoj i kemijskoj školi u Šibeniku. Diplomirao je na Sveučilištu u Zagrebu Medicinskom fakultetu 12. srpnja 1999. godine. Obvezni pripravnički staž odradio je od 1999. do 2000. godine. Državni ispit za doktore medicine položio je 2000. godine. Od 2002. godine do 2004. godine bio je odjelni liječnik na Klinici za psihijatriju Vrapče. Specijalistički ispit iz radiologije je položio 2008. godine na Kliničkom bolničkom centru Zagreb. Završio je specijalistički poslijediplomski studij iz Radiologije. Naziv užeg specijalista intervencijske radiologije stekao je 2012. godine. Zaposlen je na Kliničkom zavodu za dijagnostičku i intervencijsku radiologiju KBC Zagreb. Suradnik je u nastavi na Katedri za Radiologiju Sveučilišta u Zagrebu Medicinskog fakulteta. Obavio je više edukacijskih boravaka na klinikama i institutima u Beču, Milanu, Budimpešti, Hamburgu, Berlinu i Ljubljani. Bio je aktivni sudionik međunarodnih i domaćih kongresa. Član je Hrvatskog društva radiologa (HDR), Sekcije za intervencijsku radiologiju Hrvatskog društva radiologa (sIRcro), Europskog društva radiologa (ESR) i Kardiovaskularnog i intervencijskog društva Europe (CIRSE). Autor je niza znanstvenih i stručnih članaka, kongresnih priopćenja i postera, a 6 radova je objavljeno u časopisima indeksiranim u Current Content-u.