

# Prognostičko značenje serumske razine BNP na uspjeh endovaskularne intervencije u renovaskularnoj hipertenziji

---

Fodor, Ljiljana

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://um.nsk.hr/um:nbn:hr:105:053804>

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

Download date / Datum preuzimanja: **2024-08-27**



Repository / Repozitorij:

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



SVEUČILIŠTE U ZAGREBU  
MEDICINSKI FAKULTET

**Ljiljana Fodor**

Prognostičko značenje serumske razine BNP na uspjeh endovaskularne intervencije  
u renovaskularnoj hipertenziji

**DISERTACIJA**



**Zagreb, 2015.**

SVEUČILIŠTE U ZAGREBU  
MEDICINSKI FAKULTET

Ova disertacija je izrađena u Zavodu za nefrologiju, arterijsku hipertenziju, dijalizu i transplantaciju, KIBC Zagreb, Kliničkom zavodu za laboratorijsku dijagnostiku KBC Zagreb i Kliničkom zavodu za dijagnostičku i intervencijsku radiologiju, KBC Zagreb, Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu

Voditelj : prof. Dr sc Duško Kuzmanić

Zahvaljujem Prof. dr.sc. Dušku Kuzmaniću na postavljanju temelja za ovu disertaciju, te Prof. dr. sc. Bojanu Jelakoviću na entuzijazmu, strpljenju i upornosti da na dobrim temeljima izgradimo jednu novu i prekrasnu cjelinu.

# Sadržaj

## POPIS OZNAKA I KRATICA

1. UVOD	1
1.1. Definicija i epidemiologija renovaskularne hipertenzije	1
1.2. Incidencija i prevalencija renovaskularne hipertenzije	3
1.3. Patofiziologija renovaskularne hipertenzija i uloga renin - angiotenzin – aldosteronskog sustava	4
1.4. Klinički tijek renovaskularne hipertenzije	6
1.5. Neinvazivne metode za dijagnozu stenoze renalne arterije	9
1.6. Invazivna dijagnostika stenoze renalne arterije	13
1.7. Pristup liječenju bolesnika s renovaskularnom hipertenzijom	14
1.7.1. Medikamentna terapija renovaskularne hipertenzije	14
1.7.2. Mjesto i uloga revaskularizacije – stentiranja u renovaskularnoj hipertenziji	19
1.7.3. Komplikacije revaskularizacije	21
1.7.4. Prediktori ili biomarkeri ishoda revaskularizacije	22
1.8. Moždani natriuretski peptid	22
1.9. Svrha rada	28

2. HIPOTEZE I CILJEVI RADA	29
2.1. Hipoteze	29
2.2. Ciljevi istraživanja	29
3. ISPITANICI I METODE	30
3.1. Ispitanici	30
3.2. Metode	32
3.3. Statistička obrada	35
4. REZULTATI	36
5. RASPRAVA	81
6. ZAKLJUČAK	89
7. SAŽETAK	90
8. SUMMARY	92
9. POPIS LITERATURE	94
10. ŽIVOTOPIS	114

## POPIS OZNAKA I KRATICA

- RVH - renovaskularna hipertenzija
- aRVH - aterosklerotska renovaskularna hipertenzija
- RAH - refraktoran arterijska hipertenzija
- AH - arterijska hipertenzija
- RA - renalna arterija
- FMD - fibromuskularna displazija
- AT - arterijski tlak
- RAAS - renin- angiotenzin- aldosteronski sustav
- ACEi - blokatori angiotenzinskih receptora
- ARBs - blokatori angiotenzinskih receptora
- DSB - dinamička scintigrafija bubrega s dekonvolucijom
- DSA - digitalna suptrakcijska angiografija
- NT-proBNP - N terminalni moždani natriuretski peptid
- AixAo - aortni augmentacijski indeks
- PWV - pulni val ( engl. pulse wave velocity)

## 1. UVOD

### 1.1. Definicija i epidemiologija renovaskularne hipertenzije

Renovaskularna hipertenzija (RVH) je jedan od najčešćih uzroka sekundarnih oblika arterijske hipertenzije i nalazi se u oko 5% hipertenzivne populacije (1). Najčešći uzrok je ateroskleroza koja zahvaća ishodišni dio glavne renalne arterije, na drugom mjestu fibromuskularna displazija (FMD) koja je češća u žena mlađih od 50 godina i za nju je tipično da zahvaća distalni dio glavne renalne arterije (RA) ili intrarenalne ogranke (2). Aterosklerotski plak najčešće zahvaća aortu i progredira u lumen renalnih arterija, čineći sliku tipične, ostijalne ekscentrične stenoze RA (3). Niz drugih poremećaja može izazvati sekundarnu hipertenziju (4) od kojih su neki navedeni u tablici 1:

#### **Tablica1. Najčešći uzroci sekundarne hipertenzije (%)**

Kronična bubrežna bolest	5.8
Renovaskularna bolest	5
Unilateralna bolest bubrega	2,31
Oralni kontraceptivi	0,70
Aldosteronizam	10
Cushing	0,18
Feokromocitom	0,16
Koarktacija aorte	0,12
Akromegalija	0,02

U tablici 2. prikazani su najčešći uzroci vaskularnih promjena u RVH :

## **Tablica 2. Najčešći uzroci vaskularne okluzije u podlozi renovaskularne hipertenzije**

Unilateralna ateroskleroza renalne arterije 70%  
Unilateralna fibromuscularna displazija (FMD) 10%  
    Medialna fibroplazija 80-90%  
    Intimalna fibroplazija 5-10%  
Bilateralna stenoza renalnih arterija 30%  
Aneurizma renalne arterije 30%  
Kompresija renalne arterije tumorskim procesom 14%  
Koarktacija aorte 1%

### **Ostali rjeđi uzroci**

Arterijski embolusi  
Arteriovenska fistula (kongenitalna/traumatska)  
Kompresija renalne arterije metastatskim tumorom  
Stenoza renalne arterije solitarnog bubrega  
Sistemski vasculitis (Takayasu, poliarteriritis)  
Ateroembolijske bolesti

Ove lezije mogu nekad biti uzrokom neočekivanog skoka tlaka u ispitanika mlađih od 30 godina ili doprinijeti razvoju rezistentne hipertenzije u prethodno normotenzivnih osoba ili bolesnika s obrađenom i liječenom hipertenzijom (4). Nedavno objavljene slikovne studije upućuju na to da se vaskularne lezije mogu prepoznati kao “slučajni” nalaz u 3-5% normotenzivne populacije, npr. živog davatelja bubrega, normotenzivnog, s urednom bubrežnom funkcijom (5). Više od 60% stenoza RA može se dijagnosticirati u 6,8% ispitanika iznad 65 godina starosti (6). Epidemiološki podaci sugeriraju da se aterosklerotska stenoza

renalnih arterija, može naći u 40-50% slučajeva kod bolesnika s refraktornim kongestivnim zatajenjem srca ili terminalnim stadijem bubrežne bolesti (7).



## **1.2. Incidencija i prevalencija renovaskularne hipertenzije**

U rizičnu skupinu spadaju bolesnici s dugogodišnjom arterijskom hipertenzijom, kroničnom bubrežnom bolesti, koronarnom bolesti, kongestivnim srčanim zatajenjem i perifernom vaskularnom bolesti (8). Tako se stenoza renalne arterije, nalazi u 38% bolesnika s aneurizmom aorte, 33% bolesnika s aortookluzivnom bolesti i 39% bolesnika s perifernom vaskularnom bolesti (9,10). Prevalencija stenozе renalne arterije u bolesnika s koronarnom bolesti iznosi 14-29%, bolesnika s kongestivnim srčanim zatajenjem 34%, a perifernoј vaskularnoj bolesti 35-50%, (11,12,13). Ako se analizira stenoza renalne arterije kao uzrok terminalne bubrežne insuficijencije, nalazimo je odgovornom u 5-8% slučajeva (14). U čimbenike rizika progresije stenozе ubrajamo životnu dob veću od 60 godina, sistolički arterijski tlak  $\geq 160\text{mmHg}$ , šećernu bolest, stenozu renalne arterije  $\geq 60\%$  i omjer tlaka gležanj/nadlaktica  $> 0.7$ . Sam proces progresije stenozе određen je stupnjem stenozе inicijalno, duljinom praćenja bolesnika te dijagnostičkim postupkom koji se koristio tijekom evaluacije. Prospektivna studija u kojoj se rabio doplerski ultrazvuk pokazala je da incidencija progresije tijekom tri godine iznosi 35%, a pet godina 51%.(15). U približno 50% bolesnika nema progresije stenozе. Da stupanj stenozе određuje progresiju bolesti, pokazala je ista studija. Incidencija progresije tijekom tri godine kod stenozе manje od 60% iznosi 28%, a kod stenozе veće od 60%, incidencija progresije je 49%. Drugi pokazatelj progresije je atrofija bubrega, tj. smanjenje dužine za  $\geq 1$  cm. Dvogodišnja incidencija atrofije kod stenozе manje od 60% je 11,7%, a kod stenozе veće od 60% je incidencija atrofije bubrega 20,8% (15).

## **1.3. Patofiziologija renovaskularne hipertenzija i uloga renin - angiotenzin - aldosteronskog sustava**

Prošlo je gotovo 80 godina otkako su Goldblatt i Loesch utvrdili da kontinuirano smanjenje bubrežnog krvotoka može podići sistemski arterijski tlak (16,17). U eksperimentima na životinjskim modelima pokušalo se različitim nefrotoksičnim tvarima proizvesti učinak refraktorne hipertenzije: rentgenskim zrakama, venskom stazom, ekscizijom tkiva bubrega sa ili bez ligacije jedne od grana bubrežne arterije. U eksperimentima na psima, upotrebom posljednje metode, znanstvenici su došli do zaključka da više od 50% bubrežnog tkiva mora biti nekrotizirano, odnosno “isključeno” iz cirkulacije da bi došlo do porasta arterijskog tlaka (16,17). Eksperimenti na životinjama s unilateralnom renovaskularnom bolešću i funkcionalnim “kontralateralnim bubregom” koji izlučuje natrij (engl. “pressure natriuresis”, identified as 2-kidney-1-clip hypertension), predstavljaju prvobitni model angiotenzin - ovisne hipertenzije. Ako se radi o solitarnom bubregu ili su oba bubrega zahvaćena bolešću, angiotenzinska ovisnost je privremena i ovisna o depleciji natrija (18). Aktivacija RAAS u ljudi je tranzitorna i dovodi do simpatičko – adrenergičke aktivacije, oksidativnog stresa i neučinkovitog vazodilatacijskog odgovora bubrežne i sistemne cirkulacije (19). Treba naglasiti da oslobađanje renina u cirkulaciju dovodi do znatne redukcije bubrežne perfuzije. Studije provedene na ljudima, koje su upotrebljavale okluziju balonom, govore u prilog tome da je taj proces ovisan o gradijentu tlaka kroz leziju, odnosno tlak distalno od stenoze mora biti najmanje 10-20% niži od tlaka u aorti (20). Takva razlika tlaka odgovara vršnom sistoličkom gradijentu kroz leziju od 15-25 mm Hg, a nalazimo je kad stupanj stenoze iznosi 70-80% (21). Važna napomena ovog istraživanja je da vaskularne lezije koje ne dovode do ovakvog gradijenta, odnosno razlike tlaka, neće pridonositi RVH te je prema tome upitna korist stentiranja u tim slučajevima. Osim arterijske hipertenzije, u tim se slučajevima ne bi oporavila niti smanjena bubrežna funkcija koja može biti uzrokovana i drugim koegzistirajućim mehanizmima. (4). Novije studije pokazale su da redukcija renalnog protoka dovoljna da uzrokuje smanjanje veličine bubrega i uzrokuje oslobađanje renina ne mora nužno dovesti i do smanjene kortikalne i medularne oksigenacije bubrega (22).

Ovi podaci su važni jer upućuju na to da RVH ne ovisi isključivo o ishemiji bubrega *per se*, a potrebno ih je naglasiti i stoga jer je pristup liječenju RVH i dalje kontroverzan. Zbog toga bi

svoje mjesto u budućnosti kod odluke o revaskularizaciji mogla imati metoda BOLD – MRI (engl. blood-oxygen-level-dependent magnetic resonance imaging), dijagnostika kojom se mjeri oksigenacija tkiva, a bazirana je na dokazima da se bubreg može prilagoditi smanjenom protoku krvi do određenog stupnja, ali teža okluzivna bolest dovodi do kortikalne hipoksije povezane s mikrovaskularnim oštećenjem, upalom i fibrozom. Angiotenzin II ne uzorkuje samo vazokonstrikciju koja pogoduje arterijskoj hipertenziji nego aktivira NAD(P)H oksidazu, glavni izvor reaktivnih oksidativnih stanica, lokaliziranih u malim mišićnim stanicama (23). Zbog svega navedenog u RVH smanjena je raspoloživost dušičnog oksida (NO) koji ima važnu ulogu u procesu vazodilatacije (24). Upravo endotelna disfunkcija uzrokovana oksidativnim stresom (19,25) rezultira krutošću krvnih žila, odnosno o endotelu ovisnoj vazodilataciji što je povezano s lošijom kardiovaskularnom prognozom (26,27,28,29). Zbog svega navedenog, bolesnici s RVH imaju povećan kardiovaskularni rizik, jer je to stanje često povezano i s drugim kardiovaskularnim stanjima i bolestima (30). Dolazi do akceleracije arterijske hipertenzije sve do refraktornosti uz preporučenu medikamentoznu terapiju, te pogoršanja bubrežne funkcije do zatajenja sa svim konzekvencama koje uključuju progresivnu sistemsku aterosklerozu, koronarnu bolest, kongestivno zatajenje srca, infarkt miokarda i moždani udar (3). Ti bolesnici imaju veći rizik od smrti od kardiovaskularnih komplikacija nego preživljenja do dijalize (31). Prema Kalra i sur. godišnja incidencija koronarnih događaja, moždanog udara, zatajenja srca i smrti je kod ovih bolesnika prosječno 30 %, 18 %, 19 % i 17 % (32). Od 164 bolesnika s RAS (> od 50%) u 7-godišnjem praćenju 33 ih je umrlo od kardiovaskularnih bolesti, a kod 2 je došlo do progresije u terminalni stadij bubrežne insuficijencije (33). Naime, kod bolesnika s RVH često izostaje noćni pad tlaka, povećana je aktivnosti simpatikusa, hipertrofija lijeve klijetke te niže vrijednosti glomerularne filtracije (GFR) u usporedbi sa skupinom bolesnika sa sličnim vrijednostima arterijskog tlaka, ali esencijalnom hipertenzijom (33,34).

#### **1.4. Klinički tijek renovaskularne hipertenzije**

Na RVH treba sumnjati onda kada se AH razvija brzo u bolesnika mlađih od 30 godina ili starijih od 55 godina ili kada se prethodno stabilna AH naglo pogorša. Brza progresija u malignu hipertenziju, unutar 6 mjeseci od početka sugerira stenozu RA. Sistoličko-dijastolički šum u epigastriju, obično prenesen u oba gornja kvadranta je najvažniji fizikalni nalaz iako je odsutan u 50% bolesnika. AH refraktorna na primijenjenu terapiju, plućni edem, rapidni gubitak bubrežne funkcije i/ili akutna bubrežna lezija, najčešće su klinički prepoznatljive manifestacije RVH (35). Prema nekim istraživanjima, 7% bolesnika razvije plućni edem prije dijagnoze RVH (36). Kliničke karakteristike RVH prikazane su u tablici 3:

### **Tablica 3. Kliničke karakteristike RVH**

#### **ANAMNEZA**

Početak arterijske hipertenzije prije 30-e ili poslije 50-e godine života

Naglo nastala arterijska hipertenzija

Teška ili rezistentna arterijska hipertenzija

Simptomi ateroskleroze drugih sustava

Negativna obiteljska anamneza za arterijsku hipertenziju

Pušenje cigareta

Azotemija zbog ACE – inhibitora

Recidivi plućnih edema

#### **FIZIKALNI PREGLED**

Abdominalni šum

Uznapredovale promjene fundusa (III i IV)

## LABORATORIJSKE PRETRAGE

Hipokalijemija

Proteinurija

Povišena reninska aktivnost plazme

---

ACE- angiotenzin konvertirajući enzim

Kod mnogih bolesnika sa signifikantnom RAS dijagnoza izostaje dok ne dođe do akutnog pada GFR povezanog s uvođenjem blokatora RAAS. U tim slučajevima radi se najčešće o bilateralnoj RVH ili bolest zahvaća jedan solitarni bubreg (engl. single kidney). RVH se može prezentirati i anurijom što se događa u slučajevima kad akutna ozljeda bubrežnog parenhima , npr. infarkt bubrega nastupi prije nego je okluzija dovela do razvoja kolateralne cirkulacije (37). Kao odgovor na bubrežnu hipoperfuziju pojačano se izlučuje aldosteron, što rezultira povećanom vaskularnom permeabilnošću i retencijom soli i vode. Ako kontralateralni bubreg nije zahvaćen stenozom, on može kompenzirati sekreciju renina koja se javlja kao odgovor na povišenu sekreciju aldosterone i prevenirati volumno opterećenje. Kod bilateralne RAS taj odgovor izostaje što rezultira volumnim opterećenjem koje u kombinaciji s hipertrofijom lijeve klijetke i povećanom krutošću arterija dovodi do kronične bubrežne bolesti i u konačnici kardijalne dekompenzacije odnosno plućnog edema ( engl. “flash pulmonary edema”),(38,39,40). Nagli porast arterijskog tlaka može dovesti do ozljede ciljnih organa, infarkta miokarda ili inzulta, odnosno refraktornog srčanog zatajenja što je učestalije kod bilateralne RAS ili stenozе visokog stupnja kada je fibrozom zahvaćena cijela bubrežna masa i izostaju kompenzacijski mehanizmi volumnog opterećenja. Iako je poznato da je bubreg

organ koji je opskrbljen s više krvi, nego je potrebno za njegove metaboličke potrebe gubitak perfuzije u konačnici vodi do fibroze tkiva (4). Ono što iznenađuje je da se fibroza parenhima

rijetko događa kod FMD, što navodi na pomisao da postoji remodelacijski mehanizam u post-stenotičkom bubregu koji je odgovoran za slijed događaja, kao i sam aterosklerotski milje (41). Novije studije opisuju ulogu promjena bubrežne mikrovaskulature distalno od stenozne glavne RA (42,43). Primjer je proliferacija mikrovaskulature inducirana kolesterolom, te naknadni gubitak (engl. "rarefaction") malih krvnih žila izvan lezije glavne RA. Brojni signalni putevi u poststenotičnom dijelu bubrega vode aktivaciji citokina i upalnih medijatora, uključujući transformirajući faktor beta (TGF)- $\beta$  (44,45).

Tijekom vremena, gubitak arteriola u distalnom dijelu udružen s fibrinogenezom dovodi do gubitka vitalne funkcije. (46-49). Kad vaskularna okluzija dosegne ozbiljne razmjere dolazi do ishemije tkiva, što je moguće prikazati koristeći metodu Blood Oxygen Level Dependent (BOLD) magnetic resonance imaging. Za mnoge od ovih bolesnika, stentiranje i vraćanje perfuzije, ima malen učinak na poboljšanje funkcije bubrega što se ističe u rezultatima nedavnih kliničkih ispitivanja (50). Međutim, neki štetni mehanizmi odgovorni za bubrežnu vaskularnu remodelaciju mogu se izmijeniti intenziviranjem terapije antioksidantima ili statinima (51) što bi ev. moglo dovesti do poboljšanja protoka, vaskularnog integriteta i smanjenja lezije bubrega. Kada govorimo o kliničkom tijeku stenozne RA potrebno je istaknuti značajnu povezanost sa stupnjem preživljavanja. Conlon i suradnici pokazali su da četverogodišnje preživljenje u osoba bez stenozne iznosi 86%, a u onih sa stenozom 65% (52). Stupanj preživljenja određuje veličina stenozne. Bolesnici u kojih je stenozna  $\geq 75\%$  imaju preživljenje 57%, dok je u bolesnika sa stenozom  $< 75\%$  preživljenje 89% (53). Godišnja stopa smrtnosti bolesnika s RVH je 8%, u odnosu na 3,7% u općoj populaciji (54). Stenozna renalne arterije može biti asimptomatska, slučajno otkrivena ili se manifestirati kao refraktorna hipertenzija, ishemijska nefropatija, akutno pogoršanje kardiovaskularne bolesti (kardijalna dekompenzacija, plućni edem, cerebrovaskularni incident, sekundarni hiperaldosteronizam). Ako klinički pokazatelji upućuju na RVH, potrebno je dobiti uvid u funkcionalno stanje bubrega i anatomske promjene na krvnim žilama. Naime, potrebno je utvrditi u kolikoj je mjeri anatomska promjena odgovorna za oštećenje bubrežne funkcije ili nastanak hipertenzije. Odgovori na ova pitanja određuju pristup daljnjem liječenju.

### **1.5. Neinvazivne metode za dijagnozu stenozne renalne arterije**

Osim kliničkih (šum nad renalnom arterijom ) i laboratorijskih parametara (hipokalemija, hiperreninemija, proteinurija) koji upućuju na renalnu arterijsku stenozu (RAS) , u inicijalnom pristupu, kao i uvijek u medicini, naglasak je na neinvazivnim dijagnostičkim postupcima. Ne postoji idealan, pa niti optimalan dijagnostički test za RAS . Svi oni daju lažno pozitivne i lažno negativne rezultate što je prikazano u tablici 4 (55). Ranije najčešće korišteni test pretraživanja, minutna urografija (IVU), daje u oko 20% bolesnika s RVH uredan nalaz.

**Tablica 4. Neinvazivne metode za dijagnozu stenozе renalnih arterija**

<b>TEST</b>	<b>OSJETLJIVOST (%)</b>	<b>SPECIFIČNOST (%)</b>
RAP	57	66
Kaptoprilski test	73-100	72-100
IVU	74-78	86-88
Kaptoprilska renografija	92-94	95-97
Omjer renina iz renalnih vena	62-80	60-100

RAP: reninska aktivnost plazme, IVU: intravenska urografija

Zanimljiv je današnji stav o značenju omjera reninske aktivnosti iz renalnih vena, odnosno kaptoprilske renografije. Dok je ranije uziman kao ključan pokazatelj funkcionalne aktivnosti stenozе, danas je njegovo značenje zanemarivo. Prema nekim istraživanjima, ovaj test imao je značenje kod bilateralne RAS čime bi se utvrdilo koji bubreg signifikantno doprinosi hipertenziji. Međutim, u bolesnika s lediranom bubrežnom funkcijom ( kreatinin > 176,8  $\mu\text{mol/L}$ ), vrijednost kaptoprilske renografije je smanjena. U tih bolesnika već je bazalna renografska krivulja promijenjena, pa se nakon primjene ACE inhibitora ne mogu verificirati dodatne promjene (56), Ova metoda ne daje podatak o stanju vaskulature, tj. stupnju stenozе, nego o bubrežnom protoku, ali može pomoći u odluci o procjeni za nefrektomijom kada je

prisutna okluzija RA (57,58). Dinamička scintigrafija bubrega (DSB) je slikovno dijagnostički postupak za prikaz morfologije i funkcije bubrega pomoću radiofarmaka koji se

izlučuju preko bubrega (radiofarmak: Tc-99m DTPA,  $T_{1/2}$  6 sati). DSB je obično korisna za pretraživanje, ali ne daje dovoljno anatomske informacije o vaskularnoj okluziji. Pozitivna ekskretorna renografija indikativna je ako postoji razlika u veličini bubrega u vertikalnoj osi više od 1,5 cm (uzimajući u obzir da je lijevi bubreg 0,5 cm duži od desnog), te ako postoji zaostajanje u ekskreciji kontrasta na strani ishemičnog bubrega. Zaostajanje u perfuziji i/ili smanjenje funkcije jednog bubrega u komparaciji s drugim sugerira ishemiju na Tc99 DTPA scintigrafiji. Cilj pretrage je ocijeniti morfologiju i funkciju bubrega te eliminacijsku sposobnost kanalnog sustava. Primjenjuje se kod jednostranih ili obostranih smetnji drenaže ili proširenja bubrežnog kanalnog sustava u smislu hidrokalkuloze, stenoze pijeloureteričnog vrata ili uretera, hidronefoze ili hidrouretera. DSB može nam pomoći približavanju dijagnozi RAS u smislu lateralizacije protoka, kod bolesnika kod kojih se uslijed adipoziteta CD-om ne može sa sigurnošću prikazati ishodište glavnog stable RA. Na taj način izbjegava se primjena i.v. kontrasta kod bolesnika koji imaju više vrijednosti serumskog kreatinina. Tc-DTPA se može koristiti kao probirna, "screening" metoda kod osoba kod kojih se sumnja na RVH. Naime, suženje arterije jednog bubrega uzrokuje sporije izlučivanje kontrasta ili nakupljanje radioaktivnog sredstva u tom bubregu u usporedbi s drugim. Specifičnost i osjetljivost Tc-DTPA može se povećati usporedbom rezultata prije i nakon davanja ACE-inhibitora (kaptopril). Ukoliko se pri ovoj pretrazi nađe uredan nalaz, onda pretraga završava. Ako je nalaz patološki, onda bolesnik mora doći na još jedno snimanje (bazalna studija - bez kaptoprila). Slikovne metode služe lokalizaciji (unilateralna ili bilateralna stenoza RA), te procjeni hemodinamske značajnosti stenoze RA. Morfološke pretrage koje se koriste u dijagnostici RAS, prikazane su u tablici 5:



**Tablica 5. Morfološke pretrage u dijagnostici stenoze renalnih arterija**

	SENZITIVNOST (%)	SPECIFIČNOST (%)
CD - RA	> 90	> 90
CT – RA	64-99	92-98
MR –RA	100	96

CD : obojeni ( color) doppler ; RA : renalna arterija; CT : kompjuterizirana tomografija,  
MR : magnetska rezonanca

Obojeni Doppler ultrazvuk je u našim uvjetima najdostupnija tehnika. Točnost metode za otkrivanje hemodinamski značajne stenoze je oko 75% i specifičnost je preko 90% (59,60).

Obojeni Doppler ultrazvuk se upotrebljava ne samo za dijagnostiku, nego i praćenje progresije stenoze RA ili stanja nakon implantacije stenta u RA, tzv. "follow-up", radi pravovremenog otkrivanja restenoze. Dopplerom se analizira glavno stablo RA, te intrarenalne arterije. Pretragu otežavaju meteorizam i debljina bolesnika, više od 25% bolesnika ima više od jedne RA s jedne ili obje strane, a pretraga uvelike ovisi o iskustvu ispitivača. Najvažniji kriterij za postavljanje dijagnoze stenoze RA je nalaz fokalnog povišenja vršne brzine u sistoli (PSV), (engl. peak systolic velocity) na mjestu stenoze. Granična vrijednost iznosi 1,8-2m/s. Uz to važan parameter *jest* omjer PSV u renalnoj arteriji i aorti – RAR (engl. renal aortic ratio). RAR od 3,5 i više se smatra patološkim.(61). PSV od 180-200 cm/s govori u prilog hemodinamski značajne stenoze, od najmanje 60% (62). Stavros je opisao "parvus i tardus" spektre u intrarenalnim arterijama u slučajevima stenoze RA. Ti su spektri karakterizirani produljenim akceleracijskim vremenom i povišenim dijastoličkim protokom (63). Usporedbom doplerskih i angiografskih nalaza pokazano je da se "parvus i tardus" spektri nalaze kod stenoza visokog stupnja, većih od 70-80%. Njihov nestanak se uočava nakon uspješne perkutane transluminalne angioplastike RA. Prema našem iskustvu obojenim doplerom mogu se dobiti "lažno" pozitivni i "lažno negativni" rezultati, što uvelike ovisi o iskustvu ispitivača, ali i pripremljenosti (meteorizam) i konstituciji bolesnika. Adipoznim bolesnicima neosporno je teže prikazati ishodišta glavne RA. Kod "lažno pozitivnog" rezultata, u ne malom broju slučajeva radi se o anatomske varijanti tijekom krvne žile: na mjestu njezinog presavinuća dobiju se visoke brzine protoka. Ako se obojeni dopler radi kao metoda praćenja nakon endovaskularne intervencije potrebno je imati na umu da se unutar stenta očekuju veće brzine protoka, a ne mora se nužno raditi o restenozi. Upravo iz tih razloga, nema idealne neinvazivne dijagnostičke metode, te je svakako potrebno kod odluke o daljnjoj invazivnoj obradi, a i liječenju, uzeti u obzir kliničke i laboratorijske parametre. Da bi se izbjegli lažno pozitivni nalazi, odnosno precijenjenost stupnja stenoze, neki autori preporučuju donju granicu PSV 300 cm/s što je bio ključni kriterij za CORAL studiju (64).

CT angiografija pokazuje osjetljivost od 64-99%, a specifičnost 92-98%.(65,66). Nedostaci su joj velike doze ionskih kontrastnih sredstava, visoka doza zračenja i cijena pretrage. Prednost

ove trodimenzionalne metode je što se u starijih bolesnika već i nativnom snimkom mogu dobro prikazati aterosklerotski plakovi duž stijenki krvnih žila, te se na taj način može

približiti dijagnozi, naročito kod odluke o davanju i.v. kontrasta bolesnicima s određenim stupnjem renalnog zatajenja. Magnetska angiografija bubrežnih arterija je u razvijenim zemljama postala standardna klinička metoda u otkrivanju RAS . Prema nekim studijama njezina je osjetljivost 100%, a specifičnost 96% u detekciji stenoze glavne RA (65). Međutim, Vasbinder i suradnici dobili su osjetljivost i specifičnost ove metode svega 62 i 84% (66). Korištenje MR angiografije u kliničkoj praksi rapidno se smanjilo nakon spoznaje da i.v. kontrastno sredstvo – gadolinij, može dovesti do nefrogene sistemske fibroze u bolesnika s reduciranom GFR (67). Kada se obojenim ultrazvukom RA postavi sumnja na signifikantno suženje RA, a točnoj se dijagnozi približi CT-om slijedeći korak je digitalna suptraksijska angiografija (DSA) krvnih žila bubrega. To je invazivna metoda koja se izvodi u lokalnoj anesteziji. Na mjestu punkcije femoralne, aksilarne ili brahijalne arterije naknadno se uvodi kateter i u istom aktu implantira stent u RA. CT angiografija pokazuje osjetljivost od 64-99%, a specifičnost 92-98% (65,66).

### **1.6. Invazivna dijagnostika stenoze renalne arterije**

Već spomenuta DSA je superiora metoda u dijagnostici RAS, odnosno zlatni standard u morfološkoj dijagnostici promjena na krvnim žilama bubrega. Ovom metodom se istovremeno koristimo i prilikom implantacije stenta u RA . Da bi se izbjeglo precjenjivanje ozbiljnosti vaskularnih lezija, neki autori preporučuju mjerenje gradijenta tlaka kroz leziju (64). Iako nezamjenjiva dijagnostičko – terapijska metoda treba voditi računa o mogućem razvoju kontrastom inducirane nefropatije (engl. CIN: contrast induced nephropathy). CIN je definiran kao oštećenja bubrežne funkcije, a mjeri se bilo kao povećanje vrijednosti serumskog kreatinina za 25% od početnih vrijednosti ili povećanje serumskog kreatinina u apsolutnom iznosu od 44  $\mu\text{mol/l}$  u roku od 48 -72 sati nakon intravenske primjene kontrasta. Bubrežna lezija može biti akutna, najčešće unutar 2-3 dana, s mogućim razvojem 1 do 7 dana nakon primjene kontrasta, ukoliko se isključi drugi potencijalni uzrok bubrežnog zatajenja. Serumski kreatinin nakon izlaganja kontrastu doseže vrhunac između 2-og i 5-og dana, a vraća se na normalu unutar 14 dana (68).

## **1.7. PRISTUP LIJEČENJU BOLESNIKA S RENOVASKULARNOM HIPERTENZIJOM**

### **1.7.1. Medikamentna terapija renovaskularne hipertenzije**

Medikamentno liječenje je uvijek prvi korak čak i u bolesnika s ekstremnom hipertenzijom. Novija istraživanja koja ne nalaze revaskularizaciju superiornom u odnosu na medikamentoznu terapiju našla su objašnjenje u stanovitom stupnju adaptacije, odnosno zadržavanju zadovoljavajuće oksigenacije tkiva u poststenotičnom bubregu, usprkos smanjenoj perfuziji. Gloviczki i suradnici (69) komparirali su oksigenaciju tkiva mjerenjem razine deoksihemoglobina u bolesnika s unilateralnom stenozom i reduciranom perfuzijom i GFR u odnosu na bolesnika s esencijalnom AH koristeći metodu BOLD MR, te došli do zaključka da je tkivna oksigenacija u korteksu i meduli očuvana usprkos stenozu visokog stupnja (71%), (70). Međutim i adaptacijski mehanizam ima svoj limit pa je tako ista metoda pokazala smanjenu oksigenaciju tkiva te rapidno smanjenje GFR i tkivne perfuzije kod bolesnika sa 77% stenozom RA (71). Bolesnike s RVH treba liječiti slično onima s koronarnom bolesti, tj. koristeći lijekove s multifaktorijalnim učinkom. Pokazalo se da među njima lijekovi koji blokiraju RAS imaju središnju ulogu s obzirom njihovu učinkovitost u smanjenju arterijskog tlaka i inhibicije učinka aktivacije RAS (72). Koliko je važna kao prva linija obrane blokada RAS dokazuju i nalazi biopsije tkiva kod bolesnika s uznapredovalom bolesti koji ukazuju na progresivnu akumulaciju upalnih stanica i intersticijsku fibrozu (73). Aktivacijom AT1 receptora T stanicama dolazi do aktivacije simpatikoadrenergičkih i kemokinih puteva koji dovode do vazokonstrikcije i upale (74).

Talijanski i kanadski registar podataka, ukazuje na znatno veći stupanj preživljavanja bolesnika kod kojih su u liječenju primjenjeni ACE inhibitori ili blokatori angiotenzinskih receptora (ARBs), (75,76). Analiza subgrupa u HOPE i PEACE studijama pokazala je da najveći benefit od blokade RAAS imaju bolesnici s određenim stupnjem renalne insuficijencije (77,78). Značajan pad u GFR moguć je u stanjima vaskularne okluzije što opravdava isključivanje ovih lijekova iz terapijskog pristupa. Upotreba ACE inhibitora i ARB-ova nije opravdana niti u stanjima bilateralne RAS ili ukoliko bolesnik ima jedan bubreg sa stenozom RA (79). Većina bolesnika s hemodinamski značajnom RAS tolerira blokatore RAAS. U kardiološkim studijama koje su provedene kod bolesnika s kongestivnim zatajenjem srca, blokatori RAAS obustavljeni su u manje od 5% bolesnika (80). Ne bi li se izbjegle neželjene nuspojave preporuča se kontrolirati serumski kreatinin i kalij tjedan dana nakon uvođenja blokatora RAAS, a naročito kod bolesnika s bubrežnom insuficijencijom (81). U literaturi se navodi očekivani porast serumskog kreatinina od 30% koji se još može tolerirati (82). Autori CORAL (64) studije zagovaraju blokadu RAAS u RVH kao središnju komponentu u liječenju neurohumoralne aktivacije koja ujedno nosi povećan kardiovaskularni rizik. Također, jednako važnu ulogu ima i primjena statina, prestanak pušenja, te regulacija glikemije (83). Kliničke studije pokazale su da statini usporavaju progresiju bubrežne lezije u RVH, a njihova je upotreba povezana s manjim stupnjem intestinalne fibroze u slučajevima kada je bubrežna cirkulacija znatno reducirana zbog okluzije renalnih arterija (73,84,85). U tablici 6, prikazani su čimbenici koji govore u prilog praćenju i medikamentnoj terapiji RVH, a protiv stentiranja, a u tablici 7 čimbenici koji govore u prilog stentiranju i medikamentnoj terapiji (86):

**Tablica 6. Čimbenici koji govore u prilog praćenju i medikamentnoj terapiji RVH, a protiv stentiranja**

1. Kontrolirana AH sa stabilnom bubrežnom funkcijom
2. Stabilna renalna arterijska stenoza bez progresije u praćenju (npr. CD-om)
3. Starija dob ili ograničeno očekivano trajanje života
4. Brojni komorbiditeti koji povećavaju rizik zahvata
5. Velik rizik za ateroemboliju ili anamnestički podatak o ranijem incidentu
6. Pridružena bolest bubrežnog parenhima, koja doprinosi progresiji bubrežne insuficijencije (npr. dijabetička nefropatija)

**Tablica 7. Čimbenici koji govore u prilog stentiranju i medikamentnoj terapiji**

1. Progresivni pad GFR tijekom liječenja AH
2. Izostanak adekvatne regulacije AH uz optimalnu medikamentoznu terapiju
3. Nagli pad GFR tijekom terapije ACE inhibitorima ili sartanima
4. Kongestivno srčano zatajenje u bolesnika kod kojih se ne može naći drugi uzrok zatajenja lijeve klijetke
5. Bilateralna RAS ili RAS jedinog funkcionalnog bubrega
6. Bilateralna RAS ili RAS jedinog funkcionalnog bubrega

Za stentiranje se nećemo odlučiti niti kod bolesnika s većim stupnjem bubrežne insuficijencije: klirens kreatinina manji od 30 ml/min, odnosno kod bolesnika s veličinom bubrega manjom od 8 cm. U praksi se odluka o tome hoćemo li proširiti dijagnostiku RAS i u liječenju RVH odlučiti za stentiranje i medikamentnu terapiju ili samo medikamentnu terapiju donosi ovisno o tome koliki je doprinos RAS na klinički status i bubrežnu funkciju bolesnika. Općenito se može reći da ukoliko je neinvazivnim morfološkim pretragama postavljena dijagnoza RAS i stenoza RA  $\leq$  75%, bubrežna funkcija stabilna, AH pod kontrolom uz medikamentnu terapiju, ne preporučuje se invazivna dijagnostika i u izboru liječenja odlučujemo se za medikamentnu terapiju, Ukoliko je stenozi RA  $\geq$  75% , pridružena refraktorna arterijska hipertenzija (RAH) , a unutar 6 mjeseci praćenja došlo do porasta serumskog kreatina ili se klinički tijekom manifestirao plućnim edemom, u liječenju se odlučujemo za stentiranje i medikamentnu terapiju, što je u skladu s najnovijim studijama. Najčešće primjenjivani dijagnostički algoritam kod RVH, prikazan je na Slici 1 (4):

### Klinički znaci:

- RAH i/ili
- progresivno bubrežno zatajenje
- edem pluća

### Morfološke pretrage

CD renalnih arterija

CT angiografija

MR angiografija

Stenoza  $\leq$  75%

Medikamentna terapija

### Laboratorijski parametri:

- serumski kreatinin (eGFR)
- kalij
- kolesterol

### Kontrola arterijskog tlaka

- ambulantno
- KMAT
- evaluacija terapije

Stenoza  $\geq$  75% + RAH

- 4 antihipertenziva u th
- RR > 140/90 mmHg

+

Porast serumskog  
kreatinina unutar 6  
mjeseci

PTA i  
STENT

### Slika 1: Najčešće primjenjivani dijagnostički algoritam kod RVH

RAH: refraktorna arterijska hipertenzija; eGFR: procijenjena glomerularna filtracija; KMAT: kontinuirano 24-satno mjerenje arterijskog tlaka; PTA: perkutana transluminalna angioplastika



Endovaskularna intervencija je skupa procedura i nosi visok rizik nuspojava. Rezultati koji govore u prilog invazivne dijagnostike i endovaskularnoj intervenciji su skromni i zato ovi postupci trebaju biti primjenjeni kod bolesnika kod kojih očekujemo da će imati pravu kliničku korist.

### **1.7.2. Mjesto i uloga revaskularizacije – stentiranja u renovaskularnoj hipertenziji**

Kako RVH nalazimo pretežno u starijih bolesnika s preegzistentnom, često dugogodišnjom esencijalnom AH revaskularizacija i vraćanje bubrežne perfuzije rijetko snižavaju arterijski tlak na normalu, premda doprinose njenoj boljoj regulaciji i sprečavanju daljnjeg oštećenja bubrežne funkcije. Kod nekih bolesnika osim stabilizacije bubrežne funkcije, smanjenje broja antihipertenzivnih lijekova nakon endovaskularne intervencije već se može smatrati terapijskim uspjehom (87-91). Endovaskularnu intervenciju uz medikamentnu terapiju treba razmotriti u bolesnika s hemodinamski značajnom stenozom i povremenim epizodama plućnog edema, RAH, nestabilnom anginom, te ubrzanim pogoršanjem funkcije bubrega (92,93). Nedavno je u smjernicama Europskoga društva za hipertenziju i Europsko kardiološko društvo objavilo smjernice i predložilo još strože preporuke za endovaskularno liječenje (79). Randomizirane studije uključujući ASTRAL (54) i nedavno objavljenu studiju CORAL (64) nisu uspjele dokazati da revaskularizacija i stentiranje imaju prednost u odnosu na intenzivirano medikamentno liječenje. Jedno važno ali još uvijek neriješeno pitanje jest i pitanje može li se učinkovitost ogledati samo u smanjenju brahijalnog arterijskog tlaka ili neovisno utječe na arterijsku krutost i središnji arterijski tlak, te bi li to moglo imati utjecaj na klinički tijek bolesti tih bolesnika. Ipak, glavni cilj liječenja je smanjiti i spriječiti kardiovaskularnu smrtnost, poboljšati ili stabilizirati bubrežnu funkciju i kontrolirati arterijski tlak. Za sada nema specifičnog kliničkog predskazatelja renalnog ishoda kod ovih bolesnika. Najbolji od njih je možda veće snižavanje dijastoličkog tlaka u bolesnika nakon revaskularizacije (94). Dobro je poznato da bolesnici s RVH najčešće umiru od ne-bubrežnih vaskularnih komplikacija kao što su moždani udar, bolest koronarnih arterija i periferna arterijska bolest (95).

Zbog izuzetnog napretka u medikamentnoj terapiji tijekom posljednjih godina provedene su brojne randomizirane studije koje su uspoređivale uspjeh liječenja sa i bez endovaskularne intervencije u odnosu na arterijski tlak i bubrežnu funkciju (Tablica 8), (96):

**Tablica 8. Rezultati velikih studija - ishod na arterijski tlak i bubrežnu funkciju**

	<b>EMMA</b>	<b>SNRASCG</b>	<b>DRASTIC</b>	<b>ASTRAL</b>	<b>STAR</b>	<b>NITER</b>
Br.bolesnika (Stentiranje/Med th)	23/26	25/30	56/60	403/403	64/74	28/24
Praćenje /mjeseci	6	12	12	33.6	24	43
Utjecaj na arterijski tlak	7/3 mmHg	0	26/10 mmHg	0	0	0
Bubrežna funkcija	0	0	0	0	0	0
Kreatinin/serum mg/dl	1.2	1.8	1.3	2.0	1.7	1.7
ACE/ARB (%)	0	0	0	45	57	61

ACE – angiotenzin konvertirajući enzim

ARB – blokatori angiotenzinskih receptora

EMMA: Essai Multicentrique Medicaments vs Angioplastie (EMMA) Study Group

SNRASCG: Scottish and Newcastle Renal Artery Stenosis Collaborative Group.

DRASTIC: Dutch Renal Artery Stenosis Intervention Cooperative Study Group

ASTRAL: Angioplasty and STent for Renal Artery Lesions (ASTRAL trial)

STAR: Stent placement in patients with atherosclerotic renal artery stenosis and impaired renal function

NITER : Nephropathy Ischemic Therapy

Postoje međutim velike zamjerke tim studijama počevši od broja ispitanika koji je varirao od 100-1000 pa nadalje. Neki autori smatraju da se radi o vrlo heterogenoj populaciji bolesnika zbog brojnih komorbiditeta te ih je nemoguće promatrati kao jednu populaciju (97).

Jedna od glavnih zamjerki STAR i ASTRAL studiji, jest i to što nisu bile koherentne u definiranju kritične vaskularne okluzije i stupnja stenozе (98).

Postoje još neka ograničenja ove studije kao što su statistička obrada bolesnika, a neki bolesnici koji su imali strogu indikaciju za revaskularizaciju nisu bili uključeni u studiju. Zato nakon studije ASTRAL nije bilo finalnog zaključka u terapijskom pristupu, ali prema ESH/ESC snjericama iz 2013. godine za RVH je zauzet stav da ukoliko je razina serumskog kreatinina stabilna unutar 6-12 mjeseci, a AH dobro regulirana uz optimalan terapijski pristup razina dokaza koja govori u prilog stentiranja je IIB. Optimalan terapijski pristup uključuje blokatore RAAS, osim u slučajevima bilateralne RAS, odnosno hemodinamski značajne stenozе renalne arterije solitarnog bubrega (79).

### **1.7.3. Komplikacije revaskularizacije**

Postupci revaskularizacije nose određeni rizik, kao što su krvarenje, lokalna disekcija ili okluzija grana glavne RA što je prijavljeno u manje od 10% slučajeva zbog izuzetnog napretka tehnike samog postupka (99). U 10-15% bolesnika dolazi do razvoja restenozе (100). Radi se najčešće o bolesnicima s difuznom aterosklerozom pa svaka endovaskularna manipulacija nosi i rizik od ateroembolije već i kod postavljanja žice vodilice (101). Incidencija klinički opsežnog infarkta bubrega ili ateroembolije je niska i iznosi 1-4% (99,100,101,102).

#### **1.7.4. Prediktori ili biomarkeri ishoda revaskularizacije**

Velik broj stenoza nema značajan ili ima minimalan klinički učinak na bubrežnu perfuziju, arterijski tlak i GFR, a klinička manifestacija uvelike ovisi o tome kako i je li bila liječena od ranije poznata AH. Kod većine bolesnika s RVH ne dolazi do potpunog gubitka bubrežne funkcije, dok se kod drugih funkcija gubi rapidno i ti imaju velik rizik nastanka terminalnog bubrežnog zatajenja. Kako prepoznati kojoj skupini bolesnik pripada? Dosadašnja istraživanja daju podatke o tome da je jedini čimbenik povezan s povećanim rizikom gubitka bubrežne funkcije povećana proteinurija što je neovisno o stupnju RAS (103). Neke druge studije našle su povezanost razvoja progresije kronične bubrežne bolesti u RVH između proteinurije i eGFR (104). Proteinurija je prema tim spoznajama marker ishemijske lezije bubrežnog parametra u RVH što podržavaju i histološke studije provedene na bolesnicima s RVH koje nalaze slične lezije i kod bolesnika s EH (105). Te ozljede parenhima mogle bi objasniti zbog čega neki bolesnici s većom proteinurijom razvijaju terminalni stadij bubrežne insuficijencije i ne odgovaraju na revaskularizaciju (104). Prema tim podacima, stupanj proteinurije od 0,6g/24h neovisni je rizični faktor za oporavak bubrežne funkcije nakon revaskularizacije, a to govori u prilog tome da je lezija parenhima glavni predskazatelj ishoda bubrežne bolesti. Ukoliko je ova hipoteza točna onda bi proteinurija uz dugoročne predskazatelje ishoda, kao što su npr. aktivacija oksidativnog stresa koja dovodi do glomeruloskleroze i intrarenalne ateroskleroze, bila ključna za prognozu RVH (106). Postojanje potencijalnih biomarkera kao predskazatelja uspješnost revaskularizacije, uvelike bi olakšalo probir bolesnika i smanjilo troškove dijagnostike i liječenja.

#### **1.8. Moždani natriuretski peptid**

RVH je stanje u kojem dolazi do aktivacije RAAS i pojačane sinteze angiotenzina II, za kojeg je dokazano na animalnom modelu da povećava sintezu i otpuštanje moždanog natriuretskog peptida, (engl. Brain Natriuretic Peptide - BNP), (107), stoga bi on teoretski morao biti povišen u bolesnika s RVH. Tako su Silva i suradnici dokazali da povišena razina

BNP kod bolesnika s RAS pada nakon uspješne revaskularizacije, odnosno da bi povišen bazalni BNP > 80 pg/mL mogao bi biti dobar prediktor uspješnosti revaskularizacije na arterijski tlak (107). U studiju je uključeno 37 bolesnika s angiografski verificiranom signifikantnom ( $\geq 70\%$ ) aterosklerotskom stenozom RA. Razina NT-proBNP bolesnicima je određivana prije endovaskularne intervencije s implantacijom stenta i najranije 24 sata nakon intervencije. Razina kreatinina u serumu određivana je 24-48 sati prije i tjedan dana nakon intervencije, a bolesnicima je mjereno arterijski tlak prije i 24 sata nakon intervencije. Referentna vrijednost za BNP je  $\leq 80$  pg/mL (108). Signifikantni pad BNP definiran je kao smanjenje > 30% od početnih u bolesnika koji su početne vrijednosti BNP imali > 80 pg/mL. Primarni cilj ove studije bio je komparirati početne vrijednosti BNP i one nakon endovaskularne intervencije. Sekundarni cilj bio je definirati, da li početna vrijednosti BNP korelira s utjecajem na AT. Nakon uspješne endovaskularne intervencije, BNP se snizio sa 187 pg/mL na 96 pg/mL. Sistolički i dijastolički AT snizili su se od početnih  $172 \pm 18$  i  $89 \pm 13$  mmHg prije intervencije na  $144 \pm 24$  i  $72 \pm 12$  mmHg nakon endovaskularne intervencije s implantacijom stenta već nakon 3 mjeseca praćenja. Također, smanjio se i broj antihipertenzivnih lijekova. U grupi od 22 bolesnika koji su imali početne vrijednosti BNP > 80 pg/mL, smanjenje AT postignuto je u 77% bolesnika. Zaključno, u 94% bolesnika kod kojih je nakon intervencije BNP pao za > 30%, postignuto je poboljšanje u kontroli arterijske hipertenzije. BNP je neurohormon koji je ime dobio po tome što je izvorno bio izoliran iz mozga svinja (109). Danas se zna da je glavno mjesto sinteze BNP-a srce (110,111), odnosno lijeva klijetka, iako BNP luče miokardne stanice obje pretklijetke i klijetke (112,113) u stanjima koja uzrokuju prenaprezanje miocita, kao što je kongestivno zatajenje srca i plućna embolija. (114,115,116). Smatra se da djeluje i na autonomni živčani sustav smanjujući simpatičku aktivnost, jer su receptori za BNP otkriveni na stanicama vertebralnih ganglija (117). Studije također upućuju kako sprječava miokardijalnu fibrozu i proliferaciju glatkih mišićnih stanica u srednjem sloju krvnih žila, te prevenira trombozu inhibirajući aktivaciju plazminogena (117). Gen koji kontrolira sintezu BNP-a smješten je na kromosomu 1 blizu lokusa koji kontrolira sintezu atrijskog natriuretskog peptida (ANP), (117,118). Glasnička RNA tog gena translatira se u peptidni lanac dužine 108 aminokiselina. To je prohormon zvan proBNP. Nakon stimulacije kardiomiocita, na primjer nakon istezanja, proteaze odcjepljuju N-terminalni dio proBNP-a (NT-proBNP), te se tako u cirkulaciju oslobađa biološki aktivni BNP. BNP se sastoji od 32 aminokiseline, sa središnjim prstenom od 17 aminokiselina

između dvaju cisteina (119). Vrijeme poluživota NT-proBNP u serumu je oko 120 minuta i smatra se da njegova razina odražava hemodinamske promjene unutar 12 sati od trenutka uzimanja uzorka (120,121). Vrijeme poluživota BNP je kraće, oko 22 minute i njegova razina odražava hemodinamske promjene unutar dva sata od trenutka uzimanja uzorka (120,121). Zbog veće stabilnosti, većih koncentracija koje je lakše odrediti, te jeftinijeg postupka određivanja, za mjerenja se obično koristi NT-proBNP, iako se smatra kako nije biološki aktivan (120,121). Potrebno je napomenuti kako BNP i NT-proBNP ipak nisu identični pokazatelji jer bubrežna funkcija (glomerularna filtracija) donekle utječe na razinu NT-proBNP. Pojedini autori NT-proBNP smatraju pokazateljem kardiorrenalne funkcije, dok bi BNP bio čisti pokazatelj kardiovaskularne funkcije (122). Zbog toga NT-proBNP ima nešto manju učinkovitost u dijagnostici, no u većini primjera razlika se može zanemariti (121,123). Točan mehanizam koji regulira produkciju i oslobađanje BNP-a nije poznat, ali se pretpostavlja ovisnost o tenziji i istezanju srčane stijenke (117). Intenzivno vježbanje umjereno povećava razinu BNP u serumu, dok je taj porast mnogo naglašeniji kod bolesnika s hipertrofijom lijeve klijetke ili srčanim popuštanjem. Istezanje ili porast tlaka unutar predklijetki praćen je porastom sinteze mRNA za BNP unutar 60 minuta, dok u klijetkama do tog porasta dolazi unutar nekoliko sati (117). Postoje četiri do danas poznate vrste natriuretskog peptida (NP): najbolje je opisan i definiran tzv. moždani ili B-tip NP (BNP – brain natriuretic peptide, engl), potom atrijski NP (ANP – atrial natriuretic peptide, engl), kao i dvije dodatne varijante: C-tip NP (CNP) te novije otkriven D-tip NP (DNP), (124). Svi se oni luče kao odgovor na hipervolemiju i adrenergičku aktivaciju srčanožilnog sustava. ANP se primarno stvara u atrijima, pohranjen je u granulama, a otpušta se u cirkulaciju i na najmanji poticaj, kao što je npr. fizički trening. BNP je minimalno pohranjen u granulama te se pulsno stvara i otpušta iz klijetki. CNP proizvode endotelne stanice i on ima protektivnu ulogu u remodeliranju miokarda nakon infarkta. Nakon što bivaju otpušteni u cirkulaciju, ANP i BNP se vezuju na receptore smještene u raznim tkivima te uzrokuju vazodilataciju, natriurezu i diurezu. Povećanje tlaka u lijevoj klijetki ili hipervolemija utječu na miokard da stvara pre-proBNP. Pre-proBNP se najprije cijepa na pro-BNP, a potom na BNP, koji predstavlja biološki aktivni oblik i na N-terminalni odsječak, NT-proBNP. NP djeluju preko membranskih receptora (NPr). NPr-a vezuje ANP i BNP, a NPr-B vezuje CNP. Aktivacijom NPr aktivira se i enzim gvanilil-ciklaza, što vodi proizvodnji cikličkog gvanozin monofosfata. Smatra se kako BNP uklanjaju dijelom endopeptidaze koje razgrađuju peptidni prsten, a dijelom spajanje s C receptorima poslije čega slijedi endocitoza praćena lizozomalnom

razgradnjom. Bolesnici sa zatajivanjem srca imaju relativan nedostatak BNP zbog nedostatka njegova aktivna oblika te molekularne rezistencije na njegove učinke (125).

Sve četiri vrste receptora nalaze se u cijelom tijelu, ali im je najveća koncentracija u bubregu, srcu, vaskularnom endotelu, vaskularnim glatkim mišićima i središnjem živčanom sustavu (117). BNP potiče diurezu, natriurezu, hipotenziju i relaksaciju glatkih mišića u krvnim žilama, te tako sprječava intravaskularno preopterećenje (117). U bubregu inhibira sekreciju renina, te ubrzava ritam diureze i natriureze, a koči i sekreciju aldosterona (117,126).

Sekrecija atrijskog natriuretskog hormona (ANP), povećana je u bolesnika sa srčanim zatajivanjem. Mogući koristan učinak ANP u zatajenju srca sastoji se u njegovim vazodilatatornim, diuretskim i natriuretskim svojstvima (127). BNP bi teoretski mogao biti povišen u bolesnika s RVH, jer je to stanje koje potiče aktivaciju RAAS i oslobađanje angiotenzina II (128). Na razinu BNP-a u krvi mogu utjecati kardiološke i nekardiološke bolesti, te primjena lijekova koji utječu na njegovu degradaciju (Tablica 9.), (129). Beta-adrenergički blokatori uzrokuju malen porast koncentracije BNP-a, dok inhibitori enzima koji konvertira angiotenzin dovode do blagog smanjenja razine BNP-a (117). U tablici 9, prikazana su nekardiološka oboljenja koja dovode do porasta koncentracije BNP :

### **Tablica 9. Nekardiološke bolesti i stanja koja dovode do porasta koncentracije BNP**

Suvišak tjelesne tekućine:

Bubrežna insuficijencija

Ciroza jetre s ascitesom

Primarni aldosteronizam

Tumori

Oboljenja štitnjače

Porast razine glukokortikoida

Hipoksija

Serumski određeni BNP pokazuje visok stupanj negativne korelacije sa srčanom funkcijom, prije svega s ejekcijskom frakcijom lijevog ventrikula (LVEF). Zbog toga se pokazao relevantnim u dijagnostici i prognostici čitavog niza kardiovaskularnih patoloških stanja (117,130). Dobro je poznato da bolesnici s kroničnom bubrežnom bolešću imaju povišen kardiovaskularni rizik (131,132). Već je i umjereno smanjenje bubrežne funkcije povezano s većom učestalosti hipertrofije lijeve klijetke, što je snažan prediktor kardiovaskularnih bolesti, srčanog zatajivanja i smrtnosti bolesnika s kroničnom bubrežnom bolesti (133).

Od 2003. godine moždani natriuretski peptid je postao standard u dijagnostici i prognostici srčanog zatajivanja i akutnog koronarnog sindroma (134), a njegova povišena razina također strogo korelira i s kardiovaskularnim događajima i smrtnošću općenito (135).

Također, postoje spoznaje o tome da je povišena razina NT-proBNP predskazatelj progresije bubrežne bolesti (136,137). Vickery i suradnici pokazali su da je ehokardiografski definirana hipertrofija lijeve klijetke neovisan predskazatelj razine NT-proBNP među bolesnicima stadija 3-5 bubrežnog zatajenja, kao i eGFR (138). U studiji koja je obuhvaćala 171 osobu s KBB, prvenstveno u fazi 3 ili 4, osobe s NT-proBNP iznad medijana od 1250 pg / ml imale su povišen rizik za hospitalizaciju zbog kardiovaskularnog događaja i smrtnost (139).

U studiji s 83 bolesnika i KBB bez srčanog zatajenja, od kojih je 10 imalo kardiovaskularni incident ili su umrli tijekom praćenja, imali su i više vrijednosti NT-proBNP od kontrolne skupine (140). Takami i suradnici došli su do zaključka da je povišena razina BNP predskazatelj incidencije srčanog zatajenja u 103 bolesnika u raznim stadijima KBB (prosječna vrijednost kreatinin klirensa 15 mL/min), (141). Kao što učestalost RVH raste s dobi, tako s dobi raste i krutost arterija, a ona je neovisni čimbenik kardiovaskularnog rizika. Visok arterijski tlak i povećana aktivnost RAAS, pogoduju povećanoj krutosti arterija u bolesnika s RVH. Povećana krutost velikih arterija ima štetne učinke na srčanu strukturu i funkciju i stoga može biti povezana s povišenom razinom NT-proBNP (142). Prediktivna vrijednost arterijske krutosti za kardiovaskularne bolesti i smrtnost dobro je etablirana u nekoliko podskupina bolesnika s povećanim rizikom (143-147). Međutim, prema našim spoznajama nema podataka o arterijskoj krutosti u bolesnika s RVH.



Osim starenja, visok arterijski tlak je glavna dugoročna odrednica arterijske krutosti kroz povećanje opterećenja i cirkulacijskog stresa lijeve klijetke (148). Povećana aktivnost RAAS samostalno pridonosi oštećenju arterijske stijenke. Može se pretpostaviti da u bolesnika s RVH, osobito onih koji su refraktorni na dugotrajnu medikamentnu terapiju ova pojava ima još veći utjecaj. Već je ranije navedeno da bolesnici s RVH imaju često pridruženu i perifernu arterijsku bolest. U bolesnika s perifernom arterijskom bolesti strukturne promjene miokarda lijeve klijetke mogu biti rezultat povećanog srčanog priljeva kao posljedica ubrzanog pulsog vala što je uzrokovano aterosklerozom i arteriosklerozom, a što opet vodi povišenoj razini NT-proBNP (149). Postoje i pokušaji primjene BNP-a u terapijske svrhe (150). Smatra se kako bi intravenska primjena sintetskog analoga BNP-a zvanog nesiritid mogla biti korisna kod bolesnika sa srčanim popuštanjem. No, pojedini autori upućuju na mogućnost nastanka bubrežne insuficijencije kod primjene nesiritida (150), pa su potrebna dodatna ispitivanja.

## 1.9. Svrha rada

Renovaskularna hipertenzija (RVH), najčešći je uzrok sekundarnog oblika arterijske hipertenzije. Iako se s patofiziološkog aspekta slijed zbivanja čini jasan, postoji niz dilema u dijagnostici i liječenju ovog oblika hipertenzije. U literaturi postoji veliki broj radova koji su dokazali da znatan broj (20% do 40%) hipertenzivnih bolesnika sa stenozom renalnih arterija neće imati poboljšanje arterijskog tlaka i glomerularne filtracije nakon uspješne endovaskularne intervencije. Moždani natriuretski peptid (brain natriuretic peptide – BNP, engl.) je neurohormon kojeg luče miociti ventrikula u stanjima povećanog staničnog istezanja (kardijalna dekompenzacija, plućna embolija). Iako je njegov poluživot 20 min, dokazano je da razina BNP-a direktno korelira s plućnim kapilarnim tlakom. Također je uočeno, da je dobar predskazatelj kardiovaskularnih komplikacija u bolesnika s nestabilnom anginom, infarkom miokarda ili ishemijskom kardiomiopatijom. Osim kardijalnih učinaka, BNP potiče diurezu, natriurezu, vazodilataciju, što ukazuje na njegove renalne učinke. Iz eksperimentalnih radova uočeno je da renin-angiotenzinski sustav stimulira sintezu i lučenje BNP-a. Ranije je poznato da je renin angiotenzinski sustav stimuliran u renovaskularnoj hipertenziji, pa je za očekivati stimulaciju lučenja BNP-a u tih bolesnika. Ovo istraživanje dizajnirano je da istraži utjecaj povišene razine BNP na uspjeh endovaskularne intervencije u renovaskularnoj hipertenziji, koji se odnosi na arterijski tlak, bubrežnu funkciju, te krutost arterija kao neovisni čimbenik kardiovaskularnog rizika, što je korak dalje u pristupu bolesnicima s RVH. Polazeći od spoznaje da još uvijek nema zajedničkog stava koje bolesnike i kada treba liječiti endovaskularnom intervencijom, bilo bi korisno znati mogu li PWV i NT-proBNP biti klinički i biokemijski prediktori ishoda. Svakako bi bilo poželjno identificirati skupinu bolesnika s hipertenzijom i stenozom renalnih arterija, kod kojih će implantacija stenta uz kombiniranu medikamentnu terapijom, imati povoljan učinak na regulaciju arterijskog tlaka, GFR i arterijske krutosti (time i smanjenje broja lijekova koje bolesnici uzimaju), a kod kojih se bolesnika odlučiti samo na medikamentnu terapiju. Biomarkeri kojima ćemo identificirati bolesnike koji će povoljno reagirati na implantaciju stenta u renalnu arteriju, svakako bi imali utjecaj i na isplativost, što nije zanemarivo.

## **2. HIPOTEZA I CILJEVI RADA**

### **2.1. Hipoteza**

Hipoteza ovog rada jest da je u bolesnika s RVH nakon uspješne stent revaskularizacije i primjene medikamentne terapije bazalno povišena razina NT-proBNP dobar prediktor povoljnog učinka na arterijski tlak, bubrežnu funkciju i krutost arterija.

### **2.2. Ciljevi istraživanja**

#### **Glavni cilj istraživanja**

Istražiti učinak endovaskularne intervencije s implantacijom stenta i kombinirane medikamentne terapije na klinički tijek i ishod definiran kao kontroliranu arterijsku hipertenziju i poboljšanje bubrežne funkcije u 36 mjesečnom intervalu praćenja.

#### **Specifični ciljevi istraživanja**

Istražiti ima li perkutana transluminalna angioplastika s implantacijom stenta u kombinaciji s polimorfnom medikamentnom terapijom učinak na krutost arterija, te može li smanjenje PWV ili AixAo ujedno smanjiti i ukupni kardiovaskularni rizik. Budući da još nema zajedničkog stava koje bolesnike i kada treba liječiti endovaskularnom intervencijom, pokušati utvrditi mogu li PWV i NT-proBNP biti klinički i biokemijski prediktori ishoda.

- Utvrditi je li povišena razina NT-proBNP kod bolesnika sa stenozom renalne arterije u korelaciji sa uspješnošću endovaskularne intervencije, te ima li intervencijski zahvat povoljan učinak na arterijski tlak i bubrežnu funkciju?
- Utvrditi da li uspješna endovaskularna intervencija utječe na druge parametre kardiovaskularnog rizika ( mjerenje brzine pulsog vala kao parametra promjene vaskularne stijenke, odnosno krutost arterija)?

### **3. ISPITANICI I METODE**

#### **3.1. ISPITANICI**

U ispitivanje je uključeno 37 bolesnika koji imaju dokazanu aterosklerotsku podlogu stenoze jedne renalne arterije. Kod bolesnika koji su zadovoljili uključne kriterije ( Tablica 10), prikupljeni su podaci o kliničkim, morfološkim i laboratorijskim parametrima prije postupka revaskularizacije s implantacijom stenta.

#### **Tablica 10. Uključni i isključni kriteriji za praćenje**

##### **Uključni kriteriji**

- Dokazana aterosklerotska stenoza jedne renalne arterije ( $\geq 50\%$ )
- Duljina bubrega  $\geq 80$  mm
- Vrijednost serumskog kreatinina  $< 250$   $\mu\text{g/dL}$
- Klirens kreatinina  $> 30$  ml/min
- Arterijski tlak  $\geq 140/90$ mmHg uz antihipertenzivnu terapiju

##### **Isključni kriteriji:**

- Nesignifikantna stenoza renalne arterije ( $<50\%$ )
- Bubrežni kraći od 80 mm
- Kreatinin u plazmi  $\geq 250$   $\mu\text{g/dL}$
- Klirens kreatinina  $< 30$ ml/min
- Akutna kardijalna dekompenzacija, odnosno volumno opterećenje
- Preosjetljivost na ACE inhibitore ili sartane
- Hiperkalijemija (  $K > 5,5$  mmol/L)
- Trudnoća
- Maligna hipertenzija

- Anamneza cerebrovaskularnog infarkta, srčanog zatajenja, plućnog edema ili infarkta miokarda 6 mjeseci prije uključivanja u studiju
- Fibromuskularna displazija

**Podaci prije revaskularizacije obuhvaćali su:**

1. Dob i spol ispitanika
2. Indeks tjelesne mase
3. Analizu krvi i urina (uključivo i NT-proBNP)
4. Elektrokardiogram
5. Kontinuirano 24-satno mjerenje arterijskog tlaka
6. Mjerenje arterijskoga tlaka u ordinaciji
7. Ultrazvučni pregled bubrega
8. CD bubrežnih arterija
9. DSB uz dekonvoluciju
10. MSCT ili MR renalna angiografija
11. Ultrazvučni pregled srca
12. Mjerenje krutosti arterija – određivanje brzine pulsog vala i augmentacijskog indeksa

U ovu longitudinalnu studiju (36 mjeseci “follow-up”) uključeno je 37 odrasla bolesnika (prosječna dob  $63.19 \pm 12.81$  godina) s RVH koja je refraktorna na preporučenu medikamentnu terapiju. Bolesnici su uključeni u studiju između siječnja 2009. i prosinca 2012., u Zavod za nefrologiju, arterijsku hipertenziju, dijalizu i transplantaciju, KBC Zagreb, Hrvatska. Anamnestički podaci uzeti bolesnicima uključuju dob, spol, podatak o pušenju, antihipertenzivnoj terapiji te anamnezu ranije dokazane kardijalne, cerebralne ili periferne vaskularne bolesti. Kliničkim pregledom bolesnika izmjerena je tjelesna visina i tjelesna masa, indeks tjelesne mase, a elektrokardiografski (EKG) utvrđeno da li bolesnici imaju poremećaj ritma. Potpisan informirani pristanak dobiven je od svakog sudionika, a protokol

studije odobren je od strane Etičkog povjerenstva Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu. Svi bolesnici podvrgnuti su kliničkom pregledu, izmjerena im je visina i težina, te indeks tjelesne mase (ITM).

## 3.2. METODE

### Laboratorijske metode

Svi uzorci krvi i urina prikupljeni su nakon prethodnog 12-satnog gladovanja prema standardnoj kliničkoj i laboratorijskoj praksi. Za rutinska hematološka i biokemijska mjerenja, koja su uključivala glukozu u krvi, kreatinin u serumu, ukupni kolesterol, lipoprotein visoke gustoće (HDL), lipoprotein niske gustoće (LDL), trigliceride, mokraćnu kiselinu u serumu i kalij u serumu, korišten je aparat Cobas 6000, serija modul c501 (Roche Diagnostics, Germany), sa standardiziranim COBAS c501 reagensom (Roche Diagnostics, Njemačka). Naziv hematološkog brojača: blood analyzer Unicel DxH 800 (Beckman Coulter Inc., USA). Metoda je kalibrirana kalibrirana po sljediivom kalibratoru tj referentnom materijalu koji je određen metodom isotopic dilution mass spectroscopy, (engl. "IDMS :isotope dilution mass spectrometry"). Glukoza u serumu određena je enzimskom hexokinaza referentnom metodom; kreatinin u serumu i urinu kolorimetrijskom metodom ("Jaffe kinetc"); kalij u serumu ion-selektivnom elektronskom potencijometrijom; vrijednosti mokraćne kiseline, ukupnog kolesterola i triglicerida enzimatskim kolorimetrijskim metodama, kolesterol visoke gustoće (HDL) i lipoproteini niske gustoće (LDL) enzimatskim kolorimetrijskim metodama, 24-satna proteinurija turbidimetrijskim metodama. Za procejnu glomerularne filtracije (eGFR) korištena je modificirana MDRD formula, a kronična bubrežna bolest definirana je kao  $eGFR < 60 \text{ mL}/(\text{min} \cdot 1.73 \text{ m}^2)$ .  $eGFR (\text{mL}/\text{min}/1.73\text{m}^2) = 32788 \times (\text{kreatinin u serumu } (\mu\text{mol/L}))^{-1.154} \times (\text{dob u godinama})^{-0.203} \times (0.742 \text{ kod žena}), (151)$ . Proteinurija je određena iz 24 satnog urina, metodom, SDS elektroforeza na poliakrilamidnom gelu (SDS-PAG elektroforeza) ili agarozu.

Koncentracija NT-proBNP u serumu određena je elektroluminescentnom imunometodom (Cobas 6000 e601, Roche Diagnostics, Njemačka) s minimalnom granicom detekcije od 5 pg / mL. Rezultati su izraženi u pg / mL.

### **Ambulantno mjerenje arterijskog tlaka**

Za ambulantno mjerenje tlaka i pulsa korišten je Omron M6 digitalni tlakomjer (Intellisense) prilikom tri zasebna posjeta, najmanje jednom tjedno, 24 sata prije i 48 sati nakon stentiranja, te 6 i 36 mjeseci nakon intervencije, prema ESH/ESC smjernicama (79). Svaki bolesnik je odmarao u sjedećem položaju 10 – tak minuta u mirnoj sobi na 22 ° C, prije nego što je zabilježeno hemodinamsko mjerenje. Oni su također zamoljeni da izbjegavaju napitke koji sadrže kofein i da se suzdrže od pušenja i vježbanja 12 sati prije početka mjerenja. Za statističku analizu, korištena je srednja vrijednost sva tri mjerenja. 24 satno mjerenje arterijskog tlaka izvedeno je pomoću Spacelabs 90.207 uređaja (Spacelabs Healthcare) prije stentiranja, , 48 sati 6 i 36 mjeseci nakon zahvata. Bolesnicima je rečeno da se prilikom mjerenja bave uobičajenim dnevnim aktivnostima. Dnevno razdoblje je definirano kao vremenski interval između 08 i 22.00 sati, a noć razdoblje između ponoći i 06.00 h.

### **Mjerenje krutosti arterija**

Za mjerenje krutosti arterija, odnosno pulsnog vala (pulse wave velocity - PWV) , augmentacijskog indeksa ( Aix) i centralnog sistoličkog tlaka, korišten je uređaj Arteriograph (TensionMed Ltd, Budapest, Hungary), koji je validiran i ima certifikat od Compilor i SphygmoCor uređaja (152-154), prije stentiranja, te nakon 6 i 36 mjeseci.

### **Morfološke pretrage**

Jednom od morfoloških pretraga ( CD- bubrežnih arterija, MSCT ili MR renalnih arterija ili renalna angiografija ) bolesnicima je dokazana ili postavljena sumnja na stenozu RA ( $\geq$

50% ) jedne ili obje RA. DSB s dekonvolucijom poslužio je kao pomoćna, orijentacijska pretraga. Svim bolesnicima učinjen je prije zahvata UZV srca i time isključena kardijalna dekompenzacija. Metoda izbora za odluku o indikaciji za revaskularizaciju, bila je digitalna suptrakcijska angiografija ( DSA) renalnih arterija. Učinak na ev. smanjenje ukupnog kardiovaskularnog rizika, pratili smo određivanjem pulsno vala ( PWV), augmentacijskog indeksa ( Aix) i centralnog arterijskog tlaka prije, 6 i 36 mjeseci nakon revaskularizacije.

### **Postupak revaskularizacije – stentiranja**

Bazalna mjerenja su izvršena dan prije endovaskularne intervencije na bubrežnim arterijama; potom je svaki bolesnik dobio 325 mg aspirina i 300 mg klopidogrela. Nakon postupka, bolesnicima je preporučena doživotna terapija sa 100 mg aspirina na dan, a 75 mg klopidogrela u iduća tri mjeseca. Sam postupak DSA bubrežnih arterija rađen je upotrebom ne-ionskog jodnog kontrasta, u lokalnoj anesteziji i analgeziji. Na mjesto punkcije femoralne ili brahijalne arterije uvedena je žica vodilica i kateter ( engl.introducer guide catheter- 7Fr RDC or HS, Vista BriteTip IG, Cordis, USA ;and 6Fr Special guiding catheter for transradial renal access -Vista BriteTip, Cordis, USA). Pomoću 0.014 inčne žive vodilice, kateterom se dolazi do mjesta stenozе bubrežne arterije i implantira kobalt-krom stent ( engl.cobalt chromium balloon-expandable stent).Neposredno prije zahvata, primijenjen je bolus 5000 IU heparina. Nije zabilježena niti jedna komplikacija DSA tijekom studije, uključujući kontrastom induciranu nefropatiju. Nakon stentiranja, bolesnicima je uz ostalu terapiju uvedeno 80 mg telmisartana, tiazidski diuretik, blokator kalcijevih kanala, statin i antiagregacijska terapija, prema uzoru na CORAL studiju  
Nakon 6 i 36 mjeseci ponovljena su sva bazalna mjerenja prema istom protokolu.

### **Procjena kliničkog ishoda**

Utjecaj stentiranja i medikamentne terapije na bubrežnu funkciju i arterijsku hipertenziju definiran je kako slijedi (155):



## **A. BUBREŽNA FUNKCIJA**

1. Poboljšanje : porast eGFR za  $\geq 20\%$
2. Pogoršanje: pad eGFR  $\geq 20\%$
3. Stabilizacija : vrijednosti između gore navedenih

## **B. ARTERIJSKA HIPERTENZIJA**

1. Izlječenje : RR < 140/90mmHg bez antihipertenzivne terapije
2. Poboljšanje: RR < 140/90 mmHg ili dijastolički tlak niži za 15 mmHg, uz istu ili reduciranu antihipertenzivnu terapiju
3. Pogoršanje: nema promjena u arterijskom tlaku nakon zahvata

### **3.3. Statistička obrada**

Statistička analiza učinjena je u programu SPSS verzija 21 (IBM, Endicott, NY, USA). Kategorjske varijable uspoređene su pomoću  $\chi^2$  testa. Pravilnost distribucije kontinuiranih varijabli određena je D'Agostino-Pearsonovim testom. Pravilno distribuirane varijable uspoređene su Studentovim t-testovima za neuparene i uparene uzorke, a nepravilno distribuirane varijable Mann-Witney U i Wilcoxonovim testom. Korelacije su ispitane pomoću Pearsonove (za pravilno) i Spearmanove (za nepravilno distribuirane varijable). Za procjenu nezavisne povezanosti i prediktivne vrijednosti više nezavisnih varijabli (prediktora) u odnosu na jednu zavisnu (ishod) korištene su multipla linearna regresija (za kontinuiranu zavisnu varijablu) i logistička regresija (za kategorijsku zavisnu varijablu). Dvostrana p-vrijednost < 0,05 smatrana je statistički značajnom.

#### 4. REZULTATI

U istraživanje je uključeno ukupno 37 bolesnika s aterosklerotskom renovaskularnom hipertenzijom (aRVH), srednje dobi  $63 \pm 13$  godina i indeksom tjelesne mase (ITM)  $28,0 \pm 3,5$  kg/m<sup>2</sup>, te 44 bolesnika s esencijalnom arterijskom hipertenzijom (EH), srednje dobi  $61,3 \pm 10,3$  i ITM  $28,8 \pm 3,6$  kg/m<sup>2</sup>. Prosječno trajanje arterijske hipertenzije bilo je u skupini aRVH  $22,2 \pm 6,0$  godina. Dva bolesnika imala su kroničnu bubrežnu bolest (KBB), 7 bolesnika imalo je šećernu bolest, 4 ishemijsku koronarnu bolest, 11 perifernu arterijsku bolest, a nitko nije imao anamnestički podatak o cerebrovaskularnom incidentu (CVI). Trinaest bolesnika bili su pušači, a među njima je bilo više žena nego muškaraca, no razlika nije bila statistički značajna (42% vs 23 % ;  $p = 0,44$ ). Dislipidemiju su imali svi ispitanici. Osamnaest bolesnika imalo je desnostranu, a 19 lijevostranu stenozu bubrežne arterije. Promjer stenozе bio je 81% (73-92 %), a prosječna duljina stenozе bila je  $11,2 \pm 4,0$  mm. U kontrolnoj skupini bolesnika s EH, prosječno trajanje arterijske hipertenzije bilo je  $20,4 \pm 8$  godina. Broj bolesnika sa šećernom bolesti (16% vs. 9%, Yates  $\chi^2 = 0,4$ ;  $p = 0,52$ ) i pušača (35% vs. 43%,  $\chi^2 = 0,55$ ;  $p = 0,46$ ) nije bio statistički značajno različit između ove dvije skupine, ali je više bolesnika s dislipidemijom (100% vs. 34%,  $\chi^2 = 38,0$  ;  $p < 0,0001$ ) i KBB definiranom kao KBB  $\geq$  stadij 3 (60% vs. 27%,  $\chi^2 = 8,6$ ;  $p = 0,003$ ) bilo u skupini s aRVH. Niti jedan bolesnik u EH skupini nije imao koronarnu bolest, perifernu arterijsku bolest niti CVI. Na početku praćenja bolesnici s RVH imali su prosječno 3,2 antihipertenziva u terapiji, a bolesnici s EH 2,0, što je statistički značajna razlika ( $p < 0,0001$ ). Zastupljenost antihipertenzivnih lijekova bila je u skupini aRVH prije revaskularizacije slijedeća : ACEI/ARB 61 %, diuretici 25%, blokatori kalcijjskih kanala 18 %, beta blokatori 27 %, moksonidin 2 %, i statini 36 %. Nakon stentiranja, bolesnicima je uveden telmisartan , a ako je bolesnik od ranije imao u terapiji sartan, prebačen je na ekvivalentnu dozu telmisartana.

Raspodjela lijekova na kraju praćenja bila je kako slijedi: antagonisti angiotensin II receptora (ARB) 100%, diuretici 100 % , blokatori kalcijevih kanala 52 %, 24 % beta-blokatori, urapidil / moksonidin 37 % i statini 100 %. Početne doze bile su: telmisartan 80 mg, indapamid SR 1,5 mg, karvedilol 12,5 mg, amlodipin 5 mg, lacidipin 4 mg, moksonidin 0,4 mg i urapidil 90 mg. Raspodjela lijekova u RVH skupini na kraju (36-mjesečnog) praćenja je slijedeća: sartani 100 %, diuretici 100 %, blokatori kalcijevih kanala 61 %, beta blokatori 67 %, urapidil/moksonidin 52 % i statini 100 %. U tablici 11 prikazane su osnovne karakteristike bolesnika s RVH i EH.

**Tablica 11. Osnovne kliničke karakteristike bolesnika s aterosklerotskom renovaskularnom hipertenzijom (aRVH) i bolesnika s esencijalnom hipertenzijom (EH)**

	aRVH (N=37)	EH (N=44)	p
Dob (godine)	65,1 (10,6)	61,3 (10,3)	0,08
Muški spol	54 %	40 %	0,18
Tjelesna visina (cm)	79,8 (13,4)	82,1 (11,1)	0,32
Tjelesna masa (kg)	170,3 (8,4)	169,0 (9,0)	0,58
Indeks tjelesne mase (kg/m <sup>2</sup> )	27,8 (3,5)	28,8 (3,6)	0,29
<b>Povijesti bolesti i čimbenici rizika</b>	N (%)	N (%)	
Stadij ≥ 3 kronične bubrežne bolesti	22 (60)	12 (27)	0,003
Šećerna bolest	7 (19)	7 (17)	0,52
Prethodni infarkt miokarda	4 (11)	4 (9)	0,91
Periferna arterijska bolest	11 (30)	0 (0)	<0,001
Pušači	13 (35)	15 (34)	0,46
Dislipidemija	37/100	15 (44)	<0,001
Broj antihipertenzivnih lijekova	3,2 (1,1)	2,0 (0,9)	<0,001

Vrijednosti su prikazane kao aritmetička sredina ( standardna devijacija: SD)

U tablici 12 uspoređene su početne vrijednosti AT izmjerene ordinacijski i centralnih hemodinamskih parametara. Nije bilo razlike između bolesnika s RVH i EH u sistoličkom, dijastoličkom i srednjem AT te tlaku pulsa ( $p < 0,05$ ). Bolesnici s RVH imali su značajno veću srčanu frekvenciju ( $80 \pm 12$  vs.  $72 \pm 13$ ;  $p=0,002$ ) te granično značajno više vrijednosti centralnog sistoličkog tlaka ( $173 \pm 38$  vs.  $159 \pm 28$ ;  $p=0,06$ ). U RVH skupini bolesnici su imali značajno veću brzinu pulsnog vala (PWV) ( $12,7 \pm 2,6$  vs.  $11,6 \pm 1,9$ ;  $p=0,029$ ). Razlika u brzini PWV ostala je značajna i nakon prilagodbe za dob, spol, šećernu bolest i vrijednost centralnog sistoličkog arterijskog tlaka ( $12,8 \pm 0,4$  vs.  $11,6 \pm 0,3$ ;  $p=0,02$ ).

**Tablica 12. Usporedba početnih vrijednosti AT i centralnih hemodinamskih parametara bolesnika s aRVH i EH.**

	aRVH (N=37)	EH (N=44)	p
<b>Ordinacijski AT (mmHg)</b>			
Sistolički	160 (17)	159 (23)	0,88
Dijastolički	92 (10)	91 (13)	0,86
Srednji	125 (14)	114 (16)	0,87
Tlak pulsa	68 (14)	64 (11)	0,94
Srčana frekvencija (otkucaji/min)	80 (12)	72 (13)	0,002
<b>Parametri centralne hemodinamike</b>			
Centralni sistolički arterijski tlak (mm Hg)	173 (38)	159 (28)	0,06
AIx@75 (%)	35,91 (14,47)	36,09 (12,93)	0,99
PWV (m/s)	12,7 (2,6)	11,6 (1,9)	0,029

AT: arterijski tlak; aRVH: aterosklerotska renovaskularna arterijska hipertenzija; EH: esencijalna arterijska hipertenzije; AIx@75 (%): aortni augmentacijski index korigiran prema srčanoj frekvenciji; PWV: pulsni val; vrijednosti su prikazane kao aritmetička sredina (standardna devijacija)

U tablici 13 prikazane su laboratorijske vrijednosti bolesnika s EH i RVH. Kao što je vidljivo iz tablice, nije bilo statistički značajnih razlika u laboratorijskim vrijednostima između ove

dvije skupine bolesnika, osim što su bolesnici s EH imali statistički više vrijednosti eGFR ( $p < 0,001$ ).

**Tablica 13. Usporedba osnovnih laboratorijskih vrijednosti bolesnika s EH i aRVH**

Početni parametar	EH	aRVH	p
Serumski kreatinin ( $\mu\text{mol/L}$ )	87,5 (68,0-118,0)	111,5 (98,0-132,0)	< 0,001
eGFR ( $\text{mL/min/1.73 m}^2$ )	66 (12)	54 (17)	< 0,001
Proteinurija (g/d)	0,1 (0,1-0,2)	0,22 (0,21)	0,62
Mokraćna kiselina (mmol/L)	363 (99)	382 (117)	0,47
Ukupni kolesterol (mmol/L)	5,6 (1,3)	5,1 (1,3)	0,67
LDL-kolesterol (mmol/L)	2,6 (1,1)	2,9 (1,2)	0,41
HDL-kolesterol (mmol/L)	1,7 (0,5)	1,3 (0,2)	0,07
Trigliceridi (mmol/L)	1,9 (1,0)	1,6 (1,3-2,3)	0,92
Kalij (mmol/L)	4,1 (3,9-4,5)	4,2 (4,0-4,4)	0,30

aRVH: aterosklerotska renovaskularna arterijska hipertenzija; EH: esencijalna arterijska hipertenzija ; eGFR- procijenjena glomerularna filtracija; vrijednosti su prikazane kao aritmetička sredina ( standardna devijacija)

U tablici 14 prikazana je usporedba hemodinamskih parametara na početku i 48 sati nakon stentiranja.

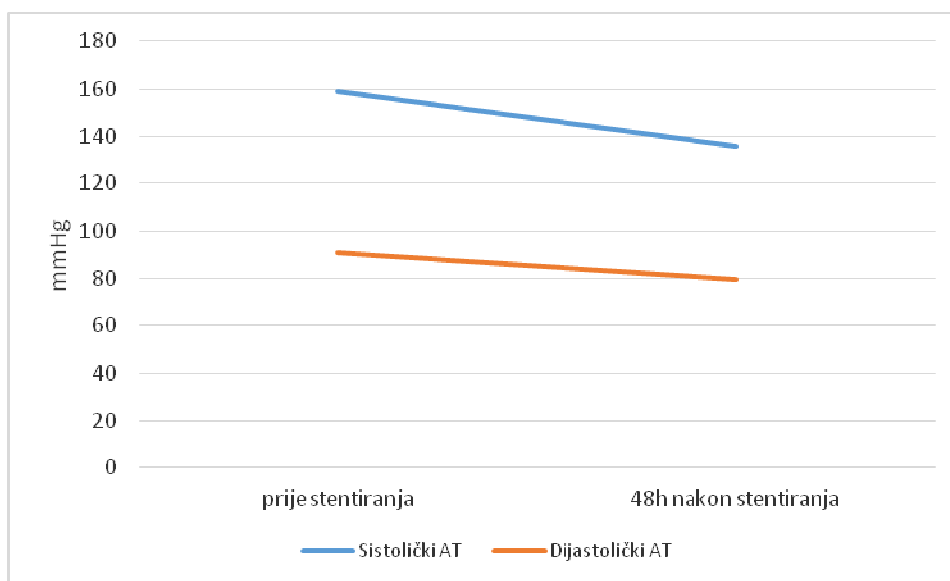
Statistički je značajan pad sistoličkog i dijastoličkog AT ( $p < 0,001$ ), te srednjeg AT ( $p < 0,001$ ) i srčane frekvencije ( $p = 0,01$ ), dok je tlak pulsa ostao nepromijenjen što je grafički prikazano na slikama 2 i 3.

**Tablica 14. Usporedba hemodinamskih parametara na početku i 48 sati nakon stentiranja**

Parametar	Prije stentiranja	48 sati nakon stentiranja	p
<b>Ordinacijski arterijski tlak (mmHg)</b>		(N=37)	
Sistolički	159(16)	136 (12)	<0,001
Dijastolički	91 (11)	80 (11)	<0,001
Srednji arterijski tlak	113(110)	99 (10)	<0,001
Tlak pulsa	68 (14)	64 (11)	0,534
Srčana frekvencija (broj otucanja/min)	81 (12)	74 (10)	0,016
<b>KMAT (mmHg)</b>			
Sistolički 24h	174 (22)	133 (14)	<0,001
Dijastolički 24h	97 (17)	77 (12)	<0,001
Sistolički – dan	172 (20)	126 (14)	<0,001
Dijastolički – dan	100 (16)	77 (12)	<0,001
Sistolički – noć	157 (24)	126 (14)	<0,001
Dijastolički – noć	90(17)	73 (13)	<0,001
Dipper/non-dipper	21/16	11/26	<0,001

KMAT: kontinuirani mjerač arterijskog tlaka; Dipper : pad vrijednosti prosječnog noćnog tlaka u odnosu na prosječni dnevni tlak za > 10%, za razliku od non- dipper ;vrijednosti su prikazane kao aritmetička sredina ( standardna devijacija)

Dinamika kretanja ordinacijski izmjenjenog brahijalnog sistoličkog i dijastoličkog AT prije i 48 sati nakon stentiranja, prikazana je na slici 2.

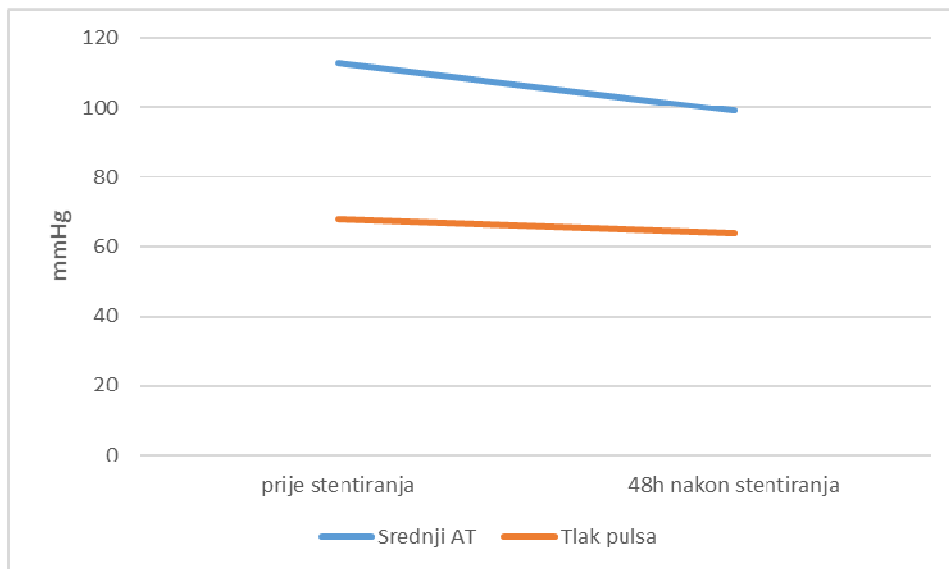


Slika 2 . Dinamika kretanja ordinacijski izmjerenog brahijalnog sistoličkog i dijastoličkog AT prije i 48 sati nakon stentiranja.

AT- arterijski tlak

Dinamika kretanja AT izmjerenog KMAT-om prije i 48 sati nakon stentiranja, prikazana je na slici 3.





Slika 3. Dinamika kretanja AT izmjereneog KMAT-om prije i 48 sati nakon stentiranja

AT- arterijski tlak; KMAT : kontinuirani 24- satni mjerač arterijskog tlaka

Vrijednosti AT izmjerene KMAT- om pokazale su statistički značajan pad sistoličkog i dijastoličkog AT tijekom dana i tijekom i noći ( $p < 0,001$ ), a značajano se smanjio broj dipper-a 48 sati nakon stentiranja (s 52 % na 20 %,  $p < 0,001$ ).

U tablici 15 prikazana je dinamika početnih parametara bubrežne funkcije i 48 sati nakon stentiranja. Nije bilo značajnog utjecaja na bubrežnu funkciju 48 sati nakon stentiranja.

### Tablica 15. Usporedba početnih parametara bubrežne funkcije i 48 sati nakon stentiranja

eGFR- procijenjena glomerularna filtracija; vrijednosti su prikazane kao aritmetička sredina ( standardna devijacija)

<b>Parametar</b>	<b>Prije stentiranja</b>	<b>Nakon 48 sati</b>	<b>p</b>
<u>Serumski kreatinin</u> ( $\mu\text{mol/L}$ )	11,5 (9,0-132,0)	118 (34)	0,742
<u>eGFR</u> ( $\text{mL}/\text{min}/1.73 \text{ m}^2$ )	54 (17)	54 (15)	0,783
Kalij ( $\text{mmol/L}$ )	4,2 (4,0-4,4)	4,2 (4,1-4,4)	0,90

U tablici 16 prikazane su promjene u vrijednostima ordinacijskog AT, te centralnih hemodinamskih parametara u aRVH skupini na kraju 6-mjesečnog praćenja.. U odnosu na početne vrijednosti AT i dalje je zamjetno značajno sniženje sistoličkog, dijastoličkog i

srednjeg AT, a sada i tlaka pulsa ( $p < 0,0001$ ) bez razlike u srčanoj frekvenciji ( $p = 0,81$ ). U vrijednostima KMAT-a došlo je do značajnog sniženja dnevnog sistoličkog i dijastoličkog AT ( $p < 0,001$ ), kao i noćnog sistoličkog i dijastoličkog AT ( $p < 0,0001$ ), a kretanje vrijednosti centralnih hemodinamskih parametara i PWV, biti će objašnjeni kasnije.

**Tablica 16. Promjene vrijednosti AT i centralnih hemodinamskih parametara u aRVH bolesnika 6 mjeseci nakon stentiranja.**

Parametar	Prije stentiranja	6 mjeseci nakon stentiranja	p
<b>Ordinacijski arterijski tlak (mmHg)</b>			
Sistolički	160 (17)	132 (13)	< 0,0001
Dijastolički	92 (10)	79 (8)	< 0,0001
Srednji arteijski tlak	125 (14)	106 (11)	<0,0001
Tlak pulsa	68 (14)	64 (11)	< 0,0001
Srčana frekvencija ( broj otkucaja/min.)	80 (12)	80 (10)	0,81
<b>KMAT (mmHg)</b>			
Sistolički 24h	171 (24)	145 (17)	<0,0001
Dijastolički 24h	98 (24)	80 (12)	<0,0001
Sistolički - dan	173 (23)	134 (15)	< 0,0001
Dijastolički - dan	101 (18)	79 (13)	< 0,0001
Sistolički - noć	159 (25)	128 (15)	< 0,0001
Dijastolički - noć	91(18)	74 (13)	< 0,0001
Dipper/non-dipper	17/16	7/28	0,02
<b>Centralni hemodinamski parametri</b>			
Centralni sistolički AT (mmHg)	173 (38)	158 (23)	0,004
Centralni tlak pulsa (mmHg)	69,65 (17,44)	68,79 (13,97)	0,49
AIx @75 (%)	35,91 (14,47)	32,18 (10,42)	0,03
PWV (m/s)	1,7 (2,6)	13,7 (3,1)	0,13
PP Amplifikacija	-1,49 (19,64)	-15,15 (18,24)	< 0,0001
PP Amplifikacijski omjer	1,03 (0,30)	0,81 (0,23)	< 0,0001

aRVH: aterosklerotska renovaskularna arterijska hipertenzija; EH: esencijalna arterijska hipertenzija ;AT: arterijski tlak; Dipper : pad vrijednosti prosječnog noćnog tlaka u odnosu na prosječni dnevni tlak za > 10%, za razliku od non- dipper ; KMAT: kontinuirani mjerač arterijskog tlaka; Aortni augmentacijski indeks @75 (%): aortalni augmentacijski index korigiran prema srčanoj frekvenciji; PWV: pulsni val ; PP Amplifikacija: amplifikacija tlaka pulsa; vrijednosti su prikazane kao aritmetička sredina ( standardna devijacija)

U tablici 17 prikazane su promjene vrijednosti ordinacijskog AT i KMAT-a u aRVH skupini na kraju praćenja od 36 mjeseci. Vrijednosti AT i dalje su statistički niže od početnih i nakon 6 mjeseci sistolički, dijastolički, srednji AT, tlaka pulsa ( $p < 0,0001$ ) te značajno niže srčane frekvencije ( $p = 0,05$ ). U vrijednostima KMAT-a j vidljivo sniženje 24-satnog sistoličkog i dijastoličkog AT ( $p < 0,0001$ ), dnevnog i noćnog sistoličkog i dijastoličkog AT ( $p < 0,0001$ ). Veći broj bolesnika bio je u skupini “dipper” na početku praćenja, a nakon 6 mjeseci i 36 mjesečnog perioda praćenja, više je bolesnika klasificirano kao “ non-dipper“ ( $p = 0,02$ ;  $p = 0,32$ ). Prilagođene početne vrijednosti PWV bile su prediktor “dippinga” na kraju praćenja ( $\beta = 1,02$ ;  $p = 0,02$ ). Centralni sistolički AT značajno se snizio već nakon 6 mjeseci i ostao snižen i na kraju ukupnog perioda praćenja ( $p = 0,004$ ;  $p < 0,0001$ ), (Slika 5,8). Nema značajnog sniženja tlaka pulsa nakon 6 mjeseci niti na kraju praćenja ( $p > 0,05$ ). Zabilježen je statistički značajan pad vrijednosti aortnog augmentacijskog indexa (Aix) nakon 6 mjeseci ( $p = 0,03$ ), a na kraju praćenja nakon 36 mjeseci vrijednosti su i dalje pokazivale trend nižim, ali su porasle u odnosu na vrijednosti nakon 6 mjeseci praćenja ( $p = 0,08$ ), (Slika 9). Nisu zabilježene promjene u brzini PWV 6 mjeseci nakon stentiranja ( $p = 0,13$ ), no do statistički značajnog pada PWV dolazi na kraju ukupnog perioda praćenja od 36 mjeseci ( $p = 0,02$ ), (Slika 10). Statistički je značajno smanjenje tlaka pulsa i amplifikacijskog omjera tlaka pulsa nakon 6 mjeseci praćenja ( $p < 0,0001$ ), no nakon 36 mjeseci nema statistički značajnih promjena ( $p > 0,05$ ).

**Tablica 17. Promjene u vrijednostima AT i centralnih hemodinamskih parametara nakon 36 mjeseci praćenja**

Parametar	Prije stentiranja	36 mjeseci nakon stentiranja	p
<b>Ordinacijski arterijski tlak (mmHg)</b>			
Sistolički	159 (16)	132 (13)	<0,001
Dijastolički	91 (11)	77 (11)	<0,001
Srednji AT	113 (110)	95 (10)	<0,001
Tlak pulsa	68 (14)	55 (13)	<0,001
Srčana frekvencija ( broj otkucaja/min.)	81 (12)	75 (9)	0,05
<b>KMAT (mmHg)</b>			
Sistolički 24h	174 (22)	130 (19)	<0,001
Dijastolički 24h	97 (17)	75 (10)	<0,001
Sistolički – dan	172 (20)	132 (12)	<0,001
Dijastolički – dan	100 (16)	77 (9)	<0,001
Sistolički – noć	157 (24)	121 (13)	<0,001
Dijastoličk – noć	90 (17)	67 (11)	<0,001
Dipper/non-dipper	16/17	12/21	0,32
<b>Centralni hemodinamski parametri</b>			
Centralni sistolički AT (mmHg)	176 (40)	154 (22)	0,004
Centralni tlak pulsa (mmHg)	69 (16)	69 (17)	0,95
AIx @75 (%)	35,39 (14,50)	41,54 (14,03)	0,08
PWV (m/s)	12,6 (2,6)	11,1 (2,3)	0,02
PP Amplifikacija	-0,56 (19,18)	-3,75 (8,01)	0,38
PP Amplifikacijski omjer	1,04 (0,29)	0,96 (0,13)	0,16

AT: arterijski tlak; KMAT: kontinuirani mjerač arterijskog tlaka; Dipper: pad vrijednosti prosječnog noćnog tlaka u odnosu na prosječni dnevni tlak za > 10%, za razliku od non- dipper; Aortni augmentacijski indeks @75 bpm (%): aortalni augmentacijski index korigiran prema srčanoj frekvenciji; PWV: pulsni val; PP Amplifikacija: amplifikacija tlaka pulsa; vrijednosti su prikazane kao aritmetička sredina ( standardna devijacija)

Prema logističkoj regresijskoj analizi ovisnoj o dobi i spolu, više vrijednosti 24-h sistoličkog AT prije stentiranja, prediktor su uspješnog ishoda za sistolički AT na kraju praćenja (OR = 1,119; 95 % CI = 0,992, 1,262; p=0,06). Bolesnici koji su imali više vrijednosti sistoličkog AT prije stentiranja, imali su i veći pad dnevnog i noćnog sistoličkog AT tijekom 6-36 mjeseci mjerenog KMAT-om (p < 0,0001). Nije bilo razlike u spolnoj distribuciji vezano za terapijsku učinkovitost na AT ( $\chi^2 = 0,13$ ; p = 0,72). Niti PWV veći od 12 m/s (OR 95% CI 0.75; 0,43-1.20), niti Aix veći od 10% (OR 95 % CI 0.93; 0,84-1,04), nisu se pokazali prediktori uspješnosti terapijskog učinka na AT nakon 6 mjesječnog perioda praćenja (p > 0,05), ali statistički je značajno sniženje PWV nakon 36 mjeseci (p=0,02). Ostali linearni modeli (prilagođen za dob i spol) pokazali su da je PWV prediktor sniženja dijastoličkog AT ( $\beta = 1,11$ ; p = 0,05) i tlaka pulsa ( $\beta = -1,66$  ; p = 0,04), ali ne sistoličkog AT ( $\beta = -1,23$  ; p = 0,11). Bolesnici koji su imali veći PWV prije stentiranja, imaju gotovo dva puta veći izgled za smanjenje PWV 6 mjeseci nakon stentiranja (ovisno o dobi i spolu, OR 1.99, 95 % CI 1,24 - 3,19 ; p = 0,004). Prema multivarijantnom regresijskom modelu, RVH (B=1.27, SE=0,53; p=0,02) je prediktor višeg inicijalnog PWV. U tablici 18 prikazane su promjene biokemijskih parametara u bolesnika s RVH tijekom šestomjesečnog perioda praćenja. Statistički je značajan pad vrijednosti serumskog kreatinina ( p=0,04), sukladno tome i porast eGFR u bolesnika s RVH nakon šestomjesečnog perioda praćenja (p = 0,03), dok su vrijednosti proteinurije ostale stacionarne. Od ostalih metaboličkih parametara, statistički je značajan pad vrijednosti ukupnog kolesterola nakon 6 mjeseci (p=0,002) , te LDL kolesterola i triglicerida (p=0,04 i p=0,06) .

**Tablica 18. Usporedba laboratorijskih parametara prije stentiranja i nakon 6 mjeseci praćenja**

Parametar	Prije stentiranja	6 mjeseci nakon stentiranja	p
Serumski kreatinin ( $\mu\text{mol/L}$ )	121 (37)	117 (13)	0,04
eGFR (mL/min)	54 (17)	57 (14)	0,03
Proteinurija (g/dU)	0,22 (0,21)	0,18 (0,23)	0,36
Mokraćna kiselina (mmol/L)	382 (117)	372 (82)	0,44
Ukupni kolesterol (mmol/L)	5,1 (1,3)	4,6 (1,9)	0,002
LDL-kolesterol (mmol/L)	2,9 (1,2)	2,6 (0,9)	0,047
HDL-kolesterol (mmol/L)	1,3 (0,2)	1,4 (0,4)	0,45
Trigliceridi (mmol/L)	1,6 (1,3-2,3)	1,5 (1,1-2,1)	0,06
Kalij (mmol/L)	4,2 (4,0-4,4)	4,2 (4,1-4,4)	0,90

eGFR- procijenjena glomerularna filtracija; vrijednosti su prikazane kao aritmetička sredina (standardna devijacija)



U tablici 19 prikazane su promjene vrijednosti biokemijskih parametara u RVH skupini na kraju praćenja od 36 mjeseci. Nema više značajnih razlika u vrijednostima serumskog kreatinina ( $p=0,98$ ) niti eGFR ( $p=0,69$ ). U usporedbi s početnim vrijednostima, došlo je do značajnog sniženja mokraćne kiseline u serumu ( $p<0,001$ ), te ukupnog kolesterola ( $p=0,03$ ), a nije bilo razlike u vrijednostima LDL i HDL-kolesterola ( $p=0,29$  i  $p=0,30$ ) te triglicerida ( $p=0,33$ ). Nije zabilježen porast serumskog kalija niti kod jednog bolesnika na kraju praćenja od 36 mjeseci ( $p=0,45$ ).

**Tablica 19. Promjene laboratorijskih parametara u aRVH bolesnika nakon 36 mjeseci praćenja**

Parametar	Prije stentiranja	36 mjeseci nakon stentiranja	p
Serumski kreatinin ( $\mu\text{mol/L}$ )	121 (37)	121 (39)	0,98
eGFR ( $\text{mL/min}$ )	54 (17)	54 (15)	0,69
Proteinurija ( $\text{g/dU}$ )	0,22 (0,21)	0,10 (0,08-0,28)	0,14
Mokraćna kiselina- serum ( $\text{mmol/L}$ )	382 (117)	361 (87)	<b>&lt;0,001</b>
Ukupni kolesterol ( $\text{mmol/L}$ )	5,1 (1,3)	4,7 (1,2)	0,03
LDL-kolesterol ( $\text{mmol/L}$ )	2,9 (1,2)	2,7 (1,1)	0,29
HDL-kolesterol ( $\text{mmol/L}$ )	1,3 (0,2)	1,4 (0,4)	0,30
Trigliceridi ( $\text{mmol/L}$ )	1,6 (1,3-2,3)	1,8 (0,9)	0,33
Kalij ( $\text{mmol/L}$ )	4,2 (4,0-4,4)	4,3 (0,39)	0,45

eGFR- procijenjena glomerularna filtracija; vrijednosti su prikazane kao aritmetička sredina (standardna devijacija)

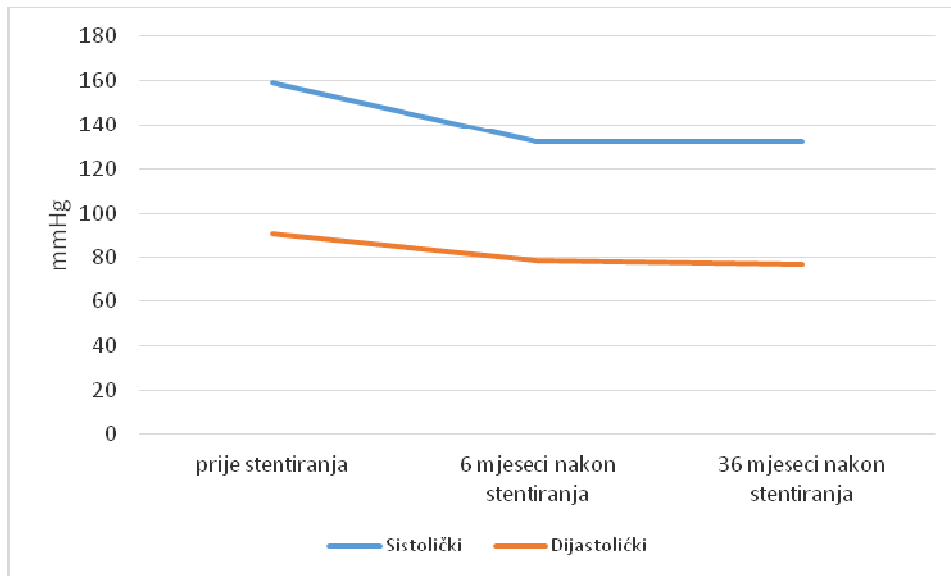
U tablici 20 prikazan je učinak stentiranja u kombinaciji s medikamentnom terapijom u bolesnika s RVH na AT i centralne hemodinamske parametre u periodu praćenja 6 i 36 mjeseci. Svi su bolesnici imali značajan pad sistoličkog i dijastoličkog AT 48 sati nakon stentiranja (Slika 2,3). Tijekom perioda praćenja od 6 mjeseci stabilan (nepromijenjen) AT imalo je 6 bolesnika (18%) bolesnika, a nakon 36 mjeseci 8 bolesnika (22%) od ukupno 37 bolesnika s RVH (Slika 4,6,7.). Poboljšanje smo nakon 6 mjeseci zabilježili kod 28 bolesnika (77%) bolesnika u odnosu na 22 bolesnika (60%) na kraju ukupnog praćenja. Pogorašnje je zabilježeno u 3 bolesnika (5 %) nakon 6 mjeseci i 4 bolesnika (12%) nakon 36 mjeseci praćenja. Tijekom ukupnog perioda praćenja od 36 mjeseci tri bolesnika su umrla od posljedica infarkta miokarda.

**Tablica 20. Dinamika kretanja ordinacijski mjenjenog AT i centralnih hemodinamskih parametara prije stentiranja i tijekom 6-36 mjesecnog perioda praćenja**

Ordinacijski arterijski tlak (mmHg)	Prije stentiranja	6 mjeseci nakon stentiranja	p/6 mjeseci	36 mjeseci nakon stentiranja	p/36 mjeseci	p/6-36 mjeseci
Sistolički	159 (16)	132 (13)	< 0,0001	132 (13)	<0,001	1,000
Dijastolički	91 (11)	79 (8)	< 0,0001	77 (11)	<0,001	0,927
Centralni arterijski tlak	113 (110)	106 (11)	<0,0001	95 (10)	<0,001	0,888
Tlak pulsa	68 (14)	64 (11)	< 0,0001	55 (13)	<0,001	0,0000
Srčana frekvencija (broj otkucaja/min)	81 (12)	80 (10)	0,81	75 (9)	0,05	0,484
<b>KMAT (mmHg)</b>						
Sistolički 24h	174 (22)	145 (17)	<0,0001	130 (19)	<0,001	1,000
Dijastolički 24h	97 (17)	80 (12)	<0,0001	75 (10)	<0,001	0,837
Sistolički - dan	172 (20)	134 (15)	< 0,0001	132 (12)	<0,001	0,788
Dijastolički - dan	100 (16)	79 (13)	< 0,0001	77 (9)	<0,001	0,000
Sistolički - noć	157 (24)	128 (15)	< 0,0001	121 (13)	<0,001	1,000
Dijastolički - noć	90 (17)	74 (13)	< 0,0001	67 (11)	<0,001	0,788
Dipper/non-dipper	16/17	7/28	0,02	12/21	0,32	0,000
<b>Centralni hemodinamski parametri</b>						
Centralni sistolički AT (mmHg)	176 (40)	158 (23)	0,004	154 (22)	0,004	1,000
Centralni tlak pulsa (mmHg)	69 (16)	68,79 (13,97)	0,49	69 (17)	0,95	0,878
AIx @75 (%)	35,39 (14,50)	32,18 (10,42)	0,03	41,54 (14,03)	0,08	0,013
PWV (m/s)	12,6 (2,6)	13,7 (3,1)	0,13	11,1 (2,3)	0,02	0,000
PP amplifikacija	-0,56 (19,18)	-15,15 (18,24)	< 0,0001	-3,75 (8,01)	0,38	0,010
PP Amplifikacijski omjer	1,04 (0,29)	0,81 (0,23)	< 0,0001	0,96 (0,13)	0,16	0,011

AT arterijski tlak; Aortni augmentacijski indeks @75 (%):aortni augmentacijski index korigiran prema srčanoj frekvenciji; Dipper pad vrijednosti prosječnog noćnog tlaka u odnosu na prosječni dnevni tlak za > 10%, za razliku od non-dipper ;PWV: pulsni val; vrijednosti su prikazane kao aritmetička sredina ( standardna devijacija)

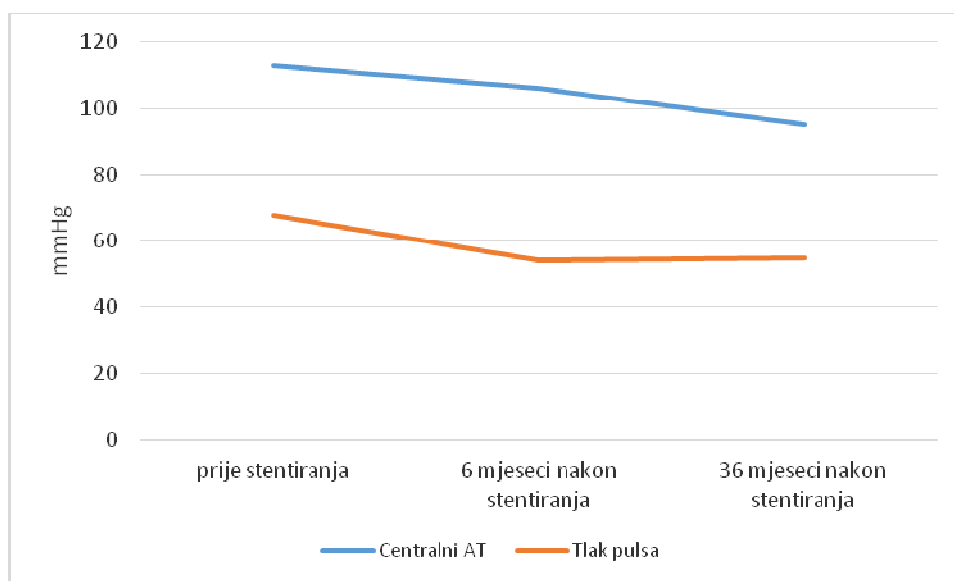
Dinamika kretanja ordinacijski izmjerenog brahijalnog sistoličkog i dijastoličkog AT od početka do kraja praćenja, prikazana je na slici 4.



Slika 4. Dinamika kretanja ordinacijski izmjerenog brahijalnog sistoličkog i dijastoličkog AT od početka do kraja praćenja (6-36 mjeseci).

AT-arterijski tlak

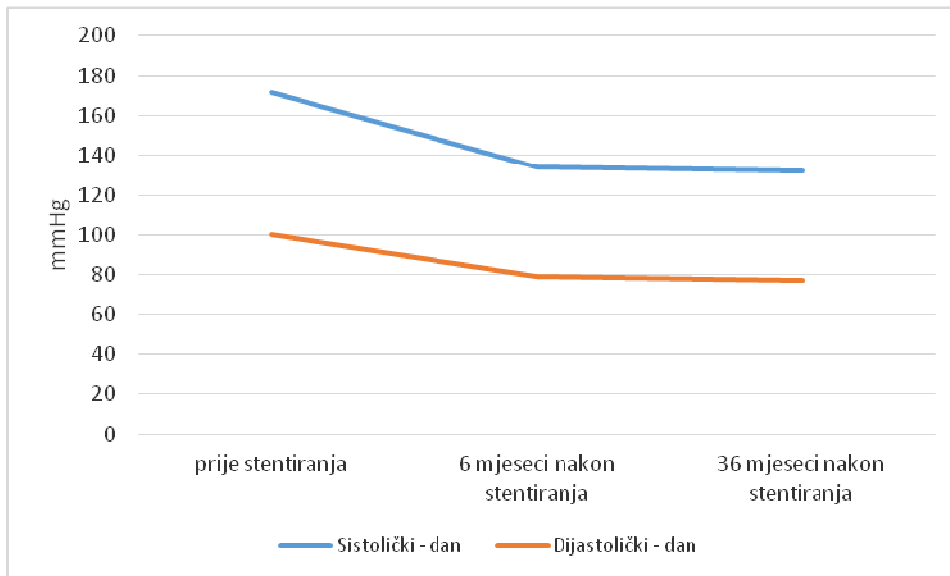
Dinamika kretanja centralnih hemodinamskih parametara od početka do kraja praćenja  
Prikazana je na slici 5.



Slika 5. Dinamika kretanja centralnih hemodinamskih parametara od početka do kraja praćenja (6-36 mjeseci).

AT-arterijski tlak

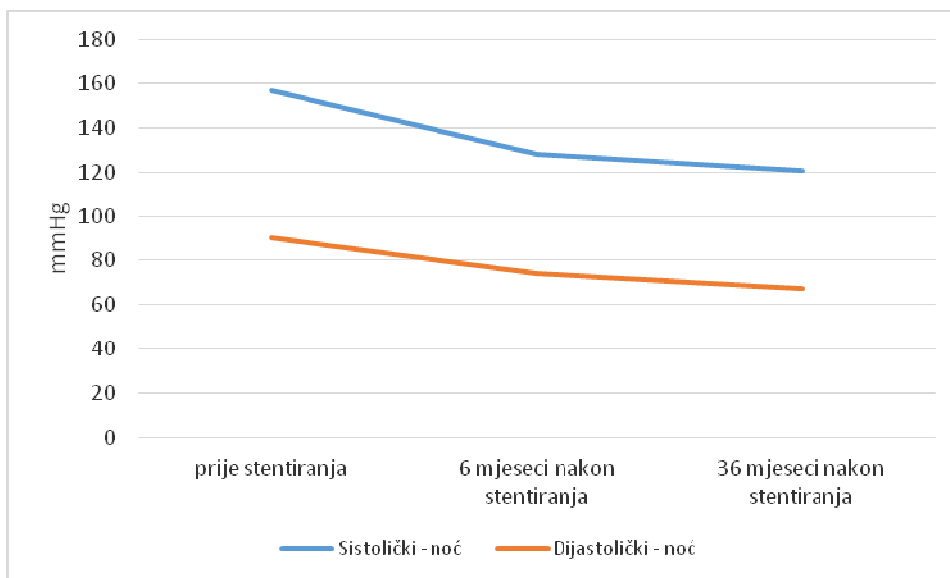
Dinamika kretanja sistoličkog i dijastoličkog AT mjenog KMAT-om tijekom dana od početka do kraja praćenja, prikazana je na slici 6.



Slika 6 . Dinamika kretanja sistoličkog i dijastoličkog AT mjenog KMAT-om tijekom dana od početka do kraja praćenja ( 6-36 mjeseci).

AT-arterijski tlak,KMAT- kontinuirano 24-satno mjerenje arterijskog tlaka

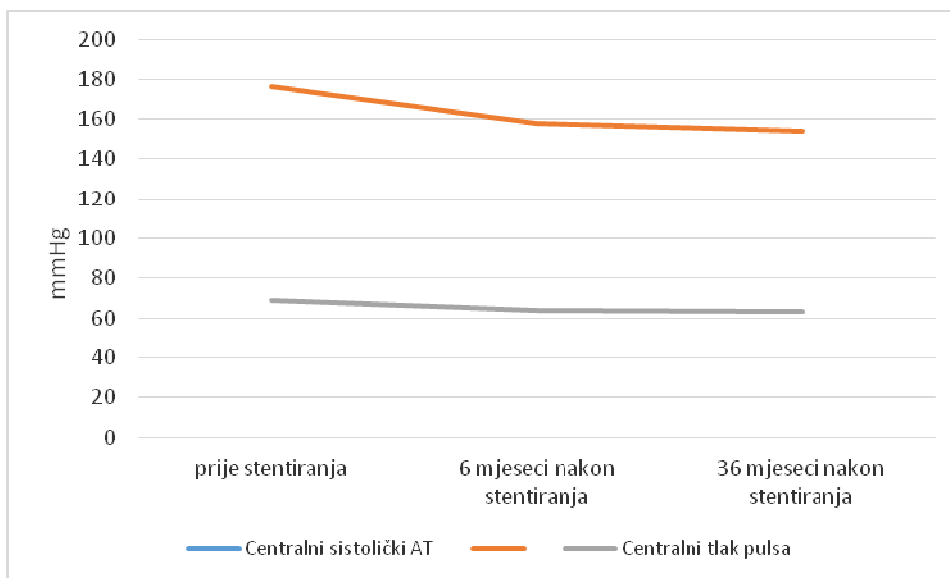
Dinamika kretanja sistoličkog i dijastoličkog AT mjenog KMAT-om tijekom noći od početka do kraja praćenja, prikazana je na slici 7.



Slika 7. Dinamika kretanja sistoličkog i dijastoličkog AT mjenog KMAT-om tijekom noći od početka do kraja praćenja ( 6-36 mjeseci).

AT-arterijski tlak,KMAT- kontinuirano 24-satno mjerenje arterijskog tlaka

Dinamika kretanja centralnog sistoličkog AT i centralnog tlaka pulsa od početka do kraja praćenja, prikazana je na slici 8.

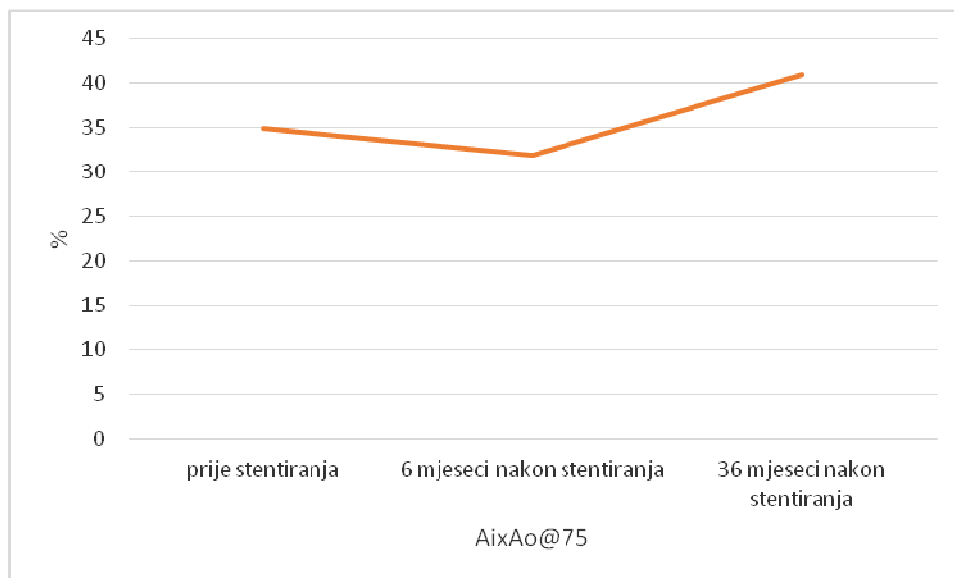


Slika 8. Dinamika kretanja centralnog sistoličkog AT i centralnog tlaka pulsa od početka do kraja praćenja ( 6-36 mjeseci ).

AT- arterijski tlak (mmHg)



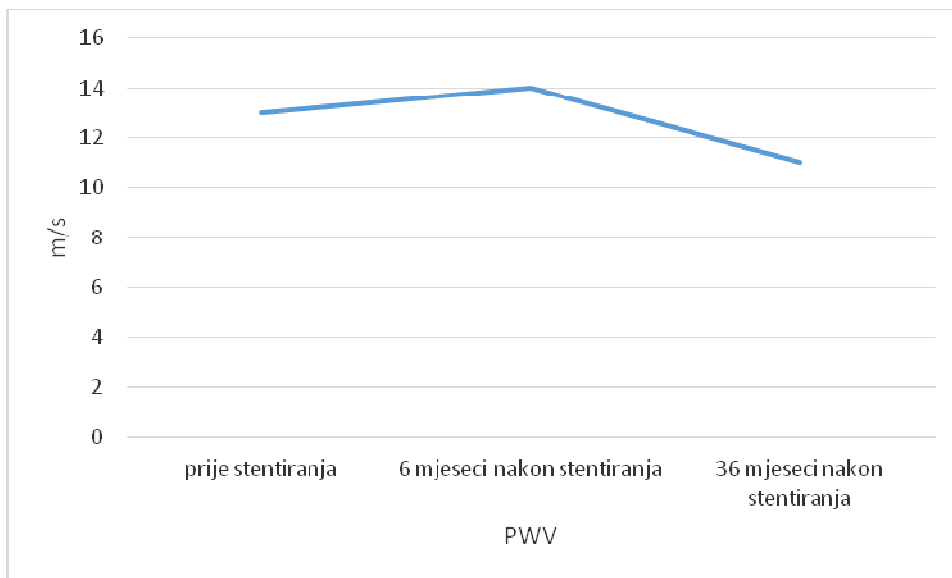
Dinamika kretanja AixAo od početka do kraja praćenja, prikazana je na slici 9.



Slika 9. Dinamika kretanja AixAo od početka do kraja praćenja ( 6-36 mjeseci ).

AixAo- aortni augmentacijski index (%)

Dinamika kretanja PWV od početka do kraja praćenja, prikazana je na slici 10.



Slika 10. Dinamika kretanja PWV od početka do kraja praćenja ( 6-36 mjeseci ).

PWV- pulsni val (m/s)

U tablici 21 prikazan je učinak stentiranja u odnosu na AT i bubrežnu funkciju, u ukupnom periodu praćenja:

**Tablica 21. Učinak stentiranja u odnosu na arterijski tlak i bubrežnu funkciju u 6-36 mjesecom periodu praćenja**

STENT+MEDIKAMENTNA TERAPIJA	ARTERIJSKI TLAK		BUBREŽNA FUNKCIJA	
	6 mjeseci N=37	36 mjeseci N=34	6 mjeseci N=37	36 mjeseci N=34
STABILNI N (%)	6 (18)	8 (22)	31 (83)	31 (92)
POBOLJŠANJE N (%)	28 (77)	22 (60)	5 (13)	2 (8)
POGORŠANJE N (%)	3 (15)	4 (12)	1 (0,37)	1 (0,34)

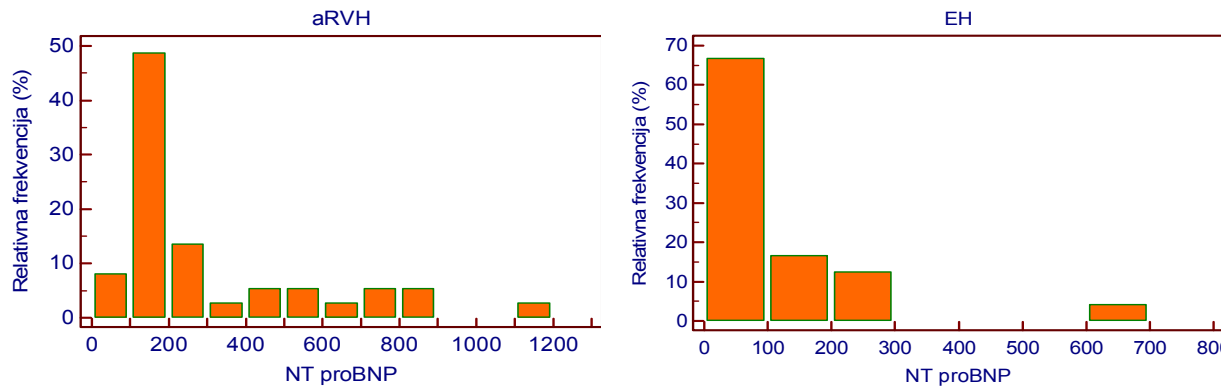
U ovoj studiji analizirana je dijagnostička vrijednost NT-proBNP kao potencijalnog biljega za probir, „screening” bolesnika s RVH . Bolesnici u RVH skupini imali su bazalno, prije stentiranja značajno više vrijednosti NT-proBNP (normala < 450 pg/mL) od bolesnika s EH (174 (IQR141-414) vs. 49 (IQR 28-138);  $p < 0,001$ ). Već 48 sati nakon stentiranja vrijednosti NT-proBNP u RVH skupini značajno su se snizile i nije bilo razlike u usporedbi s vrijednostima bolesnika s EH (79 (IQR 37-148) vs. 49 (IQR 28-138),  $p = 0,24$ ) . Sniženje vrijednosti NT-proBNPa za 30 % ili više zabilježeno je u 35 bolesnika 48 sati nakon stentiranja . Dva bolesnika kod kojih nije došlo do značajnog sniženja razine NT-proBNP imala su anamnezu preboljelog infarkta miokarda i ejekcijsku frakciju lijevog ventrikula nižu odn 65%. Korelacije NT proBNP-a s hemodinamskim parametrima na početku i 48 sati nakon revaskularizacije prikazane su u tablici 22. Početne vrijednosti NT-proBNP su u negativnoj korelaciji s dnevnim sistoličkim ( $r = 0,434$ ;  $p = 0,007$ ) i dnevnim dijastoličkim AT ( $r = 0,486$ ;  $p = 0,002$ ) , te dijastoličkim AT izmjerenim tijekom noći ( $r = -0,419$ ;  $p = 0,010$ ). Nakon 48 sati vrijednosti NT-proBNP također su u negativnoj korelaciji s dnevnim sistoličkim AT ( $r = -0,349$ ;  $p = 0,016$ ) i dnevnim dijastoličkim AT ( $r = -0,429$ ;  $p = 0,008$ ) , te dijastoličkim AT mjerenim tijekom noći ( $r = -0,383$ ;  $p = 0,019$ ).

**Tablica 22. Korelacije NT -proBNP s hemodinamskim parametrima prije i 48 sati nakon stentiranja**

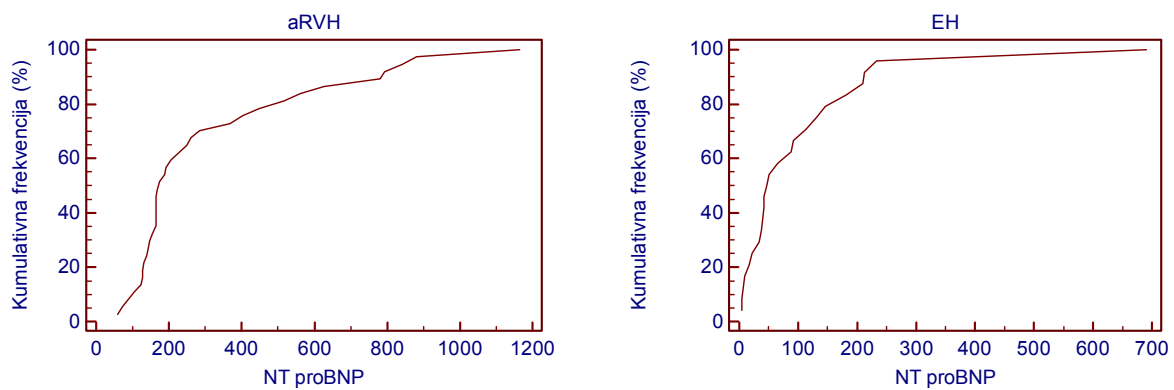
	NT-proBNP - početno		NT-proBNP nakon 48h	
	r	p	r	p
Dob (godine)	0,302	0,130	0,302	0,069
<b>Ordinacijski arterijski tlak (mmHg)</b>				
Sistolički	0,004	0,979	- 0,061	0,721
Dijastolički	-0,128	0,449	-0,0094	0,579
Srednji arterijski tlak	-0,059	0,740	-0,090	0,612
Tlak pulsa	0,152	0,370	0,036	0,831
Srčana frekvencija (broj otkucaja/min)	-0,110	0,517	-0,063	0,711
<b>KMAT (mmHg)</b>				
Sistolički 24h	-0,036	0,833	-0,075	0,659
Dijastolički 24h	-0,228	0,175	-0,129	0,448
Sistolički - dan	-0,434	0,007	-0,394	0,016
Dijastolički - dan	-0,486	0,002	-0,429	0,008
Sistolički - noć	-0,317	0,056	-0,196	0,246
Dijastolički - noć	-0,419	0,010	-0,383	0,019
Dipper/Non-dipper	-0,158	0,350	-0,090	0,597
Aortalni augmentacijski indeks @75 bpm (%)	0,180	0,286	0,088	0,606
PWV (m/s)	-0,094	0,582	-0,033	0,846
Centralni sistolički AT (mmHg)	-0,062	0,716	- 0,076	0,656

AT: arterijski tlak;KMAT: kontinuirano 24 -satno mjerenje arterijskog tlaka; Dipper pad vrijednosti prosječnog noćnog tlaka u odnosu na prosječni dnevni tlak za > 10%, za razliku od non- dipper ; Aortni augmentacijski indeks @75 (%):aortni augmentacijski index korigiran prema srčanoj frekvenciji;vrijednosti su prikazane kao aritmetička sredina ( standardna devijacija)

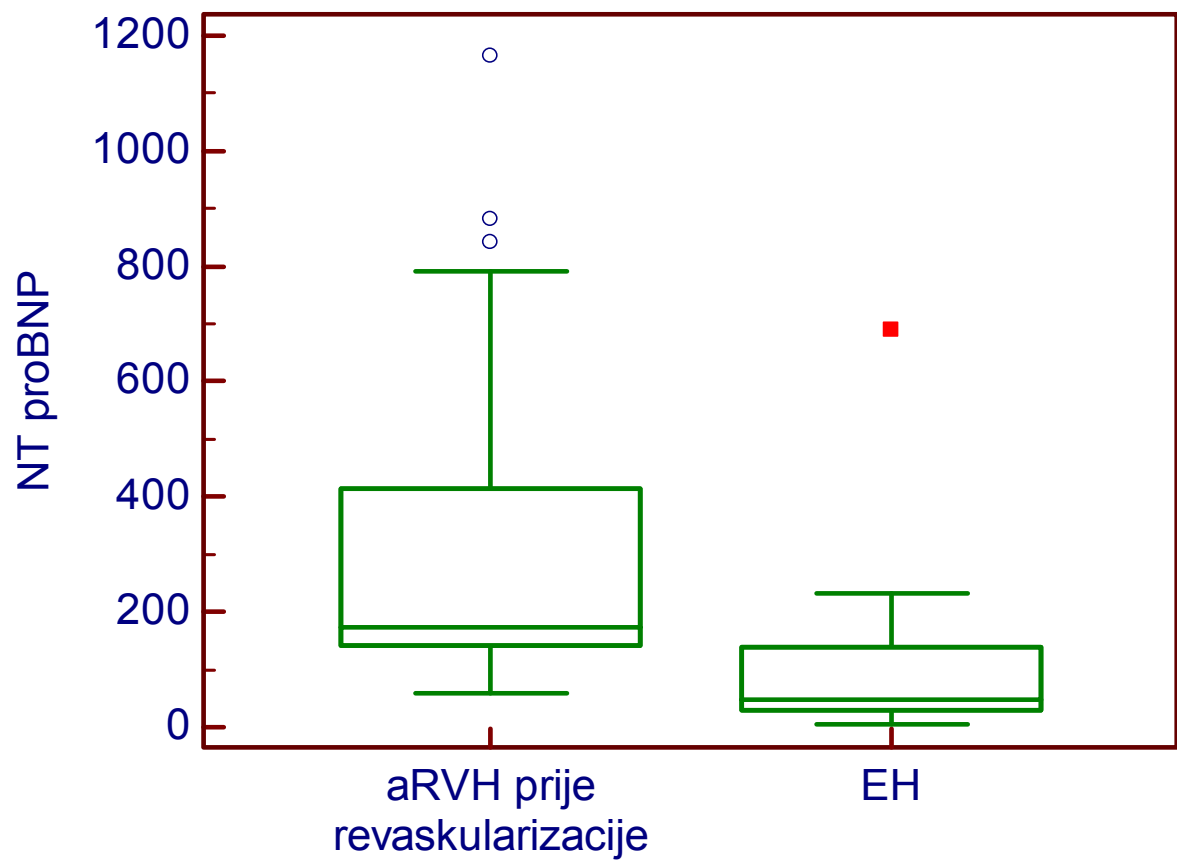
Histogram na slici 11 i dijagram kumulativne frekvencije na slici 12 pokazuju da je najveći broj bolesnika s RVH prije stentiranja (oko 50 %) imao vrijednosti NT-proBNP između 100 i 200 pg/mL, dok je gotovo 70 % bolesnika u skupini EH imalo vrijednosti NT-proBNP manje od 100 pg/mL. Dvadeset i dva bolesnika (60 %) u RVH skupini imalo je vrijednosti NT-proBNP prije stentiranja manje od 200 pg/mL u usporedbi s oko 85 % ispitanika s EH (Slika 13). Jedan bolesnik u EH skupini s anamnezom koronarne bolesti, te infarktom miokarda koji se komplicirao kardijalnom dekompenzacijom, imao je više vrijednosti NT-proBNP (238 pg/mL) od prosječnih u EH skupini (28-138 pg/mL), ali još ispod referentnih vrijednosti našeg laboratorija. Analiza ROC krivuljom pokazala je da su vrijednosti NT-proBNP veće od 113,5 pg/mL prediktivni čimbenik za razlikovanje aRVH od EH s osjetljivosti od 89,19 % (95 % interval pouzdanosti 74,6-97,0) i specifičnosti 70,83 % (95 % interval pouzdanosti 48,9-87,4) te pozitivnim omjerom izglednosti (Slika 16). Nakon praćenja od 48 sati, 32 bolesnika imala su uspjeh nakon stentiranja koji se odnosio na sniženje sistoličkog AT za najmanje 20% u odnosu na vrijednosti prije stentiranja. Nije bilo razlike u početnoj koncentraciji NT-proBNP u bolesnika koji su bili uspješno stentirani u usporedbi s onima koji su doživjeli neuspjeh nakon stentiranja (181 (144-460) vs. 165 (120-388),  $p=0,61$ ) (Slika 14,15). Analizirano ROC krivuljom, NT-proBNP nije bio značajan prediktor uspjeha stentiranja nakon 48 sati ( $AUC=0,57$ ,  $p=0,63$ ), (Slika 17), kao niti nakon 6 - mjesečnog (Slika 18) i 36 - mjesečnog (Slika 19) intervala praćenja.



Slika 11. Histogram raspodjele NT proBNP u aRVH (lijevo) i EH skupini (desno).

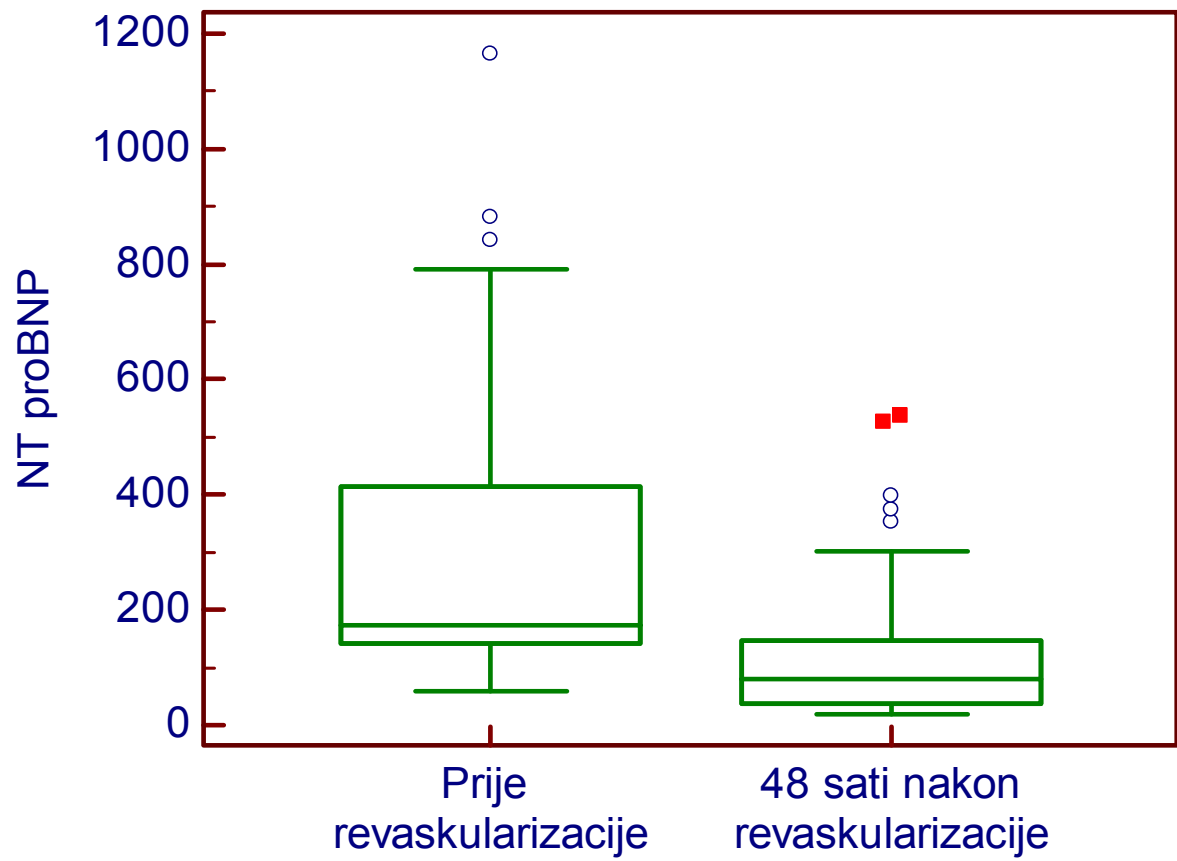


Slika 12. Kumulativna frekvencija vrijednosti NT- proBNP u aRVH (lijevo) i EH skupini (desno).

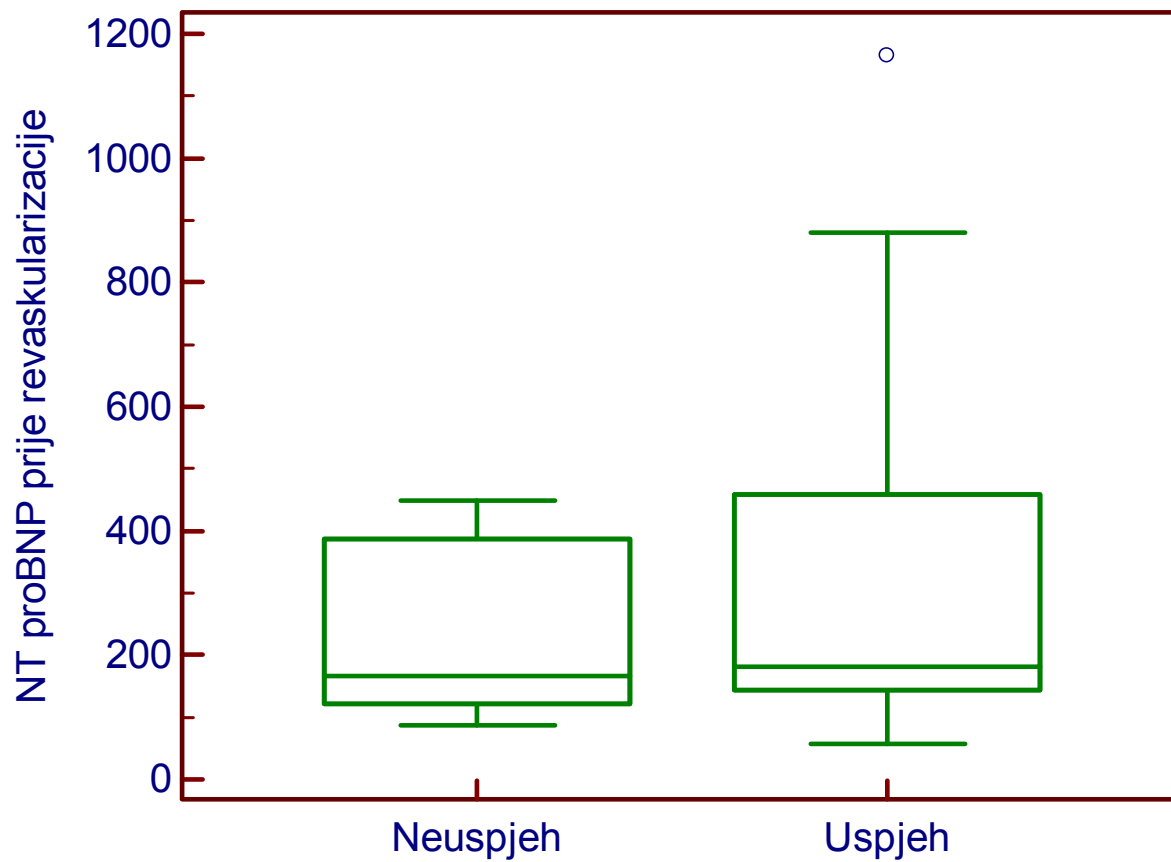


Slika 13. Usporedba vrijednosti NT-proBNPa u aRVH skupini prije stentiranja i u EH skupini ( $p < 0,001$ ).

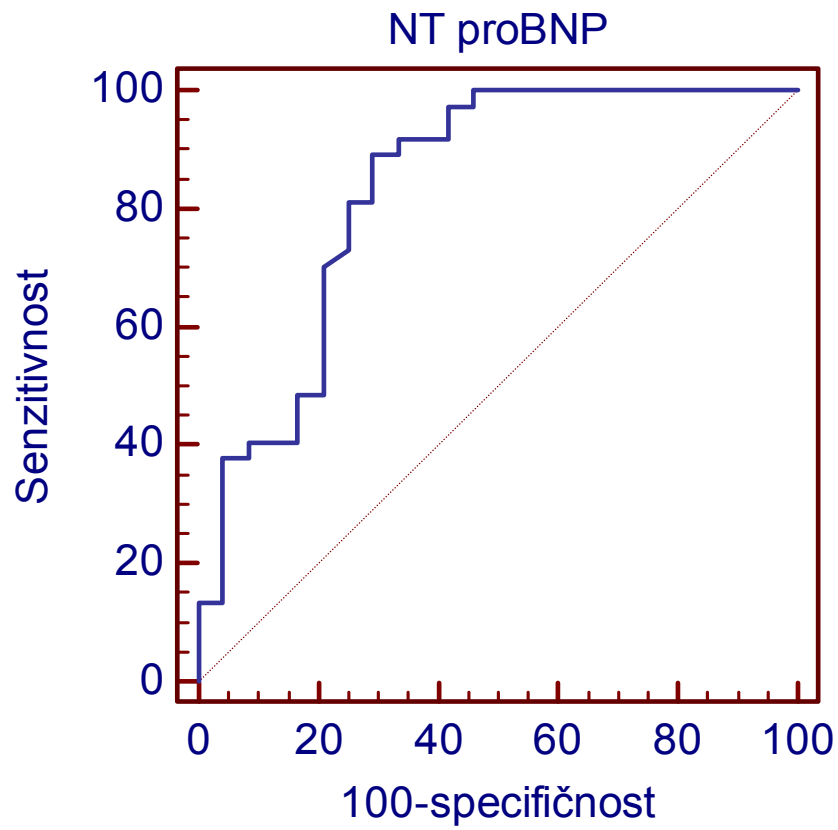




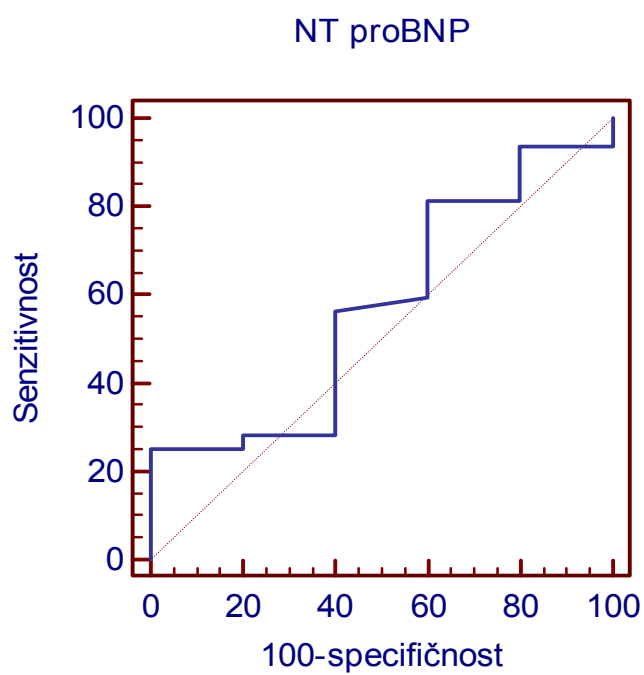
Slika 14. Usporedba vrijednosti NT proBNPa u bolesnika s aRVH prije i 48 sati nakon stentiranja ( $p < 0,001$ ).



Slika 15. Usporedba vrijednosti NT-proBNP u bolesnika s uspjehom i neuspjehom stentiranja nakon 48 sati ( $p=0,61$ ).

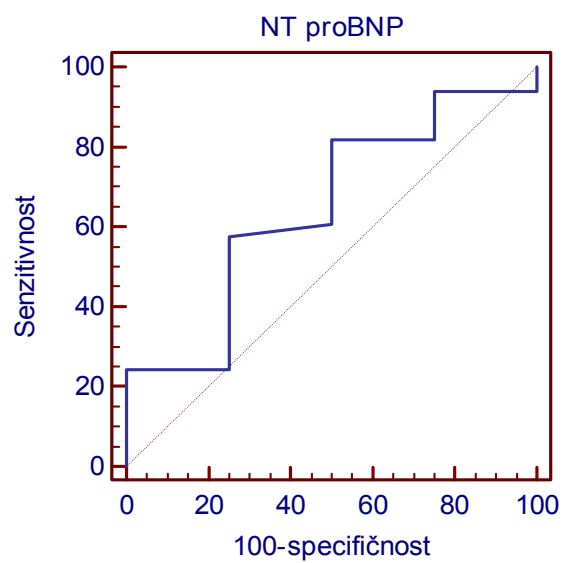


Slika 16. ROC krivulja prediktivne vrijednosti NT-proBNP za razlikovanje aRVH od EH.



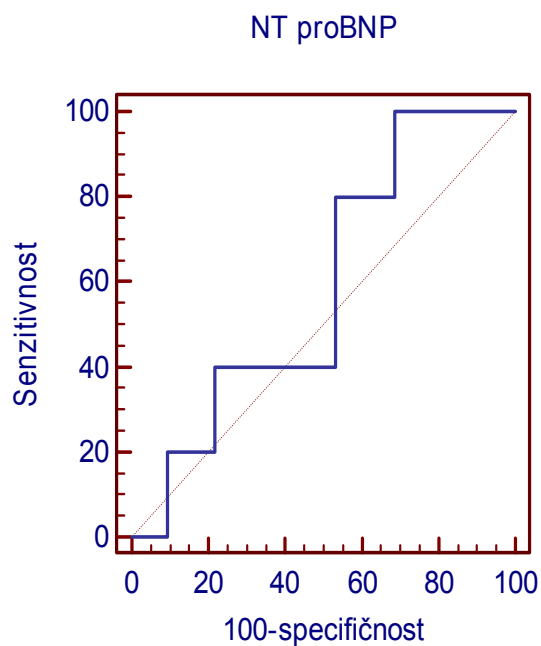
Slika 17 . ROC krivulja prediktivne vrijednosti NT-proBNP za uspjeh 48 sati nakon stentiranja

Analizirano ROC krivuljom, NT-proBNP nije bio značajan prediktor uspjeha stentiranja nakon 6 mjeseci (AUC=0,65, p=0,36) (Slika 18).



Slika 18. ROC krivulja prediktivne vrijednosti NT-proBNP za uspjeh stentiranja nakon 6-mjesečnog intervala praćenja

Analizirano ROC krivuljom, NT-proBNP nije bio značajan prediktor uspjeha stentiranja niti nakon 36 mjeseci (AUC=0,68, p=0,39) (Slika 19 ).



Slika 19. ROC krivulja prediktivne vrijednosti NT-proBNP za uspjeh stentiranja nakon 36 – mjesječnog intervala praćenja

U linearnom modelu koji je uključivao dob, muški spol, sistolički AT, PWV, eGFR, NT-proBNP (sve prije stentiranja) i NT-proBNP 48 sati nakon stentiranja, nije bilo značajnih prediktora ordinacijskog sistoličkog AT 6 mjeseci nakon stentiranja ( Tablica 23 ).

**Tablica 23. Multivarijatna linearna regresija s ordinacijskim sistoličkim AT nakon praćenja od 6 mjeseci kao zavisnom varijablom.**

	Nestandardizirani koeficijent		Standardizirani koeficijent	p
	B	SE	Beta	
Odsječak	130,639	21,956		0,000
Dob (godine)	0,156	0,207	0,146	0,455
Muški spol	-1,114	4,180	-0,051	0,792
Ordinacijski sistolički AT ( mmHg )	-0,025	0,126	-0,039	0,845
PWV (m/s)	-0,366	0,785	-0,087	0,644
eGFR	0,107	0,118	0,166	0,372
NT-proBNP - početno ( ng/mL )	-0,018	0,011	-0,454	0,119
NT- proBNP - nakon 6 mjeseci ( pg/mL )	0,030	0,022	0,383	0,189

AT: arterijski tlak; PWV: pulsni val; N- terminalni moždani natriuretski peptid; B: nestandardizirani koeficijent regresije; SE: standardna pogreška, Beta : standardizirani koeficijent regresije; vrijednosti su prikazane kao aritmetička sredina ( standardna devijacija)

U linearnom modelu koji je uključivao dob, muški spol, sistolički AT, PWV, eGFR, NT-proBNP (sve prije stentiranja) i NT-proBNP 48 sati nakon stentiranja, nije bilo značajnih prediktora oridnacijskog sistoličkog AT 36 mjeseci nakon stentiranja (Tablica 24.).

**Tablica 24. Multivarijatna linearna regresija s oridnacijskim sistoličkim AT nakon praćenja od 36 mjeseci kao zavisnom varijablom.**

	Nestandardizirani koeficijent		Standardizirani koeficijent	p
	B	SE	Beta	
Odsječak	91,257	28,853		0,004
Dob (godine)	0,497	0,248	0,399	0,056
Muški spol	3,797	4,820	0,150	0,438
Ordinacijski sistolički AT ( mmHg )	0,006	0,157	0,008	0,968
PWV ( m/s )			-0,092	0,622
eGFR	0,163	0,139	0,217	0,253
NT-proBNP - početno ( ng/mL )	0,010	0,013	0,228	0,433
NT- proBNP - nakon 6 mjeseci ( pg/mL )	-0,037	0,025	-0,415	0,161

AT: arterijski tlak; B: nstandardizirani koeficijent regresije; SE: standardna pogreška, Beta : standardizirani koeficijent regresije; PWV: pulsni val; eGFR: procijenjena glomerularna filtracija; N- terminalni moždani natriuretski peptid; vrijednosti su prikazane kao aritmetička sredina devijacija)



U logističkom modelu koji je uključivao dob, muški spol, ordinacijski sistolički AT, PWV, NT-proBNP (sve prije stentiranja) i NT-proBNP 48 sati nakon stentiranja, nije bilo značajnih prediktora bubrežne funkcije 6 mjeseci nakon stentiranja (Tablica 25.).

**Tablica 25. Logistička regresija s uspjehom u odnosu na bubrežnu funkciju nakon 6 mjeseci kao ishodom.**

	OR	95% Raspon pouzdanosti OR	
		Donja granica	Gornja granica
Odsječak			
Dob (godine)	1,029	0,935	1,133
PWV m/s	1,055	0,652	1,708
Ordinacijski sistolički AT ( mmHg )	0,950	0,888	1,016
NT-proBNP-početno ( pg/mL )	0,998	0,992	1,004
NT- proBNP- nakon 6 mjeseci( pg/mL )	1,007	0,989	1,025
Muški spol	0,868	0,112	6,711

AT: arterijski tlak; PWV: pulsni val; N- terminalni moždani natriuretski peptid; OR: omjer šansi; vrijednosti su prikazane kao aritmetička sredina ( standardna devijacija)

U logističkom modelu koji je uključivao dob, muški spol, ordinacijski sistolički AT, eGFR, NT-proBNP (sve bazalno, prije stentiranja) i NT-proBNP 48 sati nakon stentiranja nije bilo značajnih predikora uspjeha ili stagnacije bubrežne funkcije (u odnosu na pogoršanje) nakon 36 mjeseci praćenja (Tablica 26.).

**Tablica 26. Logistička regresija s uspjehom u odnosu na bubrežnu funkciju nakon 36 mjeseci kao ishodom.**

	OR	95% Raspon pouzdanosti OR	
		Donja granica	Gornja granica
Odsječak			
Dob (godine)	1,031	0,932	1,141
Ordinacijski sistolički AT mmHg	0,949	0,885	1,017
PWV (m/s)	1,051	0,649	1,702
NT-proBNP-početno ( pg/mL )	0,998	0,992	1,004
NT- proBNP- nakon 6 mjeseci ( pg/mL)	1,007	0,988	1,026
eGFR	1,004	0,943	1,070
Muški spol	0,857	0,110	6,694

AT: arterijski tlak; PWV: pulsni val; N- terminalni moždani natriuretski peptid; OR: omjer šansi; vrijednosti su prikazane kao aritmetička sredina ( standardna devijacija)

U logističkom modelu koji je uključivao dob, muški spol, PWV, ordinacijski sistolički AT i NT-proBNP (sve prije stentiranja) i NT-proBNP 48 sati nakon stentiranja, nije bilo značajnih prediktora uspjeha na ordinacijski sistolički AT nakon 6 mjeseci (Tablica 27).

**Tablica 27. Logistička regresija s neuspjehom u odnosu na ordinacijski sistolički AT ili smrtnim ishodom nakon 6 mjeseci.**

	OR	95% Raspon pouzdanosti OR	
		Donja granica	Gornja granica
Odsječak			
Dob (godine)	0,993	0,885	1,114
PWV m/s	1,636	0,732	3,659
Ordinacijski sistolički AT ( mmHg )	1,029	0,938	1,128
NT-proBNP-početno ( pg/mL )	1,009	0,989	1,029
NT- proBNP- nakon 6 mjeseci (pg/mL)	0,991	0,967	1,014
Muški spol	1,736	0,156	19,267

AT: arterijski tlak; PWV: pulsni val;N- terminalni moždani natriuretski peptid; OR: omjer šansi; vrijednosti su prikazane kao aritmetička sredina ( standardna devijacija)

U logističkom modelu koji je uključivao dob, spol, PWV, ordinacijski sistolički AT i NT-proBNP (sve prije stentiranja) i NT-proBNP 48 sati nakon stentiranja, nije bilo značajnih prediktora uspjeha na ordinacijski sistolički AT nakon 36 mjeseci (Tablica 28).

**Tablica 28. Logistička regresija s neuspjehom u odnosu na ordinacijski sistolički AT ili smrtnim ishodom nakon 36 mjeseci.**

	OR	95% Raspon pouzdanosti OR	
		Donja granica	Gornja granica
Odsječak			
Dob (godine)	1,042	0,928	1,170
PWV m/s	1,137	0,750	1,723
Ordinacijski sistolički AT mmHg	1,029	0,965	1,098
NT-proBNP-početno ( pg/mL )	0,999	0,986	1,012
NT- proBNP- nakon 6 mjeseci (pg/mL)	0,993	0,964	1,022
Muški spol	0,258	0,020	3,316

AT: arterijski tlak; PWV: pulsni val; N- terminalni moždani natriuretski peptid; OR: omjer šansi; vrijednosti su prikazane kao aritmetička sredina ( standardna devijacija)

U linearnom modelu koji je uključivao dob, muški spol, ordinacijski sistolički AT, PWV, eGFR i NT-proBNP (sve na početku prije stentiranja) i NT-proBNP 48 sati nakon stentiranja, niti jedna od navedenih varijabli nije bila prediktor PWV-a 6 mjeseci nakon stentiranja (Tablica 29.).

**Tablica 29. Multivarijatna linearna regresija s brzinom PWV nakon praćenja od 6 mjeseci kao zavisnom varijablom.**

	Nestandardizirani koeficijent		Standardizirani koeficijent	p
	B	SE	Beta	
Odsječak	8,713	5,432		0,120
Dob (godine)	-0,024	0,051	-0,086	0,646
Muški spol	-0,482	1,034	-0,086	0,645
Ordinacijski sistolički AT ( mmHg )	0,015	0,031	0,090	0,641
PWV ( m/s )	0,268	0,194	0,247	0,178
eGFR	0,030	0,029	0,180	0,315
NT-proBNP - početno ( pg/mL )	-0,004	0,003	-0,358	0,196
NT- proBNP - nakon 6 mjeseci ( pg/mL )	0,010	0,006	0,478	0,090

AT: arterijski tlak ; B : nestandardizirani koeficijent regresije; SE: standardna pogreška, Beta : standardizirani koeficijent regresije; PWV: pulsni val; eGFR: procijenjena glomerularna filtracija; N- terminalni moždani natriuretski peptid; vrijednosti su prikazane kao aritmetička sredina ( standardna devijacija)

U linearnom modelu koji je uključivao dob, muški spol, ordinacijski sistolički AT, PWV, eGFR i NT-proBNP (sve na početku, prije stentiranja) i NT-proBNP 48 sati nakon stentiranja, NT-proBNP prije stentiranja bio je značajno negativno ( $B=-0,005$ ,  $p=0,02$ ), a NT-proBNP 48 sati nakon stentiranja značajno pozitivno povezan s PWV-om nakon 36 mjeseci ( $B=0,009$ ,  $p=0,03$ ) (Tablica 30).

**Tablica 30. Multivarijatna linearna regresija s brzinom PWV nakon praćenja od 36 mjeseci kao zavisnom varijablom.**

	Nestandardizirani koeficijent		Standardizirani koeficijent	p
	B	SE	Beta	
Odsječak	7,604	4,364		0,004
Dob (godine)	0,115	0,038	0,506	0,056
Muški spol	0,524	0,729	0,114	0,438
Ordinacijski sistolički AT ( mmHg )	-0,019	0,024	-0,126	0,968
PWV ( m/s )	-0,077	0,139	-0,084	0,622
eGFR	-0,007	0,021	-0,049	0,253
NT-proBNP - početno ( pg/mL )	-0,005	0,002	-0,592	0,433
NT- proBNP - nakon 6 mjeseci ( pg/mL )	0,009	0,004	0,555	0,161

AT: arterijski tlak ; B: koeficijent regresije; SE: standardna pogreška, ; PWV: pulsni val; eGFR: procijenjena glomerularna filtracija; N-terminalni moždani natriuretski peptid; vrijednosti su prikazane kao aritmetička sredina ( standardna devijacija)

## 5. RASPRAVA

U ovom istraživanju koje je provedeno u bolesnika s aterosklerotskom stenozom renalne arterije, nađeno je da povišena razina NT- proBNP prije endovaskularne intervencije s implantacijom stenta u RA, nije prediktor uspješnosti, definiran kao regulirana arterijska hipertenzija i poboljšanje bubrežne funkcije. Vrijednosti AT mjerene u ordinaciji i KMAT-om, značajno su se snizile u RVH bolesnika tijekom ukupnog perioda praćenja. Više vrijednosti 24-h sistoličkog AT prije stenitiranja, prediktor su uspješnog ishoda na AT. Srednji AT i tlak pulsa snižavali su se podjednako tijekom perioda praćenja od 36 mjeseci. Istovremeno, stentiranje u kombinaciji s medikamentnom terapijom, dovodi do smanjenja AixAo i PWV, kao mjere krutosti arterija, što vodi smanjenju ukupnog kardiovaskularnog rizika, već u 36 mjesečnom intervalu praćenja. PWV se nije značajno mijenjao tijekom prvih 6 mjeseci praćenja, ali je PWV značajno pao tijekom 36 mjeseci praćenja. Bolesnicima s aterosklerotskom stenozom RA, poželjno je uključiti u terapiju blokatore RAAS, bez opasnosti od razvoja hiperkalijemije, kao i statin, zbog njegovog pozitivnog doprinosa na usporavanje procesa fibrioze bubrežnog parenhima u stanjima smanjene oksigenacije tkiva.

Stenoza bubrežnih arterija može ugroziti funkciju bubrega, jer pogoduje razvoju refraktorne hipertenzije, koja uz razvoj cirkulatorne kongestije i hipoperfuzije bubrega, može dovesti do ishemijske nefropatije. Glavni klinički znakovi RVH su refraktorna hipertenzija, akutno zatajenje bubrega nejasne etiologije, i plućni edem, naročito kod bilateralne RVH. Preegzistentna bubrežna bolest i RVH povećavaju kardiovaskularni rizik, kao rezultat aktivacije RAAS i simpatičkog živčanog sustava, smanjenja eGFR i istodobno pristune ateroskleroze drugih vaskularnih sustava (156-158). Prevalencija hipertrofije lijeve klijetke je u bolesnika s RVH 79% u odnosu na 46% u bolesnika s EH, što značajno utječe na morbiditet i mortalitet (159 – 161). Životni vijek je također značajno smanjen u bolesnika s RVH, čak i onih koji nisu u terminalnom stadiju bubrežnog zatajenja (162). Dvogodišnja smrtnost bolesnika s koncentracijom kreatinina u serumu prije revaskularizacije od 1.2 mg / dl, 1,2 do 2,5 mg / dl, i 2.5 mg / dl je i do 70% (163). Više od 80% ovih bolesnika umire zbog kardiovaskularnih događaja. Stentirati bolesnike s RVH ili ne, još uvijek je otvoreno pitanje.

## **Rezultati velikih studija – stentiranje i medikamentna terapija versus medikamentna terapija**

Unatoč povećanoj svijesti o RVH, endovaskularna intervencija s implantacijom stenta se rjeđe izvodi, što je vrlo vjerojatno posljedica nekoliko randomiziranih kliničkih ispitivanja, koja nisu uspjele dokazati velike prednosti stentiranja u odnosu na samu medikamentnu terapiju (54,64,105,164,) u pogledu bubrežne funkcije ili kontrole arterijskog tlaka (165). U studiji DRASTIC (the Dutch Renal Artery Stenosis Intervention Cooperative), (166) nije bilo značajne razlike u utjecaju na AT i bubrežnu funkciju između grupe bolesnika koja je stentirana i one koja je primala samo medikamentnu terapiju, ali reducirane su dnevne doze lijekova u skupini koja je uz medikamentnu terapiju dobila i stent. ASTRAL (Angioplasty and Stenting for Renal Artery Lesions trial), (54) i STAR (Stent Placement in Patients With Atherosclerotic Renal Artery Stenosis and Impaired Renal Function), (98), također nisu pokazale znatniji utjecaj na AT u ove dvije skupine bolesnika. Ipak, u ASTRAL studiji, reducirana je dnevna doza lijekova (54). U ASTRAL i STAR studijama, nije bilo razlike niti u sekundarnom ishodu – kardiovaskularnom morbiditetu i smrti. U metaanalizama velikih studija, pokazao se dobar utjecaj stentiranja i medikamentne terapije na sistolički i dijastolički AT (167). ACE inhibitori i kalcijски antagonisti su učinkoviti u liječenju RVH i mogu usporiti progresiju bubrežne bolesti (76). Većina bolesnika s hemodinamski značajnom stenozom renalnih arterija tolerira blokatore RAAS, bez većih nuspojava. Naime, poznato je da ACE inhibitori smanjuju glomerularni kapilarni hidrostatski tlak i tako mogu uzrokovati tranzitorno smanjenje eGFR i porast serumskog kreatinina, zbog čega je potrebno strogo praćenje laboratorijskih parametara kod primjene ove skupine lijekova. Svi bolesnici s RVH trebali bi biti liječeni prema smjernicama Europskog kardiološkog društva i Europskog društva za arterijsku hipertenziju (79). S druge strane, iskusni kliničari trebali bi prepoznati podskupinu bolesnika s hemodinamski značajnom stenozom renalne arterije, refraktornom hipertenzijom i progresivnom bubrežnom lezijom koji mogu imati korist od bubrežnih revaskularizacije. Značajan ( $\geq 30\%$ ) pad u eGFR (ili porast serumskog kreatinina  $>0.5$  mg / dl) može biti



pokazatelj da treba razmisliti o revaskularizaciji. Studija RADAR (The Randomized, Multicentre, Prospective Study Comparing Best Medical Treatment Versus Best Medical Treatment Plus Renal Artery Stenting in Patients With Haemodynamically Relevant Atherosclerotic Renal Artery Stenosis ), pokazala je dobar utjecaj stentiranja na bubrežnu funkciju kod 300 bolesnika s aRVH (168). Za donošenje konačne odluke, treba uzeti u obzir bolesnikove individualne karakteristike, popratna komorbiditetna stanja, očekivano trajanje života, kontrolu arterijske hipertenzije, te bubrežnu funkciju. Nakon objavljivanja CORAL (The Cardiovascular Outcomes in Renal Atherosclerotic Lesions ) studije (64), generalni je konsenzus da je endovaskularna intervencija s implantacijom stenta izbor kod bolesnika s anatomski i funkcionalnom signifikantnom stenozom renalne arterije, koja se može prezentirati „flash“ plućnim edemom ili kongestivnim srčanim zatajenjem uz održanu sistoličku funkciju lijevog ventrikula, akutnom oligo-anuričnom zatajenju s bubrežnom ishemijom, stenozom RA u slučaju „single kidney“ ili bilateralne RVH (64).

### **Prognostička vrijednosti NT-proBNP, AiX<sub>Ao</sub> i PWV u bolesnika s RVH**

Učestalost RVH raste s dobi, pa tako s dobi raste i krutost arterija koja je neovisni čimbenik kardiovaskularnog rizika. Osim starenja , visoki arterijski tlak je glavna dugoročna odrednica arterijske krutosti kroz povećanje opterećenja i cirkulacijskog stresa lijeve klijetke ( 148). Visok arterijski tlak i povećana aktivnost renin- angiotenzinskog sustava, pogoduju povećanoj krutosti arterija, u bolesnika s RVH. Povećana krutost velikih arterija ima štetne učinke na srčanu strukturu i funkciju i stoga može biti povezana s povišenom razinom NT-proBNP (142). Prognostička vrijednost NT-proBNP kod srčanog zatajenja i u akutnom koronarnom događaju, odavno je poznata (169, 170). Budući da još uvijek postoje kontroverze koje bolesnike i kada treba liječiti endovaskularnom intervencijom, u ovoj studiji istraženo je mogu li NT-proBNP i PWV biti klinički i biokemijski prediktori ishoda. Primarni cilj studije bio je komparirati početne vrijednosti BNP i one nakon endovaskularne intervencije. Sekundarni cilj bio je definirati, da li početna vrijednosti BNP korelira s utjecajem na AT. U skladu s rezultatima koja je dobio Silva (107) i suradnici, postavljena je hipoteza da bi bolesnici koji imaju višu razinu NT-proBNP prije stentiranja,

trebali imati bolji odgovor nakon stentiranja u odnosu na sniženje AT i bubrežnu funkciju. Bolesnici koji su imali bazalno više vrijednosti sistoličkog AT, imali su i veći pad AT tijekom 36 mjeseci. Prema rezultatima ovog istraživanja, više vrijednosti 24-h sistoličkog arterijskog tlaka prije stentiranja, prediktor su uspješnog ishoda na AT, što je u skladu s rezultatima drugih istraživanja (171-174). Srednji AT i tlak pulsa snižavali su se podjednako. Idući zanimljiv nalaz je u vezi s „dipping“ statusom. Na početku istraživanja, prevalencija „non-dipper“ bila je visoka (48%). Iznenađuje to, da je na kraju istraživanja 85% bolesnika u skupini „non-dipper“. Prilagođene osnovne vrijednosti PWV bile su prediktor „dippinga“ na kraju praćenja. Naime, poznato je da u usporedbi s „dipperima“, „non-diperi“ imaju puno češće oštećenja ciljnih organa i lošiju kardiovaskularnu prognozu koja je potencijalno posredovana povećanom krutošću krvnih žila (175). Castelpoggi i suradnici, koji su pratili pad noćnog AT u grupi od 600 bolesnika s rezistentnom hipertenzijom donose izvješće o tome da je „non-dipping“ neovisan o porastu arterijske krutosti (176). To opažanje je u skladu s dobivenim rezultatima. Iako su mnogi drugi autori također izvijestili da je PWV nezavisni prediktor noćnog AT, neki drugi autori, nisu našli povezanost (177-180). Kontradiktorni rezultati mogu biti ishod različitih kriterija upisa i / ili korištenja različitih metoda. Ipak, rezultati ovih istraživanja ne idu u korist stentiranja, naročito u bolesnika bez stroge indikacije (79,181). Zabilježena je statistički značajna redukcija vrijednosti AIX, AIXAo@75 i centralnog sistoličkog AT na kraju praćenja. Nije bilo značajnih promjena PWV nakon 6 mjeseci, ali na kraju praćenja bilježi se statistički značajan pad. Amplifikacija tlaka pulsa i njezin omjer bilježe statistički značajan pad nakon 6 mjeseci, no nema značajne promjene u ukupnom periodu praćenja od 36 mjeseci. Pokazalo se da unutar 36 mjeseci od revaskularizacije, kombinacijom stentiranja i medikamentne terapije, dolazi do smanjenja krutosti arterija, čime se smanjuje ukupni kardiovaskularni rizik ovih bolesnika. Poznato je da povećanje PWV u aorti za 1 m odgovara 14% povećanju ukupnog rizika od kardiovaskularnih bolesti i 15% povećanju rizika od kardiovaskularne smrtnosti (182). Povećanje od 10% aortalnog AIX i povećanje od 10 mmHg središnjeg sistoličkog tlaka, povezani su s oko 30% i 15% većim relativnim rizikom od kardiovaskularnih bolesti (147). Prediktivna vrijednost arterijske krutosti za kardiovaskularne bolesti i smrtnost dobro je etablirana u nekoliko podskupina bolesnika s povećanim rizikom (143-147). Jasno je da je smanjenje ili usporavanje napredovanja arterijske krutosti važan terapijski cilj za smanjenje rizika od kardiovaskularnih incidenata kod svih bolesnika visokog

rizika, uključujući i one s RVH. U ovom istraživanju pokazalo se da stentiranje u kombinaciji s medikamentnom terapijom smanjuje centralni AT smanjujući incidenciju refleksije pulsog vala s periferije, ali bez utjecaja na elasticitet velikih arterija, stoga PWV ostaje tijekom perioda praćenja od 6 mjeseci bez promjene. Do veće redukcije u vrijednostima PWV dolazi uz „agresivnije“ snižavanje arterijskog tlaka tek nakon 36 mjeseci praćenja (183). Novija istraživanja pokazala su da sve skupine antihipertenziva jednako utječu na redukciju PWV u bolesnika s EH, neovisno o utjecaju na arterijski tlak (184). Međutim, postoji nekoliko istraživanja koja pokazuju disocijaciju između vrijednosti PWV i arterijskog tlaka. Verganaud i sur. dobili su rezultate koji pokazuju kako povišen PWV ostaje unatoč adekvatnom smanjenju brahijalnog arterijskog tlaka (183). U odnosu na rezultate ovog istraživanja osobito je zanimljiv izvještaj Meckenzie i suradnika na bolesnicima s izoliranom sistoličkom EH kod kojih se AT značajno smanjio primjenom raznih antihipertenzivnih lijekova (184), ali PWV se nije promijenio i čak je pokazao tendenciju blagog porasta uz terapiju blokatorima kalcijских kanala, ACE inhibitorima i diureticima. Taj je nalaz objasnio zašto su centralne arterije bolesnika s izoliranom sistoličkom hipertenzijom kruće nego je uobičajeno. Isto čini se vrijedi i za skupinu bolesnika s RVH ove kohorte gdje unatoč velikom smanjenju AT nije došlo do smanjenja PWV u prvih 6 mjeseci. To bi se moglo objasniti prisutnošću ireverzibilnih strukturnih promjena unutar lamine elastice interne središnjih krvnih žila. Osim toga, oko 60% bolesnika u skupini bilo je u fazi KBB  $\geq 3$ , koja uključuje i vaskularne kalcifikacije, što su sve čimbenici nepovoljni za remodeliranje velikih arterija. Dakle, ti su bolesnici manje osjetljivi na funkcionalne promjene inducirane terapijom, od bolesnika s elastičnijom arterijskom stijenkom i srednje teškom arterijskom hipertenzijom, što su dokazali i drugi autori. Druga je mogućnost je da su te studije bile u mogućnosti otkriti relativno male promjene u PWV. Naši rezultati su u skladu s izvješćem Elli i suradnika, koji je pronašao da eprosartan značajno smanjuje sistolički AT u bolesnika s bolesti bubrega i ima povoljan učinak na stijenkku malih krvnih žila, ali bez učinka na velike krvne žile (185). Period praćenja od 6 mjeseci je vjerojatno prekratak za povoljan učinak na strukturne promjene koje bi postale vidljive kao progresivno smanjenje PWV uočeno tijekom vremena, bez daljnjeg smanjenja brahijalnog AT (185,186). Zanimljivo je da se nakon šest mjeseci praćenja, bilježi značajno sniženje prilagođenog AixAo, a taj bi se utjecaj na refleksiju vala, mogao prije pripisati multifaktorijalnoj terapiji na mišićni sloj krvnih žila, nego utjecaju revaskularizacije i stentiranja. Također, postoje izvješća o tome da sartani imaju povoljan učinak na smanjenje

Aix, neovisno o smanjenju brahijalnog AT i unatoč manjem smanjenju PWV (187-194). Georgianos i suradnici dobili su isti rezultat u bolesnika sa terminalnim bubrežnim zatajenjem i onih koji idu na hemodijalizu (195). U obje skupine, incidencija refleksije vala na periferiji je reducirana, ali promjene u elastičnom sloju velikih krvnih žila, nisu zabilježene. Ova zapažanja dodatno potvrđuju da PWV, Aix, i centralni AT nisu isti indeksi arterijske krutosti i ne mogu se naizmjenice koristiti. Osim toga, to bi moglo objasniti zašto dolazi do promjena u Aix i centralnom AT, a bez promjena u PWV i kao što je dokazao Georgianos i suradnici, radi se o predominantnom efektu reflektiranog vala na stanice periferije (195). Prema rezultatima ovog istraživanja, kod bolesnika s RVH došlo je do smanjenja centralne i periferne amplifikacije tlaka pulsa. Začudo, revaskularizacija i intenzivna medikamentna terapija nisu očuvali ovaj fenomen. Gubitak amplifikacije tlaka pulsa neovisan je prediktor kardiovaskularnu smrtnost (196-198). Nedostatak ovog važnog hemodinamskog učinka u randomiziranim kontroliranim ispitivanjima, mogao bi objasniti zašto revaskularizacija u RVH nije povezana s više korisnih ishoda u cjelini. Što se tiče promjene biokemijskih parametara u bolesnika s RVH tijekom ukupnog perioda praćenja, zabilježen je pad vrijednosti serumskog kreatinina, a sukladno tome i porast eGFR dok se proteinurija nije značajno mijenjala. Značajan pad vrijednosti ukupnog kolesterola, te LDL kolesterola i triglicerida već nakon 6 mjeseci, kao i vrijednosti serumskih urata, možda bi se mogao pripisati boljoj terapijskoj suradljivost bolesnika nakon zahvata. Nije bilo razlike u vrijednostima serumskog kalija prije i šest mjeseci nakon stentiranja, a niti jedan bolesnik nije imao hiperkaliemiju, što je izrazito važno zbog utjecaja na smanjenje otpora liječnika prema uvođenju sartana u terapiju bolesnika s RVH. Bolesnici koji su imali pogoršanje bubrežne funkcije nakon stentiranja, imali su i niže bazalne vrijednosti eGFR, dok nije bilo razlike u odnosu na dob, sistolički i dijastolički AT, PP i PWV. Prema ovo istraživanju, viša eGFR prije stentiranja, marginalno je značajan prediktor stabilne ili poboljšane bubrežne funkcije nakon stentiranja, što je također u skladu s drugim istraživanjima (199,200). U želji da se približi što boljoj trijaži bolesnika kod kojih bi se odlučili za stentiranje, a uzevši u obzir i financijski aspekt zahvata, te činjenicu da se radi o bolesnicima s brojnim komorbiditetima, te rezultate dosadašnjih studija, u ovoj studiji provedeno je istraživanje može li NT-proBNP postati biomarker, odnosno predskazatelj povoljnog ishoda u odnosu na tlak i bubrežnu funkciju kod bolesnika s RVH. Zabilježeno je da nema značajane korelacije između pada

NT-proBNP prije stentiranja i nakon 36 mjeseci. Bolesnici koji su imali veće početne vrijednosti NT-proBNP, nemaju pozitivnu korelaciju u odnosu na PWV u ukupnom periodu praćenja od 6-36 mjeseci. Ova studija ima i neka ograničenja. Prvo, mali broj bolesnika ne dopušta generalizaciju i dobiveni rezultati ne bi se mogli primijeniti na druge bolesnike s RVH. Drugo, bolesnici su bili tretirani različitim vrstama antagonista kalcija i drugih antihipertenziva, osim telmisartana. Mogućnost da su te razlike mogle utjecati na rezultate ne može se isključiti. Treće, praćenje traje 36 mjeseci. Iako su druge studije imale sličan dizajn, moguće je da puni učinak ove kombinirane terapije može biti vidljiv tek nakon dužeg perioda praćenja. Četvrto, ova studija ne uključuje komparativnu skupinu bolesnika s EH liječenih telmisartanom. Sekundarni cilj ovog istraživanja je bio utvrditi arterijsku krutost u bolesnika s RVH, kako bi vidjeli da li indeksi arterijske krutosti mogu biti prognostički čimbenici i analizirati da li revaskularizacija i multifaktorijalna terapija može imati utjecaj ne samo na brahijalni AT i bubrežnu funkciju, nego i krutost arterija. Markeri arterijske krutosti izmjereni prije stentiranja, nisu prediktor AT, niti ishoda bubrežne funkcije tijekom perioda praćenja od 6-36 mjeseci. Nadalje, nije se uspjelo identificirati učinak stenta i intenzivnog liječenja na PWV unatoč značajnom smanjenju AT, vjerojatno zbog prisutnih ireverzibilnih strukturnih promjena. Također, NT-proBNP, nije se pokazao potencijalni biomarker uspješnosti stentiranja niti nakon prilagodbe za dob, spol, sistolički AT, PWV i eGFR što je u skladu sa Hercules studijom (174). Proučavanjem dosadašnje literature, ne nalazi se podataka o arterijskoj krutosti u bolesnika s RVH. Ovo je prva studija, koja je pokazala da je krutost arterija veća u bolesnika s refraktornom RVH, nego u onih s EH. Razlika između RVH i skupine s EH ostala je značajna čak i nakon prilagodbe za dob, spol i srednji arterijski tlak. U ovom istraživanju, osim učinka endovaskularne intervencije i terapije sartanima na klinički tijek i ishod definiran kao kontroliranu arterijsku hipertenziju i poboljšanje bubrežne funkcije, pokazalo se da stentiranje i medikamentna terapija imaju povoljan učinak na krutost arterija, a smanjenje PWV ili AixAo ujedno smanjuje i ukupni kardiovaskularni rizik. Rezultati pokazuju da stentiranje u kombinaciji s antihipertenzivnom terapijom, poboljšava centralni arterijski tlak smanjujući incidenciju reflektiranog vala s periferije, ali ne utječe na elastičnost velikih arterija, te zato PWV ostaje nepromijenjen u prvih šest mjeseci. Potencijalni patofiziološki povoljan utjecaj stentiranja uključuje reperfuziju ishemičnog bubrega, što rezultira smanjenom produkcijom renina, angiotenzina i aldosterona, čime se

smanjuje vazokonstrikcija na periferiji i prevenira hipervolemija. Studije koje su istraživale oksigenaciju tkiva pomoću magnetske rezonance ( BOLD :blood-oxygen-level-dependentmagnetic resonance), utvrdile su da okluzija bubrežne arterije vodi kortikalnoj hipoksiji, koja je povezana s ozljedom mikrovaskulature, upalom i fibrozom. Trenutna i buduća istraživanja usmjerena su na identificiranje trenutka u kojem bubrežna lezija nakon stenoze RA postaje ireverzibilna, a uloga je nefrologa prepoznati granicu adaptacije , odnosno odlučiti se za revaskularizaciju kada ona još može biti korisna i povećati potencijal za oporavak bubrežne funkcije.

## 6. ZAKLJUČAK

1. Bolesnici s EH imaju značajno niže vrijednosti NT- proBNP od vrijednosti NT-proBNP bolesnika s aRVH prije stentiranja.

A. Svi bolesnici s aRVH imali su 30% smanjenje vrijednosti NT-proBNP 48 sati nakon stentiranja.

B. NT-proBNP nije prediktor uspješnosti stentiranja na AT tijekom perioda praćenja

C. NT-proBNP nije prediktor uspješnosti stentiranja na bubrežnu funkciju tijekom perioda praćenja

D. NT- proBNP nije prediktor uspješnosti stentiranja na PWV tijekom perioda praćenja

2. Vrijednosti AT mjerene u ordinaciji i KMAT-om, značajno su se snizile u aRVH bolesnika tijekom ukupnog perioda praćenja.

A. Bolesnici koji su imali početno više vrijednosti AT, imali su veći pad AT tijekom 36 mjeseci.

B. Više vrijednosti 24-h sistoličkog AT prije stentiranja, prediktor su uspješnog ishoda na AT.

C. Srednji AT i tlak pulsa snižavali su se podjednako tijekom perioda praćenja od 36 mjeseci.

3. AixAo je značajno pao tijekom perioda praćenja 6-36 mjeseci

4. PWV se nije značajno mijenjao tijekom prvih 6 mjeseci praćenja, ali je PWV značajno pao tijekom 36 mjeseci praćenja

## 7. SAŽETAK

Optimalan terapijski pristup u RVH još je uvijek sporan. U ovoj studiji provedena je analiza kojim bolesnicima i kada endovaskularna intervencija s implantacijom stenta uz medikamentnu terapiju može biti korisna, te da li povišena razina BNP prije zahvata može biti prediktor uspješnog ishoda na arterijski tlak i bubrežnu funkciju. U svakodnevnoj kliničkoj praksi liječnici još uvijek imaju otpor propisivanju lijekova koji inhibiraju RAAS, čak i nakon zahvata. Stoga je analizirana sigurnost i mogući pozitivni učinci sartana u bolesnika s RVH nakon stentiranja. Krutost arterija je neovisan čimbenik kardiovaskularnog rizika. Starija dob, povišen arterijski tlak i povećana aktivnost RAAS povećavaju krutost arterija u bolesnika s RVH. U literaturi nema dosadašnjih istraživanja u vezi s ovom temom. Cilj je ove studije odrediti krutost arterija u bolesnika s RVH, te analizirati ima li stentiranje udruženo s polimorfnom medikamentnom terapijom povoljan učinak na markere krutosti. Uključeno je 37 bolesnika s RVH. Uključni kriteriji su : kreatinin u serumu  $<250 \mu\text{mol} / \text{L}$ , arteriosklerotsko stenoza RA  $\geq 50\%$ , duljina bubrega  $\geq 80\text{mm}$ , a isključni kriteriji : netolerancija na ACE inhibitore ili blokatore angiotenzinskih receptora, hiperkalijemija ( $\text{K} > 5 \text{ mmol} / \text{L}$ ), trudnoća i nefrotska proteinurija. Ambulantno mjerenje AT, augmentacijskog indeksa (Aix), pulsno vala (PWV), centralng AT i GFR određivani su prije, 48 sati nakon stentiranja, te u periodu praćenja od 6-36 mjeseci. Bolesnicima je nakon stentiranja u terapiju uključen telmisartan (80mg). Do značajnog smanjenja razine NT-proBNP(  $> 30\%$ ) dolazi u većine bolesnika 48 sati nakon stentiranja. Značajan pad AT i poboljšanje bubrežne funkcije zabilježen je u ovoj skupini bolesnika nakon 6 - mjesecnog praćenja. Značajno smanjenje Aix može se objasniti poboljšanom bubrežnom funkcijom, ali također biti posljedica liječenja sartanima. PWV se nije smanjio u prvih 6 mjeseci nakon stentiranja, ali bilježi se značajno smanjenje nakon 36 mjeseci. Rezultati ove studije pokazuju da stentiranje u RVH uz medikamentnu terapiju ima povoljan učinak na AT i bubrežnu funkciju već 6 mjeseci nakon postupka. Terapija srtanima u ovih je bolesnika sigurna i može doprinijeti ukupnom



povoljnom učinku. Zaključno, ovo je prva studija koja je pokazala da je arterijska krutost veća u bolesnika s RVH nego u bolesnika s EH.NT-proBNP i markeri arterijske krutosti određeni prije stentiranja, nisu prediktor ishoda u odnosu na arterijski tlak i bubrežnu funkciju, niti nakon ukupnog perioda praćenja.

## 8. SUMMARY

Optimal therapeutic approach in renovascular hypertension (RVH) is still controversial. Beside debate on whom and when intervention might be beneficial, this study analyzed whether elevated BNP levels before the intervention can be a predictor of a successful outcome on blood pressure and renal function. In everyday clinical practice physicians are still reluctant in prescribing drugs that inhibit renin-angiotensin system after the procedure. This study also analysed safety and possible positive effects of sartans in patients with RVH after procedure. Arterial stiffness is an independent cardiovascular risk factor. Aging, high blood pressure and increased renin-angiotensin system activity contribute to increased arterial stiffness in patients with RVH. A literature search failed to identify any study related to this topic. Therefore, aim of this study was to determine the arterial stiffness in patients with RVH and analyzing whether stenting in addition to multifactorial drug therapy has beneficial effects on markers of stiffness and the clinical course. Thirty seven patients with RVH were enrolled. The inclusion criteria were: serum creatinine  $<250 \mu\text{mol/L}$ , renal artery atherosclerotic stenosis  $\geq 50\%$ , and exclusion criteria was intolerance to ACEi or ARBs, hyperkalemia ( $\text{K} >5 \text{ mmol/L}$ ), pregnancy and nephrotic proteinuria. Office and ambulatory blood pressure (BP), augmentation index (Aix), pulse wave velocity (PWV), central mean BP (MAP), eGFR and serum potassium were determined before stenting, 48 hours, 6 and 36 months after the intervention. Telmisartan 80 mg (on top) was induced in all patients after stent placement. Significant decrease in NT-proBNP ( $> 30\%$ ) had most of the patients 48 hours after stenting. Significant decrease in BP and improvement in kidney function were observed in this cohort of RAH subjects six months after stenting already. Significant decrease in Aix could be explained with improved renal function but also might be due to the treatment with sartans. PWV is not decreased 6 months after stenting, but decreased significantly after 36 months.

Results of this study indicate that intervention in RAH, at least six months after the intervention has beneficial effect on BP and kidney function. Treatment with sartans after stenting in patients with RVH is safe and might contribute to overall positive effect.

In conclusion, this study is the first to show that arterial stiffness is higher in patients with refractory RVH than in those with essential hypertension. NT-proBNP and markers of arterial stiffness determined before revascularization were not predictors of either BP or kidney function outcome.

## 9. POPIS LITERATURE

1. Olin JW, Jang J, Jaff MR, Beckman JA, Rooke T. The top 12 advances in vascular medicine. *J Endovasc Ther.* 2004 Dec;11 Suppl 2:II21-31.
2. Cianci R, Martina P, Gigante A, Di Donato D, Polidori L, Presta P, Labbadia R, Amoroso D, Zaccaria A, Barbano B, Fuiano G. Predictor factors for renal outcome in renal artery stenosis. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2013 Feb;17(4):507-12.
3. Rabbia C, Pini R.J. [Evidence-based medicine in renal artery stenting](#). *Cardiovasc Surg (Torino).* 2010 Oct;51(5):755-63.
4. Textor SC, Lerman L. Renovascular hypertension and ischemic nephropathy. *Am J Hypertens.* 2010 Nov;23(11):1159-69. doi: 10.1038/ajh.2010.174. Epub 2010 Sep 23.
5. Lorenz EC, Stegall MD, Cosio FG, Gloor JM, Larson TS, Taler SJ. The effect of coronary angiography on renal function in preemptive renal transplant candidates. *Clin Transplant.* 2011 Jul-Aug;25(4):594-9. doi: 10.1111/j.1399-0012.2010.01347.x. Epub 2010 Nov 2.
6. Hansen KJ, Cherr GS, Dean RH. Dialysis-free survival after surgical repair of ischemic nephropathy. *Cardiovasc Surg.* 2002 Aug;10(4):400-4.
7. de Mast Q, Beutler JJ. The prevalence of atherosclerotic renal artery stenosis in risk groups: a systematic literature review. *J Hypertens.* 2009 Jul;27(7):1333-40. doi: 10.1097/HJH.0b013e328329bbf4.
8. MacDowall P, Kalra PA, O'Donoghue DJ, Waldek S, Mamtora H, Brown K. Risk of morbidity from renovascular disease in elderly patients with congestive cardiac failure. *Lancet.* 1998 Jul 4;352(9121):13-6.
9. 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 Sep;36(3):443-51.
10. Olin JW. Atherosclerotic renovascular disease: diagnosis and management. *Curr Opin Cardiol.* 1990 Oct;5(5):659-65.

11. Harding MB, Smith LR, Himmelstein SI, Harrison K, Phillips HR, Schwab SJ, Hermiller JB, Davidson CJ, Bashore TM. Renal artery stenosis: prevalence and associated risk factors in patients undergoing routine cardiac catheterization. *J Am Soc Nephrol*. 1992 May;2(11):1608-16.
12. Conlon PJ, O'Riordan E, Kalra PA. New insights into the epidemiologic and clinical manifestations of atherosclerotic renovascular disease. *Am J Kidney Dis*. 2000 Apr;35(4):573-87.
13. de Mast Q, Beutler JJ. The prevalence of atherosclerotic renal artery stenosis in risk groups: a systematic literature review. *J Hypertens*. 2009 Jul;27(7):1333-40. doi: 10.1097/HJH.0b013e328329bbf4.
14. Fatica RA, Port FK, Young EW. Incidence trends and mortality in end-stage renal disease attributed to renovascular disease in the United States. *Am J Kidney Dis*. 2001 Jun;37(6):1184-90.
15. 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 Dec 22-29;98(25):2866-72.
16. Goldblatt H, Lynch J, Hanzal RF, Summerville WW. Studies on experimental hypertension: The production of persistent elevation of systolic blood pressure by means of renal ishaemia. *J Exp Med*. 1934 Feb 28;59(3):347-79.
17. Romero MF, Hediger MA, Boulpaep EL, Boron WF. Expression cloning and characterization of a renal electrogenic Na<sup>+</sup>/HCO<sub>3</sub><sup>-</sup> cotransporter. *Nature*. 1997 May 22;387(6631):409-13.
18. Brunner HR, Kirshman JD, Sealey JE, Laragh JH. Hypertension of renal origin: evidence for two different mechanisms. *Science*. 1971 Dec 24;174(4016):1344-6.
19. Lerman L, Textor SC. Pathophysiology of ischemic nephropathy. *Urol Clin North Am*. 2001 Nov;28(4):793-803.
20. De Bruyne [B](#), [Manoharan G](#), [Pijls NH](#), [Verhamme K](#), [Madaric J](#), [Bartunek J](#), [Vanderheyden M](#), [Heyndrickx GR](#). Assessment of renal artery stenosis severity by pressure gradient measurements. *J Am Coll Cardiol*. 2006 Nov 7;48(9):1851-5. Epub 2006 Oct 17.
21. Simon [G](#). What is critical renal artery stenosis? Implications for treatment. [Am J Hypertens](#). 2000 Nov;13(11):1189-93.
22. Gloviczki [ML](#), [Glockner JF](#), [Lerman LO](#), [McKusick MA](#), [Misra S](#), [Grande JP](#), [Textor SC](#). Preserved oxygenation despite reduced blood flow in poststenotic kidneys in human

- atherosclerotic renal artery stenosis. [Hypertension](#). 2010 Apr;55(4):961-6. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.109.145227. Epub 2010 Mar 1.
23. Heiss C, [Lauer T](#), [Dejam A](#), [Kleinbongard P](#), [Hamada S](#), [Rassaf T](#), [Matern S](#), [Feelisch M](#), [Kelm M](#). Plasma nitroso compounds are decreased in patients with endothelial dysfunction. [J Am Coll Cardiol](#). 2006 Feb 7;47(3):573-9. Epub 2006 Jan 18.
24. Jacomella V, [Husmann M](#), [Thalhammer C](#), [Uike K](#), [Pfammatter T](#), [Amann-Vesti B](#). Impact of endovascular treatment of atherosclerotic renal artery stenosis on endothelial function and arterial blood pressure. [Int Angiol](#). 2012 Feb;31(1):70-6.
25. Higashi Y, [Sasaki S](#), [Nakagawa K](#), [Matsuura H](#), [Oshima T](#), [Chayama K](#). Endothelial function and oxidative stress in renovascular hypertension. [N Engl J Med](#). 2002 Jun 20;346(25):1954-62.
26. [O'Connor PM](#), [Kett MM](#), Anderson WP, [Evans RG](#). Renal medullary tissue oxygenation is dependent on both cortical and medullary blood flow. [Am J Physiol Renal Physiol](#). 2006 Mar;290(3):F688-94. Epub 2005 Oct 11.
27. [Asimakopoulos G](#), [Karagounis AP](#), [Valencia O](#), [Alexander N](#), [Howlader M](#), [Sarsam MA](#), [Chandrasekaran V](#). Renal function after cardiac surgery off- versus on-pump coronary artery bypass: analysis using the Cockcroft-Gault formula for estimating creatinine clearance. [Ann Thorac Surg](#). 2005 Jun;79(6):2024-31.
28. 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 Feb 7;113(5):664-70.
29. Brevetti G, [Silvestro A](#), [Di Giacomo S](#), [Bucur R](#), [Di Donato A](#), [Schiano V](#), [Scopacasa F](#). Endothelial dysfunction in peripheral arterial disease is related to increase in plasma markers of inflammation and severity of peripheral circulatory impairment but not to classic risk factors and atherosclerotic burden. [J Vasc Surg](#). 2003 Aug;38(2):374-9.
30. Safian RD, [Textor SC](#). Renal-artery stenosis. [N Engl J Med](#). 2001 Feb 8;344(6):431-42.
31. 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 Sep;156(3):549-55. doi: 10.1016/j.ahj.2008.05.013. Epub 2008 Jul 21.
32. Kalra PA, [Guo H](#), [Kausz AT](#), [Gilbertson DT](#), [Liu J](#), [Chen SC](#), [Ishani A](#), [Collins AJ](#), [Foley RN](#). Atherosclerotic renovascular disease in United States patients aged 67 years or older: risk factors, revascularization, and prognosis. [Kidney Int](#). 2005 Jul;68(1):293-301.

33. Johansson [M](#), [Herlitz H](#), [Jensen G](#), [Rundqvist B](#), [Friberg P](#). Increased cardiovascular mortality in hypertensive patients with renal artery stenosis. Relation to sympathetic activation, renal function and treatment regimens. [J Hypertens](#). 1999 Dec;17(12 Pt 1):1743-50.
34. Miyajima [E](#), [Yamada Y](#), [Yoshida Y](#), [Matsukawa T](#), [Shionoiri H](#), [Tochikubo O](#), [Ishii M](#). Muscle sympathetic nerve activity in renovascular hypertension and primary aldosteronism. [Hypertension](#). 1991 Jun;17(6 Pt 2):1057-62.
35. Ritchie [J](#), [Green D](#), [Kalra PA](#). Current views on the management of atherosclerotic renovascular disease. [Ann Med](#). 2012 Jun;44 Suppl 1:S98-110. doi: 10.3109/07853890.2012.687834.
36. Green [D](#), [Kalra PA](#). The heart in atherosclerotic renovascular disease. [Front Biosci \(Elite Ed\)](#). 2012 Jan 1;4:856-64.
37. Chrysochou [C](#), [Sinha S](#), [Chalmers N](#), [Kalra PR](#), [Kalra PA](#). Anuric acute renal failure and pulmonary oedema: a case for urgent action. [Int J Cardiol](#). 2009 Feb 6;132(1):e31-3. Epub 2007 Nov 28.
38. [Marenzi G](#), [Lauri G](#), [Guazzi M](#), [Assanelli E](#), [Grazi M](#), [Famoso G](#), [Agostoni P](#). Cardiac and renal dysfunction in chronic heart failure: relation to neurohumoral activation and prognosis. [Am J Med Sci](#). 2001 Jun;321(6):359-66.
39. de Simone [G](#). Left ventricular geometry and hypotension in end-stage renal disease: a mechanical perspective. [J Am Soc Nephrol](#). 2003 Oct;14(10):2421-7.
40. Marchais [SJ](#)<sup>1</sup>, [Guerin AP](#), [Pannier B](#), [Delavaud G](#), [London GM](#). Arterial compliance and blood pressure. [Drugs](#). 1993;46 Suppl 2:82-7.
41. Chade [AR](#), [Rodriguez-Porcel M](#), [Grande JP](#), [Zhu X](#), [Sica V](#), [Napoli C](#), [Sawamura T](#), [Textor SC](#), [Lerman A](#), [Lerman LO](#). Mechanisms of renal structural alterations in combined hypercholesterolemia and renal artery stenosis. [Arterioscler Thromb Vasc Biol](#). 2003 Jul 1;23(7):1295-301. Epub 2003 May 15.
42. Feltrin [GP](#), [Rossi G](#), [Talent E](#), [Pessina AC](#), [Miotto D](#), [Thiene G](#), [Dal Palù C](#). Prognostic value of nephrography in atherosclerotic occlusion of the renal artery. [Hypertension](#). 1986 Oct;8(10):962-4. Prognostic value of nephrography in atherosclerotic occlusion of the renal artery.
43. Zhu [XY](#), [Chade AR](#), [Rodriguez-Porcel M](#), [Bentley MD](#), [Ritman EL](#), [Lerman A](#), [Lerman LO](#). Cortical microvascular remodeling in the stenotic kidney: role of increased oxidative stress. [Arterioscler Thromb Vasc Biol](#). 2004 Oct;24(10):1854-9. Epub 2004 Aug 12.

44. Cheng [J](#), [Zhou W](#), [Warner GM](#), [Knudsen BE](#), [Garovic VD](#), [Gray CE](#), [Lerman LO](#), [Platt JL](#), [Romero JC](#), [Textor SC](#), [Nath KA](#), [Grande JP](#). Temporal analysis of signaling pathways activated in a murine model of two-kidney, one-clip hypertension. *Am J Physiol Renal Physiol*. 2009 Oct;297(4):F1055-68. doi: 10.1152/ajprenal.90439.2008. Epub 2009 Jul 22.
45. Lerman [LO](#), [Textor SC](#), [Grande JP](#). Mechanisms of tissue injury in renal artery stenosis: ischemia and beyond. *Prog Cardiovasc Dis*. 2009 Nov-Dec;52(3):196-203. doi: 10.1016/j.pcad.2009.09.002.
46. Chade [AR](#), [Rodriguez-Porcel M](#), [Grande JP](#), [Krier JD](#), [Lerman A](#), [Romero JC](#), [Napoli C](#), [Lerman LO](#). Distinct renal injury in early atherosclerosis and renovascular disease. *Circulation*. 2002 Aug 27;106(9):1165-71.
47. Chade [AR](#), [Krier JD](#), [Rodriguez-Porcel M](#), [Breen JF](#), [McKusick MA](#), [Lerman A](#), [Lerman LO](#). Comparison of acute and chronic antioxidant interventions in experimental renovascular disease. *Am J Physiol Renal Physiol*. 2004 Jun;286(6):F1079-86. Epub 2004 Jan 13.
48. Keddis [MT](#), [Garovic VD](#), [Bailey KR](#), [Wood CM](#), [Raissian Y](#), [Grande JP](#). Ischaemic nephropathy secondary to atherosclerotic renal artery stenosis: clinical and histopathological correlates. *Nephrol Dial Transplant*. 2010 Nov;25(11):3615-22. doi: 10.1093/ndt/gfq269. Epub 2010 May 25.
49. Cheung [CM](#), [Patel A](#), [Shaheen N](#), [Cain S](#), [Eddington H](#), [Hegarty J](#), [Middleton RJ](#), [Cowie A](#), [Mamtora H](#), [Kalra PA](#). The effects of statins on the progression of atherosclerotic renovascular disease. *Nephron Clin Pract*. 2007;107(2):c35-42. Epub 2007 Aug 21.
50. Textor [SC](#), [McKusick MM](#), [Misra S](#), [Glockner J](#). Timing and selection for renal revascularization in an era of negative trials: what to do? *Prog Cardiovasc Dis*. 2009 Nov-Dec;52(3):220-8. doi: 10.1016/j.pcad.2009.10.001.
51. Silva [JA](#). Evaluation and approach to treatment of renal artery stenosis in patients with diabetic nephropathy. *Curr Diab Rep*. 2008 Dec;8(6):494-8.
52. Conlon [PJ](#), [Athirakul K](#), [Kovalik E](#), [Schwab SJ](#), [Crowley J](#), [Stack R](#), [McCants CB Jr](#), [Mark DB](#), [Bashore TM](#), [Albers F](#). Survival in renal vascular disease. *J Am Soc Nephrol*. 1998 Feb;9(2):252-6.
53. Conlon [PJ](#), [Little MA](#), [Pieper K](#), [Mark DB](#). Severity of renal vascular disease predicts mortality in patients undergoing coronary angiography. *Kidney Int*. 2001 Oct;60(4):1490-7.
54. [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](#).



- Collaborators (475) Revascularization versus medical therapy for renal-artery stenosis. [N Engl J Med](#). 2009 Nov 12;361(20):1953-62. doi: 10.1056/NEJMoa0905368.
55. Ernst A, Radonić M, Belicza M. The syndrome of long-standing *Staphylococcus albus* bacteremia, bacterial endocarditis and diffuse membranoproliferative glomerulonephritis complicating ventriculoatrial shunt infection--case report and review of literature. *Acta Med Jugosl*. 1980;34(2):137-52.
56. Alcazar [JM](#), [Rodicio JL](#). How to handle renovascular hypertension. [Blood Press](#). 2001;10(5-6):398-9.
57. Kane [GC](#), [Textor SC](#), [Schirger A](#), [Garovic VD](#). Revisiting the role of nephrectomy for advanced renovascular disease. [Am J Med](#). 2003 Jun 15;114(9):729-35.
58. Safian [RD](#), [Madder RD](#). Refining the approach to renal artery revascularization. [ACC Cardiovasc Interv](#). 2009 Mar;2(3):161-74. doi: 10.1016/j.jcin.2008.10.014.
59. Napoli [V](#), [Pinto S](#), [Bargellini I](#), [Vignali C](#), [Cioni R](#), [Petruzzi P](#), [Salveti A](#), [Bartolozzi C](#). Duplex ultrasonographic study of the renal arteries before and after renal artery stenting. [Eur Radiol](#). 2002 Apr;12(4):796-803. Epub 2001 Dec 18.
60. Olin [JW](#), [Piedmonte MR](#), [Young JR](#), [DeAnna S](#), [Grubb M](#), [Childs MB](#). The utility of duplex ultrasound scanning of the renal arteries for diagnosing significant renal artery stenosis. [Ann Intern Med](#). 1995 Jun 1;122(11):833-8.
61. Sauvain [JL](#), [Bourscheid D](#), [Pierrat V](#), [Cuenin E](#), [Chavanne C](#), [Rocq B](#), [Chapoutot J](#), [Ory JP](#), [Sol F](#). Duplex Doppler ultrasonography of intra-renal arteries. Normal and pathological aspects. [Ann Radiol \(Paris\)](#). 1991;34(4):237-47.
62. Gao J, Fisher A, Chung J. Color duplex ultrasonography in detecting renal artery abnormalities in a patient with neurofibromatosis 1: a case report. *Clin Imaging*. 2006 Mar-Apr;30(2):140-2.
63. Stavros AT, Parker SH, Yakes WF, Chantelois AE, Burke BJ, Meyers PR, Schenck JJ. Segmental stenosis of the renal artery: pattern recognition of tardus and parvus abnormalities with duplex sonography. *Radiology*. 1992 Aug;184(2):487-92.
64. Cooper C, Murphy T, Cutlip D, Jamerson K, Henrich W, Reid D et al. CORAL Investigators. Stenting and medical therapy for atherosclerotic renal-artery stenosis. *N Engl J Med* 2014; 370:13–22
65. Pedersen EB. New tools in diagnosing renal artery stenosis. *Kidney Int*. 2000 Jun;57(6):2657-77.

66. Vasbinder GB, Nelemans PJ, Kessels AG, Kroon AA, Maki JH, Leiner T, Beek FJ, Korst MB, Flobbe K, de Haan MW, van Zwam WH, Postma CT, Hunink MG, de Leeuw PW, van Engelshoven JM; Renal Artery Diagnostic Imaging Study in Hypertension (RADISH) Study Group. Accuracy of computed tomographic angiography and magnetic resonance angiography for diagnosing renal artery stenosis. *Ann Intern Med.* 2004 Nov 2;141(9):674-82; discussion 682.
67. Glockner JF, Vrtiska TJ. Renal MR and CT angiography: current concepts. *Abdom Imaging.* 2007 May-Jun;32(3):407-20. Epub 2006 Sep 2.
68. Murphy SW, Barrett BJ, Parfrey PS. Contrast nephropathy. *J Am Soc Nephrol.* 2000 Jan;11(1):177-82.
69. Gloviczki ML, Glockner JF, Lerman LO, McKusick MA, Misra S, Grande JP, Textor SC. Preserved oxygenation despite reduced blood flow in poststenotic kidneys in human atherosclerotic renal artery stenosis. *Hypertension.* 2010 Apr;55(4):961-6. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.109.145227. Epub 2010 Mar 1.
70. Gloviczki ML, Glockner JF, Lerman LO, McKusick MA, Misra S, Grande JP, Textor SC. Preserved oxygenation despite reduced blood flow in poststenotic kidneys in human atherosclerotic renal artery stenosis. *Hypertension.* 2010 Apr;55(4):961-6. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.109.145227. Epub 2010 Mar 1.
71. Gloviczki ML, Glockner JF, Crane JA, McKusick MA, Misra S, Grande JP, Lerman LO, Textor SC. Blood oxygen level-dependent magnetic resonance imaging identifies cortical hypoxia in severe renovascular disease. *Hypertension.* 2011 Dec;58(6):1066-72. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.111.171405. Epub 2011 Oct 31.
70. Gloviczki ML, Lerman LO, Textor SC. Blood oxygen level-dependent (BOLD) MRI in renovascular hypertension. *Curr Hypertens Rep.* 2011 Oct;13(5):370-7. doi: 10.1007/s11906-011-0218-7.
72. 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 Apr;27(4):1403-9. doi: 10.1093/ndt/gfr496. Epub 2011 Oct 12.
73. Keddis MT, Garovic VD, Bailey KR, Wood CM, Raissian Y, Grande JP. Ischaemic nephropathy secondary to atherosclerotic renal artery stenosis: clinical and histopathological correlates. *Nephrol Dial Transplant.* 2010 Nov;25(11):3615-22. doi: 10.1093/ndt/gfq269. Epub 2010 May 25.

74. Textor SC, Lerman LO. Inflammatory cell markers as indicators of atherosclerotic renovascular disease. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2012 Feb;7(2):193-5. doi: 10.2215/CJN.12641211. Epub 2012 Jan 12.
75. Losito A, Gaburri M, Errico R, Parente B, Cao PG. Survival of patients with renovascular disease and ACE inhibition. *Clin Nephrol*. 1999 Dec;52(6):339-43.
76. 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 Sep;156(3):549-55. doi: 10.1016/j.ahj.2008.05.013. Epub 2008 Jul 21.
77. Mann JF, Gerstein HC, Pogue J, Bosch J, Yusuf S. Renal insufficiency as a predictor of cardiovascular outcomes and the impact of ramipril: the HOPE randomized trial. *Ann Intern Med*. 2001 Apr 17;134(8):629-36.
78. Solomon SD, Rice MM, A Jablonski K, Jose P, Domanski M, Sabatine M, Gersh BJ, Rouleau J, Pfeffer MA, Braunwald E; Prevention of Events with ACE inhibition (PEACE) Investigators. Renal function and effectiveness of angiotensin-converting enzyme inhibitor therapy in patients with chronic stable coronary disease in the Prevention of Events with ACE inhibition (PEACE) trial. *Circulation*. 2006 Jul 4;114(1):26-31. Epub 2006 Jun 26.
79. Mancia G, Fagard R, Narkiewicz K, Redon J, Zanchetti A, Böhm M, Christiaens T, Cifkova R, De Backer G, Dominiczak A, Galderisi M, Grobbee DE, Jaarsma T, Kirchhof P, Kjeldsen SE, Laurent S, Manolis AJ, Nilsson PM, Ruilope LM, Schmieder RE, Sirnes PA, Sleight P, Viigimaa M, Waeber B, Zannad F; Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension and the European Society of Cardiology. 2013 ESH/ESC Practice Guidelines for the Management of Arterial Hypertension. *Blood Press*. 2014 Feb;23(1):3-16. doi: 10.3109/08037051.2014.868629. Epub 2013 Dec 20.
80. Textor SC. Renal failure related to angiotensin-converting enzyme inhibitors. *Semin Nephrol*. 1997 Jan;17(1):67-76.
81. 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 Oct 16;104(16):1985-91.

82. Bakris GL, Weir MR. Angiotensin-converting enzyme inhibitor-associated elevations in serum creatinine: is this a cause for concern? *Arch Intern Med*. 2000 Mar 13;160(5):685-93.
83. 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 Jan 2;370(1):13-22. doi: 10.1056/NEJMoa1310753. Epub 2013 Nov 18.
84. Shah S, Paparello J, Danesh FR. Effects of statin therapy on the progression of chronic kidney disease. *Adv Chronic Kidney Dis*. 2005 Apr;12(2):187-95.
85. Cheung CM, Patel A, Shaheen N, Cain S, Eddington H, Hegarty J, Middleton RJ, Cowie A, Mamtora H, Kalra PA. The effects of statins on the progression of atherosclerotic renovascular disease. *Nephron Clin Pract*. 2007;107(2):c35-42. Epub 2007 Aug 21.
86. Textor SC, Lerman LO. *Curr Cardiol Rep*. 2013 Oct;15(10):409. doi: 10.1007/s11886-013-0409-8.
87. Stanley JC, David M. Hume memorial lecture. Surgical treatment of renovascular hypertension. *Am J Surg*. 1997 Aug;174(2):102-10.
88. Novick AC. Long-term results of surgical revascularization for renal artery disease. *Urol Clin North Am*. 2001 Nov;28(4):827-31.
89. Balzer KM, Pfeiffer T, Rossbach S, Voiculescu A, Mödder U, Godehardt E, Sandmann W. Prospective randomized trial of operative vs interventional treatment for renal artery ostial occlusive disease (RAOOD). *J Vasc Surg*. 2009 Mar;49(3):667-74; discussion 674-5. doi: 10.1016/j.jvs.2008.10.006. Epub 2009 Jan 9.
90. Bloch MJ, Pickering T. Renal vascular disease: medical management, angioplasty, and stenting. *Semin Nephrol*. 2000 Sep;20(5):474-88.
91. Isles CG, Robertson S, Hill D. Management of renovascular disease: a review of renal artery stenting in ten studies. *QJM*. 1999 Mar;92(3):159-67.
92. Textor SC. Atherosclerotic renal artery stenosis: overtreated but underrated? *J Am Soc Nephrol*. 2008 Apr;19(4):656-9. doi: 10.1681/ASN.2007111204. Epub 2008 Jan 30.
93. White CJ, Jaff MR, Haskal ZJ, Jones DJ, Olin JW, Rocha-Singh KJ, Rosenfield KA, Rundback JH, Linas SL; American Heart Association Committee on Diagnostic and Interventional Cardiac Catheterization, Council on Clinical Cardiology; American Heart Association Council on Cardiovascular Radiology and Intervention;

American Heart Association Council on Kidney in Cardiovascular Disease. Indications for renal arteriography at the time of coronary arteriography: a science advisory from the American Heart Association Committee on Diagnostic and Interventional Cardiac Catheterization, Council on Clinical Cardiology, and the Councils on Cardiovascular Radiology and Intervention and on Kidney in Cardiovascular Disease. *Circulation*. 2006 Oct 24;114(17):1892-5. Epub 2006 Oct 9.

94. 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 Dec; 28(12): 2370-7. doi: 10.1097/HJH.0b013e32833ec392.

95. Kalra PA, Guo H, Kausz AT, Gilbertson DT, Liu J, Chen SC, Ishani A, Collins AJ, Foley RN. Atherosclerotic renovascular disease in United States patients aged 67 years or older: risk factors, revascularization, and prognosis. *Kidney Int*. 2005 Jul;68(1):293-301.

96. Textor SC, Misra S, Oderich GS. Percutaneous revascularization for ischemic nephropathy: the past, present, and future. *Kidney Int*. 2013 Jan;83(1):28-40. doi: 10.1038/ki.2012.363. Epub 2012 Nov 14.

97. Henry M, Benjelloun A, Henry I, Polydorou A, Hugel M. Renal angioplasty and stenting: is it still indicated after ASTRAL and STAR studies? *J Cardiovasc Surg (Torino)*. 2010 Oct;51(5):701-20.

98. 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 Jun 16;150(12):840-8, W150-1. Epub 2009 May 4.

99. 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 Sep 6;46(5):776-83.

100. 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 Jul;68(1):125-30.

101. Modi KS, Rao VK. Atheroembolic renal disease. *J Am Soc Nephrol*. 2001 Aug;12(8):1781-7.

102. Hiramoto J, Hansen KJ, Pan XM, Edwards MS, Sawhney R, Rapp JH. Atheroemboli during renal artery angioplasty: an ex vivo study. *J Vasc Surg.* 2005 Jun;41(6):1026-30.
103. Wright JR, Shurrab AE, Cheung C, Waldek S, O'Donoghue DJ, Foley RN, Mamtora H, Kalra PA. A prospective study of the determinants of renal functional outcome and mortality in atherosclerotic renovascular disease. *Am J Kidney Dis.* 2002 Jun;39(6):1153-61.
104. Chrysochou C, Cheung CM, Durow M, Middleton RJ, Solomon LR, Craig A, Venning M, Kalra PA. Proteinuria as a predictor of renal functional outcome after revascularization in atherosclerotic renovascular disease (ARVD). *QJM.* 2009 Apr;102(4):283-8. doi: 10.1093/qjmed/hcp007. Epub 2009 Feb 7.
105. Herrmann SM, Textor SC. Diagnostic criteria for renovascular disease: where are we now? *Nephrol Dial Transplant.* 2012 Jul;27(7):2657-63. doi: 10.1093/ndt/gfs254.
106. Chade AR, Lerman A, Lerman LO. Kidney in early atherosclerosis. *Hypertension.* 2005 Jun;45(6):1042-9. Epub 2005 May 16.
107. Silva JA, Chan AW, White CJ, Collins TJ, Jenkins JS, Reilly JP, Ramee SR. Elevated brain natriuretic peptide predicts blood pressure response after stent revascularization in patients with renal artery stenosis. *Circulation.* 2005 Jan 25;111(3):328-33. Epub 2005 Jan 17.
108. de Lemos JA, Morrow DA, Bentley JH, Omland T, Sabatine MS, McCabe CH, Hall C, Cannon CP, Braunwald E. The prognostic value of B-type natriuretic peptide in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med.* 2001 Oct 4;345(14):1014-21.
109. Sudoh T, Kangawa K, Minamino N. A new natriuretic peptide in porcine brain. *Nature.* 1988;332:78-81.
110. Kambayashi Y, Nakao K, Kimura H, Kawabata T, Nakamura M, Inouye K, Yoshida N, Imura H. Biological characterization of human brain natriuretic peptide (BNP) and rat BNP: species-specific actions of BNP. *Biochem Biophys Res Commun.* 1990 Dec 14;173(2):599-605.
111. Kambayashi Y, Nakao K, Mukoyama M, Saito Y, Ogawa Y, Shiono S, Inouye K, Yoshida N, Imura H. Isolation and sequence determination of human brain natriuretic peptide in human atrium. *FEBS Lett.* 1990 Jan 1;259(2):341-5.
112. McCullough PA, Omland T, Maisel AS. B-Type Natriuretic Peptides: A Diagnostic Breakthrough for Clinicians. *Reviews in Cardiovascular Medicine.* 2003;4:72-80.

113. Bruggink AH, de Jonge N, van Oosterhout MF, Van Wichen DF, de Koning E, Lahpor JR, Kemperman H, Gmelig-Meyling FH, de Weger RA. Brain natriuretic peptide is produced both by cardiomyocytes and cells infiltrating the heart in patients with severe heart failure supported by a left ventricular assist device. *J Heart Lung Transplant*. 2006;25:174-180.
114. Mukoyama M, Nakao K, Obata K, Jougasaki M, Yoshimura M, Morita E, Hosoda K, Suga S, Ogawa Y, Yasue H, et al. Augmented secretion of brain natriuretic peptide in acute myocardial infarction. *Biochem Biophys Res Commun*. 1991 Oct 15;180(1):431-6.
115. Harrison A, Morrison LK, Krishnaswamy P, Kazanegra R, Clopton P, Dao Q, Hlavin P, Maisel AS. B-type natriuretic peptide predicts future cardiac events in patients presenting to the emergency department with dyspnea. *Ann Emerg Med*. 2002 Feb;39(2):131-8.
116. ten Wolde M, Tulevski II, Mulder JW, Söhne M, Boomsma F, Mulder BJ, Büller HR. Brain natriuretic peptide as a predictor of adverse outcome in patients with pulmonary embolism. *Circulation*. 2003 Apr 29;107(16):2082-4. Epub 2003 Apr 21.
117. Tsekoura DK, Karavidas AI, Raisakis KG, Zacharoulis AZ. Brain Natriuretic Peptide. *Hellenic J Cardiol*. 2003;44:266-270.
118. Cappellin E, Gatti R, Spinella P, De Palo CB, Woloszczuk W, Maragno I, De Palo EF. Plasma atrial natriuretic peptide (ANP) fragments proANP (1–30) and proANP (31–67) measurements in chronic heart failure: a useful index for heart transplantation? *Clinica Chimica Acta*. 2001;310:49–52.
119. Sagnella GA. Measurement and importance of plasma brain natriuretic peptide and related peptides. *Ann Clin Biochem*. 2001;38:83-93.
120. Gruson D, Rousseau MF, de Coninck V, Ahn SA, Ketelslegers JM. Influence of sampling and storage conditions on B-type natriuretic peptide immunoreactivity for 3 automated assays. *Clin Chem*. 2006;52:766-7667.
121. Melanson SE, Lewandrowski EL. Laboratory testing for B-type natriuretic peptides (BNP and NT-proBNP): clinical usefulness, utilization, and impact on hospital operations. *Am J Clin Pathol*. 2005 Dec;124 Suppl:S122-8.
122. Jensen KT, Eiskjær H, Carstens J, Pedersen EB. Renal effects of brain natriuretic peptide in patients with congestive heart failure. *Clinical Science*. 1999;96:5–15.
123. McKie PM, Rodeheffer RJ, Cataliotti A, Martin FL, Urban LH, Mahoney DW, Jacobsen SJ, Redfield MM, Burnett JC Jr. Amino-terminal pro-B- type natriuretic peptide and B-type

natriuretic peptide: biomarkers for mortality in a large community-based cohort free of heart failure. *Hypertension*. 2006;47:874-80.

124. B.Vujičić, A. Ružić, L. Zaputović, S. Rački. Određivanje volumnog statusa u akutnom zatajivanju srca i bubrega. *Acta Med Croatica*, 2012: 66 (supp.2): 47-55 .

125. Chen HH. Heart failure: a state of brain natriuretic peptide deficiency or resistance or both! *J Am Coll Cardiol* 2007;49:1089-91.

126. Jensen KT, Eiskjær H, Carstens J, Pedersen EB. Renal effects of brain natriuretic peptide in patients with congestive heart failure. *Clinical Science*. 1999;96:5–15.

127. Riegger AJ. Conditions of secretion and peripheral effects of atrial natriuretic peptide in heart failure. *Z Kardiol*. 1988;77 Suppl 5:77-86.

128. DeForrest JM, Knappenberger RC, Antonaccio MJ, Ferrone RA, Creekmore JS. Angiotensin II is a necessary component for the development of hypertension in the two kidney, one clip rat. *Am J Cardiol*. 1982 Apr 21;49(6):1515-7.

129. Meune C, Wahbi K, Fulla Y, Cohen-Solal A, Duboc D, Mahe I, Simoneau G, Bergmann JF, Weber S, Mouly S. Effects of aspirin and clopidogrel on plasma brain natriuretic peptide in patients with heart failure receiving ACE inhibitors. *European Journal of Heart Failure*. 2006; article in press.

130. Fuster V. Novel cardiovascular biomarkers and implications for clinical trials. *Nat Clin Pract Cardiovasc Med*. 2006;3:57.

131. Manjunath [G](#), [Tighiouart H](#), [Coresh J](#), [Macleod B](#), [Salem DN](#), [Griffith JL](#), [Levey AS](#), [Circulation](#). 2008 Apr [Sarnak MJ](#). Level of kidney function as a risk factor for cardiovascular outcomes in the elderly. [Kidney Int](#). 2003 Mar;63(3):1121-9.

132. Astor BC, [Yi S](#), [Hiremath L](#), [Corbin T](#), [Pogue V](#), [Wilkening B](#), [Peterson G](#), [Lewis J](#), [Lash JP](#), [Van Lente F](#), [Gassman J](#), [Wang X](#), [Bakris G](#), [Appel LJ](#), [Contreras G](#). N-terminal prohormone brain natriuretic peptide as a predictor of cardiovascular disease and mortality in blacks with hypertensive kidney disease: the African American Study of Kidney Disease and Hypertension (AASK). *Circulation*. 2008 Apr 1;117(13):1685-92. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.107.724187. Epub 2008 Mar 24.

133. Weiner [DE](#), [Tighiouart H](#), [Vlagopoulos PT](#), [Griffith JL](#), [Salem DN](#), [Levey AS](#), [Sarnak MJ](#). Effects of anemia and left ventricular hypertrophy on cardiovascular disease in patients with chronic kidney disease. [J Am Soc Nephrol](#). 2005 Jun;16(6):1803-10. Epub 2005 Apr 13.



134. Kistorp C, [Raymond I](#), [Pedersen F](#), [Gustafsson F](#), [Faber J](#), [Hildebrandt P](#). N-terminal pro-brain natriuretic peptide, C-reactive protein, and urinary albumin levels as predictors of mortality and cardiovascular events in older adults. [JAMA](#). 2005 Apr 6;293(13):1609-16.
135. [Wang TJ](#), [Larson MG](#), [Levy D](#), [Benjamin EJ](#), [Leip EP](#), [Omland T](#), [Wolf PA](#), [Vasan RS](#). Plasma natriuretic peptide levels and the risk of cardiovascular events and death. [N Engl J Med](#). 2004 Feb 12;350(7):655-63.
136. Carr [SJ](#), [Bavanandan S](#), [Fentum B](#), [Ng L](#). Prognostic potential of brain natriuretic peptide (BNP) in predialysis chronic kidney disease patients. [Clin Sci \(Lond\)](#). 2005 Jul;109(1):75-82.
137. Spanaus [KS](#), [Kronenberg F](#), [Ritz E](#), [Schlapbach R](#), [Fliser D](#), [Hersberger M](#), [Kollerits B](#), [König P](#), [von Eckardstein A](#); [Mild-to-Moderate Kidney Disease Study Group](#). B-type natriuretic peptide concentrations predict the progression of nondiabetic chronic kidney disease: the Mild-to-Moderate Kidney Disease Study. [Clin Chem](#). 2007 Jul;53(7):1264-72. Epub 2007 May 3.
138. Vickery S, Price CP, [John RI](#), [Abbas NA](#), [Webb MC](#), [Kempson ME](#), [Lamb EJ](#). B-type natriuretic peptide (BNP) and amino-terminal proBNP in patients with CKD: relationship to renal function and left ventricular hypertrophy. [Am J Kidney Dis](#). 2005 Oct;46(4):610-20.
139. Austin WJ, Bhalla [V](#), [Hernandez-Arce I](#), [Isakson SR](#), [Beede J](#), [Clopton P](#), [Maisel AS](#), [Fitzgerald RL](#). Correlation and prognostic utility of B-type natriuretic peptide and its amino-terminal fragment in patients with chronic kidney disease. [Am J Clin Pathol](#). 2006 Oct;126(4):506-12.
140. Carr SJ, [Bavanandan S](#), [Fentum B](#), [Ng L](#). Prognostic potential of brain natriuretic peptide (BNP) in predialysis chronic kidney disease patients. [Clin Sci \(Lond\)](#). 2005 Jul;109(1):75-82.
141. Takami Y, [Horio T](#), [Iwashima Y](#), [Takiuchi S](#), [Kamide K](#), [Yoshihara F](#), [Nakamura S](#), [Nakahama H](#), [Inenaga T](#), [Kangawa K](#), [Kawano Y](#). Diagnostic and prognostic value of plasma brain natriuretic peptide in non-dialysis-dependent CRF. [Am J Kidney Dis](#). 2004 Sep;44(3):420-8.
142. Rutten [JH](#), [Mattace-Raso FU](#), [Steyerberg EW](#), [Lindemans J](#), [Hofman A](#), [Wieberdink RG](#), [Breteleur MM](#), [Witteman JC](#), [van den Meiracker AH](#). Amino-terminal pro-B-type natriuretic peptide improves cardiovascular and cerebrovascular risk prediction in the population: the Rotterdam study. [Hypertension](#). 2010 Mar;55(3):785-91. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.109.143313. Epub 2010 Jan 18.
143. Sakuragi S, Abhayaratna W. Arterial stiffness: methods of measurement, physiologic determinants and prediction of cardiovascular outcomes. [Int J Cardiol](#) 2010; 138:112–118.

144. Van Bortel L, Laurent S, Boutouyrie P, Chowienczyk P, Cruickshank J, De Backer T, et al. Expert consensus document on the measurement of aortic stiffness in daily practice using carotid-femoral pulse wave velocity. *J Hypertens* 2012; 30:445–448.
145. Laurent S, Cockcroft J, Van Bortel L, Boutouyrie P, Giannattasio C, Hayoz D et al. Expert consensus document on arterial stiffness: methodological issues and clinical applications. *Eur Heart J* 2006; 27:2588–2605.
146. Laurent S, Boutouyrie P. Arterial stiffness: a new surrogate endpoint for cardiovascular disease? *J Nephrol* 2007; 20 (S12):S45–S50.
147. 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; 55:1318–1327.
148. Sutton-Tyrrell K, [Najjar SS](#), [Boudreau RM](#), [Venkitachalam L](#), [Kupelian V](#), [Simonsick EM](#), [Havlik R](#), [Lakatta EG](#), [Spurgeon H](#), [Kritchevsky S](#), [Pahor M](#), [Bauer D](#), [Newman A](#); [Health ABC Study](#). Elevated aortic pulse wave velocity, a marker of arterial stiffness, predicts cardiovascular events in well-functioning older adults. *Circulation*. 2005 Jun 28;111(25):3384-90. Epub 2005 Jun 20.
149. Shahin Y, Chetter I. Aortic augmentation index is independently associated with N-terminal pro B-type natriuretic peptide in patients with peripheral arterial disease. *Vasc Endovascular Surg*. 2012 Nov;46(8):648-53. doi: 10.1177/1538574412462634. Epub 2012 Oct 8.
150. Stampfli T, Perrier A. Nesiritide in heart failure: commercial success or therapeutic advance? *Rev Med Suisse*. 2006;2:295-298.
151. Levey [AS](#), [Stevens LA](#), [Schmid CH](#), [Zhang YL](#), [Castro AF 3rd](#), [Feldman HI](#), [Kusek JW](#), [Eggers P](#), [Van Lente F](#), [Greene T](#), [Coresh J](#); [CKD-EPI \(Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration\)](#). A new equation to estimate glomerular filtration rate *Ann Intern Med*. 2009 May 5;150(9):604-12.
152. Rundback J, Sacks D, Kent K, Cooper C, Jones D, Murphy T et al. Guidelines for the reporting of renal artery revascularization in clinical trials, American Heart Association. *Circulation* 2002; 106:1572-85.
153. Mancia G, De Backer G, Dominiczak A, Cifkova R, Fagard R, Germano G et al.; Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension; European

- Society of Cardiology, 2007 guidelines for the management of arterial hypertension. *J Hypertens* 2007; 25:1105–1187.
154. Verdecchia P, Palatini P, Schillaci G, Mormino P, Porcellati C, Pessina A. Independent predictors of isolated clinic ('white-coat') hypertension. *J Hypertens* 2001; 19:1015–1020.
155. Horváth I, Németh A, Lenkey Z, Alessandri N, Tufano F, Kis P et al. Invasive validation of a new oscillometric device (Arteriograph) for measuring augmentation index, central blood pressure and aortic pulse wave velocity. *J Hypertens* 2010; 28:2068–2075.
156. Fatica RA, Port FK, Young EW. Incidence trends and mortality in end-stage renal disease attributed to renovascular disease in the United States. *Am J Kidney Dis* 2001;37:1184–1190.
157. Go AS, Chertow GM, Fan D, McCulloch CE, Hsu CY. Chronic kidney disease and the risks of death, cardiovascular events, and hospitalization. *N Engl J Med* 2004;351:1296–1305.
158. Hostetter TH. Chronic kidney disease predicts cardiovascular disease. *N Engl J Med* 2004;351:1344–1346.
159. Levy D, Garrison RJ, Savage DD, Kannel WB, Castelli WP. Left ventricular mass and incidence of coronary heart disease in an elderly cohort. The Framingham Heart Study. *Ann Intern Med* 1989;110:101–107.
160. Levy D, Garrison RJ, Savage DD, Kannel WB, Castelli WP. Prognostic implications of echocardiographically determined left ventricular mass in the Framingham Heart Study. *N Engl J Med* 1990;322:1561–1566.
161. Wright JR, Shurrab AE, Cooper A, Kalra PR, Foley RN, Kalra PA. Left ventricular morphology and function in patients with atherosclerotic renovascular disease. *J Am Soc Nephrol* 2005;16:2746–2753.
162. Mailloux LU, Napolitano B, Bellucci AG, Vernace M, Wilkes BM, Mossey RT. Renal vascular disease causing end-stage renal disease, incidence, clinical correlates, and outcomes: a 20-year clinical experience. *Am J Kidney Dis* 1994;24: 622–629.
163. Zeller T, Muller C, Frank U, Burgelin K, Schwarzwald U, Horn B, Roskamm H, Neumann FJ. Survival after stenting of severe atherosclerotic ostial renal artery stenoses. *J Endovasc Ther* 2003;10:539–545.
164. 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, [Vroegindeweij 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 Jun 16;150(12):840-8, W150-1. Epub 2009 May 4.
165. [Steichen O](#), [Amar L](#), [Plouin PF](#). Primary stenting for atherosclerotic renal artery stenosis. [J Vasc Surg](#). 2010 Jun;51(6):1574-1580.e1. doi: 10.1016/j.jvs.2010.02.011.
166. [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 renal-artery stenosis. Dutch Renal Artery Stenosis Intervention Cooperative Study Group. [N Engl J Med](#). 2000 Apr 6;342(14):1007-14.
167. Nordmann AJ, Woo K, Parkes R, Logan AG. Balloon angioplasty or medical therapy for hypertensive patients with atherosclerotic renal artery stenosis? A meta-analysis of randomized controlled trials. [Am J Med](#) 2003;114:44–50.
168. Schwarzwald 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.
169. [Bettencourt P](#), [Ferreira A](#), [Dias P](#), [Pimenta J](#), [Friões F](#), [Martins L](#), [Cerqueira-Gomes M](#). Predictors of prognosis in patients with stable mild to moderate heart failure. [J Card Fail](#). 2000 Dec;6(4):306-13.
170. [de Lemos JA](#), [Morrow DA](#), [Bentley JH](#), [Omland T](#), [Sabatine MS](#), [McCabe CH](#), [Hall C](#), [Cannon CP](#), [Braunwald E](#). The prognostic value of B-type natriuretic peptide in patients with acute coronary syndromes. [N Engl J Med](#). 2001 Oct 4;345(14):1014-21.
171. 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 Jul 26;5(7):247-53. doi: 10.4330/wjc.v5.i7.247.
172. Zhao J, [Cheng Q](#), [Zhang X](#), [Li M](#), [Liu S](#), [Wang X](#). Efficacy of percutaneous transluminal renal angioplasty with stent in elderly male patients with atherosclerotic renal artery stenosis. [Clin Interv Aging](#). 2012;7:417-22. doi: 10.2147/CIA.S36925. Epub 2012 Oct 12.
173. [Chrysant SG](#), Chrysant GS. Dec 27. The age-related hemodynamic changes of blood pressure and their impact on the incidence of cardiovascular disease and stroke: new evidence. [J Clin Hypertens \(Greenwich\)](#). 2014 Feb;16(2):87-90. doi: 10.1111/jch.12253. Epub 2013.

174. Chrysant GS, Bates MC, Sullivan TM, Bachinsky WB, Popma JJ, Peng L, Omran HL, Jaff MR; HERCULES Investigators. Proper patient selection yields significant and sustained reduction in systolic blood pressure following renal artery stenting in patients with uncontrolled hypertension: long-term results from the HERCULES trial. *J Clin Hypertens (Greenwich)*. 2014 Jul;16(7):497-503. doi: 10.1111/jch.12341. Epub 2014 Jun 7.
175. Jerrard-Dunne P, [Mahmud A](#), [Feely J](#). Circadian blood pressure variation: relationship between dipper status and measures of arterial stiffness. *J Hypertens*. 2007 Jun;25(6):1233-9.
176. Castelpoggi C, Pereira V, Fiszman R, Cardoso C, Muxfeldt E, Salles G. A blunted decrease in nocturnal blood pressure is independently associated with increased aortic stiffness in patients with resistant hypertension. *Hypertens Res* 2009; 32:591-6.
177. Asar R, Scuteri A, Topouchian J, Brisac A, Maldonado J, Cloarec L, Safar M. Arterial distensibility and circadian blood pressure variability. *Blood Press Monit* 1996;1:333-338.
178. Shinohata R, Nakatsu T, Yuki Y, Nishitani A, Mashima K, Toyonaga S et al. Association of augmentation index of radial pressure wave form with diurnal variation pattern of blood pressure in untreated patients with essential hypertension. *J Hypertens* 2008; 26:535-43.
179. European Stroke Organisation, Tendera M, Aboyans V, Bartelink ML, Baumgartner I, Clément D, Collet JP, et al.; ESC Committee for Practice Guidelines. ESC Guidelines on the diagnosis and treatment of peripheral artery diseases: document covering atherosclerotic disease of extracranial carotid and vertebral, mesenteric, renal, upper and lower extremity arteries. *Eur Heart J* 2011; 32:2851–2906.
180. Laurent S, Cockcroft J, Van Bortel L, Boutouyrie P, Giannattasio C, Hayoz D et al. Expert consensus document on arterial stiffness: methodological issues and clinical applications. *Eur Heart J* 2006; 27:2588–2605.
181. Stone P, Campbell J, Aburahma A, Hamdan M, Broce M, Nanjundappa A et al. Ten-year experience with renal artery in-stent stenosis. *J Vasc Surg* 2011; 53:1026–1031.
182. Jong K, Delorme S, Pannier B, Safar M, Benetos A, Laurent S, Boutouyrie P. Aortic stiffness is reduced beyond blood pressure lowering by short-term and long-term antihypertensive treatment: a meta-analysis of individual data in 294 patients. *Hypertension* 2011; 29:1034-42.
183. Vergnaud A, Protogerou A, Blacher J, Safar M. From 'optimal' to 'borderline' blood pressure in subjects under chronic antihypertensive therapy. *J Hypertens* 2008; 26(1):138-44
184. Mackenzie I, McEniery C, Dhakam Z, Brown M, Cockcroft J, Wilkinson I.

Comparison of the effects of antihypertensive agents on central blood pressure and arterial stiffness in isolated systolic hypertension. *Hypertension* 2009; 54:409-13.

185. Ellis R, Garg J, Chua D, Shetty V, Bakris G. Efficacy of angiotensin receptor blockade to improve vascular compliance in people with kidney disease: a pilot study. *Am J Hypert* 2004; 17 (5):23A.

186. Reference Values for Arterial Stiffness' Collaboration. Determinants of pulse wave velocity in healthy people and in the presence of cardiovascular risk factors: 'establishing normal and reference values'. *Eur Heart J* 2010; 31:2338–2350.

187. Doi M, Miyoshi T, Hirohata S, Kamikawa S, Usui S, Kaji Y et al. Combination therapy of calcium channel blocker and angiotensin II receptor blocker reduces augmentation index in hypertensive patients. *Am J Med Sci* 2010; 339:433–439.

188. Vitale C, Marazzi G, Iellamo F, Spoletini I, Dall'Armi V, Fini M, et al. Effects of nebivolol or irbesartan in combination with hydrochlorothiazide on vascular functions in newly-diagnosed hypertensive patients: the NINFE (Nebivololo, Irbesartan Nella Funzione Endoteliale) study. *Int J Cardiol* 2012; 155:279–284.

189. Dhakam Z, McEniery C, Yasmin, Cockcroft J, Brown M, Wilkinson I. Atenolol and eprosartan: differential effects on central blood pressure and aortic pulse wave velocity. *Am J Hypertens* 2006; 19:214–219.

190. Kim J, Oh S, Lee J, Hong E, Yu J, Han K et al. The effect of an angiotensin receptor blocker on arterial stiffness in type 2 diabetes mellitus patients with hypertension. *Diabetes Metab J* 2011; 35:236–242.

191. Munakata M, Sakuraba J, Tayama J, Furuta T, Yusa A, Nunokawa T et al. Higher brachial-ankle pulse wave velocity is associated with more advanced carotid atherosclerosis in end-stage renal disease. *Hypertens Res* 2005; 28:9–14.

192. Munakata M, Nagasaki A, Nunokawa T, Sakuma T, Kato H, Yoshinaga K et al. Effects of valsartan and nifedipine coat-core on systemic arterial stiffness in hypertensive patients. *Am J Hypertens* 2004; 17:1050–1055.

193. Vyssoulis G, Karpanou E, Kyvelou S, Adamopoulos D, Antonakoudis G, Deligeorgis A et al. Beneficial effect of angiotensin II type 1 receptor blocker antihypertensive treatment on arterial stiffness: the role of smoking. *J Clin Hypertens (Greenwich)* 2008; 10:201–217.

194. Schneider M, Delles C, Klingbeil A, Ludwig M, Kolloch R, Krekler M et al. Effect of angiotensin receptor blockade on central haemodynamics in essential hypertension: results of

a randomized trial. *J Renin Angiotensin Aldosterone Syst* 2008; 9:49–56.

195. Georgianos P, Sarafidis P, Malindretos P, Nikolaidis P, Lasaridis A. Hemodialysis reduces augmentation index but not aortic or brachial pulse wave velocity in dialysis-requiring patients. *Am J Nephrol* 2011; 34:407–414.

196. Wassertheurer S, Burkhardt K, Heemann U, Baumann M. Aortic to Brachial Pulse Pressure Amplification as Functional Marker and Predictor of Renal Function Loss in Chronic Kidney Disease. *J Clin Hypertens (Greenwich)*. 2014 Apr 25. Epub ahead of print  
[J Clin Hypertens \(Greenwich\)](#). 2014 Jun;16(6):401-5. doi: 10.1111/jch.12316. Epub 2014 Apr 25.

197. Avolio A, Van Bortel L, Boutouyrie P, Cockcroft J, McEniery C, Protogerou A et al. Role of pulse pressure amplification in arterial hypertension: experts' opinion and review of the data. *Hypertension* 2009; 54:375-83.

198. Safar M, Blacher J, Pannier B, Guerin A, Marchais S, Guyonvarch P, London G. Central pulse pressure and mortality in end-stage renal disease. *Hypertension* 2002 Mar 1;39(3):735-8.

199. Modrall [JG](#), [Rosero EB](#), [Leonard D](#), [Timaran CH](#), [Anthony T](#), [Arko FA 3rd](#), [Valentine RJ](#), [Clagett GP](#), [Trimmer C](#). Clinical and kidney morphologic predictors of outcome for renal artery stenting: data to inform patient selection. *J Vasc Surg*. 2011 May;53(5):1282-89; discussion 1289-90. doi: 10.1016/j.jvs.2010.11.103. Epub 2011 Feb 12.

200. Ramos F, [Kotliar C](#), [Alvarez D](#), [Baglivo H](#), [Rafaelle P](#), [Londero H](#), [Sánchez R](#), [Wilcox CS](#). Renal function and outcome of PTRAs and stenting for atherosclerotic renal artery stenosis. *Kidney Int*. 2003 Jan;63(1):276-82.

## 10. ŽIVOTOPIS

Rođena sam 1968.g. u Osijeku, gdje sam završila osnovnu i srednju školu. Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu završila sam 1996. godine. Obavezni pripravnički staž u trajanju od dvije godine, obavila sam u Klinici za traumatologiju Zagreb. Nakon položenog državnog ispita, od 2001-2005.godine na specijalizaciji sam iz Interne medicine u Kliničkoj bolnici Sestre Milosrdnice, Zagreb. Nakon položenog specijalističkog ispita iz interne medicine 2005. godine, od 2005 - 2007. godine radim kao Specijalist interne medicine u Poliklinici "Sunce", Zagreb. Od veljače 2007.g. radim kao odjelni liječnik u Zavodu za nefrologiju, arterijsku hipertenziju, dijalizu i transplantaciju KBC Zagreb. Poslijediplomski studij "Ultrazvuk u kliničkoj medicini", upisala sam 2008.godine, a 2010. godine prelazim na znanstveni poslijediplomski studij "Biomedicina i zdravstvo". 2010.godine položila sam subspecijalistički ispit iz nefrologije, a iste godine završavam i poslijediplomski tečaj "Doplerska ultrazvučna dijagnostika bolesti krvnih žila". Sudjelovala sam aktivno na više domaćih i inozemnih stručnih i znanstvenih skupova te objavila više radova. Član sam Hrvatskog društva nefrologiju i Hrvatskog društva za hipertenziju.



