

## Testi za ugotavljanje renovaskularne hipertenzije Tests for detecting renovascular hypertension

Nadja Chwatal\*, Staša Kaplan Pavlovčič\*\*

Ključne besede  
hipertenzija renovaskularna – diagnostika  
ledvična arterija – zožitev

Key words  
hypertension renovascular – diagnosis  
renal artery stenosis

**Izvleček.** Renovaskularna hipertenzija je najpogostejša ozdravljiva oblika arterijske hipertenzije. Nastane zaradi zmanjšane perfuzije ledvičnega tkiva, ki je posledica hemodinamsko pomembne zožitve ledvične arterije in/ali njenih vej. Zgodnja diagnoza renovaskularne hipertenzije je pomembna, ker lahko s pravočasnim zdravljenjem s perkutano transluminalno renalno angioplastiko ali operativno revaskularizacijo ozdravimo oziroma izboljšamo hipertenzijo in preprečimo slabšanje ledvične funkcije. Za prepoznavanje bolnikov z renovaskularno hipertenzijo imamo številne diagnostične teste, vendar noben ni dovolj zanesljiv. Idealen presejalni test bi moral sočasno ugotoviti prisotnost, mesto in hemodinamsko pomembnost zožitve ledvične arterije. V članku so opisani patogeneza in testi za ugotavljanje renovaskularne hipertenzije. Prikazane so prednosti in pomanjkljivosti posameznih presejalnih testov ter algoritem odkrivanja in zdravljenja, ki ga uporabljamo pri bolniku s kliničnim sumom na renovaskularno hipertenzijo.

**Abstract.** Renovascular hypertension is the most common potentially curable form of arterial hypertension. It occurs as a result of insufficient perfusion of renal tissue, secondary to haemodynamically significant stenosis of the renal artery or its branches. Early diagnosis is of primary importance in patients with renovascular hypertension, as timely treatment by percutaneous transluminal renal angioplasty or surgical revascularization may afford definitive cure or at least improvement of renovascular hypertension, and thus prevent further deterioration of renal function. A number of tests for detection of renovascular hypertension are available, yet their accuracy rate is fairly low. An ideal screening test for renovascular hypertension should not only identify the presence and location of renal artery stenosis, but should also determine its haemodynamical significance. Finally, the paper presents the pathogenesis of renovascular hypertension, and describes the available screening tests and the algorithm used in patients with suspected renovascular hypertension.

### Uvod

Renovaskularne bolezni, ki ožijo svetlino ledvičnih arterij ali njihovih vej, lahko privedejo do renovaskularne hipertenzije (RVHT), ki je najpogostejša oblika sekundarne arterijske hipertenzije in/ali ishemične bolezni ledvic. Ishemična bolezen ledvic je po rezultatih nekaterih študij vzrok končne ledvične odpovedi pri 10 do 15 % bolnikov, ki vsako leto začnejo zdravljenje s hemodializo (1).

Odkritje RVHT ima velik klinični pomen, saj je najpogostejša ozdravljiva oblika hipertenzije v vsakem življenjskem obdobju in eden izmed redkih potencialno ozdravljivih vzrokov

\*Nadja Chwatal, dr. med., Klinični oddelek za nefrologijo, Interna klinika, Klinični center, 1525 Ljubljana.

\*\*Doc. dr. Staša Kaplan Pavlovčič, dr. med., Klinični oddelek za nefrologijo, Interna klinika, Klinični center, 1525 Ljubljana.

kronične ledvične odpovedi. Osnova za definicijo RVHT je vzročna povezanost med zožitvijo ali zaporo ene ali obeh ledvičnih arterij in/ali njunih vej in visokim krvnim tlakom. Morfološka diagnoza zožitve ledvične arterije torej ne pomeni hkrati tudi diagnoze RVHT. Odkriti moramo tiste bolnike, pri katerih je zožitev ledvične arterije hemodinamsko pomembna. To pomeni, da povzroči znižanje perfuzijskega tlaka v arteriji distalno od mesta zožitve in zmanjšano prekrvljenost ledvice ali njenega dela. Ishemija ledvičnega tkiva je dražljaj za aktivacijo sistema renin – angiotenzin, ki je osnovni mehanizem zvišanja krvnega tlaka (2). Le pri teh bolnikih lahko pričakujemo ozdravitev ali izboljšanje hipertenzije po razrešitvi ugotovljene zožitve ledvične arterije.

Haimovici in sodelavci so v poskusih na psih s postopnim zažemanjem ledvične arterije in istočasnim intraarterijskim merjenjem krvnega tlaka v aorti in ledvični arteriji distalno od zoženega mesta dokazali, da je za hemodinamsko pomembnost zožitve ledvične arterije potrebno najmanj 60 % zmanjšanje njenega premera oz. najmanj 84 % zmanjšanje površine njenega prečnega preseka (3). Ker so rezultati zdravljenja RVHT s perkutano transluminalno renalno angioplastiko (PTRA) in operativnimi revaskularizacijskimi posegi dobri, tako glede izboljšanja ali ozdravitve hipertenzije, kot ohranitve ledvične funkcije, je zgodnje odkritje bolnika s hemodinamsko pomembno zožitvijo ledvične arterije še posebno pomembno (4–7).

## Prevalenca

Natančna prevalenca RVHT v splošni populaciji bolnikov s hipertenzijo ni znana in bolezen pogosto ostane neprepoznana. Ocene so odvisne od narave izbrane populacije bolnikov s hipertenzijo, v kateri bolezen iščemo, intenzivnosti iskanja in preiskave, ki je bila uporabljena za odkrivanje bolezni. Na osnovi podatkov epidemioloških študij ocenjujejo, da je v neizbrani populaciji bolnikov z visokim krvnim tlakom prevalenca manjša od 1 %. Prevalenca je višja v izbrani skupini bolnikov s kliničnimi znaki, sumljivimi za RVHT. Pri bolnikih s hudo, neobvladljivo ali hitro napredujočo arterijsko hipertenzijo so ugotovili RVHT pri 15 % bolnikov, starejših od 40 let (5, 8). Prevalenca narašča s stopnjo hipertenzije in je največja (25 %) pri bolnikih, starejših od 60 let z diastoličnim krvnim tlakom, višjim od 110 mm Hg (9). Pri nas ocenjujemo, da je pogostnost RVHT v neizbrani skupini bolnikov 0,6 % (10).

## Vzroki renovaskularne bolezni

Najpogostejši bolezni, ki povzročata zožitev ledvičnih arterij, sta ateroskleroza (65 %) in fibromuskularna displazija (30–35 %). Redkejši vzroki so: arteritis (*polyarteritis nodosa*, *Takayasu arteritis*), embolija ali tromboza ledvične arterije, disekantna aneurizma aorte in/ali ledvične arterije, arteriovenske nepravilnosti ob presaditvi ledvice, poškodba ledvične arterije in tumorji (0–5 %) (2–4). Značilnosti dveh najpogostejših vzrokov renovaskularne bolezni so prikazane v tabeli 1 (5).

Tabela 1. Značilnosti dveh najpogostejših vzrokov renovaskularne boleznii.

Vzrok	Pogostnost (%)	Starost (let)	Lokalizacija zožitve na ledvični arteriji	Potek bolezni
<b>Ateroskleroza</b>	<b>65</b>	<b>&gt; 50</b>	<b>proksimalna 2 cm ledvične arterije</b>	<b>v 50 % napredovanje, pogosto do popolne zapore</b>
<b>Fibromuskularna displazija</b>				
<b>intimalna</b>	<b>1–2</b>	<b>otroci</b>	<b>sredina ledvične arterije in/ali veje</b>	<b>večinoma napredovanje, pogosta disekcija in/ali tromboza</b>
<b>medijska</b>	<b>30</b>	<b>25–50</b>	<b>distalni del ledvične arterije in/ali veje</b>	<b>napredovanje v 33 %, redka disekcija in/ali tromboza</b>
<b>periarterijska</b>	<b>1–2</b>	<b>15–30</b>	<b>sredina do distalni del ledvične arterije ali veje</b>	<b>večinoma napredovanje, pogosta disekcija in/ali tromboza</b>

### Ateroskleroza

Aterosklerotične spremembe ledvičnih arterij so najpogostejši vzrok RVHT. Večinoma so del generalizirane ateroskleroze, redkeje je prizadetost ledvičnih arterij izolirana. Največkrat zožujejo proksimalni del ledvične arterije, pogosto njeno ustje, in odsevajo aterosklerotično bolezen aorte. V četrtini primerov so obojestranske. Bolniki so večinoma starejši (nad 50 let), pogosto kadilci, moški so prizadeti dvakrat pogosteje kot ženske. Ponovljene angiografske preiskave kažejo, da zožitev napreduje pri več kot 50 % bolnikov, pogosto do popolne zapore ledvične arterije (2). Schriber in sodelavci so pri 85 bolnikih v opazovalnem obdobju 52 mesecev ugotovili napredovanje zožitve ledvične arterije pri 37 bolnikih (44 %). Pri 14 bolnikih je bolezen napredovala do popolne zapore ledvične arterije (16 %). Verjetnost napredovanja do popolne zapore je večja, če je odsotek zožitve ob ugotovitvi večji kot 75 % (11, 12).

### Fibromuskularna displazija

Fibromuskularna displazija ledvičnih arterij je najpogostejši vzrok RVHT pri bolnikih, mlajših od 40 let, in prizadene predvsem ženske in otroke. Glede na plast arterijske stene, ki je zajeta, in značilno angiografsko sliko jo razdelimo v intimalno displazijo, medijsko hiperplazijo in perimedijsko fibrodisplazijo. Najpogostejša je fibrodisplazija medije, ki predstavlja 85 % vseh displastičnih lezij in zajame predvsem distalni del glavne ledvične arterije. Morfološko je značilna angiografska slika, zaradi zadebelitve medije, ki se izmenjuje s predeli anevrizmatskih razširitev, podobna biserni ogrlici. Med možnimi patogenetskimi dejavniki navajajo kajenje, ishemično žilne stene, hormonske, genetske in mehanske dejavnike. Izsledki raziskav dokazujejo, da je tudi fibromuskularna displazija napredujoča bolezen, ki pa redko privede do popolne zapore ledvične arterije in ishemične okvare

ledvice. Pri 66 bolnikih z medijsko fibrodisplazijo ledvičnih arterij so v povprečnem opazovalnem obdobju 45 mesecev našli napredovanje zožitve pri 22 bolnikih (33%), v nobenem primeru zožitev ni napredovala do popolne zapore (2, 11, 12).

## Patofiziološki mehanizem razvoja renovaskularne hipertenzije

Osnovni mehanizem razvoja RVHT predstavlja aktivacija osi renin – angiotenzin – aldosteron (slika 1).

Temelj raziskav, ki so poskušale pojasniti patogenezo nastanka RVHT, so leta 1934 postavili Goldblatt in sodelavci z dokazom, da zažetje ledvične arterije pri psu povzroči zvišanje krvnega tlaka, ki se normalizira po sprostitvi zažetja ali odstranitvi ledvice (13). Njihovi rezultati so potrdili obstoj dveh osnovnih oblik eksperimentalne ledvične ishemične hipertenzije.

Pri prvem modelu, ki ga imenujemo »one kidney, one clip« (1K–1C), je arterija ene ledvice zažeta, druga ledvica pa je odstranjena. Model je primerljiv z obojestransko zožitvijo ledvične arterije ali zožitvijo arterije edine ledvice.

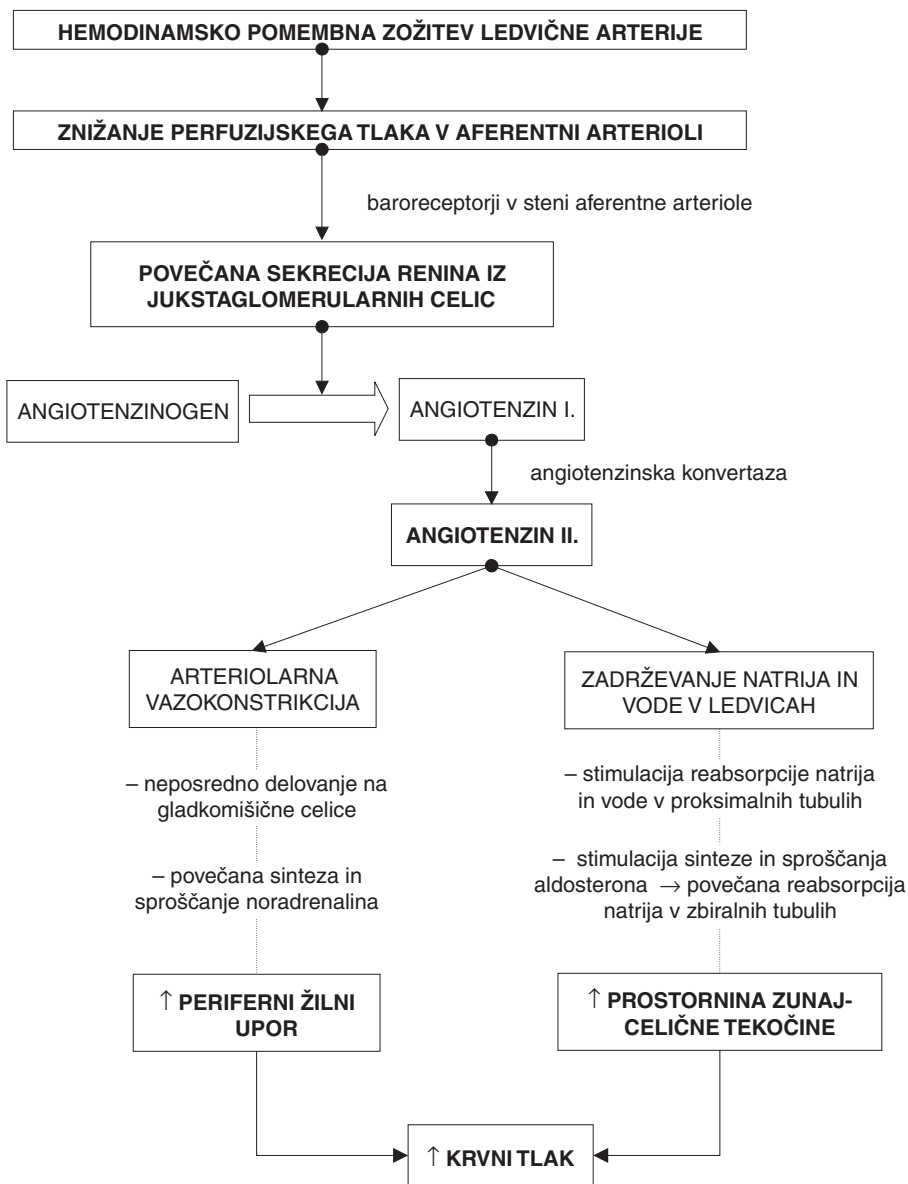
Pri drugem modelu, ki ga imenujemo »two kidneys, one clip« (2K–1C), je arterija ene ledvice zažeta, druga ledvica pa je intaktna. Primerljiv je z RVHT, ki je posledica zožitve ledvične arterije ene ledvice ob zdravi drugi ledvici.

Patofiziološka vloga aktivacije sistema renin – angiotenzin – aldosteron, z vazokonstrikcijo in zadrževanjem natrija kot glavnima patogenetskima mehanizmoma pri sprožitvi in vzdrževanju hipertenzije, je bila pojasnjena šele veliko let po odkritju povečanega izločanja renina iz ledvice z zažeto ledvično arterijo. Spoznali so, da je prevladovanje enega ali drugega mehanizma odvisno od trajanje ishemije ledvice in dejstva, ali gre za zožitev ene ali obeh ledvičnih arterij.

V raziskavah so pri obeh modelih prepoznali tri časovna obdobja v razvoju RVHT, še vedno pa ni popolnoma jasno, do kolikšne mere lahko mehanizme pri človeku enačimo z živalskima modeloma (14, 15).

Pri RVHT zaradi enostranske zožitve ledvične arterije, ki ustreza Goldblattovemu modelu z zažeto arterijo ene ledvice ob intaktni drugi ledvici (angl. *two kidney Goldblatt hypertension*), je patofiziološki mehanizem verjetno naslednji:

1. V akutni fazi nastanku hemodinamsko pomembne zožitve ledvične arterije in zmanjšani perfuziji jukstaglomerularnega aparata sledita povečano izločanje renina in tvorba angiotenzina II. Sprožitev hipertenzije je odsev direktnega vazokonstriktorskega učinka angiotenzina II. Intrarenalno nastali angiotenzin II povzroči selektivno vazokonstrikcijo eferentnih glomerulnih arteriol in vzdržuje ledvično prekrvljenost ob višjem krvnem tlaku. Zvišanju krvnega tlaka sledita tlačna diureza in natriureza iz druge zdrave ledvice, ki nasprotuje zadrževanju natrija in vode v telesu. Dokazali so negativno povezavo med količino natrija v telesu in višino krvnega tlaka. Hipertenzija v začetni fazi je reninsko odvisna, kar dokazuje hitra normalizacija krvnega tlaka po aplikaciji zaviralcev angiotenzinske konvertaze ali razrešitvi zožitve ledvične arterije.



Slika 1. Patofiziološki mehanizem razvoja renovaskularne hipertenzije.

2. V prehodni ali zgodnji kronični fazi, ki v živalskih modelih sledi po nekaj dneh ali tednih, krvni tlak še vedno raste. Posledici stalnega prekomernega izločanja renina iz ishemične ledvice in učinkov angiotenzina II in aldosterona sta povečana periferni žilni upor in prostornina zunajcelične tekočine. Razvoj hipervolemije in hipertenzija preko negativne povratne zveze zavirata sproščanje renina, kar znižuje nivo aktivnosti renina in koncentracijo aldosterona v krvi. Z zaviralci angiotenzinske konvertaze povzročimo zmanjšanje glomerulne filtracije ishemične ledvice in znižanje krvnega tlaka, vendar odziv ni tako hiter kot v akutni fazi. Po razrešitvi zožitve se zmanjšata periferni žilni upor in prostornina zunajcelične tekočine s posledično normalizacijo krvnega tlaka.
3. V pozni kronični fazi se tudi v spravi zdravi ledvici postopno razvije parenhimska okvara, zaradi katere se zmanjšujeta tlačna diureza in natriureza, ki kompenzirata zmanjšano izločevalno funkcijo ishemične ledvice. Hipertenzija postaja vedno bolj volumsko odvisna. Razmerje med reninsko in volumsko odvisnostjo hipertenzije v tej fazi določa bilanca natrija v organizmu. Vedno več je dokazov, da sodelujejo pri vzdrževanju hipertenzije tudi povečana aktivnost simpatičnega živčnega sistema, večje nastajanje vazopresina in tromboksana ter povečana odzivnost gladkih mišičnih celic v žilnih stenah na angiotenzin II z vlogo tkivnega sistema renin – angiotenzin (15).

Razvoj kroničnih sprememb arteriol in glomeruloskleroze druge ledvice zaradi dolgotrajne izpostavljenosti visokemu krvnemu tlaku in velikim koncentracijam angiotenzina II sta glavna vzroka, zaradi katerih po odstranitvi zožitve ledvične arterije v kroničnem obdobju popolna normalizacija krvnega tlaka ni več mogoča (5).

Primerjava živalskega modela, pri katerem je arterija ene ledvice zažeta in druga ledvica odstranjena (angl. *one kidney Goldblatt hypertension*), z razvojem RVHT pri človeku zaradi obojestranske zožitve ledvičnih arterij ali zožitve arterije edine ledvice je manj jasna. Odsotnost kompenzatorne funkcije zdrave ledvice v teh pogojih, pospešuje razvoj hipervolemije in prehod iz akutnega v kronično obdobje. Medtem ko se pri živalskem modelu razvije značilna volumska hipertenzija z normalno aktivnostjo renina v plazmi, se pri človeku oba patogenetska mehanizma verjetno prepletata. Bolezenske spremembe na obeh ledvičnih arterijah se namreč nikoli ne razvijejo povsem simetrično, kar dokazuje pogosto ugotovljena razlika v velikosti obeh ledvic ter aktivnosti renina v ledvičnih venah. RVHT zaradi obojestranske zožitve ledvičnih arterij ima svoj začetek večinoma v enostranski prizadetosti (15). Schreiber in sodelavci so pri 40 % bolnikov s prvotno zožitvijo ene ledvične arterije v opazovalnem obdobju 52 mesecev ugotovili nastanek sprememb tudi na drugi ledvični arteriji (11).

## Diagnostika renovaskularne hipertenzije

Kljub desetletjem raziskav še vedno velja ugotovitev Maxwella in Waxa, da niti posamezni presejalni testi, niti njihova kombinacija ne morejo zanesljivo odkriti bolnika z RVHT. RVHT je retrospektivna diagnoza, ki jo lahko postavimo, kadar ugotovimo normalizacijo ali izboljšanje krvnega tlaka po razrešitvi zožitve ledvične arterije (16).

Odkrivanje RVHT otežujejo nizka prevalenca bolezni v neizbrani populaciji bolnikov s hipertenzijo, odsotnost specifične klinične slike in dejstvo, da imajo zožitev ledvične arterije lahko bolniki s primarno arterijsko hipertenzijo in osebe z normalnim krvnim tlakom. Zadnje dokazujejo rezultati raziskave Holleya in sodelavcev, ki so pri avtopsiji 295 bolnikov ugotovili zožitev ledvične arterije (večjo od 25 %) pri 49 % oseb z normalnim krvnim tlakom in 77 % bolnikov s hipertenzijo (diastolični arterijski tlak višji od 100 mm Hg) (17).

Zanesljivost presejalnih testov za RVHT je tako kot zanesljivost testov za druge klinično nerazpoznavne bolezni odvisna predvsem od prevalence te bolezni. Večina testov temelji na določeni vrednosti, ki loči pozitiven rezultat testa od negativnega. Občutljivost in specifičnost testa sta odvisni od tega, kako nizko oz. visoko je ta razmejujoča vrednost postavljena. Če želimo odkriti čim več bolnikov z določeno boleznijo, je potrebno to vrednost postaviti dovolj nizko. Občutljivost testa s tem povečamo, hkrati pa znižamo njegovo specifičnost in povečamo število lažnopolitvinih rezultatov. Pri boleznih z nizko prevalenco, kot je RVHT, je zato lahko število lažnopolitvinih rezultatov večje od števila dejansko pozitivnih rezultatov. Nizka pozitivna napovedna vrednost testa, pa vodi v nepotrebno obremenjevanje bolnikov z dragimi in pogosto invazivnimi preiskavami.

Za zanesljivo razlikovanje med RVHT in primarno arterijsko hipertenzijo ni dovolj specifičnih kliničnih znakov. Z natančno anamnezo in kliničnim pregledom lahko najdemo nekatere značilnosti, s pomočjo katerih postavimo klinični sum na renovaskularni vzrok hipertenzije (5) (tabela 2).

Tabela 2. *Klinične značilnosti renovaskularne hipertenzije.*

---

#### **Anamneza**

- Pojav arterijske hipertenzije pred 30. letom ali po 50. letu**
- Nenaden nastanek arterijske hipertenzije**
- Huda ali rezistentna arterijska hipertenzija**
- Znaki generalizirane ateroskleroze**
- Negativna družinska anamneza o hipertenziji**
- Kajenje**
- Porast serumske koncentracije kreatinina ob zdravljenju z zaviralci angiotenzinske konvertaze**
- Ponavljajoči se pljučni edem**

#### **Fizikalni pregled**

- Šum v trebuhu**
- Šumi nad ostalimi velikimi arterijami**
- Hipertonočne spremembe na očesnem ozadju višje stopnje (III, IV)**

#### **Laboratorijski izvidi**

- Hipokaliemija**
  - Proteinurija (običajno < 1 g/24 ur)**
  - Povečana aktivnost renina v perifernih veni**
-

Upošteva je nizko prevalenco RVHT v neizbrani populaciji bolnikov z visokim krvnim tlakom in omejeno natančnost presejalnih testov, iskanje (angl. *screening*) RVHT pri vseh bolnikih s hipertenzijo ni primerno. Potreben je selektiven in racionalen pristop, ki narokuje, da se za presejalne preiskave za RVHT odločimo le, če pri bolniku ugotovimo značilnosti, ki povečujejo klinično verjetnost RVHT (18).

Diagnostični pristop, ki temelji na stopnji kliničnega suma na RVHT, sta leta 1992 izoblikovala Mann in Pickering (8). Opredelila sta klinične kriterije majhne, zmerne in velike verjetnosti za RVHT in navedla diagnostični postopek pri posamezni stopnji klinične verjetnosti (tabela 3).

Tabela 3. Stopnja klinične verjetnosti za renovaskularno hipertenzijo kot vodilo pri izbiri diagnostičnega postopka.

---

<p><b>1. Majhna verjetnost (prevalenca pod 1 %; diagnostika ni potrebna)</b>  <b>Mejna, blaga ali zmerna arterijska hipertenzija, brez značilnih kliničnih znakov</b></p> <p><b>2. Zmerna verjetnost (prevalenca od 5 do 15 %; priporočena izvedba presejalnih testov)</b>  <b>Huda hipertenzija (diastolični krvni tlak višji od 120 mm Hg)</b>  <b>Hipertenzija, ki ni odzivna na običajno zdravljenje</b>  <b>Nenaden nastanek zmerne ali hude hipertenzije pri bolnikih, mlajših od 20 let ali starejših od 50 let</b>  <b>Hipertenzija in prisotnost značilnega sistolo-diastoličnega visokofrekventnega šuma v predelu ledvične arterije</b>  <b>Zmerna hipertenzija (diastolični krvni tlak višji od 105 mm Hg) pri kadičcu, bolniku z znaki okluzivne žilne bolezni (cerebrovaskularne, koronarne, periferne) ali bolniku s stabilno, toda nepojasnjeno povečano serumsko koncentracijo kreatinina</b>  <b>Normalizacija krvnega tlaka po zdravljenju z zaviralci angiotenzinske konvertaze pri bolniku z zmerno ali hudo hipertenzijo (posebno pri kadičcu in bolniku z nedavnim pojavom hipertenzije)</b></p> <p><b>3. Velika verjetnost (prevalenca nad 25 %; prva preiskava je lahko ledvična angiografija)</b>  <b>Huda arterijska hipertenzija (diastolični krvni tlak višji od 120 mm Hg) z napredujočo ledvično insuficienco ali neodzivnostjo na agresivno zdravljenje (posebno pri kadičcu ali bolniku z znaki periferne okluzivne žilne bolezni)</b>  <b>Pospešena ali maligna arterijska hipertenzija (spremembe na očesnem ozadju stopnje III ali IV)</b>  <b>Hipertenzija s slabšanjem ledvične funkcije brez jasnega vzroka ali po zdravljenju z zaviralci angiotenzinske konvertaze</b>  <b>Zmerna ali huda arterijska hipertenzija pri ugotovljeni razliki v velikosti ledvic</b></p>
--

---

### Diagnostični testi za renovaskularno hipertenzijo

Idealen diagnostični test za RVHT bi moral sočasno ugotoviti prisotnost zožitve ledvične arterije, opredeliti njeno lokalizacijo, oceniti hemodinamsko pomembnost in napovedati verjetnost ozdravitve ali izboljšanja hipertenzije po zdravljenju s PTRa ali operativno revaskularizacijo. Številni testi, ki jih uporabljamo, izpolnjujejo le posamezne zahteve »idealnega«



testa in pri vseh dobimo lažnonegativne in lažnopolozitivne rezultate. Razdelimo jih v tri skupine (19):

- morfološki testi za prikaz ledvičnih arterij, s katerimi ugotovimo mesto in stopnjo zožitve ledvične arterije,
- funkcijski testi, ki temeljijo na sproženem patofiziološkem mehanizmu in odražajo hemodinamsko pomembnost zožitve ledvične arterije preko aktivirane osi renin – angiotenzin II,
- testi, ki napovedujejo uspešnost zdravljenja hipertenzije: nekateri od funkcijskih testov imajo napovedno vrednost za uspešnost invazivnega zdravljenja s PTRa ali operativno revaskularizacijo.

Občutljivost in specifičnost posameznih diagnostičnih testov za prepoznavanje RVHT sta prikazani v tabeli 4.

Tabela 4. Občutljivost in specifičnost diagnostičnih testov za odkrivanje renovaskularne hipertenzije.

Diagnostični test	Občutljivost (%)	Specifičnost (%)
<b>Morfološki</b>		
Angiografija ledvičnih arterij	> 95	> 95
Dvojna ultrazvočna preiskava	63–100	73–96
<b>Funkcijski</b>		
Intravenska urografija	75	75
Določanje aktivnosti renina v periferni veni	50–80	70
Test s kaptoprilom	34–100	66–95
Določanje aktivnosti renina v ledvičnih venah	80–90	92–95
Radioizotopna renografija s kaptoprilom	67–96	81–100

### Morfološki testi

#### Dvojna ultrazvočna preiskava

Dvojna ultrazvočna preiskava – duplex sonografija (DUP) je preiskava, ki združuje neposredni pregled ledvice in ledvične arterije (ultrazvočni slikovni prikaz) z merjenjem hitrosti toka krvi s pulzno doplersko metodo. Hitrejšo identifikacijo ledvične arterije, ki jo v ugodnih pogojih lahko spremljamo v celotnem poteku od izstopišča iz aorte do ledvičnega hilusa, omogoča uporaba barvne doplerske metode, s katero lahko prikažemo tudi intrarenalno žilje. Prisotnost zožitve ledvične arterije ugotovimo z neposrednim merjenjem hemodinamskih parametrov na mestu zožitve (ti. ekstrarenalni dopler). Na različnih nivojih ledvičnega žilja tako sočasno dobimo anatomsko in hemodinamsko informacijo (20).

Izsledki objavljenih raziskav dokazujejo dobro občutljivost in specifičnost te preiskave za odkrivanje zožitev, večjih od 60 %, ki so eksperimentalno ugotovljene kot hemodinamsko pomembne (19, 21–23, 25, 26). V prospektivni raziskavi, ki je potekala od januarja 1993 do februarja 1996 na naši kliniki, smo pri 28 bolnikih z zmernim in velikim kliničnim sumom

na RVHT, ugotovili 83-odstotno občutljivost DUP za ugotavljanje zožitev, večjih od 60 %, in 82-odstotno specifičnost.

Med diagnostičnimi kriteriji imata dobro napovedno vrednost razmerje med maksimalno sistolično hitrostjo toka krvi v ledvični arteriji in aorti (angl. *renal artery aorta ratio* – RAR) večje kot 3,5 in maksimalna sistolična hitrost toka krvi v ledvični arteriji večja od 180 cm/s (18, 21–24, 26). Dodatni kriteriji so poststenotično zmanjšanje hitrosti krvi, turbulentni tok krvi in zmanjšana velikost ledvice na strani zožitve.

DUP ima številne prednosti pred ostalimi presejalnimi preiskavami, saj je popolnoma varna, ponovljiva in ne zahteva uporabe kontrastnih ali radioizotopnih sredstev. Enako zanesljiva je za prepoznavanje zožitve ene ali obeh ledvičnih arterij in neodvisna od ledvične funkcije bolnika. Izvedba je otežena le pri napredovali ledvični odpovedi zaradi izrazito zmanjšane pretoka krvi v že kronično spremenjenih, zmanjšanih ledvicah. Prekinitev antihipertenzivnega zdravljenja ni potrebna. Preiskava omogoča odkrivanje in opredelitev mesta relativnih, hemodinamsko nepomembnih zožitev, ki imajo klinični pomen zaradi napredujočega poteka renovaskularne bolezni. Zato je koristna za spremljanje stanja ledvičnih arterij po zdravljenju s PTRa ali operativno revaskularizacijo in ugotavljanje morebitnih ponovnih zožitev. Je metoda izbora pri presajeni ledvici, kjer je arterija lažje dostopna preiskavi.

Klinično uporabnost preiskave zmanjšujejo tehnična zahtevnost, časovna zamudnost in relativno visok odstotek tehnično neuspešnih preiskav, pri katerih ledvične arterije ni mogoče pregledati delno ali v celoti. Medtem ko posamezni avtorji poročajo o uspešnem prikazu ledvičnih arterij pri 98–100 % bolnikov, je tehnična uspešnost v nekaterih raziskavah manjša od 60 % (27). Tehnična uspešnost je odvisna predvsem od izkušenosti preiskovalca in priprave bolnika na preiskavo (dieta, čiščenje črevesa). Metoda ni zanesljiva za prikaz akcesornih ledvičnih arterij in sprememb na vejah ledvične arterije.

### Angiografija ledvičnih arterij

Ledvična angiografija je standardna preiskava, s katero prikažemo mesto in stopnjo zožitve ledvične arterije ter bolezni morfološko opredelimo. Preiskava je draga in invazivna, angiografski kriteriji pa niso dovolj zanesljivi za oceno funkcijske pomembnosti zožitve in s tem v razlikovanju med anatomsko zožitvijo ledvične arterije in RVHT (8). Rentgenološki kriteriji, ki jih upoštevamo pri oceni hemodinamske pomembnosti ugotovljene zožitve, so: zožitev ledvične arterije, večja od 60 %, kolateralna cirkulacija in razširitev arterije za zožitvijo (28, 29). Pri bolnikih z zmanjšano ledvično funkcijo se le-ta zaradi obremenitve s kontrastnim sredstvom lahko še dodatno poslabša. Nevarnost pri bolnikih z razširjeno aterosklerozo predstavlja ateromatozna embolizacija ledvice.

V 80 % skladna s klasično ledvično angiografijo je digitalna subtraksijska angiografija (DSA), pri kateri se manjša količina kontrastnega sredstva vbrizga skozi tanjši kateter. Preiskava je krajša in manj neprijetna za bolnika. V primerjavi s klasično ledvično angiografijo je prostorska ločljivost posnetkov slabša in približno 10 % rezultatov je lažnonegativnih. Spregledamo lahko predvsem spremembe vej ledvične arterije in intrarenalnih žil (15).

Klasična selektivna ledvična angiografija je najprimernejša za prikaz zožitev na vejah ledvične arterije.

## Funkcijski testi

### Določitev aktivnosti renina v krvi periferne vene

Merjenje aktivnosti renina v krvi periferne vene je neinvaziven test, ki temelji na ugotavljanju povečane periferne reninske aktivnosti (PRA) pri bolnikih z RVHT. Številni dejavniki vplivajo na sproščanje renina in spreminjajo PRA, zato je za zanesljivo izvedbo testa nujna natančna standardizacija pogojev glede položaja bolnika, bilance natrija in volumnskega stanja ter prekinitve jemanja nekaterih zdravil za zniževanje krvnega tlaka.

Povečano PRA ugotovimo pri 50–80 % bolnikov z dokazano RVHT in tudi pri 16 % bolnikov s primarno arterijsko hipertenzijo, kar zelo zmanjšuje napovedno vrednost testa (8).

### Test s kaptoprilom

Test s kaptoprilom je neinvazivni test, pri katerem določamo porast periferne aktivnosti renina eno uro po zaužitju 25–50 mg kaptoprila. Kaptopril je hitro delujoči zaviralec angiotenzinske konvertaze, s katerim zavremo tvorbo angiotenzina II in prekinemo negativno povratno zanko, preko katere angiotenzin II zavira reninsko sekrecijo. Reaktivni porast aktivnosti renina v krvi je pomembno večji pri bolnikih z RVHT kot pri bolnikih s primarno arterijsko hipertenzijo. Določamo enkratno postkaptoprilno vrednost PRA, absolutno in relativno zvišanje PRA glede na bazalno vrednost in zmanjšanje diastoličnega arterijskega tlaka. Raziskovalci ob upoštevanju različnih diagnostičnih kriterijev poročajo o napovedni vrednosti testa med 35 in 95 % (5). Test je poceni in varen, vendar ima številne pomanjkljivosti. Nezanosljiv je pri bolnikih z zmanjšano ledvično funkcijo (lažnopolozitivni rezultati), ne omogoča lateralizacije bolezni, pred testom moramo prekiniti antihipertenzivno zdravljenje in standardizirati pogoje glede volumnskega stanja, bilance natrija in položaja bolnika (2, 8, 18).

### Določanje aktivnosti renina v krvi ledvičnih ven

Je invazivni test, pri katerem je nujna kateterizacija spodnje vene kave, selektivni odvzem vzorca krvi in določitev aktivnosti renina v levi in desni ledvični veni ter spodnji veni kavi. Z njim potrjujemo ali zavračamo hemodinamsko pomembnost angiografsko ugotovljene zožitve ledvične arterije. Omogoča lateralizacijo bolezni in pri obojestranski zožitvi ledvičnih arterij pokaže na stran, kjer je stopnja zožitve večja. Diagnostična kriterija za hemodinamsko pomembno zožitev ledvične arterije sta razmerje med aktivnostjo renina v krvi ledvične vene zdrave in ishemične strani 1 : 1,5 ali več v korist ishemične ledvice (reninsko veno razmerje – RVR) in dokaz zavrte sekrecije renina iz zdrave ledvice (sekrecijski indeks pod 0,23).

Zavrta sekrecija renina iz zdrave ledvice pomeni, da je le-ta izpostavljena nenormalno visokemu krvnemu tlaku (mehanizem baroreceptorjev) in da izloča večino zaužitega NaCl (mehanizem makule denze reninske supresije), torej normalno odzivnost na dejavnike, ki modulirajo sekrecijo renina. Pomanjkljivosti testa so invazivnost, pogosta zamenjava strani odvzetih vzorcev in zato neuporabni rezultati, potreba po prekinitvi zdravljenja hipertenzije dva do tri tedne pred preiskavo in standardizaciji pogojev za izvedbo testa glede bilance natrija in volumnskega stanja bolnika (2, 8, 19).

### **Radioizotopna renografija v bazalnih pogojih in po zaužitju kaptoprila**

Radioizotopna renografija omogoča odkrivanje zožitve ledvične arterije na osnovi značilno spremenjene funkcije ishemične ledvice, ki vpliva na prehajanje radiodiagnostikov skozi parenhim in votli sistem prizadete ledvice. Srednji parenhimski tranzitni čas, ki ga izračunamo iz renografske krivulje, je upočasnen. Količina radioizotopa, ki pride v ledvico, je zaradi zmanjšane pretoka krvi manjša, zato je relativna funkcija ishemične ledvice slabša. Klasična radioizotopna renografija je zaradi visokega odstotka lažnonegativnih in lažnopoziitivnih rezultatov nezanesljiva presejalna metoda. Občutljivost in specifičnost preiskave se povečata, če jo izvedemo eno uro po zaužitju 25–50 mg kaptoprila (30, 31). Princip tako imenovane kaptoprilne renografije je v zaznavanju učinka lokalno povečane količine renina v ledvici s hemodinamsko pomembno zoženo ledvično arterijo. V pogojih znižanega perfuzijskega tlaka vzdržuje glomerularno filtracijo aktivacija »intrarenalnega« sistema renin – angiotenzin II. Angiotenzin II s pretežno kontrakcijo eferentnih glomerularnih arteriol preprečuje znižanje intraglomerularnega – filtracijskega tlaka in s tem glomerularne filtracije. S kaptoprilom njegov učinek zavremo in povzročimo zmanjšanje glomerularne filtracije v manj prekrvljeni ledvici. Klinično prikrito zmanjšanje glomerularne filtracije ishemične ledvice po zavori angiotenzinske konvertaze lahko prikažemo z radioizotopno renografijo. Spremembe v ledvični hemodinamiki so v teh pogojih specifične in se kažejo z zmanjšanim kopičenjem in/ali počasnejšim izločanjem radioizotopa iz ledvice. Osnovni princip testa je primerjava renograma v bazalnih pogojih in po zaužitju kaptoprila (8, 27, 32, 33).

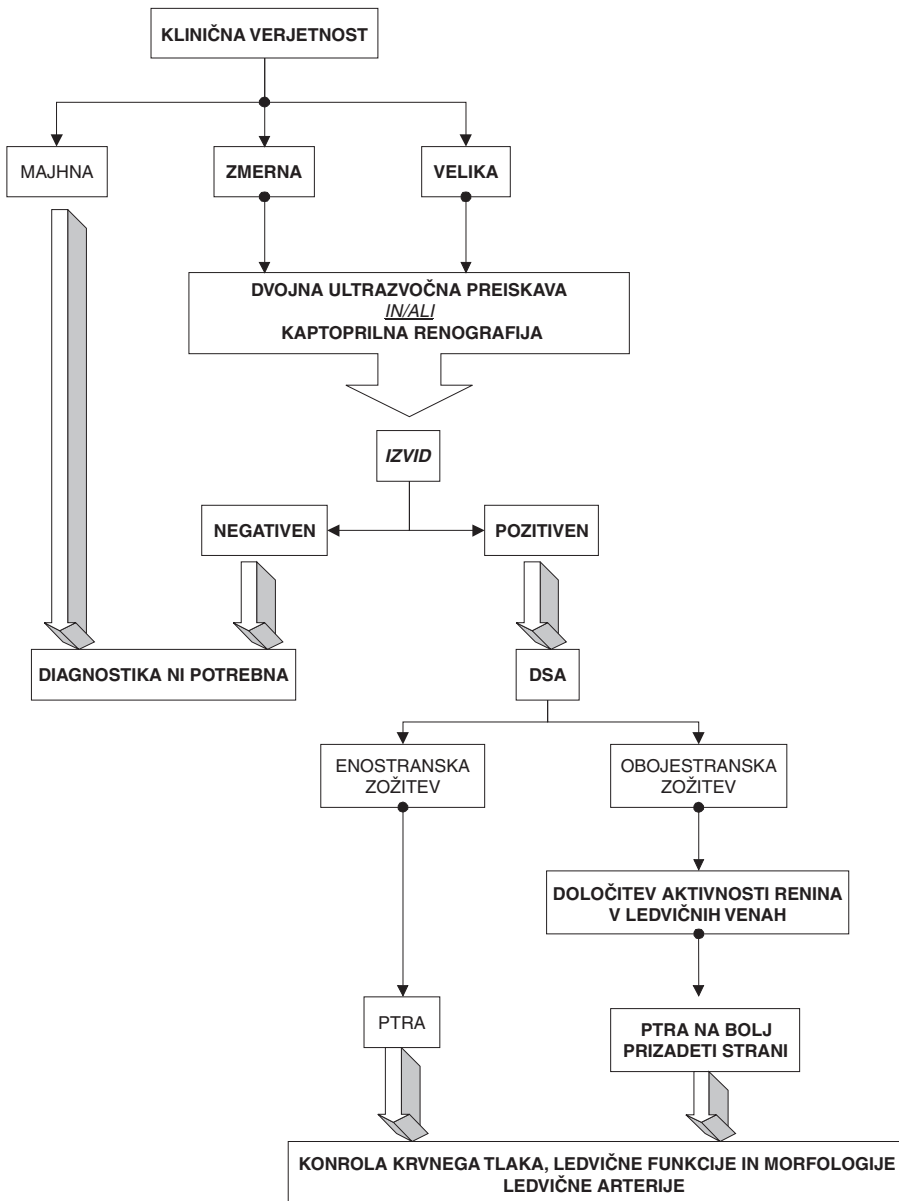
Klinično najuporabnejša diagnostična kriterija sta zmanjšanje relativnega delovanja prizadete ledvice za več kot 5 % in podaljšanje srednjega parenhimskega tranzitnega časa nad normalno vrednost v primerjavi s preiskavo, izvedeno v izhodiščnih pogojih (34–36). Avtorji poročajo o visoki občutljivosti in specifičnosti te preiskave za ugotavljanje hemodinamsko pomembnih zožitev ledvične arterije, večjih od 60 % (33–38). V raziskavi na naši kliniki smo ugotovili občutljivost 78 % in specifičnost 81 %.

Preiskava je skoraj neinvazivna in prekinitev zdravljenja hipertenzije ni potrebna (izjema so zaviralci angiotenzinske konvertaze in diuretiki). Manj zanesljiva je pri bolnikih z zmanjšano ledvično funkcijo in pri zožitvi obeh ledvičnih arterij. Tu so spremembe renograma obojestranske, vendar na strani s hujšo stopnjo zožitve običajno izrazitejše. Pri bolnikih z majhno, ishemično ledvico in minimalnim ali odsotnim kopičenjem radioizotopa na eni strani zaradi popolne ali skoraj popolne zapore ledvične arterije, se izrazito zmanjšana relativna funkcija prizadete ledvice (< 10 %), ki jo ugotovimo že pri preiskavi v izhodiščnih pogojih, po kaptoprilu dodatno ne poslabša, zato lahko izvid preiskave napačno opredelimo kot negativen. Preiskava ne omogoča lokalizacije zožitve in ni zanesljiva za ugotavljanje zožitev vej ledvične arterije.

### **Testi za napovedovanje uspešnosti zdravljenja hipertenzije z razrešitvijo zožitve ledvične arterije**

#### **Določanje aktivnosti renina v ledvičnih venah**

Določanje aktivnosti renina v krvi ledvičnih ven je eden izmed pomembnih testov za razpoznavo ozdravljive RVHT. Izsledki študij dokazujejo, da je napovedna vrednost pozitivnega



Slika 2. Diagnostično-terapevtski algoritem pri sumu na renovaskularno hipertenzijo. DSA – digitalna subtrakcijska angiografija, PTRA – perkutana transluminalna renalna angioplastika.

rezultata testa velika, vendar negativni rezultat ne izključuje uspešnega zdravljenja (39). V raziskavi, ki je potekala na naši kliniki, je bilo uspešno zdravljenih 88,6 % bolnikov, pri katerih je bila dokazana lateralizacija renina, in tudi 56 % bolnikov, pri katerih je bil rezultat testa negativen (6). Pri obojestranski zožitvi ledvičnih arterij s tem testom ugotovimo, katera stran je bolj prizadeta, in to zožitev najprej razrešimo.

#### Radioizotopna renografija v bazalnih pogojih in po zaužitju kaptoprila

Renografske spremembe, sprožene s kaptoprilom, ki dokazujejo hemodinamski pomen zožitve ledvične arterije, omogočajo razlikovanje RVHT od anatomske zožitve ledvične arterije pri bolniku s hipertenzijo (40). V evropski multicentrični raziskavi so primerjali rezultate kaptoprilne renografije z odzivom krvnega tlaka po revaskularizaciji pri 54 bolnikih z zožitvijo ledvične arterije > 70 %, in ugotovili 92,7-odstotno občutljivost preiskave za odkrivanje ozdravljive RVHT in 100-odstotno specifičnost (38). Dejstvo, da odsotnost renografskih sprememb po zavori angiotenzinske konvertaze pomeni veliko verjetnost, da je morebitna zožitev ledvične arterije povezana z ireverzibilno hipertenzijo ima največji pomen pri tveganih bolnikih, pri katerih se želimo izogniti invazivnim diagnostičnim in terapevtskim posegom (41).

### Zaključek

RVHT je potencialno ozdravljiva bolezen, zato je nujna zgodnja diagnoza in zdravljenje. Za diagnostiko se odločimo, kadar obstaja zmeren ali velik klinični sum na RVHT. Pri bolniku naredimo najprej enega, redkeje več presejalnih testov. Kadar je njihov rezultat sumljiv ali značilen za prisotnost zožitve ledvične arterije, je potrebna angiografija ledvičnih arterij kot standardna morfološka preiskava. Zdravljenje s PTRA se lahko izvede istočasno po predhodnem dogovoru z rentgenologi. Pri obojestranski zožitvi ledvičnih arterij je potrebno določiti aktivnost renina v ledvičnih venah in se glede na izvid najprej odločiti za poseg na bolj prizadeti strani. Diagnostično-terapevtski algoritem pri kliničnem sumu na RVHT povzema slika 2.

---

#### Literatura

1. Jacobson HR. Ischemic renal disease: an overlooked clinical entity? *Kidney Int* 1988; 34: 729–43.
2. Ram CVS, Clagett GP, Radford LR. Renovascular hypertension. *Seminars in Nephrology* 1995; 15, 2: 152–74.
3. Haimovici H, Zinicola N. Experimental renal artery stenosis: Diagnostic significance of arterial hemodynamics. *J Cardiovasc Surg* 1962; 3: 259–62.
4. Mann J, Allenberg JR, Reisch C, Dietz R, Weber M, Luft FC. Renovascular hypertension. In: *Oxford Textbook of clinical nephrology*. Oxford: University press, 1992: 2096–117.
5. Kaplan NM. *Clinical hypertension*. Baltimore: Williams & Wilkins, 1994; 319–341.
6. Kaplan-Pavlovčič S. *Zdravljenje renovaskularne hipertenzije s perkutano transluminalno renalno angioplastiko*. Doktorska disertacija. Ljubljana: Medicinska fakulteta 1991; 67.
7. Ramsay LE, Waller PC. Blood pressure response to percutaneous transluminal angioplasty for renovascular hypertension: An overview of published series. *Br Med J* 1990; 300: 569–72.
8. Mann SJ, Pickering TG. Detection of renovascular hypertension. State of the Art. *Ann Int Med* 1992; 177: 845–53.

9. Anderson GH, Blakeman N, Streeten DHP. Prediction of renovascular hypertension: comparison of clinical diagnostic indices. *Am J Hypertens* 1988; 1: 301–4.
10. Jezeršek P, Accetto R, Cibic B, et al. Arterijska hipertenzija. *Med Razgl* 1987; 26 Suppl 3: 1–159.
11. Schreiber MJ, Pohl MA, Novick AC. The natural history of atherosclerotic and fibrous renal artery disease. *Urol Clin North Am* 1984; 11: 383–92.
12. Sheps SG, Kincaid FO, Hunt JC. Serial renal function and angiographic observations in idiopathic fibrous and fibromuscular stenosis of the renal arteries. *Am J Cardiol* 1972; 30: 55–60.
13. 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 ischemia. *J Exp Medicine* 1934; 59: 347–53.
14. Nabel EG, Gibson GH, Dzau VJ. Patophysiology of experimental renovascular hypertension. *Am J Kidney Dis* 1985; 5: 111–19.
15. Pickering TG, Blumenfeld JD, Laragh JH. Renovascular hypertension and Ischemic nephropathy. In: BM Brenner. *The Kidney*. Philadelphia: Saunders, 1996; 2106–23.
16. Maxwell MH, Waks AU. Evaluation of patients with renovascular hypertension. *Hypertension* 1984; 6: 589–92.
17. Holley KE, Hunt JC, Brown AL Jr, Kincaid OW, Sheps SG. Renal artery stenosis: A clinical-pathologic study in normotensive and hypertensive patients. *Am J Med* 1964; 37: 14–22.
18. Pickering TG. Diagnosis and evaluation of renovascular hypertension. *Circulation* 1991; 83; Suppl 1: 147–54.
19. Derckx FHM, Schalekamp MADH. Renal artery stenosis and hypertension. *Lancet* 1994; 344: 237–9.
20. Burns PN. The physical principles of Doppler and spectral analysis. *JCU J Clin Ultrasound* 1987; 15: 567–90.
21. Kohler TR, Zierler E, Martin RL, et al. Noninvasive diagnosis of renal artery stenosis by ultrasonic duplex scanning. *J Vasc Surg* 1986; 4: 450–6.
22. Taylor DC, Kettler MD, Moneta GL, et al. Duplex ultrasound scanning in the diagnosis of renal artery stenosis: A prospective evaluation. *J Vasc Surg* 1988; 7: 363–9.
23. Hoffmann U, Edwards JM, Carter S, et al. Role of duplex scanning for the detection of atherosclerotic renal artery disease. *Kidney Int* 1991; 39: 1232–9.
24. Norris CS, Pfeiffer JS, Rittgers SE, Barnes RW. Noninvasive evaluation of renal artery stenosis and renovascular resistance: Experimental and clinical studies. *J Vasc Surg* 1984; 1: 192–201.
25. Hansen KJ, Tribble RW, Reavis SW, et al. Renal duplex sonography: evaluation of clinical utility. *J Vasc Surg* 1990; 12: 227–36.
26. Olin JW, Piedmonte MR, Young JR. The utility of duplex ultrasound scanning of the renal arteries for diagnosing significant renal artery stenosis. *Ann Int Med* 1995; 122: 833–8.
27. Lewis BD, James EM. Current applications of duplex and color Doppler ultrasound imaging: Abdomen. *Mayo Clin Proc* 1989; 64: 1158–69.
28. Bookstein JJ. Appraisal of arteriography in estimating the hemodynamic significance of renal artery stenosis. *Invest Radiol* 1966; 1: 281–96.
29. Anderson J. Unilateral renal artery stenosis and hypertension I. *Acta Radiol Diag* 1979; 20: 878–94.
30. Maxwell MH, Lupu AN, Taplin GV. Radioisotope renogram in renal arterial hypertension. *J Urol* 1968; 100: 376–83.
31. Wenting GJ, Tan-Tjong HL, Derckx FHM, et al. Split renal function after Captopril in unilateral renal artery stenosis. *Br Med J* 1984; 288: 886–90.
32. Kaplan-Pavlovčič S, Budihna N. Izotopske preiskave pri arterijski hipertenziji. *Med Razgl* 1992; 31: Suppl 2: 94–7.
33. Mann SJ, Pickering TG, Sos TA, et al. Captopril renography in the diagnosis of renal artery stenosis: Accuracy and limitations. *Am J Med* 1991; 90: 30–40.
34. Dondi M. Captopril renal scintigraphy with 99m Tc Mercaptoacetyltriglycine (99m Tc-MAG 3) for detecting renal artery stenosis. *Am J Hypertens* 1991; 4: 737–40.
35. McLean AG, Hilson AJW, Scoble JE, et al. Screening for renovascular disease with captopril enhanced renography. *Nephrol Dial Transplant* 1992; 7: 211–15.

36. Dondi M, Fanti S, Barozzi L, et al. Evaluation by Captopril renal scintigraphy and echo-Doppler flowmetry of hypertensive patients at high risk for renal artery stenosis. *J Nucl Biol Med* 1992; 36: 309–14.
37. Setaro JF, Saddler MC, Chen CC, et al. Simplified captopril renography in diagnosis and treatment of renal artery stenosis. *Hypertension* 1991; 18: 289–98.
38. Fommei E, Mezzasalma L, Ghione S, et al. European Captopril radionuclide test Multicenter study. Preliminary results: Inspective renographic analysis. *Am J Hypertens* 1991; 4: 690–97.
39. Working Group of Renovascular Hypertension. Detection, evaluation and treatment of renovascular hypertension. Final report. *Arch Int Med* 1987; 147: 820–9.
40. Geyskes GG, Oei HY, Puylaert CBAJ, et al. Renography with captopril. Changes in a patient with hypertension and unilateral renal artery stenosis. *Arch Int Med* 1986; 146: 1705–8.
41. Davidson RA, Wilcox CS. Newer tests for the diagnosis of renovascular disease. *JAMA* 1992; 23: 3353–8.

Prispelo 17. 9. 1996