Patofizjologia i leczenie nadciśnienia naczyniowo-nerkowego

Łukasz Dobrek

Katedra i Zakład Farmakologii Klinicznej, Uniwersytet Medyczny im. Piastów Śląskich we Wrocławiu, Polska

Farmacja Polska, ISSN 0014-8261 (print); ISSN 2544-8552 (on-line)

Pathophysiology and management of renovascular hypertension

Renovascular hypertension is one of the essential cases of secondary arterial hypertension, accounting for about 1–5% of all hypertensive cases. Despite a relatively low prevalence, 10–45% cases with this type of hypertension develop severe hypertension, which is resistant to standard antihypertensive therapy, even involving the administration of three hypotensive agents. Renovascular hypertension development is a consequence of hemodynamically significant narrowing (stenosis) of the renal artery or its major branches, most often determined by the presence of atherosclerotic changes or the fibromuscular dysplasia located in the renal vessels. The impairment of the renal blood flow initiates a cascade of pathophysiological disturbances, related to the activation of the renin-angiotensin-aldosterone system and the endothelin system and leads to the development of renal endothelial dysfunctions and increased oxidative stress in kidney tissues. As a consequence, in the course of advanced renal artery stenosis and renovascular hypertension, there is a risk of ischemic nephropathy development, with pathological, pro-inflammatory and pro-fibrotic remodeling of the kidney tissues, resulting in chronic kidney disease and failure. However, in the detailed pathophysiological description of renovascular hypertension, three basic scenarios can be distinguished, taking into account: (1) the presence of both kidneys, with one affected by stenosis, (2) the presence of both stenotic kidneys, or (3) stenosis of a solitary kidney. Depending on the aforementioned assumptions, renovascular hypertension may be a high-resistance one or it may develop as an entity mainly determined by an expansion of intravascular volume.

The article is a narrative review, briefly summarizing issues related to pathophysiology, diagnostics and treatment of renovascular hypertension. The aim of the paper was to systematize the knowledge of pharmacists who also provide pharmaceutical care to patients with this type of hypertension.

Keywords: secondary hypertension, renovascular hypertension, renal artery stenosis.

Adres do korespondencji

Łukasz Dobrek, Katedra i Zakład Farmakologii Klinicznej, Uniwersytet Medyczny im. Piastów Śląskich we Wrocławiu, Borowska 211A, 50-556, Wrocław, Polska, e-mail: lukasz.dobrek@umed.wroc.pl

Źródła finansowania

Nie wskazano źródeł finansowania.

Konflikt interesów:

Nie istnieje konflikt interesów.

Otrzymano: 2020.08.07

Zaakceptowano: 2020.09.25

Opublikowano on-line: 2020.09.28

DOI

10.32383/farmopol/127851

ORCID

Łukasz Dobrek (ORCID id: 0000-0001-5049-0026)

Copyright

© Polskie Towarzystwo Farmaceutyczne

To jest artykuł o otwartym dostępie, na licencji CC BY NC

<https://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/>

Wstęp

Definicja nadciśnienia tętniczego opiera się na wykazaniu u pacjenta, w powtarzalnych pomiarach, stale podwyższonego skurczowego (ang. *systolic blood pressure*, SBP) lub/i rozkurczowego (ang. *diastolic blood pressure*, DBP) ciśnienia tętniczego krwi. Diagnoza i interpretacja wartości ciśnienia tętniczego zależy od techniki pomiaru. Pomiar kliniczny zakłada osiągnięcie lub przekroczenie wartości 140 i/lub 90 mmHg (odpowiednio SBP i DBP) jako podstawę rozpoznania choroby. W pomiarach domowych, wykonywanych przez samego chorego w ramach samokontroli ciśnienia tętniczego krwi, dopuszczalne wartości normotensyjne wynoszą 135/85 mmHg, natomiast średnia ze wszystkich pomiarów dokonanych podczas całodobowego monitorowania ciśnienia tętniczego krwi („Holter ciśnieniowy”) nie powinna przekraczać 130/80 mmHg (przy czym w okresie nocnym, wartości nie powinny być wyższe niż 120/70 mmHg) [1, 2]. Nadciśnienie tętnicze jest częściowo modyfikowanym czynnikiem ryzyka miażdżycy oraz związanych z nią zaburzeń sercowo-naczyniowych, jak: choroby niedokrwiennej serca, przewlekłej niewydolności serca, migotania przedsionków, jak i chorób pozasercowych, np. udaru mózgu, przewlekłej choroby nerek oraz otępienia naczyniopochodnego [1, 3].

Obecne, globalne szacunki wskazują, że 3,5 miliarda ludzi ma nieoptymalne wartości ciśnienia tętniczego krwi (czyli SBP >120 oraz DBP >80 mmHg; wartości takie określane są jako ciśnienie prawidłowe lub wysokie prawidłowe), z czego u co najmniej 1/3 osób dojdzie do progresji obecnych wartości ciśnienia tętniczego do ewidentnie hipertensyjnych (czyli SBP ≥140 i/lub DBP ≥90 mmHg) [3]. U 1,39 miliarda ludzi na świecie stwierdza się już obecność nadciśnienia tętniczego, rozpoznawanego zgodnie z wyżej podanymi kryteriami. Nadciśnienie tętnicze jest zatem powszechnym schorzeniem cywilizacyjnym [4].

Dane dotyczące populacji polskiej również wskazują na częste występowanie choroby nadciśnieniowej. W badaniu epidemiologicznym NATPOL III PLUS (2002) nadciśnienie tętnicze wykazano u 29% uczestników badania, a częstość wysokiego, prawidłowego ciśnienia tętniczego oszacowano na 30%. W kontynuacji projektu NATPOL 2011, liczba dorosłych Polaków z nadciśnieniem tętniczym zwiększyła się o 3% – całkowita liczba chorych na nadciśnienie została oszacowana na 32% [5]. Kolejne badanie WOBASZ I (2005) ujawniło częstość występowania

Wykaz skrótów zastosowanych w tekście (w porządku alfabetycznym)

- ACEI (ang. *angiotensin converting enzyme inhibitors*) – inhibitory konwertazy angiotensyny
- All (ang. *angiotensin II*) – angiotensyna II
- ARAS (ang. *atherosclerotic renal artery stenosis*) – miażdżycowe zwężenie tętnicy nerkowej
- ARB (ang. *angiotensin receptor blockers*) – antagoniści receptora dla angiotensyny („sartany”)
- CO (ang. *cardiac output*) – pojemność minutowa serca
- DBP (ang. *diastolic blood pressure*) – rozkurczowe ciśnienie tętnicze krwi
- FMD (ang. *fibromuscular dysplasia*) – dysplazja włóknisto-mięśniowa
- GFR (ang. *glomerular filtration rate*) – wielkość przesączania kłębuszkowego
- PTR (ang. *percutaneous renal angioplasty*) – przeszczórna angioplastyka nerkowa
- RAA (ang. *renin angiotensin aldosterone*) – układ renina angiotensyna aldosteron
- RAS (ang. *renal artery stenosis*) – stenoza tętnicy nerkowej; RBF (ang. *renal blood flow*) – nerkowy przepływ krwi
- RPH (ang. *renoparenchymal hypertension*) – nadciśnienie mięsaszowo-nerkowe
- RS (ang. *salt resistance*) – niewrażliwy na sód; RVH (ang. *renovascular hypertension*) – nadciśnienie naczyniowo-nerkowe
- SBP (ang. *systolic blood pressure*) – skurczowe ciśnienie tętnicze krwi; SS (ang. *salt sensitive*) – wrażliwy na sód
- TPR (ang. *total peripheral resistance*) – całkowity opór naczyniowy

nadciśnienia tętniczego w populacji polskiej (u badanych w wieku 20–74 lat) wynoszącą 36% (42,1% u mężczyzn i 32,5% u kobiet) [6]. Ostatni, najnowszy projekt badawczy WOBASZ II (2014) wykazał obecność nadciśnienia tętniczego u 45% polskiej populacji, z czego, zgodnie z wynikami badania POLSENIOR, częstość choroby u pacjentów w wieku ponad 65 r.ż. sięga nawet 75% [1, 7, 8].

Warto również podkreślić, że nadciśnienie tętnicze może mieć charakter schorzenia izolowanego lub częściej jest składową zespołu metabolicznego, towarzysząc innym aterogennym czynnikom ryzyka rozwoju powikłań sercowo-naczyniowych, jak otyłość brzuszna (androidalna), aterogenna hiperlipidemia (↑ cholesterolu całkowitego, ↑ LDL, ↓ HDL), stan przedcukrzycowy lub już istniejąca cukrzyca [9, 10]. Patofizjologia choroby nadciśnieniowej jest kompleksowa, obejmująca czynniki wrodzone – genetyczne, endogenne oraz środowiskowe. Około 90% przypadków stanowi pierwotne nadciśnienie tętnicze (samoistne; idiopatyczne; skrytopochodne; choroba nadciśnieniowa), natomiast około 10% to przypadki wtórnego nadciśnienia tętniczego [1–3]. Wbrew przyjętej nazwie,

nadciśnienie samoistne cechuje się określoną patogenezą, choć obecne możliwości diagnostyczne nie umożliwiają jednoznacznej identyfikacji składowych patogenetycznych tej choroby u konkretnego pacjenta. Zgodnie z ogólnymi przesłankami fizjologicznymi, ciśnienie tętnicze jest determinowane przez dwa główne czynniki: pojemność minutową serca (ang. *cardiac output*, CO) oraz całkowity opór naczyniowy (ang. *total peripheral resistance*, TPR). Pojemność minutowa serca jest z kolei pochodną dwóch parametrów: objętości wyrzutowej (zależnej od obciążenia wstępnego, następczego oraz kurczliwości mięśnia serca) oraz częstości akcji serca (zależnej od aktywności autonomicznego układu nerwowego oraz systemowych lub lokalnie syntetyzowanych w sercu hormonów). Wielkość TPR jest regulowana przede wszystkim wartością promienia naczyniowego, stąd czynniki neurohormonalne oraz śródbłonkowe, zarówno wykazujące efekt naczynioskurczowy (angiotensyna II, endotelina, tromboksan A2, prostaglandyna A2), jak i wazodylatacyjny (kininy, prostacyklina, tlenek azotu) są głównymi determinantami TPR. Zwiększenie CO, wtórnie do wzrostu objętości wewnątrznacyniowej i heterometrycznej regulacji skurczu mięśnia serca, prowadzi do rozwoju nadciśnienia „pojemnościowego”, natomiast wzrost TPR jest głównym patofizjologicznym czynnikiem nadciśnienia „oporowego”. Kompleksowa, „mozaikowa” patologia pierwotnego nadciśnienia tętniczego obejmuje także zaburzenia ośrodkowych struktur układu współczulnego, polegające na wzroście neuroprzekaznictwa noradrenergicznego i nadaktywności eferentnej, dosercowej i donaczyniowej impulsacji współczulnej [3]. Ciekawym elementem patofizjologii pierwotnego nadciśnienia tętniczego jest również zjawisko neuroplastyczności ośrodkowych struktur odpowiedzialnych za regulację wartości ciśnienia tętniczego, związane ze strukturalną i funkcjonalną przebudową szlaków neuronalnych oraz zwiększoną i przetrwałą sensytyzacją presyjną na powtarzające się sygnały zaburzające homeostazę ciśnienia tętniczego krwi [4]. Hipoteza ta pozostaje zgodna z obserwacjami, że nadmierna sygnalizacja aferentna, wywołwana przez powtarzające się, negatywnie oddziałujące czynniki psychosocjalne, aktywujące układ współczulny oraz neuroendokrynną układ stresu (oś podwzgórze–przysadka–nadnercza), doprowadza do trwałego wzrostu wartości ciśnienia tętniczego [11]. Obecny opis patofizjologiczny choroby nadciśnieniowej koncentruje się również na komórkowych i humoralnych składowych procesach zapalnego, sekrecji prozapalnych cytokin i nasilonym stresie oksydacyjnym,

jako elementach odpowiedzialnych za dysfunkcję śródbłonki naczyniowej, z zaburzeniem równowagi między para- i autokrynnie syntetyzowanymi w ścianie naczynia mediatorami wazoaktywnymi (NO, endotelina) [3, 12]. W kontekście roli procesu zapalnego w patogenezie choroby nadciśnieniowej, obecną uwagę zwraca się również na zaburzenia flory bakteryjnej przewodu pokarmowego i potencjalnych interakcjach między produktami metabolizmu bakteryjnego, aktywnością enterycznego (jelitowego) układu nerwowego a ośrodkowymi mechanizmami kontroli ciśnienia tętniczego [13]. Z uwagi na fakt, że proces starzenia się cechuje się progresywnym wzrostem stresu oksydacyjnego, jak i obecnością przewlekłego procesu zapalnego ściany naczyń, towarzyszącego rozwijającym się zmianom miażdżycowym, częstość występowania pierwotnego nadciśnienia tętniczego rośnie w starszych grupach wiekowych [14].

Biorąc pod uwagę złożoną i niejasną patofizjologię pierwotnego, samoistnego nadciśnienia tętniczego oraz fakt, że choroba nadciśnieniowa rozwija się według unikatowej dla danego pacjenta patogenezы, uzasadnionym jest podejmowanie leczenia hipotensyjnego o charakterze farmakoterapii empirycznej. Kontrola nadciśnienia uzyskana za pomocą danej klasy leków hipotensyjnych, ingerującej w określone patomechanizmy, pośrednio świadczy o przeważającym u danego pacjenta patofizjologicznym tle tej choroby.

Wtórne nadciśnienie tętnicze

W przeciwieństwie do pierwotnego nadciśnienia tętniczego, nadciśnienie wtórne ma określoną przyczynę i spodziewany patomechanizm, co pozwala na wdrożenie przyczynowej interwencji terapeutycznej. Ten typ nadciśnienia, jakkolwiek rozpoznawany u zdecydowanej mniejszości hipertensyjnych pacjentów (jedynie u około 5–10% wszystkich przypadków z rozpoznawanym nadciśnieniem), jest uwarunkowany około 36 diagnozowalnymi i potencjalnie uleczalnymi czynnikami etiologicznymi [15]. Wśród nich wskazać należy: choroby nerek (zaburzenia unaczynienia, jak i miększu nerek), zaburzenia endokrynologiczne (akromegalia, nadczynność i niedoczynność tarczycy, hiperkortyzolizm – zespół Cushinga, zespół Conna – hiperaldosteronizm pierwotny, nadczynność przytarczyc, guz chromochłonny rdzenia nadnerczy), koarktację aorty, zespół obturacyjnego bezdechu w trakcie snu, zwiększenie ciśnienia wewnątrzczaszkowego, zaburzenia hiperkinetyczne (gorączka, tyreotoksykoza) oraz stosowanie leków (hormonalne

środki antykoncepcyjne zawierające estrogeny, sympatykomimetyki, glikokortykosteroidy, NLPZ, cyklosporyna, takrolimus, inhibitory monoaminoooksydazy) bądź nadużywanie substancji toksycznych (amfetamina, kokaina) [1, 15–17].

Wśród wymienionych powyżej wtórnych przypadków nadciśnienia tętniczego w praktyce klinicznej najczęściej (w ponad 50% przypadków) spotyka się nadciśnienie w chorobach nerek (nerekopochodne). Jest ono zwykle dzielone na dwa zasadnicze podtypy: nadciśnienie naczyniowo-nerkowe (ang. *renovascular hypertension*, RVH) oraz miąższowo-nerkowe (ang. *renoparenchymal hypertension*, RPH) [16, 17].

RPH, wynikające z utraty czynnego miąższu nerek i zmniejszenia powierzchni efektywnej filtracji, rozwija się w organicznych chorobach nerek o charakterze ostrych i przewlekłych kłębuszkowych zapaleniach nerek, nefropatii cukrzycowej, uszkodzenia nerek w przebiegu układowych schorzeń tkanki łącznej (toczeń trzewny, twardzina układowa), cewkowo-śródmiąższowych zapaleń nerek, nefropatii zaporowej, torbielowatości nerek lub po urazach bądź napromieniowaniu nerek. Ten typ nadciśnienia jest najczęstszą przyczyną wtórnego nadciśnienia, a całkowite szacunki wskazują, że u około 5–6% wszystkich hipertensyjnych pacjentów (niezależnie od typu stwierdzonego nadciśnienia – pierwotnego lub wtórnego) stwierdza się RPH [17, 18].

Natomiast RVH jest obecne jedynie u około 1% (choć według innych źródeł nawet u 5%) wszystkich pacjentów z niepowikłanym, łagodnym lub umiarkowanym nadciśnieniem tętniczym, lecz stanowi aż, według różnych szacunków, u 10–45% przypadków przyczynę ciężkiego, opornego na leczenie farmakologiczne nadciśnienia tętniczego, mimo jednoczesnego zastosowania trzech leków hipotensyjnych [18, 19].

Nadciśnienie naczyniowo-nerkowe jest konsekwencją stenozы tętnicy nerkowej (ang. *renal artery stenosis*, RAS) lub jej głównych gałęzi, co upośledza perfuzję nerkową. Należy jednak podkreślić, że nie każdy przypadek RAS manifestuje się klinicznie jako RVH. RAS może nie powodować istotnych zaburzeń hemodynamicznych nerek i występować jako izolowane, klinicznie bezobjawowe zaburzenie, diagnozowane u normotensyjnych pacjentów wyłącznie przygodnie w badaniach obrazowych. Dane z badań eksperymentalnych przeprowadzonych w latach 90. ubiegłego wieku wskazują, że zwężenie obejmujące przynajmniej 60% [20, 21] lub według innych źródeł 70% [22, 23] światła naczynia tętniczego nerki (co odpowiada średniemu, tętniczko-żylnemu gradientowi ciśnień

wynoszącemu 10 mmHg, przy gradiencie szczytowym > 20 mmHg), generuje hemodynamicznie istotne upośledzenie nerkowego przepływu krwi (ang. *renal blood flow*, RBF) i w konsekwencji rozwój RVH [24]. Konsekwentnie, również obecnie, przyjmuje się, że 60–70% zwężenie tętnicy nerkowej oraz średni gradient tętniczko-żylny wynoszący 15 mmHg są wyznacznikami klinicznej znamienności stenozы tętnicy nerkowej [25]. Konsekwencją hemodynamicznie istotnego RAS może być również nefropatia ischemiczna (niedokrwienna), czyli patomorfologiczne uszkodzenie struktury nerek, przejawiające się upośledzeniem ich funkcji wydzielniczej (zmniejszenie przesączania kłębuszkowego), jak i wewnątrzwydzielniczej oraz metabolicznej, finalnie prowadząc do przewlekłej choroby i niewydolności nerek. Termin „nefropatia ischemiczna”, czyli niedokrwienna jest nieco mylący, jakkolwiek wciąż pozostający w powszechnym obiegu, ponieważ morfologiczne i czynnościowe zaburzenia funkcji nerek w przebiegu RAS nie wynikają z ewidentnej ischemii tego narządu. Nerki, nawet w warunkach hemodynamicznie istotnej stenozы tętnicy nerkowej (RAS) indukującej RVH, wciąż otrzymują wystarczającą ilość tlenu do pokrycia swojego zapotrzebowania metabolicznego z pozostałego RBF, a dysfunkcja nerek wynika ze złożonych patomechanizmów, wtórnych do relatywnie zmniejszonego RBF. Stąd, zdaniem części autorów, uprawniony jest termin „choroba naczyniowa nerek przebiegająca z azotemią” (ang. *azotemic renovascular disease*) jako synonimowy z pojęciem „nefropatii ischemicznej” [26]. Reasumując, stenozы tętnicy nerkowej, nadciśnienie naczyniowo-nerkowe oraz nefropatia niedokrwienna są zaburzeniami pozostającymi w ścisłej zależności od siebie i stanowią możliwy scenariusz patofizjologicznej progresji wspomnianych wyżej chorób, lecz każda z nich może mieć również charakter izolowany [27].

Przyczyny nadciśnienia naczyniowo-nerkowego

Do głównych czynników etiologicznych stenozы tętnicy nerkowej, powodującej rozwój RVH, zaliczyć należy zmiany miażdżycowe (ang. *atherosclerotic renal artery stenosis*, ARAS) oraz dysplazję włóknisto-mięśniową (ang. *fibromuscular dysplasia*, FMD) tętnicy nerkowej. Zaburzenia te są stwierdzane u odpowiednio 85–90% oraz około 10% wszystkich pacjentów z RVH. Zmiany miażdżycowe w tętnicy nerkowej rozwijają się jako element uogólnionej aterosklerozy i są powodowane typowymi czynnikami etiologicznymi, sprzyjającymi rozwojowi miażdżycy.

Tabela 1. Przyczyny nadciśnienia naczyniowo-nerkowego.
Table 1. The causative factors of renovascular hypertension.

Nerkowe	Miażdżycza tętnicy nerkowej
	Dysplazja włóknisto-mięśniowa
	Zapalenie tętnic (guzkowe zapalenie tętnic, choroba Takayasu)
	Tętniak tętnicy nerkowej
	Zator tętnicy nerkowej
	Zatorowość cholesterolowa nerek
	Wrodzona lub pourazowa przetoka tętniczo-żylna nerkowa
	Nerwiakowłóknowatość
	Uszkodzenie tętnicy nerkowej:
	– podczas cewnikowania
Pozanerkowe	– podczas angioplastyki
	– podczas stentowania
	– w wyniku podwiązania podczas operacji
	– po urazie jamy brzusznej
	– popromienne
	Zmiany rozrostowe nerki
	Torbiel nerki lub wielotorbielowatość
	Wrodzona hipoplazja nerki
	Ucisk na nerkę przez guz jamy brzusznej
	Ucisk przez odnogę przepony
	Wrodzone pasmo włókniste
	Krwiak okołonerkowy (podtorebkowy)
	Zwłóknienie zaotrzewnowe
	Opadnięcie nerki

Natomiast dysplazja włóknisto-mięśniowa jest malformacją naczyniową o wciąż niejasnej patofizjologii, z prawdopodobnym udziałem patogennym zaburzeń hormonalnych i czynników genetycznych, osłabiających integralność ściany naczyniowej oraz palenia papierosów. FMD tętnicy nerkowej jest często elementem uogólnionejaskulopatii i towarzyszą jej rozsiane zmiany, zwykle lokalizujące się głównie w tętnicach szyjnych wewnętrznych oraz biodrowych zewnętrznych. Zwężenie tętnicy nerkowej może również wynikać z innych patologii naczyniowych bądź z ucisku zewnętrznych struktur na tętnicę nerkową. Są one rzadko spotykane i dotyczą kazuistycznych opisów RVH [27, 28]. Zmiany stenotyczne tętnic nerkowych mogą mieć charakter jednostronny, jak i obustronny. Jak wspomniano powyżej, opis stenozы tętnicy nerkowej uwzględnia jej znaczenie kliniczne (zwężenie bezobjawowe *vs.* hemodynamicznie istotne), lokalizację w stosunku do światła aorty (zwężenie ostialne – występujące w początkowym odcinku tętnicy nerkowej, do 5 mm od aorty brzusznej; proksymalne – obejmujące 10 mm odcinek tętnicy nerkowej od aorty bądź izolowane zwężenie dystalne, rozwijające się w odległości większej niż 10 mm od ujścia tętnicy nerkowej od aorty brzusznej) oraz stopień zwężenia (łagodne

i umiarkowane – do 59% światła tętnicy nerkowej, klinicznie „nieme”; ciężkie – obejmujące 60–99%, manifestujące się klinicznie RVH z współwystępującą lub nie nefropatią niedokrwienną oraz całkowite – powodujące 100% okluzję tętnicy nerkowej) [29]. Dysplazja włóknisto-mięśniowa jest klasyfikowana w oparciu o obraz angiograficzny i w zależności od warstwy (środkowej lub zewnętrznej przydanki) ściany tętnicy dotkniętej procesem histopatologicznym. Częściej występuje postać obejmująca warstwę środkową, cechująca się zmianami odcinkowymi i koncentrycznymi, zwykle występująca u młodych kobiet w 3–4 dekadzie życia, natomiast rozrost włóknisty warstwy zewnętrznej ma często charakter ogniskowy i jest obecny przede wszystkim u kobiet w 4 i 5 dekadzie życia [30].

Podsumowanie czynników etiologicznych RVH [18,19,25,28,29] przedstawia **tabela 1**.

Patofizjologia nadciśnienia naczyniowo-nerkowego

Badania nad patofizjologią nadciśnienia naczyniowo-nerkowego były zainicjowane pod koniec XIX w. przez Roberta Tigerstedta i Per Bergmana oraz kontynuowane przez Goldblatta w latach 30. ubiegłego stulecia. Harry Goldblatt i wsp. udowodnili w swoim eksperymencie, że założenie metalowego klipsu, powodujące częściowe zmniejszenie przepływu w jednej bądź obu tętnicach nerkowych u psów, skutkowało wzrostem ciśnienia tętniczego, powodowanego przez substancję uwalnianą przez nerki, wykazującą silny efekt presyjny. Została ona później nazwana „reniną” [31]. Doświadczenie Goldblatta i wsp. uwzględniało 3 możliwe modele badawcze: obecność dwóch nerek, z czego jedna objęta była stenozą – model 2K-1C; obecność dwóch nerek objętych stenozą – model 2K-2C oraz obecność jedynej stenotycznej nerki – model 1K-1C. Wspomniane modele odzwierciedlają scenariusze kliniczne, odpowiednio: unilateralnej stenozы tętnicy nerkowej (zaburzenie najczęściej występujące w praktyce klinicznej), obustronnej stenozы tętnic nerkowych oraz totalnej jednostronnej nefrektomii i stenozы pozostałej nerki. Zmiany te ilustruje **rycina 1**.

Szczegółowy opis patogenezы RVH rozwijającego się we wszystkich wspomnianych wyżej modelach różni się dla modeli 2K-1C oraz 2K-2C / 1K-1C.

W patofizjologii unilateralnej stenozы tętnicy nerkowej (model 2K-1C; **rycina 1A**) można wyróżnić 3 fazy. W fazie inicjacyjnej, w odpowiedzi na hemodynamicznie istotne zmniejszenie

Rycina 1. Schemat obrazujący eksperyment Goldblatta: część A. Model 2K-1C, odzwierciedlający unilateralną stenozę tętnicy nerkowej; część B. Model 2K-2C, odzwierciedlający bilateralną stenozę tętnic nerkowych; część C. Model 1K-1C, odzwierciedlający stenozę jedynej nerki. Obecność stenozy zaznaczono czarną strzałką.

Figure 1. The diagram illustrating the Goldblatt experiment: part A. Model 2K-1C, reflecting unilateral stenosis of the renal artery; Part B. Model 2K-2C, reflecting bilateral stenosis of the renal arteries; part C. Model 1K-1C, reflecting stenosis of the solitary kidney. The stenosis was indicated with the black arrow.

przepływu nerkowego, odczytanego przez baroreceptory aparatu przykłębuszkowego, dochodzi do sekrecji reniny. Enzym ten przekształca obecny we krwi angiotensynogen wątrobowy do związku pośredniego – decapeptydu angiotensyny I, który ulega dalszym przemianom pod wpływem enzymu konwertującego angiotensynę do oktapeptydu – angiotensyny II (AII). Jest to związek obdarzony silnymi właściwościami naczynioskurczowymi w stosunku do obwodowych tętniczek oporowych, działając poprzez agonistyczny wpływ na receptory AT1. AII silnie kurczy również naczynia kłębuskowe (tętniczki aferentne, jak i eferentne), przy czym efekt ten jest w większym stopniu zaakcentowany dla naczyń eferentnych. Wspomniane zmiany naczynioruchowe tętniczek kłębuszka, inicjowane przez AII, utrzymują efektywne ciśnienie filtracji pomimo zmniejszenia RBF w nerce stenotycznej, jednak zachodzą kosztem zwiększenia całkowitego oporu obwodowego i rozwoju systemowego nadciśnienia tętniczego. Ponadto, AII zwiększa reabsorpcję sodu w kanałikach proksymalnych nerek wskutek zwiększania aktywności antyportu Na^+/H^+ i prowadzi do wzrostu objętości zatrzymywanego osocza. Efekt ten jest dodatkowo potęgowany przez aldosteron, którego sekrecja z warstwy kłębkowatej kory nadnerczy jest zwiększona pod wpływem AII [29]. W fazie inicjacyjnej nadciśnienia w modelu 2K-1C rozwijają się mechanizmy presyjne, z dominującym wzrostem całkowitego oporu naczyniowego i nadciśnieniem tętniczym, zależnym od AII i wtórnego hiperaldosteronizmu. Stąd, zastosowanie leków antagonizujących działanie AII (inhibitory konwertazy angiotensyny; ang. *angiotensin converting enzyme inhibitors*, ACEI lub antagoniści receptora AT1 dla

AII; ang. *angiotensin receptor blockers*, ARB), bądź usunięcie nerki stenotycznej, normalizuje wartość ciśnienia tętniczego krwi. W kolejnej, przejściowej fazie, obserwuje się stan allostazy (nowej równowagi dynamicznej) wartości ciśnienia tętniczego i przeciwną pracę obydwu nerek – nerka stenotyczna produkuje reninę, podtrzymując mechanizmy presyjne wspomniane powyżej, natomiast nerka kontralateralna zwiększa wydalanie sodu i wody, w mechanizmie natriurezy ciśnieniowej i przy zmniejszonej sekrecji reniny. Czas trwania tej fazy jest indywidualnie zmienny i zależy od wydolności kompensacyjnej nerki kontraletaralnej. Podanie ACEI/ARB lub usunięcie nerki stenotycznej wciąż może doprowadzić do normalizacji nadciśnienia, choć efekt ten nie jest zaznaczony tak szybko i wyraźnie, jak w fazie inicjacyjnej [32]. Progresywny wzrost hydrostatycznego ciśnienia wewnątrz-kłębuszkowego nerki kontralateralnej przyczynia się do jej dysfunkcji. Ponadto, w fazie przejściowej, dochodzi do endocytozy AII obecnej w krążeniu przez nerkę kontralateralną, która jednocześnie nasila syntezę AII w mechanizmie niskoreninowym [33]. Ponadto, lokalny, wewnątrznerkowy wzrost AII przyczynia się do wzrostu stresu oksydacyjnego [34, 35], patologicznej, pro-zapalnej przebudowy tkankowej (remodellingu) uwarunkowanej lokalnym działaniem licznych cytokin prozapalnych, inicjujących procesy włóknienia oraz do równoległych zaburzeń układu endotelinowego z uwagi na fakt, że układy RAA oraz endotelinowy dzielą wspólne szlaki metaboliczne [36, 37]. W finale, kompleksowe zaburzenia patofizjologiczne wspomniane powyżej prowadzą do rozwoju nefropatii ischemicznej nerki i jej niewydolności. Zaburzenia te, charakteryzujące fazę III – przewlekłą w przebiegu nadciśnienia

naczyniowo-nerkowego, znoszą dotychczas kompensacyjne działanie nerki kontralateralnej, podtrzymują nadciśnienie tętnicze i determinują jego nieodwracalność. W fazie tej, nadciśnienie staje się zależne nie od reniny i AII, lecz od wzrostu objętości wewnątrznaczyniowej, będącego skutkiem mechanizmów uruchamianych przez nerkę kontralateralną, dotychczas kompensującą nadciśnienie.

Patofizjologia RVH w modelach 2K-2C, jak i 1K-1C (**rycina 1B** oraz **rycina 1C**), obrazujących obustronną stenozę lub stenozę jedynej nerki u pacjenta, również zakłada obecność wysokoreninowej fazy inicjacyjnej, lecz z uwagi na brak efektów kompensacyjnych wynikających z nieobecności sprawnej nerki nie objętej stenozą, dochodzi do szybkiego wzrostu kompartmentu wewnątrznaczyniowego, jako głównego patomechanizmu nadciśnienia. Zależność między nerkową retencją sodu i wody, zwiększeniem objętości kompartmentu wewnątrznaczyniowego a nadciśnieniem została wykazana eksperymentalnie pod koniec ubiegłego wieku przez Dahle'a i wsp. [38]. U sodowo-wrażliwych szczurów laboratoryjnych (ang. *salt sensitive*, SS), nadciśnienie tętnicze było wywoływane przez dietę wysokosodową, natomiast zwierzęta odporne na presyjne działanie sodu (ang. *salt resistance*, SR) nie rozwijały nadciśnienia tętniczego, pomimo spożywania dużej ilości sodu. Ponadto, przeszczepienie nerek pobranych od osobników SS dotychczas normotensyjnym szczurom SR skutkowało rozwojem nadciśnienia tętniczego, natomiast odwrotny zabieg operacyjny i przeniesienie nerek od zwierząt szczepu SR do SS zapobiegało rozwojowi sodowo-zależnego nadciśnienia. W przeciwieństwie zatem do modelu 2K-1C, w nadciśnieniu rozwijającym się w modelach 1K-1C i 2K-2C nie występuje charakterystyczna, dynamiczna faza wyrównania, związana z działaniem zdrowej nerki. Zmniejszenie stężenia sodu i odwodnienie pacjenta, w wyniku agresywnej terapii diuretykami, zmienia wspomniane modele w zależne od reniny i AII [26, 32].

Uogólniając, RVH w modelu 2K-1C ma przez dłuższy okres przeważający charakter nadciśnienia wysokooporowego i jest długo zależne od nadprodukcji reniny i angiotensyny II, natomiast RVH rozwijające się w modelach 2K-2C oraz 1K-1C ma od wczesnego okresu charakter wysokopojemnościowy i jego rozwój wynika z retencji płynów i wzrostu objętości wewnątrznaczyniowej. W finale, w długotrwałym RVH, zaawansowane zaburzenia patofizjologiczne przyczyniają się do dysfunkcji nerek o charakterze nefropatii ischemicznej.

Obraz kliniczny nadciśnienia naczyniowo-nerkowego

Wśród charakterystycznych cech RVH, sugerujących rozpoznanie RVH u pacjenta, należy wymienić [25, 27-29]:

- nagły rozwój nadciśnienia tętniczego, cechujący się szybką progresją, z wartościami odpowiadającymi umiarkowanemu lub ciężkiemu nadciśnieniu w momencie diagnozy u młodych lub dorosłych (20-40 r.ż.; podejrzenie FMD jako czynnika etiologicznego) pacjentów lub u pacjentów w starszym wieku (50-60 r.ż.; podejrzenie ARAS jako głównej przyczyny rozwoju RVH), bez dotychczasowego występowania choroby nadciśnieniowej w wywiadzie rodzinnym (w przypadku podejrzenia FMD) bądź z potwierdzeniem innych objawów uogólnionej miażdżycy (w przypadku podejrzenia ARAS),
- szybko rozwijające się powikłania nadciśnienia tętniczego (cechy retinopatii III/IV stopnia w badaniu dna oka, objawy nawracającego obrzęku płuc, przewlekłej niewydolności krążenia),
- oporność na standardowe leczenie hipotensyjne, niezadowalająca kontrola nadciśnienia pomimo stosowania polifarmakoterapii hipotensyjnej obejmującej podawanie 3 leków,
- niejasna diagnostycznie azotemia,
- istotny wzrost stężenia kreatyniny we krwi po zastosowaniu inhibitorów konwertazy angiotensyny lub antagonistów receptora AT1,
- hipokaliemia i alkalozja metaboliczna,
- obecność ciągłego, skurczowo-rozkurczowego szmeru naczyniowego w badaniu jamy brzusznej,
- dla RVH na tle ARAS – cechy uogólnionych zmian miażdżycowych w innych łóżyskach naczyniowych (w krążeniu mózgowym, wieńcowym),
- dysproporcja w wymiarach obu nerek większa niż 1,5 cm uwidoczona w badaniach obrazowych.

Diagnostyka nadciśnienia naczyniowo-nerkowego

Pewna, kliniczna diagnoza nadciśnienia naczyniowo-nerkowego ma charakter rozpoznania retrospektywnego. Wykazanie u pacjenta, u którego stwierdza się przesłanki sugerujące obecność RVH, wspomniane powyżej, obiektywnych cech stenozы tętnicy nerkowej (lub innych, rzadszych, potencjalnych przyczyn RVH wymienionych w **tabeli 1**), przy uzyskaniu satysfakcjonującej kontroli ciśnienia tętniczego za pomocą

Tabela 2. Metody diagnostyczne stenozy tętnicy nerkowej.

Table 2. Diagnostic methods of renal artery stenosis.

Metoda	Uwagi
Arteriografia tętnic nerkowych	<ul style="list-style-type: none"> – „złoty” standard diagnostyczny diagnostyki RAS – najdokładniej wizualizuje naczynia nerek – narażenie pacjenta na promieniowanie jonizujące i ryzyko rozwoju nefropatii pokontrastowej (z uwagi na konieczność zastosowania jodowego środka kontrastującego) – jako procedura inwazyjna wiąże się z możliwością powikłań: krwiak w miejscu nakłucia, embolizacja nerki, pęknięcie tętnicy nerkowej
Ultrasonografia dopplerowska USG doppler	<ul style="list-style-type: none"> – ocenia parametry przepływu krwi w tętnicach nerkowych – metoda nieinwazyjna, tania, łatwo dostępna, pozbawiona wad i ograniczeń związanych z arteriografią – może mieć charakter badania przesiewowego
Tomografia komputerowa (angiografia naczyń nerek za pomocą tomografii komputerowej; angio-TK)	<ul style="list-style-type: none"> – metoda cechująca się wysoką czułością i swoistością w rozpoznawaniu RAS, jednak w przeciwieństwie do klasycznej arteriografii, nie jest właściwą techniką do oceny zwężenia powodowanego silnie uwapnionymi blaszkami miażdżycowymi tętnicy nerkowej – podobnie jak w przypadku arteriografii, wymaga podania środka cieniującego oraz użycia promieniowania jonizującego, jednak jest bezpieczniejsza i bardziej komfortowa dla pacjenta – metoda kosztowna i wymagająca relatywnie dłuższego czasu na przeprowadzenie badania
Rezonans magnetyczny (angiografia naczyń nerek za pomocą rezonansu magnetycznego; angio-MR)	<ul style="list-style-type: none"> – metoda przeciwwskazana u pacjentów z implantami wykonanymi z metali o właściwościach ferromagnetycznych – nie naraża pacjenta na jodowane środki kontrastujące oraz promieniowanie jonizujące, jednak środki zawierające gadolin wykorzystywane w MRI mogą inicjować włóknienie nerek – dobrze uwidacznia tkanki miękkie – metoda kosztowna i wymagająca relatywnie dłuższego czasu na przeprowadzenie badania
Scyntygrafia (renografia) nerek statyczna oraz dynamiczna po podaniu ACEI (kaptoprilu)	<ul style="list-style-type: none"> – metoda oceniająca gromadzenie radioznacznika w nerkach za pomocą gamma-kamery po podaniu kaptoprilu – nie nadaje się do oceny zwężenia tętnicy nerkowej u pacjentów z niewydolnością nerek (współistniejącą nefropatią ischemiczną); wymaga użycia promieniowania – w prawidłowym wyniku renoscyntyigrafii, w fazie przepływu krwi i gromadzenia radioznacznika nad obu nerkami obserwuje się jednocześnie szybkie narastanie radioaktywności oraz jednocześnie jej zanikanie w fazie wydalania moczu z nerek, natomiast wolne i małe narastanie radioaktywności nad jedną nerką może świadczyć o RAS lub zaburzeniach morfologii nerek – po podaniu ACEI obserwuje się dalszą redukcję przepływu nerkowego i pogłębienie ubytku gromadzenia radioznacznika w nerce, w związku z dalszą redukcją filtracji kłębuszkowej

leczenia farmakologicznego lub zabiegowego, bądź brak oczekiwanego efektu hipotensyjnego mimo wdrożonej politerapii, stanowią pewne potwierdzenie choroby. Należy ponownie podkreślić, że rozpoznanie obecności RAS nie jest tożsamym ze zdiagnozowaniem RVH, ponieważ istnieje subpopulacja pacjentów, u których stwierdza się RAS, lecz o charakterze bezobjawowego, hemodynamicznie nieistotnego zwężenia tętnicy nerkowej, nie powodującego rozwoju RVH.

Metody diagnostyczne RVH bazują przede wszystkim na technikach obrazowych. Są one wymienione w tabeli 2. Metody te umożliwiają ocenę przepływu nerkowego na poziomie głównego pnia tętnicy nerkowej, tętnic dodatkowych oraz gałęzi wewnątrznerkowych oraz weryfikację obecności potencjalnego zwężenia i jego istotności hemodynamicznej. Tak zwanym „złotym standardem” diagnostycznym pozostaje wciąż arteriografia tętnic nerkowych, obrazująca aortę i ewentualne anomalie unaczynienia nerek, cechująca się największą zdolnością rozdzielczą i dokładnością w ocenie lokalizacji, charakteru oraz zaawansowania RAS [18, 19].

Ponadto, badania laboratoryjne mogą ujawnić cechy równolegle rozwijającej się nefropatii ischemicznej: hipokaliemię, białkomocz, hiperkreatyninemię, zmniejszenie GFR. Jak wspomniano

powyżej, zwłaszcza w fazie inicjacyjnej RVH można wykazać podwyższoną aktywność reninową osocza [18, 19, 25, 29, 39].

Leczenie nadciśnienia naczyniowo-nerkowego

Ogólne cele i strategię leczenia RVH nie odbiegają od tych przyjętych dla nadciśnienia samoistnego. Zaliczyć do nich można normalizację lub poprawę kontroli ciśnienia tętniczego krwi oraz zachowanie lub poprawę czynności wydalniczej, metabolicznej i endokrynnej nerek (prewencja nefropatii ischemicznej). Z uwagi na fakt, że najczęstszą przyczyną RVH jest ARAS, postępowanie obejmuje również modyfikację i leczenie czynników ryzyka miażdżycy i leczenie schorzeń współwystępujących z RVH u danego pacjenta. W przypadku pacjentów z FMD, postępowaniem z wyboru jest zabiegowa rewaskularyzacja tętnicy nerkowej za pomocą przezskórnej angioplastyki nerkowej (ang. *percutaneous renal angioplasty*, PTR). Kompleksowe leczenie farmakologiczne jest wdrażane u pacjentów z RVH i ARAS, a w sytuacji oporności na leczenie lub znacznego zaawansowania ARAS z wysokim ryzykiem szybkiej ewolucji do nefropatii ischemicznej, wdrażane jest również postępowanie zabiegowe (angioplastyka z założeniem stentu). Zaawansowane

techniki chirurgiczne (pomostowanie nerkowo-aortalne lub wytwarzanie by-passów naczyniowych w oparciu o inne połączenia anatomiczne, endarterektomia – operacyjne wycięcie blaszek miażdżycowych lub całkowite usunięcie nerki) są rezerwowane dla przypadków RVH, w stosunku do których nie można zastosować postępowania farmakologicznego lub angioplastyki [18, 19, 25, 27, 29, 39].

Leczenie zachowawcze (farmakologiczne)

Klasy leków stosowanych w farmakoterapii RVH podano w tabeli 3. Biorąc pod uwagę przesłanki patofizjologiczne i najczęstszy scenariusz kliniczny zgodny z modelem 2K-1C, lekami pierwszego wyboru w farmakoterapii RVH są inhibitory konwertazy angiotensyny lub antagoniści receptorów AT1 dla angiotensyny II. Terapia lekami hamującymi układ angiotensynowy jest często uzupełniana diuretykami, a leki z pozostałych klas są traktowane jako uzupełniające [40]. Przy niezaprzeczalnej korzyści, jakie wynikają ze stosowania ACEI lub ARB u pacjentów z RVH, należy zachować ostrożność oraz okresowo monitorować stężenie kreatyniny i potasu we krwi. Monitorowanie funkcji nerek pod kątem ryzyka wystąpienia ich ostrej niewydolności odnosi się zwłaszcza do pacjentów z obustronną stenozą tętnic nerkowych (model 2K-2C) lub stenozą jedynej czynnej nerki (model 1K-1C). U tych pacjentów stosowanie ACEI/ARB zmniejsza obwodowy opór naczyniowy, co antagonizuje tendencję do wzrostu ciśnienia wynikającą ze wzrostu objętości wewnątrznacyniowej, lecz również znosi efekt naczynioskurczowy AII w stosunku do tętniczek kłębuszków nerkowych (zwłaszcza naczyń eferetnych), zmniejszając tym samym efektywne

ciśnienie filtracji. Konsekwencją zmniejszenia przesączania kłębuszkowego jest wzrost stężenia kreatyniny, a w skrajnym przypadku rozwój ostrej, oligurycznej niewydolności nerek. Wykazanie zatem znamiennej zmniejszenia GFR (rozumianego jako spadek o 30% w stosunku do uprzednio wyliczonego eGFR, ustalonego na podstawie oznaczenia stężenia kreatyniny we krwi przed rozpoczęciem terapii) lub hiperkreatyninemii przekraczającej o 0,5 mg/dL początkowe osocze stężenie kreatyniny, jest wskazaniem do przerwania terapii ACEI/ARB i pośrednią przesłanką do rozważenia rewaskularyzacji naczynia nerkowego [26].

Leczenie zabiegowe

Leczenie zabiegowe obejmuje trzy podstawowe metody: angioplastykę, angioplastykę z wprowadzeniem do światła naczynia protezy naczyniowej (stentu) oraz chirurgiczne techniki korekcji/usuwania zwężenia tętnicy nerkowej. Przeszkórna angioplastyka nerkowa jest zabiegiem polegającym na wewnątrznacyniowym rozszerzeniu zwężenia tętnicy nerkowej za pomocą cewnika z balonem pod kontrolą obrazu radiologicznego. Powodzenie zabiegu oznacza poszerzenie tętnicy z pozostawieniem resztkowego zwężenia nie przekraczającego 20–30% stanu wyjściowego. U około 90% pacjentów z FMD poszerzenie utrzymuje się do 10 lat. W przeciwieństwie do FMD powodzenie PTRa u pacjentów z ARAS sięga około 50%, a u pozostałych pacjentów obserwuje się restenozę, co szczególnie uzasadnia implantację stentu. Wówczas powodzenie PTRa (trwale zrewaskularyzowanie naczynia) sięga blisko 100%, czemu u 25% chorych towarzyszy całkowita normalizacja ciśnienia tętniczego, u 50% poprawa kontroli nadciśnienia, a u pozostałych chorych

Tabela 3. Leczenie nadciśnienia naczyniowo-nerkowego.

Table 3. The management of renovascular hypertension.

Leczenie hipotensyjne zachowawcze (farmakologiczne)	Leki I rzutu	Blokada układu renina-angiotensyna-aldosteron – inhibitory konwertazy angiotensyny – antagoniści receptora AT1 dla angiotensyny II – sartany – antagoniści aldosteronu
	Leki II rzutu (uzupełniające)	– diuretyki – blokery kanałów wapniowych – β -adrenolityki – α -adrenolityki – sympatykolytyki o działaniu ośrodkowym
Redukcja czynników ryzyka sercowo-naczyniowego oraz chorób współistniejących: – zaprzestanie palenia, – redukcja masy ciała, – leczenie dyslipidemii (statyny, fibraty, inne leki hipolipemiczne), – kontrola glikemii, monitorowanie stanów hiperglikemicznych (upośledzenia glikemii na czczo, poposiłkowej nietolerancji glukozy) oraz leczenie cukrzycy.		
Leczenie zabiegowe	Rewaskularyzacja tętnicy nerkowej	– przeszskórna angioplastyka nerkowa (RVH na tle FMD) – przeszskórna angioplastyka nerkowa z implantacją stentu (RVH na tle ARAS)
	Metody chirurgiczne	– nerkowa lub transaortalna endarterektomia – techniki pomostowania naczyniowego („by-passy”) – nefrektomia (otwarta lub laparoskopowa) nie funkcjonującej nerki

obserwuje się brak spodziewanego efektu leczniczego (przetrwanie nadciśnienia mimo rewaskularyzacji tętnicy nerkowej). Po zabiegu PTRa należy pamiętać o zapobieganiu nefropatii pokontrastowej, zwłaszcza u pacjentów w starszym wieku, odwodnionych, z uprzednio stwierdzoną cukrzycą lub niewydolnością nerek. W tym celu nawadnia się dożylnie, podaje acetylocysteinę oraz wodorowęglan sodu. Po PTRa należy również rozpocząć antyagregacyjne leczenie pacjenta kwasem acetylosalicylowym, a po implantacji stentu wdrożyć leczenie przeciwpłytkowe kłopotogrelem lub tiklopidyną.

Leczenie chirurgiczne dotyczy zwłaszcza pacjentów z zaawansowanymi i rozsianymi zmianami stenotycznymi w tętnicach nerkowych i u których dotychczasowe postępowanie okazało się nieskuteczne [19, 39].

Podsumowanie

Z uwagi na dużą częstość występowania, pacjenci z nadciśnieniem tętniczym stanowią znaczną część konsultacji farmaceutycznych. Wśród wszystkich hipertensyjnych pacjentów, część stanowią przypadki z wtórnym nadciśnieniem tętniczym, a z kolei wśród tej populacji wyróżnić można pacjentów z nadciśnieniem naczyniowo-nerkowym. Znajomość podstawowych zagadnień patofizjologii, diagnostyki i zasad leczenia tego typu nadciśnienia jest istotnym elementem kompleksowej wiedzy farmaceutów umożliwiającej sprawowanie spersonalizowanej opieki farmaceutycznej, obejmującej również pacjentów z RVH. W tym kontekście farmaceutyci powinni pamiętać zwłaszcza o bezpieczeństwie farmakoterapii prowadzonej lekami blokującymi układ renina-angiotensyna-aldosteron i o konieczności monitorowania osoczowego stężenia kreatyniny oraz potasu, zwłaszcza u pacjentów z potwierdzoną bilateralną stenozą tętnicy nerkowej lub stenozą jedynej zachowanej nerki. Ujawnienie w prowadzonym wywiadzie farmaceutycznym u pacjenta ze świeżo rozpoznaną chorobą nadciśnieniową klinicznych cech sugerujących obecność RVH (a zwłaszcza dysfunkcji nerek po zastosowaniu ACEI/ARB w ramach zainicjowanej empirycznej terapii hipotensyjnej), powinno skłonić farmaceutę do zmotywowania pacjenta do konsultacji lekarskiej celem wdrożenia kompleksowej diagnostyki i właściwego leczenia.

Podziękowania

Autor dziękuje Emilii Boroń oraz Natalii Polickiewicz za ich wkład i pomoc przy przygotowaniu ryciny zamieszczonej w niniejszej pracy.

Piśmiennictwo

1. Tykarski A, Filipiak KJ, Januszewicz A, Litwin M, Narkiewicz K, Prejbisz A, Ostalska-Nowicka D, Widecka K, Kostka-Jeziorny K. Zasady postępowania w nadciśnieniu tętniczym – 2019 rok. Wytyczne Polskiego Towarzystwa Nadciśnienia Tętniczego. *Nadciśnienie Tętnicze w Praktyce* 2019; 5(1): 1–86.
2. Bergler-Klein J. What's new in the ESC 2018 guidelines for arterial hypertension. *Wien Klin Wochenschr.* 2019; 131: 180–185.
3. Oparil S, Acelajado MC, Bakris GL, Berlowitz DR, Cifková R, Dominiczak AF, Grassi G, Jordan J, Poulter NR, Rodgers A, Whelton PK. Hypertension. *Nat Rev Dis Primers.* 2018; 4: 18014 (21 pages).
4. Hering D, Trzebski A, Narkiewicz K. Recent advances in the pathophysiology of arterial hypertension: potential implications for clinical practice. *Pol Arch Intern Med.* 2017; 127(3): 195–204.
5. Suligowska K, Gajewska M, Stokwiszewski J, Gaciong Z, Bandosz P, Wojtyński B, Rutkowski M, Cianciara D, Wyrzykowski B, Zdrojewski T. Niedostateczna wiedza Polaków na temat kryteriów nadciśnienia tętniczego i jego powikłań – wyniki badania NATPOL 2011. *Nadciśnienie Tętnicze* 2014; 18(1): 9–18.
6. Kawecka-Jaszcz K, Pośnik-Urbańska A, Jankowski P. Rozpowszechnienie nadciśnienia tętniczego w zależności od płci w świetle badań epidemiologicznych w Polsce. *Nadciśnienie Tętnicze* 2007; 11(5): 377–383.
7. Baszczuk A, Kopczyński Z, Musialik K. Rozpowszechnienie nadciśnienia tętniczego na świecie i w Polsce. *Forum Zaburzeń Metabolicznych* 2014; 5(4): 141–147.
8. Niklas A, Flotyńska A, Puch-Walczak A, Polakowska M, Topór-Madry R, Polak M, Piotrowski W, Kwaśniewska M, Nadrowski P, Pająk A, Bielecki W, Kozakiewicz K, Drygas W, Zdrojewski T, Tykarski A. Prevalence, awareness, treatment and control of hypertension in the adult Polish population – Multi-center National Population Health Examination Surveys – WOBASZ studies. *Arch Med Sci.* 2018; 14(5): 951–961.
9. Kramkowska M, Czyżewska K. Zespół metaboliczny – historia, definicje, kontrowersje. *Forum Zaburzeń Metabolicznych* 2014; 5(1): 6–15.
10. Kaur J. A comprehensive review on metabolic syndrome. *Cardiol Res Pract.* 2014; article ID 943162 (21 pages).
11. Cuevas AG, Williams DR, Albert MA. Psychological factors and hypertension: a review of the literature. *Cardiol Clin.* 2017; 35(2): 223–230.
12. Agita A, Thaha M. Inflammation, immunity and hypertension. *Acta Med Indones.* 2017; 49(2): 158–165.
13. Richards EM, Pepine CJ, Raizada MK, Kim S. The gut, its microbiome and hypertension. *Curr Hypertens Rep.* 2017; 19: 36 (11 pages).
14. Buford TW. Hypertension and aging. *Ageing Res Rev.* 2016; 26: 96–111.
15. Charles L, Triscott J, Dobbs B. Secondary hypertension: discovering the underlying cause. *Am Fam Physician.* 2017; 96(7): 453–461.
16. Baglivo H, Sanchez RA. Secondary arterial hypertension: improvements in diagnosis and management in the last 10 years. *Am J Ther.* 2011; 18: 403–415.
17. Sukor N. Secondary hypertension: a condition not to be missed. *Postgrad Med J.* 2011; 87: 706–713.
18. Małyżko J, Różański J – w imieniu Grupy Przewlekłej Choroby Nerek. Nadciśnienie tętnicze nerkopochodne. *Forum Nefrologiczne* 2009; 2(2): 120–129.
19. Gluszek J, Januszewicz A, Więcek A – w imieniu Grupy Roboczej Polskiego Towarzystwa Nadciśnienia Tętniczego. Zalecenia dotyczące diagnostyki i leczenia chorych z nadciśnieniem tętniczym spowodowanym zwężeniem tętnicy nerkowej (nadciśnieniem naczyniowo-nerkowym). *Nadciśnienie Tętnicze* 2006; 10(6): 489–500.
20. Hansen KJ, Tribble RW, Reavis SW, Canzanello VJ, Craven TE, Plonk GW Jr, Dean RH. Renal duplex sonography: evaluation of clinical utility. *J Vasc Surg* 1990; 12: 227–236.
21. Hoffmann U, Edwards JM, Carter S, Goldman ML, Harley JD, Zaccardi MJ, Strandness DE Jr. Role of duplex scanning for the detection of atherosclerotic renal artery disease. *Kidney Int.* 1991; 39: 1232–1239.
22. Fommei E, Ghione S, Hilson AJ, Mezzasalma L, Oei HY, Piepsz A, Volterrani D. Captopril radionuclide test in renovascular

- hypertension: a European multicentre study. European Multicentre Study Group. *Eur J Nucl Med*. 1993; 20: 617–623.
23. Mann SJ, Pickering TG, Sos TA, Uzzo RG, Sarkar S, Friend K, Rackson ME, Laragh JH. Captopril renography in the diagnosis of renal artery stenosis: accuracy and limitations. *Am. J. Med*. 1991; 90: 30–40.
24. Matuszkiewicz-Rowińska J, Malyszko J. Miazdżycowe nadciśnienie naczyniowo-nerkowe 2015. *Nefrol Dial Pol*. 2015; 19(3): 127–130.
25. Krishna A, Kumar O, Singh MK. Renovascular hypertension: a review article. *Clin Queries Nephrol*. 2013; 2: 38–43.
26. Garovic VD, Textor SC. Renovascular hypertension and ischemic nephropathy. *Circulation* 2005; 112: 1362–1374.
27. Safian RD, Textor SC. Renal artery stenosis. *N Eng J Med*. 2001; 344(6): 431–440.
28. Mehta AN, Fenves A. Current opinions in renovascular hypertension. *Proc (Bayl Univ Med Cent)*. 2010; 23(3): 246–249.
29. Al-Rohani M. Renovascular hypertension. *Saudi J Kidney Dis Transplant*. 2003; 14(4): 497–510.
30. Bruni KR. Renovascular hypertension. *J Cardiovasc Nurs*. 2001; 15(4): 78–90.
31. 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 Med*. 1934; 59(3): 347–379.
32. Pohl MA. Renovascular hypertension and ischemic nephropathy. In: Atlas of diseases of the kidney. Hypertension and the kidney. Sehrier RW, Wilcox CS (ed.). Wiley Blackwell, USA, Volume 3 Edition 1999.
33. Navar LG, Zou L, Von Thun A, Tarng Wang C, Imig JD, Mitchell KD. Unraveling the Mystery of Goldblatt Hypertension. *News Physiol Sci*. 1998; 13: 170–176.
34. Landmesser U, Drexler H. Oxidative stress, the renin-angiotensin system and atherosclerosis. *Eur Heart J Supplements*. 2003; 5(Suppl. A): A3–A7.
35. Lee SH, Fujioka S, Takahashi R, Oe T. Angiotensin II-induced oxidative stress in human endothelial cells: modification of cellular molecules through lipid peroxidation. *Chem Res Toxicol*. 2019; 32(7): 1412–1422.
36. Rossi GP, Sacchetto A, Cesari M, Pessina AC. Interactions between endothelin-1 and the renin-angiotensin-aldosterone system. *Cardiovasc Res*. 1999; 43(2): 300–307.
37. Lin YJ, Kwok CF, Juan CC, Hsu YP, Shih KC, Chen CC, Ho LT. Angiotensin II enhances endothelin-1-induced vasoconstriction through upregulating endothelin type A receptor. *Biochem Biophys Res Commun*. 2014; 451(2): 263–269.
38. Dahl LK, Heine M. Primary role of renal homografts in setting chronic blood pressure levels in rats. *Circ Res*. 1975; 36: 692–696.
39. Toborek M, Piekarski P, Boćkowska A, Dudek A, Pietura R. Diagnostyka i leczenie zwężenia tętnic nerkowych – przegląd metod. *Choroby Serca i Naczyń* 2013; 10(4): 198–207.
40. Meier P. Atherosclerotic renal artery stenosis: update on management strategies. *Curr Opin Cardiol*. 2011; 26: 463–471.