

---

Tripo Zirojević<sup>1</sup>

## **TERAPIJA RENOVASKULARNE HIPERTENZIJE ARTERIOSKLEROTIČNE ETIOLOGIJE**

**Sažetak:** Renovaskularna hipertenzija je najčešći oblik sekundarne hipertenzije. Arteriosklerotična stenoza renalne arterije nalazi se kod oko 90 % bolesnika sa renovaskularnom hipertenzijom. Kod tih bolesnika i drugi sudovi u organizmu se manje-više zahvaćeni ovim procesom što lečenje ovih bolesnika čini delikatnijim. Tok bolesti je uglavnom progresivan i manifestuje se povećanjem stepena stenozе i nefroangiosklero-  
rozom. Važno je istaći da stepen stenozе utiče na morbiditet i mortalitet bolesnika, a glavni uzroci smrtnosti su kardiovaskularne bolesti. Nakon sveobuhvatne i precizne dijagnostike pristupa se lečenju, medikamentozno ili nekom od metoda revaskularizacije bubrega. Cilj terapije je regulacija krvnog pritiska, očuvanje bubrežne funkcije i prevencija kardiovaskularnih komplikacija. Važno je napomenuti da su rezultati revaskularizacionih metoda manji od očekivanih, pa je pre intervencije potrebno odgovoriti na pitanje kako prepoznati bolesnika koji će imati korist od revaskularizacionog postupka. U nekim slučajevima metoda revaskularizacije je iznuđena jer drugi načini lečenja ne daju rezultate, a bolest kardiovaskularnog sistema i bubrega nastavlja progresiju koju je neophodno zaustaviti.

**Ključne reči:** Stenoza renalne arterije, renovaskularna hipertenzija, perkutana transluminalna angioplastika sa/ili bez stenta, hirurška revaskularizacija, medikalna terapija

Terapija renovaskularne hipertenzije ima za cilj kontrolu krvnog pritiska u tolerantnim okvirima, očuvanje bubrežne funkcije i prevenciju kardiovaskularnih poremećaja, tzv. kardijalnog sindroma, koji je primarno uzrokovan hipervolemijom.

Imajući u vidu samo patogenezu promena nastalih nakon hemodinamski značajne stenozе renalne arterije, korekcija stenozе bi predstavljala razuman pristup lečenju. Međutim, udaljeni rezultati ovakvog lečenja, osobito kod najčešćeg oblika stenozе – arterioskleroza renalne arterije – pokazuju znatno slabije rezultate od očekivanih.

---

<sup>1</sup> Tripo Zirojević, KBC Zemun, Beograd, brankazirojevic@yahoo.com

Mada interventni radiolozi, kardiolozi i hirurzi i danas govore o sjajnim rezultatima lečenja revaskularizacijom bubrega, nefrolozi se ne slažu sa ovakvim mišljenjem možda i zbog činjenice da ovi bolesnici kasnije nastavljaju da se leče kod nefrologa. Naime, trajni rezultati nakon revaskularizacije na stabilizaciju hipertenzije, očuvanje bubrežne funkcije i prevencije kardijalnog sindroma pokazali su se znatno slabijim od očekivanih. Taj podatak ne treba da obeshrabri pristalice aktivnog lečenja ove bolesti ali odabir i indikacije moraju biti brižljivo analizirani.

Danas se smatra da korekcija stenozе renalne arterije uzrokovane arteriosklerozom dovodi do trajnog izlečenja hipertenzije u manje od 10 % pacijenata.<sup>1</sup>

Poboljšanje dijagnostike renovaskularne hipertenzije i bolje razumevanje patofizioloških procesa koji nastaju nakon stenozе renalne arterije doveli su do značajnog napretka u selekciji bolesnika za aktivno lečenje. Danas se zna da različite metode lečenja ove bolesti nemaju isti uticaj na kontrolu krvnog pritiska i očuvanje bubrežne funkcije.<sup>2-4</sup>

Terapija renovaskularne hipertenzije podrazumeva nekoliko modaliteta lečenja koji su prikazani na sledećoj tabeli. Jasno je da u pojedinim slučajevima samo kombinovana terapija daje zadovoljavajući rezultat.

#### **Medikamentozna terapija**

- Antihipertenzivna medikamentozna terapija
  - ACE inhibitori
  - Blokatori angiotenzin II receptora (AT1-blokatori)
  - Blokatori kalcijumovih kanala
  - Beta blokatori
  - Lekovi sa centralnim delovanjem
  - Alfa blokatori
  - Diuretici
  - Vazodilatatori
- Lipid-redukujući lekovi (statini, i slični lekovi)
- Eliminisanje kardio-vaskularnih faktora rizika (prestanak pušenja)

<sup>1</sup> brankazirojevic@yahoo.com

**Revaskularizacija bubrega**

- Endovaskularni put
  - Perkutana transluminalna renalna angioplastika (PTRA)
  - PTRA sa plasiranjem stenta
- Hirurške procedure
  - Rekonstrukcija renalne arterije
    - Renalna endarterektomija
    - Rekonstrukcija i reanastomoza
    - Aortno-renalni bajpas graft
    - Ekstra aortni bajpas graft
  - Ablativna hirurgija
    - Nefrektomija
    - Parcijalna nefrektomija

**Tabela 1. Način lečenja renovaskularne hipertenzije*****Medikamentozna terapija RVH***

Kod renovaskularne hipertenzije uzrokovane arteriosklerotičnim suženjem renalne arterije prvi koraci u terapiji podrazumevaju prestanak pušanja, regulaciju glikemije kod dijabetičara i redukciju telesne težine jer je gojaznost loš saveznih svih oblika hipertenzije. Kod ovog oblika RVH potrebno je u terapiju uvesti lekove koji snižavaju holesterol u krvi pacijenta, prvenstveno statine. Danas mnogi autori iznose mišljenje da sama upotreba statina kod arteriosklerotične stenozе dovodi do regresije stenozе.<sup>5,6</sup> Kao blagotvorni efekat ovih lekova kod RVH navodi se da dovode do smanjenja proteinurije i usporavanja procesa bubrežne insuficijencije. Uzimanje ove grupe lekova, a zbog protektivnog dejstva na krvne sudove, delujući na očuvanje bubrežne i srčane funkcije povoljno utiče i na smanjenje ukupnog morbiditeta i mortaliteta kod rizičnih pacijenata sa ovom bolesti.<sup>6</sup> U obavezni deo medikamentozne terapije spada i uzimanje antiagregacione terapije kod bolesnika sa izraženom arteriosklerozom i rizikom od tromboembilijskih komplikacija. Sagledavajući, sa teorijskog aspekta, patofiziologiju ove bolesti i činjenicu da u njoj dolazi do izraženog oksidativnog stresa, koji je uključen u nastanku tubulointersticijalne fibroze, nameće se teorijska

pretpostavka da u terapiju valja uvesti i antioksidante<sup>7-12</sup> i progenitore endotelnih ćelija.<sup>13,14</sup> Nažalost, oskudno kliničko iskustvo sa ovom terapijom uzrok je male njene primene u kliničkoj praksi.

Vraćajući se ponovo na patofiziološka zbivanja kod ove bolesti gde sistem renin-angiotenzin-aldosterom igra značajnu ulogu u nastanku, održavanju i produbljivanju svih posledica ove bolesti, izgleda logično da ACE-inhibitori budu uključeni od samog početka u terapiju ove bolesti. Primena ove grupe lekova zahteva oprez zbog mogućeg pogoršanja bubrežne funkcije kod određene grupe pacijenata. Kod jednostrane bolesti bubrega pogoršanje globalne funkcije bubrega se ne uočava zbog kompenzatornog efekta zdravog bubrega.<sup>15</sup> U slučajevima obostrane hemodinamski značajne stenozе renalne arterije ili kod bolesti na jedinom funkcionalnom bubregu primena ACE inhibitora i/ili blokatora angiotenzinskih receptora dovodi do poremećaja renalne hemodinamike i pogoršanja bubrežne funkcije.<sup>16,17</sup> Ovaj nuzefekat ove grupe lekova posledica je narušavanja kompenzatornog efekta sistema RAA a koji ima za cilj uspostavljanje glomerulo-tubularne ravnoteže na većim vrednostima krvnog pritiska.

Specifičnost dejstva ACE inhibitora i/ili blokatora angiotenzinskih receptora je njihova sposobnost smanjenja transkapilarnog filtracionog pritiska bez većeg uticaja na protok kroz glomerule.<sup>18</sup> Ta činjenica je i odgovorna što se filtracioni pritisak brzo vraća na pređašnje vrednosti po prestanku uzimanja leka, što govori da je ovo pogoršanje bubrežne funkcije reverzibilno.<sup>19</sup> Na ovom mestu potrebno je istaći i da svi lekovi sa antihipertenzivnim dejstvom u slučaju smanjenja vrednosti krvnog pritiska ispod vrednosti kompenzatornog pritiska bubrega, dovode do pogoršanja globalne funkcije bubrega.<sup>20</sup> Pad pritiska pod dejstvom ove grupe lekova obično nije velik, mada izuzetno retko može doći do nekontrolisanog pada pritiska i tromboze renalne arterije sa trajnim gubitkom bubrežne funkcije.<sup>21,22</sup> Činjenica da se pogoršanje globalne funkcije bubrega vidi relativno retko objašnjava se kompenzatornim delovanjem zdravog/zdravijeg bubrega. Učestalost pogoršanja globalne funkcije bubrega zbog nuzefekta ove grupe lekova različita je kod različitih autora u zavisnosti od bubrežne funkcije kod bolesnika. Ipak, na kraju je važno napomenuti da davanje ove grupe lekova rizičnim pacijentima zahteva kontrolu po otpočinjanju terapije. Ako vrednosti kreatinina pokazuju skok za više od 30 % od početnih vrednosti a vrednosti kalijuma u serumu dostignu vrednost od 5,6 mmol/ili više, potrebno je iz terapije isključiti ovu grupu lekova.<sup>16</sup> Potpuno je razumljivo da ove lekova treba oprezno primeniti i u slučajevima kada je u terapiju potrebno uvesti i diuretike, kod bolesnika sa hipovolemijom i kod pacijenata koji su zbog interkurentne bolesti na terapiji nesteroidnim antiinflamatornim lekovima.<sup>23,24</sup>

Ostale antihipertenzivne lekove treba primenjivati kao kod ostalih vidova hipertenzije.

Dosadašnja klinička iskustva sa medikalnim lečenjem RVH govore da je ona indikovana u sledećim slučajevima:<sup>25</sup>

- a. bolesnici sa blagim stepenom hipertenzije,
- b. kod pacijenata kod kojih je medikamentoznom terapijom moguće dobro kontrolisati vrednosti krvnog pritiska,
- c. kod bolesnika sa stabilnom bubrežnom funkcijom,
- d. kod starijih bolesnika kod kojih pridružene bolesti čine ove bolesnike rizičnim za agresivniju terapiju,
- e. bolesnici kod kojih lokalne promene ne dozvoljavaju da se uradi neka od metoda revaskularizacije.

### ***Hirurško lečenje stenozе renalne arterije***

Revaskularizacija bubrega kod pacijenata sa renovaskularnom hipertenzijom ima dugu istoriju. U početku, hirururški postupak bio je jedini način lečenja ove bolesti. Tada se mislilo da se ovim načinom eliminišu svi problemi koje sa sobom donosi hemodinamski značajna stenozа renalne arterije. Naknadni rezultati ovakvog lečenja prinudili su pobornike ove metode lečenja RVH da delimično koriguju svoj stav. Iako je danas bitno promenjen stav o hirururškom lečenju stenozе renalne arterije, niko ne negira mišljenje da ovaj način lečenja ima svoje mesto u strogo odabranoj grupi pacijenata. Posebnu pažnju pri selekciji bolesnika za ovaj vid revaskularizacije bubrega privlače bolesnici sa potpunom okluzijom renalne arterije. Ova grupa pacijenata u početku je lečena nefrektomijom. Kasnije, napredak dijagnostike i klinička iskustva sa ovom grupom pacijenata koji su podvgnuti revaskularizaciji bubrega doprineli su da se naprave jasni kriterijumi za odabir pacijenata za ovaj način lečenja. Saznanja da je revaskularizacijom kod pojedinih pacijenata sa potpunom okluzijom renalne arterije moguć oporavak ekskretorne funkcije bubrega, a činjenica da se kod 35 % pacijenata sa stenozom renalne arterije s jedne strane, i blagom stenozom na suprotnoj strani tokom narednih pet godina razvije teški oblik stenozе renalne arterije doveli su promene načina lečenja.<sup>26-28</sup>

Kriterijumi za revaskularizaciju bubrega kod RVH menjaju se svakodnevno, a danas se u indikacije za ovakav način lečenja svrstavaju bolesnici sa stanjem krvnih sudova bubrega prikazanim na sledećoj tabeli:

**Tabela 2. Indikacije za hirururšku revaskularizaciju bubrega<sup>29</sup>**

a	okluzija renalne arterije
b	aneurizma renalne arterije
c	okluzivna bolest abdominalne aorte
d	difuzne lezije renalne arterije
e	restenoza nakon lečenja perkutanom transluminalnom renalnom angioplastikom sa stentom
f	kod bolesnika sa prmerom renalne arterije (jednake ili manje od) 4 mm

Metode hirurškog lečenja stenozе renalne arterije međusobno se razlikuju, ali sve imaju za cilj obezbeđenje adekvatne perfuzije bubrega krvlju.

U hirurške metode lečenja RVH svrstavamo sledeće postupke:

- a. aortno-renalne anastomoze (ređe hepatorenalne, splenorenalne, mezenterično renalne, ili jako renalne i slične anastomoze),
- b. endarterektomiju,
- c. autotransplantaciju bubrega,
- d. parcijalnu nefrektomiju,
- e. totalnu nefrektomiju.

Ovakvi zahvati i činjenica da se rade kod bolesnika sa brojnim i teškim komorbiditetima praćeni su brojnim komplikacijama pa zato selekcija bolesnika treba da je vrlo brižljiva.

Posebno treba voditi računa za odabir bolesnika za revaskularizaciju kod potpune okluzije renalne arterije. Dugo je kao pravilo za lečenje okluzivne bolesti renalne arterije bila nefrektomija aficiranog bubrega. Saznanje da bubreg preživljava potpunu okluziju zahvaljujući kolateralnoj cirkulaciji, a saznanje da revaskularizacija ovoga bubrega dovodi do uspostavljanja bubrežne funkcije, stvorena je mogućnost lečenja i onih bolesnika koji su već bili na hroničnom program hemodijalize.<sup>28a,28b,28c</sup> U početku pristupa ovakvom načinu lečenja odabir bolesnika je rađen na osnovu patohistološkoga nalaza biopsije eksplorisiranog bubrega.

Činjenica da se uvek ne može uzeti reprezentativni uzorak, a i napredak dijagnostike otvorio je mogućnost dobre selekcije bolesnika za ovaj vid lečenja i pre eksploracije bubrega.

Danas važeća pravila da se pokuša revaskularizacija bubrega kod potpune okluzije renalne arterije su sledeća:

- a. uzdužni promer aficiranoga bubrega treba da je veći od 9,5 cm kod odrasle osobe na osnovu EHO pregleda,
- b. očuvan parenhim bubrega (postojanje jasne kortiko-medularne granice),
- c. doplerski indeks rezistencije manji od 0,80,
- d. dokazano postojanje izražene kolateralne cirkulacije (potvrđene angiografski).

Stogo, poštujući ova pravila, literaturni podaci govore o vrlo visokom oporavku bubrežne funkcije nakon revaskularizacije i kreće se od 50 % do čak 70 %.<sup>30-32</sup>

Nefrektomija kao vid lečenja renovaskularne hipertenzije rezervisana je za pacijente kod kojih je rekonstrukciju renalne arterije nemoguće uraditi ili kod kojih je funkcija bubrega do te mere definitivno oštećena da nema smisla raditi revaskularizaciju. Ovaj vid terapije sada, zahvaljujući savremenom medikalnom lečenju, rezervisan je samo za oko 2,5 % pacijenata.

### ***Perkutana transluminalna renalna angioplastika***

Kao što je u prethodnom delu već rečeno, uzimajući u obzir patogenetske mehanizme kod stenozе renalne arterije, revaskularizacija se čini kao razuman proces kauzalne terapije RVH. Ova metoda posebno je dobila na značaju uvođenjem transluminalne renalne angioplastike u terapiju bolesti krvnih sudova. Prvu renalnu angioplastiku uradio je Andreas Grunentzing 1974. godine.<sup>33</sup> Kolika je popularnost ove metode bila, možda najbolje govore rezultati broja urađenih intervencija u poslednjoj dekadi prošloga veka kada je godišnje povećanje broja ovako lečenih pacijenata raslo po stopi od 364%.<sup>33a</sup> Ovome je svakako doprinela i činjenica da postoji mali broj kontraindikacija za ovaj vid terapije i relativna jednostavnost izvođenja. Kasnije, nekoliko randomiziranih studija je pokazalo da angioplastika sa ili bez stenta i nema tako dobar uticaj na trajno smanjenje krvnog pritiska i prevenciju bubrežnog oštećenja. Zbog toga ne treba da čudi velika zainteresovanost svih karika uključenih u lanac zdravstvene zaštite da se nađe pravo mesto ove metode u lečenju bolesnika sa arteriosklerotičnom stenozom renalne arterije. Kod bolesnika sa arteriosklerotičnom stenozom renalne arterije primena PTRА dovodi do normalizacije krvnog pritiska kod manje od 10 % bolesnika, poboljšanje kod oko 29 % do 75 % lečenih, dok ovaj vid terapije nije pokazivao nikakvo poboljšanje kod čak 30 % ovako lečenih.<sup>34,35</sup> Kada se ovom broju doda i znatan broj restenozа u prvih šest meseci koji se kreće u rasponu od 17 % do 26 % jasno je da je početni entuzijazam za ovakvim lečenjem znatno splasnuo. Istine radi valja napomenuti da je kasnija primena stenta nakon angioplastike znatno smanjila broj restenozа ali je taj broj i dalje znatan. To je i bio razlog da se pokuša proceniti pozitivni efekat ovakvog lečenja u poređenju sa konzervativnom terapijom. Zato je učinjen znatan napor da se što je moguće objektivnije odredi mesto ove metode u lečenju ove bolesti ali STAR (Stent placement and blood pressure and lipid-lowering for the preservation of progression of renal dysfunction caused by Atherosclerotic ostial stenosis of the Renal artery) i ASTRAL (Angioplasty and Stenting for Renal Artery Lesion) studijama stavlјane su ozbilјne zamerke u pogledu selekcije bolesnika za ovakvo lečenje. Inače, valja napomenuti da u obe ove studije nije primećena korisnost ovoga lečenja u poređenju sa klasičnom konzervativnom terapijom.<sup>36,37</sup>

Svi nedostaci ranijih studija eliminisani su u CORAL (Cardiovascular Outcomes in Renal Atherosclerotic Lesion) u kojoj su autori po tačno unapred određenim parametrima podelili sve bolesnika na dva grupe – one koje su tretirali konzervativno i grupu pacijenata koje su tretirali PTRА sa stentom. Studija je provedena sedam godina.<sup>38</sup>

CORAL studija je dizajnirana s cilјem da se poredi učinak PTRА/stens i medicinske terapije na mortalitet i morbiditet od kardiovaskularnih, bubrežnih i moždanih uzroka. Konfrontacijom rezultata na kraju studije jasno se pokazalo da PTRА sa

implantacijom stenta i medikalna terapija ne pružaju nikakvu prednost pacijentu u odnosu na samo medikalnu terapiju.

Sve ove studije ipak nisu zatvorile vrata metodama revaskularizacije bubrega kod arterio-sklerotične stenoze ali su znatno pooštrile kriterijume za pristup ovom načinu terapije.

Izbor optimalnog lečenja za ovu bolest svakako je delikatan i biće podložan promenama shodno napretku dijagnostike i boljem poznavanju svih patofizioloških mehanizama kod ove bolesti. Danas se može reći da je revaskularizacija diktirana neuspehom medikalne terapije a indikacije za revaskularizaciju navedene su u Tabeli 3:

**Tabela 3. Indikacije za renalnu revaskularizaciju**

<p><b>a. Rezistentna hipertenzija</b></p> <ul style="list-style-type: none"><li>- neuspeh medikamentozne terapije uprkod punoj dozi od 3 i više antihipertenzivnih lekova uključujući i diuretik,</li><li>- prisilna potreba da se iz terapije isključe ACEI/ACB zbog angiotenzin zavisnog pada glomerularne filtracije.</li></ul> <p><b>b. Progresivna renalna insuficijencija (u cilju očuvanja bubrežne funkcije)</b></p> <ul style="list-style-type: none"><li>- iznenadan porast kreatininina u serumu,</li><li>- opadanje glomerularne filtracije bubrega u toku terapije ACEI/ACB.</li></ul> <p><b>c. Kardijalni sindrom</b></p> <ul style="list-style-type: none"><li>- cirkulatorna kongestija,</li><li>- ponavljani plućni edem praćen akutnim koronarnim sindromom,</li><li>- refraktarna kongestivna bolest srca kod bilateralne stenoze renalne arterije ili stenoze na jedinom funkcionalnom bubregu.</li></ul>
---

Pri lečenju bolesnika sa arteriosklerotičnom stenozom renalne arterije kao i kod svih složenih i hroničnih teških bolesti lečenja mogu biti strogo individualna za svakog pacijenta. Početku terapije bolesti mora prethoditi brižljiva i precizna dijagnostika. Neophodno je uzeti u obzir i činjenicu da je renalna arterija samo jedna lokalizacija bolesti celokupne vaskularne mreže pacijenta. Ta činjenica, uz podatak da ovi pacijenti imaju stalnu hipervolemiju, jeste i odgovorna za stopu smrtnosti koja se kreće u rasponu od 25 % do 30 % u periodu od 3 do 4 godine bez obzira na izbor metode lečenja.<sup>39,40</sup>



## Literatura

1. Tringuart L., Moounier-Vehier C., Sapoval et al., *Efficacy of revascularisation for renal artery stenosis caused by fibromuscular dysplasia a systematic review and meta-analysis*, Hypertension 2010; 56: 525–532.
2. Hanzel G., Balon H., Wong O., Lee D.T., Safian R.D., *Perspective evaluation of aggressive medical therapy for atherosclerotic renal artery stenosis, with renal artery stenting, reserved for previously injured heart, brain, or kidney*, Am. J. Cardiol. 2006; 96: 1322–1327.
3. Cheung C.M., Wright J.R., Shurrab E.A., Mamtora H., Foley R.N., O Donoghue D., Wadec S., Kaira P.A., *Epidemiology of renal dysfunction and patient outcome in atherosclerotic renal artery occlusion*, J. Am. Soc. Nephrol. 2002; 13: 149–157.
4. Uzi T., Takeji M., Yamada N., Fuji T., Yamauchi A., Takishita S., Kimura G., *Prevalence and outcome of renal artery stenosis in atherosclerotic patients with renal dysfunction*, Hypertens Res. 2002; 25: 537–542.
5. Chade A.R., Zju X.Y., Grande J.P., Krier J.D., Lerman A., Lerman L.O., *Simvastatin abates development of renal fibrosis in experimental renovascular disease*, J. Hypertens. 2008; 26: 1651–1660.
6. Zirojević T., *Prostaglandini-Eritropoetin i slobodni radikali u akutnoj ishemiji bubrega. Eksperimentalna studija. Doktorska disertacija*, Beograd. 1997
7. Zirojević T., Černak I., Velkovski S., Starčević V., Rosić N., Tasić N., Mujović V.M., *The effect of allopurinol on free oxygen radicals in kidney ischemia and reperfusion*. Abstract. Acta physiologica, pharmacologica et therapeutica latinoamerican. Buenos Aires, Argentina 1996; 207.
8. Zirojević T., Černak I., Vukas M., Starčević V., Rosić N., Tsić N., Mujović V.M., *Hypothermia and allopurinol-enhanced kidney protection during the course of ischemia/reperfusion injury*. Abstract. Acta Physiologica, pharmacologica et therapeutica latonoamerican. Buenos Aires, Argentina, 1996. 211.
9. Zirojević T., Černak I., Vukas M., Starčević V., Rosić N., Tasić N., Mujović V.M., *Effect of allopurinol on prostacycline and thromboxane levels during renal ischemia and reperfusion*. Abstract XXXIII International congres of Physiological sciences, St. Petersburg 1997.
10. Nishi E.E., Oliviera-Sales E.B., Bergmaschi C.T., Oliviera C.G., Barni M., Campos R., *Chronic antioxidant treatment improves arterial renovascular hypertension and oxidative stress Marcers in the kidney in wistar*, Am. J. of Hypertens. 2010; 23: 473–480.
11. Montenegro H.F., Pinheiro L.E., Armal J.H., Ferreira G.C., Portello R.L., Tanus-Santos J.E., *Vascular xanthine oxidoreductase contributes to the antihypertensive effects of sodium nitrate in L-NAME hypertension*, Arch. Pharmacol. 2014; 387: 591–598.
12. Guron G.S., Grinberg E.S., Basu S., Herlitz H., *Acute effects of the superoxide dismutase mimetic tempol on split kidney function in twu-kidney one-clip hypertensive rats*, J.Hypertens. 2006; 24: 387–394.

13. Chade A.R., Zhy X.Y., Krier J.D., Jordan K.L., Textor S.C., Grande J.P., Lerman A., Lerman L.O., *Endothelial progenitor cells homing and renal repairs in experimental renovascular disease*, Stem Cells 2010; 28: 1039–1047.
14. Chade A.R., Zhy X., Levi R., Krier J.D., Pislaru S., Simari R.D., Napoli C., Lerman A., Lerman L.O., *Ehdothelias progenitor cells restore renal function in cgronic experimental renovacular disease*. Circulation 2009; 119: 547-557.
15. Wenting G.J., Derkx F.H., Tan-Tijiong L.H. et al., *Risks of angiotensin converting enzyme inhibition in renal artery sintesis*, Kidney Int. 1987; 31: 180–183.
16. Jackson B., Matthevs P.G., McGrath B.P. et al., *Angiotensin converting enzyme inhibition in renovascular hypertension: Frequency of reversibile renal failure*, Lancet 1984; 1: 225–226.
17. Hricik D.E., Browning P.J., Kopelman R., Goorno W.E., Madias N.E., Dzau V.J., *Capto-pril-induced functional renal insufficiency in patients with bilateral renal-artery stenosis or renal artery stenosis in solitary kidney*, N. Engl. J. Med. 1983; 308: 373–376.
18. Van de Ven P.J.G., Beutler J.J., Kaatee R. et al., *Angiotensis-converting enzyme inhibitor-induced renal dysfunction in atherosclerotic renovascular disease*, Kidney Int. 1998; 53: 986–993.
19. Zimmerman B.G., *Renal vascular reactivity to U 46619 and adrenergic agonists in Goldblatt hypertension*, Am. J. Physiol. 1987; 253: 1523–1529.
20. Veniant M., Heudes D., Glozel J.P., Bruneval P., Menard J., *Calcium blockade versus ACE inhibition in clipped and unclipped kodney of 2K-1-C rats*, Kidney Int. 1994; 46: 421–429.
21. Devoy M.A., Tomson C.R., Edmunds M.E. et al., *Deterioration in renal function associated with angiotensin converting enzyme inhibitor therapy is not always reversibile*, J. Inetrm. Med. 1992; 232: 493–498.
22. Zhu X.Y., Chade A.R., Rodrugez-Porcel M., Bentley M.D., Ritman E.I., Lerman A., Lerman L.O., *Cortical microvascular remodeling in the stenotic kidney, role of increased oxidative stress*, Atheroscler, Thromb Vas. Biol. 2004; 24: 1854–1859.
23. Textor S.C., *Renal failure related to ACE inhibitors*, Sem. Nephrol. 1977; 17: 67–76.
24. Patrono C., Dunn M.J., *The clinical signifiance of inhibition of renal prostaglandin synthesis*, Kidney Int. 1987; 32: 1–12.
25. Gray B.H., *Intervention for renal artery stenosis: endovascular and surgical roles*, J. Hypertens. 2005; (suppl 3) 23–29.
26. Scobie J.E., Maher Er., Hamilton G. et al., *Atherosclerotic renovascular disease causing renal impairment – A cause for treatment*, Clin. Nephrol. 1989; 31–119.
27. Bengtsson U., Bergentz S.E., Norback R., *Surgical treatment of renal artery stenosis with impending uraemia*, Clin. Nephrol. 1974; 2: 222–234.
28. Dean R.H., Wilson J.P., Burco H., Foster J.H., *Saphenous vein aortorenal bypass grafts: serial arteriographic study*, Ann. Surg. 1974; 180: 460–478
- 28a. Dean R.H., Lowson J., Hollifield J.W. et al., *Revascularisation of the poorly functioning kidney*, Surgery. 1979; 85: 44–48.

- 28b. Libertini J.A., Zinman I., *Revascularisation of the poorly functioning and the nonfunctioning kidney*. In: Novick A.C., Straffon R.A., eds. *Vascular Problems in Urologic Surgery*. Philadelphia: WB. Saunders. 1982; 173–187.
- 28c. Davidović L.B., Sindić R., Stanojević M.Lj., Kuzmanović J.B., Čolić M.M., Perišić M.D., Pejić S., *Revaskularizacija bubrega – prikaz tri bolesnika*, Srpski Arhiv za celokupno lekarstvo. 2004; 132: 322-326.
29. Gray B.H., *Intervention for renal artery stenosis: endovascular and surgical roles*, J. Hypertens. 2005; 23 (suppl 3) 23-29.
30. Benitez S.E., Berguis D., Weibuill H., *Changing concepts in renovascular surgery*, Br. J. Surg. 1989; 76 (10) 1100–1101.
31. Witz M., Erez I., Korzetz Z., Berenheim J., Dinbar A., *Simultaneous aortic and renal revascularisation in chronic renal artery occlusion*, Herefua 1991; 120; (8): 443–446.
32. Zuchelle P., Zuccal A., *Ischemic renal failure*, Contrib. Nephrol. 1996: 59–66.
33. Gruntzing A., Hopff H., *Percutane recanalisation chronischer artelieller verschlusse mit einem neuen dilatations catheter. Modifikation der Dotter-Technic*, Deutsch med. Wochenscher 1974; 99: 2502.
- 33a. Marphy T.P., Soares G., Kim M., *Increase in utilization of percutaneous renal artery interventions by Medicare beneficiaries. 1996-2000*. Am. J. Roentgenol. 2994; 183: 561–568.
34. Isles C.G., Robertson S., Hill D., *Menagement of renovascular disease: a review of renal artery stenting in ten studies*, Q.J., Med. 1999; 92: 159–167.
35. Garovic V.G., Textor S.C., *Renovascular hypertension and ischemic nephropathy*, Circulation 2005; 112: 1362–1374.
36. Ives K., Gray R., Kaira P.A., Moss J.G., *Renovascularisation versus medical Therapy for renal-Artery Stenosis*, N. Engl. J. Med. 2009; 361: 1953–1962.
37. Chobanin A.V., Bacris G.I., Black J.G. et al., *The seventh Report of the national Committee on Prevention, Detection, Evaluation and Traetment of High Blood Pressure: the JNC. 7 report*. JAMA 2001; 289: 2560–2572.
38. Christopher J., Cooper M.D., Timothy M.D. et al., *Stenting and Medical Therapy for Artherosclerotic renal-Artery Stenosis*, The New England Journal of Medicine 2014; 370: 13–22.
39. Dorros G., Jaff L., He T., *Multicentar Palmaz stent renal artery stenosis revascularization registry port four-your follow\_up of 1.058 successful patients*, Catheter Cardiovasc. Interv. 2002; 55 (2): 182–188.
40. Chabova V., Schirger A., Stenson A.W. et al., *Outcomes of atherosclerotic renal artery stenosis, menaged without revascularization*, Mayo Clin. Proc. 2000; 75: 437–444.