

PRO E CONTRO L'ANGIOPLASTICA DELL'ARTERIA RENALE

S. Di Giulio

Unità Operativa Complessa di Nefrologia Dialisi Trapianto,
Dipartimento Interaziendale Trapianti "Silvio Natoli"
Azienda Ospedaliera San Camillo Forlanini - INMI Spallanzani, Roma.

Introduzione

La stenosi dell'arteria renale (SAR) da ateroma è associata a ipertensione arteriosa e nefropatia ischemica. L'indicazione all'angioplastica della stenosi dell'arteria renale è controversa, nonostante alcuni riferimenti recepiti dalle linee guida ¹.

"Few clinical questions provoke more controversy and debate among cardiologists, internists and nephrologists than decisions about the optimal management of patients with renal artery stenosis. Even well-informed clinicians from different subspecialties hold widely divergent opinions about the role of renal revascularization particularly for atherosclerotic disease" ².

L'utilità dell'angioplastica percutanea della stenosi dell'arteria renale, con o senza stent, e la terapia farmacologica sono oggetto di confronto in grandi trial ancora oggi in corso ³⁻⁵. Il modo di presentazione e l'epidemiologia della stenosi dell'arteria renale si è modificato, sia per la grande diffusione della malattia ischemica del rene associata alla SAR, sia per la maggior frequenza di diagnosi "incidentali" durante l'angiografia (14-30% delle coronarografie) ⁶⁻⁸. È necessaria, pertanto, una maggiore interazione fra cardiologi, nefrologi e radiologi vascolari ⁹. In attesa di linee guida consolidate, è indispensabile ridefinire l'accertamento diagnostico-funzionale, gli eventuali benefici nel singolo paziente e, in particolare, il ruolo della SAR nell'ipertensione e nel peggioramento progressivo della funzione renale ^{10,11}. La sola riduzione del flusso plasmatico renale della SAR unilaterale non è sufficiente per spiegare l'eventuale riduzione della funzione renale (GFR). Questa, se presente, deve essere ricondotta, piuttosto, alla nefropatia ischemica, che va opportunamente studiata (scintigrafia renale, doppler, clearance della creatinina, cistatina C, MDRD) prima di proporre qualsiasi metodica invasiva del rene. La sola somministrazione di mezzo di contrasto deve essere giustificata dai benefici attesi e deve

rispettare tutte le precauzioni utili a limitare il danno alla funzione renale ¹². Pertanto, lo studio e le indicazioni al trattamento devono definire accuratamente il danno vascolare e parenchimale di base, gli obiettivi che l'angioplastica si propone di raggiungere: trattamento della ipertensione arteriosa, prevenzione della progressione dell'insufficienza renale. D'altra parte, la storia naturale della SAR appare diversa a seconda delle modalità di diagnosi e degli indicatori di esito adottati - spesso surrogati - come la riduzione progressiva del diametro dell'arteria renale, riduzione progressiva della filtrazione glomerulare, riduzione progressiva della massa renale. La frequenza della SAR risulta in aumento anche a seguito della maggiore sopravvivenza dei soggetti trattati con terapie per malattia cardiovascolare (statine, ARBS, ACEI, betabloccanti) somministrate prima dell'effettiva diagnosi di SAR ^{13,14}. Le statine migliorano l'evoluzione della stenosi dell'arteria renale ¹⁵. D'altra parte è proprio l'ampio uso di queste terapie farmacologiche che seleziona i "non-responders" avviandoli allo studio per ricerca di SAR, ma esclude i "responders" che resteranno in maggioranza non diagnosticati. In considerazione della diversa fisiopatologia e della evoluzione più favorevole per la funzione renale, non sarà trattata la stenosi dell'arteria renale per displasia fibro-muscolare. In questa patologia le indicazioni al trattamento per angioplastica sono sostenute da più evidenti e raggiungibili risultati nel controllo dell'ipertensione arteriosa. La discussione dei test diagnostici sarà limitata al loro contributo per la decisione terapeutica.

Evoluzione della SAR nella nefropatia ischemica e indicazioni all'angioplastica

I fattori indicativi clinicamente rilevanti di malattia renovascolare e/o stenosi dell'arteria renale sono: pressione diastolica > 95 mmHg o ipertensione incontrollata nonostante 3 farmaci, peggioramento, in assenza di nefropatia primitiva o diabete, della funzione renale dopo ACEI/ARB (aumento della creatininemia > 20%), ipo-kaliemia con ipertensione e renina alta; soffi addominali, edemi polmonari improvvisi ("flash"), crisi ipertensive in soggetti ipertesi precedentemente ben controllati dalla terapia; malattia vascolare periferica e altre manifestazioni aterosclerotiche (coronaropatia, malattia cerebro-vascolare); fattori di rischio aterosclerotico: età > 55 anni, fumo, iperlipidemia, diabete, ipertensione arteriosa, sesso maschile. La progressione della SAR dipende: dal periodo di follow-up considerato, dall'entità della stenosi iniziale, dal metodo usato per misurare la stenosi e dalle indicazioni allo studio della SAR. In particolare: la percentuale di progressione e della riduzione del lume appare maggiore nei pazienti sistematicamente studiati per malattia vascolare periferica (18-49% a 3 anni e 60% a 7 anni) ¹⁶, seguiti per nefropatia cronica o ipertensione resistente, rispetto ai pazienti con diagnosi di SAR scoperta incidentalmente durante coronarografia (13.4%). Queste SAR "incidental" sono quasi sempre clinicamente silenti e a lenta progressione; ciò solleva un ulteriore dubbio sulla opportunità di trattarle con angioplastica durante l'angiografia coronarica ("drive-by angiography"). Il loro follow-up (che siano trattate o non) risulta, però, compromesso dall'alta mortalità cardiaca di questi coronaropatici. Si ritiene che questo antifatto osservazionale possa spiegare, almeno in parte, l'apparentemente bassa evolutività delle SAR "incidental" ¹⁷⁻²⁰. È

certo, inoltre, che le SAR “incidentali” non evolvono frequentemente in insufficienza renale terminale, con necessità di dialisi; pertanto non è giustificato sottoporle sistematicamente ad angioplastica. Su 68 pazienti, infatti, diagnosticati in queste condizioni, solo il 12% presentava insufficienza renale terminale: è chiaro che questa è una popolazione diversa da quella in cui la stenosi è stata ricercata e accuratamente diagnosticata e in cui i vantaggi della angioplastica sono più evidenti (come per il controllo pressorio nella stenosi bilaterale delle arterie renali) ²¹⁻²⁴. È invece auspicabile che il paziente cardiopatico che deve affrontare una coronarografia non urgente sia sottoposto, in via preliminare, agli esami convenzionali (doppler, RMN, angio TC) per la ricerca sistematica di SAR ^{9,25}. Nei pazienti con SAR diagnosticata durante coronarografia e sottoposti ad angioplastica o by-pass se la stenosi > 75%, la sopravvivenza era più bassa; i coronaropatici senza SAR avevano sopravvivenze maggiori di quelli con SAR; l’entità della stenosi era un fattore indipendente di rischio ed il rischio di morte aumentava con l’aumento dell’entità della stenosi ²⁶. La stenosi dell’arteria renale è condizione necessaria al peggioramento della funzione renale, ma non è sufficiente a determinarne l’evoluzione con riduzione del filtrato glomerulare. Il diametro della stenosi, infatti, non predice il peggioramento della funzione renale, che dipende piuttosto dal lume dei piccoli vasi e dall’indice di resistenza al doppler. In assenza di correlazione fra l’entità della stenosi e la perdita della funzione renale, occorre fare riferimento ad altri indicatori meglio correlati con il calibro del vaso, come: la riduzione della massa del rene o l’atrofia dell’organo e, se disponibile, la misura della fibrosi all’istologia renale. In particolare, la sclerosi è maggiore dal lato della stenosi ²⁷. Il diametro iniziale predice l’atrofia del rene solo quando la stenosi è > 60% e la correlazione fra andamento del lume e istologia renale è confermata ^{28,29}. Paradossalmente, le stenosi superiori al 70% sembrano presentare un rischio di morte o di dialisi minore rispetto a quelle solo > 50%. Questo potrebbe essere ipoteticamente riconducibile ad un’azione protettiva sul parenchima renale da parte di una stenosi più serrata ³⁰. Pertanto, l’angioplastica precoce potrebbe essere più giustificata nelle stenosi minori piuttosto che in quelle > 70% che sono, invece, abitualmente indirizzate all’angioplastica dalla pratica clinica corrente. La presenza di proteinuria > 1g/die è considerata un indicatore sfavorevole per l’angioplastica. Quando la funzione renale si riduce al 25%, la proteinuria può essere presente anche a livello nefrosico. La proteinuria traduce abitualmente un processo di iper-filtrazione renale, di compenso della massa nefronica continua. La proteinuria è, da sola, un fattore di progressione dell’insufficienza renale in quanto favorisce la sclerosi ³¹. L’evoluzione verso l’insufficienza renale terminale è meglio predetta dal grado di funzione renale iniziale (creatininemia di base) e dall’estensione della sclerosi all’istologia ^{32,33}. La valutazione “Doppler” e l’indice di resistenza nell’esperienza di Radermacher ²⁸ sconsigliano l’angioplastica con stent, quando l’indice di resistenza (IR: velocità sistolica – velocità diastolica/velocità sistolica, valore normale massimo = 0.70) è superiore a 0.80; esso rispecchia, infatti, un irreversibile e progressivo danno parenchimale, di fatto insensibile alla dilatazione terapeutica dei grossi vasi. Radermacher considera questa soglia determinante per la decisione terapeutica: quando il flusso diastolico all’arteria renale era dell’80% più basso del flusso sistolico (IR > 0.80) non si poteva attendere dall’angioplastica alcun miglioramento pressorio o della funzione re-

nale. L'indice di resistenza, quindi, dev'essere misurato soprattutto nel rene controlaterale, non sospetto per stenosi, perché questa estrapolazione permette di stimare indirettamente il circolo nei vasi minori. L'indice di resistenza all'ostio dell'arteria renale non può essere utilizzato se c'è idronefrosi, insufficienza renale acuta (spesso dopo somministrazione di mezzo di contrasto), bradicardia e stenosi bilaterale delle arterie renali. Al di sotto di questa soglia, (IR < 0.80) le stenosi < 50% non traevano alcun beneficio dall'angioplastica, mentre gli eventuali miglioramenti erano osservati solo per stenosi superiori al 60-70%²⁷. Fattori associati ad un'evoluzione meno favorevole dell'angioplastica nella stenosi dell'arteria renale sono: proteinuria > 1g/24 h persistente con ACEI; GFR < 40 ml/min; "pulse pressure" almeno a 70 mmHg; genere maschile; ipertensione arteriosa di durata superiore a 10 anni; malattia cerebrovascolare; soggetto non fumatore; iper-uricemia; età > 65 anni; pressione diastolica < 80 mmHg; pressione sistolica < 160 mmHg; assenza di crisi ipertensive; diabete mellito; coronaropatia; malattia arteriosa periferica.

Angioplastica dell'arteria renale

Molti studi osservazionali^{1,9} sono in favore dell'angioplastica dell'arteria renale con e senza stent, per il miglior controllo dell'ipertensione arteriosa e per il miglioramento della funzione renale. In realtà, il miglioramento della funzione renale dopo angioplastica unilaterale è spesso limitato solo a un terzo dei pazienti, mentre un terzo rimane immutato. L'ipertensione arteriosa non mostrava alcuna differenza fra gruppo trattato con terapia farmacologica e quello sottoposto ad angioplastica e stent. Infine, nella malattia renovascolare, gli ACEI si sono dimostrati efficaci nel ridurre l'ipertensione e la mortalità, mentre l'angioplastica non si è dimostrata superiore alla terapia farmacologica³⁴⁻³⁸.

Gli altri pazienti - circa un terzo - presentano un peggioramento della funzione renale, peraltro non prevedibile prima dell'angioplastica^{39,40}.

L'angioplastica della stenosi bilaterale delle arterie renali non presenta miglioramento della funzione renale, ma migliora significativamente il controllo pressorio⁴¹. La risposta anti-ipertensiva è osservata nel giro di 48 ore dall'angioplastica, se ciò non avviene, la procedura può essere considerata inefficace. Le occlusioni totali e le lesioni ostiali (con interessamento aortico) rispondono poco alla sola angioplastica senza stent. L'angioplastica cura solo l'8-20% delle stenosi, migliora il 50-60%, l'insuccesso copre il 2-30% con un tasso di recidiva dell'8-30% a due anni, 11-17% per quelle trattate con stent; nella stenosi bilaterale i risultati sono anche peggiori^{41,42}. È necessario valutare il rapporto costo/beneficio dell'angioplastica della SAR, oltre che per la prevenzione della nefropatia da mezzo di contrasto, anche per il controllo del rilascio di frammenti di parete durante la procedura. Nello studio CORAL³ è prevista una protezione sul catetere "distal protection device" (Angiogard) per minimizzare il rischio embolico. In alcuni casi l'insufficienza renale, dopo angioplastica, è associata alla cosiddetta "malattia da emboli di colesterolo" (di fatto assimilabile ad una vasculite osservata anche in manipolazioni chirurgiche cardiovascolari), segnalata dall'aumento degli eosinofili e da mazzature cutanee; la prognosi non è favorevole, nonostante qualche risposta accettabile al cortisone⁴³. Le controindicazioni all'angioplastica della SAR e i prevedibili

fattori di insuccesso descritti da Radermacher ²⁸ sembrano essere confermati; gli indicatori di esito favorevole, invece, non sono consolidati nella letteratura corrente, anche e soprattutto per la disomogeneità di metodi e di obiettivi e di durata del follow-up ⁴⁴⁻⁴⁷. Molti di questi studi, comunque, sono stati effettuati con tecniche diverse e con indicazioni terapeutiche non uniformi, pertanto risulta impossibile impostare valutazioni più approfondite (p.e. metanalisi) ^{48,49}. Per l'impossibilità di predire l'esito nel singolo paziente (né del miglior controllo dell'ipertensione arteriosa, né della progressione dell'insufficienza renale) risultano ancora meno giustificate le angioplastiche in stenosi arterie renali diagnosticate incidentalmente durante coronarografia o angiografia addominale; queste ultime sembrano appartenere, infatti, ad un sottogruppo ad evoluzione spontaneamente favorevole. Tre studi prospettici randomizzati ⁵⁰⁻⁵² hanno confrontato la terapia farmacologica e l'angioplastica renale per il controllo dell'ipertensione arteriosa. La numerosità dei pazienti è bassa, la popolazione selezionata non aveva incluso diagnosi "incidentali", il passaggio di numerosi pazienti dal gruppo della terapia farmacologica a quello dell'angioplastica ha squilibrato i confronti. In nessuno di questi studi l'angioplastica risultò superiore alla terapia farmacologica per il controllo dell'ipertensione arteriosa. Il numero di farmaci fu inizialmente ridotto, dopo angioplastica, nello studio EMMA, in particolare nelle ipertensioni definite resistenti con 3 farmaci; ma questo effetto favorevole rimase confermato successivamente (sei mesi) solo per le stenosi bilaterali. Tanto nello studio francese (EMMA), che in quello scozzese, nessun paziente trattato con angioplastica divenne normoteso o mostrò un miglioramento della funzione renale rispetto al gruppo trattato con la terapia farmacologica. In tutti gli studi furono segnalate complicanze o peggioramenti della funzione renale a seguito dell'angioplastica.

Studi in corso

Lo studio CORAL - il cui reclutamento si è concluso a maggio 2007 - è uno studio multicentrico, a due bracci, che confronta un gruppo di pazienti con stenosi dell'arteria renale da aterosclerosi trattato con farmaci e stent, contro un gruppo trattato con la sola terapia farmacologica. Esso si propone di accertare la prevalenza della recidiva di stenosi e verificare se ci sono degli effettivi miglioramenti negli esiti cardiovascolari e renali. Sono inclusi pazienti ipertesi trattati con due o più farmaci fino a raggiungere 140 /90 mmHg prima della randomizzazione, con stenosi superiore al 60% e un gradiente transtenotico di 6-20 mmHg o maggiore; lo studio del gradiente non sarà necessario per stenosi superiori all'80%. Il follow-up previsto è di 3,5-5 anni; l'end-point composito è rappresentato da una sopravvivenza "event-free" (senza eventi avversi cardiovascolari o renali, morte renale, stroke, infarto del miocardio, ricovero per scompenso cardiaco, progressione dell'insufficienza renale misurata dall'inizio della dialisi o dal raddoppio dei valori di creatininemia).

Conclusioni

"Available evidence does not clearly support one treatment approach over another for atherosclerotic renal artery stenosis" ⁴¹.

In attesa dei risultati dei trial in corso, possiamo delineare le seguenti conclusioni: la cura dell'ipertensione renovascolare e della malattia ischemica del rene prevede una terapia farmacologica; l'angioplastica è giustificata nei pazienti con stenosi emodinamicamente significativa, con basso IR, associata a ipertensione severa e resistente alla terapia e/o ipertensione maligna, con crisi ipertensive sotto terapia, con significativo peggioramento funzionale renale dopo somministrazione di ACE inibitori - soprattutto quando tali farmaci sono indispensabili (es: scompenso cardiaco, ipertensione severa) - nell'insufficienza renale terminale in dialisi ma con diametri renali sostanzialmente normali, in presenza di "Flash pulmonary edema" recidivante, nel rene unico e in pazienti con aspettativa di vita ragionevole. È sconsigliata l'angioplastica della SAR se c'è ipertensione stabile da lungo tempo, se la terapia farmacologica ottiene risultati soddisfacenti, se l'elevato IR nel rene controlaterale lascia prevedere una malattia parenchimale bilaterale, se la funzione renale è stabile e se coesistono severe comorbidità.

BIBLIOGRAFIA

- 1) *Hirsch AT, Haskal ZJ, et al.* ACC/AHA 2005 Practice Guidelines for the management of patients with peripheral arterial disease (lower extremity, renal, mesenteric, and abdominal aortic): a collaborative report from the American Association for Vascular Surgery/Society for Vascular Surgery, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, Society for Vascular Medicine and Biology, Society of Interventional Radiology, and the ACC/AHA Task Force on Practice Guidelines (Writing Committee to Develop Guidelines for the Management of Patients With Peripheral Arterial Disease): endorsed by the American Association of Cardiovascular and Pulmonary Rehabilitation; National Heart, Lung, and Blood Institute; Society for Vascular Nursing; TransAtlantic Inter-Society Consensus; and Vascular Disease Foundation. *Circulation* 2006; 21:e463-654
- 2) *Garovic VD, Textor S.* Renovascular hypertension and ischemic nephropathy. *Circulation* 2005; 112:1362-74
- 3) *Textor SC.* Renovascular hypertension in 2007: where are we now? (CORAL, Cardiovascular Outcomes for Renal Atherosclerotic Lesions). *Curr Cardiol Rep* 2007; 9:453-461
- 4) *Mistry S, Ives N.* Angioplasty and STent for Renal Artery Lesions (ASTRAL trial): rationale, methods and results so far. *J Hum Hypertens* 2007; 21:511-515
- 5) *Bax L, Mali WP, Buskens E et al.* STAR Study Group: The benefit of Stent placement and blood pressure and lipid-lowering for the prevention of progression of renal dysfunction caused by Atherosclerotic ostial stenosis of the renal artery. The STAR study: Rationale and study design. *J Nephrol* 2003; 16:807-812
- 6) *MacDowall P, Kalra PA, et al.* Risk of morbidity from renovascular disease in elderly patients with congestive cardiac failure. *Lancet* 1998; 352:13-16
- 7) *Buller CE, Nogareda JG et al.* The profile of cardiac patients with renal artery stenosis. *J Am Coll Cardiol* 2004; 43:1606-13
- 8) *Christopher J, White JC et al.* Indications for Renal Arteriography at the Time of Coronary Arteriography. *Circulation* 2006; 114:1892-95
- 9) *Levin A.* Controversies in Renal Artery Stenosis: A Review by the American Society of Nephrology Advisory Group on Hypertension. *Am J Nephrol* 2007; 27:212-220
- 10) *Textor SC.* Ischemic nephropathy: where are we now? *JASN* 2004; 15:1974-82

- 11) *Zoccali C, Mallamaci F, Finocchiaro P.* Atherosclerotic renal artery stenosis: epidemiology, cardiovascular outcomes, and clinical prediction rules. *J Am Soc Nephrol* 2002; 13:S179-S183
- 12) *Barrett BJ Parfrey PS.* Clinical practice. Preventing nephropathy induced by contrast medium. *N Engl J Med* 2006; 354:379-86
- 13) *Losito A, Gaburri M, et al.* Survival of patients with renovascular disease and ACE inhibition. *Clin Nephrol* 1999; 52:339-343
- 14) *Chatziioannou A, Mourikis D, et al.* Renal artery stent for renal insufficiency in solitary kidney in 26 patients. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2002; 23:49-51
- 15) *Cheung CM, Patel A, et al.* The effects of statins on the progression of atherosclerotic renovascular disease *Nephron Clin Pract* 2007; 107: 35-42
- 16) *AU Conlon PJ, O'Riordan E, et al.* New insights into the epidemiologic and clinical manifestations of atherosclerotic renovascular disease. *Am J Kidney Dis* 2000 ; 35:573-87
- 17) *Leertouwer TC, Pattynama PM.* A Incidental renal artery stenosis in peripheral vascular disease: a case for treatment? *Kidney Int* 2001; 59:1480-83
- 18) *Crowley JJ, Santos RM, et al.* Progression of renal artery stenosis in patients undergoing cardiac catheterization. *Am Heart J* 1998; 136:913-918
- 19) *Caps MT, Perissinotto C, Zierler RE, et al.* Prospective study of atherosclerotic disease progression in the renal artery. *Circulation* 1998; 98:2866-72
- 20) *Caps MT, Zierler RE, Polissar NL, et al.* Risk of atrophy in kidneys with atherosclerotic renal artery stenosis. *Kidney Int* 1998; 53:753-742
- 21) *Textor SC.* Progressive hypertension in a patient with "incidental" renal artery stenosis. *Hypertension* 2002; 40:595-600
- 22) *Chabova V, Schirger A, et al.* Outcomes of atherosclerotic renal artery stenosis managed without revascularization. *Mayo Clin Proc* 2000; 75:437-444
- 23) *Suresh M, Laboi et al.* Relationship of renal dysfunction to proximal arterial disease severity in atherosclerotic renovascular disease. *Nephrol Dial Transplant* 2000; 15:631-636
- 24) *Morice MC, Marco J, et al.* Results of the French register of renal stenting: the Esternal study *Arch Mal Coeur Vaiss.* 2007; 100:827-32
- 25) *Christopher J. White JC et al.* Indications for Renal Arteriography at the Time of Coronary Arteriography, *Circulation* 2006; 114:1892-95
- 26) *Conlon PJ, Little MA, Pieper K, Mark DB.* Severity of renal vascular disease predicts mortality in patients undergoing coronary angiography. *Kidney Int* 2001; 60:1490-97
- 27) *Satoko H, Nakamura S. et al.* Relationship between renal artery stenosis and intrarenal damage in autopsy subjects with stroke *Nephrol Dial Transplant* 2006; 21:113-119
- 28) *Radermacher J, Chanvan A, et al.* Use of Doppler ultrasonography to predict the outcome of therapy for renal-artery stenosis. *N Engl J Med* 2001; 344: 410-417 .
- 29) *Wright JR, Duggal A, et al.* Clinicopathological correlation in biopsy-proven atherosclerotic nephropathy: implications for renal functional outcome in atherosclerotic renovascular disease. *Nephrol Dial Transplant* 2000; 16:765-770
- 30) *Cheung CM, Wright JR, Shurrab AE, et al.* Epidemiology of renal dysfunction and patient outcome in atherosclerotic renal artery occlusion. *J Am Soc Nephrol* 2002; 13:149-157
- 31) *Wright JR, Shurrab A.* A prospective study of the determinants of renal functional outcome and mortality in atherosclerotic renovascular disease. *Am J Kidney Dis.* 2002; 1153-61
- 32) *Wright JR, Duggal A, et al.* Clinicopathological correlation in biopsy-proven atherosclerotic nephropathy: implications for renal functional outcome in atherosclerotic renovascular disease. *Nephrol Dial Transplant* 2000; 16:765-770
- 33) *Zeller T Frank U et al.* Predictors of improved renal function after percutaneous

- stent-supported angioplasty of severe atherosclerotic ostial renal artery stenosis. *Circulation* 2003; 108:2244-9
- 34) *Textor SC*. Revascularization in atherosclerotic renal artery disease. *Kidney Int* 1998; 53:799-811
 - 35) *Dorros G, Jaff M, Mathiak L, et al*. Multicenter registry participants. Multicenter Palmaz stent renal artery stenosis revascularization registry report: four-year follow-up of 1,058 successful patients. *Catheterization Cardiovasc Intervention* 2002; 55:182-188
 - 36) *Brigit C, van Jaarsveld et al*. The Effect of Balloon Angioplasty on Hypertension in Atherosclerotic Renal-Artery Stenosis *NEJM* 2000; 342:1007-14
 - 37) *Ruchin PE Baron DW et al*. Long-term follow-up of renal artery stenting in an Australian population. *Heart Lung Circ* 2007; 16:79-84
 - 38) *Losito A, Errico R, et al*. Long-term follow-up of atherosclerotic renovascular disease. Beneficial effect of ACE inhibition. *Nephrol Dial Transplant* 2005; 20:1604-09
 - 39) *Connolly JO, Higgins RM, et al*. Presentation, clinical features and outcome in different patterns of atherosclerotic renovascular disease. *Q J Med* 1994; 87:413-421
 - 40) *Mikhail A, Scoble JE*. Progressive renal dysfunction despite successful renal artery angioplasty in a single kidney. *Lancet* 1997; 349:926
 - 41) *Balk E Raman G et al*. Effectiveness of management strategies for renal artery stenosis: a systematic review. *Ann Intern Med* 2006; 145:901-912
 - 42) *Safian, RD, Textor, SC*. Renal-artery stenosis. *N Engl J Med* 2001; 344:431
 - 43) *Scolari F, Tardanico R, et al*. Cholesterol crystal embolism: a recognizable cause of renal disease. *Am J Kidney Dis* 2000; 36:1089-1109
 - 44) *Gray BH Olin JW et al*. Clinical benefit of renal artery angioplasty with stenting for the control of recurrent and refractory congestive heart failure. *Vasc Med* 2002; 7:275-279
 - 45) *Burket MW, Cooper CJ, et al*. Renal artery angioplasty and stent placement: predictors of a favorable outcome. *Am Heart J* 2000; 139:64-71
 - 46) *Zeller T Frank U et al*. Predictors of improved renal function after percutaneous stent-supported angioplasty of severe atherosclerotic ostial renal artery stenosis. *Circulation* 2003; 108:2244-49
 - 47) *Roussos L, Christensson A et al*. A study on the outcome of percutaneous transluminal renal angioplasty in patients with renal failure. *Nephron Clin Pract* 2006; 104:132-42
 - 48) *Nordmann AJ Woo K et al*. Balloon angioplasty or medical therapy for hypertensive patients with atherosclerotic renal artery stenosis? A meta-analysis of randomized controlled trials. *Am J Med* 2003; 114:44-50
 - 49) *Nordmann AJ*. Balloon angioplasty versus medical therapy for hypertensive patients with renal artery obstruction. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2003, Issue 3. Art. No.: CD002944. DOI: 10.1002/14651858.CD002944
 - 50) *van Jaarsveld BC, Krijnen Pet al*. The effect of balloon angioplasty on hypertension in atherosclerotic renal-artery stenosis. Dutch Renal Artery Stenosis Intervention Cooperative Study Group. (DRASTIC) *N Engl J Med* 2000; 342:1007-14
 - 51) *Plouin PF, Chatellier G, et al*. Blood pressure outcome of angioplasty in atherosclerotic renal artery stenosis: a randomized trial. *Essai Multicentrique Medicaments vs. Angioplastie (EMMA) Study Group*. *Hypertension* 1998; 31:823-829
 - 52) *Webster J, Marshall F*. Randomised comparison of percutaneous angioplasty vs. continued medical therapy for hypertensive patients with atheromatous renal artery stenosis. Scottish and Newcastle Renal Artery Stenosis Collaborative Group. *J Hum Hypertens* 1998; 12:329-335