

บทความพื้นวิชา

การวินิจฉัย และการรักษาภาวะหลอดเลือดไตตีบตัน

Diagnosis and Treatment of Renal Artery Stenosis

บัญชา สิริระพจน์

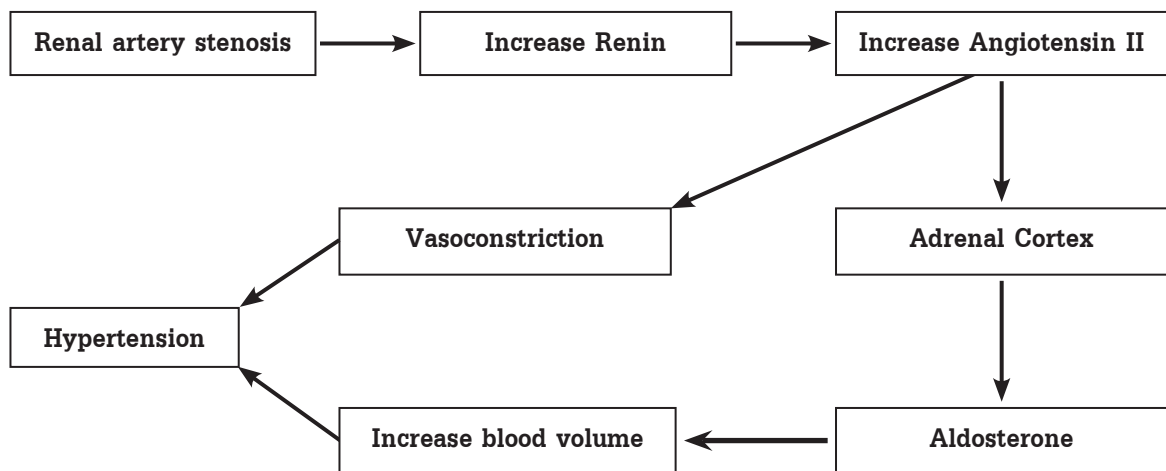
หน่วยไต กองอายุรกรรม โรงพยาบาลพระมงกุฎเกล้า

ภาวะหลอดเลือดไตตีบตัน หรือเรียกว่า renal artery stenosis (RAS) เป็นปัญหาสำคัญทางอายุรกรรม ทำให้เกิดปัญหาทางคลินิกได้หลายรูปแบบ เช่น ภาวะความดันโลหิตสูงอย่างรุนแรง (renovascular hypertension) ภาวะน้ำท่วมปอดอย่างรวดเร็วที่เรียกว่า flash pulmonary edema ภาวะไตเรื้อรังที่เรียกว่า ischemic nephropathy สามารถรุนแรงจนเกิดโรคไตเรื้อรังระยะสุดท้าย

RAS เป็นสาเหตุของความดันโลหิตสูงได้ถึงร้อยละ 5 และถือเป็นสาเหตุที่พบบ่อยที่สุดของความดันโลหิตสูงที่ทราบสาเหตุ นอกจากนั้น RAS เป็นโรคร่วมของการเกิดโรคหัวใจและหลอดเลือดที่สำคัญ และสัมพันธ์กับการเกิดหลอดเลือดแดงอุดตัน (atherosclerosis) โรคหัวใจและหลอดเลือด และโรคหลอดเลือดสมอง ปัจจุบันได้นิยามภาวะ RAS ตาม American Heart Association มีการลดลงของขนาดหลอดเลือดไตมากกว่าร้อยละ 60¹ โดยพบว่า ร้อยละ 90 ของภาวะ RAS เป็นกลุ่มหลอดเลือดแดงอุดตันจาก atherosclerosis และร้อยละ 10 เป็นกลุ่ม fibromuscular dysplasia²

พยาธิกำเนิด

ภาวะหลอดเลือดแดงไตตีบตันเมื่อเกิดการตีบแคบรุนแรงจนเลือดมาเลี้ยงไตลดลงอย่างมีนัยสำคัญ จะส่งผลให้มีการกระตุ้นระบบ rennin angiotensin aldosterone system (RAAS) โดยมี angiotensin II เป็นตัวการหลักของการเกิดโรค ทำให้เกิดหลอดเลือดหดตัวทั่วร่างกาย (systemic vasoconstriction)³ และ angiotensin II ยังกระตุ้นระบบฮอว์โมน และสารอักเสบต่างๆ ในร่างกาย ได้แก่ sympathetic system, endothelin, vasoconstrictor prostaglandin และ aldosterone เป็นต้น ส่งผลให้หลอดเลือดหดตัวทั่วร่างกายมากขึ้น และมีภาวะคั่งน้ำและเกลือได้แสดงดังรูปที่ 1⁴ ทำให้ผู้ป่วยเกิดภาวะความดันโลหิตสูงอย่างรุนแรงหากความรุนแรงของโรคเป็นเวลานาน ทำให้เกิดโรคทางระบบหัวใจและหลอดเลือดตามมาจึงพบว่า ผู้ป่วย RAS จะมีโรคหัวใจและหลอดเลือดแบบรุนแรง และรวดเร็วมากกว่าผู้ป่วยความดันโลหิตสูงที่ไม่ทราบสาเหตุ (essential hypertension) นอกจากนี้มีหลักฐานยืนยันว่า angiotensin II สามารถกระตุ้นการเกิด oxidative stress การหลั่ง cytokines และการเพิ่มขึ้นของ nuclear factor-kB



รูปที่ 1 กลไกการเกิดความดันโลหิตสูงจากภาวะ renal artery stenosis (RAS)

ก่อให้เกิดภาวะต่างๆ เลื่อมสภาพ อักเสบและเกิดพังผืดตามมาได้⁴

ระบาดวิทยาของโรค

1. Atherosclerotic RAS

Atherosclerosis เป็นสาเหตุที่พบได้บ่อยที่สุดโดยเฉพะรายงานในชาวตะวันตก พบได้มากกว่าร้อยละ 84-90 ของ RAS ทั้งหมด⁵อุบัติการณ์ในการศึกษาจากตะวันตกแตกต่างกันไปตามกลุ่มผู้ป่วยที่ศึกษา พยาธิสภาพของ atherosclerotic RAS ส่วนใหญ่เกิดบริเวณ ostium หรือบริเวณหนึ่งในสามของส่วนต้นของหลอดเลือดแดงไต

2. Fibromuscular dysplasia (FMD)

FMD เป็นภาวะ fibroplasia ซึ่งอาจเกิดที่ชั้น medial, peri-medial หรือ intimal ของหลอดเลือดไต โดยอาจเป็นข้างเดียว หรือสองข้างก็ได้ FMD พบบ่อยที่ชั้น medial ของหลอดเลือดไตการวินิจฉัยภาวะ FMD อาศัยการฉีดสารทึบรังสี (renal angiogram) พบลักษณะเฉพาะที่เรียกว่า “string-of-beads” ซึ่งเป็นลักษณะที่เกิดจาก intravascular web ในส่วน distal segment ของหลอดเลือดแดงไต พยาธิสภาพแบบนี้ส่วนใหญ่ไม่ค่อยลุกลามรุนแรงขึ้นและไม่ทำให้เกิดการอุดตันของหลอดเลือดไตแตกต่างจากกลุ่ม atherosclerosis ซึ่งส่วนใหญ่จะลุกลามเร็วและนำไปสู่การอุดตันของหลอดเลือดไต ดังสรุปความแตกต่างของสองโรคในตารางที่ 1 การเกิด intimal dissection ได้บ่อย รอยโรคของ FMD ส่วนใหญ่เป็นบริเวณตรงกลางของหลอดเลือดแดงไต หรือบริเวณที่มี bifurcation ในตำแหน่งที่หลอดเลือดแดงไตกระจายแยกเข้าสู่ไตลักษณะ bead ที่เกิดขึ้นอาจขยายใหญ่ขึ้นจนมีลักษณะเป็น aneurysm ได้

3. สาเหตุอื่นๆ ของ RAS อาจพบ RAS จากสาเหตุอื่นๆ ได้แก่ atheroembolic disease, traumatic arteriovenous fistula, congenital arteriovenous fistula, systemic vasculitis ได้แก่ Takayasu disease, polyarteritis nodosa หรือการกดทับของหลอดเลือดแดงไตจากมะเร็งระยะกระจาย

อาการทางคลินิกของ RAS

ภาวะความดันโลหิตสูงเป็นอาการทางคลินิกของ RAS ที่พบบ่อยและควรได้รับการวินิจฉัยแยกโรคจากภาวะ essential hypertension แพทย์ควรสงสัย และวินิจฉัยแยกโรค RAS ในผู้ป่วยดังต่อไปนี้

- 1) ผู้ป่วยเกิดโรคความดันโลหิตสูงที่มีอายุน้อยกว่า 30 ปีหรืออายุมากกว่า 50 ปี
- 2) ผู้ป่วยความดันโลหิตสูงที่มีระยะเวลาการเป็นโรคน้อยกว่า 2 ปี
- 3) ผู้ป่วยความดันโลหิตสูงที่มีระดับความดันโลหิตสูงขึ้นมากและควบคุมยากโดยไม่ทราบสาเหตุ
- 4) ผู้ป่วยความดันโลหิตสูงที่มีการทำงานของไตลดลงอย่างรวดเร็วโดยไม่ทราบสาเหตุ
- 5) ผู้ป่วยความดันโลหิตสูงที่มีภาวะ flash pulmonary edema
- 6) ผู้ป่วยความดันโลหิตสูงที่มีภาวะโปแตสเซียมในเลือดต่ำโดยไม่ทราบสาเหตุ
- 7) ผู้ป่วยความดันโลหิตสูงที่มี hypertensive retinopathy ขั้นรุนแรง (grade 3 หรือ 4)
- 8) ผู้ป่วยความดันโลหิตสูงที่ตรวจพบ abdominal bruit
- 9) ผู้ป่วยความดันโลหิตสูงที่มีการทำงานของไตเลวลงหลังได้รับการรักษาด้วยยากลุ่ม angiotensin converting

ตารางที่ 1 ลักษณะความแตกต่างระหว่าง atherosclerotic RAS และ fibromuscular dysplasia ในผู้ป่วย RAS

	Fibromuscular dysplasia	Atherosclerotic stenosis
Clinical characteristics :		
Gender	Adults: female/male = 10/1 Children: female/male = 1/1	Adults: female/male = 1/3
Age at onset of hypertension	< 40 years	> 40 years
Generalized atherosclerosis	Absent	Often present
Serum creatinine	Often normal	Often elevated
Localization in renal artery	Middle or distal third	Proximal third
Aspect of stenosis	“string of beads” : narrowing	Irregular vessel wall
Degree of stenosis	Total occlusion extremely rare	Occlusion frequent

enzyme inhibitor (ACEI) หรือ angiotensin receptor blocker (ARB)

การทำงานของไตลดลงอย่างรวดเร็วและดำเนินต่อไปในผู้ป่วย RAS ทำให้แพทย์และผู้ดูแลผู้ป่วยควรรักษาภาวะโรค RAS โดยเฉพาะอย่างยิ่งเมื่อการทำงานของไตลดลงอย่างรวดเร็วหลังการได้รับยา ACEI หรือ ARB เนื่องจากระดับการทำงานของไตในผู้ป่วย RAS ต้องอาศัย RAAS ในการรักษาระดับการทำงานของไต โดย renin และ angiotensin ที่เพิ่มขึ้นจะทำให้ efferent arteriole หดตัว ส่งผลให้ trans-capillary pressure สูงขึ้น ทำให้สามารถรักษาระดับการทำงานของไตไว้ได้เมื่อผู้ป่วยได้รับ ACEI หรือ ARB ซึ่งออกฤทธิ์ขยาย efferent arteriole ทำให้ trans-capillary pressure ลดลง ทำให้การทำงานของไตลดลงอย่างรวดเร็วการตรวจร่างกายอาจพบสิ่งช่วยบ่งชี้ถึง RAS เช่น abdominal bruit พบได้บ่อยถึงร้อยละ 40 ตรวจพบ hypertension retinopathy เบบรุนแรง ตรวจพบภาวะโปแตสเซียมในเลือดต่ำเนื่องจาก angiotensin II ที่เพิ่มขึ้นมีผลทำให้เกิดการขับโปแตสเซียมออกทางปัสสาวะเรียกว่า kaliuresis จากการศึกษาคือ U.S. cooperative study พบประมาณร้อยละ 15 ของผู้ป่วย RAS ทั้ง atherosclerotic RAS และ FMD ที่มีระดับโปแตสเซียมในเลือดน้อยกว่า 3.4 mEq/ลิตร นอกจากนี้ผู้ป่วย RAS บางรายอาจพบโปรตีนในปัสสาวะจนถึง nephrotic range proteinuria จากการเกิดพยาธิสภาพของไตคือ focal segmental glomerulosclerosis (FSGS)

การตรวจเพิ่มเติมเพื่อการวินิจฉัยโรค แบ่งออกเป็น 2 กลุ่ม

1. การตรวจเพิ่มเติมเพื่อบ่งบอกถึงลักษณะทางกายวิภาคการตีตันของหลอดเลือดไต

1) **Duplex Doppler ultrasonography** เป็นการตรวจที่มีข้อดีหลายข้อ^{5,6} ได้แก่

1. ความไวและแม่นยำพอสมควรในการตรวจคัดกรอง RAS ที่มีผลต่อการไหลเวียนของเลือดผ่านหลอดเลือดไต (renal hemodynamic circulation) เพราะเป็นการตรวจทางอ้อมโดยดูจากการไหลเวียนของเลือดที่เปลี่ยนแปลง ไม่ได้ดูปริมาณของรอยตีตันโดยตรง เพราะฉะนั้นถ้ารอยตีตันไม่ได้รุนแรงจนพบการเปลี่ยนแปลงดังกล่าวก็ไม่สามารถตรวจพบได้แต่เครื่องอัลตราซาวด์รุ่นใหม่สามารถใช้การตรวจพิเศษดูทิศทาง

การไหลเวียนของเลือดได้ อาจมองเห็นกายภาพของหลอดเลือดที่ตีตันรุนแรงได้

2. เป็นการตรวจเบื้องต้นที่มีความปลอดภัยสูงไม่ต้องเสี่ยงต่อสารทึบแสง หรือ gadolinium มีใช้ค่อนข้างแพร่หลาย และค่าใช้จ่ายถูก
3. สามารถบอกพยากรณ์โรคในการตอบสนองต่อการรักษาด้วยการทำ revascularization ได้ เช่น ไตมีการฝ่อรุนแรง หรือหรือค่าดัชนี resistive index (RI) สูงมีโอกาสการทำงานไตพื้นน้อยมากซึ่งจะกล่าวต่อไป ข้อดีของ duplex doppler ultrasonography⁵ ได้แก่
 1. ความแม่นยำและความไวขึ้นกับประสบการณ์ของผู้ตรวจในการตรวจหาเส้นเลือด และการเลือกค่าในระนาบต่างๆ มาแปลผลหรือคำนวณค่าดัชนีต่างๆ
 2. การตรวจใช้เวลาสั้น บางรายอาจถึง 2 ชั่วโมง หากให้สมบุรณ์ต้องตรวจแบบ flank approach เพื่อดูหลอดเลือดแดงส่วนปลายหรือแขนง โดยเฉพาะในรายที่สงสัย FMD
 3. ผู้ป่วยอ้วนมากหรือมีลมในลำไส้มากจะลดประสิทธิภาพในการตรวจ

จากข้อมูลทั่วไปพบว่า duplex doppler ultrasonography มีความไวประมาณร้อยละ 63-100 โดยใช้ดูหลอดเลือดไตส่วนต้นโดยตรงและดูค่าดัชนีต่างๆ ที่บ่งชี้ว่ามี RAS⁷⁻⁹ จากการศึกษา meta-analysis ของ duplex doppler ultrasonography พบว่าค่าดัชนีต่างๆ มีความไวในการคัดกรอง RAS เรียงจากมากไปน้อย⁷ ได้แก่

1. **Peak systolic velocity (PSV)** มีความไวในการตรวจร้อยละ 85 และความจำเพาะร้อยละ 92 โดยถ้า PSV ของหลอดเลือดแดงสูงขึ้นจะสงสัย RAS
2. **Acceleration time** มีความไวร้อยละ 80 และความจำเพาะร้อยละ 88 โดยถ้าค่ายาวนานขึ้นจะสงสัย RAS
3. **Renal to aortic ratio (RAR)** คือค่าที่ได้จากการเปรียบเทียบ PSV กับความเร็วของ aortic blood flow มีความไวร้อยละ 78 และความจำเพาะร้อยละ 89

จากการศึกษา Cochrane meta-analysis¹⁰ และการศึกษาแบบติดตามผู้ป่วย ซึ่งได้เปรียบเทียบการตรวจแบบต่างๆ ในผู้ป่วยรายเดียวกัน เพื่อดูความไวของ duplex doppler ultrasonography ในการตรวจหา RAS ที่ตีบอย่างน้อยร้อยละ 50 แล้วตรวจยืนยันด้วย renal angiography พบว่า duplex doppler ultrasonography มี

ความไวประมาณร้อยละ 60-80 ซึ่งมีความไวมากกว่า captopril renal scan แต่ในการตรวจคัดกรองดีกว่า computed tomographic angiography (CTA) หรือ magnetic resonance angiography (MRA) อย่างมีนัยสำคัญ

จากการศึกษาของ Salah D และคณะ พบว่าความไวของ duplex doppler ultrasonography ลดลงชัดเจน ในผู้ป่วย RAS ที่มีการตีบประมาณร้อยละ 50-70¹¹ เนื่องจากการตรวจด้วย duplex doppler ultrasonography เป็นการวัดการเปลี่ยนแปลงของ renal hemodynamic จึงมีผู้ป่วยส่วนหนึ่งที่มีพยาธิสภาพของหลอดเลือดไม่รุนแรง จึงไม่ส่งผลให้เกิดการเปลี่ยนแปลงของ renal hemodynamic

หากเป็นการศึกษาที่ใช้การวินิจฉัย RAS จากการเปลี่ยนแปลงทาง hemodynamic โดยวัด trans-stenotic pressure gradient แล้วพบว่ามีความแตกต่างของความดันของหลอดเลือดส่วนปลายของรอยตีบต่อความดันใน aorta (distal pressure/aortic pressure, Pd/Pa) น้อยกว่า 0.9 ซึ่งมีผลต่อการกระตุ้นการหลั่ง renin การตรวจด้วย duplex doppler ultrasonography วินิจฉัย RAS จากค่า PSV มากกว่า 180 ซม./วินาที และ RAR มากกว่า 3.5 มีความไวสูงถึงร้อยละ 100 และ 80 ตามลำดับและมี negative predictive value สูงมากคือ ร้อยละ 100 และ 89 จึงเป็นการตรวจคัดกรองที่เหมาะสมในกลุ่มผู้ป่วยที่มี RAS และเกิดการเปลี่ยนแปลงทาง renal hemodynamic แต่อย่างไรก็ตามการตรวจด้วย duplex doppler ultrasonography จากค่า PSV มากกว่า 180 ซม./วินาที และ RAR มากกว่า 3.5 มี positive predictive value เพียงร้อยละ 37 และ 63 จำเป็นต้องมีการตรวจยืนยันการวินิจฉัยเพิ่มเติม ดังนั้นความไวของ doppler ultrasonography ขึ้นกับว่า RAS ที่ตรวจหา นั้นมีผลต่อ hemodynamic หรือไม่ ส่วนดัชนีตัวใดจะเหมาะสมที่สุดยังไม่ชัดเจน จึงควรพิจารณาหลายๆ ค่าประกอบกัน

นอกจากนี้ doppler ultrasonography ยังอาจสามารถบอกพยากรณ์โรคโดยดูค่าดัชนี resistive index (RI) ซึ่งคำนวณจาก peak systolic velocity และ end diastolic velocity จากสูตร $[1 - (EDV/PSV)] \times 100$ ซึ่งค่า RI จะสูงขึ้นในรายที่ปัญหาของ intra - renal หรือ small vessels เช่น arteriosclerosis หรือความผิดปกติของ parenchyma เช่น การพังพืดในไตจากการศึกษาของ Radermacher J และคณะ พบว่าผู้ป่วยที่มีค่า RI น้อยกว่า 0.8 จะมีการทำงานไตดีขึ้น และความดันโลหิตลดลงหลัง revascularization เมื่อเทียบกับผู้ป่วยที่มีค่า RI มากกว่า 0.8 ดัง

นั้นการใช้ doppler ultrasonography อาจช่วยบอกพยากรณ์ของโรคได้ด้วย¹²

2) Magnetic resonance angiography (MRA) และ magnetic resonance imaging (MRI) MRA มีความไวร้อยละ 90-100 ในการตรวจพยาธิสภาพบริเวณ ostium หรือหนึ่งในสามของส่วนต้นของหลอดเลือดแดงไต แต่ความไวจะลดลงหากพยาธิสภาพอยู่ส่วนปลายหรือหลอดเลือดแขนง MRA จึงเหมาะกับการตรวจใน ARAS มากกว่า FMD และความไวยังเพิ่มสูงขึ้นหากใช้ gadolinium-enhanced ร่วมด้วย^{10,11} MRA มีความปลอดภัยจากภาวะไตเสื่อมจากสารทึบแสงมากกว่า CTA แต่ในปัจจุบันเริ่มมีรายงานภาวะ gadolinium-related nephrogenic systemic fibrosis (NSF) ในผู้ป่วยไตเสื่อมระดับปานกลางถึงรุนแรงได้¹³ สามารถสรุปข้อมูลคำแนะนำการทำ MRA ในผู้ป่วยการทำงานของไตบกพร่องได้ดังต่อไปนี้

- 1) ถือว่าผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังทุกรายมีความเสี่ยงต่อ NSF หลังได้ gadolinium โดยเฉพาะอย่างยิ่งผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังระยะที่ 3, 4 และ 5 หรือผู้ป่วยที่มีค่าการทำงานของไตต่ำกว่า 30 มล./นาที/1.73 ม²
- 2) หากจำเป็นต้องทำ gadolinium-enhance MRI ในผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังที่มีความเสี่ยง ควรใช้ขนาดและปริมาณ gadolinium จำนวนน้อยที่สุดและควรหลีกเลี่ยง gadoversetamide และ gadopentetate dimeglumine (Magnevist) เนื่องจากภาวะ NSF อาจสัมพันธ์กับปริมาณและชนิดของ gadolinium ที่ผู้ป่วยได้รับ
- 3) ผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังที่มีความเสี่ยงไม่ควรได้รับ gadolinium ซ้ำในช่วง 1 สัปดาห์หลังได้รับ gadolinium ครั้งแรก
- 4) ควรพิจารณาทำการฟอกเลือดด้วยเครื่องไตเทียมแก่ผู้ป่วยโรคไตเรื้อรัง ทันทีหรือภายใน 2 ชั่วโมงหลังได้รับ gadolinium

3) Helical (Spiral) Computed Tomography Angiography (CTA) การวินิจฉัย RAS โดยพบว่าการตรวจพบ RAS ที่มีการตีบตันมากกว่าร้อยละ 50 มีความไวเท่ากับร้อยละ 88-99 และความจำเพาะเท่ากับร้อยละ 93-98¹⁴ แต่มีข้อจำกัดของ CTA คือ

1. ความเสี่ยงของการฉีดสารทึบแสงในผู้ป่วยโรคไตเรื้อรัง (contrast - induced nephropathy) ทำให้ไม่เหมาะสมในผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังระดับปานกลางขึ้นไป
2. การวินิจฉัยในผู้ป่วยที่มีหลอดเลือดจากการสะสมของ

แคลเซียมปริมาณมาก

3. แพ้สารไอโอดีน

4) Renal arteriography ในยุคเริ่มต้นของการตรวจสืบค้น RAS ใช้ renal arteriography ซึ่งปัจจุบันยังใช้เป็น gold standard ในการวินิจฉัยเนื่องจากความชัดเจนในการดู RAS ได้ทั้งในหลอดเลือดแดงหลักและหลอดเลือดแดงแขนง ทำให้สามารถเห็นพยาธิสภาพบริเวณหลอดเลือดแดงไตส่วนปลายได้ดี กรณีเป็น atherosclerotic RAS พบการตีบบริเวณส่วนต้นของหลอดเลือดไต และมี post-stenosis dilation แสดงในรูปที่ 2 ส่วน FMD RAS พบการตีบบริเวณหลอดเลือดไตส่วนปลาย และมีลักษณะเป็น bead like appearance แสดงในรูปที่ 3 นอกจากนี้ยังมีข้อดีของการตรวจด้วยวิธี renal arteriography ได้แก่

1. การตรวจเพิ่มเติมว่าการตีบที่ตรวจพบมีผลต่อการเปลี่ยนแปลง renal hemodynamic ได้หลายวิธี เช่น การวัด transtenotic pressure gradient โดยเปรียบเทียบความดัน post-stenosis กับความดันใน aorta¹⁵
2. แพทย์สามารถให้การรักษาด้วย percutaneous transluminal renal angioplasty (PTRA) ได้

2. การตรวจเพิ่มเติมเพื่อป้องกันหรือการตีบตันอย่างมีนัยสำคัญ จาก functional study เพื่อการวินิจฉัยภาวะความดันโลหิตสูงจาก RAS และ ischemic nephropathy ได้แก่ captopril renography และการวัด renal vein renin activity

1) Captopril renogram^{16,17} เป็นการตรวจถึง functional test เพื่อดูการเปลี่ยนแปลงของเลือดไหลผ่านไต และการทำงานของไตก่อนและหลังได้รับ ACEI เป็นการทดสอบว่าการทำงานของไตข้างนั้นเป็น renin-angiotensin dependent หรือไม่ โดยใช้ radio isotope เป็นดัชนีในการวัดเลือดไหลผ่านไต และการทำงานของไตโดย renogram curve มี 3 ระยะคือ

1. **Vascular phase** เกิดในช่วงนาทีแรกเป็นช่วงที่มี rapid upstroke เกิดจากการไหลของ isotope เข้าสู่ไตอย่างรวดเร็ว
2. **Tubular phase** ปังบอกถึง effective renal plasma flow
3. **Excretory phase** สัมพันธ์กับอัตราของปัสสาวะ ค่า transit time เป็นเวลาตั้งแต่ปรากฏ tracer ครั้งแรกถึง peak ของ activity ซึ่งใช้เวลาปกติประมาณ 3-5 นาที ในผู้ป่วย RAS จะมีลักษณะ flattening ของทั้ง 3 ระยะและมี transit time



รูปที่ 2 การตรวจ renal angiogram พบภาวะหลอดเลือดไตตีบจาก atherosclerotic renal artery stenosis



รูปที่ 3 ภาวะหลอดเลือดไตตีบ fibromuscular dysplasia renal artery stenosis

นานกว่าปกติโดย captopril renogram มีความไวสำหรับ RAS ประมาณร้อยละ 60 และมีความจำเพาะประมาณร้อยละ 80-90 จึงเหมาะสำหรับใช้ในการคัดกรองผู้ป่วย RAS ข้อจำกัดอีกประการหนึ่งสำหรับ captopril renogram คือผู้ป่วยที่มีค่าระดับครีเอตินินในเลือดมากกว่า 2 มก./ดล. จะทำให้ความไว และความจำเพาะของการตรวจลดลงข้อดีของ captopril renogram คือเป็นการตรวจแบบ

functional test ซึ่งสามารถใช้ทำนายผลการรักษาด้วย ACEI และ intervention ด้วย angioplasty ได้

2) Captopril stimulated plasma rennin activity (PRA)

เป็นการทดสอบที่มีความไวที่สุดสำหรับการวินิจฉัย RAS การตรวจนี้อาศัยหลักการที่ว่าหลังจากที่ได้ captopril ผู้ป่วย RAS จะมี renin secretion เพิ่มขึ้น พบว่าการตรวจนี้มีความไวและความจำเพาะสูงถึงร้อยละ 95 นอกจากนี้การลดลงของความดันโลหิตที่เกิดขึ้นหลังได้รับ captopril เป็นข้อบ่งชี้ว่าจะได้ผลดีจากการรักษาด้วยการเพิ่มเลือดมาเลี้ยงไตหรือไม่ การตรวจ physiologic test นี้เป็นการตรวจ PRA ใน renal vein ของไตแต่ละข้าง ค่า PRA ที่แตกต่างกันระหว่างไตแต่ละข้างมากกว่า 1.5 เท่า บ่งชี้ว่าไตข้างที่มี PRA สูงมีการตีบตันของหลอดเลือดไต

การรักษา RAS

1. **Fibromuscular dysplasia** ผู้ป่วย FMD ที่มีอาการจากความดันโลหิตสูง แนะนำให้รักษาด้วย revascularization เนื่องจาก FMD ส่วนใหญ่พบในผู้ที่มีอายุน้อย จะต้องเผชิญกับภาวะความดันโลหิตสูงเป็นเวลานานมาก โดยในปัจจุบัน percutaneous transluminal angioplasty (PTRA) เป็นการรักษาหลักสำหรับพยาธิสภาพที่หลอดเลือดส่วนต้น และสามารถลดความดันโลหิตและจำนวนยาลดความดันโลหิตที่รับประทานลงได้ แม้โอกาสหายจากภาวะความดันโลหิตสูงจะไม่มาก จากการศึกษาผู้ป่วย FMD 69 ราย พบว่าผลการรักษาสามารถขยายขนาดของหลอดเลือดได้มากกว่าร้อยละ 90 และขนาดของหลอดเลือดยังขยายอยู่ถึงร้อยละ 86 หลังจากติดตามได้ประมาณ 6 ปี¹⁸ ทำให้ใน FMD ไม่จำเป็นต้องใส่ขดลวด (stent) เพราะอัตราการตีบซ้ำค่อนข้างน้อยและในผู้ป่วยที่มี aneurysm ใหญ่กว่า 2 ซม. เป็นข้อบ่งชี้ของการผ่าตัด¹⁹

2. **Atherosclerotic RAS** จากการศึกษาพบว่า atherosclerotic RAS ส่วนใหญ่จะมีการดำเนินรุนแรง และมีพยากรณ์โรคไม่ดี ดังนั้นการรักษา atherosclerotic RAS ที่ได้ผลดีคือ การป้องกันการเกิดหลอดเลือดอุดตันด้วยการควบคุมปัจจัยเสี่ยงต่อการเกิด และปัจจัยที่ทำให้หลอดเลือดอุดตันได้แก่ การควบคุมอาหาร การงดสูบบุหรี่ การออกกำลังกาย ร่วมกับการใช้ยาต่างๆทั้งในแง่ป้องกันการหลอดเลือดอุดตันโดยสามารถสรุปการรักษาใน atherosclerotic RAS ดังนี้

1) การควบคุมปัจจัยเสี่ยงต่อการเกิดหลอดเลือดอุดตัน ประกอบด้วย

1. การควบคุมความดันโลหิตควรควบคุมระดับความ

ดันโลหิตให้ต่ำกว่าหรือเท่ากับ 125/75 ถึง 130/80 มม.ปรอท ขึ้นกับปัจจัยเสี่ยงอื่นๆ ที่พบร่วมเลือกให้ยา ACE-I/ARB ใน atherosclerotic RAS เนื่องจาก angiotensin II เป็นปัจจัยสำคัญต่อการเกิดความดันโลหิตสูง และการเกิดหลอดเลือดอุดตัน Hackam และคณะรายงานว่า ARB มีประโยชน์สามารถเพิ่มอัตราการรอดชีวิตลดอัตราการเกิดโรคหัวใจและหลอดเลือด ลดอัตราการบำบัดทดแทนทางไต แต่อย่างไรก็ตามพบว่ามีกรณีไตวายเฉียบพลันมากขึ้น²⁰ ดังนั้นการใช้ ACE-I/ARB ในผู้ป่วย RAS อาจต้องระวังภาวะไตวายเฉียบพลันภายหลังได้รับยา ซึ่งพบได้ในรายที่มีพยาธิสภาพหลอดเลือดไตตีบตันแบบรุนแรงทั้ง 2 ข้างหรือเทียบเท่า ดังนั้นจึงจัด bilateral RAS เป็นข้อห้ามหรือข้อควรระวังของการให้ยา ACEI/ARB นอกจากนี้ยังต้องระวังภาวะไตวายเฉียบพลันหลังให้ยา ACEI/ARB ในกลุ่มผู้ป่วย severe nephrosclerosis ขณะเกิดภาวะหัวใจวายกำเริบ ภาวะขาดสารน้ำในร่างกาย หรือได้รับยาขับปัสสาวะมากเกินไป ดังนั้นหากเริ่มให้ยากกลุ่มนี้ในผู้ป่วยสงสัย RAS ต้องติดตามระดับของครีเอตินินในเลือด และไปทดสอบไตในเลือดอย่างใกล้ชิด²¹

2. การควบคุมระดับน้ำตาลในผู้ป่วยเบาหวานให้ hemoglobin (Hb) A1c ควรน้อยกว่าร้อยละ 6.5-7

3. การควบคุมระดับไขมันในเลือดให้ low density lipoprotein (LDL) น้อยกว่า 70-100 มก./ดล.

4. งดการสูบบุหรี่

5. ยาต้านเกล็ดเลือด สำหรับผู้ป่วยกลุ่มเสี่ยงต่อหลอดเลือดตีบตัน เช่น ผู้ป่วยเบาหวานที่มีภาวะแทรกซ้อน หรือ ผู้ป่วยที่มีหลอดเลือดอุดตันแล้ว

2) การทำ revascularization ใน atherosclerotic RAS มี 2 วิธีหลัก คือ

1. การผ่าตัดหลอดเลือด (surgical revascularization) ในปัจจุบันมีบทบาทน้อยลงมาก เนื่องจากการพัฒนาของ PTRA และ stent ซึ่ง invasive น้อยกว่า แม้กระทั่งพยาธิสภาพบริเวณ ostium ทำให้การผ่าตัดเหลือเฉพาะพยาธิสภาพที่ไม่สามารถหรือไม่เหมาะสมต่อการรักษาด้วย PTRA เช่น ตำแหน่งส่วนปลายหรือเส้นเลือดแขนงจนเส้นเลือดมีขนาดเล็ก หลอดเลือดอุดตันจนไม่สามารถผ่านบอลูนได้ หรือจำเป็นต้องรับการผ่าตัดหลอดเลือดแดงใหญ่ aorta ด้วย

2. Percutaneous transluminal renal angioplasty (PTRA) with /without stenting พยาธิสภาพของ atherosclerotic RAS ส่วนใหญ่มีตำแหน่งที่ ostium และส่วนใหญ่มักมี calcified

plaques ต่อเนื่องมาจาก aorta ทำให้มีโอกาสเกิดการตีบซ้ำหลังทำ balloon angioplasty ดังนั้นการใส่ stent ช่วยลดการตีบซ้ำและเพิ่มความสำเร็จทางเทคนิคสูงถึงร้อยละ 98 เทียบกับร้อยละ 46 - 77 ในกลุ่มที่ไม่ได้ใส่ stent^{22,23} และถ้าดูในตำแหน่ง ostium พบว่า stent เพิ่มความสำเร็จอย่างชัดเจนขึ้นร้อยละ 75 เทียบกับร้อยละ 29 ในกลุ่มที่ไม่ได้ใส่ stent นอกจากนี้ stent ยังช่วยลดอัตราการตีบซ้ำที่ 6 เดือนเหลือร้อยละ 14 เทียบกับร้อยละ 26-48 ในกลุ่มที่ไม่ได้ใส่ stent²² ในปัจจุบัน stent จัดเป็นการรักษามาตรฐานใน atherosclerotic RAS ส่วน drug-eluting stent (DES) เริ่มมีการศึกษาขนาดเล็กพบว่า DES มี in-stent restenosis ต่ำกว่า bare metal stent อย่างไม่มีนัยสำคัญ ดังนั้นประโยชน์ของ DES ยังไม่ชัดเจนในปัจจุบัน

ภาวะแทรกซ้อนจากการทำ angioplasty

1. ภัยอันตรายต่อหลอดเลือด เช่น การฉีกขาดของหลอดเลือดและการเกิดลิ่มเลือดอุดตันพบได้ประมาณร้อยละ 3-6.8 ขึ้นกับความชำนาญของผู้ตรวจ²⁴ จากการศึกษา ASTRAL พบภาวะแทรกซ้อนรุนแรง ได้แก่ เส้นเลือดแดงแตกเกรว้ อุดตัน ไตวายเฉียบพลันรุนแรง หรือภาวะเลือดออก จนต้องรับไว้ในหอผู้ป่วยหนักเป็นต้น ร้อยละ 6.8 ขณะร้อยละ 20 มีภาวะแทรกซ้อนแบบไม่รุนแรง²⁴
2. ภาวะไตวายจากสารทึบแสง
3. ภาวะ ischemia/reperfusion injury ของไต ซึ่งขาดเลือดอยู่นานเมื่อได้รับออกซิเจนหลัง revascularization อาจมี radical oxygen species ซึ่งอาจเป็นอันตรายต่อเซลล์ได้
4. Atheroembolic disease หรือ cholesterol emboli คือ ที่เกิดจากการแตกปริของ atherosclerotic plaques ซึ่งส่วนใหญ่จะเป็น cholesterol particles ภาวะนี้เป็นภาวะที่ได้รับการสนใจมาก เนื่องจากปลายทางของการไหลเลือดเป็น arterioles ของไตทั้งหมด ถ้าเกิดมากพอสามารถทำให้การทำงานของไตแย่ลงอย่างมากและโอกาสฟื้นตัวค่อนข้างไม่ดีนัก

การศึกษาแบบทดลองสุ่มระหว่าง angioplasty กับการรักษาด้วยยาใน atherosclerotic RAS

จากการศึกษาแบบทดลองสุ่มขนาดใหญ่ 2 การศึกษาคือ STAR²⁵ และ ASTRAL Trial²⁴ ที่ศึกษาผู้ป่วย atherosclerotic RAS โดยเปรียบเทียบระหว่าง angioplasty with stenting กับการใช้ยาซึ่งประกอบไปด้วย ยาต้านเกล็ดเลือด ยาลดไขมัน และยา

ลดความดันโลหิตสูง โดยมีการใช้ยา ACEI / ARB จำนวนพอสมควรทั้งกลุ่มศึกษาและกลุ่ม

การศึกษา STAR²⁵ ศึกษาในผู้ป่วย atherosclerotic RAS ซึ่งตีบร้อยละ 50 ขึ้นไป โดย 64 รายถูกสุ่มให้ได้รับการใส่ stent และ 76 รายรักษาด้วยยา พบว่าไม่มีความแตกต่างของการลดลงของการทำงานของไตมากกว่าร้อยละ 20 จากก่อนเริ่มการรักษา รวมทั้งอัตราการเจ็บป่วยและเสียชีวิตจากโรคหัวใจและหลอดเลือด แต่การศึกษานี้ก็ยังมีจำนวนผู้ป่วยน้อย นอกจากนี้มีผู้ป่วยในกลุ่ม revascularization ถึง 18 ราย ไม่ได้รับการ angioplasty หรือไม่ได้รับการใส่ stent หรือผู้ป่วยที่หลอดเลือดตีบไม่ถึงร้อยละ 50 อยู่ด้วย ทำให้มีอคติในการสุ่มและการวิเคราะห์ค่อนข้างสูง

การศึกษา ASTRAL²⁴ เป็นการศึกษาขนาดใหญ่ในผู้ป่วย atherosclerotic RAS รุนแรงร้อยละ 50 ขึ้นไปเช่นเดียวกับการศึกษาก่อนหน้านี้ และเป็นการศึกษาที่ติดตามยาวนานที่สุด โดยติดตามผู้ป่วยนานสูงสุดประมาณ 5 ปี มีจำนวนผู้เข้าร่วมถึง 806 ราย (กลุ่มละ 403 ราย) ซึ่งมากกว่าการศึกษาก่อนหน้านี้เกือบ 6 เท่า ค่าเฉลี่ยระดับครีเอตินินในเลือดประมาณ 2.0 มก./ดล. ติดตามผลนานอย่างน้อย 1 ปีขึ้นไป พบว่าไม่มีความแตกต่างของอัตราการลดลงของการทำงานของไต อัตราการเสียชีวิตการลดลงของความดันโลหิต และจำนวนยาลดความดันโลหิตระหว่างการรักษา

ประสิทธิภาพของการรักษาด้วยยา

จากการศึกษา STAR²⁵ และ ASTRAL²⁴ ได้เห็นว่าทั้ง 2 กลุ่มต้องได้รับยาที่ได้ประโยชน์ในการชะลอการอุดตันของหลอดเลือด การเสื่อมของไต และป้องกันการเกิดโรคทางระบบหัวใจและหลอดเลือด คือ ผู้ป่วยส่วนใหญ่ได้รับยาด้านเกร็ดเลือด และยาลดไขมันในกลุ่ม statin มากกว่าร้อยละ 80 ของผู้ป่วย นอกจากนี้ยังพยายามควบคุมความดันโลหิตให้เหมาะสม และมีการใช้ยา ACEI หรือ ARB ร่วมกันประมาณร้อยละ 40-50 ทั้งสองกลุ่ม ซึ่งจากผลการศึกษาจากกล่าวได้ว่า การใส่ stent ไม่มีประโยชน์เพิ่มขึ้นกว่าการรักษาด้วยยาดังกล่าวอย่างเต็มที่ จากข้อมูลของ ASTRAL ซึ่งพยายามใช้ยาอย่างเต็มที่ในผู้ป่วยทุกราย พบอัตราการเสียชีวิตประมาณร้อยละ 8 ต่อปี

การศึกษาที่กำลังดำเนินอยู่

Cardiovascular Outcomes in Renal Atherosclerotic Lesions Trial (CORAL trial)²⁶

เป็นการศึกษาทดลองสุ่มขนาดใหญ่ที่สุด โดยศึกษาผู้ป่วย 1,080

รายในสหรัฐอเมริกา ใช้เวลา 7 ปีโดยมีหลักเกณฑ์ในการเลือกผู้ป่วยที่มีหลอดเลือดแดงที่ตีบมากกว่าร้อยละ 60 โดยต้องมีนัยสำคัญต่อ renal hemodynamic โดยวัด transtenotic pressure gradient (TPG) มากกว่า 20 มม.ปรอทหรือตีบมากกว่าร้อยละ 80 ขึ้นไปโดยในกลุ่ม stenting ให้ใช้ distal emboliprotection device เพื่อลดความเสี่ยงของ atheroembolism และให้ใช้ยา ARB, statin เป็นยาขนานแรกในผู้ป่วยทั้งสองกลุ่มทุกราย โดยไม่คัดผู้ป่วยที่มีระดับครีอะตินินในเลือดมากกว่า 3 มก./ดล. เข้าการศึกษา เป้าหมายของการศึกษาคือ ผลของการรักษาต่อการเกิดโรคหัวใจและหลอดเลือด และการทำงานของไต

ข้อบ่งชี้ในการทำ angioplasty with stenting

จากข้อมูลการศึกษาที่ผ่านมาให้ข้อสรุปว่า "ผู้ป่วย atherosclerotic RAS ไม่จำเป็นต้องได้รับ angioplasty/stenting ในทุกราย" โดยเฉพาะไม่ควรรักษาในผู้ป่วยที่อาการคงที่ เช่นความดันโลหิตคุมได้ดีแล้ว หรือการทำงานไตคงที่ หรือไม่มีอาการ และผู้ป่วยที่ RAS ยังไม่มีผลต่อ renal hemodynamic แต่ควรเลือกเฉพาะผู้ป่วย atherosclerotic RAS ที่มีผลต่อ renal hemodynamic บางกลุ่ม เพื่อทำ revascularization สำหรับการรักษาใน FMD ส่วนใหญ่ FMD พบในอายุน้อย จึงมีแนวโน้มจะทำ PTRR ในผู้ป่วยที่มีอาการ เช่น ความดันโลหิตสูงที่ไม่ได้เพราะมีโอกาสจะเกิดภาวะแทรกซ้อนระยะยาวจากความดันโลหิตสูง โดยส่วนใหญ่พบการตีบซ้ำของหลอดเลือดไตค่อนข้างน้อยจึงมักไม่จำเป็นต้องใส่ stent

ข้อบ่งชี้ที่อาจพิจารณาเพื่อให้การรักษาด้วย Stenting

1. ความดันโลหิตสูงต่อการให้ยาลดความดันหลายชนิด (เช่น 3-5 ชนิด) โดยหนึ่งในนั้นมียาขับปัสสาวะรวมด้วย
2. Recurrent flash pulmonary edema
3. การทำงานของไตลดลงหลังจากการให้ยา ACEI/ARB
4. การทำงานของไตลดลงอย่างรวดเร็วก่อนรับการรักษา
5. ความดันโลหิตที่เริ่มเกิดขึ้นในผู้สูงอายุหรือมีความรุนแรงมากขึ้นในรายที่เคยควบคุมได้ดีมากอยู่เดิม

สรุป

RAS โดยเฉพาะ atherosclerotic RAS เป็นภาวะที่พบได้บ่อยในผู้ป่วยที่มีปัจจัยเสี่ยง หรือโรคหลอดเลือดแดงบริเวณอื่นๆ อยู่แล้ว ควรส่งตรวจหา RAS ในรายที่มีอาการสงสัย ในรายที่ตรวจพบ

atherosclerotic RAS จากข้อมูลการศึกษาในปัจจุบันมีแนวโน้มว่า angioplasty with stent อาจไม่มีผลการรักษาเหนือกว่าการรักษาแบบ conservative ดังนั้นเราควรพิจารณา revascularization ในผู้ป่วยเฉพาะรายที่มีข้อบ่งชี้ชัดเจน และมีหลักฐานว่าไต่ยังสามารถฟื้นฟูได้เท่านั้น ขณะที่กำลังรอผลการรักษาที่เลือกผู้ป่วยเฉพาะที่มี atherosclerotic RAS ที่มีผลต่อ renal hemodynamic หรือรุนแรงมาก การรักษากายให้ยาเต็มที เช่น ACEI/ARB เพื่อควบคุมความดันโลหิต น่าจะได้ประโยชน์ใน atherosclerotic RAS แต่ต้องใช้ด้วยความระมัดระวัง

เอกสารอ้างอิง

1. Rocha-Singh KJ, Eisenhauer AC, Textor SC, et al. Atherosclerotic Peripheral Vascular Disease Symposium II: intervention for renal artery disease. *Circulation* 2008;118:2873-8.
2. Slovut DP, Olin JW. Fibromuscular dysplasia. *N Engl J Med* 2004;350:1862-71.
3. Cervenka L, Horacek V, Vaneckova I, et al. Essential role of AT1A receptor in the development of 2K1C hypertension. *Hypertension* 2002;40:735-41.
4. Textor SC. Atherosclerotic renal artery stenosis: overtreated but underrated? *J Am Soc Nephrol* 2008;19:656-9.
5. Textor SC. Current approaches to renovascular hypertension. *Med Clin North Am* 2009;93:717-32, Table of Contents.
6. Hartman RP, Kawashima A. Radiologic evaluation of suspected renovascular hypertension. *Am Fam Physician* 2009;80:273-9.
7. Williams GJ, Macaskill P, Chan SF, et al. Comparative accuracy of renal duplex sonographic parameters in the diagnosis of renal artery stenosis: paired and unpaired analysis. *AJR Am J Roentgenol* 2007;188:798-811.
8. Chain S, Luciarci H, Feldman G, et al. Diagnostic role of new Doppler index in assessment of renal artery stenosis. *Cardiovasc Ultrasound* 2006;4:4.
9. Drieghe B, Madaric J, Sarno G, et al. Assessment of renal artery stenosis: side-by-side comparison of angiography and duplex ultrasound with pressure gradient measurements. *Eur Heart J* 2008;29:517-24.
10. Vasbinder GB, Nelemans PJ, Kessels AG, et al. Diagnostic tests for renal artery stenosis in patients suspected of having renovascular hypertension: a meta-analysis. *Ann Intern Med* 2001;135:401-11.
11. Qanadli SD, Soulez G, Therasse E, et al. Detection of renal artery stenosis: prospective comparison of captopril-enhanced Doppler sonography, captopril-enhanced scintigraphy, and MR angiography. *AJR Am J Roentgenol* 2001;177:1123-9.

12. Radermacher J, Chavan A, Bleck J, et al. Use of Doppler ultrasonography to predict the outcome of therapy for renal-artery stenosis. *N Engl J Med* 2001;344:410-7.
13. Prince MR, Zhang HL, Roditi GH, et al. Risk factors for NSF: a literature review. *J Magn Reson Imaging* 2009;30:1298-308.
14. Olbricht CJ, Paul K, Prokop M, et al. Minimally invasive diagnosis of renal artery stenosis by spiral computed tomography angiography. *Kidney Int* 1995;48:1332-7.
15. De Bruyne B, Manoharan G, Pijls NH, et al. Assessment of renal artery stenosis severity by pressure gradient measurements. *J Am Coll Cardiol* 2006;48:1851-5.
16. Frederickson ED, Wilcox CS, Buccini M, et al. A prospective evaluation of a simplified captopril test for the detection of renovascular hypertension. *Arch Intern Med* 1990;150:569-72.
17. Postma CT, van der Steen PH, Hoefnagels WH, et al. The captopril test in the detection of renovascular disease in hypertensive patients. *Arch Intern Med* 1990;150:625-8.
18. Alhadad A, Mattiasson I, Ivancev K, et al. Revascularisation of renal artery stenosis caused by fibromuscular dysplasia: effects on blood pressure during 7-year follow-up are influenced by duration of hypertension and branch artery stenosis. *J Hum Hypertens* 2005;19:761-7.
19. Hirsch AT, Haskal ZJ, Hertzner NR, et al. ACC/AHA 2005 guidelines for the management of patients with peripheral arterial disease (lower extremity, renal, mesenteric, and abdominal aortic): executive summary 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; Trans Atlantic Inter-Society Consensus; and Vascular Disease Foundation. *J Am Coll Cardiol* 2006;47:1239-312.
20. Hackam DG, Duong-Hua ML, Mamdani M, et al. Angiotensin inhibition in renovascular disease: a population-based cohort study. *Am Heart J* 2008;156:549-55.
21. Hackam DG, Spence JD, Garg AX, et al. Role of renin-angiotensin system blockade in atherosclerotic renal artery stenosis and renovascular hypertension. *Hypertension* 2007;50:998-1003.
22. Beutler JJ, Van Ampting JM, Van De Ven PJ, et al. Long-term effects of arterial stenting on kidney function for patients with ostial atherosclerotic renal artery stenosis and renal insufficiency. *J Am Soc Nephrol* 2001;12:1475-81.
23. van de Ven PJ, Kaatee R, Beutler JJ, et al. Arterial stenting and balloon angioplasty in ostial atherosclerotic renovascular disease: a randomised trial. *Lancet* 1999;353:282-6.
24. Wheatley K, Ives N, Gray R, et al. Revascularization versus medical therapy for renal-artery stenosis. *N Engl J Med* 2009;361:1953-62.
25. Bax L, Woittiez AJ, Kouwenberg HJ, et al. Stent placement in patients with atherosclerotic renal artery stenosis and impaired renal function: a randomized trial. *Ann Intern Med* 2009;150:840-8, W150-1.
26. Cooper CJ, Murphy TP, Matsumoto A, et al. Stent revascularization for the prevention of cardiovascular and renal events among patients with renal artery stenosis and systolic hypertension: rationale and design of the CORAL trial. *Am Heart J* 2006;152:59-66.

