פרק 15
יתר לחץ דם בשל מחלה בעורקי הכליות - Renovascular Hypertension

ד"ר חפצי גרין

ד"ר ולדי רפופורט

ד"ר סוהיר אסדי

מבוא

היצרות של עורקי הכליה, (RAS) Renal artery stenosis מהווה סיבה חשובה ליתר לחץ דם (יל"ד) שניוני הנקרא (RVH) Renovascular hypertension.

באוכלוסייה הכללית, RAS נמצא ב- 2-5% ממטופלים הסובלים מיתר ל"ד, אך שיעור התופעה בקרב מטופלים המופנים עם חשד ליתר ל"ד שניוני או עמיד יכול להגיע עד 30%.

ההיצרות יכולה להיות חד צדדית או דו צדדית. בגיל המבוגר (מעל 50 שנים) הסיבה העיקרית לכך היא טרשת עורקים (Atherosclerosis) אשר בשכיחות גבוהה מתרחשת יחד עם מחלת כלי דם פריפרית או כלילית. התהליך מתקדם ממחלה אסימפתומטית ועד ליל"ד רנווסקולרי ואיסכמיה כלייתית. לעומת זאת בגיל צעיר, הסיבה השכיחה ביותר הינה Fibromuscular dysplasia (להלן FMD). בין הסיבות הנוספות בשכיחות נמוכה: דיסקציה של עורק כלייתי (למשל כתוצאה מטראומה), וסקוליטיס (כגון Takayasu's), קרינה וחסימה כתוצאה מתומכן או שתל באאורטה. טבלה 1 מראה את ההבדלים העיקריים בהתייצגות קלינית ותגובה לטיפול בין RAS מטרשת עורקים לבין FMD.

הפתופיזיולוגיה של RVH מערבת מספר מנגנונים. העיקרי שביניהם הוא תת זילוח לכליה עם היצרות קריטית אשר מגביר הפרשת רנין והפעלת ציר הרנין-אנגיוטנסין-אלדוסטרון שבתורו משפעל מסלולים מרובים, לרבות מערכת סימפתטית, אנדותילין, וזוקונסטריקציה, אגירת נתרן, דלקת ועוד.

טבלה מס' 1

היצרות של עורקי הכליה: טרשת עורקים לעומת FMD		
	טרשת עורקים	FMD
גיל בעת הופעת המחלה	מעל 50	35-45*
מגדר	נפוץ יותר בגברים**	נפוץ יותר בנשים*
שכיחות	גבוהה	נמוכה
מיקום בכלי הדם	מוצא עורק, בד"כ היצרות בודדת	פריפרי, בד"כ מספר היצרויות*
התקדמות לאי ספיקת כליות סופנית	שכיחה	נדירה
התערבות פולשנית יעילה (כשיש הוריה)	אנגיופלסטיקה עם תומכן	אנגיופלסטיקה ללא תומכן
ריפוי מלא של יל"ד אחרי התערבות	לא סביר	עד 74% אחרי שנה

* קיים תת סוג נדיר יותר של FMD שהוא מוקדי עם היצרות בודדת - והוא לרב מתגלה לפני גיל 30 ומופיע בפיזור כמעט שווה בין המגדרים

** אבל קיים גם בקרב נשים בשכיחות לא מבוטלת

מתי לחשוד ביתר לחץ דם רנווסקולרי?

- במטופלים עם יתר ל"ד
  - יל"ד עמיד
  - התפתחות חדשה של יתר ל"ד מעל גיל 55 או מתחת לגיל 30, או החמרה פתאומית של יתר ל"ד
  - יתר ל"ד דרגה 3, בייחוד בנוכחות גורמי סיכון קרדיווסקולריים אחרים או מחלה אתרוסקלרוטית בעורקים אחרים (במטופלים עם מחלת עורקי כליה אתרוסקלרוטית- ARVD), אוושה בטנית
  - התפתחות יל"ד בגיל צעיר. יצוין, בצעירים עם RVH ו- RAS קריטי וחשד ל-FMD, יש להתקדם להדמיה של כל עורקי הגוף (מדובר במחלה סיסטמית).
  - פגיעה באברי מטרה כגון שבץ מוחי
- במטופלים עם מחלת כליות כרונית
  - ירידה פרוגרסיבית בגודל הכליות בהדמיה בשתיהן או הבדל מעל 1.5 ס"מ בגודל הכליות (חשד להיצרות בכליה הקטנה יותר)
  - הידרדרות מהירה ולא מוסברת של תפקוד כלייתי, בהינתן שתן לכללית ומשקע שתן תקין ופרוטאינוריה מזערית
  - הידרדרות של מעל 30% ב- eGFR אחרי התחלת טיפול במעכב RAS
- במטופלים עם אי ספיקת לב
  - אשפוזים חוזרים עם החמרה באי ספיקת לב במטופל עם HFpEF
  - אירועים של Flash pulmonary edema

הנקודות הנ"ל מסוכמות גם בהמשך בטבלה מס' 2.

טבלה מס' 2:

אוכלוסייה/ מצב קליני	קריטריונים לחשד ליתר לחץ דם רנווסקולרי (RVH)
מטופלים עם יתר ל"ד	• יל"ד עמיד • התפתחות חדשה של יתר ל"ד מעל גיל 55 או מתחת לגיל 30, או החמרה פתאומית של יתר ל"ד • יתר ל"ד דרגה 3, בייחוד בנוכחות גורמי סיכון קרדיווסקולריים אחרים או מחלה אתרוסקלרוטית בעורקים אחרים (במטופלים עם מחלת עורקי כליה אתרוסקלרוטית- ARVD), אוושה בטנית • התפתחות יל"ד בגיל צעיר. יצוין, בצעירים עם RVH, ו- RAS קריטי וחשד ל-FMD, יש להתקדם להדמיה של כל עורקי הגוף (מדובר במחלה סיסטמית). • פגיעה באברי מטרה כגון שבץ מוחי
מטופלים עם מחלת כליות כרונית	• ירידה פרוגרסיבית בגודל הכליות בהדמיה בשתיהן או הבדל מעל 1.5 ס"מ בגודל הכליות (חשד להיצרות בכליה הקטנה יותר) • הידרדרות מהירה ולא מוסברת של תפקוד כלייתי, בהינתן שתן לכללית ומשקע שתן תקין ופרוטאינוריה מזערית • הידרדרות של מעל 30% ב- eGFR אחרי התחלת טיפול במעכב RAS
מטופלים עם אי-ספיקת לב	• אשפוזים חוזרים עם החמרה באי-ספיקת לב במטופל עם HFpEF • אירועים של Flash pulmonary edema

אבחנה של יתר לחץ דם רנווסקולרי:

RAS יכול להופיע כחד צדדי, דו צדדי או חד צדדי בכליה בודדת ועשוי להתבטא אחת או יותר מההסתמנויות המפורטות מעלה. השאלה שנשאלת, האם קיים צורך לברר כל מטופל שעולה אצלו חשד ל- RAS? מכיוון שניתן לאזן מטופלים עם RVH ע"י טיפול תרופתי שמרני, מומלץ לבצע בירור מלא במקרים של כשלון טיפולי או אם יש הוריה לפעולה פולשנית כגון אנגיופלסטיקה percutaneous transluminal renal angioplasty (PTRA). במטופלים צעירים עם FMD הסיכון מ PTRA נמוך וההצלחה בפתיחת העורק תמנע צורך בנטילת תרופות לאורך שנים. לכן ההתלבטות הקשה היא במטופלים מבוגרים עם אתרוסקלרוזיס.

בדיקות ההדמיה הזמינות לאבחון RAS וחומרתו הן:

- US דופלר (דופלקס) משמש כבדיקת סקר בהיותו זול ובלתי פולשני. הוא מספק מידע לגבי מהירות הזרימה (PSV - peak systolic velocity ו renal-aortic ratio (RAR)), תבנית הזרימה, והתנגודת לזרימה תוך כלייתית Resistive Index - RI.

קריטריונים לאבחנה ב- US דופלר:

- PSV מעל 200 ס"מ/שניה הוא בעל רגישות וספציפיות מעל 90% להיצרות מעל 50% בעורק הכליה.
- RAR מעל 3.5 הוא בעל רגישות מעל 90% להיצרות מעל 60% בעורק הכליה
- RI מאד נמוך (מתחת ל- 0.43-0.54) בכליה אחת מהווה רמז להיצרות קשה בעורק של כליה זו, אבל עם פרפוזיה שמורה לפרנכימה של הכליה (וכך סיכוי טוב יותר להצלחה של רווסקולריזציה).
- תבנית זרימה בצורת Parvus et Tardus בענפים של עורק הכליה הראשי (העורקים הסגמנטליים וה- interlobar) מופיעה דיסטלית להיצרות.
- RI מעל 0.8 מצביע על תנגודת גבוהה לזרימה בענפים התוך כלייתיים ומהווה רמז לפגיעה בפרנכימה הכלייתית. RI גבוה אינו מהווה סימן ל- Renal Artery Stenosis.

ה- US דופלקס מאוד תלוי במיומנות המבצע ומוגבלת במטופלים עם השמנת יתר.

- CT Angiography - בדיקה אמינה לאבחנת RAS. בעלת רגישות של 90-96% וספציפיות של 90-92% לאבחון RAS משמעותי.
- MR Angiography - רגישות של 94-97% וספציפיות של 85-93% לאבחון של RAS משמעותי.
- Angiography - עדיין מהווה gold standard לאבחנה והערכה של RAS. בנוסף - אנגיוגרפיה מאפשרת מדידה של מפל לחצים על מנת לקבוע את החומרה של ההיצרות מבחינה המודינמית ואת היתכנות ההתערבות.
  - היצרות מעל 70% המוכחת באנגיוגרפיה נחשבת חמורה ומשמעותית.
  - היצרות בין 50-70% נחשבת בעלת חומרה בינונית ומומלץ להעריך את חומרתה מבחינה המודינמית ע"י מדידה של מפל הלחצים באזור ההיצרות. מפל סיסטולי של 20 ממ"כ ומעלה או מפל ל"ד ממוצע (MAP) של 10 ממ"כ ומעלה מצביעים על היצרות בעלת משמעות המודינמית חמורה המצדיקה התערבות.

החיסרון באנגיוגרפיה הוא שמדובר בפעולה פולשנית.

גישה טיפולית:

שני קווי הטיפול העיקריים ב- RVH כתוצאה מהיצרות עורק/י הכליה הם טיפול תרופתי או אנגיופלסטיקה עם או בלי השמת תומכן.

בכל המטופלים עם RVH על רקע טרשת עורקים יש להקפיד על איזון אופטימלי של ל"ד, דיסליפידמיה, סוכרת והפסקת עישון.

הקו הראשון המועדף לטיפול ביתר ל"ד במטופלים עם RVH הוא מעכבי ACE או ARB היות והם פועלים ישירות על המנגנון המוביל להתפתחות יתר ל"ד. יש לעקוב אחר התפקוד הכלייתי ורמות האשלגן במטופלים הנוטלים תכשירים אלה שבוע עד שבועיים לאחר התחלת הטיפול או הגדלת המינון. רוב המטופלים יזדקקו לתכשירים נוספים מקבוצות אחרות על מנת לטייב את איזון לחץ הדם. ערך ל"ד המטרה במטופלים עם RVH הוא בדומה למטופלים עם מחלה טרשתית פעילה של פחות מ- 130/80 במידה ונסבל.

באשר לשאלת רה-וסקולריזציה במקרים של RVH משנית לטרשת עורקים, הנושא נבחן ב- 8 מחקרי RCT בהם נערכה השוואה בין מתן טיפול תרופתי אופטימלי אל מול שילוב של טיפול תרופתי +PTRA. הגדולים והמוכרים מבניהם הם מחקרי ה- ASTRAL שכלל 806 נבדקים וה- CORAL שכלל 947 נבדקים (כ- 80% מתוכם עם היצרות חד-צדדית). תוצאות מחקרים אלו, כמו גם של מטה-אנליזה אשר כללה את כל מחקרי ה- RCT הנוספים, לא הדגימו תועלת בביצוע רה-וסקולריזציה בנוסף לטיפול תרופתי, בהפחתת תוצאים קרדיווסקולריים, כלייתיים, איזון ערכי ל"ד או מספר התרופות הנדרשות לאיזון ל"ד. על מחקרים אלה נמתחה ביקורת במהלך השנים, היות ולא נכללו בהם מטופלים בסיכון גבוה (כגון מטופלים עם Flash pulmonary edema, ל"ד עמיד אמיתי או התדרדרות מהירה בתפקוד הכלייתי) או שנכללו בהם מטופלים עם היצרות לא חמורה. במקביל, מחקרים תצפיתיים שכללו אוכלוסיות מטופלים עם היצרות חמורה על רקע טרשת ופרופיל סיכון גבוה הדגימו תועלת ברה-וסקולריזציה באוכלוסייה זו בהפחתת ההתדרדרות הכלייתית, תמותה ואירועים קרדיווסקולריים.

הקונצנזוס כיום הוא שאין לרה-וסקולריזציה יתרון על-פני טיפול תרופתי ברוב המטופלים עם RAS בחומרה של פחות מ- 70%, יתר ל"ד בחומרה קלה-בינונית שנשלט ע"י טיפול תרופתי או כאלה שיש להם עדות לנזק כלייתי פרנכימטי משמעותי (אשר אצלם התועלת פחותה מהסיכון הפוטנציאלי מהפעולה).

ההנחיה היא כי יש לשקול להציע רה-וסקולריזציה עם הנחת תומכן בנוסף לטיפול תרופתי במטופלים עם היצרות חמורה של מעל 70%, שניתן להוכיח ש- RVH הוא האטיולוגיה אצלם ליתר ל"ד עמיד (אמיתי) או מטופלים בסיכון קליני גבוה כגון, מטופלים שפיתחו Flash pulmonary edema. אוכלוסייה נוספת שניתן לשקול אצלה רה-וסקולריזציה, הם מטופלים שמאובחנים עם יתר ל"ד פרק זמן קצר (פחות משנה) לפני שנעשתה אבחנת RVH.

במטופלים צעירים עם RVH על רקע FMD שיש להם היצרות בעלת משמעות המודינמית בעורק כליה ניתן לשקול טיפול רה-וסקולריזציה, כאשר ההמלצה היא PTRA ללא הנחת תומכן.

גורמים המנבאים הצלחה של צנתור עורק הכליה הינם: גודל כליה מעל 8 ס"מ, RI מתחת ל- 0.8, עובי פרנכימה מעל 0.5 ס"מ והיצרות מעל 70%.

לאחר רה-וסקולריזציה, מומלץ המשך מעקב קליני והדמייתי להערכת תגובה או הישנות של ההיצרות. תדירות המעקב תהיה מותאמת למטופל בהתחשב בהסתמנות הקלינית, מחלות רקע, גורמי סיכון, תפקוד כלייתי וגודל הכליה/יות.

סיכום המלצות:

על סמך הידע הקיים כיום, הגישה המומלצת לטיפול ב- RVH היא:

1. איזון ערכי ל"ד אינטנסיבי, עם ערכי מטרה מתחת ל- 130/80 בדומה למטופלים עם טרשת עורקים מוכחת. מומלץ שהקו הראשון לטיפול תרופתי יכלול תכשיר מקבוצת מעכבי ACE או ARB וזאת תוך מעקב אחרי ערכי קריאטינין ואשלגן.
2. איזון גורמי סיכון קרדיווסקולריים נוספים: איזון דיסליפידמיה בדומה למטופלים עם טרשת עורקים מוכחת, איזון גליקמי במטופלים סוכרתיים, הפסקת עישון ושקילת צורך בטיפול אנטיאגרגנטי.
3. יש מקום לשקול ביצוע רה-וסקולריזציה במטופלים עם היצרות חמורה של עורק הכליה על רקע טרשתי שנמצאים בסיכון גבוה, או שיש להם יתר ל"ד עמיד אמיתי .
4. במטופלים ש- RVH אצלם נגרם כתוצאה מ- FMD והיצרות חמורה של עורק הכליה, מומלץ לשקול ביצוע רה-וסקולריזציה.

*הטיפול ב- Renovascular hypertension		
המלצה	חוזק ההמלצה	רמת העדויות
יש מקום לשקול רה-וסקולריזציה ללא השמת תומכן במטופלים עם יתר ל"ד והיצרות בעלת משמעות המודינמית בעורק הכליה כתוצאה מ-FMD	2a	C
יש מקום לשקול רה-וסקולריזציה והשמת סטנט במטופלים עם היצרות בעלת משמעות המודינמית של עורק הכליה על רקע טרשתי (היצרות 70-99% או 50-69% ועדות להרחבה פוסט-סטנוטית ו/או עדות למפל לחץ משמעותי) שיש להם בנוסף: • אירועים חוזרים של אי-ספיקת לב, תעוקה לא יציבה או flash pulmonary edema • יתר לחץ-דם עמיד אמיתי • היצרות דו-צדדית או חד-צדדית בכליה בודדת	2b	C
אין להמליץ על רה-וסקולריזציה במטופלים ללא עדות להיצרות בעלת משמעות המודינמית	3	A

* הנחיות איגוד קרדיולוגי אירופאי 2024

ביבליוגרפיה:

1. Rimmer JM, Gennari FJ. Atherosclerotic renovascular disease and progressive renal failure. Ann Intern Med. 1993;118:712-719.
2. Anderson GH Jr, Blakeman N, Streeten DH. The effect of age on prevalence of secondary forms of hypertension in 4429 consecutively referred patients. J Hypertens. 1994;12(5):609-615.
3. Kausz AT, et al. Atherosclerotic renovascular disease in United States patients aged 67 years or older: risk factors, revascularization, and prognosis. Kidney Int. 2005;68(1):293-301.
4. Elliott WJ. Renovascular hypertension: an update. J Clin Hypertens (Greenwich). 2008;10(7):522-533.
5. ASTRAL Investigators, Wheatley K, Ives N, Gray R, et al. Revascularization versus medical therapy for renal-artery stenosis. N Engl J Med. 2009;361(20):1953.
6. Davies MG, Saad WE, Bismuth J, et al. Renal parenchymal preservation after percutaneous renal angioplasty and stenting. J Vasc Surg. 2010;51:1222-1229.
7. Kane GC, Xu N, Mistrik E, et al. Renal artery revascularization improves heart failure control in patients with atherosclerotic renal artery stenosis. Nephrol Dial Transplant. 2010;25:813-820.
8. Messerli FH, Bangalore S, Makani H, et al. Flash pulmonary oedema and bilateral renal artery stenosis: the Pickering syndrome. Eur Heart J. 2011;32:2231-2235.
9. Cooper CJ, Murphy TP, Cutlip DE, et al. Stenting and medical therapy for atherosclerotic renal-artery stenosis. N Engl J Med. 2014;370(1):13. Epub 2013 Nov 18.
10. Jenks S, Yeoh SE, Conway BR. Balloon angioplasty, with and without stenting, versus medical therapy for hypertensive patients with renal artery stenosis. Cochrane Database Syst Rev. 2014.
11. Ritchie J, Green D, Alderson HV, et al. Risks for mortality and renal replacement therapy in atherosclerotic renovascular disease compared with other causes of chronic kidney disease. Nephrology (Carlton). 2015;20(10):688-696.
12. Klein AJ, Jaff MR, Gray BH, et al. SCAI appropriate use criteria for peripheral arterial interventions: an update. Catheter Cardiovasc Interv. 2017;90:E90-E110.
13. Gornik HL, Persu A, Adlam D, et al. First International Consensus on the diagnosis and management of fibromuscular dysplasia. Vasc Med. 2019;24(2):164-189.
14. Mishima E, Suzuki T, Ito S. Selection of patients for angioplasty for treatment of atherosclerotic renovascular disease: predicting responsive patients. Am J Hypertens. 2020;33(5):391-401.
15. Takahashi W, Morita T, Tanaka K, et al. Determinant role of renal artery stenting in recovery from acute worsening of atherosclerotic renal failure. J Cardiol Cases. 2021;24:49-51.
16. Hicks CW, Clark TWI, Cooper CJ, et al. Atherosclerotic renovascular disease: a KDIGO (Kidney Disease: Improving Global Outcomes) controversies conference. Am J Kidney Dis. 2022;79:289-301.
17. Mancia G, Kreutz R, Brunström M, et al. 2023 ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. J Hypertens. 2023;41(12):1874-2071.
18. ESC Guidelines for the management of elevated blood pressure and hypertension. Eur Heart J. 2024;45(38):3912-4018.