

Renální denervace pro léčbu arteriální hypertenze – nezodpovězené otázky

Jitka Seidlerová^{1,3}, Jiří Koza^{2,3}, Ivo Bernat^{2,3}, Richard Rokyta^{2,3}, Vratislav Pechman^{2,3}, Jan Filipovský^{1,3}

¹ Centrum pro výzkum a léčbu arteriální hypertenze, II. interní klinika LF UK v Plzni a FN Plzeň, přednosta prof. MUDr. Jan Filipovský, CSc.

² Kardiologické oddělení FN Plzeň, přednosta prof. MUDr. Richard Rokyta, Ph.D.

³ Komplexní kardiovaskulární centrum FN Plzeň

Souhrn

Kontrola hypertenze zůstává i přes rozsáhlé armamentarium antihypertenziv nedostatečná, a proto jsou možnosti nefarmakologické léčby (především rezistentní hypertenze) vítané. V posledních letech byla velká pozornost věnována především denervaci renálního sympatiku. Tato práce shrnuje doposud publikované práce a klinické studie týkající se tohoto tématu, zabývá se také dosud nezodpovězenými otázkami a krátce jsou shrnuty vlastní zkušenosti autorů.

Klíčová slova: renální denervace – rezistentní hypertenze – sympatický nervový systém

Renal denervation for treatment of arterial hypertension – the unanswered questions

Summary

Despite the extensive armamentarium of antihypertensive medication available, the control of hypertension remains poor. Therefore any possibilities of non-pharmacological treatment of resistant hypertension are welcome. Recently, close attention was paid to renal denervation. Present work summarizes the scientific reports and clinical trials related to this topic published so far and addresses the unanswered questions. Moreover, it also contains brief summary of authors' own experience with the method.

Key words: renal denervation – resistant hypertension – sympathetic nervous system

Úvod

Denervace renálního sympatiku jako alternativní léčba rezistentní hypertenze je v odborné společnosti velmi sledovaným tématem. Zdá se být velmi atraktivní možností léčby hypertenze, neboť jak víme, cílových hodnot krevního tlaku (TK) dosahuje v České republice pouze 30 % pacientů [1]. Prevalence rezistentní hypertenze, tedy stavu, kdy cílových hodnot TK nedosáhneme ani při léčbě ≥ 3 antihypertenzivy v optimální dávce (z nichž jedno musí být diuretikum), se odhaduje zhruba na 10 % [2,3].

Principem renální denervace je omezení vlivu sympatického nervového systému na ledviny. Aktivace renálního sympatiku hraje klíčovou roli v regulaci funkce ledvin, objemové homeostázy a kontroly TK. Nemocní s esenciální hypertenzí produkují v ledvinách více noradrenalinu než normotoničtí [4]. Během renální denervace se pomocí energie aplikované na stěnu ledvinné tepny ničí sympatická nervová vlákna lokalizovaná v adventicii. Důsledkem je snížení sekrece noradrenalinu,

reninu a zvýšený renální průtok (data měřená 1 měsíc po ablaci u jediného pacienta) a také snížení svalové sympatické nervové aktivity 1 a 12 měsíců po výkonu měřené pomocí mikroneurografie [5]. Snížení aktivity sympatiku bylo provázeno snížením TK a redukcí hmotnosti levé komory srdeční 1 rok po výkonu [5].

Jaká data máme v současnosti pro použití této metody v indikaci léčby arteriální hypertenze?

Studie SYMPPLICITY

V roce 2009 byly publikovány výsledky nerandomizované studie SYMPPLICITY HTN-1 [6], jejímž cílem bylo dokázat účinnost a bezpečnost katetrizační denervace renálního sympatiku. Vstupním kritériem byl systolický TK > 160 mm Hg měřený v ordinaci navzdory užívání minimálně 3 antihypertenziv. U 45 nemocných, kterým byl výkon proveden, došlo po 12 měsících k poklesu klinického TK o 27/17 mm Hg.

V následujícím roce byly publikovány výsledky již randomizované, nicméně nezaslepené klinické studie SYMPPLICITY HTN-2 [7]. Vstupní kritéria byla podobná jako v předchozí studii. Ze 190 vyšetřených nemocných bylo 106 (56 %) rozděleno do skupiny podstupující renální denervaci ($n = 52$) a kontrolní skupiny ponechané na původní léčbě ($n = 54$). Celkem bylo hodnoceno 100 nemocných (6 nemocných bylo vyloučeno z důvodu předčasného ukončení souhlasu se studií anebo nedostavení se ke kontrole). Po 6 měsících došlo ve skupině renální denervace k poklesu TK ze 178/96 mm Hg o 32/12 mm Hg ($P = 0,0001$), zatímco v kontrolní skupině (farmakologická léčba) se hodnoty TK významně nezměnily ($P \geq 0,77$). Pokles systolického TK o > 10 mm Hg byl zaznamenán u 84 % nemocných z léčené a 35 % z kontrolní skupiny, požadované hodnoty systolického tlaku ≤ 140 mm Hg dosáhlo 39 % nemocných léčených renální denervací a 6 % z kontrolní skupiny. Údaje po 12 měsících od výkonu jsou dostupné u 47 nemocných [8]. Ve srovnání s výsledky po 6 měsících (147/84 mm Hg) byly hodnoty TK po roce lehce vyšší (151/87 mm Hg), tento rozdíl však nedosáhl statistické významnosti ($P = 0,16$). Po 1 roce byla u 28 % nemocných snížena antihypertenzní léčba, zatímco u 19 % nemocných byla antihypertenzní medikace naopak navýšena. Nebyly zjištěny změny ledvinných funkcí ($n = 45$) [8]. U 35 nemocných z původní kontrolní skupiny byla po 6 měsících provedena renální denervace. Hodnoty TK na počátku, po 6 a 12 měsících celkového sledování (tedy 6 měsíců po provedení renální denervace) u této skupiny jsou následující: 183/99, 190/100 a 166/92 mm Hg. V této cross-over skupině byl výkon u 1 pacienta komplikován akutní disekcí ledvinné tepny a 1 nemocný měl po výkonu epizodu hypotenze s nutností podávání intravenózních tekutin a redukcí antihypertenzní léčby [8].

V roce 2011 byly publikovány výsledky ze SYMPPLICITY HTN-1 registru [9], do kterého bylo zařazeno 153 pacientů včetně 45 nemocných ze studie SYMPPLICITY HTN-1. Byl prokázán trvalý pokles krevního tlaku po 2 letech od provedení výkonu (pokles TK o 32/14 mm Hg) [9]. U žádného nemocného nedošlo ke zdvojnásobení hodnoty sérového kreatininu, progresi renální insuficience do 4. stadia nebo nutnosti dialýzy [9]. Ze všech 153 nemocných proběhl u 149 výkon bez komplikací, akutní komplikace postihly 4 nemocné, ve 3 případech se jednalo o vznik pseudoaneuryzmatu v tříslu a v jednom případě došlo při zavádění katétru k disekci ledvinné tepny.

Na konferenci Evropské kardiologické společnosti v září roku 2013 byla prezentována data ze Global SYMPPLICITY registru (analyzováno 1 158 nemocných, plánováno zařadit $> 5 000$ nemocných). Primárním cílem tohoto registru je potvrdit bezpečnost renální denervace. Frekvence komplikací spojených s výkonem byla velmi nízká: v 0,09 % případů se jednalo o periprocedurální disekci ledvinné tepny, v 0,09 % o nutnost

reintervence za 6 měsíců. Byla potvrzena redukce klinického ($-19/-8$ mm Hg; $n = 313$) a 24hodinového TK ($-10/-5$ mm Hg; $n = 132$) po 6 měsících.

Kromě systému Symplicity lze použít multielektrodový systém, jakým je např. systém EnligHTN™ [10], mezi jehož výhody patří omezení manipulace katétre v ledvinné tepně. V roce 2013 byly publikovány výsledky nerandomizované studie EnligHTN I provedené u 46 nemocných [10]. Po 6 měsících došlo k podobnému poklesu klinického TK ($-26/-10$ mm Hg) jako u systému Symplicity [6,7], 24hodinový TK poklesl o 10/6 mm Hg [10].

Limitace studií Symplicity HTN-1 a HTN-2

Obě původní práce [6,7] trvaly pouhých 6 měsíců, u studie SYMPPLICITY HTN-2 máme k dispozici také roční follow-up u 47 (96 %) pacientů [8]. Pro hodnocení dlouhodobé účinnosti a bezpečnosti je alarmující vysoký úbytek nemocných během sledování ze SYMPPLICITY HTN-1 registru [9]. Plánovaných kontrol, při kterých se TK měřil v ambulanci, se v 1., 3., 6., 12., 18. a 24. měsíci po renální denervaci zúčastnilo 90 %, 88 %, 56 %, 42 %, 23 % a 12 % nemocných. Podobné údaje týkající se možného poklesu ledvinných funkcí po 2 letech od výkonu máme k dispozici pouze od 10 (6 %) pacientů. U těchto 10 pacientů došlo k poklesu eGFR o 16,0 ml/min/1,73 m² [9]. Obě práce [6,7] zahrnovaly nemocné s tzv. rezistentní hypertenzí, nicméně hodnoty krevního tlaku byly založeny pouze na měření TK získaném ve zdravotnickém zařízení. Vstupně nebyl vyloučen syndrom bílého pláště pomocí 24hodinové monitorace TK tak, jak je uvedeno v evropských i českých doporučeních pro diagnostiku a léčbu hypertenze [2,11]. Data z rozsáhlé španělské kohorty ($n = 8 295$) totiž ukazují, že 37,5 % nemocných s rezistentní hypertenzí podle měření v ambulanci má hodnoty TK během 24hodinové monitorace v normě [3].

V obou studiích nebyl stanoven jednotný program na vyloučení sekundární příčiny arteriální hypertenze a navíc screening sekundární hypertenze nebyl povinný. Nelze tedy posoudit příčiny těžké hypertenze u zařazených nemocných. Podobně nelze vyloučit pseudorezistenci z důvodu špatné adherence k farmakologické léčbě [12]. Z údajů hypertenzního centra v Hradci Králové plyne, že asi 60 % nemocných s údajnou rezistentní hypertenzí splňuje kritéria pro non-adherenci, a z těchto neadherentních pacientů asi 50 % neužívá dokonce žádné léky (stanoveno pomocí vyšetření koncentrace léků nebo jejich metabolitů v séru) [12]. U nemocných zařazených do obou studií lze předpokládat vysoké riziko non-adherence k léčbě. Ve studii SYMPPLICITY HTN-2 [7] bylo 34 % diabetiků, 52 % nemocných s dyslipidemií a 13 % nemocných s ischemickou chorobou srdeční. Řada těchto nemocných tedy kromě 4–5 antihypertenziv užívala také perorální anti-diabetika, protidestičkovou a hypolipidemickou léčbu. Platí, že čím více „tablet“ má nemocný užívat, tím větší je riziko non-adherence k léčbě [13].

Další limitací je skutečnost, že někteří z jedinců zahrzených do těchto studií neměli nastavenou optimální antihypertenzní léčbu. V době vstupu do studie 10 % a 5 % nemocných ze studie SYMPPLICITY HTN-2 [7] a SYMPPLICITY HTN-1 registru [9] neužívalo diuretika a pouhých 17 % a 22 % pacientů užívalo blokátory mineralokortikoidních receptorů, tedy léků doporučených k léčbě rezistentní hypertenze [11]. Je známo, že u většiny nemocných lze úpravou léčby dosáhnout cílových tlaků [14].

Efektivita renální denervace na snížení TK byla monitorována pouze pomocí TK měřeného ve zdravotnickém zařízení. Existují pouze limitované údaje o efektu renální denervace na snížení 24hodinového krevního tlaku, který je lépe reprodukovatelný, je zatížený menší chybou a vykazuje přesnější predikci kardiovaskulárního rizika [15]. Ve studii SYMPPLICITY HTN-1 [6] pouze 12 nemocných (27 %) pocházejících ze 3 australských center mělo 24hodinovou monitoraci TK na počátku studie a po > 30 dnech po denervaci. 24hodinový systolický tlak se snížil o 11 mm Hg u 9 responderů k léčbě definovaných podle TK měřeného v ordinaci a zvýšil se o 10 mm Hg u 3 non-responderů. Změny TK měřeného v ordinaci u těchto nemocných byly -27 a +3 mm Hg. Ve studii SYMPPLICITY HTN-2 [7] dosáhl pokles 24hodinového TK u 20 léčených nemocných 11/7 mm Hg, zatímco v kontrolní skupině (n = 25) se průměrné hodnoty TK nezměnily (-3/-1 mm Hg). V této randomizované studii byli všichni nemocní také vybaveni tlakoměrem pro domácí měření TK. Po 6 měsících došlo k poklesu doma měřeného TK o 20/12 mm Hg ve skupině léčených renální denervací (n = 32), zatímco v kontrolní skupině (n = 40) došlo k vzestupu hodnot domácího TK o 2/0 mm Hg.

V červnu roku 2013 byla na kongresu Evropské hypertenzní společnosti prezentována data prof. Persu z Belgie založená na údajích z registru nemocných po renální denervaci pocházejících z několika zemí, včetně České republiky. U těchto nemocných byl průměrný vstupní systolický tlak měřený v ordinaci 175 mm Hg a průměrný 24hodinový systolický tlak byl 157 mm Hg. Po 6 měsících od výkonu došlo k poklesu TK v ordinaci o 17,6 mm Hg a o pouhých 5,9 mm Hg 24hodinového TK (P < 0,03 pro obě hodnoty). V klinických studiích obvykle bývá pokles TK měřeného v ordinaci doprovázený zhruba 60–70% poklesem TK během 24hodinové monitorace [16]. V tomto registru nemocných po renální denervaci s provedenou 24hodinovou monitorací TK odpovídalo snížení TK během 24hodinové monitorace pouze 33% snížení tlaku měřeného v ordinaci. Potvrzení o klinickém významu tohoto nálezu zatím chybí.

Co se týče dlouhodobé bezpečnosti metody, jsou zapotřebí podrobnější data týkající se vlivu renální denervace na ledvinné funkce, změny průsvitu a morfologie renálních tepen [6–9]. V obou studiích byly pro vyšetření možné postprocedurální stenózy renálních tepen použity různé techniky, od duplexní sonografie přes CT angiografii až po využití magnetické rezonance, které

zdaleka nejsou zaměnitelné. Ve studii používající optickou koherentní tomografii [17] byl popsán vyšší výskyt drobných akutních lézí charakteru edému cévní stěny, vazospazmu, zúžení lumina ledvinné tepny, přítomnosti trombu, arteriální disekce a porušení endotelu a intimy po renální denervaci, které však nebyly detekovány pomocí angiografie [17]. Tato práce je v souladu s animální studií [18]: těsně po výkonu bylo pozorováno poškození endotelu a vznik trombů. Je tedy možné, že nemocným podstupujícím renální denervaci by měla být podávána profylaktická protidestičková léčba.

Navíc se zdá, že minimálně u malé skupiny nemocných může dojít v delším období po výkonu k poměrně významnému poklesu glomerulární filtrace [9]. Další otázníky přinesla studie na zvířatech [19]. Šest měsíců po provedení renální denervace u prasat (průměrně bylo aplikováno 4,6 ablací na 1 renální tepnu) byla zjištěna 10–25% fibrotizace medie a adventicie ledvinných tepen s mírným narušením zevní elastické laminy [19]. Nebyly zjištěny zánětlivé a trombotické změny a nedošlo ke změně průsvitu tepny (vyšetřeno pomocí angiografie). Zda má tento histologický nález ze zvířecí studie nějaký klinický význam u lidí, je nutno teprve ověřit.

Další prací vyvolávající otázníky týkající se účinnosti této metody byla zpráva o minimálním ovlivnění sympatické nervové aktivity po renální denervaci u série 12 nepreselektovaných nemocných, u kterých také nedošlo k poklesu TK (TK před výkonem 157/85 mm Hg, TK po výkonu 157/85 mm Hg) [20]. Tato práce je v rozporu s původní zprávou popisující významné snížení sympatické nervové aktivity po renální denervaci [5].

Zkušenosti z Fakultní nemocnice Plzeň

Program renálních denervací v Komplexním kardiovaskulárním centru FN Plzeň byl zahájen v prosinci roku 2012. Výkon byl dosud proveden u 7 pacientů. Vzhledem k relativně přísným doporučením vyplývajícím z odborného stanoviska České kardiologické a České hypertenzní společnosti [21] k výběru vhodných nemocných, jsme spíše měli problém najít vhodné kandidáty k tomuto výkonu. Naše zkušenosti z Centra pro léčbu a výzkum arteriální hypertenze odpovídají jiným centrům [14]. Tedy po adekvátní úpravě léčby jsme schopni dosáhnout u velké skupiny nemocných cílových hodnot TK. Po vyřazení části nemocných se sekundární etiologií představují nekompliantní nemocní většinu nemocných s tzv. rezistentní hypertenzí. Součástí výběru nemocných je v našem centru vždy provedení CT angiografie renálních tepen k posouzení anatomických parametrů. Výkony provádí intervenční kardiolog.

Používáme radiofrekvenční energii (RFE) z generátoru Symplicity™ a pomocí stejnojmenných katétrů Symplicity (Medtronic®) aplikujeme postupně do obou renálních tepen RFE do 4–8 bodů vytvářejících spirálovitou trajektorii. Působením RFE dojde k přerušení aferentních drah sympatiku probíhajících v adventicii tepny. Maximum těchto pletení se nachází v kraniální části odstupu tepny, proto má aplikace RFE v tomto

místě největší účinnost. Vedlejším produktem této aplikace je tepelná energie, kterou pacient vnímá bolestivě. Proto je během výkonu podávána analgosedace (midazolam, morfin, propofol), po které pacienti výkon velmi dobře a bezbolestně snášejí. Vstup do femorální tepny po výkonu uzavíráme systémem Angioseal VIP (SJM®). Dosud jsme nezaznamenali žádnou periprocedurální a postprocedurální komplikaci. Obr. zobrazuje renální tepnu před výkonem, v době aplikace energie a těsně po výkonu.

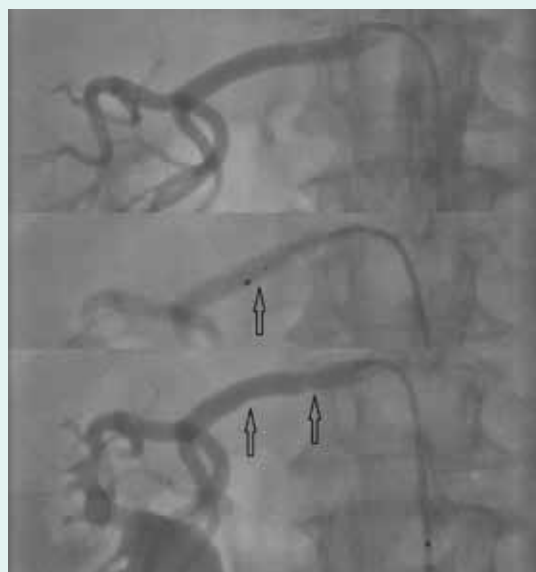
Po 6 měsících po výkonu u našich nemocných nedošlo k poklesu ledvinných funkcí a pomocí kontrolní CT angiografie provedené 6 měsíců po výkonu nebyla zjištěna stenóza ledvinných tepen. Pokles TK měřeného v ordinaci minimálně o 10 mm Hg jsme zaznamenali u 3 z 5 nemocných s minimálně půlročním odstupem od výkonu. U 2 nemocných byla po 6 měsících redukována antihypertenzní léčba.

Nezodpovězené otázky

Stále neznáme odpovědi na řadu důležitých otázek týkajících se renální denervace [22].

- Jaký je dlouhodobý vliv renální denervace na snížení krevního tlaku, včetně TK měřeného pomocí 24hodinové monitorace a domácího měření TK?
- Která skupina nemocných z této procedury profituje nejvíce?
- Je tato metoda dlouhodobě bezpečná?

Obr. Provedení renální denervace



Horní panel zobrazuje tepnu před výkonem, střední panel stav během výkonu při aplikaci energie do místa označeného šipkou a dolní panel zobrazuje stav na konci procedury: zde jsou patrné „jizvičky“ po aplikacích, opět označeny šipkami.

- Jsou všechny typy katétrů (energie radiofrekvenční vs ultrazvuk, aplikace energie současně v jednom bodě vs ve více bodech atd) srovnatelné?
- Vede provedení renální denervace ke snížení kardiovaskulární morbidity a mortality?
- Přináší tato metoda snížení nákladů na zdravotní péči?

Tyto otázky by měly pomoci zodpovědět postupně vznikající registry nemocných po renální denervaci (Global SYMPPLICITY Registry, GREAT, RDN-POL a další) a především v současné době realizované randomizované studie jako např. studie SYMPPLICITY HTN-3 [23], která probíhá zhruba v 90 centrech v USA. Zamýšlí se nábor celkem 530 nemocných léčených minimálně 3 antihypertenzivy v maximální tolerované dávce se systolickým tlakem měřeným v ordinaci ≥ 160 mm Hg a průměrným 24hodinovým TK ≥ 135 mm Hg. Její trvání je plánováno na 6 měsíců, následované celkem 3letým sledováním. Jak pacienti, tak zdravotníci určení pro měření TK, nebudou vědět, zda byla u daného nemocného renální denervace provedena či nikoli. Součástí studie bude také domácí měření TK a kontrola užívání léčby. Během doby trvání studie by měla být pokud možno ponechána původní antihypertenzní léčba. Primárním cílem je pokles TK měřeného v ambulanci a sledování komplikací. Sekundárním cílem je již vliv na hodnoty 24hodinového TK [23]. Z dalších probíhajících randomizovaných studií využívajících systém Symplicity jmenujme PRAGUE-15, DENER-HTN, ReSET, DEPART; studie MIRT bude využívat systém THERMOCOOL. Současně běží další studie zabývající se možnostmi rozšíření indikace renální denervace pro léčbu lehké arteriální hypertenze (SYMPPLICITY HTN-4), srdečního selhání a renální insuficience (SYMPPLICITY-HF) atd.

Závěr

Po zhodnocení v současné době dostupných dat lze jen souhlasit s odborným stanoviskem České kardiologické společnosti a České společnosti pro hypertenzi vydaným v roce 2012 [21], že renální denervace je stále ve fázi klinického výzkumu, její provedení a indikace patří do rukou odborníků a že každý nemocný podstupující tuto proceduru by měl být s jejími riziky řádně seznámen. V podobném duchu se nese i kritické stanovisko Evropské hypertenzní a kardiologické společnosti z roku 2013 [2], které zmiňuje především potřebu dobře navržených dlouhodobých studií porovnávajících bezpečnost a dlouhotrvající účinnost renální denervace oproti nejlepší možné farmakologické léčbě. Zkušenosti z našeho komplexního kardiiovaskulárního centra zatím ukazují, že u indikovaných nemocných jde o bezpečnou léčebnou metodu.

Podpořeno MZ ČR – RVO (Fakultní nemocnice Plzeň – FNPI, 00669806).

Literatura

1. Cífková R, Bruthans J, Adámková V et al. Prevalence základních kardi-ovaskulárních rizikových faktorů v české populaci v letech 2006–2009. Studie Czech post-MONICA. Cor et Vasa 2011; 53(4–5): 220–229.
2. Mancia G, Fagard R, Narkiewicz K et al. 2013 ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension: The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). J Hypertens 2013; 31(7): 1281–1357.
3. de la Sierra A, Segura J, Banegas JR et al. Clinical features of 8295 patients with resistant hypertension classified on the basis of ambulatory blood pressure monitoring. Hypertension 2011; 57(5): 898–902.
4. Schlaich MP, Lambert E, Kaye DM et al. Sympathetic augmentation in hypertension: role of nerve firing, norepinephrine reuptake, and angiotensin neuromodulation. Hypertension 2004; 43(2): 169–175.
5. Schlaich MP, Sobotka PA, Krum H et al. Renal sympathetic-nerve ablation for uncontrolled hypertension. N Engl J Med 2009; 361(9): 932–934.
6. Krum H, Schlaich M, Whitbourn R et al. Catheter-based renal sympathetic denervation for resistant hypertension: a multicentre safety and proof-of-principle cohort study. Lancet 2009; 373(9671): 1275–1281.
7. Esler MD, Krum H, Sobotka PA et al. Renal sympathetic denervation in patients with treatment-resistant hypertension (The SYMPPLICITY HTN-2 Trial): a randomised controlled trial. Lancet 2010; 376(9756): 1903–1909.
8. Esler MD, Krum H, Schlaich M et al. Renal sympathetic denervation for treatment of drug-resistant hypertension. One-year results from the SYMPPLICITY HTN-2 randomized controlled trial. Circulation 2012; 126(25): 2976–2982.
9. SYMPPLICITY HTN-1 Investigators. Catheter-based renal sympathetic denervation for resistant hypertension: durability of blood pressure reduction out to 24 months. Hypertension 2011; 57(5): 911–917.
10. Worthley SG, Tsioufis CP, Worthley MI et al. Safety and efficacy of a multi-electrode renal sympathetic denervation system in resistant hypertension: the EnligHTN I trial. Eur Heart J 2013; 34(28): 2132–2140.
11. Filipovský J, Widimský jr. J, Ceral J et al. Diagnostické a léčebné postupy u arteriální hypertenze – verze 2012. Doporučení České společnosti pro hypertenzi. Vnitř Lék 2012; 58(10): 785–801.
12. Ceral J, Habrdová V, Voříšek V et al. Difficult-to-control arterial hypertension or uncooperative patients? The assessment of serum anti-hypertensive drug levels to differentiate non-responsiveness from non-adherence to recommended therapy. Hypertens Res 2011; 34(1): 87–90.
13. Sherrill B, Halpern M, Khan S et al. Single-pill vs. free-equivalent combination therapies for hypertension: a meta-analysis of health care costs and adherence. J Clin Hypertens 2011; 13(12): 898–909.
14. Jung O, Gechter JL, Wunder C et al. Resistant hypertension? Assessment of adherence by toxicological urine analysis. J Hypertens 2013; 31(4): 766–774.
15. Hansen TW, Kikuya M, Thijs L et al. Prognostic superiority of daytime ambulatory over conventional blood pressure in four populations: a meta-analysis of 7,030 individuals. J Hypertens 2007; 25(8): 1554–1564.
16. Staessen JA, Thijs L, Ohkubo T et al. Thirty years of research on diagnostic and therapeutic thresholds for the self-measured blood pressure at home. Blood Press Monit 2008; 13(6): 352–365.
17. Templin C, Jaguszewski M, Ghadri JR et al. Vascular lesions induced by renal nerve ablation as assessed by optical coherence tomography: pre- and post-procedural comparison with the Simplicity® catheter system and the EnligHTNTM multi-electrode renal denervation catheter. Eur Heart J 2013; 34(28): 2141–2148.
18. Steigerwald K, Titova A, Malle C et al. Morphological assessment of renal arteries after radiofrequency catheter-based sympathetic denervation in a porcine model. J Hypertens 2012; 30(11): 2230–2239.
19. Rippey MK, Zarins D, Barman NC et al. Catheter-based renal sympathetic denervation: chronic preclinical evidence for renal artery safety. Clin Res Cardiol 2011; 100(12): 1095–1101.
20. Brinkmann J, Heusser K, Schmidt BM et al. Catheter-based renal nerve ablation and centrally generated sympathetic activity in difficult-to-control hypertensive patients: prospective case series. Hypertens 2012; 60(6): 1485–1490.
21. Widimský P, Filipovský J, Widimský jr. J et al. Odborné stanovisko České kardiologické společnosti a České společnosti pro hypertenzi k provádění katetrizačních renálních denervací (RDN) v České republice. Cor et Vasa 2012; 54(3–4): 155–159.
22. Persu A, Renkin J, Thijs L et al. Renal Denervation: Ultima ratio or standard in treatment-resistant hypertension. Hypertens 2012; 60(3): 596–606.
23. Kandzari DE, Bhatt DL, Sobotka PA et al. Catheter-based renal denervation for resistant hypertension: rationale and design of the SYMPPLICITY HTN-3 Trial. Clin Cardiol 2012; 35(9): 528–535.

MUDr. Jitka Seidlerová, Ph.D.

✉ seidlerovaji@fnplzen.cz

II. interní klinika LF UK v Plzni a FN, Plzeň

www.2ik.fnplzen.cz

Doručeno do redakce: 10. 9. 2013

Přijato po recenzi: 30. 10. 2013