

Katetrizační renální denervace v léčbě rezistentní hypertenze: realita nebo fikce?

Miloš Táborský

I. interní klinika – kardiologická LF UP a FN Olomouc, přednosta prof. MUDr. Miloš Táborský, Ph.D., FESC, MBA

Souhrn

Katetrizační renální denervace je jedním z velmi dynamicky se rozvíjejících suboborů kardiologie v posledních 5 letech. Původní indikace k léčbě rezistentní hypertenze byly rozšířeny o další výzkumné oblasti – syndrom spánkové apnoe, srdeční selhání, rezistence na inzulin, fibrilace síní, komorové tachykardie a řadu dalších. Stejně tak, jako v jiných oblastech kardiologie, např. v problematice kmenových buněk, bylo bohužel věnováno málo prostoru experimentálním studiím a dále studiím fáze II. Klinická aplikace tak předběhla podstatnou část vývoje nové technologie. Původně slibné výsledky studií Symplicity HTN-1 a -2 byly nyní recentně zpochybněny předčasně ukončenou studií Symplicity HTN-3, která měla výrazně tvrdší endopointy než studie předchozí. Zajímavé závěry by mohla přinést originální česká studie PRAGUE 15, vedená prof. MUDr. Petrem Widimským, DrSc., FESC, FACC, v nichž je kontrola léčby v obou větvích vedena zlatým standardem – ambulantním monitorováním krevního tlaku a dále klade důraz na komplianci k farmakologické léčbě.

Klíčová slova: radiofrekvenční energie – renální denervace – rezistentní hypertenze

Catheter renal denervation in treatment of resistant hypertension: reality or fiction?

Summary

Catheter renal denervation is one of the most dynamically emerging subspecialties in cardiology in the last five years. Initial indications for the treatment of resistant hypertension have been extended to other research areas – sleep apnea syndrome, heart failure, insulin resistance, atrial fibrillation, ventricular tachycardias and many others. Just as in other areas of cardiology, for example, the issue of stem cells, was unfortunately little space devoted to experimental studies and clinical studies phase II. Clinical application was ahead of a substantial part of the development of new technologies. Originally Symplicity HTN-1 and -2 showed promising results, now have been recently challenged by early termination of the Symplicity HTN-3 study, which had significantly harder endpoints than previous studies. What was the precise cause of the inefficiency of this treatment, it is currently impossible to say exactly. Interesting conclusions could bring original Czech study PRAGUE 15, designed by professor Petr Widimský, where control treatment in both arms is verified by gold standard – ambulatory blood pressure monitoring and as well emphasis the compliance of the pharmacology treatment.

Key words: renal denervation – resistant hypertension – radiofrequency energy

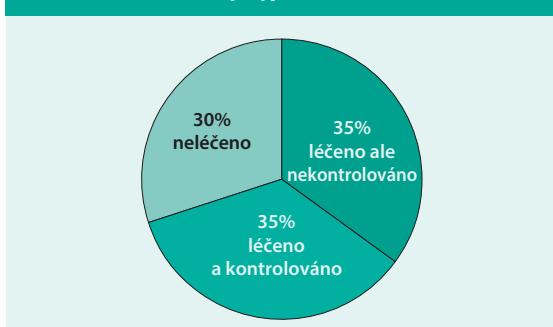
Úvod

Hypertenze představuje v současné době kardiovaskulární onemocnění s nejvyšší prevalencí (kolem 30 %), je jedním z globálních problémů společnosti 21. století [1]. V roce 2010 zemřelo na komplikace hypertenze celosvětově 7,5 milionu nemocných, což představuje 12,8 % všech úmrtí [2]. V roce 2025 je předpokládán globálně vzrůst počtu nemocných s hypertenzí na 1,5 miliardy [3]. Navzdory pozitivním výsledkům řady klinických studií týkajících léčby hypertenze, dostupnosti mnoha nových bezpečných a účinných antihyperten-

ziv, možnosti kombinační terapie, podíl pacientů, kteří dosáhli cílového krevního tlaku (TK) < 140/90 mm Hg je stále pouze < 50 %. Výsledky reálné klinické praxe ukazují, že neléčeno stále zůstává 30 % hypertoniků, 35 % je léčeno adekvátně, 35 % je sice léčeno, ale ne dobře nekontrolováno (graf 1) [4].

V posledních letech je věnována velká pozornost rezistentní hypertenzi, která je definována jako krevní tlak > 140/90 mm Hg při systematické léčbě 3 různými antihypertenzivy, z nich jedno musí být diuretikum [5]. Odhady o výskytu rezistentní hypertenze se značně

Graf 1. Efektivita léčby hypertenze



liší. Z klinických a observačních studií se předpokládá, že 8–30 % nemocných léčených pro hypertenzi může mít rezistentní hypertenzi [6]. Závažnost rezistentní hypertenze je dána skutečností, že kardiovaskulární mortalita se zvyšuje dvojnásobně s každým zvýšením TK o 20/10 mm Hg [7].

Co se v současné literatuře ohledně rezistentní hypertenze relativně málo uvádí a diskutuje, je problematika reálné adherence pacientů s vysokým krevním tlakem k antihypertenzivní terapii. Ukazuje se, že optimální adherence k této terapii je bohužel pouze u malého procenta nemocných (graf 2) [8].

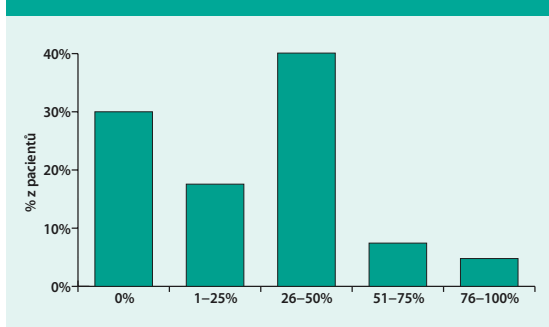
Zlatým standardem je monitorace plazmatických hladin antihypertenziv, která dobře odráží to, jak skutečně nemocní léky užívají. Práce týmu prof. Jiřího Widimského, CSc., ze III. interní kliniky 1. LF UK a VFN Praha jasně ukázala, že compliance k léčbě HN je nízká a řada nemocných, kteří jsou klasifikováni jako rezistentní hypertenici, ve skutečnosti léky neužívá [8].

Úloha renální sympatické inervace v regulaci krevního tlaku – patofyziologický základ teorie renální denervace

Sympatický nervový systém ovlivňuje srdeční výdej, krevní tlak, tepovou frekvenci a objem, elektrolytovou rovnováhu a složení tělesných tekutin. Aferentní signály přicházející do kůry mozkové jsou regulovány mechanosenzitivními baroreceptory, chemoreceptory a volumovými senzory, které jsou v cévách a řadě jiných orgánů, např. v myokardu, ledvinách, plicích, kosterních svalech a mozku. Sympatický nervový systém je koordinován na úrovni nucleus tractus solitarius, který se nachází ve středním mozku [9]. Eferentní sympatická aktivita reguluje krevní tlak, tepovou frekvenci a srdeční výdej pomocí β -adrenergických receptorů, periferní rezistence je pak regulována α -adrenergními receptory. Na úrovni ledvin je retence vody a sodíku stimulována aktivací β -adrenergických receptorů v proximálních tubulech.

Vlastní renální sympatická inervace se podílí nejen na regulaci funkce ledvin, cirkulujícího objemu a homeostázy, ale i na regulaci krevního tlaku. Aktivace renálního sympatiku vede k retenci vody, reabsorpci sodíku, redukci prokrvení ledvin a především k aktivaci systému renin-angiotenzin-aldosteron. Anatomické a histologické studie prokázaly, že součástí ledvin včetně

Graf 2. Adherence k léčbě



renálních arterií je řada nemyelinizovaných vláken, jež jsou přímou aferentní drahou pro CNS. Rada mozkových struktur, jež se podílejí na regulaci kardiovaskulárního systému, včetně hypotalamu, dostávají tak přímé informace z úrovně ledvin včetně aditivních dat chemoreceptorů a mechanoreceptorů [10,11].

Koncept katetrizační renální denervace

V posledních 5 letech byl vyvinut a aplikován v klinické medicíně koncept katetrizační renální denervace (RDN). Jako historicky první byla FDA schválena RDN za použití nově konstruovaného katetru Symplicity™ (Medtronic, Inc., Mountain View, CA) o průměru 4 F ve spojení s generátorem Symplicity G2™ (Medtronic, Inc., Mountain View, CA), který má integrované algoritmy pro bezpečnou a efektivní aplikaci radiofrekvenční energie (RF). Počet aplikací v každé renální tepně s přihlédnutím ke konkrétní anatomii, přítomnosti či absenci aterosklerotických plátů, se doporučoval mezi 4–6. Za velmi důležité se považují minimálně 2 aplikace v ostii renální tepny, a to z důvodu maximální koncentrace sympatických nervových vláken v této lokalizaci. V současné době je k dispozici celá řada alternativních technologií (multielektrodové košíčkové katétry, katétry využívající balón k aplikaci RF energie současně v několika místech). Navíc jsou v klinickém zkoušení systémy využívající alternativních technologií (ultrazvuk, mikrovlny aj). Rovněž je nyní nově možnost miniinvasivního transradiálního přístupu s cílem lepší kanylace ústí renálních tepen z proximálního přístupu. Výrazný rozvoj těchto technologií je dán jistě inovativním přístupem k léčbě rezistentní hypertenze, ale je nutno i kriticky zmínit nepochybně významný tlak firem na expanzi do tohoto segmentu nefarmakologické léčby. To, že aplikace RF energie vede minimálně k akutní změně ve stěně renální tepny, je ukázáno na obr 1–4, který srovnává angiografii obou renálních tepen před a po aplikaci RF energie za použití katetru Symplicity™.

Obávaným problémem bylo eventuální ovlivnění renálních funkcí v souvislosti s obavou o snížení průtoku, ev. vzniku stenózy ledvinových tepen. To se naštěstí v řadě substudií nepotvrdilo. Jako příklad uvádím práci Doorovu, která podrobně studovala tuto problematiku a neprokázala signifikantní snížení renálních funkcí po provedené RDN (tab. 1) [12].

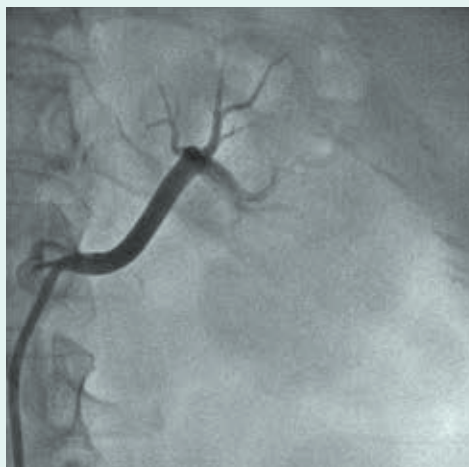
Obr. 1–4. Srovnání výsledků angiografie obou renálních tepen před a po aplikaci RF energie za použití katétru Symplicity™

Obr. 1



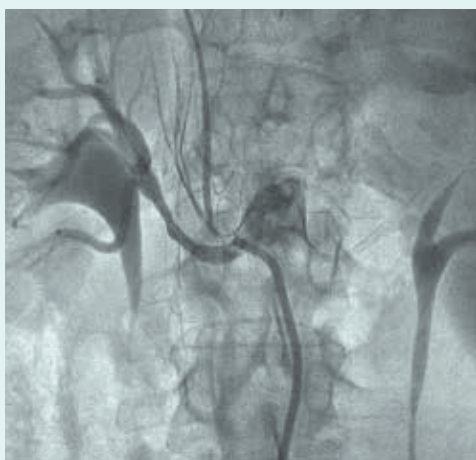
Pravá renální tepna před RDN

Obr. 3



Levá renální tepna před RDN

Obr. 2



Pravá renální tepna po RDN (mnohočetné nerovnosti odpovídající aplikaci RF energie)

Obr. 4



Levá renální tepna po RDN (identický nálezný výkon jako na pravé renální tepně)

Praktickou otázkou bylo také použití standardních elektrofyziologických proplachových katétrů, které byly jako technologie použity v některých centrech [13]. Davisova metaanalýza efektivity renální denervace u rezistentní hypertenze analyzující výsledky celkem 12 studií uzavírá, že ve všech případech došlo k signifikantní redukci středního tlaku během 6 měsíců po výkonu, a to bez ohledu na použitou technologii a design studie (tab. 2) [14].

Indikace k RDN u rezistentní hypertenze

Indikace k RDN u pacientů s rezistentní hypertenzí v podstatě kopírují vstupní kritéria studií Symplicity HTN-1 a HTN-2. Byla postupně upřesněna a jsou uvedena v řadě

publikací na úrovni konsenzu expertů (ESC, ČKS a ACC) [15–17]. Je důležité také zmínit tu skutečnost, že výše uvedené materiály se vyjadřují k metodě renální denervace sice jako k velmi slibné léčebné metodě, nicméně spíše zdrženlivě a víceméně realisticky.

Indikační kritéria pro RDN

- systolický krevní tlak měřený v ambulanci > 160 mm Hg (≥ 150 mm Hg u diabetiků)
- > 3 antihypertenziva v adekvátní dávce a kombinaci včetně diuretika
- vyloučení sekundární hypertenze
- modifikace životního stylu

- vyloučení pseudorezistence za použití AMBP (24 hod průměr TK ≥ 130 mm Hg, nebo průměrný denní TK ≥ 135 mm Hg)
- zachovalé renální funkce (GFR > 45 ml/min/1,73 m²)
- vhodná anatomie renálních tepen pro provedení výkonu (absenze stenózy, bez předchozí revaskularizace, průměr tepny > 4 mm)

Výsledky RDN v klinické praxi

Výsledky časných animálních a klinických studií ukázaly, že použití renální denervace bylo spojeno nejen se snížením systolického krevního tlaku (STK) a diastolického TK (DTK), ale také se snížením markerů zvýšené činnosti sympatiku, jako např. snížení senzitivity baroreflexu [18] nebo redukcí obrátu renálního noradrenalinu [19].

První velkou klinickou studií u pacientů s rezistentní hypertenzí byla studie Symplicity HTN-1 se 153 nemocnými s rezistentní hypertenzí, která byla definována jako systolický ambulantní krevní tlak ≥ 160 mm Hg,

chronická medikace minimálně 3 antihypertenzivy, z nichž 1 bylo diuretikum, s podmínkou zachovalých renálních funkcí (GFR > 45 ml/min). V 6měsíčním sledování mělo 92 % sledovaných nemocných pokles systolického TK > 10 mm Hg s průměrným poklesem 25/11 mm Hg systolického/diastolického TK ($p < 0,0001$) [20]. 3leté sledování potvrdilo trend k dalšímu postupnému snižování krevního tlaku a také bezpečnost procedury – žádné vaskulární komplikace ve spojení s RDN, žádné hospitalizace pro hypotenze, absenci ortostatické hypotenze a nesignifikantní změny v renálních funkcích [21].

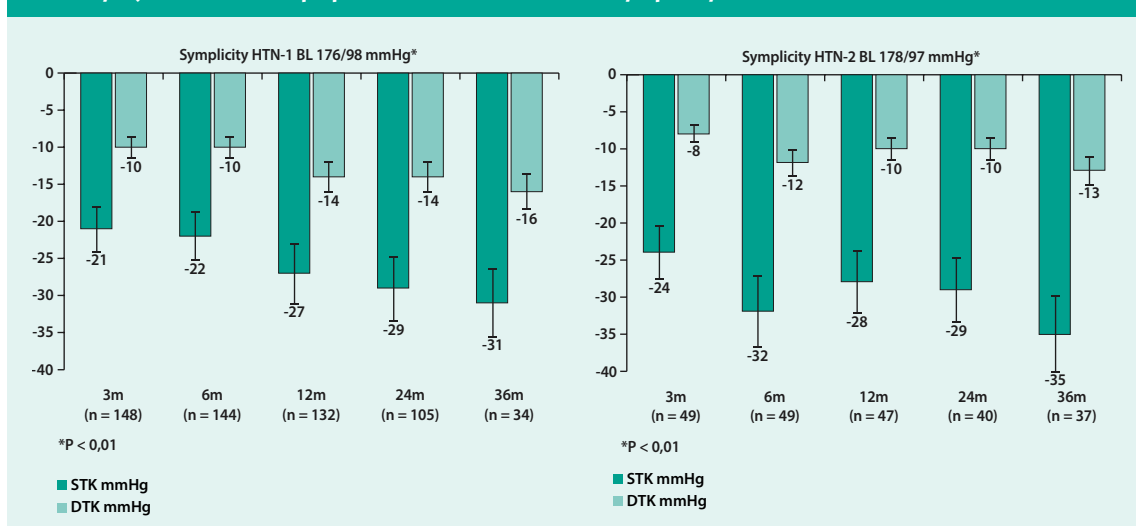
Výsledky Symplicity HTN-1 studie byly potvrzeny v další multicentrické, prospektivní, randomizované studii s RDN – Symplicity HTN-2, do které bylo zahrnuto 106 pacientů s rezistentní hypertenzí se stejnými vstupními kritérii jako u studie Symplicity HTN-1, navíc u diabetiků 2. typu byl akceptován ambulantní tlak s hodnotou ≥ 150 mm Hg. Tito nemocní byli randomizováni buď k okamžitému provedení RDN, nebo až po 6 měsících

Tab. 1. Vliv RDN na renální funkce

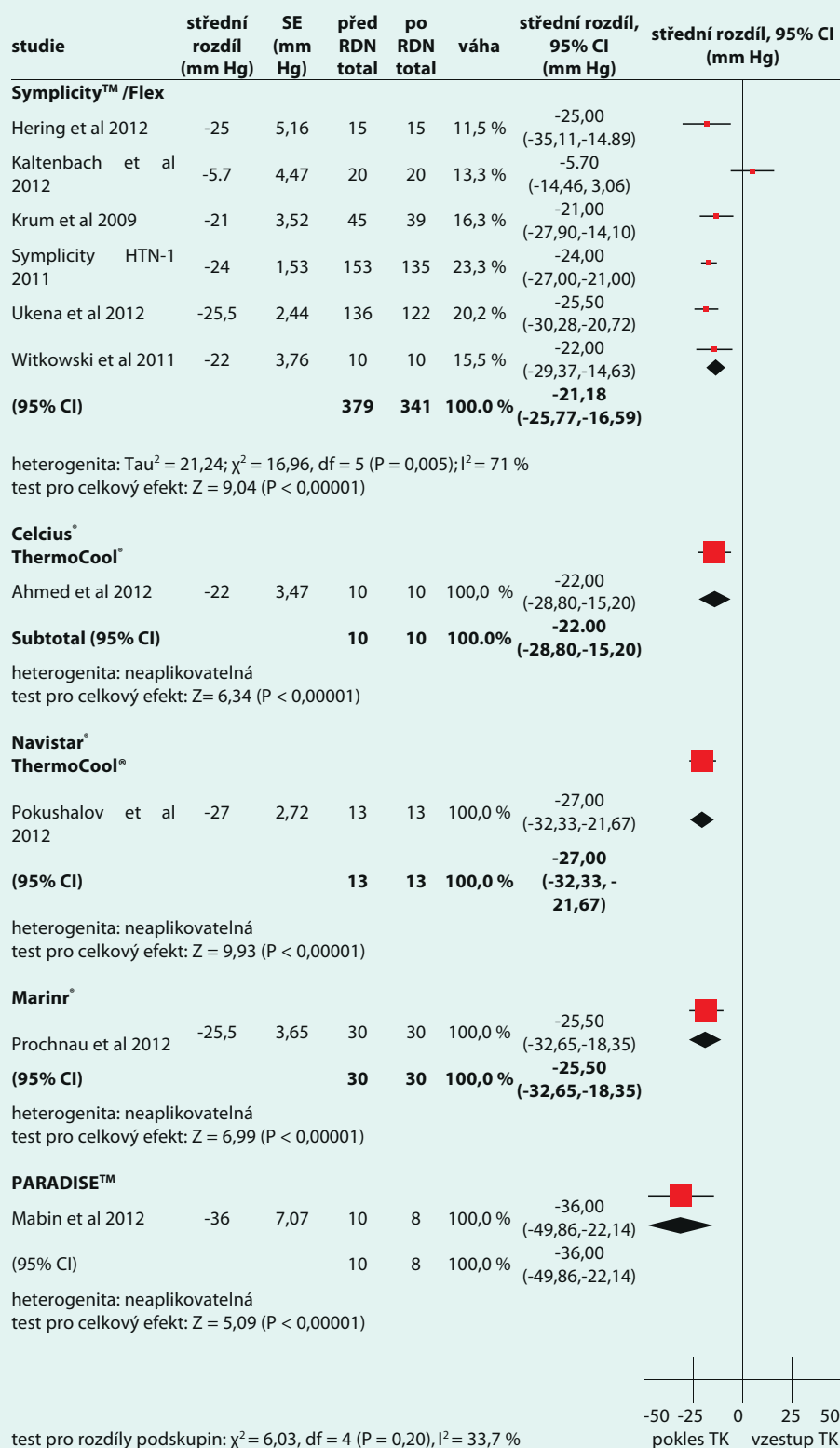
	baseline	doba po provedení renální denervace			p (baseline vs čas po RDN)		
		24 hod	48 hod	3 měsíce	1 den	2 dny	3 měsíce
kreatinin (mg/dl)	0,90 (IQR: 0,80–1,11)	0,90 (IQR: 0,74–1,10)	0,95 (IQR: 0,82–1,35)	0,85 (IQR: 0,80–1,10)	0,12	0,26	0,24
eGFR (ml/min/1,73 m ²)	79,3 $\pm$ 27,3	81,2 $\pm$ 24,6	72,5 $\pm$ 24,4	79,5 $\pm$ 16,8	0,41	0,18	0,71
BUN (mg/dl)	39,0 (IQR: 31,8–54,3)	36,0 (IQR: 30,0–48,0)	47,0 (IQR: 30,0–59,0)	39,0 (IQR: 30,5–51,0)	0,41	0,19	0,69
NGAL (ng/ml)	16,9 (IQR: 6,8–34,1)	14,0 (IQR: 6,2–39,8)	14,0 (IQR: 4,7–35,8)	13,3 (IQR: 4,8–27,9)	0,67	0,65	0,59
KIM-1 (ng/ml)	0,65 (IQR: 0,30–0,95)	0,53 (IQR: 0,37–0,82)	0,61 (IQR: 0,38–0,81)	0,61 (IQR: 0,38–0,81)	0,54	0,78	0,77

BUN – blood urea nitrogen eGFR – předpokládaná glomerulární filtrace IQR – interquartile range KIM-1 – kidney injury molecule-1
NGAL – neutrophil gelatinase-associated lipocalin RDN – renální sympatická denervace

Graf 3. Vývoj krevního tlaku po provedené RDN ve studiích Symplicity HTN-1 a HTN-2



Tab. 2. Metaanalýza studií s renální denervací dle použitých technologií



od vstupu do studie s podmínkou stabilní antihipertenzivní terapie. Při kontrole v 6 měsících byla RDN spojena se snížením systolického krevního tlaku o 32 mm Hg a diastolického o 12 mm Hg ($p < 0,0001$). Recentně publikovaná data z 30měsíčního sledování prokazují trvalé snížení krevního tlaku o 35/12 mm Hg ($p < 0,01$) [22,23].

Vývoj krevního tlaku v obou studiích ukazuje [graf 3](#).

Vliv hodnocení vývoje krevního tlaku ve studiích s renální denervací

Je důležité poznamenat, že obě první velké klinické studie (Symplicity HTN-1 a HTN-2) hodnotily vývoj krevního tlaku měřeného v ambulanci. Další aktivitou v hodnocení efektivity RDN je celosvětový registr Symplicity, který má ve finále zahrnovat více než 5 000 pacientů z více než 200 pracovišť. Na rozdíl od předchozích studií bude také registrovat pacienty se srdečním selháním, renální insuficiencí, syndromem spánkové apnoe a fibrilací síní. Kromě monitorace vývoje krevního tlaku/měření ambulantního tlaku a také cestou ambulantního monitorování krevního tlaku (AMBP) bude sledován potencionální pleiotropní vliv RDN na řadu dalších parametrů – metabolismus glukózy, renální funkce, systolickou funkci levé komory srdeční. Pilotní data prezentovaná na sjezdu ESC v roce 2013 ukázala, že při použití zlatého standardu monitorace léčby hypertenze – AMBP, není pokles krevního tlaku tak významný jako v prvních studiích, které hodnotily pouze vývoj ambulantního TK ([graf 4](#)).

Studie Symplicity HTN-3

Dalším pokračováním měla být studie Symplicity HTN-3, která byla navržena na požadavek FDA jako multicentrická, prospektivní, randomizovaná kontrolovaná studie, která je zaslepena a obsahuje skryté nerealizované (sham) procedury u poloviny randomizovaných nemocných. Studie předpokládala zařazení

530 nemocných. K hodnocení efektu léčby je použito ambulantního monitorování krevního tlaku [24]. Navíc začaly běžet iniciální studie se srdečním selháním – Symplicity-HF (40 pacientů), japonská HTN studie s RDN u rezistentní hypertenze (100 pacientů), indická HTN studie pouze s jednou větví (bez randomizace) a byla plánována americká studie Symplicity HTN-4.

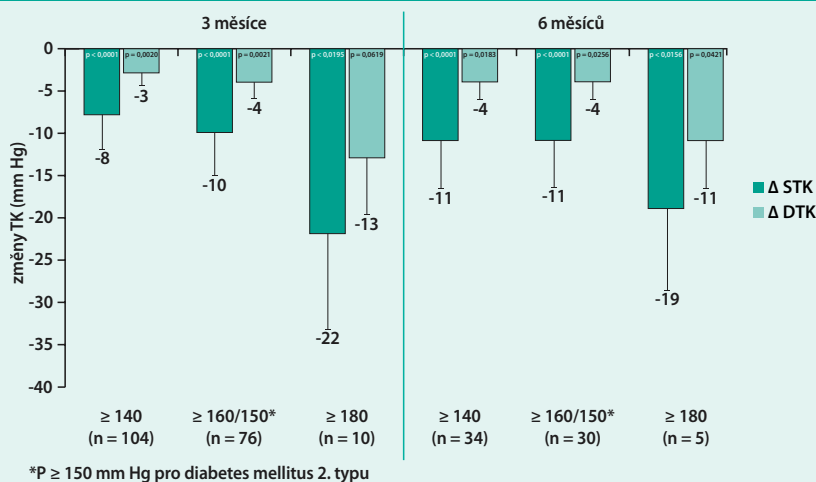
9. 1. 2014 byla vydána krátká tisková zpráva, která oznamovala předčasné ukončení studie Symplicity HTN-3 na základě rozhodnutí DSMB (Data and Safety Monitoring Board) [25]. Důvodem byla především ta skutečnost, že studie nedosáhla ve sledovaném období primárního endpointu. Podstatné je, že nedošlo k žádnému poškození pacientů a byla tak splněna bezpečnostní kritéria.

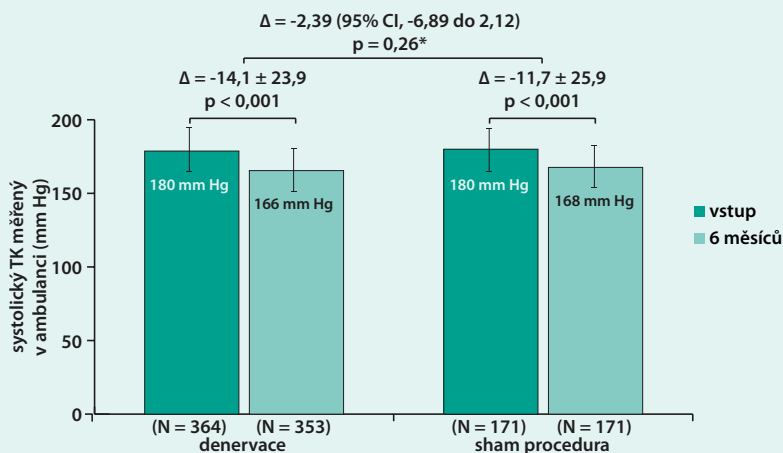
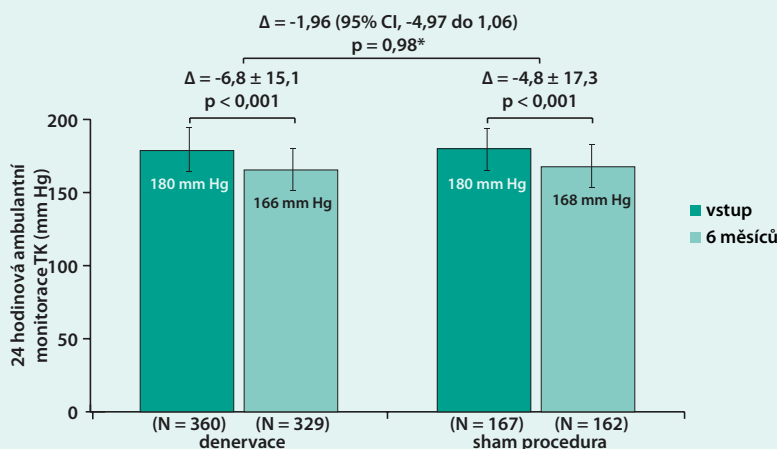
Na ACC 2014 byly podrobně prezentovány výsledky této studie, které ukázaly nesignifikantní pokles systolického krevního tlaku měřeného v ambulanci ve skupině s RDN proti nemocným se sham procedurou (primární endpoint – [graf 5](#)) Rovněž tak nedošlo k poklesu systolického TK u nemocných s RDN při měření AMTK (sekundární endpoint – [graf 6](#)). Murray D. Esler, jeden z pionýrů RDN, uvedl v rozsáhlé diskusi jako možné příčiny neúspěchu studie jednak laxní definici compliance pacientů (vycházelo se pouze z klinického vyšetření a záznamů pacientů o medikaci) a dále tu skutečnost, že RDN byla ve velké řadě participujících center prováděna kardiology bez jakékoliv zkušenosti s těmito výkony a tedy jejich učební křivka se vytvářela teprve s narůstajícím počtem výkonů [30]. Navíc se jeho skupina vrací k verifikaci konceptu na animálních modelech s cílem, jak skutečně efektivní je modulace sympatiku touto metodou.

Diskuse

Proč studie Symplicity HTN-3 nedosáhla primárního vyčteného cíle, není s ohledem na současnou absenci dat zcela jasné. Můžeme pouze spekulovat o řadě možných

Graf 4. Registr Symplicity: výsledky RDN pohledem ambulantního monitorování krevního tlaku (AMBP)



Graf 5. Primární endpoint studie Symplicity HTN-3: změna ambulantního systolického tlaku**Graf 6. Sekundární endpoint studie Symplicity HTN-3: změna systolického tlaku dle AMTK**

příčin, které přispěly k tomuto výsledku. Nacházím určitou podobu se situací v USA před 10 roky, kdy se rozběhl program primárně preventivních indikací ICD. Tehdy implantovali tyto systémy často i kardiologové bez hlubších zkušeností v elektrofyziologii s tím výsledkem, že počet a závažnost komplikací spojených s výkonem významně narostl a primární prevence tak poněkud ztrácela na svém významu. Stejně tak musíme kriticky zmínit u RDN negativní úlohu firem, kterou obecně označujeme jako „company driven technology“. Ve snaze rozšířit RDN do velkého počtu center začali s touto nefarmakologickou léčbou lékaři bez zkušeností s aplikací RF energie v oblasti elektrofyziologie. Přece jen manipulace s katétre, použití šikmých RTG projekcí s cílem optimalizace RF lézí vyžaduje velkou zkušenost.

Za naprosto esenciální považuji osobně výběr vhodných kandidátů – responderů terapie. Součástí studie

Symplicity HTN-3 nebylo důsledné ověření compliance pacientů k léčbě. Z velké řady publikací Mahfouda et al lze vystopovat, že se protagonisté RDN obecně této problematice brání a vyjadřují se, že verifikace adherence k léčbě v klinické praxi je u hypertoniků obtížná [26]. Z vlastních zkušeností olomouckého centra musím konstatovat, že řada nemocných, kteří byli odesláni do Centra léčby a diagnostiky hypertenze Fakultní nemocnice Olomouc s podezřením na diagnózu rezistentní hypertenze, byli nakonec nonkompliantní nemocní, jejichž plazmatické hladiny užívaných antihypertenziv byly nulové, přestože přesvědčivě argumentovali, že léky užívají. V substudii vlastní kohorty nemocných s rezistentní hypertenzí, kteří byli indikováni k RDN, je evidentní, že RDN měla dlouhodobý efekt verifikovaný opakovanými ABMP pouze u kompliantních nemocných. Další faktor, který vstupuje do hry, je, že díky až absurdní medializaci problematiky RDN nejen v České

republike, si řada nemocných po výkonu léky redukuje nebo dokonce vysadí, neboť se pod vlivem mediální kampaně domnívají, že jsou trvale vyléčeni. Konkrétní příčiny neúspěchu Symplicity HTN-3 budeme moci posoudit až koncem března roku 2014, kdy budou publikovány výsledky studie.

Nelze nezmínit obrovský zájem o RDN, který podminil raketový rozvoj technologie s tím, že prakticky každý významný producent v oblasti intervenční kardiologie a elektrofyzologie má dnes ve svém portfoliu specifický systém katétr-ablátor pro renální denervaci. Výsledky dalších studií pokročilých technologií, např. s košíčkovými katétry EnligHTN™, SJM, Inc., prokazují signifikantní pokles systolického i diastolického tlaku v 6 i 12 měsících po výkonu. Nicméně americká studie EnligHTN IV byla podobně jako Symplicity HTN-3 předčasně ukončena 9. 12. 2013 – oficiálně pro pomalý nábor pacientů [27]. Jako velmi slibný se jeví i zcela nový typ multielektrodového katétru pro RDN – Symplicity Spiral™, Medtronic, Inc., Mountain View, CA. Výsledky pilotní studie s 29 nemocnými byly prezentovány na EuroPCR v Paříži roku 2013. Kohorta nemocných byla významně komplikovanější, střední tlak při vstupu do studie byl 182/94 mm Hg, průměrný počet užívaných antihypertenziv byl 4,7. Za 1 měsíc po výkonu došlo k poklesu systolického TK o 16 mm Hg a diastolického o 7 mm Hg ($p < 0,001$), rovněž se snížila průměrná tepová frekvence 4,3/min ($p < 0,047$) [28].

Studie PRAGUE 15

Prof. Petr Widimský spolu se svým týmem a spolupracovníky z kardiocenter v Olomouci a Třinci inicioval realizaci studie PRAGUE 15 (clinicaltrial.gov identifier: NCT01560312), která je designována jako otevřená prospektivní randomizovaná multicentrická studie srovnávající RDN a optimální medikamentózní léčbu s intenzifikovanou medikamentózní léčbou u pacientů s rezistentní hypertenzí. Primárním endpointem je změna systolického a diastolického tlaku verifikovaná ambulantním měřením TK v 6. měsíci od baseline. Součástí studie je i vyhodnocení efektu spironolaktonu u pacientů randomizovaných ke konzervativní léčbě, hodnocení plazmatických hladin antihypertenziv, samozřejmě je vyloučení sekundární etiologie hypertenze. Studie byla předčasně ukončena bezprostředně po oznámení ukončení studie Symplicity HTN-3. Do této doby bylo randomizováno celkem 102 nemocných. V současné době jsou analyzovány výsledky a připravovány první abstrakta na sjezd ESH a ESC 2014. Pevně věřím, že výsledky této studie pomohou významným způsobem ozřejmit některé nejasnosti, které v problematice RDN nadále trvají.

Závěr

Přestože výsledky studie Symplicity HTN-3 dopadly mimo původní očekávání, osobně považuji RDN za fascinující a inovativní terapeutickou možnost intervenční kardiologie pro daleko širší indikační spektrum, než je

pouhá rezistentní hypertenze. Nové multielektrodové systémy pro renální denervaci a především výsledky řady pokračujících klinických studií přinesou jistě zajímavá data pro srdeční selhání, obstrukční spánkovou apnoe, supraventrikulární i komorové arytmie, inzulinovou rezistenci a řadu dalších problematik. Zásadní je především, jako u každé nové metody, identifikace optimálních kandidátů této léčby s cílem zvýšení dlouhodobé efektivity. Z klinických dat se zdá, že vysoký vstupní tlak spolu s ověřenou kompliancí jsou zatím asi nejlepší prediktory odpovědi na RDN u pacientů s rezistentní hypertenzí. Stejně tak jako u problematiky použití kmenových buněk u ischemické choroby srdeční předběhlo pravděpodobně klinické použití metody RDN fázi seriózního animálního výzkumu a patofyziologických úvah. Budeme se zřejmě nuceni vrátit s pokorou o krok zpátky.

Počkejme si tedy na výsledky dalšího intenzivního zkoumání tak, aby RDN byla skutečně robustní a bezpečnou metodou léčby řady kardiovaskulárních onemocnění.

Literatura

1. World Health Statistics 2012. World Health Organization (WHO) 2012. ISBN 978 92 4 156444 1. Dostupné z WWW: <<http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/44844/1/9789241564441>>.
2. Murray CJ, Vos T, Lozano R et al. Disability-adjusted life years (DALYs) for 291 diseases and injuries in 21 regions, 1990–2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010. *Lancet* 2012; 380(9859): 2197–2223.
3. Kearney PM, Whelton M, Reynolds K et al. Global burden of hypertension: analysis of worldwide data. *Lancet* 2005; 365(9455): 217–223.
4. Egan BM, Zhao Y, Axon RN US trends in prevalence, awareness, treatment, and control of hypertension, 1988–2008. *JAMA* 2010; 303(20): 2043–2050.
5. Calhoun DA, Jones D, Textor S et al. Resistant hypertension: diagnosis, evaluation, and treatment: a scientific statement from the American Heart Association Professional Education Committee of the Council for High Blood Pressure Research. *Circulation* 2008; 117(25): e510–e526. Dostupné z DOI: <<http://doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.108.189141>>.
6. Pimenta E, Calhoun DA. Resistant hypertension: incidence, prevalence, and prognosis. *Circulation* 2012; 125(13): 1594–1596.
7. 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.
8. Chytil L, Štrauch B, Cvačka J et al. Determination of doxazosin and verapamil in human serum by fast LC–MS/MS: Application to document non-compliance of patients. *J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci* 2010; 878(30): 3167–3173.
9. Sobotka PA, Mahfoud F, Schlaich MP et al. Sympatho-renal axis in chronic disease. *Clin Res Cardiol* 2011; 100(12): 1049–1057.
10. DiBona GF, Kopp UC. Neural control of renal function. *Physiol Rev* 1997; 77(1): 75–197.
11. Stella A, Zanchetti A. Functional role of renal afferents. *Physiol Rev* 1991; 71(3): 659–682.
12. Dorr O, Liebetrau C, Möllmann H et al. Renal sympathetic denervation does not aggravate function or structural renal damage. *J Am Coll Cardiol* 2013; 61(4): 479–484.
13. Prochnau D, Figulla HR, Surber R. Efficacy of renal denervation with a standard EP catheter in the 24-h ambulatory blood pressure monitoring – long-term follow-up. *Int J Cardiol* 2012; 157(3): 447–448.

14. Davis MI, Filion KB, Zhang D et al. Effectiveness of renal denervation therapy for resistant hypertension: a systematic review and meta-analysis. *J Am Coll Cardiol* 2013; 62(3): 231–241.
15. Mahfoud F. Expert consensus document from the European Society of Cardiology on catheter-based renal denervation. *Eur Heart J* 2013; 34(28):2149–2157. Dostupné z DOI: <<http://doi:10.1093/eurheartj/ehf154>>.
16. Widimský P, Filipovský J, Widimský jr. J et al. Expert consensus statement of the Czech Society of Cardiology and Czech Society of Hypertension on catheter-based sympathetic renal denervation procedures (RDN) in the Czech republic. *Cor Vasa* 2012; 54(2): e108–e112.
17. Schlaich MP, Schmieder RE, Bakris G et al. International expert consensus statement: Percutaneous transluminal renal denervation for the treatment of resistant hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2013; 22(62): 2031–2045.
18. Schlaich MP, Sobotka PA, Krum H et al. Renal denervation as a therapeutic approach for hypertension: novel implications for an old concept. *Hypertension* 2009; 54(6): 1195–1201.
19. Esler MD, Krum H, Schlaich M et al. Renal sympathetic denervation for treatment of drug-resistant hypertension: one-year results from the Symplicity HTN-2 randomized, controlled trial. *Circulation* 2012; 126(25): 2976–2982.
20. Böhm M. Three-Year Results from Symplicity HTN-1 and Symplicity HTN-2: What the Data Do (and Don't) Tell Us. Presented at: Transcatheter Cardiovascular Therapeutics (TCT) Conference, Miami, FL, US, October 22–26, 2012.
21. Symplicity 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.
22. Symplicity HTN-2 Investigators, Esler MD, Krum H et al. Renal sympathetic denervation in patients with treatment-resistant hypertension (The Symplicity HTN-2 Trial): a randomised controlled trial. *Lancet* 2010; 376: 1903–1909.
23. Esler M. BP reductions with renal denervation durable to 30 months: Symplicity HTN-2, Presented at: ASH conference, San Francisco, US, 15–18 May 2013.
24. 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.
25. Podrobnější informace dostupné z DOI: <<http://www.tctmd.com/show.aspx?id=123265>>.
26. Potthoff SA, Rump LC, Vonend O The “resistant hypertension team”: focus on a multidisciplinary approach to hypertension. *EuroIntervention* 2013; 9: (Suppl R): R48–R53.
27. Podrobnější informace dostupné z DOI: <<http://www.medscape.com/viewarticle/817482>>.
28. Mountfort K. Catheter-based Renal Sympathetic Denervation – Long-term Symplicity™ Renal Denervation Clinical Evidence, New Data and Future Perspectives. *Interventional Cardiology Review* 2013; 8(2): 118–123.
29. Toušek P, Widimský jr. J, Rosa J et al. Catheter-based renal denervation versus intensified medical treatment in patients with resistant hypertension: Rationale and design of the multicenter randomized study – PRAGUE 15. Odesláno k publikaci.
30. Bhatt DL, Kandzari DE, O'Neill WW et al. A controlled trial of renal denervation for resistant hypertension. *New Engl J Med* 2014; 370(15):1393–1401.

prof. MUDr. Miloš Táborský, Ph.D., FESC, MBA

✉ milos.taborsky@fnol.cz

I. interní klinika LF UP a FN, Olomouc

www.lf.upol.cz

Doručeno do redakce: 2. 3. 2014