



## Původní sdělení | Original research article

# Katetrová renální denervace versus intenzifikovaná medikamentózní léčba u pacientů s rezistentní hypertenzí: design multicentrické randomizované studie PRAGUE-15

(Catheter-based renal denervation versus intensified medical treatment in patients with resistant hypertension: Rationale and design of a multicenter randomized study—PRAGUE-15)

Petr Toušek<sup>a</sup>, Jiří Widimský jr.<sup>b</sup>, Ján Rosa<sup>a,b</sup>, Karol Čurila<sup>a</sup>, Marian Branny<sup>c</sup>, Igor Nykl<sup>c</sup>, Miloš Tábořský<sup>d</sup>, Jan Václavík<sup>d</sup>, Petr Widimský<sup>a</sup>

<sup>a</sup> III. interní-kardiologická klinika, Kardiocentrum 3. lékařské fakulty Univerzity Karlovy a Fakultní nemocnice Královské Vinohrady, Praha, Česká republika

<sup>b</sup> III. interní klinika, 1. lékařská fakulta Univerzity Karlovy a Všeobecná fakultní nemocnice, Praha, Česká republika

<sup>c</sup> Kardiocentrum, Nemocnice Podlesí, Třinec, Česká republika

<sup>d</sup> I. interní-kardiologická klinika, Lékařská fakulta Univerzity Palackého a Fakultní nemocnice Olomouc, Olomouc, Česká republika

## INFORMACE O ČLÁNKU

## Historie článku:

Došel do redakce: 16. 3. 2014

Přepřacován: 23. 4. 2014

Přijat: 27. 4. 2014

Dostupný online: 24. 5. 2014

## Klíčová slova:

Adherence k léčbě

Ambulantní monitorování krevního tlaku

Katetrová renální denervace

Rezistentní hypertenze

Spironolacton

## Keywords:

Adherence to treatment

Ambulatory blood pressure monitoring

Catheter-based renal denervation

Resistant hypertension

Spironolactone

## SOUHRN

Katetrová renální denervace (RDN) byla považována za nadějnou metodu pro léčbu rezistentní hypertenze a počet výkonů se celosvětově stále navyšoval. Doposud byly publikovány s rozdílnými výsledky pouze dvě randomizované studie, které hodnotí efekt této intervence oproti medikamentózní léčbě. Proto jsou nutné další pečlivě designované srovnávací studie. Studie PRAGUE-15 byla navržena jako otevřená prospektivní randomizovaná multicentrická studie srovnávající účinek RDN s intenzifikovanou medikamentózní léčbou u pacientů s rezistentní hypertenzí. Pacienti randomizovaní do medikamentózní větve budou užívat v léčbě spironolacton, pokud k tomu nebudou žádné kontraindikace. Primární cílový ukazatel studie byl stanoven jako změna hodnot systolického a diastolického tlaku během 24hodinového ambulantního monitorování krevního tlaku (ABPM) mezi vstupní hodnotou a šestiměsíční kontrolou. V tomto článku popisujeme design a metodiku studie. Zásadní pro tuto studii je hodnocení změn krevního tlaku pomocí ABPM, nezávislé hodnocení a užívání spironolactonu v medikamentózní léčbě.

© 2014, ČKS. Published by Elsevier Urban and Partner Sp. z o.o. All rights reserved.

## ABSTRACT

Catheter-based renal denervation (RDN) was considered as a promising method for treatment of resistant hypertension and was increasingly being used worldwide. However, there are equivocal results from only two randomized trials studying the effect of such intervention. Thus, additional data from properly designed long-term comparative trials are needed. The PRAGUE-15 trial is designed as an open, prospective, randomized multicenter trial comparing RDN versus intensified medical treatment in patients with resistant hypertension. Patients randomized to the medical treatment group will receive spironolactone in the absence of contraindications. The primary endpoint will be changes in systolic and diastolic pressure during ambulatory blood pressure monitoring (ABPM) from baseline to 6 months. Herein, we describe the trial design and methodology. The strengths of the trial include ABPM (as the objective endpoint), independent outcomes assessment, and therapeutic use of spironolactone.

**Adresa:** Doc. MUDr. Petr Toušek, Ph.D., III. interní-kardiologická klinika, Kardiocentrum 3. lékařské fakulty Univerzity Karlovy a Fakultní nemocnice Královské Vinohrady, Ruská 87, 100 00 Praha 10, Česká republika, e-mail: [petr.tousek@fnkv.cz](mailto:petr.tousek@fnkv.cz), [tousek@email.cz](mailto:tousek@email.cz)

**DOI:** 10.1016/j.crvasa.2014.04.004

## Úvod

V populaci je velmi vysoká prevalence arteriální hypertenze [1]. Hypertenze je nejdůležitější rizikový faktor vzniku kardiovaskulárních onemocnění a úmrtí [2]. Riziko vzniku kardiovaskulárního onemocnění je závislé lineárně na hodnotách systolického i diastolického tlaku [3]. I přes významný pokrok v medikamentózní léčbě není kontrola krevního tlaku (TK) u léčených pacientů dobrá [4,5]. Na tomto problému se podílí řada faktorů. Vedle neadekvátního užívání léčby, špatného dávkování léků, špatné adherence k léčbě lze zhruba u 10–15 % pacientů pozorovat rezistenci k troj- i vícekombinaci léků včetně používání diuretik [6]. V nedávné době byla představena katetrová renální denervace (RDN), která byla považována za velmi nadějnou metodu při léčbě pacientů s rezistentní hypertenzí [7]. Tato metoda byla rychle zavedena v řadě zemí do klinické praxe především na základě výsledků jedné menší randomizované studie SYMPPLICITY HTN-2, která srovnávala efekt RDN proti medikamentózní léčbě [8]. Nicméně nedávno publikovaná studie SYMPPLICITY HTN-3 neprokázala signifikantní snížení systolického TK u pacientů s rezistentní hypertenzí šest měsíců po provedené RDN oproti kontrolní skupině s provedeným simulovaným výkonem [9]. K definitivnímu posouzení efektu RDN je proto jistě nutné získat další dlouhodobá data z dobře designovaných srovnávacích studií [6,10]. V kontextu hodnocení efektu léčby rezistentních pacientů bylo také prokázáno, že spironolacton efektivně snižuje TK této skupiny pacientů [11]. Proto jsme navrhli multicentrickou randomizovanou studii srovnávající u pacientů s prokázanou rezistentní hypertenzí efekt RDN proti intenzifikované medikamentózní léčbě (včetně podávání antagonistů mineralokortikoidních receptorů).

## Design studie PRAGUE-15

Studie PRAGUE-15 je akademická a investigátory iniciovaná studie, která byla navržena jako prospektivní multicentrická randomizovaná studie (registrována na serveru [clinicaltrials.gov](http://clinicaltrials.gov) pod identifikačním číslem NCT 01560312). Pacienti s rezistentní hypertenzí byli randomizováni (poměr 1 : 1) do větve s provedením katetrové renální denervace (RDN) + optimální farmakoterapií (bez změny po randomizaci a bez léčby spironolactonem) nebo do větve s optimální intenzifikovanou farmakoterapií (včetně léčby spironolactonem u všech pacientů bez kontraindikace). Studie se účastnila tři centra v České republice a cílem bylo zařadit 120 pacientů. Studie byla povolena multicentrickou etickou komisí a etickými komisemi institucí tří center, která se studie účastnila.

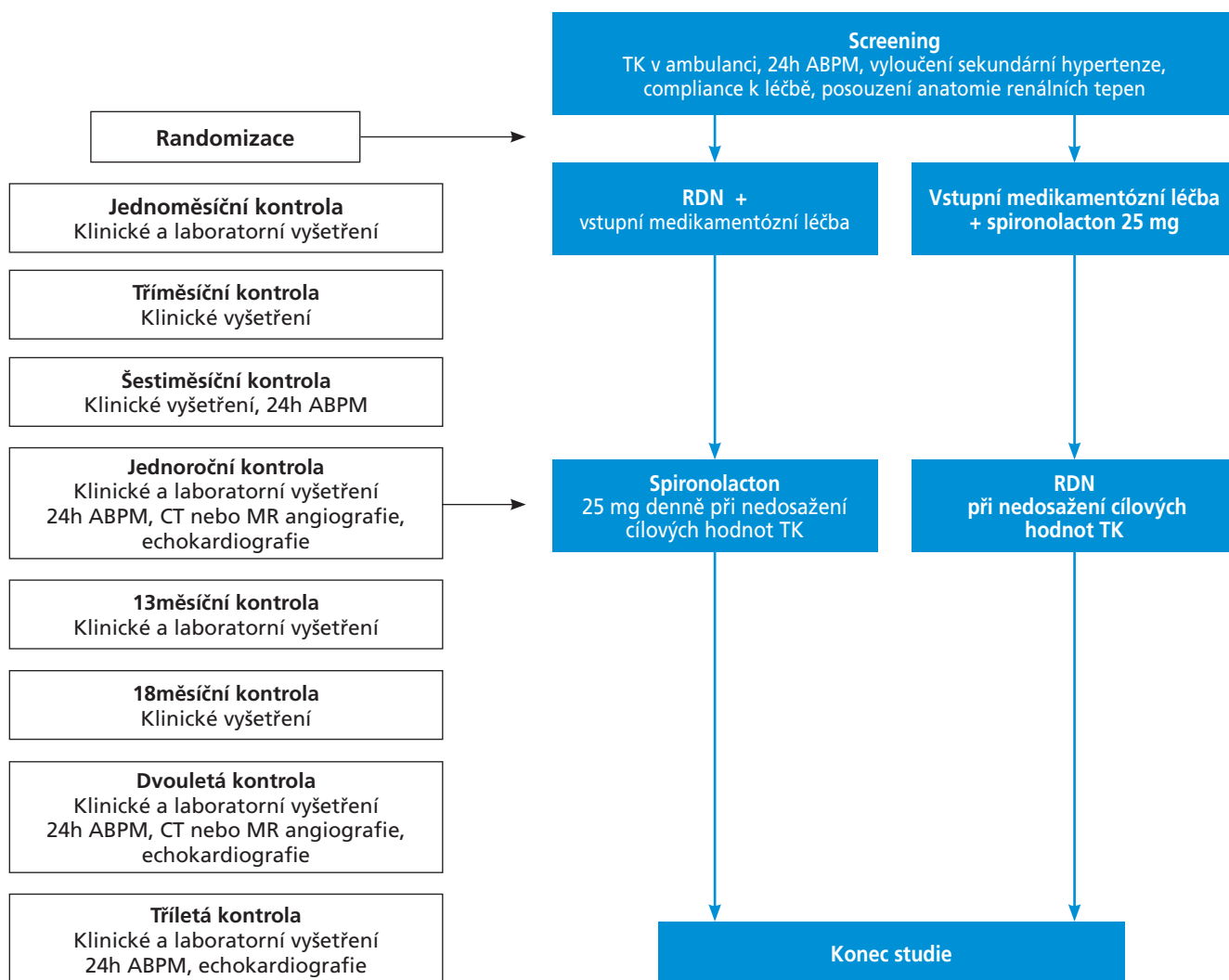
Vstupní a vylučovací kritéria pro studii jsou uvedena v tabulce 1. Rezistentní hypertenze musela být během screeningu potvrzena měřením TK v ordinaci lékaře i během 24hodinového ambulantního monitorování krevního tlaku (ABPM). Všichni pacienti byli vyšetřeni ve specializovaném centru pro hypertenzi, kde byly vyloučeny nejčastější příčiny sekundární hypertenze (tzn. primární hyperaldosteronismus, feochromocytom, Cushingův syndrom, renovaskulární hypertenze, pa-

renchymatózní onemocnění ledvin, léky navozená hypertenze, koarktace aorty a jiné). Primární hyperaldosteronismus byl diagnostikován dle doporučených postupů na základě stanovení zvýšeného poměru koncentrace aldosteronu a reninu v séru a nemožnosti suprimovat sekreci aldosteronu při supresním testu s fyziologickým roztokem [12]. Pokud byli pacienti léčení spironolactonem již v minulosti, randomizace byla provedena tři až čtyři týdny po vysazení spironolactonu při naplnění všech dalších kritérií pro zařazení do studie. Pacienti s jasnou kontraindikací k podávání spironolactonu nebyli do studie zařazeni. Adherence k medikamentózní léčbě byla testována na základě kvantitativního měření koncentrací antihypertenziv v séru při krevním odběru neočekávaným pacientem. Ty byly provedeny přibližně tři hodiny po předpokládaném užití medikace, tzn. během předpokládaného poločasu antihypertenziv [13]. Tandemová hmotnostní spektrometrie (LC/MS/MS) byla provedena s použitím hybridního trojitého kvadrupólu/lineární iontové pasti (3200 Q Trap) s vestavěným zdrojem TurbolonSpray (MDS Sciex, Ontario, Kanada) [14]. Rychlá a senzitivní metoda LC/MS/MS pro simultánní měření doxazosinu a verapamilu v séru byla vytvořena v toxikologické laboratoři Všeobecné fakultní nemocnice v Praze [15]. Do studie byli zařazeni pacienti pouze s prokázanou pozitivní toxikologií všech testovaných antihypertenziv. Anatomie renálních tepen byla hodnocena pomocí CT nebo MR angiografie.

Rozdíl systolického a diastolického tlaku mezi vstupním vyšetřením a šestiměsíční kontrolou při 24hodinovém ABPM byl zvolen jako primární cílový ukazatel. Sekundární cílové ukazatele byly definovány jako rozdíl systolického a diastolického tlaku v ambulanci lékaře mezi vstupním vyšetřením a jedním, dvěma a třemi roky po randomizaci, změny standardních klinických a laboratorních parametrů včetně hodnocení renálních funkcí. Hodnoceny budou anatomické změny renálních tepen jeden rok po RDN pomocí CT nebo MR angiografie. Mezi sekundární cílové ukazatele jsme také zařadili zhodnocení vlivu provedené RDN u primárně medikamentózně léčené skupiny a vlivu podávání spironolactonu u pacientů po RDN, pokud bude přetrvávat špatná kontrola TK jeden rok po randomizaci.

Renální denervaci jsme prováděli s použitím katetru Symplicity (Medtronic, Ardian, Mountain View, USA). Během výkonu byla katetrem aplikována radiofrekvenční energie (8 W) na minimálně čtyřech místech v každé renální tepně. Vzdálenost mezi jednotlivými provedenými ablacemi byla zhruba 5 mm a ablace byly provedeny v renální tepně spirálovitým způsobem od jejího distálního konce proximálním směrem.

Pacienti po RDN užívali po randomizaci stejnou medikamentózní léčbu po dobu jednoho roku. Pokud nebyly přítomny jasné kontraindikace, byla u pacientů v medikamentózní větvi zahájena po randomizaci léčba spironolactonem 25 mg denně. Jeden rok po randomizaci bylo u pacientů v medikamentózní větvi povoleno provedení RDN na základě neuspokojivých hodnot TK a při souhlasu pacienta. Obdobně pokud nedošlo k dosažení cílových hodnot TK, mohla být u pacientů ve větvi RDN po jednom roce zahájena léčba spironolactonem. Přehledný design studie ukazuje obrázek 1. Změny v medi-



Obr. 1 – Design studie PRAGUE-15

Tabulka 1 – Vstupní a vylučovací kritéria do studie

Vstupní kritéria
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Rezistentní hypertenze s hodnotou systolického TK v ordinaci lékaře &gt; 140 mm Hg</li> <li>• Systolický TK &gt; 130 mm Hg při 24h ambulantním monitorování TK</li> <li>• Léčba minimálně třemi antihypertenzními léky včetně diuretika v optimálních dávkách</li> <li>• Věk &gt; 18 let</li> <li>• Podepsaný informovaný souhlas</li> </ul>
Vylučovací kritéria
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Jakákoliv forma sekundární hypertenze</li> <li>• Špatná compliance k medikamentózní léčbě</li> <li>• Chronická renální insuficience (hodnota sérového kreatininu &gt; 200 <math>\mu\text{mol/l}</math>)</li> <li>• Těhotenství</li> <li>• Anamnéza infarktu myokardu nebo cévní mozkové příhody v posledních šesti měsících</li> <li>• Přítomnost významné stenotické chlopenní vady</li> <li>• Anatomické abnormality renálních tepen, stenóza nebo aneurysma renální tepny, průměr tepny &lt; 4 mm a délka &lt; 20 mm</li> <li>• Trombocytopenie &lt; 50 000/<math>\mu\text{l}</math>, INR &gt; 1,5</li> </ul>

kamentózní léčbě byly v průběhu studie povoleny pouze ze závažných klinických důvodů.

K určení cílového počtu pacientů a dosažení dostatečné statistické síly studie jsme definovali odpověď na léčbu jako rozdíl systolického i diastolického TK > 5 mm Hg mezi vstupním a šestiměsíčním 24h AMTK (obě složky TK musely být sníženy k definici odpovědi na léčbu). Předpokládali jsme 60 % responderů ve skupině RDN a 30 % responderů ve skupině pacientů léčených intezifikovanou medikamentózní léčbou [11,16,17]. Aby studie dosáhla 90% síly k průkazu rozdílu mezi oběma skupinami na 0,05 hladině významnosti  $\alpha$ , bylo do studie nutné zařadit 112 pacientů (56 pacientů v každé skupině). Předpokládali jsme, že zhruba 5 % pacientů nebude souhlasit s dokončením studie. Proto bylo naším cílem randomizovat celkem 120 pacientů. Studie byla ale předčasně ukončena 10. února 2014. Po oznámení, že ve studii SYMPLICTY HTN-3 nebyl prokázán efekt RDN jako primární cílový ukazatel, jsme 10. ledna 2014 přerušili nábor pacientů do naší studie. Následně jsme provedli analýzu dat 106 zařazených pacientů, na jejímž základě jsme se rozhodli studii definitivně ukončit.

## Diskuse

Studie PRAGUE-15 byla navržena ke zhodnocení efektu katetrové renální denervace v klinické situaci jednoznačně prokázané rezistentní hypertenze a možnosti použití intenzifikované antihypertenzní terapie. Metodika naší studie se liší v několika bodech od předchozích provedených studií, které hodnotily přínos RDN [8,18–20].

Ke stanovení diagnózy rezistentní hypertenze a ke stanovení primárního cílového ukazatele jsme vyžadovali provedení 24h ABPM. Doposud vycházely informace o snížení TK po RDN pouze z výsledků vyšetření TK v ordinaci lékaře. Byla však již publikována data, že efekt RDN na snížení 24h ABPM je výrazně nižší [16,21,22]. Bylo také prokázano, že 24h ABPM má obecně větší senzitivitu k předpovědi závažných kardiovaskulárních příhod v porovnání s TK měřeným v ordinaci lékaře [6]. Ve studii SYMPLICITY HTN-3 byl rozdíl průměrného systolického tlaku mezi vstupní a šestiměsíčním 24h ABPM sledován pouze jako sekundární cílový ukazatel [9].

Pro naši studii byl velmi důležitý průkaz adherence pacientů k léčbě. Byla měřena plazmatická koncentrace antihypertenziv. Toto nebylo provedeno v žádné předchozí studii hodnotící efekt RDN, přestože změny v adherenci k léčbě mohou významně ovlivnit hodnoty TK před provedením RDN i po něm.

V neposlední řadě bylo prokázano, že spironolacton je bezpečný a účinný při snížení TK u pacientů s rezistentní hypertenzí [11,17]. Léčba spironolactonem je často zahajována specialisty, když nelze dosáhnout cílových hodnot TK s použitím troj- nebo čtyřkombinace antihypertenziv včetně diuretika. Proto jsme se rozhodli u pacientů randomizovaných do medikamentózní větve v léčbě použít také spironolacton v dávce 25 mg denně. Posoudili jsme i vliv zahájení léčby spironolactonem u pacientů jeden rok po RDN při přetrvávajících neuspokojivých hodnotách TK, stejně tak jako vliv RDN u pacientů bez odpovědi na medikamentózní léčbu včetně spironolactonu.

Limitací naší studie bylo, že analýza síly testu pro výpočet velikosti souboru studie byla založena na nedostatečných dostupných datech týkajících se změn 24h ABPM po RDN [11,16,17]. Efekt primárního cílového ukazatele byl hodnocen na základě rozdílu TK u jednotlivců ve studii. Naopak ve studii SYMPLICITY HTN-3 bylo použito hodnocení na základě rozdílu průměrného TK v celém souboru [23]. V naší studii také definujeme odpověď na léčbu jako snížení systolického i diastolického TK, protože mezi oběma složkami TK a výskytem kardiovaskulárních příhod existuje lineární závislost [3,24]. Přestože studie PRAGUE-15 byla předčasně ukončena, počet pacientů zařazených do studie prakticky dosáhl cílového plánovaného počtu, a je tak druhou největší randomizovanou studií hodnotící účinek RDN. Počet pacientů v naší studii náhodně dosáhl stejného počtu jako ve studii SYMPLICITY HTN-2.

## Prohlášení autorů o možném střetu zájmů

Autoři prohlašují, že nemají konflikt zájmů ve vztahu k článku.

## Financování

Studie PRAGUE-15 byla částečně financována výzkumným programem Univerzity Karlovy PRVOUK P35.

## Prohlášení autorů o etických aspektech publikace

Tímto autoři prohlašují, že výzkum byl veden podle etických zásad.

## Informovaný souhlas

Tímto autoři prohlašují, že pacienti zařazení do studie souhlasili s účastí ve výzkumu a podepsali informovaný souhlas schválený etickými komisemi.

## Literatura

- [1] P.M. Kearney, M. Whelton, K. Reynolds, et al., Global burden of hypertension: analysis of worldwide data, *Lancet* 365 (9455) (2005) 217–223.
- [2] C.M. Lawes, S. Vander Hoorn, A. Rodgers, Global burden of blood-pressure-related disease, 2001, *Lancet* 371 (9623) (2008) 1513–1518.
- [3] S. Lewington, R. Clarke, N. Qizilbash, et al., Age-specific relevance of usual blood pressure to vascular mortality: a meta-analysis of individual data for one million adults in 61 prospective studies, *Lancet* 360 (9349) (2002) 1903–1913.
- [4] D.M. Lloyd-Jones, J.C. Evans, D. Levy, Hypertension in adults across the age spectrum: current outcomes and control in the community, *Journal of the American Medical Association* 294 (4) (2005) 466–472.
- [5] D.A. Calhoun, D. Jones, S. Textor, 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* 117 (25) (2008) e510–e526.
- [6] G. Mancia, R. Fagard, K. Nirkiewicz, 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), *European Heart Journal* 34 (28) (2013) 2159–2219.
- [7] Y. Huan, D.L. Cohen, Renal denervation: a potential new treatment for severe hypertension, *Clinical Cardiology* 36 (1) (2013) 10–14.
- [8] M.D. Esler, H. Krum, P.A. Sobotka, et al., Renal sympathetic denervation in patients with treatment-resistant hypertension (The Symplicity HTN-2 Trial): a randomised controlled trial, *Lancet* 376 (9756) (2010) 1903–1909.
- [9] D.L. Bhatt, D.E. Kandzari, W.W. O'Neill, et al., A controlled trial of renal denervation for resistant hypertension, *New England Journal of Medicine* 370 (15) (2014) 1393–1401.
- [10] P. Widimsky, J. Filipovsky, J. Widimsky Jr., et al., Expert consensus statement of the Czech Society of Cardiology and the Czech Society of Hypertension on catheter-based sympathetic renal denervation procedures (RDN) in the Czech Republic, *Cor et Vasa* 54 (2012) e108–e112.
- [11] J. Vaclavik, R. Sedlak, M. Plachy, et al., Addition of spironolactone in patients with resistant arterial hypertension (ASPIRANT): a randomized, double-blind, placebo-controlled trial, *Hypertension* 57 (6) (2011) 1069–1075.
- [12] J.W. Funder, R.M. Carrey, C. Fardella, et al., Case detection, diagnosis, and treatment of patients with primary aldosteronism: an endocrine society clinical practice guideline, *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 93 (9) (2008) 3266–3281.
- [13] B. Strauch, O. Petrak, T. Zelinka, et al., Precise assessment of noncompliance with the antihypertensive therapy in patients with resistant hypertension using toxicological serum analysis, *Journal of Hypertension* 31 (12) (2013) 2455–2461.
- [14] O. Gonzalez, R.M. Alonso, N. Ferreira, et al., LC-MS/MS method for the determination of several drugs used in combined cardiovascular therapy in human plasma, *Journal of Chromatography B-Analytical Technologies in the Biomedical and Life Sciences* 878 (28) (2010) 2685–2692.
- [15] L. Chytil, B. Strauch, J. Cvacka, et al., Determination of doxazosin and verapamil in human serum by fast LC-MS/MS: application to document non-compliance of patients,

- Journal of Chromatography B-Analytical Technologies in the Biomedical and Life Sciences 878 (30) (2010) 3167–3173.
- [16] F. Mahfoud, C. Ukena, R.E. Schmieder, et al., Ambulatory blood pressure changes after renal sympathetic denervation in patients with resistant hypertension, *Circulation* 128 (2) (2013) 132–140.
- [17] F. de Souza, E. Muxfeldt, R. Fiszman, et al., Efficacy of spironolactone therapy in patients with true resistant hypertension, *Hypertension* 55 (1) (2010) 147–152.
- [18] S.G. Worthley, C.P. Tsioufis, M.I. Worthley, et al., Safety and efficacy of a multi-electrode renal sympathetic denervation system in resistant hypertension: the EnligHTN I trial, *European Heart Journal* 34 (28) (2013) 2132–2140.
- [19] Symplicity HTN-1 Investigators, Catheter-based renal sympathetic denervation for resistant hypertension: durability of blood pressure reduction out to 24 months, *Hypertension* 57 (5) (2011) 911–917.
- [20] P. Widimsky, P. Osmancik, J. Widimsky Jr., et al., Renal denervation: the hope for patients with refractory hypertension? *Cor et Vasa* 53 (2011) 517–521.
- [21] G. Grassi, R. Facchetti, G. Seravalle, et al., Home and ambulatory blood pressure in resistant hypertension, *EuroIntervention* 9 (Suppl. R) (2013) R35–R41.
- [22] A. Persu, M. Azizi, M. Burnier, et al., Residual effect of renal denervation in patients with truly resistant hypertension, *Hypertension* 62 (3) (2013) 450–452.
- [23] D.E. Kandzari, D.L. Bhatt, P.A. Sobotka, et al., Catheter-based renal denervation for resistant hypertension: rationale and design of the SYMPPLICITY HTN-3 Trial, *Clinical Cardiology* 35 (9) (2012) 528–535.
- [24] R. Sega, R. Facchetti, M. Bombelli, et al., Prognostic value of ambulatory and home blood pressures compared with office blood pressure in the general population: follow-up results from the Pressioni Arteriose Monitorate e Loro Associazioni (PAMELA) study, *Circulation* 111 (14) (2005) 1777–1783.

*Z anglického originálu přeložil autor.*