

Predikce dlouhodobé účinnosti renální denervace

(Prediction of long-term renal denervation efficacy)

Jan Kvasnička^a, Lukáš Lambert^b, Petr Waldauf^c, Tomáš Zelinka^a, Ondřej Petrák^a,
Branislav Štrauch^a, Robert Holaj^a, Tomáš Indra^d, Zuzana Krátká^a, Judita Klímová^a,
Jan Václavík^e, Eva Kociánová^e, Igor Nykl^f, Otakar Jiravský^f, Gabriela Rappová^f,
Miloš Táborský^e, Marian Branny^f, Jiří Widimský Jr.^a, Ján Rosa^a

^a Centrum pro hypertenzi, III. interní klinika, 1. lékařská fakulta Univerzity Karlovy a Všeobecná fakultní nemocnice v Praze, Praha

^b Radiodiagnostická klinika, 1. lékařská fakulta Univerzity Karlovy a Všeobecná fakultní nemocnice v Praze, Praha

^c Klinika anesteziologie a resuscitace, 3. lékařská fakulta Univerzity Karlovy a Fakultní nemocnice Královské Vinohrady, Praha

^d Klinika nefrologie, 1. lékařská fakulta Univerzity Karlovy a Všeobecná fakultní nemocnice v Praze, Praha

^e I. interní klinika – kardiologická, Lékařská fakulta Univerzity Palackého a Fakultní nemocnice Olomouc, Olomouc

^f Kardiocentrum, Nemocnice Podlesí, Třinec

INFORMACE O ČLÁNKU

Historie článku:

Vložen do systému: 20. 4. 2018

Přijat: 19. 7. 2018

Dostupný online: 17. 7. 2019

Klíčová slova:

Ambulantní monitorování krevního tlaku

Krevní tlak

Renální denervace

Rezistentní hypertenze

SOUHRN

Diverzita odpovědi krevního tlaku na renální denervaci a velká variabilita mezi studii podtrhují význam potřeby identifikace prediktorů účinnosti renální denervace. Předchozí studie identifikovaly řadu prediktorů pro tří- až šestiměsíční období. Cílem této studie bylo zjistit možné prediktory trvalého poklesu krevního tlaku (TK) po renální denervaci v dlouhodobém horizontu dvou let.

Hodnocení pacienti byli buď randomizováni ve studii PRAGUE-15, nebo se zúčastnili pilotní fáze projektu a splňovali stejná vstupní kritéria skutečně rezistentní hypertenze. Za účinnou odpověď byl považován pokles 24h systolického TK o ≥ 10 mm Hg během 6, 12 a 24 měsíců po výkonu. Navíc byly analyzovány i jednotlivé návštěvy. Denervace byla provedena za použití unipolárního systému pro renální denervaci Symplicity. Dále byla provedena detailní analýza CT angiografie renálních tepen včetně hodnocení morfologie renálních tepen.

Celkem bylo analyzováno 48 pacientů, z toho pro účely dlouhodobé predikce bylo vhodných 27 z nich. Pět z 27 pacientů bylo označeno jako dlouhodobí respondéři s průměrným poklesem 24h TK o 20/9 mm Hg. Nejvýznamnější prediktory poklesu TK byly vyšší úvodní 24h systolický TK ($p = 0,01$) a větší průměr levé renální tepny ($p = 0,04$). Přetrvávající pokles TK byl zaznamenán jen u menšiny pacientů po renální denervaci. Jako nejlepší prediktory pro přetrvávající pokles TK jsme identifikovali vyšší úvodní TK a větší průměr renální tepny. Právě průměr renální tepny by mohl usnadnit provedení ablace v periférii a naše výsledky mohou teoreticky podporovat aktuální hypotézu o potřebě ablovat distální části renální arterie.

© 2019, ČKS.

ABSTRACT

Diversity of blood pressure response and great variability within studies emphasise the need to identify predictors of renal denervation efficacy. Previous studies identified various predictors within periods of 3–6 months. The goal of the current study is to examine the possible predictors of sustained decline of blood pressure (BP) after renal denervation in a long-term period of 2 years.

Evaluated patients were either randomised in the original PRAGUE-15 study or were pilot patients, meeting the same inclusion criteria of true-resistant hypertension. Patients were considered as responsive when the decline of 24h systolic BP ≥ 10 mmHg was present 6, 12 and 24 months after the procedure. In addition, analysis for separate visits was performed. Denervation was performed using the unipolar Symplicity Renal Denervation System. Extensive assessment of computed tomography angiography by numerous measurements including morphology of the renal arteries was performed.

A total of 48 patients were analysed, with 27 patients suitable for long-term prediction. Five of the 27 patients were identified as long-term responders with average 24h BP decline of 20/9 mmHg. Strongest predictors of BP decline were higher baseline 24h systolic blood pressure ($p = 0,01$) and higher diameter of the left renal artery ($p = 0,04$). Only a minority of denervated patients exhibited sustained BP decline. Higher baseline BP and higher renal artery diameter might be the strongest predictors. Our findings might theoretically support the actual hypothesis of the necessity to ablate the distal parts of the renal artery (these conditions might allow such ablation to be performed).

Keywords:

Ambulatory blood pressure monitoring

Blood pressure

Renal denervation

Resistant hypertension

Adresa pro korespondenci: Doc. MUDr. Ján Rosa, Ph.D., Centrum pro hypertenzi, III. interní klinika, 1. lékařská fakulta Univerzity Karlovy a Všeobecná fakultní nemocnice v Praze, U Nemocnice 2, 128 08 Praha 2, e-mail: jan.rosa@lf1.cuni.cz

DOI: 10.1016/j.crvasa.2018.09.007

Úvod

Postavení nového, nefarmakologického přístupu v léčbě hypertenze pomocí katéetrové renální denervace (RDN) se od představení této metody v roce 2009 změnilo.¹ První studie s jistými metodologickými nedostatky (například účast pacientů s pseudorezistentní hypertenzí) naznačovaly pozoruhodný vliv na snížení krevního tlaku (TK).^{1,2} Nicméně další studie publikované po roce 2014 již neprokázaly uspokojivé účinky RDN.^{3–6} Metaanalýza potvrdila tyto výsledky.⁷ Několik studií s náležitým a pečlivým uspořádáním s pozitivním výsledkem pro RDN představuje výjimku.⁸ Jsou ale již k dispozici slibné výsledky multielektrodových nebo endovaskulárních ultrazvukových systémů během tří- nebo šestiměsíčního období.^{9–12}

Variabilita v míře poklesu TK po RDN v různých studiích může být způsobena technickými nebo metodologickými rozdíly ve studiích. Diverzita výsledků i s výraznou variabilitou odpovědi v rámci jednotlivých studií¹³ podporuje význam identifikace prediktorů odpovědi na RDN. Různé analýzy určily různé prediktory: vyšší vstupní hodnotu TK a nižší hodnotu indexu tělesné hmotnosti (BMI);¹⁴ vyšší vstupní hodnotu 24h systolického TK, BMI a počet antihypertenziv;¹⁵ vstupní hodnotu klinického systolického TK, užívání antagonistů aldosteronu, neužívání vazodilatátorů a počet ablací;¹⁶ vyšší hodnotu klinického TK, nižší odhadovanou glomerulární filtraci, ženské pohlaví;¹⁷ hodnoty denního systolického TK a denní srdeční frekvence;⁶ vstupní hodnotu 24h TK;¹⁸ hodnotu nočního systolického TK a variabilitu.¹⁹ Cílovým ukazatelem těchto studií byl klinický TK,^{14,16} případně 24h TK^{6,13,15,18} nebo denní TK,^{8,19} většinou šest měsíců po RDN. Zejména výsledky studií s klinickým TK by měly být interpretovány s opatrností.²⁰ Nezávisle na hodnotách TK může být RDN asociována se vstupní variabilitou TK.²¹ Výsledky studií na zvířecím modelu naznačují, že centrálně působící antihypertenziva (a možná i beta-blokátory) mohou za jistých okolností modifikovat odpověď na RDN; zatímco nejčastěji užívané třídy (diuretika, sartany a blokátory kalciových kanálů) nemají tento účinek.²² Odpověď na RDN může predikovat invazivní rychlost šíření pulsní vlny (pulse wave velocity, PWV).²³ Ve smyslu predikce odpovědi na RDN byla ověřována i anatomie renálních tepen – srovnání jednoduchých renálních tepen oboustranně, zdvojených renálních tepen na jedné nebo obou stranách nebo jiných anatomických konstelací naznačuje, že jednoduché renální tepny se strukturálními abnormalitami nebo bez strukturálních abnormalit jsou asociovány s výraznějším poklesem TK než zdvojené renální tepny.²⁴ Klinická odpověď s poklesem hodnot TK může být asociována s menším průměrem renálních tepen.²⁵ Jiná studie sledovala odpověď na vysokofrekvenční stimulaci renálních nervů před a po RDN s cílem predikovat odpověď na RDN (tři a šest měsíců po intervenci).²⁶ Jinou možností mohou být fokální a globální změny renálních tepen po RDN hodnocené pomocí intravaskulárního ultrazvuku nebo kvantitativní renální angiografie.²⁷ I přes výsledky těchto studií stále nejsme schopni spolehlivě předem rozpoznat pacienty, kteří budou na RDN odpovídat poklesem TK. Všechny zmíněné studie analyzovaly predikci jen v horizontu tří až šesti měsíců po RDN. Podle našeho nejlepšího vědomí není k dispozici práce, která by hodnotila predikci účinnosti RDN

v dlouhodobém časovém horizontu. Hlavním cílem této studie je analýza možných prediktorů trvalého poklesu TK po RDN v dlouhodobém, dvouletém časovém úseku. Navíc byla provedena analýza pro 6-, 12- a 24měsíční návštěvu a komplexní analýza CT parametrů.

Soubor a metodika

Většina hodnocených pacientů byla randomizována ve studii PRAGUE-15, dva pacienti se zúčastnili pilotní fáze projektu, podstoupili denervaci před zahájením studie, ale splňovali stejná vstupní kritéria skutečně rezistentní hypertenze jako účastníci studie a byli sledováni ve stejném rozsahu jako randomizovaní pacienti.^{6,28–30} Všichni pacienti podepsali informovaný souhlas. Studie byla schválena multicentrickou etickou komisí a všemi třemi místními institucionálními etickými komisemi. Rezistentní hypertenze byla stanovena na základě hodnoty klinického TK (hodnota klinického systolického TK přes 140 mm Hg při léčbě alespoň trojkombinací antihypertenziv v optimálních dávkách včetně diuretika) a potvrzena 24h monitorováním krevního tlaku (24h AMTK, průměrná hodnota systolického TK přes 130 mm Hg). Sekundární hypertenze, včetně primárního hyperaldosteronismu, musela být vyloučena u všech pacientů. Povinné bylo i ověřování adherence k léčbě pomocí kvantitativního stanovení koncentrací antihypertenziv v séru.^{31–33} 24h AMTK bylo provedeno během 6-, 12- a 24měsíční návštěvy. RDN byla provedena pomocí unipolárního systému Symplicity (Medtronic Inc., Mountain View, CA, USA). Další metodologické detaily ohledně RDN, měření TK a dalších parametrů byly dříve publikovány.^{6,28} Pacienti, kterým byl 12 měsíců po RDN přidán spironolacton v rámci cross-overu (když nebylo dosaženo cílové hodnoty TK), nebyli do analýzy zahrnuti. Pacienti byli považováni za respondéry v případě, když pokles 24h systolického TK ≥ 10 mm Hg byl přítomný 6, 12, nebo 24 měsíců po proceduře. Dlouhodobá odpověď byla definována jako pokles 24h systolického TK ≥ 10 mm Hg přítomný u všech tří měření během 24měsíčního sledování.

Zobrazovací metody

CT vyšetření bylo provedeno v inspiriu, v arteriální fázi, od bránice po lopaty kosti kyčelní, dále byly zhotoveny 3mm multiplanární rekonstrukce. Měření bylo provedeno radiologem se zkušenostmi s cévním zobrazením na multimodální klientské pracovní stanici (Intellispace Portal v4.0.4; Philips Healthcare). Komplexní analýza zahrnovala měření morfologie renálních tepen, prostorového vztahu mezi viscerálními tepnami, průřezu těla, rozměrů obou ledvin a další parametry, které jsou uvedeny v [tabulce S1](#) (online příloha) (<http://e-coretrava.cz/suppl/2019-4-378-1.pdf>). Měřené veličiny byly indexovány na výšku pacienta nebo na tělesný povrch (body surface area, BSA). Studie zahrnovala jen pacienty s dostupnými multiplanárními rekonstrukcemi ve třech rovinách.

Statistická analýza

K popisu charakteristik studovaných pacientů byla použita deskriptivní statistika. Spojité proměnné byly vyjádřeny jako průměr a směrodatná odchylka nebo medián a mezikvartilové rozpětí. Meziskupinové rozdíly a rozdíly mezi

první a další návštěvou jsme testovali pomocí nepárového, resp. párového t-testu. Průměrné rozdíly jsou zobrazeny s jejich dvoustranným 95% intervalem spolehlivosti. Prediktory odpovědi jsme vybírali metodou regresní analýzy. K analýze dat byla použita Stata, verze 14.1 (StataCorp LP, College Station, Texas, USA).

Výsledky

Celkem bylo zahrnuto do analýzy 48 pacientů pro šesti- a dvanáctiměsíční predikci a 27 pacientů pro 24měsíční a dlouhodobou predikci. Podle protokolu studie PRAGUE-15 byl spironolacton přidán při 12měsíční kontrole v případě nedostatečné kontroly TK. Proto nebyli tito pacienti zahrnuti do dlouhodobé analýzy. Tabulka 1 zobrazuje vstupní charakteristiky studované populace, tabulky 2 a S2–S3 (online příloha) (<http://e-coretrava.cz/suppl/2019-4-378-1.pdf>) změny po RDN, tabulka 3 výsledky predikce. Tabulka 4 prezentuje detaily týkající se antihypertenzní medikace. Tabulka S4 (online příloha) (<http://e-coretrava.cz/suppl/2019-4-378-1.pdf>) zobrazuje výsledky CT měření.

Šestiměsíční predikce

Šestnáct pacientů ze 48 bylo identifikovaných jako respondéři šest měsíců po RDN. Vyšší vstupní klinický systolický a 24h systolický TK ($p = 0,04$, respektive $p = 0,001$), vyšší průměrná teplota dosažená během ablace vlevo ($p = 0,02$) a průměr pravé renální tepny adjustovaný na výšku ($p = 0,03$) byly identifikovány jako prediktory odpovědi šest měsíců po RDN.

Dvanáctiměsíční predikce

Šestnáct pacientů ze 48 bylo identifikováno jako respondéři 12 měsíců po RDN. Jako nejlepší prediktory odpovědi 12 měsíců po RDN jsme pomocí metody regresní analýzy identifikovali vyšší vstupní natremii ($p = 0,03$) a větší průřez diafragmatických crur měřených v midsagitální rovině adjustovaných na BSA ($p = 0,03$).

Dvacet čtyřměsíční predikce

Dvanáct pacientů z 27 bylo identifikováno jako respondéři 24 měsíců po RDN. Vyšší vstupní hodnota systolického 24h TK ($p = 0,02$), nižší vstupní kalemie ($p = 0,01$) a nižší míra zastření perinefritického tuku ($p = 0,003$) vycházely jako nejlepší prediktory odpovědi 24 měsíců po RDN.

Dlouhodobá predikce

Pět pacientů z 27 bylo identifikováno jako respondéři v dlouhodobé predikci po RDN. Byly rozpoznány dva prediktory: vyšší vstupní hodnota systolického 24h TK ($p = 0,01$) a vyšší průměr levé renální tepny adjustovaný na výšku ($p = 0,04$).

Počet úspěšných ablací ve sledovaných skupinách je zobrazen v tabulce 1. Doporučený počet ablací (nejméně čtyři na stranu) nebyl dosažen u sedmi pacientů, dva z nich měli unilaterální ablaci z anatomických důvodů.

Bezpečnostní aspekty byly publikovány dříve.^{6,28,34}

Diskuse

Několik parametrů bylo označeno jako prediktory efektivní RDN během dvouletého sledování. Tyto parametry se ale během sledování měnily a jen 19 % pacientů bylo identifikováno jako dlouhodobí respondéři pro celé období. Průměr levé renální tepny a vyšší hodnota systolického 24h TK byly identifikovány jako možné prediktory trvajících dlouhodobé odpovědi (během dvou let) na RDN pomocí unipolárních elektrod. Toto je dle našeho nejlepšího vědomí první analýza dlouhodobé efektivity, která současně analyzovala detailní CT parametry.

Tabulka 1 – Vstupní charakteristika studovaných pacientů

Proměnná	Pacienti pro 6- a 12měsíční predikci	Pacienti pro 24měsíční a dlouhodobou predikci
Počet pacientů	48	27
Věk (roky)	55 ± 12	54 ± 13
Mužské pohlaví, n (%)	39 (81 %)	22 (82 %)
Délka trvání hypertenze (roky)	14 ± 9	14 ± 10
Diabetes mellitus 2. typu, n (%)	3 (6 %)	1 (4 %)
Ischemická choroba srdeční, n (%)	5 (10 %)	4 (15 %)
Kuřáci, n (%)	7 (15 %)	4 (15 %)
Užívání statinu, n (%)	23 (48 %)	14 (52 %)
Body mass index (kg/m ²)	32 ± 4,3	32 ± 4,8
Natremie (mmol/l)	141 ± 3	141 ± 3
Kalemie (mmol/l)	4,1 ± 0,3	4,2 ± 0,3
Kreatinin (μmol/l)	85 (76–97)	84 (70–100)
Clearance kreatininu (ml/s/1,73 m ²)	1,6 (1,3–2,1)	1,6 (1,3–2,2)
Celkový cholesterol (mmol/l)	4,4 ± 1,0	4,3 ± 0,9
Glykemie nalačno (mmol/l)	6,0 (5,4–7,4)	6,1 (5,2–8)
Klinický systolický TK (mm Hg)	158 ± 21	156 ± 24
Klinický diastolický TK (mm Hg)	91 ± 15	92 ± 16
Tepová frekvence (tepů/min)	71 ± 11	74 ± 8
24h systolický TK (mm Hg)	147 ± 13	146 ± 14
24h diastolický TK (mm Hg)	84 ± 10	84 ± 10
24h tepová frekvence (tepů/min)	67 ± 9	69 ± 7
Počet antihypertenziv	5,1 ± 1,1	5,4 ± 1,1
Blokátory kalciových kanálů, n (%)	45 (94 %)	25 (93 %)
Beta-blokátory, n (%)	30 (63 %)	13 (48 %)
Diuretika, n (%)	48 (100 %)	27 (100 %)
Antagonisté aldosteronu, n (%)	14 (29 %)	14 (52 %)
Inhibitory ACE/sartany, n (%)	48 (100 %)	27 (100 %)
α-blokátory, n (%)	30 (63 %)	16 (59 %)
Centrálně působící látky, n (%)	33 (69 %)	14 (52 %)
Počet ablací vlevo	5,2 ± 1,5	5,1 ± 1,5
Počet ablací vpravo	5,3 ± 2,1	5,4 ± 2

ACE – angiotenzin konvertující enzym; TK – krevní tlak. Hodnoty jsou zobrazeny jako průměr ± směrodatná odchylka nebo medián (mezikvartilové rozpětí) nebo absolutní hodnoty nebo procenta.

Tabulka 2 – Rozdíly po 24 měsících pro dlouhodobou predikci

Proměnná	Rozdíl proti vstupní hodnotě u respondérů		Rozdíl proti vstupní hodnotě u non-respondérů		Meziskupinový rozdíl	
	Průměr (95% CI)	p	Průměr (95% CI)	p	Průměr (95% CI)	p
Počet pacientů	5		22		–	
Body mass index (kg/m ²)	–6,7 (–7,5, 6,2)	0,43	–1,2 (–2,8, 0,5)	0,15	–5,5 (–11,1, 0,2)	0,06
Natremie (mmol/l)	–1,6 (–6,2, 3)	0,39	–1,6 (–2,8, –0,4)	0,01	0,04 (–2,9, 2,9)	0,98
Kalemie (mmol/l)	0,4 (–0,3, 1,2)	0,19	–0,2 (–0,4, –0,01)	0,05	0,6 (0,2, 1,1)	0,01
Kreatinin (μmol/l)	8 (–8, 23)	0,23	–5 (–11, 2)	0,15	12 (–2, 27)	0,09
Clearance kreatininu (ml/s/1,73 m ²)	–1 (–2,8, 0,8)	0,18	–0,2 (–0,7, 0,3)	0,43	–0,8 (–2, 0,4)	0,19
Celkový cholesterol (mmol/l)	–0,9 (–3, 1,3)	0,3	–0,3 (–0,6, 0,1)	0,11	–0,6 (–1,5, 0,3)	0,19
Glykemie nalačno (mmol/l)	–0,7 (–1,6, 0,2)	0,11	–1,6 (–2,7, –0,4)	0,01	0,9 (–1,6, 3,3)	0,47
Klinický systolický TK (mm Hg)	–32 (–65, –0,2)	0,05	–10 (–19, –1)	0,03	–23 (–44, –1)	0,04
Klinický diastolický TK (mm Hg)	–13 (–32, 7)	0,15	–10 (–16, –4)	0,01	–3 (–16, 11)	0,69
Tepová frekvence (tepů/min)	–5 (–17, 6)	0,27	–10 (–14, –6)	< 0,001	5 (–5, 15)	0,31
24h systolický TK (mm Hg)	–20 (–35, –5)	0,02	–7 (–11, –2)	0,01	–14 (–25, –3)	0,02
24h diastolický TK (mm Hg)	–9 (–15, –4)	0,01	–3 (–6, –1)	0,01	–6 (–12, 0,1)	0,05
24h tepová frekvence (tepů/min)	–1 (–7, 5)	0,72	–4 (–7, –0,4)	0,03	3 (–5, 12)	0,45
Počet antihypertenziv	–0,6 (–1,7, 0,5)	0,21	–0,4 (–0,9, 0,1)	0,11	–0,2 (–1,3, 0,9)	0,73

CI – interval spolehlivosti; TK – krevní tlak.

Tabulka 3 – Analýza odpovědi RDN

Lineární regrese pro šestiměsíční odpověď			
Proměnná	Koeficient (95% CI)	r ²	p
Klinický systolický TK (mm Hg)	13 (0,5, 25,6)	0,09	0,04
24h systolický TK (mm Hg)	12,6 (5,5, 19,7)	0,22	0,001
Průměrná teplota dosažena vlevo (°C)	4,4 (0,8, 7,9)	0,12	0,02
Průměr pravé renální tepny/výška (mm/m)	0,6 (0,1, 1,1)	0,1	0,03
Lineární regrese pro 12měsíční odpověď			
Proměnná	Koeficient (95% CI)	r ²	p
Natremie (mmol/l)	1,9 (0,2, 3,6)	0,1	0,03
Průřez bráničních crur/BSA (mm ² /m ²)	39,7 (3,9, 75,4)	0,09	0,03
Lineární regrese pro 24měsíční odpověď			
Proměnná	Koeficient (95% CI)	r ²	p
24h systolický TK (mm Hg)	12,2 (1,9, 22,5)	0,2	0,02
Kalemie (mmol/l)	–0,3 (–0,5, –0,1)	0,3	0,01
Zastřžení perinefrického tuku (čtyřstupňová Likertova škála)	–1 (1,6, –0,4)	0,3	0,003
Lineární regrese pro dlouhodobou odpověď			
Proměnná	Koeficient (95% CI)	r ²	p
24h systolický TK (mm Hg)	18,3 (5,7, 30,1)	0,3	0,01
Průměr levé renální tepny/výška (mm/m)	0,5 (0,1, 1)	0,2	0,04

BSA – povrch těla (body surface area); RDN – renální denervace; TK – krevní tlak.

Tabulka 4 – Antihypertenzní medikace pro dlouhodobou predikci

Proměnná	Vstupně		Po 24 měsících	
	Respondéři	Non-respondéři	Respondéři	Non-respondéři
Počet pacientů	5	22	5	22
Počet antihypertenziv, n	6,2 ± 0,9	5,2 ± 1,1	5,6 ± 0,9	4,8 ± 1,0
Blokátory kalciových kanálů, n (%)	5 (100 %)	20 (91 %)	5 (100 %)	17 (77 %)
Beta-blokátory, n (%)	3 (60 %)	10 (46 %)	3 (60 %)	9 (41 %)
Diuretika, n (%)	5 (100 %)	22 (100 %)	5 (100 %)	22 (100 %)
Antagonisté aldosteronu, n (%)	3 (60 %)	11 (50 %)	2 (40 %)	11 (50 %)
Inhibitory ACE/sartany, n (%)	5 (100 %)	22 (100 %)	5 (100 %)	21 (96 %)
α-blokátory, n (%)	2 (40 %)	14 (64 %)	2 (40 %)	12 (55 %)
Centrálně působící látky, n (%)	4 (80 %)	10 (46 %)	3 (60 %)	9 (41 %)

ACE – angiotenzin konvertující enzym. Hodnoty jsou zobrazeny jako průměr ± směrodatná odchylka nebo absolutní hodnoty nebo procenta.

Za variabilitu predikce ve výše zmíněných studiích^{14–19} může být zodpovědných několik faktorů, například technické otázky související se samotnou procedurou nebo s měřením TK, vstupní charakteristika pacientů nebo konkomitantní antihypertenzní léčba.²² Alternace během dvouletého sledování potvrzuje variabilitu prediktorů odpovědi a může podporovat význam preference dlouhodobé odpovědi na RDN založené na trvajícím poklesu TK. Možnost popsané reinervace již po šesti měsících na zvířecím modelu³⁵ ještě podporuje význam této analýzy.

Zjištění vyšších vstupních hodnot TK jako prediktoru se neliší od jiných studií.^{14–19} U pacientů s vyšší vstupní hodnotou TK lze očekávat výraznější pokles po RDN. Tento nálezní ale může být ovlivněn i technickými aspekty souvisejícími s měřením TK.²⁰ Jiným vysvětlením může být fenomén regrese k průměru.

Spojitosť vyšší vstupní natremie s úspěšnou RDN 12 měsíců po proceduře a nižší vstupní kalemie s úspěšnou RDN 24 měsíců může být teoreticky spojena s aktivací systému renin-angiotenzin-aldosteron nebo se zvýšením tonu renálního sympatiku. Nebyly ale zjištěny změny nebo asociace hodnot aldosteronu s úspěšnou RDN.

Vysvětlení nálezu, že pacienti s menší mírou prosáknutí perinefrického tuku měli lepší výsledky, je složité. Zastření nebo prosáknutí perinefrického tuku se vyskytuje u akutní pyelonefritidy nebo u obstrukce močových cest.³⁶ U asymptomatických pacientů byla zjištěna spojitost prosáknutí perinefrického tuku a snížené glomerulární filtrace.³⁷ Hypotéza možného chronického renálního onemocnění u non-respondérů je vysoce spekulativní a při normálních vstupních renálních parametrech může být odmítnuta.

Hodnocení anatomie v oblasti truncus coeliacus bylo provedeno v kontextu funkce sympatického ganglion coeliacum a jeho patofyziologie ve vývoji Dunbarova syndromu. Ukázalo, že větší průřez diafragmatických crur predikuje odpověď na RDN po 12 měsících. Možná stimulace ganglion coeliacum a jeho vliv na TK mohou být odvozeny z animálních experimentů, z observace pacientů po blokadě ganglion coeliacum a z kazuistiky blokády ganglion coeliacum jako léčebné modality u pacienta s rezistentní hypertenzí.^{38,39}

Vyšší průměrná teplota dosažená během ablace vlevo a predikce šestiměsíční odpovědi může podpořit technic-

ké otázky účinnosti RDN. Tento nálezní ale již nebyl zjištěn v pozdějším sledování. Ani počet ablací nebyl identifikován jako prediktor odpovědi.

Podobně význam průměru renální tepny (práve v rámci šestiměsíční predikce a levé v dlouhodobé predikci) může mít technické vysvětlení. Lze předpokládat, že u pacientů s větším průměrem renální tepny je možné zavést katétr více distálně, kde lze očekávat úspěšnější ablaci. Právě ablaci distální části renální tepny byla efektivnější na animálním i pravděpodobně na humánním modelu, protože nervová zakončení jsou zde blíže renální tepně.^{10,40–42} Na druhé straně počet ablací nebyl u těchto pacientů s větším průměrem renální tepny vyšší a počet ablací nebyl identifikován jako prediktor. Naše výsledky jsou v rozporu s jinou studií, kde byl přítomný větší pokles klinického TK po šesti měsících u pacientů s průměrem renální tepny ≤ 4 mm. Údaje o 24h TK nejsou v této studii k dispozici a nebyl zjištěn rozdíl v prevalenci renální tepny s průměrem ≤ 4 mm nebo v průměru samotném mezi respondéry (když byl pokles klinického TK ≥ 10 mm Hg) a non-respondéry.²⁵

Naše výsledky podporují hypotézu, že nedostatečná efektivita RDN může být spojena s technickými nebo anatomickými aspekty. Další studie na větší populaci, které respektují všechna současná doporučení pro studie RDN, budou zapotřebí k potvrzení těchto výsledků.⁴³ V současnosti převažuje názor, že denervace by měla být cílena na větve renální tepny nebo distální segmenty renální tepny.^{10,40,41} Součástí by mělo být i testování efektivnosti ablace. Stimulace renálního sympatiku, periprocedurální venoarteriální gradient noradrenalinu, kvantitativní angiografie nebo intravaskulární ultrazvuk by mohly být použity k intraprocedurálnímu vyhodnocení rozsahu ablace.^{26,27,44} Součástí studií by měla být klamavá procedura, run-in perióda s opakovaným měřením klinického a 24h TK.^{43,45,46} Pozornost by ale měla být soustředěna zejména na 24h AMTK.⁴⁷ Cíleno by mělo být spíše na mladší pacienty s hypertenzí 1. nebo 2. stadia, bez antihypertenzní léčby nebo s řádnou adherencí k léčbě.^{43,48}

I přes fakt, že jen menšina pacientů byla při dlouhodobém sledování identifikována jako respondéři, může tato studie naznačovat, že RDN by mohla být vhodná pro jistou populaci hypertoniků. Ve světle nejaktuálnějších

studií s multielektrodotovým nebo ultravaskulárním systémem, s konkomitantní antihypertenzní medikací nebo bez konkomitantní antihypertenzní medikace,^{9–12} tato studie zdůrazňuje potřebu prokázat dlouhodobou účinnost a rozpoznat populace respondérů. Lze doufat, že trvalý dlouhodobý účinek RDN může také snížit kardiovaskulární morbiditu a mortalitu z kardiovaskulárních příčin. Tento aspekt spolu s otázkou efektivity vynaložených nákladů je stále nezodpovězen.⁴⁹

Tato studie má několik limitací. Relativně malý počet analyzovaných pacientů je důsledkem velikosti původní skupiny studie. Tento počet byl dále snížen po vyřazení pacientů, kterým byl dodatečně přidán spironolacton během sledování nebo kteří neměli zobrazovací metodu požadované kvality. Změny medikace byly povoleny 12 měsíců po RDN. Celkový počet léků byl ale snížen a toto bylo srovnatelné u respondérů i non-respondérů. Současná doporučení navrhuji jako klinicky významný pokles 24h systolického TK o 6–7 mm Hg.⁴³ Z důvodu dlouhodobého sledování pacientů jsme zvolili přísnější kritéria, pokles 24h systolického TK alespoň o 10 mm Hg, s cílem vybrat skutečně responzivní pacienty. Výsledkem je, že jako responzivní byl označen menší počet pacientů, což mohlo dále ovlivnit statistickou významnost současné analýzy. Multivariační analýza nebyla provedena z důvodu malého počtu analyzovaných pacientů.

Další limitace jsou podobné těm, které již byly diskutovány v dříve publikovaných výsledcích studie PRAGUE-15:^{6,28,50} doporučený počet ablací nebyl dosažen u všech pacientů (nejméně čtyři na stranu), cílem ablace byl kmen renální tepny, což bylo v souladu s doporučeními v době přípravy studie,⁵¹ absence klamavé procedury a fakt, že adherence k léčbě byla sledována jen vstupně.

Závěr

Jen u menšiny pacientů, kteří podstoupili renální denervaci, byl přítomný trvalý pokles krevního tlaku. Současná studie potvrzuje, že prediktory úspěšné RDN se s odstupem času od procedury mění. Dlouhodobý účinek RDN pomocí unipolárních katétrů může být predikován vyšším vstupním 24h systolickým TK a větším průměrem levé renální tepny. Právě průměr renální tepny by mohl usnadnit provedení ablace v periférii a tato zjištění mohou potenciálně posilovat význam technických aspektů RDN a teoreticky podpořit aktuální hypotézu nutnosti ablovat distální části renální tepny.

Prohlášení autorů o možném střetu zájmů

Autoři prohlašují, že žádný střet zájmů nenastal.

Poděkování a financování

Tato studie byla podpořena výzkumnými projekty Univerzity Karlovy UNCE 204010 a PROGRES Q38 a výzkumným projektem Ministerstva zdravotnictví České republiky, grantem číslo 16-30345A.

Informovaný souhlas

Autoři prohlašují, že všichni studovaní pacienti souhlasili s účastí na výzkumu a podepsali informovaný souhlas, který byl schválen etickými komisemi.

Literatura

- Schlaich MP, Sobotka PA, Krum H, et al. Renal sympathetic nerve ablation for uncontrolled hypertension. *N Engl J Med* 2009;361:932–934.
- Esler MD, Krum H, Sobotka PA, 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.
- Bhatt DL, Kandzari DE, O'Neill WW, et al. A controlled trial of renal denervation for resistant hypertension. *N Engl J Med* 2014;370:1393–1401.
- Desch S, Okon T, Heinemann D, et al. Randomized sham-controlled trial of renal sympathetic denervation in mild resistant hypertension. *Hypertension* 2015;65:1202–1208.
- Fadl Elmula FE, Hoffmann P, Larstorp AC, et al. Adjusted drug treatment is superior to renal sympathetic denervation in patients with true treatment-resistant hypertension. *Hypertension* 2014;63:991–999.
- Rosa J, Widimský P, Toušek P, et al. Randomized comparison of renal denervation versus intensified pharmacotherapy including spironolactone in true-resistant hypertension: six-month results from the PRAGUE-15 study. *Hypertension* 2015;65:407–413.
- Fadl Elmula FE, Jin Y, Yang WY, et al., European Network Coordinating Research On Renal Denervation. Meta-analysis of randomized controlled trials of renal denervation in treatment-resistant hypertension. *Blood Press* 2015;24:263–274.
- Azizi M, Sapoval M, Gosse P, et al., Renal Denervation for Hypertension (DENERHTN) investigators. Optimum and stepped care standardised antihypertensive treatment with or without renal denervation for resistant hypertension (DENERHTN): a multicentre, open-label, randomised controlled trial. *Lancet* 2015;385:1957–1965.
- Jacobs L, Persu A, Huang QF, et al., European Network Coordinating Research on Renal Denervation. Results of a randomized controlled pilot trial of intravascular renal denervation for management of treatment-resistant hypertension. *Blood Press* 2017;26:321–331.
- Townsend RR, Mahfoud F, Kandzari DE, et al. Catheter-based renal denervation in patients with uncontrolled hypertension in the absence of antihypertensive medications (SPYRAL HTN-OFF MED): a randomised, sham-controlled, proof-of-concept trial. *Lancet* 2017;390:2160–2170.
- Azizi M, Schmieder RE, Mahfoud F, et al. Endovascular ultrasound renal denervation to treat hypertension (RADIANCE-HTN SOLO): a multicentre, international, single-blind, randomised, sham-controlled trial. *Lancet* 2018;391:2335–2345.
- Kandzari DE, Bohm M, Mahfoud F, et al. Effect of renal denervation on blood pressure in the presence of antihypertensive drugs: 6-month efficacy and safety results from the SPYRAL HTN-ON MED proof-of-concept randomised trial. *Lancet* 2018;391:2346–2355.
- Persu A, Jin Y, Azizi M, et al. Blood pressure changes after renal denervation at 10 European expert centers. *J Hum Hypertens* 2014;28:150–156.
- Id D, Bertog SC, Ziegler AK, et al. Predictors of Blood Pressure Response: Obesity Is Associated With a Less Pronounced Treatment Response After Renal Denervation. *Catheter Cardiovasc Interv* 2016;87:E30–E38.
- Rohla M, Nahler A, Lambert T, et al. Predictors of response to renal denervation for resistant arterial hypertension: a single center experience. *J Hypertens* 2016;34:123–129.
- Kandzari DE, Bhatt DL, Brar S, et al. Predictors of blood pressure response in the SYMPPLICITY HTN-3 trial. *Eur Heart J* 2015;36:219–227.
- Persu A, Azizi M, Jin Y, et al. Hyperresponders vs. nonresponder patients after renal denervation: do they differ? *J Hypertens* 2014;32:2422–2427.
- Prochnau D, Heymel S, Gobel B, et al. Resistant hypertension: multivariate predictors of blood pressure response to renal denervation. *Int J Cardiol* 2013;168:3130–3132.

19. Gosse P, Cremer A, Pereira H, et al. Twenty-Four-Hour Blood Pressure Monitoring to Predict and Assess Impact of Renal Denervation: The DENERHTN Study (Renal Denervation for Hypertension). *Hypertension* 2017;69:494–500.
20. Howard JP, Nowbar AN, Francis DP. Size of blood pressure reduction from renal denervation: insights from meta-analysis of antihypertensive drug trials of 4,121 patients with focus on trial design: the CONVERGE report. *Heart* 2013;99:1579–1587.
21. Persu A, Gordin D, Jacobs L, et al. Blood pressure response to renal denervation is correlated with baseline blood pressure variability: a patient-level meta-analysis. *J Hypertens* 2018;36:221–229.
22. Fink GD, Phelps JT. Can we predict the blood pressure response to renal denervation? *Auton Neurosci* 2017;204:112–118.
23. Okon T, Rohnert K, Stiermaier T, et al. Invasive aortic pulse wave velocity as a marker for arterial stiffness predicts outcome of renal sympathetic denervation. *EuroIntervention* 2016;12:e684–e692.
24. Hering D, Marusic P, Walton AS, et al. Renal artery anatomy affects the blood pressure response to renal denervation in patients with resistant hypertension. *Int J Cardiol* 2016;202:388–393.
25. Ewen S, Ukena C, Luscher TF, et al. Anatomical and procedural determinants of catheter-based renal denervation. *Cardiovasc Revasc Med* 2016;17:474–479.
26. de Jong MR, Adiyaman A, Gal P, et al. Renal Nerve Stimulation-Induced Blood Pressure Changes Predict Ambulatory Blood Pressure Response After Renal Denervation. *Hypertension* 2016;68:707–714.
27. Weber T, Kellermair J, Witberg KT, et al. Changes in renal artery dimensions are associated with clinical response to radiofrequency renal denervation: a series of studies using quantitative angiography and intravascular ultrasound. *J Hypertens* 2017;35:2069–2076.
28. Rosa J, Widimský P, Waldauf P, et al. Role of Adding Spironolactone and Renal Denervation in True Resistant Hypertension: One-Year Outcomes of Randomized PRAGUE-15 Study. *Hypertension* 2016;67:397–403.
29. Rosa J, Zelinka T, Petrák O, et al. Importance of thorough investigation of resistant hypertension before renal denervation: should compliance to treatment be evaluated systematically? *J Hum Hypertens* 2014;28:684–688.
30. 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 a multicenter randomized study – PRAGUE-15. *Cor Vasa* 2014;56:e235–e239.
31. Ceral J, Habrďová V, Voříšek V, et al. Difficult-to-control arterial hypertension or uncooperative patients? The assessment of serum antihypertensive drug levels to differentiate non-responsiveness from non-adherence to recommended therapy. *Hypertens Res* 2011;34:87–90.
32. Štrauch B, Petrák O, Zelinka T, et al. Precise assessment of noncompliance with the antihypertensive therapy in patients with resistant hypertension using toxicological serum analysis. *J Hypertens* 2013;31:2455–2461.
33. Tomaszewski M, White C, Patel P, et al. High rates of non-adherence to antihypertensive treatment revealed by high-performance liquid chromatography-tandem mass spectrometry (HP LC-MS/MS) urine analysis. *Heart* 2014;100:855–861.
34. Čurila K, Rosa J, Toušek P, et al. Technical and safety aspects of renal denervation. *Cor Vasa* 2014;56:e228–e234.
35. Booth LC, Nishi EE, Yao ST, et al. Reinnervation of renal afferent and efferent nerves at 5.5 and 11 months after catheter-based radiofrequency renal denervation in sheep. *Hypertension* 2015;65:393–400.
36. Thornton E, Mendiratta-Lala M, Siewert B, Eisenberg RL. Patterns of fat stranding. *Am J Roentgenol* 2011;197:W1–W14.
37. Fukami H, Takeuchi Y, Kagaya S, et al. Perirenal fat stranding is not a powerful diagnostic tool for acute pyelonephritis. *Int J Gen Med* 2017;10:137–144.
38. Lee S, Lim D, Lee J, et al. Long-Term Blood Pressure Control Effect of Celiac Plexus Block with Botulinum Toxin. *Toxins* 2016;8:51.
39. Li M, Galligan J, Wang D, Fink G. The effects of celiac ganglionectomy on sympathetic innervation to the splanchnic organs in the rat. *Auton Neurosci* 2010;154:66–73.
40. Mahfoud F, Tunev S, Ewen S, et al. Impact of Lesion Placement on Efficacy and Safety of Catheter-Based Radiofrequency Renal Denervation. *J Am Coll Cardiol* 2015;66:1766–1775.
41. Pekarskiy SE, Baev AE, Mordovin VF, et al. Denervation of the distal renal arterial branches vs. conventional main renal artery treatment: a randomized controlled trial for treatment of resistant hypertension. *J Hypertens* 2017;35:369–375.
42. Sakakura K, Ladich E, Cheng Q, et al. Anatomic assessment of sympathetic peri-arterial renal nerves in man. *J Am Coll Cardiol* 2014;4:635–643.
43. Mahfoud F, Schmieder RE, Azizi M, et al. Proceedings from the 2nd European Clinical Consensus Conference for device-based therapies for hypertension: state of the art and considerations for the future. *Eur Heart J* 2017;38:3272–3281.
44. Tiroch K, Sause A, Szymanski J, et al. Intraprocedural reduction of the veno-arterial norepinephrine gradient correlates with blood pressure response after renal denervation. *EuroIntervention* 2015;11:824–834.
45. Kjeldsen SE, Persu A, Azizi M. Design of renal denervation studies not confounded by antihypertensive drugs. *J Am Soc Hypertens* 2015;9:337–340.
46. Persu A, Kjeldsen S, Staessen JA, Azizi M. Renal Denervation for Treatment of Hypertension: a Second Start and New Challenges. *Curr Hypertens Rep* 2016;18:6.
47. Fadl Elmula FEM, Feng YM, Jacobs L, et al. Sham or no sham control: that is the question in trials of renal denervation for resistant hypertension. A systematic meta-analysis. *Blood Press* 2017;26:195–203.
48. De Jager RL, Sanders MF, Bots ML, et al. Renal denervation in hypertensive patients not on blood pressure lowering drugs. *Clin Res Cardiol* 2016;105:755–762.
49. Bulsei J, Darlington M, Durand-Zaleski I, et al. How to perform a cost-effectiveness analysis with surrogate endpoint: renal denervation in patients with resistant hypertension (DENERHTN) trial as an example. *Blood Press* 2018;27:66–72.
50. Rosa J, Widimský P, Waldauf P, et al. Renal denervation in comparison with intensified pharmacotherapy in true resistant hypertension: 2-year outcomes of randomized PRAGUE-15 study. *J Hypertens* 2017;35:1093–1099.
51. Widimský P, Filipovský J, Widimský Jr J, 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 Vasa* 2012;54:e108–e112.