



Renální denervace: naděje pro nemocné s refrakterní hypertenzí?

Petr Widimský¹, Pavel Osmančík¹, Jiří Widimský jr.²

¹ Kardiocentrum, 3. lékařská fakulta Univerzity Karlovy a Fakultní nemocnice Královské Vinohrady, Praha

² III. interní klinika, 1. lékařská fakulta Univerzity Karlovy a Všeobecné fakultní nemocnice, Praha, Česká republika

Widimský P, Osmančík P, Widimský J, jr. **Renální denervace: naděje pro nemocné s refrakterní hypertenzí?** *Cor Vasa* 2011;53:517–521.

Refrakterní hypertenze je spojena se značným rizikem komplikací. Renální denervace (RDN) je nová invazivní metoda, spočívající v katetrizační radiofrekvenční ablaci sympatických nervových pletení lokalizovaných ve stěnách renálních tepen. První klinické zkušenosti ukázaly slibné a dlouhotrvající (2 roky) poklesy krevního tlaku. Renální denervace poskytuje zajímavé výsledky též u nemocných s hypertenzí plus srdečním selháním a u diabetiků s hypertenzí. Tento článek uvádí přehled publikovaných dat a principy metodologie RDN.

Klíčová slova: Renální denervace – Refrakterní hypertenze – Radiofrekvenční ablace – Blokáda sympatiku – Intervenční kardiologie

Widimský P, Osmančík P, Widimský J, jr. **Renal denervation: the hope for patients with refractory hypertension?** *Cor Vasa* 2011;53:517–521.

Refractory hypertension carries high risk of complications. Renal denervation (RDN) is a new invasive method of catheter-based radiofrequency ablation of the sympathetic nerves located around renal arteries. The initial clinical experience showed promising and long (2 years) lasting decreases in blood pressure. RDN has provided interesting results also in patients with hypertension plus heart failure and among diabetics with hypertension. This article reviews the published data and provides insight into the methodology of RDN.

Key words: Renal denervation – Refractory hypertension – Radiofrequency ablation – Sympathetic nerve block – Invasive cardiology

Adresa: Prof. MUDr. Petr Widimský, DrSc., Kardiocentrum FNKV a 3. LF UK, Šrobárova 50, 100 34 Praha 10, e-mail: widim@fnkv.cz

Hypertenzní choroba je nejrozšířenějším kardiovaskulárním onemocněním v populaci. Její následky jsou často fatální (infarkt myokardu, náhlá srdeční smrt, cévní mozková příhoda) nebo invalidizující (mozková mrtvice, srdeční selhání). Zajímavý příklad z historie: všichni tři představitelé vítězných mocností druhé světové války (Churchill, Roosevelt a Stalin) zemřeli na komplikace hypertenze, americký prezident Roosevelt měl dokonce v posledních měsících života krevní tlak až 300/200 mm Hg! Správnou léčbou hypertenze lze těmto komplikacím předejít. Největšími dvěma problémy v praxi jsou: 1) nedostatečná diagnostika či léčba (včetně velkého problému s compliance pacientů k ordinované farmakoterapii), 2) refrakterní hypertenze asi u 10 % léčených hypertoniků.

Jedním z klíčových faktorů v patofyziologii esenciální hypertenze (ale i řady sekundárních hypertenzí) je zvýšená aktivita sympatiku. Centrálně působící sympatolytika (např. moxonidin) mají řadu nežádoucích účinků, jinak výborné beta-blokátory jsou u refrakterní hypertenze často málo účinné (podobně jako i jiné třídy antihypertenziv). Před začátkem úspěšné éry farmakoterapie hypertenze se zkou-

šely různé chirurgické přístupy – na přerušení sympatiku byla zaměřena chirurgická sympatektomie splanchnické oblasti.¹ Po zavedení farmakoterapie upadly tyto postupy v zapomnění. Výzkumná skupina z univerzity v Melbourne publikovala průlomovou pilotní (observační) studii o katetrizační renální sympatektomii pomocí radiofrekvenčního proudu v časopise *Lancet* v roce 2009.² Dvouleté sledování těchto prvních 153 nemocných dokonce prokázalo, že pokles krevního tlaku nejenže vydrží déle než rok po zákroku, ale dokonce se časem zvyšuje,³ takže po dvou letech od výkonu byl dosažený efekt na krevní tlak nejlepší. První randomizovaná studie⁴ se 106 nemocnými s refrakterní hypertenzí potvrdila bezpečnost i účinnost této metody. Metoda (obvykle nazývaná krátce renální denervace, zkratka RDN) se nyní rychle rozšiřuje zejména v Německu, kde ji již některým nemocnicím za přísně definovaných podmínek (definovaných v „position paper“ Německé kardiologické společnosti ve spolupráci s Německou nefrologickou společností a s Německou ligou proti hypertenzi) hradí pojišťovny.

Proto byl historicky první praktický kurs renálních denervací připraven týmem kardiologů, hypertenzních

Tato práce byla podpořena výzkumným záměrem Univerzity Karlovy v Praze č. MSM 0021620817.

specialistů a nefrologů ze Sárské univerzity ve městě Homburg pod vedením prezidenta Německé kardiologické společnosti prof. Michaela Böhma v srpnu 2011. Toto pracoviště je spolu s univerzitní nemocnicí v Melbourne (kde byla metoda vyvinuta) neaktivnější – v době konání kursu byly RDN v Homburku provedeny celkem u úctyhodného počtu 305 nemocných! Kurs se konal jen měsíc poté, co prof. Böhm přednášel v pražském Karolinu v kardiologickém kursu pořádaném kardiologem ze 3. LF UK. Obě pracoviště plánují v této oblasti budoucí spolupráci. Vedle vynikajících přednášek obsahoval kurs i praktickou část na sále intervenční kardiologie.

Dosavadní výsledky RDN se zdají být velmi přesvědčivé:³ komplikace se vyskytují u malého procenta pacientů (ve dvouletém sledování třikrát pseudoaneurysma a jednou disekce renální tepny, vše bez závažných následků) a dlouhodobý pokles krevního tlaku je zaznamenán asi u 80 % nemocných. U 20 % nemocných je dokonce možno snížit počet a/nebo dávky antihypertenziv (metoda není ale určena k tomu, aby pacient po zákroku vysadil antihypertenziva – léčba pokračuje po RDN zpravidla beze změn, jen dosud málo účinná léčba začne mít žádoucí účinek). Metoda je pro zkušeného intervenčního kardiologa technicky poměrně jednoduchá, daleko složitější je výběr vhodných nemocných a rovněž jejich sledování včetně toho, jak nejlépe hodnotit výsledek RDN (během samotného výkonu výsledek nelze hodnotit nijak, krevní tlak klesá postupně až v dalších týdnech po zákroku).

Ledviny, sympatikus a hypertenze

Ledviny a renální sympatikus hrají v patofyziologii hypertenze velkou roli.⁵ Zvýšená aktivita eferentních vláken renálního sympatiku snižuje prokrvení ledvin, stimuluje tvorbu reninu a zvyšuje reabsorpci sodíku v tubulech.⁶ Aferentní vlákna sympatiku, která vedou impulsy z ledvin do hypothalamu, významným způsobem zvyšují aktivitu centrálního sympatiku. Aktivace centrálního sympatiku touto cestou je patrně velmi významná: u pacientů se sekundární hypertenzí z renálních příčin dochází po terapeutické nefrektomii k poklesu centrální sympatické aktivity (která je samozřejmě doprovázená taktéž poklesem krevního tlaku).⁷ Renální denervace snižuje aktivitu jak eferentního, tak aferentního sympatiku. Denervace eferentních vláken vede ke snížení noradrenalinu v ledvinách, což se projeví snížením tvorby reninu, a tím i poklesem plazmatické reninové aktivity.² Zároveň dochází ke zvýšení průtoku renálních tepen.⁸ Renální denervace snižuje samozřejmě taktéž aktivitu aferentních impulsů, vedoucích z ledvin do CNS. To se projeví snížením celkového tonu sympatiku, tedy například poklesem plazmatické koncentrace noradrenalinu a také poklesem sympatické aktivity nervů kosterního svalstva měřenou mikroneurografií.^{8,9} Tak jako jiné periferní nervy, taktéž nervy vegetativní jsou schopny po přerušení určité re-inervace. Sympatická nervová vlákna jsou tak např. schopna částečně dorůst zpět do transplantovaného

srdce.¹⁰ Toto naštěstí patrně neprobíhá u ledvin a vláken renálního sympatiku.¹¹

Historie renálních denervací

První pokusy o renální denervaci proběhly již v 50. letech minulého století.^{1,12} Přestože tato metoda byla z pohledu léčby hypertenze úspěšná – v práci Hooblera a spol. vedla chirurgická sympatektomie ledvin u vzorku 338 pacientů k poklesu tlaku kolem 30 mm Hg systolického a 20 mm Hg diastolického a podobně u vzorků 1 266 pacientů v práci Smithiwicka spol., s postupným rozvojem farmakologie a vývojem moderních antihypertenziv bylo od této metody upuštěno. Novodobě renální denervaci nechirurgickou katetrizační technikou poprvé představil dr. Schlaich se svým kolektivem z Melbourne v roce 2009.⁸

Současná éra renálních denervací

V humánní medicíně tuto metodu v podobě kasuistiky poprvé publikoval M. P. Schlaich v roce 2009 v *NEJM*.⁸ Renální denervace byla provedena u 59letého muže s rezistentní hypertenzí s průměrným tlakem 161/107 mm Hg léčeného kombinací sedmi antihypertenziv! Atakovány byly obě renální tepny bez komplikací, krevní tlak u tohoto pacienta klesl během 12 měsíců na 127/81 mm Hg. Zároveň s tím došlo k poklesu reninové aktivity, hladiny noradrenalinu, tonu sympatiku na kosterních svalových vláknech a ke zvýšení průtoku ledvinami. Tato metoda se ukázala v uvedené práci technicky schůdná, bez závažných nežádoucích účinků. V témže roce již byla publikována první prospektivní multicentrická studie Symplicity HTN-1, jejímž účelem bylo ověření bezpečnosti a potvrzení účinnosti této metody.² Renální denervace byla provedena u souboru celkem 50 pacientů s dlouhodobou rezistentní hypertenzí. Průměrný krevní tlak souboru před zákrokem byl 177/101 mm Hg, přičemž pacienti užívali v průměru 4,7 antihypertenziv na osobu. Krevní tlak poklesl o 14/10 mm Hg za první měsíc, o 22/11 mm Hg za tři měsíce a dokonce o 24/11 mm Hg za 12 měsíců. V souboru se vyskytla jedna komplikace, šlo o disekci renální tepny, která byla úspěšně léčena PTA se stentem. V celém souboru nedošlo k poklesu glomerulární filtrace. Efekt zákroku přetrval taktéž během dalšího sledování, za 24 měsíců byl pokles o 32/14 mm Hg oproti výchozí hodnotě před zákrokem.³

Po této studii následovala již první randomizovaná studie Symplicity HTN-2 publikovaná v *Lancetu* v roce 2010.⁴ Do této studie byli zařazováni rezistentní hypertenzici, kteří užívali nejméně tři antihypertenziva a jejichž systolický krevní tlak byl přesto 160 mm Hg a vyšší. Vyloučení byli pacienti s renální insuficiencí (definovanou zde jako glomerulární filtrace < 45 ml/min/1,73 m²). Všichni pacienti, kteří podstoupili screeningové vyšetření, prodělali před zákrokem navíc vyšetření anatomie renálních tepen (pomocí CT, MR či renální angiografie), pacienti s významnou stenózou renální tepny či její nevhodnou anatomí (tj. kratší než 20 mm či užší než 4 mm) randomizováni nebyli.

Zařazeno tak bylo 106 pacientů s průměrným vstupním krevním tlakem 178/97 mm Hg, kteří užívali v průměru 5,2 antihypertenzních medikamentů. Renální denervace byla provedena u 52 z nich a 54 bylo léčeno i nadále konzervativně. Za šest měsíců poklesl krevní tlak pacientů léčených RDN o 32/12 mm Hg, v konzervativně léčené skupině klesl oproti vstupnímu tlaku o 1/0 mm Hg, rozdíl mezi oběma skupinami byl samozřejmě statisticky vysoce signifikantní. Ve skupině pacientů léčených RDN nedošlo k žádné závažné komplikaci, nevyskytla se ani jedna disekce renální tepny či větší krvácení. Jako jediný periprocedurální nežádoucí účinek byla pozorována bradykardie během ablace, která se objevila u sedmi (13 % z RDN skupiny) pacientů a u všech byla zvládnuta atropinem. Během sledovaného šestiměsíčního období nedošlo ke změnám parametrů renálních funkcí. U 49 z 52 pacientů léčených RDN bylo s odstupem šesti měsíců provedeno zobrazení renálních tepen (CT, MR či sonografie), u žádného z nich nedošlo k vývoji stenóz či jiné patologie na renálních tepnách. U žádného pacienta v RDN skupině nebyla během sledovaného období pozorována ortostatická hypotenze. V současné době probíhá studie Symplicity HTN-3, která je podobně jako Symplicity HTN-2 taktéž prospektivní randomizovanou multicentrickou studií, v níž ale placebová skupina prodělá navíc katetrizaci bez provedení renální denervace („sham procedure“).

Vliv renální denervace na metabolismus glukózy

Renální denervace má pravděpodobně pozitivní vliv na metabolismus glukózy a inzulinovou rezistenci.^{13,14} U 37 pacientů s rezistentní hypertenzí (třetina z nich byli diabetici), u nichž byla provedena RDN, byly měřeny glykemie na lačno a hodnoty inzulinu a C-peptidu před zákrokem a s odstupem tří měsíců po zákroku. Kromě poklesu krevního tlaku byl pozorován po RDN taktéž pokles glykemie na lačno, inzulinu a C-peptidu. Žádná z těchto změn nebyla přítomna v kontrolní skupině konzervativně léčených hypertoniků. Výsledný efekt na metabolismus glukózy nebyl vysvětlitelný léky, ve skupině léčené RDN nebyly snižovány dávky léčiv negativně ovlivňujících metabolismus glukózy, jako diuretika apod. Aktivace centrálního sympatiku přispívá k inzulinové rezistenci,¹⁵ a jeho částečná „amputace“ pomocí renální denervace tak patrně vede k jejímu poklesu. V další recentně publikované studii RDN taktéž snižovala koncentrace hemoglobinu A_{1c}.¹⁴

Metodika katetrizační renální denervace

Katetrizační denervace byla vyvinuta firmou Ardian (Palo Alto, CA, USA), od níž tuto metodiku převzala k dalšímu vývoji a rozvoji firma Medtronic Inc. (Minneapolis, MN, USA). Technicky se renální denervace nezdá být komplikovaným zákrokem. Medián trvání zákroku ve studii Symplicity HTN-1 byl 38 min. Zárok se provádí na katetrizačním sále, pacient je již před zákrokem

analgosedován a je mu podán heparin s cílovým ACT 250. V současné době se používá vstup přes a. femoralis pomocí 6F sheatu. Následně je guidingem, používaným k angiografii renálních tepen, selektivně nasondována levá a následně pravá renální tepna. Jako vhodné k ablaci jsou považovány renální tepny mající alespoň 2 cm na délku a alespoň 4 mm v průměru. Pacienti s kratšími či užšími renálními tepnami byli ze studií HTN-1 a -2 vylučováni, stejně jako pacienti s významnou stenózou renální tepny (dle sdělení lékařů z Kardiocentra v Homburgu provádějí nyní RDN i u pacientů se zjištěnou stenózou renální tepny: v tom případě nejprve provádějí balonkovou angioplastiku stenózy, následuje RDN a zákrok je zakončen implantací stentu). Guidingem se do renální tepny zavede ablační katetr. Jde o velmi jednoduchý, nechlazený ablační katetr (Symplicity Catheter, Medtronic) s hrotem o délce 1,6 mm, který je částečně ovladatelný. Tímto katetrem se v průběhu renální tepny provede 4–6 ablací radiofrekvenční energií; doporučuje se provádět další ablaci vždy cca 5 mm od předcházející a provést alespoň jednu ablaci na horní části ostia renální tepny, kde je největší hustota sympatických (zejména aferentních) vláken. Jednotlivé ablace trvají kolem dvou minut a jsou zpravidla nepříjemně bolestivě vnímány. Jako zdroj radiofrekvenční energie slouží jednoduchý generátor (Symplicity Generator, Medtronic), který má automaticky nastavené parametry ablace a teplotní alarm. Mezi ablacemi a zejména po poslední ablaci se doporučuje provést ještě kontrolní nástřik renálních tepen.

Možné komplikace a úskalí

Komplikace: Ve studii HTN-1 se vyskytla jedna disekce renální tepny, ve studii HTN-2 žádná. Přestože se metoda RDN zdá poměrně jednoduchá, rychlá a bezpečná, jedná se o čísla vzešlá z prospektivních studií ze zkušených pracovišť. Právě pro její jednoduchost existuje riziko, že se metoda rozšíří na pracoviště méně zkušená. Navíc jsou to data získaná od poměrně malého souboru pacientů. Pro budoucnost a sledování účinku (včetně rizik a komplikací) této metody v reálném životě by jistě bylo vhodné mít data z registru všech pacientů, podstupujících RDN (tak jak je to nyní připravováno v Německu).

Nejasný dlouhodobý efekt: Nejdelší dosud publikované sledování pacientů po RDN trvalo dva roky. Efekt zákroku na krevní tlak se přitom v publikovaných studiích neustále lehce zvyšoval: zatímco za šest měsíců ve studii HTN-1 byl pokles o 22/11 mm Hg, za dva roky to již bylo o 32/14 mm Hg. Ve studii Symplicity HTN-2 sice nebyla pozorována žádná posturální hypotenze, sledování v této studii trvalo však jen šest měsíců. Do obou studií byli zařazováni jen rezistentní hypertonici s velmi vysokou hodnotou krevního tlaku, realita po zavedení metody do klinické praxe už taková být nemusí.

Mortalitní data: Známe data ohledně poklesu krevního tlaku, ale neznáme vliv na morbiditu a mortalitu. Z minulosti je známa řada antihypertenziv, která sice pěkně snižovala krevní tlak, ale nevedla ke snížení morbidity a mortality.

Možná úskalí. Jde nepochybně o zajímavou a potenciálně perspektivní léčebnou metodu, která by mohla být aplikována na větší počet nemocných trpících hypertenzí rezistentní na léčbu. V předchozí práci jsme v našem centru prokázali prevalenci rezistentní hypertenze kolem 10 %. Všichni tito pacienti jsou tak potenciálními kandidáty renální denervace. Renální denervace včetně výsledků dosavadních studií však vede k celé řadě nezodpovězených otázek/problémů, které shrnujeme následně:

1. Zařazení pacienti do dosud publikovaných studií tvoří velmi heterogenní skupinu, neboť nebyla spolehlivě vyloučena sekundární etiologie hypertenze (zejména nejčastější forma-primární aldosteronismus) s možností specifické léčby u valné části z nich.²⁻⁴
2. Z dosavadních studií není vůbec jasné, zda pacienti s tzv. rezistentní hypertenzí užívali doporučenou medikaci, tj. jaká byla jejich compliance k terapii.²⁻⁴
3. Z dosavadních studií renální denervace se zdá, že u nemocných s rezistentní hypertenzí byly rezervy ve farmakoterapii hypertenze.
4. U prezentovaných prací je disproporce mezi počtem zařazených nemocných na začátku a na konci sledování, resp. je patrný výrazný „drop-out“ pacientů z nejasných důvodů. To je patrné zejména u dvouletého sledování.³
5. Výsledky prací zabývajících se účinkem renální denervace na ovlivnění krevního tlaku u osob s rezistentní hypertenzí se opírají téměř výlučně o měření krevního tlaku v ordinaci (office blood pressure). Variabilita měření TK v ordinaci lékaře s omezenou reprodukovatelností je přitom dobře známa. Nejsou k dispozici téměř žádná data z domácího měření TK a/nebo 24hodinového monitorování TK.²⁻⁴

Přes uvedené výhrady je však renální denervace potenciálně zajímavou a klinicky užitečnou metodou, která by se měla vyzkoušet na přesně definované populaci rezistentních hyperteniků. Účinky této metody by měly být ověřeny pomocí 24hodinového monitorování TK. V budoucnu by také měla být provedena studie s kontrolní skupinou užívající jasně definovanou medikamentózní kombinační léčbu.

Naděje do budoucna

Pacienti s renální insuficiencí: Všichni pacienti s poruchou renálních funkcí byli dosud ze studií s RDN vylučováni. Právě ledviny jsou však jedním z nejcitlivějších orgánů reagujících na hypertenzi. Ne náhodou jsou dle evropských i českých doporučených postupů cílové hodnoty krevního tlaku pro pacienty s renální insuficiencí nižší než cílové hodnoty pro pacienty s hypertenzí bez poruchy renálních funkcí a lékem volby u těchto pacientů jsou blokátory systému renin-angiotensin.¹⁶ V dosud publikovaných studiích HTN-1 či HTN-2 nedošlo ke změnám renálních funkcí během sledování (nedošlo tedy ke zhoršení, ale ani ke zlepšení). Na druhou stranu, do obou studií byli zařazováni jen pacienti s prakticky normální hodnotou

renálních funkcí (nebylo tedy co zlepšovat). Je možné, že RDN bude mít pro hyperteniky s poruchou renálních funkcí ještě větší význam než bez této poruchy, což je nutno ověřit prospektivní studií.

Srdeční selhání: U pacientů se srdečním selháním je přítomna nadměrná aktivace sympatiku a systému renin-angiotensin-aldosteron. Produkty aktivity obou těchto os jsou pro myokard toxické a přispívají k další progresi dysfunkce myokardu a symptomů tohoto onemocnění. Prakticky všechny studie s léky, které blokují aktivitu některého z těchto systémů (ať již s beta-blokátory, inhibitory ACE či blokátory receptorů AT₁ pro angiotensin II), vedly uniformně ke snížení morbidity a mortality. U pacientů se srdečním selháním je zvýšena jak plazmatická koncentrace noradrenalinu a reninu, tak aktivita noradrenalinu v ledvinách.^{17,18} Renální denervace snižuje jak plazmatické koncentrace noradrenalinu a reninu, tak aktivity noradrenalinu v ledvinách.^{2,8} RDN jako nefarmakologická metoda zásahu do obou těchto os tak představuje možnou naději pro pacienty s tímto onemocněním.

Metabolický syndrom a další účinky: Hyperinzulinemie vede k aktivaci sympatiku¹⁹ a naopak, aktivace sympatiku zvyšuje rezistenci k inzulinu,²⁰ čímž se uzavírá bludný kruh (či jeden z mnoha bludných kruhů) u pacientů s metabolickým syndromem. Ve dvou studiích vedla RDN ke snížení inzulinové rezistence, glykemie na lačno a glykovaného hemoglobinu.^{13,14} V obou dvou studiích byl kromě toho samozřejmě přítomen signifikantní pokles krevního tlaku. Renální denervace tak představuje novou nadějnou možnost pro pacienty s metabolickým syndromem, kde je přítomna jak hypertenze, tak inzulinová rezistence, a kde by jednou metodou mohly být ovlivněny dvě komponenty tohoto syndromu současně. Aktivace sympatiku má taktéž význam v patofyziologii syndromu spánkové apnoe. Dle recentně publikované studie vedla RDN u pacientů se syndromem spánkové apnoe k poklesu indexu apnoe/hypopnoe za šest měsíců po zákroku.¹⁴

V České republice tuto metodu poprvé provedl v červenci 2011 v Olomouci tým vedený M. Tábořským. Pracoviště autorů tohoto článku zahájilo program katetrizačních renálních denervací úspěšným ošetřením prvních tří těžkých hyperteniků dne 17. října 2011. Na obou těchto pracovištích výkon provádějí společně intervenční kardiolog (zkušenosti s katetrizací a. femoralis) a arytmolog (zkušenosti s radiofrekvenční ablací). Česká kardiologická společnost s Českou společností pro hypertenzi připravují dokument podobného charakteru, jako je výše zmíněný německý „position paper“, a na jeho základě plánují zahájit jednání s pojišťovnami o úhradách.

Podle dosavadních zkušeností se zdá, že RDN by mohla být přínosem i v některých dalších indikacích (vedle zatím jediné uznané indikace – refrakterní esenciální hypertenze): docílené snížení aktivity sympatiku zlepšuje metabolismus glukózy a citlivost k inzulinu,¹³ zlepšuje některé parametry spánkové apnoe,¹⁴ zlepšení lze předpokládat i u srdečního selhání a snad i u chronické renální insuficience s hypertenzí (viz výše). Jistě teprve budoucnost ukáže, zda velké naděje

nyní (ve fázi „boomu“) do RDN vkládané se skutečně potvrdí ve velkých randomizovaných studiích a v dlouhodobém sledování ve velkých registrech.

Literatura

1. Smithwick RH, Thompson JE. Splanchnicectomy for essential hypertension; results in 1,266 cases. *J Am Med Assoc* 1953;152:1501–1504.
2. 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;373:1275–1281.
3. Symplicity HTN-1 Investigators. Catheter-based renal sympathetic denervation for resistant hypertension: durability of blood pressure reduction out to 24 months. *Hypertension* 2011;57:911–917.
4. 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.
5. Sobotka PA, Mahfoud F, Schlaich MP, et al. Sympatho-renal axis in chronic disease. *Clin Res Cardiol* 2011; epub ahead of print.
6. DiBona GF, Kopp UC. Neural control of renal function. *Physiol Rev* 1997;77:75–197.
7. Hausberg M, Kosch M, Harmelink P, et al. Sympathetic nerve activity in end-stage renal disease. *Circulation* 2002;106:1974–1979.
8. Schlaich MP, Sobotka PA, Krum H, et al. Renal sympathetic-nerve ablation for uncontrolled hypertension. *N Engl J Med* 2009;361:932–934.
9. Esler M, Schlaich M, Sobotka PA. Catheter-based renal denervation reduces total body and renal noradrenaline spillover and blood pressure in resistant hypertension. *J Hypertens* 2009;27(Suppl 4):S167.
10. Kaye DM, Esler M, Kingwell B, et al. Functional and neurochemical evidence for partial cardiac sympathetic reinnervation after cardiac transplantation in humans. *Circulation* 1993;88:1110–1118.
11. Hansen JM, Abildgaard U, Fogh-Andersen N, et al. The transplanted human kidney does not achieve functional reinnervation. *Clin Sci (Lond)* 1994;87:13–20.
12. Hoobler SW, Manning JT, Paine WG, et al. The effects of splanchnicectomy on the blood pressure in hypertension; a controlled study. *Circulation* 1951;4:173–83.
13. Mahfoud F, Schlaich M, Kindermann I, et al. Effect of renal sympathetic denervation on glucose metabolism in patients with resistant hypertension: a pilot study. *Circulation* 2011;123:1940–1946.
14. Witkowski A, Prejbisz A, Florczak E, et al. Effects of Renal Sympathetic Denervation on Blood Pressure, Sleep Apnea Course, and Glycemic Control in Patients With Resistant Hypertension and Sleep Apnea. *Hypertension* 2011;58:559–565.
15. Grassi G, Dell'Oro R, Quarti-Trevano F, et al. Neuroadrenergic and reflex abnormalities in patients with metabolic syndrome. *Diabetologia* 2005;48:1359–1365.
16. Widimský J Jr, Cífková R, Špinar J, et al. Doporučení diagnostických a léčebných postupů u arteriální hypertenze – verze 2007. *Cor Vasa* 2008;50: K5–K22.
17. Francis GS, Cohn JN, Johnson G, et al. Plasma norepinephrine, plasma renin activity, and congestive heart failure. Relations to survival and the effects of therapy in V-HeFT II. The V-HeFT VA Cooperative Studies Group. *Circulation* 1993;87:VI40–48.
18. Hasking GJ, Esler MD, Jennings GL, et al. Norepinephrine spillover to plasma in patients with congestive heart failure: evidence of increased overall and cardiorenal sympathetic nervous activity. *Circulation* 1986;73:615–621.
19. Kaplan NM. The deadly quartet. Upper-body obesity, glucose intolerance, hypertriglyceridemia, and hypertension. *Arch Intern Med* 1989;149:1514–1520.
20. Flaa A, Aksnes TA, Kjeldsen SE, et al. Increased sympathetic reactivity may predict insulin resistance: an 18-year follow-up study. *Metabolism* 2008;57:1422–1427.

Došlo do redakce 15. 9. 2011

Přijato 10. 10. 2011