



**1. LÉKAŘSKÁ
FAKULTA
Univerzita Karlova**

Rezistentní hypertenze a renální denervace

Habilitační práce

MUDr. Ján Rosa, Ph.D.

Praha, 2018

Obsah:

<u>1. Úvod</u>	5
<u>2. Rezistentní hypertenze</u>	9
2.1 Přístup k pacientovi s rezistentní hypertenzí	11
2.2 Spironolakton	12
2.3 Randomizované studie se spironolaktonem.....	13
2.4 Metaanalýzy studií se spironolaktonem.....	16
2.5 Spironolakton versus ostatní kalium šetřící diuretika.....	17
2.6 Nežádoucí účinky spironolaktonu.....	18
2.7 Další antihypertenziva	19
2.8 Antihypertenziva ve výzkumu	19
2.9 Nefarmakologický, invazivní přístup v léčbě rezistentní hypertenze	20
<u>3. Renální denervace</u>	22
<u>4. Studie PRAGUE-15, metodologie a cíle práce</u>	26
<u>5. Shrnutí výsledků</u>	29
<u>6. Diskuze</u>	32
<u>7. Závěr</u>	37
<u>8. Souhrn dosavadních publikací autora</u>	38
<u>9. Seznam zkratk</u>	44
<u>10. Použitá literatura</u>	45
<u>11. Publikace</u>	
11.1 Catheter-based renal denervation versus intensified medical treatment in patients with resistant hypertension: Rationale and design of a multicenter randomized study – PRAGUE-15. <i>Cor et Vasa</i> , 2014. 56(3): e235-e239.....	58
11.2 Importance of thorough investigation of resistant hypertension before renal denervation: should compliance to treatment be evaluated systematically? <i>J Hum Hypertens</i> , 2014. 28(11): 684-8.....	63
11.3 Eligibility for renal denervation: experience at 11 European expert centers. <i>Hypertension</i> , 2014. 63(6): 1319-25.....	68
11.4 Technical and safety aspects of renal denervation. <i>Cor et Vasa</i> , 2014. 56(3): e228-e234.....	75

11.5	Randomized comparison of renal denervation versus intensified pharmacotherapy including spironolactone in true-resistant hypertension: six-month results from the Prague-15 study. <i>Hypertension</i> , 2015. 65(2): 407-13.....	82
11.6	Role of Adding Spironolactone and Renal Denervation in True Resistant Hypertension: One-Year Outcomes of Randomized PRAGUE-15 Study. <i>Hypertension</i> , 2016. 67(2): 397-403.....	89
11.7	Renal denervation in comparison with intensified pharmacotherapy in true resistant hypertension: 2-year outcomes of randomized PRAGUE-15 study. <i>J Hypertens</i> , 2017. 35(5): 1093-1099.....	96
11.8	Blood pressure changes after renal denervation at 10 European expert centers. <i>J Hum Hypertens</i> , 2014. 28(3): 150-6.....	103
11.9	Meta-analysis of randomized controlled trials of renal denervation in treatment-resistant hypertension. <i>Blood Press</i> , 2015. 24(5): 263-74.....	110
11.10	Hyperresponders vs. nonresponder patients after renal denervation: do they differ? <i>J Hypertens</i> , 2014. 32(12): 2422-2427.....	122
11.11	Blood pressure response to renal denervation is correlated with baseline blood pressure variability: a patient-level meta-analysis. <i>J Hypertens</i> , 2017. Přijato k publikaci.....	128
11.12	Should All Patients with Resistant Hypertension Receive Spironolactone? <i>Curr Hypertens Rep</i> , 2016. 18(11): 81.....	137

Poděkování

Poděkování patří zejména prof. MUDr. Jiřímu Widimskému jr., CSc. za odborné vedení již od dob mého nástupu na kliniku, za všestrannou podporu a pomoc. Dále bych rád poděkoval celému týmu lékařů Centra pro výzkum, diagnostiku a léčbu arteriální hypertenze při III. interní klinice VFN a 1. LF UK, jmenovitě především doc. MUDr. Tomáši Zelinkovi, CSc., doc. MUDr. Robertu Holajovi, CSc., MBA, as. MUDr. Ondřeji Petrákovi, Ph.D., as. MUDr. Branislavu Štrauchovi, Ph.D., as. MUDr. Tomáši Indrovi, Ph.D., as. MUDr. Zuzaně Krátké, Ph.D., a MUDr. Janu Kvasničkovi (jehož jsem školitel-konzultant) za cenné rady, připomínky a pomoc. Podobně patří dík i dalším spolupracovníkům včetně sester a laborantek III. interní kliniky VFN a 1. LF UK. Zvláštní poděkování patří i prof. MUDr. Petrovi Widimskému, DrSc., FESC, FACC, a jeho týmu Kardiocentra FNKV a 3. LF UK a MUDr. Petru Waldaufovi z Kliniky anesteziologie a resuscitace FNKV a 3. LF UK. V neposlední řadě bych chtěl poděkovat přednostovi III. interní kliniky 1. LF UK a VFN prof. MUDr. Štěpánu Svačinovi, DrSc., MBA, za podporu v odborném a vědeckém růstu. Velký obdiv a největší dík bych chtěl vyjádřit své rodině za jejich podporu, trpělivost a toleranci.

1. Úvod

Arteriální hypertenze patří mezi nejčastější kardiovaskulární onemocnění dospělé populace – její prevalence je 30 až 40 % [1]. I přes zlepšující se trendy uspokojivé kompenzace krevního tlaku (TK) dosahuje pouze přibližně 25 % pacientů s hypertenzí [1]. Nedaří-li se dosáhnout cílové hodnoty TK i přes alespoň trojkombinaci antihypertenziv, včetně diuretika, mluvíme o rezistentní hypertenzi (RH). V literatuře jsou k dispozici různé údaje o její prevalenci, a to v rozmezí 5 až 30 % [2]. Z klinického hlediska je důležité systematické vyšetřování těchto pacientů s posouzením přispívajících faktorů RH a odlišení pacientů s pseudorezistencí. Skutečně rezistentní hypertenze, potvrzená správným měřením TK a 24h monitorováním krevního tlaku (AMTK) a po vyloučení sekundární etiologie, se zdá být méně častá [3-6]. Při zvyšující se prevalenci v běžné populaci – celosvětově se odhaduje až 1,4 miliardy hypertoniků – je absolutní počet skutečně rezistentních hypertoniků stále vysoký a nezanedbatelný [7, 8]. Někdy se používá termín refrakterní hypertenze, který je rezervovaný pro pacienty, u nichž maximální antihypertenzní léčba není dostatečně účinná [9]. Řada studií prokázala zvýšené kardiovaskulární riziko těchto pacientů a jejich se zdravím spojenou nižší kvalitu života [10].

Základní a nutnou podmínkou při podezření na skutečně rezistentní hypertenzi je provedení 24h AMTK dle platných Doporučení České společnosti pro hypertenzi [11]. To může odhalit častý výrazný fenomén bílého pláště (jedná se o až 30 % pacientů) nebo posílit podezření na sekundární etiologii arteriální hypertenze (například vzestup nočního TK nebo výrazná variabilita hodnot TK nevysvětlitelná aktivitou pacienta). Důraz je nutné klást i na použití správné manžety při samotném měření TK – užší manžeta může hodnoty TK nadhodnocovat. Výsledky studie SPRINT (Systolic blood pressure intervention trial) rozproudily na odborných fórech diskuzi o cílových hodnotách TK a o způsobu měření klinického TK [12]. Studie prokázala nižší kardiovaskulární riziko u pacientů, u kterých byl dosažen cílový systolický TK nižší než 120 mmHg. Výsledky by mohly vést ke snížení obecně uznávané cílové hodnoty systolického TK kolem 130 mmHg a cílit ho až pod 120 mmHg. Zásadním problémem studie SPRINT je to, že používala k měření TK automatizované měření bez přítomnosti lékaře nebo zdravotnického personálu s cílem omezit zejména fenomén bílého pláště [13]. Tento způsob měření pravděpodobně poskytuje ve srovnání s „klasickým“ měřením klinického TK cca o 10 mmHg nižší hodnoty [14]. Doporučení pro měření TK se v tomto ohledu ale zatím nemění [15, 16].

Příčinou nedostatečné kontroly TK můžou být chyby na straně zdravotnického personálu, například volení nevhodných kombinací antihypertenziv, které může být

přítomné až u 40 % pacientů s nedostatečně kontrolovanou hypertenzí. Častá je kombinace antihypertenziv s podobným mechanismem účinku (až 28 % pacientů), z toho nejčastější je kombinace 2 centrálních antihypertenziv. Kontroverzní duální blokáda systému renin-angiotensin-aldosteron může být přítomná až u 25 % těchto pacientů. Nezanedbatelné bývá poddávkování diuretik, kdy až 2/3 pacientů mohou mít tiazidové diuretikum v nedostatečné dávce. Časté je i „zbytečné“ předepisování kličkového diuretika, furosemidu – až u 14 % pacientů, zatímco byl oprávněně indikován pouze u 4 % [17]. Zejména u pacientů s rezistentní hypertenzí jsou často opomíjeni antagonisté aldosteronu [18]. Nezanedbatelným jevem je tzv. „klinická nečinnost“ (z anglického „clinical inertia“), kdy i přes nedosažení cílových hodnot není léčba lékařem dále upravovaná. Může být způsobená nedostatkem znalostí, zkušeností nebo přeceněním poskytované péče. Naneštěstí není tento fenomén zřídka [19, 20].

Za nemalé procento pseudorezistence však jistě může non-compliance pacientů k léčbě. Ukazuje se, že tento fenomén je velmi častý [21, 22]. Zjistili jsme, že až 47 % pacientů v preselektované populaci neužívá některé anebo žádné z doporučených antihypertenziv [6, 23, 24]. Identifikace pacientů se špatnou adherencí může pomoci vyhnout se nežádoucí a potenciálně nebezpečné intenzifikaci léčby. Testování adherence k léčbě následované konzultací negativního výsledku s pacientem může pomoci vylepšit adherenci k léčbě [25, 26]. Terapeutická monitorace léků může být dokonce efektivní ve snižování nákladů na léčbu rezistentních hypertoniců [27]. Nápomocný může být i víceoborový přístup s pomocí intervence farmaceuta [28]. Adherenci pacienta k terapii můžeme v klinické praxi ověřit nejjednodušeji kontrolovaným podáním antihypertenziv pod dohledem zdravotnického personálu s opakovaným změřením TK. Tento test je dostupný, není však dostatečně citlivý k tomu, aby odhalil všechny nespolupracující pacienty, a může být i potenciálně nebezpečný (s rizikem rozvoje závažné hypotenze). V současnosti se v identifikaci nedostatečné adherence k léčbě jeví jako nejspolehlivější přímé stanovení hladin antihypertenziv, které je k dispozici ve specializovaných centrech pro hypertenzi [29].

U starších nemocných s velmi rigidními cévami se můžeme setkat i s pseudohypertenzí (kdy kalcifikované cévy kladou velký odpor manžetě tonometru).

Seznam nejčastějších příčin pseudorezistence je uveden v tabulce 1.

Sekundární etiologie hypertenze

U 5 až 10 % všech hypertoniků je za arteriální hypertenzi zodpovědná sekundární etiologie (například primární hyperaldosteronismus [PHA] jako nejčastější příčina), kdy při její správné identifikaci může vést specifická léčba ke zlepšení kontroly nebo až k normalizaci TK. Vyloučení sekundární etiologie hypertenze a identifikace opravdu rezistentních hypertoniků nabývá významu s implementací nových nefarmakologických terapeutických přístupů. Přehled nejčastějších forem sekundární hypertenze je uveden v tabulce 2.

Tabulka 1. Nejčastější příčiny pseudorezistentní hypertenze

– nesprávné měření krevního tlaku
– těžce kalcifikované nebo ateroskleroticky změněné tepny, které jsou obtížně komprimovatelné (u starších jedinců)
– fenomén bílého pláště
– horší nebo žádná adherence k léčbě
– nesprávná kombinace antihypertenziv nebo jejich poddávkování
– „klinická nečinnost – clinical inertia“

Tabulka 2. Přehled nejčastějších příčin sekundární arteriální hypertenze

<i>Sekundární příčina</i>	<i>Prevalence u hypertoniků</i>	<i>Prevalence u rezistentní hypertenze</i>	<i>Screening</i>	<i>Klinické nálezy</i>	<i>Laboratorní nález</i>
Syndrom spánkové apnoe	>5–15 %	>30 %	dotazník, polysomnografie (případně i jen současná registrace vydechovaného vzduchu a oxymetrie)	zvýšený obvod krku, obezita, periferní otoky	nespecifický
Primární hyperaldosteronismus	1,4–10 %	6–23 %	stanovení poměru sérového (plazmatického) aldosteronu / plazmatického reninu (plazmatické reninové aktivity)	většinou chybí, může být svalová slabost	↓K ⁺ , ↑ARR
Renoparenchymatózní hypertenze	1,6–8 %	2–10 %	stanovení glomerulární filtrace, případně sonografie	periferní edémy, ztráta svalové hmoty	↑kreatinin, ↓GFR, ↓Ca ⁺⁺ , ↑K ⁺ , ↑PO ₄
Stenóza renální tepny	1–8 %	2,5–20 %	duplexní sonografie, CT či MR angiografie	ICHDK	sekundární hyperaldosteronismus (↑ALDO i renin), ↓K ⁺ i Na ⁺

Feochromocytom	0,2–0,5 %	<1 %	plazmatické nebo močové frakcionované metanefriny	záchvatovitá i setrvalá hypertenze, možnost prezentace i v podobě akutního stavu	↑metanefrin nebo ↑normetanefrin
Cushingův syndrom	0,5 %	<1 %	noční kortizol (ve slinách nebo v séru), volný močový kortizol (i více sběrů), ranní sérový kortizol po 1 mg dexamethazonu	centrální obezita, hirsutismus, tvorba modřin, akcelerovaná osteoporóza, svalová slabost, červené strie	dyslipidemie, hyperglykemie, ↑Na ⁺ , ↓K ⁺ , zvýšený volný močový kortizol, vyšší kortizol v noci i po 1 mg dexamethazonu
Koarktace aorty	<1 %	<1 %	rtg, ultrazukové vyšetření	Rozdíl (>20/10 mmHg) v hodnotách TK na paži a DK a mezi pažemi	nespecifický

2. Rezistentní hypertenze

Definice a nutné podmínky pro identifikaci pacientů s RH již byly uvedeny. O mechanismech zodpovědných za rozvoj RH je známo méně a patofyziologické aspekty nejsou kompletně vysvětleny. Nejpravděpodobněji se jedná o multifaktoriální proces. Pacienti se skutečně RH jsou často starší, obézní, černé rasy a mají vyšší prevalenci kardiovaskulárních chorob, například ischemické choroby srdeční a chronického onemocnění ledvin [9]. Bylo identifikováno několik mechanismů, které jistě sehrávají v rozvoji RH významnou roli: nadměrná retence tekutin (z různých příčin, například i pro nadměrný příjem natria), nadměrné působení aldosteronu díky aktivaci systému renin-angiotensin-aldosteron (RAAS), aktivace sympatického nervového systému, cévní remodelace a tuhost cévní stěny.

Retence natria a tekutin

Nadměrný příjem natria a následná zvýšená retence tekutin hraje důležitou roli v patofyziologii hypertenze. Za normálních okolností dochází při nadměrném objemu tekutin k poklesu cévní rezistence, zvýšení vylučování natria se zachováním konzistentního TK. U pacientů s RH může být zvýšená senzitivita na natrium s omezeným účinkem těchto kontraregulačních mechanismů. Navíc může docházet k rozvoji endoteliální dysfunkce [30].

I když přesné mechanismy rozvoje nadměrné retence tekutin zůstávají nejasné, přispívat můžou chronické onemocnění ledvin, obezita a nadměrná produkce aldosteronu. U pacientů s chronickým onemocněním ledvin je prevalence skutečně RH vyšší než u běžné populace. Neschopnost zvýšit exkreci natria při jeho nadměrném příjmu může vést k další expanzi extracelulární tekutiny a zvýšení TK [31]. Větší množství viscerálního a retroperitoneálního tuku u obézních může způsobit zvýšení intrarenálního tlaku a tím snížení natriurézy. U obezity můžou být dysfunkční i natriuretické peptidy, což může být dalším přispívajícím faktorem [32].

Systém renin-angiotensin-aldosteron

RAAS je důležitý v homeostáze a regulaci TK a cévní rezistenci. Angiotensin II je přes aktivaci receptorů pro angiotensin II typu 1 významným vazokonstriktorem arteriol a podporuje retenci natria a tekutin. Na druhé straně, exkrece natria se odehrává pomocí aktivace receptoru pro angiotensin II typu 2 v ledvinách [33]. Chronická aktivace RAAS může dále přispívat ke zvýšení volumové expanze, zejména při porušení tlakové natriurézy.

Chronické onemocnění ledvin i obezita jsou asociované se zvýšenou aktivací RAAS, dokonce i při již přítomném nadměrném objemu tekutin [32].

Aldosteron má v regulaci rovnováhy natria a tekutin složitou úlohu. Působí retenci natria a tekutin v nefronech, nicméně účinkuje v cévním systému a hladké svalovině jako podpora zánětu, cévní tuhosti a oxidačního stresu [34].

Nadprodukce aldosteronu je u klasicky definovaného PHA spojena s rezistencí k léčbě. Nicméně i při nedosažení prahových hodnot pro diagnózu PHA se díky nadprodukcí aldosteronu rozvíjí RH. U pacientů s RH bývá častá nízkoreninová hypertenze, kde jsou účinní antagonisté mineralokortikoidních receptorů [35].

V patogenezi má svoje místo i mozková cesta RAAS, kdy mozková nadprodukce aldosteronu vede ke zvýšení aktivity renálního sympatiku a ta vede k redukci renální exkrece natria snížením průtoku ledvin a zvýšením tubulární reabsorpce natria [36].

Sympatický nervový systém

U pacientů s hypertenzí je zvýšená aktivita periferního sympatiku. Zvýšená aktivita renálního sympatiku může podpořit renální reabsorpci natria a zvýšit sekreci reninu. Zvýšená aktivita sympatiku je asociovaná s obezitou, syndromem spánkové apnoe, chronickým onemocněním ledvin a může přispívat k inzulinové rezistenci [37].

Jiné potenciální mechanismy

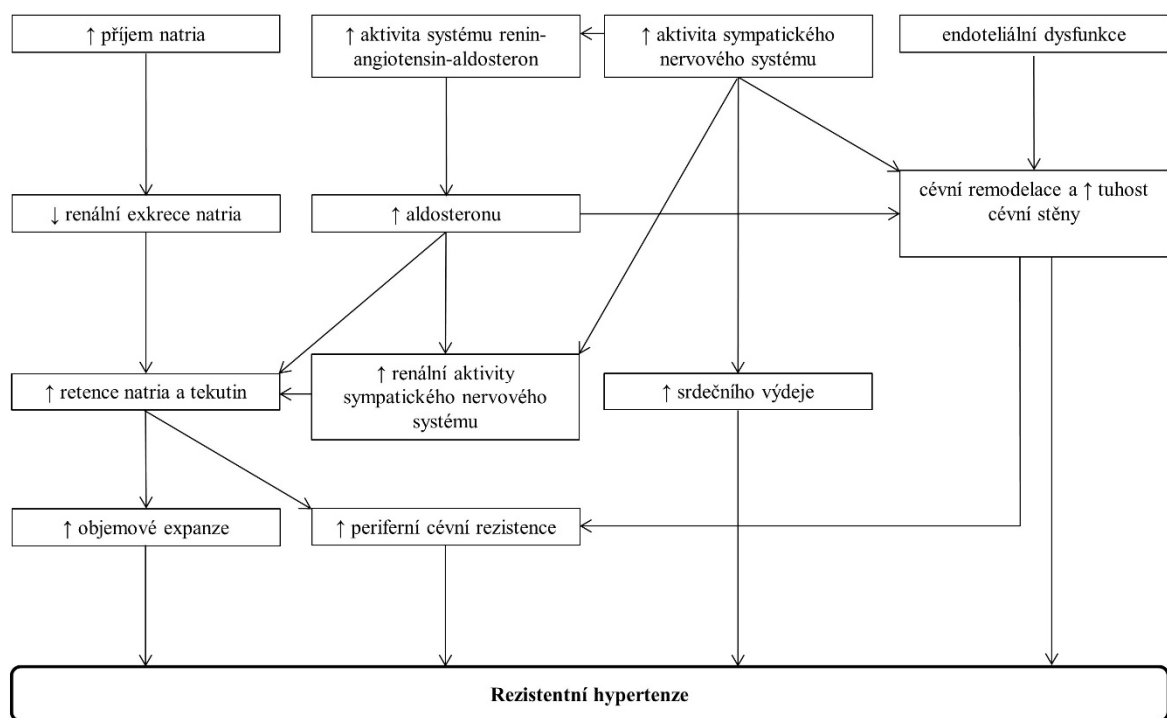
Zvýšená tuhost cévní stěny je u pacientů s RH obvykle přítomná, její absence může svědčit pro pseudorezistenci [38]. Nicméně stále není jasné, do jaké míry je cévní remodelace příčinou RH. Pravděpodobné příčiny zvýšené tuhosti cévní stěny jsou zvýšení tonu sympatiku, nadměrná produkce aldosteronu nebo dlouhodobě nekontrolovaná hypertenze. Pokročilý věk a komorbidity jako diabetes a obezita mohou přispívat k vyšší tuhosti cévní stěny.

Poslední výzkum naznačuje, že se na patofyziologii hypertenze může podílet i střevní mikroflóra. Alterace střevní mikroflóry je asociovaná s kardiometabolickými chorobami včetně inzulinové rezistence, obezity, hyperlipidémie a hypertenze [39]. Přesné mechanismy nejsou jasné, nicméně střevní mikroflóra může zhoršovat hypertenzi kvůli poruše bakteriální produkce krátkých mastných kyselin, které ovlivňují zánět epitelálních buněk a aktivitu sympatiku. Dalším mechanismem může být produkce toxických vedlejších produktů, jako například hydrogensulfátu, které přímo zvyšují TK. Některé práce poukazují na „prosakovající střevo“ kvůli dysfunkci epitelálních buněk, která je důsledkem

dysmikrobie. Následkem je nadměrná akumulace tekutin a solí [40]. Další alternativou je, že porušená mikrobiota ovlivňuje metabolismus antihypertenziv, a tím snižuje účinnost těchto léků [41].

Obrázek 1 schematicky znázorňuje mechanismy, které se podílejí na rozvoji skutečně RH.

Obrázek 1. Schéma mechanismů, které se podílejí na rozvoji skutečně rezistentní hypertenze



2.1 Přístup k pacientovi s rezistentní hypertenzí

Na prvním místě by u pacienta s podezřením na RH měla být vyloučena pseudorezistence. V případě podezření pak vyloučena sekundární etiologie hypertenze. Identifikace pacientů se skutečně RH je důležitá pro správný terapeutický přístup a kvůli vyššímu kardiovaskulárnímu riziku těchto pacientů [42, 43]. Cílem by mělo být redukovat riziko kardiovaskulární morbidity a mortality a zabránit nežádoucím komplikacím terapie.

Po vyloučení výše zmíněných možností by měly být maximalizovány změny životního stylu, optimalizace dávek a kombinace jednotlivých antihypertenziv. Je doporučena modifikace a intenzifikace antihypertenzní léčby na 3 a více léků včetně

diuretika [2]. Nejčastějším základem trojkombinace je kombinace inhibitoru angiotensin konvertujícího enzymu (ACEi) nebo blokátoru receptoru pro angiotensin (ARB) plus blokátor kalciových kanálů (nejčastěji dihydropyridinového typu) plus diuretikum. Dávka každého antihypertenziva by před přidáním další látky měla být titrovaná do maximální efektivní a tolerované dávky.

Je známé, že přidání diuretika, zvýšení jeho dávky nebo změna třídy diuretika vede u více než 60 % pacientů ke zlepšení kontroly krevního tlaku [44, 45]. Chlorthalidon nebo indapamid se zdají být z thiazidových, resp. thiazidům podobných diuretik nejúčinnější [46, 47]. Chlorthalidon by měl být preferovaný díky dlouhému poločasu – 50 až 60 hodin (poločas hydrochlorothiazidu je „jen“ 10 hodin), s cílem konzistentního snižování krevního tlaku během 24 hodin. Velmi účinná může být kombinace thiazidového diuretika s kalium šetřícím amiloridem [48]. Chlorthalidon je na našem trhu k dispozici právě jen v této kombinaci a není k dispozici v monoterapii. Kličková diuretika preferujeme u chronického onemocnění ledvin se snížením renálních funkcí [48]. Ostatní léky by měly být voleny podle obecných principů kombinační léčby, nicméně léčba musí být individualizovaná podle komorbidit a předchozí zkušenosti s terapií. Kombinace ACEi s ARB již není doporučována [2, 49].

Je dokumentovaná dobrá odpověď na antagonisty mineralokortikoidních receptorů. A to nejen u PHA, ale i u pacientů s „běžnou“ primární, esenciální hypertenzí, a to na monoterapii spironolaktonem v dávce 25 až 100 mg denně [50]. U pacientů s RH by měl být tento lék preferován jako lék čtvrté volby.

2.2 Spironolakton

Spironolakton je neselektivní antagonist mineralokortikoidních receptorů, který řadíme mezi tzv. kalium šetřící diuretika. Jedná se o molekulu, která byla uvedena na trh již v 60. letech minulého století. Je to tzv. „pro-drug“ forma, kde je k navození biologického účinku nutná metabolizace v játrech na aktivní formu – kanrenon. Biologický poločas je více než 12 hodin u zdravých jedinců, 24 hodin u pacientů se srdečním selháním a až 58 hodin u pacientů s cirhózou jater. Postačuje tedy dávkování 1x denně. Spironolakton se váže na solubilní mineralokortikoidní cytoplazmatický receptor v cílových tkáních, a tím zabraňuje působení aldosteronu. Nejvýznamnější jsou cílové buňky v distálním tubulu nefronu, kde spironolakton způsobuje nepřímou inhibici reabsorpce sodíku na epiteliální straně tubulu a retenci draslíku.

Spironolakton je indikován jako lék volby jak u bilaterální formy PHA, idiopatického hyperaldosteronismu (IHA), tak i unilaterální formy PHA v přípravě před operací nebo v případě, že je indikován konzervativní postup [51]. Efektivita léčby spironolaktonem pro PHA nebyla nikdy ověřena randomizovanou, placebem kontrolovanou studií. Z observačních studií a klinického pozorování je ale dostatek dat o účinku tohoto léku. A to jak ve snižování TK a v normalizaci kalemie, tak v regresi (sub)klinického orgánového poškození [52].

V terapii primárního hyperaldosteronismu zahajujeme dávkou 100 mg denně (na rozdíl od esenciální RH, kde volíme nižší dávky) a po týdnu přecházíme na udržovací dávky v rozmezí 25–75 mg denně. Plný efekt léčby se dostavuje s odstupem 4 až 6 týdnů. Spironolakton je možné použít i jako terapeutický test, kdy v případě dobré odpovědi je diagnóza PHA pravděpodobnější. Nicméně tento lék, jak bude diskutováno dále, je velmi efektivní i u esenciální RH.

Nejčastější nežádoucí účinky spironolaktonu, v případě terapie PHA zejména antiandrogenní, budou rozebrány níže v textu. Podobně bude diskutována i molekula eplerenonu, kterým může být spironolakton v případě antiandrogenních nežádoucích účinků nahrazen.

Řada nerandomizovaných, placebem nekontrolovaných studií prokázala pozitivní efekt přidání spironolaktonu v nízké dávce při snižování TK u pacientů s RH [53-64]. Největší z těchto studií byla studie Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial (ASCOT), kde byl spironolakton v dávce 25–50 mg denně přidán jako čtvrté antihypertenzivum. Došlo k poklesu klinického TK o 22/10 mmHg bez ohledu na věk, pohlaví, kouření nebo přítomnost diabetu. Nejčastějším nežádoucím účinkem byla gynekomastie nebo prsní diskomfort u 6 % a hyperkalemie u 2 % pacientů [53]. Studie autorů Nishizaka *et al.* prokázala u 45 pacientů s RH signifikantní pokles klinického TK o 26/11 mmHg po 6 měsících léčby spironolaktonem v dávce 12,5 až 50 mg. Redukce TK byla aditivní k užívání ACEi, ARB nebo diuretika. Navíc tato studie prokázala široký efekt u Afroameričanů i kavkazské populace a u pacientů se širokým spektrem hladin aldosteronu. Tato studie prokázala porovnatelný pokles klinického TK o 25/15 mmHg i u 34 pacientů s PHA. Tito pacienti ale měli častěji titrovanou dávku spironolaktonu k 50 mg [60].

2.3 Randomizované studie se spironolaktonem

Studie ASPIRANT (přidání spironolaktonu u pacientů s rezistentní arteriální hypertenzí – addition of spironolactone in patients with resistant arterial hypertension)

českých autorů byla jednou z prvních randomizovaných studií. Prokázala efekt přidání spironolaktonu v dávce 25 mg u 111 pacientů s RH. Po 8 týdnech došlo k poklesu 24h TK o 14/4 mmHg, zatímco pokles po placebo byl 4/3 mmHg [65]. Byl pozorován signifikantní vzestup kalemie a kreatininu bez závažných konsekvencí. Ani hyperkalemie, ani zhoršení renálních funkcí si nevynutily přerušeni léčby spironolaktonem. Nebyla pozorována žádná gynekomastie. U žádného ze zařazených pacientů nebyl před randomizací vylučován PHA. Jak ukázala další analýza, nejméně u 24 % byla přítomná sekundární etiologie hypertenze, nejčastěji PHA [66]. Nicméně tato studie potvrdila účinnost spironolaktonu u RH, bez ohledu na přítomnost PHA, podobně jako již zmíněná studie autorů Nishizaka *et al.* [60]. Stále se diskutuje, zda je u pacientů s těžkou hypertenzí nutná confirmace PHA, anebo je možné jednoduše zahájit terapii antagonisty mineralokortikoidních receptorů [48, 67]. Právě zahájení léčby (bez předchozího podrobného vyšetřování) může být užitečné u starších pacientů, kde by vyšetřování RAAS bylo složité nebo kde by byla invazivní léčba PHA riziková pro komorbidity, nebo v případě pacientovy preference konzervativní léčby.

Randomizovaná studie se 167 pacienty autorů Bobrie *et al.* srovnávala přidání spironolaktonu proti sekvenční blokádě RAAS (přidání ramiprilu a irbesartanu). Přidání spironolaktonu v dávce 25 mg bylo efektivnější s meziskupinovým rozdílem denního TK o 9/4 mmHg ve prospěch spironolaktonu po 12 týdnech. Léčba spironolaktonem byla přerušena u 7 pacientů, u 4 pro vertiginózní obtíže/astenii, u 1 pro zvýšení hladiny kreatininu, u 1 pro hyperkalemii a u 1 pro erektilní dysfunkci [68].

Studie autorů Alvarez-Alvarez *et al.* s crossover designem srovnávala přidání spironolaktonu v dávce 25–50 mg proti duální blokádě RAAS u 42 pacientů s RH. Duální blokáda vedla po 1 měsíci k poklesu klinického TK o 13/0 mmHg a 24h TK o 7/1 mmHg. Přidání spironolaktonu vedlo k poklesu klinického TK o 32/11 mmHg a 24h TK o 21/9 mmHg. U 2,6 % pacientů na léčbě spironolaktonem došlo k rozvoji hyperkalemie [69].

Studie autorů Rodilla *et al.* srovnávala efektivitu spironolaktonu a doxazosinu u 181 pacientů s RH. Po spironolaktonu došlo k poklesu klinického TK o 28/12 mmHg, zatímco pokles po doxazosinu byl 16/7 mmHg. Průměrná dávka spironolaktonu byla 32 mg a medián trvání léčby před konečným vyhodnocením byl 3 měsíce. Průměrná dávka doxazosinu byla 4 mg a medián délky léčby byl 6 měsíců. Byl zaznamenán signifikantní vzestup kalemie po spironolaktonu. Nebyly ale pozorovány žádné další nežádoucí účinky ani nutnost přerušeni léčby [70].

Kolektiv autorů Oxlund *et al.* zkoumal v randomizované studii 119 pacientů s RH a diabetem 2. typu. Po 16 týdnech došlo po přidání spironolaktonu v dávce 25–50 mg

k poklesu 24h TK o 10/4 mmHg. Po placebo byl tento pokles 1/0,3 mmHg. Léčba spironolaktonem byla přerušena u 1 pacienta pro hyperkalemii a u 1 pacienta pro symptomatickou hypotenzi. Dva pacienti nebyli s léčbou spironolaktonem adherentní [71].

Studie autorů Kota *et. al* zkoumala efektivitu přidání spironolaktonu v dávce 25 mg ve srovnání s placebem u 35 diabetiků s RH. Pokles klinického TK byl 12 týdnů po přidání spironolaktonu 47/18 mmHg, zatímco po placebo 2/5 mmHg. Hyperkalemie se vyskytla u 1 pacienta [72].

Kolektiv autorů Verdalles *et. al* srovnával přidání spironolaktonu v dávce 25 mg proti kličkovému diuretikum (furosemid v dávce 40 mg) u 30 pacientů s RH. Většina pacientů již byla léčena thiazidovým diuretikem a měla diagnostikované chronické onemocnění ledvin s mírným snížením renálních funkcí (60 % pacientů mělo odhadovanou glomerulární filtraci <60 ml/min). Po 6 měsících se snížil TK o 24/11 mmHg po spironolaktonu, zatímco po furosemidu o 14/5 mmHg. Vícenásobná regresní analýza prokázala, že jen léčba spironolaktonem byla asociována s dosažením klinického TK <140/90 mmHg. Byl zaznamenán 1 případ gynekomastie a 2 případy hyperkalemie po spironolaktonu. Nebyli vyloučeni žádní pacienti s hyperkalemií nebo akutním poškozením ledvin [73].

Jsou k dispozici další studie, které sledovaly efekt spironolaktonu u pacientů s chronickým onemocněním ledvin, dokonce i u dialyzovaných pacientů s podobnými výsledky [74, 75]. Hyperkalemie, gynekomastie nebo nauzea byly důvodem přerušení léčby spironolaktonem celkem u 5 (z 59) pacientů [74, 75].

V současné době je dvojitě slepá, placebem kontrolovaná crossover studie PATHWAY-2 jedna z největších studií, která sledovala efekt spironolaktonu v dávce 25–50 mg proti placebo, bisoprololu (v dávce 5–10 mg) a doxazosinu (v dávce 4–8 mg) u RH [76]. Bylo zařazeno 335 pacientů se zmíněnou rotující léčbou v randomizovaném pořadí během 12 týdnů, která byla přidána k úvodní medikaci (ACEi nebo ARB s kalciovým blokátorem a diuretikem). Primárním hodnocením cílem byl domácí systolický TK, kde byl spironolakton superiorní k placebo (–10 mmHg), superiorní k průměrnému efektu dvou dalších aktivních léčiv (doxazosin a bisoprolol: –6 mmHg) a superiorní k samotnému doxazosinu (–5 mmHg) nebo bisoprololu (–6 mmHg). Pokles domácího systolického TK byl při finální návštěvě po 12 týdnech 14,4 mmHg. Průměrný pokles (včetně dat po 6 týdnech a na konci cyklu) byl 13/6 mmHg u domácího TK a 21/10 mmHg pro klinický TK v ordinaci. U 58 % pacientů bylo po spironolaktonu dosaženo cílových hodnot domácího TK. Navíc byl zřejmý jasný inverzní vztah mezi poklesem TK se spironolaktonem a vstupní hladinou reninu. 24h AMTK není v této studii k dispozici. Stojí za zmínku, že přerušování léčby pro zhoršení

renálních funkcí, hyperkalemii nebo gynekomastii nebylo po spironolaktonu častější než u dalších léků nebo placebo. Nicméně jako základní diuretikum sloužila nízká dávka bendroflumethiazidu, který je méně účinný než chlorthalidon nebo indapamid. Tento fakt mohl přispět k lepší odpovědi pacientů na spironolakton.

Jiná studie zjistila, že exkrece natria močí může u pacientů s RH predikovat odpověď na spironolakton bez ohledu na hladiny aldosteronu [77]. Toto zjištění může svědčit pro preferenční natriuretický efekt spironolaktonu v podmínkách diet s vysokým obsahem sodíku. Minimálně v této kohortě pacientů s nadváhou a obezitou [77]. Tyto výsledky naznačují, že antagonisté mineralokortikoidů mohou být obzvlášť účinní u hypertenzního efektu diety s vysokým obsahem natria (která je typicky součástí moderního života). Kombinace antagonistů mineralokortikoidních receptorů s thiazidovým diuretikem (blokádu natrium-chloridového transportéru distálního tubulu) může natriurézu ještě potencovat [78, 79].

Tabulka 3 obsahuje přehled studií s přidáním spironolaktonu v kombinační terapii u pacientů s RH.

2.4 Metaanalýzy studií se spironolaktonem

Metaanalýzy studií s přidáním spironolaktonu v kombinační léčbě prokázaly signifikantní pokles klinického TK v rozmezí 21/9 až 23/11 mmHg v nerandomizovaných a 17/6 až 24/8 mmHg v randomizovaných studiích [80-82]. Podobně byl zjištěn významný pokles 24h TK, 17/8 mmHg v nerandomizovaných a 9/3 až 11/4 mmHg v randomizovaných studiích [80, 82]. I přes fakt, že molekula spironolaktonu je známá více než 50 let, délka sledování byla pouze v rozmezí 1–10 měsíců v nerandomizovaných a 8–16 týdnů v randomizovaných studiích. Heterogenita mezi studiemi byla zřejmá zejména u klinického TK u nerandomizovaných studií, zatímco nebyla zjištěna u 24h TK randomizovaných studií [80-82].

Aktuální metaanalýza 486 pacientů s diabetem analyzovala efekt antagonistů mineralokortikoidních receptorů po přidání k blokáde RAAS [83]. Bylo obsaženo 8 randomizovaných a 1 observační studie. Přidání antagonistů aldosteronu s již zavedenou léčbou blokátorem RAAS vedlo u pacientů s diabetem a hypertenzí k dalšímu poklesu TK. Rozdíl poklesu klinického TK mezi antagonisty aldosteronu a skupinou s placebem byl –9/4 mmHg. Navíc byla zjištěna konzistentní redukce albuminurie. Analýza ale neobsahuje data týkající se 24h AMTK [83].

Bylo zjištěno, že efekt spironolaktonu na snížení TK je závislý na dávce, pokud je dávka do 50 mg denně. Zvyšování dávky nad 50 mg již nemusí vést k dalšímu snižování TK. Při vyšších dávkách je navíc vyšší pravděpodobnost nežádoucích účinků [50]. Nicméně u pacientů s PHA jsou u většiny z nich potřebné vyšší dávky [84].

Kromě snižování TK může být spironolakton užitečný v redukci albuminurie, masy levé komory a intimo-mediální tloušťky karotid [71, 85-87]. Blokáda mineralokortikoidních receptorů může být spojena i se zlepšením tuhosti cévní stěny, nezávisle na snižování TK [88]. Je dobře známý benefit spironolaktonu u pacientů se srdečním selháním se sníženou ejekční frakcí [89].

I přes množství studií se spironolaktonem u pacientů s hypertenzí, zejména v kombinační terapii, stále nemáme k dispozici dlouhodobá mortalitní data. Velká analýza studií během 50 let konstatuje, že není k dispozici dostatek důkazů pro benefit spironolaktonu na mortalitu v monoterapii [50]. Sledování v těchto studiích nebylo dlouhodobé a trvalo 4 až 8 týdnů.

2.5 Spironolakton versus ostatní kalium šetřící diuretika

Metaanalýza 84 randomizovaných studií prokázala následující antihypertenzní účinek: spironolakton > amilorid > eplerenon [90]. Dávka amiloridu by k dosažení stejného antihypertenzního účinku měla být ve srovnání se spironolaktonem trojnásobná. V České republice je ale bohužel amilorid dostupný jen v kombinaci s thiazidovým diuretikem a není tedy možné dosáhnout této dávky. Podobně eplerenon by ve srovnání se spironolaktonem měl být podáván ve 4násobné dávce [90]. Jedná se přímo o aktivní formu léku, ovšem s výrazně kratším biologickým poločasem (3–4 hodiny), a proto se často nevyhne podávání 2x denně. Je dobře známá účinnost této molekuly s nižší incidencí nežádoucích účinků [80, 91, 92]. Eplerenon je podle aktuálních doporučení Evropské společnosti pro hypertenzi a Evropské kardiologické společnosti při léčbě RH indikován [2]. Cena a preskripční omezení v Evropě (eplerenon je podle aktuálního SPC – summary of product characteristics – indikován jen u srdečního selhání) [93, 94] neumožňují širší implementaci této účinné molekuly v léčbě pacientů s RH. Na rozdíl od Spojených států, kde je eplerenon indikován i v léčbě hypertenze [95]. Použití eplerenonu může být limitováno současným užíváním se silnými inhibitory CYP3A4, jako je amiodaron, erythromycin, klarithromycin, flukonazol, ketokonazol nebo verapamil [96].

Potenciálně můžou být efektivní noví nesteroidní antagonisté mineralokortikoidních receptorů jako finerenon. Zatím ale nemáme k dispozici data o účinnosti této molekuly v léčbě RH [97].

2.6 Nežádoucí účinky spironolaktonu

Nejčastější nežádoucí účinek spironolaktonu je hyperkalemie s incidencí 3 až 36 % [98].

Studie s podrobným sledováním odhalila, že riziko rozvoje hyperkalemie je nejvyšší v průběhu 4 týdnů od zahájení léčby, ve 43 %, zatímco po 8 týdnech je již jen 3 %. U chronického selhání ledvin to bylo 51 %, respektive 4 % [99]. Prediktory rizika hyperkalemie jsou chronické onemocnění ledvin, jiná hyperkalemizující medikace (zejména konkomitantní léčba inhibitory ACE, ARB nebo amiloridem) a vstupní hladina kalemie [57, 99]. Povinností by měla být striktní monitorace kalemie zejména během prvního měsíce po nasazení a sledování zmíněné konkomitantní medikace s cílem vyhnout se hyperkalemii, nebo dokonce akutnímu poškození ledvin. Hyperkalemie může být řešena redukcí dávky spironolaktonu nebo redukcí ostatní hyperkalemizující medikace nebo přidáním/zvýšením thiazidového nebo thiazidům podobného, případně kličkového diuretika. Spironolakton může být nahrazen amiloridem, který má nižší tendenci k rozvoji hyperkalemie.

Spironolakton obsahuje homologní strukturu s molekulou progesteronu a není selektivní jen pro mineralokortikoidní receptory, ale i pro androgenní a progesteronové receptory. Proto je častější přítomnost antiandrogenních a progestačních nežádoucích účinků. Nejčastější je citlivost prsů a gynekomastie [53]. Ostatní jako impotence, ztráta libida a menstruační nepravidelnost jsou méně časté. U pacientů se srdečním selháním se gynekomastie vyskytuje ve 4,3 až 10 % případů [89, 100], u hypertenzních pacientů ve 3,9 až 52 % případů [53, 60, 101] a u pacientů s PHA ve 21 až 54 % případů [102, 103]. Tato zjištění podporují závislost výskytu gynekomastie na dávce a délce užívání spironolaktonu [101]. Při užívání dávky 50 mg nebo méně se gynekomastie rozvinula průměrně za 27 měsíců, zatímco při dávce 150 mg denně se gynekomastie rozvinula již za 9 měsíců. Gynekomastie obvykle vymizí při přerušení užívání spironolaktonu. Záleží ale na pokročilosti gynekomastie, a vymizení může trvat déle [98]. Nebylo prokázáno zvýšené riziko rakoviny prsu u žen při dlouhodobém užívání [104]. Naopak se zdá, že spironolakton může snižovat výskyt nádorových onemocnění urogenitálního traktu [105, 106].

V případě antiandrogenních nežádoucích účinků je možná náhrada za amilorid nebo eplerenon.

2.7 Další antihypertenziva

O dalších lécích, které by měly být součástí léčby pacientů s RH, máme k dispozici méně důkazů. Léky další linie (nebo případně alternativou k antagonistům aldosteronu) mohou být α 1-blokátory, α 2-agonisté, β -blokátory nebo periferní vazodilatátory [107]. Volba závisí na různých faktorech, jako jsou věk, tolerance léku, komorbidity nebo mechanismus vzniku RH.

β -blokátory by měly být preferovány u pacientů se srdečním selháním nebo po infarktu myokardu. Podobně by měly být preferovány u pacientů se zvýšenou aktivitou sympatiku. Diskutuje se lepší efektivita β -blokátorů s duálním mechanismem účinku, například u pacientů se zvýšenou tuhostí cévní stěny, nicméně důkazy jsou rozporuplné [108].

α 1-blokátory, například doxazosin, mají význam především v kombinační léčbě (na rozdíl od monoterapie) [76, 109]. Můžou být indikovány v případě intolerance antagonistů mineralokortikoidních receptorů nebo β -blokátorů, především u pacientů se zvýšenou tuhostí cévní stěny. Je důležité zmínit, že doxazosin a blokátory alfa receptorů jsou bezpečné u většiny pacientů s hypertenzí [110]. Jen u pacientů se závažnější ischemií myokardu (zjišťováno perfuzní scintigrafií myokardu) není léčba zcela bezpečná [110].

Centrálně působící α 2 agonisté, například klonidin nebo methyldopa, mají u RH méně dat [111]. Mohly by být efektivní u pacientů se zvýšeným tonem sympatiku. Jejich použití je limitováno nežádoucími účinky, xerostomií a somnolencí. V naší praxi se methyldopa využívá téměř výhradně u gravidních pacientek.

Periferní vazodilatační látky jako hydralazin nebo minoxidil mohou být použité i přes omezené důkazy. Nevýhodou hydralazinu může být genetická variace metabolismu s různým efektem na snižování TK. Časté jsou nežádoucí účinky, nejčastěji bolesti hlavy, zřídka „lupus-like“ syndrom. Výhodou periferních vazodilatátorů může být absence potřeby upravovat dávky u renálního selhání. Na druhé straně rizikem může být retence tekutin, reflexní tachykardie, a proto by měly být kombinované s diuretikem a β -blokátorem. Minoxidil může zvyšovat produkci aldosteronu a jeho použití s antagonisty aldosteronu by mělo být opatrné [112]. Tyto látky nejsou na českém trhu běžně dostupné, v lékárně Všeobecné fakultní nemocnice je ale možná příprava magistraliter.

2.8 Antihypertenziva ve výzkumu

Řada antihypertenziv s cílením na různé mechanismy v rozvoji hypertenze je ve výzkumu. Příkladem může být cílení na nové receptory systému RAAS (například

angiotensin typu II, Mas-R, MrgD) nebo inhibice produkce angiotensinu III v mozku a látky, které inhibují neprilysin [113]. Většina je v preklinickém testování, jen několik pokročilo do fáze IIb nebo III.

2.9 Nefarmakologický, invazivní přístup (z anglického „device based approach“) v léčbě rezistentní hypertenze

Primárně se začaly tyto přístupy testovat u pacientů s RH. Jedná se o katérovou renální denervaci, která bude rozebrána podrobněji v další kapitole. Dále se zkouší elektrická stimulace karotického sinu, modulace baroreflexu transdukci pomocí karotického stentingu, odstranění karotického tělíška, arteriovenózní zkrat nebo odstranění stimulačních protilátek proti alfareceptorům.

Tabulka 3. Pokles krevního tlaku po spironolaktonu v kombináčnı terapii ve studiích s rezistentnı hypertenzı.

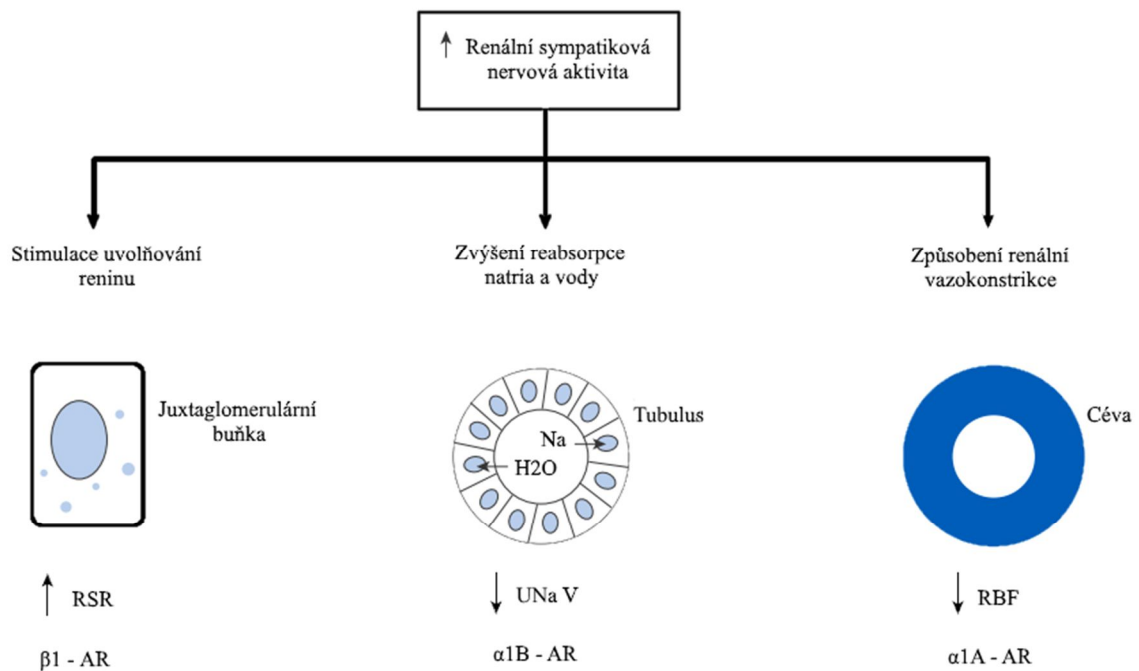
Autor	Design studie	Kontrola	Velikost souboru, celkově / spironolakton	Dávka spironolaktonu [mg]	Délka sledování [týdny]	Pokles klinického TK [mmHg] po spironolaktonu	Pokles 24h TK [mmHg] po spironolaktonu
Abolghasmi et al. 2011 [74]	Randomizovaná, dvojitě slepá	placebo	41 / 19	25-50	12	33 / 13	-
Alvarez-Alvarez et al. 2010 [69]	Randomizovaná, otevřená, crossover	duální blokáda RAAS	42 / 42	25-50	4	32,2 / 10,9	20,8 / 8,8
Bobrie et al. 2012 [68]	Randomizovaná, dvojitě slepá	duální blokáda RAAS	167 / 85	25	12	22 / 11	17 / 10
Chapman et al. 2007 [53]	Prospektivní, otevřená	-	1411 / 1411	25-50	29-125	21,9 / 9,5	-
Engbaek et al. 2010 [55]	Prospektivní, otevřená	-	296 / 296	25-50	24	26 / 10,7	-
Gaddam et al. 2010 [56]	Prospektivní, otevřená	-	15 / 15	25-50	24	12 / 4	8 / 6
Ghazi et al. 2016 [77]	Retrospektivní, otevřená	-	79 / 79	12,5-25	4-6	15,5 / 14,5	-
Khosla et al. 2009 [57]	Retrospektivní, otevřená	-	46 / 46	25-50	6	14,7 / 5,1	-
Kota et al. 2012 [72]	Randomizovaná, dvojitě slepá	placebo	35 / 19	25	12	46,7 / 17,5	-
Lane et al. 2007 [58]	Prospektivní, otevřená	-	119 / 119	25-50	12	21,7 / 8,5	-
Mahmud et al. 2005 [59]	Prospektivní, otevřená	-	39 / 39	50	15	28 / 13	-
Ni et al. 2014 [75]	Randomizovaná, dvojitě slepá	placebo	76 / 40	25-50	12	17 / 8	12,5 / 7
Nishizaka et al. 2003 [60]	Prospektivní, otevřená	-	45 / 45	12,5-50	24	26 / 11	-
Ouzan et al. 2002 [61]	Prospektivní, otevřená	-	25 / 25	1 mg/kg	4	36 / 11	24 / 8
Oxlund et al. 2013 [71]	Randomizovaná, dvojitě slepá	placebo	119 / 61	25-50	16	10,5 / 5,7	9,7 / 4,2
Pisoni et al. 2010 [62]	Retrospektivní, otevřená	-	36 / 36	25	24	23 / 13	-
Rodilla et al. 2009 [70]	Randomizovaná, otevřená	doxazosin	181 / 88	12,5-50	4-24	28 / 12	-
Sharabi et al. 2006 [63]	Retrospektivní, otevřená	jiná antihypertenziva	340 / 42	12,5-25	12	23,2 / 12,5	-
de Souza et al. 2010 [54]	Prospektivní, otevřená	-	175 / 175	25-100	12-36	14 / 7	16 / 9
Ubaıd et al. 2009 [64]	Prospektivní, otevřená	kontrolovanı pacienti	71 / 71	25	24	20 / 10	-
Václavík et al. 2011 [65]	Randomizovaná, dvojitě slepá	placebo	111 / 55	25	8	14,6 / 6,6	13,8 / 4,2
Verdalles et al. 2015 [73]	Randomizovaná, otevřená	furosemid	30 / 15	25	24	24 / 11	-
Williams et al. 2015 [76]	Randomizovaná, otevřená, crossover	doxazosin/bisoprolol/placebo	314 / 285	25-50	12	21 / 10	-

3. Renální denervace

V minulosti, kdy nebyla k dispozici farmakologická léčba hypertenze, se zkoušela řada nefarmakologických intervencí. Kromě venepunkce to bylo například i ozařování nadledvin.

Jedním z patofyziologických mechanismů esenciální hypertenze může být neurogenní složka, a může být iniciovaná a udržovaná trvalou nadměrnou aktivitou sympatiku. Přesné mechanismy nejsou ale pořád známé. Aktivace eferentního renálního sympatiku vede k vazokonstrikci, snížení glomerulární filtrace a průtoku ledvin s následnou retencí natria a tekutin (obrázek 2). Dochází k zvýšenému uvolňování reninu a noradrenalinu. Škodlivé signály ledviny můžou generovat aferentní nervové signály, které následně podporují eferentní aktivaci sympatiku. Oba mechanismy tak mohou přispívat k arteriální hypertenzi. Renální sympatické eferentní a aferentní nervy, které se zdají být kritickým pojítkem mezi ledvinami a hypertenzí, mohou být citlivým cílem případné intervence [114]. Myšlenka přerušení či poškození sympatických nervových pletení v oblasti ledvin s cílem snížení dlouhodobě zvýšeného TK vedla k chirurgické sympatektomii a v 50. letech minulého století byla vůbec první metodou, která vedla k snížení tlaku u pacientů s maligní hypertenzí. Byla však spojena s vysokým rizikem úmrtí, řadou chirurgických komplikací a nežádoucích účinků (posturální hypotenze, poruchy střevní motility, erektilní dysfunkce) [115].

Obrázek 2. **Efekt zvýšené aktivity renálního sympatiku**



Působením na juxtaglomerulární buňku se přes stimulaci β_1 -adrenoreceptorů (AR) zvyšuje míra sekrece reninu (renin secretion rate, RSR). Působením na epitelové buňky tubulu ledvin se přes α_{1B} -AR zvyšuje reabsorpce natria a snižuje exkrece natria močí (UNaV). Působením na renální cévy se přes stimulaci α_{1A} -AR snižuje cévní průtok (renal blood flow, RBF). Upraveno dle [116].

V současné době se s rozvojem endovazálních katetizačních technik s radiofrekvenční ablací dočkala myšlenka přerušení sympatiku ledvin renesance a poprvé byla katérová renální denervace (RDN) představena doktorem Schlaichem a jeho kolektivem v Melbourne roku 2009 [117].

Později byly publikované nadějně výsledky studie Symplicity HTN-1 a posléze i HTN-2 [118-120].

Studie Symplicity HTN-1 a Symplicity HTN-2 byly prezentovány tak, že pomocí RDN je možné snížit TK skupině pacientů s nejtěžšími formami resistantní hypertenze (klinický TK $\geq 180/100$ mmHg při pětikombinaci antihypertenziv) a že toto snížení je dlouhodobé a přetrvává minimálně po dobu tří let od intervence [121, 122]. K poklesu TK nedocházelo okamžitě, klesal pozvolna, první snížení bylo možné pozorovat 3 až 6 měsíců po zákroku. Obě tyto studie však měly několik zásadních metodologických nedostatků (i

přesto ale byly výsledky obou studií opakovaně přijaté k publikaci v nejprestižnějších světových časopisech), takže nemohly být považovány za konečný důkaz o tom, že tato nová metoda skutečně funguje.

Studie Symplicity HTN-1 neměla kontrolní skupinu. Bylo zařazeno celkem 153 pacientů s klinickým TK ≥ 160 mmHg, na 3 nebo více antihypertenzivech včetně diuretika [122]. Přesnější interpretaci účinnosti RDN znesnadňovaly změny farmakologické antihypertenzní léčby ve smyslu posílení i redukce [120]. Dnes již máme k dispozici 2leté i 3leté výsledky. Dvouleté hodnocení bylo v roce 2011 k dispozici jen u 18 pacientů (12 % z celkového počtu zařazených pacientů) [120]. Tento „drop-out“ byl jistě „podezřelý“ a je otázkou, jestli za to mohla pouze nespolupráce části pacientů a fakt, že v době sepisování výsledků ještě neuběhly u části pacientů 2 roky od výkonu. Tato skutečnost byla diskutována a jistě oprávněně autorům odbornou veřejností vyčítána [123]. Autoři se snažili a v roce 2014 publikovali 3leté výsledky již u 88 pacientů (58 % všech zařazených pacientů) [122]. Klinický TK během tohoto období soustavně klesal – po měsíci byl pokles o 21/10 mmHg, po 6 měsících o 26/11 mmHg, po roce o 27/12 mmHg, po dvou letech o 30/13 mmHg, po 3 letech o 32/14 mmHg. 24h AMTK nebylo v této studii k dispozici.

Studie Symplicity HTN-2 byla již otevřená, kontrolovaná, s randomizací k RDN nebo do kontrolní skupiny v poměru 1:1. Vstupní kritérium byl systolický klinický TK ≥ 160 mmHg (nebo 150 mmHg, když se jednalo o pacienta s diabetem 2. typu) při 3 nebo více antihypertenzivech. Primárně byl hodnocen efekt RDN na snížení klinického TK po 6 měsících. Soubor pacientů rovněž nebyl velký, RDN podstoupilo celkem 52 pacientů. Po 6 měsících byla pacientům v kontrolní skupině nabídnuta možnost RDN, kterou využilo 46 pacientů z 54. Dnes už máme k dispozici výsledky po 3 letech. I v této studii klinický TK postupně během sledování klesal – po 6 měsících byl pokles o 28/10 mmHg, po roce o 26/10 mmHg, po 18 měsících o 31/12 mmHg, po 2 letech o 30/11 mmHg, po 30 měsících o 34/13 mmHg. Data jsou k dispozici u 69 pacientů (z 98 pacientů, kteří podstoupili RDN, tedy u 70 % pacientů). Pokles po 3 letech byl u skupiny pacientů, kteří byli randomizováni k RDN, 33/14 mmHg u 40 pacientů (77 %) [121]. U 85 % pacientů byl pokles klinického systolického TK vyšší než 10 mmHg, u 68 % více než 20 mmHg. Rozdíl mezi skupinou pacientů, která byla vstupně randomizovaná k RDN, a kontrolní skupinou lze pro crossover hodnotit jen během prvních 6 měsíců – tento rozdíl byl o 33/11 mmHg TK ve prospěch RDN [119]. 24h AMTK bylo v této studii provedeno jen u 20 pacientů randomizovaných k RDN, s poklesem o 11/7 mmHg, a u 25 pacientů v kontrolní skupině, s poklesem o 3/1 mmHg po 6 měsících.

Obě zmiňované studie mají řadu metodologických nedostatků. Zásadním byl výběr pacientů. I přes fakt, že se těchto studií měli účastnit pacienti s RH, nebylo tomu skutečně tak. Jako vstupní kritérium sloužil pouze klinický TK. Bez použití 24h AMTK byla zařazena jistě i řada pacientů s fenoménem bílého pláště. Podmínkou pro zařazení do studie Symplicity HTN-2 byl jen počet antihypertenziv a diuretikum nemuselo být nutně součástí léčby. Ani v jedné z těchto studií nebyl vstupně rutinně prováděn screening k vyloučení sekundární hypertenze. Jistě mohla být zařazena řada pacientů zejména s PHA, u kterých by ale měla být aplikovaná specifická léčba antagonisty mineralokortikoidních receptorů nebo adrenalectomie. U pacientů nebyla vůbec ověřovaná adherence k léčbě. Je přitom známé, že až 47 % pacientů s těžkou hypertenzí neužívá některé anebo dokonce žádné z doporučených antihypertenziv [21-24, 29]. Jak jsme později zjistili v naší práci, ukazuje se, že až 93 % referovaných pacientů pro těžkou/obtížně léčitelnou hypertenzi je při aplikaci důkladného a systematického výběru pro RDN nevhodných [5]. Studie Symplicity HTN-1 provedla celkem 153 denervací v 19 centrech. Ve studii Symplicity HTN-2 podstoupilo 52 vstupně randomizovaných pacientů RDN ve 24 centrech. Na centrum tak v průměru připadalo jen 2,2 výkonu. V dostupných publikacích chybí detailně rozebraná diuretická léčba zařazených pacientů, v obou studiích docházelo ke změnám medikace. Studie adekvátně nezodpověděly možný vznik patologických změn renálních tepen s odstupem po výkonu. Ve studii Symplicity HTN-2 mělo z 52 pacientů 6 měsíců po intervenci alespoň nějaké vyšetření renálních tepen 43 pacientů (83 %). Z toho 37 bylo ultrazvukových vyšetření. Magnetická rezonance renálních tepen anebo CT angiografie byla provedena pětkrát. Další otázka, kterou studie nezodpověděly, je, jestli pokles krevního tlaku v důsledku RDN vede i k redukci morbidit a mortality.

4. Studie PRAGUE-15, metodologie a cíle práce

Výsledky studií Symplicity HTN-1 a HTN-2 se na první pohled zdály být impozantní, nicméně po důkladnějším rozboru se vyskytla řada výše diskutovaných otázek. V tomto světle byla pod vedením profesorů Petra Widimského a Jiřího Widimského jr. v roce 2011 iniciovaná studie PRAGUE-15. Jednalo se o akademickou, multicentrickou, randomizovanou, otevřenou, prospektivní studii s cílem hodnotit efekt RDN u skutečně RH a porovnat ho s intenzifikací antihypertenzní léčby přidáním spironolaktonu. Celkem bylo v plánu zařadit 120 pacientů. Všichni pacienti splňovali kritéria skutečně RH. Vstupní kritéria jsou zobrazena v tabulce 4. RH musela být kromě klinického TK potvrzena 24h AMTK. Všichni pacienti byli před zařazením podrobně vyšetřeni v některém ze zúčastněných Center pro hypertenzi (projektu se kromě Centra pro hypertenzi VFN a 1. LF UK účastnilo Kardiocentrum FNKV a 3. LF UK, Kardiocentrum Fakultní nemocnice Olomouc a Lékařské fakulty Univerzity Palackého, Kardiocentrum Nemocnice Podlesí Třinec). U všech pacientů byla vyloučena sekundární etiologie hypertenze (nejčastěji PHA) a ověřována compliance k léčbě pomocí plazmatického stanovené hladin antihypertenziv [6]. Pacienti, kteří spironolakton užívali před zařazením, mohli v této léčbě pokračovat, případně byl spironolakton vysazen 3–4 týdny před vstupním vyšetřením. Anatomie renálních tepen byla vyšetřována pomocí CT nebo MR angiografie.

Primárním cílem byly změny 24h systolického a diastolického TK po 6 měsících. Sekundární cíle byly změny 24h a klinického TK po 6 měsících, po 1 roce, po 2 a 3 letech. Dále to byly změny klinických a laboratorních parametrů včetně renálních funkcí a vyšetření změn renálních tepen pomocí CT nebo MR angiografie rok po zákroku. Dalším sekundárním cílem byl efekt RDN u pacientů, kterým byl úvodně přidán spironolakton a kteří nedosáhli po roce cílových hodnot krevního tlaku.

K samotné proceduře sloužil unielektrodotový systém Symplicity RDN (Medtronic Inc., Mountain View, USA). Léčba zahrnovala celkem 4 aplikace nízké (8 W) radiofrekvenční energie pro každou renální tepnu. Každá aplikace byla prováděna spirálovitým způsobem pomocí rotace katétru po přibližně 5 mm.

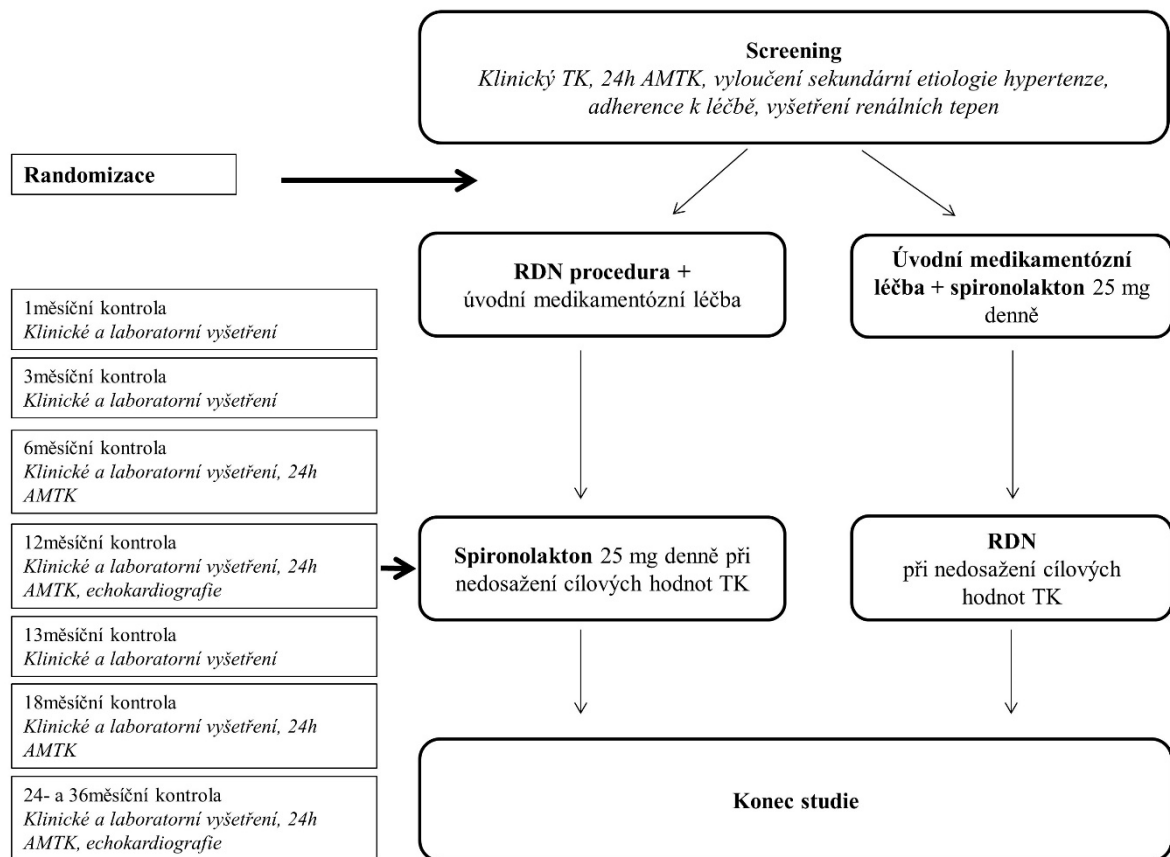
Pacienti randomizovaní k RDN zůstali na úvodní léčbě během dalších 12 měsíců. Pacientům randomizovaným do konzervativní větve byl přidán spironolakton v dávce 25 mg. Jiné změny léčby byly povoleny jen v případě klinické nutnosti, například nutná úprava léčby v případě rozvoje hyperkalemie. Po roce byl možný crossover – pacientům, kteří v úvodu podstoupili RDN a nedosáhli cílových hodnot TK, byl přidán spironolakton. Pacienti, u kterých po úvodním přidání spironolaktonu nedošlo k normalizaci TK, mohli po

roce podstoupit RDN. Podrobný design a průběh sledování studie je znázorněno na obrázku 3.

Pro výpočet síly a finálního počtu pacientů byl jako odpověď v každé skupině zvolen pokles systolického a diastolického 24h TK o >5 mmHg. Předpokládali jsme 60 % respondérů ve skupině s úvodní RDN a 30 % respondérů v konzervativní větvi. Celkem bylo k dosažení 90% síly k demonstraci rozdílů mez skupinami na dvojstranné hladině alfa 0,05 potřeba 112 pacientů (56 v každé skupině). Za předpokladu předčasné ztráty sledování u 5 % pacientů byl celkový počet pacientů k randomizaci stanoven na 120. Další metodologické podrobnosti samotné studie PRAGUE-15 i jednotlivých prací související s RDN jsou podrobně uvedené v samotném textu dále zmíněných publikací, nejsou uvedeny samostatně a ani přeloženy do českého jazyka.

Tabulka 4. Kritéria pro zařazení do studie PRAGUE-15
<ul style="list-style-type: none">– klinický systolický TK ≥ 140 mmHg– 24h systolický TK ≥ 130 mmHg– alespoň 3 antihypertenziva v optimální dávce, včetně diuretika– potvrzena compliance k léčbě pomocí kvantitativního stanovení hladin antihypertenziv v plazmě– vyloučena sekundární etiologie arteriální hypertenze– věk >18 let– podepsaný informovaný souhlas
Vylučovací kritéria
<ul style="list-style-type: none">– přítomnost chronického onemocnění ledvin (sérový kreatinin >200 $\mu\text{mol/l}$)– těhotenství nebo nepřítomnost antikoncepce u fertálních žen– historie infarktu myokardu nebo CMP v předchozích 6 měsících– přítomnost závažné stenotické chlopenní vady– anatomická abnormalita nebo renální tepny včetně aneurysmatu, stenózy, průměru <4 mm a délky <20 mm– zvýšené riziko krvácení (trombocytopenie $<50\ 000$ destiček/μl nebo INR $>1,5$)

Obrázek 3. Design a průběh sledování studie PRAGUE-15



AMTK – ambulantní monitorování krevního tlaku; RDN – renální denervace; TK – krevní tlak

5. Shrnutí výsledků

V rámci habilitační práce jsou přiloženy následující články, ve kterých jsem prvním autorem (článek č. 2, 5–7, 12) nebo spoluautorem s významným podílem na publikaci (článek č. 1, 3, 4, 8–11) a které souvisí s tématem.

1. Design akademické, multicentrické, randomizované, otevřené, prospektivní studie PRAGUE-15.

Kompletní znění článku v časopisu *Cor et Vasa* je přiloženo v anglickém jazyce [124].

2. Práce zabývající se významem podrobného vyšetření pacientů před indikací k RDN zjistila, že podrobné vyšetření pacientů včetně 24h AMTK, vylučování sekundární etiologie hypertenze a ověřování adherence k léčbě odhalí, že většina pacientů nemá skutečně RH a není pro RDN vhodná. Z celkového počtu 205 pacientů bylo k RDN indikovaných jen 15 (7 %).

Kompletní znění článku v časopisu *Journal of Human Hypertension* je přiloženo v anglickém jazyce [5].

3. Podobně jako předchozí práce i tato sledovala četnost vhodných pacientů k RDN po screeningu v 11 evropských centrech, včetně Centra pro hypertenzi VFN a 1. LF UK. Centra jsou součástí Evropské sítě pro koordinaci výzkumu renální denervace (ENCOREd, European Network COordinating Research on Renal Denervation). Analýza sledovala celkem 731 pacientů, z kterých bylo pro RDN nakonec vhodných přibližně 40 %.

Kompletní znění článku v časopisu *Hypertension* je přiloženo v anglickém jazyce [125].

4. Práce sledovala technické a bezpečnostní aspekty RDN u 37 pacientů ze studie PRAGUE-15. Zjistila, že RDN je pro zkušeného intervenčního kardiologa metoda bezpečná, s krátkou křivkou učení se. Může být doprovázená malým počtem nezávažných komplikací, které pro pacienta neznamenaají závažné riziko.

Kompletní znění článku v časopisu *Cor et Vasa* je přiloženo v anglickém jazyce [126].

5. Šestiměsíční výsledky studie PRAGUE-15 prokázaly, že po RDN došlo u pacientů se skutečně RH k významnému poklesu klinického i 24h TK. Tento pokles je porovnatelný s poklesem TK po přidání spironolaktону.

Kompletní znění článku v časopisu *Hypertension* je přiloženo v anglickém jazyce [127]. Článek byl komentován editorem [128].

6. Roční výsledky studie PRAGUE-15 prokázaly, že RDN je u skutečně RH v horizontu jednoho roku bezpečná a vede k signifikantnímu poklesu klinického i 24h TK. Spironolakton, pokud je tolerován, se ale ve snižování TK zdá být efektivnější.

Kompletní znění článku v časopisu *Hypertension* je přiloženo v anglickém jazyce [129]. Článek byl komentován editorem [130].

7. Dvouleté výsledky studie PRAGUE-15 zjistily, že spironolakton (pokud je tolerován) se v podmínkách skutečně RH zdá být ve snižování TK efektivnější než RDN. Nicméně, na rozdíl od ročních výsledků, tento rozdíl nebyl již statisticky významný.

Kompletní znění článku v časopisu *Journal of Hypertension* je přiloženo v anglickém jazyce [131]. Článek byl komentován editorem [132].

8. Analýza 6měsíčních výsledků a poklesu TK u 106 pacientů s RH z 10 center v rámci ENCOREd, včetně Centra pro hypertenzi VFN a 1. LF UK. Pokles TK byl velmi variabilní a odpověď byla výraznější u klinického TK než u 24h AMTK. Odpověď byla vyšší u pacientů s vyšším vstupním TK a nižší vstupní hladinou kreatininu. Celkově ale byla odpověď nižší než v dosavadních studiích a jistě zahrnovala placebo efekt a regresi k průměru.

Kompletní znění článku v časopisu *Journal of Human Hypertension* je přiloženo v anglickém jazyce [133].

9. Metaanalýza studií s RDN a celkovým počtem 5652 pacientů zjistila, že RDN pomocí katétrů Symplicity nesnižuje TK signifikantně, je ale bezpečná.

Kompletní znění článku v časopisu *Blood Pressure* je přiloženo v anglickém jazyce [134].

10. Analýza 109 pacientů s RH v rámci ENCOREd, včetně Centra pro hypertenzi VFN a 1. LF UK sledovala rozdíly mezi pacienty s extrémní odpovědí na RDN a pacienty, u kterých nedošlo k poklesu TK. Zjistila nadhodnocování odpovědi v případě, že odpověď je definovaná poklesem klinického, ale ne 24h TK. Pokles TK po RDN byl asociován se sníženou vstupní glomerulární filtrací a může záviset na pohlaví.

Kompletní znění článku v časopisu *Journal of Hypertension* je přiloženo v anglickém jazyce [135].

11. Metaanalýza na úrovni pacienta u 167 pacientů s RH v rámci ENCOReD, včetně Centra pro hypertenzi VFN a 1. LF UK, prokázala, že efektivita RDN je asociovaná se sníženou variabilitou 24h TK bez ohledu na hodnoty TK. Tyto výsledky naznačují, že pacienti by mohli profitovat i ze snížení variability 24h TK. Kompletní znění článku v časopisu *Journal of Hypertension* je přiloženo v anglickém jazyce [136].
12. Přehledový článek diskutující terapii spironolaktonem u rezistentní hypertenze. Kompletní znění článku v časopisu *Current Hypertension Reports* je přiloženo v anglickém jazyce [137].

Jak již bylo zmíněno výše v textu, Centrum pro hypertenzi VFN a 1. LF UK je součástí Evropské sítě pro koordinaci RDN, ENCoRED, kterou zaštiťují profesori Jan Staessen a Alexandre Persu z Belgie.

Výsledky našich prací týkající se RDN získaly následující ocenění – cenu České kardiologické společnosti (r. 2016), České společnosti pro hypertenzi (r. 2015, 2017), České internistické společnosti (r. 2016 a 2017), České angiologické společnosti (r. 2016), Cena Discovery awards (inovativní počín v oblasti biomedicíny) za rok 2016, cenu rektora Univerzity Karlovy – Cenu Bedřicha Hrozného za tvůrčí počín (za rozvoj mezifakultní a multidisciplinární spolupráce při řešení problematiky rezistentní hypertenze, zejména za mezinárodně respektovaný projekt „PRAGUE-15“ porovnávající katetrizační renální denervaci s farmakoterapií) r. 2016.

6. Diskuze

Podrobná diskuze a závěry jsou vždy součástí publikace a diskuze není samostatně uvedena ani přeložena do českého jazyka. V následujícím textu jsou diskutovány výsledky významných prací jiných autorů, které v kontextu s našimi výsledky pomáhají dokreslit pohled na aktuální postavení katéetrové RDN v léčbě arteriální hypertenze.

Po velmi nadějných a již zmíněných výsledcích studie Symplicity HTN-1 a HTN-2 byla výrobcem denervačních systémů, společností Medtronic, naplánovaná studie Symplicity HTN-3 tak, aby překonala největší výhrady z předchozích studií [138]. Byla první prospektivní, slepou studií, ve které byl efekt RDN srovnáván proti tzv. „klamavé“ intervenci (z anglického „sham procedure“), kdy byla provedena pouze angiografie renálních tepen bez vlastní intervence. Studie zařadila celkem 535 pacientů s randomizací v poměru 2:1 ve prospěch pacientů s RDN. Probíhala v 88 centrech ve Spojených státech. Výsledky prezentované koncem března 2014 byly pro velkou část odborné veřejnosti překvapivé. Skupina léčená pomocí RDN měla pokles klinického TK o 14/7 mmHg oproti 12/5 mmHg ve skupině s klamavou intervencí (byla tedy provedena pouhá angiografie renálních tepen). Při 24h AMTK došlo během 6 měsíců k poklesu o 7/4 mmHg u skupiny s RDN proti 5/3 mmHg u skupiny „léčené“ klamavou intervencí. Rozdíly v poklesu nebyly mezi skupinami významné. I tato studie prokázala bezpečnost RDN v horizontu 6 měsíců. Pozitivem bylo, že před zařazením do této studie byla tíže hypertenze ověřována pomocí 24h AMTK. Nicméně sekundární etiologie hypertenze opět nebyla systematicky vyšetřována. Vylučovacím kritériem byla pouze zmínka o sekundární etiologii v anamnéze (což automaticky neznamená, že byla opravdu vylučována). Navíc nebyla řádně posuzována a vyšetřována adherence k léčbě. Autorům postačovaly informace z pacienty vyplněných dotazníků, i přes fakt, že za nejspolehlivější metodu k ověření adherence k léčbě je v současnosti považováno již zmíněné kvantitativní testování hladin léku v krvi [29] anebo kvalitativní stanovení v moči [139]. Autoři nemohli tedy zodpovědně prohlásit, že do této studie byli zařazeni opravdu rezistentní hypertonici. Později prezentované roční výsledky (k dispozici data u 460 pacientů) této studie potvrdily ty předchozí [140]. Klinický TK po RDN sice dále klesal (o 19/8 mmHg proti začátku), nicméně hodnoty při 24h AMTK se již neměnily (pokles o 8/5 mmHg proti začátku).

Avizování prvních výsledků studie Symplicity HTN-3 na jaro 2014 ovlivnilo i naši studii PRAGUE-15. Nábor pacientů byl nejdříve dočasně pozastaven do zjištění předběžných výsledků, po kterých byl již definitivně ukončen jak nábor pacientů, tak

provádění RDN jako crossover v primárně konzervativní větvi (rok po randomizaci a přidání spironolaktonu).

Výsledky studie PRAGUE-15 by mohly nastolit otázku, zda by RDN nenašla svoji pozici u pacientů s intolerancí spironolaktonu [128]. Rovněž se ale nabízí otázka, zda bychom neměli u RH více využívat eplerenon. Jako nejčastější důvod vysazení spironolaktonu v této studii byl totiž pozorován antiandrogenní efekt. Efektivita eplerenonu, absence antiandrogenních nežádoucích účinků, limitace preskripčních omezení a ceny již byly diskutovány výše v textu.

Kromě studií s negativními výsledky s RDN se najdou i výjimky. Studie německých autorů se 71 pacienty (porovnávala RDN proti klamavé proceduře) analýzou podle původního léčebného záměru (z anglického „intention-to-treat analysis“) zjistila srovnatelný pokles TK po RDN pomocí jednoelektrodového systému Symplicity (během 6 měsíců pokles 24h AMTK o 7/3 mmHg proti 4/2 mmHg u klamavé procedury), nicméně při analýze podle protokolu (z anglického „per-protocol analysis“) byl již tento rozdíl hraničně významně ve prospěch RDN (pokles 24h AMTK o 8/3 mmHg proti 4/2 mmHg) [141].

Do studie DENERHTN francouzských autorů vstupovali pacienti do obou větví na stejné, předem definované medikaci (indapamid, amlodipin a ramipril nebo irbesartan) [142]. Pacienti (celkem 106) byli randomizováni v poměru 1:1 k RDN (pomocí jednoelektrodových katétrů Symplicity) plus postupnému navyšování léčby, nebo pouze k postupnému navyšování léčby. Postupné navyšování léčby bylo předem definované a probíhalo stejně v obou skupinách, pokud nebylo dosaženo cílových hodnot TK. Obsahovalo přidání spironolaktonu, bisoprololu, prazosinu a rilmenidinu. K dispozici byla data u 101 pacientů a po 6 měsících byl pokles 24h AMTK o 15/10 mmHg ve skupině s RDN, zatímco ve skupině se samotným postupným navyšováním léčby o 10/7 mmHg. V této studii nebyla prováděna klamavá procedura, rovněž nebyla řádně testovaná adherence k léčbě.

Ve světle rozporupných, spíše ale pro katérovou RDN nepříznivých výsledků se masové rozšiřování této metody výrazně zpomalilo, až zastavilo (byť v některých zemích, například v Německu, začínala tato metoda být hrazena zdravotními pojišťovnami). Česká kardiologická společnost a Česká společnost pro hypertenzi zaujala v roce 2012 racionální stanovisko a tuto metodu ponechala rezervovanou jen pro pacienty s opravdu RH v rámci vědeckých projektů a nepodpořila rozšíření této metody do rutinní praxe [143]. Později, v roce 2014, bylo Českou společností pro hypertenzi stanovisko k RDN aktualizováno, kdy

potvrdila to předchozí a i nadále nedoporučila rozšíření RDN do rutinní klinické praxe [144].

Stále více se diskutovaly otázky technické, zejména lokalizace ablací, efektivita víceelektrodových systémů, možnost ověřit efektivitu RDN nebo otázka reinervace po výkonu a otázka výběru správné populace pro RDN.

Některé z dosavadních studií prokázaly, že větší počet ablací [145] nebo lokalizace ablace [146, 147] by mohly vylepšit efektivitu RDN. Pro lepší účinnost multielektrodových systémů však stále nemáme dostatečné důkazy. Práce společnosti St Jude Medical se systémem EnligHTN prokázala u 46 pacientů pokles 24h TK až o 13/7 mmHg během 2 let [148]. Jedná se ale o nerandomizovanou práci, bez klamavé procedury, metodologicky srovnatelnou se studií Symplicity HTN-1 z roku 2009. Jiná práce srovnávala unielektrodový systém Marinr společnosti Medtronic proti zmiňovanému EnligHTN u 103 pacientů s RH. Během 2 let byly změny TK porovnatelné u obou systémů – pokles 24h TK byl u obou skupin téměř identický, o 14/9 mmHg [149]. Pilotní studie belgických autorů INSPiRED s 15 pacienty a použitím systému EnligHTN zjistila půlroční pokles 24h TK 22/13 mmHg po RDN a 0,7/0,3 mmHg v kontrolní skupině [150]. Tato studie důkladně optimalizovala selekci pacientů a antihypertenzní léčbu před randomizací. Výsledky studie SPYRAL HTN-OFF s multielektrodovým systémem Spyral společnosti Medtronic budou probrány dále v textu.

Studie na animálním modelu prasat prokázala, že RDN by mohla být efektivnější v případě ablace v periférii hlavního kmene renální tepny nebo až na úrovni větví, zatímco větší počet ablací nezvyšoval účinnost [147]. Byl hodnocen obsah tkáňového renálního epinefrinu a denzita renálních kortikálních axonů. Případná reinervace byla ale hodnocena jen v horizontu 28 dní. Teoretickým podkladem této práce bylo zjištění, že množství nervových zakončení je v periférii renální tepny sice menší, jsou ale blíže k tepně (na rozdíl od nervových zakončení u odstupů renální tepny, kde jsou nervová zakončení početnější, ale více vzdálená) a měla by tedy být pro ablaci přístupnější [151].

Myšlenka RDN v periférii renálních tepen byla testována i na 51 pacientech s RH pomocí unielektrodového systému Symplicity společnosti Medtronic. Srovnával se efekt 6–8 ablací kmene renální tepny proti 6–8 ablacím v periférii renální tepny (2–4 ablace v každé větvi, v závislosti na anatomii). Zatímco konvenční přístup vedl k poklesu 24h TK o 9/6 mmHg během 6 měsíců, distální ablace vedla k poklesu o 23/12 mmHg [152].

Problém správné lokalizace ablace renální tepny a budoucího efektu by pomohla vyřešit možnost ověřit účinnost již během zákroku. Jako nejslibnější se nabízí stimulace

renálního sympatiku. Byla totiž zjištěna asociace mezi rozdílným vzestupem TK po stimulaci renálního sympatiku před ablací a po ní, kdy účinnost ablace lze ověřit vyšší reakcí na stimulaci sympatiku (vyšší vzestup TK) před ablací a malou reakcí (minimální vzestup TK) po ablaci [153]. Autoři srovnávali i reakci na stimulaci sympatiku hlavních a akcesorních renálních tepen, přičemž ablace probíhala jen v kmeni renální tepny. Po ablaci došlo k poklesu reakce na stimulaci sympatiku v kmeni renální tepny, zatímco reakce v akcesorních tepnách zůstala zachována [154]. Tyto výsledky podporují nutnost správné lokalizace ablace a její navigace pomocí stimulace renálního sympatiku. Další možností, jak ověřit efektivitu ablace, by mohlo být sledování fokálních a globálních změn po RDN pomocí intravaskulárního ultrazvuku, kvantitativní renální angiografie nebo periprocedurálního veno-arteriálního gradientu noradrenalinu [155, 156].

I s ozřejmením lokalizace a ověřením účinnosti ablace bude ale nutné ověřit dlouhodobý efekt ablace. Zmíněné práce neověřovaly efektivitu v horizontu delším než 6 měsíců. Máme ale k dispozici výsledky práce na animálním modelu (normotenzní ovce), která pomocí imunohistochemie prokázala, že reinervace je přítomná již po 5,5 měsíci po RDN [157]. Tyto výsledky dlouhodobý efekt RDN zpochybňují.

I přes všechna zmiňovaná úskalí a nejasnosti se již objevují i práce (nejen na animálním, ale i humánním modelu), kdy je RDN prováděna pomocí intravaskulárního nebo dokonce extrakorporálního ultrazvuku [158, 159]. Bohužel i zde se setkáváme s četnými, opakovaně zmiňovanými metodologickými nedostatky.

Navzdory faktu, že většina studií s RDN nevyšetřovala všechny pacienty před výkonem důkladně a jistě zařadila i mnoho pseudorezistentních hypertoniků [5], naskytá se otázka, zda byla pro RDN správně zvolena cílová skupina hypertoniků, tedy RH. Dnes můžeme diskutovat, zda by se studie s RDN neměly cílit raději na dosud neléčené hypertoniky s nižším profilem rizikových faktorů a s evidencí nadměrné sympatické aktivity, kde by mohla být antihypertenzní léčba pozastavena [134, 160]. Hodnocení efektu RDN ve srovnání s klamavou procedurou by u této populace mohlo odfiltrout zcela zásadní nedostatek všech dosavadních studií, a to vliv konkomitantní antihypertenzní léčby.

Na podzim 2017 byly prezentovány výsledky studie SPYRAL HTN-OFF [161]. Bylo randomizováno celkem 80 pacientů v poměru 1:1. Zařazení byli pacienti se vstupním systolickým TK v rozmezí 150 až 180 mmHg, diastolickým TK vyšším než 90 mmHg a 24h systolickým TK v rozmezí 140 až 170 mmHg po alespoň 2týdenním vysazení léčby a bez medikace se pokračovalo i v dalším sledování. Byl tedy odstraněn důležitý limitující faktor studií s RDN – konkomitantní antihypertenzní medikace. Byl použit víceelektrokový

spirálovitý katétr Spyral od společnosti Medtronic a ablována byla i periferie tepen, respektive akcesorní tepny s rozměrem 3 až 8 mm. Kontrolou byla klamavá procedura. Po 3 měsících došlo k poklesu 24h TK o 5,5/5 mmHg po RDN, zatímco v kontrolní skupině byl pokles o 0,5/0,4 mmHg. Tato studie by mohla být považovaná za důkaz o efektivitě RDN s použitím víceelektrodového systému s ablací periferie a akcesorních renálních tepen. Je třeba ale vzít v potaz několik limitací. Tyto výsledky na relativně malém počtu pacientů jsou jen 3 měsíce po ablací. Se znalostí velmi pravděpodobné reinervace v horizontu 5,5 měsíce [157] bude důležitý vývoj TK v delším časovém horizontu, zejména jednoho roku. To se ale již spolehlivě ze studie SPYRAL HTN-OFF nedozvíme. Po 3 měsících bude totiž antihypertenzní léčba znovu nasazena v případě, že nedojde k poklesu klinického systolického TK pod 140 mmHg. Opět tedy nebude možné spolehlivě odfiltrovat vliv antihypertenzní léčby. Autoři bohužel žádným způsobem neověřovali efektivitu ablace, například pomocí zmíněné stimulace renálního sympatiku. Jistě se nabízí i otázka klinické významnosti poklesu 24h systolického TK o 5,5 mmHg. Aktuální konsenzus pro invazivní léčbu hypertenze považuje za klinicky významný pokles alespoň o 7 mmHg systolického 24h TK [15]. I když tentokrát byli sledováni pacienti s lehčí formou arteriální hypertenze než v předchozích, firmou Medtronic organizovaných studiích, opět nebyla u pacientů systematicky vylučovaná sekundární etiologie hypertenze.

V případě potvrzení dlouhodobého efektu RDN na snižování TK bude potřeba ověřit dlouhodobý přínos této redukce na morbiditu a mortalitu. Zatím podobná data nemáme. Objevují se ale první práce se zhodnocením nákladů a efektivitu (cost-effectiveness) RDN. Analýza francouzských autorů vychází z již zmiňovaného sledování v rámci studie DENERHTN. Je zřejmé, že náklady spojené s hospitalizací a samotným výkonem představují 8492 € na jednoho pacienta. Po katéetrové RDN představuje riziko kardiovaskulárního úmrtí během 10 let 3 %, přičemž jsou půlroční náklady u RDN 9253 € na pacienta. U kontrolní skupiny bylo toto riziko 3,6 % s půlročními náklady 725 €. Na záchranu jednoho života během 10 let je zapotřebí provést RDN u 167 pacientů s půlročními náklady 1 400 000 € [162].

7. Závěr

Výsledky našich prací potvrzují, že katéetrová RDN pomocí jednoelektrodového systému je v horizontu 2 let bezpečná. Nemá ale v léčbě pacientů s těžkou, rezistentní hypertenzí své místo. Léčba antagonisty mineralokortikoidních receptorů, spironolaktonem je účinnější.

Nové, víceelektrodové techniky s distální ablací mohou být slibné, důležité bude ale ověření účinnosti, například pomocí stimulace renálního sympatiku. Neméně důležité bude sledování pacientů v delším časovém horizontu s průkazem dlouhodobého a trvajícího efektu RDN. Jistě se nabízí ověření této metody spíše u lehčích forem arteriální hypertenze. RDN i nadále zůstává pouze experimentální metodou. Její výzkum by měl být soustředěn pouze v hypertenzních centrech s poctivým plánováním nových prací a kontrolovaných studií s vyvarováním se nedostatků některých dosavadních prací [163, 164]. Neméně důležité bude snažit se v tomto dalším výzkumu minimalizovat komerční tlak výrobců RDN systémů, který jistě sehrál v příběhu RDN nezanedbatelnou roli.

8. Souhrn dosavadních publikací autora

Publikace v impaktovaných časopisech (seřazeno chronologicky)

1. TUKA Vladimír, MATOULEK Martin, ROSA Ján, PETRÁK Ondřej, MIKEŠ Ondřej, KRÁTKÁ Zuzana, ŠTRAUCH Branislav, HOLAJ Robert, ZELINKA Tomáš, WIDIMSKÝ Jiří jr. The effect of adrenalectomy on exercise response of the renin-angiotensin-aldosterone system and exercise tolerance in primary aldosteronism. *Physiological research*, 2018. Přijato k publikaci.
2. PERSU Alexandre, GORDIN Daniel, JACOBS Lotte, THIJS Lutgarde, BOTS Michiel L., SPIERING Wilko, MIROSLAWSKA Atena, SPAAK Jonas, ROSA Ján, de JONG Mark R., BERRA Elena, ELMULA Fadl M. Fadl Elmula, WUERZNER Grégoire, TAYLOER Alison H. M., OLSZANECKA Agnieszka, CZARNECKA Danuta, MARK Patrick B., BURNIER Michel, RENKIN Jean, KJELDSEN Sverre E., WIDIMSKÝ Jiří jr., ELVAN Arif, KAHAN Thomas, STEIGEN Terje K., BLANKESTIJN Peter J., TIKKANEN Ilkka, STAESSEN Jan A.; European Network COordinating research on Renal Denervation (ENCOREd). Blood pressure response to renal denervation is correlated with baseline blood pressure variability: a patient-level meta-analysis. *Journal of Hypertension*, 2017. Přijato k publikaci, doi: 10.1097/HJH.0000000000001582.
3. GUPTA Pankaj, PATEL Prashanth, ŠTRAUCH Branislav, LAI Florence Y., AKBAROV Artur, MAREŠOVÁ Věra, WHITE Christobelle M. J., PETRÁK Ondřej, GULSIN Gaurav S., PATEL Veena, ROSA Ján, COLE Richard, ZELINKA Tomáš, HOLAJ Robert, KINNELL Angela, SMITH Paul R., THOMPSON John R., SQUIRE Iain, WIDIMSKÝ Jiří jr., SAMANI Nilesh J., WILLIAMS Bryan, TOMASZEWSKI Maciej. Risk Factors for Nonadherence to Antihypertensive Treatment. *Hypertension*, 2017. 69(6): 1113-1120.
4. ROSA Ján, WIDIMSKÝ Petr, WALDAUF Petr, ZELINKA Tomáš, PETRÁK Ondřej, TÁBORSKÝ Miloš, BRANNY Marian, TOUŠEK Petr, ČURILA Karol, LAMBERT Lukáš, BEDNÁŘ František, HOLAJ Robert, ŠTRAUCH Branislav, VÁCLAVÍK Jan, KOCIÁNOVÁ Eva, NYKL Igor, JIRAVSKÝ Otakar, RAPPOVÁ Gabriela, INDRA Tomáš, KRÁTKÁ Zuzana, WIDIMSKÝ Jiří jr. Renal denervation in comparison with intensified pharmacotherapy in true resistant hypertension: 2-year outcomes of randomized PRAGUE-15 study. *Journal of Hypertension*, 2017. 35(5): 1093-1099.
5. MAJTAN Bohumil, ZELINKA Tomáš, ROSA Ján, PETRÁK Ondřej, KRÁTKÁ Zuzana, ŠTRAUCH Branislav, TUKA Vladimír, VRÁNKOVÁ Alice, MICHALSKÝ David, NOVÁK Květoslav, WICHTERLE Dan, WIDIMSKÝ Jiří jr., HOLAJ Robert. Long-Term Effect of Adrenalectomy on Cardiovascular Remodeling in Patients With Pheochromocytoma. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 2017. 102(4): 1208-1217.
6. TUKA Vladimír, MATOULEK Martin, ZELINKA Tomáš, ROSA Ján, PETRÁK Ondřej, MIKEŠ Ondřej, KRÁTKÁ Zuzana, ŠTRAUCH Branislav, HOLAJ Robert, WIDIMSKÝ Jiří jr. Lower Physical Fitness in Patients With Primary Aldosteronism Is Linked to the Severity of Hypertension and Kalemia. *Physiological research*, 2017. 66(1): 41-48.

7. ROSA Ján, ZELINKA Tomáš, PETRÁK Ondřej, ŠTRAUCH Branislav, HOLAJ Robert, WIDIMSKÝ Jiří jr. Should All Patients with Resistant Hypertension Receive Spironolactone? *Current Hypertension Reports*, 2016. 18(11): 81.
8. ROSA Ján, WIDIMSKÝ Petr, WALDAUF Petr, LAMBERT Lukáš, ZELINKA Tomáš, TÁBORSKÝ Miloš, BRANNY Marian, TOUŠEK Petr, PETRÁK Ondřej, ČURILA Karol, BEDNÁŘ František, HOLAJ Robert, ŠTRAUCH Branislav, VÁCLAVÍK Jan, NYKL Igor, KRÁTKÁ Zuzana, KOCIÁNOVÁ Eva, JIRAVSKÝ Otakar, RAPPOVÁ Gabriela, INDRA Tomáš, WIDIMSKÝ Jiří jr. Role of Adding Spironolactone and Renal Denervation in True Resistant Hypertension One-Year Outcomes of Randomized PRAGUE-15 Study. *Hypertension*, 2016. 67(2): 397-403.
9. ŠOMLÓOVÁ Zuzana, PETRÁK Ondřej, ROSA Ján, ŠTRAUCH Branislav, INDRA Tomáš, ZELINKA Tomáš, HALUZÍK Martin, ZIKÁN Vít, HOLAJ Robert, WIDIMSKÝ Jiří jr. Inflammatory markers in primary aldosteronism. *Physiological Research*, 2015. 65(2): 229-237.
10. PETRÁK Ondřej, ZELINKA Tomáš, ŠTRAUCH Branislav, ROSA Ján, ŠOMLÓOVÁ Zuzana, INDRA Tomáš, TURKOVÁ Hana, HOLAJ Robert, WIDIMSKÝ Jiří jr. Combination antihypertensive therapy in clinical practice. The analysis of 1254 consecutive patients with uncontrolled hypertension. *Journal of Human Hypertension*, 2016. 30(1): 35-9.
11. INDRA Tomáš, HOLAJ Robert, ŠTRAUCH Branislav, ROSA Ján, PETRÁK Ondřej, ŠOMLÓOVÁ Zuzana, WIDIMSKÝ Jiří jr. Long-term effects of adrenalectomy or spironolactone on blood pressure control and regression of left ventricle hypertrophy in patients with primary aldosteronism. *Journal of Renin Angiotensin Aldosterone System*, 2015. 16(4): 1109-17.
12. ELMULA Fadl M. Fadl Elmula, JIN Yu, YANG Wen-Yi, THIJS Lutgarde, LU Yi-Chao, LARSTORP Anne C., PERSU Alexandre, SAPOVAL Marc, ROSA Ján, WIDIMSKÝ Petr, JACOBS Lotte, RENKIN Jean, PETRÁK Ondřej, CHATELLIER Gilles, SHIMADA Kazuyuki, WIDIMSKÝ Jiří jr., KARIO Kazuomi, AZIZI Michel, KJELDSEN Sverre E., STAESSEN Jan A. Meta-analysis of randomized controlled trials of renal denervation in treatment-resistant hypertension. *Blood pressure*, 2015. 24(5): 263-274.
13. ZELINKA Tomáš, PETRÁK Ondřej, HAMPLOVÁ Barbora, TURKOVÁ Hana, WALDAUF Petr, ROSA Ján, ŠOMLÓOVÁ Zuzana, HOLAJ Robert, ŠTRAUCH Branislav, INDRA Tomáš, KRŠEK Michal, BRABCOVÁ VRÁNKOVÁ Alice, MUSIL Zdeněk, DUŠKOVÁ Jana, KUBINYI Jozef, MICHALSKÝ David, NOVÁK Květoslav, WIDIMSKÝ Jiří jr. Biochemical Testing After Pgeochromocytoma Removal: How Early? *Hormone and Metabolic Research*, 2015. 47(9): 633-6.
14. HOLAJ Robert, ROSA Ján, ZELINKA Tomáš, ŠTRAUCH Branislav, PETRÁK Ondřej, INDRA Tomáš, ŠOMLÓOVÁ Zuzana, MICHALSKÝ David, NOVÁK Květoslav, WICHTERLE Dan, WIDIMSKÝ Jiří jr. Long-term effect of specific treatment of primary aldosteronism on carotid intima-media thickness. *Journal of Hypertension*, 2015. 22(4): 874-82.

15. ROSA Ján, WIDIMSKÝ Petr, TOUŠEK Petr, PETRÁK Ondřej, ČURILA Karol, WALDAUF Petr, BEDNÁŘ František, ZELINKA Tomáš, HOLAJ Robert, ŠTRAUCH Branislav, ŠOMLÓOVÁ Zuzana, TÁBORSKÝ Miloš, VÁCLAVÍK Jan, KOCIÁNOVÁ Eva, BRANNY Marian, NYKL Igor, JIRAVSKÝ Otakar, WIDIMSKÝ Jiří jr. 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(2): 407-413.
16. PERSU Alexandre, AZIZI Michel, JIN Yu, VOLZ Sebastian, ROSA Ján, ELMULA Fadl M. Fadl Elmula, PECHERE-BERTSCHI Antoinette, BURNIER Michel, MARK Patrick B., ELVAN Arif, RENKIN Jean, SAPOVAL Marc, KAHAN Thomas, KJELDSEN Sverre, STAESSEN Jan A. Hyperresponders vs. nonresponder patients after renal denervation: do they differ? *Journal of Hypertension*, 2014. 32(12): 2422-2427.
17. ROSA Ján, ZELINKA Tomáš, PETRÁK Ondřej, ŠTRAUCH Branislav, ŠOMLÓOVÁ Zuzana, INDRA Tomáš, HOLAJ Robert, ČURILA Karol, TOUŠEK Petr, ŠENITKO Michal, WIDIMSKÝ Petr, WIDIMSKÝ Jiří jr. Importance of thorough investigation of resistant hypertension before renal denervation: should compliance to treatment be evaluated systematically? *Journal of Human Hypertension*, 2014. 28(11): 684-688.
18. PERSU Alexandre, JIN Yu, BAELEN, VINK Eva, VERLOOP Willemien L., SCHMIDT Bernhard, BLICHER Marie K., SEVERINO Francesca, WUERZNER Gregoire, TAYLOR Alison, PECHERE-BERTSCHI Antoinette, JOKHAJI Fadi, ELMULA Fadl M. Fadl Elmula, ROSA Ján, CZARNECKA Danuta, EHRET Georg, KAHAN Thomas, RENKIN Jean, WIDIMSKÝ Jiří jr., JACOBS Lotte, SPIERING Wilko, BURNIER Michel, MARK Patrick B., MENNE Jan, OLSEN Michael H., BLANKESTIJN Peter J., KJELDSEN Sverre, BOTS Michiel L., STAESSEN Jan A. Eligibility for Renal Denervation Experience at 11 European Expert Centers. *Hypertension*, 2014. 63(6): 1319-1325.
19. PERSU Alexandre, JIN Yu, AZIZI Michel, BAELEN Marie, VOLZ Sebastian, ELVAN Arif, SEVERINO Francesca, ROSA Ján, ADIYAMAN Ahmet, ELMULA Fadl M. Fadl Elmula, TAYLOR Alison, PECHERE-BERTSCHI Antoinette, WUERZNER Gregoire, JOKHAJI Fadi, KAHAN Thomas, RENKIN Jean, MONGE Miguel, WIDIMSKÝ Petr, JACOBS Lotte, BURNIER Michel, MARK Patrick B., KJELDSEN Sverre, ANDERSSON Bert, SAPOVAL Marc, STAESSEN Jan A. Blood pressure changes after renal denervation at 10 European expert centers. *Journal of Human Hypertension*, 2014. 28(3): 150-156.
20. ŠTRAUCH Branislav, PETRÁK Ondřej, ZELINKA Tomáš, ROSA Ján, ŠOMLÓOVÁ Zuzana, INDRA Tomáš, CHYTIL Lukáš, MAREŠOVÁ Věra, KURCOVÁ Ivana, HOLAJ Robert, WICHTERLE Dan, WIDIMSKÝ Jiří jr. Precise assessment of noncompliance with the antihypertensive therapy in patients with resistant hypertension using toxicological serum analysis. *Journal of Hypertension*, 2013. 31(12): 2455-61.
21. PETRÁK Ondřej, HALUZÍKOVÁ Denisa, KAVÁLKOVÁ Petra, ŠTRAUCH Branislav, ROSA Ján, HOLAJ Robert, BRABCOVÁ VRÁNKOVÁ Alice, MICHALSKÝ David, HALUZÍK Martin, ZELINKA Tomáš, WIDIMSKÝ Jiří jr. Changes in energy metabolism in pheochromocytoma. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 2013. 98(4): 1651-1658.
22. INDRA Tomáš, HOLAJ Robert, ZELINKA Tomáš, PETRÁK Ondřej, ŠTRAUCH

Branislav, ROSA Ján, ŠOMLÓOVÁ Zuzana, MALÍK Jan, JANOTA Tomáš, HRADEC Jaromír, WIDIMSKÝ Jiří jr. Left ventricle remodeling in men with moderate to severe volume-dependent hypertension. *Journal of Renin Angiotensin Aldosterone System*, 2012. 13(4): 426-34.

23. WIDIMSKÝ Jiří jr., ŠTRAUCH Branislav, PETRÁK Ondřej, ROSA Ján, ŠOMLÓOVÁ Zuzana, ZELINKA Tomáš, HOLAJ Robert. Vascular disturbances in primary aldosteronism: clinical evidence. *Kidney and Blood Pressure Research*, 2012. 35(6): 529-33.

24. ROSA Ján, ŠOMLÓOVÁ Zuzana, PETRÁK Ondřej, ŠTRAUCH Branislav, INDRA Tomáš, ŠENITKO Michal, ZELINKA Tomáš, HOLAJ Robert, WIDIMSKÝ Jiří jr. Peripheral arterial stiffness in primary aldosteronism. *Physiological Research*, 2012. 61(5): 462-8.

25. ŠOMLÓOVÁ Zuzana, INDRA Tomáš, ROSA Ján, PETRÁK Ondřej, ŠTRAUCH Branislav, ZELINKA Tomáš, HOLAJ Robert, WIDIMSKÝ Jiří jr. Have main types of primary aldosteronism different phenotype? *Physiological Research*, 2012. 61(4): 431-6.

26. ZELINKA Tomáš, MAŠEK Martin, VLKOVÁ Jana, KASALICKÝ Mojmir, MICHALSKÝ David, HOLAJ Robert, PETRÁK Ondřej, ŠTRAUCH Branislav, ROSA Ján, DVOŘÁKOVÁ Jana, WIDIMSKÝ Jiří jr. Discrepant results of adrenal venous sampling in seven patients with primary aldosteronism. *Kidney and Blood Pressure Research*, 2012. 35(4): 205-10.

27. ROSA Ján, RAŠKA Ivan jr., WICHTERLE Dan, PETRÁK Ondřej, ŠTRAUCH Branislav, ŠOMLÓOVÁ Zuzana, ZELINKA Tomáš, HOLAJ Robert, WIDIMSKÝ Jiří jr. Pulse wave velocity in primary hyperparathyroidism and effect of surgical therapy. *Hypertension Research*, 2011. 34(3): 296-300.

28. ŠOMLÓOVÁ Zuzana, WIDIMSKÝ Jiří jr., ROSA Ján, WICHTERLE Dan, ŠTRAUCH Branislav, PETRÁK Ondřej, ZELINKA Tomáš, VLKOVÁ Jana, MAŠEK Martin, DVOŘÁKOVÁ Jana, HOLAJ Robert. The prevalence of metabolic syndrome and its components in two main types of primary aldosteronism. *Journal of Human Hypertension*, 2010. 24(10): 625-30.

29. PETRÁK Ondřej, ŠTRAUCH Branislav, ZELINKA Tomáš, ROSA Ján, HOLAJ Robert, VRÁNKOVÁ Alice, KASALICKÝ Mojmir, KVASNÍČKA Jan, PACÁK Karel, WIDIMSKÝ Jiří jr. Factors influencing arterial stiffness in pheochromocytoma and effect of adrenalectomy. *Hypertension Research*, 2010. 33(5): 454-459.

30. VRANKOVÁ Alice, ŠKRAMLÍKOVÁ Tereza, WIDIMSKÝ Jiří jr., ZELINKA Tomáš, PETRÁK Ondřej, HOLAJ Robert, ŠTRAUCH Branislav, ROSA Ján, ŠKRHA Jan, JŮZOVÁ Zdena. Determination of Metanephrine and Normetanephrine in Blood Plasma by HPLC with Electrochemical Detection. *Chemické listy*, 2010. 104(4): 251-256.

31. ŠTRAUCH Branislav, PETRÁK Ondřej, ZELINKA Tomáš, HOLAJ Robert, KASALICKÝ Mojmir, ŠAFAŘÍK Libor, ROSA Ján, WIDIMSKÝ Jiří jr. Adrenalectomy improves arterial stiffness in primary aldosteronism. *American Journal of Hypertension*, 2008. 21(10): 1086-1092.

32. ROSA Ján, ŠTRAUCH Branislav, PETRÁK Ondřej, PIKUS Tomáš, HOLAJ Robert, ZELINKA Tomáš, WICHTERLE Dan, WIDIMSKÝ Jiří jr. Relationship between clinical, 24-hour, average day-time and night-time blood pressure and measures of arterial stiffness in essential hypertension. *Physiological Research*, 2008. 57(2): 303-306.

Publikace v recenzovaných českých časopisech a sbornících (seřazeno chronologicky)

1. ROSA Ján, WIDIMSKÝ Jiří jr. Renální denervace u rezistentní hypertenze (update). V: *Arteriální hypertenze – současné klinické trendy XV*. Praha, Triton, 2017. 77-86.
2. ROSA Ján, WIDIMSKÝ Jiří jr. Renální denervace v roce 2016, jak dále? *Postgraduální medicína*, 2016. 18(2): 63.
3. ROSA Ján, WIDIMSKÝ Petr, WALDAUF Petr, LAMBERT Lukáš et al. Role přidání spironolaktonu a renální denervace u „true-resistant“ hypertenze. Roční výsledky randomizované Studie PRAGUE-15. *Hypertenze & kardiovaskulární prevence*, 2016. 5(1): 21-22.
4. ROSA Ján, WIDIMSKÝ Jiří jr. Renální denervace: jaké je její aktuální postavení? *Intervenční a akutní kardiologie*, 2015. 14(2): 74-76.
5. ROSA Ján, WIDIMSKÝ Petr, TOUŠEK Petr, PETRÁK Ondřej et al. Randomizované srovnání renální denervace s intenzifikovanou farmakologickou léčbou včetně spironolaktonu u osob s pravou rezistentní hypertenzí. 6-ti měsíční výsledky studie PRAGUE-15. *Hypertenze & kardiovaskulární prevence*, 2015. 4(1): 24-26.
6. TOUŠEK Petr, WIDIMSKÝ Jiří jr., ROSA Ján, ČURILA Karol 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 et Vasa*, 2014. 56(3): e235-e239.
7. ČURILA Karol, ROSA Ján, TOUŠEK Petr, WIDIMSKÝ Jiří jr. a WIDIMSKÝ Petr. Technical and safety aspects of renal denervation. *Cor et Vasa*, 2014. 56(3): e228-e234.
8. WIDIMSKÝ Petr, TOUŠEK Petr, OSMANČÍK Pavel, ČURILA Karol, ROSA Ján, WIDIMSKÝ Jiří jr. Renální denervace u rezistentní hypertenze: revoluce v léčbě nebo slepá cesta? *Cardiology Letters*, 2013. 22(1): 28-31.
9. ŠOMLÓOVÁ Zuzana, ROSA Ján, PETRÁK Ondřej et al. Diagnostika sekundární hypertenze v ambulantní praxi. *Vnitřní lékařství*, 2011. 57(9): 772-776. ISSN: 0042-773X.
10. ŠTRAUCH Branislav, PETRÁK Ondřej, ROSA Ján a kol. Prevalence non-compliance k léčbě u pacientů s rezistentní hypertenzí – využití stanovení sérové koncentrace antihypertenziv. *Cor et Vasa*, 2010. 52(9): 575-576. ISSN: 0010-8650.
11. ROSA Ján, WIDIMSKÝ Jiří jr. Charakteristika velkých tepen u arteriální hypertenze. *Cor et Vasa*, 2011. 53: 418-422.

12. ROSA Ján, ZELINKA Tomáš, PETRÁK, Ondřej a kol. Feochromocytom. *Kardiologie v primární péči*, 2008. 3(3): 116-117. ISSN: 1802-1379.
13. PIKUS Tomáš, WIDIMSKÝ Jiří jr., ZELINKA Tomáš, ROSA Ján et al. Prevalence a klinická charakteristika rezistentní hypertenze ve specializovaném centru. *Cor et Vasa*, 2007. 49(10): 351-354.

9. Seznam zkratk

ACEi	inhibitor angiotensin konvertujícího enzymu
AMTK	ambulantní monitorování krevního tlaku
ALDO	aldosteron
AR	adrenoreceptor
ARB	blokátor receptoru pro angiotensin
ARR	aldosteron to renin ratio (poměr aldosteron/renin)
ASCOT	Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial
ASPIRANT	Addition of spironolactone in patients with resistant arterial hypertension
CMP	cévní mozková příhoda
ENCOReD	European Network COordinating Research on renal Denervation
GFR	glomerular filtration rate, poměr glomerulární filtrace
ICHDK	ischemická choroba dolních končetin
IHA	idiopatický hyperaldosteronismus
PHA	primární hyperaldosteronismus
RAAS	system renin-angiotensin-aldosteron
RBF	renal blood flow (renální cévní průtok)
RDN	renální denervace
RH	rezistentní hypertenze
RSR	renin secretion rate (míra sekrece reninu)
SPC	summary of product characteristics
SPRINT	Systolic blood pressure intervention trial
TK	krevní tlak

10. Použitá literatura

1. Cífková, R., Škodová, Z., Bruthans, J., Adamková, V., Jozifová, M., Galovcová, M., Wohlfahrt, P., Krajcoviechova, A., Poledne, R., Stavek, P. a Lanska, V. Longitudinal trends in major cardiovascular risk factors in the Czech population between 1985 and 2007/8. Czech MONICA and Czech post-MONICA. *Atherosclerosis*, 2010. 211(2): 676-81.
2. Mancia, G., Fagard, R., Narkiewicz, K., Redon, J., Zanchetti, A., Bohm, M., Christiaens, T., Cifkova, R., De Backer, G., Dominiczak, A., Galderisi, M., Grobbee, D.E., Jaarsma, T., Kirchhof, P., Kjeldsen, S.E., Laurent, S., Manolis, A.J., Nilsson, P.M., Ruilope, L.M. 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). *Eur Heart J*, 2013. 34(28): 2159-219.
3. Achelrod, D., Wenzel, U. a Frey, S. Systematic review and meta-analysis of the prevalence of resistant hypertension in treated hypertensive populations. *Am J Hypertens*, 2015. 28(3): 355-61.
4. Bhatt, H., Siddiqui, M., Judd, E., Oparil, S. a Calhoun, D. Prevalence of pseudoresistant hypertension due to inaccurate blood pressure measurement. *J Am Soc Hypertens*, 2016. 10(6): 493-9.
5. Rosa, J., Zelinka, T., Petrák, O., Štrauch, B., Šomlóová, Z., Indra, T., Holaj, R., Čurila, K., Toušek, P., Šenitko, M., Widimský, P. a Widimský, J., Jr. Importance of thorough investigation of resistant hypertension before renal denervation: should compliance to treatment be evaluated systematically? *J Hum Hypertens*, 2014. 28(11): 684-8.
6. Štrauch, B., Petrák, O., Zelinka, T., Rosa, J., Šomlóová, Z., Indra, T., Chytil, L., Marešová, V., Kurcová, I., Holaj, R., Wichterle, D. a Widimský, J. Precise assessment of noncompliance with the antihypertensive therapy in patients with resistant hypertension using toxicological serum analysis. *Journal of Hypertension*, 2013. 31(12): 2455-2461.
7. Mills, K.T., Bundy, J.D., Kelly, T.N., Reed, J.E., Kearney, P.M., Reynolds, K., Chen, J. a He, J. Global Disparities of Hypertension Prevalence and Control: A Systematic Analysis of Population-Based Studies From 90 Countries. *Circulation*, 2016. 134(6): 441-50.
8. Cífková, R., Fodor, G. a Wohlfahrt, P. Changes in Hypertension Prevalence, Awareness, Treatment, and Control in High-, Middle-, and Low-Income Countries: An Update. *Curr Hypertens Rep*, 2016. 18(8): 62.
9. Dudenbostel, T., Siddiqui, M., Oparil, S. a Calhoun, D.A. Refractory Hypertension: A Novel Phenotype of Antihypertensive Treatment Failure. *Hypertension*, 2016. 67(6): 1085-92.
10. Hwang, A.Y., Dietrich, E., Pepine, C.J. a Smith, S.M. Resistant Hypertension: Mechanisms and Treatment. *Curr Hypertens Rep*, 2017. 19(7): 56.
11. Zelinka, T. Praktická doporučení Evropské společnosti pro hypertenzi pro ambulantní monitorování krevního tlaku. *Hypertenze & kardiovaskulární prevence*, 2015. 4: 8-12.
12. Group, S.R., Wright, J.T., Jr., Williamson, J.D., Whelton, P.K., Snyder, J.K., Sink, K.M., Rocco, M.V., Reboussin, D.M., Rahman, M., Oparil, S., Lewis, C.E., Kimmell, P.L., Johnson, K.C., Goff, D.C., Jr., Fine, L.J., Cutler, J.A., Cushman,

- W.C., Cheung, A.K. a Ambrosius, W.T. A Randomized Trial of Intensive versus Standard Blood-Pressure Control. *N Engl J Med*, 2015. 373(22): 2103-16.
13. Filipovský, J., Seidlerová, J., Kratochvíl, Z., Karnosová, P., Hronová, M. a Mayer, O., Jr. Automated compared to manual office blood pressure and to home blood pressure in hypertensive patients. *Blood Press*, 2016. 25(4): 228-34.
 14. Filipovský, J., Seidlerová, J., Ceral, J., Vysočanová, P., Špác, J., Souček, M., Řiháček, I., Mateřánková, M., König, P. a Rosolová, H. A multicentre study on unattended automated office blood pressure measurement in treated hypertensive patients. *Blood Press*, 2018. 1-6.
 15. Mahfoud, F., Schmieder, R.E., Azizi, M., Pathak, A., Sievert, H., Tsioufis, C., Zeller, T., Bertog, S., Blankestijn, P.J., Bohm, M., Burnier, M., Chatellier, G., Durand Zaleski, I., Ewen, S., Grassi, G., Joner, M., Kjeldsen, S.E., Lobo, M.D., Lotan, C. 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(44): 3272-3281.
 16. Widimský, J., Jr., Filipovský, J., Ceral, J., Cífková, R., Linhart, A., Monhart, V., Seidlerová Mlíková, J., Souček, M., Špinar, J., Tesař, V., Vítovec, J. a Zelinka, T. Doporučení pro diagnostiku a léčbu arteriální hypertenze ČSH 2017. *Hypertenze & kardiovaskulární prevence*, 2018. 7: 1-19.
 17. Petrák, O., Zelinka, T., Štrauch, B., Rosa, J., Šomlóová, Z., Indra, T., Turková, H., Holaj, R. a Widimský, J., Jr. Combination antihypertensive therapy in clinical practice. The analysis of 1254 consecutive patients with uncontrolled hypertension. *J Hum Hypertens*, 2016. 30(1): 35-9.
 18. Egan, B.M., Zhao, Y., Li, J., Brzezinski, W.A., Todoran, T.M., Brook, R.D. a Calhoun, D.A. Prevalence of optimal treatment regimens in patients with apparent treatment-resistant hypertension based on office blood pressure in a community-based practice network. *Hypertension*, 2013. 62(4): 691-7.
 19. Fontil, V., Bibbins-Domingo, K., Nguyen, O.K., Guzman, D. a Goldman, L.E. Management of Hypertension in Primary Care Safety-Net Clinics in the United States: A Comparison of Community Health Centers and Private Physicians' Offices. *Health Serv Res*, 2016.
 20. Redon, J., Mourad, J.J., Schmieder, R.E., Volpe, M. a Weiss, T.W. Why in 2016 are patients with hypertension not 100% controlled? A call to action. *J Hypertens*, 2016. 34(8): 1480-8.
 21. Berra, E., Azizi, M., Capron, A., Hoiegggen, A., Rabbia, F., Kjeldsen, S.E., Staessen, J.A., Wallemacq, P. a Persu, A. Evaluation of Adherence Should Become an Integral Part of Assessment of Patients With Apparently Treatment-Resistant Hypertension. *Hypertension*, 2016.
 22. Ceral, J., Habrdová, V., Voříšek, V., Bima, M., Pelouch, R. a Solař, M. 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(1): 87-90.
 23. Gupta, P., Patel, P., Štrauch, B., Lai, F.Y., Akbarov, A., Marešová, V., White, C.M.J., Petrák, O., Gulsin, G.S., Patel, V., Rosa, J., Cole, R., Zelinka, T., Holaj, R., Kinnell, A., Smith, P.R., Thompson, J.R., Squire, I., Widimský, J., Jr. et al. Risk Factors for Nonadherence to Antihypertensive Treatment. *Hypertension*, 2017. 69(6): 1113-1120.
 24. Tomaszewski, M., White, C., Patel, P., Masca, N., Damani, R., Hepworth, J., Samani, N.J., Gupta, P., Madira, W., Stanley, A. a Williams, B. 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(11): 855-61.
25. Brinker, S., Pandey, A., Ayers, C., Price, A., Raheja, P., Arbique, D., Das, S.R., Halm, E.A., Kaplan, N.M. a Vongpatanasin, W. Therapeutic drug monitoring facilitates blood pressure control in resistant hypertension. *J Am Coll Cardiol*, 2014. 63(8): 834-5.
 26. Gupta, P., Patel, P., Štrauch, B., Lai, F.Y., Akbarov, A., Gulsin, G.S., Beech, A., Marešová, V., Topham, P.S., Stanley, A., Thurston, H., Smith, P.R., Horne, R., Widimský, J., Jr., Keavney, B., Heagerty, A., Samani, N.J., Williams, B. a Tomaszewski, M. Biochemical Screening for Nonadherence Is Associated With Blood Pressure Reduction and Improvement in Adherence. *Hypertension*, 2017. 70(5): 1042-1048.
 27. Chung, O., Vongpatanasin, W., Bonaventura, K., Lotan, Y., Sohns, C., Haverkamp, W. a Dorenkamp, M. Potential cost-effectiveness of therapeutic drug monitoring in patients with resistant hypertension. *J Hypertens*, 2014. 32(12): 2411-21.
 28. Hedegaard, U., Kjeldsen, L.J., Pottegard, A., Henriksen, J.E., Lambrechtsen, J., Hangaard, J. a Hallas, J. Improving Medication Adherence in Patients with Hypertension: A Randomized Trial. *Am J Med*, 2015. 128(12): 1351-61.
 29. Štrauch, B., Petrák, O., Zelinka, T., Rosa, J., Šomlóová, Z., Indra, T., Chytil, L., Marešová, V., Kurcova, I., Holaj, R., Wichterle, D. a Widimský, J., Jr. Precise assessment of noncompliance with the antihypertensive therapy in patients with resistant hypertension using toxicological serum analysis. *Journal of Hypertension*, 2013. 2455-61.
 30. Epstein, M. a Duprez, D.A. Resistant Hypertension and the Pivotal Role for Mineralocorticoid Receptor Antagonists: A Clinical Update 2016. *Am J Med*, 2016. 129(7): 661-6.
 31. Vlase, H.L., Panagopoulos, G. a Michelis, M.F. Effectiveness of furosemide in uncontrolled hypertension in the elderly: role of renin profiling. *Am J Hypertens*, 2003. 16(3): 187-93.
 32. Hall, J.E., do Carmo, J.M., da Silva, A.A., Wang, Z. a Hall, M.E. Obesity-induced hypertension: interaction of neurohumoral and renal mechanisms. *Circ Res*, 2015. 116(6): 991-1006.
 33. Shimosawa, T. Salt, the renin-angiotensin-aldosterone system and resistant hypertension. *Hypertens Res*, 2013. 36(8): 657-60.
 34. Lothar, A. a Hein, L. Vascular Mineralocorticoid Receptors: Linking Risk Factors, Hypertension, and Heart Disease. *Hypertension*, 2016. 68(1): 6-10.
 35. Eide, I.K., Torjesen, P.A., Drolsum, A., Babovic, A. a Lilledahl, N.P. Low-renin status in therapy-resistant hypertension: a clue to efficient treatment. *J Hypertens*, 2004. 22(11): 2217-26.
 36. Takahashi, H. Upregulation of the Renin-Angiotensin-aldosterone-ouabain system in the brain is the core mechanism in the genesis of all types of hypertension. *Int J Hypertens*, 2012. 2012: 242786.
 37. Esler, M. Sympathetic nervous system moves toward center stage in cardiovascular medicine: from Thomas Willis to resistant hypertension. *Hypertension*, 2014. 63(3): e25-32.
 38. Rimoldi, S.F., Messerli, F.H., Bangalore, S. a Scherrer, U. Resistant hypertension: what the cardiologist needs to know. *Eur Heart J*, 2015. 36(40): 2686-95.
 39. Xiong, S., Li, Q., Liu, D. a Zhu, Z. Gastrointestinal Tract: a Promising Target for the Management of Hypertension. *Curr Hypertens Rep*, 2017. 19(4): 31.

40. Santisteban, M.M., Qi, Y., Zubcevic, J., Kim, S., Yang, T., Shenoy, V., Cole-Jeffrey, C.T., Lobaton, G.O., Stewart, D.C., Rubiano, A., Simmons, C.S., Garcia-Pereira, F., Johnson, R.D., Pepine, C.J. a Raizada, M.K. Hypertension-Linked Pathophysiological Alterations in the Gut. *Circ Res*, 2017. 120(2): 312-323.
41. Qi, Y., Aranda, J.M., Rodriguez, V., Raizada, M.K. a Pepine, C.J. Impact of antibiotics on arterial blood pressure in a patient with resistant hypertension - A case report. *Int J Cardiol*, 2015. 201: 157-8.
42. Calhoun, D.A., Booth, J.N., 3rd, Oparil, S., Irvin, M.R., Shimbo, D., Lackland, D.T., Howard, G., Safford, M.M. a Muntner, P. Refractory hypertension: determination of prevalence, risk factors, and comorbidities in a large, population-based cohort. *Hypertension*, 2014. 63(3): 451-8.
43. Oliveras, A. a de la Sierra, A. Resistant hypertension: patient characteristics, risk factors, co-morbidities and outcomes. *J Hum Hypertens*, 2014. 28(4): 213-7.
44. Moser, M. a Setaro, J.F. Clinical practice. Resistant or difficult-to-control hypertension. *N Engl J Med*, 2006. 355(4): 385-92.
45. Sarafidis, P.A. a Bakris, G.L. Resistant hypertension: an overview of evaluation and treatment. *J Am Coll Cardiol*, 2008. 52(22): 1749-57.
46. Roush, G.C., Ernst, M.E., Kostis, J.B., Tandon, S. a Sica, D.A. Head-to-Head Comparisons of Hydrochlorothiazide With Indapamide and Chlorthalidone: Antihypertensive and Metabolic Effects. *Hypertension*, 2015. 65(5): 1041-6.
47. Roush, G.C. a Sica, D.A. Diuretics for Hypertension: A Review and Update. *Am J Hypertens*, 2016.
48. Pimenta, E. a Calhoun, D.A. Resistant hypertension and aldosteronism. *Curr Hypertens Rep*, 2007. 9(5): 353-9.
49. Tobe, S.W., Clase, C.M., Gao, P., McQueen, M., Grosshennig, A., Wang, X., Teo, K.K., Yusuf, S., Mann, J.F., Ontarget a Investigators, T. Cardiovascular and renal outcomes with telmisartan, ramipril, or both in people at high renal risk: results from the ONTARGET and TRANSCEND studies. *Circulation*, 2011. 123(10): 1098-107.
50. Batterink, J., Stabler, S.N., Tejani, A.M. a Fowkes, C.T. Spironolactone for hypertension. *Cochrane Database Syst Rev*, 2010. (8): CD008169.
51. Funder, J.W., Carey, R.M., Fardella, C., Gomez-Sanchez, C.E., Mantero, F., Stowasser, M., Young, W.F., Jr., Montori, V.M. a Endocrine, S. Case detection, diagnosis, and treatment of patients with primary aldosteronism: an endocrine society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab*, 2008. 93(9): 3266-81.
52. Sechi, L.A., Colussi, G., Di Fabio, A. a Catena, C. Cardiovascular and renal damage in primary aldosteronism: outcomes after treatment. *Am J Hypertens*, 2010. 23(12): 1253-60.
53. Chapman, N., Dobson, J., Wilson, S., Dahlof, B., Sever, P.S., Wedel, H., Poulter, N.R. a Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial, I. Effect of spironolactone on blood pressure in subjects with resistant hypertension. *Hypertension*, 2007. 49(4): 839-45.
54. de Souza, F., Muxfeldt, E., Fiszman, R. a Salles, G. Efficacy of spironolactone therapy in patients with true resistant hypertension. *Hypertension*, 2010. 55(1): 147-52.
55. Engbaek, M., Hjerrild, M., Hallas, J. a Jacobsen, I.A. The effect of low-dose spironolactone on resistant hypertension. *J Am Soc Hypertens*, 2010. 4(6): 290-4.
56. Gaddam, K., Corros, C., Pimenta, E., Ahmed, M., Denney, T., Aban, I., Inusah, S., Gupta, H., Lloyd, S.G., Oparil, S., Husain, A., Dell'Italia, L.J. a Calhoun, D.A. Rapid reversal of left ventricular hypertrophy and intracardiac volume overload in

- patients with resistant hypertension and hyperaldosteronism: a prospective clinical study. *Hypertension*, 2010. 55(5): 1137-42.
57. Khosla, N., Kalaitzidis, R. a Bakris, G.L. Predictors of hyperkalemia risk following hypertension control with aldosterone blockade. *Am J Nephrol*, 2009. 30(5): 418-24.
 58. Lane, D.A., Shah, S. a Beevers, D.G. Low-dose spironolactone in the management of resistant hypertension: a surveillance study. *J Hypertens*, 2007. 25(4): 891-4.
 59. Mahmud, A., Mahgoub, M., Hall, M. a Feely, J. Does aldosterone-to-renin ratio predict the antihypertensive effect of the aldosterone antagonist spironolactone? *Am J Hypertens*, 2005. 18(12 Pt 1): 1631-5.
 60. Nishizaka, M.K., Zaman, M.A. a Calhoun, D.A. Efficacy of low-dose spironolactone in subjects with resistant hypertension. *Am J Hypertens*, 2003. 16(11 Pt 1): 925-30.
 61. Ouzan, J., Perault, C., Lincoff, A.M., Carre, E. a Mertes, M. The role of spironolactone in the treatment of patients with refractory hypertension. *Am J Hypertens*, 2002. 15(4 Pt 1): 333-9.
 62. Pisoni, R., Acelajado, M.C., Cartmill, F.R., Dudenbostel, T., Dell'Italia, L.J., Cofield, S.S., Oparil, S. a Calhoun, D.A. Long-term effects of aldosterone blockade in resistant hypertension associated with chronic kidney disease. *J Hum Hypertens*, 2012. 26(8): 502-6.
 63. Sharabi, Y., Adler, E., Shamis, A., Nussinovitch, N., Markovitz, A. a Grossman, E. Efficacy of add-on aldosterone receptor blocker in uncontrolled hypertension. *Am J Hypertens*, 2006. 19(7): 750-5.
 64. Ubaid-Girioli, S., Adriana de Souza, L., Yugar-Toledo, J.C., Martins, L.C., Ferreira-Melo, S., Coelho, O.R., Sierra, C., Coca, A., Pimenta, E. a Moreno, H. Aldosterone excess or escape: Treating resistant hypertension. *J Clin Hypertens (Greenwich)*, 2009. 11(5): 245-52.
 65. Václavík, J., Sedlák, R., Plachý, M., Navrátil, K., Plášek, J., Jarkovský, J., Václavík, T., Husár, R., Kociánová, E. a Táborský, M. Addition of spironolactone in patients with resistant arterial hypertension (ASPIRANT): a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Hypertension*, 2011. 57(6): 1069-75.
 66. Václavík, J., Sedlák, R., Jarkovský, J., Kociánová, E. a Táborský, M. The effect of spironolactone in patients with resistant arterial hypertension in relation to baseline blood pressure and secondary causes of hypertension. *Biomed Pap Med Fac Univ Palacky Olomouc Czech Repub*, 2013. 157(1): 50-5.
 67. Dudenbostel, T. a Calhoun, D.A. Use of Aldosterone Antagonists for Treatment of Uncontrolled Resistant Hypertension. *Am J Hypertens*, 2016.
 68. Bobrie, G., Frank, M., Azizi, M., Peyrard, S., Boutouyrie, P., Chatellier, G., Laurent, S., Menard, J. a Plouin, P.F. Sequential nephron blockade versus sequential renin-angiotensin system blockade in resistant hypertension: a prospective, randomized, open blinded endpoint study. *J Hypertens*, 2012. 30(8): 1656-64.
 69. Alvarez-Alvarez, B., Abad-Cardiel, M., Fernandez-Cruz, A. a Martell-Claros, N. Management of resistant arterial hypertension: role of spironolactone versus double blockade of the renin-angiotensin-aldosterone system. *J Hypertens*, 2010. 28(11): 2329-35.
 70. Rodilla, E., Costa, J.A., Perez-Lahiguera, F., Baldo, E., Gonzalez, C. a Pascual, J.M. Spironolactone and doxazosin treatment in patients with resistant hypertension. *Rev Esp Cardiol*, 2009. 62(2): 158-66.
 71. Oxlund, C.S., Henriksen, J.E., Tarnow, L., Schousboe, K., Gram, J. a Jacobsen, I.A. Low dose spironolactone reduces blood pressure in patients with resistant hypertension and type 2 diabetes mellitus: a double blind randomized clinical trial. *J Hypertens*, 2013. 31(10): 2094-102.

72. Kota, S.K., Jammula, S., Kota, S.K., Meher, L.K. a Modi, K.D. Spironolactone treatment in patients with diabetic microalbuminuria and resistant hypertension. *International Journal of Diabetes in Developing Countries*, 2012. 32(1): 33-36.
73. Verdalles, U., Garcia de Vinuesa, S., Goicoechea, M., Macias, N., Santos, A., Perez de Jose, A., Verde, E., Yuste, C. a Luno, J. Management of resistant hypertension: aldosterone antagonists or intensification of diuretic therapy? *Nephrology (Carlton)*, 2015. 20(8): 567-71.
74. Abolghasmi, R. a Taziki, O. Efficacy of low dose spironolactone in chronic kidney disease with resistant hypertension. *Saudi J Kidney Dis Transpl*, 2011. 22(1): 75-8.
75. Ni, X., Zhang, J., Zhang, P., Wu, F., Xia, M., Ying, G. a Chen, J. Effects of spironolactone on dialysis patients with refractory hypertension: a randomized controlled study. *J Clin Hypertens (Greenwich)*, 2014. 16(9): 658-63.
76. Williams, B., MacDonald, T.M., Morant, S., Webb, D.J., Sever, P., McInnes, G., Ford, I., Cruickshank, J.K., Caulfield, M.J., Salsbury, J., Mackenzie, I., Padmanabhan, S., Brown, M.J. a British Hypertension Society's, P.S.G. Spironolactone versus placebo, bisoprolol, and doxazosin to determine the optimal treatment for drug-resistant hypertension (PATHWAY-2): a randomised, double-blind, crossover trial. *Lancet*, 2015.
77. Ghazi, L., Dudenbostel, T., Lin, C.P., Oparil, S. a Calhoun, D.A. Urinary sodium excretion predicts blood pressure response to spironolactone in patients with resistant hypertension independent of aldosterone status. *J Hypertens*, 2016. 34(5): 1005-10.
78. Shahin, M.H. a Johnson, J.A. Mechanisms and pharmacogenetic signals underlying thiazide diuretics blood pressure response. *Curr Opin Pharmacol*, 2016. 27: 31-7.
79. Sica, D.A. Aldosterone and volume management in hypertensive heart disease. *Semin Nephrol*, 2014. 34(3): 323-32.
80. Dahal, K., Kunwar, S., Rijal, J., Alqatahni, F., Panta, R., Ishak, N. a Russell, R.P. The Effects of Aldosterone Antagonists in Patients With Resistant Hypertension: A Meta-Analysis of Randomized and Nonrandomized Studies. *Am J Hypertens*, 2015. 28(11): 1376-85.
81. Guo, H. a Xiao, Q. Clinical efficacy of spironolactone for resistant hypertension: a meta analysis from randomized controlled clinical trials. *Int J Clin Exp Med*, 2015. 8(5): 7270-8.
82. Wang, C., Xiong, B. a Huang, J. Efficacy and Safety of Spironolactone in Patients with Resistant Hypertension: A Meta-analysis of Randomised Controlled Trials. *Heart Lung Circ*, 2016.
83. Takahashi, S., Katada, J., Daida, H., Kitamura, F. a Yokoyama, K. Effects of mineralocorticoid receptor antagonists in patients with hypertension and diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis. *J Hum Hypertens*, 2016. 30(9): 534-42.
84. Funder, J.W., Carey, R.M., Mantero, F., Murad, M.H., Reincke, M., Shibata, H., Stowasser, M. a Young, W.F., Jr. The Management of Primary Aldosteronism: Case Detection, Diagnosis, and Treatment: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab*, 2016. 101(5): 1889-1916.
85. Holaj, R., Rosa, J., Zelinka, T., Štrauch, B., Petrák, O., Indra, T., Šomlóová, Z., Michalský, D., Novák, K., Wichterle, D. a Widimský, J., Jr. Long-term effect of specific treatment of primary aldosteronism on carotid intima-media thickness. *J Hypertens*, 2014.
86. Indra, T., Holaj, R., Štrauch, B., Rosa, J., Petrák, O., Šomlóová, Z. a Widimský, J., Jr. Long-term effects of adrenalectomy or spironolactone on blood pressure control

- and regression of left ventricle hypertrophy in patients with primary aldosteronism. *J Renin Angiotensin Aldosterone Syst*, 2014.
87. Sato, A., Hayashi, M. a Saruta, T. Relative long-term effects of spironolactone in conjunction with an angiotensin-converting enzyme inhibitor on left ventricular mass and diastolic function in patients with essential hypertension. *Hypertens Res*, 2002. 25(6): 837-42.
 88. Shibata, T., Tsutsumi, J., Hasegawa, J., Sato, N., Murashima, E., Mori, C., Hongo, K. a Yoshimura, M. Effects of Add-on Therapy Consisting of a Selective Mineralocorticoid Receptor Blocker on Arterial Stiffness in Patients with Uncontrolled Hypertension. *Intern Med*, 2015. 54(13): 1583-9.
 89. Pitt, B., Zannad, F., Remme, W.J., Cody, R., Castaigne, A., Perez, A., Palensky, J. a Wittes, J. The effect of spironolactone on morbidity and mortality in patients with severe heart failure. Randomized Aldactone Evaluation Study Investigators. *N Engl J Med*, 1999. 341(10): 709-17.
 90. Roush, G.C., Ernst, M.E., Kostis, J.B., Yeasmin, S. a Sica, D.A. Dose doubling, relative potency, and dose equivalence of potassium-sparing diuretics affecting blood pressure and serum potassium: systematic review and meta-analyses. *J Hypertens*, 2016. 34(1): 11-9.
 91. Calhoun, D.A., Jones, D., Textor, S., Goff, D.C., Murphy, T.P., Toto, R.D., White, A., Cushman, W.C., White, W., Sica, D., Ferdinand, K., Giles, T.D., Falkner, B. a Carey, R.M. 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. *Hypertension*, 2008. 51(6): 1403-19.
 92. Eguchi, K., Kabutoya, T., Hoshide, S., Ishikawa, S. a Kario, K. Add-On Use of Eplerenone Is Effective for Lowering Home and Ambulatory Blood Pressure in Drug-Resistant Hypertension. *J Clin Hypertens (Greenwich)*, 2016.
 93. SPC České republiky - Inspra. 2014. Dostupné na: <http://www.sukl.cz/modules/medication/download.php?file=SPC73205.pdf&type=spc&as=inspra-25-mg-spc>.
 94. Electronic Medicine Compendium. Summary of product characteristics - Inspra. Dostupné na: <http://www.medicines.org.uk/EMC/medicine/16746/SPC/Inspra+25mg+%26+50+mg+film-coated+tablets/>. 2015.
 95. Inspra Label - gov.fda.accessdata.www. 2015. Dostupné na: http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2008/021437s006lbl.pdf.
 96. Ragueneau-Majlessi, I., Boulenc, X., Rauch, C., Hachad, H. a Levy, R.H. Quantitative correlations among CYP3A sensitive substrates and inhibitors: literature analysis. *Curr Drug Metab*, 2007. 8(8): 810-4.
 97. Filippatos, G., Anker, S.D., Bohm, M., Gheorghide, M., Kober, L., Krum, H., Maggioni, A.P., Ponikowski, P., Voors, A.A., Zannad, F., Kim, S.Y., Nowack, C., Palombo, G., Kolkhof, P., Kimmeskamp-Kirschbaum, N., Pieper, A. a Pitt, B. A randomized controlled study of finerenone vs. eplerenone in patients with worsening chronic heart failure and diabetes mellitus and/or chronic kidney disease. *Eur Heart J*, 2016. 37(27): 2105-14.
 98. Danjuma, M.I., Mukherjee, I., Makaronidis, J. a Osula, S. Converging indications of aldosterone antagonists (spironolactone and eplerenone): a narrative review of safety profiles. *Curr Hypertens Rep*, 2014. 16(2): 414.

99. Gwoo, S., Kim, Y.N., Shin, H.S., Jung, Y.S. a Rim, H. Predictors of hyperkalemia risk after hypertension control with aldosterone blockade according to the presence or absence of chronic kidney disease. *Nephron Clin Pract*, 2014. 128(3-4): 381-6.
100. Cicoira, M., Zanolta, L., Rossi, A., Golia, G., Franceschini, L., Brighetti, G., Marino, P. a Zardini, P. Long-term, dose-dependent effects of spironolactone on left ventricular function and exercise tolerance in patients with chronic heart failure. *J Am Coll Cardiol*, 2002. 40(2): 304-10.
101. Jeunemaitre, X., Chatellier, G., Kreft-Jais, C., Charru, A., DeVries, C., Plouin, P.F., Corvol, P. a Menard, J. Efficacy and tolerance of spironolactone in essential hypertension. *Am J Cardiol*, 1987. 60(10): 820-5.
102. Colussi, G., Catena, C. a Sechi, L.A. Spironolactone, eplerenone and the new aldosterone blockers in endocrine and primary hypertension. *J Hypertens*, 2013. 31(1): 3-15.
103. Parthasarathy, H.K., Menard, J., White, W.B., Young, W.F., Jr., Williams, G.H., Williams, B., Ruilope, L.M., McInnes, G.T., Connell, J.M. a MacDonald, T.M. A double-blind, randomized study comparing the antihypertensive effect of eplerenone and spironolactone in patients with hypertension and evidence of primary aldosteronism. *J Hypertens*, 2011. 29(5): 980-90.
104. Mackenzie, I.S., Macdonald, T.M., Thompson, A., Morant, S. a Wei, L. Spironolactone and risk of incident breast cancer in women older than 55 years: retrospective, matched cohort study. *BMJ*, 2012. 345: e4447.
105. Chuang, Y.-W., Yu, M.-C., Huang, S.-T., Yang, C.-K., Chen, C.-H., Lo, Y.-C., Lin, C.-L., Shu, K.-H., Yu, T.-M. a Kao, C.-H. Spironolactone and the risk of urinary tract cancer in patients with hypertension: a nationwide population-based retrospective case–control study. *Journal of Hypertension*, 2017. 35(1): 170-177.
106. Teo, K.K. Does spironolactone reduce the risk of urinary tract cancers in hypertensive patients? *Journal of Hypertension*, 2017. 35(1): 36-38.
107. James, P.A., Oparil, S., Carter, B.L., Cushman, W.C., Dennison-Himmelfarb, C., Handler, J., Lackland, D.T., LeFevre, M.L., MacKenzie, T.D., Ogedegbe, O., Smith, S.C., Jr., Svetkey, L.P., Taler, S.J., Townsend, R.R., Wright, J.T., Jr., Narva, A.S. a Ortiz, E. 2014 evidence-based guideline for the management of high blood pressure in adults: report from the panel members appointed to the Eighth Joint National Committee (JNC 8). *JAMA*, 2014. 311(5): 507-20.
108. Dudenbostel, T. a Glasser, S.P. Effects of antihypertensive drugs on arterial stiffness. *Cardiol Rev*, 2012. 20(5): 259-63.
109. Group, A.C.R. Major cardiovascular events in hypertensive patients randomized to doxazosin vs chlorthalidone: the antihypertensive and lipid-lowering treatment to prevent heart attack trial (ALLHAT). ALLHAT Collaborative Research Group. *JAMA*, 2000. 283(15): 1967-75.
110. Wolak, T., Toledano, R., Novack, V., Sharon, A., Shalev, A. a Wolak, A. Doxazosin to treat hypertension: it's time to take it personally – a retrospective analysis of 19495 patients. *Journal of Hypertension*, 2014. 32(5): 1132-1137. 10.1097/HJH.000000000000119.
111. Prosser, H.C., Gregory, C., Hering, D., Hillis, G.S., Perry, G., Rosman, J., Schultz, C., Thomas, M., Watts, G.F. a Schlaich, M.P. Preferred Fourth-Line Pharmacotherapy for Resistant Hypertension: Are We There Yet? *Curr Hypertens Rep*, 2017. 19(4): 30.
112. Kandler, M.R., Mah, G.T., Tejani, A.M., Stabler, S.N. a Salzwedel, D.M. Hydralazine for essential hypertension. *Cochrane Database Syst Rev*, 2011(11): CD004934.

113. Oparil, S. a Schmieder, R.E. New approaches in the treatment of hypertension. *Circ Res*, 2015. 116(6): 1074-95.
114. DiBona, G.F. Sympathetic nervous system and the kidney in hypertension. *Curr Opin Nephrol Hypertens*, 2002. 11(2): 197-200.
115. Morrissey, D.M., Brookes, V.S. a Cooke, W.T. Sympathectomy in the treatment of hypertension; review of 122 cases. *Lancet*, 1953. 1(6757): 403-8.
116. DiBona, G.F. Physiology in perspective: The Wisdom of the Body. Neural control of the kidney. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*, 2005. 289(3): R633-41.
117. Schlaich, M.P., Sobotka, P.A., Krum, H., Lambert, E. a Esler, M.D. Renal sympathetic-nerve ablation for uncontrolled hypertension. *The New England journal of medicine*, 2009. 361(9): 932-4.
118. Esler, M.D., Krum, H., Schlaich, M., Schmieder, R.E., Bohm, M. a Sobotka, P.A. Renal sympathetic denervation for treatment of drug-resistant hypertension: one-year results from the Symplicity HTN-2 randomized, controlled trial. *Circulation*, 2012. 126(25): 2976-82.
119. Esler, M.D., Krum, H., Sobotka, P.A., Schlaich, M.P., Schmieder, R.E. a Bohm, M. Renal sympathetic denervation in patients with treatment-resistant hypertension (The Symplicity HTN-2 Trial): a randomised controlled trial. *Lancet*, 2010. 376(9756): 1903-9.
120. 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): 911-7.
121. Esler, M.D., Bohm, M., Sievert, H., Rump, C.L., Schmieder, R.E., Krum, H., Mahfoud, F. a Schlaich, M.P. Catheter-based renal denervation for treatment of patients with treatment-resistant hypertension: 36 month results from the SYMPPLICITY HTN-2 randomized clinical trial. *Eur Heart J*, 2014. 35(26): 1752-9.
122. Krum, H., Schlaich, M.P., Sobotka, P.A., Bohm, M., Mahfoud, F., Rocha-Singh, K., Katholi, R. a Esler, M.D. Percutaneous renal denervation in patients with treatment-resistant hypertension: final 3-year report of the Symplicity HTN-1 study. *Lancet*, 2014. 383(9917): 622-9.
123. Ceral, J. a Solař, M. Renální denervace u rezistentní hypertenze - reálný přínos?, in *Arteriální hypertenze - současné klinické trendy*, J. Widimský, Jr., Editor. 2012, Triton: Praha. 103-109.
124. Toušek, P., Widimský Jr, J., Rosa, J., Čurila, K., Branny, M., Nykl, I., Táborský, M., Václavík, J. a Widimský, P. Catheter-based renal denervation versus intensified medical treatment in patients with resistant hypertension: Rationale and design of a multicenter randomized study - PRAGUE-15. *Cor et Vasa*, 2014. 56(3): e235-e239.
125. Persu, A., Jin, Y., Baelen, M., Vink, E., Verloop, W.L., Schmidt, B., Blicher, M.K., Severino, F., Wuerzner, G., Taylor, A., Pechere-Bertschi, A., Jokhaji, F., Fadl Elmula, F.E., Rosa, J., Czarnecka, D., Ehret, G., Kahan, T., Renkin, J., Widimský Jr., J. et al. Eligibility for renal denervation: experience at 11 European expert centers. *Hypertension*, 2014. 63(6): 1319-25.
126. Čurila, K., Rosa, J., Toušek, P., Widimský Jr, J. a Widimský, P. Technical and safety aspects of renal denervation. *Cor et Vasa*, 2014. 56(3): e228-e234.
127. Rosa, J., Widimský, P., Toušek, P., Petrák, O., Čurila, K., Waldauf, P., Bednář, F., Zelinka, T., Holaj, R., Štrauch, B., Šomlóová, Z., Táborský, M., Václavík, J., Kociánová, E., Branny, M., Nykl, I., Jiravský, O. a Widimský, J., Jr. 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(2): 407-13.

128. Mahfoud, F., Ruilope, L.M., Bohm, M. a Schmieder, R.E. Aldosterone antagonists and renal denervation: friends or foes? *Hypertension*, 2015. 65(2): 280-2.
129. Rosa, J., Widimský, P., Waldauf, P., Lambert, L., Zelinka, T., Táborský, M., Branny, M., Toušek, P., Petrák, O., Čurila, K., Bednář, F., Holaj, R., Štrauch, B., Václavík, J., Nykl, I., Krátká, Z., Kociánová, E., Jiravský, O., Rappová, G. et al. Role of Adding Spironolactone and Renal Denervation in True Resistant Hypertension: One-Year Outcomes of Randomized PRAGUE-15 Study. *Hypertension*, 2016. 67(2): 397-403.
130. Carey, R.M. Resistant Hypertension: Mineralocorticoid Receptor Antagonist or Renal Denervation? *Hypertension*, 2016. 67(2): 278-80.
131. Rosa, J., Widimský, P., Waldauf, P., Zelinka, T., Petrák, O., Táborský, M., Branny, M., Toušek, P., Čurila, K., Lambert, L., Bednář, F., Holaj, R., Štrauch, B., Václavík, J., Kociánová, E., Nykl, I., Jiravský, O., Rappová, G., Indra, T. 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(5): 1093-1099.
132. Hamdidouche, I. a Boutouyrie, P. Is renal denervation an alternative or a complement to aldosterone antagonists in treatment of resistant hypertension? *Journal of Hypertension*, 2017. 35(5): 955-957.
133. Persu, A., Jin, Y., Azizi, M., Baelen, M., Volz, S., Elvan, A., Severino, F., Rosa, J., Adiyaman, A., Fadl Elmula, F.E., Taylor, A., Pechere-Bertschi, A., Wuerzner, G., Jokhaji, F., Kahan, T., Renkin, J., Monge, M., Widimský, P., Jacobs, L. et al. Blood pressure changes after renal denervation at 10 European expert centers. *J Hum Hypertens*, 2014. 28(3): 150-6.
134. Fadl Elmula, F.E., Jin, Y., Yang, W.Y., Thijs, L., Lu, Y.C., Larstorp, A.C., Persu, A., Sapoval, M., Rosa, J., Widimský, P., Jacobs, L., Renkin, J., Petrák, O., Chatellier, G., Shimada, K., Widimský, J., Jr., Kario, K., Azizi, M., Kjeldsen, S.E. et al. Meta-analysis of randomized controlled trials of renal denervation in treatment-resistant hypertension. *Blood Press*, 2015. 24(5): 263-74.
135. Persu, A., Azizi, M., Jin, Y., Volz, S., Rosa, J., Fadl Elmula, F.E.M., Pechere-Bertschi, A., Burnier, M., Mark, P.B., Elvan, A., Renkin, J., Sapoval, M., Kahan, T., Kjeldsen, S., Staessen, J.A., on behalf of the ENCOREd consortium. Hyperresponders vs. nonresponder patients after renal denervation: do they differ? *Journal of Hypertension*, 2014. 32(12): 2422-2427
10.1097/HJH.0000000000000347.
136. Persu, A., Gordin, D., Jacobs, L., Thijs, L., Bots, M.L., Spiering, W., Mirowska, A., Spaak, J., Rosa, J., de Jong, M.R., Berra, E., Fadl Elmula, F.E.M., Wuerzner, G., Taylor, A.H.M., Olszanecka, A., Czarnecka, D., Mark, P.B., Burnier, M., Renkin, J. et al. Blood pressure response to renal denervation is correlated with baseline blood pressure variability: a patient-level meta-analysis. *Journal of Hypertension*, 2017. Přijato k publikaci.
137. Rosa, J., Zelinka, T., Petrák, O., Štrauch, B., Holaj, R. a Widimský, J., Jr. Should All Patients with Resistant Hypertension Receive Spironolactone? *Curr Hypertens Rep*, 2016. 18(11): 81.
138. Bhatt, D.L., Kandzari, D.E., O'Neill, W.W., D'Agostino, R., Flack, J.M., Katzen, B.T., Leon, M.B., Liu, M., Mauri, L., Negoita, M., Cohen, S.A., Oparil, S., Rocha-Singh, K., Townsend, R.R. a Bakris, G.L. A controlled trial of renal denervation for resistant hypertension. *N Engl J Med*, 2014. 370(15): 1393-401.

139. Jung, O., Gechter, J.L., Wunder, C., Paulke, A., Bartel, C., Geiger, H. a Toennes, S.W. Resistant hypertension? Assessment of adherence by toxicological urine analysis. *J Hypertens*, 2013. 31(4): 766-74.
140. Bakris, G.L., Townsend, R.R., Flack, J.M., Brar, S., Cohen, S.A., D'Agostino, R., Kandzari, D.E., Katzen, B.T., Leon, M.B., Mauri, L., Negoita, M., O'Neill, W.W., Oparil, S., Rocha-Singh, K., Bhatt, D.L. 12-month blood pressure results of catheter-based renal artery denervation for resistant hypertension: the SYMPPLICITY HTN-3 trial. *J Am Coll Cardiol*, 2015. 65(13): 1314-21.
141. Desch, S., Okon, T., Heinemann, D., Kulle, K., Rohnert, K., Sonnabend, M., Petzold, M., Muller, U., Schuler, G., Eitel, I., Thiele, H. a Lurz, P. Randomized sham-controlled trial of renal sympathetic denervation in mild resistant hypertension. *Hypertension*, 2015. 65(6): 1202-8.
142. Azizi, M., Sapoval, M., Gosse, P., Monge, M., Bobrie, G., Delsart, P., Midulla, M., Mounier-Vehier, C., Courand, P.Y., Lantelme, P., Denolle, T., Dourmap-Collas, C., Trillaud, H., Pereira, H., Plouin, P.F., Chatellier, G. a Renal Denervation for Hypertension, i. 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(9981): 1957-65.
143. Widimský, P., Filipovský, J., Widimský Jr., J., Branny, M., Monhart, V. a Táborský, M. 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*, 2012. 54(2): e108-e112.
144. Filipovský, J., Monhart, V. a Widimský, J., Jr. The current statement of the Czech Society of Hypertension for the performance of renal denervation in resistant hypertension. *Vnitř Lék*, 2014. 60(10): 908-10.
145. Kandzari, D.E., Bhatt, D.L., Brar, S., Devireddy, C.M., Esler, M., Fahy, M., Flack, J.M., Katzen, B.T., Lea, J., Lee, D.P., Leon, M.B., Ma, A., Massaro, J., Mauri, L., Oparil, S., O'Neill, W.W., Patel, M.R., Rocha-Singh, K., Sobotka, P.A. et al. Predictors of blood pressure response in the SYMPPLICITY HTN-3 trial. *Eur Heart J*, 2015. 36(4): 219-27.
146. Tzafiriri, A.R., Mahfoud, F., Keating, J.H., Markham, P.M., Spognardi, A., Wong, G., Fuimaono, K., Bohm, M. a Edelman, E.R. Innervation patterns may limit response to endovascular renal denervation. *J Am Coll Cardiol*, 2014. 64(11): 1079-87.
147. Mahfoud, F., Tunev, S., Ewen, S., Cremers, B., Ruwart, J., Schulz-Jander, D., Linz, D., Davies, J., Kandzari, D.E., Whitbourn, R., Bohm, M. a Melder, R.J. Impact of Lesion Placement on Efficacy and Safety of Catheter-Based Radiofrequency Renal Denervation. *J Am Coll Cardiol*, 2015. 66(16): 1766-75.
148. Tsioufis, C.P., Papademetriou, V., Dimitriadis, K.S., Kasiakogias, A., Tsiachris, D., Worthley, M.I., Sinhal, A.R., Chew, D.P., Meredith, I.T., Malaiapan, Y., Thomopoulos, C., Kallikazaros, I., Tousoulis, D. a Worthley, S.G. Catheter-based renal denervation for resistant hypertension: Twenty-four month results of the EnligHTN I first-in-human study using a multi-electrode ablation system. *Int J Cardiol*, 2015. 201: 345-50.
149. Prochnau, D., Schweizer, C., Hoyme, M., Figulla, H.R., Schulze, P.C. a Surber, R. Resistant hypertension: Comparison of unifocal versus multifocal radiofrequency ablation for renal denervation up to 24months follow-up. *Int J Cardiol*, 2016. 223: 31-33.

150. Jacobs, L., Persu, A., Huang, Q.F., Lengele, J.P., Thijs, L., Hammer, F., Yang, W.Y., Zhang, Z.Y., Renkin, J., Sinnaeve, P., Wei, F.F., Pasquet, A., Fadl Elmula, F.E.M., Carlier, M., Elvan, A., Wunder, C., Kjeldsen, S.E., Toennes, S.W., Janssens, S. et al. Results of a randomized controlled pilot trial of intravascular renal denervation for management of treatment-resistant hypertension. *Blood Press*, 2017. 26(6): 321-331.
151. Sakakura, K., Ladich, E., Cheng, Q., Otsuka, F., Yahagi, K., Fowler, D.R., Kolodgie, F.D., Virmani, R. a Joner, M. Anatomic assessment of sympathetic peri-arterial renal nerves in man. *J Am Coll Cardiol*, 2014. 64(7): 635-43.
152. Pekarskiy, S.E., Baev, A.E., Mordovin, V.F., Semke, G.V., Ripp, T.M., Falkovskaya, A.U., Lichikaki, V.A., Sitkova, E.S., Zubanova, I.V. a Popov, S.V. 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(2): 369-375.
153. de Jong, M.R., Adiyaman, A., Gal, P., Smit, J.J., Delnoy, P.P., Heeg, J.E., van Hasselt, B.A., Lau, E.O., Persu, A., Staessen, J.A., Ramdat Misier, A.R., Steinberg, J.S. a Elvan, A. Renal Nerve Stimulation-Induced Blood Pressure Changes Predict Ambulatory Blood Pressure Response After Renal Denervation. *Hypertension*, 2016. 68(3): 707-14.
154. de Jong, M.R., Hoogerwaard, A.F., Gal, P., Adiyaman, A., Smit, J.J., Delnoy, P.P., Ramdat Misier, A.R., van Hasselt, B.A., Heeg, J.E., le Polain de Waroux, J.B., Lau, E.O., Staessen, J.A., Persu, A. a Elvan, A. Persistent Increase in Blood Pressure After Renal Nerve Stimulation in Accessory Renal Arteries After Sympathetic Renal Denervation. *Hypertension*, 2016. 67(6): 1211-7.
155. Tiroch, K., Sause, A., Szymanski, J., Nover, I., Leischik, R., Mann, J.F., Vorpahl, M. a Seyfarth, M. Intraprocedural reduction of the veno-arterial norepinephrine gradient correlates with blood pressure response after renal denervation. *EuroIntervention*, 2015. 11(7): 824-34.
156. Weber, T., Kellermair, J., Witberg, K.T., Ligthart, J., Melder, R.J., Forstner, T. a Eber, B. 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(10): 2069-2076.
157. Booth, L.C., Nishi, E.E., Yao, S.T., Ramchandra, R., Lambert, G.W., Schlaich, M.P. a May, C.N. Reinnervation of renal afferent and efferent nerves at 5.5 and 11 months after catheter-based radiofrequency renal denervation in sheep. *Hypertension*, 2015. 65(2): 393-400.
158. Pathak, A., Coleman, L., Roth, A., Stanley, J., Bailey, L., Markham, P., Ewen, S., Morel, C., Despas, F., Honton, B., Senard, J.M., Fajadet, J. a Mahfoud, F. Renal sympathetic nerve denervation using intraluminal ultrasound within a cooling balloon preserves the arterial wall and reduces sympathetic nerve activity. *EuroIntervention*, 2015. 11(4): 477-84.
159. Rong, S., Zhu, H., Liu, D., Qian, J., Zhou, K., Zhu, Q., Jiang, Y., Yang, G., Deng, C., Zhang, D., Zhou, Q., Lei, H., He, T.C., Wang, Z. a Huang, J. Noninvasive Renal Denervation for Resistant Hypertension Using High-Intensity Focused Ultrasound. *Hypertension*, 2015. 66(4): e22-5.
160. Esler, M. Renal denervation for treatment of drug-resistant hypertension. *Trends Cardiovasc Med*, 2015. 25(2): 107-15.
161. Townsend, R.R., Mahfoud, F., Kandzari, D.E., Kario, K., Pocock, S., Weber, M.A., Ewen, S., Tsioufis, K., Tousoulis, D., Sharp, A.S.P., Watkinson, A.F., Schmieder, R.E., Schmid, A., Choi, J.W., East, C., Walton, A., Hopper, I., Cohen, D.L.,

- Wilensky, R. 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.
162. Bulsei, J., Darlington, M., Durand-Zaleski, I., Azizi, M. a Group, D.S. How to perform a cost-effectiveness analysis with surrogate endpoint: renal denervation in patients with resistant hypertension (DENERHTN) trial as an example. *Blood Press*, 2017. 1-7.
163. Mahfoud, F., Bohm, M., Azizi, M., Pathak, A., Durand Zaleski, I., Ewen, S., Tsioufis, K., Andersson, B., Blankestijn, P.J., Burnier, M., Chatellier, G., Gafoor, S., Grassi, G., Joner, M., Kjeldsen, S.E., Luscher, T.F., Lobo, M.D., Lotan, C., Parati, G. et al. Proceedings from the European clinical consensus conference for renal denervation: considerations on future clinical trial design. *Eur Heart J*, 2015. 36(33): 2219-27.
164. Moss, J.G., Belli, A.M., Coca, A., Lee, M., Mancia, G., Peregrin, J.H., Redon, J., Reekers, J.A., Tsioufis, C., Vorwerk, D. a Schmieder, R.E. Executive summary of the joint position paper on renal denervation of the Cardiovascular and Interventional Radiological Society of Europe and the European Society of Hypertension. *J Hypertens*, 2016. 34(12): 2303-2304.

11. Publikace

Následující publikace jsou v plném znění součástí tištěné formy práce:

11.1 TOUŠEK Petr, WIDIMSKÝ Jiří jr., ROSA Ján, ČURILA Karol, BRANNY Marian, NYKL Igor, TÁBORSKÝ Miloš, VÁCLAVÍK Jan, WIDIMSKÝ Petr. Catheter-based renal denervation versus intensified medical treatment in patients with resistant hypertension: Rationale and design of a multicenter randomized study – PRAGUE-15. *Cor et Vasa*, 2014. 56(3): e235-e239.

11.2 ROSA Ján, ZELINKA Tomáš, PETRÁK Ondřej, ŠTRAUCH Branislav, ŠOMLÓOVÁ Zuzana, INDRA Tomáš, HOLAJ Robert, ČURILA Karol, TOUŠEK Petr, ŠENITKO Michal, WIDIMSKÝ Petr, WIDIMSKÝ Jiří jr. Importance of thorough investigation of resistant hypertension before renal denervation: should compliance to treatment be evaluated systematically? *J Hum Hypertens*, 2014. 28(11): 684-8.

11.3 PERSU Alexandre, JIN Yu, BAELEN, VINK Eva, VERLOOP Willemien L., SCHMIDT Bernhard, BLICHER Marie K., SEVERINO Francesca, WUERZNER Gregoire, TAYLOR Alison, PECHERE-BERTSCHI Antoinette, JOKHAJI Fadi, ELMULA Fadl M. Fadl Elmula, ROSA Ján, CZARNECKA Danuta, EHRET Georg, KAHAN Thomas, RENKIN Jean, WIDIMSKÝ Jiří jr., JACOBS Lotte, SPIERING Wilko, BURNIER Michel, MARK Patrick B., MENNE Jan, OLSEN Michael H., BLANKESTIJN Peter J., KJELDSEN Sverre, BOTS Michiel L., STAESSEN Jan A. Eligibility for renal denervation: experience at 11 European expert centers. *Hypertension*, 2014. 63(6): 1319-25.

11.4 ČURILA Karol, ROSA Ján, TOUŠEK Petr, WIDIMSKÝ Jiří jr. a WIDIMSKÝ Petr. Technical and safety aspects of renal denervation. *Cor et Vasa*, 2014. 56(3): e228-e234.

11.5 ROSA Ján, WIDIMSKÝ Petr, TOUŠEK Petr, PETRÁK Ondřej, ČURILA Karol, WALDAUF Petr, BEDNÁŘ František, ZELINKA Tomáš, HOLAJ Robert, ŠTRAUCH Branislav, ŠOMLÓOVÁ Zuzana, TÁBORSKÝ Miloš, VÁCLAVÍK Jan, KOCIÁNOVÁ Eva, BRANNY Marian, NYKL Igor, JIRAVSKÝ Otakar, WIDIMSKÝ Jiří jr. 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(2): 407-13.

11.6 ROSA Ján, WIDIMSKÝ Petr, WALDAUF Petr, LAMBERT Lukáš, ZELINKA Tomáš, TÁBORSKÝ Miloš, BRANNY Marian, TOUŠEK Petr, PETRÁK Ondřej, ČURILA Karol, BEDNÁŘ František, HOLAJ Robert, ŠTRAUCH Branislav, VÁCLAVÍK Jan, NYKL Igor, KRÁTKÁ Zuzana, KOCIÁNOVÁ Eva, JIRAVSKÝ Otakar, RAPPOVÁ Gabriela, INDRA Tomáš, WIDIMSKÝ Jiří jr. Role of Adding Spironolactone and Renal Denervation in True Resistant Hypertension: One-Year Outcomes of Randomized PRAGUE-15 Study. *Hypertension*, 2016. 67(2): 397-403.

11.7 ROSA Ján, WIDIMSKÝ Petr, WALDAUF Petr, ZELINKA Tomáš, PETRÁK Ondřej, TÁBORSKÝ Miloš, BRANNY Marian, TOUŠEK Petr, ČURILA Karol, LAMBERT Lukáš, BEDNÁŘ František, HOLAJ Robert, ŠTRAUCH Branislav,

VÁCLAVÍK Jan, KOCIÁNOVÁ Eva, NYKL Igor, JIRAVSKÝ Otakar, RAPPOVÁ Gabriela, INDRA Tomáš, KRÁTKÁ Zuzana, WIDIMSKÝ Jiří jr. Renal denervation in comparison with intensified pharmacotherapy in true resistant hypertension: 2-year outcomes of randomized PRAGUE-15 study. *J Hypertens*, 2017. 35(5): 1093-1099.

11.8 PERSU Alexandre, JIN Yu, AZIZI Michel, BAELEN Marie, VOLZ Sebastian, ELVAN Arif, SEVERINO Francesca, ROSA Ján, ADIYAMAN Ahmet, ELMULA Fadl M. Fadl Elmula, TAYLOR Alison, PECHERE-BERTSCHI Antoinette, WUERZNER Gregoire, JOKHAJI Fadi, KAHAN Thomas, RENKIN Jean, MONGE Miguel, WIDIMSKÝ Petr, JACOBS Lotte, BURNIER Michel, MARK Patrick B., KJELDSEN Sverre, ANDERSSON Bert, SAPOVAL Marc, STAESSEN Jan A. Blood pressure changes after renal denervation at 10 European expert centers. *J Hum Hypertens*, 2014. 28(3): 150-6.

11.9 ELMULA Fadl M. Fadl Elmula, JIN Yu, YANG Wen-Yi, THIJIS Lutgarde, LU Yi-Chao, LARSTORP Anne C., PERSU Alexandre, SAPOVAL Marc, ROSA Ján, WIDIMSKÝ Petr, JACOBS Lotte, RENKIN Jean, PETRÁK Ondřej, CHATELLIER Gilles, SHIMADA Kazuyuki, WIDIMSKÝ Jiří jr., KARIO Kazuomi, AZIZI Michel, KJELDSEN Sverre E., STAESSEN Jan A. Meta-analysis of randomized controlled trials of renal denervation in treatment-resistant hypertension. *Blood Press*, 2015. 24(5): 263-74.

11.10 PERSU Alexandre, AZIZI Michel, JIN Yu, VOLZ Sebastian, ROSA Ján, ELMULA Fadl M. Fadl Elmula, PECHERE-BERTSCHI Antoinette, BURNIER Michel, MARK Patrick B., ELVAN Arif, RENKIN Jean, SAPOVAL Marc, KAHAN Thomas, KJELDSEN Sverre, STAESSEN Jan A. Hyperresponders vs. nonresponder patients after renal denervation: do they differ? *J Hypertens*, 2014. 32(12): 2422-2427.

11.11 PERSU Alexandre, GORDIN Daniel, JACOBS Lotte, THIJIS Lutgarde, BOTS Michiel L., SPIERING Wilko, MIROSLAWSKA Atena, SPAAK Jonas, ROSA Ján, de JONG Mark R., BERRA Elena, ELMULA Fadl M. Fadl Elmula, WUERZNER Grégoire, TAYLOER Alison H. M., OLSZANECKA Agnieszka, CZARNECKA Danuta, MARK Patrick B., BURNIER Michel, RENKIN Jean, KJELDSEN Sverre E., WIDIMSKÝ Jiří jr., ELVAN Arif, KAHAN Thomas, STEIGEN Terje K., BLANKESTIJN Peter J., TIKKANEN Ilkka, STAESSEN Jan A.; European Network COordinating research on Renal Denervation (ENCOREd). Blood pressure response to renal denervation is correlated with baseline blood pressure variability: a patient-level meta-analysis. *J Hypertens*, 2017. Přijato k publikaci, doi: 10.1097/HJH.0000000000001582.

11.12 ROSA Ján, ZELINKA Tomáš, PETRÁK Ondřej, ŠTRAUCH Branislav, HOLAJ Robert, WIDIMSKÝ Jiří jr. Should All Patients with Resistant Hypertension Receive Spironolactone? *Curr Hypertens Rep*, 2016. 18(11): 81.