

Renaalinen denervaatio verenpaineen hoitokeinona – missä mennään?

Päivi Pietilä-Effati
kardiologian el, Vaasan keskussairaala

Tiivistelmä

Renaalinen denervaatio vaikean verenpaineen hoitokeinona on ollut vilkkaan tutkimuksen ja keskustelun aiheena 2010-luvulla. Lääkehoidon lisänä tehtävä munuaisten sympaattisen hermotuksen käsittely näytti toimivan niin hyvin, että hoitotavoitteisiin olisi mahdollista päästä lähes 90 %:lla potilaista. Avointen tutkimusten tehoa ei kuitenkaan pystytty osoittamaan satunnaistetussa, sokkoutetussa asetelmassa. Ongelmana oli lumeryhmän ”liian hyvä” verenpaineen lasku. Juuri päivitetyt eurooppalaiset hoitosuosituksen arvioitiin uudelleen, ja renaalisen denervaaion käyttö tutkimusten ulkopuolella on pysähdyksissä. Menossa olevat satunnaistetut, sokkoutetut tutkimukset tuonevat vastauksen siihen, mikä on renaalisen denervaaion itsenäinen vaikutus verenpaineeseen, ja antavat viitettä siitä, mikä olisi invasiivisesta hoidosta eniten hyötyvä kohderyhmä. Tässä katsauksessa käydään läpi renaalisen denervaaion kehitys ja nykytilanne.

Taustaa

Teollistuneissa maissa 30–45 %:lla aikuisväestöstä on verenpainetauti (1). Jopa kolmasosalla heistä verenpaine ei ole tavoitetasolla < 140/90 mmHg kolmen eri menetelmällä vaikuttavan lääkkeen yhteiskäytöstä huolimatta (2). Sympaattisen hermoston yliaktiivisuuden on osoitettu olevan merkittävä osatekijä verenpainetaudin kroonistumiselle ja

huonolle hoitovasteelle. Munuaiset vaikuttavat keskeisellä tavalla verenpaineen tasoon säätelemällä natriumin eritystä ja sen myötä solun ulkoisen nesteen ja kiertävän verivolyymin määrää sekä tuottamalla reniiniä, angiotensiini II:ta ja muita humoraalisia tekijöitä (3). Kirurginen sympatektomia 1950-luvulla osoitti, että verenpaine laskee ja kuolleisuus vähenee thorakoabdominaalisen sympaattisen hermotuksen katkaisun seurauksena (4). Toimenpide oli epäselektiivinen ja aiheutti vaikeita sivuvaikutuksia, joten siitä luovuttiin verenpainelääkityksen kehittyessä. Renaalisisessa denervaatiossa munuaisvaltimoiden sympaattinen hermotus käsitellään selektiivisesti useimmiten radiofrekvenssiablaatiolla nivusvaltimon kautta vietävän katetrin avulla. Eläinkokeitten tulokset olivat lupaavia (5).

Ensimmäiset kliiniset tutkimukset ihmisillä

Renaalista denervatiota alettiin tutkia ensimmäiseksi hoitoresistentissä verenpainetaudissa, jossa kolmen eri mekanismilla toimivan lääkeaineen yhteiskäytöstä huolimatta verenpaine on pysyvästi ja vaikeasti koholla, yli 160/100 mmHg vastaanotolla mitattuna. Tässä v. 2009 julkaistussa pilottitutkimuksessa oli 45 potilasta ja seuranta-aika 12 kk (6). HTN-1-tutkimukseen otettiin lisää vastaavanlaisia potilaita, eli yhteensä 153 potilasta denervoitiin avoimessa asetelmassa. Vuoden seurannassa denervatiolla hoidettujen potilaiden verenpaine laski tasolta 177/101 mmHg huomattavasti, keskimäärin -27/-17 mmHg (7). HTN-2-tutkimuksessa 106 potilasta satunnaistettiin renaaliseen denervatioon tai lääkehoitoon. Puolen vuoden kohdalla lääkehoitoryhmälle tarjottiin mahdollisuus denervatioon, mikäli verenpaine oli edelleen yli 160/100 mmHg. Kolmen vuoden kuluttua denervaaion läpikäyneidenpotilaiden verenpaine oli 33/14 mmHg alhaisempi kuin pelkällä lääkehoidolla hoidetuilla potilailla (8). HTN-2-tutkimuksen jälkeen renaalinen denervaatio otettiin mukaan eurooppalaisiin hoitosuosituksiin vaikean verenpainetaudin täydentävänä hoitokeinona (luokka IIb, näytön aste C) (1).



Ensimmäinen prospektiivinen, satunnaistettu, sokkoutettu monikeskustutkimus Symplicity HTN-3

Symplicity HTN-3 -tutkimuksen piti lopullisesti vahvistaa renaalisen denervaation teho ja turvallisuus vaikeahoitoisen hypertension hoidossa. Inkluisio- ja eksklusiokriteerit olivat samat kuin aiemmissa HTN-tutkimuksissa. Potilaita oli 530, ja 2/3 heistä denervoitiin ja 1/3:lle tehtiin ainoastaan diagnostinen munuaisvaltimoiden angiografia. Primaarinen päätetapahtuma oli systolisen vastaanottoverenpaineen lasku 6 kk:n kuluttua toimenpiteestä. Tärkein sekundaarinen päätetapahtuma oli verenpaineen vuorokausirekisteröinnin tulos 6 kk:n kuluttua toimenpiteestä, ja se oli tarkoitus analysoida, mikäli primaarisen päätetapahtuman tulos on merkittävä.

Puolen vuoden kohdalla satunnaistaminen purettiin, ja kontrolliryhmän potilaille tarjottiin mahdollisuus denervatioon, mikäli inklusiokriteerit edelleen täyttyivät. Tulokset eivät vastanneet odotuksia. Verenpaine laski, mutta yhtä hyvin kummassakin ryhmässä (9).

Mikä meni vikaan Symplicity HTN-3:ssa?

Miksi renaalinen denervatio ei näyttänyt toimivan sokkoutetussa asetelmassa, vaikka avoimessa, satunnaistetussa asetelmassa vaikutus on erinomainen? Mahdollisia selityksiä on monia: Potilaan tutkimuksessa saama lisähuomio johtaa lääkekomplianssin paranemiseen ainakin väliaikaisesti (ns. Hawthorne effect). Vaikka lääkehoito pyrittiin pitämään vakiona koko tutkimuksen ajan, kuitenkin 39 %:lla potilaista tehtiin muutoksia verenpainelääkitykseen satunnaistamisen ja 6 kuukauden seurannan aikana. Invasiivisen toimenpiteen lumevaikutus saattaa olla arvioitua suurempi.

Etnisiä eroja on myös spekuloitu, sillä HTN-1- ja HTN-2-tutkimuksissa on ollut mukana pelkästään valkoihoisia, mutta HTN-3:ssa neljäsosa potilaista oli afroamerikkalaisia. Heillä verenpaineen lasku oli lääkehoitoryhmässä jopa aavistuksen parempi kuin denervatioryhmässä. Niillä potilailla, joilla oli aldosteroniantagonisti osana verenpainelääkitystä, oli renaalisen denervaation vaikutus voimakkaampi. Lisäksi huomattava osa keskuksista teki ensimmäisen renaalisen denervatiodimenpiteensä osana tätä tutkimusta. Ehkä denervatiot olivat osassa toimenpiteistä epätodellisesti suoritettuja (10).

DENERHTN-tutkimus

Kyseessä on ranskalainen satunnaistettu monikeskustutkimus, jossa 106:n vaikeahoitoista verenpainetautia sairastavan potilaan verenpainelääkitys vaihdettiin kolmen lääkkeen yhdistelmään (indapamidi 1,5 mg, ramipriili 10 mg tai irbesartaani 300 mg ja amlodipiini 10 mg) neljän viikon ajaksi. Verenpainetaso $\geq 135/85$ mmHg varmistettiin verenpaineen vuorokausirekisteröinnillä. Tämän jälkeen puolelle potilaista tehtiin renaalinen denervatio, ja puolet jatkoi pelkästään läkehoidolla. Seuranta tapahtui

kuukausittain 6 kk:een saakka. Verenpainelääkitystä lisättiin ennalta määrätyn käytännön mukaan kuukausina 2–5, ellei kotona mitattu verenpaine ollut alle 135/85 mmHg. Primaarinen päätetapahtuma oli vuorokausirekisteröinnillä mitatun systolisen päiväsaikainen verenpaineen muutos 6 kk:n kohdalla. Renaalisen denervaation läpikäyneiden ryhmässä verenpaine laski keskimäärin 16 mmHg (95 % CI 12–20 mmHg) ja lääkehoitoryhmässä 10 mmHg (95 % CI 6–14 mmHg). Verenpainelääkityksen määrissä tai hoitokomplianssissa ei ollut eroa ryhmien välillä. Ryhmien välinen ero 6 mmHg oli tilastollisesti merkitsevä ($p=0.0329$) (11).

Prague-15

Tässä tutkimuksessa 106 vaikeaa verenpainetautia sairastavaa potilasta satunnaistettiin suhteessa 1:1 renaaliseen denervatioon ja spironolaktonilla tehostettuun lääkehoitoon. Sekundaarinen verenpainetauti suljettiin kaikilta pois huolellisesti. Peruslääkityksenä kaikilla oli vähintään kolme eri mekanismilla vaikuttavaa verenpainelääkettä, joista yhden piti olla diureetti. Verenpaineen lähtötaso varmistettiin ambulatoorisella verenpaineen vuorokausirekisteröinnillä ja lääkekomplianssi pitoisuusmittauksilla. Puolen vuoden kuluttua todettiin verenpaineen laskeneen yhtäläisesti kummassakin hoitoryhmässä ($-8,6$ mmHg ja $-8,1$ mmHg). Käytettyjen verenpainelääkkeiden määrä oli odotetusti tehostetun läkehoidon ryhmässä suurempi (12).

Meta-analyysi satunnaistetuista, kontrolloiduista tutkimuksista

Meta-analyysissä renaalisesta denervatiosta vaikeahoitoisen hypertension hoidossa oli mukana seitsemän satunnaistettua, kontrolloitua tutkimusta ja yhteensä 985 potilasta. Denervaation teho ja turvallisuus määritettiin 6 kk:n seuranta-aikana. Potilaat olivat tutkimuksissa hyvin samankaltaisia. Vastaanottoverenpaineen ero kontrolliryhmän ja denervatioryhmän välillä oli puolen vuoden kohdalla $-4,9/-3,5$ mmHg (95 % CI $-20,9...11,1/-8,9...1,9$) ja vuorokausimittausten ero $-2,8/-1,5$ mmHg (95 % CI $-6,5...0,8/-3,3...0,4$). Laskennallinen glomerulusten suodatusnopeus eGFR ei eronnut ryhmien välillä. Myöskään vakavissa hättätapahtumissa ei ryhmien välillä ollut merkittävää eroa. Renaalisen denervaation vaikutus näytti 6 kk:ssa olevan vaatimaton, mutta toimenpide oli turvallinen ainakin lyhyellä aikavälillä. Kaikissa tutkimuksissa oli toimenpidekatetrina sama ensimmäisen polven ablaatiokaatetri, single-electrode SYMPPLICITY RF® (13).

Eurooppalainen konsensuskokous renaalisen denervaation jatkosta

Vaikka eurooppalaiset hypertension päivitetety hoitosuosituksukset oli juuri vuonna 2013 julkaistu, kokoontui asiantuntijatyöryhmä uudestaan jo joulukuussa 2014 pohtimaan

renaalisen denervaation asemaa kliinisessä ja tutkimuksellisesti käytössä verenpainetaudin hoitona. Konsensuslausumassa katsottiin hypertensiivisen koe-eläinmallin kehittäminen erittäin tärkeäksi. Tämä mahdollistaisi myös eri katetrien ja ablaatiotekniikoiden vertailun. Toistaiseksi selvittämättä on distaalisempien valtimoiden, munuaisvaltimohaarojen, multippleiden munuaisvaltimoiden ja alle 4 mm:n läpimittaisten valtimoiden ablaatio. Oikean, invasiivisesta hoidosta hyötyvän kohderyhmän löytäminen on haasteellista, sillä sellaista tekniikkaa, jolla toimenpiteen onnistuminen voitaisiin heti ablaation jälkeen varmentaa, ei toistaiseksi ole.

Vaikeaa hoitoresistenttiä hypertensiota sairastavilla potilailla vaskulaariset muutokset saattavat olla jo palautumattomia, kun taas nuoremmilla ja lievempää hypertensiota sairastavilla olisi vielä mahdollista vaikuttaa sairausprosessiin. Hyvää hoitovastetta ennustavien markkereiden määrittäminen on ensiarvoisen tärkeää. Isoloitua systolista hypertensiota ja vaikeaa munuaisten vajaatoimintaa (eGFR <30 ml/min/1,73 m²) sairastavat potilaat on suositeltu rajattavaksi renaalisen hoidon ulkopuolelle. Vaikeaa hypertensiota sairastavien potilaiden jättämistä täysin ilman lääkkeitä ei suositeltu edes lyhyeksi ns. "wash-out"-jaksoksi. Ambulatorisen verenpaineen vuorokausirekisteröinnin käyttämisen pitäisi konsensuksen mukaan olla jatkossa pakollista valkotakkihypertension poissulkemiseksi. Ambulatorista vuorokausirekisteröintiä suositeltiin myös osaksi inklusiokriteerejä ja ensisijaiseksi hoitovasteen mittaamenetelmäksi, sillä se ennustaa kardiovaskulaarisia haittatapahtumia vastaanottoverenpainetta paremmin.

Konsensusryhmä piti 5 mmHg:n laskua päiväsaikaisessa vuorokausiverenpainemittauksessa kliinisesti merkittävänä ja suositteli sitä käytettäväksi tulevien tutkimusten otoskokolaskennoissa. Verenpainelääkitys pitää tulevisissa tutkimuksissa standardoida ja annokset vakioida vähintään kuukauden ajaksi ennen renaalista denervaatiota. Hoitokomplianssi pitää varmistaa esim. sähköisillä lääkepurkeilla, jotka rekisteröivät purkin avaamiskerrat. Lume-toimenpiteen suorittamista kontrolliryhmälle pidettiin periaatteessa mahdollisena, mutta hyvin tiukoin kriteerein (14).

Uusia eläinkokeita

Ablaatioiden kohdentamista ja määrää selvitettiin 115:llä normotensiivisellä sialla. Kullekin eläimelle tehtiin ablaati-

oita oikean munuaisvaltimon pää- ja/tai sivuhaarojen alueelle, ja ablaatioiden vaikutus kortikaaliseen sympaattisten hermopäätteiden tiheyteen ja noradrenaliinin määrään tutkittiin 7–28 vuorokauden kuluttua. Kunkin eläimen vasen munuainen ja munuaisvaltimo toimivat kontrolleina. Ablaatiot vähensivät sympaattisten hermopäätteiden ja noradrenaliinin määrää munuaisten kuorikerroksessa verrattuna kontrollina toimivaan munuaiseen. Suora annosvaste ablaatioiden määrän ja hermopäätteiden tiheyden sekä noradrenaliinimäärän väliltä kuitenkin puuttui. Pelkkien sivuhaarojen ablaatiolla saatiin paremmat tulokset kuin neljällä ablaatiolla päähaaraan. Suurin vaikutus näytti kuitenkin olevan sekä pää- että sivuhaarojen ablaatioiden yhdistämisellä. Turvallisuuden arvioimiseksi tehtiin uudet munuaisvaltimoiden angiografiat vielä 7 ja 28 vuorokauden kuluttua ablaatioista. Kaksi lievää valtimon kaventumaa todettiin, toinen hoidetun munuaisvaltimon päähaarassa ja toinen sivuhaarassa. Verenvirtaukseen nämä eivät vaikuttaneet. Histologisesti havaittiin ablaatiokohdissa median fibroosia, lievää hyalinisaatiota ja minimaalista neointiman muodostumista, mikä sopii paranemassa olevaan radiofrekvenssiablaatioon. Ablaatioiden syvyys oli 2,10 ± 0,49 mm (15).

Meneillään olevia klinisiä tutkimuksia

SPYRAL HTN OFF-MED ja SPYRAL HTN ON-MED: Näihin otetaan mukaan yhteensä 220 kohtalaista hypertensiota sairastavaa potilasta, joiden vastaanotolla mitattu systolinen verenpaine on 150–179 mmHg ja diastolinen verenpaine ≥ 90 mmHg. Hypertensio varmistetaan verenpaineen vuorokausirekisteröinnillä. Verenpainelääkkeenä pitää olla ACE-estäjä tai ATR-salpaaja, diureetti ja kalsiumsalpaaja vähintään 50 %:lla suositellusta maksimiannoksesta vähintään 6:n viikon ajan. Huomattavaa on, että mineralokortikoidiantagonistien käyttö on yksi poissulkukriteereistä. SPYRAL HTN OFF-MED:ssä lääkkeet keskeytetään 4 viikoksi, jonka jälkeen tehdään renaalinen denervatio tai lumetoinmenpide. Potilaita seurataan ensin 2 viikon välein 3 kk:een asti, jolloin verenpainelääkitys viimeistään aloitetaan uudestaan. Verenpainelääkkeet aloitetaan tarvittaessa uudelleen jo aikaisemmin, mikäli systolinen verenpaine nousee yli 180 mmHg:n. Myöhemmät seurantakäynnit ovat 6 kk:n ja 12 kk:n kohdalla, ja denervatioryhmässä vielä 36 kk:n kohdalla.


HEXACATH
Hexacath Oy Puh: 09-586 3098
Hirsalantie 11 Fax: 09-586 3099
FIN-02420 Jorvas


TITANIUM-NO ACTIVE CORONARY STENT SYSTEM

SPYRAL HTN ON-MED:ssa tehdään stabiilin lääkeytyksen aikana renaalinen denervatio tai lumetoimenpide. Seurantakäynnit ovat 3:n, 6:n ja 12 kk:n kohdalla, ja denervatioryhmässä vielä 36 kk:n kohdalla. Kummassakin tutkimuksessa renaalinen denervatio suoritetaan munuaisvaltimon päähaaran lisäksi sivuhaaroihin ja mahdollisiin ylimääräisiin munuaisvaltimoihin, jotka ovat läpimitaltaan 3–8 mm. Abilaatiokatetrina on toisen polven moninapainen abilaatiokatetri (Symplicity Spyral multielectrode renal denervation catheter®). Lääkkeiden käyttö todennetaan verestä tai virtsasta tehtävillä mittauksilla lähtötilanteessa ja 3:n, 6:n ja SPYRAL-HTN OFF-MED:ssa myös 12 kk:n kohdalla. Primaarisina päätetapahtumina ovat systolisen verenpaineen muutos 36 kk:n kuluttua denervatiosta ambulatorisella verenpaineen vuorokausirekisteröinnillä mitattuna ja vakavat haittatapahtumat 36 kk:n kuluessa. Sekundaarisina päätetapahtumina ovat muutos vastaanottoverenpaineessa sekä hoitotavoitteeseen (RRs <140 mmHg ja diabeteksen tai munuaissairauden ollessa kyseessä RRs < 130 mmHg) päässeiden potilaiden määrä ja ambulatorisella rekisteröinnillä arvioitu diastolisen verenpaineen muutos 36 kk:n aikana. Näiden tulosten perusteella suunnitellaan Spyral-HTN-sarjan seuraavan tutkimuksen asetelma (16).

Muitakin kliinisiä, satunnaistettuja tutkimuksia on meneillään. INSPIRED on belgialainen monikeskustutkimus, jossa tutkitaan lääkehoitoa ja renaalista denervatiota lääkehoidon lisänä 240 potilaalla, joilla on ambulatorisella verenpaineen vuorokausirekisteröinnillä varmistettu hypertensio. Tässä tutkimuksessa verenpainelääkkeiden käyttö varmistetaan kvalitatiivisesti virtsasta tehtävillä lääkeainemetaboliittien mittauksilla. Satunnaistaminen tehdään paitsi tutkimuskeskuksen myös ikäryhmän suhteen (17). RADIANCE-HTN-tutkimuksessa (18) käytetään intravaskulaarista ultraääntä ja WAVE_IV:ssa ekstrakorparaalista ultraääntä. Viimeksi mainittu on kaksoissokkoutettu, lumetoimenpiteen sisältävä tutkimus (19). DEPART-tutkimuksessa selvitetään renaalisen denervation tehoa ambulatorisella verenpainerekisteröinnillä mitattuna 120:lla vaikeahoitoiseksi arvioitulla potilaalla. Primaarisina pääte-

tapahtumina ovat verenpaineen vuorokausirekisteröinnin muutos ja eGFR:n (laskennallinen glomerulusten suodatusnopeus) muutos 6 kk:n aikana. Sekundaarisina päätetapahtumina mitataan barorefleksin herkkyyttä ja munuaisten akuuttia vajaatoimintaa kuvaavia parametreja NGAL, L-FABP ja kystatiini C yhteensä 6 kertaa puolen vuoden aikana (20).

Viiden vuoden kuluttua olemme ehkä seuraavaksi siinä pisteessä, jolloin hoitosuosituksia renaalisen denervation klinisestä käytöstä voidaan uudelleen päivittää. Tällä hetkellä renaalista denervatiota käytetään lähinnä osana tutkimuksia, jotka jatkuvat edelleen aktiivisesti joistakin raportoiduista negatiivisista tutkimustuloksista huolimatta.

Sidonnaisuudet

- Päivi Pietilä-Effati: Ei sidonnaisuuksia.

Viitteet:

1. 2013 ESH/ESC guidelines for the management of arterial hypertension. *Eur Heart J*. 2013;34:2108–2109.
2. Kohonnut verenpaine (online). Käypä hoito -suositus. Suomalaisen Lääkäriseuran Duodecimin ja Suomen Verenpaineyhdistys ry:n asettama työryhmä. Helsinki: Suomalainen Lääkäriseura Duodecim, julkaistu 22.09.2014. Saatavilla Internetissä: www.kaypahoito.fi
3. Zubcevic J, Waki H, Raizada MK, Paton JE. Autonomic-immune-vascular interaction: an emerging concept for neurogenic hypertension. *Hypertension* 2011;57:1026–1033.
4. Smithwick RH, Thompson JE. Splanchnicectomy for essential hypertension: Results in 1,266 cases. *J Am Med Assoc*. 1953;152:1501–1504.
5. Abramczyk P, Zwolinska A, Oficjalski P, Przybylski J. Kidney denervation combined with elimination of adrenal-renal portal circulation prevents the development of hypertension in spontaneously hypertensive rats. *Clin Exp Pharmacol Physiol*. 1999;26:32–34.

6. Krum H, Schlaich M, Whitbourn R, Sobotka PA, Sadowski J, Bartus K, Kapelak B, Walton A, Sievert H, Thambar S, Abraham WT, Esler M. Catheter-based renal sympathetic denervation for resistant hypertension: a multicentre safety and proof-of-principle cohort study. *Lancet* 2009;373:1275–1281.
7. Krum H, Schlaich MP, Sobotka PA, Böhm M, Mahfoud F, Rocha-Singh K, Katholi R, Esler MD. Percutaneous renal denervation in patients with treatment-resistant hypertension: final 3-year report of the Symplicity HTN-1 study. 2014; 383: 622–629.
8. Esler MD, Krum H, Schlaich MP, Schmieder RE, Böhm M, Sobotka PA, Symplicity HTN-2 Investigators. Renal sympathetic denervation in patients with treatment-resistant hypertension (The Symplicity HTN-2 Trial): a randomised controlled trial. *Circulation* 2012;126:2976–82.
9. Bakris GL, Townsend RR, Flack JM et al. 12-month blood pressure results of catheter-based renal artery denervation for resistant hypertension: the SYMPPLICITY HTN-3 trial. *J Am Coll Cardiol*. 2015;65:1314–1321.
10. Kandzari DE, Bhatt DL, Brar S, Devireddy CM, Esler M, Fahy M, Flack JM, Katzen BT, Lea J, Lee DP, Leon MB, Ma A, Massaro J, Mauri L, Oparil S, O'Neill WW, Patel MR, Rocha-Singh K, Sobotka PA, Svetkey L, Townsend, RR, Bakris GL. Predictors of blood pressure response in the SYMPPLICITY HTN-3 trial. *Eur Heart J*. 2014;35:219–227.
11. Azizi M, Sapoval M, Gosse P, Monge M, Bobrie G, Delsart P, Midulla M, Mounier-Vehier C, Courand PY, Lantelme P, Denolle T, Dourmap-Collas C, Trillaud H, Pereira H, Plouin PF, Chatellier G, Renal Denervation for Hypertension (DENERHTN) investigators. Optimum and stepped care standardised antihypertensive treatment with or without renal denervation for resistant hypertension (DENERHTN): a multicentre, open-label, randomised controlled trial. *Lancet* 2015;385:1957–1965.
12. Rosa J, Widimsky P, Tousek P, Petrak O, Curila K, Waldauf P, Bednar F, Zelinka T, Holaj R, Strauch B, Somloova, Taborsky M, Vaclavik J, Kocianova E, Branny M, Nykl I, Jiravsky O, Widimsky JJr. Randomized comparison of renal denervation versus intensified pharmacotherapy including spironolactone in true-resistant hypertension: six-month results from the Prague-15 study. *Hypertension* 2015;65:407–413.
13. Fadl E, Jin Y, Yang WY, Thijs L, Lu YC, Larstorp AC, Persu A, Sapoval M, Rosa J, Widimsky P, Jacobs L, Renkin J, Petrak O, Chatellier G, Shimada K, Widimsky J, Kario K, Azizi M, Kjeldsen SE, Staessen JA, European Network Coordinating Research On Renal Denervation (ENCOREd) Consortium. Meta-analysis of randomized controlled trials of renal denervation in treatment-resistant hypertension. *Blood Press*. 2015;24:263–274.
14. Mahfoud F, Böhm M, Azizi M, et al. Proceedings from the European clinical consensus conference for renal denervation: considerations on future clinical trial design. *Eur Heart J*. 2015;36:2219–2227.
15. Mahfoud F, Tunev S, Ewen S, Cremers B, Ruwart J, Schulz-Jander D, Linz D, Davies J, Kandzari DE, Whitbourn R, Böhm M, Melder RJ. Impact of Lesion Placement on Efficacy and Safety of Catheter-Based Radiofrequency Renal Denervation. *J Am Coll Cardiol*. 2015;66:1766–1775.
16. Kandzari DE, Kario K, Mahfoud F, Cohen SA, Pilcher G, Pocock S, Townsend R, Weber MA, Böhm M. The SPYRAL HTN Global Clinical Trial Program: Rationale and design for studies of renal denervation in the absence (SPYRAL HTN OFF-MED) and presence (SPYRAL HTN ON-MED) of antihypertensive medications. *Am Heart J*. 2016;171:82–91.
17. Jin Y, Jacobs L, Baelen M, Thijs L, Renkin J, Hammer F, Kefer J, Petit T, Verhamme P, Janssens S, Sinnaeve P, Lengele JP, Persu A, Staessen JA. Investigator-steered project on intravascular renal denervation for management of drug-resistant hypertension (INSPiRED) investigators. Rationale and design of the Investigator-Steered Project on Intravascular Renal Denervation for Management of Drug-Resistant Hypertension (INSPiRED) trial. Source. *Blood Press*. 2014;23:138–146.
18. A Study of the ReCor Medical Paradise System in Clinical Hypertension. ClinicalTrials.gov Identifier: NCT02649426
19. Sham Controlled Study of Renal Denervation for Subjects With Uncontrolled Hypertension ClinicalTrials.gov Identifier: NCT02029885
20. Study of Catheter Based Renal Denervation Therapy in Hypertension (DEPART) ClinicalTrials.gov Identifier: NCT01522430 ■

Päämäärämme on edistää potilaiden terveyttä ja hyvinvointia.
Siksi jatkamme työtä uusien innovatiivisten lääkkeiden kehittämiseksi.



FI1601423579

