

Zdravljenje odporne arterijske hipertenzije z renalno denervacijo – da ali ne? Naši rezultati zdravljenja prvih petih bolnikov

Treatment of resistant hypertension with renal denervation – yes or no? Our treatment results of the first five patients

Rok Accetto,^{1,2} Barbara Salobir,¹ Dimitrij Kuhelj,³ Nina Božič¹

¹ UKC Ljubljana, KO za hipertenzijo

² UL, Medicinska fakulteta, katedra za interno medicino

³ UKCL, Klinični inštitut za radiologijo

Korespondenca/

Correspondence:

Rok Accetto,
e: rok.accetto@kclj.si

Ključne besede:

hipertenzija; odporna; zdravljenje; renalna denervacija; vegetativni živčni sistem

Key words:

hypertension; resistance; therapy; renal denervation; autonomic nervous system

Citirajte kot/Cite as:

Zdrav Vestn 2015;
84: 306–12

Prispelo: 15. sept. 2014,
Sprejeto: 2. dec. 2014

Izvleček

Prava odporna hipertenzija je redka. Razlogi niso povsem jasni, nedvomno pa igra pomembno vlogo vegetativni živčni sistem v ledvicah z aferentnim in eferentnim nitjem. Kirurška simpatektomija je učinkovita, vendar zaradi hudih stranskih učinkov neprimerna. V zadnjih letih so razvili poseben kateter Simplicity za endovaskularno selektivno radiofrekventno renalno denervacijo. S to metodo smo v Ljubljani skladno s slovenskimi in evropskimi priporočili napravili poseg petim bolnikom z odporno hipertenzijo. Poseg pri naših bolnikih ni bil učinkovit in ni v sozvočju z rezultati prvih dveh nerandomiziranih oz. nekontroliranih raziskav – Simplicity HTN 1 in 2. Tretja v seriji mednarodnih multicentričnih raziskav, randomizirana, kontrolirana, enojno slepa raziskava Simplicity HTN 3, pa ugotavlja, da renalna denervacija ni učinkovita metoda za zdravljenje odporne arterijske hipertenzije. Natančen pregled vključenih bolnikov nakazuje, da so morda določeni bolniki primerni za poseg, a jih še niso prepoznali.

Abstract

The true resistant hypertension is rare. The reasons are not entirely clear, but undoubtedly the vegetative nervous system (renal afferent and efferent nerves) plays an important role. Surgical sympathectomy is effective but inappropriate due to serious side effects. In recent years, a special catheter for endovascular renal radiofrequent denervation has been developed. Using this method in accordance with the Slovenian and European recommendations, we have treated five patients with resistant hypertension. Contrary to the results of the first two non-randomized uncontrolled studies – Simplicity HTN 1 and 2, the radiofrequent ablation of renal arteries was not effective in our patients. The third in a series of international multicentre studies – a randomized, controlled, single-blind study Simplicity HTN 3 showed, however, that renal denervation is *not* an effective method for the treatment of resistant hypertension. A detailed overview of enrolled patients suggests that certain patients may be eligible for intervention, but have not yet been identified.

Uvod

Arterijska hipertenzija je pogosta bolezen v razvitem svetu in je nedvomno pomemben dejavnik tveganja za zbolewnost in umrljivost zaradi srčno žilnih bolezni. Zadnja epidemiološka raziskava v Sloveniji je pokazala, da ima okrog 60 % odraslih Slovencev previsok krvni tlak. Zaradi metodologije dela je morda prevalenca nekoliko precenjena, vendar podatki drugih evropskih držav kažejo podobno prevalenco, zato ni razloga, da ne bi bilo tako tudi pri nas. Zdravljenje visokega krvnega tlaka kljub

številnim zdravilom, ki jih imamo na razpolago, še vedno ni zadovoljivo. V Sloveniji je le okrog 32 % zdravljenih bolnikov z arterijsko hipertenzijo zadovoljivo zdravljenih tako, da dosejajo ciljne vrednosti.^{1,2}

Eden od razlogov za relativno neuspešnost je nezadostna zavzetost in vztrajanje bolnikov pri zdravljenju. Manjši odstotek bolnikov pa ima kljub rednemu jemanju več različnih antihipertenzijskih zdravil (vsaj treh) in upoštevanju t.i. nefarmakoloških ukrepov še vedno previsok krvni tlak. Taki

vrsti bolezni pravimo odporna (rezistentna) hipertenzija.

Pomen vegetativnega živčnega sistema v uravnavanju krvnega tlaka je znan že daljši čas. V časih, ko še ni bilo na razpolago takega števila antihipertenzijskih zdravil kot danes, je pri bolnikih s hudo hipertenzijo neselektivna kirurška simpatektomija učinkovito znižala krvni tlak.^{3,4} Zaradi hudih neželenih stranskih pojavov in velike smrtnosti po posegu se metoda zdravljenja ni uveljavila. Vedenje o pomenu vegetativnega živčnega sistema v celoti, še posebno pa renalne inervacije z eferentnim in aferentnim nitjem, se je v zadnjih petdesetih letih precej povečalo. Aktivnost simpatika v ledvicah je pri bolnikih z esencialno arterijsko hipertenzijo povečana.⁵ Povečana aktivnost eferentnega nitja povzroči večje izločanje renina, povečana je reabsorpcija natrija v tubulih, pretok krvi skozi ledvice pa je zmanjšan.⁶

Povečana aktivnost aferentnega nitja iz ledvic pa vpliva na centralno simpatično aktivnost in prispeva k nevrogeno pogojeni arterijski hipertenziji.^{7,8,9}

V zadnjih letih so razvili endovaskularno selektivno radiofrekventno renalno denervacijo eferentnih in aferentnih simpatičnih vlaken, ki potekajo v adventiciji renalne arterije. Prvi poskusi pri človeku so pokazali, da se je aktivnost simpatikusa zmanjšala. Zmanjšalo se je izločanje renina. Prve klinične nerandomizirane raziskave, ki so prikazovale učinkovitost in varnosti metode v smislu znantnega znižanja krvnega tlaka brez pomembnih zapletov, so odprle pot za nadaljnje raziskovanje.¹⁰ V UKC Ljubljana smo v okviru terciarnega raziskovalnega projekta po predhodni odobritvi Komisije republike Slovenije za medicinsko etiko št. 26/01/12 in s soglasjem bolnikov začeli izvajati renalno denervacijo. Strogo smo upoštevali vključitvena merila v skladu s slovenskimi in evropskimi priporočili.^{11,12}

Metode in bolniki

Poseg je boleč, zato je potrebno bolnika primerno pripraviti pred in med posegom (analgezija ali anestezija). Pri naših bolnikih smo uporabili kratkotrajno splošno anestezijo ob sodelovanju anesteziologov.

Vstopno mesto za katetre je navadno skupna stegenska arterija, včasih pa je potreben alternativen pristop (radialna, kubitalna ali druga arterija). V ledvično arterijo uvedemo vodilni kateter ali žilno uvajalo. Denervacijo izvedemo s pomočjo katetra, ki je sestavljen iz gibljive konice, telesa katetra in ročke. Gibljiva konica je dolga 5 mm, vključuje radiofrekvenčno elektrodo ter jo je mogoče s pomočjo gumba na ročici prisloniti na arterijsko steno. Konico katetra najprej uvedemo v distalni del arterijskega debla, 5 mm od bifurkacije, ter konico prislonimo na arterijsko steno. Vključimo generator ter vsako mesto denerviramo 2 minuti. Denervacijo opravimo v obliki spirale. Razdalja med mesti mora biti vsaj 5 mm. Zadnja ablacija mora biti opravljena na zgornji in sprednji arterijski steni.

Dokazi o (ne)učinkovitosti

Poseg renalne denervacije smo napravili pri petih bolnikih z odporno hipertenzijo. Prejemali so štiri oz. pet antihipertenzijskih zdravil (vključno s tiazidom podobnim diuretikom in spironolaktonom). S preiskavami (vključno s CT angiografijo) smo ovrgli sekundarno hipertenzijo in ugotovili, da so anatomske razmere primerne za poseg. Poseg je bil pri vseh bolnikih opravljen v splošni anesteziji. V vsaki ledvični arteriji smo napravili 5 (oz. 6) ablacij po veljavnem protokolu. Pri dveh bolnikih smo med samim posegom kontinuirano neinvazivno merili hemodinamske parametre (Task Force Monitor) ter s tem želeli potrditi uspešnost ablacije.¹³

Takoj po posegu pri štirih bolnikih nismo beležili padca krvnega tlaka, pri enem bolniku pa je prišlo do padca krvnega tlaka celo do normalnih vrednosti in ob odpustu čez dva dni je bil krvni tlak še vedno normalen brez antihipertenzijske terapije. Že po nekaj tednih pa je ponovno pričel jemati že pred posegom predpisano antihipertenzijsko terapijo, saj se je krvni tlak spet zvišal. Vse bolnike smo kontrolirali po enem, treh in šestih mesecih po posegu. Vrednosti krvnega tlaka merjenja v ambulanti prikazuje Tabela 1. Poleg merjenja krvnega tlaka v ambulanti smo opravili tudi celodnevno spre-

mljanje krvnega tlaka doma; rezultati so podobni meritvam krvnega tlaka v ambulanti.

Krvni tlak po treh in šestih mesecih ni bil bistveno nižji kot pred posegom. Bolniki so zatrjevali, da redno jemljejo predpisana zdravila, le eden, ki smo mu predpisali 6 različnih zdravil, je poročal, da je zmanjšal število zdravil na štiri. Tudi po enem letu krvni tlak ni bil pri nobenem bolniku nižji od izhodiščnega pred posegom, ledvična funkcija je bila pri vseh normalna. Ena bolnica je ob visokem krvnem tlaku umrla zaradi krvavitve v možganih.

Naši rezultati niso v sozvočju z rezultati prve nerandomizirane raziskave Simplicity HTN-1,¹⁴ niti z rezultati randomizirane raziskave Simplicity HTN-2.¹⁵ V prvi, povsem odprti in nerandomizirani raziskavi, so 153 bolnikom z odporno hipertenzijo v 19 centrih v Avstraliji, Evropi in ZDA napravili renalno denervacijo s katetrom Simplicity firme Medtronic po enotnem protokolu. Merila za vključitev je bil zvišan sistolični krvni tlak v ambulanti (≥ 160 mmHg) kljub zdravljenju z vsaj tremi različnimi antihipertenzijskimi zdravili, vključno z diuretikom. Bolniki so bili obeh spolov, v povprečju stari 57 ± 11 let. Pri 92 % bolnikov se je krvni tlak po posegu znižal za ≥ 10 mmHg, znižanje po

enem mesecu je bilo 20/10 mmHg, po treh mesecih 24/11 mmHg, po 6 mesecih 25/11 mmHg, po enem letu 23/11, po letu in pol 26/14 mmHg in po dveh letih 32/14 mmHg. V povprečju se število različnih zdravil, ki so jih bolniki prejeli že pred posegom, ni spremenilo.

Renalna denervacija se je v raziskavi Simplicity HTN-1 izkazala za sorazmerno varno metodo, saj pri 97 % bolnikov ni bilo nobenih zapletov. Pri treh je prišlo do psevdoadnevrizem na vstopnem (vbojnim) mestu in pri enem do disekcije ledvične arterije. Izid vseh zapletov je bil ugoden. Pri enem bolniku so s CT angiografijo ugotovili 6 mesecev po posegu napredovanje obstoječe stenoze na ustju ene ledvične arterije, ki je bila v celoti razrešena z vstavitvijo žilne opornice. Funkcija ledvic je bila stabilna in po 2 letih ni bilo nobenega primera podvojitve serumskega kreatinina.

Multicentrična, prospektivna, randomizirana klinična raziskava Simplicity HTN-2¹⁵ pa je vključevala bolnike z odporno hipertenzijo in visokim krvnim tlakom v ambulanti. Njihov krvni tlak je bil najmanj 160 mmHg (ali 150 mmHg za bolnike s sladkorno bolezenijo tipa 2). Bolnike so naključno razporedili v skupino, v kateri so opr-

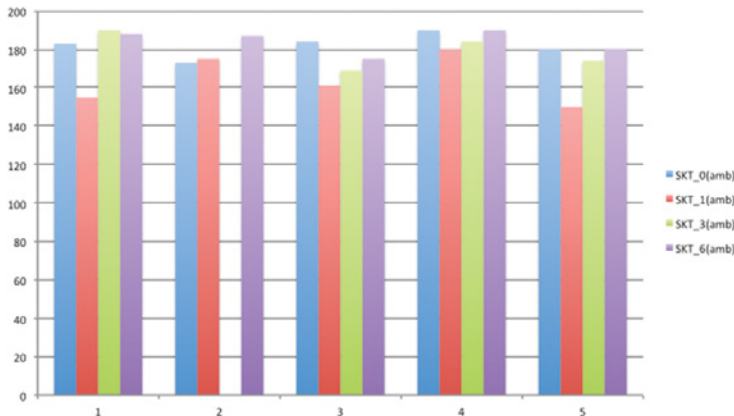
Tabela 1: Vrednosti krvnega tlaka v ambulanti.

Bolnik/ca	SKT_0(amb) mmHg	SKT_1(amb) mmHg	SKT_3(amb) mmHg	SKT_6(amb) mmHg
RL	183	155	190	188
PA	173	175		187
ŠD	184	161	169	175
MM	190	180	184	190
BT	180	150	174	180
Bolnik/ca	DKT_0(amb) mmHg	DKT_1(amb) mmHg	DKT_3(amb) mmHg	DKT_6(amb) mmHg
RL	90	85	95	89
PA	78	80		95
ŠD	112	106	106	110
MM	120	110	108	112
BT	116	100	110	108

(SKT_0, DKT_0: sistolični, diastolični krvni tlak pred posegom, SKT_1, DKT_1: en mesec po posegu, SKT_3, DKT_3: tri mesece po posegu, SKT_6, DKT_6: šest mesecev po posegu)

Slika 1

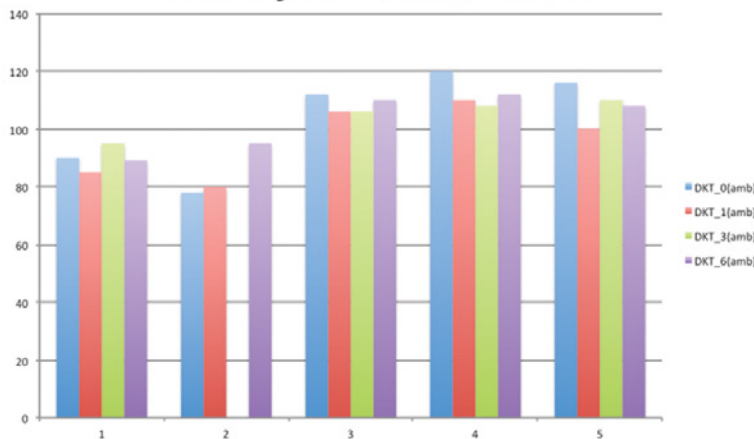
Sistolični krvni tlak pri 5 bolnikih, izmerjen v ambulanti.



SKT_0: pred posegom, SKT_1: en mesec po posegu, SKT_3: tri mesece po posegu, SKT_6: šest mesecev po posegu

Slika 2

Diastolični krvni tlak pri 5 bolnikih, izmerjen v ambulanti.



DKT_0: pred posegom, DKT_1: en mesec po posegu, DKT_3: tri mesece po posegu, DKT_6: šest mesecev po posegu

čili renalno denervacijo takoj, in v skupino, v kateri so renalno denervacijo opravili po 6 mesecih brez kakršnekoli spremembe v režimu zdravljenja z antihipertenzivskim zdravilom. Primarni cilj je bila sprememba sistoličnega krvnega tlaka po 6 mesecih. Obe skupini sta imeli podobne osnovne lastnosti in režim zdravljenja z antihipertenzivskimi zdravili. Ambulantni krvni tlak se je v skupini s takojšnjo denervacijo zmanjšal za 32/12 mmHg (začetni krvni tlak je

bil 178 /96 mm Hg, $p < 0,0001$). Po 6 mesecih je bila med skupinama razlika značilna (33/11 mmHg, $p < 0,0001$). Po 6 mesecih je bilo znižanje krvnega tlaka večje v skupini takojšnje denervacije (-11/-7 mmHg) v primerjavi s kontrolno skupino (-3/-1 mmHg).

Tudi ta raziskava je pokazala, da je poseg varen. Le pri enem bolniku je prišlo do psevdoanevrizme femoralne arterije, pri enem pa je bilo potrebno zaradi znižanja krvnega tlaka zmanjšati antihipertenzivska zdravila. Sedem (13 %) od 52 bolnikov je imelo kratkotrajno, prehodno bradikardijo, ki ni zahtevala ukrepanja. Ledvična funkcija, ocenjena s koncentracijo kreatinina v serumu, ocenjeno glomerulno filtracijo in koncentracijo cistatina C v serumu, je bila po 6 mesecih normalna.

Obe raziskavi nista odgovorili na dilemo, v kolikšni meri je znižanje krvnega tlaka moč pripisati renalni denervaciji, koliko pa večji zavzetosti za zdravljenje zaradi pogostih in podrobnejših kontrolnih pregledov po posegu. Postavlja se tudi vprašanje t.i. Hawthornovega učinka, torej vpliva na rezultat raziskave zaradi raziskave same.¹⁶ V Univerzitetni bolnišnici Oslo sta bili zato v zadnjih treh letih izvedeni dve zanimivi raziskavi, s katerima so želeli natančneje opredeliti uspešnost zdravljenja odporne hipertenzije z renalno denervacijo. V prvi raziskavi so preiskovali učinek renalne denervacije na znižanje krvnega tlaka pri skrbno izbrani skupini bolnikov z dokazano odporno arterijsko hipertenzijo. Bolnike so napotili v bolnišnico specialisti s postavljenno diagnozo odporne arterijske hipertenzije po veljavnih merilih (KT v ambulanti višji od 140/90 mmHg kljub zdravljenju z vsaj tremi antihipertenzivskimi zdravili (vključno z diuretiki) v največjih odmerkih. Na osnovi rezultatov celodnevnega spremljanja krvnega tlaka ob jemanju zdravil pod nadzorom zdravnikov so le pri 6 od 18 bolnikov potrdili odporno hipertenzijo. Pri teh je bila napravljena renalna denervacija. Antihipertenzivski učinek so ponovno vrednotili s celodnevno spremljanjem krvnega tlaka ob jemanju antihipertenzivskih zdravil pod budnim nadzorom. Znotraj šestih mesecev po opravljenem posegu ni bilo statistično pomembnih sprememb v krvnem tlaku tako

pri meritvah v ambulanti kot pri celodnev-
nem merjenju krvnega tlaka.¹⁷

Isti avtorji so v drugi, randomizirani raziskavi¹⁸ primerjali učinek renalne denervacije pri prvi skupini bolnikov z odporno hipertenzijo z učinkom modifikacije antihipertenzijske terapije pri drugi skupini bolnikov z odporno hipertenzijo. Bolniki so jemali zdravila pod nadzorom zdravnikov. Krvni tlak je bil merjen v ambulanti ter s celodnevno spremljanjem krvnega tlaka. Po skrbnem ocenjevanju uspešnosti zdravljenja z zdravili pod nadzorom se je izkazalo, da je le pri 20 bolnikih od 65, ki so bili napoteni z diagnozo odporna hipertenzija, resnično prisotna prava, terapevtsko odporna hipertenzija. Po randomizaciji je bilo 10 bolnikov zdravljenih s skrbno modifikacijo zdravil, 9 bolnikom pa je bila napravljena renalna denervacija ob nespremenjenem zdravljenju z zdravili (en bolnik je bil po randomizaciji izključen, saj je bila ugotovljena Connova bolezen). Prilagajanje zdravljenja z zdravili v prvi skupini bolnikov je bilo podprto z oceno hemodinamike ob uporabi impedančne kardiografije. Bolnikom iz druge skupine pa so napravili renalno denervacijo.

Prilagojeno zdravljenje z zdravili se je izkazalo za učinkovitejše od renalne denervacije pri bolnikih s pravo odporno hipertenzijo. V skupini s prilagojenim zdravljenjem so ob kontroli čez 6 mesecev beležili pomembno znižanje ambulantnega KT ($P < 0,0005$ za SKT in $P = 0,02$ za DKT). V skupini bolnikov, zdravljeni z renalno denervacijo, je sicer prišlo do znižanja KT, vendar to ni doseglo praga statistične pomembnosti ($P = 0,42$ za SKT in $P = 0,48$ za DKT). Spremembe povprečja celodnevnih meritev so bile v skladu s spremembami ambulantnih meritev KT. Sprememba v srčni frekvenci med skupinama ni dosegla statistične pomembnosti. Renalna denervacija se je ponovno izkazala kot neučinkovita metoda. Dokazano pa je bilo, da je mogoče pri bolnikih z odporno AH z individualno prilagojenim izborom antihipertenzivov doseči hitrejšo in večje znižanje vrednosti KT.¹⁸

Zanimiv je tudi precej visok odstotek bolnikov, ki po skrbnem izboru niso ustrezali merilom za pravo odporno AH. A. Persu in ostali,¹⁹ ki so v imenu ENCOREd (the

European Network Coordinating research on REnal Denervation) zbrali podatke 11 strokovnih centrov o bolnikih, napoteni na renalno denervacijo, so prav tako ugotavljali, da le pri približno 40 % bolnikov dejansko ustreza do takrat veljavnim merilom za izvedbo posega. Med glavnimi razlogi za neustreznost so bili normalizacija KT po ustrezni prilagoditvi terapije (46,9 %), neustrezna anatomija renanih arterij (17,0 %) ter prej neodkrita sekundarna hipertenzija (11,1 %).

Zaradi majhnega števila bolnikov z odporno hipertenzijo, pri katerih so v opisanih raziskavah opravili renalno denervacijo, in kratkotrajnega spremljanja le-teh veliko vprašanj ostaja nerazrešenih.

- 24-urno spremljanje krvnega tlaka je bilo opravljeno le na majhnem številu izbranih priskovancev, stopnja znižanja krvnega tlaka pa manjša kot pri meritvah krvnega tlaka v ambulanti ali doma. Tako zaenkrat še ne vemo, kakšen je dejanski učinek renalne denervacije na višino krvnega tlaka v vsakdanjih pogojih.
- Preiskovance, ki so bili vključeni v raziskavo Symplicity HTN-1, so spremljali 2 leti. V tem času niso opazili upadanja antihipertenzijskega učinka. Kako dolgotrajen je učinek denervacije še ni znano, saj lahko učinek zaradi regeneracije živcev povsem ali deloma izzveni. Prav tako ni dolgoročnih podatkov o vplivu denervacije na ledvične arterije same in na ledvično funkcijo.
- Poseg so običajno opravili na obeh ledvičnih arterijah, podatkov o učinkih enostranske denervacije ni.
- Do sedaj posega (praviloma) niso opravili pri osebah s podvojenimi ali akcesornimi ledvičnimi arterijami.
- Testa, s katerim bi identificirali bolnike z odporno hipertenzijo, pri katerih se bo po posegu krvni tlak znižal, še ni. Prav tako še ni klinično uporabnega testa, s katerim bi med posegom lahko ocenili uspešnost ablacije.

Zato je bila načrtovana in opravljena raziskava Symplicity HTN-3 (20), ki je prospektivna, enojno slepa, randomizirana in kontrolirana raziskava. V raziskavo je bilo vključenih 535 bolnikov, ki so jih randomi-

zirali bodisi v skupino, pri kateri so opravili renalno denervacijo ali v skupino, v kateri so opravili "lažno" denervacijo – postopek je bil pri vseh bolnikih podoben, le v skupini z "lažno" denervacijo po uvedbi katertra v renalno arterijo, denervacije niso opravili. Bolniki tega niso vedeli. Znižanje krvnega tlaka po posegu je bilo v obeh skupinah bolnikov podobno, statistično povsem neznačilno. V skupini z renalno denervacijo so po šestih mesecih izmerili za $14,13 \pm 23,93$ mmHg nižji sistolični krvni tlak kot pred posegom, če je bil izmerjen v ambulantni, v skupini z "lažno" denervacijo pa za $11,74 \pm 25,94$ mmHg. Neznačilna je bila tudi razlika v celodnevem povprečju sistoličnega krvnega tlaka; razlika med skupinama je bila le 1,96 mmHg.

Raziskava Simplicity HTN-3 je ponovno potrdila, da je poseg varen. Zapleti posega so bili redki, najpogosteje so povezani z zapleti na vbodnem mestu. Nekateri bolniki so opisovali bolečino ledveno, ki je po nekaj dneh spontano izginila. Ledvična funkcija se pri bolnikih ni poslabšala.

Zaključek

Prva Evropska priporočila za renalno denervacijo so pripravili eksperti Evropskega združenja za arterijsko hipertenzijo v letu 2012.¹¹ Povzeli smo jih na rednem letnem strokovnem sestanku Sekcije za arterijsko hipertenzijo v letu 2012.¹² Renalno denervacijo smo v Ljubljani skladno s slovenskimi in evropskimi priporočili napravili petim bolnikom z odporno hipertenzijo. Poseg pri naših bolnikih ni bil učinkovit in ni v sozvočju z rezultati prvih dveh nerandomiziranih oz. nekontroliranih raziskav–Simplicity HTN 1 in 2. Kasnejše randomizirane raziskave

(predvsem Simplicity HTN 3) dokazujejo, da ablacija ledvičnih arterij ni učinkovita pri zdravljeju odporne arterijske hipertenzije. Sporadični primeri znižanja krvnega tlaka po renalni denervaciji nakazujejo, da je morda učinkovita pri nekaterih bolnikih (morda črncih), vendar zaenkrat ni dokazano, katera skupina bolnikov z odporno hipertenzijo je to. Renalna denervacija ima lahko pozitivne učinke pri drugih stanjih in boleznih, pri katerih je prisotna povečana aktivnost simpatičnega živčnega sistema (npr. pri srčnem popuščanju, sladkorni bolezni in kronični ledvični bolezni). Dosedanje izkušnje kažejo, da je poseg sicer varen. Jasnejšo sliko bodo dala večletna opazovanja bolnikov predvsem v smislu ugotavljanja posledične stenoze renalne arterije in ledvične funkcije. Nekateri opisani primeri kažejo na možnost stenoze ledvičnih arterij po opravljeni renalni denervaciji.²¹

Na osnovi rezultatov zadnjih raziskav ja Evropsko združenje za hipertenzijo posredovalo²² stališče, da zaradi negativnih rezultatov raziskave Simplicity HTN-3 ne smemo renalne denervacije pospraviti na smetišče zgodovine, ampak naj bodo vzpodbuda za nadaljne raziskovalno delo na področju zdravljenja odporne arterijske hipertenzije. Rezultati nas usmerjajo v iskanje značilnosti skupine bolnikov z odporno hipertenzijo, pri katerih je poseg uspešen. Po drugi strani pa je potrebno ugotoviti, ali se s posegom zmanjša tveganje za srčno-žilno zboleznost in umrljivost.

Dokler rezultati raziskav, ki so v teku, ne bodo znani, renalna denervacija ni na mestu za zdravljenje bolnikov z odporno arterijsko hipertenzijo.

Literatura

1. Accetto R, Salobir B. Epidemiološka raziskava hipertenzije v Sloveniji – delno poročilo. XVIII. Strokovni sestank Sekcije za hipertenzijo. Zbornik. 2009; 9–17
2. Accetto R, Salobir B. Epidemiologija arterijske hipertenzije – regionalne razlike. XIX. Strokovni sestank sekcije za hipertenzijo. Zbornik. 2010; 7–16
3. Hoobler SW, Manning JT, Paine WG in sod. The effects of splanchnicectomy on the blood pressure in hypertension; a controlled study. *Circulation* 1951; 4: 173–83
4. Smithwick RH, Thompson JE. Splanchnicectomy for essential hypertension; results in 1,266 cases. *J Am Med Assoc* 1953; 152: 1501–04
5. Esler M, Jennings G, Korner P, in sod. Assessment of human sympathetic nervous system activity from measurements of norepinephrine turnover. *Hypertension* 1988; 11: 3–20
6. DiBona GE, Kopp UC. Neural control of renal function. *Physiol Rev* 1997; 77: 75–97
7. Kopp UC, Cicha MZ, Smith LA in sod. Renal sympathetic nerve activity modulates afferent renal nerve activity by PGE₂-dependent activation of

- alpha1- and alpha2-adrenoceptors on renal sensory nerve fibers. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 2007; 293: R1561–72
8. Hausberg M, Kosch M, Harmelink P, in sod. Sympathetic nerve activity in end-stage renal disease. *Circulation* 2002; 106: 1974–79
 9. Stella A, Zanchetti A. Functional role of renal afferents. *Physiol Rev* 1991; 71: 659–82
 10. Krum H, Schlaich M, Whitbourn R, in sod. Catheter-based renal sympathetic denervation for resistant hypertension: a multicentre safety and proof-of-principle cohort study. *Lancet* 2009; 373: 1275–81
 11. Schmieder RE, Redon J, Grassi G, Kjeldsen SE, Mancia G, Narkiewicz K, in sod. ESH Position Paper: Renal denervation – an interventional therapy of resistant hypertension. *J Hypertens* 2012; 30: 837–41.
 12. Salobir B, Accetto R, Kuhelj D. Evropska in slovenska priporočila za zdravljenje hipertenzije z renalno denervacijo. Zbornik / XXI. strokovni sestanek Sekcije za hipertenzijo, Ljubljana, 22.-23. november 2012 ; [urednik zbornika Primož Dolenc]. – Ljubljana : Slovensko zdravniško društvo, Sekcija za hipertenzijo, 2012, 19–24
 13. Accetto R, Salobir B, Kuhelj D. Successful denervation – haemodynamic changes during ablation: a case report. 23rd European Meeting on Hypertension & Cardiovascular Protection. Abstract book. Milan, June 14–17, 2013)
 14. Symplicity HTN-1 Investigators. Symplicity HTN-1. Catheter-Based Renal Sympathetic Denervation for Resistant Hypertension: Durability of Blood Pressure Reduction Out to 24 Months. *Hypertension*. 2011; 57: 911–917
 15. Symplicity HTN-2 Investigators. Symplicity HTN-2. Renal sympathetic denervation in patients with treatment-resistant hypertension (The Symplicity HTN-2 Trial): a randomised controlled trial. *Lancet* 2010; 376: 1903–09
 16. Franke RH, Kaul JD. The Hawthorne experiment: First statistical interpretation. *American Sociological Review*. 1978; 43: 623–643)
 17. Fadl Elmula FE, Hoffmann P, Fossum E, in sod. Renal Sympathetic Denervation in Patients With Treatment-Resistant Hypertension After Witnessed Intake of Medication Before Qualifying Ambulatory Blood Pressure. *Hypertension*. 2013; 62: 526–532
 18. Fadl Elmula FE, Hoffmann P, Larstorp AC, in sod. Adjusted Drug Treatment Is Superior to Renal Sympathetic Denervation in Patients With True Treatment-Resistant Hypertension. *Hypertension*. 2014; 63: 991–999
 19. Persu A, Jin Yu, Baelen M, in sod. Eligibility for Renal Denervation Experience at 11 European Expert Centers. *Hypertension*. 2014; 63: 1319–1325
 20. Bhatt DL, Kandzari DE, O’Neill WW, in sod. A Controlled Trial of Renal Denervation for Resistant Hypertension. *N Engl J Med* 2014; 370: 1393–401
 21. Aguila FJ, Mediavilla JD, Navarro EM in sod. Bilateral renal artery stenosis after renal denervation. *Hypertension* 2014; 63:e126-e127
 22. ESH Statement on Simplicity HTN-3 results. Hypertension specialist news. <http://www.eshonline.org>)