

# ROLE PŘIDÁNÍ SPIRONOLAKTONU A RENÁLNÍ DENERVACE U „TRUE-RESISTANT“ HYPERTENZE. ROČNÍ VÝSLEDKY RANDOMIZOVANÉ STUDIE *PRAGUE-15.*

J. Rosa<sup>1,2</sup>, P. Widimský<sup>2</sup>, P. Waldauf<sup>3</sup>, L. Lambert<sup>4</sup>, T. Zelinka<sup>1</sup>, M. Táborský<sup>5</sup>,  
M. Branny<sup>6</sup>, P. Toušek<sup>2</sup>, O. Petrák<sup>1</sup>, K. Čurila<sup>2</sup>, F. Bednář<sup>2</sup>, R. Holaj<sup>1</sup>, B.  
Štrauch<sup>1</sup>, J. Václavík<sup>5</sup>, I. Nykl<sup>6</sup>, Z. Krátká<sup>1</sup>, E. Kociánová<sup>5</sup>, O. Jiravský<sup>6</sup>, G.  
Rappová<sup>6</sup>, T. Indra<sup>1</sup>, Jiří Widimský Jr<sup>1</sup>.



<sup>1</sup> Centrum pro hypertenzi 3. interní kliniky, Všeobecná fakultní nemocnice, 1.lékařská fakulta Univerzity Karlovy v Praze

<sup>2</sup> 3. interní klinika, Fakultní nemocnice Královské Vinohrady, 3.lékařská fakulta Univerzity Karlovy v Praze

<sup>3</sup> Klinika anesteziologie a resuscitace, Fakultní nemocnice Královské Vinohrady, 3.lékařská fakulta Univerzity Karlovy v Praze

<sup>4</sup> Radiodiagnostická klinika Všeobecná fakultní nemocnice, 1.lékařská fakulta Univerzity Karlovy v Praze

<sup>5</sup> Kardiocentrum Podlesí Třinec

<sup>6</sup> Kardiocentrum Lékařské fakulty a Fakultní nemocnice Olomouc

# Design studie

- Otevřená, prospektivní, randomizovaná, multicentrická studie
- S cílem hodnotit efekt renální denervace (RDN, katétry Symplicity) proti intenzifikované antihypertenzní léčbě včetně spironolaktonu na 24h monitorování krevního tlaku u „*true resistant*“ hypertenze

# Zařazovací kritéria

- Klinický TK  $\geq 140$  mmHg systoly
- 24h AMTK  $> 130$  mmHg systoly
- Minimálně 3 antihypertenzíva včetně diuretika v optimálních dávkách
- **Vyloučena sekundární hypertenze**
- **Potvrzení compliance k léčbě** – kvantitativní měření hladin antihypertenziv v krvi
- Vhodná anatomie renálních tepen – CT / MRI
- Věk  $> 18$  let
- Podepsaný informovaný souhlas

Randomizace

**Screening**  
*Klinický TK, 24h AMTK, vyloučení sekundární etiologie a potvrzení compliance, vyšetření renálních tepen*

**RDN +**  
úvodní medikamentosní léčba

Úvodní medikamentosní léčba  
**+ spironolakton 25mg denně**

1.měsíc  
*Klinické a laboratorní vyšetření*

3.měsíc  
*Klinické a laboratorní vyšetření*

**6.měsíc**  
**+ 24h AMTK (primární endpoint)**

**12.měsíc**  
**+ 24h AMTK, CT / MR angio, echo**

13. a 15.měsíc  
*Klinické a laboratorní vyšetření*

18.měsíc  
**+24h AMTK**

24.měsíc  
**+ 24h AMTK, CT / MR angio, echo**

36.měsíc  
**+ 24h AMTK**

**Spironolakton**  
25mg denně při nedosažení cílového TK

**RDN**  
při nedosažení cílového TK

**Konec studie**

# Výsledky

- Ukončeno po oznámení výsledků Symplicity HTN-3, zařazeno celkem 106 pacientů
- 101 pacientů – k dispozici 12 měsíční follow-up
- Analýza „*intention-to-treat*“ – všichni randomizováni
- Analýza „*per-protocol*“ – podskupina kompletně denervovaných pacientů a těch pacientů, kde byl spironolakton skutečně přidán

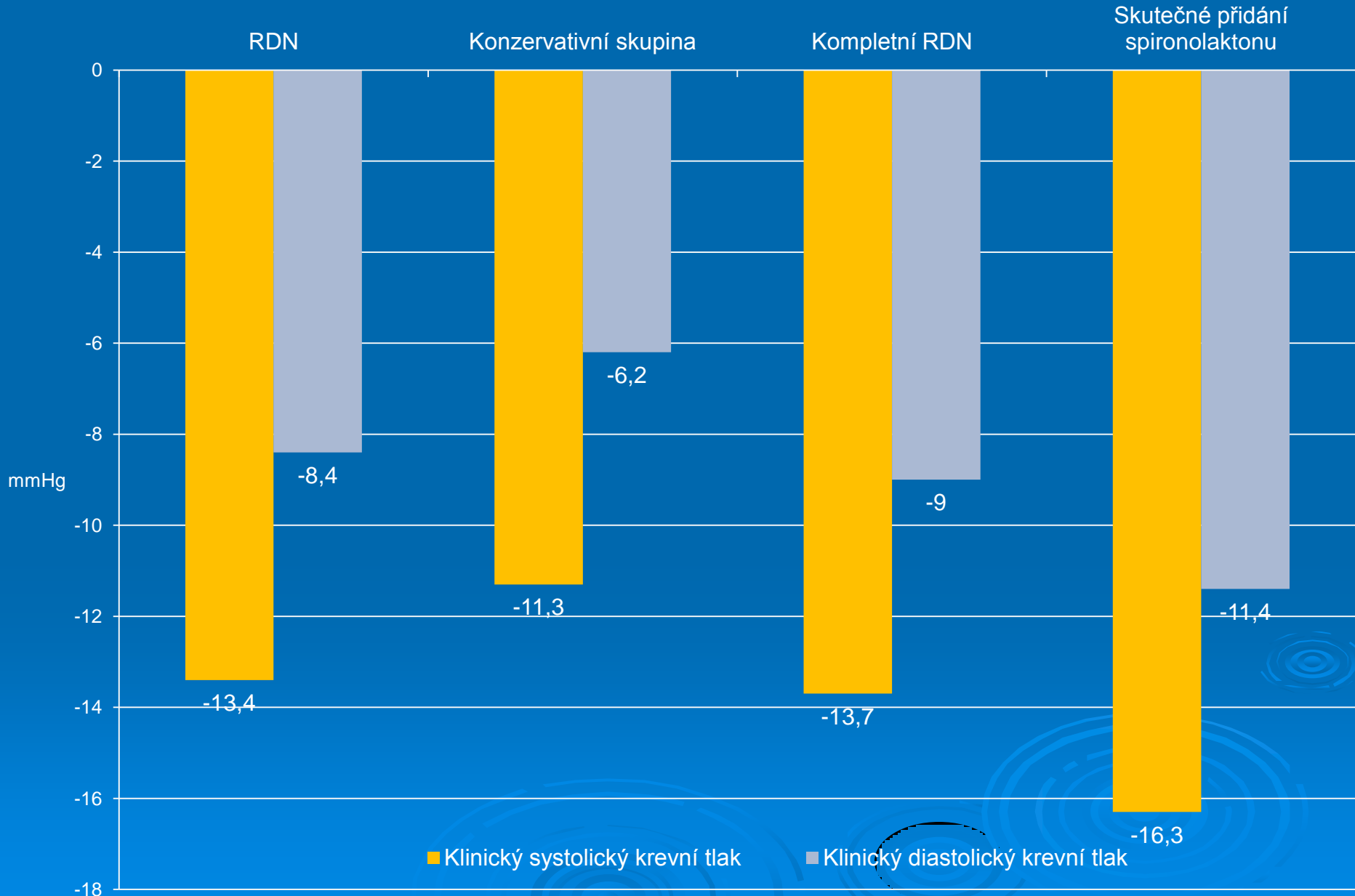
# Klinická charakteristika

	RDN	PHAR	p
Počet subjektů	52	54	-
Věk [roky]	56±12	59±9	0.20
Mužské pohlaví n (%)	40 (77%)	34 (63%)	0.14
Body mass index [kg.m <sup>-2</sup> ]	31.2±4.3	33.4±4.7	<b>0.01</b>
Na [mmol/l]	141±3	141±3	0.76
K [mmol/l]	4.1±0.4	4.2±0.4	0.25
Kreatinín [μmol/l]	87 (78-97)	84 (72-94)	0.96
Clearance kreatininu [ml/s/1.73m <sup>2</sup> ]	1.5 (1.3-1.9)	1.6 (1.2-2.1)	0.98
Celkový cholesterol [mmol/l]	4.4±1.0	4.7±1.0	0.12
Glykémie [mmol/l]	5.9 (5.1-7.2)	6.1 (5.1-7.8)	0.79

# Klinická charakteristika II.

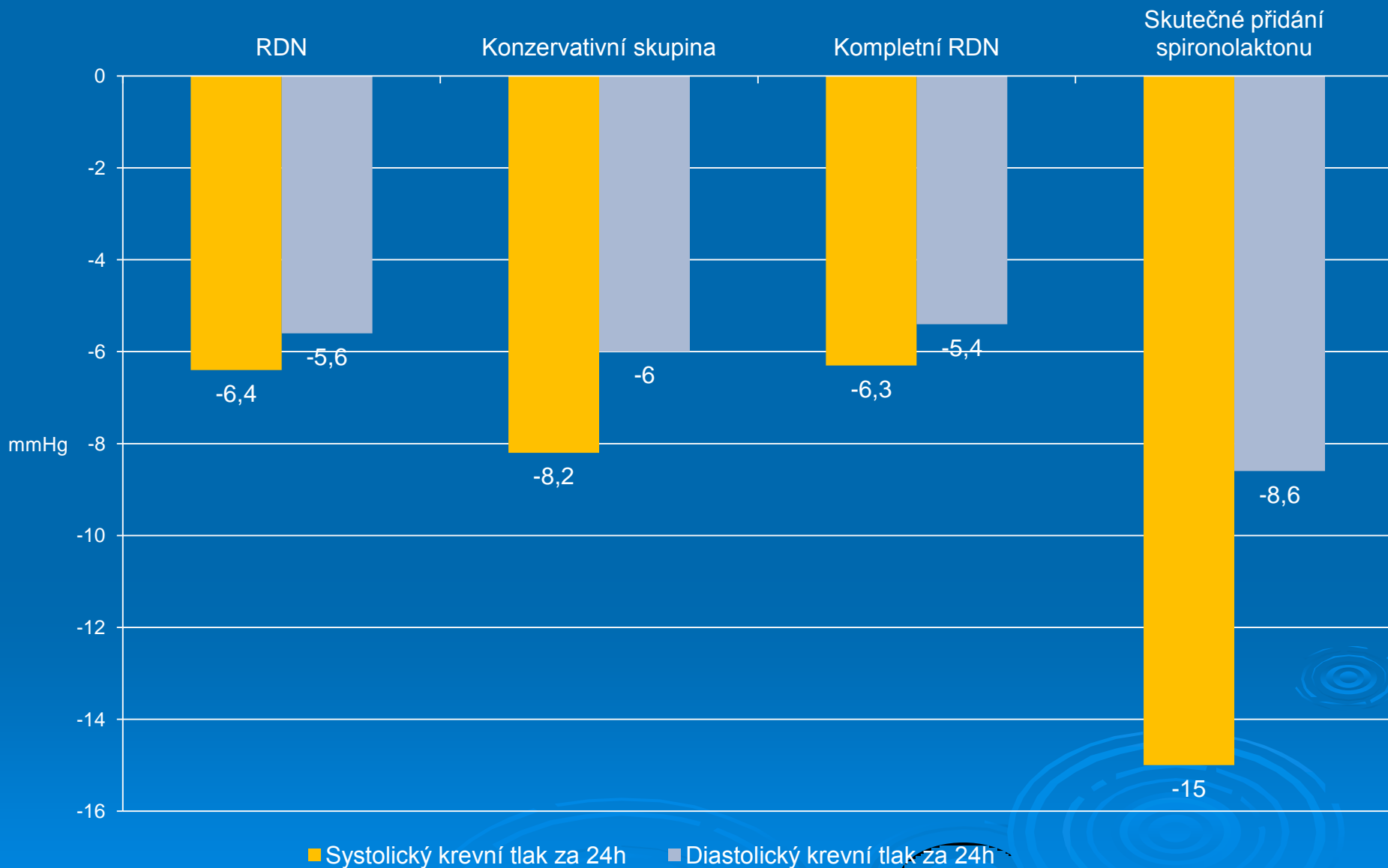
	RDN	PHAR	p
Klinický systolický TK [mmHg]	159±19	155±17	0.26
Klinický diastolický TK [mmHg]	92±14	89±14	0.21
Tepová frekvence [bpm]	71±14	72±11	0.78
24h systolický TK [mmHg]	149±12	147±13	0.54
24h diastolický TK [mmHg]	86±10	84±10	0.20
24h tepová frekvence [bpm]	69±10	70±10	0.72
Počet užívaných léků	5.1±1.2	5.4±1.2	0.40

# Pokles klinického krevního tlaku





# Pokles krevního tlaku při 24h monitorování



# Rozdíly po roce

## intention-to-treat

	Změna u RDN		Změna u PHAR		Rozdíl změny RDN proti PHAR	
	průměr (95% CI)	P	průměr (95% CI)	P	průměr (95% CI)	P
Počet subjektů	51		50			
Body mass index [kg.m <sup>-2</sup> ]	-0.3 (-0.8, 0.1)	0.11	-0.1 (-0.7,0.5)	0.76	-0.3 (-1, 0.5)	0.48
Na [mmol/l]	-0.1 (-1.1, 0.8)	0.80	-0.5 (-1.4, 0.3)	0.23	0.4 (-0.9, 1.7)	0.53
K [mmol/l]	0.08 (-0.1, 0.3)	0.36	0.04 (-0.1, 0.2)	0.54	0.04 (-0.2, 0.3)	0.74
Kreatinín [μmol/l]	-1.6 (-4.6, 1.3)	0.26	6.1 (-0.8, 13)	0.08	-7.8 (-15, -0.4)	<b>0.04</b>
Clearance kreatininu [ml/s/1.73m <sup>2</sup> ]	0.04 (-0.2, 0.3)	0.76	-0.08 (-0.3, 0.2)	0.56	0.12 (-0.3, 0.5)	0.53
Celkový cholesterol [mmol/l]	-0.2 (-0.5, 0.1)	0.16	-0.1 (-0.3, 0.2)	0.57	-0.1 (-0.5, 0.2)	0.48
Glykémie [mmol/l]	-0.3 (-0.9, 0.2)	0.23	-0.1 (-0.7, 0.5)	0.75	-0.2 (-1, 0.6)	0.56

# Rozdíly po roce II.

## intention-to-treat

	Změna u RDN		Změna u PHAR		Rozdíl změny RDN proti PHAR	
	průměr (95% CI)	P	průměr (95% CI)	P	průměr (95% CI)	P
Počet subjektů	51		50			
Klinický systolický TK [mmHg]	-13.4 (-18.9, -7.9)	<b>&lt;0.001</b>	-11.3 (-17.1, -5.5)	<b>&lt;0.001</b>	-2.1 (-9.9, 5.8)	0.61
Klinický diastolický TK [mmHg]	-8.4 (-11.9, -4.9)	<b>&lt;0.001</b>	-6.2 (-10.5, -1.9)	<b>0.006</b>	-2.2 (-7.7, 3.2)	0.42
Tepová frekvence [bpm]	-3 (-6.1, 0.1)	0.06	-2.5 (-5.4, 0.5)	0.09	-0.6 (-4.8, 3.7)	0.79
24h systolický TK [mmHg]	-6.4 (-10.1, -2.7)	<b>0.001</b>	-8.2 (-13.2, -3.3)	<b>0.002</b>	1.9 (-4.2, 8.0)	0.54
24h diastolický TK [mmHg]	-5.6 (-7.8, -3.3)	<b>&lt;0.001</b>	-6.0 (-8.8, -3.2)	<b>&lt;0.001</b>	0.4 (-3.1, 4.0)	0.81
24h tepová frekvence [bpm]	-1.1 (-3.4, 1.3)	0.36	-1.6 (-3.6, 0.4)	0.12	0.5 (-2.6, 3.6)	0.74
Počet užívaných léků	0.1 (-0.06, 0.3)	0.20	0.2 (-0.2, 0.6)	0.33	-0.1 (-0.5, 0.3)	0.69

# Rozdíly po roce

## per-protocol

	Změna u RDN		Změna u PHAR		Rozdíl změny RDN proti PHAR	
	průměr (95% CI)	P	průměr (95% CI)	P	průměr (95% CI)	P
Počet subjektů	44		19		-	
Body mass index [kg.m <sup>-2</sup> ]	-0.3 (-0.8, 0.2)	0.19	0.2 (-0.5, 0.9)	0.62	-0.5 (-1.3, 0.4)	0.3
Na [mmol/l]	-0.1 (-1.1, 1)	0.93	-1.5 (-2.8, -0.3)	<b>0.02</b>	1.5 (-0.3, 3.3)	0.10
K [mmol/l]	0.1 (-0.1, 0.3)	0.24	0.2 (0.0002, 0.5)	<b>0.049</b>	-0.1 (-0.4, 0.2)	0.43
Kreatinín [μmol/l]	-2.6 (-5.5, 0.2)	0.07	5.8 (0.2, 11.4)	<b>0.04</b>	-8.4 (-14, -2.9)	<b>0.004</b>
Klírens kreatininu [ml/s/1.73m <sup>2</sup> ]	0.06 (-0.3, 0.4)	0.7	-0.003 (-0.3, 0.3)	0.99	0.06 (-0.4, 0.6)	0.80
Celkový cholesterol [mmol/l]	-0.2 (-0.5, 0.1)	0.21	-0.2 (-0.5, 0.2)	0.27	0.004 (-0.5, 0.5)	0.99
Glykémie [mmol/l]	-0.5 (-1, 0.1)	0.12	0.3 (-0.6, 1.2)	0.53	-0.7 (-1.8, 0.3)	0.16

# Rozdíly po roce II.

## per-protocol

	Změna u RDN		Změna u PHAR		Rozdíl změny RDN proti PHAR	
	průměr (95% CI)	P	průměr (95% CI)	P	průměr (95% CI)	P
Počet subjektů	44		19		-	
Klinický systolický TK [mmHg]	-13.7 (-19.3, -8)	<b>&lt;0.001</b>	-16.3 (-28.5, -4.2)	<b>0.01</b>	2.7 (-8.7, 14)	0.64
Klinický diastolický TK [mmHg]	-9 (-12.7, -5.4)	<b>&lt;0.001</b>	-11.4 (-19.7, -3.1)	<b>0.009</b>	2.4 (-5.2, 9.9)	0.53
Tepová frekvence [bpm]	-3.6 (-7.1, 0.02)	<b>0.048</b>	-3.4 (-8.8, 2.1)	0.20	-0.2 (-6.6, 6.2)	0.9
<b>24h systolický TK [mmHg]</b>	<b>-6.3 (-10.4, -2.1)</b>	<b>0.004</b>	<b>-15 (-24, -6)</b>	<b>0.003</b>	<b>8.7 (0.4, 17.1)</b>	<b>0.04</b>
24h diastolický TK [mmHg]	-5.4 (-7.9, -2.9)	<b>&lt;0.001</b>	-8.6 (-14.3, -2.8)	<b>0.006</b>	3.1 (-2.1, 8.3)	0.24
24h tepová frekvence [bpm]	-0.4 (-2.8, 1.9)	0.71	-1.8 (-5.4, 1.8)	0.30	1.4 (-2.9, 5.6)	0.52
Počet užívaných léků	0.2 (-0.01, 0.4)	0.05	0.7 (-0.2, 1.2)	<b>0.01</b>	-0.5 (-0.9, -0.07)	<b>0.02</b>

# Nežádoucí účinky / události.

## Větev s renální denervací

- spazmy po aplikaci radiofrekvenční energie, 4 pacienti (8%)
- disekce renální tepny, 1 pacient (2%)
- post-punkční pseudoanerysma, 2 pacienti (4%)
- arterio-venosní fistula, 1 pacient (2%)
- laryngospasmus po analgosedaci, 1 pacient (2%)
- asymptomatická bradykardie po výkonu, 2 pacienti (4%)
- flebitída v důsledku periferní kanyly, 1 pacient (2%)

## Farmakologická větev

- hyperkalémie, 6 pacientů (12%)
- zhoršení renálních funkcí, 1 pacient (2%)
- anti-androgenní efekt spironolaktonu, 7 pacientů (14%)
- odmítnutí pokračování léčby pro symptomatický pokles krevního tlaku, 5 pacientů (10%)
- odmítnutí zahájení léčby spironolaktonem, 2 pacienti (4%)

# Závěr

- RDN je bezpečná, bez významných změn renálních tepen
- RDN není u „true resistant“ hypertenze superiorní k intenzifikované léčbě
- RDN nepatří k běžným metodám léčby obtížně kontrolované hypertenze
- Skutečné přidání spironolaktonu v snižování TK efektnější
- Častější využívání eplerenonu?



## Resistant Hypertension

### Role of Adding Spironolactone and Renal Denervation in True Resistant Hypertension

#### One-Year Outcomes of Randomized PRAGUE-15 Study

Ján Rosa, Petr Widimský, Petr Waldauf, Lukáš Lambert, Tomáš Zelinka, Miloš Táborský,  
Marian Branny, Petr Toušek, Ondřej Petrák, Karol Čurila, František Bednář, Robert Holaj,  
Branislav Štrauch, Jan Václavík, Igor Nykl, Zuzana Krátká, Eva Kociánová, Otakar Jiravský,  
Gabriela Rappová, Tomáš Indra, Jiří Widimský Jr

**See Editorial Commentary, pp 278–280**

**Abstract**—This randomized, multicenter study compared the relative efficacy of renal denervation (RDN) versus pharmacotherapy alone in patients with true resistant hypertension and assessed the effect of spironolactone addition. We present here the 12-month data. A total of 106 patients with true resistant hypertension were enrolled in this study: 52 patients were randomized to RDN and 54 patients to the spironolactone addition, with baseline systolic blood pressure of  $159\pm 17$  and  $155\pm 17$  mmHg and average number of drugs 5.1 and 5.4, respectively. Twelve-month results are available in 101 patients. The intention-to-treat analysis found a comparable mean 24-hour systolic blood pressure decline of 6.4 mmHg,  $P=0.001$  in RDN versus 8.2 mmHg,  $P=0.002$  in the pharmacotherapy group. Per-protocol analysis revealed a significant difference of 24-hour systolic blood pressure decline between complete RDN (6.3 mmHg,  $P=0.004$ ) and the subgroup where spironolactone was added, and this continued within the 12 months (15 mmHg,  $P=0.003$ ). Renal artery computed tomography angiograms before and after 1 year post-RDN did not reveal any relevant changes. This study shows that over a period of 12 months, RDN is safe, with no serious side effects and no major changes in the renal arteries. RDN in the settings of true resistant hypertension with confirmed compliance is not superior to intensified pharmacological treatment. Spironolactone addition (if tolerated) seems to be more effective in blood pressure reduction. (*Hypertension*. 2016;67:397-403. DOI: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.115.06526.) • **Online Data Supplement**

**Key Words:** ambulatory blood pressure monitoring ■ blood pressure ■ renal denervation ■ resistant hypertension  
■ spironolactone

**Hypertension**

JOURNAL OF THE AMERICAN HEART ASSOCIATION



**Děkuji za pozornost**