

OPONENTSKÝ POSUDEK HABILITAČNÍ PRÁCE

Jméno autora: MUDr. Ján Rosa, Ph.D.

Pracoviště: III. interní klinika 1. Lékařské fakulty Univerzity Karlovy
a Všeobecné fakultní nemocnice

Název habilitační práce: **Rezistentní hypertenze a renální denervace**

Habilitační práce Dr. Rosy je věnována klinicky velmi důležitému tématu – novým přístupům k léčbě farmakorezistentní hypertenze metodou katetrizační denervace vláken renálního sympatiku (dále renální denervace – RDN). Tento výzkumný projekt byl řešen v rámci studie PRAGUE-15. Vlastní text habilitační práce má 57 stran, 3 obrázky, 4 tabulky a 164 citací. Integrovanou součástí habilitační práce je soubor 12-ti článků, publikovaných v mezinárodních či národních vědeckých časopisech. Všechny články úzce souvisí s tématem habilitační práce a Dr. Rosa je hlavním autorem nebo spoluautorem všech 12-ti publikací.

Úvodní část práce přehledně shrnuje aktuální pohled na diagnostiku a léčbu rezistentní hypertenze (dále RH).

Následující části habilitační práce jsou již věnovány vlastní problematice katetrizační metody renální denervace, kterou v roce 2009 vyvinul v Melbourne Dr. Schlaich se svým kolektivem. Dr. Schlaich se také významně podílel na realizaci studií Symplicity HTN-1 a Symplicity HTN-2. Jednalo se o první dvě studie ve světovém písemnictví, které hodnotily vliv katetrizační RDN na pokles krevního tlaku u pacientů s rezistentní hypertenzí. Tyto studie ukázaly potenciálně nadějně výsledky na snížení krevního tlaku, avšak přes to, že byly publikovány ve velmi renomovaných odborných časopisech, měly obě tyto studie řadu poměrně zásadních metodologických nedostatků, jenž všechny Dr. Rosa ve své habilitační práci správně uvádí.

Odborná veřejnost proto právem žádala realizaci nových studií, které by byly provedeny metodologicky správně a hodnotily by nejenom efekt katetrizační RDN na pokles krevního tlaku, ale také na morbiditu a mortalitu pacientů. Velmi důležitým a oprávněným požadavkem bylo rovněž posouzení bezpečnosti katetrizační RDN, zejména dlouhodobého účinku této metody na možné patologické změny renálních tepen v souvislosti s provedeným endovaskulárním ablačním výkonem.

Na základě rozsáhlých klinických zkušeností, podrobného studia patofyziologických mechanismů sympatické renální regulace i důkladné definice limitací studií Symplicity HT-1 a Symplicity HTN-2 byla pod vedením našich vysoce respektovaných odborníků profesorů Petra a Jiřího Widimského iniciována studie PRAGUE-15. Cílem tohoto akademického výzkumného projektu, do jehož realizace se významně zapojil i MUDr. Ján Rosa, PhD, bylo posoudit *účinnost* katetrizační renální denervace na kontrolu krevního tlaku u pacientů s RH a zhodnotit *bezpečnost* této léčby vzhledem možným endovaskulárním komplikacím, zejména možnosti vzniku stenózy renální arterie. Dalším důležitým cílem bylo porovnání účinnosti léčby hypertenze metodou katetrizační RDN s intenzifikací farmakologické léčby přidáním spironolaktону.

Velkou předností studie PRAGUE-15 je její robustní design s příkladně navrženou metodologií výzkumného projektu, což dokumentují následující skutečnosti:

- jednalo se o akademickou, multicentrickou randomizovanou, otevřenou prospektivní studii
- do studie byli zařazeni pacienti se skutečnou rezistentní hypertenzí. Hlavní sekundární příčiny hypertenze byly vyloučeny podrobným vyšetřením pacientů. Užívání léků (compliance) bylo navíc ověřeno pomocí stanovení plazmatických hladin antihypertenziv
- Rezistentní hypertenze byla potvrzena jak klinickým, tak 24h ambulantním monitorováním krevního tlaku
- Všichni pacienti měli provedeno CT nebo NMR angiografické vyšetření renálních tepen

Precizní je rovněž statistické zpracování získaných dat a všechny tyto skutečnosti dávají výsledkům studie PRAGUE-15 velkou věrohodnost.

Studie PRAGUE-15 přinesla následující hlavní poznatky:

- Léčba rezistentní hypertenze pomocí katetrizační RDN je spojena se signifikantním poklesem krevního tlaku v období sledování 6, 12 a 24 měsíců. V průběhu 12-ti měsíčního sledování byla rovněž potvrzena bezpečnost této metody.
- U pacientů léčených spironolaktonem však bylo dosaženo ještě lepších výsledků kontroly krevního tlaku, nežli metodou katetrizační RDN, a to zejména v horizontu sledování 12 a 24 měsíců.
- Pro léčbu pravé rezistentní hypertenze se tak jednoduchý a levný postup, jakým je přidání spironolaktonu do stávající medikace, jeví minimálně stejně účinný, či dokonce účinnější, nežli katetrizační RDN.

V rámci diskuze Dr. Rosa ve své habilitační práci provedl srovnání výsledků studie PRAGUE 15 s hlavními výzkumnými projekty, publikovanými v této oblasti, jmenovitě se jednalo o studie DENERHTN, EnligHTN, INSPiRED, SPYRAL HTN-OFF a zejména Symplcity HTN-3. Přesto, že studie Symplcity HTN-3 je počtem zařazených pacientů dosud největší provedenou studií v oblasti katetrizační RDN, i tato studie však měla řadu metodologických limitací.

Ze všech dosud ve světě provedených studií osobně považuji studii PRAGUE-15 za nejlépe provedený výzkumný projekt v oblasti katetrizační RDN, a to zejména díky použité špičkové metodologii. Výsledky STUDIE PRAGUE-15 proto považuji za nejvěrohodnější a pro klinickou praxi za nejpřínosnější.

Studie PRAGUE-15 svými výsledky ovlivnila léčbu rezistentní hypertenze v národním i mezinárodním měřítku. Poznatky, získané v rámci přípravy a realizace studie PRAGUE-15 přispěly k vydání odborného stanoviska České kardiologické společnosti a České společnosti pro hypertenzi, kdy tato respektovaná odborná grémia nedoporučila zavedení katetrizační RDN do rutinní klinické praxe. Výsledky studie PRAGUE-15 byly publikovány v renomovaných mezinárodních i českých vědeckých časopisech a jsou odborné mezinárodní i české veřejnosti dobře známy, o čemž svědčí jak citace ve světovém písemnictví, tak uvádění výsledků studie PRAGUE-15 na mezinárodních vědeckých konferencích. Vzhledem ke všem výše uvedeným faktům není překvapující, že studie PRAGUE-15 získala několik respektovaných národních i mezinárodních ocenění, k čemuž je třeba autorům poblahopřát.

Tým prof. MUDr. Jiřího Widimského jr., CSc, včetně MUDr. Jána Rosy, PhD, je rovněž členem prestižní Evropské sítě pro koordinaci RDN s názvem ENCoRED, která zahrnuje 11 předních evropských center, zaměřených na výzkum, diagnostiku a léčbu hypertenze. Výsledky, dosažené v rámci vědeckého konsorcia ENCoRED, přinášejí rovněž důležité klinické informace a mezinárodní publikace, kterých je Dr. Rosa autorem či spoluautorem jsou rovněž cennou součástí habilitační práce.

Souhrnné stanovisko

MUDr. Ján Rosa, Ph.D., signifikantním způsobem přispěl k přípravě a realizaci studie PRAGUE-15. Tato studie přinesla nové cenné vědecké poznatky v mezinárodním měřítku, jenž významně přispěly k pochopení patofyziologie vzniku rezistentní hypertenze a současně umožnily zlepšit správnou diagnostiku skutečné rezistentní hypertenze. Z klinického i socio-ekonomického je velmi cenný i originální poznatek, že léčba spironolaktonem je stejně účinná či dokonce účinnější pro kontrolu krevního tlaku, nežli léčba katetrizační RDN.

Vědecký i klinický dopad studie PRAGUE-15 je skutečně globální a lze jednoznačně konstatovat, že studie PRAGUE-15, jejíž design a výsledky shrnuje habilitační práce Dr. Rosy, velmi dobře reprezentuje českou kardiologii i medicínu na mezinárodní úrovni. Značný klinický přínos mají i výsledky, dosažené v rámci projektu ENCoRED.

Dr. Ján Rosa se dlouhodobě věnuje otázkám výzkumu, diagnostiky a léčby hypertenze a pod odborným vedením prof. Jiřího Widimského jr. dosáhl řady dobrých výsledků, což dokumentuje jak kvalita jeho habilitační práce, tak skutečnost, že Dr. Rosa je autorem či spoluautorem 32 článků publikovaných v časopisech s impact factorem a řadí se tak i přes svůj relativně mladý věk k respektovaným odborníkům v této oblasti.

K habilitační práci Dr. Rosy mám následující dotazy:

- Je známo, že obstrukční spánková apnoe řadou mechanismů signifikantně zvyšuje aktivitu sympatického nervového systému. Existují nějaké údaje o tom, že katetrizační RDN je u pacientů s neléčenou obstrukční spánkovou apnoí (OSA) více, nebo naopak méně účinná v kontrole krevního tlaku, nežli u pacientů bez spánkové apnoe, resp. s OSA účinně léčenou pomocí kontinuálního pozitivního přetlaku (CPAP)?
- V hodnocení účinku katetrizační RDN a intenzifikované farmakoterapie přidáním spironolaktonu na kontrolu krevního tlaku jsou ve výsledcích 6ti měsíčního sledování udávána data pro ambulantní monitoring krevního tlaku za 24hodin (průměr pro STK i DTK), avšak samostatně je hodnocena i kontrola krevního tlaku jak v denních, tak i nočních hodinách. V datech za jedno- i dvouroční sledování jsou uváděny průměrné hodnoty systolického i diastolického TK za 24 hodin. Může autor uvést, která z obou léčebných strategií byla podle jeho názoru účinnější na zlepšení kontroly krevního tlaku a srdeční frekvence v denních hodinách, v nočních hodinách a v dosažení adekvátního nočního dippingu TK v průběhu jedno- a dvouročního sledování?

Za zodpovězení obou dotazů děkuji.

Doporučení

Doporučuji habilitační práci MUDr. Jána Rosy, PhD, přijmout v předložené formě a na jejím základě doporučuji udělit titul docent pro obor vnitřní lékařství.



Assoc. Prof. MUDr. Tomáš Kára, Ph.D.

V Brně dne 15. listopadu 2018

Adresa:

Assoc. Prof. MUDr. Tomáš Kára, Ph.D.

Centrum kardiovaskulární a transplantační chirurgie

Pekařská 53, 656 91 Brno

E-mail: kara.tomas@mayo.edu

&

Division of Cardiovascular Diseases

Mayo Clinic and Mayo School of Medicine

200 First Street SW, 559 02 Rochester, MN, USA

E-mail: kara.tomas@mayo.edu

&

Kardiologická jednotka

Nemocnice Milosrdných bratří

Polní 3, 63900 Brno