

Univerzita Karlova v Praze
1. lékařská fakulta

Autoreferát disertační práce



*Remodelace levé komory srdeční u pacientů s primárním
hyperaldosteronismem a esenciální hypertenzí*

*Left ventricle remodeling in patients with primary aldosteronism and essential
hypertension*

MUDr. Tomáš Indra

Praha, 2016

Doktorské studijní programy v biomedicině
Univerzita Karlova v Praze a Akademie věd České republiky

Obor: Fyziologie a patofyziologie člověka

Předseda oborové rady: Prof. MUDr. Jaroslav Pokorný, DrSc.

Školící pracoviště: III. Interní klinika VFN a 1. LFUK Praha

Školitel: Doc. MUDr. Robert Holaj, CSc., MBA

Disertační práce bude nejméně pět pracovních dnů před konáním obhajoby zveřejněna k nahlížení veřejnosti v tištěné podobě na Oddělení pro vědeckou činnost a zahraniční styky Děkanátu 1. lékařské fakulty.

Obsah

| | |
|---|----|
| Abstrakt..... | 4 |
| Abstract..... | 5 |
| 1. Úvod..... | 6 |
| 2. Hypotézy a cíle práce..... | 7 |
| 3. Metodologie..... | 9 |
| 3.1 Výběr pacientů a stanovení diagnózy..... | 9 |
| 3.2 Měření krevního tlaku..... | 9 |
| 3.3 Echokardiografické vyšetření..... | 10 |
| 4. Vlastní výsledky výzkumné práce..... | 11 |
| 4.1 Remodelace levé komory srdeční u mužů se středně těžkou a těžkou volumodependentní hypertenzí..... | 11 |
| 4.2 Dlouhodobý efekt adrenalectomie a léčby spironolaktonem na kontrolu krevního tlaku a regresi hypertrofie levé komory srdeční u pacientů s primárním hyperaldosteronismem..... | 12 |
| 4.3 Souhrn výsledků..... | 13 |
| 5. Diskuse..... | 15 |
| 5.1 Hypertrofie levé komory srdeční..... | 15 |
| 5.2 Koncentrická a excentrická hypertrofie LK..... | 17 |
| 5.3 Specifika postižení srdce při primárním hyperaldosteronismu..... | 19 |
| 5.4 Vliv specifické léčby PHA na regresi hypertrofie LK..... | 21 |
| 6. Závěry..... | 22 |
| 7. Použitá literatura..... | 24 |
| 8. Seznam publikací autora..... | 29 |

Abstrakt

Postižení srdce při hypertenzi je jedním z nejdůležitějších důsledků působení vysokého krevního tlaku. Morfologické a funkční změny srdce nejsou způsobeny jen efektem samotného tlakového přetížení, ale na jejich vzniku se podílejí další, hemodynamické i neurohumorální vlivy. V naší práci jsme se zaměřili na srovnání echokardiograficky detekovatelných morfologických a funkčních změn levé komory v důsledku esenciální hypertenze a hypertenze asociované s primárním hyperaldosteronismem (PHA) jako nejčastější příčinou sekundární, endokrinně podmíněné hypertenze.

V první části práce jsme se zkoumali rozdíly v geometrii levé komory u mužů s PHA a esenciální hypertenzí po vyčlenění její nízkoreninové formy, u které jsme rovněž jako u PHA předpokládali efekt zvýšeného plazmatického objemu na remodelaci komory. U mužů s nízkoreninovými formami hypertenze jsme pozorovali větší endsystolický i enddiastolický rozměr levé komory, nižší relativní tloušťku stěn a častější výskyt excentrické hypertrofie ve srovnání s muži s normoreninovou esenciální hypertenzí. Zatímco rozměry dutiny LK pozitivně korelovaly s hladinou aldosteronu, tloušťka stěn levé komory byla asociována zejména s tíží hypertenze vyjádřené průměrnými krevními tlaky a počtem užívaných antihypertenziv. Změny v geometrii levé komory by mohly být vysvětleny právě jejím dlouhodobým objemovým přetěžováním u nízkoreninových forem hypertenze.

Druhá část práce byla zaměřena na dlouhodobý vliv různých možností specifické léčby PHA, tedy adenektomie a konzervativní terapii spironolaktonem, na kontrolu arteriální hypertenze a reverzní remodelaci myokardu. Přestože oba léčebné přístupy dlouhodobě zlepšily kontrolu krevního tlaku, adenektomie se zdála být efektivnější ve snížení hmotnosti levé komory srdeční, protože dokázala zvrátit jak hypertrofii jejích stěn, tak dilataci její dutiny.

Výsledky naší práce dále přispívají k hlubšímu pochopení patofyziologických změn vedoucích k rozvoji orgánových komplikací PHA.

Klíčová slova: hypertenze, primární hyperaldosteronismus, systém renin – angiotensin – aldosteron, hypertrofie levé komory srdeční, echokardiografie

Abstract

Myocardial damage is one of the most serious consequences of arterial hypertension. Changes in the heart structure and function develop not only due to pressure overload itself, but many other hemodynamic and neurohumoral factors contribute to their formation. Our work has compared echocardiographic structural and functional changes of the left ventricle, caused by essential hypertension and hypertension associated with primary aldosteronism (PA) as the most common reason for secondary hypertension.

The first part of our work focused on the differences in left ventricle geometry in men with PA and essential hypertension after separating its low-renin form (where, similarly to PA, the plasma volume expansion was considered to have the dominant effect on left ventricle remodeling). In men with low-renin forms of hypertension including PA, we observed greater both endsystolic and enddiastolic diameter of the left ventricle, lower relative wall thickness and more frequent eccentric type of hypertrophy when compared to essential hypertensives with normal renin levels. Whereas left ventricle cavity diameters were positively correlated to aldosterone levels, wall thicknesses were associated mainly with hypertension severity expressed as an average 24-hour blood pressure and number of antihypertensives. Changes in the left ventricle geometry could be explained by long-term volume overload in low-renin forms of hypertension.

The second part was aimed to long-term effects of different possibilities of PA treatment, i.e. adrenalectomy and conservative treatment with spironolactone, on blood pressure control and reverse myocardial remodeling. Despite both therapeutic approaches improved blood pressure control, adrenalectomy seemed to be more effective in left ventricle mass reduction, because it successfully reversed both hypertrophy of the left ventricle walls and dilation of the cavity.

The results of our work contribute to better understanding of physiopathological changes leading to the development of organ damage in PA.

Key words: hypertension, primary aldosteronism, renin – angiotensin – aldosterone system, left ventricle hypertrophy, echocardiography

1. Úvod

Kardiovaskulární onemocnění jsou celosvětově nejčastější příčinou úmrtí a arteriální hypertenze je jedním z nejvýznamnějších rizikových faktorů rozvoje těchto onemocnění (Kaplan 2010), zahrnujících ischemickou chorobu srdeční, srdeční selhání, cévní mozkové příhody, ischemickou chorobu dolních končetin a renální selhání.

Postižení srdce při hypertenzi je jedním z nejzávažnějších důsledků působení vysokého krevního tlaku. Morfologické a funkční změny na srdci nejsou dle řady prací způsobeny jen efektem samotného tlakového přetížení, ale na jejich vzniku se podílejí další, hemodynamické i neurohumorální vlivy. Sledování změn v kardiovaskulárním systému u pacientů s nejčastější formou sekundární hypertenze, primárním hyperaldosteronismem, a jejich regrese po různých léčebných opatřeních ve srovnání s esenciálními hypertenzími, je ideální příležitostí k posouzení podílu vlivu zvýšeného krevního tlaku a dalších hemodynamických i neurohumorálních faktorů na rozvoj subklinického orgánového postižení u pacientů s různými formami arteriální hypertenze.

V naší práci jsme se zaměřili na srovnání echokardiograficky detekovatelných morfologických a funkčních změn levé komory v důsledku hypertenze asociované s primárním hyperaldosteronismem a esenciální hypertenzí. Porovnali jsme rovněž efekt různých způsobů specifické léčby primárního hyperaldosteronismu, tedy farmakoterapii blokátorem mineralokortikoidních receptorů spironolaktonem a chirurgickou léčbu (tedy adrenalectomií) vedoucí k trvalé normalizaci hladin aldosteronu. Cílem této práce bylo rovněž nastínit některé patofyziologické mechanismy vedoucí k poškození kardiovaskulárního systému u nemocných s různými formami hypertenze.

2. Hypotézy a cíle práce

Experimentální práce prokázaly, že aldosteron je schopen navodit hypertrofii a hyperplázii cévní svaloviny. Aldosteron stimuluje růst buněk a remodelaci cév, což, jak bylo pozorováno v observačních studiích, může vést ke zvýšení hmotnosti levé komory srdeční nebo ke zvýšení poměru média k průměru cévy u nízkorezistentních tepen ve srovnání s nemocnými s esenciální hypertenzí. Nicméně aldosteron také vyvolává hluboké změny v extracelulární matrix, vedoucí k ukládání kolagenu, a tím ke zvýšení tuhosti cév a fibróze myokardu. Přesné patofyziologické mechanismy, které k těmto změnám vedou, však dosud nejsou detailně známy.

Pacienti s primárním hyperaldosteronismem mají tedy pokročilejší subklinické postižení kardiovaskulárního systému ve srovnání s nemocnými se stejně těžkou esenciální hypertenzí. Toto orgánové postižení je alespoň částečně reverzibilní při použití specifické terapie (adrenalektomie nebo konzervativní léčby antagonisty mineralokortikoidních receptorů). Tato práce se soustřeďuje na rozdíly ve změnách struktury levé komory srdeční u pacientů s primárním hyperaldosteronismem ve srovnání s esenciální hypertenzí a také na dlouhodobý efekt specifické léčby PHA na regresi těchto změn.

Naší hypotézou je, že aldosteronem navozené zvýšení plazmatického objemu je jedním z možných mechanismů remodelace levé komory u pacientů s primárním hyperaldosteronismem a projeví se u nich díky zvýšení preloadu především ve zvětšení dutiny levé komory srdeční. Díky existenci tohoto mechanismu by způsob remodelace levé komory byl do určité míry podobný remodelaci u pacientů s nízkoreninovou esenciální hypertenzí, která je také některými autory považována za volumodependentní. Tyto změny by poté měly být alespoň částečně reverzibilní při specifické léčbě primárního hyperaldosteronismu, tedy adrenalektomií nebo konzervativní terapií blokátory mineralokortikoidních receptorů.

První část naší práce byla zaměřena na studium morfologických a funkčních změn levé komory srdeční u mužů s nově diagnostikovaným primárním hyperaldosteronismem ve srovnání s esenciální arteriální hypertenzí. Pouze mužská část populace byla volena z důvodů známých pohlavních rozdílů v hmotnosti levé komory a také obtížné korelace kolísavých hladin aldosteronu a ARR u žen v důsledku ovlivnění pohlavními hormony. U sledovaných pacientů bylo provedeno kompletní echokardiografické vyšetření. Stanovili jsme velikost jednotlivých srdečních oddílů a hmotnost levé komory srdeční, dále jsme hodnotili parametry

její systolické a diastolické funkce. Současně jsme zkoumali i relevantní laboratorní parametry. Hlavní cíle naší práce byly následující:

- ukázat, jak se liší remodelace levé komory srdeční u pacientů s esenciální hypertenzí a s PHA, kde se mimo samotného zvýšení krevního tlaku uplatňují i vysoké hladiny aldosteronu
- identifikovat faktory a mechanismy, které u těchto nemocných k orgánovému poškození přispívají, se zaměřením na vliv aldosteronem navozené expanze plazmatického volumu a objemového přetěžování LK. K tomuto účelu jsme také vyčlenili z esenciální hypertenze její nízkoreninovou formu, která je některými autory rovněž považována za sůl- a volumodependentní a díky tomuto mechanismu by tedy remodelace LK měla být u těchto pacientů do jisté míry podobná jako u PHA.

Druhá část práce byla zaměřena na vliv specifické terapie (tzn. adrenalectomie nebo konzervativní léčby blokátorem mineralokortikoidních receptorů spironolaktonem) na kontrolu arteriální hypertenze a regresi morfologických a funkčních změn levé komory srdeční u pacientů s primárním hyperaldosteronismem v dlouhodobém měřítku.

Cíle druhé části byly především:

- zjistit, zda specifická léčba PHA vede během dlouhodobého sledování k poklesu krevního tlaku a regresi hypertrofie, respektive hmotnosti levé komory srdeční
- porovnat dlouhodobou efektivitu adrenalectomie a spironolaktonu v léčbě hypertenze
- porovnat dlouhodobou efektivitu obou léčebných přístupů v regresi změn struktury a funkce levé komory srdeční

3. Metodologie

3.1 Výběr pacientů a stanovení diagnózy

Všichni pacienti zahrnutí v našich studiích byly vyšetřeni v Centru pro hypertenzi Všeobecné fakultní nemocnice V Praze. Jednalo se o pacienty se středně těžkou a těžkou, popřípadě farmakorezistentní hypertenzí, kteří byli odesláni k vyloučení sekundární etiologie hypertenze. Před laboratorním vyšetřením byla u všech změněna antihypertenzní léčba na kombinaci doxazosinu a verapamilu a byla jim korigována případná hypokalémie za účelem co nejmenšího ovlivnění osy renin- angiotensin- aldosteron. Diagnóza primárního hyperaldosteronismu byla považována za vysoce suspektní v případě zvýšeného poměru aldosteronu k PRA (ARR) ≥ 30 (ng/100ml)/(ng/ml za hod), měřeno po 2 hodinách ve vzpřímené poloze) a zvýšené hladiny aldosteronu (≥ 150 ng/l). Jako konfirmační byl použit test s infuzí fyziologického roztoku, kdy za definitivní potvrzení diagnózy PHA byla považována postinfuzní koncentrace aldosteronu nad 80ng/l, naopak při hodnotách pod 50ng/l byl PHA považován za vyloučený. Ze studie byli vyloučeni pacienti v „šedé zóně“ (50-80ng/l). V případě potvrzení diagnózy PHA poté ke stanovení etiologie pacienti podstoupili CT nadledvin a separované odběry z nadledvinových žil, kdy za známku lateralizace byl považován stranový poměr aldosteron: kortizol větší než 3:1.

Esenciální hypertenze byla diagnostikována per exclusionem po pečlivém vyloučení možné sekundární etiologie (PHA při nízkém ARR nebo nízkých postinfuzních hladinách aldosteronu, feochromocytomu při nezvýšených plazmatických metanefrinech, hyperkortizolismu na základě negativního dexametazonového testu, renovaskulární hypertenze při negativním nálezu při dopplerovské ultrasonografii nebo CT angiografii, renoparenchymové hypertenze při normálních hodnotách renálních funkcí včetně clearance kreatininu). Podle plazmatické reninové aktivity (PRA) získané z odběru po 2 hodinách ve vzpřímené pozici byla pak esenciální hypertenze klasifikována jako normoreninová (PRA ≥ 0.8 ng/ml), nebo nízkoreninová (PRA < 0.8 ng/ml).

3.2 Měření krevního tlaku

Hodnoty klinického krevního tlaku byly získány podle doporučení European Society of Hypertension (Mancia et al., 2013). Krevní tlak byl měřen v poloze vsedě po minimálně 5 minutách v klidu. Měření bylo provedeno třikrát v 1-2 minutovém intervalu a použitá hodnota krevního tlaku byla vypočtena jako průměr druhého a třetího měření. Byla použita manžeta odpovídající velikosti dle obvodu paže.

Všichni pacienti v průběhu diagnostické hospitalizace prodělali rovněž 24 hodinové monitorování krevního tlaku za použití přístrojů SpaceLab (SpaceLabs 90207; SpaceLabs Medical, Richmond, Washington, USA). Krevní tlak byl těmito přístroji automaticky měřen ve 20- minutových intervalech v denní době a ve 30- minutových intervalech v noci.

3.3 Echokardiografické vyšetření

U všech pacientů byl pořízen M- mode, dvourozměrný a dopplerovský záznam dle standardního protokolu dle doporučení American Society of Echocardiography (Lang et al., 2006). Byly použity přístroje Phillips SONOS 5500 (Phillips Medical Systems, Andover, Massachusetts, USA) a GE Medical System VIVID 7 Dimension (GE Vingmed, Ultrasound AS, Norsko). Z parasternální projekce na dlouhou osu (PLAX) byl použitím M- mode změřen enddiastolický (LVED) a endsystolický (LVES) rozměr levé komory srdeční, tloušťka mezikomorového septa (IVS) a zadní stěny (PWT). Relativní tloušťku stěn jsme vypočítali jako $2x$ (PWT/LVED), hmotnost levé komory byla vypočítána podle následujícího vzorce:

$$\text{Hmotnost LK} = 1.04 \times 0.8 \times (\text{IVS} + \text{LVED} + \text{PWT})^3 - \text{LVED}^3 + 0.6$$

Výsledná hmotnost LK byla indexována jednak na tělesný povrch a také na tělesnou výšku umocněnou hodnotou 2,7. Za hypertrofii LK byla považována indexovaná hmotnost LK $\geq 125 \text{ g/m}^2$ u mužů a $\geq 115 \text{ g/m}^2$ u žen v případě normalizace na tělesný povrch, v případě normalizace na tělesnou výšku byla jako cutoff pro hypertrofii stanovena indexovaná hmotnost LK $\geq 53 \text{ g/m}^{2.7}$. Hypertrofie LK byla dále hodnocena jako koncentrická v případě RWT ≥ 0.42 , v opačném případě jsme hypertrofii LK hodnotili jako excentrickou.

4. Vlastní výsledky výzkumné práce

4.1 Remodelace levé komory srdeční u mužů se středně těžkou a těžkou volumodependentní hypertenzí

Cíl práce: Nadprodukce aldosteronu u nemocných s primárním hyperaldosteronismem (PHA) vede k remodelaci levé komory (LK) způsobené nejen vyšší tlakovou zátěží, ale také zvýšeným intravaskulárním objemem ve srovnání s pacienty s esenciální hypertenzí. Vzhledem k známým pohlavním rozdílům v parametrech LK jsme se zaměřili pouze na rozdíly v geometrii LK u mužů s PHA a esenciální hypertenzí, po vyčlenění pacientů s nízkoreninovou hypertenzí (LREH), tedy formou hypertenze vedle PHA také považované za volumodependentní.

Metodika: U 44 mužů s PHA, 40 s LREH a 44 s normoreninovou esenciální hypertenzí (NREH) bylo provedeno echokardiografické vyšetření. Jednotlivé skupiny se nelišily v relevantních charakteristikách (věk, pohlaví, výška, váha, hodnoty krevního tlaku, trvání hypertenze, předchozí antihypertenzní léčba).

Výsledky: U mužů s PHA a LREH jsme pozorovali větší jak endsystolický (37.6 ± 5.4 a 35.6 ± 4.5 vs. 32.6 ± 4.4 mm; $p < 0.001$; $p < 0.05$), tak enddiastolický rozměr levé komory (56.1 ± 4.5 a 54.0 ± 4.8 vs. 50.4 ± 5.1 mm; $p < 0.001$; $p < 0.01$), ale také nižší relativní tloušťku stěn (0.39 ± 0.06 a 0.39 ± 0.06 vs. 0.45 ± 0.10 ; $p < 0.01$; $p < 0.01$) ve srovnání s muži s NREH. Přestože se skupiny nelišily v tloušťce stěn ani celkové hmotnosti LK, u mužů s PHA i LREH se častěji vyskytovala excentrická hypertrofie LK. Zatímco rozměry dutiny LK pozitivně korelovaly s hladinou aldosteronu, tloušťka stěn levé komory byla asociována zejména s tíží hypertenze vyjádřené průměrnými krevními tlaky a počtem užívaných antihypertenziv.

Závěr: U mužů se středně těžkou až těžkou volumodependentní arteriální hypertenzí (PHA a LREH) dochází s přispěním objemového přetížení ke zvětšení dutiny levé komory, což ve svém důsledku vede k častějšímu výskytu excentrické hypertrofie ve srovnání s NREH.

Tento článek byl publikován v časopise Journal of the Renin- Angiotensin- Aldosterone System. Kompletní znění článku je přiloženo v anglickém jazyce.

4.2 Dlouhodobý efekt adrenalektomie a léčby spironolaktonem na kontrolu krevního tlaku a regresi hypertrofie levé komory srdeční u pacientů s primárním hyperaldosteronismem

Cíle práce: Primární hyperaldosteronismus (PHA) představuje nejčastější příčinu sekundární hypertenze. Mimo samotné zvýšení krevního tlaku byly prokázány další nežádoucí účinky nadprodukce aldosteronu včetně rozvoje neadekvátní hypertrofie levé komory srdeční. V této práci jsme se zaměřili na dlouhodobý vliv různých možností specifické léčby PHA, tedy adrenalektomii a konzervativní terapii spironolaktonem, na kontrolu arteriální hypertenze a reverzní remodelaci myokardu

Metodika: Do této studie bylo zahrnuto celkem 31 pacientů s PHA. U 15 z nich byl v minulosti prokázán aldosteron produkující adenom a podstoupili adrenalektomii, zbylých 16 bylo dlouhodobě léčeno konzervativně spironolaktonem. Všichni pacienti podstoupili laboratorní screening, 24 hodinové monitorování krevního tlaku a echokardiografické vyšetření před zahájením léčby a po dlouhodobém sledování (medián 64 měsíců)

Výsledky: Oba terapeutické přístupy signifikantně snížily průměrný krevní tlak při 24 hodinovém monitorování ($p = 0.001$ oproti vstupním hodnotám). V obou skupinách jsme rovněž pozorovali zmenšení jak enddiastolického ($p = 0.04$, $p = 0.01$) tak endsystolického rozměru dutiny levé komory srdeční ($p = 0.03$, $p = 0.01$). Tloušťka interventrikulárního septa a zadní stěny levé komory se signifikantně snížila pouze po adrenalektomii ($p = 0.01$, $p = 0.03$) stejně jako indexovaná hmotnost levé komory ($p = 0.004$). Ve skupině léčené spironolaktonem jsme pozorovali pouze trend k nižší hmotnosti levé komory. To ale bylo způsobeno dominantně zmenšením její dutiny, nikoli ztenčením stěn, což se také odrazilo ve zvýšení relativní tloušťky stěn ($p = 0.05$)

Závěr: Přestože jak adrenalektomie, tak konzervativní léčba spironolaktonem mohou dlouhodobě zlepšit kontrolu krevního tlaku, adrenalektomie se zdá být efektivnější pro snížení hmotnosti levé komory srdeční, protože dokáže zvrátit jak hypertrofii jejích stěn, tak její dilataci.

Tento článek byl publikován v časopise Journal of the Renin- Angiotensin- Aldosterone System. Kompletní znění článku je přiloženo v anglickém jazyce.

4.3 Souhrn výsledků

Tato práce se zaměřila na rozdíly ve změnách struktury a funkce levé komory srdeční u pacientů s PHA ve srovnání s esenciální hypertenzí, a také na dlouhodobý efekt specifické léčby PHA na regresi těchto změn. Podrobný rozbor dané problematiky včetně diskuzí je obsažen v jednotlivých publikacích a v kapitole 5.

První část naší práce byla zaměřena na studium morfologických a funkčních změn levé komory srdeční u mužů s nově diagnostikovaným PHA ve srovnání s esenciální arteriální hypertenzí, po vyčlenění její nízkoreninové formy. U pacientů s PHA a nízkoreninovou esenciální hypertenzí, tedy formami hypertenze s předpokládaným velkým efektem zvýšeného plazmatického objemu, jsme pozorovali větší enddiastolický i endsystolický rozměr dutiny LK než u pacientů s normoreninovou hypertenzí (NREH), což se dále projevilo i v nižší relativní tloušťce stěn. Mezi těmito skupinami jsme ovšem neprokázali významné rozdíly v tloušťce stěn LK, indexované hmotnosti levé komory či prevalenci hypertrofie levé komory, nicméně u pacientů s oběma nízkoreninovými formami hypertenze se signifikantně častěji vyskytovala excentrická forma hypertrofie LK. Jak systolická, tak diastolická funkce LK se mezi skupinami signifikantně nelišily přes trend k horšímu diastolickému plnění u pacientů s PHA. Rovněž nebyly rozdíly ve velikosti levé síně.

Tato data tedy podporují myšlenku dominantního efektu volumového přetěžování u nízkoreninových forem hypertenze. Pro efekt aldosteronem navozené volumexpanze svědčí rovněž výsledky korelační analýzy, kdy rozměry dutiny levé komory byly asociovány zejména s hladinami aldosteronu a natrémií, zatímco tloušťka stěn LK závisela spíše na tíži hypertenze vyjádřené průměrným krevním tlakem při 24 hodinovém monitorování a počtem užívaných antihypertenziv před vyšetřením.

Ve druhé části práce jsme se zaměřili na dlouhodobý efekt obou způsobů specifické léčby PHA, tedy adrenalektomie a konzervativní terapie blokátorem mineralokortikoidních receptorů spironolaktonem, na kontrolu krevního tlaku a regresi změn geometrie LK. Oba léčebné přístupy vedly k signifikantnímu poklesu krevního tlaku. Adrenalektomie vedla k úplnému vyléčení hypertenze (tj. normalizaci krevního tlaku bez nutnosti dalšího užívání antihypertenzní medikace) u 33% pacientů po odstranění aldosteron produkujícího adenomu a u ostatních výrazně zlepšila kompenzaci hypertenze. Tato data jsou v souladu s předchozími pozorováními. Přetrvávající hypertenze u zbývajících 2/3 pacientů po adrenalektomii bývá

vysvětlována buď souběžným výskytem esenciální hypertenze, nebo periferní vaskulární remodelací v důsledku dlouhodobě zvýšených hladin aldosteronu. V konzervativní větvi vedlo přidání spironolaktonu do kombináční terapie k dosažení cílových hodnot krevního tlaku u 75% pacientů a u zbylých opět výrazně zlepšilo kontrolu TK.

Co se týče efektu na remodelaci myokardu, adrenalektomie i léčba spironolaktonem vedly ke zmenšení dutiny levé komory vyjádřené jejím endsystolickým i enddiastolickým rozměrem. Adrenalektomie oproti spironolaktonu vedla navíc i k redukci tloušťky stěn levé komory a její indexované hmotnosti. Pozorovaný trend ke zmenšení hmotnosti LK po léčbě spironolaktonem nedosáhl statistické významnosti, ale byl způsoben dominantně zmenšením dutiny LK, což se také projevilo ve zvýšení relativní tloušťky stěn (RWT). Před zahájením léčby u obou skupin opět v souladu s naší první prací převažovala excentrická forma hypertrofie LK. Adrenalektomie dokázala zvrátit hypertrofii a normalizovat hmotnost LK ve všech případech s výjimkou jednoho. Spironolakton byl v tomto směru méně efektivní a přetrvávající hypertrofii jsme pozorovali u 31% takto léčených pacientů. Zmenšením dutiny LK však u některých z nich došlo ke změně geometrie LK s transformací do koncentrického typu hypertrofie.

V přímém porovnání obou metod pak byla adrenalektomie účinnější v redukci tloušťky zadní stěny a podobný trend se objevil i v případě interventrikulárního septa a hmotnosti LK, zatímco efekt na zmenšení dutiny LK byl v obou skupinách srovnatelný.

V obou skupinách jsme také pozorovali zlepšení diastolické funkce LK, zatímco její systolická funkce zůstala nezměněna.

5. Diskuze

Primární hyperaldosteronismus byl dlouho považován za relativně benigní formu hypertenze spojenou s nízkým výskytem orgánových komplikací (Conn et al., 1964). To bylo všeobecně připisováno supresi osy renin - angiotenzin, ke které dochází v důsledku zvýšení cirkulujícího volumu navozeného vyššími plazmatickými hladinami aldosteronu (Laragh, 1973). Nicméně, několik experimentálních studií publikovaných v posledních letech prokázalo, že dlouhodobé působení zvýšených koncentrací aldosteronu může vést ke kardiovaskulárnímu (Rocha and Funder, 2002) a ledvinnému (Greene et al., 1996, Hollenberg, 2004) strukturálnímu poškození, a to nezávisle na výšce krevního tlaku. U nemocných s PHA byly pozorovány známky kardiovaskulárního poškození jako endoteliální dysfunkce, ale i strukturální změny v cévách, hypertrofie levé komory srdeční a porucha její diastolické funkce (Rossi et al., 2005). Nepřímý důkaz o poškození tkání navozeném aldosteronem byl získán z klinických studií probíhajících u nemocných se srdečním selháním, kteří byli léčeni antagonisty receptorů pro aldosteron a u nichž bylo pozorováno v průběhu léčby významné snížení mortality (Pitt et al., 2003, Pitt et al., 1999).

5.1 Hypertrofie levé komory srdeční

Mezi změny na srdci při hypertenzi patří především hypertrofie levé komory. Časnější změnou než rozvoj hypertrofie se ukázala v některých pracích porucha její diastolické funkce (Agabiti-Rosei and Muiesan, 1993, Fouad et al., 1984). Dilatace levé komory a rozvoj její systolické dysfunkce patří mezi pozdní projevy hypertonického postižení srdce (Kannel, 1989). Bylo prokázáno, že hypertrofie levé komory i porucha její diastolické funkce jsou nezávislými prediktory kardiovaskulárních příhod (Fouad et al., 1984, Verdecchia et al., 1995).

Tyto změny jistě alespoň částečně souvisejí s tlakovým přetížením LK v důsledku samotné hypertenze. Tlakové přetížení vede k hyperplazii myocytů, které za normálních okolností v levé komoře představují asi 75% objemu tkáně (Cooper, 1987, Cooper et al., 1986). V minulosti sice byly publikovány studie popisující korelaci mezi krevním tlakem a echokardiograficky nebo post mortem stanovenou hmotností levé komory (Denolle et al., 1993, Devereux et al., 1983), ale většina prací tuto korelaci nepotvrdila (Rossi et al., 1996a, Rowlands et al.). Diskrepance mezi výší krevního tlaku a hypertrofií LK byla patrná i

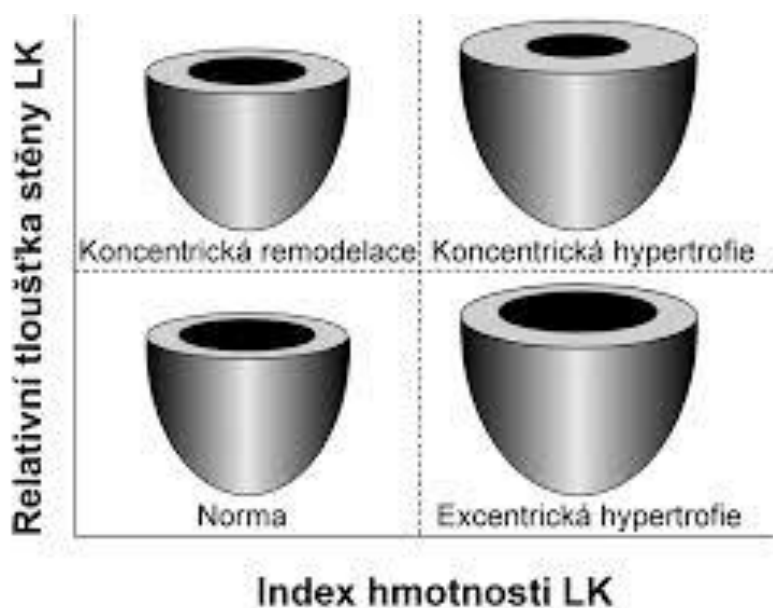
v experimentech na zvířatech (Kuwayima et al., 1982). Musí se tedy uplatňovat i další faktory ovlivňující rozvoj morfologických i funkčních změn srdce. Z hemodynamických vlivů to může být objemová zátěž, v důsledku které dochází ke zvětšování objemu levé komory. Dilatace komory vede podle Laplaceova zákona ke zvyšování napětí stěn, na které komora reaguje jejich zesílením. K volumové zátěži přispívá i nadměrný přísun soli a byla také popsána závislost mezi příjmem soli a tloušťkou stěn levé komory a indexem její hmotnosti (Schmieder et al., 1988). Existují ale také doklady o nehemodynamických neurohumorálních faktorech hrajících důležitou roli v rozvoji hypertrofie LK (Morgan and Baker, 1991). Experimentální práce našly vztah mezi hladinou reninu a hypertrofií LK (Lindpaintner and Ganten, 1991). Zvýšená koncentrace cirkulujícího aldosteronu vede podle experimentálních i klinických prací ke zmnožení kolagenu a rozvoji myokardiální fibrózy (Tarazi et al., 1973, Weber and Brilla, 1991). Bez zvýšeného působení angiotensinu II a aldosteronu by nemělo docházet ke zvýšení obsahu vaziva v myokardu (Weber and Brilla, 1991). Naopak ke zvýšení podílu nemyocytární tkáně může docházet i bez tlakového zatížení (Brilla et al., 1990). Myokardiální fibróza může po léčbě blokátorem angiotenzin konvertujícího enzymu podle experimentálních dat rychle regresovat, rychleji než eventuální hypertrofie levé komory (Brilla et al., 1993). Podobně může myokardiální fibróza regresovat i po léčbě blokátorem receptorů pro aldosteron.

Hypertrofie levé komory srdeční se vyskytuje asi u 30% neselektovaných hypertoniků, ale až u 90% pacientů s těžkou arteriální hypertenzí (Schmieder and Messerli, 2000). Ačkoli hypertrofie LK může časově i předcházet vzniku hypertenze (Frohlich et al., 1971), progresse od hypertenze do hypertrofie LK je důležitým patofyziologickým krokem k srdečnímu selhání. Patologické abnormality přítomné u pacientů s hypertrofií LK zahrnují jednak hypertrofii samotných kardiomyocytů (Anversa et al., 1990), dále změny v extracelulární matrix s rozvojem fibrózy (Campbell et al., 1993) mimojiné v důsledku potlačení aktivity kolagenáz vlivem angiotensinu II a aldosteronu, a také odlišnosti v intrakardiálních koronárních cévách včetně hypertrofie cévní médie a perivaskulární fibrózy (Schwartzkopff et al., 1992). Mezi patofyziologické mechanismy těchto změn se neřadí jen samotný mechanický stres v důsledku zvýšeného krevního tlaku, uplatňuje se rovněž řada neurohormonů, cytokinů a růstových faktorů (Lip et al., 2000). Nárůst hmotnosti LK v odpovědi na arteriální hypertenzi však vykazuje značnou interindividuální variabilitu. Například příslušníci černé rasy mají tendenci k vyšší hmotnosti LK a rozvoji diastolické dysfunkce ve srovnání s bílou rasou (Kizer et al., 2004). Známý je například vliv polymorfismu genu pro angiotensin-II-

receptor, systému renin-angiotensin-aldosteron, zvýšená sympatická nervová aktivita, přívod soli, inzulinová rezistence a obezita (Kaplan et al.). Multivariační analýzy známých rizikových faktorů včetně systolického krevního tlaku ve velkých kohortových studiích dokázaly vysvětlit jen přibližně 50% variability hmotnosti LK (Devereux et al., 1997), což ukazuje na přítomnost dalších, dosud neznámých rizikových faktorů. Vzhledem ke vlivu dědičných predispozic známých z populačních studií (Post et al., 1997), studií sourozenců (Arnett et al., 2001) a také longitudinální studii na dvojčatech (Kapuku et al., 2008) se nyní pozornost zaměřuje na genetické faktory ovlivňující hmotnost LK. V současnosti probíhají asociační studie kandidátních genů (Rame et al., 2007) i genomové studie (Petretto et al., 2008), jejich výsledky však zatím nemají klinické dopady.

5.2 Koncentrická a excentrická hypertrofie LK

Hmotnost LK se může zvyšovat zesílením jejích stěn, dilatací dutiny LK, nebo jejich kombinací. Zatímco ke ztluštění stěn dochází obvykle v důsledku tlakového přetížení myokardu (analogicky jako například u hypertrofie LK v důsledku stenózy aortální chlopně), dilatace LK je obvyklá u přetížení objemového (analogicky jako u mitrální insuficience). Ke klasifikaci těchto dvou mechanismů se využívá stanovení poměru tloušťky zadní stěny LK k jejímu enddiastolickému rozměru (relative wall thickness – RWT). Pokud je při hypertrofii levé komory tento poměr zvýšen (tj. RWT přesahuje hodnotu 0,42), klasifikujeme tuto hypertrofii jako koncentrickou, v opačném případě označujeme hypertrofii LK jako excentrickou. Jako tzv. koncentrická remodelace je pak popisován stav, kdy je zvýšena RWT, ale hmotnost LK zůstává ve fyziologickém rozmezí (viz obr. 1).



Obrázek 1.: Koncentrická a excentrická hypertrofie levé komory (z Linhart A. Echokardiografie pro praxi. Praha: Audioscan, 2002, 245s.)

Není zatím zcela jasné, proč se u některých pacientů s arteriální hypertenzí rozvine hypertrofie koncentrická a u jiných excentrická. Nepochybně se uplatňují rozdílné poměry vlivu objemového a tlakového přetížení a rozvoj kontraktlní dysfunkce LK (Ganau et al., 1990, Ganau et al., 1992), rozdílná příčina, tíže a trvání arteriální hypertenze (Ross). U pacientů s koncentrickou hypertrofií LK byl prokázán vyšší systolický krevní tlak a vyšší celková cévní rezistence než u pacientů s excentrickou hypertrofií (Ganau et al., 1992), přičemž průměrný krevní tlak při 24 hodinovém monitorování koreloval s hypertrofií LK lépe než jednotlivá klinická měření. U izolované systolické hypertenze byla u mužů pozorována spíše koncentrická hypertrofie, zatímco u žen převažovala spíše hypertrofie excentrická (Krumholz et al., 1993). Vyšší věk byl také častěji spojen s koncentrickým typem hypertenze (Chahal et al., 2010). Různé typy hypertrofické odpovědi mohou být ovlivněny i dalšími faktory, jako je ischemická choroba srdeční, diabetes mellitus nebo obezita. Ani zde však situace není jednoznačná, v některých studiích diabetes mellitus predisponoval ke koncentrické odpovědi (Chahal et al., 2010, Palmieri et al., 2001) a obezita spíše k hypertrofii excentrické (de Simone et al., 1994, Gottdiener et al., 1994), zatímco jiní autoři udávají výsledky opačné (Avelar et al., 2007, Markus et al., 2010).

Důležitým faktorem rozvoje koncentrické nebo excentrické hypertrofie LK se ukazuje být stav aktivace hormonálních působků. U pacientů s arteriální hypertenzí nalézáme velkou variabilitu plazmatické reninové aktivity, která může do jisté míry odrážet podíl dvou

základních mechanismů vzniku a udržování arteriální hypertenze, tedy zvýšení plazmatického objemu a vazokonstrikci. Řada autorů spojuje nízkoreninovou hypertenzi s excentrickou, a naopak vysokoreninovou hypertenzi s koncentrickou hypertrofií LK (Davila et al., 2008, du Cailar et al., 2000). Také různé hladiny angiotensinu II a aldosteronu byly v menších studiích asociovány s rozdílnou geometrií levé komory (Muscholl et al., Olsen et al., 2002). Na druhou stranu, analýza Framingham Offspring Study nedávno ukázala, že zvýšený poměr aldosteronu k reninu byl asociován jak s koncentrickou, tak excentrickou hypertrofií (Velagaleti et al., 2008).

Na rozvoji rozdílné geometrie LK jako odpovědi myokardu na arteriální hypertenzi se velmi pravděpodobně podílejí genetické faktory (Vasan et al., 2009). Například studie na potkanech se suprarenální konstrikcí aorty ukázala, že po 20 týdnech se asi u poloviny rozvinula koncentrická, kdežto u druhé poloviny excentrická hypertrofie komory (Norton et al., 2002). Tato data naznačují, že pravděpodobně rozdílné genetické pozadí může modifikovat hypertrofickou odpověď po vzniku arteriální hypertenze.

5.3 Specifika postižení srdce při primárním hyperaldosteronismu

V případě primárního hyperaldosteronismu se mimo přítomnosti většinou poměrně těžké hypertenze uplatňují rovněž vysoké koncentrace cirkulujícího aldosteronu vedoucí mimo jiné k volumexpanzi a objemovému přetížení srdce, zatímco plazmatické hladiny reninu a angiotenzinu II jsou nízké. Určitou roli u primárního hyperaldosteronismu může hrát fibroproliferativní efekt aldosteronu. Experimentální studie na zvířecích modelech prokázaly, že aldosteron je schopen navodit mechanismy nezávislémi na výši krevního tlaku zánětlivé změny perivaskulární tkáně (Rocha et al., 2002), hypertrofii a fibrózu myokardu (Weber and Brilla, 1991) i aorty (Neves et al., 2005), zejména za přítomnosti diety s vysokým obsahem soli. I když přesné mechanismy tohoto účinku nejsou ještě dokonale objasněny, v poslední době se mluví zejména o úloze zvýšeného oxidačního stresu v důsledku aktivace mineralokortikoidních receptorů (Funder, 2007, Marney and Brown, 2007). Aldosteron stimuluje růst buněk a hypertrofii myocytů, což může vést, jak bylo pozorováno u PHA ve srovnání s nemocnými s esenciální hypertenzí, ke zvýšení hmotnosti levé komory srdeční (Catena et al., 2008, Muiesan et al., 2008, Rossi et al., 1997, Shigematsu et al., 1997), ale také ke zvýšení poměru tloušťky stěny k průměru cévy u nízkorezistentních tepen (Rizzoni et al., 1996). Dále vyvolává hluboké změny v extracelulární matrix, vedoucí k ukládání kolagenu (Rizzoni et al., 2006) a tím ke zvýšení tuhosti cév (Štrauch et al., 2006), rozšíření

intimomediálního komplexu v karotidách (Holaj et al., 2007) a k fibróze myokardu (Lijnen and Petrov, 2000, Rossi et al., 2002). U nemocných s PHA byly také v souvislosti s hypertrofií levé komory a myokardiální fibrózou pozorovány horší parametry plnění levé komory, indikující její diastolickou dysfunkci (Rossi et al., 2002). Při progresi myokardiální fibrózy se může zhoršovat i systolická funkce (Weber and Brilla, 1991). Také v důsledku chronické hypokalémie by se teoreticky měla kontraktilita myokardu snižovat a vznikat tzv. kardiomyopatický syndrom. Klinické zkušenosti tomu však většinou neodpovídají (O'Regan et al., 1985). Zvýšený preload při aldosteronem navozené volumexpanzi by ale naopak mohl vést i k lepší kontraktilitě LK než u hypertoniků, u kterých se v důsledku jiné etiologie hypertenze hypervolémie neuplatňuje.

Zajímavé informace poskytla radioizotopová vyšetření srdce ukazující u pacientů s primárním hyperaldosteronismem disperzní výpadky myokardiální perfúze u pacientů s aldosteron produkujícím adenomem. Tyto změny byly po provedení adrenalectomie plně reverzibilní a to dokonce již v době, kdy ještě přetrvávala hypertrofie LK, což mohlo být spojeno se zmnožením nemyocytární tkáně (Abe et al., 1994, Beevers et al., 1976, Napoli et al., 1999).

S ohledem na výše popsané mechanismy lze tedy u pacientů s primárním hyperaldosteronismem očekávat výraznější dilataci komor, větší nárůst jejich hmotnosti i zřetelnější zhoršování diastolické funkce než u nemocných s esenciální hypertenzí.

Zdaleka ne všechny observační studie však prokázaly u nemocných s PHA pokročilejší morfologické změny ve srovnání s nemocnými se stejně klinicky závažnou esenciální hypertenzí. Byla publikována řada prací, kde se echokardiograficky stanovená hmotnost levé komory u obou skupin nemocných významně nelišila (Goldkorn et al., 2002, Rizzoni et al., 1998, Yoshihara et al., 1996).

Z výsledků uvedených prací nelze zcela jednoznačně usuzovat, co je rozhodujícím faktorem pro navození pokročilejších změn u nemocných s PHA. Data s určitostí nesvědčí ani pro průměrný věk nemocných, ani kontrolu hypertenze vyjádřenou mnohdy jen hodnotou jednorázově kazuálně změřeného krevního tlaku, ani pro plazmatické koncentrace aldosteronu vyplavovaného patologicky změněnou tkání nadledvin. Důležitá může být kombinace všech těchto vyjmenovaných faktorů, ale stejně tak může mít rozhodující vliv délka trvání onemocnění nebo podávaná antihypertenzní léčba. Ta bohužel ve většině citovaných prací nebyla uvedena. Klinická významnost experimentálně ověřených mechanismů oběhového zatížení a nehemodynamických faktorů není také zcela jasná. Jejich studium je obtížné pro kombinaci různých vlivů.

5.4 Vliv specifické léčby primárního hyperaldosteronismu na regresi hypertrofie LK

Sledování pacientů s PHA ukázalo signifikantní pokles hmotnosti levé komory po adrenalectomii i léčbě antagonisty aldosteronu (Catena et al., 2007). Při srovnání změn po kauzální terapii byla popsána výraznější regrese hypertrofie levé komory po adrenalectomii pro aldosteron produkující adenom než po angioplastice pro renovaskulární hypertenzi (Denolle et al., 1993, Yoshitomi et al., 1996). Efekt spironolaktonu, antagonisty mineralokortikoidních receptorů, na průběh regrese hypertrofie LK byl studován méně. Po terapii spironolaktonem, eventuálně v kombinaci s dalšími antihypertenzními léky, byla v menších studiích popisována menší regrese hypertrofie levé komory než po adrenalectomii, i když bylo dosaženo stejného poklesu krevního tlaku (Rossi et al., 1996b). V experimentální studii ale spironolakton v malých dávkách, které nezabránily rozvoji hypertrofie levé komory, zabránil zmožení vaziva (Brilla et al., 1993). Experimentální nálezy tedy spíše podpořily představu o významné úloze aldosteronu při remodelaci levé komory.

Stále je však nedostatek dat srovnávajících efekt obou léčebných přístupů, tedy adrenalectomie a konzervativní léčby spironolaktonem. Výsledky první takovéto studie ukázaly, že jak adrenalectomie, tak spironolakton, vedly v dlouhodobém sledování ke snížení hmotnosti LK, ačkoli v případě adrenalectomie se tento efekt projevil rychleji (Catena et al., 2007). V obou skupinách bylo snížení hmotnosti LK způsobeno především ztenčením jejích stěn. Na druhou stranu, následující studie naopak ukázala, že ke snížení hmotnosti LK docházelo spíše zmenšením dutiny LK bez výraznějšího efektu na tloušťku stěn (Rossi et al., 2013). Přesný mechanismus regrese změn geometrie LK v důsledku specifické léčby tedy rovněž není znám.

6. Závěry

V naší práci jsme se zaměřili na rozdíly ve změnách anatomie a funkce levé komory srdeční u pacientů s PHA ve srovnání s esenciální hypertenzí, a také na dlouhodobý efekt specifické léčby PHA na regresi těchto změn. Její výsledky lze shrnout takto:

- Aldosteronem navozená plazmatického objemu patří mezi nejvýznamnější faktory ovlivňující remodelaci levé komory srdeční u pacientů s PHA a projevuje se ve větších rozměrech dutiny a častějším výskytem excentrické formy hypertrofie LK ve srovnání s pacienty s esenciální hypertenzí, zvláště po vyčlenění její nízkoreninové formy
- Jak adrenalectomie, tak konzervativní léčba spironolaktonem vedou ke dlouhodobému snížení krevního tlaku a lepší kompenzaci hypertenze. Samotná adrenalectomie však není kurabilní metodou všech případů hypertenze v důsledku aldosteron produkujícího adenomu a většina pacientů vyžaduje antihypertenzní léčbu i po jeho odstranění
- Adrenalectomie se zdá být efektivnější než spironolakton v regresi hypertrofie LK, protože vede jak ke zmenšení její dutiny, tak ke ztenčení jejích stěn
- Konzervativní léčba spironolaktonem u pacientů s PHA vedla pouze ke zmenšení dutiny LK bez prokazatelného ovlivnění tloušťky jejích stěn
- Oba terapeutické přístupy vedou ke zlepšení diastolické funkce levé komory, systolická funkce zůstala nezměněna
- Možným vysvětlením našich pozorování jsou rozdílné patofyziologické cesty působení aldosteronu na myokard. Blokáda mineralokortikoidních receptorů spironolaktonem vedla sice ke zmenšení dutiny LK pravděpodobně snížením jejího předtížení, zatímco vlastní hypertrofii stěn zvrátit nedokázala, přes signifikantní snížení krevního tlaku. To naznačuje efekt působení stále přítomných vysokých hladin aldosteronu jinou cestou než přes mineralokortikoidní receptor (nongenomický efekt aldosteronu). Adrenalectomie jako kurativní metoda s trvalým poklesem hladin aldosteronu pak komplexním ovlivněním těchto účinků zmenšuje jak velikost dutiny LK, tak i tloušťku jejích stěn.

Uvedené výsledky mají svůj význam také pro klinickou praxi. Účast objemového přetížení levé komory například svědčí pro opodstatněnost použití diuretik v kombinační léčbě arteriální hypertenze, zvláště pak jejích nízkoreninových forem. Lepší efektivita

adrenalektomie v regresi orgánových změn pak favorizuje v indikovaných případech PHA chirurgické řešení před konzervativní léčbou blokátory mineralokortikoidních receptorů.

Výsledky naší práce dále přispívají k hlubšímu pochopení patofyziologických změn vedoucích k rozvoji orgánových komplikací PHA.

PHA patří mezi onemocnění s vysokým výskytem kardiovaskulárních komplikací. Kardiovaskulární morbiditu a mortalitu lze však ovlivnit včasným terapeutickým zásahem, neboť alespoň v případě aldosteron produkujícího adenomu se jedná o potenciálně kurabilní onemocnění. Je však nezbytné u pacientů s těžší nebo farmakorezistentní hypertenzí myslet i na sekundární etiologii, u které lze specifickou léčbou předejít rozvoji kardiovaskulárních komplikací.

7. Použitá literatura

- Abe M, Hamada M, Matsuoka H, Shigematsu Y, Sumimoto T and Hiwada K. Myocardial scintigraphic characteristics in patients with primary aldosteronism. *Hypertension* 1994; **23**(1 Suppl): I164-167.
- Agabiti-Rosei E and Muiesan ML. Hypertension and diastolic function. *Drugs* 1993; **2**: 61-67.
- Anversa P, Palackal T, Sonnenblick EH, Olivetti G and Capasso JM. Hypertensive cardiomyopathy. Myocyte nuclei hyperplasia in the mammalian rat heart. *J Clin Invest* 1990; **85**(4): 994-997.
- Arnett DK, Hong Y, Bella JN, Oberman A, Kitzman DW, Hopkins PN, Rao DC and Devereux RB. Sibling correlation of left ventricular mass and geometry in hypertensive African Americans and whites: the HyperGEN study. Hypertension Genetic Epidemiology Network. *Am J Hypertens* 2001; **14**(12): 1226-1230.
- Avelar E, Cloward TV, Walker JM, Farney RJ, Strong M, Pendleton RC, Segerson N, Adams TD, Gress RE, Hunt SC and Litwin SE. Left ventricular hypertrophy in severe obesity: interactions among blood pressure, nocturnal hypoxemia, and body mass. *Hypertension* 2007; **49**(1): 34-39.
- Beevers DG, Brown JJ, Ferriss JB, Fraser R, Lever AF, Robertson JI and Tree M. Renal abnormalities and vascular complications in primary hyperaldosteronism. Evidence on tertiary hyperaldosteronism. *Q J Med* 1976; **45**(179): 401-410.
- Brilla CG, Matsubara LS and Weber KT. Antifibrotic effects of spironolactone in preventing myocardial fibrosis in systemic arterial hypertension. *Am J Cardiol* 1993; **71**(3): 12A-16A.
- Brilla CG, Pick R, Tan LB, Janicki JS and Weber KT. Remodeling of the rat right and left ventricles in experimental hypertension. *Circ Res* 1990; **67**(6): 1355-1364.
- Campbell SE, Janicki JS, Matsubara BB and Weber KT. Myocardial fibrosis in the rat with mineralocorticoid excess. Prevention of scarring by amiloride. *Am J Hypertens* 1993; **6**(6 Pt 1): 487-495.
- Catena C, Colussi G, Lapenna R, Nadalini E, Chiuch A, Gianfagna P and Sechi LA. Long-Term Cardiac Effects of Adrenalectomy or Mineralocorticoid Antagonists in Patients With Primary Aldosteronism. *Hypertension* 2007; **50**(5): 911-918.
- Catena C, Colussi G, Nadalini E, Chiuch A, Baroselli S, Lapenna R and Sechi LA. Cardiovascular Outcomes in Patients With Primary Aldosteronism After Treatment. *Arch Intern Med* 2008; **168**(1): 80-85.
- Conn JW, Knopf RF and Nesbit RM. Clinical characteristics of primary aldosteronism from an analysis of 145 cases. *The American Journal of Surgery* 1964; **107**(1): 159-172.
- Cooper Gt. Cardiocyte adaptation to chronically altered load. *Annu Rev Physiol* 1987; **49**: 501-518.
- Cooper Gt, Mercer WE, Hooper JK, Gordon PR, Kent RL, Lauva IK and Marino TA. Load regulation of the properties of adult feline cardiocytes. The role of substrate adhesion. *Circ Res* 1986; **58**(5): 692-705.
- Davila DF, Donis JH, Odreman R, Gonzalez M and Landaeta A. Patterns of left ventricular hypertrophy in essential hypertension: should echocardiography guide the pharmacological treatment? *Int J Cardiol* 2008; **124**(2): 134-138.
- de Simone G, Devereux RB, Roman MJ, Alderman MH and Laragh JH. Relation of obesity and gender to left ventricular hypertrophy in normotensive and hypertensive adults. *Hypertension* 1994; **23**(5): 600-606.
- Denolle T, Chatellier G, Julien J, Battaglia C, Luo P and Plouin PF. Left ventricular mass and geometry before and after etiologic treatment in renovascular hypertension, aldosterone-producing adenoma, and pheochromocytoma. *Am J Hypertens* 1993; **6**(11 Pt 1): 907-913.

- Devereux RB, Pickering TG, Harshfield GA, Kleinert HD, Denby L, Clark L, Pregibon D, Jason M, Kleiner B, Borer JS and Laragh JH. Left ventricular hypertrophy in patients with hypertension: importance of blood pressure response to regularly recurring stress. *Circulation* 1983; **68**(3): 470-476.
- Devereux RB, Roman MJ, de Simone G, O'Grady MJ, Paranicas M, Yeh JL, Fabsitz RR and Howard BV. Relations of left ventricular mass to demographic and hemodynamic variables in American Indians: the Strong Heart Study. *Circulation* 1997; **96**(5): 1416-1423.
- du Cailar G, Pasquie JL, Ribstein J and Mimran A. Left ventricular adaptation to hypertension and plasma renin activity. *J Hum Hypertens* 2000; **14**(3): 181-188.
- Fouad FM, Slominski JM and Tarazi RC. Left ventricular diastolic function in hypertension: relation to left ventricular mass and systolic function. *J Am Coll Cardiol* 1984; **3**(6): 1500-1506.
- Frohlich ED, Tarazi RC and Dustan HP. Clinical-physiological correlations in the development of hypertensive heart disease. *Circulation* 1971; **44**(3): 446-455.
- Funder JW. Mineralocorticoid Receptor Activation and Oxidative Stress. *Hypertension* 2007; **50**(5): 840-841.
- Ganau A, Devereux RB, Pickering TG, Roman MJ, Schnall PL, Santucci S, Spitzer MC and Laragh JH. Relation of left ventricular hemodynamic load and contractile performance to left ventricular mass in hypertension. *Circulation* 1990; **81**(1): 25-36.
- Ganau A, Devereux RB, Roman MJ, de Simone G, Pickering TG, Saba PS, Vargiu P, Simongini I and Laragh JH. Patterns of left ventricular hypertrophy and geometric remodeling in essential hypertension. *J Am Coll Cardiol* 1992; **19**(7): 1550-1558.
- Goldkorn R, Yurenev A, Blumenfeld J, Fishman D and Devereux RB. Echocardiographic Comparison of Left Ventricular Structure and Function in Hypertensive Patients with Primary Aldosteronism and Essential Hypertension. *American Journal of Hypertension* 2002; **15**: 340-345.
- Gottdiener JS, Reda DJ, Materson BJ, Massie BM, Notargiacomo A, Hamburger RJ, Williams DW and Henderson WG. Importance of obesity, race and age to the cardiac structural and functional effects of hypertension. The Department of Veterans Affairs Cooperative Study Group on Antihypertensive Agents. *J Am Coll Cardiol* 1994; **24**(6): 1492-1498.
- Greene EL, Kren S and Hostetter TH. Role of aldosterone in the remnant kidney model in the rat. *The Journal of Clinical Investigation* 1996; **98**(4): 1063-1068.
- Holaj R, Zelinka T, Wichterle D, Petrák O, Štrauch B and Widimský Jr. J. Increased intima-media thickness of the common carotid artery in primary aldosteronism in comparison with essential hypertension. *Journal of Hypertension* 2007; **25**: 1451-1457.
- Hollenberg NK. Aldosterone in the development and progression of renal injury. *Kidney Int* 2004; **66**(1): 1-9.
- Chahal NS, Lim TK, Jain P, Chambers JC, Kooner JS and Senior R. New insights into the relationship of left ventricular geometry and left ventricular mass with cardiac function: A population study of hypertensive subjects. *Eur Heart J* 2010; **31**(5): 588-594.
- Kannel WB. Epidemiological aspects of heart failure. *Cardiol Clin* 1989; **7**(1): 1-9.
- Kaplan NM, Victor RG and Flynn JT. *Kaplan's clinical hypertension* 2015.
- Kapuku GK, Ge D, Vemulapalli S, Harshfield G, Treiber FA and Snieder H. Change of Genetic Determinants of Left Ventricular Structure in Adolescence: Longitudinal Evidence from the Georgia Cardiovascular Twin Study. *American Journal of Hypertension* 2008; **21**(7): 10.1038/ajh.2008.1178.
- Kizer JR, Arnett DK, Bella JN, Paranicas M, Rao DC, Province MA, Oberman A, Kitzman DW, Hopkins PN, Liu JE and Devereux RB. Differences in left ventricular structure between black and white hypertensive adults: the Hypertension Genetic Epidemiology Network study. *Hypertension* 2004; **43**(6): 1182-1188.

- Krumholz HM, Larson M and Levy D. Sex differences in cardiac adaptation to isolated systolic hypertension. *Am J Cardiol* 1993; **72**(3): 310-313.
- Kuwajima I, Kardon MB, Pegram BL, Sesoko S and Frohlich ED. Regression of left ventricular hypertrophy in two-kidney, one clip Goldblatt hypertension. *Hypertension* 1982; **4**(3 Pt 2): 113-118.
- Laragh JH. Vasoconstriction-volume analysis for understanding and treating hypertension: The use of renin and aldosterone profiles. *The American journal of medicine* 1973; **55**(3): 261-274.
- Lijnen P and Petrov V. Induction of Cardiac Fibrosis by Aldosterone. *Journal of Molecular and Cellular Cardiology* 2000; **32**(6): 865-879.
- Lindpaintner K and Ganten D. The cardiac renin-angiotensin system. An appraisal of present experimental and clinical evidence. *Circ Res* 1991; **68**(4): 905-921.
- Lip GY, Felmeden DC, Li-Saw-Hee FL and Beevers DG. Hypertensive heart disease. A complex syndrome or a hypertensive 'cardiomyopathy'? *Eur Heart J* 2000; **21**(20): 1653-1665.
- Markus MR, Stritzke J, Wellmann J, Duderstadt S, Siewert U, Lieb W, Luchner A, Doring A, Keil U, Schunkert H and Hense HW. Implications of prevalent and incident diabetes mellitus on left ventricular geometry and function in the ageing heart: the MONICA/KORA Augsburg cohort study. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2010; **21**(3): 189-196.
- Marney AM and Brown NJ. Aldosterone and end-organ damage. *Clinical Science* 2007; **113**(6): 267-278.
- Morgan HE and Baker KM. Cardiac hypertrophy. Mechanical, neural, and endocrine dependence. *Circulation* 1991; **83**(1): 13-25.
- Muiesan ML, Salvetti M, Painsi A, Agabiti-Rosei C, Monteduro C, Galbassini G, Belotti E, Aggiusti C, Rizzoni D, Castellano M and Agabiti-Rosei E. Inappropriate Left Ventricular Mass in Patients With Primary Aldosteronism. *Hypertension* 2008; **52**: 529-534.
- Muscholl MW, Schunkert H, Muders F, Elsner D, Kuch B, Hense H-W and Riegger GAJ. Neurohormonal activity and left ventricular geometry in patients with essential arterial hypertension. *American Heart Journal* **135**(1): 58-66.
- Napoli C, Di Gregorio F, Leccese M, Abete P, Ambrosio G, Giusti R, Casini A, Ferrara N, De Matteis C, Sibilio G, Donzelli R, Montemarano A, Mazzeo C, Rengo F, Mansi L and Liguori A. Evidence of exercise-induced myocardial ischemia in patients with primary aldosteronism: the Cross-sectional Primary Aldosteronism and Heart Italian Multicenter Study. *J Investig Med* 1999; **47**(5): 212-221.
- Neves MF, Amiri F, Viridis A, Diep QN and Schiffrin EL. Role of aldosterone in angiotensin II-induced cardiac and aortic inflammation, fibrosis, and hypertrophy. *Canadian Journal of Physiology and Pharmacology* 2005; **83**: 999-1006.
- Norton GR, Woodiwiss AJ, Gaasch WH, Mela T, Chung ES, Aurigemma GP and Meyer TE. Heart failure in pressure overload hypertrophy. The relative roles of ventricular remodeling and myocardial dysfunction. *J Am Coll Cardiol* 2002; **39**(4): 664-671.
- O'Regan S, Heitz F and Davignon A. Echocardiographic assessment of left ventricular function in patients with hypokalemia. *Miner Electrolyte Metab* 1985; **11**(1): 1-4.
- Olsen MH, Wachtell K, Hermann KL, Frandsen E, Dige-Petersen H, Rokkedal J, Devereux RB and Ibsen H. Is cardiovascular remodeling in patients with essential hypertension related to more than high blood pressure? A LIFE substudy. Losartan Intervention For Endpoint-Reduction in Hypertension. *Am Heart J* 2002; **144**(3): 530-537.
- Palmieri V, Bella JN, Arnett DK, Liu JE, Oberman A, Schuck MY, Kitzman DW, Hopkins PN, Morgan D, Rao DC and Devereux RB. Effect of type 2 diabetes mellitus on left ventricular geometry and systolic function in

- hypertensive subjects: Hypertension Genetic Epidemiology Network (HyperGEN) study. *Circulation* 2001; **103**(1): 102-107.
- Petretto E, Sarwar R, Grieve I, Lu H, Kumaran MK, Muckett PJ, Mangion J, Schroen B, Benson M, Punjabi PP, Prasad SK, Pennell DJ, Kiesewetter C, Tasheva ES, Corpuz LM, Webb MD, Conrad GW, Kurtz TW, Kren V, Fischer J, Hubner N, Pinto YM, Pravenec M, Aitman TJ and Cook SA. Integrated genomic approaches implicate osteoglycin (Ogn) in the regulation of left ventricular mass. *Nat Genet* 2008; **40**(5): 546-552.
- Pitt B, Remme W, Zannad F, Neaton J, Martinez F, Roniker B, Bittman R, Hurley S, Kleiman J and Gatlin M. Eplerenone, a Selective Aldosterone Blocker, in Patients with Left Ventricular Dysfunction after Myocardial Infarction. *New England Journal of Medicine* 2003; **348**(14): 1309-1321.
- Pitt B, Zannad F, Remme WJ, Cody R, Castaigne A, Perez A, Palensky J and Wittes J. The Effect of Spironolactone on Morbidity and Mortality in Patients with Severe Heart Failure. *New England Journal of Medicine* 1999; **341**(10): 709-717.
- Post WS, Larson MG, Myers RH, Galderisi M and Levy D. Heritability of left ventricular mass: the Framingham Heart Study. *Hypertension* 1997; **30**(5): 1025-1028.
- Rame JE, Drazner MH, Post W, Peshock R, Lima J, Cooper RS and Dries DL. Corin I555(P568) allele is associated with enhanced cardiac hypertrophic response to increased systemic afterload. *Hypertension* 2007; **49**(4): 857-864.
- Rizzoni D, Muiesan ML, Porteri E, Salvetti M, Castellano M, Bettoni G, Tiberio G, Giulini SM, Monteduro C, Garavelli G and Agabiti-Rosei E. Relations between cardiac and vascular structure in patients with primary and secondary hypertension. *Journal of the American College of Cardiology* 1998; **32**(4): 985-992.
- Rizzoni D, Paiardi S, Rodella L, Porteri E, De Ciuceis C, Rezzani R, Boari GEM, Zani F, Miclini M, Tiberio GAM, Giulini SM, Agabiti Rosei C, Bianchi R and Agabiti Rosei E. Changes in Extracellular Matrix in Subcutaneous Small Resistance Arteries of Patients with Primary Aldosteronism. *Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 2006; **91**(7): 2638-2642.
- Rizzoni D, Porteri E, Castellano M, Bettoni G, Muiesan ML, Muiesan P, Giulini SM and Agabiti-Rosei E. Vascular Hypertrophy and Remodeling in Secondary Hypertension. *Hypertension* 1996; **28**(5): 785-790.
- Rocha R and Funder JW. The Pathophysiology of Aldosterone in the Cardiovascular System. *Annals of the New York Academy of Sciences* 2002; **970**(1): 89-100.
- Rocha R, Rudolph AE, Friedrich GE, Nachowiak DA, Kekec BK, Blomme EAG, McMahon EG and Delyani JA. Aldosterone induces a vascular inflammatory phenotype in the rat heart. *American Journal of Physiology - Heart and Circulatory Physiology* 2002; **283**(5): H1802-H1810.
- Ross J, Jr. *On variations in the cardiac hypertrophic response to pressure overload*. *Circulation*. 1997 Mar 18; **95**(6):1349-51.
- Rossi G, Boscaro M, Ronconi V and Funder JW. Aldosterone as a cardiovascular risk factor. *Trends in Endocrinology and Metabolism* 2005; **16**(3): 104-107.
- Rossi GP, Cesari M, Cuspidi C, Maiolino G, Cicala MV, Bisogni V, Mantero F and Pessina AC. Long-term control of arterial hypertension and regression of left ventricular hypertrophy with treatment of primary aldosteronism. *Hypertension* 2013; **62**(1): 62-69.
- Rossi GP, Di Bello V, Ganzaroli C, Sacchetto A, Cesari M, Bertini A, Giorgi D, Scognamiglio R, Mariani M and Pessina AC. Excess Aldosterone Is Associated With Alterations of Myocardial Texture in Primary Aldosteronism. *Hypertension* 2002; **40**(1): 23-27.
- Rossi GP, Sacchetto A, Pavan E, Palatini P, Graniero GR, Canali C and Pessina AC. Remodeling of the Left Ventricle in Primary Aldosteronism Due to Conn's Adenoma. *Circulation* 1997; **95**(6): 1471-1478.

Rossi GP, Sacchetto A, Visentin P, Canali C, Graniero GR, Palatini P and Pessina AC. Changes in left ventricular anatomy and function in hypertension and primary aldosteronism. *Hypertension* 1996a; **27**(5): 1039-1045.

Rossi GP, Sacchetto A, Visentin P, Canali C, Graniero GR, Palatini P and Pessina AC. Changes in Left Ventricular Anatomy and Function in Hypertension and Primary Aldosteronism *Hypertension* 1996b; **27**: 1039-1045.

Rowlands DB, Ireland MA, Stallard TJ, Glover DR, McLeay RAB, Watson RDS and Littler WA. ASSESSMENT OF LEFT-VENTRICULAR MASS AND ITS RESPONSE TO ANTIHYPERTENSIVE TREATMENT. *The Lancet* **319**(8270): 467-470.

Shigematsu Y, Hamada M, Okayama H, Hara Y, Hayashi Y, Kodama K, Kohara K and Hiwada K. Left Ventricular Hypertrophy Precedes Other Target-Organ Damage in Primary Aldosteronism. *Hypertension* 1997; **29**(3): 723-727.

Schmieder RE and Messerli FH. Hypertension and the heart. *J Hum Hypertens* 2000; **14**(10-11): 597-604.

Schmieder RE, Messerli FH, Garavaglia GE and Nunez BD. Dietary salt intake. A determinant of cardiac involvement in essential hypertension. *Circulation* 1988; **78**(4): 951-956.

Schwartzkopff B, Frenzel H, Dieckerhoff J, Betz P, Flasshove M, Schulte HD, Mundhenke M, Motz W and Strauer BE. Morphometric investigation of human myocardium in arterial hypertension and valvular aortic stenosis. *Eur Heart J* 1992; **13**: 17-23.

Štrauch B, Petrák O, Wichterle D, Zelinka T, Holaj R and Widimský Jr. J. Increased Arterial Wall Stiffness in Primary Aldosteronism in Comparison With Essential Hypertension[ast]. *Am J Hypertens* 2006; **19**(9): 909-914.

Tarazi RC, Ibrahim MM, Bravo EL and Dustan HP. Hemodynamic characteristics of primary aldosteronism. *N Engl J Med* 1973; **289**(25): 1330-1335.

Vasan RS, Glazer NL, Felix JF, Lieb W, Wild PS, Felix SB, Watzinger N, Larson MG, Smith NL, Dehghan A, Grosshennig A, Schillert A, Teumer A, Schmidt R, Kathiresan S, Lumley T, Aulchenko YS, König IR, Zeller T, Homuth G, Struchalin M, Aragam J, Bis JC, Rivadeneira F, Erdmann J, Schnabel RB, Dorr M, Zweiker R, Lind L, Rodeheffer RJ, Greiser KH, Levy D, Haritunians T, Deckers JW, Stritzke J, Lackner KJ, Volker U, Ingelsson E, Kullo I, Haerting J, O'Donnell CJ, Heckbert SR, Stricker BH, Ziegler A, Reffelmann T, Redfield MM, Werdan K, Mitchell GF, Rice K, Arnett DK, Hofman A, Gottesdiener JS, Uitterlinden AG, Meitinger T, Blettner M, Friedrich N, Wang TJ, Psaty BM, van Duijn CM, Wichmann HE, Munzel TF, Kroemer HK, Benjamin EJ, Rotter JJ, Witteman JC, Schunkert H, Schmidt H, Volzke H and Blankenberg S. Genetic variants associated with cardiac structure and function: a meta-analysis and replication of genome-wide association data. *Jama* 2009; **302**(2): 168-178.

Velagaleti RS, Gona P, Levy D, Aragam J, Larson MG, Tofler GH, Lieb W, Wang TJ, Benjamin EJ and Vasan RS. Relations of biomarkers representing distinct biological pathways to left ventricular geometry. *Circulation* 2008; **118**(22): 2252-2258.

Verdecchia P, Schillaci G, Borgioni C, Ciucci A, Battistelli M, Bartoccini C, Santucci A, Santucci C, Reboldi G and Porcellati C. Adverse prognostic significance of concentric remodeling of the left ventricle in hypertensive patients with normal left ventricular mass. *J Am Coll Cardiol* 1995; **25**(4): 871-878.

Weber K and Brilla C. Pathological hypertrophy and cardiac interstitium fibrosis and renin-angiotensin-aldosterone system. *Circulation* 1991; **83**: 1849-1865.

Yoshihara F, Nishikimi T, Yoshitomi Y, Nakasone I, Abe H, Matsuoka H and Omae T. Left Ventricular Structural and Functional Characteristics in Patients With Renovascular Hypertension, Primary Aldosteronism and Essential Hypertension. *American Journal of Hypertension* 1996; **9**: 523-528.

Yoshitomi Y, Nishikimi T, Abe H, Yoshiwara F, Suzuki T, Ashizawa A, Nagata S, Kuramochi M, Matsuoka H and Omae T. Comparison of changes in cardiac structure after treatment in secondary hypertension. *Hypertension* 1996; **27**(3 Pt 1): 319-323.

8. Seznam publikací autora

1. Publikace *in extenso*, které jsou podkladem disertace:

a) s impact faktorem:

Indra T, Holaj R, Strauch B, Rosa J, Petrák O, Somlóová Z, 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 Sep 30. [Epub ahead of print] (IF 2.400)

Indra T, Holaj R, Zelinka T, Petrák O, Strauch B, Rosa J, Somlóová Z, Malík J, Janota T, Hradec J, Widimský J Jr.: *Left ventricle remodeling in men with moderate to severe volume-dependent hypertension.* J Renin Angiotensin Aldosterone Syst. 2012 Dec;13(4):426-34. Epub 2012 May 29. (IF 2.400)

b) bez impact faktoru

Indra T, Holaj R.: *Je orgánové postižení u primárního hyperaldosteronismu častější než u esenciální hypertenze?* Cor Vasa 2011;53:449–453.

2. Publikace *in extenso* bez vztahu k tématu disertace:

a) s impact faktorem:

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, **Indra T**, Widimský J Jr.: *Role of Adding Spironolactone and Renal Denervation in True Resistant Hypertension: One-Year Outcomes of Randomized PRAGUE-15 Study.* Hypertension. 2016 Feb;67(2):397-403. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.115.06526. Epub 2015 Dec 22. (IF 6.480)

Šomlóová Z, Petrák O, Rosa J, Štrauch B, **Indra T**, Zelinka T, Haluzík M, Zikán V, Holaj R, Widimský J Jr.: *Inflammatory markers in primary aldosteronism.* Physiol Res. 2015 Oct 8. [Epub ahead of print] (IF 1.293)

Zelinka T, Petrák O, Hamplová B, Turková H, Waldauf P, Rosa J, Šomlóová Z, Holaj R, Štrauch B, **Indra T**, Kršek M, Brabcová Vránková A, Musil Z, Dušková J, Kubinyi J, Michalský D, Novák K, Widimský J Jr.: *Biochemical Testing After Pheochromocytoma Removal: How Early?* Horm Metab Res. 2015 Jul 23. [Epub ahead of print] (IF 2.121)

Petrák O, Zelinka T, Štrauch B, Rosa J, Šomlóová Z, **Indra T**, Turková H, Holaj R, Widimský J Jr.: *Combination antihypertensive therapy in clinical practice. The analysis of*

1254 consecutive patients with uncontrolled hypertension. *J Hum Hypertens.* 2015 Apr 2. [Epub ahead of print] (IF 2.700)

Holaj R, Rosa J, Zelinka T, Štrauch B, Petrák O, **Indra T**, Šomlóová Z, Michalský D, Novák K, Wichterle D, Widimský J Jr.: *Long-term effect of specific treatment of primary aldosteronism on carotid intima-media thickness.* *J Hypertens.* 2015 Apr; 33(4):874-82. (IF 4.720)

Rosa J, Zelinka T, Petrák O, Štrauch B, Šomlóová Z, **Indra T**, Holaj R, Čurila K, Toušek P, Šenitko M, Widimský P, Widimský J Jr.: *Importance of thorough investigation of resistant hypertension before renal denervation: should compliance to treatment be evaluated systematically?* *J Hum Hypertens.* 2014 Nov;28(11):684-8. (IF 2.700)

Strauch B, Petrák O, Zelinka T, Rosa J, Somlóová Z, **Indra T**, Chytil L, Marešová V, Kurcová I, Holaj R, Wichterle D, Widimský J Jr.: *Precise assessment of noncompliance with the antihypertensive therapy in patients with resistant hypertension using toxicological serum analysis.* *J Hypertens.* 2013 Dec;31(12):2455-61. (IF 4.720)

Rosa J, Somlóová Z, Petrák O, Strauch B, **Indra T**, Senitko M, Zelinka T, Holaj R, Widimský J Jr.: *Peripheral arterial stiffness in primary aldosteronism.* *Physiol Res.* 2012 Dec 14;61(5):461-8. Epub 2012 Aug 8. (IF 1.487)

Somlóová Z, **Indra T**, Rosa J, Petrák O, Strauch B, Zelinka T, Holaj R, Widimský J Jr.: *Have main types of primary aldosteronism different phenotype?* *Physiol Res.* 2012 Sep 17;61(4):431-6. Epub 2012 Jun 6. (IF 1.487)

b) bez impact faktoru:

Indra T.: *Plicní embolie – stále podceňovaná diagnóza v ambulantní praxi.* *Interní Med.* 2014; 16(5): 184-188

Ocenění:

Indra T.: *Remodelace levé komory srdeční u mužů se středně těžkou a těžkou volumodependentní hypertenzí.* XX. Výroční sjezd České kardiologické společnosti Brno (5/2012) – oceněno 3. místem v sekci Mladých kardiologů