

Univerzita Karlova

2. lékařská fakulta

Doktorský studijní program: Fyziologie a patofyziologie člověka



MUDr. Jakub Svěcený

**Kardiorenální syndrom a detekce časných změn funkce ledvin a myokardu
včetně stanovení rizikových faktorů u asymptomatických pacientů s arteriální
hypertenzí**

Cardiorenal syndrome and detection of early changes in kidney and myocardial function
including determination of risk factors in asymptomatic patients with arterial hypertension

Disertační práce

Školitel: prof. MUDr. Jiří Charvát, CSc.

Praha, 2022

Prohlášení

Prohlašuji, že jsem disertační práci zpracoval samostatně a že jsem řádně uvedl a citoval všechny použité prameny a literaturu. Současně prohlašuji, že práce nebyla využita k získání jiného nebo stejného titulu.

Souhlasím s trvalým uložením elektronické verze mé práce v databázi systému meziuniverzitního projektu Theses.cz za účelem soustavné kontroly podobnosti kvalifikačních prací.

V Praze, 26. 05. 2022

Jakub Svěcený

.....

Podpis autora

Poděkování

Rád bych touto cestou poděkoval za cenné rady prof. MUDr. Jiřímu Charvátovi, CSc., bez jehož pomoci a velké trpělivosti by tato práce nevznikla. Dále bych rád poděkoval celé mé rodině za jejich podporu.

Abstrakt

Cílem předkládané práce bylo, zda i u pacientů s uspokojivě kompenzovanou arteriální hypertenzí je možné zjistit změny, které mohou souviset s vývojem kardiorenálního syndromu. U souboru 96 pacientů bylo během dvouletého sledování opakovaně provedeno 24hodinové monitorování krevního tlaku, ultrazvukové vyšetření (echokardiografie, renální rezistivní index), řada laboratorních vyšetření kardiálních a renálních funkcí a byly analyzovány vztahy mezi hodnotami krevního tlaku a sledovanými kardiálními a renálními parametry. Při vstupním vyšetření byla zjištěna asociace mezi 24hodinovým diastolickým tlakem a glomerulární filtrací. Hlavním zjištěním během následného sledování byl vzestup renálního rezistivního indexu a jeho významná korelace s poměrem diastolického/ systolického tlaku bez závislosti na úpravách antihypertenzní medikace. Naproti tomu nebyly zjištěny žádné významné změny při posouzení kardiálních parametrů. Výsledky práce ukazují na význam sledování nejen systolického, ale i diastolického tlaku pro potenciální rozvoj poruch renální funkce. Vzhledem ke zjištěným výsledkům uzavíráme, že případný vývoj kardiorenálního syndromu závisí u dané skupiny nemocných na dynamice změn renálních funkcí.

Klíčová slova: 24hodinové monitorování krevního tlaku, arteriální hypertenze, diastolický krevní tlak, kardiorenální syndrom, poměr diastolického/systolického krevního tlaku, renální rezistivní index

Abstract

The presented thesis aimed at determining the possibility to identify changes related to cardiorenal syndrome development in patients with satisfactorily compensated arterial hypertension. In the group of 96 patients within the period of 2 years we repeatedly examined 24-hour blood pressure monitoring, ultrasound imaging (echocardiography, renal resistive index), a set of laboratory analyses of cardiac and renal functions, and analyzed the relations between the blood pressure values and the monitored cardiac and renal parameters. In the preliminary examination we discovered an association between the 24-hour diastolic pressure and glomerular filtration. The main finding based on the follow-up monitoring was the rise of the renal resistive index and its significant correlation with the ratio of diastolic to systolic pressures without any relation to changes in anti-hypertension medication. By contrast, we did not identify any significant changes when evaluating the cardiac parameters. The results of the research emphasize the importance of monitoring not just systolic, but also diastolic blood pressure, to recognize a possible development of renal functions disorder. Based on the final results, we conclude that the possible development of cardiorenal syndrome within the given group of patients depends on the dynamics of renal functions changes.

Key words: 24-hour blood pressure monitoring, arterial hypertension, cardiorenal syndrome, diastolic blood pressure, diastolic to systolic blood pressure ratio, renal resistive index

Seznam zkratek

ABPM	24hodinová ambulantní monitorace krevního tlaku (Ambulatory Blood Pressure Monitoring)
ACEi	inhibitory angiotenzin konvertujícího enzymu
ACR	poměr močového albuminu/kreatininu (albumin/creatinine ratio)
ARB	blokátory receptoru pro angiotenzin II (angiotensin II receptor blockers)
BKK	blokátory kalciového kanálu
BMI	body mass index
BNP	natriuretický peptid typu B (bran natriuretic peptide)
CKD	chronické renální selhání (chronic renal disease)
CKD-EPI	odhadovaná glomerulární filtrace podle rovince CKD-EPI (Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration)
CRP	C-reaktivní protein
D/S ratio	poměr diastolického/systolického tlaku za 24 hodin
DT	decelerační čas
DTI	vyšetření tkáňové dopplerovské echokardiografie (Doppler tissue imaging)
E/A	poměr vrcholové rychlosti plnění levé komory srdeční v časně a pozdní diastole
E/E'	poměr časně diastolické dopplerovské transmitrální rychlosti E a časně diastolické dopplerovské transmitrální rychlosti zkrácení E
EDV	enddiastolická rychlost (end-diastolic velocity) v oblasti intrarenálních tepen
EF LK	ejekční frakce levé komory
eGFR	odhadovaná glomerulární filtrace (Estimated Glomerular Filtration Rate)
eGFRcyst	odhadovaná glomerulární filtraci užitím sérového cystatinu C
ESRD	konečné stádium renálního selhání (end-stage renal disease)
GFR	glomerulární filtrace
HFpEF	srdeční selhání se zachovalou ejekční frakcí (heart failure with preserved ejection fraction)
HFrEF	srdeční selhání se sníženou ejekční frakcí (heart failure with reduced ejection fraction)
IMT	intimo-mediální tloušťka
IVSTd	tloušťka intraventrikulárního septa (interventricular septal thickness) na konci diastoly
KRS	kardiorenální syndrom
LAD	rozměr levé síně (left atrial dimension)
LVDd	rozměr levé komory na konci diastoly (left ventricular end-diastolic diameter)
LVMI	hmotnost levé komory indexovaná na povrch těla (left ventricle mass index)
MDRD	odhadovaná glomerulární filtrace podle rovince MDRD (Modification of Diet in Renal Disease)
NT-proBNP	N-terminální konec prohormonu BNP
PSV	maximální systolická rychlost (peak systolic velocity) v oblasti intrarenálních tepen
PWTd	tloušťka zadní stěny levé komory (posterior wall thickness) na konci diastoly
PWV	pulse wave velocity
RAAS	renin-angiotensin-aldosteronový systém
RCWP	kombinace renálního intersticiálního tlaku a renálního venózního tlaku (renal capillary wedge pressure)
ROC	ROC (Receiver Operating Characteristic) křivka
ROS	reaktivní formy kyslíku (Reactive Oxygen Species)
RRI	renální rezistivní index
RWT	relativní tloušťka myokardu (relative wall thickness)
SGLT2i	sodium-glucose co-transporter-2 (SGLT2) inhibitors
TK	krevní tlak
VIF	variance inflation factor

Obsah

1. ÚVOD	10
1.1. Definice, klasifikace a patofyziologie kardiorenálního syndromu	10
1.2. Epidemiologie KRS	13
1.3. Biochemické mediátory KRS	15
1.4. Vliv arteriální hypertenze na KRS	16
1.4.1. Vliv arteriální hypertenze na ledviny	17
1.4.2. Vliv arteriální hypertenze na kardiovaskulární systém	20
1.4.3. Jaké cílové hodnoty krevního tlaku jsou optimální?	21
1.5. Diagnostika KRS	23
1.5.1. Echokardiografie	23
1.5.2. Sérový kreatinin a sérový cystatin C	27
1.5.3. Stanovení odpadu albuminu do moči	27
1.5.4. Renální rezistivní index	28
1.5.5. Intimo-mediální tloušťka	30
1.5.6. Natriuretický peptid	30
1.6. Rizikové faktory KRS	31
1.6.1. Mikroalbuminurie	31
1.6.2. Intimo-mediální tloušťka	31
1.6.3. Diabetes mellitus	31
1.6.4. Anémie	32
1.6.5. Kouření	32
1.6.6. Tuhost velkých cév	33
1.7. Terapie KRS	34
1.8. Časné orgánové změny u kardiorenálního syndromu	37
2. CÍLE DISERTAČNÍ PRÁCE	38

3.	PRACOVNÍ HYPOTÉZY	39
4.	METODIKA	40
4.1.	Účastníci studie	40
4.2.	Protokol studie.....	40
4.3.	Laboratorní analýza	41
4.4.	Ambulantní monitorování krevního tlaku	43
4.5.	eGFRcyst a ACR	43
4.6.	Renální rezistivní index.....	44
4.7.	Echokardiografické vyšetření.....	44
4.8.	Další vyšetření	45
4.9.	Statistické hodnocení.....	46
5.	VÝSLEDKY	47
5.1.	Iniciální fáze	47
5.1.1.	Charakteristika souboru.....	47
5.1.2.	Echokardiografické vyšetření.....	49
5.1.3.	Parametry arteriální hypertenze.....	50
5.1.4.	Laboratorní vyšetření	58
5.1.5.	Vyšetření RRI	59
5.1.6.	Neurosonologické a oční vyšetření	59
5.2.	Follow up.....	59
5.2.1.	Charakteristika souboru (n = 96).....	59
5.2.2.	Echokardiografické vyšetření (n = 96).....	62
5.2.3.	Parametry arteriální hypertenze (n = 96).....	63
5.2.4.	Laboratorní vyšetření (n = 96).....	66
5.2.5.	Renální rezistivní index (n = 96).....	67
5.2.6.	Neurosonologické a oční vyšetření 2	70

6. DISKUZE	71
7. ZÁVĚR	89
7.1. Shrnutí výsledků práce	89
7.2. Průkaz hypotéz	91
7.3. Možné omezení naší studie	92
7.4. Význam pro klinickou praxi	92
8. SOUHRN	93
9. LITERATURA	95
10. PŘÍLOHY	115

1. ÚVOD

Vzájemný vztah funkce srdce a ledvin je v posledních několika letech intenzivně studován, zejména proto, že kardiorenální syndrom (KRS) je spojen s vysokou mortalitou a morbiditou (Herzog, C. A., 2002; Damman, K. et al., 2007). Je mnoho prací popisujících vazby srdce a ledvin v konečném stádiu renálního selhání (ESRD; Glassock, R. J. et al., 2009; Silberberg, J. S., 1989; Zoccali, C. et al., 2004; London, G. M., 2002) nebo u akutního či pokročilého srdečního selhání (Heywood, J. T. et al., 2007; London, G. M. et al., 2001; Di Lullo, L. et al., 2011; Zoccali, C. et al., 2004). Daleko méně prací se však věnovalo časnějším stádiím poškození srdce a ledvin.

V naší práci jsme se zaměřili na studium interakcí mezi srdcem a ledvinami u asymptomatických pacientů s arteriální hypertenzí, tedy u pacientů, kteří byli v riziku potenciálního rozvoje KRS. Naším cílem bylo zjistit, zda již u těchto pacientů existují vazby ovlivňující kardiorenální vztahy, které ve svém důsledku mohou vyústit v rozvoj kardiorenálního syndromu. K tomuto účelu jsme se zaměřili na vyšetření, která mohou odhalit časně poruchy funkce či poškození cílových orgánů samotným krevním tlakem a navíc (jako například v případě stanovení glomerulární filtrace ledvin) tím zabránit možnosti iatrogeně indukovaného orgánového poškození u pacientů léčených pro esenciální hypertenzi (Chaumont, M. et al., 2016; Onuigbo, M. A., 2011).

1.1. Definice, klasifikace a patofyziologie kardiorenálního syndromu

Kardiorenální syndrom je definován jako klinická entita, která vzniká následkem patofyziologických interakcí mezi srdcem a ledvinami, kdy poškození jednoho orgánu vede k dysfunkci druhého, a představuje tedy různé klinické stavy akutních či chronických změn funkce myokardu a ledvin. Tyto patofyziologické interakce, které budou probrány dále, vychází buď primárně ze srdce či ledvin, vedou k dysfunkci druhého orgánu a následně ke komplexní poruše funkce obou orgánů. Postupným studiem těchto vzájemných interakcí u jednotlivých klinických situací a dále ve snaze sjednotit a specifikovat jednotlivé podskupiny pacientů s ohledem na patofyziologii byl KRS poprvé rozdělen v rámci klasifikace do 5 podskupin (Ronco, C. et al., 2008). Toto rozdělení je zásadní i z hlediska zlepšení diagnostické přesnosti a poskytnutí optimálních cílených léčebných postupů (House, A. A. et al., 2010; Rangaswami, J., Mathew, R. O., 2018)

Typ 1: Akutní kardiorenální syndrom; akutní srdeční selhání různé etiologie vede k akutnímu selhání ledvin

Typ 2: Chronický kardiorenální syndrom; chronické srdeční selhání vede k renálnímu selhávání

Typ 3: Akutní renokardiální syndrom; akutní selhání ledvin vede k akutnímu srdečnímu selhání

Typ 4: Chronický renokardiální syndrom; chronická renální insuficience vede k srdeční dysfunkci

Typ 5: sekundární kardiorenální syndrom; systémové onemocnění vedoucí k selhání srdce i ledvin

Toto rozdělení je stále platné i po deseti letech (Ronco, C. et al., 2018)

U kardiorenálního syndromu 1. typu se udává, že až u 40 % pacientů přijatých do nemocnice pro akutní srdeční slabost se objeví akutní renální selhávání či dojde k progresi chronické renální insuficience typu „acute on chronic“ (Ronco, C. et al., 2010). Toto přidružené selhání ledvin je prokázáným nezávislým rizikovým faktorem zvýšené morbidita a mortality, a to jak u systolické, tak diastolické dysfunkce srdeční (McAlister, F. A. et al., 2004). Hlavním patofyziologickým mechanismem u KRS 1. typu je při akutním srdečním selhání pokles průtoku krve ledvinami s poklesem glomerulární filtrace, přičemž snížení průtoku krve ledvinou je způsobeno buď v rámci selhání „dopředu“ s nízkým srdečním výdejem a/nebo selhání „dozadu“, kdy je porucha renální funkce způsobena převážně kongescí žilní krve v ledvinách (Mullens, W. et al., 2009; Uthoff, H. et al., 2011).

KRS 2. typu, tedy chronický kardiorenální syndrom, patří s ohledem na asociaci s chronickou srdeční insuficiencí mezi nejčastější. Tyto 2 diagnózy velice často koexistují. Navíc je přes analýzy velkých kohort pacientů obtížné stanovit, která z těchto dvou chorob je primární, resp. sekundární (Heywood, J. T. et al., 2007; Hebert, K. et al., 2010). Ukazatele „chronického“ renálního selhání byly sledovány u 43 % až 63 % pacientů s chronickým kardiálním selháním, ale řada těchto stavů mohla zastupovat další, zejména 4. typ kardiorenálního syndromu. Patofyziologie KRS 2. typu zahrnuje postižení ledvin žilním městnáním a hypoperfúzí spolu se zvýšeným tlakem v pravé síni srdeční, které představují základní kámen renální dysfunkce pacientů s chronickým srdečním selháním (Nohria, A. et al., 2008). Nověji také stoupá zájem o roli erythropoetinu a úlohu anémie u pacientů s chronickou srdeční a renální insuficiencí. Nedostatečná tvorba erythropoetinu totiž přispívá k významné anémii, kterou nelze vysvětlit pouze stupněm renální insuficience. V některých studiích vedla erythropoézu stimulující terapie ke zlepšení srdeční funkce, snížení velikosti a objemu levé komory srdeční, zatímco léčba diuretiky ovlivnila retenci tekutin a subjektivní vnímání dušnosti u

pacientů, stanovené pomocí New York Heart Association (NYHA) skóre (Palazzuoli, A. et al., 2007). Na druhou stranu autoři velké randomizované dvojité zaslepené studie u pacientů se systolickým srdečním selháním a mírnou až středně těžkou anémií (hemoglobin 90–120 g.l⁻¹) léčených darbepoetinem alfa vs. placebo nenalezli signifikantní rozdíl v primárních cílech jako smrt z jakékoli příčiny nebo hospitalizace pro zhoršení srdečního selhání (Swedberg, K. et al., 2013).

Akutní renokardiální syndrom (typ 3) se objevuje u akutního renálního selhání z různých příčin vedoucího k rozvoji akutní srdeční dysfunkce, a to jak přímými, tak nepřímými mechanismy jako přetížení tekutinami, hypertenzí, minerálový rozvrat, metabolická acidóza a aktivace sympatického nervového systému vedoucí k arytmiím, akutnímu srdečnímu selhání a akutnímu koronárnímu syndromu (Chuasuwana, A., Kellum, J. A., 2011). Akutní selhání ledvin však dále vede k rozsáhlým změnám v cílových orgánech, a to pomocí aktivace proinflamatorní a antiinflamatorní cytokinové kaskády vedoucí k systémovému zánětu, apoptóze a v konečném důsledku k orgánové dysfunkci (Kelly, K. J., 2006).

Chronický renokardiální syndrom, tedy 4. typ KRS, popisuje progredující kardiální selhávání u pacientů s chronickou renální insuficiencí, které se prezentuje zhoršováním srdeční funkce, rozvojem hypertrofie levé komory srdeční s rozvojem diastolické dysfunkce a vede ke zvýšení rizika kardiovaskulárních příhod., které jsou zodpovědné za 50 % příčin úmrtí u pacientů s chronickým renálním selháním. Navíc se uplatňuje stárnutí pacientů, růst incidence diabetes mellitus, dyslipidémie a arteriální hypertenze (Bagshaw, S. M. et al., 2010). V současnosti je prokázáno onemocnění ledvin jako nezávislý rizikový faktor náhlé srdeční smrti z důvodu častějšího výskytu srdečních arytmií způsobených „klasickými“ faktory jako objemová zátěž, minerálová dysbalance, ale i nadměrná aktivita sympatického nervového systému a aktivace chronického zánětu u pacientů s chronickou renální insuficiencí (Di Lullo, L. et al., 2016; Di Lullo, L. et al., 2017). Objektivizace těchto působících vlivů se opírá o zvýšenou detekci různých biomarkerů v séru: natriuretické peptidy, troponin, dimethylarginin, inhibitor aktivátoru plasminogenu typ I, homocystein, C-reaktivní protein, sérový protein amyloidu A a další (Austin, W. et al., 2006; Ronco, C., Di Lullo, L., 2014). Mezi další metody užívané k detekci změn na srdci i ledvinách se užívá ultrazvukové vyšetření, které prokazuje redukci renálního parenchymu, parapelvické a subkortikální cysty ledvin, dále různý stupeň dysfunkce levé i pravé komory srdeční, známky tekutinového přetížení jako zvýšení objemu srdeční síně, pleurální a perikardiální výpotky, kalcifikace srdečních chlopní (ve spojení se sekundárním hyperparathyroidismem), vysoký tlak v plicní artérii (Di Lullo, L. et al., 2012; Ricci, Z., Ronco, C. et al., 2009).

Sekundární, tedy 5. typ kardiorenálního syndromu představuje celou řadu akutních či

chronických situací, kdy vlivem systémového onemocnění dojde současně k poškození a zhoršení funkce srdce i ledvin. Tento syndrom se často vyskytuje v rámci multiorgánového selhání, a tak z patofyziologického hlediska není často možné určit, respektive odlišit, zda postižení ledvin a srdce jen koexistuje v rámci základní diagnózy, nebo zda skutečně dochází ke vzájemné interakci těchto dvou orgánů. Mezi typické akutní stavy s rozvojem sekundárního kardiorenálního syndromu patří seps, při které se aktivuje celé spektrum mechanismů vedoucích k strukturálnímu poškození na buněčné úrovni a tím k orgánové dysfunkci (Li, X. et al., 2009; Virzi, G. M. et al., 2016). Ve složitých patofyziologických interakcích se uplatňuje ischemie, řada zánětlivých mediátorů (tromboxan, prostaglandin, tumor nekrotizující faktor, interleukin-1), které mohou vést k endoteliální dysfunkci s poruchou autoregulace koronárního řečiště (Reines, H. D. et al., 1982) či snížení glomerulární filtrace, akutní tubulární nekróze (Badr, K. F. et al., 1986). Mezi kandidátní chronická onemocnění vedoucí k rozvoji sekundárního kardiorenálního syndromu se řadí nádorová onemocnění, mnohočetný myelom a ostatní paraproteinemie, primární i sekundární amyloidóza, další choroby jako systémový lupus erythematoses, sklerodermie a ostatní systémová onemocnění pojiva (Bagshaw, S. M. et al., 2010). Diagnóza kardiorenálního syndromu 5. typu je založena na klinickém nález, laboratorních biomarkerech, jejichž zvýšení je typické během seps: C-reaktivní protein, prokalcitonin, prozánětlivé cytokiny jako např. interleukin-6 (Reinhart, K. et al., 2012), dále na echokardiografickém průkazu poškození srdeční funkce včetně zvýšených laboratorních ukazatelů jako natriuretické peptidy a troponiny (Vingon, P. et al., 2004) a konečně nález poškození ledvinných funkcí hodnoceno pomocí různých kritérií: Acute Kidney Injury Network (AKIN) či Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO 2012).

1.2. Epidemiologie KRS

Onemocnění srdce nebo ledvin vedoucí k selhání funkce těchto orgánů patří mezi nejčastější onemocnění dospělé populace.

Prevalence srdečního selhání je dle doporučených postupů České kardiologické společnosti udávána v dospělé populaci průmyslově rozvinutých zemí přibližně 1–2 %; u osob ve věku > 70 let se zvyšuje na hodnotu ≥ 10 %. Dále se ukazuje, že pacienti, ať už se zachovalou (HFpEF) či sníženou (HFrEF) ejekční frakcí, mají různé etiologické profily srdečního selhání. Například mezi pacienty s HFpEF, což představuje dle údajů 22–73 % pacientů se srdečním selháváním, se při srovnání s pacienty s HFrEF vyskytují častěji ženy, starší pacienti a v anamnéze mají častěji vedle fibrilace síní výskyt arteriální hypertenze (Špinar, J. et al., 2016).

Chronické onemocnění ledvin je celosvětový zdravotní problém a je nezávisle spojeno se

zvýšeným rizikem kardiovaskulárních chorob (House, A. A., 2010). Jak samotná přítomnost, tak i závažnost renální insuficience je silně spojena s progresí koronární aterosklerózy, komorové hypertrofie, myokardiální fibrózy, kalcifikace chlopní a abnormalitami převodního systému srdce. Středně závažný pokles renálních funkcí definovaný jako $GFR < 1 \text{ ml} \cdot \text{s}^{-1} \cdot 1.73 \text{ m}^{-2}$ se vyskytuje až u jedné třetiny pacientů s chronickým srdečním selháním (Cohen, N. et al., 2004) a riziko úmrtí u pacientů s chronickým srdečním selháním a pokročilejším stupněm renálního poškození je až třikrát vyšší než u jedinců s méně pokročilým snížením renálních funkcí (Hillege, H. L. et al., 2000).

Stanovit přesněji míru výskytu chronické renální insuficience (chronic kidney disease; CKD) v populaci je trochu obtížnější. Na jedné straně existuje celá řada regionálních registrů (USA, Evropa atd.), na druhé straně tyto registry „zachytí“ pouze vyšší stádia CKD. Například v Evropě bylo v roce 2009 léčeno 31–36 % pacientů náhradou funkce ledvin (Tomson, C. R., 2010). Dle Národního průzkumu zdraví a výživy 2005–2012 ve Spojených státech postihuje CKD přibližně 13 % populace a v průběhu času roste prevalence vyšších stádií CKD, jak dokládá studie NHANES 1999–2004, dle které mělo v USA téměř 38 % osob starších 70 let hodnotu glomerulární filtrace $< 1 \text{ ml} \cdot \text{s}^{-1} \cdot 1.73 \text{ m}^{-2}$ (Coresh, J. et al., 2007). Předpokládá se, že od 40. roku života začíná pozvolný pokles glomerulární filtrace, a to v průměru o $1 \text{ ml} \cdot \text{min}^{-1}$ za rok (tedy o $0.017 \text{ ml} \cdot \text{s}^{-1} \cdot 1.73 \text{ m}^{-2}$), což vede k přirozenému poklesu glomerulární filtrace u devadesátiletého jedince na $65 \text{ ml} \cdot \text{min}^{-1} \cdot 1.73 \text{ m}^{-2}$, což odpovídá $1,08 \text{ ml} \cdot \text{s}^{-1} \cdot 1.73 \text{ m}^{-2}$ (Weinstein, J. R., Anderson, S., 2010). Tento přirozený pokles GFR se přisuzuje morfologickým změnám, které postihují glomeruly (glomeruloskleróza), tubuly (tubulární atrofie), intersticiium (fibróza) a cévy (arterioskleróza), což dokládá řada studií (Rule, A. D., 2010; Nyengaard, J. R., Bendtsen, T. F., 1992). Navíc s narůstajícím věkem se kromě prevalence zvyšuje i závažnost CKD (Rao, M. V. et al., 2008). Jako pravděpodobné příčiny se uvádí stárnutí populace a zvýšená prevalence diabetes mellitus ve Spojených státech, přičemž diabetes mellitus a arteriální hypertenze často přispívají k rozvoji a zhoršení onemocnění ledvin, naopak onemocnění ledvin může u obou zmíněných entit zhoršovat kompenzaci. O onemocnění ledvin 3. stádia dle odhadované glomerulární filtrace může vědět i méně než 10 % pacientů (Hazzan, A. D. et al., 2016). Dalším problémem je mezinárodní variabilita v prevalenci CKD, což lze alespoň částečně vysvětlit rozdílnou prevalencí rizikových faktorů pro rozvoj CKD jako faktory životního stylu, rozdíl ve věkovém rozdělení populace a rozdílná míra kardiovaskulární úmrtnosti (Jha, V. et al., 2013; Dunkler, D. et al., 2016). Obecně mají země s vyšší prevalencí CKD vyšší výskyt rizikových faktorů pro rozvoj CKD (Stel, V. S. et al., 2017). V každém regionu se navíc liší přístup k primární i sekundární prevenci CKD (Brück, K. et al., 2015). V rozsáhlé evropské skupině zabývající se CKD (Brück, K. et al., 2016) kolísala prevalence CKD 3–5. stádia v závislosti na věku a pohlaví v populaci od 4.1 % (Swiss Bus Santé

study) po 25.5 % (Northeast German SHIP study).

1.3. Biochemické mediátory KRS

Interakce a zpětnovazebné mechanismy působící mezi srdcem a ledvinami jsou daleko komplexnější a složitější, než se dříve myslelo. V klasickém pojetí rozvoje renální insuficience u kardiálního selhávání nízký průtok krve ledvinami stimuluje ledviny k zadržování natria a vody a tím zajištění dostatečné perfúze životně důležitých orgánů. Ukazuje se ale, že hemodynamická adaptace ledvin a související patofyziologické mechanismy v reakci na srdeční selhávání jsou daleko komplexnější. Hemodynamická odpověď ledvin na chronické srdeční selhání je zpočátku charakterizována nízkým průtokem krve ledvinami a relativním zachováním glomerulární filtrace zajištěné zvýšením glomerulární filtrační frakce. Glomerulární filtrace je tak zachována až do pokročilejší fáze poruchy srdeční funkce, jelikož se zvyšuje odpor eferentních arteriol a tím glomerulární hydrostatický tlak. (Hillege, H. L. et al., 2000)

Kromě těchto změn v glomerulární filtraci hraje také v rámci kardiorenálního syndromu důležitou roli zvýšená reabsorpce sodíku v Henleho kliče a mnoho dalších faktorů, jako je aktivace sympatického nervového systému a aktivace renin-angiotensin-aldosteronového systému (RAAS). U pacientů s renální insuficiencí se stále retence natria a aktivace RAAS považuje za nejvýznamnější faktory přítomnosti vyššího krevního tlaku u těchto pacientů. Tato neurohumorální aktivace spolu se zvýšenou hladinou vazopressinu a endotelinu vede k systémové vazokonstrikci a spolu s retencí natria a vody je tak tímto iniciálním kompenzačním mechanismem zajištěn dostatečný srdeční výdej, krevní tlak a glomerulární filtrace. (Hillege, H. L. et al., 2000)

U pacientů se srdeční dysfunkcí se však z důvodu těchto neurohormonálních reakcí rozvíjí městnavé srdeční selhání s rozvojem otoků. Aktivace RAAS dále přes angiotenzin II vede k aktivaci nikotinamid adenin dinukleotid-fosfát oxidázy, vedoucí k tvorbě reaktivních forem kyslíku neboli kyslíkovým radikálům (ROS), což může potencovat další poškození ledvin s retencí sodíku a vody (Giam, B. et al., 2016) a myokardu (Iwata, K. et al., 2018).

Dalším patofyziologickým problémem se u kardiorenálního syndromu jeví (vlivem blokády NO syntázy) porucha aktivace oxidu dusnatého (NO), který je zapojen do vazodilatace, natriurézy a senzibilizace tubuloglomerulárních zpětnovazebných mechanismů. NO dále inhibuje několik složek aterogeneze a buněčné proliferace hladkého svalstva, inhibuje agregaci destiček. U renálního selhávání je posunuta rovnováha mezi NO a ROS ve smyslu snížení NO. Zvýšený oxidační stres u pacientů se selháním ledvin vede ke zvýšenému riziku srdeční „příhody“ také urychlenou aterosklerózou. (Giam, B. et al., 2016; Buggey, J. et al., 2015).

Na poškození ledvin a srdce u kardiorenálního syndromu se dále podílí i další složky chronicky aktivovaného zánětu, reprezentovány např. C-reaktivním proteinem (CRP), což vede k řadě metabolických poruch, jak na buněčné úrovni, tak vlivem poruchy funkce endotelu na hemodynamice. Například užití canakinumabu, blokátoru interleukinu-1 β , vedlo k poklesu sérové hladiny CRP, čímž bylo dosaženo snížení výskytu akutních koronárních příhod (Martinez, B. K. et al., 2018).

Významnou roli v patofyziologii KRS hraje i sympatický nervový systém, který stimuluje uvolňování reninu, a tím přeneseně katecholaminy způsobují hemodynamické změny podobně jako angiotenzin II – tedy zvýšení periferní cévní rezistence a retenci sodíku. (Senni, M. et al., 2016)

Poměrně nedávno byl objeven enzym raneláza, který se přímo podílí na metabolizaci katecholaminů a je přítomen v séru i moči u zdravých lidí. U pacientů s pokročilým chronickým renálním selháním však není detekovatelný (Xu, J. et al., 2005). Snížení tohoto produktu glomerulů, proximálních tubulů a kardiomyocytů by se mohlo podílet na hyperaktivitě sympatického nervového systému, míra tohoto jevu však zatím není známa (Shriffirin, E. L. et al., 2007).

V neposlední řadě v rámci kompenzatorních mechanismů dochází i k aktivaci natriuretických peptidů (atriální natriuretický peptid, mozkový natriuretický peptid, urodilutan), jejichž zvýšení v plasmě má zejména prognostický význam u pacientů se srdečním selháním (Travessa, A. M. et al., 2018). U renálního selhání se na jejich plasmatickém zvýšení podílí kromě zvýšené sekrece i porušená renální eliminace. Zvýšení natriuretického peptidu typu B (BNP) vč. jeho N-terminální frakce (NT-proBNP) odráží postižení myokardu v rámci renálního selhání (a také poruchu eliminace obou těchto hormonů). Určitým důvodem pro circulus vitiosus je fakt, že schopnost ledvin odpovídat na natriuretické peptidy klesá, takže retence vody a iontů u renálního selhání progreduje. Od určité fáze renální insuficience je tedy jejich terapeutické použití omezené.

1.4. Vliv arteriální hypertenze na KRS

Z řady studií je prokázán signifikantní vztah mezi glomerulární filtrací, hypertrofií levé komory, diastolickou dysfunkcí a řadou dalších parametrů u předpokládaných rizikových faktorů jako je diabetes mellitus, dyslipidemie či arteriální hypertenze (Diamond, J. A., Phillips, R. A., 2005; Masugata, H. et al., 2010). Právě arteriální hypertenze se svou vysokou prevalencí v populaci a zejména u pacientů se srdeční dysfunkcí či pacientů s renální insuficiencí (a diabetiků) jeví jako významný rizikový faktor rozvoje KRS.

Dle posledních odhadů z roku 2015 je podle Evropské společnosti pro hypertenzi celosvětově postiženo arteriální hypertenzí 1.13 miliardy lidí s prevalencí více než 150 milionů pacientů ve střední a východní Evropě (NCD Risk Factor Collaboration, 2017). Celková prevalence hypertenze u dospělých se pohybuje kolem 30–45 %. Tato vysoká prevalence arteriální hypertenze je celosvětově konzistentní, bez ohledu na stav příjmu, tzn. v zemích s nižším, středním a vyšším příjmem. Výskyt hypertenze se postupně s přibývajícím věkem zvyšuje, s prevalencí více než 60 % u lidí starších 60 let, což se vysvětluje sedavějším životním stylem se zvýšením tělesné hmotnosti ve vyšším věku, a tak bude pravděpodobně celosvětový výskyt hypertenze nadále stoupat (Chow, C. K. et al., 2013). Dle odhadů se počet lidí s arteriální hypertenzí do roku 2025 zvýší o 15–20 % a dosáhne téměř 1.5 miliardy (Kearney, P. M. et al., 2005).

Podle dostupných údajů v rámci České republiky, které vycházejí ze screeningového vyšetření rozsáhlého náhodně vybraného vzorku obecné české populace mezi lety 2007–2008 v rámci studie Czech post-MONICA je situace obdobná. Prevalence arteriální hypertenze v ČR ve věku 25–64 let pohybovala okolo 35 %, přičemž zřetelný nárůst onemocnění se vyskytoval ve vyšších věkových skupinách (např. v dekádě 55–64 let mělo arteriální hypertenzi 72 % mužů a 65 % žen, přičemž „pouze“ tři čtvrtiny pacientů o své nemoci vědělo. Navíc úspěšné kontroly arteriální hypertenze, tedy dosažení cílového krevního tlaku, se podaří pouze u 30 % pacientů (Cífková, R. et al., 2011).

Vedle ostatních patofyziologických mechanismů uplatňujících se na vzniku KRS představuje arteriální hypertenze samostatný rizikový faktor jak rozvoje kardiovaskulárního onemocnění, tak ledvinné nedostatečnosti. Chronicky zvýšené pracovní zatížení levé komory u hypertenzních pacientů může vést k rozvoji hypertrofie a zhoršené relaxace levé komory, následně ke zvětšení levé síně se zvýšením rizika arytmií (zejména fibrilace síní) a zvýšení rizika srdečního selhání (Williams, B., 2018). Arteriální hypertenze dále provází prakticky všechna vyšší stádia renálního selhání a představuje tak mimo jiné nezávislý a soustavný rizikový faktor rozvoje konečného stádia renálního selhání, tzv. end stage kidney disease (Lewington, S. et al., 2002).

Arteriální hypertenze provází 2., 4. i 5. typ kardiorenálního syndromu.

1.4.1. Vliv arteriální hypertenze na ledviny

Arteriální hypertenze a chronická renální insuficience jsou celosvětově vysoce prevalentní, zejména u lidí starších 65 let. Kritéria pro definici CKD zahrnují odhadovanou glomerulární filtraci

(eGFR) < 1 ml.s⁻¹.1.73 m⁻² alespoň po dobu 3 měsíců nebo poškození ledvin vyjádřené stanovením poměru albuminu a kreatininu v moči (ACR) > 30 mg.g⁻¹ (Levey, A. S. et al., 2009). Ukazuje se, že je ACR je dokonce lepší prediktor orgánového poškození u pacientů s arteriální hypertenzí než eGFR (Agarwal, R., Andersen, M. J., 2005). Ve studii MDRD (Modification of Diet in Renal Disease) byl také body mass index (BMI) silným prediktorem arteriální hypertenze u pacientů s glomerulární filtrací 25–55 ml.min⁻¹.1.73 m⁻², což odpovídá 0.42 – 0.92 ml.s⁻¹.1.73 m⁻² (Buckalew, V. M. Jr. et al., 1996). Arteriální hypertenze je běžně udávanou příčinou CKD, na druhou stranu, arteriální hypertenze může být komplikací CKD u dříve normotenzních pacientů (Horowitz, B. et al., 2015). Celkově je prevalence arteriální hypertenze mezi pacienty s CKD vysoká a roste s každým jeho stádiem (Buckalew, V. M. Jr. et al., 1996; Whaley-Connell, A. T. et al., 2008). U renální insuficience 3. stádia a vyššího (s eGFR < 1 ml.s⁻¹.1.73 m⁻²) je prevalence arteriální hypertenze 84 % a při užití ACR > 30 mg.g⁻¹ 69 %. Tyto údaje se např. ve Spojených státech neměnily během epidemiologických studií v letech 1988–1994 a 2005–2010 (Renal Data System, 2013). Prevalence arteriální hypertenze u pacientů s chronickou renální insuficiencí se liší podle etiologie CKD. Například v jedné práci španělských autorů (Ridao, N. et al., 2001) byl výskyt arteriální hypertenze častější mezi pacienty s polycystickým onemocněním ledvin (74 %) a diabetickou nefropatií (87 %) ve srovnání s chronickou pyelonefritidou (63 %), glomerulonefritidou (54 %), dědičnými vrozenými onemocněními (19 %) či tubulopatiemi (5 %).

Arteriální hypertenze je po diabetes mellitus druhou nejdůležitější příčinou rozvoje chronického renálního selhání.

Je důležité zmínit, že i přes zvýšené povědomí a snahu o intenzivní léčbu arteriální hypertenze u pacientů s renální insuficiencí se stále nedosahuje cílových hodnot tlaku pod 130/80, resp. pod 140/90 mm Hg přibližně u 50 % pacientů (Muntner, P., 2010).

Vztah mezi arteriální hypertenzí a CKD je komplexní. U zdravých ledvin je konstantní průtok krve ledvinami při tlakových změnách vyjádřených středním arteriálním TK 80 – 120 mm Hg přirozeně zajištěn dvěma mechanismy, a to „*myogenním*“ reflexem v aferentních arteriolách a *tubuloglomerulární* zpětnou vazbou. Myogenní reflex zprostředkuje konstriktci či dilataci afferentní arterioly v závislosti na změnách intraluminálního (perfúzního) tlaku, jehož zvýšení vede ke konstriktci arterioly a obráceně. Tubuloglomerulární zpětná vazba podpoří tuto změnu tonu v afferentní arteriole ovlivněním koncentrace natrium chloridu v distálním tubulu (Schnermann, J., 1998). Tyto dva mechanismy jsou při poklesu perfúzního tlaku ještě dále podpořeny konstriktcí efferentní arterioly zprostředkovanou angiotenzinem II. U pacientů s (zejména špatně korigovanou) arteriální hypertenzí dochází k výrazným změnám na úrovni renální autoregulace průtoku krve. Za

normální situace je totiž při středním arteriálním tlaku okolo 80 mm Hg vlivem autoregulace dosaženo maximální vazodilatace (dolní hranice autoregulační křivky), takže další pokles krevního tlaku (např. zintenzivněním antihypertenzní terapie) vyústí v důsledku v pokles glomerulární filtrace. Naproti tomu vysoké hodnoty středního arteriálního tlaku (horní hranice autoregulační křivky okolo 160 – 170 mm Hg) vedou k selhání autoregulačních možností ledviny a přenesení vysokého systémového tlaku do glomerulární cirkulace. Zvýšení perfúzního tlaku v glomerulu může vést k jeho poškození a tím výraznému snížení renálních funkcí (Kitiyakara, C., Guzman, N. J., 1998).

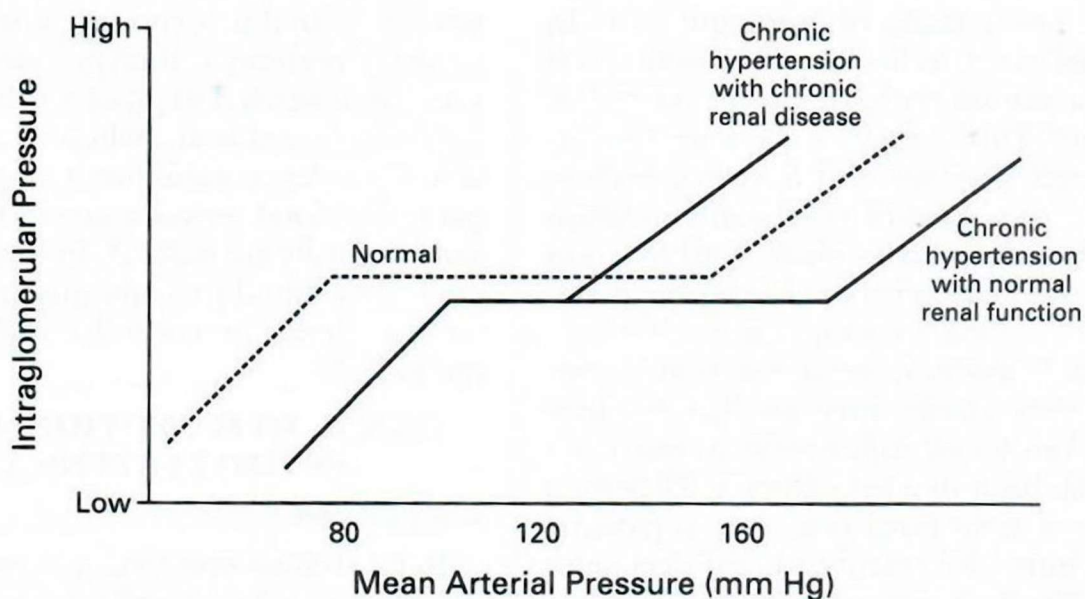


Figure 1. Maintenance of Relatively Constant Intraglomerular Pressure by Renal Autoregulation despite Variations in Mean Arterial Pressure.

Graf 1. Udržování relativně konstantního intraglomerulárního tlaku renální autoregulací navzdory změnám středního arteriálního tlaku. Převzato z: Palmer BF. Renal dysfunction complicating the treatment of hypertension. *N Engl J Med.* 2002;347(16):1256-1261.

Chronické působení arteriální hypertenze vede v renálním řečišti (včetně aferentních arteriol) k množství patologických změn, které poškozují autoregulační schopnost ledviny (Ditscherlein, G., 1986). Zpočátku dochází k endoteliální dysfunkci, která se projeví neadekvátní schopností vazodilatace afferentní arterioly. Následně se tyto změny fixují rozvojem arteriosklerózy s myointimální hyperplázií a dochází k posunu autoregulační křivky směrem doprava (viz Graf 4.). Tento jev vlastně působí do jisté míry protektivně a chrání ledviny vystavené nekorigované a dlouhodobé arteriální hypertenzi. Systémový tlak potřebný k překonání této bariéry (a tím zvýšení perfúzního tlaku v glomerulu) musí být totiž mnohem vyšší, což by mohlo vysvětlovat, proč řada pacientů toleruje chronicky zvýšený krevní tlak, aniž by měla klinicky zjevnou poruchu funkce

ledvin. Z dlouhodobého hlediska však může toto progredující poškození preglomerulárního řečiště vést až k ischemickému poškození, vedoucímu k atrofii tubulů a intersticiální fibróze (Kang, D-H. et al., 2002; Johnson, R. J. et al., 2002). S progresí renálního postižení dochází ke zhoršování autoregulační kapacity i ve zbylém renálním cévním řečišti a intraglomerulární tlak stále více kolísá se změnami systémového tlaku (Bidani, A. K. et al., 1993; Pelayo, J. C., Westcott, J. Y., 1991; Hayashi, K. et al., 1996; Palmer, B. F., 2001). V extrémních případech může dojít až k úplnému zhroucení renální autoregulace, tzv. „pressure-passive vasculature“, což se projeví proporcionální změnou glomerulární filtrace sdruženou se změnou systémového tlaku (Christensen, P. K. et al., 1997; Christensen, P. K. et al., 1999) – byť v obou pracích toto dánští autoři popsali na modelu diabetiků 2. typu. Poškození renální autoregulace tak může vysvětlovat jak akcelerovanou progresi renální insuficience u pacientů s chronickou renální insuficiencí, kteří nemají dobře kontrolovanou arteriální hypertenzi, tak jev, proč dochází u hypertoniků s chronickou renální insuficiencí častěji k elevaci sérového kreatininu při zintenzivnění léčby hypertenze spojené s poklesem krevního tlaku. Na rozdíl od hypertoniků bez renálního postižení může být u těchto pacientů i malý pokles glomerulární filtrace provázen výrazným zvýšením sérového kreatininu a obecně odráží fakt, že systémový krevní tlak poklesl pod dolní hranici renální autoregulační možnosti.

Nutno dodat, že je u řady pacientů tento pokles renální funkce (v souvislosti se zlepšením korekce arteriální hypertenze) dočasný a v různé míře reverzibilní, a to jak v rámci funkčních, tak histologických změn intrarenálního řečiště, což opětovně posune autoregulační křivku směrem doleva, tedy k zpět k normě. Dobrá kompenzace arteriální hypertenze je tedy z dlouhodobého hlediska nutná i u pacientů s přetrvávající renální insuficiencí (Judd, E., Calhoun, D. A., 2015; Townsend, R. R., Taler, S. J., 2015; Barri, Y. M., 2008), a to i ke vztahu k prognóze (Barkis, G. L. et al., 2000; Apperloo, A. J. et al., 1997; Hansen, H. P. et al., 1995; Bakris, G. L., Weir, M. R., 2000).

1.4.2. Vliv arteriální hypertenze na kardiovaskulární systém

Navzdory pokrokům v diagnostice a léčbě v posledních 30 letech vedla arteriální hypertenze v roce 2015 k téměř 10 milionům úmrtí, kterým bylo možné předejít a k více než 200 milionům trvalých postižení – vyjádřeno pomocí Quality-adjusted life years. Systolický tlak ≥ 140 mm Hg byl asociován s úmrtností a invaliditou (~70 %). Největší počet úmrtí souvisejících se zvýšeným systolickým tlakem byl způsoben ischemickou chorobou srdeční (4.9 milionu), hemoragickou cévní mozkovou příhodou (2 milionu), resp. ischemickou (1.5 milionu) (Forouzanfar, M. H., 2017).

Hodnota výše krevního tlaku má nezávislý a trvalý vztah s výskytem závažných kardiovaskulárních příhod, a to kromě výše uvedených i s infarktem myokardu, náhlou smrtí, srdečním selháním a onemocněním periferních tepen (Lewington, S. et al., 2002). Objevují se i studie, které zjišťují asociaci mezi časným zvýšením tlaku a zvýšeným rizikem zhoršení kognitivních funkcí a rozvojem demence (Gottesman, R. F., 2017; Rovio, S. P., 2017).

1.4.3. Jaké cílové hodnoty krevního tlaku jsou optimální?

Je opakovaně prokázáno, že systolický krevní tlak nižší než 120–130 mm Hg během intenzivní léčby arteriální hypertenze je asociován se signifikantním zlepšením kardiovaskulární morbidity a mortality. Dle recentních poznatků je indikováno snížit hodnotu systolického krevního tlaku u nemocných s arteriální hypertenzí pod hodnotu systolického tlaku 130 mm Hg (Verdecchia, P. et al., 2009; Ettehad, D. et al., 2016). Za optimální je považována hodnota systolického tlaku kolem 120 mm Hg (Lewington, S. et al., 2002). Uvedené snížení krevního tlaku při léčbě nemocných s arteriální hypertenzí vede k signifikantnímu poklesu kardiovaskulárních příhod ve srovnání s nemocnými, kde cílem léčebné intervence je hodnota systolického tlaku 140 mm Hg (Wright, J. T., Williamson, J. D. et al., 2015; Williamson, J. D. et al., 2016). Toto snížení krevního tlaku je rovněž spojeno se snížením rizika cévní mozkové příhody (Benavente, O. R., Coffey, C. S. et al., 2013; Peralta, C. A. et al., 2016). Dle výsledků některých studií dokonce existuje „pozitivní“ asociace mezi intenzivní léčbou arteriální hypertenze a snížením progresu renální insuficience (Lubas, A. et al., 2010; Xie, X. et al., 2016; Judson, G. L. et al., 2018). Všechny tyto studie hodnotí úpravu arteriální hypertenze podle změny systolického krevního tlaku, jelikož bylo prokázáno, že kardiovaskulární prognóza je s ním asociována signifikantněji než s diastolickým krevním tlakem (Lewington, S. et al., 2002).

Avšak není dosud dostatečně zjištěno, při jakém snížení krevního tlaku u nemocných s arteriální hypertenzí dochází ke snížení glomerulární filtrace a jak velké snížení glomerulární filtrace může být, respektive je bezpečné. Některé studie například dokládají negativní vliv intenzivní antihypertenzní léčby pomocí inhibitorů angiotenzin konvertujícího enzymu (ACEi) na glomerulární filtraci (Unuigbo, M. A., 2011; Chaumont, M. et al., 2016). Vliv diastolického krevního tlaku na změny renálních funkcí během intenzivní léčby arteriální hypertenze nebyl dosud zhodnocen.

Podrobná analýza literatury týkající se pozitivních účinků snížení systolického krevního tlaku na kardiovaskulární morbiditu a mortalitu odhaluje některé vedlejší účinky intenzivní léčby hypertenze. Studie SPRINT (Systolic Blood Pressure Intervention Trial; Wright, J. T., Williamson, J.

D. et al., 2015), která zahrnovala 9 361 pacientů s arteriální hypertenzí, jasně ukázala, že intenzivní léčba arteriální hypertenze (tj. systolický tlak < 120 mm Hg) zlepšuje kardiovaskulární prognózu u hypertoniků s vysokým kardiovaskulárním rizikem (pokles celkové mortality o 27 % a pokles kardiovaskulární mortality o 43 %), ale za cenu zvýšeného rizika hypotenze (2.4 vs. 1.4 %, $p = 0.001$), synkop (2.3 vs. 1.7 %, $p = 0.05$), minerálové dysbalance a snížení glomerulární filtrace. Navíc se v intenzivně léčené větvi častěji objevovalo akutní postižení ledvin (*injury*) či dokonce akutní renální selhání (*failure*) oproti standardní léčbě snižující systolický tlak na 140 mm Hg (4.1 vs. 2.5 %, $p < 0.001$). Autoři dále uvádějí, že ačkoliv neexistují důkazy trvalého zhoršení renální funkce intenzivní léčbou snižující systolický tlak pod 120 mm Hg, tuto možnost nelze vyloučit. V reakci na studii SPRINT však zdůrazňují australští autoři (Perkovic, V., Rodgers, A., 2015) nepravděpodobnost, že by zvýšení nežádoucích účinků v intenzivně léčené větvi mohlo převážit celkové benefity intenzivní terapie. Naproti tomu Lonn (Lonn, E. M. et al., 2016) na relativně velkém souboru 12 705 hypertoniků se středním rizikem (tedy bez anamnézy kardiovaskulární choroby) a vstupní průměrnou hodnotou tlaku 138.1/81.9 mm Hg neprokázal, že léčba kombinací blokátoru receptorů pro angiotenzin II a hydrochlorothiazidu vs. placebo vede k redukci primárních a sekundárních cílů jako smrt z kardiovaskulárních příčin, nefatální infarkt myokardu, nefatální cévní mozková příhoda, srdeční zástava, srdeční selhání a revaskularizace. Ve studii SPS3 (Secondary Prevention of Small Subcortical Strokes trial) došlo ve skupině pacientů s intenzivní antihypertenzní terapií k poklesu GFR o 30 % (Benavente, O. R., Coffey, C. S. et al., 2013). Studie ACCORD (Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes trial) také prokázala zhoršení eGFR o více než 30 % u diabetických pacientů po jednom roce intenzivní léčby (Cushman, W. C. et al., 2007). V obou studiích ACCORD a SPRINT byla v intenzivně léčené skupině pozorována vyšší četnost komplikací ve smyslu hypotenze, synkop a minerálové dysbalance. Kovesdy a kol. (Kovesdy, C. P. et al., 2013) ukázal na kohortě čítající dokonce více než 650 000 amerických veteránů s anamnézou chronické renální insuficience, že se ve skupině pacientů s ideálním krevním tlakem pod 130/80 mm Hg zvýšila mortalita, a to právě kvůli pacientům s nízkým systolickým, respektive diastolickým tlakem, bez ohledu na anamnézu případného diabetu či albuminurie.

Pokud jde o cílový krevní tlak u starších hypertoniků, studie HYVET (Beckett, N. S. et al., 2008) prokázala, že antihypertenzní terapie je indikována i ve vysokých věkových kategoriích. Studie se zúčastnilo 3845 pacientů ze 195 center. Průměrný věk pacientů byl 83.6 let a v aktivní větvi byli léčeni indapamidem či kombinací indapamidu a perindoprilu za účelem poklesu krevního tlaku <150/ <80 mm Hg. Studie musela být s ohledem na výsledky (hlavně s ohledem na příznivější kardiovaskulární ukazatele ve prospěch léčené skupiny) předčasně ukončena. Na tuto studii pak

navázala ještě jednorochní studie HYVET-extension (Beckett, N. et al., 2011), která potvrdila významné snížení kardiovaskulární i celkové mortality u aktivně léčených hypertoniků starších 80 let a vstupním systolickým tlakem nad 160 mm Hg. Cílová hodnota systolického tlaku u těchto lidí byla stanovena na 140 – 150 mm Hg.

S ohledem na další rizika provázející pokročilé sénium, jako snižování kognitivních funkcí, polymorbidita, snižování adherence k užívání léků, rizika ortostatické hypotenze a další, je dle Doporučení pro diagnostiku a léčbu arteriální hypertenze ČSH 2017 (Widimský J, et al., 2018) za cílový tlak považována obecně hodnota pod 140/90 mm Hg, avšak za dostatečnou kompenzaci je považováno snížení systolického tlaku pod 150 mm Hg.

Situace je obtížnější u hypertoniků se současnou poruchou renálních funkcí, kde není zatím možné doporučit specifické cílové hodnoty tlaku pro tyto pacienty ve stáří. Vychází se tedy ze stejných hodnot jako mladší populace (tedy pod 140/90 mm Hg bez přítomnosti albuminurie a pod 130/80 při současně přítomné albuminurii) s tím, že cílové hodnoty se dosahuje velmi pozvolna (Teplan, V. et al., 2015).

1.5. Diagnostika KRS

Diagnostika KRS u pacientů s arteriální hypertenzí se opírá o řadu jak laboratorních ukazatelů, tak průkaz funkčních změn cílových orgánů (srdce, ledviny), ukazujících na poškození cílových orgánů a sloužících i k detekci časných změn interakce srdce a ledvin, tedy sloužících k prevenci rozvoje KRS.

1.5.1. Echokardiografie

Arteriální hypertenze je například spojena s možným rozvojem hypertrofie levé komory srdeční a diastolické dysfunkce (Diamond, J. A., Phillips, R. A., 2005). K jejich detekci lze užít celou řadu echokardiografických parametrů. Již například samotná porucha relaxace zvyšuje přibližně dvojnásobně riziko úmrtí z kardiovaskulárních příčin (Bella, J. N. et al., 2002). Navíc porucha diastolické funkce zůstává dlouho asymptomatická, postupně však limituje pacienty při námaze sníženou kardiální rezervou a postupně vede k rozvoji diastolického srdečního selhání s omezením běžné denní aktivity (Levinger, I. et al., 2007). Dokonce je pro pacienty s normální systolickou funkcí a klinicky němou diastolickou dysfunkcí vymezen termín preklinická diastolická dysfunkce (Wan, S. H. et al., 2014). Za určitých okolností se může i toto subklinické poškození stát klinicky významným,

například při akceleraci arteriální hypertenze, a z dlouhodobého hlediska zhoršuje prognózu pacientů (Kosmala, W., Marwick, T. H., 2020; Bianco, C. M. et al., 2020). Jak hypertrofie levé komory srdeční, tak diastolická dysfunkce patří mezi časné manifestace orgánového poškození arteriální hypertenzí. Arteriální hypertenze totiž tlakovým přetížením vede k navození řady adaptačních změn myokardu a remodelaci levé komory (Opie, L. H. et al., 2006), u níž je možno popsat několik typů s různým prognostickým významem (Koren, M. J. et al., 1991). K dourčení typu se pak využívá stanovení relativní tloušťky myokardu RWT (relative wall thickness), tedy poměru mezi tloušťkou stěn a poloměrem levé komory (Gaasch, W. H., Zile, M. R., 2011). Za normu RWT (u našich pacientů 0.36 ± 0.04 iniciálně, resp. 0.36 ± 0.03 po dvou letech) se považuje $0.42 - 0.45$, která se ještě s věkem zvyšuje až na 0.52 (The EchoNoRMAL Study, 2015). Pokud je přítomna hypertrofie levé komory srdeční a RWT je (zesílením myokardu) zvýšená, jde o koncentrickou hypertrofii. V případě normální hodnoty RWT jde o hypertrofii excentrickou (Gaasch, W. H., Zile, M. R., 2011; Ganau, A. et al., 1992). Tyto změny však s dalším působením arteriální hypertenze zvyšují riziko kardiovaskulární příhody. Zvýšení hmotnosti levé komory, lépe indexované na povrch těla – LVMI (Casale, P. N. et al., 1986; Levy, D. et al., 1990; Verdecchia, P. et al., 1998) či pokles poměru vrcholové rychlosti plnění levé komory srdeční v časné a pozdní diastole - E/A (Schillaci, G. Et al., 2005; Redfield, M. M., 2003; Bella, J. N. et al., 2002) jsou známými markery zvýšeného rizika kardiovaskulární příhody.

Dalším důležitým parametrem, který popisuje diastolickou funkci levé komory je poměr časné diastolické dopplerovské transmitrální rychlosti E a časné diastolické dopplerovské transmitrální rychlosti zkrácení E', tedy poměr E/E'. Dle echokardiografických učebnic se totiž v poměru E/E' vzájemně eliminuje vliv relaxace levé komory a věku, jelikož rychlost E závisí na tlaku v levé síni, relaxaci levé komory a věku, zatímco rychlost E' závisí na relaxaci levé komory a věku. Poměr E/E' je tak závislý na tlaku v levé síni, respektive plicním tlaku levé komory. Tato závislost byla prokázána jak u pacientů se sníženou, tak normální ejekční frakcí levé komory (Nagueh, S. F. et al., 1997; Ommen, S. R. et al., 2000). Když je E/E' nad 15, je plicní tlak levé komory zvýšen, E/E' mezi 8 – 15 je považován za hraniční, respektive vyjadřující suspekci na diastolickou dysfunkci levé komory, ale není diagnostický. Poměr E/E' pod 8 znamená, že plicní tlak levé komory je normální (Hradec, J. et al., 2013). Stanovení poměru E/E' hodnotí poměrně jednoduše globální diastolickou funkci levé komory a toto stanovení poruchy relaxace levé komory srdeční vyzdvihuje i řada dalších prací (Paulus, W. J. et al., 2007; Nikitin, N. P., Witte, K. K., 2004; Yu, C. M., 2007). Význam poměru E/E' k detekci diastolické dysfunkce ukázal dále například Kasner a kolektiv (Kasner, M. et al., 2007), kteří posoudili u 43 pacientů se srdečním selháváním a normální ejekční frakcí levé komory různými echokardiografickými parametry diastolickou funkci levé komory a výsledky srovnávali s daty

získanými katetrizačním vyšetřením. Nejvyšší senzitivitu k průkazu diastolické dysfunkce vykázal právě poměr E/E' získaný vyšetřením tkáňové Dopplerovské echokardiografie (Doppler tissue imaging, DTI). Podobně skupina amerických autorů (Rovner, A. et al., 2006) posuzovala abnormality relaxace levé komory či vyšší plnicí tlaky jako indikátory diastolické dysfunkce u 278 pacientů s arteriální hypertenzí, a to různými echokardiografickými metodami: pulzní Doppler vs. tkáňový Doppler (DTI) vs. barevný M-mode. Autoři opět uzavírají kvalitami DTI oproti ostatním metodám. Parametry diastolické dysfunkce zjištěné pomocí DTI a barevného M-mode echokardiografického vyšetření lze dokonce dle novozélandské skupiny autorů (Troughton, R. W. et al., 2005) využít jako nezávislý prediktor primárních kardiovaskulárních endpointů (smrt, transplantace, hospitalizace z kardiálních příčin) u pacientů se symptomatickou systolickou dysfunkcí.

Souvislost diastolické dysfunkce a hypertrofie levé komory srdeční u pacientů s arteriální hypertenzí studovala i americká skupina autorů (Peterson, G. E., 2013), která na skupině 578 pacientů prokázala vztah mezi hypertrofií levé komory a kardiovaskulárními událostmi, jako hospitalizace či smrt z kardiovaskulárních příčin a srdeční selhání. Navíc echokardiografické parametry diastolické dysfunkce (decelerační čas, abnormální poměr E/A) byly významně asociovány s budoucími epizodami srdečního selhání. V současné době je podle Souhrnu Doporučených postupů ESC pro diagnostiku a léčbu akutního a chronického srdečního selhání z roku 2016 (Špinar, J. et al., 2016) k diagnostice srdečního selhání se zachovalou ejekční frakcí (s diastolickou dysfunkcí) potřeba kromě klinických známek srdečního selhávání i průkazu zvýšené hodnoty E/E' nad 13, případně $E' < 9 \text{ cm.s}^{-1}$. K diagnóze může pomoci i stanovení N-terminálního fragmentu natriuretického propeptidu typu B (NT-proBNP). Uvedené hodnoty normálního a již patologického poměru E/E' korespondují s rozsáhlou prací mezinárodní skupiny (Caballero, L. et al., 2015), a to bez ohledu na věk či pohlaví. Z dalších echokardiografických parametrů souvisejících s diastolickou dysfunkcí lze dle mezinárodní echokardiografické skupiny American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging (Nagueh, S. F. et al., 2016) mimo jiné užít již zmíněný poměr E/A , hmotnost levé komory vztahenou na povrch těla (left ventricular mass index, LVMI) nebo decelerační čas (DT), případně rozměr levé síně (LAD).

Pokud jde o kardiorenální vztahy, tak chronické onemocnění ledvin je nezávisle spojeno se zvýšeným rizikem kardiovaskulárních chorob. Jak samotná přítomnost, tak i závažnost renální insuficience je silně spojena s progresí koronární aterosklerózy, komorové hypertrofie, myokardiální fibrózy, kalcifikace chlopní a abnormalitami převodního systému srdce. Echokardiografie hraje hlavní roli při hodnocení strukturálních a funkčních srdečních abnormalit u renální insuficience včetně abnormální geometrie levé komory srdeční, diastolické dysfunkce levé komory, onemocnění

chlopně a dilatace levé síně, které se velmi často vyskytují zejména u pacientů v konečném stádiu onemocnění ledvin (Dohi, K., 2019). Vztah jednotlivých echokardiografických parametrů a renální funkcí vyjádřenou pomocí eGFR se u 309 pacientů s definovaným kardiovaskulárním rizikem snažil posoudit tým japonských autorů (Masugata, H. et al., 2010), který mimo jiné zjistil významnou korelaci mezi eGFR a LVMI, respektive E/E' a že se poměr E/E' zvyšuje s pokročilostí stádia renální insuficience (významně však vyšlo až pro pacienty s eGFR < 0.25 ml.s⁻¹.1.73 m⁻² oproti pacientům s eGFR ≥ 1.5 ml.s⁻¹.1.73 m⁻²). Dále je tato práce zajímavá zjištěním signifikantního rozdílu echokardiografických parametrů LVMI a E' s ohledem na stupeň renální insuficience. Pacienti s eGFR ≥ 1 ml.s⁻¹.1.73 m⁻² měli významně nižší LVMI a vyšší E' než pacienti s eGFR < 1 ml.s⁻¹.1.73 m⁻². Bohužel tato studie nehodnotila z našeho pohledu homogenní skupinu, jelikož pouze 206 (67 %) zařazených subjektů mělo anamnézu arteriální hypertenze a navíc 86 subjektů (28 %) mělo diabetes mellitus. Cílem studie polských autorů (Franczyk-Skóra, B., 2014) bylo posoudit parametry diastolické dysfunkce levé komory srdeční u 118 pacientů s různým stupněm chronické renální insuficience. Každý stupeň renální insuficience byl asociován se signifikantním zvýšením hmotnosti levé komory (268.0 ± 47.6 CKD I/II vs. 432.7 ± 122.4 CKD V, p < 0.0001). Vzestup poměru E/E' byl 6.7 ± 1.5 vs. 8.9 ± 2.4 vs. 11.5 ± 4.0 vs. 13.5 ± 5.0; p < 0.0001, a to pro skupiny s CKD II., CKD III., CKD IV. resp. CKD V. stádia. Autoři dále pozorovali pokles deceleračního času (247.2 ± 34.5 vs. 225.6 ± 43.2 vs. 197.4 ± 61.0, p = 0.0005 pro stádia CKD II – IV). Autoři uzavírají, že poměr E/E' je vhodný nástroj k časné detekci hypertrofie levé komory a diastolické dysfunkce. Další využití parametru E/E' spatřuje Choi (Choi, J. S. et al., 2018) v odhadu zvýšeného rizika rozvoje renálního selhání u hospitalizovaných pacientů, zejména v kombinaci se stanovením ejekční frakce.

Podobné vztahy mezi hypertrofií levé komory a renální funkcí u starších pacientů bez konečného stádia renálního selhání zkoumala skupina čínských autorů (Shi, H. T. et al., 2015). Na 300 pacientech s každým stupněm renální insuficience popsali progredující hmotnost levé komory vyjádřeno pomocí LVMI (140 g.m⁻² u skupiny bez renálního postižení vs. 152 g.m⁻² u skupiny s eGFR ≥ 1 ml.s⁻¹.1.73 m⁻² vs. 153 g.m⁻² u skupiny s eGFR < 1 ml.s⁻¹.1.73 m⁻²; p = 0,009). Skupina zahrnovala 82.3 % pacientů s arteriální hypertenzí a 38.7 % pacientů s anamnézou diabetes mellitus. Britská studie (Shantsila, A. et al., 2017) opět u pacientů s arteriální hypertenzí prokázala zvýšenou incidenci hypertrofie levé komory se zvyšujícími se stupni renální insuficience. Snížená eGFR byla asociována s vyšší hodnotou LVMI, které zároveň bylo nezávislým prediktorem diastolické dysfunkce a kardiovaskulární příčiny úmrtí, na rozdíl od eGFR. Práce Glassocka a spol. (Glassock, R. J. et al., 2009) popisuje důvody vyšší prevalence zvýšení hmotnosti levé komory se stoupajícím stádiem renální insuficience, jako jsou: ovlivnění afterloadu (např. arteriální hypertenzí), ovlivnění

preloadu (náplň cévního řečiště a anémie) a další faktory (metabolické vlivy, fibróza, apoptóza, kapilární degenerace). Za zmínku stojí i zajímavá souvislost hypertrofie levé komory (vyjádřené pomocí LWMI) a zvýšeného rizika cévní mozkové příhody, kterou popsal Wang (Wang, S. et al., 2014) zhodnocením celkem 4270 čínských hypertoniků. Čínští autoři dále posoudili geometrii levé komory srdeční a uzavírají, že nejvyšší riziko cévní mozkové příhody mají pacienti s koncentrickou hypertrofií levé komory ve srovnání s pacienty s jiným typem abnormální geometrie levé komory srdeční.

1.5.2. Sérový kreatinin a sérový cystatin C

Změna funkce ledvin je nejčastěji v běžné klinické praxi detekována zvýšením kreatininu v séru. To je málo citlivý marker poškození ledvin, protože před zvýšením hladiny kreatininu v séru je nutné výrazné snížení renálních funkcí. Snížení krevního tlaku antihypertenzní léčbou navíc často vede k akutnímu zvýšení kreatininu v séru až o 20–30 %, zejména u blokátorů renin-angiotensinového systému (inhibitory angiotenzin konvertujícího enzymu a blokátory receptoru pro angiotenzin II - sartany), které má funkční základ a obvykle neodráží zjevné poškození ledvin, dlouhodobý klinický význam je však nejasný (Clase, C. M. et al., 2017; Schmidt, M., 2017). Diagnóza poškození ledvin indukovaného arteriální hypertenzí je založena na zjištění snížené funkce ledvin a/nebo detekci albuminurie. Chronická renální insuficience je klasifikována podle odhadované glomerulární filtrace (eGFR), vypočtené podle vzorce CKD-Epidemiology Collaboration 2012 (KDIGO, 2012).

Cystatin C je malý protein produkovaný jadernými buňkami lidského těla a detekovatelný v krvi. Bylo zjištěno, že je silnější prediktor renálních funkcí a rizika kardiovaskulárních příhod ve spojení s renálním rezistivním indexem u pacientů s chronickým onemocněním ledvin než hladiny kreatininu v krvi (Ogawa-Akiyama, A. et al., 2018). Kromě toho jsou sérové hladiny cystatinu C u pacientů s arteriální hypertenzí úzce spjaty s velikostí objemu levé komory srdeční (Prats, M. et al., 2010). Jiná práce dále ukázala, že stanovení glomerulární filtrace ledvin užitím sérového cystatinu C bylo citlivější na časné změny funkce ledvin než konvenční stanovení eGFR pomocí sérového kreatininu při použití MDRD formule (Pucci, L. et al., 2007).

1.5.3. Stanovení odpadu albuminu do moči

Stanovení albuminurie se provádí dle doporučení Evropské společnosti pro hypertenzi pomocí poměru albumin/kreatinin (ACR) v moči (Williams, B. et al., 2018). Postupné snížení eGFR (normální hodnoty eGFR nad $1.5 \text{ ml} \cdot \text{s}^{-1}$, hodnoty mezi $1 - 1.5 \text{ ml} \cdot \text{s}^{-1}$ znamenají 2. stadium CKD, 0.5

- 1 ml.s⁻¹ 3. stadium CKD, 0.25 – 0.5 ml.s⁻¹ 4. stadium CKD a < 0.25 ml.s⁻¹ 5. stadium CKD) a zvýšená albuminurie (norma ACR < 3 g.mol⁻¹, mikroalbuminurie při ACR 3 – 30 g.mol⁻¹ a proteinurie ACR nad 30; Levey, A. S. et al., 2011) ukazují na progresivní ztrátu renálních funkcí a jsou nezávislými i aditivními prediktory zvýšeného kardiovaskulárního rizika a progresu renálního onemocnění (Gerstein, H. C., 2001). Proto by měl být sérový kreatinin, eGFR a ACR pravidelně sledovány u všech pacientů s hypertenzí (KDIGO, 2012).

1.5.4. Renální rezistivní index

Renální rezistivní index (RRI), definovaný jako (maximální systolická rychlost - end-diastolická rychlost) / maximální systolická rychlost v oblasti intrarenálních tepen. Jeho stanovení pomocí ultrasonografického vyšetření poskytuje neinvazivní a reprodukovatelné měření arteriální cévní rezistence v ledvinách u pacientů s arteriální hypertenzí, jejíž abnormalita značí již subklinické známky poškození cílového orgánu, a bylo dokumentováno, že odráží progresi onemocnění ledvin (Andrikou, I. et al., 2018). Renální rezistivní index je výsledkem komplexní interakce mnoha proměnných, je ovlivněn změnami intersticiálního tlaku v ledvinách, odporem cév, poddajností ledvin a systémovými hemodynamickými změnami (Tublin, M. E. et al., 2003; Cauwenberghs, N., Kuznetsova, T., 2016), ke kterým může přispívat i hypertenze. Renální rezistivní index je dále také považován za vhodný neinvazivní parametr pro sledování změn renálních funkcí, a to zejména u pacientů s arteriální hypertenzí (Viazzi, F. et al., 2014; Boddi, M., 2017).

Ve snaze pochopit význam renálního rezistivního indexu, považovaného za dobrý ukazatel renální mikrocirkulace (Agarwal, R., 2015), byla provedena celá řada jak experimentálních, tak klinických studií (Raff, U. et al., 2010). Provedené experimenty z přelomu tisíciletí in vitro prokázaly, že jednoznačnou důležitost na výslednou hodnotu renální rezistivní index má poddajnost cév (Bude, R. O., Rubin, J. M., 1999). Jiná studie (Tublin, M. E. et al., 2001) zase na králičí ledvině posuzovala efekt změny renální cévní rezistence a pulzního tlaku na renální rezistivní index a prokázala výrazné ovlivnění renálního rezistivního indexu právě změnami pulzních tlaků. Skutečnost, že renální rezistivní index je vlastně funkcí pulzního tlaku (Chirinos, J. A., Townsend, R. R., 2014; O'Neill, W. C., 2014), dokládá důležitost pulzního tlaku jako jednoho z hlavních parametrů ovlivňujících výslednou hodnotu renálního rezistivního indexu.

Klinické využití stanovení RRI hledala postupně řada autorů. Například Shimizu (Shimizu, Y. et al., 2001) studoval na 102 dobrovolnících s dosud neléčenou mírnou nebo středně závažnou arteriální hypertenzí (průměrný střední tlak byl 114 ± 9 mm Hg) ve srovnání s 12 zdravými kontrolami vztah RRI k renálnímu poškození arteriolosklerózou a dále vztah RRI k hypertrofii levé

komory srdeční, respektive k aterosklerotickým změnám na karotidách. RRI významně koreloval s clearance kreatininu ($r = -0.61$, $p < 0.005$), ale ne s hodnotou sérového kreatininu. Horní hranice normálního RRI byla stanovena na 0.70. U hodnoty renálního rezistivního indexu vyšší než 0.70 ($s p < 0.01$) byla zjištěna mezi pacienty vyšší incidence hypertrofie levé komory srdeční a vyšší stupeň postižení karotid aterosklerózou. Podobné výsledky vykázala i studie italských autorů (Pontremoli, R et al., 1999) u skupiny 211 neléčených pacientů s arteriální hypertenzí se zaměřením i na sledování známek časného orgánového poškození, za které si zvolila ACR a intimo-mediální tloušťku (IMT). Byla zjištěna pozitivní korelace mezi RRI a ACR ($r = 0.22$, $p = 0.001$), respektive IMT ($r = 0.17$, $p < 0.05$). Z provedených tlakových parametrů pak RRI koreloval se systolickým tlakem ($r = 0.2$, $p = 0.02$), ale ještě více s diastolickým tlakem ($r = -0.23$; $p = 0.006$). Hodnoty RRI se normálně pohybují v rozmezí 0.47 ± 0.70 s tolerovaným rozdílem $< 5 - 8 \%$ mezi pravou a levou ledvinou (Lubas, A. et al., 2014), přičemž hodnota 0.60 je považována za normální, hodnota 0.70 pak za hraniční hodnotu normy u dospělých jedinců (Brardi, S., Cevenini, G., 2019). Obdobně Hanamura a kolektiv (Hanamura, K. et al., 2012) prokázal lepší renální prognózu u pacientů s RRI < 0.65 oproti těm, kteří mají hodnoty RRI > 0.70 .

Význam renálního rezistivního indexu ve vztahu posouzení interakce mezi srdcem a ledvinami u hypertoniků dokládá i další italská práce (Alterini, B. et al., 1996), která prokázala signifikantní vazbu mezi zvýšeným RRI a hypertrofií levé komory srdeční vyjádřenou hmotností levé komory ($p < 0.05$). Podobné konzistentní výsledky popsal Tedesco (Tedesco, M. A. et al., 2007) mezi RRI a kardiovaskulárním orgánovým poškozením, jako je hypertrofie levé komory srdeční, diastolická dysfunkce levé komory a ateroskleróza karotid, a to u poměrně velkého vzorku 566 hypertoniků.

Dalším momentem, který ovlivňuje RRI, je změna tzv. *renal capillary wedge pressure* (RCWP), tlaku, který je kombinací renálního intersticiálního tlaku a renálního venózního tlaku. V experimentu (Pozniak, M. A., 1988) bylo zjištěno, že změna RCWP výrazně ovlivňuje hodnotu renálního rezistivního indexu například při zánětu ledvin, obstrukce močových cest či trombóze renálních žil. Z běžné klinické praxe mají díky snížení RCWP na renální rezistivní index vliv diuretika (mohou snižovat), naproti tomu zvýšení RCWP je způsobeno například venokongescí při srdečním selhávání. Je známo, že u pacientů s arteriální hypertenzí a srdečním selháním se zachovanou ejekční frakcí oproti hypertonikům bez srdečního selhání je zvýšený renální rezistivní index jako ukazatel závažnosti alterace intrarenální vaskulární hemodynamiky prediktorem horší prognózy (Ennezat, P. V. et al., 2011), což se dávalo do souvislosti se zvýšeným centrálním žilním tlakem. Centrální žilní tlak však určuje renální žilní kongesci a vede ke zvýšení RCWP (s následným

zvýšením renálního rezistivního indexu) a spolu se snížením glomerulárního filtračního tlaku ke zhoršení funkce ledvin.

1.5.5. Intimo-mediální tloušťka

Stanovení intimo-mediální tloušťky karotidy (intima-media thickness, IMT) je jednou z nejpoužívanějších a nejlépe validovaných zobrazovacích technik aterosklerózy, která může poskytnout informaci o změnách ve smyslu regrese či progrese (de Groot, E. et al., 2008; Naqvi, T. Z., Lee, M. S., 2014). Běžná hodnota IMT je obvykle přibližně 0,4 až 0,5 mm u desetiletého dítěte, zatímco od páté dekády života pokračuje na 0.7 až 0.8 mm nebo více, přičemž hodnota IMT > 1,5 mm je považována za patologickou (Touboul, P. J. et al., 2004; Touboul, P. J. et al., 2007).

1.5.6. Natriuretický peptid

Natriuretický peptid typu B (BNP) byl objeven v roce 1988 v mozku prasete, Jde o peptid vznikající z prekursoru preproBNP, který je enzymaticky štěpen na vlastní BNP a N-terminální konec prohormonu BNP, NT-proBNP). Za normálních okolností je jeho produkce, zejména srdečními komorami, velmi nízká. Zvýšeně je BNP (tedy i NT-proBNP) produkován hlavně tkání levé síně srdeční u pacientů se srdečním selháním jako reakce na zvýšené mechanické napětí myokardu, respektive zvýšený plicní tlak, hypoxii a neurohumorální aktivaci (catecholaminy, angiotenzin II, endotelin), a to i u pacientů se zachovalou systolickou funkcí levé komory srdeční (Murakami, Y. et al., 2002; Mak, G. S. et al., 2004; Paulus, W. J. et al., 2007). Jeho působení vede k vazodilataci a natriuréze (přímou inhibicí zpětné resorpce sodíku v proximálním tubulu a sběrném kanálku, nepřímo inhibicí RAAS, antidiuretického hormonu). Dále literatura (Nakagawa, Y. Et al., 2019) uvádí jeho antimitogenní účinky na endotelové buňky, buňky hladkého svalstva cév a kardiomyocyty. Je odstraňován pomocí endopeptidázy.

Zvýšená hladina BNP predikuje u pacientů se srdečním selháním riziko náhlého úmrtí (Berger, R. et al., 2002). Troughton a kolektiv (Troughton, R. W. et al., 2004) zjistil, že u pacientů se srdečním selháním a sníženou ejekční frakcí levé komory (EF LK < 35) odráží heterogenita sérových hladin BNP i věk, renální funkci, významnost mitrální regurgitace a také pokročilost diastolické dysfunkce. Ceyhan ve své studii (Ceyhan, C. et al., 2008) doložil korelaci mezi NT-proBNP a plicním tlakem v levé síni, vyjádřeným zvyšujícím se poměrem E/E', u pacientů s arteriální hypertenzí, a tím detekci časných změn u diastolické dysfunkce levé komory srdeční. Vyšší citlivost stanovením NT-proBNP oproti BNP při diagnostice diastolické dysfunkce levé komory srdeční dokládá kromě již zmíněné Ceyhanovy práce i řada dalších prací, například Fumaroto (Fumaroto, T. et al., 2006).

Kvalita renální funkce významně koreluje s plasmatickou hladinou BNP. Uvádí se, že navýšení plasmatických hladin BNP u pacientů s renální insuficiencí s $eGFR < 1 \text{ ml}\cdot\text{s}^{-1}\cdot 1.73\text{m}^2$ je dvojnásobné (Tsutomoto, T. et al., 2006) až čtyřnásobné (Forfia, P. R., 2005). Dle Tsutomotovy práce na faktory jako věk, pohlaví, body mass index a fibrilace síní zřejmě nejsou tak silnými determinantami hladiny BNP (hodnoceny ve vztahu k EF LK, hemoglobinu a renálním funkcím) u pacientů se srdečním selháním (Tsutomoto, T. et al., 2006). Pro potřeby naší práce nemusíme rozvádět a dokumentovat řadou studií stanovení výsledných cut-off hodnot BNP, resp. proBNP, diagnostických pro akutní či chronické srdeční selhání, a to s ohledem na věk a právě komplikovanost interpretace u renální insuficience. Podle doporučených postupů Evropské kardiologické společnosti (Špinar, J. et al., 2016) je v neakutních případech horní hranice normy BNP $35 \text{ pg}\cdot\text{ml}^{-1}$ a NT-proBNP $125 \text{ pg}\cdot\text{ml}^{-1}$.

1.6. Rizikové faktory KRS

1.6.1. Mikroalbuminurie

Mezi další rizikové faktory kardiovaskulární morbidity a mortality u pacientů s arteriální hypertenzí je tzv. „mikroalbuminurie“ (albuminurie v rozmezí $3 - 30 \text{ mg}\cdot\text{mmol}^{-1}$ dle ACR). Sung a kol. (Sung, K. C. et al., 2016) hodnotil případnou asociaci mezi tzv. „low-grade“ albuminurií (tedy hodnoty albuminurie pod dolní hranicí mikroalbuminurie, a tedy ještě v normálním rozmezí) a incidencí arteriální hypertenze, diabetes mellitus a kardiovaskulární mortalitou během jedenáctiletého sledování 37 091 pacientů. Asociace byla prokázána pro arteriální hypertenzi a kardiovaskulární mortalitu, ne pro diabetes mellitus. Obdobně Wang a kol. (Wang, T. et al., 2019) zjistil u pacientů s arteriální hypertenzí asociaci tzv. „low-grade“ albuminurie s hmotností levé komory a diastolickou dysfunkcí. Dalším podrobným rozbořem se ukázala tato asociace nejsilnější zejména u pacientek mladších 70 let a dobou trvání hypertenze < 15 let.

1.6.2. Intimo-mediální tloušťka

Řada prospektivních studií ukázala, že IMT je prediktorem budoucích kardiovaskulárních příhod, nezávisle na tradičních rizikových faktorech aterosklerózy (Lorenz, M. W. et al., 2012; Nambi, V. et al., 2010; Polak, J. F. et al., 2011; Baldassarre, D. et al., 2012).

1.6.3. Diabetes mellitus

Diabetes mellitus patří nejen mezi nejčastější příčiny rozvoje renálního selhání, ale má celou

řadou patogenetických mechanismů negativní dopad na většinu orgánových systémů včetně srdce. Navíc, diabetes mellitus je asociován s dalšími faktory, mezi něž kromě například dyslipidémie či obezity patří právě arteriální hypertenze, které se sami podílejí na renálním a srdečním selhání a často se sdružují do souboru příznaků, označovaného jako metabolický syndrom, spojeného se zvýšeným rizikem kardiovaskulárních onemocnění (Eckel, R. H. et al., 2010). Porucha glukózového metabolismu vede sama o sobě k řadě patologických dějů poškozujících strukturálně i funkčně jednotlivé orgány s nepříznivým dopadem na kardiovaskulární systém potenciací endoteliální dysfunkce, dyslipidémie, aterosklerózy a arteriální hypertenze. Pacienti s diabetes mellitus 2. typu umírají 2 – 4x častěji a trpí 8 x častěji srdečním selháním než nediabetici (Bell, D. S., 2003).

1.6.4. Anémie

Dalším faktorem, který se může negativně uplatnit v rámci kardiorenální interakce, je anémie. Anémie, která často provází srdeční selhání a je jednou ze specifických komplikací pokročilé renální insuficience, je spojena se zvýšenou morbiditou a mortalitou (Kaiafa, G. et al., 2015). Anémie se zdá být výsledkem komplexních interakcí mezi srdeční výkoností, homeostázou kostní dřeně, tíží renální insuficience a různými vedlejšími účinky léků. V rámci kardiorenálního syndromu, tedy již klinicky pokročilejšího stavu postižení srdce a ledvin, hraje jistě roli i hemodiluce při retenci tekutin (Palazzuoli, A. et al., 2011). Klíčovou roli na začátku i progresi anémie hraje neurohormonální a zánětlivá aktivita, hlavně zvýšená produkce hepcidinu-25 působením zánětlivých cytokinů. Hepcidin-25 je protein, který má klíčovou úlohu v regulaci resorpce a distribuce železa v organismu (blokádou absorpce ve střevě a uvolňování z rezerv jater a makrofágů) a zvýšené hladiny hepcidinu byly popsány jak u pacientů se srdečním selháním, tak u pacientů s renální insuficiencí (Kato, A., 2010). Pokles koncentrace hemoglobinu vyvolá postupně sled systémových změn v hemodynamice. Typická kardiální adaptace se projeví zvýšeným srdečním výdejem a zvýšenou srdeční frekvencí a přispívá k rozvoji hypertrofie levé komory srdeční (Jürgensen, J. S. et al., 2010; Weiner, D. E. et al., 2005). Negativní dopady anémie, tedy zvýšení rizika úmrtí a hospitalizace (oboje ze všech příčin) a dále dekompenzace srdečního selhání u pacientů s chronickým srdečním selháním a redukovanou systolickou funkcí, dokládá důležitost snahy o úpravu anémie jako jednoho z cílů léčby srdečního selhání (Palazzuoli, A. et al., 2011; McCullough, P. A. et al., 2013).

1.6.5. Kouření

Mezi další významné příčiny zvýšeného výskytu kardiovaskulárních onemocnění patří

kouření. Závislost na tabáku zkracuje život v průměru o 15 let a dle průběžných dat Mortality from smoking in developed countries 1950-2020 je příčinou až šestiny úmrtí u nás i v rámci Evropy, a to především z onkologických a kardiovaskulárních příčin (Peto, R. et al., 2015). Například v roce 2013 u nás aktivně kouřilo minimálně 30 % dospělé populace (Csémy, L. et al., 2014). Přitom zanechání kouření je komplexní proces vzhledem k tomu, že kouření je jak farmakologicky, tak psychicky vysoce návykové (Želízko, et al., 2013).

1.6.6. Tuhost velkých cév

Elasticita cévní stěny, tedy schopnost její expanze během systolické fáze či relaxace během diastolické fáze srdečního cyklu, je zodpovědná za vyrovnávání intermitentního toku krve v rámci srdečního cyklu a tím zajišťuje kontinuální tok krevního proudu a také chrání orgány před mikrovaskulárním poškozením (Kittnar, O. et al., 2011). Inverzní veličina elasticity je tuhost cévní stěny (stiffness). Míra tuhosti velkých cév, která lze stanovit například pomocí stanovení PWV (pulse wave velocity; reprezentující zlatý standard k posouzení tuhosti cév; Pannier, B. M. et al., 2002), je v současnosti považována za marker zvýšeného kardiovaskulárního rizika, zahrnujícího mrtvici, infarkt myokardu, srdeční selhání, demence, celkové mortality (Safar, M. E. et al., 2003; Vlachopoulos, C. et al., 2010). Již v roce 1992 popsal Kelly (Kelly, R. P. et al., 1992) negativní dopad zvýšené tuhosti velkých cév na myokard, který musí k zajištění adekvátního tepového objemu při eejkci do „tuhého“ arteriálního řečiště vynaložit více energie a tento vyšší centrální systolický tlak vede k rozvoji hypertrofie levé komory. Mottram a kol. (Mottram, P. M. et al., 2005) dále prokázal asociaci mezi zvýšenou tuhostí velkých tepen a diastolickou dysfunkcí u pacientů s arteriální hypertenzí.

Vztah tuhosti cév a aterosklerózy popisuje práce autorů (Wang, Y. X., Fitch, R. M., 2004). Zvyšování tuhosti velkých cév je způsobeno celou řadou faktorů, které jsou intenzivně studovány. Kromě přirozeného stárnutí (McEniery, C. M. et al., 2005; Cecelja, M. et al., 2009) patří mezi největší determinanty zvyšování tuhosti cév právě arteriální hypertenze. Mezi další silné rizikové faktory patří diabetes mellitus (poškození složek cévní stěny pomocí AGEs - Advanced Glycation End Products). Mezi další faktory ovlivňující tuhost cév se považuje kouření a hyperlipoproteinémie. Tuhost arterií má genetickou predispozici.

Zhoršující se elastické vlastnosti cévy jsou podmíněny strukturálními změnami, a to jak na úrovni celulární (zvýšená produkce cytokinů, adhezivních molekul; Lakatta, E. G., 2003), tak nejvíce změnami v extracelulární matrix, kde dochází jednak ke zvýšené tvorbě kolagenových fibril

(například vlivem zvýšeného intraluminálního tlaku; Xu, C. et al., 2000), dále pak k fragmentaci a alteraci elastinových vláken, které hrají hlavní roli a kvalitativní změnou vedou ke zvýšené rigiditě cévy (Johnson, C. P. et al., 2001). Zatímco stárnutí je zodpovědné spíše za tyto změny v extracelulární matrix, arteriální hypertenze je zodpovědná za celkovou přestavbu cévní stěny (endoteliální dysfunkce, infiltrace intimy hladkosvalovými buňkami). Patofyziologie aterosklerózy zahrnuje mnoho podobných dějů vedoucích k cévní remodelaci a poškození kolagenových, a hlavně elastinových struktur, ale jelikož se oba stavy často vyskytují současně, je kauzalita nejasná a dle některých autorů je zvyšující se tuhost cévní stěny dokonce považována za preaterosklerotické stádium (Laurent, S., Cockcroft, J., 2008).

1.7. Terapie KRS

Farmakoterapie kardiorenálního syndromu se s ohledem na jednotlivé typy samozřejmě výrazně liší a vzhledem k heterogenitě těchto pacientů není ani možné stanovit jednoznačný terapeutický postup. Strategie léčby u pacientů se souběžnou srdeční i renální dysfunkcí zůstává velmi náročná. Do komplexu léčby uplatňující se u kardiorenálního syndromu patří i léčba rizikových faktorů, a to jak v rámci zlepšení již rozvinuté orgánové dysfunkce, tak v prevenci samotného rozvoje kardiorenálního syndromu.

Pokud jde o léčbu arteriální hypertenze, dle Doporučení pro diagnostiku a léčbu arteriální hypertenze ČSH 2017 (Widimský J, et al., 2018) jsou z lékových skupin preferovány blokátory kalciových kanálů, thiazidům podobná diuretika (indapamid), inhibitory angiotenzin konvertujícího enzymu a blokátorů receptoru pro angiotenzin II a jejich kombinace.

Je však potřeba zmínit i potenciální negativní vliv samotné antihypertenzní terapie na ledviny, tedy iatrogenní ovlivnění renálních funkcí. Již prostý fakt přirozeného poklesu renálních funkcí s věkem ovlivňuje nejen volbu antihypertenziv (vč. kombinované terapie), ale i dávkování. Léčebné cíle tak musí zohlednit i potenciální nežádoucí účinky antihypertenzní terapie, jako je ortostatická hypotenze, zhoršení funkce ledvin a hyperkalémie (Kithas, P. A., Supiano, M. A, 2010; Young, J. H. et al., 2002). Při užívání antihypertenzní terapie byl opakovaně pozorován iniciální pokles glomerulární filtrace, způsoben snížením intraglomerulárního tlaku. Tento jev je však reverzibilní (respektive funkční) a z dlouhodobého hlediska dokonce renoprotektivní, jak ukázala dnes již „klasická“ studie nizozemských autorů (Apperloo, A. J. et al., 1997), která posuzovala vliv enalaprilu nebo atenololu na renální funkce. Autoři během 4 let sledovali 40 nediabetiků léčených pro arteriální

hypertenzi, u kterých prokázali i po 4 letech zlepšení hodnot renálních funkcí u podskupiny s iniciálním větším poklesem GFR, než u podskupiny s menším iniciálním poklesem GFR. Z dnešního pohledu se může zdát trochu kontroverzní přerušování léčby po 4 letech, avšak tato studie dokládá právě onu reverzibilitu GFR. Iniciální mírné zvýšení sérového kreatininu tak může být indikátorem chtěné redukce intraglomerulárního tlaku u pacientů s renální insuficiencí. Další dnes již opakovaně prokázanou výhodou v rámci renoprotektivity je i snížení proteinurie, opět dobře popsané u ACE inhibitorů (Remuzzi, G., Bertani, T., 1998) či ARB (Goldfarb, D. A. et al., 1994; Zhuo, J. et al., 1996) snížením intraglomerulárního tlaku dilatací vas efferens, a to nezávisle na změnách v systémovém krevním tlaku (Teplan, V. et al., 2015). U diuretik se uvádí, že zejména nízkodávkovaná thiazidová a thiazidům podobná diuretika v kombinaci s ACE inhibitory nezpůsobují změny v renální funkci (Wile D, 2012) svým působením na periferní cévní rezistenci spíše než diuretickým efektem (Musini, V. M. et al., 2015), na rozdíl třeba od známého efektu azotemie u kličkových diuretik (Palmer, B. F., 2002). Působením blokátorů kalciových kanálů dochází v ledvině k dilataci afferentní arterioly. To většinou nevede k poklesu glomerulární filtrace, i při snížení systémového krevního tlaku, což se jeví jako benefit těchto léků, avšak u pacientů s poškozenou autoregulací renálního řečiště to paradoxně může vést (přes zvýšený intraglomerulární tlak) k postupnému zhoršování renální funkce (Griffin, K. A., Bidani, A. K., 1999; Kvam, F. I. et al., 1998). U betablokátorů nebyl popsán klinicky významný efekt na renální hemodynamiku a glomerulární filtraci. Pouze dávky vedoucí k významnému poklesu systémového tlaku pod dolní hranici autoregulační křivky způsobí pokles GFR (Kwon, L. H. et al., 2017). Stranou ponechme další negativní vliv řady antihypertenziv na minerálovou dysbalanci, typicky ovlivněním hladiny draslíku, s rizikem závažné arytmie.

Mezi další a jedny z nejpoužívanějších léků v prevenci kardiovaskulárních onemocnění patří statiny. Tyto léky, blokádou syntézy cholesterolu v játrech inhibicí enzymu hydroxy-methylglutaryl-koenzym A reductázy, vedou ke snížení sérového cholesterolu, čímž významně snižují kardiovaskulární mortalitu i morbiditu (Iglesias, P., Diez, J. J., 2003).

Pro potřeby naší práce na tomto místě uvádíme i terapeutické možnosti ovlivnění cévní tuhosti. Například práce italských autorů (Giannattasio, C. et al., 2002) dokládá pozitivní efekt na zlepšení tuhosti cév u pacientů užívajících ACE inhibitory ve zvýšené dávce nebo blokátory receptoru pro angiotensin II (ARB), oproti pacientům léčeným standardní léčbou na srdeční selhání. Pozitivní efekt ACE inhibitorů na snížení tuhosti cév prokázal i Tropeano (Tropeano, A. I. et al., 2006), a to na souboru diabetiků 2. typu. ACE inhibitory patří spolu s ARB mezi nejefektivnější léky k redukci tuhosti cév ve skupině antihypertenziv. Svým komplexním působením ovlivňují jak svalovou složku, tak struktury v extracelulární matrix ve prospěch elastinu, navíc působí i na

endotelovou dysfunkci. Naproti tomu například betablokátory se z tohoto pohledu ukázaly jako méně účinné (Deary, A. J., 2002). Ostatní antihypertenziva se mohou podílet na zlepšení tuhosti cév, a to prostým mechanismem snížení tlaku (diuretika) či relaxace hladkosvalových buněk (blokátory kalciových kanálů). Tuhost cév je asociovaná s hladinou aldosteronu zodpovědného mimo jiné za endoteliální dysfunkci a ve studiích se spironolaktonem i eplerenonem byl pozorován již po krátké době pokles PWV. Léky ze skupiny inhibitorů fosfodiesterázy-5 (sildenafil) či donory oxidu dusnatého (nitráty) vykazovaly ve studiích mírný či neutrální efekt na snížení tuhosti cév. I u hypolipidemik (statiny, ezetimib) bylo pozorováno snížení PWV, stejně tak u některých protizánětlivých léků (inhibitory TNF α , kyselina acetylsalicylová). Pioglitazon vedl ke snížení PWV dokonce u normotenzních diabetiků 2. typu. (Laurent, S. et al., 2006)

Mezi dalšími potenciálními kandidáty na snížení tuhosti cév byly opakovaně zkoumány již uváděné statiny. Ačkoliv se této problematice věnovala celá řada studií, jejich výsledky byly dosti rozporuplné (Rizos, E. C. et al., 2010). Teprve nedávno byla publikována rozsáhlá metaanalýza italských autorů (D'elia, L. et al., 2018), která si dala za cíl přes tyto kontroverzní výsledky otázku statinů a jejich vlivu na tuhost cév zodpovědět. Na celkem 573 pacientech autoři studie potvrzují benefit užívání statinů, kdy léčba těmito hypolipidemiky vedla ke snížení PWV o 6.8 % oproti pacientům, kteří statiny neužívali, a to nezávisle na případném ovlivnění lipidogramu či arteriální hypertenze. V závěru autoři zmiňují i možné mechanismy účinku statinů na snížení cévní tuhosti týkající se převážně endoteliální dysfunkce, například zvýšením produkce endoteliální NO-syntázy (Laufs, U. et al., 1998), down-regulace exprese receptorů pro angiotenzin II (Ichiki, T. et al., 2001) či inhibice produkce endotelinu-1 (Hisada, T. et al., 2012). Pozitivní efekt statinů na snížení cévní tuhosti dokládá i další meta-analýza amerických autorů (Upala et al., 2017).

Z dalších dnes již v klinické praxi běžně užívaných preparátů zmiňme SGLT2 inhibitory. V roce 2016 publikovaná práce (Reed, J. W., 2016) zabývající se vlivem SGLT2 inhibitorů na snížení krevního tlaku uvádí signifikantní pokles cévní tuhosti, a to u všech v té době existujících gliflozinů (kanagliflozin, dapagliflozin, empagliflozin). U posledně zmíněného SGLT2 inhibitoru již o rok dříve Chilton a kol. (Chilton, R. et al., 2015) popsal kromě snížení pulzního tlaku i snížení sledovaného parametru cévní tuhosti, což bylo následně ověřeno například i na myším modelu (Aroor, A. R., 2018). Empagliflozinu se věnuje například i práce německých autorů (Bosch, A. et al., 2019), kteří se mimo jiné opírají o protizánětlivý efekt empagliflozinu (Oelze, M. et al., 2014; Ojima, A. et al., 2015) a dokonce navrhují využití markeru zánětu hs-CRP (high-sensitivity C-reactive protein), díky nalezené asociaci mezi redukcí hs-CRP a redukcí cévní tuhosti, jako determinanty zlepšení cévní tuhosti pomocí empagliflozinu.

Dále se zkoušely preparáty, které interferovaly s AGEs a tím zabraňovaly jejich interakci s elastinem a kolagenem. Například alagebrium/ALT-711 se se jeví jako nadějná látka, která ve studiích snižovala u pacientů s arteriální hypertenzí jak krevní tlak, tak cévní tuhost. Kass a kolektiv (Kass, D. A. et al., 2001) publikoval výsledky studie, ve které alagebrium snižuje pulzní tlak o 5.3 mm Hg a cévní tuhost o 15 %. Pozitivní efekt alagebria na zlepšení cévní tuhosti dokládá i skupina amerických autorů (Barkis, G. L. et al., 2004). Přes tyto nadějně výsledky se však tato látka nepřenesla přes všechny fáze klinického hodnocení a není dostupná.

1.8. Časně orgánové změny u kardiorenálního syndromu

Výše popsané patofyziologické vztahy u jednotlivých typů kardiorenálního syndromu byly doposud studovány v pokročilých fázích srdeční a ledvinné insuficienci, často ve fázi orgánového selhání. Je logické, že zejména u chronických forem kardiorenálního syndromu se jedná o orgánová poškození víceméně definitivní, respektive nevratná. Z toho resultuje potřeba věnovat se těmto chronickým stádiím co nejčasněji, kdy je ještě potenciální možnost orgánové restituce. Tato intence platí samozřejmě s ohledem na výše uvedené i pro pacienty s arteriální hypertenzí.

Není však jasné, zda je současná „preventivní“ léčba arteriální hypertenze optimální. Zatímco se ideálním systolickým krevním tlakem s ohledem na dopady na srdce zabývá mnoho prací, renální problematice taková pozornost věnována není a vyvstává otázka, zda je dostatečné sledovat pouze tento parametr (dle doporučení systolický tlak pod 130, resp. pod 140 mm Hg) v rámci prevence nejen kardiální dysfunkce, ale zejména rozvoje renální dysfunkce.

2. CÍLE DISERTAČNÍ PRÁCE

1. Základním cílem naší práce bylo iniciální posouzení kardiálních a renálních funkcí pomocí neinvazivních vyšetřovacích metod na klinickém modelu subjektů léčených pro arteriální hypertenzi bez přítomnosti proběhlé kardiovaskulární příhody či známého kardiálního a renálního selhávání.
2. Dalším cílem bylo posouzení progresu a reverzibility případných poruch kardiálních a renálních funkcí u těchto subjektů během dvouletého sledování, což je obecně předpokladem pro návrh optimálních léčebných postupů a mohlo by přispět k vysvětlení patofyziologických změn, které jsou s tím spojeny.
3. Dalším cílem bylo posouzení, zda modifikace léčby arteriální hypertenze ovlivní kardiální a renální parametry u dobře kompenzovaných pacientů s arteriální hypertenzí.

3. PRACOVNÍ HYPOTÉZY

1. Již u asymptomatických pacientů léčených pro arteriální hypertenzi jsou detekovatelné změny, které mohou být podkladem pro budoucí rozvoj KRS.
2. Ve vztahu mezi renálními a kardiálními interakcemi u hypertoniků se uplatňují parametry krevního tlaku (systolický tlak, diastolický tlak, pulzní tlak, střední tlak, poměr diastolického/systolického tlaku).
3. Kardiální a renální funkce závisí na délce trvání arteriální hypertenze.
4. Kardiální a renální funkce jsou modifikovány úspěšností léčby hypertenze.

4. METODIKA

4.1. Účastníci studie

Náš iniciační soubor tvořilo celkem 105 subjektů ve věku 18 – 75 let léčených pro arteriální hypertenzi, kteří byli sledováni buď v ambulanci Interního oddělení Masarykovy nemocnice či spolupracujících ambulancí praktických lékařů v Ústí nad Labem, u nichž bylo terapeutickým cílem snížení krevního tlaku pod 130/85 mm Hg (cílová hodnota optimálního tlaku dle doporučení Evropské kardiologické společnosti a Evropské společnosti pro hypertenzi; Špinar, J. et al., 2016) a bez anamnézy diabetes mellitus či proběhlé kardiovaskulární příhody a renálního selhávání, tzn. s dobrou systolickou funkcí levé komory, ejekční frakcí levé komory nejméně 50%, sérový kreatinin max. o 15% vyšší než horní hranice normy.

S ohledem na cíle studie nebyli zařazeni pacienti s anamnézou cévní mozkové příhody nebo srdečního onemocnění a pacienti s diabetes mellitus, sekundární hypertenzí. Dále byli vyloučeni pacienti se známkami systolické nebo diastolické dysfunkce či regionální poruchou srdeční kontraktility nebo dysfunkce chlopně při echokardiografickém vyšetření, pacienti se známým chronickým onemocněním ledvin kromě hypertenzní nefropatie a pacienti s abnormalitami ledvin a močových cest při ultrasonografickém vyšetření.

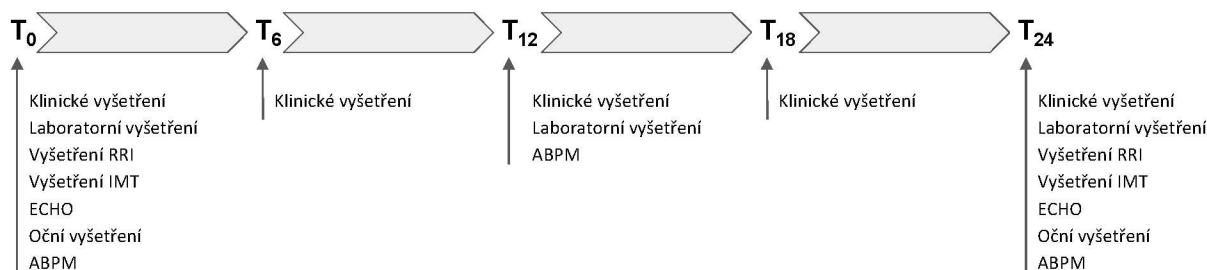
Studie byla schválena lokální Etickou komisí Krajské zdravotní v Ústí nad Labem. Každý zúčastněný byl podrobně seznámen s protokolem studie a před vstupem do ní podepsal informovaný souhlas.

4.2. Protokol studie

Nábor subjektů probíhal od února 2016 do června 2017. Všech 105 zařazených subjektů vstupně podstoupilo podrobné klinické vyšetření včetně opakovaného měření TK v ordinaci dle doporučení, detailní laboratorní vyšetření, ultrazvukové vyšetření ledvin, dále echokardiografické vyšetření, neurosonologické vyšetření, oční vyšetření a 24hodinové měření krevního tlaku. Iniciační hodnocení probíhalo po dobu 7–10 dnů.

Po zhodnocení výsledků vstupních vyšetření, které byly podkladem pro naši pozdější publikaci (Sveceny, J. et al., 2019) jsme s částí zúčastněných subjektů (nově 96 subjektů) navázali dvouletou intervenční studií kardiorenálních vztahů. Vyřazeni byli pacienti, kteří nepodepsali nový informovaný souhlas se studií, která byla opětovně schválena lokální Etickou komisí Krajské zdravotní v Ústí nad Labem či u nichž jsme iniciačním vyšetřením zaznamenali další

přidružená onemocnění, která významně ovlivňují prognózu a spolupráci. Každý zúčastněný byl opět podrobně seznámen s protokolem studie, který uvádí Graf 1.



Graf 1. Protokol 24měsíční intervenční studie kardiorenálních vztahů

V průběhu dvouletého sledování byli zařazení pacienti opakovaně vyšetřeni a léčba hypertenze byla vedena s cílem upravit systolický tlak v ambulanci lékaře na hodnotu 130 mm Hg s ohledem na nejaktuálnější doporučení (Špinar, J. et al., 2016; Widimský, J. et al., 2018). Navíc díky iniciálnímu zjištění, že ve skupině „dobře“ léčených pacientů pro arteriální hypertenzi se nachází zejména mezi pacienty s diastolickým tlakem < 70 mm Hg určitá část pacientů, u kterých jsou již negativně ovlivněny renální funkce, nás vedlo u podskupiny 32 subjektů s iniciálním diastolickým < 75 mm Hg k mírnému rozvolnění antihypertenzní terapie s cílem udržovat sice systolický tlak i u této podskupiny v hodnotách kolem 130 mm Hg, avšak intervence v úpravě terapie měly i za cíl dosáhnout zvýšení diastolického tlaku nad 70 mm Hg a tím zlepšení renálních funkcí.

Tato dvouletá prospektivní intervenční studie probíhala mezi roky 2017 a 2020.

Po dvouletém sledování byla všechna „iniciální“ vyšetření provedena znovu a získaná data byla zhodnocena jak samostatně, tak zejména v komparaci s iniciálními výsledky včetně posouzení případných změn jednotlivých parametrů během dvouletého sledování.

4.3. Laboratorní analýza

Kompletní laboratorní analýza biochemických parametrů včetně krevního obrazu byla provedena v příslušných laboratořích Krajské zdravotní, a.s. - Masarykova nemocnice v Ústí nad Labem.

Kromě rutinních odběrů (kompletní biochemie včetně kompletního mineralogramu, jaterních testů, osmolality séra, hormonů štítné žlázy atd.) byly stanoveny následující parametry:

Sérový Cystatin C – turbidimetrické imunologické stanovení na analytickém systému Cobas 8000 modulu c502, Roche Diagnostics GmbH, Mannheim, Německo

Sérový kreatinin – Kinetické fotometrické stanovení je založeno na Jaffého metodě na analytických systémech Cobas 6000/8000 modulech c501/c502, Roche Diagnostics GmbH, Mannheim, Německo

NT-proBNP – elektrochemiluminescenční metodou na analytických systémech Cobas 6000/8000 modul e601/e602, Roche Diagnostics GmbH, Mannheim, Německo

Glykémie – Enzymatická referenční metoda s hexokinázou na analytických systémech Cobas 6000/8000 modulech c501/c502, Roche Diagnostics GmbH, Mannheim, Německo

LDL cholesterol – Homogenní enzymatické fotometrické stanovení na analytickém systému Cobas 8000 modulu c502, Roche Diagnostics GmbH, Mannheim, Německo

HDL cholesterol – Homogenní enzymatický fotometrický test. na analytickém systému Cobas 8000 modulu c502, Roche Diagnostics GmbH, Mannheim, Německo

Triacylglyceroly – Enzymatický fotometrický test. na analytických systémech Cobas 6000/8000 modulech c501/c502, Roche Diagnostics GmbH, Mannheim, Německo

Kyselina močová – Enzymatický fotometrický test. na analytických systémech Cobas 6000/8000 modulech c501/c502, Roche Diagnostics GmbH, Mannheim, Německo

Dále bylo provedeno podrobné vyšetření ze vzorku moči získaného z 24hodinového sběru moči dle přesných pokynů laboratoře a doporučených postupů České nefrologické společnosti (Zima, T. et al., 2014). Vedle rutinních vyšetření jako stanovení glomerulární filtrace pomocí clearance kreatininu, tubulární resorpce, frakční exkrece jednotlivých solutů, stanovení odpadů minerálů do moči) jsme dále stanovili:

- Poměr močového albumin/kreatinin (albumin/creatinine ratio, ACR; $\text{g}\cdot\text{mol}^{-1}$)
- Albumin v moči – Imunoturbidimetrické stanovení na analytickém systému Cobas 6000 modulu c501, Roche Diagnostics GmbH, Mannheim, Německo
- Kreatinin v moči – Kinetické fotometrické stanovení je založeno na Jaffého metodě na analytickém systému Cobas 6000 modulu c501, Roche Diagnostics GmbH, Mannheim, Německo
- Odhadovanou glomerulární filtraci (eGFR) pomocí modifikované rovnice MDRD (Levey, A.S. et al., 2009) a CKD-EPI, a to jak užitím sérového kreatininu, tak sérového cystatinu C dle vzorce CKD-Epidemiology Collaboration 2012, Kidney disease: Improving global

outcomes (KDIGO) CKD work group, 2012:

- rovnice dle MDRD:
 - $eGFR \text{ v ml}\cdot\text{s}^{-1}\cdot 1.73 \text{ m}^{-2} = 2.92 \times (\text{sérový kreatinin} \times 0.011312)^{-1.154} \times \text{věk}^{-0.203}$
(u žen $\times 0.742$)
- rovnice CKD-EPI z roku 2009 (příklad pro sérový kreatinin $\leq 62 \text{ umol}\cdot\text{l}^{-1}$ u žen):
 - $eGFR \text{ v ml}\cdot\text{s}^{-1}\cdot 1.73 \text{ m}^{-2} = 2.4 \times (\text{S-kr}/61.9)^{-0.329} \times 0.993^{\text{věk}} \times 1.159$
- rovnice CKD-EPI z roku 2012 (příklad pro sérový cystatin C $\leq 0.8 \text{ mg}\cdot\text{l}^{-1}$ u žen):
 - $eGFR \text{ v ml}\cdot\text{s}^{-1}\cdot 1.73 \text{ m}^{-2} = 2.217 \times (\text{S-cyst}/0,8)^{-0.499} \times 0.996^{\text{věk}} \times 0.932$

Vyšetření krevního obrazu bylo provedeno v laboratoři Oddělení klinické hematologie pomocí hematologického analyzátoru Sysmex XN-10 (Sysmex, Kóbe, Japonsko), kdy byl stanoven počet erytrocytů, hodnota hemoglobinu a vypočten hematokrit.

4.4. Ambulantní monitorování krevního tlaku

Základní krevní tlak byl zaznamenán ještě před ambulantním měřením krevního tlaku (Ambulatory Blood Pressure Monitoring, ABPM), které bylo provedeno po dobu jednoho dne (24 hodin) pomocí monitoru BTL CardioPoint-ABPM (BTL Industries Ltd., Newcastle, Velká Británie) za dodržení doporučených postupů, kdy manžeta byla umístěna na pacientovu dominantní paži, vyšetření po dobu 24 hodin bylo rozděleno na 2 období, měření od 7 do 22 hodin bylo považováno za denní, od 22 hod do 7 hod za noční, intervaly mezi jednotlivými měřeními byly 30 minut. Zaznamenán byl 24hodinový, denní a noční systolický a diastolický tlak a dále 24hodinový střední tlak a srdeční frekvence. Následně byly dopočítány příslušné pulzní tlaky a poměry diastolického/systolického tlaku. Za validní byla považována vyšetření, kde nejméně 70 % měření bylo úspěšných. Pokud se průměrný systolický a diastolický tlak snížil o $< 10 \%$ nebo neklesl během noci, byl pacient považován za „non-dipper“ a pokud se snížil o $> 10 \%$, byl pacient považován za „dipper“, jak je definováno odbornou literaturou (O'Brien, E. et al., 1988).

4.5. eGFR_{cyst} a ACR

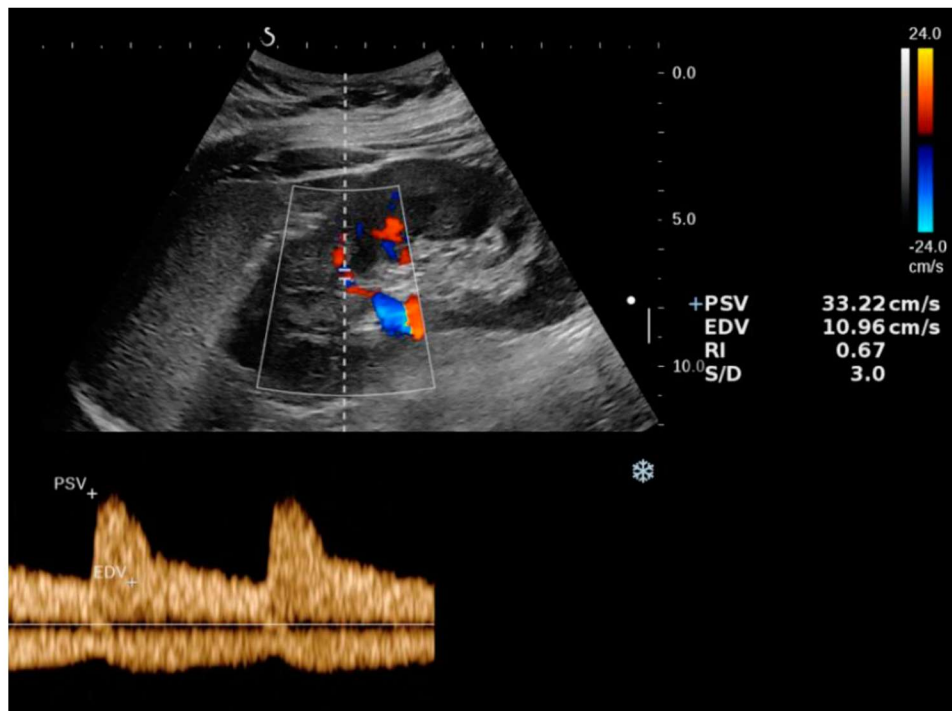
Glomerulární filtrace byla v naší studii hodnocena na podkladě vypočítané cystatinové clearance (eGFR_{cyst}) podle výše uvedeného Grubbova vzorce, díky čemuž byla u subjektů kategorizována renální funkce, a to podle doporučení Kidney disease: Improving global outcomes

(KDIGO) CKD work group, 2012 - za normální hodnoty (G1) byly považovány hodnoty nad 1.5 ml.s⁻¹, hodnoty mezi 1 – 1.5 ml.s⁻¹ byly považovány za G2, pod 1 ml.s⁻¹ za G3. Současně byla vyšetřena moč na přítomnost albuminu užitím výše uvedeného poměru močového albuminu/kreatininu (ACR; g.mol⁻¹) – při jeho absenci šlo o A1 (ACR < 3), při mikroalbuminurii o A2 (ACR 3 – 30) a při hodnotě ACR nad 30 o A3 (Levey, A. S. et al., 2011).

4.6. Renální rezistivní index

Renální rezistivní index byl vyšetřen standardizovaným způsobem (Boddi, M. et al., 2015) sonografickým přístrojem Aixplorer (SuperSonic Imagine, Aix-en-Provence, France) pomocí konvexní sondy XC6-1 s pracovní frekvencí 1-6 MHz, kdy byla měřena vrcholová systolická rychlost (peak systolic velocity, PSV) a enddiastolická rychlost (end-diastolic velocity, EDV) v intraarteriálním řečišti ledvin (Granata, A. et al., 2009; Schäberle, W. et al., 2016). Tyto hodnoty byly změřeny v obou ledvinách v horním, středním a dolním segmentu a renální rezistivní index byl odvozen z těchto šesti měření (3 z každé ledviny) na podkladě vzorce:

$$RRI = (PSV - EDV) : PSV \text{ (Viazzi, F. et al., 2014; Argalia, G. et al., 1995)}$$



Ilustrační obrázek.

4.7. Echokardiografické vyšetření

Podrobné transthorakální echokardiografické vyšetření bylo provedeno dle standardů

mezinárodní akreditační komise pro echokardiografii (IAC standards and guidelines for adult echocardiography accreditation, 2018) pomocí přístroje Affinity C50, Philips, Bothell, USA. Všechna vyšetření byla provedena jedním zkušeným kardiologem a byla vyšetřena velikost levé srdeční komory, tloušťka interventrikulárního septa (interventricular septal thickness, IVST; mm) a zadní stěny levé komory (posterior wall thickness, PWT; mm) (Otto, C. M., 2018), vypočítána byla ejekční frakce levé komory podle Teichholzovy metody¹. Dále byla vypočítána hmotnost levé komory (left ventricular mass, LVM) podle Devereux rovnice ($LV\ mass = 1,04 \times [(IVSd + LVd + PWd)^3 - LVd^3] - 13,6$; g) (Devereux, R. B. et al., 1986; Devereux, R. B. et al., 1993) modifikované Penn konvencí a hmotnost levé komory byla vztažena na povrch těla (left ventricular mass index, LVMI; $g \cdot m^{-2}$). Pomocí Dopplerova vyšetření byl změřen průtok mitrální chlopně v diastole E a pomocí tkáňového Doppleru vyšetření rychlost pohybu mitrální chlopně v diastole E' ($cm \cdot s^{-1}$). Dále byl vypočítán index E/E'. K posouzení typu případné hypertrofie jsme dále stanovili poměr mezi tloušťkou stěn a poloměrem levé komory srdeční (RWT) vypočítaný dle vzorce: $RWT = 2 \cdot PWTd \cdot LVDd^{-1}$ (Linhart, A., 2015).

4.8. Další vyšetření

U každého pacienta bylo dále provedeno opakovaně podrobné neurosonologické vyšetření na Neurologickém oddělení Masarykovy nemocnice s detekcí případných aterosklerotických změn na karotických cévách a byla stanovena intimo-mediální tloušťka (intima-media thickness, IMT; mm). Všichni pacienti podstoupili opakovaně podrobné oční vyšetření na Oční klinice Masarykovy nemocnice k vyloučení případné hypertenzní retinopatie.

¹ ejekční frakce levé komory, EF LK, která byla vypočtena změřením velikosti levé komory v systole a diastole (left ventricular systolic and diastolic diameter, LVDs, resp. LVDd) pomocí Teichholzovy rovnice (Teichholz, L. E. et al., 1976):

$$EF\ LK = (LVVd - LVVs) / LVVd,$$

kdy LVVd, resp. LVVs jsou objemy levé komory v diastole, resp. systole, vypočtené dle vzorce: $LVVd = [7 / (2,4 + LVDd)] \times LVDd^3$, $LVVs = [7 / (2,4 + LVDs)] \times LVDs^3$

4.9. Statistické hodnocení

Pro popisné i analytické účely byla použita SW STATISTICA™ verze 11 (Dell Software).

Vztahy mezi proměnnými byly analyzovány pomocí lineární regresní analýzy, v případě potřeby se zohledněním vlivu věku. Analýzy byly prováděny metodou krokové regrese (forward nebo backward), která usnadnila detekci nejlepších prediktivních proměnných (Neter, J. et al., 1990). V analýzách byly námi použity následující proměnné: z ABPM (24hodinový, denní, noční) systolický, diastolický, střední, pulzní tlak, poměr diastolického/systolického tlaku, srdeční rytmus; dále kardiální parametry LVMI, E/E', E', LAD, LV EF, dále RRI, PSV, EDV, věk, BMI, sérový kreatinin, sérový cystatin C, hemoglobin, LDL cholesterol, HDL cholesterol, triacylglyceroly, kyselina močová, glykémie, NT-proBNP, eGFR_{cyst}, CKD-EPI, MDRD, ACR, IMT, a doba trvání hypertenze.

Multikolinearita byla hodnocena pomocí variačního inflačního faktoru (variance inflation factor, VIF), a to pro každou proměnnou (Akinwande, M. O. et al., 2015), hodnoty VIF > 10 detekují vysoké riziko multikolinearity. K posouzení kvantifikace vztahu mezi eGFR_{cyst} < 1 ml.s⁻¹.1.73 m⁻² (tj. sníženou eGFR) a průměrným 24hodinovým diastolickým krevním tlakem byla ROC analýzou (receiver operating characteristic) zhotovena ROC křivka. Normalita dat byla zkontrolována pomocí Shapiro-Wilkova testu. Na základě jeho výsledku k detekci významných změn byl použit parametrický nebo neparametrický párový test při porovnání počátečních dat s daty po dvou letech (tj. párový t-test nebo Wilcoxonův test). Pearsonův korelační koeficient byl vypočten pro vyhodnocení vztahu mezi numerickými proměnnými, pokud to bylo nutné. Předpokládala se standardní 5% hladina významnosti.

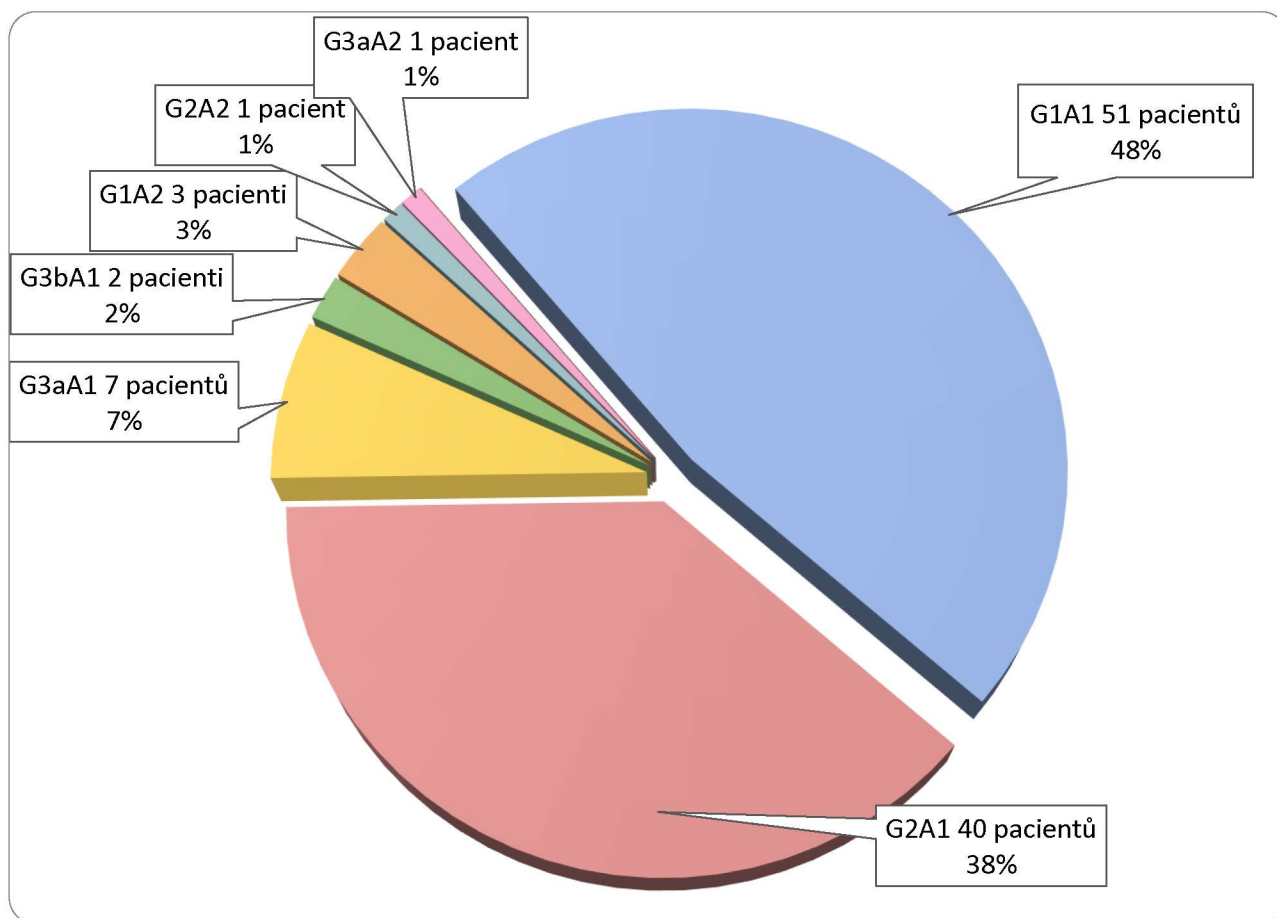
5. VÝSLEDKY

5.1. Iniciální fáze

5.1.1. Charakteristika souboru

Do iniciální fáze studie bylo během února 2016 – června 2017 postupně zařazeno 105 pacientů (39 mužů a 66 žen) s anamnézou arteriální hypertenze a bez anamnézy kardiovaskulárního či renálního onemocnění kromě hypertenzní nefropatie. U všech pacientů jsme zaznamenali základní epidemiologická data a výsledky laboratorních vyšetření, podrobné údaje o arteriální hypertenzi včetně stanovení doby trvání. U žádného pacienta nebyl prokázán diabetes mellitus.

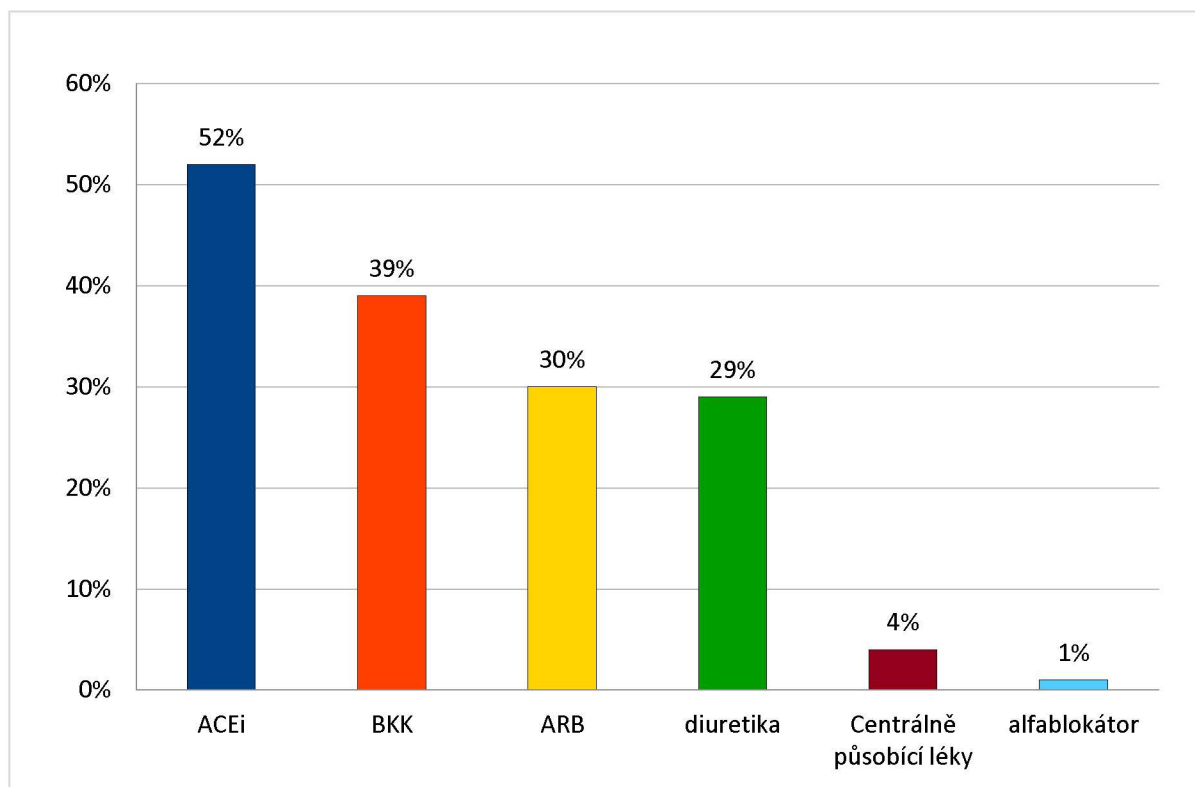
Dále jsme u souboru zhodnotili renální funkce a případnou závažnost postižení ledvin dle Kidney disease: Improving global outcomes (KDIGO) CKD work group, 2012, kdy většina pacientů ($n = 95$) měla odhadovanou glomerulární filtraci užitím sérového cystatinu C $eGFR_{cyst} > 1 \text{ ml}\cdot\text{s}^{-1}\cdot 1.73 \text{ m}^{-2}$. Zastoupení subjektů v našem souboru dle renálních funkcí uvádí Graf 2.



Graf 2. Iniciální zastoupení subjektů dle renálních funkcí ($n = 105$)

Průměrný věk sledovaného souboru byl 58 ± 12 let (\pm SD) a doba od stanovení diagnózy arteriální hypertenze vč. její léčby byla 11 ± 8 let. Ve věku nad 40 let (92 % pacientů) byla průměrná hodnota eGFR_{cyst} 1.54 ± 0.43 , pacienti nad 50 let (75 % pacientů) měli průměrnou hodnotu eGFR_{cyst} 1.47 ± 0.41 , u pacientů nad 60 let (53 % pacientů) byla průměrná eGFR_{cyst} 1.36 ± 0.40 , resp. nad 70 let (15 %) 1.27 ± 0.29 .

Přehled užívaných antihypertenziv uvádí Graf 3. 64 pacientů (61 %) navíc užívalo více než jedno antihypertenzivum (max. 5 kombinací).



Graf 3. Přehled užívaných antihypertenziv ($n = 105$)

Z celkového počtu 105 pacientů bylo 46 (44 %) léčeno statinem pro hyperlipidémii a 59 (56 %) pacientů bylo bez této léčby. Z konkrétních preparátů byly užívány atorvastatin, rosuvastatin a v jednom případě kombinovaný preparát simvastatinu a fenofibrátu s ohledem na výraznou hypertriglyceridémii. Průměrná vstupní hodnota LDL cholesterolu byla 3.36 ± 0.88 mmol.l⁻¹, průměrná hodnota HDL cholesterolu byla 1.55 ± 0.44 mmol.l⁻¹, hodnota sérových triacylglycerolů 1.57 ± 0.88 mmol.l⁻¹.

Detailní klinické charakteristiky sledovaného souboru jsou uvedeny v Tabulce 1.

Tabulka 1. Základní charakteristika souboru (n = 105)

Věk (roky)	57.9 ± 12.0 [18.0, 75.0]
Muži	39 (37 %)
Doba trvání arteriální hypertenze (roky)	11.0 ± 8.0 [0.0; 43.0]
BMI (kg.m ⁻²)	29.4 ± 4.9 [19.9; 42.6]
Sérový kreatinin (umol.l ⁻¹)	77.1 ± 15.3 [47.0; 128.0]
eGFR _{cyst} (ml.s ⁻¹ .1.73 m ⁻²)	1.58 ± 0.44 [0.54; 2.63]
RRI (jednotky)	0.65 ± 0.05 [0.55; 0.77]
ACR (g.mol ⁻¹) *	0.98 ± 0.51 [0.21; 13.8]
MDRD (ml.s ⁻¹ .1.73 m ⁻²) **	1.20 ± 0.18 [0.81; 1.49]
CKD-EPI (ml.s ⁻¹ .1.73 m ⁻²) ***	1.24 ± 0.19 [0.82; 1.49]
Sérový cystatin C (mg.l ⁻¹)	0.98 ± 0.19 [0.69; 1.78]
PSV (cm.s ⁻¹)	39.4 ± 13.4 [17.8; 123.7]
EDV (cm.s ⁻¹)	13.6 ± 4.3 [7.0; 32.3]
NT-proBNP (pg.ml ⁻¹)	67.9 ± 41.7 [5.0; 677.2]
Hemoglobin (g.l ⁻¹)	146 ± 12 [118; 177]
Sérový LDL cholesterol (mmol.l ⁻¹)	3.36 ± 0.88 [1.20; 5.68]
Sérový HDL cholesterol (mmol.l ⁻¹)	1.55 ± 0.44 [0.59; 2.86]
Sérové triacylglyceroly (mmol.l ⁻¹)	1.57 ± 0.88 [0.50; 20.23]
Kyselina močová (umol.l ⁻¹)	333 ± 78 [164; 580]
Glykémie (mmol.l ⁻¹)	5.6 ± 0.5 [4.0; 6.8]
IMT (mm)	0.61 ± 0.16 [0.35; 1.20]

*BMI: body mass index; eGFR_{cyst}: odhadovaná glomerulární filtrace pomocí sérového cystatinu C; RRI: renální rezistivní index; ACR: poměr močového albuminu a kreatininu; * n = 29, pacienti s měřitelným ACR; ** n = 84, pacienti s měřitelným MDRD; *** n = 67, pacienti s měřitelným CKD-EPI; Data jsou vyjádřena jako průměr ± směrodatná odchylka [rozmezí hodnot].*

5.1.2. Echokardiografické vyšetření

U všech pacientů bylo dále provedeno komplexní odborné echokardiografické vyšetření, a to jedním zkušeným echokardiografistou. U náhodně vybraných pacientů bylo vyšetření provedeno i opakovaně k vyloučení intraindividuální variability. Kompletní výsledky echokardiografického vyšetření jsou uvedeny v Tabulce 2.

Tabulka 2. Výsledky iničiálního echokardiografického vyšetření souboru (n = 105)

	Celá kohorta (n = 105)
EF LK (%)	75.4 ± 6.8 [58.5; 89.8]
E/A (poměr)	1.00 ± 0.23 [0.50; 1.60]
E' (m.s ⁻¹)	0.088 ± 0.023 [0.047; 0.150]
E/E' (poměr)	9.13 ± 2.75 [3.95; 18.62]
A' (m.s ⁻¹)	0.107 ± 0.018 [0.065; 0.153]
E'/A' (poměr)	0.85 ± 0.26 [0.36; 1.72]
DT (ms)	204 ± 38 [127; 331]
IVSTd (mm)	10.1 ± 1.1 [7.6; 13.3]
PWTd (mm)	8.8 ± 0.9 [6.9; 11.7]
LVDd (mm)	49.8 ± 4.4 [36.2; 56.4]
RWT (poměr)	0.36 ± 0.04 [0.29; 0.53]
LAD (mm)	35.8 ± 4.2 [27; 46]
LVMI (g.m ⁻²)	101 ± 19 [62; 149]

Data jsou vyjádřena jako průměr ± směrodatná odchylka [rozmezí hodnot]. EF LK: ejekční frakce levé komory; E/A: poměr vrcholové rychlosti plnění levé komory srdeční v časné a pozdní diastole; E': rychlost pohybu myokardu v časné diastole; A': rychlost pohybu myokardu v pozdní diastole; DT: decelerační čas; IVSTd: šíře interventrikulárního septa v diastole; PWTd: šíře zadní stěny levé komory srdeční v diastole; LVDd: šíře levé komory srdeční v diastole; RWT (relative wall thickness): poměr mezi tloušťkou stěn a poloměrem levé komory; LAD: šíře levé síně; LVMI: hmotnost levé komory srdeční vztahovaná k tělesnému povrchu.

Dle výsledků měření byla zjištěna jen v malém procentu případů morfologická odchylka při echokardiografickém měření ve smyslu asymetrické nebo symetrické hypertrofie levé komory srdeční, která byla doprovázena lehkou diastolickou dysfunkcí (n = 15) a v některých případech i přes hypertrofii bylo diastolické plnění ještě zachováno. Vyšší poruchy diastolické funkce (restriktivní typ plnění či pseudonormalizace) nebyly u pacientů zjištěny. Průměrná hodnota RWT byla 0.36 ± 0.04 , tedy pod horní hranicí pro koncentrickou hypertrofii levé komory, a to bez ohledu na věk či pohlaví (přehled normálních hodnot viz Příloha 1).

5.1.3. Parametry arteriální hypertenze

Vstupní systolický krevní tlak byl 127 ± 11 mm Hg a diastolický krevní tlak byl 78.9 ± 8.2 mm Hg. Detailní výsledky 24hodinového monitorování krevního tlaku a od nich odvozené veličiny uvádí Tabulka 3.

Stratifikace subjektů dle 24hodinového systolického tlaku byla následující: 89 subjektů (85 %) mělo 24hodinový systolický tlak < 140 mm Hg, 70 subjektů (67 %) < 130 mm Hg, 32 subjektů (30 %) < 120 mm Hg, 16 subjektů (15 %) < 115 mm Hg a 4 subjekty (4 %) < 110 mm Hg.

24hodinový diastolický tlak < 80 mm Hg mělo 57 subjektů (54 %), 35 subjektů (33 %) mělo hodnoty < 75 mm Hg a 22 subjektů (21 %) mělo hodnoty < 70 mm Hg, z čehož 6 (6 %) dokonce < 65 mm Hg.

Z 16 subjektů (15 %) s 24hodinovým systolickým tlakem > 140 mm Hg mělo 14 z nich 24hodinový diastolický tlak > 80 mm Hg a 5 dokonce nad 90 mm Hg.

Podle ABPM bylo 49 pacientů (47 %) „dipperů” s adekvátním poklesem krevního tlaku během noci a 56 pacientů (53 %) bylo hodnoceno jako “non-dipperů”. Provedli jsme také subanalýzu, za účelem zjištění, zda se tyto dvě podskupiny subjektů liší. Zkoumané parametry byly následující: pohlaví, věk, anamnéza kouření, doba trvání hypertenze, NT-proBNP, LVMI, E', E/E'. Dané skupiny se lišily pouze ve věku, kdy non-dipperři byli v průměru o 4.5 roku starší (60.1 ± 11 vs. 55.5 ± 12 , $p = 0.048$). Kompletní přehled výsledků uvádí Příloha 2.

Tabulka 3. Výsledky 24hodinového monitorování krevního tlaku iniciálně (n = 105)

Získané průměrné hodnoty z ABPM:	-
24hodinový systolický TK (mm Hg)	127.1 ± 11.0 [106.0; 159.0]
24hodinový diastolický TK (mm Hg)	78.9 ± 8.2 [62.0; 98.0]
24hodinový střední TK (mm Hg)	98.5 ± 10.1 [75.0; 120.0]
Denní systolický TK (mm Hg)	129.8 ± 11.6 [107.0; 164.0]
Denní diastolický TK (mm Hg)	81.4 ± 8.7 [63.0; 104.0]
Střední denní TK (mm Hg)	101.2 ± 10.5 [77.0; 130.0]
Noční systolický TK (mm Hg)	118.6 ± 12.8 [91.0; 168.0]
Noční diastolický TK (mm Hg)	71.7 ± 8.6 [53.0; 94.0]
Střední noční TK (mm Hg)	90.9 ± 10.8 [66.0; 122.0]
24hodinový pulzní TK (mm Hg)	48.2 ± 8.3 [33.0; 72.0]
Denní pulzní TK (mm Hg)	48.5 ± 8.4 [33.0; 73.0]
Poměr diastolického TK/systolického TK za 24 hodin	0.62 ± 0.05 [0.49; 0.72]
Denní poměr diastolického TK/systolického TK	0.63 ± 0.05 [0.51; 0.72]
24hodinová tepová frekvence (tepy/min)	71.6 ± 8.8 [55.0; 96.0]

TK: tlak krve.

Byly vypočteny korelační koeficienty pro korelace tlakových (24hodinový systolický tlak, 24hodinový střední tlak, 24hodinový diastolický tlak, 24hodinový pulzní tlak a poměr diastolického /systolického tlaku za 24 hodin) a renálních parametrů (MDRD, CKD-EPI, eGFR_{cyst}, renální rezistivní index). Nejsilnější korelace z tlakových parametrů jsme našli pro 24hodinový diastolický TK a poměr diastolického/systolického tlaku s eGFR_{cyst} a renálním rezistivním indexem. Korelace tlakových parametrů s MDRD a CKD-EPI nebyly významné.

U korelací tlakových parametrů s vybranými kardiovaskulárními parametry (hmotnost levé komory vztažená na povrch těla, ejekční frakce levé komory, šíře levé síně, rychlost pohybu myokardu v časně diastole E', poměr E/E', intimo-mediální tloušťka) byly sice zjištěny významné korelace mezi 24hodinovým systolickým tlakem, resp. 24hodinovým pulzním tlakem a šíří levé síně srdeční, avšak z kardiálních parametrů popisujících diastolickou funkci srdeční byly zjištěny pouze relativně slabé korelace mezi E/E' a 24hodinovým pulzním tlakem a poměrem diastolického/systolického tlaku za 24 hodin. Detailní přehled viz Tabulka 4 a Tabulka 5.

Tabulka 4. Korelace tlakových parametrů s kardiovaskulárními parametry

	LVMI	EF LK	LAD	E' *	E/E' *	IMT *
24hodinový systolický TK (mm Hg)	0.09	-0.10	0.42	-0.18	0.15	0.07
	0.342	0.331	< 0.001	0.060	0.129	0.499
24hodinový střední TK (mm Hg)	0.03	-0.04	0.28	-0.13	0.03	-0.04
	0.725	0.703	0.004	0.197	0.746	0.690
24hodinový diastolický TK (mm Hg)	0.03	-0.06	0.17	-0.06	-0.13	-0.09
	0.740	0.537	0.081	0.514	0.191	0.337
24hodinový pulzní TK (mm Hg) *	0.14	-0.11	0.45	-0.23	0.37	0.17
	0.181	0.291	<0.001	0.019	< 0.001	0.088
Poměr diastolického/systolického TK za 24 hodin	-0.07	0.03	-0.24	0.15	-0.36	-0.23
	0.492	0.747	0.014	.127	< 0.001	0.025

TK: krevní tlak; LVMI: hmotnost levé komory srdeční vztážená k tělesnému povrchu; EF LK: ejekční frakce levé komory; LAD: šíře levé síně; E': rychlost pohybu myokardu v časně diastole; IMT: intimo-mediální tloušťka.

* korelace hodnoceny pomocí Spearmanova testu, kde alespoň 1 parametr nemá normální rozložení, v ostatních případech korelace hodnoceny pomocí Pearsonova testu.

Tabulka 5. Korelace tlakových parametrů s renálními parametry

	CKD-EPI	MDRD	eGFRcyst	RRI
24hodinový systolický TK (mm Hg)	0.15	0.12	0.19	-0.15
	0.214	0.262	0.057	0.128
24hodinový střední TK (mm Hg)	0.23	0.13	0.22	-0.40
	0.059	0.246	0.023	< 0.001
24hodinový diastolický TK (mm Hg)	0.23	0.12	0.33	-0.54
	0.059	0.263	0.001	< 0.001
24hodinový pulzní TK (mm Hg) *	-0.05	0.03	-0.09	0.39
	0.694	0.771	0.371	<0.001
Poměr diastolického/systolického TK za 24 hodin	0.15	0.06	0.22	-0.55
	0.221	0.623	0.022	< 0.001

TK: krevní tlak; CKD-EPI: stanovení glomerulární filtrace pomocí rovnice CKD-EPI s užitím sérového kreatininu; MDRD: stanovení glomerulární filtrace pomocí rovnice CKD-EPI s užitím sérového kreatininu; eGFRcyst: glomerulární filtrace odhadovaná pomocí sérového cystatinu C; RRI: renální rezistivní index.

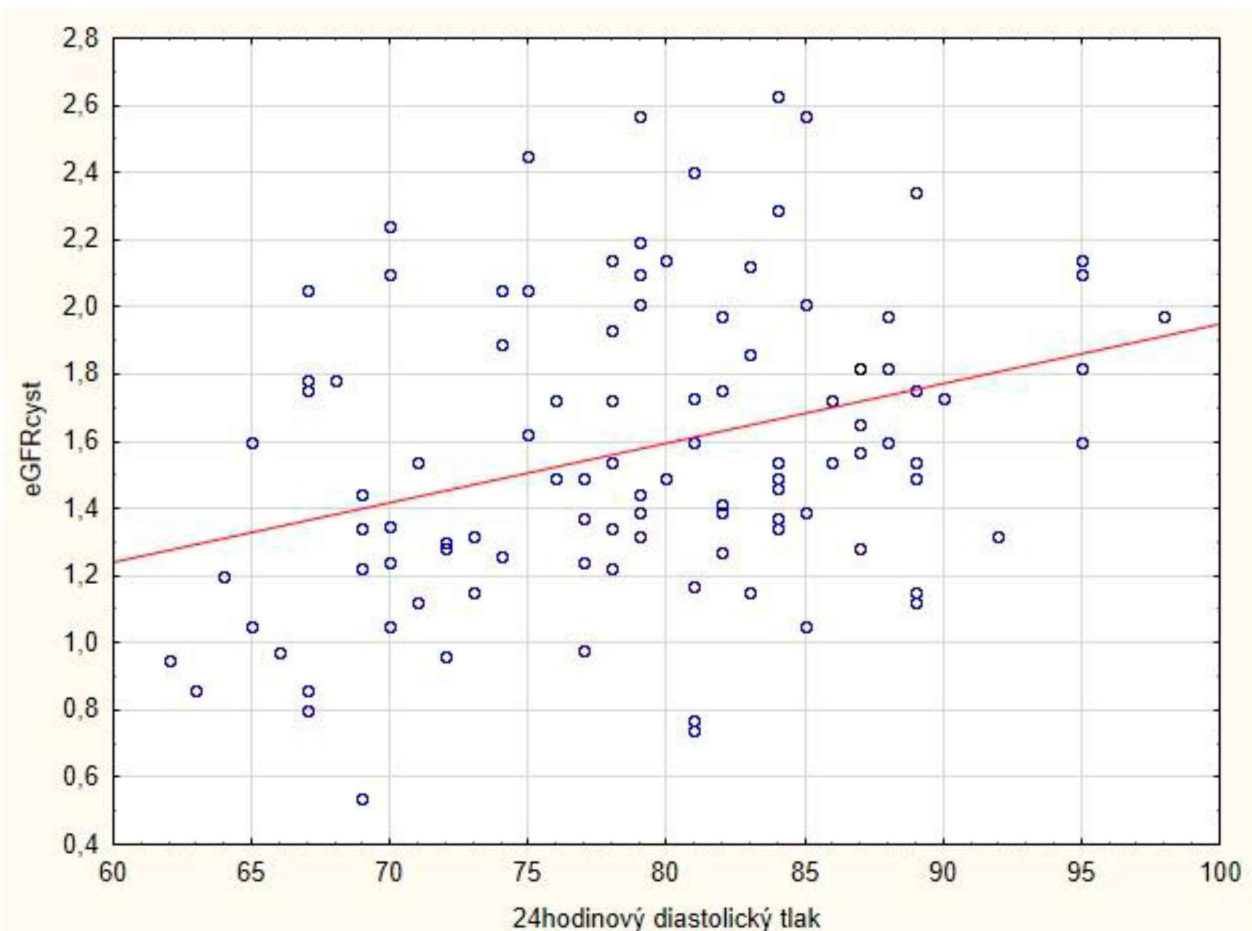
* korelace hodnoceny pomocí Spearmanova testu, kde alespoň 1 parametr nemá normální rozložení, v ostatních případech korelace hodnoceny pomocí Pearsonova testu.

S ohledem na výše uvedené výsledky byly dále provedeny mezi rozšířenými tlakovými vybranými renálními parametry bivariantní Pearsonovy korelace, které jsou shrnuty v Tabulce 6. Statisticky významnou pozitivní korelaci jsme našli mezi eGFRcyst a 24hodinovým diastolickým tlakem ($r = 0,33$, $P = 0,001$; Graf 4), avšak vztah mezi eGFRcyst a 24hodinovým systolickým tlakem významný nebyl.

Tabulka 6. Vztah mezi vybranými proměnnými při užití Pearsonovy korelační analýzy

	eGFR _{cyst} (n = 105)		RRI (n = 105)	
	CC	P	CC	P
Věk (roky)	-0.55	< 0.001	0.44	< 0.001
24hodinový systolický TK (mm Hg)	0.19	NS	-0.15	NS
24hodinový diastolický TK (mm Hg)	0.33	0.001	-0.54	< 0.001
24hodinový střední TK (mm Hg)	0.22	0.023	-0.40	< 0.001
Denní systolický TK (mm Hg)	0.22	0.024	-0.15	NS
Denní diastolický TK (mm Hg)	0.36	< 0.001	-0.52	< 0.001
Střední denní TK (mm Hg)	0.26	0.008	-0.40	< 0.001
Noční systolický TK (mm Hg)	0.06	NS	-0.07	NS
Noční diastolický TK (mm Hg)	0.18	NS	-0.39	< 0.001
Střední noční TK (mm Hg)	0.09	NS	-0.28	0.004
24hodinový pulzní TK (mm Hg)	-0.08	NS	0.34	< 0.001
Denní pulzní TK (mm Hg)	-0.07	NS	0.34	< 0.001
Poměr diastolického/systolického TK za 24 hodin	0.22	0.022	-0.549	< 0.001
Denní poměr diastolického/systolického TK	0.24	0.012	-0.554	< 0.001
24hodinová tepová frekvence (tepy/min)	0.20	0.043	-0.33	0.001

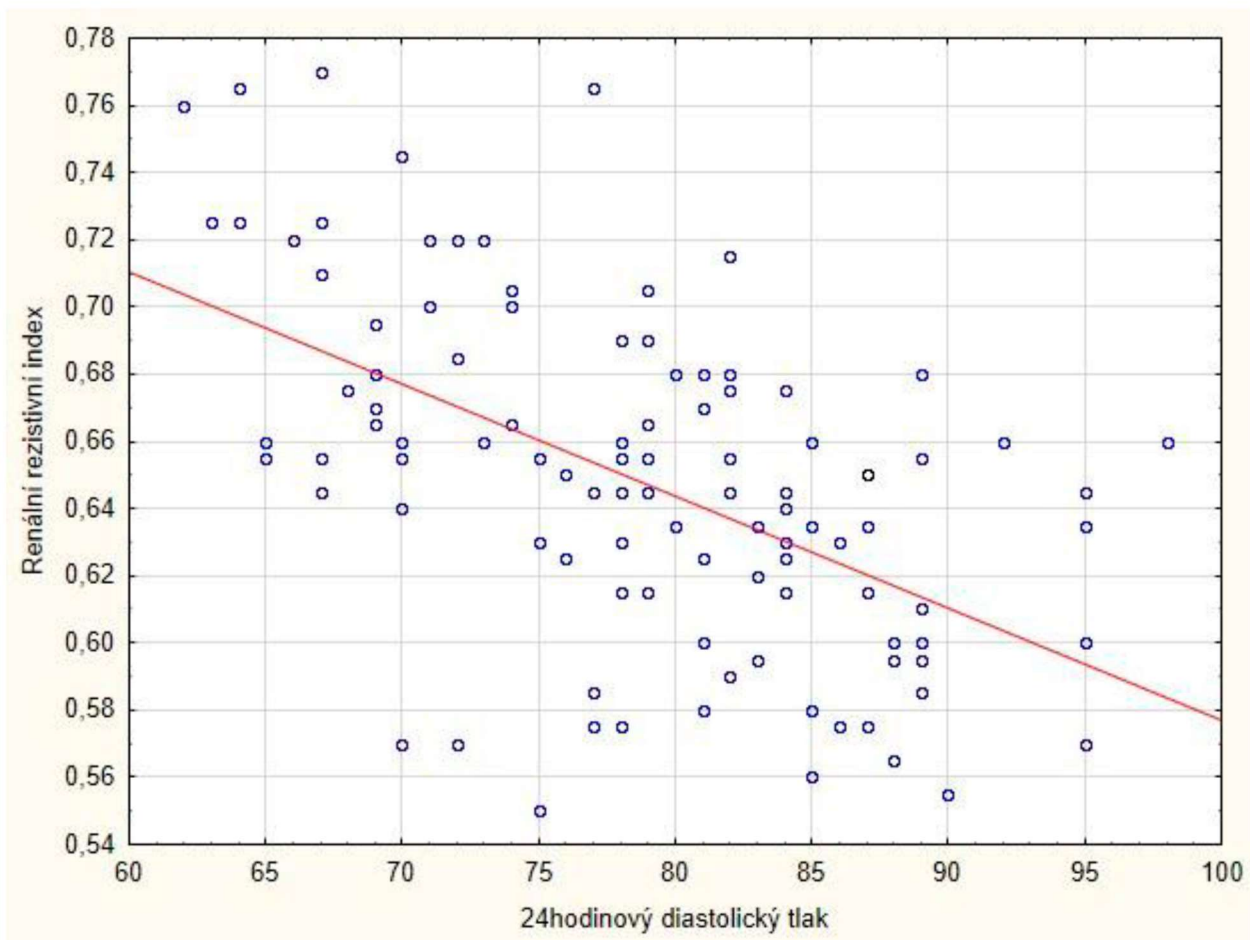
eGFR_{cyst}: glomerulární filtrace odhadovaná pomocí sérového cystatinu C; *RRI*: renální rezistivní index; *NS*: není signifikantní; *CC*: korelační koeficient; *P*: statistická významnost.



Graf 4. Vztah mezi 24hodinovým diastolickým tlakem a odhadovanou glomerulární filtrací užitím sérového cystatinu C (eGFRcyst) ($n=105$) ($r=0.33$, $p = 0.001$).

Statisticky významné pozitivní korelace jsme dále našli také mezi eGFRcyst a 24hodinovým středním tlakem, denním systolickým tlakem, denním diastolickým tlakem, středním denním tlakem a průměrnou tepovou frekvencí za 24 hodin. Statisticky významná negativní korelace byla nalezena mezi eGFRcyst a věkem pacientů.

Statisticky významné negativní korelace byly dále nalezeny nejvýznamněji mezi renálním rezistivním indexem a 24hodinovým diastolickým tlakem ($r = 0.541$, $p < 0.001$; Graf 5), dále mezi renálním rezistivním indexem a 24hodinovým středním tlakem, denním diastolickým tlakem, denním středním tlakem, nočním diastolickým tlakem, nočním středním tlakem a 24hodinovou srdeční frekvencí. Mimo to jsme našli i významné pozitivní korelace mezi renálním rezistivním indexem a věkem, 24hodinovým pulzním tlakem, denním a nočním pulzním tlakem, které také patřily mezi nejsilnější prokázané vazby.



Graf 5. Vztah mezi 24hodinovým diastolickým tlakem a renálním rezistivním indexem ($r = -0.54$, $p < 0.001$).

Dále jsme aplikovali statistickou metodu krokové regrese (stepwise regression) na model pro eGFR_{cyst} a za užití následujících proměnných: věk, 24hodinový systolický tlak, 24hodinový diastolický tlak, 24hodinová tepová frekvence, LVMI, EF LK a RRI. Metoda krokové regrese typu *forward* opět ukázala významnou závislost eGFR_{cyst} na věku ($\beta = -1.088$ [95 % CI: -1.464, -0.711], $p < 0.001$) a na 24hodinovém diastolickém tlaku ($\beta = 0.567$ [95 % CI: 0.017, 1.116], $p = 0.043$). Riziko případné multikolinearity bylo vyloučeno; hodnoty VIF (variance inflation factor) byly ≤ 3 .

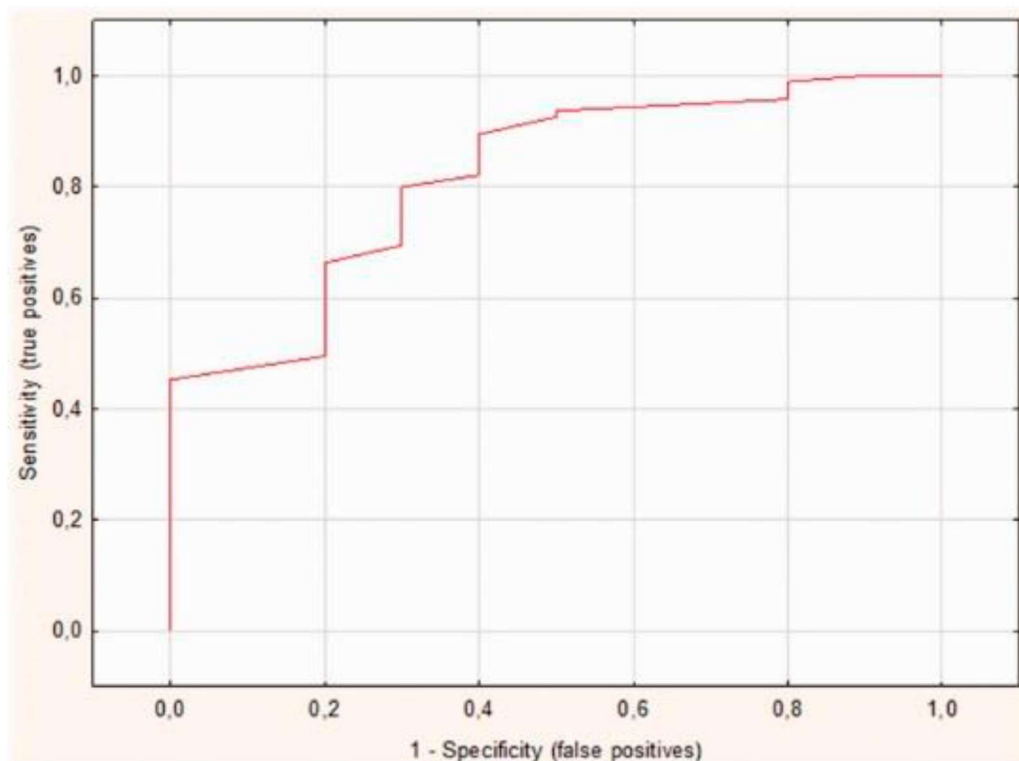
Tabulka 7 ukazuje výsledky krokové regresní analýzy, tentokrát typu *backward*, aplikované na model renálního rezistivního indexu a následujících proměnných: věk, 24hodinový systolický tlak, 24hodinový diastolický tlak, 24hodinová tepová frekvence, LVMI, EF LK a eGFR_{cyst}. Renální rezistivní index byl negativně korelovan s 24hodinovým diastolickým tlakem a pozitivně korelovan s věkem a 24hodinovým systolickým tlakem. Opět hodnoty VIF nepřekročily hodnotu 3.

Tabulka 7. Výsledný model krokové regresní analýzy proměnných asociovaných s renálním rezistivním indexem u pacientů s arteriální hypertenzí

Proměnná	β (95 % CI)	Statistická významnost
Věk	0.001 (0.001, 0.002)	$p < 0.001$
24hodinový diastolický tlak	-0.004 (-0.006, -0.003)	$p < 0.001$
24hodinový systolický tlak	0.002 (0.001, 0.003)	$p = 0.001$

CI: confidence interval, interval spolehlivosti.

Následně jsme provedli ROC analýzu pro popis prediktivní schopnosti 24hodinového diastolického tlaku jakožto detektoru pacientů se sníženou glomerulární filtrací (Graf 6). Konkrétně při volbě tlaku 70 mm Hg byla zjištěna 60% senzitivita a 88% specifická.



Graf 6. ROC analýza pro 24hodinový diastolický tlak a odhadovanou glomerulární filtraci pomocí cystatinu C pod $1 \text{ ml}\cdot\text{s}^{-1}\cdot 1.73 \text{ m}^{-2}$.

V jedné z analýz jsme se zaměřili na případnou existenci korelace mezi kouřením a arteriálním tlakem v našem souboru ($n = 105$). Náš soubor se zahrnoval 19 kuřáků a 86 nekuřáků. Z tlakových parametrů jsme posoudili vztah kouření postupně k průměrnému systolickému tlaku, střednímu tlaku, diastolickému tlaku, pulznímu tlaku a poměru diastolického/systolického tlaku (dále často uváděného jako D/S ratio). V našem souboru jsme nenalezli případnou korelaci mezi kouřením

a jednotlivými tlakovými parametry a ani statisticky významný rozdíl v těchto hodnotách mezi kuřáky a nekuřáky (viz Příloha 3 a Příloha 4).

Jelikož z kardiálních parametrů popisujících diastolickou funkci srdeční byly zjištěny pouze relativně slabé korelace mezi E/E' a 24hodinovým pulzním tlakem či D/S ratio (viz Tabulka 4), byla doplněna analýza k určení, na čem tedy závisí v našem souboru kardiální parametry popisující zejména diastolickou funkci srdeční. Kromě příslušných tlakových parametrů byly mezi nezávislými proměnnými hodnoceny následující parametry: věk, doba trvání hypertenze, MDRD, CKD-EPI, eGFR_{cyst}, renální rezistivní index, pohlaví, BMI, užívání ACE inhibitorů či blokátorů receptoru pro angiotenzin II, dále užívání diuretik, množství užívaných antihypertenziv, pokles nočních hodnot systolického a diastolického tlaku alespoň o 10 %. Z těchto dalších nezávislých proměnných byla nalezena významná korelace mezi LVMI a dobou trvání hypertenze ($r = -0.21$; $p = 0.035$), dále mezi IMT a eGFR_{cyst} ($r = -0.27$; $p = 0.005$), mezi IMT a CKD-EPI ($r = -0.30$; $p = 0.015$), mezi IMT a počtem užívaných antihypertenziv ($r = 0.24$; $p = 0.015$) a nakonec mezi E/A a eGFR_{cyst} ($r = 0.30$; $p = 0.002$). Kompletní přehled výsledků uvádí Příloha 5. Byla doplněna multivariantní regresní analýza typu forward. Jelikož pro parametr EF LK nevyšla významná korelace v univariantní analýze, nebyl tento parametr do následné multivariantní analýzy zahrnut. Pro parametr LVMI zůstal zachován statisticky významný vztah s dobou trvání hypertenze ($r = -0.31$, $p = 0.003$) a hraničně s pulzním tlakem ($r = 0.21$, $p = 0.039$), pro parametr E/E' zůstal v modelu zachován vysoce významně vztah s pulzním tlakem ($p < 0.001$), pro parametr šíře levé síně srdeční zůstal s vysokou významností vztah s parametry jak BMI, tak mužským pohlavím (pro oba s hodnotou $p < 0.001$) a dále kromě věku i s 24hodinovým systolickým tlakem ($p = 0.005$). Pro ostatní sledované „závislé“ parametry se v multivariantní analýze předchozí vztahy vytrácejí. Výsledky jsou přehledně uvedeny v Příloze 6.

5.1.4. Laboratorní vyšetření

Při iniciálním vyšetření ($n = 105$) byla průměrná hladina hemoglobinu v našem souboru 146 ± 12 [128; 177] $g.l^{-1}$, a tedy v normálním rozmezí.

Také průměrná hodnota NT-proBNP byla iniciálně v normě (67.9 ± 41.7 [5.0; 677.2]; $pg.ml^{-1}$). Abnormální hodnotu nad $300 pg.ml^{-1}$ (Špinar, J. et al., 2016) jsme prokázali pouze u 6 subjektů.

5.1.5. Vyšetření RRI

V našem souboru byla zjištěna průměrná hodnota renálního rezistivního indexu 0.65 ± 0.05 . Minimální hodnota byla 0.55, maximální hodnota pak 0.77. U žádného pacienta jsme neprokázali patologickou hodnotu.

5.1.6. Neurosonologické a oční vyšetření

V našem souboru měli vstupně ($n = 105$) hodnotu $IMT \geq 1$ mm 3 pacienti, avšak u žádného nepřesáhla 1.5 mm (maximální IMT byla 1.2 mm).

U žádného pacienta nebyly nalezeny oční změny ve smyslu poškození hypertenzní retinopatií.

5.2. Follow up

5.2.1. Charakteristika souboru ($n = 96$)

Navazující prospektivní intervenční studie, která probíhala v letech 2017 – 2019, se z původních 105 subjektů zúčastnilo 96, a to 33 mužů a 63 žen. 9 pacientů bylo vyřazeno z důvodu nepodepsání nového informovaného souhlasu či pro nespolupráci během sledování. Podrobný přehled epidemiologických dat a laboratorních výsledků, jak vstupně, tak po dvouletém sledování, je uveden v Tabulce 8, včetně případné statistické významnosti změny.

Tabulka 8. Změny v základních parametrech souboru během dvouletého sledování ($n = 96$)

	Iniciální posouzení	Posouzení po 2 letech	Hodnota p
Věk (roky)	58.8 ± 10.9 [30; 75]	60.8 ± 10.9 [32; 77]	
BMI ($\text{kg}\cdot\text{m}^{-2}$)	29.4 ± 4.7 [19.9; 42.6]	29.7 ± 4.9 [20.3; 43.6]	0.007
Sérový kreatinin ($\text{umol}\cdot\text{l}^{-1}$)	76.7 ± 15.6 [47; 128]	76.7 ± 15.5 [48; 125]	NS
eGFR _{cyst} ($\text{ml}\cdot\text{s}^{-1}\cdot 1.73\text{ m}^{-2}$)	1.57 ± 0.44 [0.54; 2.63]	1.57 ± 0.48 [0.59; 2.77]	NS
RRI (jednotky)	0.65 ± 0.05 [0.55; 0.77]	0.67 ± 0.06 [0.53; 0.83]	<0.001
ACR ($\text{g}\cdot\text{mol}^{-1}$)	0.98 ± 0.51 [0.21, 13.80] *	0.75 ± 0.43 [0.30, 33.30] **	NS
MDRD ($\text{ml}\cdot\text{s}^{-1}\cdot 1.73\text{ m}^{-2}$)	1.20 ± 0.17 [0.81; 1.49] ***	1.22 ± 0.18 [0.76; 1.49] ****	NS
CKD-EPI ($\text{ml}\cdot\text{s}^{-1}\cdot 1.73\text{ m}^{-2}$)	1.25 ± 0.18 [0.82; 1.49] *****	1.25 ± 0.18 [0.79; 1.50] *****	NS

Sérový cystatin C (mg.l ⁻¹)	0.98 ± 0.19 [0.69; 1.78]	0.98 ± 0.20 [0.67; 1.68]	NS
PSV (cm.s ⁻¹)	39.7 ± 13.8 [17.8; 123.7]	37.3 ± 8.3 [18.5; 67.1]	NS
EDV (cm.s ⁻¹)	13.7 ± 4.4 [7.0; 35.3]	12.2 ± 3.1 [6.8; 23.9]	0.006
NT-proBNP (pg.ml ⁻¹)	71.1 ± 40.6 [5.0; 667.2]	84.0 ± 60.4 [5.6; 1719]	NS
Hemoglobin (g.l ⁻¹)	146 ± 12 [128; 177]	144 ± 15 [93; 171]	0.030
Sérový LDL cholesterol (mmol.l ⁻¹)	3.36 ± 0.90 [1.20; 5.68]	3.15 ± 0.96 [0.80; 5.72]	0.012
Sérový HDL cholesterol (mmol.l ⁻¹)	1.57 ± 0.44 [0.59; 2.86]	1.57 ± 0.47 [0.49; 3.09]	NS
Sérové triacylglyceroly (mmol.l ⁻¹)	1.59 ± 0.88 [0.50; 20.23]	1.70 ± 1.12 [0.62; 6.67]	NS
Kyselina močová (umol.l ⁻¹)	328 ± 76 [164; 580]	331 ± 78 [198; 510]	NS
Glykémie (mmol.l ⁻¹)	5.6 ± 0.5 [4.0; 6.8]	5.6 ± 0.5 [4.6; 7.4]	NS
IMT (mm)	0.61 ± 0.16 [0.36; 1.20]	0.65 ± 0.15 [0.40; 1.20]	< 0.001

*BMI: body mass index; eGFR_{cyst}: odhadovaná glomerulární filtrace pomocí sérového cystatinu C; RRI: renální rezistivní index; ACR: poměr močového albuminu a kreatininu; * n = 29, pacienti s měřitelným ACR iniciálně; ** n = 26, pacienti s měřitelným ACR po dvou letech; *** n = 77, pacienti s měřitelným MDRD iniciálně; **** n = 82, pacienti s měřitelným MDRD po dvou letech; ***** n = 64, pacienti s měřitelným CKD-EPI iniciálně; ***** n = 66, pacienti s měřitelným CKD-EPI po dvou letech. Data jsou vyjádřena jako průměr ± směrodatná odchylka [rozmezí hodnot].*

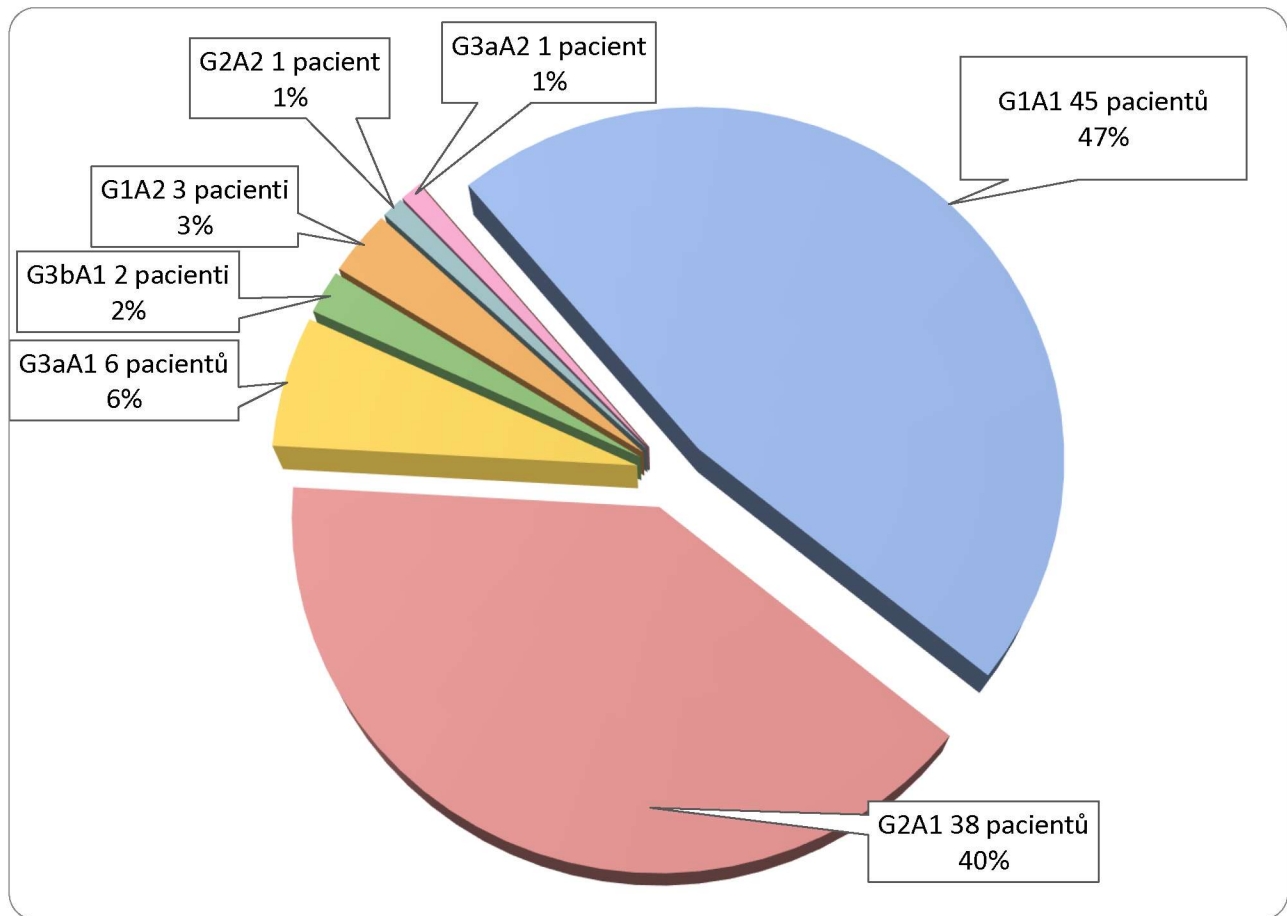
Ze statistického hlediska nebyly hodnoceny změny u věku a doby trvání hypertenze (což jsou lineární transformace). U ostatních proměnných bylo provedeno srovnání dat z iniciálních vyšetření a po dvouletém sledování, a to párovým testem po zhodnocení normality dat pomocí Shapiro-Wilkova testu. Tam, kde byla normalita na 5% hladině významnosti splněna, mohl být aplikován parametrický párový t-test. V ostatních případech byl použit neparametrický párový Wilcoxonův test.

Statisticky významná změna byla ze sledovaných parametrů detekována u BMI (p = 0.007, nárůst v průměru o 0.356), u renálního rezistivního indexu (p < 0.001, nárůst v průměru o 0.015), dále u IMT (p < 0.001, nárůst v průměru o 0.04 mm) a u EDV (p = 0.006, pokles v průměru o 1.458).

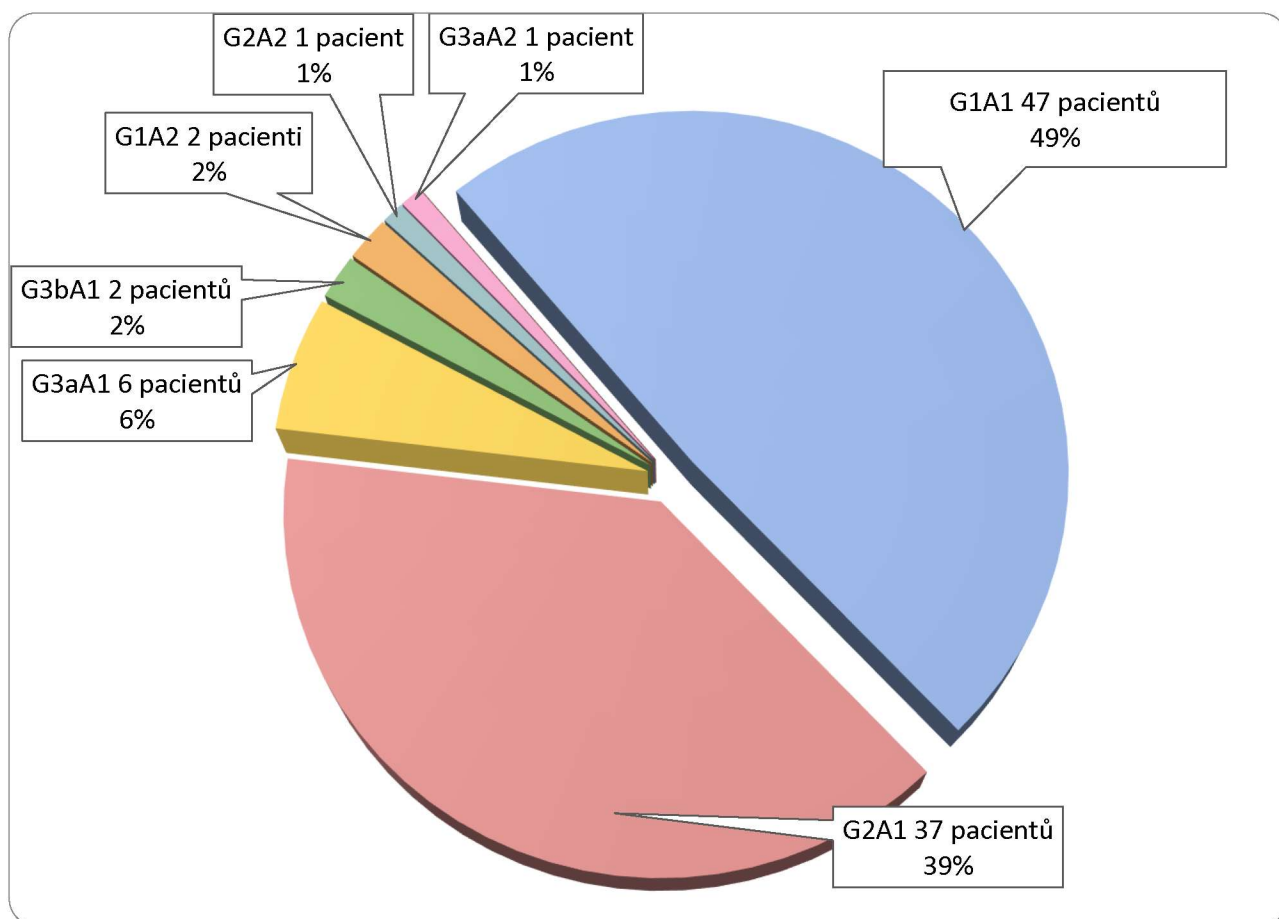
U našeho souboru jsme dále posoudili přítomnost hyperlipidemie, která byla diagnostikována a léčena statinem u 45 pacientů (47 %) a zbylých 51 pacientů (53 %) tuto léčbu neužívalo. Ač byla hypolipidemická terapie během sledování titrována dle opakovaných kontrolních stanovení parametrů lipidogramu, po dvou letech došlo k mírnému, ale statisticky významnému, poklesu sérového LDL cholesterolu v průměru o 0.21 mmol.l⁻¹ (p = 0.012). Ostatní sledované parametry lipidogramu se statisticky významně nezměnily.

Opět byly posouzeny renální funkce na podkladě KDIGO klasifikace, a to iniciálně a po dvouletém sledování. Výsledky uvádíme v Grafu 7 a Grafu 8. Během dvouletého sledování došlo ke

změně stádia chronické renální insuficience celkem u 24 subjektů (25 %), a to ve smyslu zlepšení o 1 stádium (u 9 ze stádia G2 na G1, u 3 ze stádia G3 na G2) či zhoršení o 1 stádium (u 9 ze stádia G1 na G2, respektive u 3 ze stádia G2 na G3) vyjádřeno pomocí eGFR_{cyst}. Rozložení subjektů se procentuálně výrazněji nezměnilo. Při samotném zhodnocení ACR byla iniciálně albuminurie grade 2 zjištěna u 4 pacientů (4 %), což se během dvouletého sledování nezměnilo. U ostatních pacientů byla albuminurie grade 1.



Graf 7. Iniciální zastoupení subjektů dle renálních funkcí ($n = 96$)



Graf 8. Zastoupení subjektů dle renálních funkcí po dvou letech ($n = 96$)

5.2.2. Echokardiografické vyšetření ($n = 96$)

Výsledky echokardiografického vyšetření a jejich srovnání při iniciálním vyšetření a po 2 letech jsou uvedeny v Tabulce 9.

Tabulka 9. Změny echokardiografických parametrů během dvouletého sledování (n = 96)

	Iniciální vyšetření	Vyšetření po 2 letech	Hodnota p
EF LK (%)	75.3 ± 6.8 [58.5; 89.8]	74.7 ± 5.4 [60.1; 86.3]	NS
E/A (poměr)	1.00 ± 0.23 [0.50; 1.60]	0.94 ± 0.26 [0.50; 1.70]	0.003
E' (m.s⁻¹)	0.088 ± 0.021 [0.047; 0.150]	0.086 ± 0.030 [0.045; 0.309]	NS
E/E' (poměr)	9.20 ± 2.80 [3.95; 18.62]	8.90 ± 2.44 [3.57; 18.38]	NS
A' (m.s⁻¹)	0.108 ± 0.019 [0.065; 0.153]	0.115 ± 0.051 [0.060; 0.572]	NS
E'/A' (poměr)	0.84 ± 0.26 [0.36; 1.72]	0.79 ± 0.31 [0.16; 2.74]	0.009
DT (ms)	204 ± 38 [127; 331]	189 ± 34 [116; 310]	< 0.001
IVSTd (mm)	10.1 ± 1.1 [7.6; 13.3]	10.2 ± 1.1 [8.0; 14.0]	NS
PWTd (mm)	8.8 ± 0.9 [6.9; 11.7]	9.0 ± 0.9 [6.9; 11.6]	0.02
LVDd (mm)	49.7 ± 4.4 [36.2; 56.4]	49.7 ± 4.1 [40.8; 56.4]	NS
RWT (poměr)	0.36 ± 0.04 [0.29; 0.53]	0.36 ± 0.03 [0.30; 0.46]	NS
LAD (mm)	35.8 ± 4.2 [27; 46]	35.8 ± 4.2 [24.0; 45.0]	NS
LVMI (g.m⁻²)	101 ± 20 [62; 149]	104 ± 20 [63; 169]	NS

Data jsou vyjádřena jako průměr ± směrodatná odchylka [rozmezí hodnot]. EF LK: ejekční frakce levé komory; E/A: poměr vrcholové rychlosti plnění levé komory srdeční v časné a pozdní diastole; E': rychlost pohybu myokardu v časné diastole; A': rychlost pohybu myokardu v pozdní diastole; DT: decelerační čas; IVSTd: šíře interventrikulárního septa v diastole; PWTd: šíře zadní stěny levé komory srdeční v diastole; LVDd: šíře levé komory srdeční v diastole; RWT (relative wall thickness): poměr mezi tloušťkou stěn a poloměrem levé komory; LAD: šíře levé síně; LVMI: hmotnost levé komory srdeční vztahovaná k tělesnému povrchu.

Při echokardiografické kontrole po 2 letech jsme u našeho souboru neprokázali významné zhoršení parametrů diastolické funkce. Po dvouletém sledování mělo parametr LVMI mírně nad horní hranici normy s ohledem na věk a pohlaví 46 subjektů oproti 39 při iniciálním vyšetření, avšak tato změna v LVMI (v průměru o 3 g.m⁻²) nebyla statisticky významná.

5.2.3. Parametry arteriální hypertenze (n = 96)

Před zahájením dvouletého sledování byla v našem souboru průměrní doba léčby arteriální hypertenze 11.48 let ± 7.91. Na začátku sledování 51 % pacientů užívalo inhibitory angiotensin konvertujícího enzymu (ACEi), 42 % blokátory kalciového kanálu, 31 % blokátorů receptoru pro angiotenzin II (ARB), 29 % betablokátory, 31 % diuretika, 4 % centrálně působící antihypertenziva a 1 % alfablokátor. 60 % pacientů užívalo kombinovanou antihypertenzní medikaci.

Jelikož byl iniciálně snížený diastolický tlak (zejména pod 70 mm Hg; týkalo se 21 subjektů z 96 členného souboru) spojen s poklesem glomerulární filtrace, provedli jsme u vybraných pacientů

s hodnotou průměrného diastolického tlaku < 75 mm Hg ($n=32$) úpravu medikace za účelem zvýšení diastolického tlaku nad 70 mm Hg. Toho jsme se snažili dosáhnout buď snížením dávky jednotlivých užívaných antihypertenziv (19 pacientů) nebo vysazením některých antihypertenziv, přičemž jsme postupovali dle aktuálních doporučení České společnosti pro hypertenzi (poslední viz Widimský J, et al., 2018). U 8 pacientů byla vysazena diuretická terapie (ve třech případech dokonce kombinovaná diuretická terapie), u 2 pacientů byl vysazen blokátor receptorů pro angiotensin II (ARB, sartan), u 2 pacientů blokátor kalciového kanálu (BKK) a u 2 pacientů byla provedena záměna lékové skupiny (kombinace ACEi s ARB na ARB s BKK, resp. změna ARB na selektivní betablokátor).

Cílového systolického tlaku (do 130 mm Hg) dosahovalo z ABPM na začátku studie 66 pacientů (69 %), po dvou letech 50 pacientů (52 %), přičemž průměrného systolického tlaku do 140 mm Hg dosahovalo ze vstupních 82 pacientů (85 %) po dvou letech stále 79 pacientů (82 %).

Porovnáním denních a nočních průměrných hodnot systolického a diastolického krevního tlaku z ABPM bylo určeno celkem 38 „dipperů“ (40 %). Z toho většina ve skupině G1A1 (21) či skupině G2A1 (13), avšak ve skupině G2A1 již byla výrazná převaha „non-dipperů“ (viz Příloha 7). Zaměřili jsme se i na porovnání případných změn ve smyslu „změny dippers“, kdy jsme pozorovali, že během dvou let došlo u 15 pacientů (16 %) ke změně ve smyslu „ztráty“ dippers, naopak u 19 (20 %) došlo nově k „získání“ této vlastnosti. U zbylých 23 pacientů zůstal „dipping“ zachován.

Výsledky 24hodinového monitorování krevního tlaku při iniciálním vyšetření a po dvouletém sledování jsou zhodnoceny v Tabulce 10. Po dvouletém sledování měli 24hodinový střední arteriální tlak < 80 mm Hg z původních čtyř pacientů 3 pacienti (pro úplnost uvádíme, že v iniciální skupině s $n = 105$ to bylo 5 pacientů). Statistické zhodnocení bylo provedeno opětovně párovým testem (s ohledem na normalitu výsledků buď parametrickým t-testem či neparametrickým Wilcoxonovým testem. Jak z tabulky vyplývá, došlo k významným změnám všech vyšetřených parametrů krevního tlaku včetně od nich odvozených veličin (pulzní tlak, poměr diastolického/systolického tlaku). Statisticky významná změna nebyla detekována pouze u tepové frekvence.

V jedné z analýz jsme posoudili i dvouleté změny tlakových a vybraných kardiálních a renálních parametrů také samostatně pro podskupinu 32 subjektů s mírně rozvolněnou antihypertenzní terapií. Významné změny jsme prokázali pro 24hodinový systolický tlak (zvýšení z 118.3 ± 7.1 na 129.5 ± 13.8 mm Hg, $p < 0.001$), denní systolický tlak (zvýšení z 120.9 ± 7.5 na 131.5 ± 13.4 mm Hg, $p < 0.001$), noční systolický tlak (zvýšení z 111.8 ± 9.7 na 124.8 ± 17.9 mm Hg, $p < 0.001$), dále pro 24hodinový pulzní tlak (zvýšení z 48.9 ± 7.4 na 59.3 ± 10.9 , $p < 0.001$), 24hodinový poměr diastolického/systolického tlaku (snížení z 0.588 ± 0.042 na 0.544 ± 0.046 , $p < 0.001$) a pro eGFR cyst (zvýšení z 1.38 ± 0.41 na 1.46 ± 0.52 ml.s⁻¹). Kompletní přehled uvádí Příloha 8.

Tabulka 10. Změny tlakových parametrů získaných z ABPM během dvouletého sledování (n = 96)

n = 96	Vstupní posouzení	Po dvou letech	Hodnota p
24hodinový systolický TK (mm Hg)	126.6 ± 10.7	130.3 ± 12.2	0.009
24hodinový diastolický TK (mm Hg)	78.8 ± 8.1	75.5 ± 7.3	<0.001
24hodinový střední TK (mm Hg)	98.3 ± 9.8	94.0 ± 7.8	<0.001
Denní systolický TK (mm Hg)	129.4 ± 11.3	133.9 ± 13.1	0.001
Denní diastolický TK (mm Hg)	81.3 ± 8.5	78.6 ± 9.5	<0.001
Střední denní TK (mm Hg)	101.0 ± 10.2	97.4 ± 9.0	<0.001
Noční systolický TK (mm Hg)	118.3 ± 12.5	122.7 ± 14.6	0.009
Noční diastolický TK (mm Hg)	71.8 ± 8.1	69.0 ± 7.9	0.005
Střední noční TK (mm Hg)	90.9 ± 10.3	87.0 ± 9.0	0.002
24hodinový pulzní TK (mm Hg)	47.8 ± 8.3	54.8 ± 10.4	<0.001
Denní pulzní TK (mm Hg)	48.1 ± 8.4	55.4 ± 11.0	<0.001
Poměr diastolického/systolického TK za 24 hodin	0.62 ± 0.05	0.58 ± 0.05	<0.001
Denní poměr diastolického/systolického TK	0.63 ± 0.05	0.59 ± 0.06	<0.001
24hodinová tepová frekvence (tepy/min)	71.5 ± 9.1	70.7 ± 8.5	NS

Data jsou vyjádřena jako průměr ± směrodatná odchylka; NS: bez statistické významnosti; TK: tlak krve; ABPM: 24hodinové monitorování TK.

Opětovně byla provedena též analýza korelace tlakových parametrů s kardiálními a renálními parametry pro 96 pacientů iniciálně a též po 2 letech sledování. Iniciální výsledky byly v případě redukováného počtu pacientů (n = 96) obdobné jako iniciální hodnoty u všech 105 pacientů (viz Příloha 9). Po dvou letech nedošlo k zásadnějším změnám, pouze korelace tlakových parametrů a eGFR_{cyst} byla významně slabší než pro RRI (viz Příloha 10).

Následovala analýza vztahů mezi vybranými renálními a rozšířenými tlakovými parametry po dvou letech sledování (stejnou metodou jako v prvním případě), jejíž výsledky jsou uvedeny v Tabulce 11.

Tabulka 11. Vztah mezi vybranými proměnnými při užití Pearsonovy korelační analýzy po dvou letech sledování

	eGFR _{cyst2} (n = 96)		RRI ₂ (n = 96)	
	CC	P	CC	P
Věk (roky)	-0.48	< 0.001	0.49	< 0.001
24hodinový systolický TK (mm Hg)	-0.06	NS	0.20	NS
24hodinový diastolický TK (mm Hg)	0.12	NS	-0.49	< 0.001
24hodinový střední TK (mm Hg)	0.06	NS	-0.20	0.05
Denní systolický TK (mm Hg)	0.01	NS	0.13	NS
Denní diastolický TK (mm Hg)	0.17	NS	-0.48	< 0.001
Střední denní TK (mm Hg)	0.10	NS	-0.24	0.017
Noční systolický TK (mm Hg)	-0.16	NS	0.28	0.006
Noční diastolický TK (mm Hg)	0.02	NS	-0.30	0.003
Střední noční TK (mm Hg)	-0.06	NS	-0.03	NS
24hodinový pulzní TK (mm Hg)	-0.16	NS	0.58	< 0.001
Denní pulzní TK (mm Hg)	-0.14	NS	0.57	< 0.001
Poměr diastolického/systolického TK za 24 hodin	0.20	0.048	-0.72	< 0.001
Denní poměr diastolického/systolického TK	0.20	0.055	-0.68	< 0.001
24hodinová tepová frekvence (tepy/min)	0.13	NS	-0.30	< 0.001

eGFR_{cyst2}: glomerulární filtrace odhadovaná pomocí sérového cystatinu C po dvou letech; RRI₂: renální rezistivní index po dvou letech; NS: není signifikantní; CC: korelační koeficient; P: statistická významnost
Výsledky všech proměnných odpovídají vyšetření po dvou letech sledování.

Nejvýznamnější korelace jsme prokázali pro 24hodinový diastolický tlak, denní diastolický tlak, 24hodinový pulzní tlak, denní pulzní tlak, poměr diastolického/systolického tlaku a denní poměr diastolického/systolického tlaku s RRI. Korelační koeficienty jsou okolo 0.50 a výše. Nejsilnější korelace však byla nalezena pro poměr diastolického/systolického tlaku za 24 hodin ($r = -0.72$, $p < 0.001$). U ostatních parametrů je korelace slabá nebo žádná. I po dvou letech se potvrdila (ač na hranici významnosti) korelace mezi D/S ratio a eGFR_{cyst} ($r = 0.20$, $p = 0.048$). Jak u eGFR_{cyst}, tak u RRI hraje významnou roli také věk.

5.2.4. Laboratorní vyšetření (n = 96)

Pokud jde o zhodnocení negativního vlivu případné anémie, tak průměrná hladina hemoglobinu v našem souboru sice za 2 roky významně poklesla (ze 146 ± 12 [128; 177] na 144 ± 15 [93; 171] g.l⁻¹, $p = 0.030$), avšak stále byla v normálním rozmezí.

Během dvouletého sledování jsme sice prokázali mírný vzestup NT-proBNP, a to ze 71.1 ± 40.6 [5.0; 667.2] na 84.0 ± 60.4 [5.6; 1719] pg.ml⁻¹, avšak tato změna nebyla statisticky významná.

5.2.5. Renální rezistivní index (n = 96)

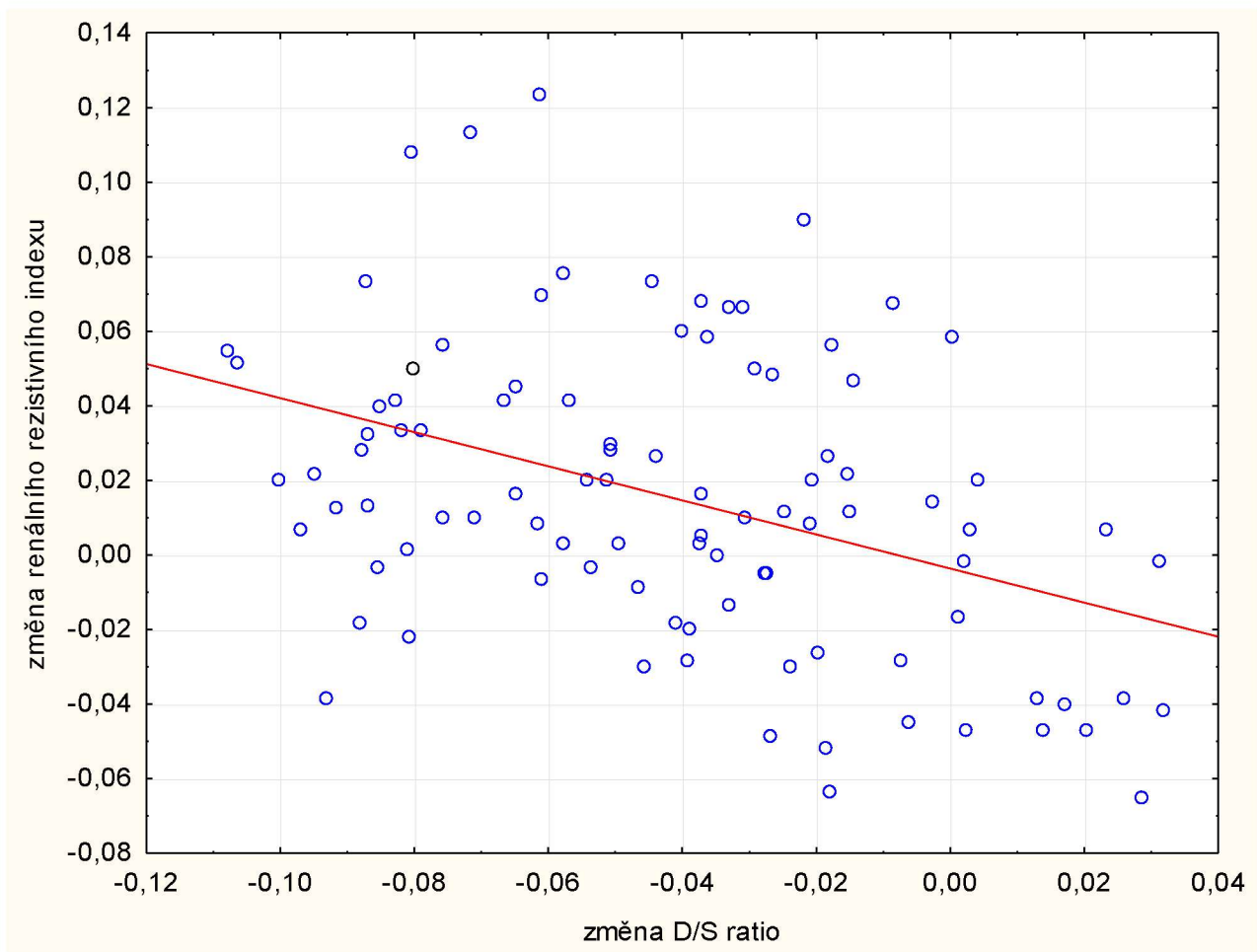
Po dvou letech sledování jsme našli významnou změnu u parametru renálního rezistivního indexu (nárůst v průměru o 0.015, $p < 0.001$). Dalším statistickým zhodnocením jsme zjistili, že tato změna RRI po dvouletém sledování v celé skupině významně korelovala se změnou 24hodinového pulzního tlaku, ale ještě významněji se změnou poměru 24hodinového diastolického/systolického tlaku, zatímco se změnou 24hodinového systolického, diastolického ani středního krevního tlaku nebyla nalezena významná korelace. Korelační koeficienty přehledně uvádí Tabulka 12. Také analýza dat zvlášť pro intervenovanou skupinu se změnou medikace (n=32) a neintervenovanou skupinu subjektů (n=64) ukázala obdobné výsledky (Příloha 11).

Tabulka 12. Asociace mezi změnou RRI a změnou vybraných parametrů získaných z ABPM (n=96)

Změna	CC	p
24hodinový systolický TK	0.116	NS
24hodinový diastolický TK	-0.137	NS
24hodinový střední TK	-0.153	NS
Denní systolický TK	0.134	NS
Denní diastolický TK	-0.106	NS
Střední denní TK	-0.131	NS
24hodinový pulzní TK	0.292	0.004
Denní pulzní TK	0.275	0.007
Poměr diastolického/systolického TK za 24 hodin	-0.403	<0.001
Denní poměr diastolického/systolického TK	-0.293	0.004
24hodinová tepová frekvence	0.128	NS

CC: korelační koeficient mezi změnou RRI a danou proměnnou; NS: bez statistické významnosti; TK: krevní tlak; RRI: renální rezistivní index.

Tato asociace byla následně potvrzena i v krokové regresní analýze typu backward, kdy byly hledány statisticky významné prediktory a pro změnu renálního rezistivního indexu zůstala jako jediným statisticky významným prediktorem změna D/S ratio ($r = -0.40$, $p < 0.001$). Uvažované prediktory jsme zvolili kromě změny poměru D/S ratio následující: věk, pohlaví, změnu BMI, změnu 24hodinového diastolického tlaku, změnu 24hodinového systolického tlaku, změnu pulzního tlaku, změnu tepové frekvence. Vzájemný vztah mezi změnou RRI a změnou D/S ratio uvádí Graf 9.



Graf 9. *Vzájemný vztah mezi změnou renálního rezistivního indexu a změnou poměru D/S ratio*

Stejnou analýzu jsme provedli i pro další zvažované parametry, jako změnu eGFR_{cyst}, avšak případný vzájemný vztah změny eGFR_{cyst} a změny tlakových parametrů nebyl prokázán, a to ani s užitím krokové regrese. Stejným způsobem byla zhodnocena i změna E/E' a změna CKD-EPI, avšak ani v jednom případě nevyšel žádný z uvažovaných regresorů významně, a to jak v celém modelu, tak v krokové regresi. Výsledky příslušných multivariantních analýz uvádí Příloha 12, Příloha 13 a Příloha 14.

Dále jsme hodnotili změnu RRI s ohledem na renální funkci (normální vs. snižená). Při posouzení změny RRI u pacientů s arteriální hypertenzí a eGFR_{cyst} $\geq 1.5 \text{ ml}\cdot\text{s}^{-1}\cdot 1.73 \text{ m}^{-2}$ byla zjištěna jeho významná korelace jak se změnou 24hodinového pulsního tlaku, tak se změnou D/S ratio, avšak ve skupině s eGFR_{cyst} $< 1.5 \text{ ml}\cdot\text{s}^{-1}\cdot 1.73 \text{ m}^{-2}$ korelovala změna renálního rezistivního indexu výhradně se změnou D/S ratio ($r = -0.405$, $p = 0.003$). Přehled korelačních koeficientů viz Tabulka 13.

Tabulka 13. Asociace změny RRI a změn vybraných parametrů získaných z ABPM u pacientů s normální a sníženou eGFR_{cyst}

Změna	eGFR _{cyst} ≥ 1.5 ml.s ⁻¹ .1.73 m ⁻² (n=46)		eGFR _{cyst} < 1.5 ml.s ⁻¹ .1.73 m ⁻² (n=50)	
	CC	p	CC	p
24hodinový systolický TK	0.180	NS	0.035	NS
24hodinový diastolický TK	-0.078	NS	-0.221	NS
24hodinový střední TK	-0.099	NS	-0.215	NS
Denní systolický TK	0.209	NS	0.045	NS
Denní diastolický TK	-0.101	NS	-0.141	NS
Střední denní TK	-0.114	NS	-0.173	NS
24hodinový pulzní TK	0.328	0.026	0.241	NS
Denní pulzní TK	0.367	0.012	0.189	NS
Poměr diastolického/systolického TK za 24 hodin	-0.385	0.008	-0.405	0.003
Denní poměr diastolického/systolického TK	-0.412	0.004	-0.218	NS
24hodinová tepová frekvence	0.086	NS	0.171	NS

CC: korelační koeficient mezi změnou RRI a danou proměnnou; NS: bez statistické významnosti; TK: krevní tlak; RRI: renální rezistivní index; eGFR_{cyst}: odhadovaná glomerulární filtrace pomocí sérového cystatinu C.

S ohledem na zjištěné korelace byla provedena další analýza za účelem zjištění, zda se obě skupiny liší ještě v jiných parametrech. Kompletní přehled výsledků je uveden v Tabulce 14.

Tabulka 14. Další rozdíly mezi pacientů s normální a sníženou eGFR_{cyst}

	eGFR _{cyst} ≥ 1.5 ml.s ⁻¹ .1.73 m ⁻² (n=46)	eGFR _{cyst} < 1.5 ml.s ⁻¹ .1.73 m ⁻² (n=50)	Hodnota p
Věk (roky)	55.65 ± 10.50	66.26 ± 8.32	< 0.001
Muži (% zastoupení)	36	35	NS
Doba trvání arteriální hypertenze (roky)	12.63 ± 7.22	14.36 ± 8.48	NS
E'	0.09 ± 0.04	0.08 ± 0.02	< 0.001
E/E'	8.60 ± 2.25	9.25 ± 2.59	NS
IMT (mm)	0.644 ± 0.168	0.653 ± 0.123	NS
LVMi (g/m ²)	100.66 ± 18.62	107.10 ± 20.56	NS
LAD (mm) *	35.33 ± 3.71	37.30 ± 4.69	0.026
EF LK (%)	75.97 ± 5.37	73.42 ± 5.24	0.009

Data jsou vyjádřena jako průměr ± směrodatná odchylka. E': rychlost pohybu myokardu v časné diastole; IMT: intimo-mediální tloušťka; LVMi: hmotnost levé komory srdeční vztahovaná k tělesnému povrchu; LAD: šíře levé síně; EF LK: ejekční frakce levé komory.

* hodnoceno pomocí párového t-testu, ostatní veličiny hodnoceny pomocí Mann-Whitney testu

Pomocí testu Mann-Whitney (používá se pro testování shodnosti dvou nezávislých skupin)

bylo zjištěno, že obě skupiny se liší pouze věkem (55.7 vs. 66.3 let, $p < 0.001$), dvěma echokardiografickými parametry hodnotícími diastolickou funkci (u E' s 0.09 vs. 0.08, $p < 0.001$; u LAD s 35.3 vs. 37.3 mm, $p = 0.026$) a pro EF LK (76 % vs. 73 %, $p = 0.009$).

Pokud jde o významnou změnu parametrů BMI během dvou let s nárůstem v průměru o 0.356 při hodnotě $p = 0.007$ (viz Tabulka 8), doplnili jsme analýzu, ve které jsme zhodnotili případné korelace mezi významnou změnou BMI a změnou kardiálních parametrů. Stejným způsobem jsme posoudili i případné korelace mezi změnou RRI (nárůst v průměru o 0.015, $p < 0.001$) a změnou stejných kardiálních parametrů. Kardiální parametry určené pro tuto analýzu byly: změna LVMI, změna E/E' , změna E' , změna LAD, změna EF LK, změna IMT. Korelace byla vypočtena pomocí Pearsonova nebo Spearmanova korelačního koeficientu (v závislosti na tom, zda dané veličiny měly normální rozdělení). Žádné signifikantní korelace se však nepotvrdily (viz Příloha 15).

5.2.6. Neurosonologické a oční vyšetření 2

Jak již uvedeno výše, po opětovném zhodnocení IMT po dvou letech ($n = 96$) jsme v našem souboru prokázali statisticky významnou změnu (průměrný nárůst IMT o 0.04 mm, $p < 0.001$), avšak tato změna nebyla významná klinicky. Žádný z pacientů ani po dvou letech nedosahoval patologické hodnoty IMT (nejvyšší naměřená hodnota IMT 1.2 mm).

Ani po dvouleté sledování nebyl u žádného pacienta konstatován rozvoj případné hypertenzní retinopatie.

6. DISKUZE

V naší práci jsme se zaměřili na studium kardiorenálních vztahů u subjektů s dobře kompenzovanou arteriální hypertenzí bez anamnézy s ní související pokročilé orgánové dysfunkce (proběhlá kardiovaskulární příhoda, pokročilé renální selhání, srdeční selhání).

Cílem studie bylo posoudit, zda i u dobře kompenzovaných hyperteniků jsou již detekovatelné změny, které ve svých důsledcích mohou vést k rozvoji klinicky významného kardiorenálního syndromu. Do studie jsme proto zařadili subjekty s esenciální hypertenzí, u nichž bylo cílem snížení systolického krevního tlaku pod 130 mm Hg. Jelikož se jednalo výlučně o nediabetiky, při zařazení byl s ohledem na doporučení odborné společnosti (Špinar, J. et al., 2016) tolerován systolický tlak do 140 mm Hg změřený v ambulanci lékaře. Této kompenzace bylo dosaženo většinou monoterapií (u 39 %) či dvojkombinací antihypertenziv (u 37 %). Zbýlých 24 % subjektů vyžadovalo více kombinací (v jednom případě až pětikombinaci) běžně užívaných antihypertenziv. Naopak subjekty se známkami systolického nebo diastolického selhání, s regionální poruchou srdeční kontraktility nebo dysfunkcí srdečních chlopní detekovaných při echokardiografickém vyšetření, jsme do studie nezařadili, stejně jako jedince se známým chronickým onemocněním ledvin kromě hypertenzní nefropatie či s abnormalitami ledvin a močových cest zjištěných při ultrasonografickém vyšetření.

U všech zařazených pacientů bylo na začátku sledování provedeno 24hodinové monitorování krevního tlaku, protože je známo, že tímto vyšetřením zjištěné hodnoty krevního tlaku významně lépe korelují s kardiovaskulární prognózou ve srovnání s jednorázově změřenými hodnotami krevního tlaku v ambulanci lékaře (Baliotti, P. et al., 2018; Fedecostante, M. et al., 2014). Průměrný 24hodinový systolický tlak ≤ 130 mmHg byl zjištěn u 67 % a ≤ 140 mm Hg u 85 % původně zařazených jedinců. 30 % subjektů mělo 24hodinový systolický tlak ≤ 120 mm Hg, 15 % ≤ 115 mm Hg a 4 % dokonce ≤ 110 mm Hg. Také při posouzení hodnot 24hodinového diastolického tlaku bylo zjištěno, že 33 % subjektů nedosahovalo v průměru diastolického tlaku 75 mm Hg, 21 % 70 mm Hg a 6 % dokonce 65 mm Hg. Ačkoliv se jednalo o soubor s průměrnou dobou léčby arteriální hypertenze téměř 12 let, nelze vyloučit, že se mohl u některých sledovaných jedinců uplatnit i fenomén, označovaný jako hypertenze bílého pláště při léčbě (Widimský J, et al., 2018), který mohl celé roky „zvyšovat“ hodnoty krevního tlaku v ordinaci lékaře. Při hodnocení výsledků 24hodinového monitorování krevního tlaku je také důležitá skutečnost, že 15 % subjektů mělo vyšší 24hodinový systolický tlak než systolický tlak změřený v ordinaci, což je ale v souladu s literaturou (Fagard, R. H., Cornelissen, V. A., 2007) popisující jev maskované hypertenze (tedy normálního TK

v ordinaci a „patologického“ TK mimo ni) u léčených hypertoniků. Její výskyt v obecné populaci je dle literatury 13–16 %. Navíc u 5 % jsme prokázali zároveň 24hodinový diastolický tlak nad 90 mm Hg.

Z těchto dat vyplývá, že ve skupině „dobře kompenzovaných hypertoniků“ je značný rozptyl tlakových hodnot změřených pomocí 24hodinového monitorování krevního tlaku, což ukazuje na význam měření krevního tlaku mimo ambulanci lékaře (vedle 24hodinového monitorování i domácí měření krevního tlaku) a potvrzuje, že zjištěné hodnoty krevního tlaku v ordinaci lékaře nejsou samy o sobě dostatečné pro optimální sledování pacientů s hypertenzí. O co nejpřesnější změření tlaku za různých okolností (měření v ordinaci, v domácím prostředí) a vyvarování se zkreslení se pokouší řada publikovaných doporučených postupů odborných společností (Linhart, A. et al., 2016; Ceral, J. et al., 2016). Opakovaně se ukázalo, že různé metody nepřímého měření krevního tlaku nevykazují stejné výsledky (Filipovský, J. et al., 2016; Conen, D. et al., 2014), a to i s ohledem na variabilitu krevního tlaku během dne (Millar-Craig, M. W. et al., 1978; Panza, J. A. et al., 1991), kdy se krevní tlak zcela přirozeně v průběhu dne mění. Navíc, jak dokládají výsledky dalších prací (Baliotti, P. et al., 2018; Velasquez, M. T. et al., 2016), v horizontu dvou let s prognózou i vývojem orgánových změn u pacientů s arteriální hypertenzí významně lépe koreluje průměrný 24hodinový systolický krevní tlak než jednorázově změřený. Vedle uvedených důvodů jsme zvolili měření tlaku pomocí 24 hodinového monitorování i s ohledem na fakt, že všechna vyšetření ve studii neproběhla současně.

Naše výsledky tedy svědčí pro skutečnost, že při léčbě pacientů s arteriální hypertenzí, kdy kritériem je snížení systolického tlaku v ambulanci lékaře pod 140 mm Hg, respektive optimálně pod 130 mm Hg, nám může uniknout poměrně zásadní stratifikace hodnot krevních tlaků u pacientů s arteriální hypertenzí. Nelze vyloučit, že tato skutečnost může vést i ke klinicky významným dopadům.

Z dat získaných pomocí 24hodinového monitorování bylo zjištěno, že přibližně u poloviny z nich nedošlo k fyziologickému poklesu krevního tlaku v noční periodě. Další analýzou jsme zjistili, že tito jedinci byly významně starší, a to o přibližně o 4.5 roku. Dále jsme zjistili, že ve skupině dipperů bylo paradoxně více kuřáků.

Vi celém souboru jsme také zhodnotili rizikové faktory, které souvisí kromě arteriální hypertenze s rozvojem kardiovaskulárních komplikací. Kromě tradičních rizikových faktorů jako věk, mužské pohlaví, kouření, lipidový profil či diabetes mellitus jsme se zaměřili i na méně typické rizikové faktory jako anémie.

Průměrný věk subjektů v našem souboru byl sice 58 let, avšak i přes širokou variabilitu (18 do 75 let) bylo 53 % subjektů starších 60 let. Mezi nimi bylo 32 % mužů, zatímco u podskupiny

jedinců mladších 60 let byli muži zastoupeni ze 43 %.

Kouření patří mezi významné příčiny zvýšeného výskytu kardiovaskulárních onemocnění. Proto jsme provedli analýzu případných korelací mezi kouřením a jednotlivými tlakovými parametry, ale žádnou významnou korelaci jsme nenašli a ani žádný statisticky významný rozdíl v těchto parametrech mezi kuřáky a nekuřáky. Mezi subjekty nad 60 let bylo kuřáků a bývalých kuřáků, kteří přestali kouřit před méně než 5 lety před zařazením do studie 18 %, zatímco u subjektů do 60 let bylo aktivních kuřáků či exkuřáků 27 %.

Je celá řada prací poukazujících na fakt, že diastolická dysfunkce se vyskytuje častěji u diabetických pacientů s dobře kompenzovaným krevním tlakem než u normotenzních nediatetiků (Boyer, J. K. et al., 2004; Zabalgoitia, M. et al., 2001). Dle dalších prací souvisí incipientní diastolická dysfunkce u diabetiků spíše s metabolickou kompenzací (vyjádřeno i pomocí glykovaného hemoglobinu) než arteriální hypertenzí (Guo, C. Y. et al., 2009). Samozřejmě se uplatňují i další faktory metabolického syndromu jako hyperlipoproteinemie a obezita (Giorda, C. B. et al., 2011; Patil, V. C. et al., 2011). Jelikož v našem souboru neměl vstupně žádný subjekt diagnózu diabetes mellitus (patřil dokonce mezi vylučovací kritéria), můžeme případný negativní vliv diabetu vyloučit.

Pokud jde o hodnoty sérového LDL cholesterolu, v době zařazení užívalo 44 % subjektů hypolipidemickou terapii statinem a průměrná hodnota LDL v našem souboru byla v průměru 3.36 mmol. l⁻¹, tedy mírně nad normu i pro obecně nízkou rizikovou skupinu. U všech subjektů jsme stanovili 10leté kumulativní riziko vzniku kardiovaskulární příhody pomocí tabulek SCORE (Tůmová, E., Vráblík, M., 2017). Stratifikace souboru byla následující: 26 % subjektů bylo s nízkým rizikem < 1 %, 28 % subjektů bylo se středním rizikem 1 %, 30 % subjektů bylo se středním rizikem do 2 %, 10 % subjektů bylo se středním rizikem < 5 % a 6 % subjektů bylo v pásmu vysokého rizika.

Souhrnným zhodnocením kardiovaskulárního rizika, kdy jsme za rizikové faktory brali věk nad 60 let, mužské pohlaví, anamnézu kouření, hodnotu LDL cholesterolu a obvod pasu (cílové hodnoty LDL a obvodu pasu jsme stanovili na základě doporučení; Tůmová, E., Vráblík, M., 2017), jsme zjistili, že 70 % subjektů v našem souboru mělo kromě arteriální hypertenze ještě 2 nebo 3 rizikové faktory (35 % subjektů dva a 35 % tři), 17 % subjektů mělo 1 další rizikový faktor a zbylých 13 % subjektů dokonce 4 další rizikové faktory.

Je známo, že kardiovaskulární riziko se zvyšuje při kumulaci rizikových faktorů. V naší studii jsme posoudili význam kumulace rizikových faktorů ve vztahu k renálním funkcím. V podskupině s 3 a více rizikovými faktory byla glomerulární filtrace odhadnutá na podkladě sérové koncentrace

cystatinu C (eGFR_{cyst}) významně snižena ($1.34 \text{ ml} \cdot \text{s}^{-1} \cdot 1.73 \text{ m}^{-2}$) ve srovnání s ostatními subjekty. Také průměrná hodnota renálního rezistivního indexu (RRI) byla v této podskupině nejvyšší (0.66 oproti ≤ 0.64).

Pokud jde o případný vliv anémie, v našem souboru neměl žádný ze 105 subjektů vstupně patologicky sníženou hladinu hemoglobinu a domníváme se tedy, že tento parametr neměl negativní vliv na mírnou hypertrofii myokardu levé komory srdeční u malého procenta našich pacientů.

Mezi důsledky působení arteriální hypertenze patří kardiální a cévní změny. Z neinvazivních vyšetření se při posouzení kardiálních změn v současnosti nejvíce uplatňuje echokardiografické vyšetření. U všech vyšetřených hypertoniků bylo proto provedeno při vstupu do studie echokardiografické vyšetření, včetně metody tkáňové echokardiografie, která je důležitá pro posouzení diastolické funkce levé srdeční komory. V souladu s odbornou literaturou jsme předpokládali, že i mezi vybranými kardiálně zcela asymptomatickými jedinci s arteriální hypertenzí mohou být již kardiální parametry mimo hranici normy. Jedná se většinou o mírnou poruchu diastolické funkce nebo lehkou hypertrofii levé komory srdeční, které však bez adekvátní léčby mohou vést k progresi a projevům srdečního selhání (Nadruz, W. et al., 2017; de Simone, G., Palmieri, V., 2001). Hypertrofie levé komory srdeční má navíc zásadní prognostické dopady a je nezávislým faktorem kardiovaskulární morbidity a mortality (a i mortality ze všech příčin), jejichž incidence narůstá téměř kontinuálně se zvyšující se hmotností levé komory (Linhart, A., 2015). Tento prognostický význam hypertrofie levé komory byl ověřen řadou studií (Ghali, J. K. et al., 1992; Brown, D. W. et al., 2000).

Vzhledem k tomu, že naším cílem byla detekce a zhodnocení vztahů v rámci kardiorenální interakce u nemocných s dobře kompenzovanou arteriální hypertenzí, soustředili jsme se zejména na parametry popisující diastolickou funkci srdeční a hypertrofii levé komory srdeční. Konkrétně šlo hlavně o následující parametry: E' , E/E' , LAD, LVMI a RWT. Z dalších echokardiografických parametrů souvisejících s diastolickou dysfunkcí lze dle mezinárodní echokardiografické skupiny American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging (Nagueh, S. F. et al., 2016) mimo jiné užít již zmíněný poměr E/A nebo decelerační čas.

Souhrnně lze konstatovat, že ačkoliv patří hypertrofie levé komory srdeční a diastolická dysfunkce mezi časná manifestace orgánového poškození arteriální hypertenzí, analýzou výsledků jsme u našeho souboru při iniciálním echokardiografickém měření zjistili jen v malém procentu případů morfologickou odchylku ve smyslu asymetrické nebo symetrické hypertrofie levé komory srdeční, která byla doprovázena lehkou diastolickou dysfunkcí a v některých případech i přes

hypertrofii levé komory (n = 15) bylo diastolické plnění ještě zachováno v mezích normy. Parametr LVMI mírně nad horní hranici laboratorní normy (nad 125 g.m⁻²) jsme zjistili u 12 subjektů, avšak po korelaci na věk a pohlaví pouze u 9 z nich. Průměrná hodnota RWT byla u všech pacientů pod horní hranicí normy pro koncentrickou hypertrofii levé komory, a to bez ohledu na věk či pohlaví.

V našem souboru jsme neprokázali významný rozdíl LVMI mezi dippery a non-dippery. Oproti starším nálezům z konce minulého století popsaných na nehomogenních skupinách subjektů s různou kompenzací arteriální hypertenze jsou však naše zjištění v souladu s řadou novějších prací. Například milánská skupina (Cuspidi, C. et al., 2012) nenašla signifikantní rozdíly v kardiálních a extrakardiálních parametrech popisujících subklinické orgánové poškození u nondipperů oproti jejich kontrolám s adekvátním nočním poklesem krevního tlaku.

Dle univariátní analýzy index hmotnosti levé srdeční komory (LVMI) nebyl v našem souboru závislý na změřených hodnotách 24hodinového monitorování krevního tlaku. Při multivariátní analýze byla zjištěna jeho závislost na 24hodinovém pulzním tlaku a době trvání hypertenze. Nicméně paradoxně byla korelace mezi dobou trvání hypertenze a LVMI záporná, což je obtížné interpretovat. Vzhledem k tomu, že se jednalo o dobře dlouhodobě kompenzované hypertoniky a že změna ve smyslu zvýšení LVMI nad normální hodnotu byla poměrně nevelká jen u malého počtu nemocných, domníváme se, že zjištěné korelace nemají větší klinický význam.

Poměr E/E' (parametr korelující s enddiastolickým plnicím tlakem levé komory srdeční), který hodnotí neinvazivně diastolickou funkci levé komory, jsme prokázali zvýšený nad hodnotu E/E' > 13 (Špinar, J. et al., 2016) pouze u 9 subjektů, při tom pouze u dvou z nich byla zároveň mírně abnormální hodnota LVMI. E/E' bylo dle univariátní analýzy významně ovlivněno 24hodinovým pulzním tlakem. Při multivariátní analýze byl u tohoto parametru nejvýznamnější věk, přesto význam 24hodinového pulzního tlaku byl stále přítomen a zároveň byla zjištěna závislost E/E' na pohlaví (významně nižší hodnota E/E' u mužů ve srovnání s ženami) a hodnotě eGFR_{cyst}, což odpovídá práci japonských autorů (Masugata, H. et al., 2010), kteří ale zkoumali obecně pacienty v kardiovaskulárním riziku, a tak v jejich studii pouze 67 % subjektů mělo arteriální hypertenzi, zato 28 % mělo diabetes mellitus. Závislost parametru E/E' na 24hodinovém pulzním tlaku na rozdíl od 24hodinového systolického nebo středního tlaku ukazuje na větší význam elasticity velkých tepen než celkové periferní vaskulární rezistence na jeho výslednou hodnotu u našich pacientů.

Z dalších sledovaných echokardiografických parametrů průměr levé síně (LAD) v univariátní analýze významně závisel na hodnotě 24hodinového systolického, středního, ale i 24hodinového pulzního tlaku. Při multivariátní analýze vedle věku z tlakových parametrů zůstal významný

24hodinový systolický tlak, ale také byl zjištěn podobně jako u E/E' význam pohlaví a také BMI, které byly dokonce významnější než věk. Z analýzy pro model LAD vyplývá, že muži měli širší levé síň v průměru o 3.7 mm větší ve srovnání s ženami. Zjištěná korelace mezi LAD a BMI je v souladu s odbornou literaturou, kdy například Chen (Chen, X., Lin, J. X., 2011) ve své práci popsal, že zvýšení BMI o 1 je asociováno se zvětšením LAD o 0.52 mm.

V rámci komplexního posouzení kardiovaskulárních změn jsme se zaměřili i na parametr NT-proBNP. Průměrná hodnota NT-proBNP v našem souboru byla iniciálně v normě. Jednoznačnou abnormální hodnotu nad 300 pg.ml⁻¹ (Špinar, J. et al., 2016) jsme prokázali pouze u 6 subjektů. Všechny tyto subjekty se nacházeli v podskupině non-dipperů, což na rozdíl od hodnocení LVMI může svědčit pro skutečnost, že i v námi definované skupině je alespoň v některých případech nedostatečný pokles krevního tlaku v nočních hodinách významný. Pokusili jsme se stanovit, zda v našem souboru zvýšená hodnota NT-proBNP souvisí s orgánovým postižením provázejícím arteriální hypertenzi, a to jak kardiálních funkcí ve smyslu hypertrofie levé komory srdeční a/nebo známek diastolické dysfunkce (LVMI, E/E'), tak ledvinných funkcí (eGFRcyst). Podrobnou analýzou jsme zjistili, že z těchto 6 subjektů mělo 5 hraniční nebo mírně abnormální hodnotu E/E', žádný však nevykazoval zvýšenou hodnotu LVMI (adjustovanou na věk a pohlaví). Naproti tomu u všech 6 subjektů jsme zjistili snížení renální funkce dle eGFRcyst < 1,5 ml.s⁻¹.1.73 m⁻². Rozšířili jsme tedy studovanou skupinu o subjekty s „laboratorně“ zvýšenou hodnotu NT-proBNP nad 125 pg.ml⁻¹ (Špinar, J. et al., 2016). Jednalo se již o 16 % (17 subjektů) pacientů. Dvanáct z nich (70 %) mělo eGFRcyst < 1,5 ml.s⁻¹.1.73 m⁻², což koresponduje částečně i s výsledky práce Tsutamota (Tsutamota, T. et al., 2006) popisujícím tyto změny u pacientů se známým srdečním selháváním.

Na podkladě našich výsledků je možné konstatovat, že u dobře kompenzovaných hypertoniků nejsou přítomny orgánové změny ve smyslu významného zhoršení kardiálních funkcí a pokud ano, pak pouze v malém procentu a rozsahu. U našich pacientů považujeme za nejvíce klinicky relevantní parametr E/E' a to vzhledem k tomu, že jeho zvýšení nad normu je asociováno se zvýšením NT-proBNP nad 300 pg.ml⁻¹ a s 24hodinovým pulzním tlakem. Nepochybně za zmínku stojí, že právě tento parametr byl v multivariální analýze asociován rovněž s eGFRcyst.

Další potenciální časnou orgánovou kardiovaskulární změnou u pacientů s arteriální hypertenzí je progresse intimo-mediální tloušťky karotid (IMT). Řada prospektivních studií ukázala, že IMT je prediktorem budoucích kardiovaskulárních příhod, nezávisle na tradičních rizikových faktorech aterosklerózy (Lorenz, M. W. et al., 2012; Nambi, V. et al., 2010; Polak, J. F. et al., 2011; Baldassarre, D. et al., 2012). V našem souboru měli vstupně všichni hodnotu IMT v normálním rozmezí, kdy pouze 3 subjekty měly IMT ≥ 1 mm, avšak žádný nepřesáhl hodnotu 1.5 mm (maximální

IMT bylo 1.2 mm) a navíc ani u jednoho z nich jsme neprokázali patologicky zvýšenou hodnotu LVMI. Přímé srovnání s výše uvedenými pracemi je obtížné v tom, že například Polak a kol. (Polak, J. F. et al., 2011) nehodnotil homogenní skupinu, ve které ani 50 % zúčastněných nebylo léčeno pro arteriální hypertenzi a naopak téměř 20 % zúčastněných mělo diabetes. Vzájemná souvislost s orgánovými kardiálními změnami podporuje skutečnost, že podskupina subjektů s „vyšším“ LVMI (nad $125 \text{ g}\cdot\text{m}^{-2}$) měla průměrnou hodnotu IMT vyšší než podskupina s „normálním“ LVMI (0.64 vs. 0.60 mm). V našem souboru jsme ale neprokázali korelaci mezi IMT a tlakovými parametry. Naproti tomu jsme zjistili významné korelace mezi IMT a eGFR_{cyst}, respektive RRI. Vztahy mezi IMT a RRI jsou známé a byly popsány již relativně dávno (Pontremoli, R et al., 1999). Na rozdíl od této italské práce (průměrný tlak byl 160/103 mm Hg) jsme ale tento vztah prokázali i u dobře kompenzovaných hypertoniků, obdobně jako Berni (Berni, A. et al., 2012). Pokud jde o zjištěnou korelaci mezi IMT a eGFR_{cyst}, zde jsme opět v souladu s výsledky poměrně recentní rozsáhlé práce čínských autorů (Wu, Y. et al., 2016).

V rámci posouzení renálních orgánových změn v našem souboru jsme posoudili renální funkce a albuminurii. Většina sledovaných subjektů měla dobré renální funkce (87 % subjektů mělo hodnotu eGFR_{cyst} nad $1 \text{ ml}\cdot\text{s}^{-1}$ a zároveň se u nich nevyskytovala albuminurie). U zbylých 14 subjektů s hodnotou eGFR_{cyst} $< 1 \text{ ml}\cdot\text{s}^{-1}$ byla pouze u 5 prokázána mírná albuminurie (stadium A2). Stanovení renálních funkcí hodnocením glomerulární filtrace je u pacientů léčených pro arteriální hypertenzi velmi důležité, jelikož může odhalit významné snížení renálních funkcí a tím zabránit možnému léky indukovanému (iatrogennímu) renálnímu selhání u pacientů léčených pro arteriální hypertenzi (Chaumont, M. et al., 2016; Onuigbo, M. A. C., 2011). V běžné lékařské praxi i klinickém výzkumu byla k odhadu glomerulární filtrace (eGFR) použita sérová koncentrace kreatininu, jelikož se jedná o snadno měřitelný parametr. Využití sérového kreatininu jako „renálního biomarkeru“ má však svá omezení, jelikož sérový kreatinin podléhá vysoké analytické variabilitě a je ovlivněn velkou biologickou variabilitou spojenou s pohlavím, věkem, etnikem a svalovou hmotou (Paglialunga, S. et al., 2017). Proto byla vyvinuta řada výpočtů eGFR (Modification of Diet in Renal Disease, MDRD; Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration, CKD-EPI), které korigovaly tyto faktory a zlepšily přesnost (Paglialunga, S. et al., 2017). Stále však přetrvávají omezení týkající se jejich citlivosti a specifčnosti (Pucci, L. et al., 2007). Naproti tomu sérový cystatin C nemá žádnou souvislost s věkem, pohlavím a ani svalovou hmotou, a proto například skupina japonských autorů (Ogawa-Akiyama, A. et al., 2018) doporučuje cystatin C jako přesnější marker k odhadování glomerulární filtrace než sérový kreatinin. Dle již zmíněné studie italských autorů (Pucci, L. et al., 2007) dokonce užití samotného sérového cystatinu C lépe korelovalo s glomerulární filtrací

stanovenou přesnější metodou pomocí iohexolu ($r = 0.857$) ve srovnání se sérovým kreatininem ($r = 0.772$), kalkulovanou clearance kreatininu pomocí Cockcroft-Gaultovy formule ($r = 0.750$) a odhadované glomerulární filtraci pomocí MDRD ($r = 0.806$). Sérový cystatin C byl citlivější pro posouzení časných změn funkce ledvin (GFR pod $1.5 \text{ ml}\cdot\text{s}^{-1}\cdot 1.73 \text{ m}^{-2}$) oproti ostatním metodám. Proto jsme u našich pacientů vybrali jako laboratorní ukazatel glomerulární filtrace kalkulaci eGFRcyst dle Grubbovy formule (Grubb A., 2012).

V rámci studia interakcí kardiovaskulárních a renálních interakcí jsme k hodnocení intrarenální hemodynamiky použili v naší studii renální rezistivní index (RRI), jelikož jde o metodu, kterou je možné využít k detekci časných změn a interakcí mezi srdcem a ledvinami, ne pouze už rozvinutého KRS. RRI, který je zjistitelný neinvazivně pomocí dopplerovského ultrazvukového vyšetření, představuje parametr, který je dlouhodobě považován za velmi užitečný pro sledování nemocných s chronickým renálním selháváním (Petrucci, I. et al., 2018; Boddí, M., 2017; Viazzi, F. et al., 2014; Granata, A. et al., 2009). RRI však stále není rutinně vyšetřován v klinické praxi a ani v doporučených postupech jednotlivých odborných společností jednoznačně uváděn. Vzrůstající hodnota RRI (nebo klesající compliance) naznačuje pokles renálního průtoku v diastole, který je významnější v porovnání s poklesem renálního průtoku v systole (Taylor, KJ., 1985). Klesající renální průtok v diastole vede ke zvýšení RRI. Dopplerovská vlna není alterována vaskulární rezistencí samotnou, ale interakcí vaskulární rezistence a compliance, především distenzibilitou větších tepen a pulzním tlakem. Proto vede vyšší věk, ateroskleróza a narůstající ztuhnutí velkých arterií k vzestupu RRI (Bude, RO., 1999).

Ačkoliv byly vztahy mezi arteriální hypertenzí a chronickou renální insuficiencí intenzivně zkoumány, vztah mezi RRI a krevním tlakem není úplně jasný (Akaishi, T. et al., 2019; Tublin, M. E. et al., 2003). Pomocí stanovení RRI je možné posoudit zvýšení intrarenální vaskulární rezistence, která vede k progresi chronického onemocnění ledvin (Kawai, T. et al., 2011; Kim, E. S., 2013), které je úzce spojeno s rozvojem arteriální hypertenze (Barkis, G. L. et al., 2000). Ačkoliv je dle recentních studií (Kotruchin, P. et al., 2019; Brardi, S., Cevenini, G., 2019) zvýšený RRI také asociován se zvýšenou kardiovaskulární mortalitou a morbiditou, je zatím pouze několik prací zabývajících se vztahem mezi krevním tlakem a intrarenální cévní rezistencí (Brardi, S., Cevenini, G., 2019). Přitom arteriální hypertenze patří mezi významné kardiovaskulární rizikové faktory a současně je vedle diabetes mellitus ve vyspělých zemích nejčastější příčinou chronického renálního selhání (Ettenhad, D. et al., 2016; Xie, X. et al., 2016; Judson, G. L. et al., 2018).

V případě, že je možné vyloučit ostatní příčiny, které ovlivňují výslednou hodnotu RRI, je tento parametr ovlivněn arteriálním krevním tlakem (Boddí, M., 2017). Proto jsme do našeho

souboru vybrali nemocné, u kterých nebylo mimo arteriální hypertenzi přítomné jiné onemocnění, u kterého je známo, že ovlivňuje renální rezistivní index. Průměrná hodnota RRI v našem souboru iniciálně byla u 85 % subjektů v normě a u zbylých 15 % se jednalo pouze o mírné zvýšení. Porovnáním obou skupin lze konstatovat, že ve skupině s RRI nad 0.7 je tendence k nižším hodnotám eGFR (v průměru 1.24 vs. 1.64 ml.s⁻¹.1.73 m⁻²), dále k nižším hodnotám 24hodinového systolického tlaku (v průměru 124.9 vs. 127.4 mm Hg) a zejména 24hodinového diastolického tlaku (v průměru 69.9 vs. 80.5 mm Hg), vyšším hodnotám pulzního tlaku (v průměru 55 vs. 47 mm Hg) a také vyšším hodnotám poměru 24hodinového diastolického/systolického tlaku (0.79 vs. 0.59). Tyto nálezy korespondují s dalšími pracemi (Boddi, M. et al., 2015; Berni, A. et al., 2012), které shodně uvádějí asociaci RRI nad 0.70 u pacientů s vyšší hodnotou pulzního tlaku. Boddi přisuzuje zvyšování RRI vlivu stárnutí a zvyšování tuhosti velkých cév. Také zjištěná korelace mezi RRI a eGFR_{cyst} podporuje literární údaj (Boddi, M. et al., 2017; Miyoshi K. et al., 2017), že zejména RRI nad 0.70 může ukazovat na subklinické poškození ledvin.

Zhodnocením iniciálních výsledků našeho souboru jsme zjistili, že eGFR_{cyst} nejsilněji pozitivně koreloval s 24hodinovým diastolickým tlakem ($r = 0.33$, $p < 0.001$), dále pak s 24hodinovým poměrem diastolického/systolického tlaku ($r = 0.22$, $p = 0.022$), ale nikoliv s 24hodinovým systolickým tlakem. Kromě toho byla 24hodinová hodnota diastolického tlaku do 70 mm Hg (tedy stále v mezích doporučení odborných společností) spojena s eGFR_{cyst} < 1 ml.s⁻¹.1,73 m⁻², a to s citlivostí 60 % a specificitou 88 %.

Pokud jde o RRI, tak nejsilněji koreloval s 24hodinovým poměrem diastolického/systolického tlaku ($r = -0.55$, $p < 0.001$), dále s 24hodinovým diastolickým tlakem ($r = -0.54$, $p < 0.001$), 24hodinovým středním tlakem ($r = -0.40$, $p < 0.001$) a 24hodinovým pulzním tlakem ($r = 0.39$, $p < 0.001$), ale opět jsme neprokázali žádnou korelaci s 24hodinovým systolickým tlakem.

S ohledem na literární údaje (Oliveira, R. A. G. et al., 2019) jsme posoudili vztahy mezi renálními parametry a věkem, dále i mezi renálními parametry navzájem. Zjistili jsme negativní korelaci mezi hodnotami RRI a eGFR_{cyst} ($r = -0.33$, $p = 0.001$). Korelace mezi věkem a funkcí ledvin nebyly překvapivé. Je známo, že glomerulární filtrace ledvin s věkem klesá (Weinstein, J. R., Anderson, S., 2010; Zima, T. et al., 2014) a progresivní zánik nefronů v důsledku glomerulosklerózy, arteriolo-nefroskleróza a zvýšení intersticiálního objemu jsou běžné a očekávané nálezy při normálním stárnutí (Zhou, X. J. et al., 2008). V Doporučení k diagnostice chronického onemocnění ledvin (odhad glomerulární filtrace a vyšetřování proteinurie) České nefrologické společnosti ČLS JEP a České společnosti klinické biochemie ČLS JEP se udává, že od 40 let věku nastává pozvolný

pokles glomerulární filtrace, a to přibližně o $0.17 \text{ ml}\cdot\text{s}^{-1}\cdot 1.73 \text{ m}^{-2}$ za každých 10 let života. Glomerulární filtrace ledvin tak ve věku 80 až 90 let dosahuje přibližně poloviční hodnoty proti jedincům mezi 20 a 30 roky. Tento pokles je zřejmě důsledkem poklesu průtoku krve ledvinou (Zima, T. et al., 2014). Ostatně to dokládají i naše výsledky.

V našem souboru byl iniciální průměrný věk 58 ± 12 let. Ve věku nad 40 let (92 % pacientů) byla průměrná hodnota eGFRcyst 1.54 ± 0.43 , pacienti nad 50 let (75 % pacientů) měli průměrnou hodnotu eGFRcyst 1.47 ± 0.41 , u pacientů nad 60 let (53 % pacientů) byla průměrná eGFRcyst 1.36 ± 0.40 , resp. nad 70 let (15 %) 1.27 ± 0.29 . Jelikož jsme tedy i u našeho souboru určitý pokles glomerulární filtrace předpokládali, výše uvedené analýzy byly adjustované s ohledem na věk.

Za nejvýznamnější výsledek průřezové části našeho sledování považujeme zjištění, že snížení 24hodinového diastolického tlaku pod určitou úroveň (70 mm Hg) bylo asociováno nezávisle na věku se snížením glomerulární filtrace hodnocené dle eGFRcyst.

Skutečnost, že u 32 subjektů (tedy téměř jedné třetiny námi sledovaných hypertoniků) s 24hodinovým diastolickým krevním tlakem pod 75 mm Hg byl změřený průměrný 24hodinový systolický krevní tlak 115 mm Hg, nás vedla k rozhodnutí upravit léčbu hypertenze v následujícím dvouletém sledování. U těchto hypertoniků byla léčba hypertenze upravena ve smyslu redukce antihypertenzivní léčby s představou, že případné zvýšení 24hodinového diastolického tlaku povede k zvýšení hodnoty eGFRcyst a zvýšení 24hodinového systolického tlaku k hodnotám až 130 mm Hg nebude mít na tuto skupinu negativní vliv z hlediska ovlivnění kardiálních funkcí. U ostatních sledovaných jedinců byla ponechána buď dosavadní léčba nebo v případě zvýšeného 24hodinového systolického tlaku nad 140 mm Hg naopak potencována. Po dvou letech byla skupina 96 subjektů, která souhlasila s následným sledováním, vyhodnocena jednak dohromady jako jeden soubor a jednak každá podskupina zvlášť. Zřejmě s ohledem na fakt, že podskupina subjektů s 24hodinovým diastolickým krevním tlakem v průřezové studii větším než 75 mm Hg byla mnohem početnější, odpovídají její výsledky nálezům, které byly zjištěny i pro celou skupinu sledovaných.

Je nutné zdůraznit, že podskupina pacientů s 24hodinovým diastolickým tlakem pod 75 mm Hg byla významně starší než podskupina, kde byl tento parametr větší. Jde tedy o jedince, kde k poklesu glomerulární filtrace dochází nejenom na podkladě indukovaného snížení diastolického tlaku léčbou, ale také na podkladě fyziologických změn daných stárnutím – jde tedy o vulnerabilní jedince z hlediska možného postižení renálních funkcí.

V podskupině 32 subjektů, u kterých byla léčba „snížena“ po 2 letech nedošlo k významné změně 24hodinového diastolického tlaku, ale byl zjištěn významný vzestup 24hodinového

systolického krevního tlaku k hodnotám 130 mm Hg. Současně bylo zjištěno významné zvýšení glomerulární filtrace hodnocené pomocí eGFR_{cyst}. Jednoznačné vysvětlení této změny vzhledem k provedeným vyšetřením je obtížné. Zvýšení glomerulární filtrace u těchto nemocných může být na podkladě zvýšení celkového krevního průtoku ledvinami při zvýšení systolického, středního a pulzního tlaku, což by podporovalo zvětšení (i když těsně pod hranicí statistické významnosti) RRI, které u těchto jedinců pravděpodobně reflektuje zvýšení renální vaskulární resistance na podkladě zvýšení tonu aferentní arterioly. Za tohoto předpokladu by se zvyšovala filtrační frakce. Nami použité metodiky ale neumožňují potvrdit uvedenou hypotézu. K tomu by bylo nutné použít náročnější sofistikované metodiky, jako současně provedené vyšetření clearance inulinu a kyseliny aminohippurové, umožňující stanovení filtrační frakce. Za podstatné je třeba považovat, že v této podskupině nedošlo k významným změnám sledovaných kardiálních parametrů, přestože došlo k významnému zvýšení 24hodinového systolického a pulzního tlaku, rozhodně ne však do abnormálních patologických hodnot.

Na podkladě výsledků v této podskupině subjektů je tak patrné, že je nutné vedle sledování změn diastolického krevního tlaku (v průřezové studii prokázán vliv diastolického tlaku pod 70 mm Hg na hodnotu eGFR_{cyst}) také sledování tlaku systolického – zřejmě tam, kde je diastolický tlak snížen na „kritické“ hodnoty. U těchto hypertoniků byl zavedenou léčbou snížen krevní tlak do té míry, že došlo k významnému snížení glomerulární filtrace – můžeme je označit jako „přeléčené“. Nicméně je poměrně překvapivé, že taková situace se vyskytla téměř u jedné třetiny sledovaných subjektů.

V podskupině 64 jedinců, kde léčba zůstala stacionární, případně byla navýšena, se sledované tlakové parametry změnilly naprosto odlišně. Jak již bylo zmíněno, stejné změny byly zjištěny i v rámci celé skupiny sledovaných subjektů. Hodnota průměrného 24hodinového systolického tlaku se během dvouletého sledování významně nezměnila, ale došlo k významnému poklesu průměrného 24hodinového diastolického tlaku. Tato změna měla za následek pokles 24hodinového středního tlaku, zvýšení 24hodinového pulzního tlaku a snížení 24hodinového poměru diastolického/systolického tlaku.

Tyto naše výsledky jsou v souladu s jinými longitudinálními studiemi, kdy například práce italských autorů (Baliotti, P. et al., 2018), ve které si autoři dali za cíl sledovat změny tlakových parametrů zjištěných pomocí 24 hodinového monitorování u starších pacientů s arteriální hypertenzí během desetiletého sledování, došlo k statisticky významnému poklesu 24hodinového, denního i nočního diastolického tlaku ($p < 0.05$) doprovázené vzestupem 24hodinového, denního i nočního pulzního tlaku ($p < 0.05$). Pulzní tlak se navíc z tlakových parametrů ukázal jako lepší prediktor

mortality než 24hodinový systolický tlak.

Ze zhodnocení vývoje tlakových parametrů během dvouletého sledování tak vyplývá, že došlo k významným změnám vyšetřených parametrů krevního tlaku, avšak při echokardiografické kontrole po 2 letech sledování nedošlo u většiny pacientů k významnému zhoršení parametrů diastolické funkce (pouze u jednoho subjektu došlo progresi z 1. stupně do vyššího stupně diastolické dysfunkce), a to i přes to, že u našeho souboru došlo k významnému zvýšení 24hodinového pulzního tlaku. Výskyt abnormálních hodnot u některých kardiálních parametrů se dokonce snížil - $E/E' > 13$ u 9 % subjektů iniciálně a pouze u 4 % po dvouletém sledování.

Opakovaně bylo prokázáno, že systolický krevní tlak je z hlediska kardiovaskulární prognózy dominantní. Zhodnocením tlakových a kardiálních parametrů iniciálně i během dvouletého vývoje s tím souhlasí i naše výsledky. Ve vyšetřované kohortě kardiálně asymptomatických pacientů léčených pro arteriální hypertenzi jsme pouze u malého procenta pacientů prokázali lehkou diastolickou dysfunkci, která se projevovala asymetrickou či symetrickou hypertrofií levé komory srdeční a/nebo naznačenou poruchou relaxace levé komory srdeční. Nález se po dvou letech významně nezměnil. Tyto dobré výsledky kardiálních funkcí u našich pacientů přičítáme zejména dobré kompenzaci arteriální hypertenze, která i přes úpravu léčby zůstala po celou dobu sledování v mezích doporučení (Widimský, J. et al., 2018).

Na druhou stranu nemůžeme vyloučit, že dvouleté sledování je dostatečně dlouhé na případný rozvoj strukturálních změn, jelikož námi prokázané změny tlakových parametrů (změna pulzního tlaku) jsou funkční změny. Zvýšení pulzního tlaku mohlo vést k zatím nevýznamnému zvýšení indexu hmotnosti levé komory srdeční po dvou letech sledování, a tedy signalizovat rozvoj změn strukturálních, což by bylo v souladu s předchozími pracemi. Proto se domníváme, že je vhodné tyto funkční změny (tlakové parametry) v čase sledovat, což platí i pro další případné strukturální změny jako IMT, kdy jsme prokázali v našem souboru statisticky významné zvýšení (v průměru o 0.04 mm, $p < 0.001$). Sice se klinicky zatím o významnou změnu nejednalo, avšak k tomuto zvýšení došlo i přes to, že během dvou let došlo k významnému poklesu sérového LDL cholesterolu a 48 % subjektů mělo kardiovaskulární riziko dle tabulek SCORE < 1 %. Toto zjištění nás vede k otázce, zda by neměla být hypolipidemická terapie i u nekomplikovaných pacientů s arteriální hypertenzí vedena ještě agresivněji s ohledem na projevy progresse aterosklerózy již během dvouletého sledování.

Z literatury (Shimizu, Y. et al., 2001) je známá korelace mezi IMT a zvýšeným RRI, tedy další funkční změnou. Tento vztah jsme v iniciální průřezové studii našli i u našeho souboru ($r = 0.20$, $p = 0.046$), a to i přes malý počet subjektů s abnormální hodnotou RRI nad 0.70.

Během dvou let došlo v našem souboru k mírnému vzestupu NT-proBNP, avšak tento mírný nárůst NT-proBNP nebyl statisticky významný. Můžeme pouze spekulovat, zda to bylo dáno tím, že sledované období nebylo dostatečně dlouhé či kompenzací arteriální hypertenze u našeho souboru. Nicméně považujeme za vhodné díky této tendenci mírného vzestupu během dvou let využití NT-proBNP k detekci časných změn diastolické funkce, což dokládají i guidelines Evropské kardiologické společnosti (Ponikowski, P. et al., 2016), které uvádějí, že již nižší hodnoty natriuretických peptidů odpovídají diastolické dysfunkci oproti dysfunkci systolické.

Po dvou letech ve skupině 64 subjektů, u kterých nebyla „rozvolněna“ léčba hypertenze došlo k významnému zvýšení RRI, a to i přes to, že se u žádného subjektu nevyskytl jiný známý stav než hypertenze, který by mohl RRI významně ovlivnit. Avšak v této skupině nedošlo k významné změně eGFR_{cyst}. Tuto skutečnost je možné vysvětlit změnou intrarenální hemodynamiky. Pokles 24hodinového středního a zejména diastolického tlaku vede k poklesu krevního průtoku ledvinami. Glomerulární filtrace je zachována za cenu zvýšení renální vaskulární rezistence na podkladě zvýšení tonu eferentní arterioly. Změna RRI tak představuje funkční změnu, která udržuje glomerulární filtraci. Jak již bylo uvedeno, stejné výsledky vychází i v situaci, kdy hodnotíme všech 96 sledovaných subjektů dohromady, takže při hodnocení všech sledovaných subjektů dohromady se „vytrácí“ vliv „rozvolnění“ léčby.

Při hodnocení vlivu krevního tlaku na RRI jsme nejvýznamnější korelace v celé skupině 96 jedinců zjistili mezi RRI a 24hodinovým poměrem diastolického/systolického tlaku a 24hodinovým pulzním tlakem. Naproti tomu korelace RRI s 24hodinovým systolickým tlakem nebyla prokázána. Naše výsledky jsou v soulasu s recentně publikovanou studií japonských autorů (Akaishi, T., 2019), která jako první prokázala, že nejlepším tlakovým parametrem, který koreluje s RRI, je poměr diastolického/systolického tlaku. V této studii autoři na 162 subjektech, kteří zahrnovali všechna stádia chronické renální insuficience, stejně jako my potvrdili významnou korelaci RRI s poměrem diastolického/ systolického tlaku, dále méně významné také s diastolickým a pulzním tlakem. Navíc, stejně jako v našem souboru, byly významné korelace mezi RRI a poměrem tlaků i u subjektů s normální funkcí ledvin. Autoři studie uzavírají, že k „posouzení“ intrarenální vaskulární rezistence je užití poměru diastolického/systolického tlaku vhodnější než pulzní tlak či střední arteriální tlak, u kterých je korelace s renální vaskulární rezistencí vyjádřena pomocí renálního rezistivního indexu známá (Oliveira, R. A. G. et al., 2019; Cilsal, E., Koc, A. S., 2019; Di Nicolò, P., Granata, A., 2017).

Význam poměru tlaků ve vztahu k RRI je vysvětlitelný i patofyziologicky, kdy diastolický tlak reprezentuje periferní vaskulární rezistenci s regulací periferní náplně cévního řečiště (Mayet, J., Hughes, A., 2003; Li, S. G. et al., 1998; 20 Lamia, B. et al., 2005), zatímco systolický tlak je

významně regulován srdečním výdejem a kapacitou proximálního arteriálního řečiště (Romano, S. M., Pistolesi, M., 2002; McEniery, C. M. et al., 2005).

Těsný vztah mezi RRI a poměrem 24hodinového diastolického/systolického tlaku zůstal i v případě, že jsme se zaměřili na korelace změny (rozdílu hodnot iniciálně a po dvou letech) u renálního rezistivního indexu a změny u jednotlivých tlakových parametrů. Jako nejsilnější se i v této analýze ukázala opět korelace mezi změnou RRI a změnou 24hodinového poměru diastolického/systolického tlaku, což následně potvrdila i multivariantní analýza. V této analýze dokonce zůstal 24hodinový poměr tlaků jako jediný významný prediktor modelu pro změnu RRI. Tato skutečnost do současné doby nebyla publikována. Domníváme se, že je možné předpokládat, že poměr diastolického/systolického tlaku bude mít přinejmenším podobný klinický význam jako pulzní tlak, o jehož vztahu s renálním rezistivním indexu je na rozdíl od poměru tlaků řada dat.

Řada studií ukázala pulzní tlak jako silný prediktor rizika kardiovaskulární příhody, zvláště u starších pacientů, a to jak brachiálně měřený (Franklin, S. S. et al., 2001; Staessen, J. A. et al., 2000; Benetos, A. et al., 2000), tak centrální pulzní tlak, který je dokonce významnějším prediktorem (Safar, M. E. et al., 2002; Roman, M. J. et al., 2007). Naproti tomu vysoký „brachiální“ pulzní tlak dostatečně odráží zvýšenou tuhost velkých cév, zejména u starších pacientů (Laurent, S., Cockcroft, J., 2008).

Vztah mezi renálním rezistivním indexem a pulzním tlakem byl nalezen v řadě nedávno publikovaných studiích (Oliveira, R. A. G. et al., 2019; Cilsal, E., Koc, A. S. 2019). Druzí zmiňovaní autoři prokázali mimo jiné asociaci RRI a pulzního tlaku dokonce u dětských hypertoniků, u kterých byl RRI signifikantně zvýšen oproti zdravým kontrolám.

Prognostický význam zvýšeného kardiovaskulárního rizika pulzního tlaku dokládá již velká klinická studie SHEP (SystolicHypertension in Elderly Program; 1991), která u 4736 pacientů starších 60 let zkoumala efekt antihypertenzní terapie na snížení kardiovaskulární morbidity a celkové mortality. V jedné její post-hoc analýze byla popsána asociace zvýšeného rizika akutní cerebrovaskulární příhody při zvýšení pulzního tlaku > 10 mm Hg (Vaccarino, V. et al., 2001). Jiná analýza (Shorr, R. I., Somes, G. W., 2000) dat studie SHEP poukázala na zvýšené riziko infarktu myokardu u pacientů, u kterých došlo k poklesu diastolického tlaku o více než 5 mm Hg (koronární tepny jsou plněny během diastoly). Jiné vysvětlení předpokládá vliv tuhosti velkých tepen, kdy se průtok koronárním řečištěm díky vyššímu systolickému perfúznímu tlaku stává více závislým na systole a koronární řečiště je tak více náchylné na pokles systolické funkce srdeční (Saeki, A. et al., 1995).

Dopady zvýšeného pulzního tlaku se dále odrážejí i v ledvinách (Fesler, P. et al., 2007). U pacientů s arteriální hypertenzí je pulzní tlak dokonce lepší prediktor poklesu renálních funkcí než systolický, střední i diastolický tlak (O'Rourke, M. F., Safar, M. E., 2005). Když je aorta (a velké cévy) sniženou elasticitou rigidní a nemůže se roztáhnout, celý tepový objem protéká arteriálním systémem i periferními tkáněmi v extrému pouze během systoly a tento intermitentní tok krve má zkrácením času v kapilárách za následek sníženou schopnost metabolické výměny (Briet, M. et al., 2012). Pokud jsou malé renální arterioly trvale vystaveny vysokému průtoku krve a/nebo vysokému pulznímu tlaku, výsledkem může být mikrovaskulární poškození provázené zvýšením renálního rezistivního indexu (O'Rourke, M. F., Hashimoto, J., 2007), což vysvětluje v literatuře udávanou (Calabia, J. et al., 2014; Ikee, R. et al., 2005; Hashimoto, J., Ito, S., 2011) úzkou spojitost mezi renálním rezistivním indexem, tuhostí aorty a postižením periferních cév aterosklerózou (arterioloskleróza).

Skupina italských autorů (Fedecostante, M. et al., 2014) posoudila vazby mezi profilem krevního tlaku a renálními funkcemi, a to u velkého souboru 1805 subjektů s chronickou renální insuficiencí (definovanou jako $eGFR < 1 \text{ ml}\cdot\text{s}^{-1}\cdot 1.73 \text{ m}^{-2}$ dle MDRD) oproti skupině s „normální“ renální funkcí a dále případnou přítomnost srdečního postižení detekovanou echokardiografickým vyšetřením. Jejich výsledky ukázaly, že pacienti s renální insuficiencí měli oproti kontrolní skupině mimo jiné významně zvýšený 24hodinový pulzní tlak, a zdůrazňují potřebu optimalizace antihypertenzní medikace u pacientů s renální insuficiencí také dle vývoje pulzního tlaku. Nutno podotknout, že v této práci případné korelace s poměrem diastolického/systolického tlaku nebyly hodnoceny.

Provedli jsme tedy obdobnou analýzu, ze které vyplývá, že v našem souboru má podskupina se „sníženou“ glomerulární filtrací hodnocenou pomocí $eGFR_{cyst}$ významně nižší průměrný 24hodinový diastolický tlak a vyšší poměr 24hodinového diastolického/systolického tlaku ve srovnání s podskupinou s „normální“ $eGFR_{cyst}$. Naproti tomu pro 24hodinový systolický tlak a pulzní tlak jsme statisticky významný rozdíl neprokázali. Je nutno uvést, že v našem souboru bylo nerovnoměrné zastoupením subjektů v obou podskupinách (95 vs. 10 s $eGFR_{cyst} < 1 \text{ ml}\cdot\text{s}^{-1}\cdot 1.73 \text{ m}^{-2}$). Nicméně to může ukazovat na význam hodnocení poměru diastolického/systolického tlaku.

Skutečnost, že poměr mezi diastolickým a systolickým tlakem významněji koreluje s RRI než pulzní tlak, ukazuje na význam sledování diastolického tlaku. Vzhledem k tomu, že diastolický tlak je v čitateli uvedeného poměru, ovlivňuje výslednou hodnotu renálního rezistivního indexu výrazněji než systolický tlak, což při hodnocení pulzního tlaku není zřejmé.

Na rozdíl od citovaných studií jsme v našem souboru neprokázali významné korelace mezi RRI a kardiálními parametry. Vysvětlení spočívá ve skutečnosti, že jsme sledovali subjekty bez známé kardiální anamnézy, s normálním nebo jen mírně zvýšeným LVMI či mírnými známkami diastolické dysfunkce, kdy u většiny subjektů byl RRI < 0.70. Tato naše zjištění jsou ve skutečnosti v souladu s již zmíněnými pracemi (Alterini, B. et al., 1996; Tedesco, M. A. et al., 2007), které poukazují na koleraci mezi zvýšeným RRI a hypertrofií levé komory srdeční či diastolickou dysfunkcí levé komory a aterosklerózou karotid u hypertoniků. Tyto korelace však byly například ve druhé zmíněné práci prokázány pouze u podskupiny 40 % hypertoniků s RRI nad 0.70 a průměrnou hodnotou TK 154/93 mm Hg.

Léčba arteriální hypertenze u pacientů s normální renální funkcí obecně nevede k renální insuficienci. Naproti tomu, u hypertoniků s chronickou renální insuficiencí bylo běžně pozorováno zvyšování sérového kreatininu v souvislosti s poklesem krevního tlaku. Tento jev byl pozorován stále častěji, jak se zpříšňovaly doporučené postupy léčby arteriální hypertenze (Canzanello, V. J., Sheps, S. G., 1998; Barkis, G. L. et al., 2000). Negativní důsledky intenzivní léčby arteriální hypertenze u pacientů s chronickou renální insuficiencí byly opakovaně dokumentovány i v recentních studiích (Judd, E., Calhoun, D. A., 2015; Wright, J. T. Jr. et al., 2015; Brardi, S., Ceveniti, G., 2018). Přitom stabilní průtok krve ledvinami je závislý na interakci mezi systémovým krevním tlakem a renální vaskulární rezistencí a renální rezistivní index je, jako neinvazivní parametr, významně asociován s renální vaskulární rezistencí za předpokladu, že je možné vyloučit přítomnost dalších patologických stavů, které jej ovlivňují (Andrikou, I. et al., 2018).

Dle aktuálního konsenzu Evropské kardiologické společnosti a Evropské společnosti pro hypertenzi (Williams, B. Et al., 2018) je aktuálně považován za terapeutický cíl u většiny hypertoniků krevní tlak pod 140/90 mm Hg. Podle řady autorů (Judd, E., Calhoun, D. A., 2015; Taler, S. J. et al., 2012; Juraschek, S. P., Appel, L. J., 2018; Verbeke, F. et al., 2014) vede u dospělých pacientů s chronickou renální insuficiencí další snížení krevního tlaku pod 130/80 mm Hg ke zlepšení „clinical outcomes“ oproti hranici 140/90 mm Hg. Na druhou stranu není jednoznačné, jaká by měla být dolní hranice optimálního krevního tlaku, a to jak systolického, tak diastolického. Například jedna post-hoc analýza již zmiňované SHEP studie poukazuje na zvyšující se kardiovaskulární riziko při přílišné redukci diastolického tlaku a za rizikovou hranici stanovuje diastolický tlak okolo 60 mm Hg (Somes, G. W. et al., 1999).

Během dvouletého sledování došlo v našem souboru ke změně stádia chronické renální insuficience celkem u 24 z 96 subjektů (25 %), a to ve smyslu zlepšení o 1 stádium (u 9 ze stádia G2 na G1, u 3 ze stádia G3 na G2) či zhoršení o 1 stádium (u 9 ze stádia G1 na G2, respektive u 3 ze

stádia G2 na G3) vyjádřeno pomocí eGFR_{cyst}. Úprava medikace se u těchto 24 subjektů týkala její redukce (vysazení zejména diuretik), dále změny na jinou lékovou skupinu (např. i nasazení betablokátoru místo ARB), dále přidání další lékové skupiny (a to i přidání diuretik po jednom případě v podskupině se zlepšením i zhoršením GFR, dále přidání betablokátorů) či pouze úprava dávky stávající zavedené medikace, pokud jsme to považovali za potřebné. Rozložení antihypertenzní terapie v našem souboru bylo následující: iniciálně ACE inhibitory 51 %, ARB 31 %, diuretika 31 %, betablokátorů 29 % a po dvou letech ACEi 49 %, ARB 27 %, diuretika 23 % a betablokátorů 29 %. 60 % pacientů užívalo kombinovanou antihypertenzní terapii. Po dvou letech došlo sice v našem souboru k mírnému vzestupu průměrného 24hodinového systolického tlaku, což přičítáme alespoň částečně úpravě antihypertenzní medikace, stále však byl systolický tlak v mezích doporučení odborné společnosti. Přitom ale došlo k významnému poklesu 24hodinového diastolického tlaku, poklesu poměru 24hodinového diastolického/systolického tlaku, středního tlaku a zvýšení pulzního tlaku. Skutečnost, že jsou hodnoty systolického a pulzního tlaku důležitými kardiovaskulárními rizikovými faktory, prokázala již celá řada studií (Laurent, S. et al., 2006). S ohledem na rozsah souboru a délku sledování nejsme sice tuto predikci u našeho souboru schopni zhodnotit (navíc během dvou let nedošlo k žádnému úmrtí), avšak fakt, že jsme během dvou let neprokázali významné změny kardiálních parametrů, podporuje účinnost nasazené antihypertenzní terapie.

Pro úplnost je nutné dodat, že kromě vlastních tlakových parametrů jsou dalším interferujícím faktorem působícím na výslednou hodnotu RRI právě samotná antihypertenziva. Považuje se za prokázané, že užívání ACE inhibitorů vede k poklesu RRI (nejspíše ovlivněním tuhosti cév), což dokládá například práce italského kolektivu (Leoncini, G. et al., 2002), kdy dvouleté užívání lisinoprilu vedlo k signifikantnímu poklesu RRI, zatímco blokátor kalciového kanálu nifedipin tento efekt neprokázal. Jiná práce (Kuznetsova, T. et al., 2015) poukazuje na signifikantní zvýšení RRI při užívání betablokátorů. Pokud jde o náš soubor, je důležité zmínit, že, ač došlo po dvou letech ke statisticky významnému zvýšení průměrné hodnoty RRI ($z\ 0.65 \pm 0.05$ na 0.67 ± 0.06 , $p < 0.001$), u většiny subjektů nepřesáhla hranici 0.70. Ač toto zjištění podporuje projev funkčních změn, naše práce nebyla koncipována tak, aby mohla posoudit vliv podávané antihypertenzní terapie na RRI. Navíc, k významnému zvýšení RRI, zvýšení pulzního tlaku, poklesu diastolického tlaku a poklesu 24hodinového poměru diastolického/systolického tlaku došlo v našem souboru i přes fakt, že jak iniciálně, tak po dvou letech sledování dosahovalo přes 80 % subjektů systolického tlaku v doporučených hodnotách do 140 mm Hg (z toho 80 % iniciálně, respektive stále 63 % po dvou letech dokonce systolického tlaku do 130 mm Hg). Domníváme se, že tyto tlakové změny (včetně

mírného zvýšení systolického tlaku), respektive zvýšení RRI nejsou vysvětlitelné pouze úpravou antihypertenzní medikace u našeho souboru během dvouletého sledování. Vysvětlení těchto jevů vidíme s ohledem na fyziologické principy zajištění konstantního průtoku krve ledvinou a tím glomerulární filtrace při tlakových exkurzích, tedy v renální autoregulaci, dále pak závislosti pulzního tlaku a dle nás i poměru diastolického/systolického tlaku především na elasticitě velkých cév.

V současné době však neexistuje publikace, která by hodnotila závislost poměru diastolického/systolického tlaku na elasticitě velkých cév. Jedním z hlavních klinických aspektů poklesu elasticity, respektive zvýšení tuhosti velkých cév, je právě zvýšení pulzního tlaku. Jeho zvýšení v našem souboru podporuje představu, že v průběhu dvouletého sledování došlo ke zhoršení tuhosti velkých tepen (aorty), což sice zatím nemělo významný vliv na kardiální funkce ani glomerulární filtraci, ale ovlivnilo významně RRI (i když třeba jde zatím o funkční, a tedy reversibilní změnu). Je známo, že změny RRI předcházejí změnám ve smyslu poklesu renálních funkcí. Bude-li proces pokračovat a léčba bude v dalším období vedena podle systolického tlaku, tak bude postupně s délkou léčby a věkem klesat diastolický tlak a zvyšovat se pulzní tlak se všemi svými klinickými dopady. Ve výsledku by tedy „ochrana“ kardiálních funkcí snahou o dobrou korekci systolického tlaku mohla alespoň u části pacientů s arteriální hypertenzí vést k poklesu diastolického tlaku, zvýšení pulzního tlaku a poklesu poměru diastolického/systolického tlaku, a tím být příčinou postupného zhoršování renálních funkcí.

Domníváme se tedy, že v rámci prevence rozvoje kardiorenálního syndromu při léčbě hypertenze by měla vedle snahy o snížení systolického krevního tlaku na doporučené hodnoty zvažována i možnost časného ovlivnění progresu tuhosti aorty, což by zpomalovalo pokles diastolického tlaku při léčbě hypertenze podle doporučené hodnoty systolického tlaku. Obecně intervence (nefarmakologické i farmakologické), které vedly v řadě studií k poklesu krevního tlaku a které byly asociované se snížením kardiovaskulárního rizika, byly zároveň spojeny se „zlepšením“ elasticity cévní stěny (Zieman, S. J. et al., 2005). Redukce arteriální tuhosti s ohledem na její prognostický vliv by proto do budoucna měla být jedním z hlavních léčebných cílů. Jedním z hlavních jejich účinků by měla tedy mimo jiné být indukce strukturálních změn v cévní stěně, a to i nezávisle na případném ovlivnění krevního tlaku.

7. ZÁVĚR

7.1. Shrnutí výsledků práce

1. Základním cílem naší práce bylo iniciální posouzení kardiálních a renálních funkcí pomocí neinvazivních vyšetřovacích metod na klinickém modelu subjektů léčených pro arteriální hypertenzi bez přítomnosti proběhlé kardiovaskulární příhody či známého kardiálního a renálního selhávání.

V naší iniciální práci jsme zjistili velký rozptyl ve změřených hodnotách při 24hodinovém monitorování krevního tlaku. Dále jsme zjistili významnou korelaci mezi 24hodinovým diastolickým tlakem a renálními parametry eGFRcyst a RRI u pacientů léčených pro esenciální hypertenzi. Hodnoty 24hodinového diastolického TK ≤ 70 mm Hg byly spojeny se sníženou funkcí ledvin hodnocenou pomocí eGFRcyst (88% specifická).

2. Dalším cílem bylo posouzení progresu a reverzibility případných poruch kardiálních a renálních funkcí u těchto subjektů během dvouletého sledování, což je obecně předpokladem pro návrh optimálních léčebných postupů a mohlo by přispět k vysvětlení patofyziologických změn, které jsou s tím spojeny.

Dvouletým sledováním našeho souboru jsme zjistili významné změny jak tlakových (zejména pokles 24hodinového poměru diastolického/systolického tlaku a zvýšení pulzního tlaku), tak renálních parametrů (zvýšení RRI), bez významnějších změn ve smyslu kardiální dysfunkce. K těmto funkčním změnám došlo i přes to, že se nám dařilo udržovat hodnoty krevního tlaku v doporučovaných rozmezech.

V souboru byla téměř třetina nemocných ($n = 32$), kteří měli 24hodinový diastolický tlak v průměru 70 mm Hg a 24hodinový systolický tlak v průměru 115 mm Hg. Po redukci léčby došlo u nich k zvýšení 24hodinového systolického tlaku na 130 mm Hg a k zvýšení eGFRcyst. 24hodinový diastolický tlak se v průměru nezměnil. Jde o pacienty, kde původní léčba hypertenze vedla k poklesu eGFRcyst – „přeléčení“ hypertonicí.

Ve skupině 64 pacientů, kde léčba nebyla snížena nebo naopak zvýšena po 2 letech je 24hodinový systolický tlak nezměněn – cca 130 mm Hg, ale dochází k významnému poklesu 24hodinového diastolického tlaku, 24hodinového středního tlaku, k poklesu poměru 24hodinového diastolického a systolického tlaku a vzestupu 24hodinového pulzního tlaku.

V celé skupině 96 subjektů, kteří byli sledováni 2 roky, došlo k významnému vzestupu renálního rezistivního indexu, ale v celé skupině nebyl statisticky významný pokles eGFR_{cyst}. Proto považujeme uvedenou změnu RRI za funkční.

Změna RRI nejvýznamněji korelovala se změnou 24hodinového poměru diastolického a systolického tlaku – na rozdíl od změny pulzního tlaku (toto je zcela původní nález).

Změna RRI v průběhu 2 let nemůže být zcela vysvětlena na podkladě úpravy medikace – viz rozdíl mezi sledovanými skupinami (32 versus 64 subjektů).

3. Dalším cílem bylo posouzení, zda modifikace léčby arteriální hypertenze ovlivní kardiální a renální parametry u dobře kompenzovaných pacientů s arteriální hypertenzí.

Úpravou léčby u vybraných pacientů s diastolickým tlakem < 70 mm Hg došlo k významnému zvýšení eGFR_{cyst}, při čemž systolický tlak (byť zvýšený) zůstal stále v doporučených mezích. Na tuto skutečnost je třeba dbát zejména u starších pacientů, kdy na podkladě snížení elasticity velkých tepen dochází ke zvýšení pulzního tlaku, což při udržování hodnot systolického tlaku musí vést k poklesu hodnot diastolického tlaku, a to až k hodnotám, které jsou dle našich závěrů spojeny se snížením renálních funkcí.

7.2. Průkaz hypotéz

1. Již u asymptomatických pacientů léčených pro arteriální hypertenzi jsou detekovatelné změny, které mohou být podkladem pro budoucí rozvoj KRS.

Naše práce ukazuje, že i u asymptomatických pacientů s arteriální hypertenzi jsou detekovatelné funkční změny (pokles diastolického tlaku < 70 mm Hg spojený s poklesem renálních funkcí, zvýšení RRI během dvouletého sledování při udržování tlaku na určité úrovni), které mohou vytvářet předpoklady pro pozdější rozvoj kardiorenálního syndromu.

2. Ve vztahu mezi renálními a kardiálními interakcemi u hypertoniků se uplatňují parametry krevního tlaku (systolický tlak, diastolický tlak, pulzní tlak, střední tlak, poměr diastolického/systolického tlaku).

Naše výsledky dokládají význam diastolického tlaku (zejména při stanovení poměru diastolického/systolického tlaku), a to jak pro kardiální, tak zejména pro renální funkce (a zde nejvíce pro RRI). Vzhledem k RRI při sledování chronického renálního selhání, ale i ve vztahu ke kardiovaskulární prognóze by proto při léčbě arteriální hypertenze měl být sledován diastolický krevní tlak a jeho změny. Nadměrné snížení diastolického krevního tlaku vede k významnému zvýšení renálního rezistivního indexu, což může ve svých důsledcích zhoršit renální funkce. Z tohoto důvodu je vhodné při léčbě hypertenze sledovat změny nejenom systolického, ale také diastolického krevního tlaku.

3. Kardiální a renální funkce závisí na délce trvání arteriální hypertenze.

V naší studii jsme sice prokázali statisticky významný vztah mezi kardiálním parametrem popisujícím diastolickou funkci E/E' a délkou trvání hypertenze, ale tato korelace byla slabá. Na našem souboru se nám nepodařilo prokázat statisticky významný vztah mezi renální funkcí a délkou trvání hypertenze.

4. Kardiální a renální funkce jsou modifikovány léčbou hypertenze.

U pacientů s diastolickým tlakem < 70 mm Hg může dojít k poklesu renálních funkcí (eGFR_{cyst}). Na našem souboru jsme během dvouletého sledování prokázali, že úpravou léčby došlo ke zlepšení eGFR_{cyst}, při tom kardiální funkce tím nebyly negativně ovlivněny. Došlo pouze k mírnému zvýšení hodnot systolického tlaku, avšak stále se ho dařilo udržovat v doporučených mezích.

7.3. Možné omezení naší studie

Hlavním zjištěním naší studie byl vztah a jeho následné hodnocení mezi RRI a tlakovými parametry (D/S poměr, pulzní tlak) včetně jejich změn v průběhu dvouletého sledování u subjektů s arteriální hypertenzí a zhodnocení významu diastolického tlaku u těchto pacientů. Na podkladě uvedených výsledků ale není možné hodnotit vztah RRI k progresi chronického renálního selhávání a sledovaných extrarenálních orgánových změn. V tomto ohledu je zapotřebí dlouhodobé sledování se stanovením cílového poklesu glomerulární filtrace a změn sledovaných extrarenálních parametrů. K potvrzení našich výsledků jsou dále nutné prospektivní homogenní studie zahrnující velký počet pacientů, případně s rozdělením podle věkových kategorií. Nicméně předchozí studie ukázaly, že zvýšení RRI predikuje zhoršení renálních funkcí u nemocných s arteriální hypertenzí.

7.4. Význam pro klinickou praxi

Z výsledků našeho dvouletého sledování vyplývá, že ač se nám u našeho souboru podařilo udržovat systolický tlak v doporučených mezích, stejně došlo k významnému zvýšení pulzního tlaku, resp. poklesu D/S ratio, což lze nejspíše vysvětlit zhoršením elasticity velkých cév, která povede k vzestupu RRI a v delším horizontu může vyústit až v ireverzibilní zhoršení renální funkce. Tato naše zjištění rezultují v otázku, zda by neměly být u pacientů s arteriální hypertenzí (a pravděpodobně nejen u nich) již časně zvažovány intervence vedoucí k poklesu cévní tuhosti.

S ohledem na možnosti farmakologického ovlivnění cévní tuhosti nás nutí například k otázce, zda by nebylo vhodné řadu těchto dnes běžně užívaných preparátů u „symptomatických“ pacientů do medikace přidat časněji, ještě v asymptomatických stádiích kardiovaskulárních a renálních onemocnění.

8. SOUHRN

Kardiorenální syndrom (KRS) je spojen s vysokou mortalitou a morbiditou. Esenciální hypertenze představuje onemocnění, které vede k patologickým změnám v srdci i ledvinách. Naším cílem bylo zjistit, zda i u subjektů s dobře kompenzovanou arteriální hypertenzí bez anamnézy s ní související pokročilé orgánové dysfunkce je možné detekovat změny, které se mohou podílet na vzniku KRS.

Na klinickém modelu subjektů, u kterých byla léčba hypertenze vedena s cílem upravit systolický tlak v ambulanci lékaře na „optimální“ hodnotu a bez přítomnosti proběhlé kardiovaskulární příhody či známého kardiálního a renálního selhávání, jsme v průběhu dvouletého sledování opakovaně posoudili kardiální a renální funkce pomocí neinvazivních vyšetřovacích metod.

Výsledky našeho sledování svědčí pro skutečnost, že u asymptomatických pacientů s arteriální hypertenzí léčených s cílem dosažení systolického krevního tlaku v ambulanci lékaře 130 mm Hg a méně dochází nezdědka k významnému poklesu diastolického tlaku. Jeho hodnoty pod 70 mm Hg byly v našem souboru asociovány s poklesem glomerulární filtrace hodnocené pomocí odhadované clearance sérového cystatinu C. V průběhu dvouletého následného sledování došlo ke zvýšení renálního rezistivního indexu (RRI), které korelovalo s poměrem změny diastolického a systolického tlaku významněji než se změnou pulzního tlaku. Uvedené změny mohou vytvářet předpoklady pro rozvoj významného poškození renálních funkcí. Naopak jsme nezjistili u naprosté většiny sledovaných subjektů významné změny v srdci. Na případný rozvoj kardiorenálního syndromu u námi sledovaných subjektů tak může mít primárně vliv porucha renální funkce.

Naše výsledky dokládají význam diastolického tlaku a stanovení poměru diastolického a systolického tlaku pro renální funkce. Vzhledem k známému významu RRI při sledování chronického renálního selhání, ale i k jeho vztahu ke kardiovaskulární prognóze, by proto při léčbě arteriální hypertenze měl být sledován i diastolický krevní tlak a jeho změny. Nadměrné snížení diastolického krevního tlaku vede k významnému zvýšení RRI, což může ve svých důsledcích zhoršit renální funkce.

SUMMARY

The cardiorenal syndrome (CRS) is connected with high mortality and morbidity. The essential hypertension is an illness causing pathological changes in the heart and kidneys. Our aim was to find out whether we can detect changes possibly causing CRS in subjects with well compensated arterial hypertension without the anamnesis of related advanced organ dysfunction.

During the two-year of clinical monitoring, we repeatedly evaluated cardiac and renal functions of subjects without known cardiovascular events nor cardiac or renal failure, whose hypertension was out-treated with the objective to set the systolic pressure at the optimal value; we applied non-invasive examination methods only.

The results of our study support the fact that asymptomatic out-patients with arterial hypertension, who are treated with the objective to lower the systolic pressure below 130 mm Hg, often experience a significant drop of diastolic pressure. Its values below 70 mm Hg were in our study associated with the drop of glomerular filtration evaluated through estimated glomerular filtration rate based on serum cystatin C. During the two-year monitoring, we observed the rise of renal resistive index (RRI), correlating more significantly with the related change of diastolic and systolic pressure than with the change of pulse pressure. The described changes may create conditions for developing a serious damage of renal functions. By contrast, in most of the subjects we detected no significant changes in the heart. Therefore it may be the renal malfunction which primarily influences the eventual development of cardiorenal syndrome.

Our results support the importance of monitoring the diastolic pressure and the setting of diastolic/systolic pressure ratio for the renal functions. Regarding the known importance of RRI in monitoring the chronic renal failure, and the relation of RRI to cardiovascular prognosis, diastolic blood pressure and its changes should be monitored when treating arterial hypertension. Excessive lowering of diastolic blood pressure causes significant raise of RRI, which can cause deterioration of renal functions.

9. LITERATURA

- 1 Agarwal R, Andersen MJ. Correlates of systolic hypertension in patients with chronic kidney disease. *Hypertension*. 2005 Sep;46(3):514-20.
- 2 Agarwal R. Longitudinal Study of Left Ventricular Mass Growth: Comparative Study of Clinic and Ambulatory Systolic Blood Pressure in Chronic Kidney Disease. *Hypertension*. 2016;67(4):710-716.
- 3 Agarwal R. Why does renal resistive index predict mortality in chronic kidney disease? *Hypertension*. 2015 Aug;66(2):267-9. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.115.05690.
- 4 Akaishi T, Abe M, Miki T, Miki M, Funamizu Y, Ito S et al. Ratio of diastolic to systolic blood pressure represents renal resistive index. *J Hum Hypertens* 2019.
- 5 Akinwande MO, Dikko HG, Samson A. Variance inflation factor: as a condition for the inclusion of suppressor variable(s) in regression analysis. *Open Journal of Statistics* 2015; 5: 754–767. https://file.scirp.org/pdf/OJS_2015122416050944.pdf
- 6 Alterini B, Mori F, Terzani E, et al. Renal resistive index and left ventricular hypertrophy in essential hypertension: a close link. *Ann Ital Med Int*. 1996;11(2):107-113.
- 7 Andrikou I, Tsioufis C, Konstantinidis D, Kasiakogias A, Dimitriadis K, Leontsinis I et al. Renal resistive index in hypertensive patients. *J Clin Hypertens* 2018;20:1739-1744.
- 8 Apperloo AJ, de Zeeuw D, de Jong PE. A short-term antihypertensive treatment-induced fall in glomerular filtration rate predicts long-term stability of renal function. *Kidney Int*. 1997;51(3):793-797.
- 9 Argalia G, D'Ambrosio F, Mignosi U, et al. Doppler echography and color Doppler echography in the assessment of the vascular functional aspects of medical nephropathies. *Radiol Med* 1995; 89: 464–469.
- 10 Austin WJ, Bhalla V, Hernandez-Arce I, Isakson SR, Beede J, Clopton P, Maisel AS, Fitzgerald RL. Correlation and prognostic utility of B-type natriuretic peptide and its amino-terminal fragment in patients with chronic kidney disease. *Am J Clin Pathol*. 2006 Oct;126(4):506-12.
- 11 Badr KF, Kelley VE, Rennke HG, Brenner BM. Roles for thromboxane A2 and leukotrienes in endotoxin-induced acute renal failure. *Kidney Int*. 1986 Oct;30(4):474-80.
- 12 Bagshaw SM, Cruz DN, Aspromonte N, Daliento L, Ronco F, Sheinfeld G, Anker SD, Anand I, Bellomo R, Berl T, Bobek I, Davenport A, Haapio M, Hillege H, House A, Katz N, Maisel A, Mankad S, McCullough P, Mebazaa A, Palazzuoli A, Ponikowski P, Shaw A, Soni S, Vescovo G, Zamperetti N, Zanco P, Ronco C. Epidemiology of cardio-renal syndromes: workgroup statements from the 7th ADQI Consensus Conference. *Nephrol Dial Transplant*. 2010 May;25(5):1406-16.
- 13 Bakris GL, Bank AJ, Kass DA, Neutel JM, Preston RA, Oparil S. Advanced glycation end-product cross-link breakers. A novel approach to cardiovascular pathologies related to the aging process. *Am J Hypertens*. 2004 Dec;17(12 Pt 2):23S-30S.
- 14 Bakris GL, Weir MR. Angiotensin-converting enzyme inhibitor-associated elevations in serum creatinine: is this a cause for concern?. *Arch Intern Med*. 2000;160(5):685-693.
- 15 Bakris GL, Williams M, Dworkin L, et al. Preserving renal function in adults with hypertension and diabetes: a consensus approach. National Kidney Foundation Hypertension and Diabetes Executive Committees Working Group. *Am J Kidney Dis*. 2000;36(3):646-661.
- 16 Baldassarre D, Hamsten A, Veglia F, et al. Measurements of carotid intima-media thickness and of interadventitia common carotid diameter improve prediction of cardiovascular events: results of the IMPROVE (Carotid Intima Media Thickness [IMT] and IMT-Progression as Predictors of Vascular Events in a High Risk European Population) study. *J Am Coll Cardiol* 2012; 60:1489.

- 17 Balietti P, Spannella F, Giulietti F, et al. Ten-year changes in ambulatory blood pressure: The prognostic value of ambulatory pulse pressure. *J Clin Hypertens (Greenwich)*. 2018;20(9):1230-1237.
- 18 Barri YM. Hypertension and kidney disease: a deadly connection. *Curr Hypertens Rep*. 2008;10(1):39-45.
- 19 Beckett N, Peters R, Tuomilehto J, et al. Immediate and late benefits of treating very elderly people with hypertension: results from active treatment extension to Hypertension in the Very Elderly randomised controlled trial. *BMJ*. 2011;344:d7541.
- 20 Beckett NS, Peters R, Fletcher AE, et al. Treatment of hypertension in patients 80 years of age or older. *N Engl J Med*. 2008;358(18):1887-1898.
- 21 Bell, D. S.: Diabetic cardiomyopathy. *Diabetes Care* 2003; 26: 2949-51.
- 22 Bella JN, Palmieri V, Roman MJ, et al. Mitral ratio of peak early to late diastolic filling velocity as a predictor of mortality in middle-aged and elderly adults: the Strong Heart Study. *Circulation*. 2002;105(16):1928-1933.
- 23 Benavente OR, Coffey CS, Conwit R, Hart RG, McClure LA, Pearce LA, Pergola PE, Szychowski JM. Blood-pressure targets in patients with recent lacunar stroke: the SPS3 randomised trial. *Lancet*. 2013 Aug 10;382(9891):507-15.
- 24 Benetos A, Zureik M, Morcet J, Thomas F, Bean K, Safar M, Ducimetière P, Guize L. A decrease in diastolic blood pressure combined with an increase in systolic blood pressure is associated with a higher cardiovascular mortality in men. *J Am Coll Cardiol*. 2000 Mar 1;35(3):673-80.
- 25 Berger R, Huelsman M, Strecker K, et al. B-type natriuretic peptide predicts sudden death in patients with chronic heart failure. *Circulation*. 2002;105(20):2392-2397.
- 26 Berni A, Ciani E, Bernetti M, Cecioni I, Berardino S, Poggese L, Abbate R, Boddi M. Renal resistive index and low-grade inflammation in patients with essential hypertension. *J Hum Hypertens*. 2012 Dec;26(12):723-30.
- 27 Bianco CM, Farjo PD, Ghaffar YA, Sengupta PP. Myocardial Mechanics in Patients With Normal LVEF and Diastolic Dysfunction. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2020;13(1 Pt 2):258-271.
- 28 Bidani AK, Griffin KA, Plott W, Schwartz MM. Renal ablation acutely transforms 'benign' hypertension to 'malignant' nephrosclerosis in hypertensive rats. *Hypertension*. 1994;24(3):309-316.
- 29 Bigé N, Lévy PP, Callard P, Faintuch JM, Chigot V, Jousselin V, Ronco P, Boffa JJ. Renal arterial resistive index is associated with severe histological changes and poor renal outcome during chronic kidney disease. *BMC Nephrol*. 2012 Oct 25;13:139.
- 30 Boddi M, Natucci F, Ciani E. The internist and the renal resistive index: truths and doubts. *Intern Emerg Med* 2015; 10: 893–905.
- 31 Boddi M. Renal Ultrasound (and Doppler Sonography) in Hypertension: An Update. *Adv Exp Med Biol* 2017;2:191-208.
- 32 Boyer JK, Thanigaraj S, Schechtman KB, Pérez JE. Prevalence of ventricular diastolic dysfunction in asymptomatic, normotensive patients with diabetes mellitus. *Am J Cardiol*. 2004 Apr 1;93(7):870-5.
- 33 Brardi S, Cevenini G. Low systolic blood pressure values, renal resistive index measurement and glomerular filtration rate in non-dialysis dependent chronic kidney disease population. *Arch Ital Urol Androl* 2019; 90(4): 288-92.
- 34 Briet M, Boutouyrie P, Laurent S, London GM. Arterial stiffness and pulse pressure in CKD and ESRD. *Kidney Int*. 2012;82(4):388-400.
- 35 Brown DW, Giles WH, Croft JB. Left ventricular hypertrophy as a predictor of coronary heart disease mortality and the effect of hypertension. *Am Heart J*. 2000;140(6):848-856.
- 36 Brück K, Stel VS, Fraser S, De Goeij MC, Caskey F, Abu-Hanna A, Jager KJ. Translational

- research in nephrology: chronic kidney disease prevention and public health. *Clin Kidney J.* 2015 Dec;8(6):647-55.
- 37 Brück K, Stel VS, Gambaro G, Hallan S, Völzke H, Ärnlöv J, Kastarinen M, Guessous I, Vinhas J, Stengel B, Brenner H, Chudek J, Romundstad S, Tomson C, Gonzalez AO, Bello AK, Ferrieres J, Palmieri L, Browne G, Capuano V, Van Biesen W, Zoccali C, Gansevoort R, Navis G, Rothenbacher D, Ferraro PM, Nitsch D, Wanner C, Jager KJ. CKD Prevalence Varies across the European General Population. *J Am Soc Nephrol.* 2016 Jul;27(7):2135-47.
 - 38 Buckalew VM Jr, Berg RL, Wang SR, Porush JG, Rauch S, Schulman G. Prevalence of hypertension in 1,795 subjects with chronic renal disease: the modification of diet in renal disease study baseline cohort. Modification of Diet in Renal Disease Study Group. *Am J Kidney Dis.* 1996 Dec;28(6):811-21.
 - 39 Bude RO, Rubin JM. Relationship between the resistive index and vascular compliance and resistance. *Radiology* 1999; 211:411-417.
 - 40 Bude RO, Rubin JM. Relationship between the resistive index and vascular compliance and resistance. *Radiology.* 1999;211(2):411-417.
 - 41 Buggey J, Mentz RJ, DeVore AD, Velazquez EJ. Angiotensin receptor neprilysin inhibition in heart failure: mechanistic action and clinical impact. *J Card Fail.* 2015 Sep;21(9):741-50.
 - 42 Caballero L, Kou S, Dulgheru R, et al. Echocardiographic reference ranges for normal cardiac Doppler data: results from the NORRE Study. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging.* 2015;16(9):1031-1041.
 - 43 Calabia J, Torguet P, Garcia I, et al. The relationship between renal resistive index, arterial stiffness, and atherosclerotic burden: the link between macrocirculation and microcirculation. *J Clin Hypertens (Greenwich).* 2014;16(3):186-191.
 - 44 Canzanello VJ, Sheps SG. The Sixth Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure: What's New? What's Different?. *Cardiol Rev.* 1998;6(5):272-277.
 - 45 Casale PN, Devereux RB, Milner M, et al. Value of echocardiographic measurement of left ventricular mass in predicting cardiovascular morbid events in hypertensive men. *Ann Intern Med.* 1986;105(2):173-178.
 - 46 Cauwenberghs N, Kuznetsova T. Determinants and Prognostic Significance of the Renal Resistive Index. *Pulse (Basel).* 2016 Apr;3(3-4):172-8.
 - 47 Cecelja M, Jiang B, McNeill K, Kato B, Ritter J, Spector T, Chowienczyk P. Increased wave reflection rather than central arterial stiffness is the main determinant of raised pulse pressure in women and relates to mismatch in arterial dimensions: a twin study. *J Am Coll Cardiol.* 2009;54:695–703.
 - 48 Ceral J, Linhart A, Filipovský J. Praktický postup České společnosti pro hypertenzi: Měření krevního tlaku 2. Část: Měření krevního tlaku v ordinaci. *Hypertenze a kardiovaskulární prevence* 2016;5:28–33.
 - 49 Ceyhan C, Unal S, Yenisey C, Tekten T, Ceyhan FB. The role of N terminal pro-brain natriuretic peptide in the evaluation of left ventricular diastolic dysfunction: correlation with echocardiographic indexes in hypertensive patients. *Int J Cardiovasc Imaging.* 2008;24(3):253-259.
 - 50 Cífková, Renata & Bruthans, Jan & Adámková, Vera & Jozífová, Marie & Galovcová, Markéta & Wohlfahrt, Peter & Krajcoviechová, Alena & Petržílková, Zdena & Lánská, Věra & Poledne, Rudolf & Stávek, Petr. (2011). The prevalence of major cardiovascular risk factors in the Czech population in 2006-2009. The Czech post-MONICA study. *Cor et Vasa.* 53. 220-229.
 - 51 Cilsal E, Koc AS. Renal resistive index significantly increased in hypertensive children and it is independently related to the pulse pressure and left ventricular mass index. *Clin Exp Hypertens.* 2019;41(7):607-614.

- 52 Clase CM, Barzilay J, Gao P, Smyth A, Schmieder RE, Tobe S, Teo KK, Yusuf S, Mann JF. Acute change in glomerular filtration rate with inhibition of the renin-angiotensin system does not predict subsequent renal and cardiovascular outcomes. *Kidney Int.* 2017 Mar;91(3):683-690.
- 53 Cohen N, Gorelik O, Almozni-Sarafian D, et al. Renal dysfunction in congestive heart failure, pathophysiological and prognostic significance. *Clin Nephrol.* 2004;61(3):177-184.
- 54 Conen D, Aeschbacher S, Thijs L, et al. Age-specific differences between conventional and ambulatory daytime blood pressure values. *Hypertension.* 2014;64(5):1073-1079.
- 55 Coresh J, Selvin E, Stevens LA, et al. Prevalence of chronic kidney disease in the United States. *JAMA.* 2007;298(17):2038-2047.
- 56 Csémy L, Sovinová H, Sadílek P. Užívání tabáku v České republice 2013. SZÚ Praha 2014. Dostupné z WWW:
<http://www.szu.cz/uploads/documents/czsp/CPVZ_aktualne/Tabak_Sovinova/UzivaniTabaku2013.pdf.
- 57 Cushman WC, Grimm RH Jr, Cutler JA, Evans GW, Capes S, Corson MA, Sadler LS, Alderman MH, Peterson K, Bertoni A, Basile JN. Rationale and design for the blood pressure intervention of the Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes (ACCORD) trial. *Am J Cardiol.* 2007 Jun 18;99(12A):44i-55i.
- 58 Cuspidi C, Sala C, Valerio C, Negri F, Mancina G. Nocturnal hypertension and organ damage in dippers and nondippers. *Am J Hypertens.* 2012 Aug;25(8):869-75.
- 59 Damman K, Navis G, Voors AA, Asselbergs FW, Smilde TD, Cleland JG, van Veldhuisen DJ, Hillege HL. Worsening renal function and prognosis in heart failure: systematic review and meta-analysis. *J Card Fail.* 2007 Oct;13(8):599-608.
- 60 de Groot E, van Leuven SI, Duivenvoorden R, et al. Measurement of carotid intima-media thickness to assess progression and regression of atherosclerosis. *Nat Clin Pract Cardiovasc Med* 2008; 5:280.
- 61 de Simone G, Palmieri V. Diastolic dysfunction in arterial hypertension. *J Clin Hypertens (Greenwich).* 2001;3(1):22-27.
- 62 Deary AJ, Schumann AL, Murfet H, Haydock S, Foo RS, Brown MJ. Influence of drugs and gender on the arterial pulse wave and natriuretic peptide secretion in untreated patients with essential hypertension. *Clin Sci (Lond).* 2002 Nov;103(5):493-9.
- 63 D'elia L, La Fata E, Iannuzzi A, Rubba PO. Effect of statin therapy on pulse wave velocity: A meta-analysis of randomized controlled trials. *Clin Exp Hypertens.* 2018;40(7):601-608.
- 64 Deruddre S, Cheisson G, Mazoit JX, Vicaut E, Benhamou D, Duranteau J. Renal arterial resistance in septic shock: effects of increasing mean arterial pressure with norepinephrine on the renal resistive index assessed with Doppler ultrasonography. *Intensive Care Med.* 2007;33(9):1557-1562.
- 65 Devereux RB, Alonso DR, Lutas EM, et al. Echocardiographic assessment of left ventricular hypertrophy: comparison to necropsy findings. *Am J Cardiol.* 1986; 57: 450-458.
- 66 Devereux RB, Koren MJ, Designe G, et al. Methods for detection of left ventricular hypertrophy: application to hypertensive heart disease. *Eur Heart J* 1993; 14: 8-15.
- 67 Di Lullo L, Floccari F, Granata A, D'Amelio A, Rivera R, Fiorini F, Malaguti M, Timio M. Ultrasonography: Ariadne's Thread in the Diagnosis of the Cardiorenal Syndrome. *Cardiorenal Med.* 2012 Feb;2(1):11-17.
- 68 Di Lullo L, Floccari F, Polito P. Right ventricular diastolic function in dialysis patients could be affected by vascular access. *Nephron Clin Pract.* 2011;118(3):c257-c261.
- 69 Di Lullo L, Rivera R, Barbera V, Bellasi A, Cozzolino M, Russo D, De Pascalis A, Banerjee D, Floccari F, Ronco C. Sudden cardiac death and chronic kidney disease: From pathophysiology to treatment strategies. *Int J Cardiol.* 2016 Aug 15;217:16-27.
- 70 Di Lullo L, Ronco C, Cozzolino M, Russo D, Russo L, Di Iorio B, De Pascalis A, Barbera

- V, Galliani M, Vitaliano E, Campana C, Santoboni F, Bellasi A. Nonvitamin K-dependent oral anticoagulants (NOACs) in chronic kidney disease patients with atrial fibrillation. *Thromb Res*. 2017 Jul;155:38-47.
- 71 Di Nicolò P, Granata A. Renal Resistive Index: not only kidney. *Clin Exp Nephrol*. 2017;21(3):359-366.
- 72 Diamond JA, Phillips RA. Hypertensive heart disease. *Hypertens Res*. 2005;28(3):191-202
- 73 Ditscherlein G. Renal histopathology in hypertensive diabetic patients. *Hypertension*. 1985;7(6 Pt 2):II29-II32.
- 74 Dohi K. Echocardiographic assessment of cardiac structure and function in chronic renal disease. *J Echocardiogr*. 2019;17(3):115-122.
- 75 Drawz PE, Palewski NM, Bates JT, Bello NA, Cushman WC, Dwyer JP et al. Effect of Intensive Versus Standard management on Ambulatory Blood Pressure: Result From the SPRINT (Systolic Blood Intervention Trial) Ambulatory Blood Pressure Study. *Hypertension* 2017; 69(1):42-50.
- 76 Dunkler D, Kohl M, Teo KK, Heinze G, Dehghan M, Clase CM, Gao P, Yusuf S, Mann JF, Oberbauer R. Population-Attributable Fractions of Modifiable Lifestyle Factors for CKD and Mortality in Individuals With Type 2 Diabetes: A Cohort Study. *Am J Kidney Dis*. 2016 Jul;68(1):29-40.
- 77 Eckel RH, Alberti KG, Grundy SM, Zimmet PZ. The metabolic syndrome. *Lancet*. 2010 Jan 16;375(9710):181-3.
- 78 Echocardiographic Normal Ranges Meta-Analysis of the Left Heart Collaboration. Ethnic-Specific Normative Reference Values for Echocardiographic LA and LV Size, LV Mass, and Systolic Function: The EchoNoRMAL Study. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2015;8(6):656-665.
- 79 Ennezat PV, Maréchaux S, Six-Carpentier M, et al. Renal resistance index and its prognostic significance in patients with heart failure with preserved ejection fraction. *Nephrol Dial Transplant*. 2011;26(12):3908-3913.
- 80 Ettehad D, Emdin CA, Kiran A, Anderson SG, Callender T, Emberson J, Chalmers J, Rodgers A, Rahimi K. Blood pressure lowering for prevention of cardiovascular disease and death: a systematic review and meta-analysis. *Lancet*. 2016 Mar 5;387(10022):957-967.
- 81 Fagard RH, Cornelissen VA. Incidence of cardiovascular events in white-coat, masked and sustained hypertension versus true normotension: a meta-analysis. *J Hypertens*. 2007 Nov;25(11):2193-8.
- 82 Fedecostante M, Spannella F, Cola G, Espinosa E, Dessi-Fulgheri P, Sarzani R. Chronic kidney disease is characterized by "double trouble" higher pulse pressure plus night-time systolic blood pressure and more severe cardiac damage. *PLoS One*. 2014;9(1):e86155.
- 83 Fesler P, Safar ME, du Cailar G, Ribstein J, Mimran A. Pulse pressure is an independent determinant of renal function decline during treatment of essential hypertension. *J Hypertens*. 2007 Sep;25(9):1915-20.
- 84 Filipovský J, Seidlerová J, Kratochvíl Z, Karnosová P, Hronová M, Mayer O Jr. Automated compared to manual office blood pressure and to home blood pressure in hypertensive patients. *Blood Press*. 2016;25(4):228-234.
- 85 Forfia PR, Watkins SP, Rame JE, Stewart KJ, Shapiro EP. Relationship between B-type natriuretic peptides and pulmonary capillary wedge pressure in the intensive care unit. *J Am Coll Cardiol*. 2005;45(10):1667-1671..
- 86 Forouzanfar MH, Liu P, Roth GA, Ng M, Biryukov S, Marczak L, Alexander L, Estep K, Hassen Abate K, Akinyemiju TF, Ali R, Alvis-Guzman N, Azzopardi P, Banerjee A, Bärnighausen T, Basu A, Bekele T, Bennett DA, Biadgilign S, Catalá-López F, Feigin VL, Fernandes JC, Fischer F, Gebru AA, Gona P, Gupta R, Hankey GJ, Jonas JB, Judd SE, Khang YH, Khosravi A, Kim YJ, Kimokoti RW, Kokubo Y, Kolte D, Lopez A, Lotufo PA,

- Malekzadeh R, Melaku YA, Mensah GA, Misganaw A, Mokdad AH, Moran AE, Nawaz H, Neal B, Ngalesoni FN, Ohkubo T, Pourmalek F, Rafay A, Rai RK, Rojas-Rueda D, Sampson UK, Santos IS, Sawhney M, Schutte AE, Sepanlou SG, Shifa GT, Shiue I, Tedla BA, Thrift AG, Tonelli M, Truelsen T, Tsilimparis N, Ukwaja KN, Uthman OA, Vasankari T, Venketasubramanian N, Vlassov VV, Vos T, Westerman R, Yan LL, Yano Y, Yonemoto N, Zaki ME, Murray CJ. Global Burden of Hypertension and Systolic Blood Pressure of at Least 110 to 115 mm Hg, 1990-2015. *JAMA*. 2017 Jan 10;317(2):165-182.
- 87 Francis Verbeke, Elisabeth Lindley, Luc Van Bortel, Raymond Vanholder, Gérard London, Pierre Cochat, Andrzej Wiecek, Denis Fouque, Wim Van Biesen, A European Renal Best Practice (ERBP) position statement on the Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Clinical Practice Guideline for the Management of Blood Pressure in Non-dialysis-dependent Chronic Kidney Disease: an endorsement with some caveats for real-life application, *Nephrology Dialysis Transplantation*, Volume 29, Issue 3, March 2014, Pages 490–496.
- 88 Franczyk-Skóra B, Gluba A, Olszewski R, Banach M, Rysz J. Heart function disturbances in chronic kidney disease - echocardiographic indices. *Arch Med Sci*. 2014;10(6):1109-1116.
- 89 Franklin SS, Larson MG, Khan SA, Wong ND, Leip EP, Kannel WB, Levy D. Does the relation of blood pressure to coronary heart disease risk change with aging? The Framingham Heart Study. *Circulation*. 2001 Mar 6;103(9):1245-9.
- 90 Furumoto T, Fujii S, Mikami T, et al. Increased plasma concentrations of N-terminal pro-brain natriuretic peptide reflect the presence of mildly reduced left ventricular diastolic function in hypertension. *Coron Artery Dis*. 2006;17(1):45-50.
- 91 Gaasch WH, Zile MR. Left ventricular structural remodeling in health and disease: with special emphasis on volume, mass, and geometry. *J Am Coll Cardiol*. 2011;58(17):1733-1740.
- 92 Ganau A, Devereux RB, Roman MJ, et al. Patterns of left ventricular hypertrophy and geometric remodeling in essential hypertension. *J Am Coll Cardiol*. 1992;19(7):1550-1558.
- 93 Gerstein HC, Mann JF, Yi Q, Zinman B, Dinneen SF, Hoogwerf B, Hallé JP, Young J, Rashkow A, Joyce C, Nawaz S, Yusuf S. Albuminuria and risk of cardiovascular events, death, and heart failure in diabetic and nondiabetic individuals. *JAMA*. 2001 Jul 25;286(4):421-6.
- 94 Ghali JK, Liao Y, Simmons B, Castaner A, Cao G, Cooper RS. The prognostic role of left ventricular hypertrophy in patients with or without coronary artery disease. *Ann Intern Med*. 1992;117(10):831-836.
- 95 Giam B, Kaye DM, Rajapakse NW. Role of Renal Oxidative Stress in the Pathogenesis of the Cardiorenal Syndrome. *Heart Lung Circ*. 2016 Aug;25(8):874-80.
- 96 Giannattasio C, Achilli F, Failla M, Capra A, Vincenzi A, Valagussa F, Mancina G. Radial, carotid and aortic distensibility in congestive heart failure: effects of high-dose angiotensin-converting enzyme inhibitor or low-dose association with angiotensin type 1 receptor blockade. *J Am Coll Cardiol*. 2002 Apr 17;39(8):1275-82.
- 97 Giorda CB, Cioffi G, de Simone G, Di Lenarda A, Faggiano P, Latini R, Lucci D, Maggioni AP, Tarantini L, Velussi M, Verdecchia P, Comaschi M; DYDA Investigators. Predictors of early-stage left ventricular dysfunction in type 2 diabetes: results of DYDA study. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil*. 2011 Jun;18(3):415-23.
- 98 Glasscock RJ, Pecoits-Filho R, Barberato SH. Left ventricular mass in chronic kidney disease and ESRD. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2009;4 Suppl 1:S79-S91.
- 99 Goldfarb DA, Diz DI, Tubbs RR, Ferrario CM, Novick AC. Angiotensin II receptor subtypes in the human renal cortex and renal cell carcinoma. *J Urol*. 1994;151(1):208-213.
- 100 Gottesman RF, Albert MS, Alonso A, Coker LH, Coresh J, Davis SM, Deal JA, McKhann GM, Mosley TH, Sharrett AR, Schneider ALC, Windham BG, Wruck LM, Knopman DS.

- Associations Between Midlife Vascular Risk Factors and 25-Year Incident Dementia in the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Cohort. *JAMA Neurol.* 2017 Oct 1;74(10):1246-1254.
- 101 Granata A, Fiorini F, Andrulli S, et al. Doppler ultrasound and renal artery stenosis: An overview. *J Ultrasound.* 2009;12(4):133-143.
- 102 Griffin KA, Bidani AK. Calcium-channel blockers and the progression of renal disease. *Curr Hypertens Rep.* 1999;1(5):436-445.
- 103 Grubb A, Nyman U, Bjork J. Improved estimation of glomerular filtration rate (GFR) by comparison of eGFRcystatin and eGFRcreatinine. *Scand J Clin Lab Invest* 2012; 72:73-77.
- 104 Guessous I, Bochud M, Theler JM, Gaspoz JM, Pechère-Bertschi A. 1999-2009 Trends in prevalence, unawareness, treatment and control of hypertension in Geneva, Switzerland. *PLoS One.* 2012;7(6):e39877.
- 105 Guo CY, Shen LH, Li HW, Teng YX, Zhao SM. Relation of Hemoglobin A1c to myocardial acoustic densitometry and left ventricular diastolic function in patients with Type 2 diabetes mellitus and without evident heart disease. *Diabetes Res Clin Pract.* 2009 Mar;83(3):365-70.
- 106 Hanamura K, Tojo A, Kinugasa S, Asaba K, Fujita T. The resistive index is a marker of renal function, pathology, prognosis, and responsiveness to steroid therapy in chronic kidney disease patients. *Int J Nephrol.* 2012;2012:139565.
- 107 Hansen HP, Rossing P, Tarnow L, Nielsen FS, Jensen BR, Parving HH. Increased glomerular filtration rate after withdrawal of long-term antihypertensive treatment in diabetic nephropathy. *Kidney Int.* 1995;47(6):1726-1731.
- 108 Hashimoto J, Ito S. Central pulse pressure and aortic stiffness determine renal hemodynamics: pathophysiological implication for microalbuminuria in hypertension. *Hypertension.* 2011;58(5):839-846.
- 109 Hayashi K, Epstein M, Saruta T. Altered myogenic responsiveness of the renal microvasculature in experimental hypertension. *J Hypertens.* 1996;14(12):1387-1401.
- 110 Hazzan AD, Halinski C, Agoritsas S, Fishbane S, DeVita MV. Epidemiology and Challenges to the Management of Advanced CKD. *Adv Chronic Kidney Dis.* 2016 Jul;23(4):217-21.
- 111 Hebert K, Dias A, Delgado MC, Franco E, Tamariz L, Steen D, Trahan P, Major B, Arcement LM. Epidemiology and survival of the five stages of chronic kidney disease in a systolic heart failure population. *Eur J Heart Fail.* 2010 Aug;12(8):861-5.
- 112 Herzog CA. Dismal long-term survival of dialysis patients after acute myocardial infarction: can we alter the outcome?. *Nephrol Dial Transplant.* 2002 Jan;17(1):7-10.
- 113 Heywood JT, Fonarow GC, Costanzo MR, et al. High prevalence of renal dysfunction and its impact on outcome in 118,465 patients hospitalized with acute decompensated heart failure: a report from the ADHERE database. *J Card Fail.* 2007;13(6):422-430.
- 114 Hillege HL, Girbes AR, de Kam PJ, et al. Renal function, neurohormonal activation, and survival in patients with chronic heart failure. *Circulation.* 2000;102(2):203-210.
- 115 Hisada T, Ayaori M, Ohru N, Nakashima H, Nakaya K, UtoKondo H, Yakushiji E, Takiguchi S, Terao Y, Miyamoto Y, Adachi T. Statin inhibits hypoxia-induced endothelin-1 via accelerated degradation of HIF-1 α in vascular smooth muscle cells. *Cardiovasc Res.* 2012;95:251-59.
- 116 Horowitz B, Miskulin D, Zager P. Epidemiology of hypertension in CKD. *Adv Chronic Kidney Dis.* 2015 Mar;22(2):88-95.
- 117 House AA, Haapio M, Lassus J, Bellomo R, Ronco C. Therapeutic strategies for heart failure in cardiorenal syndromes. *Am J Kidney Dis.* 2010;56(4):759-773.
- 118 Chaumont M, Pourcelet A, van Nuffelen M, Racapé J, Leeman M, Hougardy JM. Acute Kidney Injury in Elderly Patients With Chronic Kidney Disease: Do Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitors Carry a Risk?. *J Clin Hypertens (Greenwich).* 2016 Jun;18(6):514-21.
- 119 Chen X, Lin JX. [Impact of obesity and hypertension on left atrium size]. *Zhonghua Xin Xue*

- Guan Bing Za Zhi. 2011 Nov;39(11):1024-8.
- 120 Chirinos JA, Townsend RR. Systemic arterial hemodynamics and the "renal resistive index": what is in a name?. *J Clin Hypertens (Greenwich)*. 2014;16(3):170-171.
- 121 Choi JS, Baek SH, Chin HJ, et al. Systolic and diastolic dysfunction affects kidney outcomes in hospitalized patients. *BMC Nephrol*. 2018;19(1):292.
- 122 Chow CK, Teo KK, Rangarajan S, Islam S, Gupta R, Avezum A, Bahonar A, Chifamba J, Dagenais G, Diaz R, Kazmi K, Lanas F, Wei L, Lopez-Jaramillo P, Fanghong L, Ismail NH, Puoane T, Rosengren A, Szuba A, Temizhan A, Wielgosz A, Yusuf R, Yusufali A, McKee M, Liu L, Mony P, Yusuf S. Prevalence, awareness, treatment, and control of hypertension in rural and urban communities in high-, middle-, and low-income countries. *JAMA*. 2013 Sep 4;310(9):959-68.
- 123 Christensen PK, Hansen HP, Parving HH. Impaired autoregulation of GFR in hypertensive non-insulin dependent diabetic patients. *Kidney Int*. 1997;52(5):1369-1374.
- 124 Christensen PK, Hommel EE, Clausen P, Feldt-Rasmussen B, Parving HH. Impaired autoregulation of the glomerular filtration rate in patients with nondiabetic nephropathies. *Kidney Int*. 1999;56(4):1517-1523.
- 125 Chuasuwan A, Kellum JA. Cardio-renal syndrome type 3: epidemiology, pathophysiology, and treatment. *Semin Nephrol*. 2012 Jan;32(1):31-9.
- 126 IAC standards and guidelines for adult echocardiography accreditation. Ellicott City, MD: University Boulevard, April 27, 2018.
http://www.intersocietal.org/echo/seeking/echo_standards.htm
- 127 Iglesias P, Diez JJ. New drugs for the treatment of hypercholesterolaemia. *Expert Opin Investig Drugs*. 2003; 12: 1777–89.
- 128 Ichiki T, Takeda K, Tokunou T, Iino N, Egashira K, Shimokawa H, Hirano K, Kanaide H, Takeshita A. Down-regulation of angiotensin II type 1 receptor by hydrophobic 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A reductase inhibitors in vascular smooth muscle cells. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2001;21:1896–901.
- 129 Ikee R, Kobayashi S, Hemmi N, et al. Correlation between the resistive index by Doppler ultrasound and kidney function and histology. *Am J Kidney Dis*. 2005;46(4):603-609.
- 130 Ikee R, Kobayashi S, Hemmi N, Imakiire T, Kikuchi Y, Moriya H, Suzuki S, Miura S. Correlation between the resistive index by Doppler ultrasound and kidney function and histology. *Am J Kidney Dis*. 2005 Oct;46(4):603-9.
- 131 Iwata K, Matsuno K, Murata A, Zhu K, Fukui H, Ikuta K, Katsuyama M, Ibi M, Matsumoto M, Ohigashi M, Wen X, Zhang J, Cui W, Yabe-Nishimura C. Up-regulation of NOX1/NADPH oxidase following drug-induced myocardial injury promotes cardiac dysfunction and fibrosis. *Free Radic Biol Med*. 2018 May 20;120:277-288.
- 132 Jha V, Garcia-Garcia G, Iseki K, Li Z, Naicker S, Plattner B, Saran R, Wang AY, Yang CW. Chronic kidney disease: global dimension and perspectives. *Lancet*. 2013 Jul 20;382(9888):260-72.
- 133 Johnson CP, Baugh R, Wilson CA, Burns J. Age related changes in the tunica media of the vertebral artery: implications for the assessment of vessels injured by trauma. *J Clin Pathol*. 2001 Feb;54(2):139-45.
- 134 Johnson RJ, Herrera-Acosta J, Schreiner GF, Rodriguez-Iturbe B. Subtle acquired renal injury as a mechanism of salt-sensitive hypertension. *N Engl J Med*. 2002;346(12):913-923.
- 135 Judd E, Calhoun DA. Management of hypertension in CKD: beyond the guidelines. *Adv Chronic Kidney Dis*. 2015;22(2):116-122.
- 136 Judson GL, Rubinski AD, Shlipak MG, et al. Longitudinal blood pressure changes and kidney function decline in persons without chronic kidney disease: findings from the MESA study. *Am J Hypertens* 2018; 31: 600–608.
- 137 Judson GL, Rubinsky AD, Shlipak MG, Katz R, Kramer H, Jacobs DR Jr et al. Longitudinal

- blood pressure changes and kidney function decline in persons without chronic kidney disease: Findings from MESA study. *Am J Hypertens* 2017; 31(5): 600-8.
- 138 Juraschek SP, Appel LJ. Chronic kidney disease: Intensive blood pressure reduction lowers mortality in CKD. *Nat Rev Nephrol.* 2018;14(1):5-6.
- 139 Jürgensen JS, Grimm R, Benz K, Philipp S, Eckardt KU, Amann K. Effects of anemia and uremia and a combination of both on cardiovascular structures. *Kidney Blood Press Res.* 2010;33(4):274-281.
- 140 Kaiafa G, Kanellos I, Savopoulos C, Kakaletsis N, Giannakoulas G, Hatzitolios AI. Is anemia a new cardiovascular risk factor?. *Int J Cardiol.* 2015;186:117-124.
- 141 Kang DH, Kanellis J, Hugo C, et al. Role of the microvascular endothelium in progressive renal disease. *J Am Soc Nephrol.* 2002;13(3):806-816.
- 142 Kasner M, Westermann D, Steendijk P, et al. Utility of Doppler echocardiography and tissue Doppler imaging in the estimation of diastolic function in heart failure with normal ejection fraction: a comparative Doppler-conductance catheterization study. *Circulation.* 2007;116(6):637-647.
- 143 Kass DA, Shapiro EP, Kawaguchi M, Capriotti AR, Scuteri A, deGroof RC, Lakatta EG. Improved arterial compliance by a novel advanced glycation end-product crosslink breaker. *Circulation.* 2001 Sep 25;104(13):1464-70.
- 144 Kato A. Increased hepcidin-25 and erythropoietin responsiveness in patients with cardio-renal anemia syndrome. *Future Cardiol.* 2010;6(6):769-771.
- 145 Kawai T, Kamide K, Onishi M, Yamamoto-Hanasaki H, Baba Y, Hongyo K et al. Usefulness of the resistive index in renal Doppler ultrasonography as an indicator of vascular damage in patients with risk of atherosclerosis. *Nephrol Dial Transplant* 2011; 26(10): 3256-62.
- 146 Kearney PM, Whelton M, Reynolds K, Muntner P, Whelton PK, He J. Global burden of hypertension: analysis of worldwide data. *Lancet.* 2005 Jan 15-21;365(9455):217-23.
- 147 Kelly KJ. Acute renal failure: much more than a kidney disease. *Semin Nephrol.* 2006 Mar;26(2):105-13.
- 148 Kelly RP, Tunin R, Kass DA. Effect of reduced aortic compliance on cardiac efficiency and contractile function of in situ canine left ventricle. *Circ Res.* 1992 Sep;71(3):490-502.
- 149 Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD Work Group. KDIGO 2012 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease. *Kidney inter. Suppl.* 2013 (3), p. 1–150.
- 150 Kim ES, Kim HJ, Kim YJ, Lee SM, Lee HJ, Cho DS et al. Resistive index as a predictor of acute kidney injury caused by an angiotensin converting enzyme inhibitor or angiotensin II receptor blocker in chronic kidney disease patients. *Kidney Res Clin Pract* 2013; 32(4): 158-63.
- 151 Kithas PA, Supiano MA. Hypertension and chronic kidney disease in the elderly. *Adv Chronic Kidney Dis.* 2010;17(4):341-347.
- 152 Kitiyakara C, Guzman NJ. Malignant hypertension and hypertensive emergencies. *J Am Soc Nephrol.* 1998;9(1):133-142.
- 153 Kittnar, O. et al. *Lékařská fyziologie.* 2011. Praha: Grada, 2011. ISBN 978-80-247-9528-7.
- 154 Koren MJ, Devereux RB, Casale PN, Savage DD, Laragh JH. Relation of left ventricular mass and geometry to morbidity and mortality in uncomplicated essential hypertension. *Ann Intern Med.* 1991;114(5):345-352.
- 155 Kosmala W, Marwick TH. Asymptomatic Left Ventricular Diastolic Dysfunction: Predicting Progression to Symptomatic Heart Failure. *JACC Cardiovasc Imaging.* 2020;13(1 Pt 2):215-227.
- 156 Kostis JB, Lawrence-Nelson J, Ranjan R, Wilson AC, Kostis WJ, Lacy CR. Association of increased pulse pressure with the development of heart failure in SHEP. Systolic Hypertension in the Elderly (SHEP) Cooperative Research Group. *Am J Hypertens.* 2001

- Aug;14(8 Pt 1):798-803.
- 157 Kotruchin P, Hoshide S, Ueno H, Komori T, Kario K. Lower Systolic Blood Pressure and Cardiovascular Event Stratified by Renal Resistive Index in Hospitalized Cardiovascular Patients: J-VAS Study. *Am J Hypertens* 2019; 32(4): 365-74.
- 158 Kovesdy CP, Bleyer AJ, Molnar MZ, et al. Blood pressure and mortality in U.S. veterans with chronic kidney disease: a cohort study. *Ann Intern Med.* 2013;159(4):233-242.
- 159 Kuznetsova T, Cauwenberghs N, Knez J, et al. Doppler indexes of left ventricular systolic and diastolic flow and central pulse pressure in relation to renal resistive index. *Am J Hypertens.* 2015;28(4):535-545.
- 160 Kvam FI, Ofstad J, Iversen BM. Effects of antihypertensive drugs on autoregulation of RBF and glomerular capillary pressure in SHR. *Am J Physiol.* 1998;275(4):F576-F584.
- 161 Kwon LH, Wats K, Rosendorff C. The effect of vasodilator β -blockers on renal function in hypertensive patients. *J Hypertens.* 2017;35(9):1768-1777.
- 162 Lakatta EG. Arterial and cardiac aging: major shareholders in cardiovascular disease enterprises: Part III: cellular and molecular clues to heart and arterial aging. *Circulation.* 2003 Jan 28;107(3):490-7.
- 163 Lamia B, Chemla D, Richard C, Teboul JL. Clinical review: interpretation of arterial pressure wave in shock states. *Crit Care.* 2005;9(6):601-606.
- 164 Laufs U, La Fata V, Plutzky J, Liao JK. Up-regulation of endothelial nitric oxide synthase by HMG CoA reductase inhibitors. *Circulation.* 1998;97:1129-35.
- 165 Laurent S, Cockcroft J, Van Bortel L, Boutouyrie P, Giannattasio C, Hayoz D, Pannier B, Vlachopoulos C, Wilkinson I, Struijker-Boudier H; European Network for Non-invasive Investigation of Large Arteries. Expert consensus document on arterial stiffness: methodological issues and clinical applications. *Eur Heart J.* 2006 Nov;27(21):2588-605.
- 166 Laurent, S. & Cockroft, J. (2008). Central aortic blood pressure, Elsevier, 978-2-84299-943-8.
- 167 Le Dorze M, Bouglé A, Derudder S, Duranteau J. Renal Doppler ultrasound: a new tool to assess renal perfusion in critical illness. *Shock.* 2012;37(4):360-365.
- 168 Leoncini G, Martinoli C, Viazzi F, et al. Changes in renal resistive index and urinary albumin excretion in hypertensive patients under long-term treatment with lisinopril or nifedipine GITS. *Nephron.* 2002;90(2):169-173.
- 169 Levey AS, de Jong PE, Coresh J, et al. The definition, classification, and prognosis of chronic kidney disease: a KDIGO Controversies Conference report. *Kidney Int.* 2011; 80:17-28.
- 170 Levey AS, Stevens LA, Schmid CH, et al. A new equation to estimate glomerular filtration rate [published correction appears in *Ann Intern Med.* 2011 Sep 20;155(6):408]. *Ann Intern Med.* 2009;150(9):604-612.
- 171 Levinger I, Goodman C, Hare DL, Jerums G, Selig S. The effect of resistance training on functional capacity and quality of life in individuals with high and low numbers of metabolic risk factors. *Diabetes Care.* 2007;30(9):2205-2210.
- 172 Levy D, Garrison RJ, Savage DD, Kannel WB, Castelli WP. Prognostic implications of echocardiographically determined left ventricular mass in the Framingham Heart Study. *N Engl J Med.* 1990;322(22):1561-1566.
- 173 Lewington S, Clarke R, Qizilbash N, Peto R, Collins R. Age-specific relevance of usual blood pressure to vascular mortality: a meta-analysis of individual data for one million adults in 61 prospective studies. *Lancet.* 2002 Dec 14;360(9349):1903-13.
- 174 Li SG, Randall DC, Brown DR. Roles of cardiac output and peripheral resistance in mediating blood pressure response to stress in rats. *Am J Physiol.* 1998;274(4):R1065-R1069.
- 175 Li X, Hassoun HT, Santora R, Rabb H. Organ crosstalk: the role of the kidney. *Curr Opin Crit Care.* 2009 Dec;15(6):481-7.
- 176 Linhart A, Ceral J, Filipovský J. Praktický postup České společnosti pro hypertenzi: Měření

- krevního tlaku 1. část: Obecné principy. *Hypertenze a kardiovaskulární prevence* 2016;5:24–7.
- 177 Linhart A. Echokardiografické hodnocení strukturálních změn levé komory u hypertenze. *Hypertenze a kardiovaskulární prevence* 2015;4:39-43. – tisk 39 – 43.
- 178 London GM, Pannier B, Guerin AP, et al. Alterations of left ventricular hypertrophy in and survival of patients receiving hemodialysis: follow-up of an interventional study. *J Am Soc Nephrol.* 2001;12(12):2759-2767.
- 179 London GM, Pannier B, Safar ME. Arterial Stiffness Gradient, Systemic Reflection Coefficient, and Pulsatile Pressure Wave Transmission in Essential Hypertension. *Hypertension.* 2019 Dec;74(6):1366-1372.
- 180 London GM. Left ventricular alterations and end-stage renal disease. *Nephrol Dial Transplant.* 2002;17 Suppl 1:29-36. doi:10.1093/ndt/17.suppl_1.29.
- 181 Lonn EM, Bosch J, López-Jaramillo P, et al. Blood-Pressure Lowering in Intermediate-Risk Persons without Cardiovascular Disease. *N Engl J Med.* 2016;374(21):2009-2020.
- 182 Lorenz MW, Polak JF, Kavousi M, et al. Carotid intima-media thickness progression to predict cardiovascular events in the general population (the PROG-IMT collaborative project): a meta-analysis of individual participant data. *Lancet* 2012; 379:2053.
- 183 Lubas A, Kade G, Niemczyk S. Renal resistive index as a marker of vascular damage in cardiovascular diseases. *Int Urol Nephrol.* 2014;46(2):395-402.
- 184 Lubas A, Zelichowski G, Próchnicka A, Wiśniewska M, Saracyn M, Wańkowicz Z. Renal vascular response to angiotensin II inhibition in intensive antihypertensive treatment of essential hypertension. *Arch Med Sci.* 2010 Aug 30;6(4):533-8.
- 185 M. Želízko, et al., Summary of the 2013 ESC guidelines on the management of stable coronary artery disease. Prepared by the Czech Society of Cardiology, *Cor et Vasa* 56 (2014) e259–e273.
- 186 Mak GS, DeMaria A, Clopton P, Maisel AS. Utility of B-natriuretic peptide in the evaluation of left ventricular diastolic function: comparison with tissue Doppler imaging recordings. *Am Heart J.* 2004;148(5):895-902.
- 187 Martinez BK, White CM. The Emerging Role of Inflammation in Cardiovascular Disease. *Ann Pharmacother.* 2018 Aug;52(8):801-809.
- 188 Masugata H, Senda S, Goda F, et al. Echocardiographic assessment of the cardio-renal connection: is left ventricular hypertrophy or diastolic function more closely correlated with estimated glomerular filtration rate in patients with cardiovascular risk factors?. *Clin Exp Hypertens.* 2010;32(2):113-120.
- 189 Mayet J, Hughes A. Cardiac and vascular pathophysiology in hypertension. *Heart.* 2003;89(9):1104-1109.
- 190 McAlister FA, Ezekowitz J, Tonelli M, Armstrong PW. Renal insufficiency and heart failure: prognostic and therapeutic implications from a prospective cohort study. *Circulation.* 2004 Mar 2;109(8):1004-9.
- 191 McCullough PA, Barnard D, Clare R, et al. Anemia and associated clinical outcomes in patients with heart failure due to reduced left ventricular systolic function. *Clin Cardiol.* 2013;36(10):611-620.
- 192 McEniery CM, Yasmin, Hall IR, Qasem A, Wilkinson IB, Cockcroft JR, Acct Investigators. Normal vascular aging: differential effects on wave reflection and aortic pulse wave velocity: the Anglo-Cardiff Collaborative Trial (ACCT). *J Am Coll Cardiol.* 2005;46:1753–60.
- 193 McEniery CM, Yasmin, Wallace S, et al. Increased stroke volume and aortic stiffness contribute to isolated systolic hypertension in young adults. *Hypertension.* 2005;46(1):221-226.
- 194 Meaume S, Benetos A, Henry OF, Rudnichi A, Safar ME. Aortic pulse wave velocity predicts cardiovascular mortality in subjects >70 years of age. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2001

- Dec;21(12):2046-50.
- 195 Millar-Craig MW, Bishop CN, Raftery EB. Circadian variation of blood-pressure. *Lancet*. 1978;1(8068):795-797.
- 196 Miyoshi K, Okura T, Tanino A, Kukida M, Nagao T, Higaki J. Usefulness of the renal resistive index to predict an increase in urinary albumin excretion in patients with essential hypertension. *J Hum Hypertens*. 2017 Jan;31(1):66-69.
- 197 Mottram PM, Haluska BA, Leano R, Carlier S, Case C, Marwick TH. Relation of arterial stiffness to diastolic dysfunction in hypertensive heart disease. *Heart*. 2005 Dec;91(12):1551-6.
- 198 Mullens W, Abrahams Z, Francis GS, Sokos G, Taylor DO, Starling RC, Young JB, Tang WHW. Importance of venous congestion for worsening of renal function in advanced decompensated heart failure. *J Am Coll Cardiol*. 2009 Feb 17;53(7):589-596.
- 199 Muntner P, Anderson A, Charleston J, Chen Z, Ford V, Makos G, O'Connor A, Perumal K, Rahman M, Steigerwalt S, Teal V, Townsend R, Weir M, Wright JT Jr. Hypertension awareness, treatment, and control in adults with CKD: results from the Chronic Renal Insufficiency Cohort (CRIC) Study. *Am J Kidney Dis*. 2010 Mar;55(3):441-51.
- 200 Murakami Y, Shimada T, Inoue S, et al. New insights into the mechanism of the elevation of plasma brain natriuretic polypeptide levels in patients with left ventricular hypertrophy. *Can J Cardiol*. 2002;18(12):1294-1300.
- 201 Musini VM, Rezapour P, Wright JM, Bassett K, Jauca CD. Blood pressure-lowering efficacy of loop diuretics for primary hypertension. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015;2015(5):CD003825.
- 202 Nadruz W, Shah AM, Solomon SD. Diastolic Dysfunction and Hypertension. *Med Clin North Am*. 2017;101(1):7-17.
- 203 Nagueh SF, Middleton KJ, Kopelen HA, Zoghbi WA, Quiñones MA. Doppler tissue imaging: a noninvasive technique for evaluation of left ventricular relaxation and estimation of filling pressures. *J Am Coll Cardiol*. 1997;30(6):1527-1533.
- 204 Nagueh SF, Smiseth OA, Appleton CP, et al. Recommendations for the Evaluation of Left Ventricular Diastolic Function by Echocardiography: An Update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *J Am Soc Echocardiogr*. 2016;29(4):277-314.
- 205 Nakagawa Y, Nishikimi T, Kuwahara K. Atrial and brain natriuretic peptides: Hormones secreted from the heart. *Peptides*. 2019;111:18-25.
- 206 Nambi V, Chambless L, Folsom AR, et al. Carotid intima-media thickness and presence or absence of plaque improves prediction of coronary heart disease risk: the ARIC (Atherosclerosis Risk In Communities) study. *J Am Coll Cardiol* 2010; 55:1600.
- 207 Naqvi TZ, Lee MS. Carotid intima-media thickness and plaque in cardiovascular risk assessment. *JACC Cardiovasc Imaging* 2014; 7:1025.
- 208 NCD Risk Factor Collaboration (NCD-RisC). Worldwide trends in blood pressure from 1975 to 2015: a pooled analysis of 1479 population-based measurement studies with 19.1 million participants. *Lancet*. 2017 Jan 7;389(10064):37-55.
- 209 Neter J, Wasserman W, Kutner MH. *Applied Linear Statistical Models*, New York: Irwin, 1990; pp.453 – 458.
- 210 Nikitin NP, Witte KK. Application of tissue Doppler imaging in cardiology. *Cardiology*. 2004;101(4):170-184.
- 211 Nohria A, Hasselblad V, Stebbins A, Pauly DF, Fonarow GC, Shah M, Yancy CW, Califf RM, Stevenson LW, Hill JA. Cardiorenal interactions: insights from the ESCAPE trial. *J Am Coll Cardiol*. 2008 Apr 1;51(13):1268-74.
- 212 Nyengaard JR, Bendtsen TF. Glomerular number and size in relation to age, kidney weight, and body surface in normal man. *Anat Rec*. 1992;232(2):194-201.

- 213 O'Brien E, Sheridan J, O'Malley K. Dippers and non-dippers. *Lancet* 1988; 13; 2 (8607) 397
- 214 O'Donnell CJ, Ridker PM, Glynn RJ, Berger K, Ajani U, Manson JE, Hennekens CH. Hypertension and borderline isolated systolic hypertension increase risks of cardiovascular disease and mortality in male physicians. *Circulation*. 1997 Mar 4;95(5):1132-7.
- 215 Oelze M, Kröller-Schön S, Welschof P, Jansen T, Hausding M, Mikhed Y, Stamm P, Mader M, Zinßius E, Agdauletova S, Gottschlich A, Steven S, Schulz E, Bottari SP, Mayoux E, Münzel T, Daiber A. The sodium-glucose co-transporter 2 inhibitor empagliflozin improves diabetes-induced vascular dysfunction in the streptozotocin diabetes rat model by interfering with oxidative stress and glucotoxicity. *PLoS One*. 2014 Nov 17;9(11):e112394.
- 216 Ogawa-Akiyama A, Sugiyama H, Kitagawa M, Tanaka K, Onishi A, Yamanari T, Morinaga H, Uchida HA, Nakamura K, Ito H, Wada J. Serum cystatin C is an independent biomarker associated with the renal resistive index in patients with chronic kidney disease. *PLoS One*. 2018;13(3):e0193695.
- 217 Ojima A, Matsui T, Nishino Y, Nakamura N, Yamagishi S. Empagliflozin, an Inhibitor of Sodium-Glucose Cotransporter 2 Exerts Anti-Inflammatory and Antifibrotic Effects on Experimental Diabetic Nephropathy Partly by Suppressing AGEs-Receptor Axis. *Horm Metab Res*. 2015 Aug;47(9):686-92.
- 218 Oliveira RAG, Mendes PV, Park M, Taniguchi LU. Factors associated with renal Doppler resistive index in critically ill patients: a prospective cohort study. *Ann Intensive Care*. 2019;9(1):23.
- 219 Ommen SR, Nishimura RA, Appleton CP, et al. Clinical utility of Doppler echocardiography and tissue Doppler imaging in the estimation of left ventricular filling pressures: A comparative simultaneous Doppler-catheterization study. *Circulation*. 2000;102(15):1788-1794.
- 220 O'Neill WC. Renal resistive index: a case of mistaken identity [published correction appears in *Hypertension*. 2015 Aug;66(2):e9]. *Hypertension*. 2014;64(5):915-917.
- 221 Onuigbo MA. Can ACE inhibitors and angiotensin receptor blockers be detrimental in CKD patients?. *Nephron Clin Pract*. 2011;118(4):c407-19.
- 222 Opie LH, Commerford PJ, Gersh BJ, Pfeffer MA. Controversies in ventricular remodelling. *Lancet*. 2006;367(9507):356-367.
- 223 O'Rourke MF, Hashimoto J. Mechanical factors in arterial aging: a clinical perspective. *J Am Coll Cardiol*. 2007;50(1):1-13.
- 224 O'Rourke MF, Safar ME. Relationship between aortic stiffening and microvascular disease in brain and kidney: cause and logic of therapy. *Hypertension*. 2005 Jul;46(1):200-4.
- 225 Otto CM. *Textbook of clinical echocardiography*. 6th ed Amsterdam: Elsevier, 2018.
- 226 Paglialunga S, Offman E, Ichhpurani N, et al. Update and trends on pharmacokinetic studies in patients with impaired renal function: practical insight into application of the FDA and EMA guidelines. *Expert Rev Clin Pharmacol* 2017; 10: 273–283.
- 227 Palazzuoli A, Antonelli G, Nuti R. Anemia in Cardio-Renal Syndrome: clinical impact and pathophysiologic mechanisms. *Heart Fail Rev*. 2011;16(6):603-607.
- 228 Palazzuoli A, Silverberg DS, Iovine F, Calabrò A, Campagna MS, Gallotta M, Nuti R. Effects of beta-erythropoietin treatment on left ventricular remodeling, systolic function, and B-type natriuretic peptide levels in patients with the cardiorenal anemia syndrome. *Am Heart J*. 2007 Oct;154(4):645.e9-15.
- 229 Palmer BF. Impaired renal autoregulation: implications for the genesis of hypertension and hypertension-induced renal injury. *Am J Med Sci*. 2001;321(6):388-400.
- 230 Palmer BF. Renal dysfunction complicating the treatment of hypertension. *N Engl J Med*. 2002;347(16):1256-1261.
- 231 Pannier BM, Avolio AP, Hoeks A, Mancia G, Takazawa K. Methods and devices for measuring arterial compliance in humans. *Am J Hypertens*. 2002 Aug;15(8):743-53.

- 232 Panza JA, Epstein SE, Quyyumi AA. Circadian variation in vascular tone and its relation to alpha-sympathetic vasoconstrictor activity. *N Engl J Med*. 1991;325(14):986-990.
- 233 Parolini C, Noce A, Staffolani E, Giarrizzo GF, Costanzi S, Splendiani G. Renal resistive index and long-term outcome in chronic nephropathies. *Radiology*. 2009 Sep;252(3):888-96.
- 234 Patil VC, Patil HV, Shah KB, Vasani JD, Shetty P. Diastolic dysfunction in asymptomatic type 2 diabetes mellitus with normal systolic function. *J Cardiovasc Dis Res*. 2011 Oct;2(4):213-22.
- 235 Paulus WJ, Tschöpe C, Sanderson JE, et al. How to diagnose diastolic heart failure: a consensus statement on the diagnosis of heart failure with normal left ventricular ejection fraction by the Heart Failure and Echocardiography Associations of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J*. 2007;28(20):2539-2550.
- 236 Pelayo JC, Westcott JY. Impaired autoregulation of glomerular capillary hydrostatic pressure in the rat remnant nephron. *J Clin Invest*. 1991;88(1):101-105.
- 237 Peralta CA, McClure LA, Scherzer R, Odden MC, White CL, Shlipak M, Benavente O, Pergola P. Effect of Intensive Versus Usual Blood Pressure Control on Kidney Function Among Individuals With Prior Lacunar Stroke: A Post Hoc Analysis of the Secondary Prevention of Small Subcortical Strokes (SPS3) Randomized Trial. *Circulation*. 2016 Feb 9;133(6):584-91.
- 238 Perkovic V, Rodgers A. Redefining Blood-Pressure Targets – SPRINT starts the Marathon. *N Engl J Med* 2015; 373: 2175–2178.
- 239 Peterson GE, de Backer T, Contreras G, et al. Relationship of left ventricular hypertrophy and diastolic function with cardiovascular and renal outcomes in African Americans with hypertensive chronic kidney disease. *Hypertension*. 2013;62(3):518-525.
- 240 Peto R, Lopez AD, Boreham J et al. Mortality from smoking in developed countries 1950–2020 (update September 2015). Oxford University Press: Oxford. Dostupné z WWW: <<http://www.ctsu.ox.ac.uk/~tobacco/>>.
- 241 Polak JF, Pencina MJ, Pencina KM, et al. Carotid-wall intima-media thickness and cardiovascular events. *N Engl J Med* 2011; 365:213.
- 242 Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, Bueno H, Cleland JG, Coats AJ, Falk V, González-Juanatey JR, Harjola VP, Jankowska EA, Jessup M, Linde C, Nihoyannopoulos P, Parissis JT, Pieske B, Riley JP, Rosano GM, Ruilope LM, Ruschitzka F, Rutten FH, van der Meer P; Authors/Task Force Members; Document Reviewers. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC). Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur J Heart Fail*. 2016 Aug;18(8):891-975.
- 243 Pontremoli R, Viazzi F, Martinoli C, et al. Increased renal resistive index in patients with essential hypertension: a marker of target organ damage. *Nephrol Dial Transplant*. 1999;14(2):360-365.
- 244 Pozniak MA, Kelcz F, Stratta RJ, Oberley TD. Extraneous factors affecting resistive index. *Invest Radiol*. 1988;23(12):899-904.
- 245 Prats M, Font R, Bardají A, Gutierrez C, Lalana M, Vilanova A, Martinez-Vea A. Cystatin C and cardiac hypertrophy in primary hypertension. *Blood Press*. 2010 Feb;19(1):20-5.
- 246 Prevention of stroke by antihypertensive drug treatment in older persons with isolated systolic hypertension. Final results of the Systolic Hypertension in the Elderly Program (SHEP). SHEP Cooperative Research Group. *JAMA*. 1991 Jun 26;265(24):3255-64. PMID: 2046107.
- 247 Pucci L, Triscornia S, Lucchesi D, Fotino C, Pellegrini G, Pardini E et al. Cystatin C and estimates of renal function: searching for a better measure of kidney function in diabetic patients. *Clin Chem* 2007; 53:480-488.
- 248 Raff U, Schwarz TK, Schmidt BM, Schneider MP, Schmieder RE. Renal resistive index--a

- valid tool to assess renal endothelial function in humans?. *Nephrol Dial Transplant*. 2010;25(6):1869-1874.
- 249 Rangaswami J, Mathew RO. Pathophysiological Mechanisms in Cardiorenal Syndrome. *Adv Chronic Kidney Dis*. 2018;25(5):400-407.
- 250 Rao MV, Qiu Y, Wang C, Bakris G. Hypertension and CKD: Kidney Early Evaluation Program (KEEP) and National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES), 1999-2004. *Am J Kidney Dis*. 2008;51(4 Suppl 2):S30-S37..
- 251 Redfield MM, Jacobsen SJ, Burnett JC Jr, Mahoney DW, Bailey KR, Rodeheffer RJ. Burden of systolic and diastolic ventricular dysfunction in the community: appreciating the scope of the heart failure epidemic. *JAMA*. 2003;289(2):194-202.
- 252 Reines HD, Halushka PV, Cook JA, Wise WC, Rambo W. Plasma thromboxane concentrations are raised in patients dying with septic shock. *Lancet*. 1982 Jul 24;2(8291):174-5.
- 253 Reinhart K, Bauer M, Riedemann NC, Hartog CS. New approaches to sepsis: molecular diagnostics and biomarkers. *Clin Microbiol Rev*. 2012 Oct;25(4):609-34.
- 254 Remuzzi G, Bertani T. Pathophysiology of progressive nephropathies. *N Engl J Med*. 1998;339(20):1448-1456.
- 255 Renal Data System. *USRDS 2013 Annual Data Report: Atlas of Chronic Kidney Disease and End-Stage Renal Disease in the United States*. Bethesda, MD: National Institutes of Health, National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases; 2013. <http://www.usrds.org/adr.aspx>
- 256 Ricci Z, Ronco C. Pathogenesis of acute kidney injury during sepsis. *Curr Drug Targets*. 2009 Dec;10(12):1179-83.
- 257 Ridao N, Luño J, García de Vinuesa S, Gómez F, Tejedor A, Valderrábano F. Prevalence of hypertension in renal disease. *Nephrol Dial Transplant*. 2001;16 Suppl 1:70-3.
- 258 Rizos EC, Agouridis AP, Elisaf MS. The effect of statin therapy on arterial stiffness by measuring pulse wave velocity: a systematic review. *Curr Vasc Pharmacol*. 2010;8:638-44.
- 259 Roman MJ, Devereux RB, Kizer JR, Lee ET, Galloway JM, Ali T, Umans JG, Howard BV. Central pressure more strongly relates to vascular disease and outcome than does brachial pressure: the Strong Heart Study. *Hypertension*. 2007 Jul;50(1):197-203.
- 260 Romano SM, Pistolesi M. Assessment of cardiac output from systemic arterial pressure in humans. *Crit Care Med*. 2002;30(8):1834-1841.
- 261 Ronco C, Bellasi A, Di Lullo L. Cardiorenal Syndrome: An Overview. *Adv Chronic Kidney Dis*. 2018 Sep;25(5):382-390.
- 262 Ronco C, Di Lullo L. Cardiorenal syndrome. *Heart Fail Clin*. 2014 Apr;10(2):251-80.
- 263 Ronco C, Haapio M, House AA, Anavekar N, Bellomo R. Cardiorenal syndrome. *J Am Coll Cardiol*. 2008 Nov 4;52(19):1527-39.
- 264 Ronco C, McCullough PA, Anker SD, Anand I, Aspromonte N, Bagshaw SM, Bellomo R, Berl T, Bobek I, Cruz DN, Daliento L, Davenport A, Haapio M, Hillege H, House A, Katz NM, Maisel A, Mankad S, Zanco P, Mebazaa A, Palazzuoli A, Ronco F, Shaw A, Sheinfeld G, Soni S, Vescovo G, Zamperetti N, Ponikowski P. Cardiorenal syndromes: an executive summary from the consensus conference of the Acute Dialysis Quality Initiative (ADQI). *Contrib Nephrol*. 2010;165:54-67.
- 265 Rovio SP, Pahkala K, Nevalainen J, Juonala M, Salo P, Kähönen M, Hutri-Kähönen N, Lehtimäki T, Jokinen E, Laitinen T, Taittonen L, Tossavainen P, Viikari JSA, Rinne JO, Raitakari OT. Cardiovascular Risk Factors From Childhood and Midlife Cognitive Performance: The Young Finns Study. *J Am Coll Cardiol*. 2017 May 9;69(18):2279-2289.
- 266 Rovner A, de las Fuentes L, Waggoner AD, Memon N, Chohan R, Dávila-Román VG. Characterization of left ventricular diastolic function in hypertension by use of Doppler tissue imaging and color M-mode techniques. *J Am Soc Echocardiogr*. 2006;19(7):872-879.

- 267 Rule AD, Amer H, Cornell LD, et al. The association between age and nephrosclerosis on renal biopsy among healthy adults. *Ann Intern Med.* 2010;152(9):561-567.
- 268 Saeki A, Recchia F, Kass DA. systolic flow augmentation in hearts ejecting into a model of stiff aging vasculature. Influence on myocardial perfusion-demand balance. *Circ Res.* 1995 Jan;76(1):132-41.
- 269 Safar ME, Blacher J, Pannier B, Guerin AP, Marchais SJ, Guyonvarc'h PM, London GM. Central pulse pressure and mortality in end-stage renal disease. *Hypertension.* 2002 Mar 1;39(3):735-8.
- 270 Safar ME, Levy BI, Struijker-Boudier H. Current perspectives on arterial stiffness and pulse pressure in hypertension and cardiovascular diseases. *Circulation.* 2003 Jun 10;107(22):2864-9.
- 271 Senni M, D'Elia E, Emdin M, Vergaro G. Biomarkers of Heart Failure with Preserved and Reduced Ejection Fraction. *Handb Exp Pharmacol.* 2017;243:79-108.
- 272 Shantsila A, Shantsila E, Gill PS, Lip GY. Renal dysfunction and diastolic impairment among British ethnic minorities with hypertension: the Ethnic-Echocardiographic Heart of England Screening Study. *J Hum Hypertens.* 2017;31(3):206-211.
- 273 Shi HT, Wang XJ, Li J, et al. Association of Left Ventricular Hypertrophy With a Faster Rate of Renal Function Decline in Elderly Patients With Non-End-Stage Renal Disease. *J Am Heart Assoc.* 2015;4(11):e002213. Published 2015 Nov 9.
- 274 Shimizu Y, Itoh T, Hougaku H, et al. Clinical usefulness of duplex ultrasonography for the assessment of renal arteriosclerosis in essential hypertensive patients. *Hypertens Res.* 2001;24(1):13-17.
- 275 Shorr RI, Somes GW. Can Diastolic Blood Pressure be Excessively Lowered in the Treatment of Isolated Systolic Hypertension? *J Clin Hypertens (Greenwich).* 2000 Mar;2(2):134-137. PMID: 11416637.
- 276 Schäberle W, Leyerer L, Schierling W, Pfister K. Ultrasound diagnostics of renal artery stenosis: Stenosis criteria, CEUS and recurrent in-stent stenosis. *Gefasschirurgie.* 2016;21:4-13.
- 277 Schiffrin EL, Lipman ML, Mann JF. Chronic kidney disease: effects on the cardiovascular system. *Circulation.* 2007 Jul 3;116(1):85-97.
- 278 Schillaci G, Pasqualini L, Verdecchia P, et al. Prognostic significance of left ventricular diastolic dysfunction in essential hypertension. *J Am Coll Cardiol.* 2002;39(12):2005-2011.
- 279 Schmidt M, Mansfield KE, Bhaskaran K, Nitsch D, Sorensen HT, Smeeth L, Tomlinson LA. Serum creatinine elevation after renin-angiotensin system blockade and long term cardiorenal risks: cohort study. *BMJ.* 2017 Mar 9;356:j791.
- 280 Schnermann J. Juxtaglomerular cell complex in the regulation of renal salt excretion. *Am J Physiol.* 1998;274(2):R263-R279. doi:10.1152/ajpregu.1998.274.2.R263.
- 281 Silberberg JS, Barre PE, Prichard SS, Sniderman AD. Impact of left ventricular hypertrophy on survival in end-stage renal disease. *Kidney Int.* 1989;36(2):286-290.
- 282 Somes GW, Pahor M, Shorr RI, Cushman WC, Applegate WB. The role of diastolic blood pressure when treating isolated systolic hypertension. *Arch Intern Med.* 1999 Sep 27;159(17):2004-9.
- 283 SPRINT Research Group, Wright JT, Jr, Williamson JD, et al. A randomized trial of intensive versus standard blood-pressure control. *N Engl J Med* 2015; 373: 2103–2116.
- 284 Staessen JA, Gasowski J, Wang JG, Thijs L, Den Hond E, Boissel JP, Coope J, Ekblom T, Gueyffier F, Liu L, Kerlikowske K, Pocock S, Fagard RH. Risks of untreated and treated isolated systolic hypertension in the elderly: meta-analysis of outcome trials. *Lancet.* 2000 Mar 11;355(9207):865-72.
- 285 Stefan G, Capusa C, Stancu S, et al. Abdominal aortic calcification and renal resistive index in patients with chronic kidney disease: is there a connection?. *J Nephrol.* 2014;27(2):173-

- 179.
- 286 Stel VS, Brück K, Fraser S, Zoccali C, Massy ZA, Jager KJ. International differences in chronic kidney disease prevalence: a key public health and epidemiologic research issue. *Nephrol Dial Transplant*. 2017 Apr 1;32(suppl_2):ii129-ii135.
- 287 Sung KC, Ryu S, Lee JY, et al. Urine Albumin/Creatinine Ratio Below 30 mg/g is a Predictor of Incident Hypertension and Cardiovascular Mortality. *J Am Heart Assoc*. 2016;5(9):e003245.
- 288 Sveceny J, Charvat J, Hrach K, Horackova M, Schück O. Association between 24-hour diastolic blood pressure and renal function in patients receiving treatment for essential hypertension. *J Int Med Res*. 2019 Oct;47(10):4958-4967.
- 289 Swedberg K, Young JB, Anand IS, et al. Treatment of anemia with darbepoetin alfa in systolic heart failure. *N Engl J Med*. 2013;368(13):1210-1219.
- 290 Špinar, J. et al., Summary of the 2016 ESC Guidelines on the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. Prepared by the Czech Society of Cardiology, *Cor et Vasa* 58 (2016) e530–e568, <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0010865016300996>.
- 291 Taler SJ, Agarwal R, Bakris GL, et al. KDOQI US commentary on the 2012 KDIGO clinical practice guideline for management of blood pressure in CKD. *Am J Kidney Dis*. 2013;62(2):201-213.
- 292 Taylor KJ, Burns PN, Woodcock JP, Wels PN. Blood flow in deep abdominal and pelvic vessels: Ultrasonic pulsed-Doppler analysis. *Radiology* 1985; 154:487-493.
- 293 Tedesco MA, Natale F, Mocerino R, Tassinario G, Calabrò R. Renal resistive index and cardiovascular organ damage in a large population of hypertensive patients. *J Hum Hypertens*. 2007;21(4):291-296.
- 294 Teicholz LE, Kreulen T, Herman MV, et al. Problems in echocardiographic volume determinations: echocardiographic-angiographic correlations in the presence or absence of asynergy. *Am J Cardiol* 1976; 37: 7–11.
- 295 Teplan, V. a kol., 2015. *Nefrologie vyššího věku*. 1. vyd. Praha: Mladá fronta, 358 s. ISBN 978-80-204-3521-7.
- 296 Tomson CR. UK Renal Registry 12th Annual Report (December 2009): chapter 1 summary of findings in the 2009 UK Renal Registry Report. *Nephron Clin Pract*. 2010;115 Suppl 1:c1-c2.
- 297 Touboul, PJ, Hennerici, MG, Meairs, S. Mannheim carotid intima-media thickness consensus (2004–2006). An update on behalf of the Advisory Board of the 3rd and 4th Watching the Risk Symposium, 13th and 15th European Stroke Conferences, Mannheim, Germany, 2004, and Brussels, Belgium, 2006. *Cerebrovasc Dis* 2007; 23: 75–80.
- 298 Touboul, PJ, Hennerici, MG, Meairs, S.; Advisory Board of the 3rd Watching the Risk Symposium 2004 tESC. Mannheim intima-media thickness consensus. *Cerebrovasc Dis* 2004; 18: 346–349.
- 299 Townsend RR, Taler SJ. Management of hypertension in chronic kidney disease. *Nat Rev Nephrol*. 2015;11(9):555-563.
- 300 Travessa AM, Menezes Falcão L. Vasodilators in acute heart failure - evidence based on new studies. *Eur J Intern Med*. 2018 May;51:1-10.
- 301 Tropeano AI, Boutouyrie P, Pannier B, Joannides R, Balkestein E, Katsahian S, Laloux B, Thuillez C, Struijker-Boudier H, Laurent S. Brachial pressure-independent reduction in carotid stiffness after long-term angiotensin-converting enzyme inhibition in diabetic hypertensives. *Hypertension*. 2006 Jul;48(1):80-6.
- 302 Troughton RW, Prior DL, Frampton CM, et al. Usefulness of tissue doppler and color M-mode indexes of left ventricular diastolic function in predicting outcomes in systolic left ventricular heart failure (from the ADEPT study). *Am J Cardiol*. 2005;96(2):257-262.
- 303 Troughton RW, Prior DL, Pereira JJ, et al. Plasma B-type natriuretic peptide levels in systolic

- heart failure: importance of left ventricular diastolic function and right ventricular systolic function. *J Am Coll Cardiol*. 2004;43(3):416-422.
- 304 Tsutamoto T, Wada A, Sakai H, et al. Relationship between renal function and plasma brain natriuretic peptide in patients with heart failure. *J Am Coll Cardiol*. 2006;47(3):582-586.
- 305 Tublin ME, Bude RO, Platt JF. Review. The resistive index in renal Doppler sonography: where do we stand?. *AJR Am J Roentgenol*. 2003;180(4):885-892.
- 306 Tublin ME, Tessler FN, Murphy ME. Correlation between renal vascular resistance, pulse pressure, and the resistive index in isolated perfused rabbit kidneys. *Radiology*. 1999;213(1):258-264.
- 307 Tůmová E., Vráblík M. Stratifikace kardiovaskulárního rizika a nové cílové hodnoty sérových lipidů, *Kardiol Rev Int Med* 2017, 19(3): 152-156.
- 308 Unuigbo MA. Can ACE inhibitors and angiotensin receptor blockers be detrimental in CKD patients? *Nephron Clin Pract* 2011; 118: c407–c419.
- 309 Upala S, Wirunsawanya K, Jaruvongvanich V, Sanguankeo A. Effects of statin therapy on arterial stiffness: A systematic review and metaanalysis of randomized controlled trial. *Int J Cardiol*. 2017;227:338–41.
- 310 Uthoff H, Breidhardt T, Klima T, et al. Central venous pressure and impaired renal function in patients with acute heart failure. *Eur J Heart Fail*. 2011;13(4):432-439.
- 311 Vaccarino V, Berger AK, Abramson J, Black HR, Setaro JF, Davey JA, Krumholz HM. Pulse pressure and risk of cardiovascular events in the systolic hypertension in the elderly program. *Am J Cardiol*. 2001 Nov 1;88(9):980-6.
- 312 Velasquez MT, Boddhu S, Nobakht E, Rahman M, Raj DS. Ambulatory Blood Pressure in Chronic Kidney Disease: Ready for Prime Time? *Kidney Int Rep* 2016; 1(2): 94-104.
- 313 Verdecchia P, Schillaci G, Borgioni C, et al. Prognostic significance of serial changes in left ventricular mass in essential hypertension. *Circulation*. 1998;97(1):48-54.
- 314 Verdecchia P, Staessen JA, Angeli F, de Simone G, Achilli A, Ganau A, Mureddu G, Pede S, Maggioni AP, Lucci D, Reboldi G. Usual versus tight control of systolic blood pressure in non-diabetic patients with hypertension (Cardio-Sis): an open-label randomised trial. *Lancet*. 2009 Aug 15;374(9689):525-33.
- 315 Viazzi F, Leoncini G, Derchi LE, Pontremoli R. Ultrasound Doppler renal resistive index: a useful tool for the management of the hypertensive patient. *J Hypertens* 2014; 32:149-53.
- 316 Vidal-Petiot E, Ford I, Greenlaw N, Ferrari R, Fox KM, Tardif JC, Tendera M, Tavazzi L, Bhatt DL, Steg PG. Cardiovascular event rates and mortality according to achieved systolic and diastolic blood pressure in patients with stable coronary artery disease: an international cohort study. *Lancet*. 2016 Oct 29;388(10056):2142-2152.
- 317 Vignon P, Frank MB, Lesage J, Mücke F, François B, Normand S, Bonnivard M, Clavel M, Gatinne H. Hand-held echocardiography with Doppler capability for the assessment of critically-ill patients: is it reliable?. *Intensive Care Med*. 2004 Apr;30(4):718-23.
- 318 Virzi GM, Clementi A, Brocca A, de Cal M, Ronco C. Molecular and Genetic Mechanisms Involved in the Pathogenesis of Cardiorenal Cross Talk. *Pathobiology*. 2016;83(4):201-10.
- 319 Vlachopoulos C, Aznaouridis K, Stefanadis C. Prediction of cardiovascular events and all-cause mortality with arterial stiffness: a systematic review and meta-analysis. *J Am Coll Cardiol*. 2010;55:1318–27.
- 320 Wan SH, Vogel MW, Chen HH. Pre-clinical diastolic dysfunction. *J Am Coll Cardiol*. 2014;63(5):407-416.
- 321 Wang S, Xue H, Zou Y, et al. Left ventricular hypertrophy, abnormal ventricular geometry and relative wall thickness are associated with increased risk of stroke in hypertensive patients among the Han Chinese. *Hypertens Res*. 2014;37(9):870-874.
- 322 Wang T, Zhong H, Lian G, et al. Low-Grade Albuminuria Is Associated with Left Ventricular Hypertrophy and Diastolic Dysfunction in Patients with Hypertension. *Kidney Blood Press*

- Res. 2019;44(4):590-603.
- 323 Wang YX, Fitch RM. Vascular stiffness: measurements, mechanisms and implications. *Curr Vasc Pharmacol*. 2004 Oct;2(4):379-84.
- 324 Weiner DE, Tighiouart H, Vlagopoulos PT, et al. Effects of anemia and left ventricular hypertrophy on cardiovascular disease in patients with chronic kidney disease. *J Am Soc Nephrol*. 2005;16(6):1803-1810.
- 325 Weinstein JR, Anderson S. The aging kidney: physiological changes. *Adv Chronic Kidney Dis*. 2010;17(4):302-307.
- 326 Whaley-Connell AT, Sowers JR, Stevens LA, McFarlane SI, Shlipak MG, Norris KC, Chen SC, Qiu Y, Wang C, Li S, Vassalotti JA, Collins AJ. CKD in the United States: Kidney Early Evaluation Program (KEEP) and National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES) 1999-2004. *Am J Kidney Dis*. 2008 Apr;51(4 Suppl 2):S13-20.
- 327 Widimský J, et al. Doporučení pro diagnostiku a léčbu arteriální hypertenze ČSH 2017. Česká společnost pro hypertenzi, 2018, 7, Suppl., ISSN 1805–4129.
- 328 Wile D. Diuretics: a review. *Ann Clin Biochem*. 2012;49(Pt 5):419-431.
- 329 Williams B, Mancia G, Spiering W, et al. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension [published correction appears in *Eur Heart J*. 2019 Feb 1;40(5):475]. *Eur Heart J*. 2018;39(33):3021-3104.
- 330 Williams B, Mancia G, Spiering W, Rosei EA, Azizi M, Burnier M, Clement DL, Coca A, de Simone G, Dominiczak A, Kahan T, Mahfoud F, Redon J, Ruilope L, Zanchetti A, Kerins M, Kjeldsen SE, Kreutz R, Laurent S, Lip GYH, McManus R, Narkiewicz K, Ruschitzka F, Schmieder RE, Shlyakhto E, Tsioufis C, Aboyans V, Desormais I. [2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Society of Hypertension (ESH)]. *G Ital Cardiol (Rome)*. 2018 Nov;19(11):3-73.
- 331 Williamson JD, Supiano MA, Applegate WB, Berlowitz DR, Campbell RC, Chertow GM, Fine LJ, Haley WE, Hawfield AT, Ix JH, Kitzman DW, Kostis JB, Krousel-Wood MA, Launer LJ, Oparil S, Rodriguez CJ, Roumie CL, Shorr RI, Sink KM, Wadley VG, Whelton PK, Whittle J, Woolard NF, Wright JT Jr, Pajewski NM. Intensive vs Standard Blood Pressure Control and Cardiovascular Disease Outcomes in Adults Aged ≥ 75 Years: A Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2016 Jun 28;315(24):2673-82.
- 332 Wright JT Jr, Williamson JD, Whelton PK, Snyder JK, Sink KM, Rocco MV, Reboussin DM, Rahman M, Oparil S, Lewis CE, Kimmel PL, Johnson KC, Goff DC Jr, Fine LJ, Cutler JA, Cushman WC, Cheung AK, Ambrosius WT. A Randomized Trial of Intensive versus Standard Blood-Pressure Control. *N Engl J Med*. 2015 Nov 26;373(22):2103-16.
- 333 Wu Y, Hou J, Li J, Luo Y, Wu S. Correlation between Carotid Intima-Media Thickness and Early-Stage Chronic Kidney Disease: Results from Asymptomatic Polyvascular Abnormalities in Community Study. *J Stroke Cerebrovasc Dis*. 2016 Feb;25(2):259-65.
- 334 Xie X, Atkins E, Ly J, et al. Effect of intensive blood pressure lowering on cardiovascular and renal outcomes: updated systematic review and meta-analysis. *Lancet* 2016; 387: 435–443.
- 335 Xu C, Zarins CK, Pannaraj PS, Bassiouny HS, Glagov S. Hypercholesterolemia superimposed by experimental hypertension induces differential distribution of collagen and elastin. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2000 Dec;20(12):2566-72.
- 336 Xu J, Li G, Wang P, Velazquez H, Yao X, Li Y, Wu Y, Peixoto A, Crowley S, Desir GV. Renalase is a novel, soluble monoamine oxidase that regulates cardiac function and blood pressure. *J Clin Invest*. 2005 May;115(5):1275-80.
- 337 Young JH, Klag MJ, Muntner P, Whyte JL, Pahor M, Coresh J. Blood pressure and decline in kidney function: findings from the Systolic Hypertension in the Elderly Program (SHEP). *J Am Soc Nephrol*. 2002;13(11):2776-2782.

- 338 Yu CM, Sanderson JE, Marwick TH, Oh JK. Tissue Doppler imaging a new prognosticator for cardiovascular diseases. *J Am Coll Cardiol*. 2007;49(19):1903-1914.
- 339 Zabalgoitia M, Ismaeil MF, Anderson L, Maklady FA. Prevalence of diastolic dysfunction in normotensive, asymptomatic patients with well-controlled type 2 diabetes mellitus. *Am J Cardiol*. 2001 Feb 1;87(3):320-3.
- 340 Zhou XJ, Rakheja D, Yu X, et al. The ageing kidney. *Kidney Int* 2008; 74:710–720.
- 341 Zhuo J, Dean R, MacGregor D, Alcorn D, Mendelsohn FA. Presence of angiotensin II AT2 receptor binding sites in the adventitia of human kidney vasculature. *Clin Exp Pharmacol Physiol Suppl*. 1996;3:S147-S154.
- 342 Ziemann SJ, Melenovsky V, Kass DA. Mechanisms, pathophysiology, and therapy of arterial stiffness. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2005 May;25(5):932-43.
- 343 Zima, T., Racek, J., Tesař, V., Viklický, O., Teplan, V., Schück, O., Janda, J., Friedecký, B., Kubíček, Z., Kratochvíla, J., Rajdl, D., Šálek, T., Kalousová, M., Granátová, J. Doporučení k diagnostice chronického onemocnění ledvin (odhad glomerulární filtrace a vyšetřování proteinurie) České nefrologické společnosti ČLS JEP a České společnosti klinické biochemie ČLS JEP. *Klin. Biochem. Metab.*, 2014, 22 (43), 3, p. 138-152.
- 344 Zoccali C, Benedetto FA, Mallamaci F, et al. Left ventricular mass monitoring in the follow-up of dialysis patients: prognostic value of left ventricular hypertrophy progression. *Kidney Int*. 2004;65(4):1492-1498.
- 345 Zoccali C, Benedetto FA, Tripepi G, Mallamaci F. Cardiac consequences of hypertension in hemodialysis patients. *Semin Dial*. 2004;17(4):299-303.

10. PŘÍLOHY

Příloha 1. Horní hranice normálních hodnot odvozené z dat od 3 038 mužů a 3 463 žen zařazených v metaanalýze EchoNoRMAL

	Ženy			Muži		
	30	50	70	30	50	70
věk (roky)	30	50	70	30	50	70
LVMI (g.m-2)	91	94	96	109	113	118
RWT	0.42	0.47	0.52	0.44	0.47	0.51

LVMI: hmotnost levé komory srdeční vztážená k tělesnému povrchu; RWT: (relative wall thickness): poměr mezi tloušťkou stěny a poloměrem levé komory. Převzato z: *Echocardiographic Normal Ranges Meta-Analysis of the Left Heart Collaboration. Ethnic-Specific Normative Reference Values for Echocardiographic LA and LV Size, LV Mass, and Systolic Function: The EchoNoRMAL Study. JACC Cardiovasc Imaging. 2015;8(6):656-665*

Příloha 2. Rozdíly vybraných parametrů mezi dippers a non-dippers

Parametr	Muž	Věk	kouření	Doba trvání hypertenze	NT-proBNP	LVMI	E'	E/E'
Dippers								
Průměr	n = 18	55.5	17	9.8	65.7	101.7	0.090	8.99
± SD		12.4		6.5	40.8	20.0	0.025	3.23
Non-dippers								
Průměr	n = 21	60.1	10	12.1	119.7	100.4	0.09	9.26
± SD		11		8.9	145.2	18.6	0.020	2.24
p hodnota	NS	0.048		NS	NS	NS	NS	NS

LVMI testováno t-testem, ostatní parametry pro nenormální rozložení testem Mann-Whitney

Příloha 3. Korelace kouření a tlakových parametrů

a) Korelace normálních veličin (Pearson):

		TK24sys	TK24stř	TK24dia	PTK24	D/S ratio
kouření	CC	0.0578	0.0323	0.0081		-0.037
	Hodnota p	0.558	0.743	0.935		0.708

TK: krevní tlak; CC: korelační koeficient; TK24sys: 24hodinový systolický TK; TK24stř: 24hodinový střední TK; TK24dia: 24hodinový diastolický TK; PTK24: 24hodinový pulzní TK; D/S ratio: poměr diastolického TK/systolického TK

b) Korelace veličin, kdy alespoň jedna nemá normální rozdělení (Spearman):

	TK24sys	TK24stř	TK24dia	PTK24	D/S ratio
kouření				0.0064	
CC					
					Hodnota p
					0.949

TK: krevní tlak; CC: korelační koeficient; TK24sys: 24hodinový systolický TK; TK24stř: 24hodinový střední TK; TK24dia: 24hodinový diastolický TK; PTK24: 24hodinový pulzní TK; D/S ratio: poměr diastolického TK/systolického TK.

Příloha 4. Rozdíl v tlakových parametrech u nekuřáků a kuřáků (n = 105)

	Nekuřáci (n=86)	Kuřáci (n=19)	Hodnot a p
24hodinový systolický TK (mm Hg)	127.02 ± 10.97	127.21 ± 11.05	NS
24hodinový střední TK (mm Hg)	98.31 ± 10.37	99.32 ± 8.37	NS
24hodinový diastolický TK (mm Hg)	78.60 ± 8.49	80.05 ± 6.48	NS
24hodinový pulzní TK (mm Hg)	48.42 ± 8.00	47.16 ± 9.15	NS
D/S ratio	0.62 ± 0.05	0.63 ± 0.05	NS

TK: krevní tlak; D/S ratio: poměr diastolického TK/systolického TK.

Příloha 5. Univariální analýza korelací mezi kardiálními a vybranými parametry

	věk	DOBA léčby	ATK24sys	ATK24pr	ATK24dia	pt24	D/S ratio	MDRD	CKD-EPI	eGFRcyst	RRI	muž	BMI	ACEi	sartan	Počet léků	Diuretika	Dipper
LVMI	0.01	-0.21	0.09	0.03	0.03	0.13	0.10	0.06	0.07	0.00	0.03	0.13	0.07	-0.11	-0.02	0.01	-0.13	-0.02
	0.897	0.035	0.341	0.725	0.741	0.179	0.333	0.605	0.567	0.971	0.737	0.188	0.491	0.250	0.879	0.899	0.198	0.868
É	-0.56	-0.15	-0.18	-0.13	-0.06	-0.23	-0.13	0.23	0.16	0.22	-0.10	0.10	-0.06	-0.08	0.18	-0.05	-0.07	0.05
	0.000	0.115	0.060	0.197	0.514	0.019	0.198	0.037	0.193	0.027	0.296	0.300	0.526	0.425	0.065	0.646	0.474	0.637
E/É	0.45	0.25	0.15	0.03	-0.13	0.37	0.33	-0.20	-0.18	-0.12	0.25	-0.31	0.17	0.01	-0.13	0.14	0.11	-0.09
	0.000	0.010	0.129	0.746	0.191	0.000	0.001	0.069	0.137	0.211	0.011	0.001	0.089	0.934	0.197	0.160	0.257	0.366
LAD	0.20	0.24	0.43	0.29	0.19	0.43	0.25	-0.15	-0.12	-0.18	0.04	0.46	0.51	0.06	-0.14	0.14	0.00	-0.05
	0.045	0.015	< 0.001	0.003	0.051	0.000	0.011	0.177	0.347	0.060	0.720	< 0.001	< 0.001	0.554	0.161	0.158	1.000	0.584
IMT	0.34	-0.03	0.07	-0.04	-0.09	0.17	0.18	-0.23	-0.30	-0.27	0.20	-0.06	0.16	0.06	0.01	0.24	0.19	0.01
	0.000	0.766	0.499	0.690	0.337	0.088	0.064	0.039	0.015	0.005	0.036	0.557	0.114	0.535	0.950	0.015	0.053	0.931
E/A	-0.39	0.06	0.06	0.03	0.03	0.00	-0.02	0.20	0.12	0.30	0.00	0.01	-0.04	0.06	-0.05	-0.02	-0.04	0.00
	0.000	0.541	0.569	0.785	0.795	0.968	0.813	0.075	0.354	0.002	0.984	0.884	0.691	0.556	0.586	0.873	0.693	0.969
EF	-0.04	-0.12	-0.10	-0.04	-0.06	-0.09	-0.05	-0.04	-0.08	0.00	-0.05	-0.01	-0.13	-0.04	0.10	0.00	0.10	0.00
	0.671	0.235	0.331	0.703	0.537	0.356	0.627	0.718	0.511	0.995	0.580	0.916	0.187	0.663	0.330	0.999	0.307	0.964

TK: krevní tlak; ATK24sys: 24hodinový systolický ATK; TK24sř: 24hodinový střední TK; ATK24dia: 24hodinový diastolický TK; pt24: 24hodinový pulzní TK; D/S ratio: poměr diastolického/systolického TK; eGFRcyst: odhadovaná glomerulární filtrace hodnocená pomocí sérového cystatinu C; RRI: renální rezistivní index; LVMI: hmotnost levé komory srdeční indexovaná na povrch těla; EF: ejekční frakce levé komory srdeční; E/A: poměr vrcholové rychlosti plnění levé komory srdeční v časně a pozdní diastole; E': rychlost pohybu myokardu v časně diastole; LAD: šíře levé síně; IMT: intimo-mediální tloušťka; horní řádek značí korelační koeficient; dolní řádek značí hodnotu.

Příloha 6. Multivariantní analýza vztahů mezi kardiálními a vybranými parametry

a)

Regression Summary for Dependent Variable: LVMI						
	b*	Std.Err. - of b*	b	Std.Err. - of b	t(101)	p-value
Intercept			87,6302 1	10,90404	8,03649	0,00000 0
DOBA léčby	- 0,311670	0,100632	-0,75285	0,24308	-3,09714	0,00253 0
pt24	0,210804	0,100835	0,49324	0,23593	2,09058	0,03907 6
ACEi	- 0,105594	0,094375	-4,06902	3,63672	-1,11887	0,26585 0

b)

Regression Summary for Dependent Variable: E/É						
	b*	Std.Err. - of b*	b	Std.Err. - of b	t(99)	p-value
Intercept			- 4,41648	2,378842	- 1,85657	0,066346
Věk	0,462974	0,099553	0,10666	0,022935	4,65055	0,000010
pt24	0,332701	0,081696	0,11113	0,027289	4,07245	0,000094
Muž	-0,240497	0,085948	- 1,36853	0,489082	- 2,79816	0,006177
eGFRcyst	0,238481	0,099575	1,48711	0,620928	2,39498	0,018502
DIURETIKA	0,101573	0,083705	0,61225	0,504553	1,21346	0,227843

c)

Regression Summary for Dependent Variable: LAD						
	b*	Std.Err. - of b*	b	Std.Err. - of b	t(98)	p-value
Intercept			11,97814	5,496402	2,17927	0,031708
BMI	0,415418	0,072116	0,36483	0,063334	5,76043	0,000000
muž	0,422517	0,071550	3,74250	0,633760	5,90523	0,000000
věk	0,318520	0,076678	0,11423	0,027498	4,15398	0,000070
ATK24sys	0,215126	0,075195	0,08382	0,029300	2,86092	0,005164
RRI	-0,097756	0,076716	-8,28133	6,498907	-1,27427	0,205583
dipper	-0,085805	0,068515	-0,73611	0,587782	-1,25236	0,213420

Příloha 7. Rozložení „dipperů“ vs. „non-dipperů“ v závislosti na stupni renální insuficience

Stádium CKD	Počet dipperů	Počet non-dipperů
G1A1	21	26, což odpovídá 55% bodů
G2A1	13	24 65%
G3A1	2	6 75%
G1A2	1	1
G2A2	0	2

G a A značí jednotlivá stádia renální insuficience dle CKD-Epidemiology Collaboration 2012, Kidney disease: Improving global outcomes (KDIGO) CKD work group, 2012

Příloha 8. Párové porovnání změny u skupiny n=32, není-li uvedeno jinak, značeno *). Dle normality proveden parametrický t-test nebo neparametrický Wilcoxon*

parametr	Hodnota1: průměr±SD	Hodnota2: průměr±SD	Hodnota p
BMI	29.137 ± 4.650	29.327 ± 4.877	0.197*
TK24sys	118.281 ± 7.049	129.500 ± 13.770	<0.001
TK24dia	69.375 ± 3.608	70.188 ± 6.756	0.459
TK24stř	87.781 ± 6.200	90.000 ± 8.262	0.109
Denní TKsys	120.875 ± 7.521	131.500 ± 13.373	<0.001
Denní TKdia	71.656 ± 4.262	71.406 ± 9.850	0.393*
Denní TKstř	90.156 ± 6.501	92.031 ± 8.388	0.226
Noční TKsys	111.75 ± 9.712	124.750 ± 17.928	<0.001
Noční TKdia	64.594 ± 5.085	65.875 ± 8.083	0.371
Noční TKstř	82.688 ± 7.773	85.531 ± 10.445	0.102
PTK24	48.906 ± 7.403	59.281 ± 10.863	<0.001
D/S ratio	0.588 ± 0.042	0.544 ± 0.046	<0.001*
S-kreatinin	78.938 ± 15.826	77.813 ± 15.708	0.421
eGFRcyst (ml.s⁻¹)	1.38 ± 0.41	1.46 ± 0.52	0.033
RRI	0.686 ± 0.048	0.703 ± 0.043	0.059
LVMI	100.778 ± 19.922	106.964 ± 14.602	0.118
LVEF	75.900 ± 7.903	73.381 ± 6.048	0.124
E/E'	9.853 ± 3.131	9.222 ± 2.715	0.221
ACR**	1.408 ± 0.483 (n = 5)	1.178 ± 0.415 (n = 4)	NELZE (n = 2)

TK: krevní tlak; TK24sys: 24hodinový systolický TK; TK24stř: 24hodinový střední TK; TK24dia: 24hodinový diastolický TK; PTK24: 24hodinový pulzní TK; D/S ratio: poměr diastolického/systolického TK; eGFRcyst: odhadovaná glomerulární filtrace hodnocená pomocí sérového cystatinu C; RRI: renální rezistivní index; LVMI: hmotnost levé komory srdeční indexovaná na povrch těla; LVEF: ejekční frakce levé komory srdeční; ACR: poměr močového albuminu a kreatininu.

Příloha 9. Korelace tlakových parametrů s kardiálními a renálními parametry iniciálně (n=96)

a) Korelace normálních veličin (Pearson)

	LVMl	EF LK	E'	E/E'	IMT	LAD	MDRD	CKD- EPI	eGFR _{cyst}	RRI
TK24_{sys}	0.09	-0.09	-0.17			0.39			0.20	-0.16
	0.369	0.387	0.090			< 0.001			0.045	0.122
TK24_{stř}	0.04	-0.02	-0.13			0.21			0.24	-0.47
	0.719	0.844	0.208			0.036			0.019	< 0.001
TK24_{dia}										
PTK24										
D/S ratio	-0.07	0.04	0.12			-0.28			0.23	-0.64
	0.504	0.664	0.263			0.005			0.022	< 0.001

TK: krevní tlak; horní řádek značí korelační koeficient; dolní řádek značí hodnotu p; TK24_{sys}: 24hodinový systolický TK; TK24_{stř}: 24hodinový střední TK; TK24_{dia}: 24hodinový diastolický TK; PTK24: 24hodinový pulzní TK; D/S ratio: poměr diastolického TK/systolického TK.

b) Korelace veličin, kdy alespoň jedna nemá normální rozdělení (Spearman)

	LVMl	EF LK	E'	E/E'	IMT	LAD	MDR D	CKD- EPI	eGFR _{cys t}	RRI
TK24_{sys}				0.12	0.05		0.10	0.17		
				0.264	0.626		0.384	0.173		
TK24_{stř}				0.002	-0.06		0.06	0.21		
				0.981	0.558		0.581	0.090		
TK24_{dia}	0.02	-0.07	-0.04	-0.17	-0.14	0.10	0.09	0.20	0.34	-0.63
	0.830	0.480	0.723	0.106	0.164	0.316	0.434	0.105	0.001	< 0.001
PTK24	0,137 7	- 0,109 0	- 0,225 5	0,3613	0,192 8	0,4537	0,0406	-0,0096	-0,0922	0,3870
	0,181	0,291	0,027	<0,00 1	0,060	<0,00 1	0,726	0,940	0,371	<0,00 1
D/S ratio				- 0,3415	- 0,231 2		0,0235	0,1200		
				0,001	0,023		0,840	0,345		

TK: krevní tlak; horní řádek značí korelační koeficient; dolní řádek značí hodnotu p; TK24_{sys}: 24hodinový systolický TK; TK24_{stř}: 24hodinový střední TK; TK24_{dia}: 24hodinový diastolický TK; PTK24: 24hodinový pulzní TK; D/S ratio: poměr diastolického TK/systolického TK.

Příloha 10. Korelace tlakových parametrů s kardiálními a renálními parametry po dvou letech (n = 96)

a) Korelace normálních veličin (Pearson)

	LVMi	EF LK	E'	E/E'	IMT	LAD	MDRD	CKD-EPI	eGFR _{reys} t	RRI
TK24 _{sys}	0.20				0.34	0.34			0.20	-0.06
	0.057				0.001	0.001			0.046	0.556
TK24 _{stř}	0.09				0.21	0.21			-0.20	0.06
	0.367				0.040	0.039			0.052	0.583
TK24 _{dia}	-0.03				0.09	0.09			-0.49	0.18
	0.752				0.392	0.401			< 0.001	0.216
PTK24	0.25				0.37	0.34			0.58	-0.16
	0.015				0.001	0.001			< 0.001	0.124
D/S ratio	-0.26				-0.28	-0.28			-0.72	0.20
	0.016				0.006	0.005			< 0.001	0.048

TK: krevní tlak; horní řádek značí korelační koeficient; dolní řádek značí hodnotu p; TK24_{sys}: 24hodinový systolický TK; TK24_{stř}: 24hodinový střední TK; TK24_{dia}: 24hodinový diastolický TK; PTK24: 24hodinový pulzní TK; D/S ratio: poměr diastolického TK/systolického TK.

b) Korelace veličin, kdy alespoň jedna nemá normální rozdělení (Spearman)

	LVMi	EF LK	E'	E/E'	IMT	LA D	MDRD	CKD-EPI	eGFR _{reys} t	RR I
TK24 _{sys}		0.07	-0.16	0.19			0.01	0.01		
		0.506	0.109	0.071			0.964	0.947		
TK24 _{stř}		-0.05	-0.03	0.09			0.07	0.10		
		0.64	0.78	0.40			0.52	0.44		
TK24 _{dia}		-0.16	0.05	-0.02			0.10	0.13		
		0.143	0.643	0.860			0.379	0.298		
PTK24		0.21	-0.26	0.24			-0.10	-0.14		
		0.043	0.011	0.017			0.379	0.255		
D/S ratio		-0.28	0.27	-0.24			0.15	0.20		
		0.006	0.009	0.018			0.182	0.100		

TK: krevní tlak; horní řádek značí korelační koeficient; dolní řádek značí hodnotu p; TK24_{sys}: 24hodinový systolický TK; TK24_{stř}: 24hodinový střední TK; TK24_{dia}: 24hodinový diastolický TK; PTK24: 24hodinový pulzní TK; D/S ratio: poměr diastolického TK/systolického TK.

Příloha 11. Přehled korelací mezi změnou RRI a změnou tlakových parametry pro intervenovanou a neintervenovanou skupinu subjektů

Změna	Se změnou léčby (n=32)		Beze změny léčby (n=64)	
	CC	P	CC	p
24hodinový systolický TK	0.194	NS	0.154	NS
24hodinový diastolický TK	-0.181	NS	-0.088	NS
24hodinový střední TK	-0.123	NS	-0.123	NS
Denní systolický TK	0.125	NS	0.125	NS
Denní diastolický TK	-0.083	NS	-0.083	NS
Střední denní TK	-0.136	NS	-0.136	NS
24hodinový pulzní TK	0.415	0.020	0.284	0.024
Denní pulzní TK	0.431	0.014	0.238	NS
Poměr diastolického a systolického TK za 24 hodin	-0.557	0.001	-0.312	0.013
Denní poměr diastolického a systolického TK	-0.410	0.02	-0.241	0.05
24hodinová tepová frekvence	0.119	NS	0.080	NS

CC: korelační koeficient mezi změnou RRI a danou veličinou; NS: bez statistické významnosti; TK: krevní tlak; RRI: renální rezistivní index P: hodnota p.

Příloha 12. Model mnohonásobné regrese pro změnu eGFRcyst

Regression Summary for Dependent Variable: eGFRcystMIN_zmena R= ,35739808 R2= ,12773338 Adjusted R2= 0,03644967 F(9,86)=1,3993 p<,20115 Std.Error of estimate: 17,500 Include condition: v279=0

N=96	b*	Std.Err. - of b*	b	Std.Err. - of b	t(86)	p-value
Intercept			10,247	11,8301	0,86619	0,388798
Můž	-0,04806	0,103473	-1,782	3,8369	-0,46443	0,643515
Věk	-0,09912	0,114967	-0,162	0,1874	-0,86216	0,390999
Změna BMI	-0,26606	0,110274	-3,279	1,3591	-2,41272	0,017959
Změna 24dSTK	-0,21920	1,847061	-0,554	4,6657	-0,11868	0,905809
Změna 24STK	1,13891	3,119094	1,570	4,3004	0,36514	0,715903
Změna PT24	-1,25488	1,967414	-2,635	4,1305	-0,63783	0,525277
Změna RRI	-0,01896	0,115406	-8,399	51,1154	-0,16431	0,869870
Změna TF24	0,20447	0,109884	0,561	0,3016	1,86076	0,066196
Změna D/S ratio	-0,63662	0,563485	-320,206	283,4220	-1,12979	0,261707

Příloha 13. Vzájemný vztah mezi změnou E/E' a vybranými parametry

Regression Summary for Dependent Variable: změna E/E' (Sveceny-DATA-2020) R= ,26200787 R2= ,06864813 Adjusted R2= ----- F(9,86)=,70432 p<,70331 Std.Error of estimate: 2,9329 Include condition: v279=0

N=96	b*	Std.Err. - of b*	b	Std.Err. - of b	t(86)	p-value
Intercept			-0,4532	1,98272	-0,228597	0,819725
Muž	0,07271	0,106920	0,4373	0,64306	0,680035	0,498309
Změna 24dSTK	-1,28751	1,908594	-0,5275	0,78197	-0,674586	0,501748
Změna 24STK	2,51317	3,223003	0,5620	0,72074	0,779759	0,437673
Změna PT24	-1,95643	2,032956	-0,6662	0,69227	-0,962356	0,338569
Změna RRI	-0,11181	0,119251	-8,0323	8,56690	-0,937596	0,351078
Změna BMI	0,16430	0,113948	0,3284	0,22778	1,441921	0,152957
Změna D/S ratio	-0,39164	0,582257	-31,9507	47,50129	-0,672628	0,502987
Věk	-0,02542	0,118797	-0,0067	0,03141	-0,213948	0,831094
Změna TF24	0,08094	0,113545	0,0360	0,05055	0,712801	0,477898

Příloha 14. Vzájemný vztah mezi změnou CKD-EPI a vybranými parametry

Regression Summary for Dependent Variable: **CKDepi_zmena** (Sveceny-DATA-2020) R= ,18263205 R2= ,03335447 Adjusted R2= ----- F(9,48)=,18403 **p<,99489** Std.Error of estimate: ,14122 Include condition: v279=0

N=58	b*	Std.Err. - of b*	b	Std.Err. - of b	t(48)	p-value
Intercept			0,060435	0,166602	0,362751	0,718384
Muž	-0,063217	0,146258	-0,017378	0,040207	-0,432228	0,667512
Změna 24dSTK	0,093147	2,601680	0,001612	0,045038	0,035803	0,971588
Změna 24STK	-0,033866	4,176571	-0,000340	0,041984	-0,008109	0,993564
Změna PT24	0,015549	2,620431	0,000244	0,041155	0,005934	0,995290
Změna RRI	0,155033	0,180597	0,464718	0,541349	0,858444	0,394914
Změna BMI	0,017613	0,152841	0,001712	0,014859	0,115240	0,908735
Změna D/S ratio	-0,011785	0,806099	-0,043269	2,959629	-0,014620	0,988396
Věk	-0,064061	0,157419	-0,001018	0,002501	-0,406944	0,685858
Změna TF24	-0,057846	0,164688	-0,001255	0,003572	-0,351244	0,726942

Příloha 15. Korelace mezi změnou RRI, respektive BMI a kardiálními parametry

	změna LVMI	Změna EF LK	Změna E/E'	Změna E'	Změna LAD	Změna IMT
Změna RRI	0.12*	-0.17*	-0.06	0.05	-0.08*	0.00
	0.244	0.108	0.578	0.612	0.424	0.983
Změna BMI	-0.14	0.08	0.16	-0.08	0.17	0.04
	0.168	0.438	0.114	0.450	0.097	0.690

* hodnocení korelace normálních veličin (Pearson), v ostatních případech hodnoceny korelace veličin, kdy alespoň jedna nemá normální rozdělení (Spearman), horní řádek značí korelační koeficient; dolní řádek značí hodnotu p.