

UNIVERZITA KARLOVA

2. lékařská fakulta

Autoreferát disertační práce



**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

Jakub Svěcený

Praha, 2022

Disertační práce byla vypracována v rámci kombinovaného studia doktorského studijního programu Fyziologie a patofyziologie člověka na Interní klinice FN Motol a 2. lékařské fakulty Univerzity Karlovy.

Školitel: prof. MUDr. Jiří Charvát, CSc., Interní klinika FN Motol

Oponenti:

Obhajoba se bude konat před komisí pro obhajoby oborové rady Fyziologie a patofyziologie člověka dne v
od hod.

Předsedou komise pro obhajobu disertační práce byl jmenován:

Předseda oborové rady a garant doktorského studijního programu:
prof. MUDr. Otomar Kittnar, MBA, CSc., Fyziologický ústav 1. LF UK

Děkan fakulty: prof. MUDr. Marek Babjuk, CSc.

S disertační prací je možno se seznámit na Oddělení Ph.D. studia děkanátu 2. lékařské fakulty Univerzity Karlovy, V Úvalu 84, 150 06 Praha 5 (tel. 224 435 836).

OBSAH

Abstrakt	4
Abstract	5
1. Úvod do problematiky	6
2. Cíle práce a hypotézy	7
3. Metodika	7
4. Výsledky	9
5. Diskuse	13
6. Závěr	22
7. Souhrn (summary)	24
8. Literatura	26
9. Přehled publikační činnosti	28

Abstrakt

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

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

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

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

1. Úvod do problematiky

Vzájemný vztah fungování srdce a ledvin je v posledních několika letech intenzivně studován, a to proto, že kardiorenální syndrom (KRS) je spojen s vysokou mortalitou a morbiditou (1, 2). KRS, který je definován jako klinická entita, která vzniká následkem patofyziologických interakcí mezi srdcem a ledvinami, kdy poškození jednoho orgánu vede k dysfunkci druhého, představuje různé klinické stavy akutních či chronických změn funkce myokardu a ledvin (3). Mnoho prací popisuje vazby srdce a ledvin v konečném stádiu renálního selhání (4, 5) nebo u akutního či pokročilého srdečního selhání (6, 7), iniciální stádia tohoto syndromu zdaleka nejsou probádána. Je prokázán signifikantní vztah mezi sníženou glomerulární filtrací, hypertrofií levé komory, diastolickou dysfunkcí a řadou dalších předpokládaných rizikových faktorů jako je diabetes mellitus, dyslipidémie či arteriální hypertenze (8-10). Právě arteriální hypertenze se svou vysokou prevalencí v populaci a zejména u pacientů se srdeční dysfunkcí či pacientů s renální insuficiencí jeví jako významný rizikový faktor rozvoje KRS (11, 12).

Patofyziologicky se KRS dělí do 5 podskupin (13), které zohledňují řadu mechanismů podílejících se na rozvoji KRS. Arteriální hypertenze provází všechny chronické formy KRS, tzn. 2., 4. i 5. typ. Je logické, že zejména u chronických forem KRS se jedná o orgánová poškození víceméně definitivní, respektive nevratná. Z toho resultuje potřeba věnovat se těmto chronickým stádiím co nejčasněji.

Není však zcela 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 (14, 15).

2. Cíle práce a hypotézy

2.1. Cíle práce

- a. 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.
- b. Posouzení progresu a reverzibility případných poruch kardiálních a renálních funkcí u těchto subjektů během dvouletého sledování.
- c. Posouzení, zda modifikace léčby arteriální hypertenze ovlivní kardiální a renální parametry u dobře kompenzovaných pacientů s arteriální hypertenzí.

2.2. Pracovní hypotézy

1. Již u asymptomatických pacientů léčených pro arteriální hypertenzí jsou detekovatelné změny, které mohou být významné při rozvoji kardiální a renální dysfunkce.
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 jsou modifikovány léčbou hypertenze.

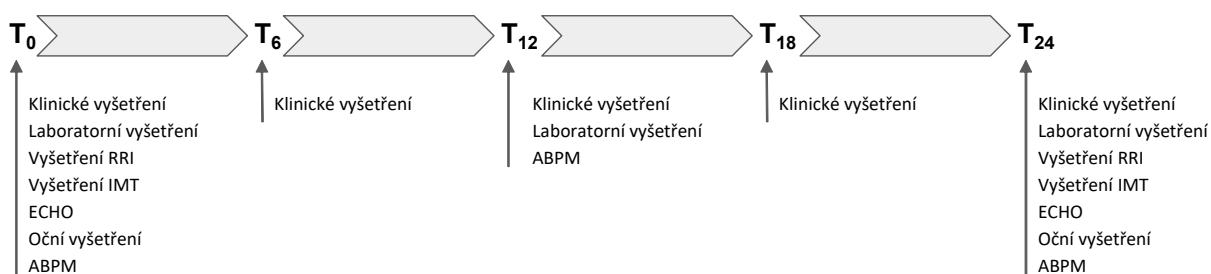
3. Metodika

Iniciální soubor tvořilo celkem 105 subjektů ve věku 18 - 75 let léčených pro arteriální hypertenzi, u nichž bylo terapeutickým cílem snížení krevního tlaku na doporučené hodnoty pod 130/85 mm Hg (16), bez anamnézy diabetes mellitus, proběhlé kardiovaskulární příhody a chronickým onemocněním ledvin kromě hypertenzní nefropatie, tzn. dobrou systolickou funkcí levé komory, ejekční frakcí nejméně 50 %, sérový kreatinin max. o 15% vyšší než horní hranice normy.

Pacienti s anamnézou cévní mozkové příhody, srdečního onemocnění, diabetes mellitus či sekundární hypertenzí nebyli zařazeni.

U všech bylo provedeno klinické vyšetření včetně opakovaného měření TK v ordinaci, laboratorní vyšetření včetně stanovení odhadované glomerulární filtrace pomocí sérového cystatinu C (eGFR_{cyst}) podle Grubbova vzorce (17), ultrazvukové vyšetření ledvin včetně stanovení renálního rezistivního indexu (RRI, 18), dále echokardiografické vyšetření, neurosonologické vyšetření, oční vyšetření a 24hodinové monitorování krevního tlaku. Iniciální hodnocení probíhalo po dobu 7–10 dnů.

Po zhodnocení výsledků vstupních vyšetření jsme s 96 zúčastněnými subjekty navázali dvouletou intervenční studií. Vyřazeni byli pacienti, kteří nepodepsali nový informovaný souhlas se studií (protokol studie znázorňuje Graf 1) nebo ti, u nichž jsme iniciálním vyšetřením zaznamenali další přidružená onemocnění, která významně ovlivňují prognózu a spolupráci.



Graf 1. Protokol 24měsíční intervenční studie kardiorenálních vztahů; T_n: čas v měsících

V průběhu dvouleté prospektivní intervenční studie byli 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 (16, 20).

V průřezové studii jsme zjistili, že u pacientů s 24hodinovým diastolickým tlakem < 70 mm Hg byly negativně ovlivněny renální funkce. Z tohoto důvodu u podskupiny 32 subjektů s 24hodinovým diastolickým < 75 mm Hg a současně s průměrným 24hodinovým systolickým tlakem 115 mm Hg byla upravena

(redukována) antihypertenzní terapii s cílem udržovat hodnoty systolického tlaku kolem 130 mm Hg, ale s představou, že zvýšení diastolického tlaku nad 70 mm Hg bude mít příznivý vliv na renální funkce. Naproti tomu ostatních 64 subjektů s 24hodinovým diastolickým tlakem 75 mm Hg a vyšším pokračovalo v léčbě hypertenze bez úpravy.

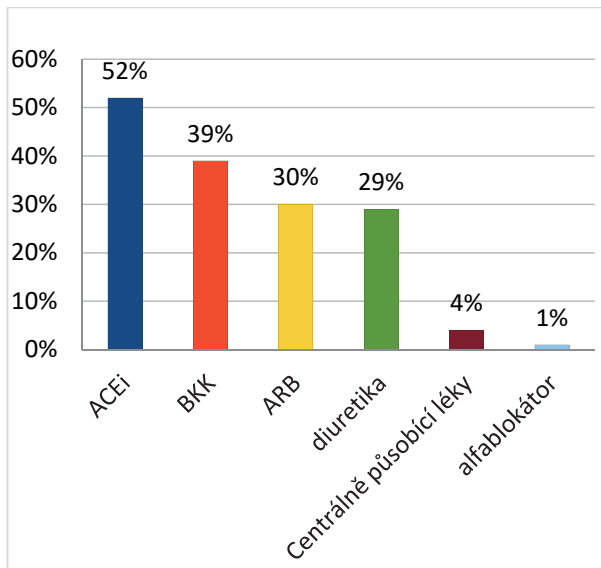
Po dvouletém sledování byla všechna uvedená vyšetření provedena znovu, čímž byla získaná data pro komparaci s iniciálními výsledky.

4. Výsledky

4.1. Iniciální posouzení

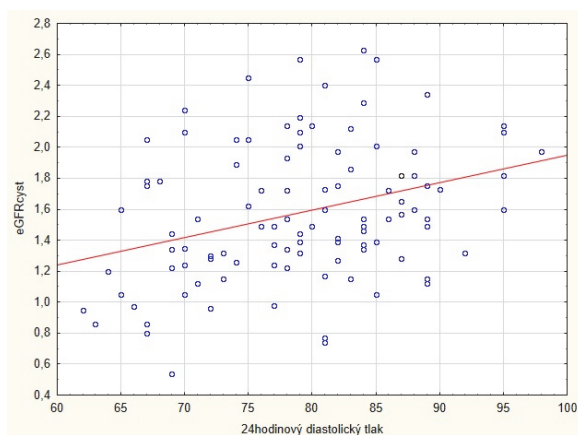
Průměrný věk sledovaného souboru byl 58 ± 12 let (\pm SD) a doba od stanovení diagnózy arteriální hypertenze vč. její léčby byla 11 ± 8 let. Většina pacientů ($n = 95$) měla $eGFR_{cyst} > 1 \text{ ml}\cdot\text{s}^{-1}\cdot 1.73 \text{ m}^{-2}$, 51 subjektů (47 %) mělo “stadium” G1A1, 40 (38 %) subjektů G2A1, 7 subjektů (7 %) mělo sníženou funkci ledvin bez albuminurie stadium G3aA1, 2 subjekty (2%) měli sníženou funkci ledvin stadium G3bA1, 3 subjekty (3 %) nesníženou funkci ledvin s mírnou albuminurií G1A2 či pouze mírně sníženou ve stádiu G2A2 a 1 subjekt (1 %) měl středně sníženou funkci ledvin s mírnou albuminurií G3aA2. Přehled užívaných antihypertenziv uvádí Graf 2. 64 subjektů (61 %) navíc užívalo více než jedno antihypertenzivum (max. 5 kombinaci)

Vstupní 24hodinový systolický krevní tlak (STK24) byl 127 ± 11 mm Hg a 24hodinový diastolický krevní tlak (dTK24) byl 78.9 ± 8.2 mm Hg, při čemž 89 subjektů (85 %) mělo $STK24 < 140$ 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. dTK24 < 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 $STK24 > 140$ mm Hg mělo 14 z nich dTK24 > 80 mm Hg a 5 dokonce nad 90 mm Hg. Byly vypočteny korelační koeficienty pro korelace tlakových (STK24,

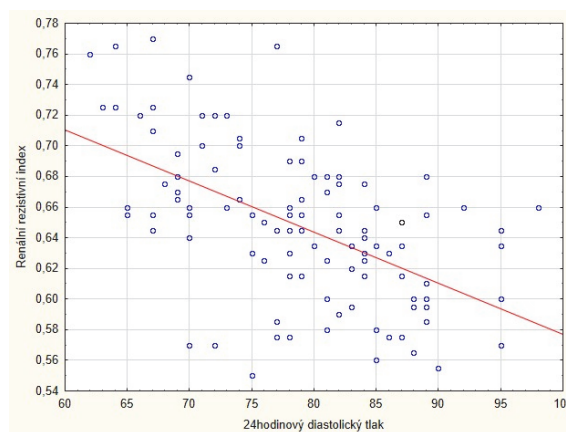


Graf 2. Přehled užívaných antihypertenziv ($n = 105$)

24hodinový střední tlak, dTK24, 24hodinový pulzní tlak - PT a poměr diastolického/systolického TK za 24 hodin - D/S ratio) a renálních parametrů (MDRD, CKD-EPI, eGFRcyst, RRI). Nejsilnější korelace z tlakových parametrů jsme našli pro dTK24 (Graf 3 a Graf 4) a D/S ratio s eGFRcyst a renálním rezistivním indexem. Korelace tlakových parametrů s MDRD a CKD-EPI nebyly významné.



Graf 3. Vztah mezi 24hodinovým diastolickým tlakem a odhadovanou glomerulární filtrací užitím sérového cystatinu C (eGFRcyst) ($n=105$) ($r=0.33$, $p = 0.001$).

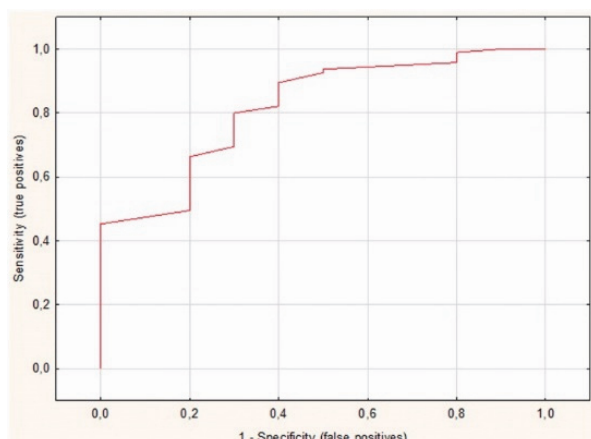


Graf 4. Vztah mezi 24hodinovým diastolickým tlakem a renálním rezistivním indexem ($r = -0.54$, $p < 0.001$).

Metoda krokové regrese ukázala významnou závislost eGFRcyst kromě věku ($\beta = -1.088$ [95 % CI: -1.464, -0.711], $p < 0.001$) i na dTK24 ($\beta = 0.567$ [95 % CI: 0.017, 1.116], $p = 0.043$). Riziko případné multikolinearity bylo vyloučeno; hodnoty VIF (variance inflation factor) byly ≤ 3 .

Následně jsme provedli ROC analýzu pro popis prediktivní schopnosti 24hodinového diastolického tlaku jakožto detektoru pacientů se sníženou

glomerulární filtrací (Graf 5). Konkrétně při volbě tlaku 70 mm Hg byla zjištěna 60% senzitivita a 88% specificita.



V našem souboru byla průměrná hodnota RRI 0.65 ± 0.05 . Minimální hodnota byla 0.55, maximální hodnota pak 0.77.

Graf 5. ROC analýza pro 24hodinový diastolický tlak a odhadovanou glomerulární filtraci pomocí cystatinu C pod $1 \text{ ml}\cdot\text{s}^{-1}\cdot 1.73 \text{ m}^2$.

4.2. 2leté sledování

Po dvou letech došlo k statisticky významné změně prakticky všech tlakových parametrů (Tabulka 1) a také RRI ($p < 0.001$, nárůst v průměru o 0.015). Dále 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). Rozložení subjektů se však procentuálně výrazněji nezměnilo. Analýza vztahů mezi vybranými renálními a tlakovými parametry po dvou letech sledování uvádí Tabulka 2.

Tabulka 1. Změny tlakových parametrů získaných z ABPM během dvouletého sledování

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.

Tabulka 2. Vztah mezi vybranými proměnnými při užití Pearsonovy korelační analýzy po dvou letech sledování

	eGFRcyst2 (n = 96)		RRI2 (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

eGFRcyst2: glomerulární filtrace odhadovaná pomocí sérového cystatinu C po dvou letech; RRI_2: 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 dTK24, PT a D/S ratio s RRI. Korelační koeficienty jsou okolo 0.50 a nejsilnější korelace byla nalezena mezi D/S ratio a RRI ($r = -0.72$, $p < 0.001$). U ostatních parametrů je korelace slabá nebo žádná. I po dvou letech se potvrdila (ač na hranici významnosti) korelace mezi D/S ratio a eGFRcyst ($r = 0.20$, $p = 0.048$).

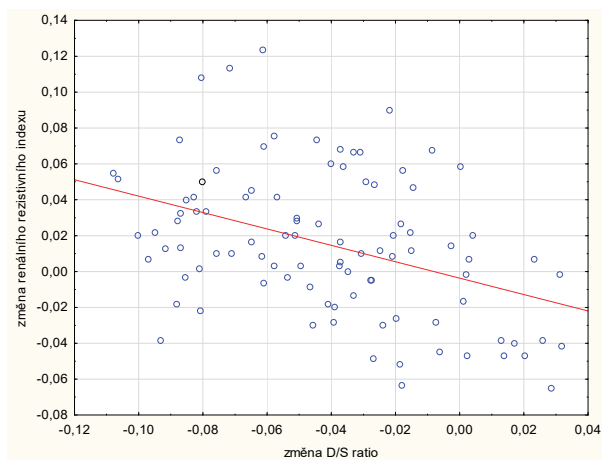
Dalším statistickým zhodnocením jsme zjistili, že změna RRI po dvouletém sledování v celé skupině významně korelovala se změnou PT, ale ještě významněji se změnou D/S ratio, zatímco se změnou STK24, změnou dTK24 ani změnou středního krevního tlaku nebyla nalezena významná korelace (Tabulka

3). Tato asociace byla následně potvrzena i v krokové regresní analýze, kdy byly hledány statisticky významné prediktory a pro změnu RRI zůstala jako jediným statisticky významným prediktorem změna D/S ratio ($r = -0.40$, $p < 0.001$).

Tabulka 3. Asociace mezi změnou RRI a změnou vybraných parametrů 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.



Uvažované prediktory jsme zvolili kromě změny D/S ratio následující: věk, pohlaví, změnu BMI, změnu dTK24, změnu STK24, změnu PT, změnu tepové frekvence. Vzájemný vztah mezi změnou RRI a změnou D/S ratio uvádí Graf 6.

Graf 6. Vzájemný vztah mezi změnou renálního rezistivního indexu a změnou D/S ratio

5. Diskuze

Cílem práce bylo posoudit, zda i u dobře kompenzovaných hypertoniků jsou již detekovatelné změny, které ve svých důsledcích mohou být významné při rozvoji kardiorenálního syndromu.

Využití 24hodinového monitorování krevního tlaku vychází z faktu, že zjištěné hodnoty krevního tlaku významně lépe korelují s kardiovaskulární prognózou ve srovnání s jednorázově změřenými hodnotami krevního tlaku (21, 22). Zajímavým zjištěním během iniciálního vyšetření byl značný rozptyl změřených hodnot 24hodinového systolického a diastolického tlaku. Řada nemocných měla hodnoty 24hodinového systolického tlaku pod 110 mm Hg a diastolického pod 70 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 (20), 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 STK24 než systolický tlak změřený v ordinaci, což je ale v souladu s literaturou (23) popisující jev maskované hypertenze (normální TK v ordinaci a „patologický“ TK mimo ni) u léčených hypertoniků. Její výskyt v obecné populaci je dle literatury 13–16 %. Navíc u 5 % jsme prokázali zároveň dTK24 nad 90 mm Hg. Uvedený značný rozptyl tlakových hodnot 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. Navíc v horizontu dvou let s prognózou i vývojem orgánových změn významně lépe koreluje průměrný 24hodinový systolický krevní tlak než jednorázově změřený (24).

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, tedy může uniknout poměrně zásadní stratifikace hodnot krevních tlaků a nelze vyloučit, že tato skutečnost může vést i ke klinicky významným dopadům.

Mezi důsledky hypertenze patří orgánové kardiální a cévní změny. 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 (mírná porucha diastolické funkce, lehká hypertrofie levé komory srdeční), avšak dle našich výsledků byly mírné změny jen u minima námi sledovaných subjektů.

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 (14, 15). U našich subjektů jsme vybrali jako laboratorní ukazatel ledvinných funkcí odhadovanou glomerulární filtraci s užitím sérového cystatinu C, jelikož nemá žádnou souvislost s věkem, pohlavím a ani svalovou hmotou, a proto je tento protein lepším markerem k odhadování glomerulární filtrace než sérový kreatinin (25).

V rámci studia kardiiovaskulárních a renálních interakcí jsme k hodnocení hemodynamiky ledvin v naší studii použili stanovení 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 představuje parametr, který je dlouhodobě považován za velmi užitečný pro sledování nemocných s chronickým renálním selháním. Ačkoliv byly vztahy mezi arteriální hypertenzí a chronickou renální insuficiencí intenzivně zkoumány, vztah mezi RRI a krevním tlakem není úplně jasný. Stanovením RRI je možné posoudit zvýšení intrarenální vaskulární resistance vedoucí k progresi chronického onemocnění ledvin, které je úzce spojeno s rozvojem arteriální hypertenze. Ačkoliv je dle recentních studií (26, 27) zvýšený RRI také asociován se zvýšenou kardiiovaskulární mortalitou a morbiditou, je zatím pouze několik prací zabývajících se vztahem mezi krevním tlakem a intrarenální cévní rezistencí. Přitom arteriální hypertenze patří mezi významné kardiiovaskulární rizikové faktory a současně je vedle diabetes mellitus ve vyspělých zemích nejčastější příčinou chronického renálního selhání (28). V případě, že je možné vyloučit ostatní příčiny, které ovlivňují výslednou hodnotu RRI, je tento parametr ovlivněn arteriálním krevním tlakem (29). Proto jsme do

našeho souboru vybrali nemocné, u kterých nebylo mimo arteriální hypertenzi přítomné jiné onemocnění, u kterého je známo, že ovlivňuje RRI. Průměrná hodnota RRI v našem souboru iniciálně byla u 85 % subjektů v normě a u zbylých 15 % se jednalo pouze o mírné zvýšení, kdy hodnota RRI nepřesahovala 0.77. Porovnáním obou skupin lze konstatovat, že ve skupině s RRI nad 0.7 je tendence k nižším hodnotám eGFR, dále k nižším hodnotám STK24 a zejména dTK24, vyšším hodnotám PT a také vyšším hodnotám D/S ratio. Tyto nálezy korespondují s dalšími pracemi (16, 30), které shodně uvádějí asociaci RRI nad 0.70 u pacientů s vyšší hodnotou pulzního tlaku a zvyšování RRI je autory přisuzováno vlivu stárnutí a zvyšování tuhosti velkých cév. Také zjištěná korelace mezi RRI a eGFR_{cyst} podporuje literární údaj (29), že zejména RRI nad 0.70 může ukazovat na subklinické poškození ledvin.

Zhodnocením iniciálních výsledků našeho souboru jsme zjistili, že parametr eGFR_{cyst} nejsilněji pozitivně koreloval s dTK24, dále pak s D/S ratio, ale nikoliv s STK24.

S ohledem na literární údaje (31) jsme posoudili vztahy mezi renálními parametry a věkem, dále i mezi renálními parametry navzájem. Zjistili jsme negativní korelaci mezi hodnotami RRI a eGFR_{cyst}. Korelace mezi věkem a funkcí ledvin nebyly překvapivé. Je známo, že glomerulární filtrace ledvin s věkem klesá a progresivní zánik nefronů v důsledku glomerulosklerózy, arteriolo-(nefro)sklerózy a zvýšení intersticiálního objemu jsou běžné a očekávané nálezy při normálním stárnutí. Uvádí se (17), 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. Jelikož jsme tedy i u našeho souboru určitý pokles glomerulární filtrace předpokládali, všechny naše analýzy byly adjustované 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 eGFR_{cyst}.

Vzhledem k této skutečnosti, kdy u téměř jedné třetiny námi sledovaných hypertoniků (n=32) s dTK24 pod 75 mm Hg (zároveň průměrný STK24 byl 115 mm Hg) byla upravena léčba hypertenze v následujícím dvouletém sledování ve smyslu redukce antihypertenzivní léčby s představou, že případné zvýšení dTK24 bude pozitivní pro renální funkce, zatímco zvýšení STK24 k hodnotám 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 STK24 nad 140 mm Hg naopak adekvátně zvýšená. Po dvou letech byla skupina 96 subjektů, která souhlasila s následným sledováním, vyhodnocena jednak dohromady jako jeden soubor a jednak každá podskupina zvlášť.

Je nutné zdůraznit, že podskupina pacientů s dTK24 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 dTK24, ale byl zjištěn významný vzestup STK24 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 zvýšení 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. Námi použité metodiky ale neumožňují potvrdit uvedenou hypotézu. K tomu by bylo nutné použít náročnější

sofistikované metodiky. 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 se taková situace 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. Hodnota průměrného STK24 se během dvouletého sledování významně nezměnila, ale došlo k významnému poklesu průměrného dTK24. Tato změna měla za následek pokles 24hodinového středního tlaku, zvýšení PT a snížení D/S ratio. Tyto naše výsledky jsou v souladu s jinými longitudinálními studiemi, kdy se dokonce v práci italských autorů (24) pulzní tlak ukázal jako lepší prediktor mortality než STK24. Dále 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 podskupině 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. Stejně výsledky vychází i v situaci, kdy hodnotíme všech 96 sledovaných subjektů dohromady, takže při hodnocení všech sledovaných subjektů dohromady se „vytrácí“ vliv „rozvolnění“ léčby u 32 pacientů.

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. 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 (20). 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.

Při hodnocení vlivu krevního tlaku na RRI jsme nejvýznamnější korelace v celé skupině 96 jedinců zjistili mezi RRI a D/S ratio a PT. Naproti tomu korelace RRI s STK24 nebyla prokázána. Naše výsledky jsou v souladu s recentně publikovanou studií japonských autorů (32), která jako první prokázala, že nejlepším tlakovým parametrem, který koreluje s RRI, je D/S ratio. V této studii autoři na 162 subjektech, kteří zahrnovali všechna stádia chronické renální

insuficience, stejně jako my potvrdili významnou korelaci RRI s D/S ratio, 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 a systolického tlaku vhodnější než pulzní tlak či střední arteriální tlak, u kterých je korelace s renální vaskulární rezistencí vyjádřena pomocí RRI známá (31).

Význam poměru tlaků ve vztahu k RRI je vysvětlitelný i patofyziologicky, kdy diastolický tlak reprezentuje periferní vaskulární rezistenci s regulací periferní náplně cévního řečiště (33), zatímco systolický tlak je významně regulován srdečním výdejem a kapacitou proximálního arteriálního řečiště (34).

Těsný vztah mezi RRI a D/S ratio zůstal i v případě, že jsme se zaměřili na korelace změny (rozdílu hodnot iniciálně a po dvou letech) u RRI a změny u jednotlivých tlakových parametrů. Jako nejsilnější se i v této analýze ukázala opět korelace mezi změnou RRI a změnou D/S ratio, což následně potvrdila i multivariantní analýza. V této analýze dokonce zůstal D/S ratio jako jediný významný prediktor modelu pro změnu RRI. Tato skutečnost do současné doby nebyla publikována. Domníváme se, že je možné předpokládat, že poměr diastolického a systolického tlaku bude mít přinejmenším podobný klinický význam jako pulzní tlak odrážející zvýšenou tuhost velkých cév zejména u starších pacientů (35) a o jehož vztahu s RRI je na rozdíl od poměru tlaků řada dat (31). U pacientů s arteriální hypertenzí je pulzní tlak dokonce lepší prediktor poklesu renálních funkcí než systolický, střední i diastolický tlak a pokud jsou malé renální arterioly trvale vystaveny vysokému průtoku krve a/nebo vysokému pulznímu tlaku, výsledkem může být mikrovaskulární poškození provázené zvýšením RRI (36), což vysvětluje v literatuře udávanou úzkou spojitost mezi RRI, tuhostí aorty a postižením periferních cév aterosklerózou (37).

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 RRI více než systolický tlak, což při hodnocení pulzního tlaku není zřejmé.

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. Negativní důsledky intenzivní léčby arteriální hypertenze u pacientů s chronickou renální insuficiencí byly opakovaně dokumentovány (27). Přitom stabilní průtok krve ledvinami je závislý na interakci mezi systérovým krevním tlakem a renální vaskulární rezistencí a RRI je významně asociován s renální vaskulární rezistencí za předpokladu, že je možné vyloučit přítomnost dalších patologických stavů, které jej ovlivňují (38).

Pro úplnost je nutné dodat, že kromě vlastních tlakových parametrů jsou dalším interferujícím faktorem působícím na výslednou hodnotu RRI samotná antihypertenziva. Pokud jde o náš soubor, je důležité zmínit, že, ač došlo po dvou letech ke statisticky významnému zvýšení průměrné hodnoty RRI, 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 PT, poklesu dTK24 a poklesu D/S ratio 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 a systolického tlaku především na elasticitě velkých cév.

6. Závěr

6.1. Shrnutí výsledků práce

1. 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 eGFR_{cyst} a RRI u pacientů léčených pro esenciální hypertenzi. Hodnoty 24hodinového diastolického TK ≤ 70 mm Hg byly spojeny se sníženou funkcí ledvin hodnocenou pomocí eGFR_{cyst}.

2. 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 rozmezích.

V souboru byla téměř třetina nemocných (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 eGFR_{cyst}. 24hodinový diastolický tlak se v průměru nezměnil.

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 došlo během 2 letého sledování 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.

3. Úpravou léčby u vybraných pacientů s diastolickým tlakem < 70 mm Hg došlo k významnému zvýšení eGFR_{cyst}, při čemž systolický tlak 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.

6.2. Shrnutí pracovních hypotéz

1. Naše práce ukazuje, že i u asymptomatických pacientů s arteriální hypertenzí 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. 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. 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. 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 nezářídka 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 k 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 renální 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 know importance of RRI in monitoring the chronical 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.

8. Literatura

- 1 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.
- 2 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.
- 3 Ronco C, Bellasi A, Di Lullo L. Cardiorenal Syndrome: An Overview. *Adv Chronic Kidney Dis*. 2018 Sep;25(5):382-390.
- 4 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.
- 5 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.
- 6 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.
- 7 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.
- 8 Diamond JA, Phillips RA. Hypertensive heart disease. *Hypertens Res*. 2005;28(3):191-202.
- 9 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.
- 10 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.
- 11 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.
- 12 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.

- 13 Ronco C, Haapio M, House AA, Anavekar N, Bellomo R. Cardiorenal syndrome. *J Am Coll Cardiol*. 2008 Nov 4;52(19):1527-39.
- 14 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.
- 15 Onuigbo MA. Can ACE inhibitors and angiotensin receptor blockers be detrimental in CKD patients?. *Nephron Clin Pract*. 2011;118(4):c407-19.
- 16 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>
- 17 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.
- 18 Boddì M, Natucci F, Ciani E. The internist and the renal resistive index: truths and doubts. *Intern Emerg Med* 2015; 10: 893–905.
- 19 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.
- 20 Widimský J, et al. Doporučení pro diagnostiku a léčbu arteriální hypertenze ČSH 2017. *Česká společnost pro hypertenzi*, 2018, 7, Suppl., ISSN 1805–4129.
- 21 Balietti P, Spannella F, Giuliatti 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.
- 22 Fedecostante M, Spannella F, Cola G, Espinosa E, Dessì-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.
- 23 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.
- 24 Balietti P, Spannella F, Giuliatti 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.
- 25 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.
- 26 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.
- 27 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.
- 28 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.

- 29 Boddi M. Renal Ultrasound (and Doppler Sonography) in Hypertension: An Update. *Adv Exp Med Biol* 2017;2:191-208.
- 30 Berni A, Ciani E, Bernetti M, Cecioni I, Berardino S, Poggesi 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.
- 31 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.
- 32 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.
- 33 Mayet J, Hughes A. Cardiac and vascular pathophysiology in hypertension. *Heart*. 2003;89(9):1104-1109.
- 34 Romano SM, Pistolesi M. Assessment of cardiac output from systemic arterial pressure in humans. *Crit Care Med*. 2002;30(8):1834-1841.
- 35 Laurent, S. & Cockcroft, J. (2008). Central aortic blood pressure, Elsevier, 978-2-84299-943-8.
- 36 O'Rourke MF, Hashimoto J. Mechanical factors in arterial aging: a clinical perspective. *J Am Coll Cardiol*. 2007;50(1):1-13.
- 37 Calabria 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.
- 38 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.

9. Přehled publikační činnosti autora

Původní vědecké práce, které jsou podkladem disertace

1. 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 - IF 1,287
2. Sveceny, J. et al. In Essential Hypertension, a Change in the Renal Resistive Index is Associated With a Change in the Ratio of 24-hour Diastolic to Systolic Blood Pressure – článek přijatý časopisem *Physiological Research* k tisku 5/2022 – IF 1,881

Původní vědecké práce bez vztahu k tématu disertace

1. Svěcený, J., Syková, J., Laštůvka, J. Nové možnosti terapeutické revaskularizace u ischemické choroby dolních končetin v rámci syndromu diabetické nohy autologní transplantací kmenových buněk. *Čas. Lék. čes*. 2015; 154: 161-167.
2. Svěcený J, Jirušková J, Hrach K, Radovnická L, Laštůvka J. Deriváty sulfonylurey a riziko hypoglykemie u diabetiků 2. typu. *Vnitřní Léčba*. 2020 Léto;66(6):35-42.

Přednášky, plakátová sdělení na odborných setkáních.

1. VIII. konference ambulantních internistů v Olomouci. Svěcený J., Sýkorová A., Laštůvka J. Může primární hyperparathyreózu odhalit ambulantní internista? 28–29. března 2013
2. Vědecká konference 2. LF UK. Svěcený, J., Charvát, J., Hrach, K., Horáčková, M., Schück, O., Jaký diastolický tlak může být asociován s abnormální renální funkcí během intenzivní léčby esenciální hypertenze? Posterové sdělení. 1. 4. 2019