

UNIVERZITA KARLOVA

Farmaceutická fakulta v Hradci Králové

Katedra farmakologie a toxikologie

Studium vasodilatačních účinků vybraných
flavonolignanů silymarinu
ex vivo na izolované aortě potkana

Rigorózní práce

Vedoucí rigorózní práce: PharmDr. Jana Pourová, Ph.D.

Hradec Králové 2020

Mgr. Lenka Šimánková

Prohlášení

Prohlašuji, že tato práce je mým původním autorským dílem. Veškerá literatura a další zdroje, z nichž jsem při zpracování čerpala, jsou uvedeny v seznamu použité literatury a v práci řádně citovány. Tato práce nebyla použita k získání jiného či stejného titulu.

Mgr. Lenka Šimánková v Hradci Králové 2020

Poděkování

Děkuji PharmDr. Janě Pourové, Ph.D. za veškerou odbornou pomoc, investovaný čas a rady, které mi poskytovala při zpracování této rigorózní práce. Také bych chtěla poděkovat i ostatním členům katedry, kteří mi věnovali pozornost.

Abstrakt

Univerzita Karlova V Praze
Farmaceutická fakulta v Hradci Králové
Katedra farmakologie a toxikologie

Studentka: Mgr. Lenka Šimánková

Školitel: PharmDr. Jana Pourová, Ph.D.

Název rigorózní práce: Studium vasodilatačních účinků vybraných flavonolignanů silymarinu *ex vivo* na izolované aortě potkana

Flavonolignany jsou skupina sloučenin, které zahrnují komplex látek zvaný silymarin, který se nachází a získává především z rostliny jménem ostropestřec mariánský (*Silybum marianum*). Dosavadní studie poukazují zejména na jeho antioxidační a protizánětlivé účinky. Jeho hlavní účinek, pro který se využívá, je hepatoprotektivní aktivita.

Cílem této práce je zjistit, zda vybrané flavonolignany silymarinového komplexu či jejich sulfatované metabolity mohou mít vazorelaxační účinky. Na aortě potkana rodu Wistar bylo testováno *ex vivo* pět vybraných látek (2,3-dehydrosilybin, silychristin a jejich sulfatované konjugáty 2,3-dehydrosilybin-20-*O*-sulfát, 2,3-dehydrosilybin-7,20-*O*-disulfát a silychristin-19-*O*-sulfát). Oba testované flavonolignany měly vazorelaxační účinky, které byly srovnatelné s účinky příslušných monosulfátů. Naopak disulfát 2,3-dehydrosilybinu byl zcela neúčinný.

Abstract

Charles University
Faculty of Pharmacy in Hradec Králové
Department of Pharmacology and Toxicology

Student: Mgr. Lenka Šimánková

Supervisor: PharmDr. Jana Pourová, Ph.D.

Title of rigorous thesis: Study of vasodilatory effect of selected silymarin's flavonolignans *ex vivo* on isolated rat's aorta.

Flavonolignans are a group of compounds which include the complex substance of silymarin, which is found and obtained from a plant named Milk Thistle (*Silybum marianum*). Several studies show its antioxidant and anti-inflammatory effects. Its main effect for which it is used in medicine is hepatoprotective activity. The aim of this work is to find out whether selected flavonolignans of silymarin complex vasoor their sulfated metabolites may have vasorelaxant effects. Five selected substances (2,3 dehydrosilybin, silychristin and their sulfated conjugates 2,3-dehydrosilybin-20-*O*-sulphate, 2,3-dehydrosilybin- 7,20-*O*-disulphate a silychristin-19-*O*-sulphate) were tested *ex vivo* on the Wistar rat aorta. Both tested flavonolignans had vasorelaxant effects comparable to those of the respective monosulfates. In contrast, 2,3-dehydrosilybin disulfate was completely ineffective.

Obsah

1	Úvod	9
2	Kardiovaskulární systém	10
2.1	Definice	10
2.2	Funkce kardiovaskulárního systému	10
2.3	Srdce a jeho funkce	10
2.4	Cévy	11
2.4.1	Tepny (Arterie)	11
2.4.2	Žíly (Vény)	12
2.5	Fyziologie endotelu	13
2.6	Cirkulace krve	13
2.6.1	Mikrocirkulace	14
2.6.2	Regulace cirkulace	14
2.6.3	Systémová a lokální regulace cirkulace	15
2.6.4	Jiní činitelé cirkulace	16
3	Krevní tlak	17
3.1	Regulace krevního tlaku	17
4	Arteriální hypertenze	19
4.1	Rizikové faktory	20
5	Léčba hypertenze	25
	Doporučené postupy FDA	25
5.1	Nefarmakologická léčba	25
5.1.1	Dietika	25
5.1.1.1	Dieta DASH	26
5.1.1.2	Potraviny a draslík	26
5.2	Farmakologická léčba	27
5.2.1	Diuretika	29
5.2.2	Inhibitory systému renin-angiotenzin-aldosteron	31
5.2.2.1	ACE inhibitory	31
5.2.2.2	Sartany	31
5.2.2.3	Inhibitor angiotenzinových receptoru a neprilysinu (ARNI)	32
5.2.2.4	Přímý selektivní inhibitor reninu - Aliskiren	32
5.2.3	Betablokátory	32
5.2.4	Blokátory vápníkových kanálů	33
5.2.5	Centrální agonisté α_2 receptoru	34
5.2.6	Centrální agonisté I-receptorů	34
6	Fytoterapie	36
6.1	Ostropestřec mariánský	37
6.1.1	Chemické struktury	38
6.1.2	Mechanismus účinku	39

6.1.3	Biologická dostupnost a metabolismus.....	40
6.1.4	Toxikologie.....	41
6.1.5	Indikace a používání	41
7	Praktická část.....	42
7.1	Cíl práce	42
7.2	Aparatura.....	42
7.3	Pomůcky.....	42
7.4	Přístroje	42
7.5	Chemikálie	43
7.6	Zvířata	43
7.7	Postup.....	44
7.7.1	Příprava experimentu.....	44
7.7.2	Kontrola neporušenosti endotelu	44
7.7.3	Samotný experiment	44
7.7.4	Ukončení experimentu.....	45
7.8	Statistická analýza.....	45
7.8.1	Výsledky	45
8	Diskuze.....	52
9	Závěr.....	56
10	Citace	57

Přehled použitých zkratk

ACEI	Inhibitory angiotenzin konvertujícího enzymu
ADH	Vasopresin
ARNI	Angiotensin Receptor-Nepriylsin Inhibitor
AT	Angiotenzin
BKK	Blokátory vápníkového kanálu
BMI	Body mass index
CGRP	Calcitonin gene-related peptid
COX	Cyklooxygenáza
DASH	Dietary Approaches to Stop Hypertension
DMSO	Dimethylsulfoxid
EC ₅₀	The median effective concentration
ENaC	Endothelial sodium channel
ESH	The European Society of Hypertension
ESC	The European Society of Cardiology
ET	Endothelin
GIT	Gastrointestinální trakt
GSH	Glutathion
HDL	High density lipoprotein
CHOPN	Chronická obstrukční plicní nemoc
ICHDK	Ischemická choroba dolních končetin
IMAO	Inhibitor monoaminoxidázy
LDL	Low density lipoprotein
NADPH	Nicotinamid adenin dinucleotid fosfát
NSAID	Nesteroidní antiflogistika
PGE, PGI	Prostaglandiny
RAAS	Renin-angiotenzin-aldosteronový systém
SNRI	Inhibitory zpětného vychytávání serotoninu a noradrenalinu
VMAT	The vesicular monoamine transporter
WHO	World Health Organization

1 Úvod

Kardiovaskulární systém je jedna z nejdůležitějších soustav organismu, která se stará o přivádění živin a potřebných látek pomocí krve do míst, kde jsou potřeba. Zároveň z těchto míst poté odvádí zplodiny a sekundární metabolity, které již nejsou k užitku.^{1,2}

Nejdůležitějšími orgány této soustavy jsou srdce a cévy, které jsou schopny vést krev a upravovat její tlak tak, aby byly vyživovány veškeré potřebné buňky v organismu.^{1,2} Jeden z principů, jak korigovat krevní tlak v lidském těle je skrze zmenšování a zvětšování průsvitu cév, a to díky několika činitelům se schopností ovlivňovat kontrakci a dilataci cévní stěny. Těmito činiteli či látkami se zabývá nespočet studií a výzkumů vedených po celém světě.³

Flavonolignany jsou skupina látek, do které patří komplex látek zvaný silymarin. Do tohoto komplexu látek můžeme zařadit jednotlivé substance jako jsou například silybin, silydianin nebo silychristin. Nalézáme jej hlavně v semenech byliny známé jako Ostropestřec mariánský (*Silybum marianum*) z čeledi *Asteraceae*.^{54,55}

Silymarin se dosud využívá zejména jako hepatoprotektivum před toxiny různého původu. Jednotlivé složky tohoto komplexu jsou studovány pro další účinky na lidský organismus. Mezi tyto vlivy můžeme zařadit protizánětlivý, hypolipidemický efekt nebo i například antihypertenzní účinek^{54,55}

Tato práce zkoumá působení několika flavonolignanů a jejich sulfatovaných metabolitů na cévní stěnu *ex vivo*.

2 Kardiovaskulární systém

2.1 Definice

Kardiovaskulární systém neboli krevní oběhový systém je soustava orgánů zajišťující rozvádění kyslíku a ostatních živin do dalších orgánů, tkání nebo buněk v celém těle.¹

V systému se nachází jeden z nejdůležitějších orgánů, který funguje jako pumpa a krev žene do celého těla. Tímto orgánem je srdce. Samotná krev putuje ze srdce nebo do srdce skrze cévy. Tyto trubicovité struktury můžeme poté rozdělit na tepny, jež vedou okysličenou krev do zbytku těla a na žíly, které sbírají odkysličenou krev z těla a odvádí ji zpět do srdce.^{1,2}

2.2 Funkce kardiovaskulárního systému

V živém organismu je neustálá snaha o zachování vnitřní homeostázy, tedy stálosti vnitřního prostředí. Oběhová soustava, jak už bylo řečeno, se na tom v nemalém procentu podílí neustálou perfuzí, kdy krev cirkuluje skrze cévy mezi srdcem a jednotlivými tkáněmi, čímž se vyměňují jednotlivé složky živin a dýchací plyny.²

2.3 Srdce a jeho funkce

Cor neboli srdce je dutý svalnatý orgán, který se u člověk nachází chráněn za sternem v hrudním koši. Tento důležitý orgán je schopen hnát pod tlakem krev do celého těla díky své rytmické činnosti, kdy dochází ke stažení (systole) a následně k ochabnutí (diastole) srdečního svalu.³

Samotné srdce je chráněno shora epikardem. Můžeme jej rozdělit na dvě síně (pravou a levou) nacházející se v horní části srdce a na komory (pravá a levá), které jsou v dolní části orgánu. Jednosměrný tok krve přes srdce je zabezpečen čtyřmi vazivovými strukturami, tedy srdečními chlopněmi. Plicní srdeční chlopeň na začátku plicní tepny a aortální srdeční chlopeň u aorty zabraňují zpětnému vlévání krve do srdce. Trojčípá

chlopeň rozděluje pravou část srdce na síň a komoru. Mitrální chlopeň zabezpečuje stejnou funkci v usměrnění toku jako trojčípá, ale na levé straně srdce.³

Vnitřní strana srdce je chráněna endokardem, což je hladká, lesknoucí se, průsvitná blánka vystýlající celou dutinu orgánu.³

Stěny srdce jsou tvořeny svalovinou srdeční (myokardem), což je specifický druh příčně pruhované svaloviny. Vzhledem k tomu, že v síních není takový tlak, jsou zde stěny mnohem tenčí. Jinak je to u komor. Ty musejí být schopné vytlačit krev, proto jsou zde tyto stěny mnohem mohutnější.³

Zvláštností pro srdce je takzvaný srdeční převodní systém, což je specializovaný myokard, který je schopen vytvořit a rozvádět dále vzruchy, které se podílejí na srdeční činnosti. Nervový systém se zde tudíž neuplatňuje jako hlavní iniciátor srdeční činnosti, ale jen ovlivňuje vedlejší veličiny jako je rychlost apod.³

2.4 Cévy

Cévy jsou duté válcovité útvary prostupující do celého těla, kam mají za úkol rozvádět krev. Stěny těchto struktur odpovídají jednotlivým úsekům krevního řečiště, jeho potřebám a funkcím. Můžeme je rozdělit na dva hlavní typy - tepny (arterie) a žíly (vény).³

2.4.1 Tepny (Arterie)

Tento typ cév je uspořádán tak, aby odolal velkému náporu krve, který je vypuzován ze srdce. Krev zde tedy protéká rychleji než v jiných cévách. Největší tlak a rychlost krev dosahuje v aortě, což je hlavní tepna vedoucí přímo ze srdce do zbytku těla. Tepny se dále větví na menší tepénky (arterioly), které následně přecházejí ve vlásečnice (kapiláry).³

Stavba každé tepny se skládá ze tří částí. Vnitřní část tepny se nazývá *tunica intima*, což je vrstva endoteliálních buněk podložena souborem elastických a kolagenních vláken neboli membrána *elastica interna*. Někdy ve větších tepnách se mezi těmito vrstvami může nacházet i další vrstva vaziva.³

Tunica media je prostřední a zároveň nejsilnější vrstva tvořená hladkou svalovinou a elastickými vlákny. Podle funkce tepny se tyto dvě struktury poměrově liší. Například

ve velkých tepnách jako je aorta nebo v tepnách, které jsou pod větším tlakem, převažují elastická vlákna. Středně velké tepny tento poměr vláken mají vyrovnaný. U malých arteriol převažuje spíše hladká svalovina. Do této vrstvy zasahují nervy autonomního nervového systému. Sympatická vlákna u tepen obecně způsobují vazokonstrikci a parasympatická vlákna účinkují naopak.³

Třetí vnější vrstvou je *tunica externa*. Tato vrstva je tvořena z fibrilárního vaziva s kolagenními nebo elastickými vlákny, která pak mohou volně přecházet do vaziva, a tím mohou též fixovat cévu do okolí. Někdy bývá tato vrstva od střední vrstvy (*tunica media*) oddělena membránou *elastica externa*.³

Arterioly jsou tenčí cévy, které se skládají z tenké vrstvy endotelu a cirkulárně probíhajících hladkých svalových buněk. Arterioly mají relativně silnou stěnu, ale malý průsvit. Jejich reakce a následná změna průtoku je většinou velmi pohotová díky tomu, že bývají bohatě inervovány právě autonomními nervy.³

Arterioly přecházejí volně do tenčích cév prekapilár a následně do nejmenších kapilár. Jsou to tenké úzké cévy, jejichž stěna je tvořena jen jednou vrstvou endotelových buněk.³

Průsvit kapiláry je ovlivňován jak nervovým systémem, tak i například přímým působením některých z mediátorů (adrenalin, histamin) nebo produkty látkové přeměny (CO₂, kyselina mléčná).³

2.4.2 Žíly (Vény)

Struktury, které sbírají krev a odvádí ji zpět k srdci se nazývají postkapiláry. Ty se poté přetváří do kapilár a následně se sbíhají do větších útvarů, těmi jsou venuly. Tyto cévy poté odnáší krev do větších žil.³

Někdy tento systém můžeme označit jako nízkotlaký. Přibližně 80 % celkového objemu krve se nachází právě v žilách. Tyto struktury mohou sloužit též jako rezervoár krve díky své roztažitelnosti a kapacitě. V případě poklesu objemu tekutin v organismu se žíly kontrahují a doplní tak zbylý objem krve. Naopak tomu bývá při doplnění krve. Například při krevní transfuzi, kdy se žíly dilatují a objem krve v tomto systému může tvořit až 99 %, oproti 1 % ve vysokotlakém systému arterií, který spíše má funkci zásobovací.⁴

Žíly neboli vény mají mnohem tenčí stěnu než je tomu u tepen. Je to z důvodu, že v těchto strukturách není tak vysoký tlak krve. Ve velkých vénách, které jsou blíže srdci, může vzniknout až podtlak, který při otevření žíly, například při chirurgických zákrocích, může nasát vzduch, což poté může způsobit až vzduchovou embolii v srdci. Odkysličená krev v žilách je tedy spíše než tlakovou vlnou od srdce, poháněna řadou pohybů těla (pohyb svalů, dýchání) nebo dalšími žilními mechanismy – chlopněmi.³

Struktura stěny žil je v mnohém stejná jako struktura stěn tepen. Vnitřní stěna je opět tvořena *tunikou intimou*. Tato vrstva má endotelem kryté výběžky. Těm se říká žilní poloměsíčitě chlopně. Tyto vazivem vyztužené útvary slouží k jednosměrnému toku krve k srdci. Střední vrstva buněk *tunica media* je tvořena hladkou svalovinou, nicméně je mnohem tenčí než u tepen. Na povrchu se opět nachází *tunica externa*, která přechází do vaziva v okolí.³

2.5 Fyziologie endotelu

Jak již bylo zmíněno, vnitřní stěnu cév, jež je v přímém styku s krví, vystylá endotel, tedy regulační buňky mesodermálního původu. Mezi jeho hlavní funkce můžeme zařadit syntetizování látek, které usměrňují velikost průsvitu cévy, což se poté odráží v množství a proudu krve protékající cévou. Dalšími úkoly těchto buněk je produkce růstových hormonů starajících se například o množství buněk ve stěně cévy a udržování rovnováhy v koagulačním procesu krve. Endotel se také podílí na zánětlivém procesu a prostupu leukocytů přes stěnu cév.²

2.6 Cirkulace krve

Cirkulaci krve můžeme rozdělit na dva oběhy, a to na systémový tělní a plicní oběh.

Systémová cirkulace začíná v momentě, kdy levá komora uvolní skrze chlopně okysličenou krev do aorty, což je hlavní tepna, která se dále rozvětzuje do menších tepének až do kapilární sítě po celém těle, kde přes stěny těchto tkání dochází k výměně živin a kyslíku za odpadní látky a oxid uhličitý. Tyto zplodiny těla se dále dostávají do krve, která putuje do žil. Odkysličená krev poté vede těmito strukturami do pravé síně a následně do pravé komory, ze které je vypuzována do plicního oběhu.¹

Plicní oběh vede odkysličenou krev z pravé komory do plicní tepny představující spojnicí mezi srdcem a plicemi. V plicích se z krve odstraňuje oxid uhličitý, který organismus vydechuje a naopak, do krevního řečiště se zde opět dostává kyslík, který je veden krví přes kapiláry do plicní žíly a do levé síně, odkud se krev dostává zpět do levé komory, kde začíná nový cyklus.¹

2.6.1 Mikrocirkulace

Mikrocirkulace je pojem označující část oběhu od arteriol k venulám, přičemž dochází k výměně látek potřebných pro život buněk v organismu. Arterioly se rozvětvují do poměrně velké plochy kapilárních sítí, kde hustota těchto struktur se může v jednotlivých orgánech lišit. Například v srdci či játrech se množství kapilár na 1 mm³ odhaduje na 2500 - 3000 kapilár. Nejmenší hustota sítě se poté odhadují v tkáních chrupavky nebo v podkoží. Různě se také liší například i propustnost endoteliální bariery.⁵

Na výměně jednotlivých látek, vody či plynů se podílejí poté mechanismy jako je difuze, filtrace nebo reasorbce.⁵

2.6.2 Regulace cirkulace

Úkolem regulačních mechanismů cirkulace je zásobení celého systému krví při měnících se podmínkách jak vnitřního, tak i vnějšího prostředí. Současně musí být v souladu jak krevní tlak s činností srdce, tak musí být zabezpečeno minimální prokrvení všech orgánů těla a musí být správně přerozdělován krevní proud mezi aktivní orgány a ty, které jsou v klidovém režimu.⁴

Metabolismus tkání souvisí s nepřetržitým přísunem živin, kyslíku a zpětným vychytáváním a odváděním oxidu uhličitého a odpadních produktů. Regulace řídí průtok krve v jednotlivých kapilárách. Snaží se tímto vyhnout situaci, kdy se například organismus dostane do určitých typů šoku, na které musí kapilární svěrače reagovat dilatací. Objem krve v tomto stavu může zůstat v cévkách a nevracet se zpět do srdce. V takovémto případě se sníží žilní návrat a jedinec může vykrvácet do kapilár.^{2,4}

2.6.3 Systémová a lokální regulace cirkulace

Regulaci cirkulace můžeme rozdělit také na systémovou a lokální.

Lokální regulace je ovládaná několika faktory, které spolupracují a vzájemně se ovlivňují. Mezi hlavní faktory patří metabolické produkty vznikající při procesu metabolismu v tkáních. Zde jsou hlavními iniciátory vazodilatace zvýšení $p\text{CO}_2$ a H^+ spolu se snížením $p\text{O}_2$. Na úrovni koronárního řečiště vazodilataci zajišťuje hladina ADP. V centrálním nervovém systému je hlavní činitel vazodilatace koncentrace $p\text{CO}_2$. Procesem vazodilatace se zvětší prokrvení tkáně, což má za následek zvýšené zásobení tkání O_2 a vyšší odvod metabolických odpadních látek.^{2,4}

Další faktory jsou humorálního původu. Jedná se o vazodilatační NO, prostacyklin PGI₂ (endotel), histamin (makrofag), bradykinin (plazma) a vazokonstrikční endotelin ET1 nebo angiotenzin II a vazopresin. Síla výsledného efektu poté záleží i na typu receptoru nebo na koncentraci dané látky v oběhu.²

Oxid dusnatý (NO) je vazodilatační činitel, který je uvolňován z buněk endotelu po navázání například acetylcholinu (přes M-receptory), ATP, endotelinu-1 (přes receptory ETB) nebo histaminu (přes H₁-receptor).⁴

Endotelin-1 působí hlavně přes receptory ETB₁, ale jejich činnost lze pozorovat také přes receptor ETA, na který se mohou navázat látky jako je angiotenzin II nebo ADH (vazopresin), čímž způsobuje vazokonstrikci buněk hladké svaloviny.⁴

Jiné faktory zahrnují například mechanické nebo myogenní vlastnosti. Arterioly jsou schopné reagovat na zvýšený hydrostatický tlak krve protažením buněk svaloviny. Tyto buňky poté reagují kontrakcí, čímž vzniká vazokonstrikce.^{2,4}

Systémová regulace krevního oběhu spočívá v koordinaci jednotlivých soustav orgánů pomocí autonomního nervového systému. Zde záleží na tom, jestli organismus potřebuje zvýšit průtok krve ve svalech například při pohybu nebo například v trávicím traktu při trávení. Hlavní činitel v cévách je sympatikus. Parasympatikus se zde (s výjimkou srdce) neuplatňuje.^{2,4}

Sympatikus se stará o bazální tonus cév. Při jeho zvýšené aktivaci ve svalech na β_2 receptorech se cévy dilatují. Naopak ve viscerálních orgánech, například ve sliznici GITu, na α_1 a α_2 receptorech vzniká jeho účinkem vazokonstrikce.^{2,4}

Vazomotorika může být ovlivňována také skrze mozková centra, jež sbírají informace přes *nervus vagus* například od baroreceptorů, které kontrolují tlak krve nebo od chemoreceptorů regulující parciální tlaky plynů a pH krve. K dalším oblastem mozku,

které ovlivňují vazomotorickou aktivitu cév patří například: frontální kůra, přední cingulární kůra, amygdala, hipokampus apod.^{2,4}

2.6.4 Jiní činitelé cirkulace

Do systémového působení můžeme zařadit i účinky některých hormonů.

Nejznámější účinek je vidět na působení adrenalinu a noradrenalinu - hormonů dřevě nadlečin. Tyto dva stresové hormony spíše potencují práci sympatiku. Vazokonstrikci můžeme vidět i u účinku hormonů angiotenzinu II a vazopresinu (ADH), které se spíše projevují v patologii organismu.²

Adrenalinové působení v cévách je ve vysoké koncentraci na $\alpha 1$ receptory vazokonstrikční, nicméně mohou působit v nižších koncentracích na $\beta 2$ receptory, a tím učinit vazodilataci. Výsledný efekt je dán zastoupením jednotlivých receptorů v tkáni a jejich obsazením.⁴

Eikosanoidy jsou metabolity kyseliny arachidonové. Jedná se o prostaglandin (PG)F 2α , tromboxany (A 2 a B 2), které jsou vazokonstrikční. Další Eikosanoidy typu PGE 2 a PGI 2 působí vazodilatačně.⁴

Jeden z posledních faktorů ovlivňující průsvit cév je produkt kininogenu v krevní plazmě, který vzniká za pomoci enzymu kalikrein. Jedná se o bradykinin nebo kalidin, kteří oba dva působí vazodilatačně. V neposlední řadě také vazodilataci aktivuje i zánětlivý mediátor histamin.⁴

Noradrenalin účinkuje na postgangliovním neuronu sympatika. Stejně jako adrenalin se váže na $\alpha 1$ -adrenoreceptory cév a působí vazokonstrikčně. Když činnost sympatiku ustane, nastává vazodilatace. Nicméně v těle máme několik výjimek, kdy tomu tak není. Jedná se o potní žlázy a genitálie. Pod vlivem parasympatika a jeho neurotrasmíteru se zde cévy dilatují.⁴

V neposlední řadě neurony také mohou uvolňovat silný CGRp (calcitonin gene-related peptide), který se podílí na vazodilataci.⁴

3 Krevní tlak

Krevní tlak je síla krve působící na vnitřní stěnu cév. Měříme jej ve dvou hodnotách jako systolický a diastolický tlak.

Systolický krevní tlak se měří při kontrakci srdeční komory, kdy je krev vypuzena do těla. Při této systole krev vtéká hlavně do arterií a tlak v nich dosahuje nejvyšších hodnot. Tato hodnota je závislá na srdečním stahu, objemu vypuzené krve a poddajnosti cév.²

Naopak při diastole svalová hmota srdce relaxuje a plní se krví. To znamená, že krev není vytlačována do arterií a tlak (zaznamenaný jako diastolický) klesá na minimální hodnoty. Tato hodnota je závislá na intenzitě periferního odporu a na srdeční frekvenci.²

3.1 Regulace krevního tlaku

Na regulaci krevního tlaku se podílejí čtyři hlavní mechanismy. Některé byly již zmíněny v části o regulaci cirkulace krve.

Prvním mechanismem je systém okamžité regulace krevního tlaku. Tento systém pracuje v rámci sekundy. Jedná se o změny srdečního výdeje, takže krevní tlak se mění tep od tepu. Na této regulaci se podílejí síňové mechanismy (hlavně Bainbridgeův mechanismus a Starlingův mechanismus). Kombinace těchto mechanismů reguluje krevní tlak pomocí změny objemu krve v žilním návratu a změny srdečního výdeje. Na srdeční výdej poté reagují cévy již výše zmíněným myogenním mechanismem.⁶

Druhým systémem je krátkodobá regulace reagující na změny v rámci desítek sekund. Jde o mechanismy spojené s reflexními oblouky, kdy změny tlaku jsou rychlé a přesné. Podílejí se na tom vysokotlaké baroreceptory v aortě a *sinus caroticus* a nízkotlaké baroreceptory v plicnici a v pravé síni. Při zvýšeném krevním tlaku se aktivují receptory v aortě, které následně sníží práci sympatiku, čímž se zvýší naopak práce parasympatika. Následně poklesne periferní cévní rezistence a frekvence srdeční činnosti. Tento proces funguje i opačně, když krevní tlak klesne. Nízkotlaké receptory zaznamenávají změny centrálního objemu krve. Když tento objem poklesne kvůli sníženému žilnímu návratu krve nebo například nedostatkem tekutin, aktivuje se adrenergní sympatický nervový systém, který zvýší krevní tlak. Do krátkodobé regulace můžeme zahrnout i chemoreflexy, jenž reagují na množství kyslíku v krvi nebo

ischemické reflexy, které kontrolují vzestup intrakraniálního tlaku, který vyvolá lokální hypoxii ve vazomotorickém centru v prodloužené míše. Tento proces poté vede k vzestupu arteriálního krevního tlaku.⁶

Do třetí skupiny můžeme zařadit některé již výše zmíněné humorální regulační systémy (Endotelové humorální systémy, RAAS, kallikrein-kininový systém, hormony štítné žlázy, inzulin, kalcitonin a CGRP, apod) nebo nervovým systémem navozenou reabsorpci sodíku. Tyto mechanismy fungují v rámci několika minut.⁶

Čtvrtý systém dlouhodobé regulace zahrnuje zejména tlakovou natriurézu. Tento mechanismus účinkuje v řádu hodin až dní. Jedná se o proces, kdy se krevní tlak reguluje pomocí vylučování sodíku, a tím i vody z extravaskulárního objemu ven z organismu.⁶

4 Arteriální hypertenze

Definice hypertenze neboli zvýšeného krevního tlaku je definována podle ESH nebo ESC jako systolický krevní tlak, který je roven nebo má vyšší hodnoty než 140 mmHg a diastolický krevní tlak je roven nebo je vyšší než 90 mmHg. Stupně hypertenze se dají rozdělit podle naměřených hodnot, které znázorňuje tab. 1.^{7,8}

Tab.1 Definice hypertenze podle směrnic ESH a ESC 2007

	Systolický TK (mmHg)	Diastolický TK (mmHg)
Optimální tlak	< 120	< 80
Normální tlak	120-129	80-84
Vysoký normální tlak	130-139	85-89
Hypertenze st. 1 - mírná	140-159	90-99
Hypertenze st. 2 - středně závažná	160-179	100-109
Hypertenze st. 3 - závažná	≥ 180	≥ 110
Izolovaná systolická hypertenze	≥ 140	< 90

Převzato z: Widimský J, léčba hypertenze v každodenní praxi⁸

Prevalence tohoto onemocnění v České republice se pohybuje okolo 40 % u osob ve věku 25-64 let. Vyšší nárůst se vyskytuje ve věkové skupině od 55 do 64 let. Zde hodnoty prevalence mohou dosahovat až k 72 %.⁹

Arteriální hypertenzi můžeme rozdělit na primární a sekundární.

Primární neboli esenciální hypertenze je zvýšený krevní tlak z neznámé příčiny. Jedná se o souhru genetických faktorů spolu se zevními vlivy nebo poruchy regulačních mechanismů v samotném organismu.⁶

Sekundární hypertenze vzniká různých důvodů. Mezi těmito příčinami můžeme najít endokrinní poruchy (primární hyperaldosteronismus, feochromocytom, hyperkortizolismus, poruchy štítné žlázy a příštítných tělísek), renální příčiny (renovaskulární, diabetická nefropatie, chronická tubulární intersticiální nefritida a glomerulonefritidy, polycystická choroba ledvin), obstrukční spánková apnoe, neurogení příčiny, těhotenská hypertenze, iatrogení hypertenze.^{9, 15}

4.1 Rizikové faktory

K faktorům ovlivňujícím výskyt hypertenze můžeme zařadit například věk. Nejvýraznější změny krevního tlaku jsou pozorovány v průběhu dětství, zejména kolem prvního a sedmého roku, a poté až v období puberty.⁶

Prevalence hypertenze u dětí v České republice není přesně známa. V literatuře se udává mezi 1 až 3 %. S přibývajícím věkem tato čísla stoupají. Do třicátého roku života se výskyt odhaduje až na 15 %.¹⁰

S věkem riziko hypertenze vzrůstá, což se připisuje omezené pružnosti a poddajnosti cévní stěny.⁶

Dalším rizikovým faktorem je genetická výbava jedince. V tomto případě se jedná o polygenní typ dědičnosti s malou expresivitou. K tomu, aby se dané geny projevily, je zapotřebí působení minimálně jednoho z rizikových faktorů, a to zejména zevního prostředí. Existují vědecké práce, které tento fakt dokazují. Například u afrických národů se hypertenze projevuje dříve a s větší intenzitou než u evropské populace. Celkově platí, že rozdílné předpoklady k hypertenzi v různých populacích mohou jednoduše odrážet rozdílné evoluční tlaky, které se projevovaly v řádu několika stovek let. Z toho lze usoudit, že riziko projevení hypertenze částečně závisí i na rasové příslušnosti.^{6,11}

Obezita je dalším důležitým rizikovým faktorem, který se podílí až ze 75 % na vzniku hypertenze. Obecně obezita podporuje rozvoj dalších civilizačních chorob, které zasahují do jednotlivých systémů organismu. U hypertenze není přesně znám mechanismus, jakým obezita zasahuje do jednotlivých procesů, nicméně se objevují studie zabývající se zvýšenou funkcí osy renin-angiotensin-aldosteron nebo sympatických nervů skrze funkci ledvin, kdy se zvýší zpětná reabsorbce sodíku, a tím se zvýší i krevní tlak. V dalších studiích se objevují náznaky, že obezita způsobuje lipotoxycitu, což vede k endoteliální a vaskulární dysfunkci, které se podílejí na regulaci krevního tlaku.¹²

Obezita je spojena se zvýšením extracelulárního objemu tekutiny v organismu a zvýšeným průtokem krve v tkáních. V důsledku tohoto děje se zvyšuje i objem žilního návratu do srdce. Na což srdce musí reagovat zvýšením svého výkonu. Při dlouhodobém trvání dochází k přestavbě některých tkání či rovnou orgánů v důsledku zvýšení pracovních nároků.¹³

V počátku rané fáze obezity, kdy ještě nedošlo ke ztrátě nefronové funkce v důsledku glomerulárního poškození, dochází ke zpětné retenci sodíku, a to v důsledku

zvýšení renální tubulární reabsorpce. To bývá kompenzováno vazodilatací ledvin nebo zvýšením rychlosti glomerulární filtrace nebo objemu tekutin a elektrolytů. V důsledku této kompenzace se objem extracelulární tekutiny rozšiřuje, což vede k přízpůsobení tlakové natriurizace.¹⁴

Mezi další faktory vnějšího prostředí můžeme zařadit jak již zmíněnou obezitu nebo nadměrný kalorický příjem díky nevhodným stravovacím návykům, tak i nadměrnou konzumaci alkoholu, nízký příjem draslíku nebo naopak zvýšený příjem sodíku. Dále sem můžeme zařadit dlouhotrvající stres psychického i fyzického charakteru a kouření.^{15,16}

Již dlouho se mluví o tom, že právě vysoký příjem kuchyňské soli je považován za etiologický faktor ve vývoji hypertenze. Bohužel není stále úplně jasné, jakým přesným mechanismem přispívá k rozvoji tohoto onemocnění. Některé zdroje hovoří o účinku na objem krve, který se příjmem sodíku zvýší nebo o zvýšení citlivosti kardiovaskulárních nebo renálních mechanismů na sympatický nervový systém nebo na RAAS. Tento fakt podporuje například i studie INTERSALT, která se zabývala měřením exkrece sodíku v moči a jejím vztahem mezi systolickým a diastolickým tlakem. Výsledky ukazují na pozitivní korelaci těchto dvou faktorů.¹⁵

Nicméně sodík je v těle nezbytnou součástí organismu pro udržení objemu plasmy a přenosů vzruchu na nervových vláknech. Podle Světové zdravotní organizace WHO je denní příjem sodíku stanoven na 2 g, což představuje 5 g soli na den. Avšak u většiny lidí dochází k nadměrné konzumaci soli (až 12 g/den), čímž se tedy zvyšuje i denní příjem samotného sodíku.¹⁶

Z tohoto množství celých 75 % příjmu sodíku pochází ze soli, která se přidává při zpracování a výrobě jídel či potravin, 15 % z dochucování samotnými jedinci při konzumaci a 10 % se nachází v obsahu samotných potravin.¹⁵

Dalším prvkem, který přijímáme ve formě soli a který může ovlivnit hladinu krevního tlaku, je draslík. Ten by měl být doplňován v dávkách, kde je minimální hodnota podle WHO rovna 3,5 g na den. Draslík se nachází hlavně v ovoci a zelenině. Stará se o normální objem tělesných tekutin, správnou funkci buněk nebo o správnou rovnováhu kyselin a elektrolytů v těle.¹⁶

Mezi další lidské neřesti spojované s výskytem hypertenze patří nadměrná konzumace alkoholu. Některé studie poukazují na fakt, že dlouhodobá konzumace většího množství alkoholu zvyšovala spíše jen systolický tlak a naopak diastolický tlak měl tendenci mírně klesat.¹⁷

Vztah mezi konzumací alkoholu je podobně jako u soli lineární. Nicméně se zde objevuje jev, kdy mírná nepravidelná konzumace vede spíš naopak ke zlepšení stavu. Doporučená denní dávka alkoholu by neměla přesahovat 20-30 g u mužů a 10-20 g u žen. Týdenní dávka je tedy 140 g u mužů a 80 g u žen.¹⁸

Faktor podílející se na zvýšení krevního tlaku i na celkovém zvýšení rizika kardiovaskulárního onemocnění je kouření. Vykouřením již jedné cigarety dochází ke zvýšení krevního tlaku a tepové frekvence. Příčina může být nejen kvůli zvýšené stimulaci centrálního a periferního nervstva, ale také díky změnám koncentrace katecholaminů nebo zhoršení reflexů spojené s baroreceptory.¹⁸

Je dobře známo, že některé léky mají presorický efekt, který se při dlouhodobém užívání může projevit zvýšeným krevním tlakem.

Asi nejznámějšími léky zvyšujícími krevní tlak je skupina nesteroidních antirevmatik a analgetik (NSAID).¹⁹

Tato léčiva inhibují syntézu prostaglandinu a prostacyklinu. A jsou to zejména prostacykliny, které se starají o vazodilatační efekt a natriuretické působení. Tedy přes inhibici cyklooxygenázy (COX), která vytváří právě tyto dva mediátory, vzniká vazokonstrikce, při níž se zadrží sodík a tedy i voda v těle. Následné zvýšení objemu krve pak klade vyšší nároky na kardiovaskulární systém, kde se projeví mimo jiné i zvýšením krevního tlaku. Podle studie například starší látky tohoto typu (ibuprofen nebo naproxen) zvyšují krevní tlak v průměru o 5 až 6 mm Hg. U starší populace nebo u lidí s poruchou glomerulární filtrace se tyto hodnoty mohou i zvýšit.¹⁹

Podle jiných studií je u těchto léčiv možný i opak, zvláště u některých citlivých jedinců. Zde pak může být účinek dán mechanismem přes různé stupně aktivace renin-angiotensin systému, který reaguje na hladinu prostaglandinů.¹⁹

Novější skupina látek specificky inhibujících COX-2 je spojená s vyšším kardiovaskulárním rizikem a vznikem aterotrombóz, které se spojují s nižší tvorbou PGI₂ v endoteliálních buňkách bez inhibice tromboxanu v krevních destičkách. Starší látka rofekoxib disponující vyšší selektivitou k COX-2 je často také ve studiích spojována s vyšším rizikem renálních příhod (spojené s otoky) nebo hypertenze a renální dysfunkcí než například celekoxib nebo ostatní podobné látky. Obecně můžeme tedy říci, že rozdíl zvýšení krevního tlaku může záviset i na selektivitě, účinnosti a dávce jednotlivých látek NSAID.¹⁹

Další skupinou léčiv, která jsou schopna zvýšit krevní tlak, jsou estrogeny a progestin. Tyto látky se využívají jako antikoncepční přípravky v dávkách 50 µg

estrogenu a 1 až 4 mg progestinu. Zde se odhaduje mechanismus spojený se zvýšenou aktivitou RAAS, který zvýší plazmatický objem, a poté se projeví nárůstem krevního tlaku. Látka progesteron zasahuje svým účinkem do dráhy aldosteronu na mineralokortikoidní receptor. Tím je možný i pokles krevního tlaku. Bohužel se spekuluje, zda tento děj může vyvážit estrogenní působky.¹⁹

Podobné presorické účinky se ukazují i u strukturně příbuzných steroidních látek jako jsou kortikoidy.¹⁹

Jedná se o 20 % populace nemocných, kteří užívají syntetické kortikoidy. Zejména ty látky, které obsahují skupinu α -fludro. Tedy steroidní látky podobné kortizolu, které mají fluor na uhlíku C9.¹⁹

Tato skupina kortikoidů účinkuje vazopresoricky přes mineralokortikoidní receptor. Což se záměrně využívá například u ortostatické hypotenze pomocí fludrokortizonu.²⁰

Perorální kortikosteroid může zvyšovat krevní tlak pacienta v závislosti na dávce. Mechanismus těchto látek je komplexního původu. Jedná se o souhrn účinků, mezi které se může zařadit aktivace RAAS přes působení na mineralokortikoidní receptor nebo i skrze sympatické vlákna.¹⁹

Další rizikovou skupinou jsou pacienti užívající antidepresiva. Zvláště se jedná o inhibitory MAO a tricyklická antidepresiva.⁵⁶

Antidepresiva zasahují do kardiovaskulárního systému především díky jejich působení na receptory a mediátory, které se mohou podílet především na vazopresorických účincích. Jedná se o hlavně o inhibici α_2 receptorů nebo inhibice zpětného vychytávání noradrenalinu nebo serotoninu.⁵⁶

Jisté vyšší riziko mohou mít i antidepresiva SNRI, zvláště venlafaxin ve vyšších dávkách. U této skupiny léčiv je to dáno právě jejich působením jako inhibitorů zpětného vychytávání serotoninu a noradrenalinu.⁵⁶

Se zpětným vychytáním serotoninu souvisí jedna z komplikací v terapii, a tím je serotoninový syndrom. Tento syndrom se projevuje například změnou psychiky (úzkost, zmatenost, hypománie, atd), neurologickými a nervosvalovými poruchami, průjmem, nauzeou, tachykardií, hypertenzí a v neposlední řadě horečkou, zimnicí a pocením. K tomuto syndromu dochází u predisponovaných jedinců, kteří užívají antidepresiva jako jsou již zmíněné IMAO a SRRI nebo dokonce i jejich společná kombinace.^{8,57}

Mezi další látky, které se mohou podílet na zvýšeném krevní tlaku, patří například pryskyřice (kolestipol, cholestyramin), které inhibují vstřebávání antihypertenziv nebo látka erythropoetin, která ruší účinky antihypertenziv přes zvýšení viskozity krve.⁸

5 Léčba hypertenze

Doporučené postupy FDA

V listopadu 2017 vyšla nová americká doporučení pro prevenci, detekci, hodnocení a léčbu hypertenze. Podle těchto nových doporučení je za hypertenzi považována už hodnota krevního tlaku vyššího než 130/80 mmHg. Hodnoty tlaku se musí měřit minimálně dvakrát a při minimálně dvou příležitostech. Nově je kladen důraz na vyloučení tzv. efektu bílého pláště a na detekci hypertenze, která je maskovaná. Dále se nově upozorňuje na látky, které mohou způsobovat hypertenzi.²⁸

Laboratorní vyšetření:

Laboratorní vyšetření se dělí na základní (glykemie nalačno, krevní obraz, lipidový profil, kreatinin v sérum, vypočtená glomerulární filtrace eGF, thyreostimulační hormon, EKG, vyšetření moči a hodnota iontů Na^+ , K^+ , Ca^{++} v séru) a fakultativní vyšetření zahrnující například echokardiografické vyšetření, hladina kyseliny močové v séru a poměr albumin-kreatinin v moči.²⁸

5.1 Nefarmakologická léčba

Nefarmakologická léčba vyplývá z ovlivnění rizikových faktorů rozebíraných v předchozí části práce. Jednotliví pacienti by měli zanechat kouření a nadměrné konzumace alkoholu. Je doporučeno zvýšit tělesnou aktivitu, která by měla být pravidelně, a to 30 - 45 minut 3 - 4 krát týdně.²⁰

5.1.1 Dietika

Strava u pacientů se zvýšeným krevním tlakem je spíše orientovaná na vyšší příjem ovoce a zeleniny. Zvláště je kladen důraz na vyšší příjem vlákniny a omega 3 a 6 mastných kyselin, a to z hlediska jejich účinků na snížení LDL a celkového cholesterolu, a naopak zvýšení HDL cholesterolu. Dále je doporučeno preferovat pokrmy, které jsou méně slané, lehké a jejich tepelná příprava není časově náročná. Jednou z nedílných součástí stravování je pravidelnost a úměrná velikost jednotlivých denních dávek jídla a kvalita surovin.⁵⁸

5.1.1.1 Dieta DASH

Dietní doporučení k zastavení hypertenze neboli DASH (Dietary Approaches to Stop Hypertension), jsou opatření ve stravě upravující nadměrný příjem sodíku, cholesterolu a tuků. Vzor této diety byl sestaven Americkým národním institutem zdraví pro prevenci a kontrolu arteriální hypertenze. Lékaři a vědci z této instituce sestavili jídelníček obohacený nejen o ovoce a zeleninu, ale také o celozrnné produkty, mléčné výrobky, maso z ryb či drůbeže nebo také ořechy a fazole. Na druhou stranu se snaží vynechávat nápoje slazené cukrem, červené maso a stravu s vysokým obsahem nasycených tuků.^{21,22}

Po roce 2010 se evropská organizace UNESCO rozhodla tato opatření dále rozvést a uvádět je jako životní styl, který je velmi podobný návykům v okolí středomořského regionu.^{21,22}

Středomořský životní styl zahrnuje dietní opatření, která jsou uvedena v DASH dietě. Dává důraz zejména na zvýšené užití olivového oleje, který je spojen s nižším výskytem kardiovaskulárních onemocnění. Dále také doporučuje zahrnout do jídelníčku ryby, luštěniny, ovoce nebo například i lehkou konzumaci vína. Do tohoto životního stylu je zařazena i zvýšená fyzická aktivita člověka a řádný plnohodnotný odpočinek.^{21,22}

5.1.1.2 Potraviny a draslík

Z předešlých odstavců je zřejmé, že lidé trpící arteriální hypertenzí by měli obohatit svůj jídelníček o potraviny se zvýšeným obsahem draslíku. Mezi tyto potraviny můžeme zařadit syrové brambory, petržel, celer, červenou řepu, špenát, kapustu, meruňky, švestky apod. Dále pacienti ve svém jídelníčku mohou využít hrách, čočku, vlašské ořechy nebo i mák. U pacientů se sníženou funkcí ledvin však musíme dávat pozor a regulovat příjem draslíku.⁵⁸

Ve skupině potravin, které by se měly užívat pravidelně, a ze kterých hypertonicí mohou profitovat, můžeme najít dále i fazole, vařené zeleninové saláty, neloupanou rýži, mořské řasy, dýně, vařenou listovou a kulatou zeleninu. Pro zpestření stravy můžeme využít i další pochutiny jako jsou jáhly, česnek, pohanka, těstoviny, sója, zázvorový kořen, nat' a kořen pampelišky nebo lotosový kořen. Dobré je zcela vyloučit ze stravy hypertonika například výrobky z bílé mouky, maso a drůbež, zrnkovou kávu, ostrá koření, sýry, uzeniny, alkohol, vejce, povzbuzující nápoje nebo i nakládané potraviny.⁵⁸

5.2 Farmakologická léčba

Antihypertenziva můžeme rozdělit na léky první volby (Diuretika, betablokátory, blokátory vápníkových kanálů, ACE inhibitory a blokátory receptorů AT1 - sartany) a skupinu léčiv druhé volby. Tyto skupiny léčiv jsou si rovnocenné a je možné zahájit terapii s jednou nebo druhou skupinou. Zpravidla lékaři zahajují léčbu za pomoci ACEi nebo při intoleranci na tuto skupinu se využívají sartany. Pokud je léčba nedostatečná, mohou se přidávat do kombinace další léčivé látky, a to ze skupiny betablokátorů nebo blokátorů vápníkových kanálů. Pokud je dvojkombinace stále neúčinná, přechází se do trojkombinace nejlépe s diuretikem, které účinkuje v distálním tubulu. Kombinace léčiv je čím dál tím více doporučována zvláště z důvodu snížení dávek u jednotlivých antihypertenziv a zároveň poklesu výskytu nežádoucích účinků.²⁹

Mezi léky druhé volby patří látky blokující adrenergní receptory α_1 , přímé dilatátory cév, agonisté na α_2 receptoru a imidazolovým receptoru. Tyto léky se využívají spíše do kombinace k lékům první volby nebo tehdy, kdy není možné užívat léky první volby (například v těhotenství).²⁹

Výběr léčiv závisí na věku pacienta, typ hypertenze, komedikace a komorbiditách, které ho sužují.²⁹

Hypertonici s diabetem

Tato cílová skupina má optimální hodnoty krevního tlaku pod 120/80 mmHg. Lékem první volby jsou zde léky ze skupiny ACEi nebo sartanu, nebo u rozsáhlé diabetické nefropatie je dobré tyto dvě skupiny vzájemně kombinovat. Do další kombinace je lepší použít blokátory vápníkových kanálů, která jsou metabolicky neutrální. Za méně vhodná se považují betablokátory a diuretika, jež mohou potencovat poruchy glycinového metabolismu.²⁹

Dyslipidémie

U hypertoniku s dyslipidémií je doporučeno podávat rovněž metabolicky neutrální ACEi, sartany nebo blokátory vápníkových kanálů. Některé studie ukazují příznivý efekt dvojkombinace perindoprilu či amlodipinu se skupinou statinů, a to zvláště s atorvastatinem.²⁹

U pacientů, kteří mají orgánové poškození zapříčiněné aterosklerózou, je výhodná kombinace léčiv betablokátoru nejlépe s amlodipinem.²⁹

Těhotenství

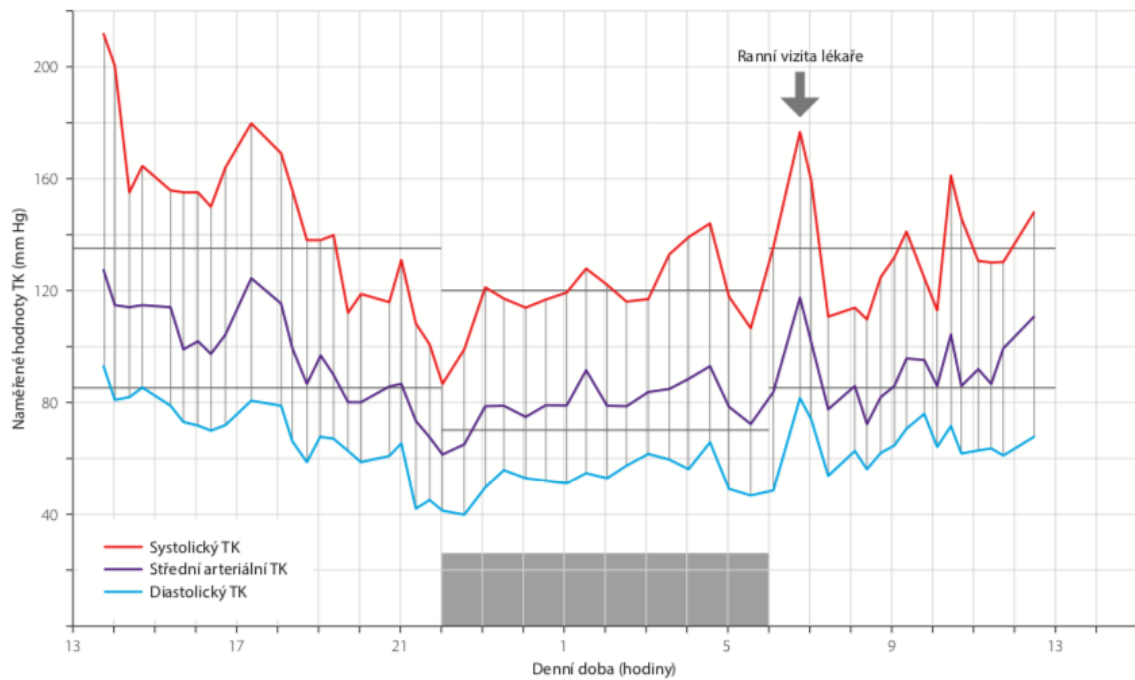
Samostatnou kategorii tvoří těhotné ženy. U této skupiny pacientek se podává již léty ověřená methyldopa. V poslední době se také ukazuje, že je bezpečné podávat jak blokátory vápníkových kanálů, tak betablokátory nebo α,β -blokátory (karvediol). Naopak léky, které se řadí mezi přísně kontraindikované, a to zvláště ve druhém trimestru, jsou ACEI a sartany, z důvodu jejich teratogenity.²⁹

Rezistentní hypertenze

Rezistentní hypertenze je definována jako hypertenze, kdy ke snížení krevního tlaku pacienta nestačí ani trojkombinace léčiv a ani úprava jeho životního stylu. Tato forma se vyskytuje u 5-30 %. Někdy je důležité rezistentní hypertenzi odlišit od tzv. pseudorezistence, kdy se jedná spíše o non-compliance s léčbou. Různé zdroje uvádí, že až 40 % lidí z populace trpící hypertenzí samo ukončí terapii během prvního roku léčby. Důležité je také odlišit u pacientů syndrom bílého pláště (Obr 1.), kdy pacienti mají mnohem vyšší tlak při návštěvě lékaře než v domácím prostředí. Ovlivňují ho i faktory jako je věk, pohlaví nebo kuřáctví. Tomuto syndromu se dá předcházet častějšími návštěvami, kdy je pacient měřen zdravotní sestrou.¹⁸

U rezistentní hypertenze je také důležité zkontrolovat medikaci a případně upravit dávkování, či kombinaci již použitých léčiv. Ověřenou kombinací jsou ACEI nebo sartany se spironolaktonem, kde byl dokázán pozitivní vliv na krevní tlak. Nicméně i další diuretika zvláště thiazidová nebo thiazidu podobná léčiva mají své místo v kombinaci na léčbu toho druhu hypertenze.¹⁸

Obr. 1 Syndrom bílého pláště



Převzato z: Šomlóová a Widimský, Rezistentní hypertenze, Remedia¹⁸

5.2.1 Diuretika

Jednou z hlavních skupin, která se dnes stále využívá jsou diuretika. Můžeme je rozdělit do dvou skupin. Jedna skupina zvyšuje vylučování Na^+ a tím i diurézu. Podle intenzity účinku tuto skupinu můžeme dále rozdělit na silnější diuretika účinkující v kličce nefronu (kličková) a slabá diuretika účinkující v distálních tubulu (thiazidová a thiazidům podobné látky.)³⁰

Kličková diuretika, mezi která se řadí furosemid, působí v Henleho kličce v ascendentní části. Blokují aktivní transport iontů Na^+ a Cl^- a zároveň se starají o vylučování vápníku a hořčíku. Voda je z organismu vyloučena pomocí osmózy. Těmto léčivům při dlouhodobé terapii slábne účinek a hlavně u pacientů dochází ke ztrátě iontů kalia a hořčíku, které se poté musí doplňovat, jinak se může u pacienta objevit tetanie nebo porucha srdečního rytmu. Na druhou stranu účinkují i u pacientů se sníženou ledvinovou funkcí. Tato skupina látek má relativně dobrou vstřebatelnost (až 70 % při podání na lačno), avšak váží se až 95 % na bílkoviny. Jejich hlavní účinek nastupuje do 30 minut a působí až po dalších 6 hodin. Základní dávky pro perorální léčbu se pohybují od 20 - 40 mg. Tato dávka se může zvýšit až ke 500 mg v případě pokročilejšího srdečního selhání.^{31, 32}

Hlavní skupina diuretik jsou thiazidové látky a látky, které jim jsou podobné. Tyto látky v horní části distálního tubulu inhibují transportní mechanismy Na^+ a Cl^- . Tímto mechanismem se zvýší diuréza a odchod iontů draslíku a hořčíku. Naopak snižuje se vylučování kyseliny močové a vápníku. Thiazidové diuretikum je také schopno snížit hladinu glukózy přes inhibici sekrece inzulínu v pankreatu nebo i zvýšit krevní lipidy. Oproti kličkovým diuretikům jsou tyto látky méně účinné, a to zvláště kvůli reabsorpci Na^+ v distálním tubulu. Proto se jim dává přednost při dlouhodobém užívání. Tyto diuretika mají tři fáze účinku. V první fázi dochází ke snížení extracelulárního objemu tekutiny, který reflexně aktivuje osu RAAS. Hlavní účinek, který nastupuje ve druhé fázi je vazodilatace. Antihypertenzní účinek je dán poklesem sodíkových iontů, což může ovlivnit iontové kanály v hladkém svalstvu cév vedoucí k relaxaci periferních arterií.^{30,33}

Jednou z hlavních látek, která se dnes využívá i třeba v kombinaci s jinou skupinou diuretik, je hydrochlorothiazid. Jeho účinek trvá až 12 hodin. Jeho biologický poločas je 6-15 hodin a z těla poté odchází v nezměněné podobě močí. Samostatný hypertenzivní účinek se dostavuje 3-4 dny po zahájení terapie a po vysazení léku přetrvává ještě několik dní.^{31,33}

Další látka indapamid je řazena k diuretikům s nižším účinkem. Jeho mechanismem účinku, který se projeví až při vyšších dávkách, je také zvýšení vyloučení sodíku. Nicméně u této látky se zároveň využívá jeho jak přímý, tak i nepřímý vazodilatační efekt. Tato látka je schopna se navázat na proteiny v cévní stěně a regulovat vstup vápníku do svaloviny, čímž zvyšuje tento vazodilatační efekt. Indapamid nezvyšuje glykémii, proto ho tedy můžeme doporučit i diabetikům. Mnoho studií dokazuje i protektivní mechanismy v kombinaci spolu s perindopilem, kde se zlepšuje mikrocirkulace a tkáňová perfuze u některých orgánů jako je mozek, myokard nebo ledviny. Také zlepšují funkci endotelu a snižují arteriální pružnost.^{34,35}

Další skupina těchto léčiv se nazývá kalium šetřící. Tato skupina má malý diuretický účinek oproti ostatním látkám. Její hlavní zástupci jsou amilorid se spironolaktonem.^{35,36}

Amilorid se užívá v kombinaci s jinými diuretiky, aby se snižovalo vylučování kalia. Tato látka je inhibitorem ENaC (epithelial sodium channel), stejně jako blokátory mineralokortikoidního receptoru (spironolakton, eplerenon), které můžeme také zařadit do této skupiny diuretik. Na rozdíl od nich, amilorid nepůsobí jako inhibitor aldosteronu.^{35,36}

5.2.2 Inhibitory systému renin-angiotenzin-aldosteron

5.2.2.1 ACE inhibitory

Skupina ACE-inhibitoru byla objevena v 80. letech 20. století. Jedna z úplně prvních látek z této skupiny byl kaptopril. Jako předloha této vznikající skupiny posloužily látky obsažené v jedu brazilské zmiže *Bothrops jararaca*.³⁷

ACE inhibitory jsou první volbou v léčbě hypertenze. Tyto látky kompetitivně inhibují angiotenzin-konvertující enzym. Většina látek z této skupiny (krom kaptoprilu a lisinoprilu) je do organismu dodána jako proléčivo a později hydrolyzována na aktivní metabolit. Biologický poločas se pohybuje od 13 do 36 hodin. U nejpoužívanějšího perindoprilu se biologický poločas pohybuje okolo 30 až 120 hodin. Tato skupina je spojena se zlepšením utilizace glukózy nebo poklesu proteinurie, z čehož hlavně profitují diabetici. ACE inhibitory jsou obecně dobře snášeny. Nicméně u jedné třetiny se objevuje suchý dráždivý kašel, který donutí u 10 % pacientů přerušit léčbu a zvolit jinou skupinu léčiv. Tento nežádoucí jev se přisuzuje zpomalení odbourávání neurokininů, zejména bradikininu. Mezi další nežádoucí účinky se může řadit i angioedém. Naopak ACE inhibitory jsou spojeny s retencí draslíku, což je vítaná schopnost vhodná do kombinace s již zmíněnými diuretiky. Tato skupina látek je kontraindikována v graviditě, zejména od druhého trimestru, kdy může působit teratogenně.^{36,38}

Jedna z nedávno zjištěných zajímavostí se týká přírodního extraktu z populárního plodu kiwi z rostliny *Actinidia macrosperma*. Jedná se o skupinu flavonoidů účinkující jako mírné ACE inhibitory.³⁹

5.2.2.2 Sartany

Sartany je synonymum pro AT1-receptorové blokátory. Jedná se o antihypertenziva podávaná při intoleranci ACE inhibitoru, hlavně tedy při výskytu suchého kašle. Tyto látky kompetitivně blokují receptory angiotenzinu II. Tento hormon je zodpovědný hlavně za sekreci aldosteronu, vazokonstrikci a retenci sodíku. Na rozdíl od ACE inhibitoru zamezuje rozklad dalších neuropeptidů, které při vyšší koncentraci mohou způsobovat již zmíněný kašlavý reflex. Další výhodou je jejich příznivý vliv na metabolismus. Sartany jsou obecně metabolicky neutrální. Dlouhodobě účinkující telmisartan má vliv právě i na receptory PPAR-g, které jsou spojeny s citlivostí na inzulín.^{29,40}

5.2.2.3 Inhibitor angiotenzinových receptoru a neprilysinu (ARNI)

ARNI neboli inhibitor angiotenzinového receptoru a neprilysinu je nová látka patřící do skupiny léčiv zasahující do RAAS a zároveň inhibující neutrální endopeptidázu neprilysin. První látkou, která kombinuje sacubitril (inhibitor neprilysinu) a valsartan v jedné sloučenině je LCZ696. Obchodní název pro tuto molekulu je Entresto.⁴¹

Tento lék je indikován spíše jen pro pacienty se srdečním selháním. Nicméně jeho mechanismus účinku je vázán na již zmíněnou neutrální endopeptidázu neprilysin, která degraduje některé z vazomotorických peptidů (natriuretický peptid, bradikinin, adrenomodulin), a tím se zvýší koncentrace vazodilatačních látek, což může zapříčinit mimo jiné právě i pokles krevního tlaku.^{42,43}

5.2.2.4 Příímý selektivní inhibitor reninu - Aliskiren

Aliskiren je příímý selektivní inhibitor reninu. Renin, který vzniká v ledvinách, je specificky účinkujícím enzymem v ose renin-angiotenzin-aldosteron. Katalyzuje přeměnu angiotenzinogenu na angiotensin I. Zpočátku byly příímé inhibitory reninu peptidové povahy, které vykazovaly podobný farmakologický účinek jako ACE inhibitory, ale v praxi byly limitovány jejich krátkým biologickým poločasem. Proto později přišly nepeptidové struktury jako je aliskiren. Ten je po perorálním podání dávky 150 - 300 mg rychle vstřebáván a má delší biologický poločas.⁵¹

5.2.3 Betablokátoxy

V roce 1948 byl publikován článek od Američana Raymonda P. Ahlquise, který popsal nové poznatky o existenci dvou druhů adrenergických receptorů α a β . Tento důkaz byl potvrzen až v 60. letech, kdy byl vyvinut první betablokátoxy propanolol.

Betablokátoxy mají více indikací a jednou z nich je právě hypertenze. Jejich hypotenzní účinek se skládá z několika jednotlivých mechanismů v těle. Tyto látky dokáží snížit srdeční frekvenci a srdeční výdej, což později vede ke snížení nároku srdečního svalu na kyslík. Dále mohou účinkovat skrze centrální nervový systém a inhibici uvolňování reninu v ledvinách. Také mají vazodilatační účinek, ovlivňují vazomotorický tonus a modulují baroreceptory.^{44,45}

Mechanismus je dán blokátoxy β receptoru. Kardioselektivita se spíše udává u látek, které převážně účinkují na β_1 receptory. Ty se vyskytují na postsynaptických vlákních v srdci, gastrointestinálním traktu, v ledvinách a tukových buňkách. Nejvyšší selektivitu

mají látky jako jsou nebivolol, bisoprolol nebo betaxolol. Při vyšších dávkách těchto látek můžeme pozorovat i jejich účinky na β_2 receptory. Neselektivní betablokátory účinkují jak na β_1 , tak i na β_2 receptory zároveň při stejné dávce. Receptory β_2 jsou uloženy v bronších, cévách, děloze, játrech, slinivce a žlázách s vnitřní sekrecí. Existují i receptory β_3 , které ovlivňují zejména tukovou tkáň a stažlivost srdečního svalu.^{46,47}

U betablokátoru můžeme rozlišovat vnitřní sympatomimetickou aktivitu (ISA). Tyto látky s ISA můžeme též nazvat parciálními agonisty. Jejich molekulární struktura může být podobná struktuře samotných sympatomimetik, a tím mohou vyvolat i analogicky podobnou odpověď.^{46,47}

Kardioselektivní betablokátory s vnitřní sympatomimetickou aktivitou (acebutolol nebo celiprolol) mají vyšší intenzitu vazodilatace.⁴⁶

Dalším rozdělením založeným na jejich struktuře je lipofilita molekuly. Lipofilnější struktury mají dlouhou dobu účinku. Mezi takové patří karvediol, metoprolol nebo betaxolol. Tyto látky mají také lepší průnik do CNS, což souvisí s účinkem na β_1 receptory, které poté působí antiarytmicky. Hydrofilnější molekuly jako je například atenolol nebo sotalol nepronikají do CNS, což souvisí s nižším výskytem nežádoucích účinků jako je nespavost nebo deprese.^{46,47}

Betablokátory by se neměly užívat, pokud pacient trpí na ICHDK, CHOPN, astmatické stavy nebo například bradykardie pod 50 tep/min. Dále tyto látky mají metabolické účinky. Zvedají hladinu glykemie, snižují inzulínovou senzitivitu nebo mohou zvyšovat jednotlivé koncentrace typů cholesterolu. Proto zde platí relativní kontraindikace u diabetiků či pacientů s metabolickým syndromem.^{46,47}

V poslední době se hodně diskutuje o betablokátoru třetí generace nebivololu. Jedná se o látku s vysokou selektivitou k β_1 receptoru a jeho vazodilatační účinek se přisuzuje stimulaci lokální tvorby NO v endotelu. Jeho biologický poločas dovoluje pacientovi podávat lék pouze jednou denně v dávce 5 mg. V souvislosti s jeho vysokou selektivitou mohou zmizet i některé jeho nežádoucí účinky, a proto je tato molekula velmi dobře tolerována.⁴⁸

5.2.4 Blokátoary vápníkových kanálů

Blokátory vápníkových kanálů (BKK) byly do terapie arteriální hypertenze uvedeny v 80. letech. První syntetizovaná látka byla v roce 1964 pojmenována prenylamin, a to fyziologem Albertem Fleckensteinem, který popsal inhibiční účinek na

reakci excitace-kontrakce ve svalové buňce. První krátkodobě působící látka nifedipin se jevila spíše jako slepá ulička kvůli jejím nežádoucím účinkům. Nicméně se začala rozvíjet druhá generace těchto léčiv (verapamil a diltiazem) s eliminovanými negativní účinky a zároveň s větší chronotropním a inotropním účinkem, což rozšiřuje jejich indikaci zvláště pro pacienty s dysrytmiemi nebo s hypertrofickými kardiomyopatiemi. S dalším rozvojem přišla třetí generace (amlodipin, felodipin, lercaindipin, lacidipin) s vyšší selektivitou a délkou působení látek.⁴⁹

Mechanismus těchto látek souvisí s inhibicí kalciových kanálů, což brání vstupu iontů kalcia do buněk. Kalciové kanály lze rozdělit do několik podtypů (L,T,N,P,R nebo Q typ). Ve farmakologii se využívají kanály typu L (long-term activation), které jsou v těle nejvíce zastoupeny zejména v hladké svalovině a myokardu. Inhibicí tohoto kanálku dochází ke snížení koncentrace vápníkových iontů v buňce, čímž se tlumí reakce aktin-myozin podílejícího se na kontrakci svalových vláken. Celkově poté vede ke snížení periferní cévní rezistence, což může dále vést ke snížení krevního tlaku.⁴⁹

Výhodou je, že nevyvolávají ortostatickou hypotenzi, jsou metabolicky neutrální a nevedou k bronchokonstrikci.⁵⁰

5.2.5 Centrální agonisté α_2 receptoru

Agonisté na α_2 receptoru jsou látky snižující krevní tlak přes centrální systém. Nicméně s účinností v této oblasti souvisí také výskyt nežádoucích účinků jako jsou celkový útlum, únava, suchost v ústech nebo impotence a deprese.⁵²

Mezi hlavní látky této skupiny patří α -methyldopa, která se využívá hlavně v těhotenství. Posturální hypotenze, ke které může docházet, se projevuje hlavně při zvýšené vazodilataci, která souvisí se svalovou prací.⁵²

Podobná látka z této skupiny je klonidin s účinkem i na imidazolové receptory nebo guanfacin, u kterého je výhodou, že nevede k posturální hypotenzi nebo nedochází k rebound fenoménu na rozdíl od předchozích látek.⁵²

5.2.6 Centrální agonisté I-receptorů

Jedny z hlavních látek této skupiny jsou rilmenidin a moxonidin.

Rilmenidin je molekula obsahující oxazolinový cyklus. Účinkuje přes I₁-imidazolinové receptory v *nucleus reticularis lateralis* a v ledvinách, které snižují aktivitu sympatiku. Molekula zasahuje jak do pomalé, tak i okamžité regulace krevního tlaku.⁵³ Moxonidin je další látkou účinkující na α 2 receptorech a zároveň i na imidazolinových receptorech v prodloužené míše. Hlavní výhodou těchto látek je neovlivnění glycidového a lipidového metabolismus.⁵²

6 Fytoterapie

K léčbě lehčí formy hypertenze nebo jako podpůrnou léčbu k již zmíněným léčivům můžeme zvolit některé drogy z říše rostlin.

Rod *Crataegus*, keře nebo stromy vyskytující se ve střední Evropě, jejichž kvetoucí vrcholky větví obsahují zejména flavonoidy (1-2 %). Z účinných látek, které v této droze můžeme najít jsou například vitexin (apigenin-8-glukosid) nebo orientin (2'-*O*-rhamnosyly). Další obsahové látky spadají do skupiny anthokyanidinů, katechinu a dalších kyselin. Účinek na kardiovaskulární systém je dán synergickým působením těchto obsahových látek. Použití se orientuje zejména na snížení krevního tlaku, rozšíření koronárních cév a působení jako mírného kardiotonika.²³

Rauwolfia serpentina je jednou z prvních bylin, jež se začaly využívat nejen v podpůrné léčbě hypertenze. Její další projevy mohou být jak hypnotické, tak sedativní účinky. Proto se také tato rostlina zkoumá pro léčbu mentálních poruch jako je schizofrenie nebo bipolární porucha. Dále s touto drogou můžeme ovlivňovat léčbu epilepsie nebo problémy spojené se spaním. Hlavní část, která se z této rostliny využívá, je kořen, který obsahuje alkaloidy, fenoly, tatiny a flavonoidy. Alkaloidy jsou sekundární metabolity rostlin a zde jsou hlavními zástupci reserpin, ajmalin a serpentin.²⁴

Samostatný reserpin je jedním z prvních alkaloidů, který se začal z této rostliny studovat. První zmínka je známá již od roku 1931. Mechanismus účinku je skrze proteinové transportéry zvané VMATs (Vesicular monoamin transporters), jenž se podílejí na sekreci vezikulu s neurotransmitery do synaptické štěrbině. Po navázání reserpinu na tyto proteinové struktury se sníží vzruch na postsynaptickém neuronu. Transportéry ve membránách se vyskytují ve dvou izoformách - VMATs1 a VMATs2. Reserpin má třikrát vyšší afinitu k VMATs2, který se nachází hlavně na membránách nervových buněk v mozku, sympatických neuronech a žírných buňkách. V menší míře potom působí i na periferní nervový systém nebo dřeň nadledvin přes transportér VMAT2s. Účinek na krevní tlak je dán souhrnem různých cest a mechanismů v těle převážně skrze centrální nervstvo.^{24,25,26}

Olivový list je další drogou využívanou při fytoterapii hypertenze. Zde je matečnou rostlinou *Olea africana* nebo známější *Olea europea*. Listy se primárně zpracovávají pro obsah oleuropeinů, což je komplexní složka skládající se z flavonoidů, esterů a iridoidních glycosidů. Účinky těchto struktur se poté projevují jako vazodilatace a

následné snížení krevního tlaku. Často je také využívána jako prevence před *anginou pectoris*. Mechanismus těchto účinků se uvádí přes ovlivnění endotelu cévy a její následné relaxace.^{26,27}

Další bylinou, jež lze využívat v léčbě hypertenze je *Allium sativum* neboli česnek. Tato potravina je celosvětově známá, zejména v Asii a na Středním východě. Je spjata se snížením celkového a LDL-cholesterolu. Naopak zvyšuje HDL cholesterol. Dále se také uplatňuje při snížení viskozity plazmy nebo zvýšení fibrinolýzy. Samostatný efekt na snížení hodnoty krevního tlaku je dán otevřením iontových kanálků Ca^{++} v membráně hladké svaloviny a její hyperpolarizace a následné vazodilatace. Účinnou látkou v této pochutině je allicin, který se viditelně projevuje už po pěti hodinách, jestliže se podávají vysoké dávky až 2400 mg.^{26,27}

Mezi další léčivé byliny můžeme dále zařadit Barvínek menší, který působí sedativně a je užíván i při diabetu. Další léčivkou je Srdečník obecný se schopností tlumit poruchy srdečního rytmu a mírně snižovat krevní tlak. Podání této rostliny těhotným ženám je rizikové, protože by mohla vyvolat stahy dělohy až potrat. Dále musí být na pozoru i pacienti s poruchou krevní srážlivosti, neboť mírně ředí krev.⁵⁸

6.1 Ostropestřec mariánský

Ostropestřec mariánský (*Silybum marianum*) je jednou ze starověkých léčivých bylin. Semena z této rostliny se sbírají a využívají přes 2000 let. Jejich protektivní účinek na játra byl znám již v 1. století před našim letopočtem Dioscoridesovi, což popisuje v knize "*Materia Medica*" pod názvem "*Silybom*". Úplně první poznatek ale naznačil jistý Theophrastus již kolem 4. století před našim letopočtem pod názvem "*Pternix*". Odkazy na tuto rostlinu přetrvávají až do 18. století, kdy ji Culpepper doporučoval jako ochranu proti moru nebo pro správnou funkci jater a sleziny. Během 20. století se podával obecně na onemocnění jater (žloutenka, záněty, cirhóza, abúz alkoholu apod.)^{54,55}

V roce 1958 se podařilo izolovat aktivní sloučeninu ze semen, ale až po deseti letech ji zaznamenal a popsal Wagner a spol a nazvali ji jako silymarin. Tato sloučenina se vyskytovala ve zralých semenech rostliny v 1-6 %. Jedná se spíše o označení pro komplex látek známých jako flavonolignany. Později se v této směsi začaly objevovat a poznávat nové sloučeniny jako je silybin, isosilybin, silydianin a silychristin. Nejvýraznější aktivitu z těchto látek vykazuje zatím silybin.^{54,55}

Ostropestřec mariánský patří do čeledi *Asteraceae* (hvězdicovitý). Jedná se o jednoletou nebo dvouletou rostlinu dorůstající do výšky až 150 cm, pokud má dobré podmínky pro růst.^{54,55}

Plody jsou lesklá semínka zbavená chmýru, které bývají 6-8 mm dlouhá a sklízí se během července a srpna. V lékopise je možné tuto drogu najít pod článkem *Cardui Mariae fructus*.^{54,55}

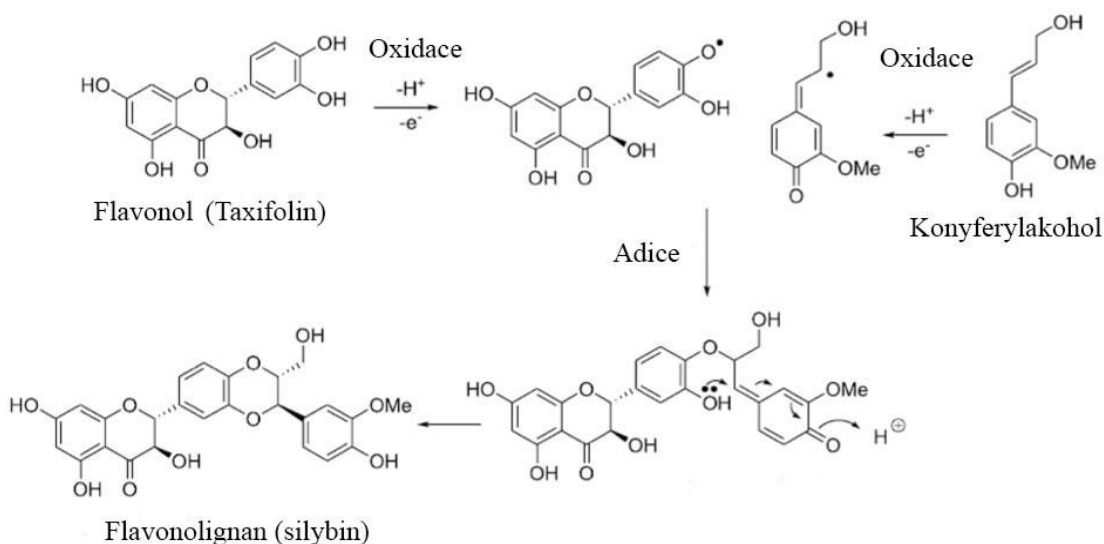
6.1.1 Chemické struktury

V plodech Ostroperce mariánského se nachází hlavně flavonolignany. Nicméně další složky tohoto plodu tvoří mastné kyseliny (20-30 %), a to zejména linoleová, linolová, oleová, palmitová a stearová. Dále je zde 25-30 % proteinu, 0,63 % sterolu (cholesterol, campesterol, stigmasterol, sitosterol). V malém množství zde najdeme i tokoferol, sliz, cukry a aminokyseliny s podílem síry.^{54,55}

Mezi další chemické struktury nacházející se v plodech jsou flavonoidy. K hlavním zástupcům této rodiny patří zejména: apigenin, chrysoeriol, kaempferol, naringenin, quercetin a taxifolin.^{54,55}

Silymarin je komplex sloučenin spadající do výše zmíněné větší skupiny látek označovaných jako flavonolignany. Jejich vznik souvisí s oxidačně-adiční reakcí mezi flavonoly a phenylpropanoidem (obvykle je jím koniferylalkohol) za vzniku právě těchto hepatoprotektivních látek jako jsou flavonolignany. (Obr.2)^{54,55}

Obr. 2 Syntéza flavonolignanu



Převzato z: Ramawat K.G. a Merillon J. M. Bioactive molecules and medicinal plants ⁵⁴

6.1.2 Mechanismus účinku

Účinek mechanismu silymarinu je multifaktoriální. Jedná se o antioxidant, který inhibuje některé enzymy jako je třeba xanthinoxidázu nebo cytochrom P450, které se podílí na tvorbě volných radikálů kyslíku. Silymarin také dokáže reagovat s hydroxylovými radikály a inhibovat O₂, které se uvolňují z phorbol-myristát-acetát-stimulující lidské neutrofily skrze inhibici proteinkinázy C a aktivity NADPH oxidázy.⁶⁸

Silymarin je také schopen zvýšit aktivitu jak antioxidantního systému glutathionu (GSH), tak i superoxidázy dismutázy a naopak snižuje působení hlavních peroxidáz.⁶⁸

Další účinek mají flavonolignany na membránu hepatocytu a celulórní permeabilitu. Co je důležité a klinicky využívané, je schopnost silymarinu neutralizovat inhibici fosfolipidů způsobenou abúzem alkoholu nebo naopak stimulovat phosphatidylcholin-syntetázy. Některé zdroje hovoří i o zvýšení aktivity cholinofosfatidyltransferázy v játrech. Silymarin také dále blokuje receptory organismu spojující se s některými drogami a toxiny.⁶⁸

Objevují se i studie zabývající se například schopností silymarinu stimulovat polymerázu A, a tím i zvýšit syntézu proteinů v ribozómu na podporu růstu nových hepatocytů, čímž se zvýší i regenerace jater. Díky této vlastnosti je zařazen podle WHO i do ATC klasifikace k terapii jaterních onemocnění (A05BA03).⁶⁸

Dále je již dlouhodobě znám protizánětlivý účinek silymarinu. Je dán interakcí s cycklooxygenazou, 5-lipoxygenazou a enzymy, které zasahují do metabolismu arachidonové kyseliny, která se podílí na syntéze leukotrienů. Silymarin také snižuje produkci vybraných jednotlivých cytokinů.^{54,55}

Farmakologicky je tato droga využívána pro svůj již nastíněný hepatoprotektivní účinek. Silymarin může být podáván intraperitoneálně nebo intravenózní cestou. Chrání játra před poškozením například od paracetamolu, ethanolu, galactosaminu, thallia nebo od anestetika halothanu nebo železa.⁵⁴

Acetaminofen (paracetamol) je látka používána na tišení bolesti nebo snížení teploty. Ve vysokých dávkách způsobuje centrilobulární nekrózu jater zprostředkovanou přes lipid-peroxidázu nebo při nedostatku GSH. Silymarin a jeho použití u paracetamolu je dán účinkem, který brání organismu před vypotřebením právě již zmíněného GSH.⁵⁴

Silymarin a jeho polyphenolová frakce může též inhibovat absorpci cholesterolu z potravy ve střevě, což může modulovat hladiny lipoproteinů v těle.⁵⁴

Další studie odkazují na účinky silybinu - jedné ze složek komplexu těchto struktur flavonolignanů, a to zejména pro jeho chemoprotekční a antikarcinogenní účinky. Silybin

chrání před účinky cis-platiny, zvláště před její nefrotoxicitou. Dále se ukazuje protektivní účinek kardiomyocytu před oxidativním stresem při užívání doxorubicinu a účinná ochrana při léčbě cyclosporinem A.⁵⁴

6.1.3 Biologická dostupnost a metabolismus

Silymarin se snadno rozpouští převážně v tucích. Absorpce silymarinu se pohybuje okolo 20-50 %. Za těmito nízkými procentuálními čísly může stát vysoká biodegradace v žaludečních kyselinách a nízká střevní absorpce. Absorpce z trávicího traktu může být také snížena kvůli věku, a to zejména po šedesátém roku života, kdy pozorujeme snížení absorpce u člověka až o 10 %.⁶⁹

Některé studie se zabývaly různými aplikačními formami a odlišnými metodami, které mohou zvýšit biologickou dostupnost silymarinu. Z různých vytvořených formulací a komplexu například s phospholipidy nebo β -cyklodextrinem se zjistilo, že největší penetrace přes biologické membrány má komplex silymarinu s phosphatidylcholinem, který má zvýšenou lipofilitu, a tím se zvyšuje i vstřebatelnost silymarinu.^{54,69}

Současné studie zkoušejí i cílenější systémy dodání silymarinu do organismu jako je třeba transdermální podání látky pro různé onemocnění kůže. Jiní pracují na zlepšení biologické dostupnosti pomocí nanočástic, mikrosféry, vysokotlaké homogenizace, emulgace nebo komplexu s lipozomy.⁶⁹

Dále byl také tento komplex silymarinu podáván ve vysokých dávkách krysám orální cestou. Jeho hladiny v plazmě po šesti hodinách byly téměř nedetekovatelné. Později se ukázalo, že silymarin je vylučován jednak močí v nezměněné formě, tak i žlučí ve formě sulfátu nebo glukuronu.⁵⁴

Obecně lze říci, že metabolismus silymarinu probíhá přes reakce první a druhé fáze biotransformace v játrech. V první fázi vznikají hlavně o-demethylované metabolity nebo v menší míře monohydroxy- nebo dihydroxy- deriváty. Výsledkem metabolizace enzymu druhé fáze jsou již zmíněné monosulfátové, monoglukuronidové nebo diglukuronidové deriváty většinou od složky silybinu. Ve vyšším množství je silymarin schopen se vázat na sérové albuminy a přenašeče.^{68,69}

6.1.4 Toxikologie

Silymarin podávaný orálně nevykazoval v dávkách 20 g/kg u myši ani 1 g/kg u psů žádné vedlejší účinky ani letální dopady. Intravenózní podání u myši dávky 400 mg/kg tvoří 50 % letální dávky. U králíků a psů je tato hranice stanovena hodnotou 140 mg/kg. Tato čísla ukazují, že silymarin je velice málo toxická látka.⁵⁴

V klinických studiích se ukázalo, že celkový výskyt nežádoucích účinků se pohybuje okolo 2,4 %, což je srovnatelné s placebem. U lidí byly nežádoucí účinky nejvíce spojovány s průjmem, nevolností, svěděním nebo kopřivkou.⁶⁸

6.1.5 Indikace a používání

Silymarin je jednou z nejvyužívanějších látek při virové i chronické hepatitidě, cirhóze jater nebo při toxickém poškození jater. Dále může být použit i jako profylaxe před samotným iatrogením poškozením jater. Účinky silymarinu se také mohou projevit v cytoprotekci nebo i v onkologii, zvláště u rakoviny prostaty s vysokou hladinou prostatin-specifického antigenu. Zvláštní použití je při požití muchomůrky zelené, která se projevuje hypovolemií, hypoglykemií a dále vede ke zničení jater nebo i k smrti. Silymarin vycytává a zároveň inhibuje navázání toxinu na hepatocyty. Silymarin byl podán během 24 až 36 hodin po otravě a ukázalo se, že dokázal snížit poškození jater a riziko smrti.⁵⁴

Nově se provádí klinické studie v jiných směrech než je zaměření na játra. V několika pracích se objevuje jeho schopnost ovlivňovat rozvoj metabolického syndromu. Silymarin snižuje inzulinovou rezistenci a také má pozitivní vliv na samotnou hladinu glukózy v krevní plazmě. Ukazuje se tedy také, že kombinaci s berberinem zlepšuje jak lipidový (celkový cholesterol, LDL, TG), tak glukózový profil u pacientů s diabetem 2. typu.⁶²

V kombinaci s antihypertenzivy jako je furosemidem a atenololem vykazuje silymarin pozitivní vliv i na mikroalbuminurii.⁶²

7 Praktická část

7.1 Cíl práce

Cílem práce bylo zjistit, zda vybrané flavonolignany silymarinu a jejich metabolity mají vazorelaxační účinky *ex vivo*. K pokusu byla použita klasická *ex vivo* metoda izolované tkáně. Kontrahovaná aorta normotenzního potkana byla vystavena kumulativně se zvyšujícím koncentracím testované látky s cílem zjistit, zda a při jaké koncentraci dojde k vazodilataci.

7.2 Aparatura

Čtyřkomorový systém, kde v každé jednotlivé komoře je za pomoci dvou háčků upevněna část hrudní aorty potkana, přičemž jeden z háčků je součástí lanka v převodním systému, který zachycuje dilatační nebo kontrakční činnost cévy a předává tyto informace do počítače, kde jsou zpracovány programem. Každá komora je naplněna Krebsovým-Henseleitovým roztokem a vyhřívána vodní lázní na tělesnou teplotu 37 °C. Dále je tkáň zásobena pneumoxidem, který je přiváděn z tlakové lahve.

7.3 Pomůcky

Pinzety, kádinky, nůžky, odměrný válec, Petriho miska, lžičky, mikropipety, svorky

7.4 Přístroje

Lázeň na izolované orgány (Multi Chamber tissue bath system) a Force/Displacement transducer (Experimetria Ltd.)

Termostat U1 (Prüfgeräte-Werk Medingen GmbH.)

Počítač a software (S.P.E.L. Advanced Kymograph, Experimetria Ltd.)

Laboratorní váhy (Kern & Sohn GmbH)

Analytické váhy Explorer Analytical (OHAUS)

Plynová bomba s pneumoxidem (95% kyslík a 5% oxid uhličitý)

7.5 Chemikálie

Dimethylsulfoxid (DMSO) (Penta s.r.o)

Destilovaná voda

Urethan (Sigma-Aldrich s.r.o.)

Krebsův-Henseleitův roztok

Složení Krebsova-Henseleitova živného roztoku na 1 litr :

NaCl (5,54g, Penta s.r.o.), KCl (0,35g, LACHEMA a.s.), CaCl₂ (0,28g LACHEMA a.s.), NaHCO₃ (2,1g, Penta s.r.o.), KH₂PO₄ (0,16g, Dr. Kulich Pharma s.r.o.), MgSO₄ 7H₂O (0,29 LACHEMA a.s.), Glukóza (2,1g, Penta s.r.o.)

Vazoaktivní látky:

Noradrenalin, Fenylefrin, Acetylcholin, Nitroprusid sodný - tyto látky byly získané od firmy Sigma-Aldrich s.r.o. (Německo)

Testované látky:

2,3-dehydrosilybin (equimolární směs diastereomerů A a B)

2,3-dehydrosilybin 20-*O*-sulfát (equimolární směs diastereomerů A a B)

2,3-dehydrosilybin-7,20-*O*-disulfát (equimolární směs diastereomerů A a B)

silychristin (95% diastereomer A a 5% diastereomer B)

silychristin-19-*O*-sulfát (95% diastereomer A a 5% diastereomer B)

Flavonolignany a jejich metabolity byly syntetizovány v České akademii věd (Česká republika) a poskytnuté od doc. Ing. Kateřiny Valentové, PhD.

7.6 Zvířata

Při pokusu byli použiti normotenzní samci potkana rodu Wistar:Han (Charles River, Německo). Zvířata byla chována v chovných nádobách na Farmaceutické fakultě za standardních podmínek (teplota 23-25°C s dvanácti hodinovým cyklem tma/ světlo). Potkani byli krmeni standardní dietou a vodou *ad libitum*. Studie (reg. Č. MSMT-7041 / 2014-10) byla schválena Ministerstvem školství, mládeže a tělovýchovy v souladu s

Příručkou pro péči a používání laboratorních zvířat vydanou americkým Národním institutem zdravotnictví. ⁵⁹

7.7 Postup

7.7.1 Příprava experimentu

Potkan byl před pokusem ponechán 24 hodin na lačno. Poté byl anestetizován urethanem (1,2 g.kg⁻¹ i.p) a vykrvěn *via aorta abdominalis*. Ihned poté byla opatrně vypreparována hrudní aorta a v Petriho misce s Krebsovým-Henseleitovým roztokem šetrně očištěna od ostatní tkáně. Během této fáze bylo důležité nepoškodit *tunica intima* a endotelovou vrstvu. Následně byla aorta rozdělena na menší kroužky o délce cca 0,4 cm. Jednotlivé kroužky aorty byly umístěny do lázně s živným Krebsovým-Henseleitovým roztokem o pH 7,4, vyhřívané na teplotu 37 °C a probublávané pneumoxidem. Tkáň byla upevněna na malé háčky spojené s převodníkem, který dokáže převést mechanickou aktivitu cévy (dilatace nebo kontrakce) na změnu napětí.

Před samotným pokusem probíhal čtyřicetiminutový proces stabilizace cévy, který byl spojen se zatížením systému na 2 g. Tkáň se nechaly spontánně relaxovat. V této fázi byly komory po deseti minutách přístroje promývány čerstvým Krebsovým-Henseleitovým živným roztokem. Po stabilizaci cévy se komory naplnily Krebsovým-Henseleitovým roztokem o přesném objemu (5 ml), zaznamenala se počáteční hodnota relaxace cévy.

7.7.2 Kontrola neporušenosti endotelu

Do jednotlivých komor se k navození kontrakce cévy aplikovalo 50 μM noradrenalinu tak, aby konečná koncentrace v roztoku činila 10⁻⁵M. Pro ověření neporušenosti funkce endotelu cévy se po ustálení procesu přidal acetylcholin v dávce 10 μM, který vyvolal relaxaci cévy. Na konec se komory opět pročistily Krebsovým-Henseleitovým roztokem na objem 5ml.

7.7.3 Samotný experiment

Do komor se přidal fenylefrin (10 μM), čímž se céva kontrahovala. Po stabilizaci tkáně se přidávaly vzorky zkoušených látek v rostoucích koncentracích tak, aby v roztoku

odpovídaly hodnotám od 100 nM až 1 mM. Ustálená hodnota odpovědi cévy se zaznamenala do tabulky a poté se do komor aplikovala další dávka zkoušené látky ke zvýšení její výsledné koncentrace v roztoku.

Testované látky byly rozpuštěny v DMSO s ohledem na nepřekročení finální koncentrace DMSO přes 2 %. Jako kontrola sloužil samotný roztok DMSO bez testované látky.

7.7.4 Ukončení experimentu

Pro ukončení pokusu se podal nitroprusid sodný v koncentraci 10 μ M. Tato látka způsobila 100% relaxaci cévy.

7.8 Statistická analýza

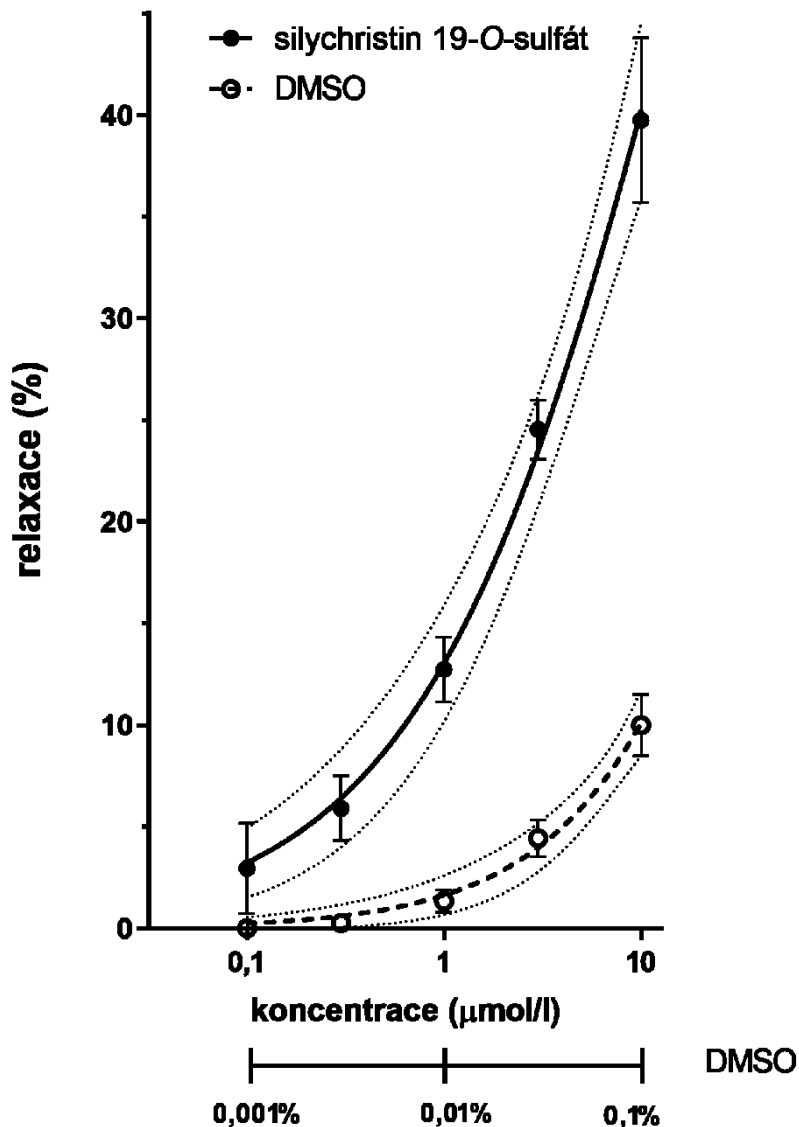
Získané hodnoty byly vyhodnoceny za pomoci programu GraphPad Prism5. Využila se data z měření jednotlivých relaxací, která se přepočítala na procenta k maximální relaxaci. Hodnoty procent relaxace byly vyneseny do grafu, který znázorňuje závislost relaxace cévy na logaritmicky rostoucí koncentraci testované látky. Pro každou látku byla sestrojena relaxační křivka a z ní určena hodnota koncentrace vyvolávající 50% možné relaxace (EC_{50}). Relaxační křivka byla sestrojena i pro kontrolní vzorky, které kterým bylo místo testované látky přidáváno pouze DMSO v odpovídající koncentraci. Dále byla ke každé křivce určena hodnota 95% konfidenčního intervalu (interval spolehlivosti, ve kterém se nachází hledaná hodnota s 95% pravděpodobností). Hodnoty EC_{50} byly srovnány pomocí testu one-way ANOVA.

7.8.1 Výsledky

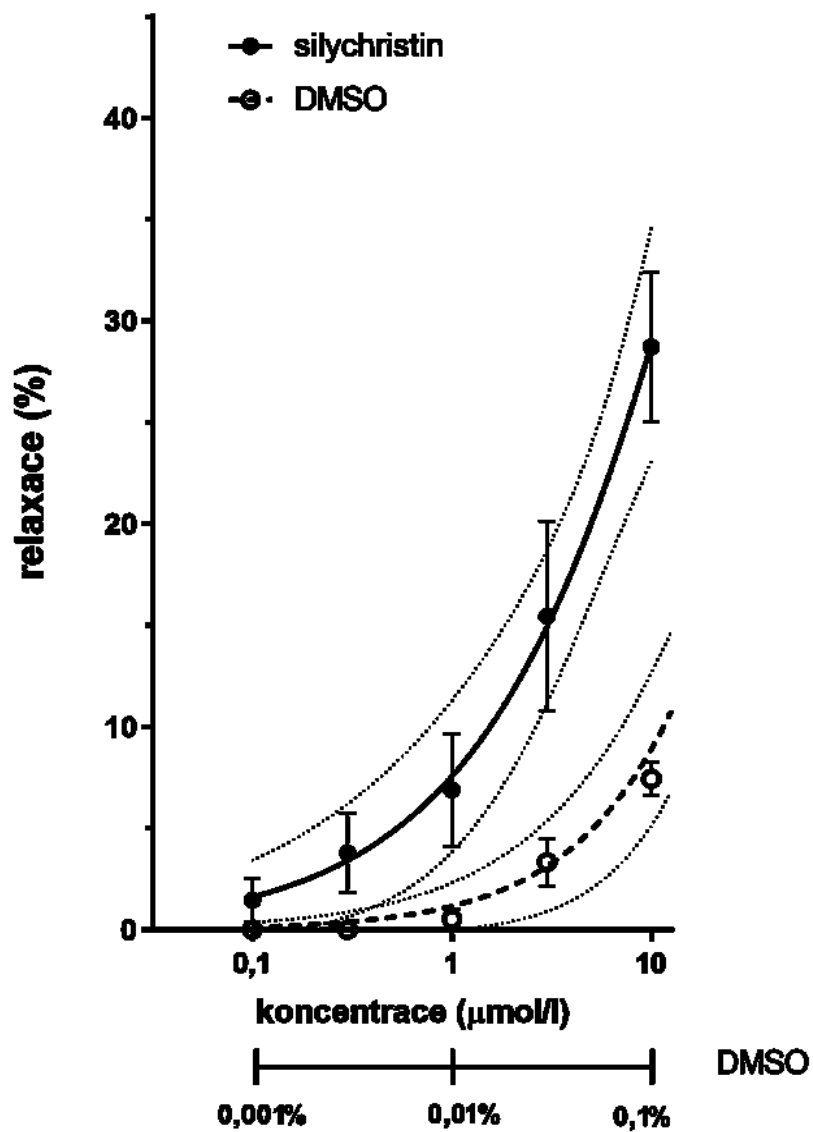
Tab. 2 Hodnoty EC_{50} (μ mol/l) a konfidenční intervaly jednotlivých vzorků

Testovaná látka	EC_{50} (μ mol/l)	konfidenční interval 95%
silychristin-19- <i>O</i> -sulfát	19,2	14,4 - 26,2
silychristin	27,6	21,1- 36,8
2,3-dehydrosilybin-20- <i>O</i> -sulfát	54,1	40,7 - 75,3
2,3-dehydrosilybin	78,8	59,5 - 114,3
2,3-dehydrosilybin-7,20- <i>O</i> -disulfát	513,1	256,2 - 1641

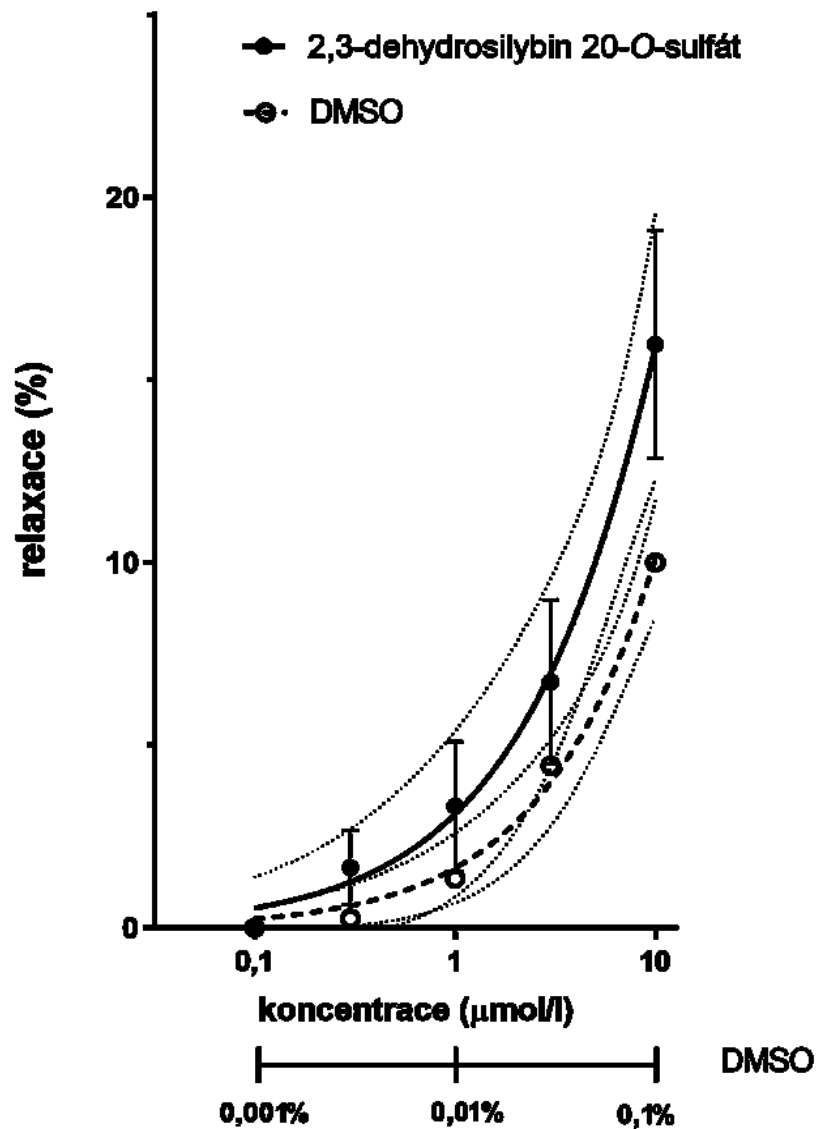
Z uvedených hodnot vyplývá, že čtyři z pěti testovaných látek byly účinné, ale ani jedna nenavodila v testovaných koncentracích 100% vazorelaxaci. Nejúčinnější látkou byl silychristin-19-*O*-sulfát (Obr. 3), nicméně v koncentraci 10 $\mu\text{mol/l}$ byla naměřena pouze 40 % relaxace. Naopak nejméně účinný byl 2,3-dehydrosilybin-7,20-*O*-disulfát (Obr. 7), reakce na něj byla srovnatelná s kontrolou.



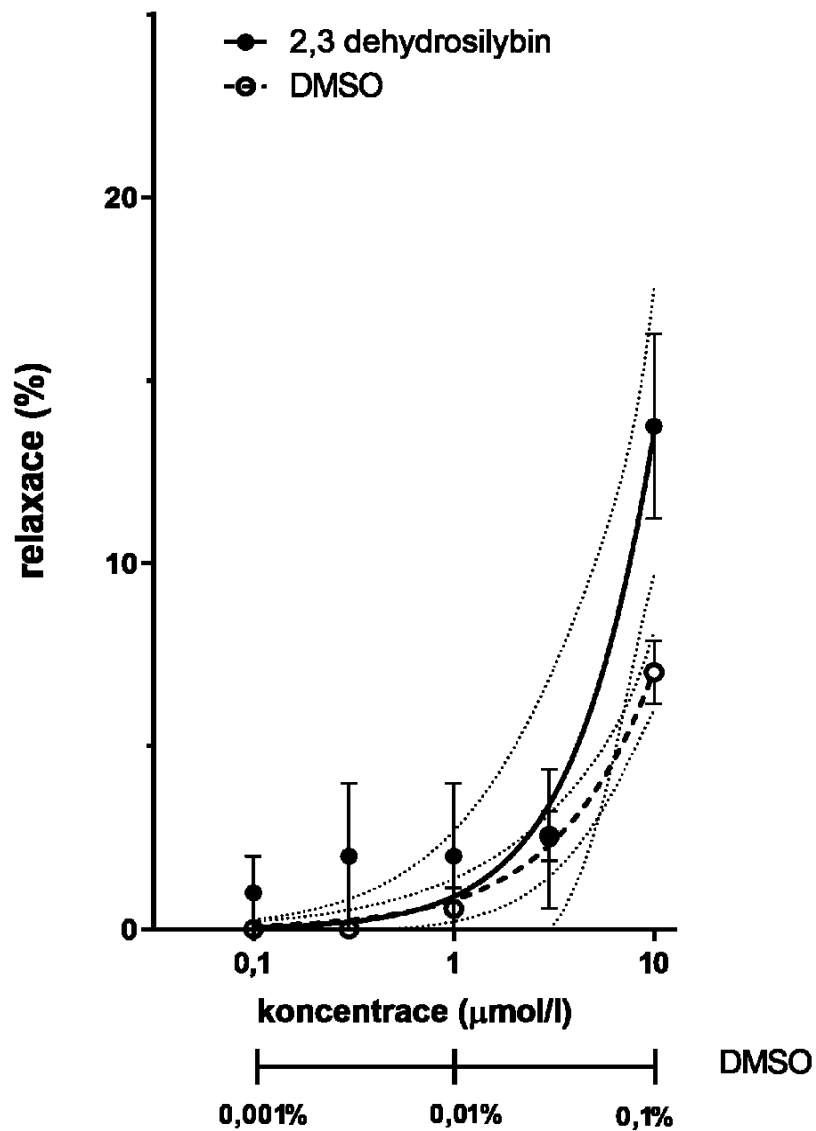
Obr. 3 Graf závislosti relaxace (%) aorty na koncentraci ($\mu\text{mol/l}$) silychristinu-19-*O*-sulfátu ve srovnání s DMSO. Množství DMSO je uvedeno pod osou X.



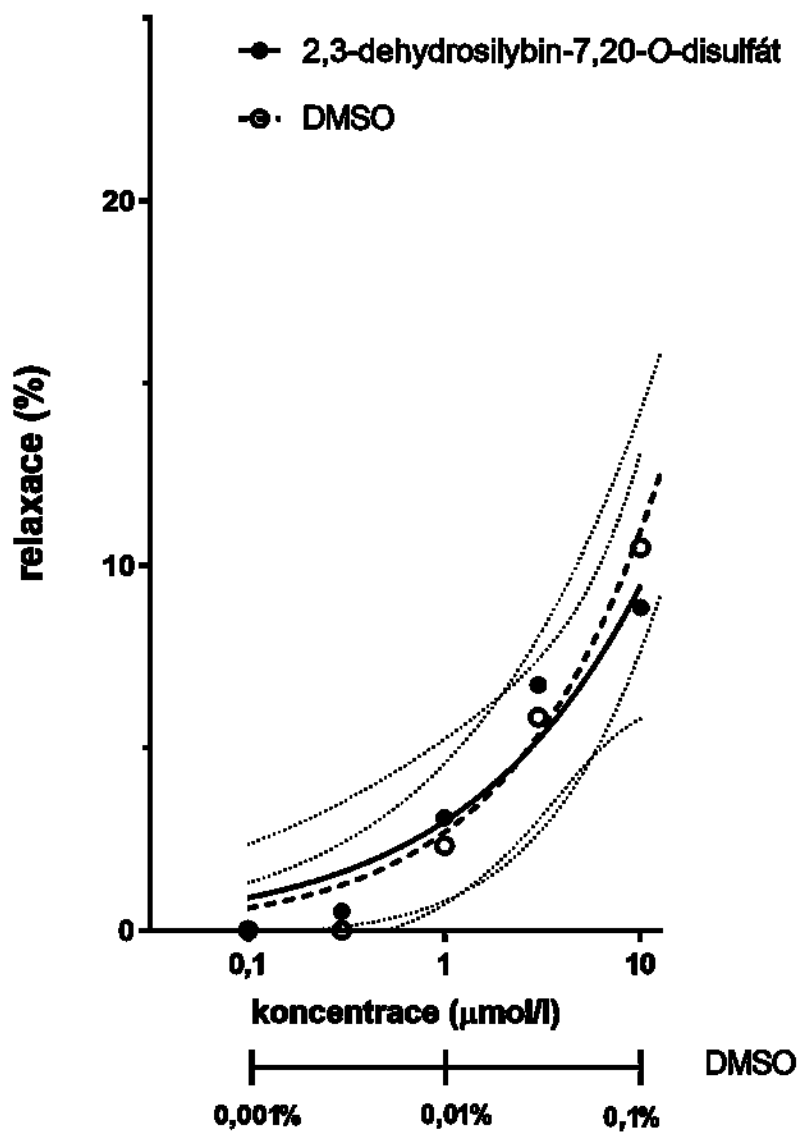
Obr. 4 Graf závislosti relaxace (%) aorty na koncentraci ($\mu\text{mol/l}$) silychristinu ve srovnání s DMSO. Množství DMSO je uvedeno pod osou X.



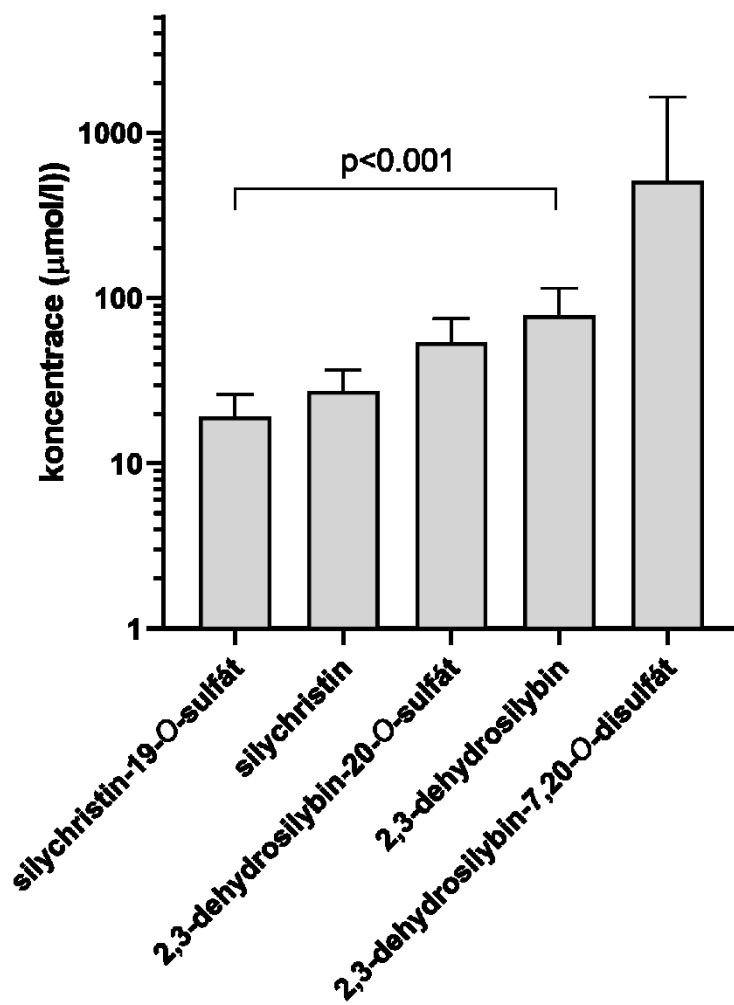
Obr. 5 Graf závislosti relaxace (%) aorty na koncentraci ($\mu\text{mol/l}$) 2,3-dehydrosilybin-20-O-sulfát ve srovnání s DMSO. Množství DMSO je uvedeno pod osou X.



Obr.6 Graf závislosti relaxace (%) aorty na koncentraci (µmol/l) 2,3-dehydrosilybinu ve srovnání s DMSO. Množství DMSO je uvedeno pod osou X.



Obr. 7 Graf závislosti relaxace (%) aorty na koncentraci ($\mu\text{mol/l}$) 2,3-dehydrosilybin-7,20-*O*-disulfátu ve srovnání s DMSO. Množství DMSO je uvedeno pod osou X.



Obr. 8 EC₅₀ testovaných látek. Hodnoty byly statisticky porovnány s kontrolou.

8 Diskuze

Kardiovaskulární choroby se v dnešní době stále řadí mezi hlavní příčiny úmrtí v České republice, nicméně v poslední době procentuální mortalita těchto onemocnění klesá, což je zásluhou hlavně včasného zachytu jednotlivých onemocnění a prevenci.⁶⁰ U samotné hypertenze se pro její léčbu využívají zejména tradiční skupiny chemických léčiv v kombinaci s ovlivněním rizikových faktorů a látky přírodního původu jsou zde spíše podpůrnými složkami léčby.⁶¹

K přírodním látkám, které se zkoumají nebo využívají pro léčbu kardiovaskulárních chorob můžeme zařadit například skupinu flavonoidů (najdeme je v citrusových plodech, červeném vínu nebo v zeleném čaji), omega-3 mastné kyseliny (najdeme v různých typech olejů a rybích produktech), lycopene nebo i resveratrol.⁶¹ V posledních letech se objevují studie zahrnující mezi potenciální léčiva kardiovaskulárních onemocnění látky podobné obsažené v silymarinu, který je tradičně spojován s hepatoprotektivními nebo antioxidantními účinky.⁶⁸

Nově je k dispozici několik odborných článků naznačujících možný význam silymarinu pro léčbu metabolického syndromu, zvláště pro ovlivnění stavu jako jsou diabetes mellitus nebo hypertenze. Dalším známým účinkem silymarinu je zabránění rozvoji hypercholesterolemie nebo ovlivnění progresu hormonálně podmíněné rakoviny prostaty.^{55,62}

V této rigorózní práci byl zkoumán možný vliv silymarinu na kardiovaskulární systém, konkrétně na hladký cévní sval. K práci byla použita metoda *ex vivo* izolované aorty normotenzního potkana Wistar. Jedná se o klasickou experimentální metodu, která poskytuje věrohodné výsledky. Pro experiment byly vybrány dvě látky obsažené v silymarinovém komplexu (2,3-dehydrosilybin a silychristin) a jejich tři sulfatované metabolity (2,3-dehydrosilybin-20-*O*-sulfát, 2,3-dehydrosilybin-7,20-*O*-disulfát a silychristin-19-*O*-sulfát).

Testování metabolitů je z hlediska možného účinku velmi důležité. Hlavním cílem metabolické přeměny je vznik hydrofilnějších a snadno vyloučitelných forem xenobiotika. Nicméně ve farmakologii je známo mnoho látek, které se v organismu takto mění na aktivní metabolity. Původní (parentní) látka může být již rovněž účinná, a nebo být neaktivním proléčivem, které se až cestou metabolizace přemění na aktivní látku. Důvodem použití neaktivního proléčiva může být např. lepší stabilita, biologická

dostupnost, výraznější bioselektivita, prodloužené působení a snížení výskytu nežádoucích účinků. Bioaktivací parentní látky mohou v některých případech vzniknout i metabolity pro organismus toxické.⁶⁴

Argumentem pro nutnost testování metabolitů je fakt, že tyto látky mnohdy dosahují vyšších hladin v plazmě než parentní látky. U flavonolignanů silymarinového komplexu je již známo, že jejich metabolismus probíhá zejména reakcemi druhé fáze. Vzniká více typů konjugátů a mezi nimi jednoznačně dominují glukuronidy a sulfáty. Je rovněž prokázáno, že konjugáty silymarinu podstupují enterohepatální oběh. Z hlediska testování účinku na hladký cévní sval je důležitý i to, že konjugáty tvoří 83 % všech silymarinů v plazmě a výrazně tak překonávají nekonjugované formy.^{65,63}

Z dvou námi zkoušených parentních látek byl aktivnější silychristin oproti 2,3-dehydrosilybinu. Následně byly testovány příslušné monosulfáty a v obou případech byly aktivnější než parentní látky, i když rozdíly nebyly statisticky významné. Nicméně se zdá, že metabolizace na hydrofilnější sulfát může vést i k mírně vyšší vazoaktivitě. Z hlediska možného dalšího použití je důležité, že hodnoty EC_{50} se pohybovaly v desítkách $\mu\text{molů}$ na litr, což jsou hodnoty dosažitelné v plazmě. Nejúčinnější látka, silychristin-19-*O*-sulfát, měla hodnotu EC_{50} dokonce pod 20 $\mu\text{mol/l}$. Naopak zavedení dvou sulfátových skupin látku zcela deaktivovalo a vazorelaxační působení 2,3-dehydrosilybinu-7,20-disulfátu bylo na úrovni kontroly. Klinický význam této skutečnosti je ale pravděpodobně malý, protože kombinované konjugáty (včetně disulfátů) vznikají v těle jen minimálně.⁷⁰

Podobná farmakokinetika byla popsána i u dalších polyfenolů, a to u flavonoidů, které se také aktivují metabolizací. Tyto látky rovněž jsou většinou aglykovány hydrolýzou a následně prochází druhou fází metabolismu, kde jsou sulfatovány a glukuronidovány, případně i methylovány. Také u nich byl popsán enterohepatální oběh.^{66,67} Flavonoidy byly dříve již zkoumány pro svou schopnost relaxace cév. V souvislosti s biodegradací jednotlivých flavonoidů se objevují studie, které se zabývají právě účinností jejich glukuronidů a sulfátů. Příkladem je řada studií, ve kterých se ukazuje vyšší účinnost glukuronidovaného derivátu quercetinu (quercetin-3-glukuronid) při snižování krevního tlaku u potkanů než třeba samotného quercetinu nebo jeho derivátu sulfátu, který se zdá spíše neúčinný.^{73,74}

Důležitým aspektem, který tato práce nemohla postihnout, je stereoisomerie. Řada silymarinových flavonolignanů existuje jako směs dvou diastereomerů A a B. V této práci byly testovány směsi – v případě 2,3-DHS a jeho sulfátů equimolární a v případě

silychristinu a jeho sulfátu se jednalo o směs, kde převažovala forma A (95%) nad B. Stereoizomerie je farmakologicky velmi důležitá. Jednotlivé stereoizomery jsou po chemické stránce stejné molekuly, nicméně jsou prostorově odlišné. U těchto látek lze předpokládat, že budou mít specifické farmakodynamické účinky a mohou se lišit i farmakokinetikou. Například transportní proteiny nebo biotransformační enzymy jsou stereoselektivní, tudíž jeden ze stereoizomerů se může transportovat nebo metabolizovat ochotněji než ten druhý. Podobně rozdílné chování můžeme tedy předpokládat i pro látky obsažené v silymarinu. Již jsou známé některé studie, které toto tvrzení dokládají.^{64,71} Například vědecká práce P. Marhola a spol. z roku 2015 zkoumala rozdílnou farmakokinetiku diastereoisomeru silybinu A a B *in vivo*. Ukázalo se, že silybin B je absorbován rychleji a až ve dvacetkrát větším množství než silybin A.⁷²

Jiným důležitým faktorem je fakt, že silymarin je směsí mnoha látek, které se mohou vzájemně ovlivňovat, což by mohlo znamenat, že by docházelo jak k potenciaci, tak k inhibici účinku. Oba tyto aspekty (stereoizomerie a potenciace/inhibice) si zaslouží další výzkum.

V posledních letech se pozvolna začínají objevovat klinické studie o možných dalších účincích jak samotného komplexu silymarinu, tak i jednotlivých derivátů tohoto komplexu.

Práce zabývající se vlivem těchto látek na krevní tlak popisují možné zesílení účinků antihypertenziv (Studie srovnávala pacienty léčené klasickými antihypertenzivy v kombinaci se silybinem anebo s placebem). Použití silybinu bylo spojeno se snížením systolického krevního tlaku a také se zlepšením centrálního pulzu nebo zlepšením arteriální pružnosti.⁷⁶ Jiný vědecký článek z roku 2014 poukazuje na fakt, že látka silybin může fungovat i jako antagonist na receptoru AT1 pro angiotenzin II, což je silný vazokonstrikční peptid, a na němž působí již osvědčená léčiva (sartany). Na druhou stranu se v této práci neprokázalo působení přes endotheliny A a B.⁷⁵

Podobné téma měla i další studie, která se zabývala kombinací silymarinu a losartanu, což je antagonist právě receptorů AT1. Ukázalo se, že silymarin inhibuje metabolismus losartanu přes enzym CYP2C9, což by v budoucnu mohlo znamenat i možnou úpravu dávkování těchto již registrovaných antihypertenziv.⁷⁷

I když je počet věrohodných klinických studií o kardiovaskulárních účincích silymarinového komplexu zatím nevelký, má stoupající tendenci. Silymarin tak může

představovat zajímavý zdroj pro vývoj nových léčiv, který by se měl opírat jak o základní výzkum, tak vycházet z medicíny založené na důkazech (evidence-based medicine).

9 Závěr

Tato rigorózní práce testovala vazodilatační účinky dvou látek obsažených v silymarinovém komplexu a jejich sulfatovaných metabolitů. Bylo zjištěno:

- Silychristin byl účinnější než 2,3-dehydrosilybin
- Monosulfáty byly v obou případech lehce účinnější než parentní látky, ale rozdíly nebyly signifikantní
- Disulfát 2,3-dehydrosilybinu byl zcela neúčinný
- Nejúčinnější testovaná látka, silychristin-19-*O*-sulfát měla hodnotu EC₅₀ 19,2 μmol/l, což je hodnota dosažitelná v plazmě

10 Citace

1 Anonym. How does the blood circulatory system work? National Center for Biotechnology Information (online), citované 28.03.2019.

Dostupné z: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK279250/>

2 Rokyta R. Fyziologie. Třetí přepracované vydání, Galen, Praha, 2016. ISBN 978-80-7492-238-1.

3 Čihák R, Druga R a Grim M et al. Anatomie. 2., Grada, Praha, 2004. ISBN 80-247-1132-x.

4 Silbernagl S, Despopoulos A. Atlas fyziologie člověka, Grada, Praha 2004. ISBN 80-247-0630-x.

5 Trojan S. Lékařská fyziologie, Galen. Praha, 2003. ISBN 80-247-0512-5.

6 Vlček J, Fialová D, Vytršalová M. Klinická farmacie, Grada, Praha, 2014. ISBN 978-80-247-3169-8.

7 Nussbaumerová B. Kombinační léčba hypertenze vycházející z guidelines. Interní medicína pro praxi 2016, 18(2), p. 66-73. ISSN 1212-7299

8 Widimský J. Léčba hypertenze v každodenní praxi, Medicína pro praxi 2010,7(6a7), p. 257-262, ISSN 1212-7299

9 Nussbaumerová B. Úskalí léčby arteriální hypertenze, Medicína pro praxi 2015, 12(2), p.59-60, ISSN 1212-7299

10 Šamánek M, Urbanová Z. Léčení zvýšeného krevního tlaku u dětí a mladistvých, Pediatrie pro praxi, 2006, 4, p.229-231, ISSN 1213-0494

11 Padmanabhan S, Aman A, Dominiczak A F. Genomics of hypertension, *Pharmacological Research* 121, 2017, p. 219–229, Elsevier Ltd., ISSN 1043-6618

12 Hall M E et al. Obesity and Metabolic Syndrome Hypertension. Disorders of blood pressure regulation: phenotypes, mechanisms, therapeutic options. Springer Berlin Heidelberg, New York, 2017, p.705-722, ISBN 978-3-319-59917-5.

13 Hall J E et al. Obesity-induces hypertension: Interaction of neurohumoral and renal mechanisms. *Circulation Research*, 2015, 116(6), p. 991-1006, ISSN 0009-7330

14 Kotsis V, Stabouli S et al, Mechanisms of obesity-induces hypertension, *Hypertension Research* (2010), 33, p.386-393, citované 5.6.2019, Dostupné na: <https://www.nature.com/articles/hr20109>, ISSN 1348-4214

15 Porth A M a Matfin G, Disorders of blood pressure regulation, Pathophysiology: concepts of altered health states, Philadelphia, PA: Wolters Kluwer Health/Lippincott Williams & Wilkins, 2009. ISBN 9780781766166.

16 Anonym. World health Organization, Sodium intake for adults and children. Guideline (2012), ISBN 978-92-4-150483-6, citované 15.6.2019
Dostupné z: <http://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/salt-reduction>

17 Fisher N D L, Orav E J, Chang G. Effects of alcohol consumption on blood pressure in hypertensive women. *The American Journal of drug and alcohol abuse*, 2018, 44(2), p.200-205. ISSN 1097-9891

18 Šomlóová Z, Widimský J. Rezistentní hypertenze, *Remedia* 2015, 25, p.103-108 ISSN 0862-8947

19 Holaj R. Arteriální hypertenze navozená léky a rezistence na antihypertenzní terapii. *Medical Tribune*, 2012, 20, ISSN 1214-8911, citované 28.7.2019, Dostupné na: <https://www.tribune.cz/clanek/28188-arterialni-hypertenze-navozena-leky-a-rezistence-na-antihypertenzni-terapii>

20 Marek J, Farmakoterapie vnitřních nemocí. 4. Grada Praha, 2010. ISBN 978-80-247-2639-7.

21 Gallieni M, Cupisti A. DASH and Mediterranean Diets as Nutritional Interventions for CKD Patients, American journal of kidney diseases, 2016, 68(6), p.828-830, ISSN 0272-6386

22 Widmer R J, Flammer, A J, Lerman, L O, Lerman A. The Mediterranean diet, its components, and cardiovascular disease. The American journal of medicine 2015, 128, p.229–238 ISSN 0002-9343

23 Spilková J. Farmakognozie. Karolinum, Praha, 2016. ISBN 978-80-246-3264-3.

24 Soni R, Jaiswal S, Bara J K, Saksena P, The use of rauwolfia serpentina in Hypertensive Patient, Journal of Biotechnology and Biochemistry, 2016, 2 (5), p.28-32, ISSN 2455-264X

25 Lobay D, Rauwolfia in the Treatment of hypertension, Integrative medicine, 2015, 14(3), p.40-46, ISSN 1546-993X

26 Mashour N H, Lin G I, Frishman W H, Herbal Medicine for the treatment of cardiovascular disease, Archives of internal medicine, 1998, 158(20), p.2225–2234. ISSN 0003-9926

27 Khosh F, Khosh M, Natural approach to hypertension, Alternative medicine review: a journal of clinical therapeutic, 2001, 6(6), p.590-600, ISSN 1089-5159

28 Cífková R. Nová americká doporučení pro diagnostiku a léčbu hypertenze - stručný přehled a kritický pohled. Remedia, 2018; 28,p.155–157. ISSN 0862-8947

29 Suchopár J, Valentová Š, Šimek R. Compendium, 5. Vydání, Léčiva používána v podmínkách ČR. Panax Co s.r.o. Praha, 2018; ISBN 978-80-902806-7-0

30 Špác J, Souček, Kianička B. Diuretika u hypertenze, *Medicína pro praxi* 2010, 7 (3), p.105-110, ISSN 1214-8687

31 Vítovec J, Špinar J. Farmakoterapie kardiovaskulárních onemocnění. Grada, Praha, 2004. ISBN 80-247-0866-3.

32 Thureau K, Jahrmarker H. Renal Transport and Diuretics, International Symposium Feldafing, Springer-Verlag Berlin- Heidelberg, New York, 1969, ISBN 978-3-642-88091-9

33 Lullmann H, Mohr K a Wehling M. Farmakologie a toxikologie. 2. vydání. Grada Publishing, Praha, 2004. ISBN 8024708361

34 Rosolova H. Modern antihypertensive combination therapy, a fixed combination of perindopril and indapamide. *Remedia* 2011, 21, p. 205–208. ISSN 0862-8947

35 Vítovec J, Špinar J, Špinarová L. Farmakoterapie kardiovaskulárních onemocnění. 3., Grada Publishing, Praha, 2017. ISBN 978-80-247-4713-2

36 Švihovec J, Bultas J, Azenbacher P et al. Farmakologie. Grada Publishing, Praha, 2018. ISBN 978-80-247-5558-8.

37 Bryan J. From snake venom to ACE inhibitor - the discovery and rise of captopril, *The Pharmaceutical Journal*, 282, p.455, ISSN 0031-6873

38 Bultas J, Karetová D. Inhibice osy renin-angiotenzin-aldosteron – jsou rozdíly ve strategii, jsou rozdíly mezi léčivy? *Remedia* 2014, 24, p.396–406. ISSN 0862-8947

39 Hettihewa, S K, Hemar Y. Rupasinghe, H.P.V. Flavonoid-Rich Extract of *Actinidia macrosperma* (A Wild Kiwifruit) Inhibits Angiotensin-Converting Enzyme In Vitro. *Foods* 2018, 7, p.146. ISSN 2304-8158

- 40 Suchopár J. Antagonisté receptorů AT1 pro angiotenzin II (sartany), porovnání základních údajů. *Remedia* 2007, 17, p. 295–299. ISSN 0862-8947
- 41 Vítovec J, Špinar J, Špinarová L a Ludka O, Léčba kardiovaskulárních onemocnění. Grada Publishing, Praha, 2018. ISBN 978-80-271-0624-0.
- 42 Ruilope L M, Dukat A, Böhm M, et al. Blood-pressure reduction with LCZ696, a novel dual-acting inhibitor of the angiotensin II receptor and neprilysin: A randomised, double-blind, placebo-controlled, active comparator study. *The Lancet*. 2010; 375 (9722), p.1255, ISSN: 0140-6736
- 43 Špinar J, Špinarová L, Vítovec J. Nahradí ARNI inhibitory angiotenzin konvertujícího enzymu? *Remedia*, Praha, 2018, 28(2), p. 144-148. ISSN 0862-8947
- 44 Hradec J. Kontroverze kolem betablokátorů. *Vnitřní Lékařství* 2015; 61(5), p. 410-416, ISSN 0042-773X
- 45 Vítovec J, Špinar J, Betablokátorů indikace a dávka. *Kardiologická revue*, Medica Publishing and Consulting, s.r.o., Brno, 2005, 7(1), p. 42-45. ISSN 1212-4540.
- 46 Vítovec J, Špinar J, Přehled současných moderních betablokátorů v léčbě kardiovaskulárních onemocnění. *Praktické lékařství*, SOLEN s.r.o., Olomouc, 2008, 4 (2), p. 124-126. ISSN 1801-2434.
- 47 Marek J. Farmakoterapie vnitřních nemocí. Grada, Praha, 2010. ISBN 978-80-247-2639--7
- 48 Widimský J. Nebivolol. *Remedia* 2016; 26, p.14–17, ISSN 0862-8947
- 49 Špác J, Vyskočilová M. Blokátory kalciového kanálu po 50 letech, *Klinická farmakologie a farmacie*, 2018, 32(1), p.22-26, ISSN 1803-5353

- 50 Gregor P. Blokátory vápníkových kanálů a jejich současné místo v kardiologii. *Remedia* 2011, 21, p. 176–179. ISSN 0862-8947
- 51 Vojtová V, Vinklerová I, Urbánek K. Aliskiren-přímý inhibitor reninu, *Praktické lékařství*, 2009, 5(3), p.111-112, ISSN 1801-2434
- 52 Štejfa M. *Kardiologie. 3.*, Grada, Praha, 2007. ISBN 978-80-247-1385-4
- 53 Vnoučková K, M. Souček. Rilmenidin, *Remedia*, 2004, 4, ISSN 0862-8947
- 54 Ramawat K G, Merillon J M. *Bioactive molecules and medicinal plants*. Springer, Berlin, 2008. ISBN 978-3-540-74600-3.
- 55 Tůmová L, Gallová K. Terapeutické účinky *Silybum marianum*, *Praktické lékařství* 2006, 4, p.185-187, ISSN 1801-2434
- 56 Pidrman V, Deprese u pacientů s kardiologickým onemocněním, *Kardiologická revue interní medicína*, 2010, 12 (1), p. 15-18, ISSN 2336-288x
- 57 Mohr P, Serotoninový syndrom-diagnostika, terapie, prevence, *Psychiatrie pro praxi* 2001,3,p.117-120, ISSN 1213-0508
- 58 Lužná D, Vránová D. Makrobiotický léčebný talíř, aneb, Nemoc není nepřítel I. ANAG, Olomouc, 2011. ISBN 978-80-7263-683-9
- 59 Anonym. *Guide for the care and use of laboratory animals*. Washington, D.C., National Academies Press, 2011. ISBN 978-0-309-15400-0.
60. Vráblík M, Novinky v kardiovaskulární prevenci: od guidelines k novým léčebným možnostem. *Interní medicína pro praxi* 2015,17 (5), p.233-238, ISSN 1212-7299
- 61 Shukla S K, Gupta S, Olha S K, Sharma S B. Cardiovascular friendly natural products: a promising approach in the management of CVD, *Natural product research*, 2010, 24(9), p.873-98. ISSN 1478-6419

62 Vahabzadeh M, Amiri N, Karimi G, Effects of silymarin on metabolic syndrome: a review, *Journal of the Science of Food and Agriculture*, 2018 ,98(13), ISSN 0022-5142

63 Wu J W et al. Hepatobiliary excretion of silibinin in normal and liver cirrhotic rats. *Drug Metabolism and Disposition*, 2008. 36(3), p. 589-96. ISSN 0090-9556

64 Skálová L. *Metabolismus léčiv a jiných xenobiotik. Druhé, upravené a rozšířené vydání.* Karolinum, Praha, 2017. ISBN 978-80-246-3733-4.

65 Calani L et al., Absorption and metabolism of milk thistle flavanolignans in humans. *Phytomedicine*, 2012, 20(1), p. 40-6, ISSN 0944-7113

66 Broulíková A, Slíva J. Diosminum, hesperidinum. *Remedia*, 2005,15, p. 227–234. ISSN 0862-8947

67 Brett G M et al. Absorption, metabolism and excretion of flavanones from single portions of orange fruit and juice and effects of anthropometric variables and contraceptive pill use on flavanone excretion. *The British journal of nutrition*, 2009, 101(5), p. 664-75. ISSN 0007-1145

68 Hellerbrand C et al, The potential of silymarin for the treatment of hepatic disorders, *Clinical Phytoscience*, 2016, 2 (1), ISSN: 2199-1197

69 Javed S, Kohli K, Ali M. Reassessing Bioavailability of Silymarin. *Alternative medicine review*, 2011, 16 (3), ISSN 1089-5159

70 Parveen R et al. Oil based nanocarrier for improved oral delivery of silymarin: In vitro and in vivo studies. *International Journal of Pharmaceutics*, 2011. 413(1-2),p. 245-53, ISSN: 0378-5173

71 Anzenbacher P, Jezdinský J. Léčiva a chiralita. *Přehledové články klinické farmakologie*, 2003,17, p. 148-150, ISSN 1212-7973

72 Marhol P, Bednář P, Kolářová P et al. Pharmacokinetics of pure silybin diastereoisomers and identification of their metabolites in rat plasma. *Journal of Functional food*, 2015, 14, p.570-580, ISSN 1756-4646,

73 Galindo P, Rodriguez-Gomez I, González-Manzano S, Duenas M, Jimenez R et al. Glucuronidated Quercetin Lowers Blood Pressure in Spontaneously Hypertensive Rats via Deconjugation. *PLoS ONE*, 2012, 7(3), e32673. ISSN 1932-6203

74 Suri S, Liu XH, Rayment S et al. Quercetin and its major metabolites selectively modulate cyclic GMP-dependent relaxations and associated tolerance in pig isolated coronary artery. *British Journal of Pharmacology*. 2010;159(3):566–575. ISSN 1476-5381

75 Bahem R, Hoffmann A, Azonpi A, Caballero-George C, Vanderheyden P, Modulation of Calcium Signaling of Angiotensin AT1, Endothelin ETA, and ETB Receptors by Silibinin, Quercetin, Crocin, Diallyl Sulfides, and Ginsenoside Rb1. *Planta medica*. 2015 Jun; 81(8), p. 670-8. ISSN:0032-0943

76 Sciacqua A, Perticone M et al, Metabolic and vascular effects of silybin in hypertensive patients with high 1-h post-load plasma glucose. *Internal and emergency medicine*. 2019, 14(1),p.77-84. ISSN 1828-0447

77 Han Y, Guo D, Chen Y, Chen Y, Tan ZR, Zhou HH.Effect of silymarin on the pharmacokinetics of losartan and its active metabolite E-3174 in healthy Chinese volunteers.*European journal of clinical pharmacology*, 2009; 65 (6), p.585-91, ISSN 0031-6970