

**Univerzita Karlova**  
**Přírodovědecká fakulta**

Studijní program: Molekulární biologie a biochemie organismů

Studijní obor: Molekulární biologie a biochemie organismů



Patrícia Pařková

**Chronoterapia ako nový trend v liečbe hypertenzie**

Chronotherapy as a new trend in the treatment of hypertension

Bakalářska práce

Školitel: prof. PharmDr. Alena Sumová, DSc.

Praha 2024

## **POĎAKOVANIE**

Rada by som poďakovala prof. PharmDr. Alene Sumovej , DSc. za inšpiráciu a cenné rady pri vedení mojej bakalárskej práce.

## **ČESTNÉ PROHLÁŠENÍ**

Prohlašuji, že jsem bakalářskou práci vypracovala samostatně pod vedením prof. PharmDr. Aleny Sumovej , DSc. a uvedla v seznamu literatury všechny použité a odborné zdroje.

V Praze 29.4. 2024

Patricia Pafková

## ABSTRAKT

Hypertenzia stále predstavuje celosvetovo hlavnú príčinu smrti a kardiovaskulárnej morbidity, no jej kontrola ostáva dlhodobo neuspokojivá. Krvný tlak podlieha počas 24 hodín určitej variabilite, kedy sú jeho hodnoty v noci o 10-20 % nižšie ako cez deň. Narušenie prirodzeného cirkadiálneho rytmu TK je spájané so zhoršenou kardiovaskulárnou prognózou. Vzhľadom na nové poznatky, že cirkadiánný rytmus existuje takmer vo všetkých orgánových systémoch, rastie záujem o chronoterapiu ako nový trend v liečbe. Táto bakalárska práca poukazuje na dôležitosť rešpektovania cirkadiánnych rytmov a zahŕňa aktuálne poznatky o chronoterapii hypertenzie, spolu s analýzou jej benefitov pri liečbe vysokého krvného tlaku.

**Kľúčové slová:** hypertenzia, cirkadiánný rytmus, antihypertenzíva, chronoterapia, krvný tlak

## ABSTRACT

Hypertension is still the leading cause of death and cardiovascular morbidity worldwide, but its long-term control remains unsatisfactory. Blood pressure is subject to certain variability during 24 hours, when its values are 10-20% lower at night than during the day. Due to the new knowledge that the circadian rhythm exists in almost all organ systems, interest in chronotherapy as a new trend in treatment is growing. This bachelor's thesis points out the importance of respecting circadian rhythms and includes current knowledge about chronotherapy of hypertension, together with an analysis of its benefits in the treatment of high blood pressure.

**Keywords:** hypertension, circadian rhythm, antihypertensives, chronotherapy, blood pressure

# Obsah

ZOZNAM SKRATIEK.....	5
<b>ÚVOD.....</b>	<b>6</b>
<b>1. KRVNÝ TLAK .....</b>	<b>7</b>
1.1 REFERENČNÉ HODNOTY KRVNÉHO TLAKU.....	7
1.2 REGULÁCIA KRVNÉHO TLAKU .....	8
<b>2 CIRKADIÁNNY RYTMUS KRVÉHO TLAKU.....</b>	<b>8</b>
2.1 PORUCHY V CIRKADIÁNNOM RYTME KRVNÉHO TLAKU.....	9
2.2 REGULÁCIA CIRKADIÁNNEHO RYTMU KRVÉHO TLAKU ...	10
<b>3 HYPERTENZIA.....</b>	<b>11</b>
3.1 DEFINÍCIA HYPERTENZIE .....	11
3.2 RIZIKOVÉ FAKTORY HYPERTENZIE.....	12
3.2.1 GENETICKÉ VPLYVY .....	12
3.2.2 FAKTORY VONKAJŠIEHO PROSTREDIA .....	13
3.2.3 ENDOGÉNNE FAKTORY .....	13
3.3 KLASIFIKÁCIA HYPERTENZIE .....	14
3.4 PREVALENCIA HYPERTENZIE.....	15
<b>4 LIEČBA.....</b>	<b>15</b>
4.1 NEFARMAKOLOGICKÁ LIEČBA HYPERTENZIE.....	15
4.1.1 PRENATÁLNA A POSTNATÁLNA PREVENCIA.....	16
4.1.2 KONTROLA HMOTNOSTI A RESTRIKCIA SOLI.....	16
4.2 FARMAKOLOGICKÁ LIEČBA HYPERTENZIE.....	17
4.3 MECHANIZMUS ÚČINKU LIEKOV NA HYPERTENZIU .....	18
4.3.1. INHIBÍTORY ANGIOTENZÍN – KONVERTUJÚCEHO ENZÝMU (ACE).....	18
4.3.2. DIURETIKÁ .....	18
4.3.3. BLOKÁTORY RECEPTORU 1 PRE ANGIOTENZÍN II (ARB) .....	18

<b>5 CHRONOTERAPIA .....</b>	<b>18</b>
5.1 DEFINÍCIA CHRONOTERAPIE .....	19
5.2 VÝVOJ CHRONOTERAPIE .....	19
5.3 CHRONOTERAPIA V LIEČBE HYPERTENZIE .....	20
5.3.1 CHRONOTERAPIA INHIBÍTORMI ACE.....	23
5.3.2 CHRONOTERAPIA BLOKÁTORMI AT I RECEPTOROV PRE ANGIOTENZÍN II .....	25
5.3.3 CHRONOTERAPIA DIURETIKAMI .....	26
<b>ZÁVER</b> .....	27
<b>Zoznam použitej literatúry: .....</b>	<b>28</b>

## **ZOZNAM SKRATIEK**

KT- krvný tlak

TK- tlak krvi

ACE - angiotenzín konvertujúci enzým

ABPM- ambulantné monitorovanie krvného tlaku

KVO- kardiovaskulárne ochorenia

MAPEC-Monitorización Ambulatoria para Predicción de Eventos Cardiovasculares

HOPE- Heart Outcomes Prevention Evaluation

ARB- blokátor receptoru pre angiotenzín II

# ÚVOD

Hypertenzia je celosvetovým, neustále narastajúcim problémom, ktorý môže v prípade nedostatočnej liečby viesť k mnohým komplikáciám, v krajnom prípade až k smrti pacienta. Percento hypertonikov, ktorí majú svoje ochorenie pod kontrolou je dlhodobo neuspokojivé a tak je vysokému krvnému tlaku prostredníctvom štúdií a výskumov venovaná čoraz väčšia pozornosť.

Krvný tlak vykazuje dobre reprodukovateľnú cirkadiánnu charakteristiku, kedy sú hodnoty systolického aj diastolického tlaku vyššie počas dňa a naopak dosahujú najnižšiu hodnotu okolo 3 hodiny ráno. Nízke hodnoty postupne stúpajú až k šiestej hodine ránej, kedy dôjde k prudkému vzostupu KT v súvislosti s prebudzaním. Hlavné kroky v mechanizme regulácie tlaku krvi sú tiež závislé na cirkadiánnom rytme, z čoho vyplýva, že antihypertenzívne lieky môžu vykazovať cirkadiánnu časovú závislosť v ich farmakokinetikách a efektoch.

Cieľom tejto bakalárskej práce bolo predstavenie chronoterapie ako sľubného smeru v zlepšení kvality liečby vysokého krvného tlaku a takisto zdôraznenie dôležitosti cirkadiánnych rytmov. Chronoterapia hypertenzie znamená aplikáciu antihypertenzívnej liečby s cieľom zachovania dennej variability TK v zmysle zníženého nočného TK, čo by mohlo priniesť aditívny benefit k bežnému rannému podávaniu antihypertenzív. Prihliadajúc na cirkadiánne rytmy vo farmakokinetike a farmakodynamike antihypertenzív, redukciu nočného TK je možné dosiahnuť podávaním aspoň časti aplikovaných antihypertenzív vo večerných hodinách.

Posledná kapitola tejto bakalárskej práce zhrňuje najvýznamnejšie klinické štúdie zamerané na chronoterapiu hypertenzie a hodnotí potenciál chronoterapeutického užívania antihypertenzív stať sa súčasťou odporúčaní pre manažment vysokého krvného tlaku.

# 1. KRVNÝ TLAK

Krvný tlak je tlak, vyvíjaný krvou na steny ciev. Je vytváraný srdečnou činnosťou a je rôzny v rôznych častiach krvného riečiska (Carola, et al., 1992).

## 1.1 REFERENČNÉ HODNOTY KRVNÉHO TLAKU

Za optimálny krvný tlak sa považuje hodnota systolického tlaku 120 mmHg a diastolického 80 mmHg. Klasifikáciu jednotlivých kategórií krvného tlaku zhrňuje tabuľka č.1 (Paluch, Heřmánková, 2011,).

Tabuľka č.1 Klasifikácia hypertenzie (zdroj: Paluch, Z. Heřmánková Z. Jak monitorovat krevní tlak v domácích podmínkách. *Interní medicína pro praxi* [online]. 2011, roč. 13, č. 12, 496-498 ,Dostupné z: <https://www.internimedica.cz/pdfs/int/2011/12/09.pdf> .

KLASIFIKACE HYPERTENZE	STK mm HG	DTK mm HG
Optimální	<120	<80
Normální	120–129	80–84
Vysoký normální	130–139	85–89
1. stupeň hypertenze	140–159	90–99
1. stupeň hypertenze při HBPM	135–149	85–94
2. stupeň hypertenze	≥160	≥100
2. stupeň hypertenze při HBPM	≥ 150	≥ 95
3. stupeň hypertenze	≥180	≥110
Izolovaná systolická hypertenze	≥140	<90
Izolovaná diastolická hypertenze	<140	≥90

TK – krevní tlak, STK – systolický krevní tlak, DTK – diastolický krevní tlak

## 1.2 REGULÁCIA KRVNÉHO TLAKU

Je možné tvrdiť, že regulácia krvného tlaku je komplexnou fyziologickou funkciou, pretože sa na nej podieľajú 4 základné skupiny a to systémy okamžitej regulácie (pri každom srdečnom sťahu), systémy krátkodobej regulácie, systémy strednodobej regulácie a systémy dlhodobej regulácie.

Medzi systémy krátkodobej regulácie patria baroreceptory, ktoré zachycujú zmeny krvného tlaku, a sú schopné behom niekoľkých sekúnd vyvolať reflexné signály, ktoré vedú k návratu KT k fyziologickým hodnotám. Úlohou systémov strednodobej regulácie je hlavne prispievať základnému nastaveniu hodnôt krvného tlaku. Ich účinok je menej presný, ale stabilnejší. Patrí sem aj kľúčový regulátor tlaku krvi systém renín-angiotenzín-aldosterón, ktorý najmä prostredníctvom produkcie angiotenzínu II zvyšuje objem krvi a periférnu rezistenciu (O'Rourke, Walsh, Fuster a kol., 2010, s. 349-350).

Hlavným systémom dlhodobej regulácie je tlaková natriuréza, ktorá bráni dlhodobému nárastu TK, jej pôsobenie nepodlieha adaptácii a pôsobenie trvá kým sa TK v dôsledku zníženého intravaskulárneho objemu nedostane na hodnotu rovnováhu medzi prijatej a vylúčenej vody a  $\text{Na}^+$  (Guyton et al., 1972).

## 2 CIRKADIÁNNY RYTMUS KRVÉHO TLAKU

Pod pojmom „cirkadiánný“ rozumieme približne 24hodinový, z pohybu Zeme vyplývajúci rytmus biologických funkcií. Tieto 24hodinové zmeny sú súhrou exogénnych vplyvov, predovšetkým pravidelného striedania dňa a noci, behom dňa fyzickou a mentálnou aktivitou. (Crnko et al., 2019).

Priekopníkom v oblasti dennej variability KT bol Millar- Craig ktorý ako prvý popísal cirkadiánný rytmus krvného tlaku pomocou kontinuálneho intraarteriálneho monitorovania (Millar-Craig et al., 1978). Zistenie, že krvný tlak podlieha výrazným zmenám počas 24 hodinového cyklu, ktoré sú v súlade s fyziologickými dennými rytmami, nám zdôrazňuje

dôležitosť rešpektovania vnútorných hodín a otvára nové možnosti v liečbe hypertenzie. (Millar-Craig et al., 1978). Cirkadiánna variabilita KT je charakterizovaná nárastom hodnôt v skorých ranných hodinách a následnom poklese počas spánku. Krvný tlak je najnižší o 3.hodine rannej a svoje maximum dosahuje v doobedných hodinách asi okolo 9:00. V jednoduchosti povedané, náš krvný tlak je vyšší keď sme aktívny a klesá pri odpočinku počas noci. Ak sú tieto biologické rytmy krvného tlaku porušené, je to asociované s mnohými kardiovaskulárnymi problémami. (Peixoto & White, 2007).

## 2.1 PORUCHY V CIRKADIÁNNOM RYTMÉ KRVNÉHO TLAKU

Cirkadiálny rytmus je vo veľkej miere determinovaný prítomnosťou svetla počas dňa a tmy počas spánku. Vystavenie sa svetlu v neobvyklých fázach dňa môže mať za následok narušenie tohto fungujúceho systému. Potvrdzujú to aj údaje získané od ľudí pracujúcich na smeny, ktorých tlak dosahoval najvyššie hodnoty okolo polnoci, čo je v rozpore s charakteristickou variabilitou KT (Thosar et al., 2018). Nesúlad medzi endogénnym cirkadiánnym systémom a 24hodinovým behaviorálnym cyklom zvyšuje 24hodinový tlak krvi a cirkulujúce zápalové markery u chronických pracovníkov na smeny. (Morris et al., 2016). Imunitné reakcie či náchylnosť na infekcie sú u cicavcov takisto pod vplyvom vnútorných hodín a tak každá výraznejšia zmena predstavuje rizikový faktor vzniku neurodegeneratívnych chorôb, cukrovky či rakoviny. (Hastings & Goedert, 2013; Marcheva et al., 2010).

Na základe ambulantného 24hodinového merania krvného tlaku vieme pacientov s hypertenziou rozdeliť do 4 skupín podľa zmeny diurnálneho indexu. (Authors/Task Force Members et al., 2013). Pacientov, ktorým krvný tlak klesne počas spánku o 10 – 20% oproti hodnotám behom dňa, radíme do kategórie *dippers*. Tento nočný pokles krvného tlaku je v súlade s charakteristickým rytmom KT. Ak však tento nočný pokles KT absentuje, pacienti dostávajú označenie ako *non-dippers*. Do tejto skupiny patria osoby ktorých nočný pokles KT je menší ako 10% priemerných denných hodnôt a jedná sa teda o patologickú variantu cirkadiálneho kolísania KT. Osoby u ktorých krvný tlak klesne o viac ako 20% označujeme termínom *extreme dippers*. Špeciálnou skupinou *non-dippingu* sú *reverse-dippers* kedy priemerný nočný tlak dosiahne vyšších hodnôt ako počas dňa (Authors/Task Force Members et al., 2013).

## 2.2 REGULÁCIA CIRKADIÁNNEHO RYTMU KRVÉHO TLAKU

Cirkadiánný systém si vieme predstaviť ako zložitý súbor zložený z jednotlivých vnútorných hodín. Tieto cirkadiánne hodiny nájdeme takmer v každej jednej bunke. V evolúcii sa však muselo vyvinúť niečo, čo bude jednotlivé hodiny synchronizovať a koordinovať. U cicavcov sú hlavným synchronizátorom a centrálnym oscilátorom párové suprachiazmatické jadra uložené v hypotalame. (David C. Klein, Robert Y. Moore, Steven M. Reppert, 1991). Podstatou generovania cirkadiánnych rytmov je transkripčno-translačná regulačná slučka tzv. hodinových génov. U cicavcov, ktoré sú aktívne počas dňa, to znamená aktiváciu transkripcie hodinových génov *Per1*, *Per2*, *Per3*, *Cry1*, *Cry2*, *RevErba* počas noci, ako odpoveď na heteromerizáciu produktov hodinového génu *Clock a Bmal- CLOCK A BMAL1* a ich následné potlačenie v skorých ranných hodinách pomocou jaderných proteínov *PER a CRY*. (zhrnuté v Takahashi, 2017).

Táto zložitá kaskáda začína gangliovými bunkami sietnice, ktoré pomocou špecifického fotopigmentu melanopsínu snímajú zmenu svetla a tmy (Hattar et al., 2002). Signál je ďalej prenášaný pomocou nervovej dráhy- retinohypotalamickým traktom do hypotalamu (zhrnuté v Smolensky et al., 2017).

Naklonovaním hodinových génov sa dospelo k záveru, že tieto gény nie sú príznačné len pre centrálny oscilátor ale ich prítomnosť bola potvrdená skoro vo všetkých bunkách. Suprachiazmatické jadrá v úlohe cirkadiánného oscilátora priamo neriadia, ale koordinujú činnosť ostatných oscilátorov v jednotlivých bunkách ( zhrnuté v Brown et al., 2019).

Ďalším kľúčovým hráčom v regulácii cirkadiánnych rytmov je lipofilný hormón melatonín. Melatonín predstavuje endogénny synchronizátor, ktorého hladiny sú vysoké vždy počas noci a nízke počas dňa bez ohľadu na to, či sa jedná o nočné tvory alebo živočíchy aktívne počas dňa. Melatonín si vieme predstaviť ako ručičky na hodinách, ktoré na periférii ukazujú organizmu aký je práve čas (Arendt & Skene, 2005; Pevet et al., 2021; Pevet & Challet, 2011). Za fyziologických podmienok hladina melatonínu v tele začína stúpať okolo doby zotmenia. Presný čas začiatku produkcie hormónu závisí od vnútorných hodín každého jedinca. Koncentrácia melatonínu v plazme a tkanivách vrcholí počas nočného spánku, zatiaľ čo

v priebehu dňa sú jeho hodnoty takmer nedetekovateľné (Claustrat et al., 2005). Non-dipper pacienti, u ktorých nedochádzalo k dostatočnému poklesu nočného tlaku krvi, vykazovali nižší nárast hladín melatonínu počas spánku (Zeman et al., 2005).

Katecholamíny sú akýmsi protihráčom melatonínu, pretože ich 24hod rytmus prebieha opačne. Cirkadiálny rytmus adrenalínu a noradrenalínu by sme vedeli prirovnať k 24hod variabilite krvného tlaku. V prvých 4-6 hodinách od zobudenia dochádza k nárastu systolického tlaku o 3mmHg a diastolického tlaku asi 2 mmHg kedy je vzostup sprevádzaný takisto vzostupom katecholamínov (Homolka., 2010).

### **3 HYPERTENZIA**

Nie bezdôvodne býva hypertenzia označovaná aj ako „tichý zabijak“, pretože býva asymptomatická a tak nám môže nepozorovane škodiť celé roky (Fatima & Mahmood, 2021). Poruchy spánku, bolesti hlavy a hrudníka či bezdovôdná únava, to môžu byť príznaky, ktoré častokrát pripisujeme rýchlejšej, stresujúcej dobe. To všetko však môžu byť príznaky hypertenzie v počiatkoch choroby (World Health Organisation., 2023).

#### **3.1 DEFINÍCIA HYPERTENZIE**

Ak by sme chceli definovať vysoký krvný tlak, využili by sme kritéria *WHO* z roku 1999, kedy považujeme za arteriálnu hypertenziu opakované zvýšenie systolického krvného tlaku  $\geq 140$  mmHg alebo diastolického tlaku  $\geq 90$  mmHg, zisteného aspoň v 2-3 meraniach krvného tlaku. Za hypertonikov považujeme tiež pacientov užívajúcich antihypertenziva (World Health Organization - International Society of Hypertension Guidelines for the Management of Hypertension., 1999).

## **3.2 RIZIKOVÉ FAKTORY HYPERTENZIE**

Presná príčina esenciálnej (primárnej) hypertenzie sa u pacienta nedá zistiť, poznáme iba mnoho patogenetických faktorov, ktoré sa pri jej vzniku uplatňujú. Jej vznik je podmienený súhrou interakcií troch základných mechanizmov ako sú genetické faktory, faktory vonkajšieho prostredia a poruchy endogénnych regulačných mechanizmov. Medzi nemodifikovateľné faktory esenciálnej hypertenzie patria takisto vek, pohlavie či etnicita (Carretero & Oparil, 2000). Sekundárna hypertenzia vzniká dôsledkom ochorenia iného orgánu ako je napríklad renálna hypertenzia či endokrinná hypertenzia (Authors/Task Force Members et al., 2013).

### **3.2.1 GENETICKÉ VPLYVY**

Genetická dispozícia zohráva nepochybne svoju úlohu na vzniku esenciálnej hypertenzie. Svedčia o tom aj štúdie, kedy normotenzné deti hypertonikov vykazovali rôzne metabolické a hormonálne odchýlky. Ich systolický tlak bol síce v rozmedzí noriem, no bol výrazne vyšší ako u detí z nehypertonických rodín. Preukázaná bola vyššia hmotnosť ľavej srdčej komory, sklon k hyperinzulinizmu a inzulinorezistenci či vyššie plazmatické hladiny katecholamínov (Grandi et al., 1996; van den Elzen et al., 2004). Problémom pri podrobnejšom objasnení dedičného podielu vzniku esenciálnej hypertenzie je fakt, že multifaktoriálna hypertenzia je polygénnym ochorením, na ktorého vzniku sa podieľa množstvo génov. Jednoduché mendelovské pravidlá nie je možné uplatniť a tak je celý proces dokazovania genetického vplyvu výrazne sťažený. Genetická diverzita ľudskej populácie taktiež nenapomáha ozrejmovaniu problematiky hereditárneho podielu, pretože u jednotlivých etnických a geografických skupín prispievajú rôzne gény rôznou mierou k vývoju hypertenzie (Crook, 2002; Rr et al., 1994). O monogénnej dedičnosti môžeme hovoriť len pri niekoľkých vzácnych typoch sekundárnej hypertenzie, kedy je zvýšenie tlaku spôsobené odchýlkou v jednom konkrétnom géne (Tamura et al., 1996).

### 3.2.2 FAKTORY VONKAJŠIEHO PROSTREDIA

Výsledky z roku 1996, publikované medzinárodnou štúdiou Intersalt dokázali tesnú koreláciu medzi príjmom soli a vzostupom krvného tlaku. Táto štúdia prevedená v 52 centrách v 32 krajinách poukazuje na niektoré populácie, žijúce primitívnym spôsobom života, kde krvný tlak nestrúpa s vekom a hypertenzia sa tam vyskytuje vzácne. Charakteristickým znakom týchto populácií je veľmi nízky prívod soli (3- 4 g alebo menej za deň) a vysoká miera telesnej aktivity. Restriktia soli v jedle je preto vhodná aj ako prevencia u osôb s výskytom hypertenzie v rodine (Elliott et al., 1996).

Úzky súvis medzi telesnou hmotnosťou a krvným tlakom, potvrdili viaceré epidemiologické štúdie. Hypertenziou trpí 28-35% nadmerne obéznych osôb a 15-17% stredne obéznych osôb. V porovnaní s týmito údajmi, hypertenzia sa u osôb s normálnou telesnou hmotnosťou vyskytuje len v 8-10% prípadov. U mužov aj žien, u osôb starších aj mladších, pri akejkoľvek úrovni krvného tlaku je redukcia hmotnosti vždy sprevádzaná poklesom krvného tlaku (Widimský, 1998).

Medzi významné rizikové faktory kardiovaskulárnych ochorení patrí aj fajčenie, preto je potrebné pozeráť sa na užívanie cigaretových výrobkov u pacienta, ako na dôležitý anamnestický údaj, ktorý môže ovplyvňovať hodnoty krvného tlaku. Za využitia intraarteriálneho merania tlaku krvi a srdcovej frekvencie, bolo dokázané, že po prvej inhalácii cigaretového dymu dôjde ku krátkemu, sekundu trvajúcemu poklesu arteriálneho tlaku krvi a srdcovej frekvencie ( $8-10 \text{ t.min}^{-1}$ ). V nasledujúcich minútach však dochádza k jasnemu rastu krvného tlaku, s dosiahnutím maximálnych hodnôt medzi 5. – 15. minútou od začiatku fajčenia. Potom tlak krvi postupne klesá a dosiahne pôvodných hodnôt za 1- 1,5 hodiny (Groppelli et al., 1992; Narkiewicz et al., 1998).

### 3.2.3 ENDOGÉNNE FAKTORY

Vysoký krvný tlak je možno definovať aj ako poruchu rovnováhy presorických a depresorických mechanizmov. Presorické mechanizmy ako sú renin-angiotenzinový systém, aldosteron či katecholaminy - adrenalin a noradrenalin majú stimulačný účinok na rast svalstva

cievnej steny a na myokard. Niektoré presorické mechanizmy dokonca vedú k zadržiavaniu vody a natria v organizme. Depresorické vplyvy majú tlmivý účinok na rast svalstva cievnej steny a na myokard, a pôsobia teda antagonisticky proti presorickým vplyvom. Radíme sem kalikrein-kininový systém, dopamin, vazodilatačné prostaglandiny, atriálny natriuretický peptid (Mancia & Grassi, 2014; te Riet et al., 2015).

### 3.3 KLASIFIKÁCIA HYPERTENZIE

Hypertenziu podľa klasického etiopatogenetického triedenia rozlišujeme na primárnu a sekundárnu. O primárnej hypertenzii, označovanej tiež ako esenciálna, hovoríme v prípade, že poznáme celý rad patogenických mechanizmov, no nepoznáme priamu vyvolávaciu príčinu vzniku ochorenia. Esenciálna hypertenzia tvorí 90 – 95% všetkých prípadov hypertenzie a dokážeme ju diagnostikovať per exclusionom- čiže vylúčením sekundárnej hypertenzie (Carretero & Oparil, 2000). Vyvolávacia príčina sekundárnej hypertenzie je presne definovaná, pretože zvýšenie krvného tlaku je dôsledkom patologického stavu.

Sekundárna hypertenzia tvorí 5 – 10% všetkých prípadov hypertenzie a jej odlišenie od esenciálnej hypertenzie je kruciálne pre nastavenie správnej liečby. Správna liečba môže viesť u odstrániteľných príčin k úplnému vymiznutiu ochorenia (Rimoldi et al., 2014). Príčiny vzniku sekundárnej hypertenzie vieme rozdeliť do troch skupín (Widimský.,1998).

1. **Renálna hypertenzia-** je zapríčinená vrodeným alebo získaným ochorením obličiek, ktoré sa týka porúch vylučovania renálnych vazoaktívnych látok alebo poruchy vylučovania sodných katiónov a vody
2. **Endokrinná hypertenzia-** tvorí významnú časť sekundárnej hypertenzie. Dochádza k zvýšenému uvoľňovaniu hormónov, ktoré majú nepriaznivý účinok v podobe zvýšeného zadržiavania vody a sodných katiónov v tele. Zvýšený je takisto srdcový výdaj a vazokonstrikcia.
3. **Gestačná hypertenzia-** jedná sa o hypertenziu v gravidite, ktorá môže byť pokračovaním primárnej/sekundárnej hypertenzie z obdobia pred tehotenstvom alebo môže byť gestačné zvýšenie krvného tlaku súčasťou preeklamptického syndrómu a teda vymizne po pôrode.

### **3.4 PREVALENCIA HYPERTENZIE**

Vysoký krvný tlak bezpochýb predstavuje jeden z najväznejších socioekonomických problémov. Drží si poprednú priečku spomedzi všetkých rizikových faktorov vzniku kardiovaskulárnych príhod. Prihľadajúc na najnovšie dáta, celkový počet dospelých ľudí trpiacich hypertenziou vo veku 30-79 rokov je odhadovaný na 1,28 milióna. Alarmujúcim faktom je, len jeden človek z piatich má svoje ochorenie pod kontrolou a až 46% obyvateľstva s hypertenziou si nie je vedomých, že vôbec patria do skupiny ľudí s týmto závažným zdravotným problémom (World Health Organisation., 2023).

## **4 LIEČBA**

Cieľom liečby je zníženie výskytu hypertenzných a aterosklerotických komplikácií a zlepšenie morbiditu a aj mortality. Správne nastavená liečba v kombinácii so záujmom pacienta dodržiavať stanovené restriktie vedie k významnému zníženiu úmrtnosti na mozgové cievne príhody, bráni vzniku srdečnej hypertrofie, progresii hypertenzie a obmedzuje rozvoj nefrosklerózy a diabetickej nefropatie (Widimský 1998).

### **4.1 NEFARMAKOLOGICKÁ LIEČBA HYPERTENZIE**

Nefarmakologická liečba hypertenzie býva popri liečbe antihypertenzívami často podceňovaná, aj napriek tomu, že vďaka nefarmakologickým opatreniam by množstvo pacientov s miernou hypertenziou mohlo byť liečených ekonomickejšie a účinnejšie.

„Ani plná hrst' liekov nepostačuje“ tak znel výrok prof. D.Wooda na kardiologickom kongrese vo Viedni v reakcii na výsledky prieskumu Euroaspire III. Celkovo prieskum prebehol viackrát a venoval sa životnému štýlu, manažmentu rizikových faktorov a užívaniu liekov na hypertenziu. Porovnanie celkových výsledkov prinieslo sklamanie a dospelo sa k záveru že pre efektívnu liečbu hypertenzie je nutný komplexnejší prístup, nakoľko sa životnému štýlu nevenuje dostatočná pozornosť zo strany lekárov a taktiež so strany pacientov. Bez nefarmakologického ovplyvnenia je úspech liečby len výnimočne optimálny (Kotseva et al., 2009)

### **4.1.1 PRENATÁLNA A POSTNATÁLNA PREVENCIA**

To, že prevencia je najlepším liekom platí aj v prípade vysokého krvného tlaku. Zamedziť vzniku hypertenzie vieme už v prenatálnom období, keďže základy tohto ochorenia v dospelosti začínajú častokrát na báze fetálneho programovania (Barker, 1996). Neplnohodnotná strava, ponúkaná napríklad v reťazcoch rýchleho občerstvenia je bohatá na priemyselne vyrábané trans-formy mastných kyselín ktoré poškodzujú endotel a ohrozujú tým vyvíjajúci sa plod. Fajčenie, vrátane toho pasívneho, alkohol a drogy sú vyvrcholením rizikového správania sa u gravidných žien (Barker, 1996).

V nadväznosti na prenatálnu prevenciu je dôležité spomenúť aj prevenciu v postnatálnom období. K najvýznamnejším a najkomplexnejším faktorom, ktoré pôsobia preventívne proti rozvoju hypertenzie a vzniku kardiovaskulárnych chorôb je dojčenie. Každé predĺženie dojčenia dieťaťa o jeden mesiac bolo spojené so znížením systolického krvného tlaku o 0,07 mmHg a zníženie diastolického tlaku o 0,05 mmHg (Lin et al., 2023)

### **4.1.2 KONTROLA HMOTNOSTI A RESTRIKCIA SOLI**

Redukcia hmotnosti je kľúčovou zložkou nefarmakologickej liečby a u pacientov s miernou formou hypertenzie môže normalizácia telesnej váhy viesť súčasne k optimalizácii krvného tlaku (Romero et al., 2007). S kontrolou hmotnosti úzko súvisí aj denná fyzická aktivita, ktorá je odporúčaná v primerane intenzívnej forme ako je napríklad rýchla chôdza, jogging, plávanie a podobne. Najvhodnejším typom je teda aerodynamická pohybová aktivita aspoň 5krát do týždňa po dobu aspoň 30 minút (Fagard, 2011)

Stráta približne 5kg z telesnej hmotnosti viedla k poklesu systolického krvného tlaku o 4,4 mmHg a diastolického o 3,6 mmHg (Neter et al., 2003).

Ako bolo spomenuté v kapitole o rizikových faktoroch hypertenzie, medzi soľou a krvným tlakom je tesná korelácia a preto je obmedzenie príjmu soli v potrave jedným z prvých krokov v liečbe vysokého krvného tlaku. Je doporučené znížiť príjem soli na 2400mg denne čo odpovedá približne 5g alebo jednej čajovej lyžičke. Priemerný pokles tlaku krvi u pacientov dodržiujúcich soľnú restrikciiu s maximálnym denným príjmom 2400mg bol 2/1

mmHg a u pacientov s maximálnym denným príjmom 1500mg bol pokles 7/3 mmHg (Dickinson et al., 2006; Graudal et al., 2011; Pimenta et al., 2009).

## 4.2 FARMAKOLOGICKÁ LIEČBA HYPERTENZIE

Pri farmakologickej terapii vysokého krvného tlaku sú využívané lieky, ktoré sa odborne nazývajú antihypertenzíva. Antihypertenzíva neliečia príčinu vysokého tlaku ale zmierňujú jeho následky a zároveň zabraňujú tomu, aby vysoký krvný tlak ubližoval vnútorným orgánom ako je srdce alebo obličky. Najdôležitejšou schopnosťou týchto liečiv je zlepšenie dlhodobej prognózy chorých a zníženie kardiovaskulárnej a cerebrovaskulárnej mortality (Widimský 1998).

Nastavenie farmakologickej liečby je veľmi individuálne a komplexné a musí brať ohľad na tieto faktory (zhrnuté podľa Widimský 1998).

1. **závažnosť hypertenzie** – u pacientov s miernou alebo mierne ťažkou formou je obvykle zahájená monoterapia - liečba jedným druhom liečiva. Ak monoterapia nevedie k normalizácii krvného tlaku, je možné navýšiť dávku lieku, no najlepším riešením je zámena antihypertenzíva za antihypertenzívum inej skupiny, prípadne ich dvojkombinácia. Pri stredne ťažkej až ťažkej hypertenzii je od počiatku zahájená liečba kombináciou antihypertenzív z dvoch skupín, ako je napríklad diuretikum+beta blokátor.
2. **vek pacienta** - prispôsobenie liečby konkrétnemu pacientovi na mieru, prihľadajúc na vekom meniacu sa patofyziológiu vysokého krvného tlaku je kľúčové. U starších osôb je znížená obličková funkcia, čo zahŕňa aj pomalšiu exkréciu sodíka obličkami. Senzitivita baroreceptorov je často porušená a starší hypertonici sú tiež citlivejší na objemovú záťaž. Pri voľbe antihypertenzív v tejto populácii je vhodné siahnuť po blokátoroch kalciových kanálov, ktoré fungujú nezávisle na renin – angiotenzin – aldosteronovom systéme. S vekom nad 50 rokov stúpa výskyt izolovanej systolickej hypertenzie a tak sú ďalšou významnou skupinou antihypertenzív diuretiká so schopnosťou znižovať systolický tlak o niečo viac ako ten diastolický.
3. **komplikácie hypertenzie**
4. **prídatné ochorenia**

## **4.3 MECHANIZMUS ÚČINKU LIEKOV NA HYPERTENZIU**

### **4.3.1. INHIBÍTORY ANGIOTENZÍN – KONVERTUJÚCEHO ENZÝMU (ACE)**

Vplyvom angiotenzin konvertujúceho enzýmu, ktorý sa vyskytuje v krvi, tkanivách alebo telesných tekutinách, dochádza k premene neúčinného angiotenzínu I na angiotenzín II. Angiotenzín II je vlastnou účinnou látkou dôležitého humorálneho systému renin-angiotenzín, ktorý zvyšuje krvný tlak. Ak dôjde k zvýšeniu plazmatickej koncentrácie angiotenzínu II, prejaví sa to priamym účinkom na hladkú svalovinu ciev, čo vedie k cievnej vazokonstrikcii. Antihypertenzíva patriace do skupiny inhibítorov ACE znižujú periférny cievny odpor a tým aj krvný tlak (N. J. Brown & Vaughan, 1998).

### **4.3.2. DIURETIKÁ**

Podstatou mechanizmu diuretík je zníženie renálnej tubulárnej reabsorpcie sodíka, čím sa obmedzí reabsorpcia vody a vedie to k diuréze. Zasahujú do transportných pochodov chloridov, nátria, kálie a vody na úrovni tubulov a zberných kanálikov v obličkách. Diuretiká znižujú plazmatický objem a periférny cievny odpor. (Wile, 2012).

### **4.3.3. BLOKÁTORY RECEPTORU 1 PRE ANGIOTENZÍN II (ARB)**

ARB patria spolu s ACE medzi inhibítory systému renin-angiotenzín-aldosteron. Angiotenzín II môže vznikáť aj inou cestou ako premenou pomocou angiotenzín konvertujúceho enzýmu, no tieto alternatívne dráhy premeny už nie sme schopní inhibovať pomocou ACE. ARB tak na rozdiel od ACE ponúka komplexnejšiu inhibíciu angiotenzínu II (Barreras & Gurk-Turner, 2003).

## **5 CHRONOTERAPIA**

Skutočnosť, že biologické rytmické oscilácie sú v metabolizme všadeprítomné a pohybujú sa v cykloch ako jeden z prvých pochopil Franz Halberg. Poukázal takisto na dlhodobé kolísanie krvného tlaku a v roku 1948 pomohol položiť základy pre vedecký odbor

chronobiológii. Tento americký profesor svojím výskumom otvoril dvere novým možnostiam liečby chronických chorôb. Prínosom štúdia a výskumu vnútorných rytmov tela, je možnosť opustiť zaužívaný vzorec stanovovania diagnózy, pracujúc s faktom, že skôr ako sa vplyvom choroby zmení priemerná hodnota biologického parametru, zmení sa jeho cyklické chovanie. V prípade chronických ochorení je tak možné zabrániť rozvinutiu choroby, prihľadajúc na poruchu v 24hodinových cykloch ( zhrnuté v Homolka., 2010).

## 5.1 DEFINÍCIA CHRONOTERAPIE

Chronoterapia je terapeutické ovplyvnenie narušeného cirkadiálneho rytmu pomocou cieleného načasovania aplikácie liečiv. Stavebným kameňom chronoterapie je teda súlad času užitia liečiv vzhľadom k ich sérovým a tkáňovým koncentráciám na základe dobre známych cirkadiálnych rytmov ochorení alebo ich symptómov s prirodzeným denným rytmom tela (Bowles et al., 2018).

## 5.2 VÝVOJ CHRONOTERAPIE

História chronoterapie siaha do 70.rokov 20. storočia kedy bola pomocou experimentov na zvieratách odhalená asociácia cirkadiálnych rytmov s liečbou ochorení. Myši s rakovinou priaznivejšie reagovali na liečbu podávanú v klesajúcich dávkach počas 24hodinového cyklu (Haus et al., 1972). Zmeny vonkajšieho svetla pôsobia na aktivitu kľúčových génov, ktorá prebieha v súlade s denným cyklom, ako aj fyziológia nimi ovplyvňovaná (Zhang et al., 2014).

Štúdia publikovaná francúzskymi vedcami v The Lancet priniesla zistenie, že u pacientov, ktorí absolvovali operáciu srdca v poobedných hodinách došlo k menším komplikáciám, ako je poškodenie tkaniva, v porovnaní s pacientmi, u ktorých operácia prebehla v ranných hodinách (Montaigne et al., 2018). Následná analýza vzoriek biopsie ukázala koreláciu medzi cirkadiálnym rytmom a tým, ako sú srdcové bunky schopné prežiť dočasnú stratu kyslíka počas operácie. Tento účinok bol pripísaný aktivite hodinového proteínu REV-ERB $\alpha$ , ktorý inhibuje transkripciu iného proteínu CDKN1a/p21. Štúdie na zvieratách ukázali že CDKN1a/p21 chráni srdcové bunky tým, že bráni apoptóze alebo bunkovej smrti. Hladiny Rev-Erb $\alpha$  sú v ranných hodinách nízke na rozdiel od poobedných hodnôt, tým pádom

sa v srdciach pacientov nachádza viac ochranného proteínu CDKN1a/p21 práve v pokročilejších hodinách počas dňa. Trauma z chirurgického zákroku môže byť zmiernená optimalizáciou času operácie. (Montaigne et al., 2018)

Z benefítov chronoterapie profitujú už aj užívatelia statínov na zníženie cholesterolu. Pracujúc s dobre známym faktom, že hladiny enzýmu 3-hydroxy-3-metylglutarylkoenzým A (HMG CoA) reductázy, proti ktorým posôbia statíny dosahujú maximálnych hodnôt v nočných hodinách dospievame k záveru, že synchronizácia času užívania liečiv s množstevným zastúpením cieľa má zmysel. Potvrdzujú to aj slová chronobiológa Johna Hogenescha, ktorý tvrdí, že podanie liečiva v čase, kedy sa v organizme nenachádza dostatočné množstvo cieľových miest pre účinnú látku je nelogické (Adam, 2019).

### 5.3 CHRONOTERAPIA V LIEČBE HYPERTENZIE

V roku 1996 bol na trh predstavený prvý liek, ktorý mal špeciálny systém uvoľňovania účinnej látky v súlade s chronoterapeutickou liečbou hypertenzie. Jednalo sa o antihypertenzívum spadajúce do skupiny blokátorov vápnikových kanálov - *verapamil* v liekovej forme COER (controlled-onset, extended-release). Po užití tablety pred spaním, je uvoľňovanie účinnej látky oneskorené o 4-5 hodín a tým je zaistená jeho najväčšia plazmatická koncentrácia skoro ráno po prebudení. Hlavný benefit chronoterapie verapamilom teda tkvie vo výraznom poklese hladiny liečiva počas doby spánku pacienta, kedy je tlak krvi u nekomplikovanej esenciálnej hypertenzie obvykle najnižší a následnom náraste koncentrácie medzi 6-10 hodinou ráno, kedy s aktivitou pacienta rastie aj hodnota krvného tlaku (White, 1996).

Chronoterapia antihypertenzívami vychádza predovšetkým z cirkadiálneho rytmu zmien pH žalúdka a jeho vyprázdňovania, motility gastrointestinálneho traktu, biliárnych funkcií a cirkulácie žlče, aktivity pečeňových enzýmov, veľkosti prietoku krvi do duodena, obličiek a iných orgánov (Labrecque.,2003).

Benefitom chronoterapie hypertenzie sa venovala predovšetkým španielska výskumná skupina HERMIDA, ktorá sa podpísala pod množstvo významných klinických štúdií. Štúdia s názvom MAPEC bola ako prvá špecificky navrhnutá s ohľadom na cirkadiánnny rytmus krvného tlaku a upravená tak, aby testovala hypotézu že chronoterapia užitím  $\geq 1$  antihypertenzív pred spaním poskytuje lepšiu kontrolu krvného tlaku ako konvenčná terapia (Hermida, Ayala, Mojón, et al., 2010).

**Metóda štúdie MAPEC:** MAPEC zahŕňala 2156 pacientov s neliečenou alebo rezistentnou hypertenziou, ktorí boli randomizovaní do dvoch skupín. Prvej skupine boli podávané všetky antihypertenzíva ráno a druhej skupine aspoň jedno z užívaných antihypertenzív pred spaním. Táto štúdia nešpecifikovala ani nevyžadovala konkrétny druh antihypertenzív, zúčastnení lekári dostali možnosť predpísať v rámci liečby prvej línie aspoň jeden liek z odporúčaných terapeutických tried. (Mancia et al., 2007). Krvný tlak sa meral v 20 minútových intervaloch od 7:00 – 23:00 a v 30 minútových intervaloch počas noci. Fyzická aktivita pacientov bola monitorovaná každú minútu pomocou aktigrafie zápästia, aby bolo možné s presnosťou určiť začiatok a koniec dennej aktivity a nočného spánku.

**Výsledky štúdie MAPEC:** po mediáne 5,6 roka, kedy boli pacienti sledovaní, priniesla štúdia MAPEC významné výsledky, ktoré zhrňuje tabuľka č.2 a č.3. Pacienti, ktorí užívali antihypertenzíva pred spaním vykazovali významne nižšie riziko celkových príhod KVO, ako pacienti zo skupiny s užívaním antihypertenzív po prebudení (*počet príhod 187 oproti 68;  $p < .001$  vid. Tab.2.*) Pri chronoterapeuticky nastavenej liečbe došlo aj k zníženiu prevalencie non-dipper fenoménu (*34 % oproti 62 %;  $p < .001$  vid. Tab.3*) a takisto k zvýšeniu prevalencie kontrolovaného krvného tlaku (*62 % oproti 53 %;  $p < .001$  vid. Tab.3*) (Hermida, Ayala, Mojón, et al., 2010).

Tabuľka 2 porovnanie finálnych charakteristík pacientov vzhľadom k načasovaniu užitia liečiv (upravené podľa Hermida, Ayala, Mojón, et al., 2010)

	<i>Ranné dávkovanie</i>	<i>Večerné dávkovanie</i>	<i>p medzi skupinami</i>
<b>Celkový počet príhod</b>	27.80 (187)	11.95 (68)	<.001
<b>Celkový počet úmrtí</b>	4.16 (28)	2.11 (12)	.008
<b>Kardiovaskulárne príhody</b>	2.08 (14)	0.53 (3)	.006
<b>Iné príčiny</b>	2.08 (14)	1.58 (9)	.250
<b>Príčiny súvisiace s kardiovaskulárnymi chorobami</b>	11.00 (74)	5.27 (30)	<.001
<b>Cerebrovaskulárne príhody</b>	3.57 (24)	1.23 (7)	.001
<b>Zlyhanie srdca</b>	4.91 (33)	1.41 (8)	<.001
<b>Iné príhody</b>	4.16 (28)	1.93 (11)	.004

Tabuľka 3 porovnanie finálnych charakteristík pacientov vzhľadom k načasovaniu užitia liečiv (upravené podľa Hermida, Ayala, Mojón, et al., 2010)

	<i>Ranné dávkovanie</i>	<i>Večerné dávkovanie</i>	<i>p medzi skupinami</i>
<b>Klinický SKT mm Hg</b>	144.4 ± 23.0	142.6 ± 20.1	.065
<b>Klinický DKT mm Hg</b>	81.4 ± 13.2	81.1 ± 12.1	.693
<b>Klinický PP(pulzný tlak) mm Hg</b>	63.0 ± 16.2	61.5 ± 14.6	.024
<b>Klinická srdcová frekvencia úder/min</b>	72.4 ± 13.0	73.0 ± 13.1	.345
<b>SKT počas bdelosti</b>	124.9 ± 15.1	125.3 ± 12.9	.546
<b>SKT počas spánku</b>	116.1 ± 17.9	110.9 ± 13.9	<.001
<b>48-h SKT mm Hg</b>	122.1 ± 15.1	120.8 ± 12.6	.029
<b>Relatívny pokles SKT v čase spánku ,%</b>	7.0 ± 9.1	11.4 ± 7.3	<.001
<b>DKT počas bdelosti</b>	74.7 ± 10.4	75.9 ± 10.2	.005
<b>DKT počas spánku</b>	65.2 ± 10.4	63.1 ± 9.4	<.001
<b>48-h DKT mm Hg</b>	71.6 ± 9.8	71.9 ± 9.5	.475
<b>Relatívny pokles DKT počas spánku ,%</b>	12.3 ± 10.7	16.6 ± 8.7	<.001
<b>Non-dipper profil KT, %</b>	61.6	34.4	<.001
<b>Kontrolovaný ambulantný KT,%</b>	52.8	62.2	<.001

### 5.3.1 CHRONOTERAPIA INHIBÍTORMI ACE

Tejto skupine antihypertenzív sa venovalo množstvo klinických štúdií, pretože inhibítory ACE majú schopnosť znižovať krvný tlak v priebehu celého dňa. U pacientov dochádza k poklesu systolického a diastolického TK už po niekoľkých týždňoch liečby. (Heran et al., 2008)

Štúdia HOPE sa zamerala na chronoterapiu pomocou inhibítora enzýmu konvertujúceho angiotenzín s názvom ramipril.

**Metóda štúdie HOPE:** Pacienti zúčastnení v tejto štúdií boli vo veku >55 rokov a mali vo svojej anamnéze rôzne ochorenia ako je napríklad diabetes mellitus s aspoň jedným dodatočným kardiovaskulárnym rizikom, cerebrovaskulárne ochorenie či ochorenie periférnych artérií. (Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators et al., 2000) 10 mg ramiprilu bolo pacientom podávaných 1 krát do dňa pred spaním, s následným meraním krvného tlaku pri študijných návštevách, ktoré sa vo väčšine prípadov konali 10-18 hodín po užití lieku. (Muller, 1999; Muller James E. & Tofler Geoffrey H., 1991).

**Výsledky štúdie HOPE:** chronoterapia ramiprilom priniesla významné zníženie kardiovaskulárnej morbidity a mortality, aj napriek tomu, že redukcia OBP (office blood pressure) bola počas liečby veľmi nízka (3/2 mmHg). Výsledky merania tlaku u lekára však môžu byť irelevantné nakoľko sa meranie uskutočňovalo počas dňa, 10-18 hodín po užití antihypertenzíva. 24-hodinové ABPM však ukázali, že došlo k významnému zníženiu TK hlavne počas noci, čím sa znížila aj prevalencia non-dippers pacientov. Schopnosť ramiprilu znižovať kardiovaskulárne riziko tak vyplýva hlavne z jeho účinku na pacientov s non-dipper profilom krvného tlaku. (Svensson et al., 2001).

Ďalším liekom zo skupiny inhibítorov ACE, ktorý bol podrobený chronoterapeutickej štúdií bol quinapril, kedy sa posudzovalo, či optimalizácia času podania liečiva môže ovplyvniť jeho antihypertenzný účinok. 20mg quinaprilu bolo podávaných počas 4 týždňov vždy v čase 8:00 alebo 22:00. Na základe 24-hodinových profilov krvného tlaku sa dospelo k záveru, že večerným podaním dávky došlo k trvalejšiemu antihypertenznému účinku (vid. Tabuľka 4). Pokles plazmatického ACE bol po užití večernej dávky menej výrazný no o to trvalejší, a tak môžeme konštatovať, že chronoterapeutickým načasovaním vieme doceliť priaznivejšiu moduláciu ACE inhibície a tým aj homogénnejšiu 24- hodinovú kontrolu krvného tlaku. (Palatini et al., 1992).

Tabuľka 4 Porovnanie zníženia krvného tlaku pri rannom a večernom užití 20mg quinaprilu (upravené podľa dát Palatini et al., 1992).

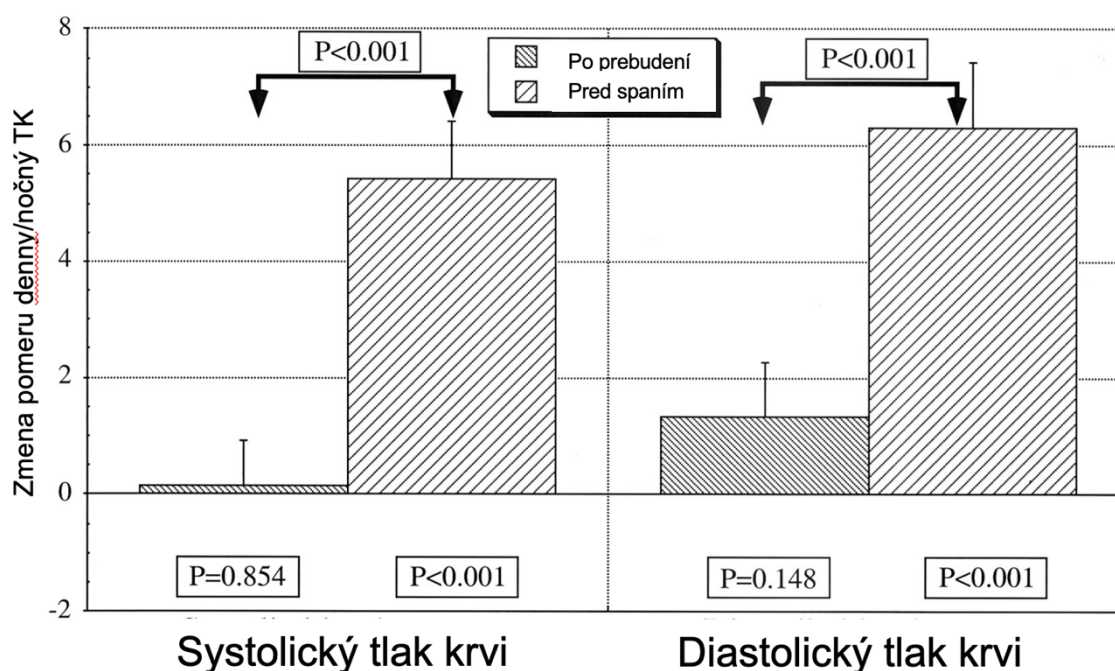
	Quinapril 20mg / deň		
	PLACEBO	Ranné dávkovanie (8000)	Večerné dávkovanie (2200)
Denný SKT (mm Hg)	154±16	138±16	137±14
Denný DKT (mm Hg)	101±7	89±9	90±9
Nočný SKT (mm HG)	140±15	132±20	127±18
Nočný DKT (mm Hg)	90±7	83±10	81±9
Srdcová frekvencia (úder/min)	73±9	71±10	72±8

Štúdia, ktorá hodnotila užívanie 6mg spiraprilu denne v závislosti na dobe podania priniesla záver, že ranná dávka bola nepatrne účinnejšia. Je však potrebné podotknúť, že ranná dávka oproti nočnej síce efektívnejšie ovplyvňovala denné hodnoty TK, ale podstatne menej vplývala na kontrolu nočného krvného tlaku. Pomer denný/nočný tlak krvi bol znižovaný spiraprilom podaným rannou dávkou a zvyšovaný (vo vzťahu k výraznejšiemu dipper profilu) po užití pred spaním.(Hermida, Ayala, Fontao, et al., 2010).

### 5.3.2 CHRONOTERAPIA BLOKÁTORMI AT I RECEPTOROV PRE ANGIOTENZÍN II

Blokátory receptoru angiotenzínu II sa stávajú čoraz obľúbenejšími vo farmakologickej liečbe hypertenzie, pretože špecificky a selektívne obmedzujú účinok angiotenzínu II- silného vazokonstriktora ovplyvňujúceho reguláciu krvného tlaku.

Štúdia v roku 2003 sledovala antihypertenzný vplyv 160mg ARB valsartanu, denne podávaného pacientom s esenciálnou hypertenziou v štádiu 1 alebo 2 počas troch mesiacov. 48-hodinové monitorovanie KT ukázalo, že bez ohľadu na čas podania, po užití valsartanu došlo k rovnakému signifikantnému zníženiu KT. Avšak podanie lieku pred spaním, viedlo na rozdiel od ranej dávky k zvýšeniu pomeru denný/nočný tlak krvi, čím došlo u 76% non-dipper pacientov k zmene na dipper profil KT. Pre dosiahnutie maximálneho terapeutického účinku v liečbe je tak vhodné zvoliť čas podania valsartanu na základe profilu KT pacientov. (Hermida et al., 2003)



Obrázok 1 vplyv valsartanu (160 mg/deň) na nočný pokles TK vo vzťahu k denným hodnotám (denný/nočný pomer TK). (Hermida et al., 2003)

### 5.3.3 CHRONOTERAPIA DIURETIKAMI

Torasemid je diuretikum používané pri liečbe srdcového zlyhania a hypertenzie, najmä na základe výsledkov klinických meraní krvného tlaku. Nakoľko nebolo vykonané poriadne hodnotenie 24-hodinovej účinnosti lieku, štúdia v roku 2006 skúmala časovo závislú antihypertenznú liečbu. Zúčastnených bolo 58 pacientov s esenciálnou hypertenziou 1. a 2. stupňa, náhodne pridelených k užitiu 5mg torasemidu denne, buď krátko po prebudení alebo večer pred spaním. 48-hodinové ambulantné monitorovanie KT pred a po 6 týždňoch liečby prinieslo záver, že účinnosť torasemidu bola signifikantne vyššia pri večernom užívaní ( pokles systolického a diastolického tlaku o 11,2 a 8,00 mmHg) narozdiel od užitia dávky po zobudení ( pokles systolického a diastolického tlaku o 6,2 a 3,7 mmHg). Po chronoterapeutickej optimalizácii času užitia dávky došlo takisto k zvýšeniu percenta pacientov s kontrolovaným ambulantným krvným tlakom (54% oproti 27%) (Calvo et al., 2006).

## ZÁVER

Aj napriek tomu, že cirkadiánný rytmus nepochybne vplýva na účinok kardiovaskulárnych liečiv, v súčasnosti je len veľmi málo farmák podávaných v súlade s vnútornými hodinami ľudského organizmu. Antihypertenzívna liečba nie je výnimkou a taktiež zvyčajne zahŕňa ranné užívanie liekov na zníženie výkyvov krvného tlaku počas dňa, netreba však zabúdať, že absencia nočného poklesu krvného tlaku je taktiež spojená s kardiovaskulárnym rizikom. Štúdie predstavené v tejto bakalárskej práci poukázali na pozitívny efekt večerného podávania antihypertenzív, s efektom zväčša na nondipping profil KT, ktorého úpravou možno významne zlepšiť kontrolu TK a navyše zlepšiť prognózu pacientov. V súčasnosti však nie je docenená klinická významnosť nočného tlaku krvi, ktorý je viacerými štúdiami považovaný za lepšieho prediktora kardiovaskulárnych a cerebrovaskulárnych príhod než denný, resp. 24-hodinový TK. Pracujúc s výsledkami prevedených klinických štúdií však môžeme konštatovať, že pacientom s dipper profilom krvného tlaku by mali byť antihypertenzíva podávané v skorých ranných hodinách, zatiaľ čo pacientom s non-dipper profilom by mala byť pridaná jedná večerná dávka navyše, prípadne aplikovaná iba jedná dávka pred spaním. Pre náhradu rannej stratégie užívania antihypertenzív chronoterapeuticky optimalizovaným časom užitia liečiv, sú tak potrebné ďalšie prospektívne intervenčné štúdie, ktoré by vyzdvihli a potvrdili klinickú významnosť nočného TK.

## Zoznam použitej literatúry:

1999 World Health Organization – International Society of Hypertension Guidelines for the management of Hypertension. Guidelines Subcommittee. *J Hypertens* 1999.,17.

Adam, D. (2019). Core Concept: Emerging science of chronotherapy offers big opportunities to optimize drug delivery. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 116(44), 21957–21959.

Arendt, J., & Skene, D. J. (2005). Melatonin as a chronobiotic. *Sleep Medicine Reviews*, 9(1), 25–39.

Authors/Task Force Members, Mancia, G., Fagard, R., Narkiewicz, K., Redon, J., Zanchetti, A., Böhm, M., Christiaens, T., Cifkova, R., De Backer, G., Dominiczak, A., Galderisi, M., Grobbee, D. E., Jaarsma, T., Kirchhof, P., Kjeldsen, S. E., Laurent, S., Manolis, A. J., Nilsson, P. M., ... Wood, D. A. (2013). 2013 ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension: The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *European Heart Journal*, 34(28), 2159–2219.

Barker, D. J. (1996). The fetal origins of hypertension. *Journal of Hypertension. Supplement: Official Journal of the International Society of Hypertension*, 14(5), S117-120.

Barreras, A., & Gurk-Turner, C. (2003). Angiotensin II receptor blockers. *Proceedings (Baylor University. Medical Center)*, 16(1), 123–126.

Bowles, N. P., Thosar, S. S., Herzig, M. X., & Shea, S. A. (2018). Chronotherapy for hypertension. *Current hypertension reports*, 20(11), 97.

Brown, A. J., Pendergast, J. S., & Yamazaki, S. (2019). Peripheral Circadian Oscillators. *The Yale Journal of Biology and Medicine*, 92(2), 327–335.

Brown, N. J., & Vaughan, D. E. (1998). Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitors. *Circulation*, 97(14), 1411–1420.

Calvo, C., Hermida, R. C., Ayala, D. E., López, J. E., Rodríguez, M., Chayán, L., Mojón, A., Soler, R., Fontao, M. J., & Fernández, J. R. (2006). Cronoterapia con torasemida en pacientes hipertensos: Aumento de la duración y la eficacia terapéuticas con su administración a la hora de acostarse. *Medicina Clínica*, 127(19), 721–729.

Carretero, O. A., & Oparil, S. (2000). Essential Hypertension. *Circulation*, *101*(3), 329–335.

Carola, R.; Harley, J. P.; Noback, C. R. (1992). *Human Anatomy and Physiology*. 2nd ed. USA : McGraw-Hill, Inc., s. 654-667. ISBN 0-07-010964-8.

Claustrat, B., Brun, J., & Chazot, G. (2005). The basic physiology and pathophysiology of melatonin. *Sleep Medicine Reviews*, *9*(1), 11–24.

Crnko, S., Du Pré, B. C., Sluijter, J. P. G., & Van Laake, L. W. (2019). Circadian rhythms and the molecular clock in cardiovascular biology and disease. *Nature Reviews Cardiology*, *16*(7), 437–447.

Crook, E. D. (2002). The genetics of human hypertension. *Seminars in Nephrology*, *22*(1), 27–34.

Dickinson, H. O., Mason, J. M., Nicolson, D. J., Campbell, F., Beyer, F. R., Cook, J. V., Williams, B., & Ford, G. A. (2006). Lifestyle interventions to reduce raised blood pressure: A systematic review of randomized controlled trials. *Journal of Hypertension*, *24*(2), 215.

Elliott, P., Stamler, J., Nichols, R., Dyer, A. R., Stamler, R., Kesteloot, H., & Marmot, M. (1996). Intersalt revisited: Further analyses of 24 hour sodium excretion and blood pressure within and across populations. Intersalt Cooperative Research Group. *BMJ: British Medical Journal*, *312*(7041), 1249–1253.

Fagard, R. H. (2011). Exercise Therapy in Hypertensive Cardiovascular Disease. *Progress in Cardiovascular Diseases*, *53*(6), 404–411.

Fatima, S., & Mahmood, S. (2021). Combatting a silent killer – the importance of self-screening of blood pressure from an early age. *EXCLI Journal*, *20*, 1326–1327.

Grandi, A. M., Gaudio, G., Fachinetti, A., Bianchi, L., Nardo, B., Zanzi, P., Ceriani, L., Guasti, L., & Venco, A. (1996). Hyperinsulinemia, Family History of Hypertension, and Essential Hypertension. *American Journal of Hypertension*, *9*(8), 732–738.

Graudal, N. A., Hubeck-Graudal, T., & Jurgens, G. (2011). Effects of low sodium diet versus high sodium diet on blood pressure, renin, aldosterone, catecholamines, cholesterol, and triglyceride. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, *11*.

Groppelli, A., Giorgi, D. M. A., Omboni, S., Parati, G., & Mancia, G. (1992). Persistent blood pressure increase induced by heavy smoking. *Journal of Hypertension*, *10*(5), 495.

Guyton, A. C., Coleman, T. G., Cowley, A. W., Scheel, K. W., Manning, R. D., & Norman, R. A. (1972). Arterial pressure regulation: Overriding dominance of the kidneys in long-term regulation and in hypertension. *The American Journal of Medicine*, 52(5), 584–594.

Hastings, M. H., & Goedert, M. (2013). Circadian clocks and neurodegenerative diseases: Time to aggregate? *Current Opinion in Neurobiology*, 23(5), 880–887.

Hattar, S., Liao, H.-W., Takao, M., Berson, D. M., & Yau, K.-W. (2002). Melanopsin-Containing Retinal Ganglion Cells: Architecture, Projections, and Intrinsic Photosensitivity. *Science (New York, N.Y.)*, 295(5557), 1065–1070.

Haus, E., Halberg, F., Scheving, L. E., Pauly, J. E., Cardoso, S., Kühl, J. F. W., Sothorn, R. B., Shiotsuka, R. N., & Hwang, D. S. (1972). Increased Tolerance of Leukemic Mice to Arabinosyl Cytosine with Schedule Adjusted to Circadian System. *Science*, 177(4043), 80–82.

Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators, Yusuf, S., Sleight, P., Pogue, J., Bosch, J., Davies, R., & Dagenais, G. (2000). Effects of an angiotensin-converting-enzyme inhibitor, ramipril, on cardiovascular events in high-risk patients. *The New England Journal of Medicine*, 342(3), 145–153.

Heran, B. S., Wong, M. M., Heran, I. K., & Wright, J. M. (2008). Blood pressure lowering efficacy of angiotensin converting enzyme (ACE) inhibitors for primary hypertension. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 4.

Hermida, R. C., Ayala, D. E., Fontao, M. J., Mojón, A., Alonso, I., & Fernández, J. R. (2010). Administration-Time-Dependent Effects of Spirapril on Ambulatory Blood Pressure in Uncomplicated Essential Hypertension. *Chronobiology International*, 27(3), 560–574.

Hermida, R. C., Ayala, D. E., Mojón, A., & Fernández, J. R. (2010). Influence of Circadian Time of Hypertension Treatment on Cardiovascular Risk: Results of the Mapec Study. *Chronobiology International*, 27(8), 1629–1651.

Hermida, R. C., Calvo, C., Ayala, D. E., Domínguez, M. J., Covelo, M., Fernández, J. R., Mojón, A., & López, J. E. (2003). Administration Time-Dependent Effects of Valsartan on Ambulatory Blood Pressure in Hypertensive Subjects. *Hypertension*, 42(3), 283–290.

Homolka, P. (2010) Monitorování krevního tlaku v klinické praxi a biologické rytmy. Praha: *Grada Publishing*, , 208 s. ISBN 978-80-247-2896-4.

Klein, D.C., Moore, R.Y. and Reppert, S.M. (1991) Suprachiasmatic Nucleus: The Mind's Clock. *Oxford University Press*, New York.

Kotseva, K., Wood, D., Backer, G. D., Bacquer, D. D., Pyörälä, K., Keil, U., & EUROASPIRE Study Group. (2009). EUROASPIRE III: A survey on the lifestyle, risk factors and use of cardioprotective drug therapies in coronary patients from 22 European countries. *European journal of cardiovascular prevention and rehabilitation*, 16(2), 121–137.

Labrecque G, Beauchamp D. (2003). Rhythms and pharmacokinetics. In Redfern P (ed.). *Chronotherapeutics*. London: Pharmaceutical Press.

Lin, D., Chen, D., Huang, J., Li, Y., Wen, X., Ou, P., & Shi, H. (2023). Breastfeeding is associated with reduced risks of central obesity and hypertension in young school-aged children: A large, population-based study. *International Breastfeeding Journal*, 18, 52.

Mancia, G., De Backer, G., Dominiczak, A., Cifkova, R., Fagard, R., Germano, G., Grassi, G., Heagerty, A. M., Kjeldsen, S. E., Laurent, S., Narkiewicz, K., Ruilope, L., Rynkiewicz, A., Schmieder, R. E., Boudier, H. A. S., Zanchetti, A., & Republic)(Belgium)(Italy)(Italy)(UK)(Norway)(France)(Poland)(Spain, A. F. M.-C. (Italy)Co-C. (Belgium)(UK)(Czech. (2007). 2007 Guidelines for the Management of Arterial Hypertension: The Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *Journal of Hypertension*, 25(6), 1105.

Mancia, G., & Grassi, G. (2014). The Autonomic Nervous System and Hypertension. *Circulation Research*, 114(11), 1804–1814.

Marcheva, B., Moynihan Ramsey, K., Buhr, E. D., Kobayashi, Y., Su, H., Ko, C. H., Ivanova, G., Omura, C., Mo, S., Vitaterna, M. H., Lopez, J. P., Philipson, L. H., Bradfield, C. A., Crosby, S. D., JeBailey, L., Wang, X., Takahashi, J. S., & Bass, J. (2010). Disruption of the Clock Components CLOCK and BMAL1 Leads to Hypoinsulinemia and Diabetes. *Nature*, 466(7306), 627–631.

Millar-Craig, M., Bishop, C., & Raftery, E. B. (1978). CIRCADIAN VARIATION OF BLOOD-PRESSURE. *The Lancet*, 311(8068), 795–797.

Montaigne, D., Marechal, X., Modine, T., Coisne, A., Mouton, S., Fayad, G., Ninni, S., Klein, C., Ortmans, S., Seunes, C., Potelle, C., Berthier, A., Gheeraert, C., Piveteau, C., Deprez, R., Eeckhoutte, J., Duez, H., Lacroix, D., Deprez, B., ... Staels, B. (2018). Daytime variation of perioperative myocardial injury in cardiac surgery and its prevention by Rev-Erba antagonism: A single-centre propensity-matched cohort study and a randomised study. *The Lancet*, 391(10115), 59–69.

Morris, C. J., Purvis, T. E., Hu, K., & Scheer, F. A. J. L. (2016). Circadian misalignment increases cardiovascular disease risk factors in humans. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 113(10), E1402–E1411.

Muller, J. E. (1999). Circadian variation and triggering of acute coronary events. *American Heart Journal*, 137(4, Supplement), S1–S8.

Muller James E. & Tofler Geoffrey H. (1991). Circadian Variation and Cardiovascular Disease. *New England Journal of Medicine*, 325(14), 1038–1039.

Narkiewicz, K., van de Borne, P. J. H., Hausberg, M., Cooley, R. L., Winniford, M. D., Davison, D. E., & Somers, V. K. (1998). Cigarette Smoking Increases Sympathetic Outflow in Humans. *Circulation*, 98(6), 528–534.

Neter, J. E., Stam, B. E., Kok, F. J., Grobbee, D. E., & Geleijnse, J. M. (2003). Influence of Weight Reduction on Blood Pressure. *Hypertension*, 42(5), 878–884.

O'Rourke R., Walsh R., Fuster V. a kol. (2010). Kardiologie; Hurstův manuál pro praxi. 1. české vydání. Praha 7 : *Grada Publishing, a.s.*, ISBN 978-80-247-3175-9.

Palatini, P., Racioppa, A., Raule, G., Zaninotto, M., Penzo, M., & Pessina, A. C. (1992). Effect of timing of administration on the plasma ACE inhibitory activity and the antihypertensive effect of quinapril. *Clinical Pharmacology & Therapeutics*, 52(4), 378–383.

Paluch, Z., Heřmánková, Z., Jak monitorovat krevní tlak v domácích podmínkách. *Interní medicína pro praxi* [online]. 2011, roč. 13, č. 12, 496-498 , Dostupné z: <https://www.internimedicina.cz/pdfs/int/2011/12/09.pdf>

Peixoto, A. J., & White, W. B. (2007). Circadian blood pressure: Clinical implications based on the pathophysiology of its variability. *Kidney International*, 71(9), 855–860.

Pevet, P., & Challet, E. (2011). Melatonin: Both master clock output and internal time-giver in the circadian clocks network. *Journal of Physiology-Paris*, 105(4), 170–182.

Pevet, P., Challet, E., & Felder-Schmittbuhl, M.-P. (2021). Chapter 22 - Melatonin and the circadian system: Keys for health with a focus on sleep. V D. F. Swaab, F. Kreier, P. J. Lucassen, A. Salehi, & R. M. Buijs (Ed.), *Handbook of Clinical Neurology* (Roč. 179, s. 331–343). Elsevier.

Pimenta, E., Gaddam, K. K., Oparil, S., Aban, I., Husain, S., Dell'Italia, L. J., & Calhoun, D. A. (2009). EFFECTS OF DIETARY SODIUM REDUCTION ON BLOOD

PRESSURE IN SUBJECTS WITH RESISTANT HYPERTENSION: RESULTS FROM A RANDOMIZED TRIAL. *Hypertension*, 54(3), 475–481.

Rimoldi, S. F., Scherrer, U., & Messerli, F. H. (2014). Secondary arterial hypertension: When, who, and how to screen? *European Heart Journal*, 35(19), 1245–1254.

Romero, R., Bonet, J., de la Sierra, A., Aguilera, M. T., & on Behalf of the Esopoh Study Investigators. (2007). Undiagnosed obesity in hypertension: Clinical and therapeutic implications. *Blood Pressure*, 16(6), 347–353.

Rr, W., Sc, H., Pn, H., Sj, H., Ll, W., & Jm, L. (1994). Tabulations and expectations regarding the genetics of human hypertension. *Kidney International. Supplement*, 44.

Smolensky, M. H., Hermida, R. C., & Portaluppi, F. (2017). Circadian mechanisms of 24-hour blood pressure regulation and patterning. *Sleep Medicine Reviews*, 33, 4–16.

Svensson, P., de Faire, U., Sleight, P., Yusuf, S., & Östergren, J. (2001). Comparative Effects of Ramipril on Ambulatory and Office Blood Pressures. *Hypertension*, 38(6), e28–e32.

Takahashi, J. S. (2017). Transcriptional architecture of the mammalian circadian clock. *Nature reviews. Genetics*, 18(3), 164–179.

Tamura, H., Schild, L., Enomoto, N., Matsui, N., Marumo, F., & Rossier, B. C. (1996). Liddle disease caused by a missense mutation of beta subunit of the epithelial sodium channel gene. *Journal of Clinical Investigation*, 97(7), 1780–1784.

te Riet, L., van Esch, J. H. M., Roks, A. J. M., van den Meiracker, A. H., & Danser, A. H. J. (2015). Hypertension. *Circulation Research*, 116(6), 960–975.

Thosar, S. S., Butler, M. P., & Shea, S. A. (2018). Role of the circadian system in cardiovascular disease. *The Journal of Clinical Investigation*, 128(6), 2157–2167.

van den Elzen, A. P. M., Ridder, M. A. J. de, Grobbee, D. E., Hofman, A., Witteman, J. C. M., & Uiterwaal, C. S. P. M. (2004). Families and the natural history of blood pressure\*: A 27-year follow-up study. *American Journal of Hypertension*, 17(10), 936–940.

White, W. B. (1996). A Chronotherapeutic Approach to the Management of Hypertension. *American Journal of Hypertension*, 9(S1), 29S–33S.

Widimský, J., (1998). Hypertenze; Diagnóza a léčba. 1. vydání. Jinočany: Nakladatelství a vydavatelství H&H, ISBN 80-86022-32-3.

Wile, D. (2012). Diuretics: A review. *Annals of Clinical Biochemistry*, 49(5), 419–431.

World Health Organization. (2023, Marec 16). Hypertension. Dostupné online z <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/hypertension>

Zeman, M., Dulková, K., Bada, V., & Herichová, I. (2005). Plasma melatonin concentrations in hypertensive patients with the dipping and non-dipping blood pressure profile. *Life Sciences*, 76(16), 1795–1803.

Zhang, R., Lahens, N. F., Ballance, H. I., Hughes, M. E., & Hogenesch, J. B. (2014). A circadian gene expression atlas in mammals: Implications for biology and medicine. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 111(45), 16219–16224. <https://doi.org/10.1073/pnas.1408886111>