

# **Středoškolská odborná činnost 2007/2008**

Obor: 06 Zdravotnictví

## **Zvýšený krevní tlak u lidí a experimentálních zvířat**

Autor:

**Tereza Havlenová**

Gymnázium Písnická 760

Praha 4

Oktáva

Konzultanti:

**RNDr. Zdena Dobešová, CSc.**

**MUDr. Josef Zicha, DrSc.**

**RNDr. Jaroslav Kuneš, DrSc.**

**Mgr. Danuše Součková**

Praha, 2008

## **Poděkování**

Na tomto místě bych ráda poděkovala lidem, bez jejichž pomoci a podpory by tato práce nikdy nemohla vzniknout. V první řadě děkuji RNDr. Zdeně Dobešové, Csc., která mi pomohla s praktickou realizací experimentu a laboratorními měřeními, jež tvoří základ celé práce. Dále děkuji MUDr. Josefu Zichovi, DrSc. za všechny odborné konzultace a neocenitelnou pomoc při zpracování výsledků a formální stránky práce. Upřímné poděkování patří také RNDr. Jaroslavu Kunešovi, DrSc., řediteli Fyziologického ústavu AV ČR, který mi umožnil vědeckou stáž na oddělení Experimentální hypertenze a publikování získaných výsledků, a v neposlední řadě Mgr. Danuši Součkové, která mě přivedla na myšlenku věnovat se ve svém volném čase vědeckým aktivitám.

---

Prohlašuji tímto, že jsem soutěžní práci vypracovala samostatně pod vedením RNDr. Zdeny Dobešové, Csc., MUDr. Josefa Zichy, DrSc., RNDr. Jaroslava Kuneše, DrSc. a Mgr. Danuše Součkové a v seznamu literatury uvedla veškeré použité informační zdroje.

V Praze dne 12.3.2008

Tereza Havlenová

## ANOTACE

Zvýšený krevní tlak neboli hypertenze patří v současné době mezi nejrozšířenější civilizační choroby. Epidemiologické studie ukazují, že ve většině vyspělých zemí postihuje se všemi negativními důsledky až 30% dospělé populace. O závažnosti dané problematiky proto nemůže být pochyb. Je ovšem třeba zdůraznit, že se jedná o onemocnění poměrně úspěšně léčitelné a že metody terapie se díky intenzivnímu klinickému i experimentálnímu výzkumu neustále zlepšují. Ve své práci jsem se pokusila postihnout vybrané téma co nejkomplexněji a za tímto účelem jsem ji rozdělila do dvou samostatných celků. V teoretické části jsem se využitím dostupné literatury zabývala hypertenzí u lidí i experimentálních zvířat v nejširších souvislostech, v části pokusné jsem se zaměřila na vztah krevního tlaku a plazmatických lipidů u experimentálních modelů. Vybrané parametry jsem studovala na souboru rekombinantních inbredních kmenů získaných křížením hypertenzních a normotenzních rodičů, kteří se kromě výše krevního tlaku významně lišili i v dalších zkoumaných vlastnostech. Distribuce průměrných hodnot sledovaných parametrů naměřených u jednotlivých RI kmenů vykazovala ve většině případů Gaussovské rozložení hodnot a korelační analýza prokázala důležitost vztahů mezi krevním tlakem a plazmatickými lipidy, zejména celkovým plazmatickým cholesterolem. Pozitivní korelace hladin cholesterolu s krevním tlakem naznačuje úlohu tohoto lipidu v chronické regulaci úrovně krevního tlaku. Provedená experimentální práce tedy přinesla důkazy o vztahu plazmatických lipidů a výše krevního tlaku u geneticky podmíněné hypertenze laboratorních potkanů. Užití rekombinantních inbredních kmenů umožňuje využívat získaná data v budoucnu při analýze jejich vztahu s dalšími naměřenými parametry k hledání genetických markerů. Získané výsledky lze rovněž využít při zkoumání vývojových závislostí, při němž jsou parametry naměřené v dospělosti vztahovány k hodnotám získaným během vývoje a naopak. Vzhledem k obsáhlé teoretické části shrnující nejjobecnější aspekty lidské hypertenze může být práce použita rovněž jako informační a studijní materiál.

# OBSAH

## Seznam zkratk

I. Úvod	1
II. Literární rešerše	2
II.1. Lidská hypertenze	3
II.1.1. Činitelé vytvářející krevní tlak	3
II.1.2. Regulace a změny výšky krevního tlaku	4
II.1.3. Normální krevní tlak a hypertenze	7
II.1.4. Diagnóza hypertenze	7
II.1.5. Nejdůležitější formy hypertenze	10
II.1.6. Průběh onemocnění	10
II.1.7. Výskyt hypertenze	11
II.1.8. Rizikové faktory hypertenze	12
II.1.8.1. Neovlivnitelné rizikové faktory	12
II.1.8.2. Ovlivnitelné rizikové faktory	14
II.1.8.2.1. Nevhodná strava	14
II.1.8.2.2. Nadměrný příjem alkoholu	16
II.1.8.2.3. Nadváha a obezita	18
II.1.8.2.4. Nedostatečná fyzická aktivita	19
II.1.8.2.5. Kouření	20
II.1.8.2.6. Stres	20
II.1.8.2.7. Diabetes mellitus (cukrovka) II. typu	21
II.1.8.3. Kumulace rizikových faktorů	21
II.1.9. Léčba hypertenze	22
II.1.9.1. Nefarmakologická léčba	22
II.1.9.2. Medikamentózní léčba	24
II.1.9.2.1. Diuretika (odvodňovací látky)	24
II.1.9.2.1.1. Diuretika vyplavující draslík	24
II.1.9.2.1.2. Diuretika šetřící draslík	25
II.1.9.2.2. Betablokátory	25
II.1.9.2.3. Léky rozšiřující cévy	26
II.1.9.2.3.1. Antagonisté kalcia (nepřímá vazodilatancia)	26

II.1.9.2.3.2. Přímá vazodilatancia	27
II.1.9.2.4. Blokátory renin-angiotenzin-aldosteronového systému	27
II.1.9.2.4.1. Antagonisté angiotenzinu II	27
II.1.9.2.4.2. Inhibitory konvertujícího enzymu	27
II.1.9.2.4.3. Inhibitory reninu	28
II.1.9.2.5. Látky působící na mozková centra	28
II.1.9.2.6. Plán medikamentózní léčby	28
II.2. Experimentální hypertenze	30
II.2.1. Výzkum hypertenze	30
II.2.2. Jednotlivé modely experimentální hypertenze	31
II.2.3. Použití experimentálních výsledků v klinické praxi	33
II.2.4. Metody měření krevního tlaku u experimentálních modelů	34
II.2.4.1. Neinvazivní metody měření krevního tlaku	34
II.2.4.2. Invazivní metody měření krevního tlaku	35
III. Vlastní práce	37
III.1. Úvod	38
III.2. Cíle	41
III.3. Metodika	41
III.3.1. Experimentální zvířata	41
III.3.2. Měření krevního tlaku	42
III.3.3. Měření biochemických parametrů	42
III.3.4. Měření váhových parametrů	42
III.3.5. Statistické vyhodnocení dat	42
III.4. Výsledky	43
III.5. Diskuse	58
IV. Závěr	59
V. Literatura	61

## SEZNAM ZKRATEK

ACE	angiotenzin konvertující enzym
AT <sub>1</sub>	angiotenzin II typu 1
AV ČR	Akademie věd České republiky
BMI	index tělesné hmotnosti
BW	hmotnost těla
DBP	diastolický krevní tlak
DNA	deoxyribonukleová kyselina
DOCA	deoxykortikosteronacetát
DR	Dahl salt-resistant rats
DS	Dahl salt-sensitive rats
FFA	plazmatické volné mastné kyseliny
FHR	Fawn-Hooded hypertensive rats
GH	Genetically hypertensive rats – New Zealand
Htc	hematokrit
HTG	Prague hypertriglyceridemic rats
HW	hmotnost srdce
HW/BW	relativní hmotnost srdce
CHOL	plazmatický cholesterol
ISH	Mezinárodní společnost pro hypertenzi
K	draslík
KW	hmotnost ledviny
KW/BW	relativní hmotnost ledviny
LH	Lyon hypertensive rats
LSD	nejmenší významný rozdíl
MAP	střední arteriální tlak
MHS	Milan hypertensive rats
n	počet kmenů/zvířat
NaCl	chlorid sodný
Nadl./BW	relativní hmotnost nadledvin
p	pravděpodobnost odlišnosti korelačního koeficientu od nuly

PHR	Prague hypertensive rats
PP	pulsový tlak
r	korelační koeficient
RI kmeny	rekombinantní inbrední kmeny
RT <sub>1</sub> komplex	hlavní histokompatibilní komplex potkana
SBH	Sabra hypertension-prone rats
SBN	Sabra hypertension-resistant rats
SBP	systolický krevní tlak
SEM	střední chyba průměru
SHM	Münster spontaneously hypertensive rats
SHR	Spontaneously hypertensive rats
TK	krevní tlak
TG	plazmatické triglyceridy
WHO	Světová zdravotnická organizace

# I. ÚVOD

Zvýšený krevní tlak neboli hypertenze patří mezi nejčastější rizikové faktory kardiovaskulárních onemocnění. Jeho výskyt v populaci většiny vyspělých zemí se přes všechny snahy nedaří redukovat, zaznamenáváme dokonce progresivní vzestup počtu pacientů. Nejúčinnější metodou boje proti této zákeřné nemoci zůstává navzdory moderním a stále kvalitnějším postupům léčby i nadále zlepšování informovanosti obyvatel o možných rizicích nevhodného životního stylu a důsledné dodržování preventivních opatření.

Dané téma jsem si vybrala z několika důvodů. Předně mě velice zajímá problematika zdraví obecně, protože bych po ukončení gymnázia velmi ráda pokračovala studiem medicíny. Velmi jsem proto uvítala možnost zapojit se na Fyziologickém ústavu AV ČR do projektu Otevřená věda, který zájemcům z řad studentů středních škol zprostředkovává odborné stáže na vybraných pracovištích Akademie věd. Protože se mi naskytla příležitost pracovat na oddělení Experimentální hypertenze, navázala jsem na svůj předchozí zájem o teoretické studium kardiovaskulárních onemocnění a začala se hlouběji zajímat právě o problematiku hypertenze.

Celá práce vznikala v průběhu dvou let, a je proto poněkud netradičně členěná. První část je v podstatě souhrnem mého dlouhodobého studia lidské hypertenze v nejobecnějších souvislostech, které probíhalo převážně na teoretické úrovni za použití co nejširšího spektra dostupné literatury. Druhá část se týká vlastní experimentální práce, v níž jsem se zaměřila na vztah krevního tlaku a plazmatických lipidů u experimentálních modelů, a která probíhala pod dohledem odborníků na Fyziologickém ústavu AV ČR.

Předkládaná práce si klade dva hlavní cíle. Vedle dokumentace vlastního experimentu a z něj plynoucích důsledků je to též snaha o popularizaci problematiky hypertenze a kardiovaskulárních onemocnění zejména mezi studenty středních škol a zdůraznění významu prevence a vhodného životního stylu pro lidské zdraví. Především v teoretické části jsem se proto snažila o maximální srozumitelnost, která by však neměla uškodit celkovému odbornému pojetí práce.



## **II. LITERÁRNÍ REŠERŠE**

## II.1. LIDSKÁ HYPERTENZE

### II.1.1. Činitelé vytvářející krevní tlak

Dostatečná úroveň tlaku krve (TK) v tepnách (artériích) je nezbytnou podmínkou jejího proudění v oběhové soustavě a tím i dodávky kyslíku a živin orgánům. Je určována srdečním výdejem krve do oběhu a cévním odporem daným napětím svaloviny cév (Niederle a kol., 2000). Kromě těchto činitelů ovlivňuje krevní tlak do jisté míry také množství krve v tepnách, viskozita krve a pružnost (elasticita) cévních stěn.

Rytmická činnost srdce a pružnost tepen způsobují pravidelné kolísání tlaku, synchronní se srdečními stahy. Nejvyšší hodnoty dosahuje krátce po začátku srdečního stahu neboli systoly, proto mluvíme o tzv. tlaku systolickém. V tomto momentě srdce vytlačuje krev do aorty (srdečnice) a dále do tepen v těle. Naopak nejnižší je krevní tlak na konci ochabnutí srdečního svalu (diastoly), kdy se po předchozím stahu zavírá aortální chlopeč a uvolněné srdce se opět plní krví, tedy tzv. tlak diastolický (Fišerová, Pavlovič, 1990). Můžeme se setkat rovněž s termíny pulsový tlak, který je vyjádřen rozdílem mezi tlakem systolickým a diastolickým, a střední arteriální tlak, což je hodnota diastolického tlaku zvýšená o jednu třetinu tlaku pulsového.

Zvýšení minutového objemu srdečního způsobuje zvýšenou náplň tepen, a jestliže není kompenzováno změnou odporu cévní periferie, nastává vzestup tlaku. Při zmenšení minutového objemu tlak naopak klesá.

Odpor cévního řečiště je vytvářen otevíráním a uzavíráním arteriol (malých tepének) některých cévních oblastí (významnou roli hraje především splachnická oblast, tedy břišní útroby). Při vazokonstrikci (zúžení cév) dochází ke snížení průtoku krve a krevní tlak stoupá, při vazodilataci (rozšíření cév) nastává děj opačný. Extrémně velký pokles periferního odporu může vyvolat dokonce selhání oběhu, tzv. „vykrvácení do vlastních cév“.

Množství cirkulující krve ovlivňuje tlak čistě mechanicky náplní cév nutnou k jeho udržení. Proto při rozsáhlých ztrátách krve tlak klesá. Změny viskozity krve působí především na výši diastolického tlaku.

Pružnost cévní stěny je vyjádřena jejich schopností roztažení a mění se s věkem (Seliger, 1963). Kdyby byly tepny zcela nepoddajné, klesal by tlak v diastole na nulu, což by bylo pro prokrvení organismu velmi nevýhodné. Avšak díky jejich pružnosti se tak nestane. Při systole dochází k roztažení pružné stěny tepen a naopak při relaxaci srdečního svalu, kdy jsou semilunární (poloměsíčité) chlopně mezi srdcem a velkými tepnami uzavřené a krev tak

nemůže proudit nazpět, se stěny rozepjatých tepen opět kontrahují a umožňují proto i v této fázi srdečního cyklu proudění krve vpřed. Tuto funkci tepen označujeme jako tzv. pružnickovou (Fišerová, Pavlovič, 1990). Ve stáří se pružnicková funkce tepen postupně snižuje a krevní tlak stoupá. Velmi nápadné je to především při chorobných změnách cévní stěny ve smyslu kornatění tepen neboli aterosklerózy (Seliger, 1963).

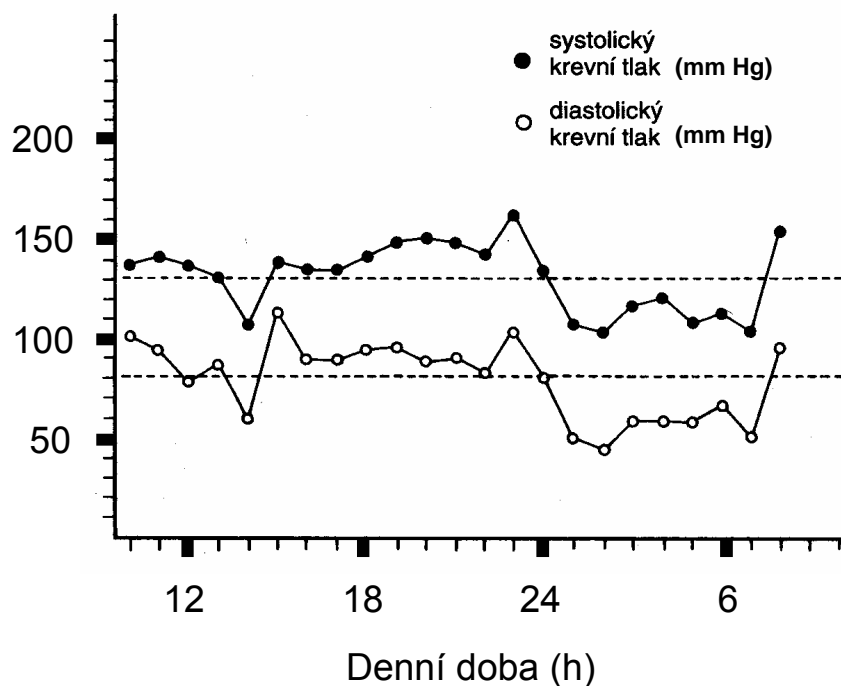
### **II.1.2. Regulace a změny výšky krevního tlaku**

Výše krevního tlaku je hodnota, kterou si organismus velmi pečlivě kontroluje, protože na ní závisí správné prokrvení všech orgánů, včetně těch životně důležitých. Abnormální zvýšení či snížení tlaku má často velmi vážné bezprostřední nebo i dlouhodobé následky. Jak již bylo uvedeno, výška krevního tlaku je určována především vzájemným součinem množství krve vypuzeného srdcem do oběhu za určitou časovou jednotku (tzv. minutového srdečního výdeje) a celkového odporu, který kladou krevnímu proudu cévy (tzv. periferní cévní rezistence). Ta je tím větší, čím menší je celkový průsvit cév. Konstantní přiměřené prokrvení celého organismu je však podmíněno „normální“ hodnotou TK i při rozsáhlých změnách obou činitelů. Minutový srdeční výdej může z běžných klidových hodnot 5 l/min vystoupit až na 20 l/min při maximální fyzické zátěži. Rovněž periferní cévní odpor se neustále přizpůsobuje momentálním potřebám jednotlivých tělesných orgánů. Například při již zmíněné intenzivní fyzické námaze se ve svalstvu otevírá velké množství arteriol, což vede ke značnému poklesu celkové periferní rezistence. Kdyby srdce v takové situaci nedokázalo podstatně zvýšit dodávky krve do oběhu, došlo by k fatálnímu snížení TK. Obdobně klesá cévní rezistence v horkém prostředí a při horečce v rámci termoregulace. Výrazný vzestup pozorujeme naopak při náhlém ochlazení těla nebo jeho části, při náhlém úleku, ve vzteku, strachu, negativních emocích či vzrušení. V každodenním životě se tedy nevyhneme situacím, ve kterých se nejdůležitější činitelé utvářející krevní tlak značně mění. Jejich vzájemná souhra proto musí být velmi citlivě a rychle regulována. Řízení a kontrola jsou vykonávány zcela automaticky bez našeho vědomí především neurovegetativní soustavou (tzv. autonomním nervovým systémem řídícím napětí svaloviny cév), a to zvláště prostřednictvím jedné její složky, tzv. sympatické. Sympatikus dokáže zvýšit minutový srdeční objem zejména zvýšením srdeční frekvence a průsvit arteriol v jednotlivých orgánech reguluje podle jejich aktuálních metabolických požadavků. Například při svalové práci otevírá tepénky v kosterním svalstvu za současného zúžení tepének v trávicí soustavě a při velké námaze i v ledvinách. Dojde-li k nadměrnému a trvalému vzestupu krevního tlaku, může být celý tento jemný regulační

mechanismus poškozen. K nejčastějším poruchám přitom patří značné trvalé zvýšení periferní cévní rezistence (Fišerová, Pavlovič, 1990).

Přesto však tlak krve do jisté míry přirozeně kolísá. Hodnota systolická se přitom mění více než diastolická. Kolísání mezi maximem a minimem vytváří tzv. vlny I. řádu, působené změnami při jednotlivých tepech. Kolísání synchronní s dechem vytváří vlny II. řádu a pomalejší protáhlé změny iniciované změnami tonu (napětí) autonomního nervstva tvoří vlny III. řádu.

Změny krevního tlaku se odehrávají velmi rychle a jsou nutným předpokladem pro vyrovnání se s požadavky každodenního života. V průběhu 24 hodin sleduje výška tlaku zcela charakteristický profil (Obr.1). Mluvíme o tzv. diurnálním kolísání se dvěma zřetelými maximy (ráno a odpoledne). V noci tlak oproti denním hodnotám zřetelně klesá (Middeke a kol., 1994).



**Obr.1: Profil krevního tlaku v průběhu 24 hodin (Middeke a kol., 1994)**

Krevní tlak v různých místech velkého oběhu klesá zvolna od srdce směrem do velkých tepen. Prudký pokles pozorujeme v arteriolách, v žilách blízko u srdce je až negativní (Tab. 1). Tlak krve v malém oběhu má podobný průběh, ale absolutní hodnoty jsou zde značně nižší (např. v plicnici jen 30 mm Hg).

**Tab.1: Maximální TK v různých částech krevního řečiště (Seliger, 1963)**

<b>Céva</b>	<b>Maximální TK (mm Hg)</b>
Aorta	130
Tepny	120
Arterioly	60
Kapiláry (na počátku)	30
Žíly (na počátku)	10
Dutá žíla	-2

Klidový krevní tlak se mění také v závislosti na věku (Obr.2). Nejnižší je u novorozenců (systolický TK asi 70 mm Hg), potom až do puberty zvolna stoupá. Rovněž ve stáří je patrný progresivní vzestup, který souvisí se zmenšením pružnosti cév a bývá úměrný velikosti těchto změn (Tab.2).

**Tab.2: Závislost klidového TK na věku (Seliger, 1963)**

<b>Věk (roky)</b>	<b>Systolický TK (mm Hg)</b>	<b>Diastolický TK (mm Hg)</b>	<b>Tepová frekvence</b>
3	100	67	108
5	92	62	98
10	103	69	87
15	112	75	85
20	123	76	71
25	125	78	72
30	126	79	72
40	129	81	72
50	135	83	72
60	142	85	72

Emoce (strach, leknutí) a psychický stres zvyšují krevní tlak zvýšením odporu cévního při větší vazokonstrikci v několika minutách.

Největší změny krevního tlaku pozorujeme při fyzické zátěži. V závislosti na její intenzitě stoupá systolický tlak i přes 200 mm Hg a diastolický na 100-120 mm Hg. U zdravého člověka je však toto zvýšení zpravidla krátkodobé a po skončení zátěže tlak velmi rychle klesá zpět k normě (Seliger, 1963).

### II.1.3. Normální krevní tlak a hypertenze

Normální hodnoty v dospělosti se pohybují v rozmezí 110-139 mm Hg systolického a 60-89 mm Hg diastolického krevního tlaku. Pro zápis výšky krevního tlaku používáme zlomek, v jehož čitateli uvádíme systolický a ve jmenovateli diastolický TK. Hodnotu uvádíme zpravidla v milimetrech rtuťového sloupce (mm Hg), přestože v rámci jednotné celosvětové soustavy jednotek SI jsou pro tlak zavedeny pascaly (Pa), případně jejich tisícinásobky, tedy kilopascaly (kPa). Tlakové hodnoty v kPa získáme vynásobením hodnoty v mm Hg číslem 0,133. Tyto jednotky se však v medicíně - především v každodenní lékařské praxi - příliš nepoužívají, protože hodnoty tlaku vycházejí v desetinných číslech, což je značně nepohodlné a nepraktické. Vyšší než výše uvedené hodnoty TK označujeme jako hypertenzi, tedy vysoký krevní tlak (Sovová, Lukl, 2005). Hodnota TK určující hranici hypertenze nebyla dlouhou dobu jednotná a její výše se v podání různých autorů značně lišila. Podle směrnic Světové zdravotnické organizace (WHO) z roku 1959 byla za hypertenzi považována hodnota TK 160/95 mm Hg. Podle doporučení WHO a ISH (Mezinárodní společnost pro hypertenzi) z roku 1993 platícího až do současnosti však považujeme za hypertenzi již hodnoty TK 140/90 mm Hg a vyšší (Niederle a kol., 2000). Existuje ovšem podrobnější rozdělení naměřených hodnot (Tab.3).

*Tab.3: Klasifikace krevního tlaku (Assmann a kol., 2003)*

Kategorie	Systolický TK (mm Hg)	Diastolický TK (mm Hg)
Optimální	< 120	< 80
Normální	< 130	< 85
Vyšší normální	130 - 139	85 - 89
Hypertenze 1. stupně (mírná) <i>podskupina: hraniční</i>	140 - 159 140 - 149	90 - 99 90 - 94
Hypertenze 2. stupně (středně těžká)	160 - 179	100 - 109
Hypertenze 3. stupně (těžká)	≥ 180	≥ 110
Izolovaná systolická hypertenze <i>podskupina: hraniční</i>	≥ 140 140 - 149	< 90 < 90

### II.1.4. Diagnóza hypertenze

Diagnóza hypertenze je za každých okolností pouze v pravomoci lékaře a je nutné si uvědomit, že zjištění jedné vysoké hodnoty krevního tlaku ještě není důvodem k panice. Pokud ji lékař naměří, pozve pacienta k další kontrole. Ke stanovení konečné diagnózy musí

být vyšší TK prokázán minimálně ve dvou ze tří po sobě následujících návštěvách u lékaře, přičemž u starších osob nad 60 let se měření tlaku provádí častěji i během jedné návštěvy. Při prvním měření se doporučuje měřit tlak na pravé i levé paži

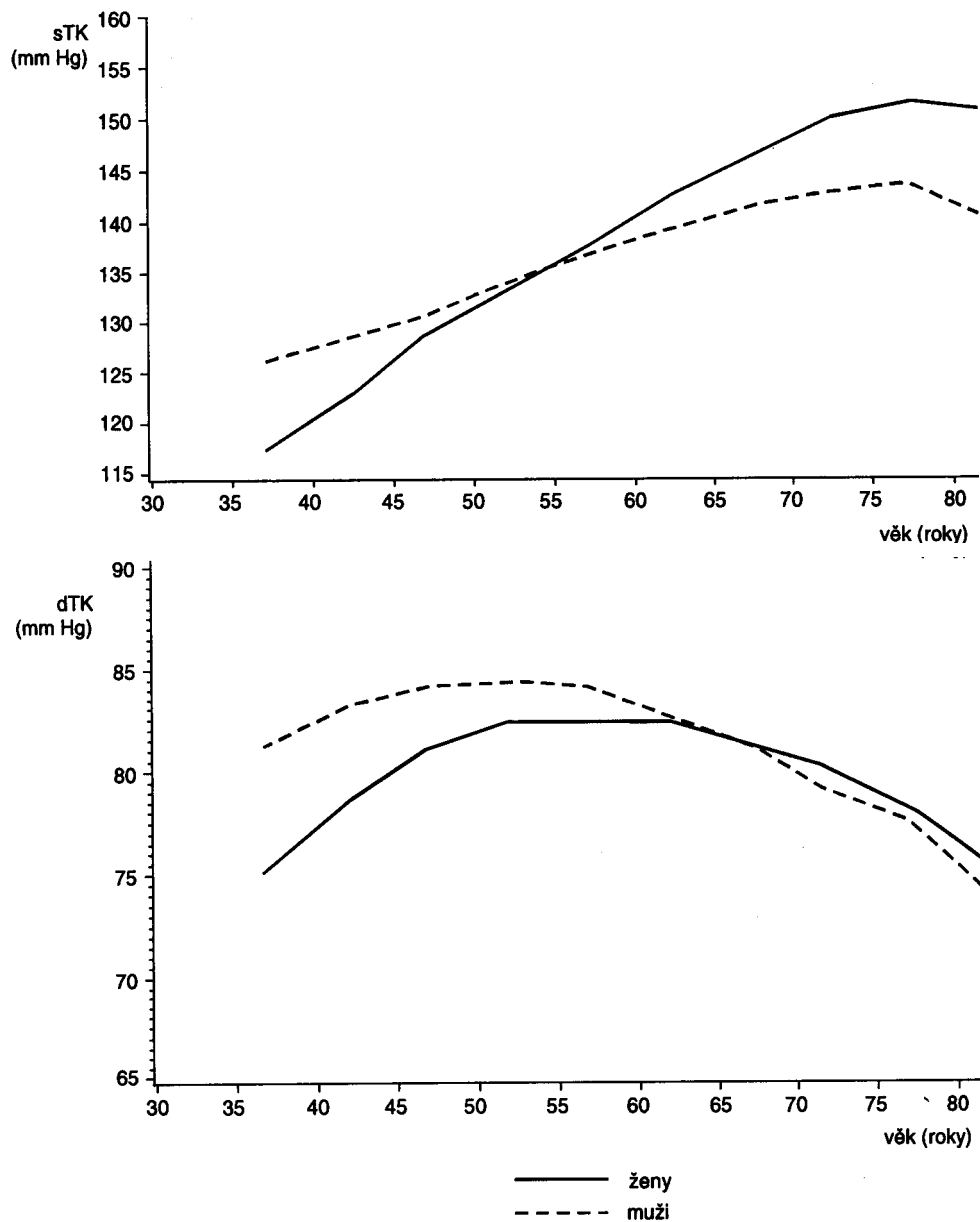
Kromě klasické systolicko-diastolické hypertenze existuje rovněž tzv. izolovaná systolická hypertenze, kdy je systolický TK vyšší než 160 mm Hg, ale diastolický TK je v normě. Tento typ hypertenze se vyskytuje především u starších lidí (Obr.3, 4) a je způsoben zvýšenou tuhostí cévní stěny, která narůstá úměrně s věkem. Protože se jedná o nutný fyzikální důsledek snížení pružnosti tepen, hovoříme někdy rovněž o tzv. pružnickové hypertenzi. Takto zvýšený krevní tlak není vhodné uměle korigovat, čímž se vyhneme možným komplikacím plynoucím například ze sníženého prokrvení mozku či srdce.

Velmi časté je také zvýšení krevního tlaku u žen v přechodu (klimakteriu). Je způsobeno celkovým rozkolísáním hormonální rovnováhy a bývá téměř vždy pouze dočasné, proto je i zde léčba nutná jen velmi zřídka (Fišerová, Pavlovič, 1990).

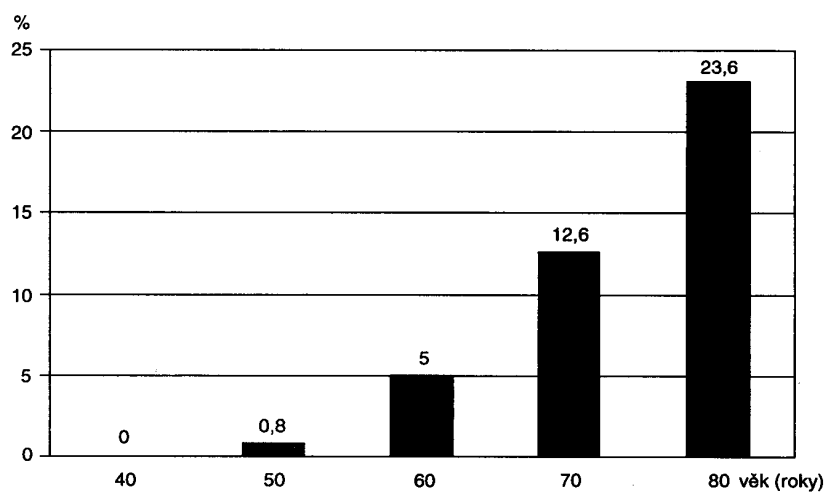
U některých citlivých či psychicky labilních osob pozorujeme neadekvátní reakci výšky krevního tlaku na psychické podněty, například na návštěvu lékaře. V těchto případech hovoříme o tzv. syndromu bílého pláště, který se často vyskytuje zejména u mladých mužů. Projevuje se zvýšenými hodnotami TK v ordinaci lékaře (dokonce přes 160/100 mm Hg při srdeční frekvenci okolo 100 tepů/min) oproti zcela normálním hodnotám naměřeným v domácím prostředí, což je způsobeno zvýšenou reaktivitou nervového systému. Po uklidnění a při opakovaném měření tlak klesá. K potvrzení nebo vyloučení tohoto syndromu je vhodné opakované domácí měření za různých situací nebo využití čtyřadvacetihodinového monitorování TK (Sovová, Lukl, 2005).

Zvýšený krevní tlak bývá poměrně často zjištěn také u mladistvých (juvenilních) osob, především těch s dráždivější nervovou soustavou, která se projevuje i jinými příznaky. Pokud je zvýšení TK pouze mírné a žádný z rodičů netrpí skutečnou hypertenzí, není třeba se této tzv. juvenilní hypertenze příliš obávat. Dotyčné osoby je samozřejmě nutné důkladně vyšetřit a trvale sledovat, k medikamentózní léčbě se však zpravidla nepřistupuje. Bylo totiž prokázáno, že trvalá hypertenze se vyvine pouze asi u 20 % z nich, zatímco u ostatních dochází v dospělosti k normalizaci krevního tlaku (Obr.5).

U pacienta s nově zjištěnou trvalou hypertenzí ošetřující lékař v první řadě provede fyzikální vyšetření pohmatem a poslechem a zajistí celou řadu dalších klinických a laboratorních testů. Z nejdůležitějších můžeme uvést elektrokardiografii, echokardiografii, rentgen srdce a plic, vyšetření očního pozadí, ultrazvuk ledvin a komplexní vyšetření krve a



Obr. 2: Průměrný krevní tlak v závislosti na věku (Souček a kol., 2002)



Obr. 3: Prevalence izolované systolické hypertenze podle věku (Souček a kol., 2002)



moči. Na jejich základě může být určena závažnost a pokročilost onemocnění, především však slouží k rozpoznání sekundárních forem hypertenze (Fišerová, Pavlovič, 1990).

### **II.1.5. Nejdůležitější formy hypertenze**

#### *1. Primární (esenciální) hypertenze*

Jedná se o 90-95 % všech případů hypertenze. Na jejím vzniku se podílí celá řada faktorů, přesná příčina je však zatím nejasná. Významnou roli zřejmě hraje dědičnost (podílí se asi 30 % vlivu), nadváha či obezita, nadměrný příjem kuchyňské soli a alkoholu a celková životospráva. Nezanedbatelný význam má také stres (psychická zátěž) a nevhodný životní režim. Mechanismy esenciální hypertenze zahrnují aktivaci sympatického nervového systému (zvýšená sekrece katecholaminů), poruchy produkce vazoaktivních látek endotelem cévním (zvýšená tvorba endotelinu a tromboxanů, snížená produkce oxidu dusnatého a prostacyklinů), změny hladin cirkulujících hormonů (nadledvin, štítné žlázy, příštítných tělísek aj.) nebo narušení iontového transportu na buněčných membránách (myokardu, hladkého svalu, centrálních i periferních nervů, ledvinných tubulů).

#### *2. Sekundární hypertenze*

Vyskytuje se pouze u 5 % pacientů a vzniká následkem jiného, tzv. základního onemocnění. Mezi nejčastější tyto tzv. organické příčiny patří onemocnění ledvinné tkáně nebo zúžení ledvinné tepny, onemocnění endokrinních žláz (žláz s vnitřní sekrecí, např. štítné žlázy), koarktace (zúžení – často vrozené) aorty, poruchy centrální nervové soustavy nebo užívání některých léků, např. určitých druhů antikoncepce. V mnoha případech dochází při léčbě základního onemocnění rovněž k normalizaci krevního tlaku, na druhou stranu však tento typ hypertenze bývá často velmi obtížně ovlivnitelný běžnou i kombinovanou antihypertenzní léčbou (Niederle a kol., 2000).

### **II.1.6. Průběh onemocnění**

Podle klasifikace WHO probíhá hypertenzní choroba zpravidla ve 3 stádiích:

*Stadium I.* V této fázi u pacienta zjišťujeme většinou pouze vysoký krevní tlak, ostatní vyšetření neukazují na žádné abnormality či dokonce orgánové změny. Postižený může být zcela bez subjektivních potíží, v některých případech byly zaznamenány bolesti hlavy, závratě, nervozita, podrážděnost, únava,

dechová nedostatečnost, zvýšené pocení, bušení srdce či bolesti v krajině srdeční. Uvedené obtíže jsou však značně nespecifické a mohou se objevit nezávisle na krevním tlaku, např. jako vedlejší účinky některých léků (Mühlhauser a kol., 1996). Z důvodu absence specifických příznaků většina pacientů o své nemoci dlouhou dobu neví a hypertenze je velmi často diagnostikována zcela náhodně na preventivní zdravotní prohlídce. V horším případě je rozpoznána až v pokročilejším stadiu na základě často bohužel velmi vážných komplikací.

*Stadium II.* Nemocný zpravidla stále nemá žádné problémy související s vysokým krevním tlakem, případné subjektivní obtíže jsou stejné jako v prvním stadiu. Objektivně však již lékař může identifikovat známky zbytnění svaloviny levé komory srdeční i cévní stěny, které je velmi dobře patrné zejména při oftalmoskopickém vyšetření očního pozadí (sítnice), poruchu ledvinných funkcí či aterosklerotické změny cév. K závažnému poškození tělesných orgánů vysokým krevním tlakem ale zatím nedochází.

*Stadium III.* Vrcholná fáze onemocnění je charakteristická přítomností jedné či několika tzv. orgánových komplikací, z nichž vyplývají rovněž subjektivní potíže pacienta. Nejčastěji se jedná o poškození mozku, srdce, ledvin a očí (Fišerová, Pavlovič, 1990).

### **II.1.7. Výskyt hypertenze**

Arteriální hypertenze je nejčastějším kardiovaskulárním onemocněním s prevalencí v dospělé populaci okolo 30 % (Widimský a kol., 2005). Její výskyt stoupá s věkem. Ve 20 letech má vysoký krevní tlak jen asi 2-5 % osob, ve věku nad 30 let více než 15 % a ve věku nad 60 let již více než 25 % osob. Do 50 let věku je hypertenze častější u mužů, u žen však krevní tlak výrazně stoupá po přechodu (klimakteriu) a dosahuje v průměru dokonce vyšších hodnot než u mužů. Ženské pohlavní hormony (estrogeny), jejichž hladina v krvi v tomto období výrazně klesá, tedy poskytují určitou ochranu před hypertenzí i chorobami srdce a cév. Většina hypertoniků (asi 80-85 %) trpí mírnou až středně těžkou formou onemocnění, závažná (těžká) hypertenze tvoří jen 15-20 % všech případů. Největším problémem tak i nadále zůstává fakt, že většina nemocných o svém vysokém TK vůbec neví. Dlouhá léta nemusí pociťovat prakticky žádné potíže a až vznik závažných komplikací je prvním projevem neléčené choroby. V rámci prevence se doporučují pravidelné kontroly TK u

zdravých dospělých lidí ve věku 20-40 let minimálně jednou za rok, po 50. roce života již 2-4 krát ročně. Přestože je nebezpečí hypertenze širokou veřejností velmi často podceňováno, její následky mohou postiženého trvale invalidizovat nebo vést dokonce k úmrtí, a to nezdědka uprostřed aktivního života.

Důkazy o příznivém vlivu léčby hypertenze byly poprvé zveřejněny koncem 60. a začátkem 70. let a bezprostředně poté proběhlo po celém světě mnoho epidemiologických studií s cílem zmapovat její stav v populaci. Výsledky bohužel nebyly příliš povzbudivé. Zjistilo se, že asi polovina hypertoniků o svém onemocnění neví, z informovaných se jen polovina léčí a opět pouze u poloviny z nich je krevní tlak regulován dostatečně (Obr.6). Hovořilo se proto o tzv. „pravidle poloviny“. Na počátku 70. let minulého století tedy podíl správně léčených hypertoniků nepřesahoval 12 % (Widimský a kol., 1987). Přestože v současné době se do jisté míry daří zlepšit informovanost a přesvědčit většinu lidí, aby přemýšlela o svém zdraví a nezapomínala na význam pravidelných preventivních lékařských prohlídek, je stále opravdu správně léčena pouze menšina všech nemocných (Niederle a kol., 2000).

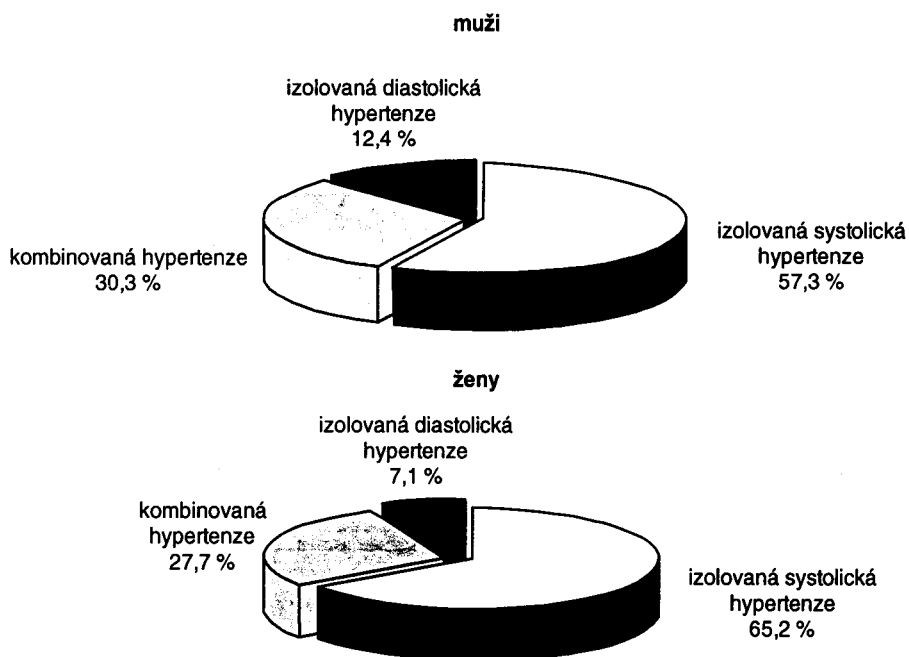
## **II.1.8. Rizikové faktory hypertenze**

Na vzniku vysokého krevního tlaku se podílí celá řada vnitřních i vnějších vlivů. Asi nejlépe to vystihuje tzv. mozaiková teorie I. H. Page z roku 1948, která chápe hypertenzi podobně jako mozaiku skládající se z mnoha rizikových faktorů (Obr.7). Rizikové faktory dělíme na neovlivnitelné a ovlivnitelné (Hořejší, 1986).

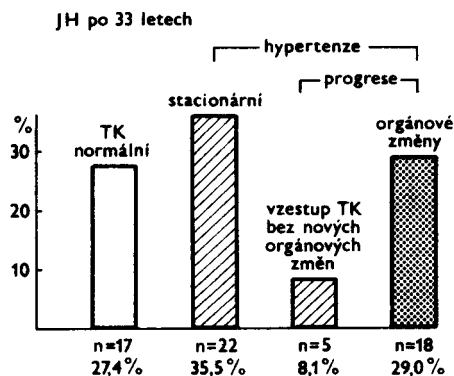
### **II.1.8.1. Neovlivnitelné rizikové faktory**

Do této skupiny můžeme zařadit rasu, pohlaví, věk, genetické dispozice a typ osobnosti. Například u příslušníků negroidní rasy je výskyt hypertenze častější než u rasy europoidní. U mužů vzniká onemocnění zpravidla v nižším věku než u žen, u nichž však po menopauze dochází dokonce k rychlejšímu a vyššímu nárůstu krevního tlaku. Stárnutí organismu vede všeobecně k rozvoji a také zhoršení hypertenze (Niederle a kol., 2000).

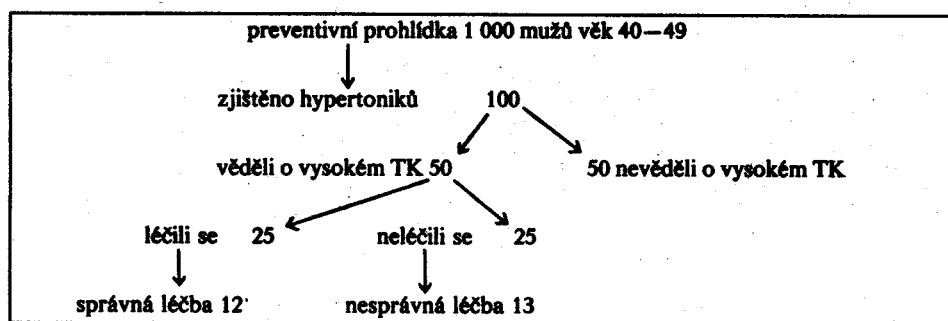
Pokud jde o genetické vlivy, hovoříme většinou o tzv. polygenním typu dědičnosti, kdy se na vzniku onemocnění podílí různou měrou celá řada genů. Monogenní typ heredity je prokazatelný jen u několika vzácnějších forem sekundární hypertenze (Souček a kol., 2002). Je spolehlivě prokázáno, že potomek hypertenzních rodičů má v porovnání s dítětem, jehož otec i matka mají krevní tlak až do stáří normální, podstatně větší šanci onemocnět, a to jak



Obr.4: Výskyt jednotlivých typů hypertenze ve věkové skupině 65 – 89 let (Souček a kol., 2002)



Obr.5: Dlouhodobá prognóza juvenilní hypertenze (Widimský a kol., 1987)



Obr.6: Kontrola hypertenze ve světě na počátku 70. let 20. století (Widimský a kol., 1987)

v mládí (Obr.8), tak ve vyšším věku. Mluvíme pak o tzv. familiárním výskytu s hypertenzí doloženou u přímých příbuzných, tedy s tzv. pozitivní rodinnou anamnézou. Vysoký krevní tlak se vyskytuje v mnoha rodinách, dědičné předpoklady existují asi u 50 % hypertoniků. Velmi jemná porucha regulace, která ještě nemusí znamenat vysoký TK, může být přítomna již v dětském věku. V průběhu let se tato porucha vlivem dalších faktorů postupně vyvíjí a může vyústit až v trvalé onemocnění. K prvním projevům hypertenze dochází ve většině případů mezi 35. a 55. rokem života. Z uvedených skutečností je zřejmé, že pravidelné kontroly tlaku mají u dětí hypertonických rodičů obzvláště velký význam, protože umožňují včasný záchyt jakýchkoli problémů a okamžité zahájení účinné léčby. Tyto děti by si rovněž měly hlídat svoji tělesnou hmotnost a konzumovat jen přiměřené množství kuchyňské soli, aby zbytečně nezvyšovaly riziko pozdějšího onemocnění.

U většiny hypertoniků můžeme pozorovat určité nápadné osobnostní znaky. Často se cítí být spíše neatraktivní, neoblíbení, neschopní se prosadit a v práci kritizovaní. Bez ohledu na to, zda se tento jejich pocit shoduje se skutečným míněním okolí, značně snižuje jejich sebeúctu. Lidé s vysokým TK také mívají sklon k depresím a úzkostlivosti. V některých studiích se můžeme dokonce setkat s termínem „chování typu A“ charakterizujícím určité způsoby jednání, jako je např. konkurenční postoj, ctižádostivost, netrpělivost, rivalita, skrytá nebo potlačovaná agresivita a nepřátelství, snaha o uznání a ocenění okolím nebo častá práce v časové tísní. Tento typ chování se u hypertoniků a kardiaků vyskytuje častěji než ve zdravé populaci, není ale považováno za samostatný rizikový faktor. Jako „chování typu B“ se naopak označuje jednání s převahou klidu, mírnosti a uvolnění (Middeke a kol., 1994).

### **II.1.8.2. Ovlivnitelné rizikové faktory**

Jedná se převážně o vlivy, o jejichž škodlivosti v posledních letech pravidelně čteme, opakovaně o nich slýcháme v rozhlase i v televizi a přesto stále nejsme ochotni se jich zbavit. Jejich výskyt v populaci ČR i ostatních vyspělých zemí světa je neustále nadměrně vysoký. Nadváhou trpí 30 % mužů a 40 % žen, 36 % lidí má zvýšenou hladinu cholesterolu v krvi (jen 20 % populace má hladinu cholesterolu v normě), 40 % mužů a 25 % žen kouří a 10 % populace má cukrovku (Niederle a kol., 2000). Tato čísla by měla sloužit jako odstrašující příklad. Bylo by jistě dobré si uvědomit, že aktivním přístupem ke zdraví podstatně měníme kvalitu svého života a že na změnu životního stylu a správnou životosprávu není nikdy pozdě.

#### *II.1.8.2.1. Nevhodná strava*

Nesprávné složení stravy má překvapivě velká část naší populace, přitom právě výživa

hraje v současné době při vývoji hypertenze obrovskou roli. Nadměrná je spotřeba tučných výrobků a uzenin, naproti tomu nutnost zvýšení konzumace zeleniny, ovoce, celozrnných výrobků a bílého masa je stále opomíjena. Je třeba si uvědomit, že taková strava není žádnou „dietou“, ale celkovým životním stylem, který by měl být dodržován trvale a pokud možno přirozeně, nejlépe v kruhu celé rodiny.

Zvýšené hladiny krevních tuků, především cholesterolu a triacylglycerolů (tzv. triglyceridů), přispívají k rozvoji aterosklerózy. Strava velké části populace přitom obsahuje až 40 % tuků místo doporučených 25 %. Za nejvyšší přípustnou horní hranici celkového cholesterolu v krvi u zdravých osob je v současnosti považována hodnota 5,0 mmol/l, u pacientů s již existujícím srdečně-cévním onemocněním nebo jeho zvýšeným rizikem pak jen 4,8 mmol/l (Niederle a kol., 2000). Denní přísun cholesterolu by měl být omezen na 300 mg (toto množství je obsaženo např. v jednom žloutku ze slepičího vejce). Pro hyperteniky je nevhodná především nadměrná konzumace živočišných tuků, které obsahují zejména nasycené mastné kyseliny a cholesterol. Prospěšné jsou naopak rostlinné oleje a rybí tuky s velkou koncentrací vyšších nenasycených mastných kyselin, které mají ochranný účinek na cévy a přispívají ke snížení krevního tlaku. Z rostlinných tuků je třeba se vyvarovat pouze kokosového nebo palmového (tuk na smažení a fritování), protože obsahují výjimečně pouze nasycené mastné kyseliny.

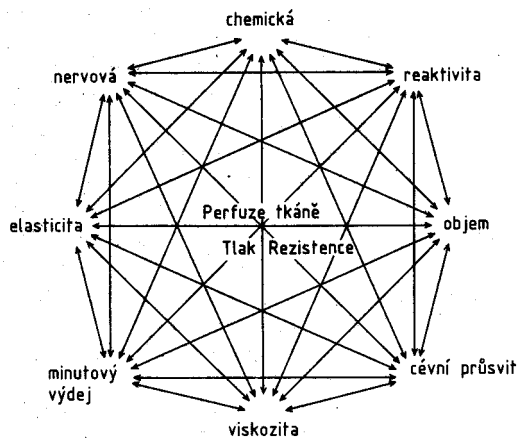
Podstatný vliv na udržování a zvyšování krevního tlaku byl prokázán u kuchyňské soli (NaCl). Ta váže v těle vodu a její přílišné množství může zvětšením objemu krve a vzestupem reaktivity cév vést k vzestupu TK a je tak častou příčinou rozvoje hypertenze. Z praktického hlediska má však význam především sledování příjmu sodíku. Jeden gram kuchyňské soli obsahuje 400 mg Na a v přírodě neexistuje žádná další potravina, která by ho ve 100 gramech obsahovala tolik jako uvedený 1 gram NaCl. Příjem sodíku především ve formě soli je u osob ve vyspělých zemích podstatně vyšší než u ostatních savců nebo příslušníků tzv. primitivních národů nedotčených moderní civilizací. Zajímavé je, že u těchto přírodních národů se hypertenze prakticky nevyskytuje. Postačující je příjem 2-5 gramů soli za den, toto množství je však často i několikanásobně překračováno. Většina z nás sní denně 3-5 krát více soli, než organismus opravdu potřebuje k zachování životně důležitých funkcí. Za normálních okolností se přebytečná sůl vyloučí ledvinami do moči a nevyužitá odchází ven z těla. Existují však nadměrně vnímaví jedinci trpící pravděpodobně vrozeným defektem odstraňování soli, který za účasti nervových a hormonálních mechanismů může vést k hypertenzi. Tyto senzitivní osoby však zatím není možné pomocí jednoduchých laboratorních vyšetření identifikovat. Nepřisolování jídla by proto mělo být samozřejmostí pro všechny; zejména

hypertonici a děti hypertonických rodičů by se měli aktivně snažit konzumovat co nejméně slaná jídla. V průběhu doby jsme si však bohužel všichni zvykli na potravu bohatou na sůl a naše chuťové buňky jsou již otupělé, proto se na ně nemůžeme spoléhat. Přejít na neslanou dietu bývá pro mnohé pacienty zpočátku nepříjemný, ale chuťové vnímání se po omezení přívodu soli velmi rychle změní a vyšší obsah soli v potravě je hodnocen spíše negativně. Navíc ji lze do jisté míry nahradit různými druhy koření včetně bylin. Efektivněji než strava pouze chudá na sodík snižuje krevní tlak strava současně bohatá na draslík (K, kalium). Jedná se o důležitou minerální látku, jejíž denní potřeba pro lidský organismus okolo 2000-3000 mg přibližně odpovídá potřebě natria, avšak její přívod v potravě je spíše nízký. Při zpracovávání jídel totiž dochází ke ztrátám draslíku, který na rozdíl od sodíku není následně doplňován prostřednictvím kuchyňské soli. Konzumace potravin bohatých na draslík, např. sóji, brokolice, špenátu, banánu či meruněk, může hrát významnou roli v prevenci vysokého TK. Při hypertenzi navíc jeho zvýšený přísun mimo jiné přispívá k silnějšímu vylučování sodíku a vody z těla, což samo o sobě vede k poklesu krevního tlaku. Draslík ve stravě musí omezovat pouze pacienti s postupující poruchou funkce ledvin, které za normálních okolností bez problémů vyloučí až 15 gramů tohoto prvku denně. Hypertonici snižující přívod kuchyňské soli v potravě si musí dát pozor také na tzv. „skrytou“ sůl, které je v průmyslově zpracovávaných potravinách často velké množství. Nevhodné jsou pro ně zejména uzené a solené masové výrobky (včetně ryb), paštiky, konzervované potraviny (a to i zeleninové pokrmy), většina sýrů, instantní jídla, solené máslo, olivy, slané pečivo, oříšky a mnoho dalších (Middeke a kol., 1994).

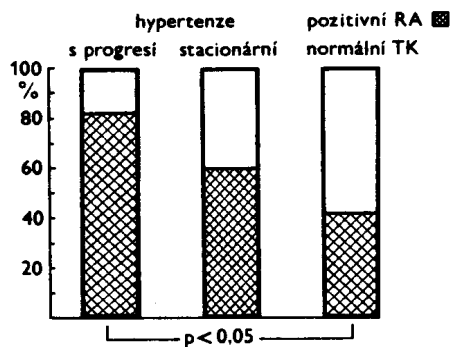
Obecně lze říci, že pro většinu populace je zdraví prospěšné snížit celkové množství přijímané potravy, dbát na správné stravovací návyky (jíst menší porce častěji během dne a omezit jídlo ve večerních hodinách), dodržovat racionální složení stravy a omezit příjem kuchyňské soli (Niederle a kol., 2000).

#### *II.1.8.2.2. Nadměrný příjem alkoholu*

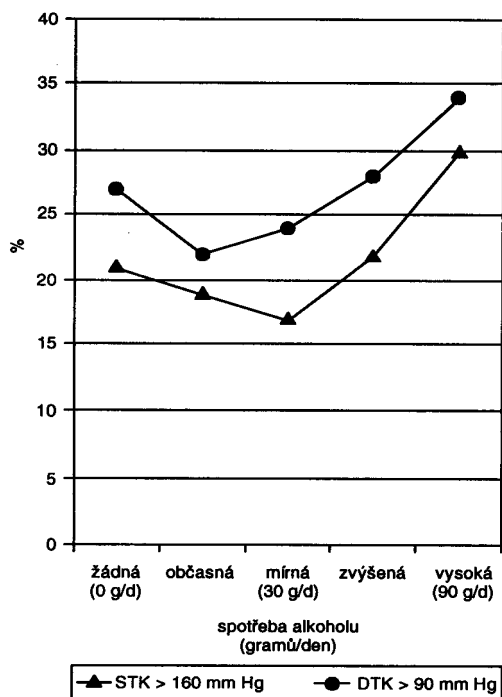
Vysoká konzumace alkoholu (etanolu) prokazatelně přispívá ke vzniku hypertenze, snižuje účinnost antihypertenzní léčby, zhoršuje složení tukových látek v krvi (zvyšuje podíl triacylglycerolů) a je také rizikovým faktorem mozkových příhod. Těžký chronický alkoholismus může být příčinou nejzávažnějších forem hypertenze. Bylo zjištěno, že při omezení přísunu alkoholu krevní tlak poklesne nebo se dokonce normalizuje. Na druhou stranu ani totální abstinence není ve většině případů považována za ideální (Obr.9). Při již existujícím onemocnění je vhodné omezit přísun čistého alkoholu nejvýše na 40 g denně u



Obr.7: Mozaiková teorie hypertenze (Hořejší, 1986)



Obr.8: Vztah rodinné anamnézy k dlouhodobé prognóze juvenilní hypertenze (Widimský a kol., 1987)



Obr.9: Závislost prevalence vysokého TK na denním příjmu alkoholu (Souček a kol., 2002)



mužů a na 15 g u žen (40 g alkoholu odpovídá přibližně 400 ml vína nebo 1 l 10° piva), individuální snášenlivost je však značně variabilní (Niederle a kol., 2000). Ženy tolerují průměrně jen asi třetinu množství způsobujícího u mužů poškození organismu. Nadbytek alkoholu má nepříznivý vliv na fungování srdce a oběhového systému, nervové soustavy a jater a negativně působí také na látkovou výměnu či sexuální funkce. Navíc je zdrojem poměrně velkého množství energie (1 g obsahuje 7 kcal) a může tedy vést k hypertenzi i nepřímo přes nárůst tělesné hmotnosti, o jeho přímém vlivu na krevní cévy ani nemluvě. Obézní hypertenici a pacienti s těžko ovlivnitelnou hypertenzí by se ho proto měli zříci úplně (Middeke a kol., 1994).

#### *II.1.8.2.3. Nadváha a obezita*

Tělesná hmotnost má na krevní tlak pravděpodobně zásadní vliv, neboť tuková tkáň je velkým hormonálně aktivním orgánem těla. Předpokládá se, že hormony, které produkuje (např. rezistin, leptin), mohou mít k hypertenzi blízký vztah. Výskyt nadváhy a obezity se přitom v posledním desetiletí dramaticky zvýšil. Například v USA má 65 % dospělých lidí nadváhu a 31 % je obézních a ani v ostatních vyspělých zemích není situace o mnoho příznivější. Rovněž počet případů hypertenze v uplynulých deseti letech výrazně vzrostl, v USA na 29 %. Česká republika patří mezi země s nejvyšším výskytem obezity v Evropě a také prevalence hypertenze je vysoká. Trpí jí 38,8 % mužů a 28,4 % žen ve věku do 65 let (Souček, 2006). Hypertenze je mnohem častější u osob, které se k nadváze dopracovaly postupem života, než u osob obézních již od mládí. Vztah mezi obezitou a hypertenzí prokázaly všechny provedené epidemiologické studie a lze jej dokumentovat následujícími čísly: vysoký TK má 28-35 % nadměrně obézních, zatímco u lidí s normální tělesnou hmotností se hypertenze vyskytuje pouze v 8-10 %. Zvláště nebezpečný je tzv. abdominální typ obezity, tedy ukládání tuku v oblasti břicha (Obr.10). Kromě negativního vlivu na TK navíc obezita přispívá také ke zhoršení dalších chorob, např. cukrovky, onemocnění srdce, cév a pohybového aparátu (Niederle a kol., 2000).

Pro posouzení tělesné hmotnosti se v současné době nejčastěji používá tzv. body mass index (BMI, index tělesné hmotnosti). Jedná se o jednoduchý a zároveň dostatečně objektivní vzorec, který může k samostatné kontrole optimální váhy používat prakticky každý (Tab.4).

**Tab.4: Body mass index (Niederle a kol., 2000)**

<b>Výpočet: BMI = tělesná hmotnost (kg) / výška (m)</b>	
<b>Stav</b>	<b>Hodnoty BMI</b>
Normální hmotnost	18,5 - 24.9
Nadváha	25 - 29.9
Obezita	> 30
<i>mírná</i>	30 - 34,9
<i>střední</i>	35 - 39,9
<i>těžká</i>	> 40

Sklon k obezitě vzniká často již v dětství a je dán nesprávnou výživou v rodině a přejímkováním. Dochází k rozmnožení tukových buněk, které mohou být v pozdějších letech základem problémů s nadbytečnými kilogramy a také s nimi souvisejících psychosociálních problémů. K odstranění obezity a udržování normální tělesné hmotnosti přitom zpravidla stačí snížit celkový příjem potravy (především energeticky hodnotné) a zvýšit výdej energie, tedy fyzickou aktivitu (Niederle a kol., 2000). Udává se, že pokles váhy o 1 kg je v průměru spojen s poklesem TK systolického o 2 mm Hg a diastolického o 1 mm Hg, i když to samozřejmě neplatí u všech stejně. Existují jedinci, u nichž snížení tělesné hmotnosti nevede k ovlivnění krevního tlaku, zatímco u některých osob je snížení TK velmi výrazné (Souček, 2006). Největší pokles pozorujeme zpravidla na začátku léčby.

#### *II.1.8.2.4. Nedostatečná fyzická aktivita*

Většina obyvatel průmyslově vyspělých zemí nevykonává ani zdaleka tak fyzicky náročnou práci, jako tomu bylo dříve. Proto má sportování a pravidelná tělesná aktivita velký význam, přestože si to bohužel mnozí neuvědomují. Sport je většinou nebaví, nebo se vymlouvají na nedostatek času. Je třeba si uvědomit, že pravidelná a vhodně zvolená fyzická zátěž a rekreační sportovní vyžití patří k základům správné životosprávy. Rychlá chůze 35-40 minut několik dní v týdnu, jogging, turistika, plavání či jízda na kole by měly být samozřejmou součástí života každého z nás, o hypertonicích ani nemluvě. Pravidelná fyzická aktivita vede nejen ke kontrole tělesné hmotnosti, ale i k regulaci krevního tlaku a je rovněž prokázáno, že prodlužuje život a chrání před kardiovaskulárními onemocněními. K udržení dobrého zdraví přitom stačí pohyb nižší intenzity, pokud je ovšem prováděn pravidelně a dlouhodobě. Takový druh sportu po celý život je mnohem efektivnější, než vrcholová kariéra pouze v mládí. Pro pacienty s vysokým krevním tlakem nejsou vhodné silové sporty jako

vzpírání, veslování či potápění. Nemocní s těžkou formou hypertenze by se o vhodném druhu sportu měli poradit se svým lékařem.

Příznivý účinek pravidelného cvičení na lidský organizmus se projevuje v mnoha rovinách. Pomáhá regulovat tělesnou hmotnost, snižuje krevní tlak (a to až o 10 mm Hg), urychluje odbourávání tuků a cukrů z krve a tím účinně brzdí rozvoj aterosklerózy. Navíc zvyšuje obranyschopnost a fyzickou kondici, zlepšuje náladu a navozením pocitu životní pohody bojuje proti trvalému stresu (Niederle a kol., 2000).

#### *II.1.8.2.5. Kouření*

Ke zřetelnému vzestupu krevního tlaku dochází nejen bezprostředně po vykouření cigarety (Obr.11), ale pravidelné kouření vede navíc k trvale zvýšenému napětí stěn tepen, což způsobuje zúžení jejich průsvitu a tím i zvyšování TK. Zároveň dochází k omezení přívodu krve k orgánům a zhoršení jejich funkce. Do poškozené cévní stěny také snadněji pronikají tukové látky obsahující cholesterol, což urychluje průběh aterosklerózy, tedy vznik tzv. aterosklerotických plátů, které dále zmenšují průsvit cév. Dochází rovněž ke zvýšení hladiny tuků v krvi, zrychlení její srážlivosti a snazšímu vzniku krevních sraženin. Nikotin, alkaloid obsažený v tabáku, navíc stimuluje výdej hormonu adrenalinu z nadledvin a tak nepřímo urychluje srdeční činnost a podílí se na vzestupu krevního tlaku. Nepříznivé účinky má i oxid uhelnatý obsažený v cigaretovém kouři, protože vytěsňuje kyslík z vazby na červené krevní barvivo hemoglobin a snižuje tak jeho dodávku tkáním, čímž zhoršuje jejich funkci.

#### *II.1.8.2.6. Stres*

Jako stres označujeme stav organismu, který je obecnou odezvou na jakoukoli tělesnou či duševní zátěž. Uplatňují se při něm vývojově staré mechanismy umožňující přežití za nebezpečných situací, zejména výrazná aktivace sympatického nervového systému a nadledvin. Ta způsobuje zrychlení srdeční činnosti a krevního oběhu, zvýšení TK, prohloubení dýchání, vyplavení energetických zásob (cukry, tuky), tlumení bolesti, zvýšení svalové síly i psychických schopností a podobně. Probíhá tedy mobilizace veškerých sil organismu zajišťující přežití jedince. Problém stresu v současné době vyplývá z jeho dlouhotrvajícího charakteru bez přiměřeného vybití, ideálně fyzickou aktivitou (Vokurka, Hugo, 2004). Člověk je prakticky denně vystaven vysoké pracovní zátěži, nedostatku času a aktivního odpočinku. Svou roli hraje také frustrace, strach z budoucnosti, ztráta pocitu bezpečí, konkurenční postoje, narušené soukromé vztahy a sociální izolace. Všechny tyto faktory vedou ke stresu a v těle aktivují výše uvedené mechanismy, mimo jiné také nárůst

krevního tlaku. Ten se za běžných okolností po překonání stresové situace automaticky vrací k původním hodnotám, ale při trvalém působení stresových faktorů (tzv. stresorů) může přetrvávat. Časté, opakované a dlouhodobé změny vyvolané stresem mají tedy nepříznivé důsledky. Kromě hypertenze je to např. častější výskyt srdečních onemocnění, aterosklerózy nebo cukrovky (tzv. civilizačních nemocí).

Reakce člověka na stresové situace je velmi individuální. Protože se jim nikdy nelze zcela vyhnout, je dobré naučit se maximálně snížit napětí a tak zmírnit dopad stresu na zdraví. Nejlepším prostředkem je zvýšená fyzická aktivita vedoucí k pocitu odreagování a uvolnění a také dostatek odpočinku (Niederle a kol., 2000).

#### *II.1.8.2.7. Diabetes mellitus (cukrovka) II. typu*

Tento typ cukrovky se v populaci vyskytuje podstatně častěji než klasický I. typ a na rozdíl od něj je nezávislý na sekreci inzulínu. Vzniká spíše u starších, mnohdy obézních pacientů s dědičnými dispozicemi (Vokurka, Hugo, 2004), stejně jako I. typ však úzce souvisí s vysokým krevním tlakem. Odhaduje se, že hypertenzí trpí až 50 % diabetiků.

Současné působení cukrovky a vysokého TK vede k rozvoji a zhoršení průběhu aterosklerózy a tím i ke vzniku mnoha dalších nemocí, např. ischemické choroby srdeční, ischemické choroby dolních končetin, cerebrovaskulárních onemocnění (skupina onemocnění centrální nervové soustavy vznikajících na podkladě poruch mozkových cév s následným špatným prokrvením mozku), postižení ledvin nebo poruše funkcí periferních nervů. Cukrovka výrazně podporuje progresi a zhoršení aterosklerózy především z toho důvodu, že je spojena s dalšími rizikovými faktory, např. zvýšenou hladinou tuků v krvi (stoupá podíl LDL cholesterolu a triacylglycerolů, ubývá naopak „ochranného“ HDL cholesterolu), a poškozují cévy i jinými mechanismy než sklerotickým procesem.

Léčbě hypertoniců současně trpících diabetem je nutné věnovat zvýšenou pozornost. Existuje zde rovněž přísnější cílová hodnota krevního tlaku, jen 130/85 mm Hg. Příznivý je fakt, že všechny skupiny antihypertenziv zpomalují rozvoj diabetických komplikací (Niederle a kol., 2000).

#### **II.1.8.3. Kumulace rizikových faktorů**

Pokud se u člověka vyskytuje jeden z výše uvedených rizikových faktorů, neznamená to ještě, že je nezvratně předurčen k tomu stát se hypertonikem. Je-li jich však přítomno více najednou, nebezpečí se nescítá, ale násobí! Přestože již vysoký krevní tlak sám o sobě přináší organismu nejrůznější problémy, nejzávažnější je zcela jistě jeho podíl na vzniku dalších

kardiovaskulárních onemocnění. Bylo prokázáno, že např. riziko infarktu myokardu je jím zvýšeno v průměru trojnásobně. I v tomto případě nebezpečí ještě výrazně zvyšují přidružené rizikové faktory. Pokud má člověk kromě hypertenze navíc zvýšenou hladinu cholesterolu, je ohrožení již 6 krát větší a dopřává-li si ještě cigarety, vytváří si na vznik infarktu až čtrnáctinásobnou šanci (Hořejší, 1996).

## **II.1.9. Léčba hypertenze**

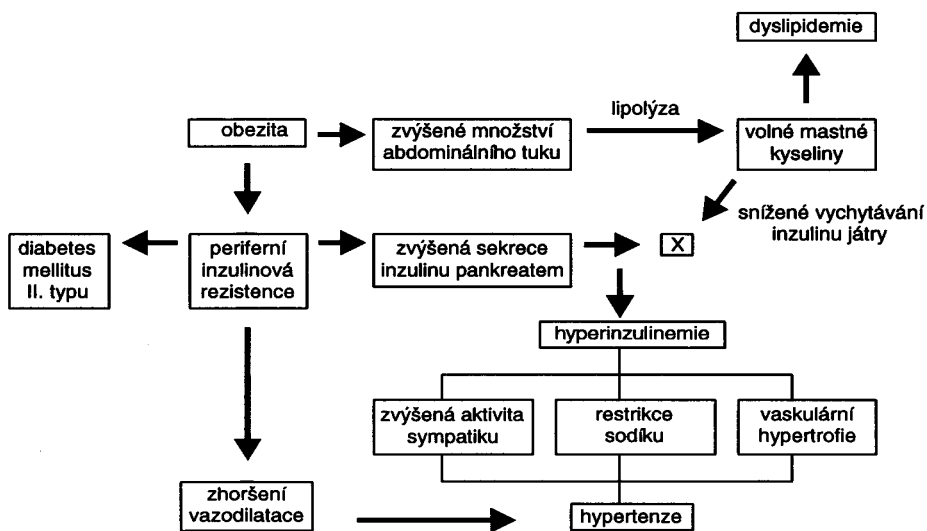
Cílem léčby hypertenze je dostatečné snížení krevního tlaku (v ideálním případě jeho normalizace) a tím i minimalizace poškození srdce a cév, rizika vzniku závažnějších komplikací a předčasné smrti. K dosažení úspěchu je nutné dodržovat celý komplex terapeutických opatření, a to zpravidla po celý zbytek života. Nezbytným předpokladem je rovněž dobrá spolupráce a vzájemná důvěra mezi lékařem a pacientem. Výsledky současných moderních postupů jsou více než uspokojivé a životní perspektiva vhodně léčeného hypertonika je prakticky stejná jako v případě jeho vrstevníka s normálním krevním tlakem.

### **II.1.9.1. Nefarmakologická léčba**

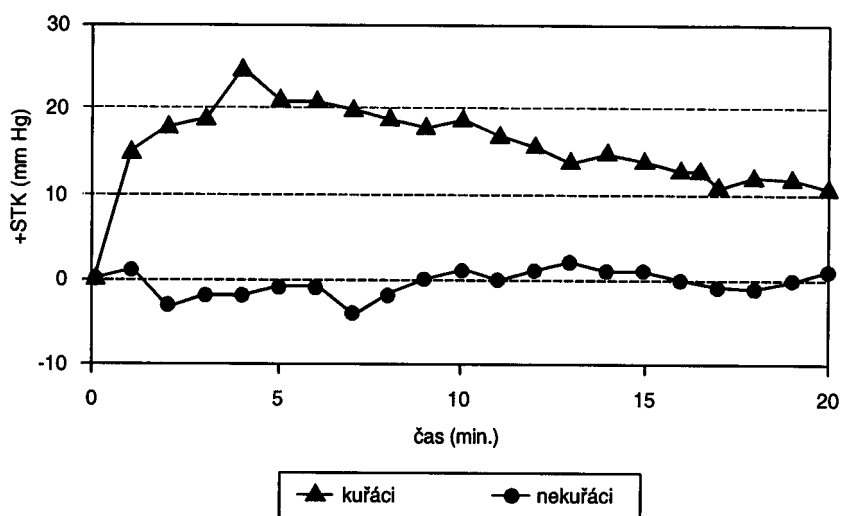
Prvním předpokladem trvalé normalizace krevního tlaku je ve většině případů výrazná změna dosavadního životního stylu. Ta již sama o sobě může hodnoty TK snížit natolik, že není nutné přistupovat k užívání léků – zejména pokud se jedná o mírnou hypertenzi (Obr.12), nebo alespoň zredukuje jejich množství.

Nejúčinnější formou léčby hypertenze především u obézních pacientů je optimalizace tělesné hmotnosti. O vhodné redukční dietě by se měl hypertonik poradit se svým lékařem, který mu pomůže sestavit dlouhodobý plán přesně v souladu s jeho individuálními potřebami. Avšak i osoby s normální tělesnou hmotností se mohou pokusit snížit svůj krevní tlak změnou stravovacích návyků a dodržováním zásad racionální výživy. Samozřejmostí by měla být např. dostatečná každodenní konzumace ovoce, zeleniny, nízkotučných mléčných výrobků a celozrnného pečiva. Z masa jsou nejvhodnější ryby (především mořské) a drůbež, omezen by měl být naopak příjem tučných živočišných produktů a výrobků obsahujících sacharózu. Důležité je vyhnout se nadměrnému užívání kuchyňské soli, protože i zcela neslaná strava jí obsahuje přibližně 2-4 g denně. Maximální přípustný denní příjem u hypertonika je 6 g (Assmann a kol., 2003).

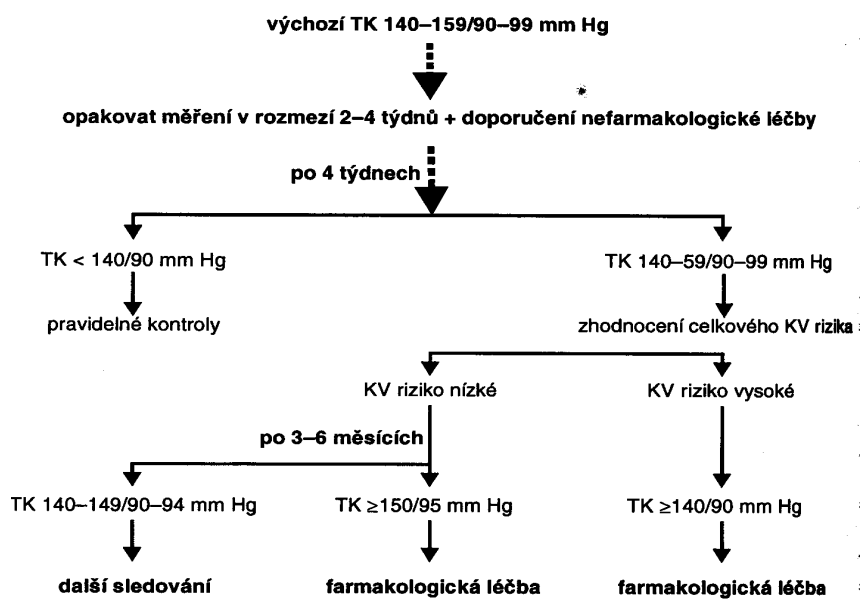
Rovněž omezení konzumace alkoholu může významně snížit krevní tlak. Neméně důležité je přestat kouřit, což už samo o sobě zlepšuje celkovou prognózu pacienta.



Obr.10: Mechanismus působení obezity na zvýšení TK (Souček a kol., 2002)



Obr.11: Změny sys. TK v čase po vykouření 1 cigarety ve srovnání s nekuřáky (Souček a kol., 2002)



Obr.12: Postup v léčbě mírné hypertenze (Souček a kol., 2002)

Velký význam má dostatek tělesného pohybu, při němž se otevírají drobné tepénky ve svalech a tak dochází ke snížení abnormálně vysoké periferní cévní rezistence, jednoho z hlavních mechanismů vzniku hypertenze. Pravidelný pohyb také příznivě ovlivňuje psychiku a pomáhá snížit nadváhu. Vhodné druhy sportu je dobré konzultovat s lékařem.

Každý hypertonik by se měl snažit vyloučit ze svého života nadměrný stres, pokud možno se vyhýbat zbytečným konfliktům a v případě potřeby změnit svůj pracovní režim. Nevhodné jsou časté přesčasy či dokonce noční směny, důležité je naučit se pravidelně odpočívat a věnovat se rodině a nejrůznějším zálibám (Fišerová, Pavlovič, 1990).

### **II.1.9.2. Medikamentózní léčba**

Především těžká hypertenze nebo hypertenze doprovázená onemocněním ledvin, srdce či jiných tělesných orgánů musí být vždy léčena vhodnými léky, tzv. antihypertenzivy, protože v těchto případech přednosti medikamentózní terapie převažují nad možnými vedlejšími účinky. To ovšem nijak nesnižuje význam celkové změny životního stylu.

První léky proti vysokému krevnímu tlaku byly vyvinuty v 50. letech minulého století a dnes jsou dostupné desítky nejrůznějších preparátů, z nichž je možné vybírat v souladu s individuálními potřebami pacientů. Zdaleka přitom ale neplatí, že nově vyráběné nebo objevené preparáty musí být vždy lepší než ty starší. Podle mechanismu účinku se antihypertenziva rozdělují do 5 základních skupin (Mühlhauser a kol., 1996).

#### *II.1.9.2.1. Diuretika (odvodňovací látky)*

Diuretika neboli odvodňovací léky působí na ledviny a zvyšují vylučování vody a sodíku z organismu. V důsledku toho se redukuje objem krve cirkulující v cévách a tím i krevní tlak. Při dlouhodobějším užívání diuretika snižují také odpor cév a tím přispívají k dalšímu poklesu tlaku. Jsou používána především při poškození srdce a ledvin, tedy v případech, kdy voda a natrium nemohou být z těla dostatečně vylučovány. Pomáhají rovněž při snižování nadváhy. Rozlišujeme 2 hlavní typy diuretik podle toho, jak ovlivňují vylučování draslíku.

##### *II.1.9.2.1.1. Diuretika vyplavující draslík*

Tyto medikamenty zvyšují nejen vylučování sodíku, ale také draslíku, což je jejich nepříjemným vedlejším účinkem. Dělíme je na 2 skupiny - slabě a silně působící. Ke snížení krevního tlaku se častěji používají mírně působící diuretika, která ovšem účinkují pouze při normální funkci ledvin. Protože většina z nich působí až 24 hodin, stačí je užívat jednou denně. Při správném dávkování bývají většinou dobře snášena a jejich nebezpečné vedlejší

účinky spojené s přílišným snížením množství draslíku v těle se neobjeví. Lehký úbytek draslíku člověk nepocítuje a ani není nebezpečný, silný však způsobuje srdeční arytmie nebezpečné především pro kardiaky. Při nízké hladině kalia se objevuje také nezvyklá únavnost, pocit slabosti v nohou, křeče v lýtkách nebo zpomalení střevní pasáže. Dále dochází ke snížení účinnosti inzulínu a v důsledku toho stoupá hladina cukrů, tuků a kyseliny močové v krvi (tyto léky by proto neměly být užívány pacienty trpícími dnou). Uvedeným vedlejším účinkům lze ovšem do jisté míry předejít redukcí tělesné hmotnosti. U starších lidí mohou diuretika působit silněji a způsobovat rozsáhlejší ztráty iontů a vody z těla. Výsledkem je zvýšená únavnost, sucho v ústech, křeče a bolesti ve svalech nebo zvracení. To vše je možné omezit, pokud léčbu začneme s co nejnižší možnou dávkou medikamentu. Nadměrným ztrátám draslíku lze předejít jeho zvýšeným příjmem v potravinách, proto je vhodné konzumovat dostatek luštěnin, ořechů, ovoce (včetně sušeného) a zeleniny.

Mezi účinné látky této skupiny patří např. bemetizid, butizid, chlorthalidon, clopamid, furosemid nebo hydrochlorothiazid.

#### *II.1.9.2.1.2. Diuretika šetřící draslík*

Tato skupina léků je samostatně používána velmi zřídka. Uplatňuje se spíše v kombinovaných preparátech společně s kaliumvyplavujícími diuretiky a tlumí tak jejich vedlejší účinky, protože brzdí vylučování draslíku do moči. U mnoha lidí vedou tyto léky k abnormálnímu vzestupu hladiny kalia v krvi, který je stejně nebezpečný jako jeho nedostatek, a projevuje se rovněž velkou únavností a poruchami srdečního rytmu. Pacienti se sníženou funkcí ledvin, jejímž důsledkem je nadbytečné zadržování kalia v těle, je nemohou užívat vůbec. Řadíme sem např. spironolakton, triamteren nebo amilorid (Mühlhauser a kol., 1996).

#### *II.1.9.2.2. Betablokátory*

Blokátory adrenergických beta-receptorů (tzv. betablokátory) blokují v různých tělesných orgánech katecholaminové receptory, tedy místa, na která se vážou stresové hormony (např. adrenalin). Snižují tak vliv sympatického nervového systému především na srdce a cévy a tím i srdeční frekvenci a zátěž krevního oběhu. Srdce tluče pomaleji a krevní tlak klesá. Sympatický nervový systém však ovlivňuje všechny orgány těla a oslabení jeho aktivity může způsobovat mnohé vedlejší účinky.

V současné době existuje několik skupin betablokátorů. Mezi nejvýznamnější z nich patří tzv. kardioselektivní betablokátory (např. betaxolol, metoprolol) se silnějším účinkem na



srdce než na ostatní tělesné orgány, protože při nižších dávkách mají nejmenší riziko vedlejších účinků. Často se však používají i betablokátory neselektivní, např. labetalol, mepindolol, metipranolol, nadolol, pindolol, propranolol, sotalol či timolol.

Betablokátory působí asi 12-24 hodin, proto se musí užívat 1-2 krát denně. Nesmějí se náhle vysadit, dávka musí být snižována postupně, aby nedošlo k přehnané reakci sympatiku, což je důležité především u osob s nemocným srdcem. Bývají všeobecně velmi dobře snášeny a většina pacientů nepocítuje žádné vedlejší účinky, jen někteří si stěžují na depresivní náladu, živé sny nebo poruchy potence. Tyto léky by však neměly být užívány osobami s nízkou srdeční frekvencí (okolo 60 tepů za minutu), protože ji ještě více zpomalí. Nebezpečné jsou také pro pacienty s poruchami vedení vzruchů v srdci, srdeční slabostí, astmatem nebo při poruchách prokrvení dolních končetin. Výjimečně může léčba těmito medikamenty iniciovat vzestup hladiny tuků v krvi, který je považován za významný rizikový faktor vzniku srdečního infarktu, a proto je důležité udržovat si normální tělesnou hmotnost snižující nejen tlak, ale i krevní tuky. U diabetiků užívajících inzulin nebo léky na snížení koncentrace cukru v krvi mohou být betablokátory příčinou obtížnějšího rozpoznávání příznaků hypoglykémie. To platí především pro neselektivní, ale i pro vyšší dávky kardioselektivních betablokátorů. Naopak velmi účinně snižují krevní tlak zejména u mladých hypertoniků a používají se rovněž při léčbě anginy pectoris (onemocnění srdce způsobené zúžením koronárních cév projevující se bolestí na hrudi) nebo poruchách srdečního rytmu (Mühlhauser a kol., 1996).

#### *II.1.9.2.3. Léky rozšiřující cévy*

Tyto medikamenty můžeme podle mechanismu jejich účinku rozdělit do dvou základních skupin.

##### *II.1.9.2.3.1. Antagonisté kalcia (nepřímá vazodilatancia)*

Název těchto léků je odvozen od jejich schopnosti zamezovat účinku vápníku na cévní stěny, které se v důsledku toho relaxují a zvětšují svůj průsvit. Jejich odpor a tím i krevní tlak klesá. Patří sem např. diltiazem, isradipin, nifedipin, nitrendipin nebo verapamil. Antagonisté kalcia se používají také při léčbě dalších onemocnění srdce. Působí rychle a krátce, proto musí být užívány několikrát denně, nebo v tzv. retardované formě s prodlouženým účinkem 1-2 krát za den. Většina jejich vedlejších účinků má přímou souvislost s rozšířením cév a jedná se především o bolesti hlavy, návaly horka, palpitaci (rychlá akce srdeční projevující se dobře vnímatelným bušením), otoky kotníků nebo pocit napětí v lýtkách.

#### *II.1.9.2.3.2. Přímá vazodilatancia*

Tyto léky snižují krevní tlak přímým rozšiřováním průsvitu drobných tepének a redukcí periferní cévní rezistence. Působí rychle, ale krátkodobě, takže se musí užívat několikrát denně, nebo v retardované formě. Vedlejší účinky jako bolesti hlavy nebo pocity horkosti opět souvisí s rozšířením krevních cév. Přímou reakcí na něj je také zvýšené zadržování vody a solí v organizmu, proto bývají vazodilatancia často podávána v kombinaci s diuretikem či betablokátozem. Pro své značně nepříjemné vedlejší účinky se většinou nasazují pouze u těžké hypertenze a při selhání jiné léčby, avšak nikdy samostatně. Mezi nejvýznamnější účinné látky této skupiny patří dihydralazin, minoxidil, indoramin, urapidil či terazosin.

#### *II.1.9.2.4. Blokátory renin-angiotenzin-aldosteronového systému*

Jedná se o látky selektivně ovlivňující účinnost renin-angiotenzinového systému. Angiotenzin je peptid zvyšující krevní tlak a tvorbu aldosteronu (hormonu podílejícího se na hospodaření s vodou a solí) v kůře nadledvin a podílí se rovněž na vzniku pocitu žízně. Základem pro jeho vznik je krevní bílkovina angiotenzinogen. Enzymatickým účinkem hormonu reninu se z ní odštěpí angiotenzin I, který je následně prostřednictvím angiotenzin konvertujícího enzymu (ACE) přeměněn na vlastní účinnou látku angiotenzin II, který stahuje krevní cévy.

Tyto medikamenty se na základě odlišné úrovně svého působení rozdělují do 3 skupin.

##### *II.1.9.2.4.1. Antagonisté receptorů angiotenzinu II*

Mechanismus působení těchto látek spočívá v blokování účinku angiotenzinu na hladkou cévní svalovinu prostřednictvím blokády receptorů pro angiotenzin II typu 1 (AT<sub>1</sub>). Typickými reprezentanty této skupiny jsou různé sartany, např. losartan, candesartan a další.

##### *II.2.9.2.4.2. Inhibitory konvertujícího enzymu*

Inhibitory angiotenzin konvertujícího enzymu (tzv. ACE-inhibitory) - peptidyldipeptidázy - zamezují přeměně angiotenzinu I na angiotenzin II a oslabují tak nežádoucí vazokonstrikční mechanismy (Widimský a kol., 1987).

Tyto preparáty se nesmí užívat při vysokém tlaku způsobeném zúžením tepen v ledvinách, protože mohou ještě zhoršit jejich funkci, a také v těhotenství, neboť jejich účinek na prenatální vývoj dítěte není dosud přesně znám. Nejčastěji používané jsou captopril (musí se

podávat 2-3 krát denně) a enalapril (1-2 krát denně). Řadíme sem rovněž ramipril a trandolapril (Mühlhauser a kol., 1996).

#### *II.1.9.2.4.3. Inhibitory reninu*

Při léčbě ACE-inhibitory jsou hladiny angiotenzinu II a aldosteronu nízké, díky zpětné regulaci však stoupá tvorba reninu. A právě ve snížení jeho sekrece spočívá princip fungování této poměrně nové, avšak velmi perspektivní skupiny léků zastoupené např. aliskirenem.

#### *II.1.9.2.5. Látky působící na mozková centra*

Tato hypotenziva působí přímo v mozku, kde tlumí sympatický nervový systém, což vede k vazodilataci, poklesu periferní cévní rezistence a následně i krevního tlaku. Předepisují se pouze v případě, že pacient nemůže užívat jiné léky, nebo je dosavadní terapie neúčinná.

K nejstarším antihypertenzivům vůbec patří methyldopa a clonidin, jejichž účinky (včetně nežádoucích) jsou z toho důvodu již dostatečně známy. Působí relativně krátce, proto se podávají alespoň 3 krát denně, clonidin též v retardované formě (nesmí se ale náhle vysadit, protože by mohlo dojít k přílišnému vzestupu TK). Často navozují únavnost, suchost sliznice nosu a úst, zvýšení tělesné teploty a poruchy potence a také omezují vylučování soli a vody, proto bývají kombinovány s diuretiky. Používají se zejména v dlouhodobé léčbě těžké hypertenze a methyldopa je také lékem často podávaným v těhotenství, protože je pro vývoj dítěte prokazatelně bezriziková.

Méně často se používají reserpin a guanethidin (Mühlhauser a kol., 1996).

#### *II.1.9.2.6. Plán medikamentózní léčby*

Při farmakoterapii se zpravidla postupuje podle níže uvedeného třístupňového schématu, který však lze samozřejmě obměňovat s ohledem na jiná onemocnění a vzniklé vedlejší účinky. U pacientů s prvním stupněm hypertenze bývá monoterapií dosaženo poklesu systolického TK o 10 mm Hg a diastolického o 5 mm Hg, v případě kombinované terapie až o 20 a 10 mm Hg (Assmann a kol., 2003).

##### *1. stupeň:*

Léčba je obvykle zahájena nejnižší možnou dávkou dobře účinkujícího léku s nejmenším počtem vedlejších účinků. U osob nad 60 let se doporučuje začít s diuretikem, u mladších s betablokátořem. Pokud to z nějakého důvodu není možné, postupuje se opačně, a nelze-li použít ani jeden z těchto léků, předepíše se antagonist kalcia.

2. *stupeň:*

Jestliže krevní tlak dostatečně neklesá, zkouší se kombinace diuretika s betablokátozem, a není-li to možné, kombinují se i léky jiných skupin. Medikamenty zadržující v těle vodu (např. dihydralazin, prazosin, methyldopa, reserpin) je však vždy nutné podávat současně s diuretikem.

3. *stupeň:*

Pokud ani dvojkombinací není dosaženo požadovaného účinku na snížení tlaku, přistupuje se v ideálním případě (pokud nejsou známy žádné kontraindikace nebo další onemocnění) ke kombinaci diuretika, betablokátoru a látky rozšiřující cévy nebo blokátoru renin-angiotenzin-aldosteronového systému (Mühlhauser a kol., 1996).

## II.2. EXPERIMENTÁLNÍ HYPERTENZE

### II.2.1. Výzkum hypertenze

Hypertenze patří mezi nejrozšířenější a zároveň nejzávažnější civilizační choroby. Náklady na její léčbu dosahují v celosvětovém měřítku stovek milionů dolarů ročně a i to je jedním z důvodů, proč je v současné době věnována zvýšená pozornost nejen neustále se vyvíjejícím a účinnějším možnostem terapie, ale v neposlední řadě i efektivní prevenci. Zatímco při výzkumu klinickém jsou testovány zejména vhodné způsoby kontroly krevního tlaku u již nemocných pacientů, cílem experimentálního výzkumu je nalézt vlastní příčiny onemocnění a přispět tak k omezení jeho výskytu v populaci. K tomuto účelu je s úspěchem využívána celá řada modelů s indukovanou či genetickou formou hypertenze. Jejich využití umožňuje vysoce komplexní přístup ke studiu onemocnění od pozorování změn kardiovaskulárních fenotypů až po aplikaci moderních metod molekulární biologie a genetiky při hledání jednotlivých kandidátních genů, které mohou hrát podstatnou roli v určování výše krevního tlaku. Nejvýznamnější jsou v současné době modely se spontánní formou hypertenze, které do jisté míry napodobují situaci u lidských pacientů s esenciální hypertenzí. Další důležitou skupinou jsou modely genetické, na nichž lze v laboratorních podmínkách simulovat různé situace vzájemné interakce mezi genetickými faktory a vlivy vnějšího prostředí.

Přestože dlouhá desetiletí intenzivního výzkumu zatím nevedla k jednoznačnému objasnění vzniku a mechanismů hypertenzní choroby, je dnes již spolehlivě prokázán její multifaktoriální charakter. Jedná se o z velké části polygenně determinované onemocnění, které je však zároveň výsledkem spolupůsobení genetických a vnějších faktorů, což činí jeho studium mimořádně obtížným. Výzkum na lidské populaci navíc naráží na mnohé etické i praktické problémy, související zejména s relativně pomalým rozvojem nemoci u člověka podmíněným jeho dlouhověkostí, s nemožností aplikace klasických genetických metod a také získávání některých biologických vzorků. Rovněž opakovaná a dlouhodobá invazivní měření jsou u člověka jen obtížně realizovatelná.

V porovnání s lidskou populací zahrnuje použití experimentálních modelů celou řadu výhod. Významná je především jejich dostupnost, možnost standardizace pokusných podmínek a genetických vlastností užitých zvířat, či rychlost a reprodukovatelnost rozvoje hypertenze a jejích komplikací. Většinu přesně definovaných modelů v současné době tvoří tzv. inbrední kmeny laboratorních potkanů (nesprávný název „krysa“ byl přejat z anglosaské literatury) obsahujících geneticky identické jedince (u lidí je taková situace známa pouze

v případě jednovaječných dvojčat). Použití těchto kmenů umožňuje rovněž křížení hypertenzních a normotenzních jedinců s cílem získat nástroje ke studiu genetické podstaty hypertenze (tzv. F<sub>2</sub> hybridy nebo backcross populace získané zpětným křížením). Žádný model sice zcela neodpovídá příslušné situaci u člověka, přesto však lze mezi klinickými a experimentálními formami hypertenze vysledovat určitou podobnost.

Většina modelů experimentální hypertenze byla vyvinuta v poměrně nedávné minulosti a podle způsobu vzniku onemocnění je lze rozdělit do dvou základních skupin. Pokud je hypertenze vyvolána u původně normotenzních jedinců farmakologickým nebo operačním zásahem vedoucím k definované změně krevního tlaku, jedná se o tzv. modely indukované. Naproti tomu u genetických modelů hypertenze vzniká jako genetická porucha, která se v průběhu života jedince projeví vzestupem krevního tlaku (spontánním, nebo po stimulaci např. zvýšeným příivodem soli). Jednotlivé modely je dále možné charakterizovat na základě účasti genetických faktorů, změn hemodynamiky a objemu tělních tekutin, aktivity vazokonstrikčních a vazodilatačních systémů, transportu iontů apod. Všechny základní experimentální modely byly vyvinuty za účelem studia jednotlivých patogenetických mechanismů hypertenze, přičemž výrazného rozšíření dosáhlo pro významnou podobnost s principy odpovědnými za vznik esenciální hypertenze především použití SHR kmenů. Kromě základních modelů se v současné době uplatňují jednak transgenní organizmy, do jejichž DNA byl uměle vpraven určitý gen, a zejména knock-out myši, u kterých se molekulárně biologickými metodami a následným křížením podařilo určitý gen vyřadit z činnosti. Jejich využití vědcům umožňuje ověřování důležitosti jednotlivých kandidátních genů pro vznik a udržování hypertenze.

## **II.2.2. Jednotlivé modely experimentální hypertenze**

### **Spontaneously hypertensive rats (SHR)**

Tento model byl vyvinut japonskými vědci ze zvířat Wistar kolonie chované na univerzitě v Kyotu (Okamoto, Aoki, 1963, Yamori, 1984). Krevní tlak měřený neinvazivní pletysmografickou metodou dosahoval u těchto zvířat průměrných hodnot pouze 120-140 mm Hg, byl však objeven jeden samec s tlakem 145-175 mm Hg. Po jeho zkřížení se samicí s krevním tlakem 130-140 mm Hg naměřené údaje u potomků následujících generací postupně rostly a u F<sub>6</sub> generace již dosahovaly hodnot více než 180 mm Hg ve 20. týdnu života zvířete. Hypertenze je u tohoto modelu způsobena především zvýšenou periferní rezistencí vyvolanou v počátečních stádiích funkční neurogenní vazokonstrikcí a později

udržovanou strukturálními změnami cév. Vedle základního modelu SHR byla vyselektována řada podkmenů, jako např. tzv. „stroke-prone“ SHRSP, u nichž se ve věku 9-13 měsíců vyskytne mozková příhoda ve více než v 80% případů. Dalšími variantami jsou zvířata se spontánní trombogenní aktivitou, ischemickou chorobou srdeční či spontánní obezitou. Jedinci kmene SHR představují v současné době nejužívanější model esenciální hypertenze a Wistar-Kyoto potkani slouží jako jejich normotenzní kontrola.

### **Genetically hypertensive rats-New Zealand (GH)**

Tento vůbec první model geneticky hypertenzních potkanů byl vyšlechtěn na počátku 50. let a na rozdíl od kmene SHR je charakterizován velmi pozvolným nárůstem výše krevního tlaku u selektovaných jedinců (trval přibližně 20 generací). Jako kontrolní zvířata jsou zpravidla doporučováni původní potkani Otago kolonie (Smirk, 1967).

### **Münster spontaneously hypertensive rats (SHM)**

Model charakterizovaný výraznými poruchami buněčného metabolismu sodíku, vápníku a hořčíku byl vyselektován z Wistar potkanů bez adekvátního kontrolního kmene (Samizadeh a kol., 1977). Řada nálezů ukazuje na cirkulující hypertenzní faktory.

### **Dahl salt-sensitive and salt-resistant rats (DS and DR)**

Senzitivní model byl vyšlechtěn ze Sprague-Dawley potkanů krměných vysokosolnou dietou, jimž byl zároveň podáván trijódtyronin (Dahl a kol., 1962). Hypertenze se po stimulaci zvýšeným přívodem soli v potravě rozvíjí pouze u citlivých zvířat, zatímco v případě rezistentních jedinců nevzniká ani při dietě obsahující její extrémně vysoké dávky. Velkou výhodou je dnes dostupnost inbredních kmenů SS/Jr a SR/Jr vyšlechtěných z původních outbredních kmenů příbuzenským křížením (bratr x sestra), které umožňují studium genetiky solné hypertenze.

### **Sabra hypertension-prone and hypertension-resistant rats (SBH and SBN)**

U tohoto kmene vyšlechtěného v 60. letech v Izraeli z neznámého genetického základu bylo hypertenze dosaženo tak, že zvířata byla uninefektomována a vystavena působení DOCA-solného režimu (Ben-Ishay a kol., 1972). Jedinci s nejvyšším tlakem potom tvořili další chovné páry. Podobně jako u předchozího kmene jsou v současnosti k dispozici rovněž inbrední linie.

### **Lyon hypertensive rats (LH)**

Selekce modelu začala koncem 60. let v Lyonu vybíráním jedinců s nejvyššími hodnotami krevního tlaku z původního kmene Sprague-Dawley (Dupont a kol., 1973). Hypertenze je u něj doprovázena zvýšenou hladinou plazmatických triglyceridů a cholesterolu.

### **Prague hypertriglyceridemic rats (HTG)**

Tento kmen byl původně vyselektován z Wistar potkanů jako model lidské hypertriglyceridemie (Vrána, Kazdová, 1990), později se však ukázalo, že kromě plazmatických triglyceridů je zvýšen rovněž krevní tlak, plazmatická hladina kyseliny močové a volných mastných kyselin. U zvířat byla dále prokázána výrazná inzulinoresistence a porucha glukózové tolerance, na rozdíl od potkanů kmene LH není však zvýšena plazmatická hladina cholesterolu.

### **Milan hypertensive rats (MHS)**

Zvířata představují model se silnou účastí ledvin v patogenetickém procesu vzniku této formy genetické hypertenze (Bianchi a kol., 1974). Podstatou poruch iontového transportu v ledvinách jsou u nich strukturální změny cytoskeletálním proteinu alfa-*aducinu*.

### **Prague hypertensive rats (PHR)**

Celý kmen byl vyšlechtěn z jednoho rodičovského páru Wistar potkanů (Heller a kol., 1993). Transplantační studie prokázaly, že hlavní příčinou hypertenze je porucha funkce ledvin.

### **Fawn-Hooded hypertensive rats (FHR)**

Jedná se o kmen charakterizovaný podstatným narušením funkcí ledvin projevujících se snížením glomerulární filtrace, glomerulosklerózou a neobyčejně vysokou proteinurií (Magro a kol., 1986).

## **II.2.3. Použití experimentálních výsledků v klinické praxi**

Esenciální i genetická hypertenze potkanů jsou příklady chronického, pomalu se rozvíjejícího onemocnění, vznikajícího v důsledku vzájemné interakce genetické predispozice s faktory vnějšího prostředí, a to zejména v časných fázích ontogeneze. Provedené výzkumy nasvědčují tomu, že hodnoty krevního tlaku u dospělých jedinců jsou determinovány



v určitých kritických vývojových periodách, v nichž dochází k nastavení hlavních regulačních systémů (Zicha, Kuneš, 1999). Protože hypertenzní podněty v těchto obdobích významně zasahují do normálního vývoje organismu mladého jedince a výrazně jej narušují, udržuje se hypertenze i po odstranění příslušného podnětu působícího již od mládí. Naproti tomu po odstranění obdobných hypertenzních podnětů působících pouze v dospělosti nastává často úplná normalizace krevního tlaku. Za jednu z nejvýznamnějších kritických period je jak u potkana tak i u člověka považováno prenatální období. Bylo prokázáno, že nízká porodní hmotnost a zvýšená hmotnost placenty jsou spojeny s výskytem hypertenze v dospělosti, zvýšeným rizikem úmrtí na kardiovaskulární choroby a rovněž s výskytem metabolického syndromu (syndromu X) u dospělých jedinců. Podobné výsledky byly zjištěny také u potomků matek krmených v období březosti dietou s nízkým obsahem proteinů. Vzhledem k tomu, že poruchy v časných fázích ontogeneze mohou vést k závažným změnám kardiovaskulárních fenotypů v pozdějším věku, neměl by být význam těchto relativně krátkých period podceňován ani z hlediska budoucí prevence lidské esenciální hypertenze.

Přestože není možné veškeré poznatky získané na experimentálních modelech přímo aplikovat v klinické praxi, základní ontogenetické principy uplatňující se v patogenezi hypertenze u lidí a potkanů jsou velmi podobné. Jak již bylo uvedeno, studium těchto věkových závislostí je však vzhledem k jejich podstatně kratšímu životu mnohem výhodnější u pokusných zvířat.

#### **II.2.4. Metody měření krevního tlaku u experimentálních modelů**

Měření krevního tlaku u experimentálních modelů funguje na obdobných principech jako u lidí. Z hlediska způsobu snímání pulsové vlny rozlišujeme invazivní a neinvazivní metody měření, přičemž hlavním problémem porovnávání výsledků získaných v jednotlivých laboratořích je právě různorodost použitých postupů a podmínek měření.

##### **II.2.4.1. Neinvazivní metody měření krevního tlaku**

Nejčastěji používanou neinvazivní metodou měření krevního tlaku u experimentálních modelů je snímání pulsové vlny na ocase, případně na zadní končetině (tzv. pletysmografická metoda). Ocasní artérie pokusného zvířete jsou stlačovány okluzní manžetou a tlak v ní je průběžně monitorován. Pulsová vlna zaznamenaná při poklesu tlaku v okluzní manžetě odpovídá hodnotě systolického TK, většina moderních zařízení dnes již umožňuje rovněž odečtení hodnoty diastolického TK. Mezi hlavní nevýhody této metody patří především

nutnost pokusná zvířata dlouhodobě trénovat, aby naměřené hodnoty nebyly ovlivněny jejich stresem, a předejívat na teplotu minimálně 38-39°C, neboť při nižších teplotách dochází k přerušování toku krve přes ocasní artérie vedoucímu k potížím s přesnou detekcí pulsově vlny. Výhodou je naopak zejména možnost využití metody při dlouhodobých sledováních změn výše krevního tlaku v průběhu života jedince, kdy je třeba dbát pouze na aplikaci odpovídající šíře manžety a dokonalou standardizaci podmínek měření. V současné době se rovněž objevují nová zařízení, s jejichž pomocí lze provádět efektivní měření při okolní teplotě pouze 29°C.

#### **II.2.4.2. Invazivní metody měření krevního tlaku**

Zdaleka nejčastější metodou měření krevního tlaku u experimentálních modelů v laboratoři Experimentální hypertenze Fyziologického ústavu AV ČR je přímá punkce arteria carotis (karotidy) u zvířat pod lehkou eterovou anestézií. Hodnoty krevního tlaku odečítané elektronickým snímačem jsou následně zaznamenávány na zapisovači.

Jako invazivní metoda měření TK slouží rovněž chronická katetrizace arteria carotis nebo arteria femoralis (stehenní tepna). Do příslušné artérie se zavede kanyla o vhodném průměru naplněná roztokem heparinu, která je opatřena uzávěrem a vyvedena pod kůží na zadní straně krku tak, aby si takto instrumentované zvíře nemohlo její konec ukousnout. Zpravidla po 24 hodinách rekonvalescence je experimentální zvíře pomocí této kanyly napojeno na elektronický snímač krevního tlaku, odkud se jednotlivé pulsově vlny převádějí do počítače nebo zaznamenávají na zapisovači. Celý systém tak umožňuje kontinuální sledování změn TK po dobu několika hodin či dnů. Je-li systém napojen na řídicí počítač, je možné získané výsledky okamžitě vyhodnocovat. V případě použití vícekanálových zapisovačů lze tímto způsobem sledovat i více zvířat najednou, přičemž vedle hodnot krevního tlaku je možné zaznamenávat rovněž srdeční frekvenci. Popsaná metoda je velmi vhodná zejména při monitorování akutních změn TK a srdeční frekvence po farmakologických zásazích, kdy se navíc kanyluje ještě vena jugularis (krční žíla), jíž je do organismu podávána příslušná látka. Mezi hlavní nevýhody této metody patří určité ztráty zvířat po operaci a také skutečnost, že i při opakovaném vyplachování implantovaných kanyl dochází často k jejich ucpání sraženou krví. Výhodou jsou naopak získané hodnoty systolického, diastolického, pulsového i středního tlaku a rovněž hodnoty srdeční frekvence.

Nejmodernějším přístupem k měření krevního tlaku je dnes však využití telemetrie. Její princip je podobný jako u klasických invazivních metod, ovšem tlakový snímač funguje zároveň jako miniaturní vysílač. Implantuje se do břišní dutiny zvířete a pomocí katetru snímá

krevní tlak v břišní aortě. Vysílaný signál je přijímán zařízením v podložce, na níž je umístěna chovná nádoba, přičemž celý proces je plně řízen počítačem. Podle počtu snímačů a přijímacích zařízení lze kontinuálně monitorovat až několik desítek zvířat najednou a dlouhodobě (řádově týdny až měsíce). Nevýhodou metody zatím stále zůstávají především vysoké pořizovací náklady celého zařízení a také dlouhá rekonvalescence zvířat po operačním zákroku, která trvá minimálně týden až 10 dní. Zatím rovněž není možné dlouhodobé sledování změn krevního tlaku u vyvíjejících se zvířat.

### **III. VLASTNÍ PRÁCE**

### III.1. Úvod

Krevní tlak je typickým kvantitativním znakem ovlivňovaným mnoha genetickými i vnějšími faktory a rozložení jeho hodnot v populaci je proto značně široké. To platí i pro jeho nejčastější patologii, tedy esenciální hypertenzi. Zatímco sekundární hypertenze, tedy vysoký krevní tlak způsobený jiným onemocněním (nejčastěji poruchami ledvin či nadledvin) se u lidí vyskytuje pouze v malém procentu případů, patří esenciální hypertenze mezi nejrozšířenější civilizační choroby vůbec. Epidemiologické studie ukazují, že ve většině vyspělých zemí postihuje až 30% dospělé populace, přičemž její výskyt významně stoupá s věkem (Widimský a kol., 2005). Zpočátku se nemoc často nijak výrazně neprojevuje a neomezuje pacienta v jeho běžném životě, později se však mohou dostavit vážné komplikace, jako například srdeční selhání, ischemická choroba srdeční, cévní mozkové příhody či postižení ledvin. Proto je nutné vysoký krevní tlak odpovídajícím způsobem léčit (v méně závažných případech postačí pouhá úprava životosprávy a dodržování zásad zdravého životního stylu, většinou je však třeba zároveň podávat antihypertenziva) a pravidelně kontrolovat. Zejména v posledních desetiletích je však věnováno velké úsilí především efektivní prevenci a hypertenze se stává předmětem zájmu mnoha odborných vědeckých center klinického i experimentálního výzkumu.

Zejména studium genetických podkladů esenciální hypertenze, které je klíčové pro pochopení vzniku a vývoje celé nemoci, naráží u člověka na celou řadu technických i etických problémů. Proto se analýza úlohy příslušných genů provádí na experimentálních modelech, z nichž se jako nejvhodnější ukázali být laboratorní potkani. Nejčastěji používaným experimentálním modelem esenciální hypertenze je kmen SHR potkanů. Vzhledem k polygennímu charakteru hypertenze je však poměrně obtížné vyvinout vhodný normotenzní kontrolní kmen nutný k pochopení patogeneze onemocnění. Ideální kontrolní kmen by samozřejmě měl být totožný s hypertenzním modelem ve všech genech s výjimkou těch odpovědných za vysoký krevní tlak. Postupně byly navrženy dvě metody, jak takový vhodný kmen získat. První možnost spočívá v selektivním příbuzenském křížení normotenzních jedinců (inbreeding) paralelně se selekcí hypertenzního kmene z identické výchozí outbrední populace, druhá ve vývoji kongenního kmene, do jehož DNA jsou geny pro normální (nízký) krevní tlak přeneseny na genetické pozadí hypertenzního modelu (Rapp, 1987). Obě metody by byly stoprocentní v případě klasické Mendelovské dědičnosti, ovšem vzhledem k polygennímu určení esenciální hypertenze představují pouze teoretické možnosti. SHR a

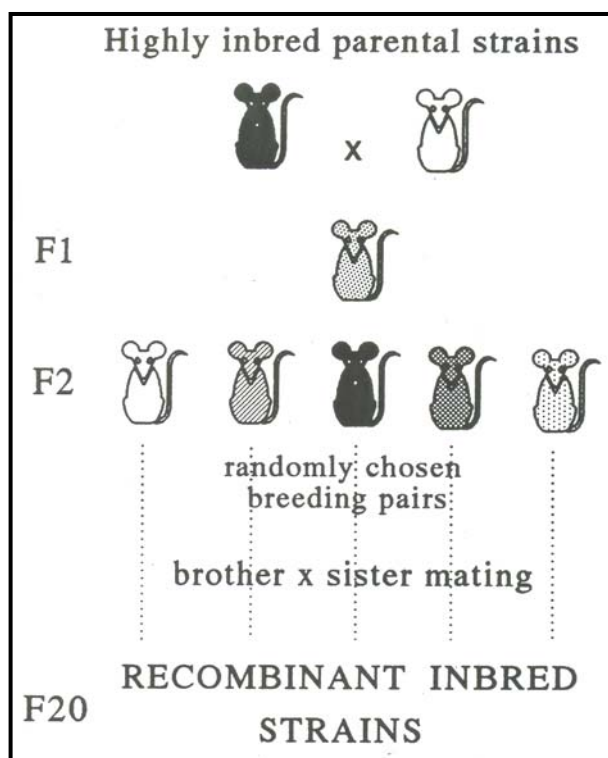
Wistar-Kyoto potkani, užívaní jako jejich normotenzivní kontrola, byli vyselektováni s využitím prvního přístupu ze stejné Wistar populace na univerzitě v japonském Kyotu (Okamoto, Aoki, 1963, Yamori, 1984). Použití WKY jako kontrolního kmene bylo mnohokrát označeno za problematické (Kurtz, Morris, 1987), zatím však nebyla nalezena adekvátnější náhrada.

Vhodnější metodou než pouhé porovnávání dvou inbredních kmenů se zdá být použití potomků pocházejících ze vzájemného zkřížení těchto vysoce inbredních (normotenzních a hypertenzních) kmenů (Rapp, 1983, Kuneš, Zicha, 1993, Pravenec a kol., 1989). Všichni jedinci získané  $F_1$  generace jsou heterozygotní (nesou tedy po jedné hypertenzní i normotenzní alele). V  $F_2$  generaci dochází k segregaci homozygotně hypertenzních, homozygotně normotenzních a heterozygotních genotypů. Pokud je  $F_2$  generace dostatečně rozsáhlá, je možné porovnat individuální hodnoty krevního tlaku s ostatními naměřenými parametry a hledat souvislosti mezi zkoumanými vlastnostmi. Hlavní nevýhodou tohoto přístupu je však skutečnost, že všechny kvantitativně determinované fenotypy nemohou být spolehlivě dokumentovány na jednom jedinci.

Velmi vhodný nástroj pro studium genetických základů hypertenze představují tzv. rekombinantní inbrední (RI) kmene, které je možno získat příbuzenským křížením (bratr x sestra) mezi příslušníky  $F_2$  generace pocházející ze zkřížení dvou vysoce inbredních rodičovských kmenů (Kuneš, Zicha, 1993). RI kmene lze tedy přirovnat k zafixované  $F_2$  populaci, která v sobě zahrnuje výhody segregace i příbuzenského křížení zároveň (Obr.13). Izolované geny jsou zafixovány a jednotlivé sady RI kmenů můžeme proto považovat za reprodukovatelnou  $F_2$  generaci. Protože jednotlivá data včetně hodnot krevního tlaku jsou u RI kmenů na rozdíl od  $F_2$  generace známa, stačí zkoumat pouze nové vlastnosti. Fixace genotypů tak umožňuje nashromáždění velkého množství dat získaných ze jednotlivých kmenů a podstatně preciznější analýzu příslušných fenotypů v porovnání s  $F_2$  nebo backcross populacemi.

Všichni jedinci v rámci RI kmene jsou geneticky identičtí. RI kmene jsou inbrední, lze je tedy považovat za homozygotní ve všech genech. Určíme-li tedy pro každý z RI kmenů, které rodičovské alely zdědil v jednotlivých lokusech, jsme schopni rozpoznat zákonitosti distribuce jednotlivých polymorfních alel. Protože při vývoji RI kmenů nedochází k žádné genetické selekci, je umístění konkrétních homozygotních alel v jednotlivých lokusech určováno pouze nahodilou segregací a případným crossing-overem. A právě skutečnost, že všechny rekombinantní genotypy jednotlivých RI kmenů mohou být opakovány u velkého počtu jedinců daného kmene, představuje hlavní výhodu v porovnání s klasickou  $F_2$  generací,

neboť nám umožňuje analýzu souvislostí mezi jednotlivými znaky, která je na samostatných jedincích neproveditelná.



*Obr.13: Schéma vývoje RI kmenů (Kuneš, Zicha, 1993)*

Mnohé metabolické abnormality se mnohem častěji objevují u lidí i zvířat s vysokým krevním tlakem než u jejich normotenzních protějšků (Mondon a kol., 1988, DeFronzo a kol., 1991, Reaven 1991). RI kmeny byly již analyzovány na základě mnoha morfologických, biochemických i imunologických markerů za účelem vyhledat geny odpovědné za vysoký krevní tlak. Bylo například zjištěno, že významnou souvislost s TK prokazuje RT1 komplex (hlavní histokompatibilní komplex potkana). Předpokládá se, že v determinaci spontánní hypertenze se může uplatňovat několik hlavních a mnoho dalších méně významných genů (Pravenec a kol., 1989). Na druhou stranu je však nutno zdůraznit, že mnohé odlišnosti nalezené mezi hypertenzními a normotenzními zvířaty s hypertenzí přímo nesouvisí. Například geny pro hypertrofii srdce a ledvin nemají pravděpodobně s geny odpovědnými za výši krevního tlaku žádnou spojitost, jak prokázaly četné studie provedené na lidských pacientech i na modelech s genetickou či indukovanou formou hypertenze. Navíc bylo zjištěno, že váha srdce je vysoce dědičně předurčenou vlastností a že vliv genetických faktorů je v tomto případě podstatně větší než efekt vysokého krevního tlaku (Tanase a kol., 1982).

Rovněž další výzkumy ukázaly, že relativní váhy srdce a ledvin nejsou určovány pouze krevním tlakem (Kuneš a kol., 1990).

## **III.2. Cíle**

V předložené práci jsme si položili za cíl s využitím rekombinantních inbredních kmenů podrobněji prozkoumat vzájemný vztah krevního tlaku a jednotlivých parametrů lipidového metabolismu, zejména hladiny plazmatických triglyceridů, cholesterolu a volných mastných kyselin. Zajímaly nás rovněž případné změny v hematokritu a relativních vahách srdce, ledvin a nadledvin v souvislosti s výší krevního tlaku. Vzhledem k tomu, že mezi rodičovskými kmeny existují rozdíly v hodnotách krevního tlaku, plazmatických lipidů a dalších parametrů, rozhodli jsme se vytvořit soubor rekombinantních inbredních kmenů, s jejichž použitím je možné studovat vzájemné vztahy sledovaných parametrů mnohem efektivněji než při pouhém srovnávání dvou experimentálních modelů. Očekávali jsme vzájemnou korelaci mezi výší krevního tlaku a námi studovanými lipidovými parametry, popřípadě nalezení dalších vztahů, které by mohly pomoci objasnit patogenezi hypertenze.

## **III.3. Metodika**

### **III.3.1. Experimentální zvířata**

Použité kmeny vznikly křížením normotenzních jedinců kmene RI 2 s hypertenzními zvířaty kmene SHR.lx PD 3, přičemž genetická informace byla upevněna vzájemným křížením bratr x sestra v rámci jednotlivých podkmenů F<sub>2</sub> generace. Progenitory rekombinantního inbredního kmene RI 2 byli potkani BN.lx a SHR. Rekombinantní inbrední kmen SHR.lx PD 3 byl získán křížením SHR a PD/Cub potkanů, kteří byli vyselektováni z páru Wistar potkanů (Šedová a kol., 2000). Kmen PD/Cub byl již v minulosti zkoumán jako genetický model malformace končetin (Křen, 1975) a hypertriglyceridemie (Vrána a kol., 1993). Později byla provedena kompletní genetická analýza a odhaleny četné symptomy metabolického syndromu X jako např. mírně zvýšený krevní tlak, významně zbytnělá tuková tkáň, zvýšené hladiny plazmatických triglyceridů, volných mastných kyselin a inzulinu (Šedová a kol., 2000). Kmen je vysoce inbrední a veškeré získané hodnoty proto mohou být spolehlivě reprodukovány, zachování genetické homogenity je navíc zajištěno morfologickým markerem – polydaktylií, která je autosomálně recesivní na Wistar pozadí a brání genetické kontaminaci (Šedová a kol., 2000).



Ke zjištění vztahů mezi výší krevního tlaku a hladinami plazmatických triglyceridů, cholesterolu a volných mastných kyselin jsme - stejně jako v ostatních měřeních - studovali 18 RI kmenů (F<sub>2</sub> hybridů se zafixovanými sadami genů) čítajících v průměru 8-10 jedinců (celkem 176 zvířat). Všechna zvířata byla chována ve zvěřinci laboratoře Experimentální hypertenze FGÚ AV ČR za standardních podmínek (světelný cyklus 12-12 hodin, teplota vzduchu 23 ± 1°C), krmena standardní dietou ST-1 Bergman (Mlýn Kocanda) a napájena pitnou vodou *ad libitum*. Všichni jedinci použítí k jednotlivým měřením byli samci. Výše krevního tlaku a veškeré biochemické parametry byly stanovovány u zvířat ve věku 3 měsíců.

Veškeré manipulace se zvířaty byly předem schváleny Odbornou komisí FGÚ AV ČR a vyhovují zákonu na ochranu zvířat proti týrání a konvenci EU o práci s laboratorními zvířaty.

### **III.3.2. Měření krevního tlaku**

Hodnoty systolického, diastolického, středního a pulsového krevního tlaku byly změřeny přímou punkcí arteria carotis u zvířat pod lehkou éterovou anestézií pomocí tlakového snímače Statham. Získané údaje byly zaznamenávány na zapisovači Hewlett Packard.

### **III.3.3. Měření biochemických parametrů**

Krev byla odebrána z ocasu mírně anestezovaných zvířat. V séru byly za použití komerčních kitů stanoveny hladiny triglyceridů a cholesterolu (BIO-LA-TEST, PLIVA – Lachema Diagnostika s.r.o., Brno) a volných mastných kyselin (Roche Diagnostics GmbH, Německo).

### **III.3.4. Měření váhových parametrů**

Zvířata byla zvážena a po změření krevního tlaku dekapitována v éterové narkóze. Následně byla stanovena hmotnost srdce, ledviny a nadledvin. Pro snazší porovnání různě velkých zvířat jednotlivých kmenů byla hmotnost orgánů přepočítána na 100 g tělesné váhy a vyjádřena jako relativní hmotnost (Tab.6).

### **III.3.5. Statistické vyhodnocení dat**

Naměřené údaje byly zpracovány pomocí statistických metod, byly určeny jejich průměrné hodnoty a střední chyby průměru pro jednotlivé kmény. Rozdíly v jednotlivých parametrech mezi rodičovskými kmény (RI 2 a SHR.lx PD 3) byly odhadovány pomocí Studentova t-testu, přičemž za významné byly považovány hodnoty  $p < 0,05$  (pravděpodobnost shody menší než

5%) a za vysoce významné hodnoty  $p < 0,01$  (pravděpodobnost shody menší než 1%) a  $p < 0,001$  (pravděpodobnost shody menší než 1‰).

### III.4. Výsledky

Základní rodičovské kmeny (RI 2 a SHR.lx PD 3) se vzájemně lišily v hodnotách krevního tlaku i v hladinách krevních lipidů (Tab.5). U progenitorů SHR.lx PD 3 byly ve srovnání s potkany kmene RI 2 zjištěny významně vyšší hodnoty systolického (o 17%), diastolického (o 14%) i středního (o 18%) arteriálního krevního tlaku. Současně jsme u nich naměřili o 16% vyšší hladinu cholesterolu a dokonce o 60% vyšší hladinu plazmatických triglyceridů. SHR.lx PD 3 potkani výrazně převyšovali své RI 2 protějšky v tělesné váze (téměř o 40%) i absolutní váze srdce (o 44%) a ledvin (o 32%). Relativní váha srdce obou rodičovských kmenů se nelišila. Progenitoři RI 2 se naopak vyznačovali vyšší relativní vahou ledvin a nadledvin (u nadledvin dokonce o 30%), což ukazuje na úlohu rozdílné tělesné váhy. Zajímavé je, že oba rodičovské kmeny se prakticky nelišily v hladinách volných mastných kyselin v séru (Tab.5).

Tab.6 ukazuje průměrné hodnoty a rozptyly jednotlivých parametrů naměřených u všech 18 RI kmenů. Jednocestná analýza rozptylu (one-way ANOVA, F test) potvrdila přítomnost významných rozdílů mezi jednotlivými kmeny ve všech zkoumaných parametrech. Následně jsme u vybraných parametrů (tělesná hmotnost, relativní hmotnost srdce, ledviny a nadledvin, systolický, střední arteriální, diastolický a pulsový krevní tlak, hematokrit, plazmatické triglyceridy, cholesterol a volné mastné kyseliny) stanovili distribuci průměrných hodnot naměřených v jednotlivých RI kmenech. Získané histogramy (Obr.14, 15, 16) ukazují přítomnost Gaussovské distribuce (zvonovité křivky) u většiny zkoumaných parametrů. Nejtypičtější Gaussovská distribuce byla pozorována u středního arteriálního tlaku. Naproti tomu u pulsového tlaku a hematokritu byly příslušné křivky oploštěny a roztaženy do šíře. U žádného parametru jsme nepozorovali dvojrcholovou distribuci hodnot svědčící pro výskyt genů velkého účinku, které by zásadně determinovaly velikost daného parametru.

Jak je patrné z příslušných korelačních matic, zjistili jsme při analýze na úrovni průměrných hodnot jednotlivých kmenů (Tab.7) velmi významnou pozitivní korelaci mezi hematokritem a systolickým krevním tlakem ( $r = 0.604$ ,  $p < 0.01$ ) a dále významné korelace mezi hematokritem a středním arteriálním ( $r = 0.530$ ,  $p < 0.05$ ) respektive diastolickým tlakem ( $r = 0.482$ ,  $p < 0.05$ ). Významnou souvislost se systolickým ( $r = 0.533$ ,  $p < 0.05$ ) a středním arteriálním ( $r = 0.497$ ,  $p < 0.05$ ) tlakem vykazuje rovněž plazmatický cholesterol.

Hraniční korelaci se podařilo prokázat mezi hladinou plazmatických volných mastných kyselin a diastolickým krevním tlakem ( $r = 0.460$ ,  $p < 0.07$ ).

Při analýze na úrovni jednotlivých zvířat (Tab.8) bylo nalezeno podstatně více významných výsledků. Pro nás však byla důležitá především skutečnost, že všechny korelace zjištěné na úrovni průměrných hodnot jednotlivých kmenů byly touto analýzou potvrzeny, což do jisté míry svědčí pro adekvátnost provedených měření. I zde se jako nejvýraznější ukázaly zejména korelace mezi hematokritem a jednotlivými krevními tlaky. Nejdůležitější byla velmi významná korelace se středním arteriálním tlakem ( $r = 0.227$ ,  $p < 0.01$ ), který reprezentuje průměrnou výši TK a má proto největší vypovídací hodnotu. Vysoce významné však byly rovněž korelace se systolickým ( $r = 0.309$ ,  $p < 0.001$ ) a - na rozdíl od analýzy kmenů - také s pulsovým tlakem ( $r = 0.199$ ,  $p < 0.01$ ), významná byla i souvislost s tlakem diastolickým ( $r = 0.184$ ,  $p < 0.05$ ). Podle této analýzy ovšem hematokrit koreluje i s dalšími zkoumanými parametry. Podobně jako v případě průměrných hodnot jednotlivých kmenů, podařilo se i u jednotlivých zvířat prokázat vysoce významnou negativní korelaci s relativní vahou nadledvin ( $r = -0.221$ ,  $p < 0.01$ ); navíc byly zjištěny velmi významné pozitivní korelace s absolutní vahou ledvin ( $r = 0.180$ ,  $p < 0.01$ ) a hladinou plazmatického cholesterolu ( $r = 0.260$ ,  $p < 0.001$ ). K zajímavým výsledkům jsme dospěli rovněž v případě plazmatického cholesterolu. Velmi významná byla korelace se středním arteriálním tlakem ( $r = 0.198$ ,  $p < 0.01$ ) a s hladinou plazmatických triglyceridů ( $r = 0.195$ ,  $p < 0.01$ ). Významnou souvislost vykazoval cholesterol také se systolickým ( $r = 0.188$ ,  $p < 0.05$ ) a diastolickým TK ( $r = 0.193$ ,  $p < 0.05$ ) a s relativní vahou nadledvin ( $r = -0.188$ ,  $p < 0.05$ ). Při analýze na úrovni jednotlivých zvířat se podařilo prokázat také vztah mezi hladinou plazmatických volných mastných kyselin a některými dalšími parametry. Za velmi významnou můžeme považovat především její korelaci s hladinou plazmatických triglyceridů ( $r = 0.330$ ,  $p < 0.001$ ), významná je souvislost s diastolickým krevním tlakem ( $r = 0.184$ ,  $p < 0.05$ ) a s relativní vahou ledviny ( $r = 0.162$ ,  $p < 0.05$ ). Pouze hraniční byla korelace se středním arteriálním tlakem ( $r = 0.148$ ).

Naše výsledky naznačují vztah mezi výší krevního tlaku a některými změnami metabolismu lipidů (zvýšená plazmatická hladina cholesterolu a volných mastných kyselin). Navzdory všem předpokladům se nám však nepodařilo prokázat souvislost TK s plazmatickými triglyceridy (zvýšená hladina patří mezi symptomy metabolického syndromu X). Ty významně korelovaly pouze s plazmatickým cholesterolem a volnými mastnými kyselinami.

**Tab.5: Základní charakteristika rodičovských kmenů**

Hmotnost těla (BW), hmotnost srdce (HW), relativní hmotnost srdce (HW/BW), hmotnost ledviny (KW), relativní hmotnost ledviny (KW/BW), hmotnost nadledvin (Nadledviny), relativní hmotnost nadledvin (Nadl./BW), hematokrit (Htc), systolický krevní tlak (SBP), střední arteriální tlak (MAP), diastolický krevní tlak (DBP), pulsový tlak (PP), plazmatické triglyceridy (TG), plazmatický cholesterol (CHOL) a plazmatické volné mastné kyseliny (FFA).

Data jsou uvedena jako průměry  $\pm$  SEM (střední chyba průměru).

	BW (g)	HW (mg)	HW/BW (mg/100g)	KW (mg)	KW/BW (mg/100g)	Nadledviny (mg)	Nadl./BW (mg/100g)	Htc (%)	SBP (mm Hg)	MAP (mm Hg)	DBP (mm Hg)	PP (mm Hg)	TG (mmol/l)	CHOL (mmol/l)	FFA (mmol/l)
<b>RI 2</b> n = 7	183.4 $\pm$ 3.1	562.3 $\pm$ 9.3	306.7 $\pm$ 4.7	1202.5 $\pm$ 22.8	655.6 $\pm$ 7.1	30.6 $\pm$ 0.6	16.7 $\pm$ 0.4	45.4 $\pm$ 0.5	136.6 $\pm$ 1.6	113.7 $\pm$ 2.4	95.7 $\pm$ 3.3	40.86 $\pm$ 3.62	0.53 $\pm$ 0.01	1.01 $\pm$ 0.03	0.293 $\pm$ 0.028
<b>SHR.Ix PD3</b> n = 7	254.3 $\pm$ 6.0	808.8 $\pm$ 30.0	317.6 $\pm$ 5.5	1591.1 $\pm$ 51.5	625.5 $\pm$ 11.4	32.8 $\pm$ 1.6	12.9 $\pm$ 0.4	45.5 $\pm$ 0.6	159.7 $\pm$ 9.9	134.3 $\pm$ 7.2	109.4 $\pm$ 5.8	50.3 $\pm$ 6.3	0.85 $\pm$ 0.11	1.17 $\pm$ 0.07	0.321 $\pm$ 0.033
<b>T test</b>	p < 0.0001	p < 0.0001	p = 0.128	p < 0.0001	p = 0.033	p = 0.209	p < 0.0001	p = 0.886	p = 0.028	p = 0.013	p = 0.046	p = 0.189	p = 0.011	p = 0.038	p = 0.487

**Tab.6a: Základní charakteristika jednotlivých RI kmenů**

Hmotnost těla (BW), hmotnost srdce (HW), relativní hmotnost srdce (HW/BW), hmotnost ledviny (KW), relativní hmotnost ledviny (KW/BW), hmotnost nadledvin (Nadledviny), relativní hmotnost nadledvin (Nadl./BW), hematokrit (Htc), systolický krevní tlak (SBP), střední arteriální tlak (MAP), diastolický krevní tlak (DBP), pulsový tlak (PP), plazmatické triglyceridy (TG), plazmatický cholesterol (CHOL) a plazmatické volné mastné kyseliny (FFA).

Data jsou uvedena jako průměry  $\pm$  SEM (střední chyba průměru).

	BW (g)	HW (mg)	HW/BW (mg/100g)	KW (mg)	KW/BW (mg/100g)	Nadledviny (mg)	Nadl./BW (mg/100g)	Htc (%)	SBP (mm Hg)	MAP (mm Hg)	DBP (mm Hg)	PP (mm Hg)	TG (mmol/l)	CHOL (mmol/l)	FFA (mmol/l)
<b>PxO 1</b> n = 8	215.8 $\pm$ 6.5	666.6 $\pm$ 17.1	309.2 $\pm$ 2.2	1306.5 $\pm$ 38.5	605.7 $\pm$ 5.3	29.4 $\pm$ 0.9	13.6 $\pm$ 0.3	48.2 $\pm$ 0.6	166.6 $\pm$ 4.1	136.2 $\pm$ 5.2	110.7 $\pm$ 5.0	55.9 $\pm$ 2.4	0.64 $\pm$ 0.04	1.15 $\pm$ 0.04	0.316 $\pm$ 0.000
<b>PxO 2</b> n = 10	215.5 $\pm$ 6.2	687.0 $\pm$ 27.6	318.0 $\pm$ 5.1	1379.6 $\pm$ 87.0	634.8 $\pm$ 26.9	35.5 $\pm$ 1.2	16.5 $\pm$ 0.5	45.1 $\pm$ 0.7	170.0 $\pm$ 3.8	143.9 $\pm$ 3.0	118.6 $\pm$ 3.1	51.4 $\pm$ 2.3	0.60 $\pm$ 0.05	1.27 $\pm$ 0.04	0.276 $\pm$ 0.020
<b>PxO 3a</b> n = 10	264.6 $\pm$ 4.9	911.0 $\pm$ 22.5	344.3 $\pm$ 6.0	1660.9 $\pm$ 32.6	629.2 $\pm$ 16.1	39.3 $\pm$ 0.8	14.9 $\pm$ 0.3	46.5 $\pm$ 0.4	162.5 $\pm$ 4.9	129.0 $\pm$ 2.5	105.0 $\pm$ 2.1	57.5 $\pm$ 4.6	0.90 $\pm$ 0.06	1.22 $\pm$ 0.03	0.262 $\pm$ 0.023
<b>PxO 3b</b> n = 11	248.3 $\pm$ 5.3	930.8 $\pm$ 72.4	377.7 $\pm$ 33.3	1550.7 $\pm$ 37.6	624.6 $\pm$ 7.7	38.5 $\pm$ 1.1	15.5 $\pm$ 0.4	44.7 $\pm$ 0.3	149.9 $\pm$ 5.9	126.9 $\pm$ 5.1	106.5 $\pm$ 4.3	43.4 $\pm$ 1.7	0.72 $\pm$ 0.06	0.98 $\pm$ 0.03	0.246 $\pm$ 0.013
<b>PxO 4</b> n = 11	221.4 $\pm$ 5.7	722.9 $\pm$ 18.2	326.9 $\pm$ 4.4	1477.2 $\pm$ 30.6	668.4 $\pm$ 7.3	40.0 $\pm$ 1.0	18.1 $\pm$ 0.4	42.8 $\pm$ 0.5	142.5 $\pm$ 3.3	116.8 $\pm$ 3.0	96.7 $\pm$ 2.9	45.7 $\pm$ 2.4	0.56 $\pm$ 0.00	1.10 $\pm$ 0.00	0.287 $\pm$ 0.022
<b>PxO 5a</b> n = 10	224.9 $\pm$ 6.4	670.4 $\pm$ 25.5	297.9 $\pm$ 6.1	1434.4 $\pm$ 54.5	636.6 $\pm$ 8.5	30.1 $\pm$ 1.7	13.3 $\pm$ 0.5	45.0 $\pm$ 0.6	148.7 $\pm$ 3.7	118.2 $\pm$ 3.5	93.2 $\pm$ 3.9	55.5 $\pm$ 4.8	0.84 $\pm$ 0.04	1.12 $\pm$ 0.00	0.237 $\pm$ 0.010
<b>PxO 5b</b> n = 10	183.0 $\pm$ 3.9	575.6 $\pm$ 11.2	315.0 $\pm$ 5.3	1163.7 $\pm$ 19.0	636.9 $\pm$ 8.5	27.1 $\pm$ 1.0	14.8 $\pm$ 0.5	43.5 $\pm$ 0.3	146.3 $\pm$ 4.5	117.2 $\pm$ 3.7	94.7 $\pm$ 3.6	51.6 $\pm$ 3.2	0.75 $\pm$ 0.10	1.11 $\pm$ 0.00	0.241 $\pm$ 0.020
<b>PxO 6a</b> n = 12	202.3 $\pm$ 3.3	576.5 $\pm$ 7.7	285.5 $\pm$ 4.9	1161.5 $\pm$ 24.6	574.2 $\pm$ 9.5	38.0 $\pm$ 0.9	18.8 $\pm$ 0.4	44.0 $\pm$ 0.6	146.9 $\pm$ 2.3	117.6 $\pm$ 3.5	96.0 $\pm$ 3.9	50.9 $\pm$ 2.7	0.77 $\pm$ 0.00	0.94 $\pm$ 0.00	0.244 $\pm$ 0.027
<b>PxO 6b</b> n = 10	227.0 $\pm$ 5.8	624.2 $\pm$ 13.4	275.7 $\pm$ 6.0	1366.8 $\pm$ 30.9	603.1 $\pm$ 10.2	34.8 $\pm$ 0.9	15.4 $\pm$ 0.4	44.6 $\pm$ 0.4	145.4 $\pm$ 1.7	119.2 $\pm$ 1.6	96.4 $\pm$ 2.9	49.0 $\pm$ 4.0	0.59 $\pm$ 0.00	0.89 $\pm$ 0.00	0.251 $\pm$ 0.028
<b>PxO 6c</b> n = 8	228.4 $\pm$ 6.7	592.3 $\pm$ 18.0	260.4 $\pm$ 9.0	1332.3 $\pm$ 30.6	584.6 $\pm$ 10.9	43.0 $\pm$ 1.0	19.0 $\pm$ 0.8	43.2 $\pm$ 0.6	139.5 $\pm$ 3.8	113.6 $\pm$ 3.5	93.0 $\pm$ 4.0	46.5 $\pm$ 4.5	0.77 $\pm$ 0.04	1.06 $\pm$ 0.03	0.248 $\pm$ 0.021

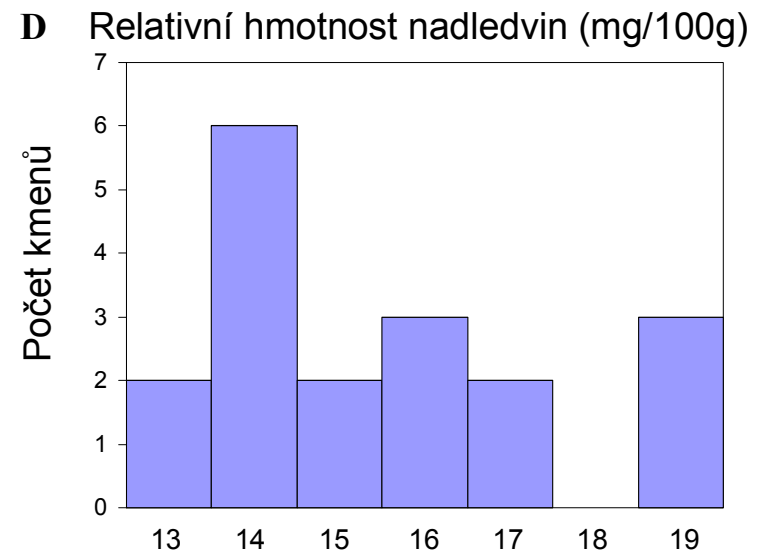
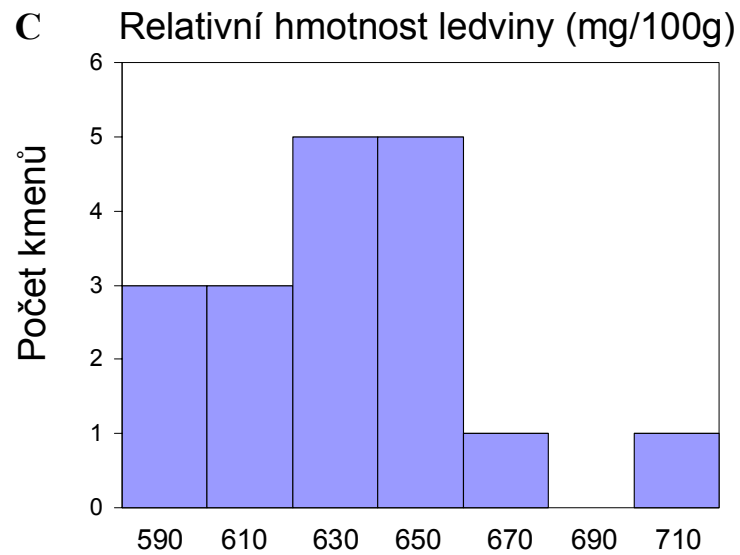
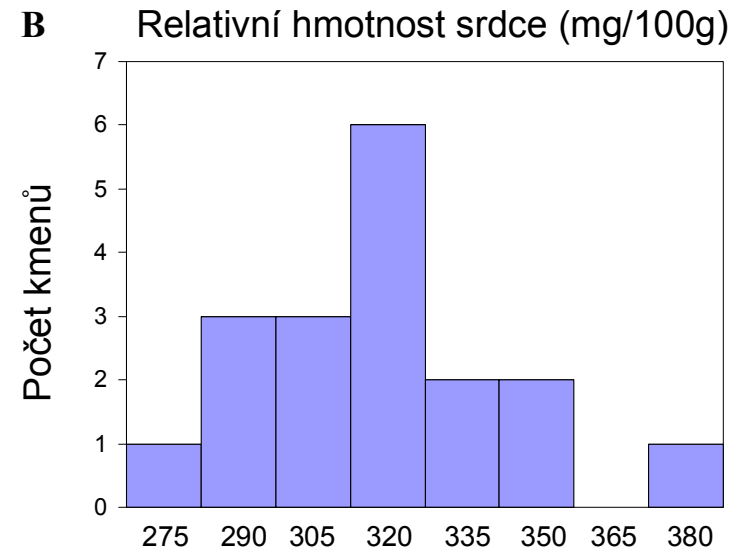
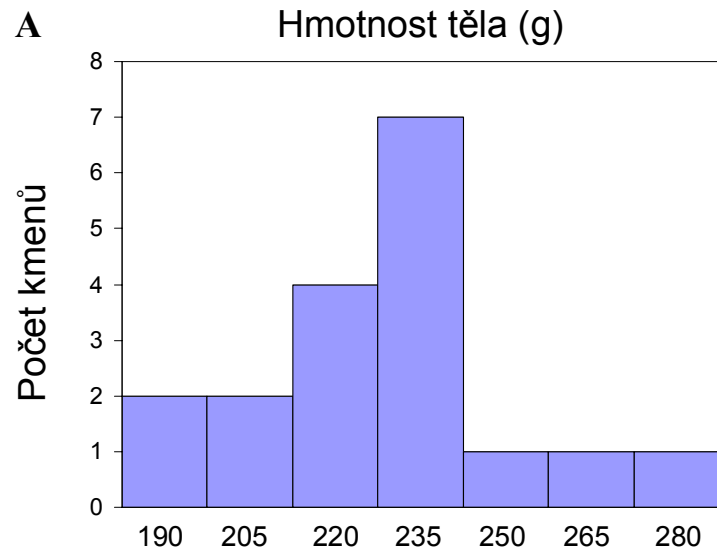
**Tab.6b: Základní charakteristika jednotlivých RI kmenů**

Hmotnost těla (BW), hmotnost srdce (HW), relativní hmotnost srdce (HW/BW), hmotnost ledviny (KW), relativní hmotnost ledviny (KW/BW), hmotnost nadledvin (Nadledviny), relativní hmotnost nadledvin (Nadl./BW), hematokrit (Htc), systolický krevní tlak (SBP), střední arteriální tlak (MAP), diastolický krevní tlak (DBP), pulsový tlak (PP), plazmatické triglyceridy (TG), plazmatický cholesterol (CHOL) a plazmatické volné mastné kyseliny (FFA).

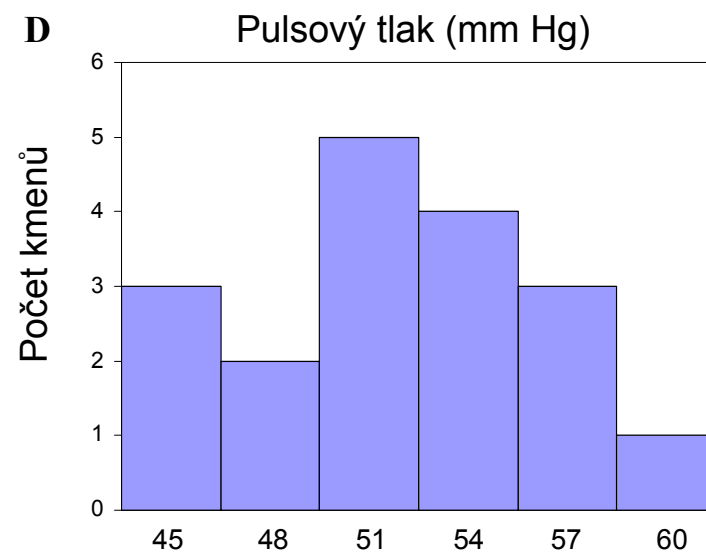
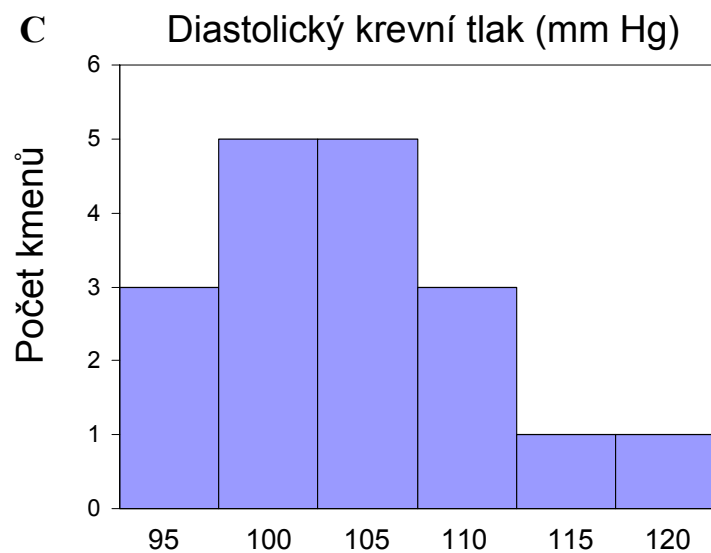
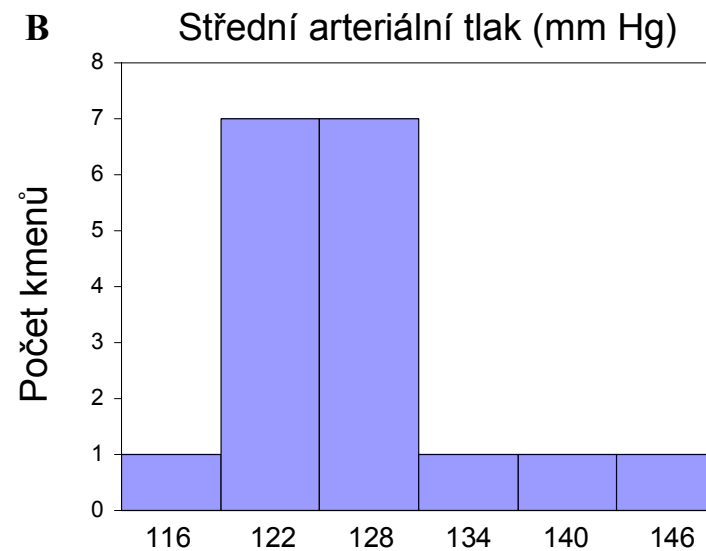
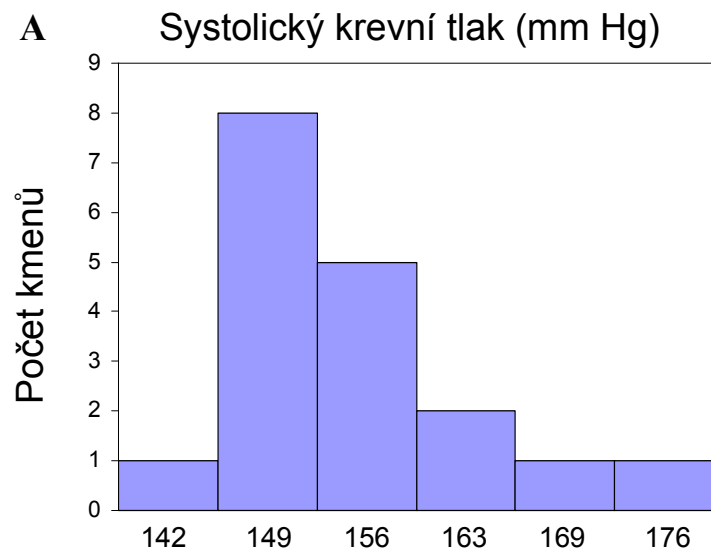
Data jsou uvedena jako průměry  $\pm$  SEM (střední chyba průměru).

F ratio je poměr rozptylu hodnot mezi skupinami a rozptylu hodnot uvnitř skupin stanovený podle Fishera. F ratio je počítáno pro stupně volnosti 17 a 158. LSD je nejmenší významný rozdíl.

	BW (g)	HW (mg)	HW/BW (mg/100g)	KW (mg)	KW/BW (mg/100g)	Nadledviny (mg)	Nadl./BW (mg/100g)	Htc (%)	SBP (mm Hg)	MAP (mm Hg)	DBP (mm Hg)	PP (mm Hg)	TG (mmol/l)	CHOL (mmol/l)	FFA (mmol/l)
<b>PxO 7a</b> n = 8	211.6 $\pm$ 4.2	647.6 $\pm$ 32.5	305.9 $\pm$ 13.7	1271.0 $\pm$ 29.1	600.5 $\pm$ 5.1	28.2 $\pm$ 0.8	13.4 $\pm$ 0.5	45.2 $\pm$ 0.7	159.4 $\pm$ 3.3	127.4 $\pm$ 2.4	102.6 $\pm$ 2.2	56.8 $\pm$ 3.2	1.09 $\pm$ 0.04	1.26 $\pm$ 0.03	0.282 $\pm$ 0.012
<b>PxO 7b</b> n = 10	203.6 $\pm$ 3.6	660.4 $\pm$ 23.1	324.4 $\pm$ 10.1	1257.1 $\pm$ 26.6	617.4 $\pm$ 6.4	26.5 $\pm$ 0.5	13.0 $\pm$ 0.2	43.7 $\pm$ 0.5	149.2 $\pm$ 2.8	124.7 $\pm$ 3.0	98.5 $\pm$ 2.9	50.7 $\pm$ 2.9	0.88 $\pm$ 0.00	1.10 $\pm$ 0.00	0.256 $\pm$ 0.020
<b>PxO 8a</b> n = 12	230.9 $\pm$ 5.2	679.5 $\pm$ 11.1	295.1 $\pm$ 5.5	1441.3 $\pm$ 52.2	622.6 $\pm$ 11.0	35.6 $\pm$ 1.1	15.4 $\pm$ 0.3	44.3 $\pm$ 0.5	153.7 $\pm$ 2.5	124.2 $\pm$ 2.6	101.1 $\pm$ 2.5	52.6 $\pm$ 2.4	0.84 $\pm$ 0.10	1.10 $\pm$ 0.00	0.280 $\pm$ 0.019
<b>PxO 8b</b> n = 11	229.8 $\pm$ 2.9	661.6 $\pm$ 7.8	288.0 $\pm$ 2.7	1337.3 $\pm$ 16.7	582.0 $\pm$ 3.7	30.0 $\pm$ 0.9	13.1 $\pm$ 0.4	43.6 $\pm$ 0.5	144.3 $\pm$ 2.2	120.7 $\pm$ 1.8	100.4 $\pm$ 2.6	43.9 $\pm$ 1.9	1.05 $\pm$ 0.06	1.07 $\pm$ 0.07	0.332 $\pm$ 0.017
<b>PxO 9</b> n = 10	210.1 $\pm$ 12.0	709.8 $\pm$ 44.8	337.9 $\pm$ 10.3	1304.7 $\pm$ 89.9	617.4 $\pm$ 10.3	27.2 $\pm$ 1.8	12.9 $\pm$ 0.3	46.6 $\pm$ 0.9	155.2 $\pm$ 3.7	123.6 $\pm$ 3.3	101.8 $\pm$ 2.6	53.4 $\pm$ 2.9	0.52 $\pm$ 0.00	1.05 $\pm$ 0.07	0.270 $\pm$ 0.024
<b>PxO 10</b> n = 9	273.8 $\pm$ 4.2	801.4 $\pm$ 10.1	292.9 $\pm$ 3.6	1936.5 $\pm$ 34.4	707.3 $\pm$ 5.2	34.9 $\pm$ 0.8	12.7 $\pm$ 0.2	46.3 $\pm$ 0.3	153.4 $\pm$ 2.6	126.4 $\pm$ 0.8	105.3 $\pm$ 1.7	48.1 $\pm$ 3.1	0.78 $\pm$ 0.00	1.14 $\pm$ 0.10	0.309 $\pm$ 0.022
<b>RI 12</b> n = 8	226,6 $\pm$ 5,4	710,2 $\pm$ 18,8	313,7 $\pm$ 7,0	1436,6 $\pm$ 40,4	633,8 $\pm$ 8,3	30,2 $\pm$ 0,8	13,3 $\pm$ 0,2	46,7 $\pm$ 0,6	143,3 $\pm$ 4,7	118,8 $\pm$ 4,6	95,1 $\pm$ 4,3	48,1 $\pm$ 1,6	0,70 $\pm$ 0,07	1,25 $\pm$ 0,03	0,249 $\pm$ 0,039
<b>PxO 12a</b> n = 8	182,4 $\pm$ 5,3	578,2 $\pm$ 18,9	317,3 $\pm$ 7,0	1162,4 $\pm$ 32,4	637,6 $\pm$ 3,9	29,7 $\pm$ 2,0	16,3 $\pm$ 1,0	45,7 $\pm$ 0,5	146,6 $\pm$ 2,5	122,3 $\pm$ 2,9	101,8 $\pm$ 3,1	44,9 $\pm$ 2,4	0,98 $\pm$ 0,07	1,07 $\pm$ 0,04	0,306 $\pm$ 0,030
<b>F ratio</b>	16.682	13.814	6.322	17.664	8.405	20.211	21.702	6.549	5.313	4.979	3.937	2.056	8.959	7.178	1.717
<b>LSD</b>	16.07	78.55	30.86	125.57	30.44	3.16	1.24	1.55	10.14	9.21	9.24	8.61	0.15	0.11	0.06



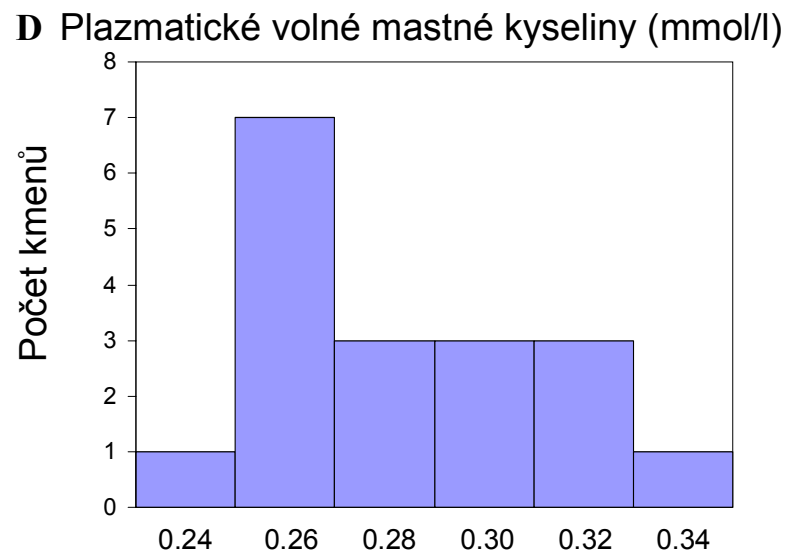
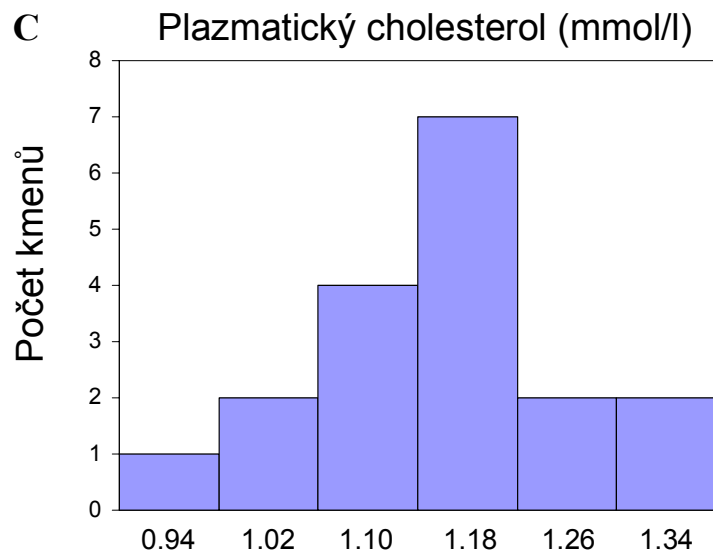
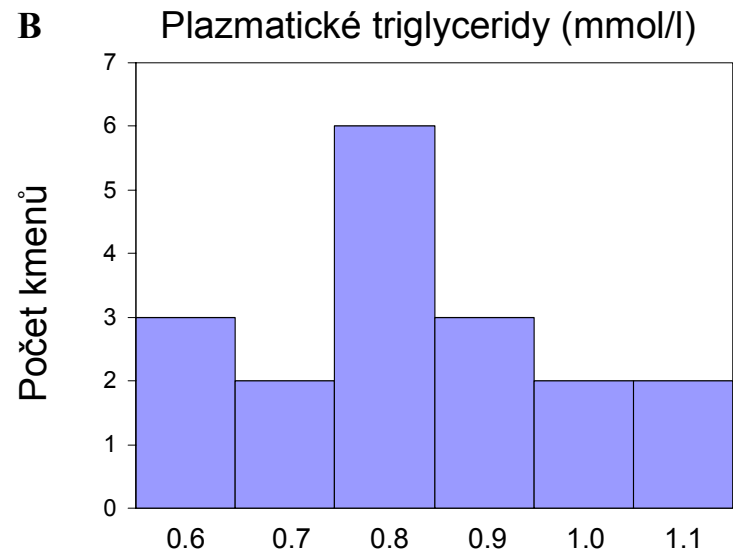
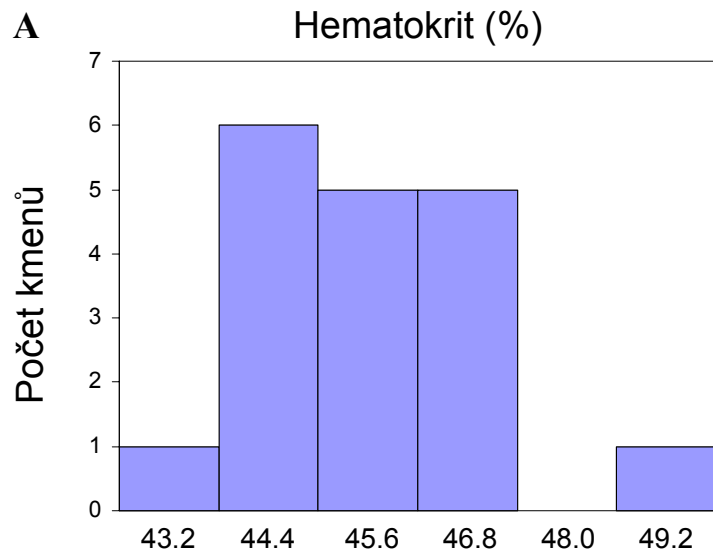
**Obr.14:** Rozložení průměrných hodnot (A hmotnosti těla, B relativní hmotnosti srdce, C relativní hmotnosti ledviny, D relativní hmotnosti nadledvin) naměřených u jednotlivých kmenů



**Obr.15:** Rozložení průměrných hodnot (A systolického krevního tlaku, B středního arteriálního tlaku, C diastolického krevního tlaku, D pulsového tlaku) naměřených u jednotlivých kmenů

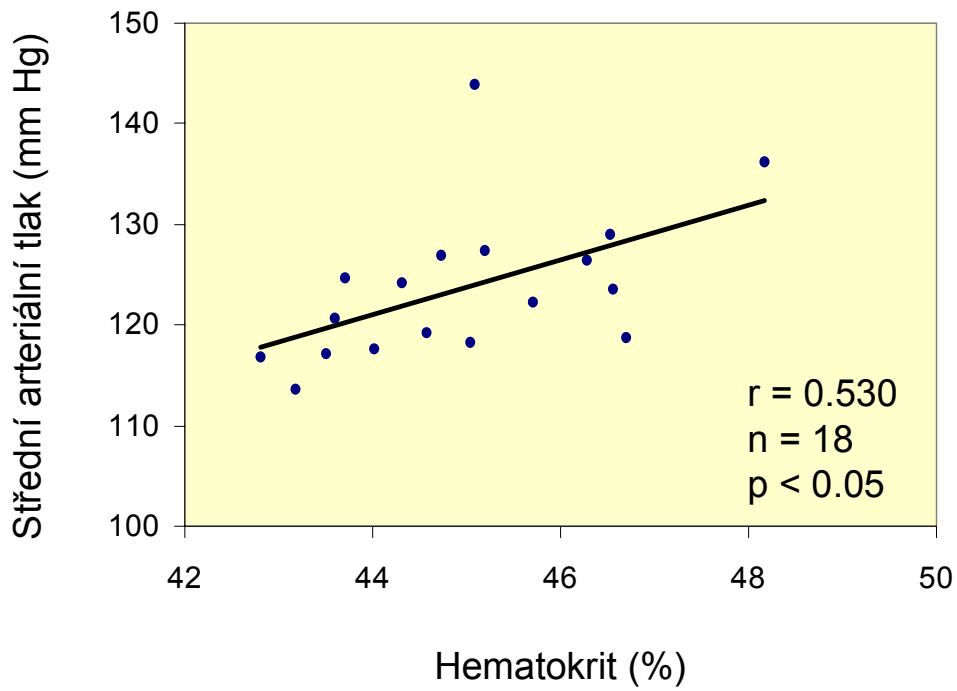
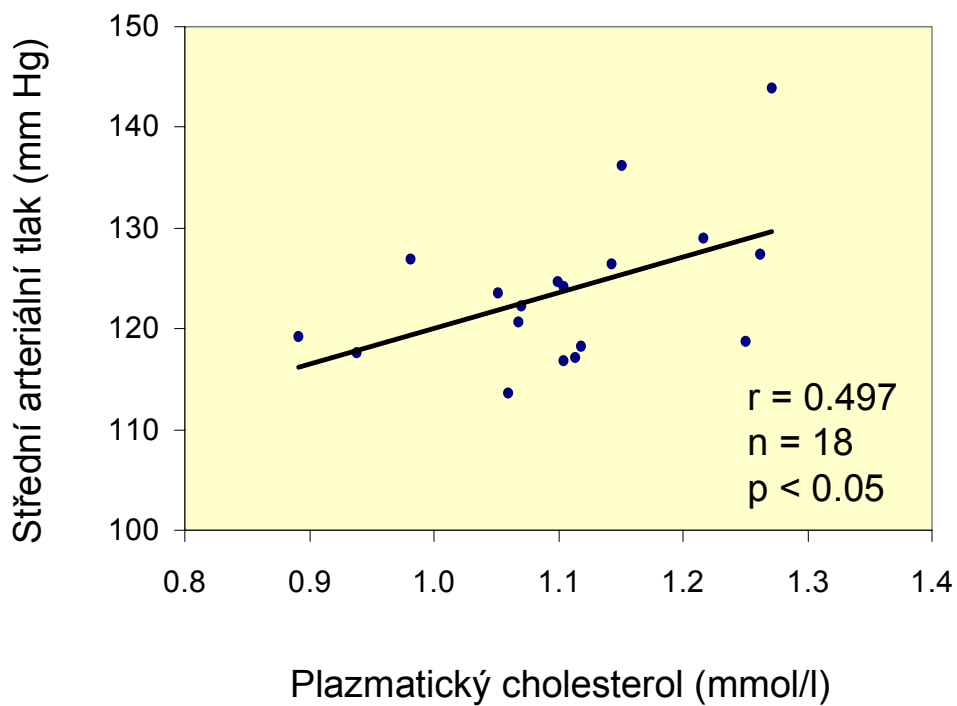






**Obr.16: Rozložení průměrných hodnot (A hematokritu, B plazmatických triglyceridů, C plazmatického cholesterolu, D plazmatických volných mastných kyselin) naměřených u jednotlivých kmenů**

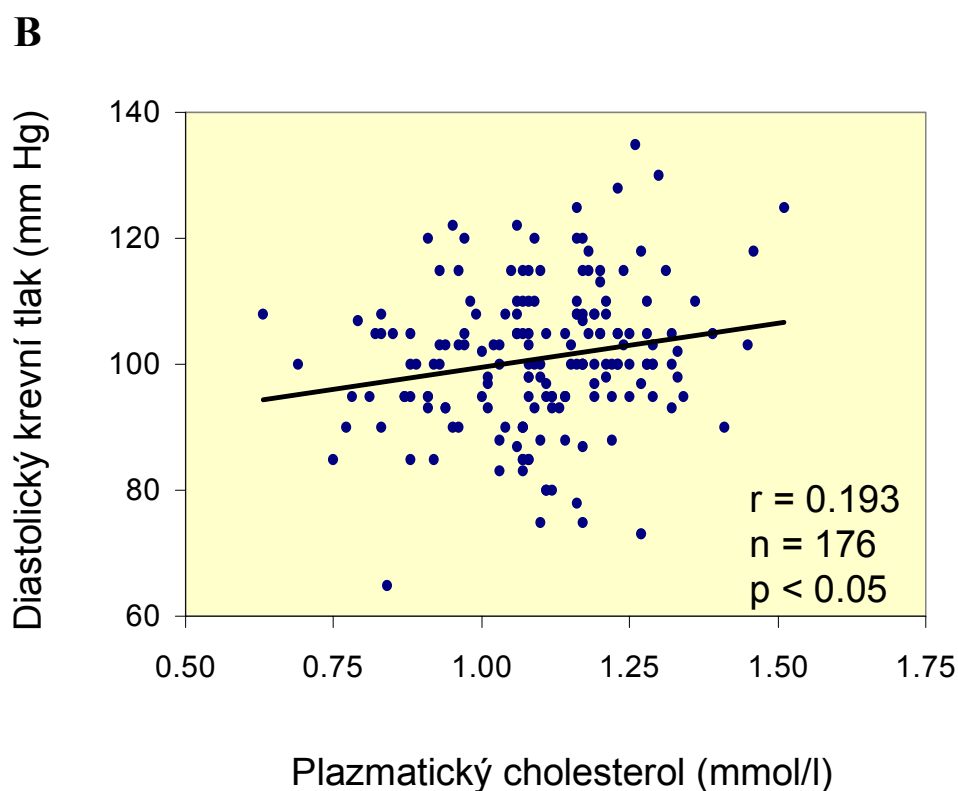
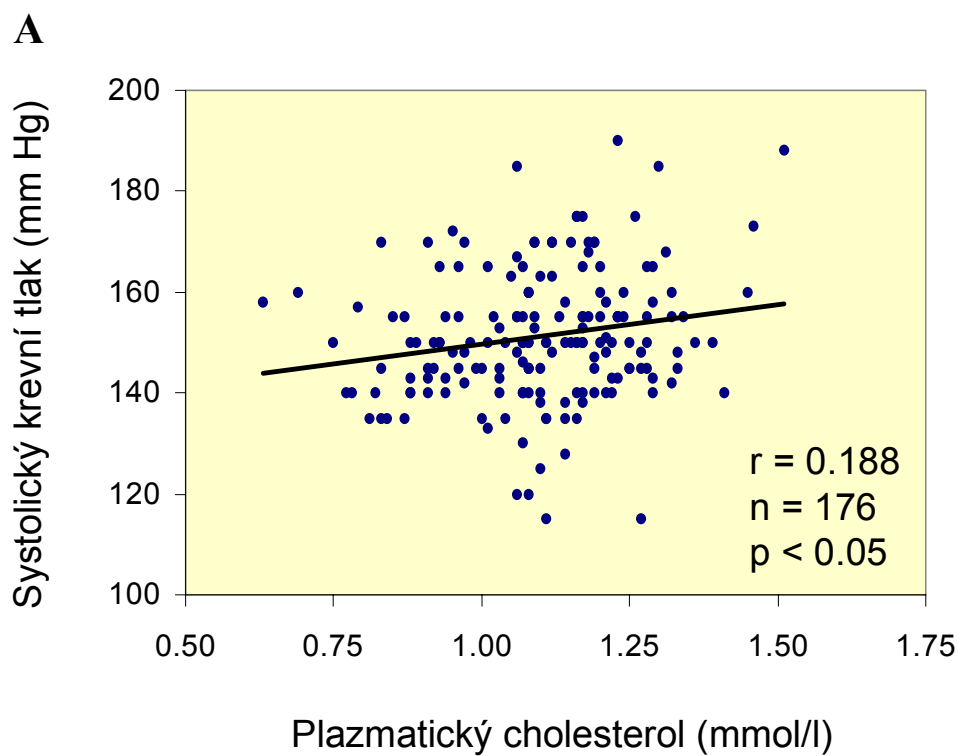


**A****B**

**Obr.17: Korelační analýza vztahu mezi středním arteriálním tlakem a hematokritem (A), resp. plazmatickým cholesterolem (B)**

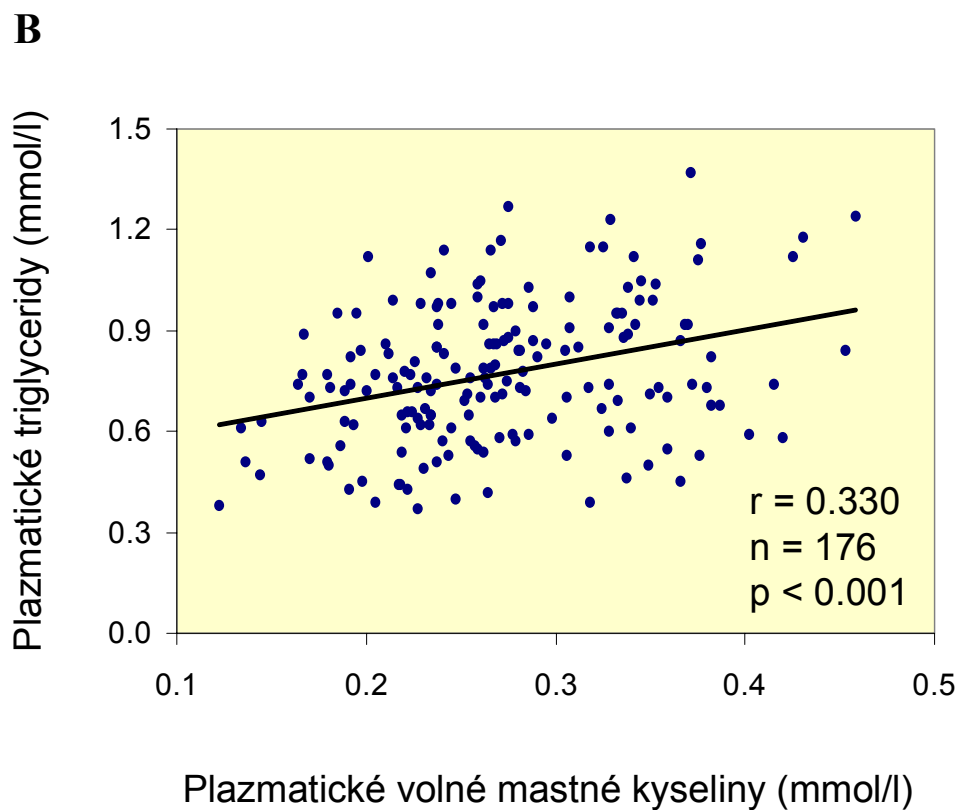
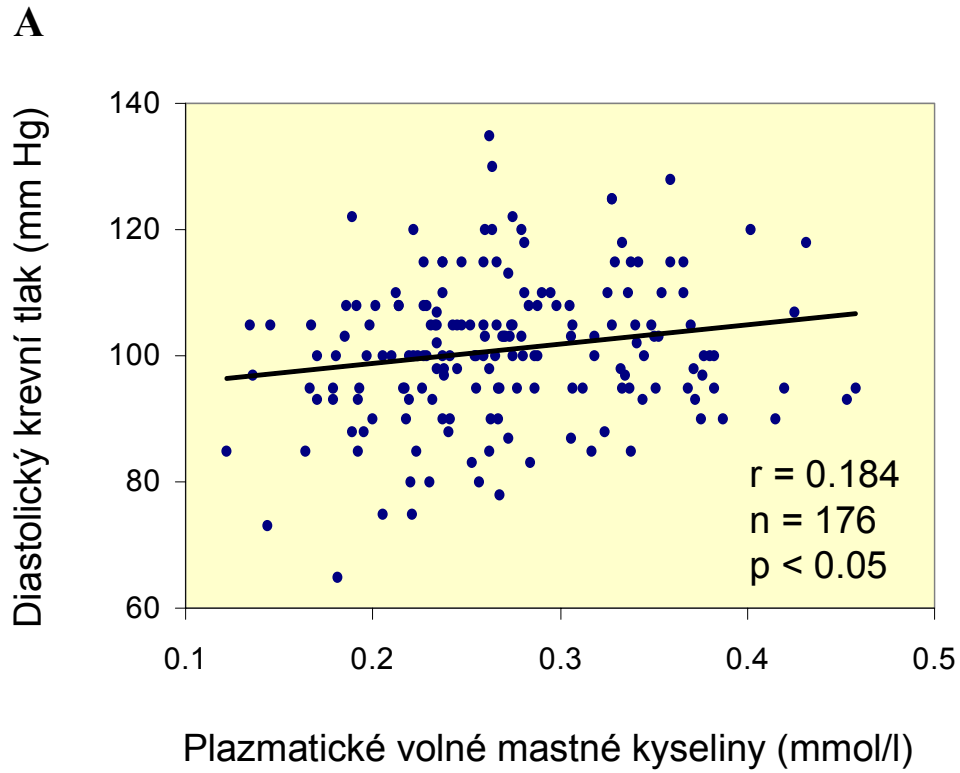
*r* – korelační koeficient, *n* – počet kmenů, *p* – pravděpodobnost odlišnosti korelačního koeficientu od nuly



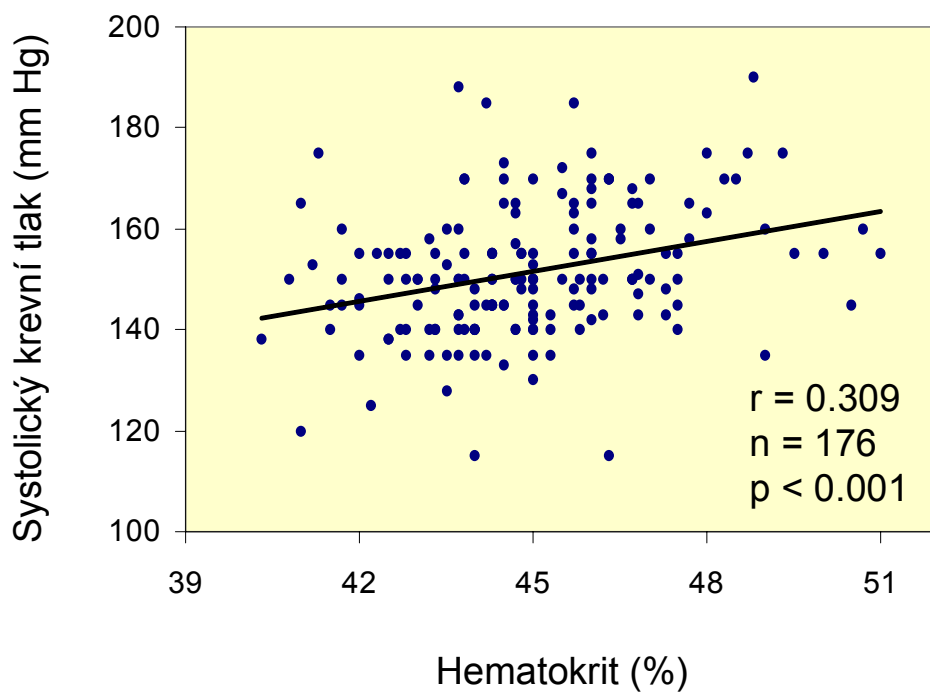
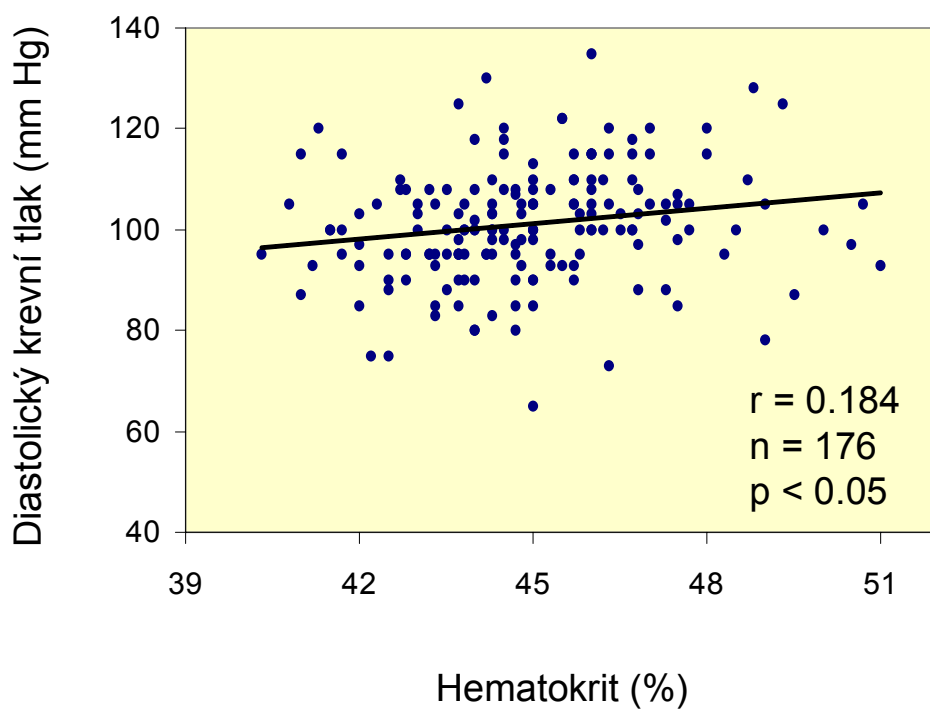


**Obr.18: Korelační analýza vztahu mezi plazmatickým cholesterolem a systolickým (A), resp. diastolickým krevním tlakem (B)**

*r* – korelační koeficient, *n* – počet zvířat, *p* – pravděpodobnost odlišnosti korelačního koeficientu od nuly



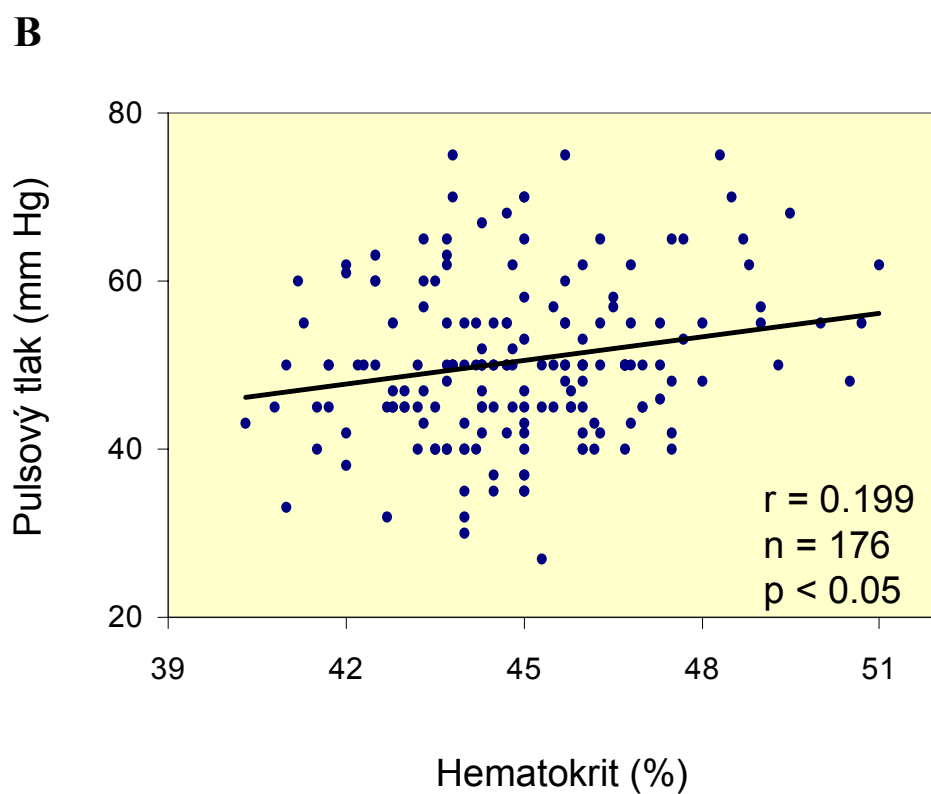
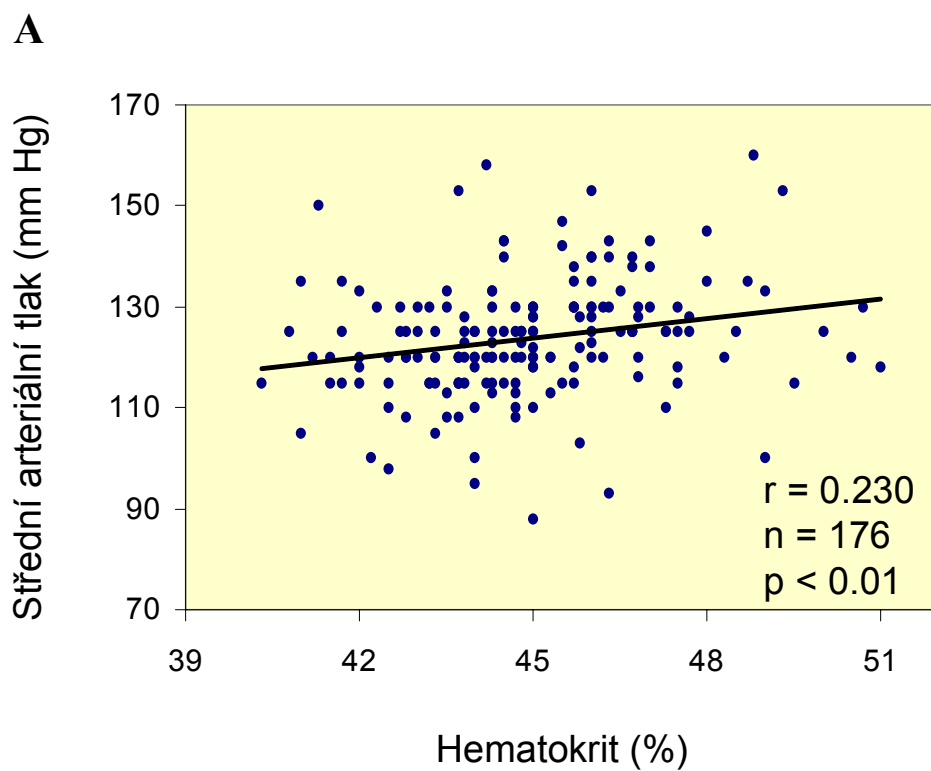
**Obr.19: Korelační analýza vztahu mezi plazmatickými volnými mastnými kyselinami a diastolickým krevním tlakem (A), resp. plazmatickými triglyceridy (B)**  
*r* – korelační koeficient, *n* – počet zvířat, *p* – pravděpodobnost odlišnosti korelačního koeficientu od nuly

**A****B**

**Obr.20: Korelační analýza vztahu mezi hematokritem a systolickým (A), resp. diastolickým krevním tlakem (B)**

*r* – korelační koeficient, *n* – počet zvířat, *p* – pravděpodobnost odlišnosti korelačního koeficientu od nuly





**Obr.21: Korelační analýza vztahu mezi hematokritem a středním arteriálním (A), resp. pulsovým tlakem (B)**  
*r* – korelační koeficient, *n* – počet zvířat, *p* – pravděpodobnost odlišnosti korelačního koeficientu od nuly

### III.5. Diskuse

Naše práce popsala vlastnosti souboru RI kmenů (RI 2 x SHR.lx PD 3) z hlediska váhy orgánů, krevního tlaku a hladin plazmatických lipidů. Výchozí rodičovské kmeny (RI 2, SHR.lx PD 3) se významně odlišovaly relativní hmotností ledvin a nadledvin, krevním tlakem a hladinou plazmatických triglyceridů a cholesterolu (Tab.5). Analýza rozptylu (F test) ukázala přítomnost významných rozdílů v těchto parametrech mezi jednotlivými RI kmeny (Tab.6). Distribuce průměrných hodnot naměřených v jednotlivých RI kmenech ukázala u většiny parametrů Gaussovské rozložení hodnot (Obr.14, 15, 16). Korelační analýza (ať už provedená pomocí průměrných nebo jednotlivých hodnot) ukázala důležité vztahy mezi krevním tlakem a plazmatickými lipidy (zejména celkovým plazmatickým cholesterolem). Pozitivní korelace hladin cholesterolu s krevním tlakem naznačuje úlohu tohoto lipidu v chronické regulaci úrovně krevního tlaku. Podkladem tohoto vztahu je význam cholesterolu pro správnou strukturu a funkci buněčných membrán (Zicha, Kuneš, Devynck, 1999). Naproti tomu se nám nepodařilo prokázat významný vztah plazmatických triglyceridů k výši krevního tlaku, ačkoli tento vztah byl opakovaně prokázán jak u lidí tak u potkanů s různými formami experimentální hypertenze (Kuneš a kol., 1995; Zicha, Kuneš, Devynck, 1999). Pozorovali jsme však také významnou závislost diastolického tlaku na hladině plazmatických volných mastných kyselin, o nichž je známo, že se podílejí na poruchách regulace krevního tlaku u diabetu II. typu, respektive metabolického syndromu. Velmi významná korelace mezi hladinou plazmatických volných mastných kyselin a triglyceridů svědčí o spolehlivosti našich měření prováděných dvěma různými biochemickými soupravami (kity), protože existuje intenzivní výměna mastných kyselin mezi plazmou a cirkulujícími triglyceridy. Neočekávaným nálezem byl velmi silný pozitivní vztah krevního tlaku a hematokritu (obsahu červených krvinek v krvi), což může souviset se skutečností, že zvýšení viskozity krve přispívá ke zvýšení krevního tlaku (Spencer, Lip, 2000).

Závěrem lze říci, že předložená experimentální práce přinesla důkazy o vztahu plazmatických lipidů a výše krevního tlaku u geneticky podmíněné hypertenze laboratorních potkanů. Užití rekombinantních inbredních kmenů umožňuje využívat získaná data v budoucnu při analýze jejich vztahu s dalšími naměřenými parametry. Naše výsledky lze také užít při zkoumání vývojových závislostí, kdy jsou parametry naměřené v dospělosti vztahovány k hodnotám získaným během vývoje a naopak.

## IV. ZÁVĚR

Esenciální hypertenze je v současné době jedno z nejrozšířenějších a zároveň nejzávažnějších onemocnění, které ve vyspělých zemích postihuje až 30% dospělé populace. Jedná se o chorobu ve svých důsledcích mimořádně nebezpečnou, jejíž problematiku nelze podceňovat. Zároveň je však nutné zdůraznit, že se jedná o onemocnění poměrně dobře léčitelné a že dostupná terapie se díky intenzivnímu klinickému i experimentálnímu výzkumu neustále zkvalitňuje. Možnosti studia hypertenzní choroby na lidské populaci jsou však značně omezené a zejména studium jejích genetických podkladů, které je klíčové pro pochopení vzniku a vývoje celé nemoci, naráží u člověka na celou řadu technických i etických problémů. Proto se s úspěchem využívá celá řada experimentálních modelů, zejména nejrůznější kmeny laboratorních potkanů. Přestože dlouhá desetiletí intenzivního výzkumu zatím nevedla k jednoznačnému objasnění vzniku a mechanismů hypertenzní choroby, je dnes již spolehlivě prokázán její multifaktoriální charakter. Jedná se o z velké části polygenně determinované onemocnění, které je však zároveň výsledkem spolupůsobení genetických a vnějších faktorů, což činí jeho studium mimořádně obtížným.

Ve své práci jsem se pokusila postihnout problematiku lidské i experimentální hypertenze co možná nejkompaktněji. V pokusné části jsem se však zaměřila především na vztah krevního tlaku a krevních lipidů (plazmatických triglyceridů, cholesterolu a volných mastných kyselin), jejichž abnormální metabolismus často provází mnohé kardiovaskulární choroby. Uvedené parametry jsem studovala na souboru osmnácti rekombinantních inbredních (RI) kmenů, které představují velmi vhodný nástroj pro studium genetických základů hypertenze, neboť v sobě kombinují výhody segregace i příbuzenského křížení a lze je považovat za reprodukovatelnou  $F_2$  generaci. Jednotlivá data včetně hodnot krevního tlaku jsou však u RI kmenů na rozdíl od  $F_2$  generace známá a stačí zkoumat pouze nové vlastnosti. Výchozí rodičovské kmeny se významně lišily v hodnotách krevního tlaku i ostatních zkoumaných vlastnostech. Distribuce průměrných hodnot naměřených v jednotlivých RI kmenech vykazovala u většiny parametrů Gaussovské rozložení hodnot a byly nalezeny významné pozitivní vztahy mezi krevním tlakem a plazmatickými lipidy, zejména celkovým plazmatickým cholesterolem. Získané výsledky tak prokázaly význam abnormálního plazmatického cholesterolu pro chronické zvýšení krevního tlaku.

Během své práce jsem prostudovala velké množství dostupné literatury, především jsem však měla možnost poznat mnoho vynikajících odborníků a nahlédnout do zákulisí vědecké práce, která je běžným lidem často zcela neznámá. Tato nesmírně cenná zkušenost mne

obohatila o celou řadu nových a užitečných informací a do jisté míry změnila mé dřívější naivní představy. Poznatky z výzkumu mě rovněž vybízí k zamyšlení nad svým vlastním životním stylem a k provedení určitých nezbytných změn. Doufám, že předkládaná práce podobně zapůsobí i na ostatní čtenáře a přispěje ke zlepšení informovanosti o problematice hypertenze a kardiovaskulárních onemocnění zejména mezi mladistvými, kteří již svým současným chováním zásadně formují vlastní budoucnost. Záleží jen na nich, zda budou ke svému zdraví přistupovat zodpovědně, či lhostejně, a jak kvalitní a dlouhý život prožijí. Byla bych velmi ráda, kdyby i jim má práce pomohla prožít zdravější a spokojenější život.

## V. LITERATURA

ASSMANN, G. a kol.: *Kapesní průvodce prevencí ischemické choroby srdeční*, Triton, Praha, 2003

BEN-ISHAY, D., SALITERNIK, R., WELNER, A.: *Separation of two strains of rats with inbred dissimilar sensitivity to DOCA-salt hypertension.*, *Experientia* 28: 1321-1322, 1972

BIANCHI, G., FOX, U., IMBASCIATI, E.: *The development of a new strain of spontaneously hypertensive rats.*, *Life Sci.* 14: 339-347, 1974

DAHL, L.K., HEINE, M., TASSINARI, L.: *Effects of chronic excess salt ingestion. Evidence that genetic factors play an important role in susceptibility to experimental hypertension.*, *J. Exp. Med.* 115: 1173-1190, 1962

DEFRONZO, R.A., FERRANNINI, E.: *Insulin resistance. A multifaceted syndrome responsible for NIDDM, obesity, hypertension, dyslipidemia, and atherosclerotic cardiovascular disease.*, *Diabetes Care* 14: 173-193, 1991

DUPONT, J., DUPONT, J.C., FROMENT, A., MILON, H., VINCENT, M.: *Selection of three strains of rats with spontaneously different levels of blood pressure.*, *Biomedicine* 19: 36-41, 1973

FIŠEROVÁ, J., PAVLOVIČ, J.: *Život s nemocným srdcem*, Avicenum, Praha, 1990

HELLER, J., HELLEROVÁ, S., DOBEŠOVÁ, Z., KUNEŠ, J., ZICHA, J.: *The Prague hypertensive rat: a new model of genetic hypertension.*, *Clin. Exp. Hypertens.* 15: 807-818, 1993

HOŘEJŠÍ, J.: *Srdce proti infarktu*, Avicenum, Praha, 1986

KŘEN, V.: *Genetics of the polydactyly-luxate syndrome in the Norway rat, Rattus norvegicus.*, *Acta Univ. Carol. Med. Praha (Monogr.)* 68: 1-103, 1975

KUNEŠ, J., DOBEŠOVÁ, Z., ZICHA, J.: *High blood pressure of hypertriglyceridaemic rats is related to metabolic disturbances.*, *Physiol. Res.* 44: 421-424, 1995

KUNEŠ, J., KŘEN, V., KLÍR, P., ZICHA, J., PRAVENEC, M.: *Genetic determination of heart and kidney weights studied using a set of recombinant inbred strains: the relationship to blood pressure.*, *J. Hypertens.* 8: 1091-1095, 1990

KUNEŠ, J., ZICHA, J.: *Recombinant inbred strains in hypertension research.*, *Physiol. Res.* 42: 225-233, 1993

KUNEŠ, J., ZICHA, J.: *Experimentální modely hypertenze.*, V „Klinická patofyziologie hypertenze“, vyd. Souček, M., Kára, T., Grada Publishing, Praha, 2002, str. 28-36

KURTZ, T.W., MORRIS, R.C.: *Biological variability in Wistar-Kyoto rats: Implications for research with the spontaneously hypertensive rat.*, *Hypertension* 10: 127-131, 1987

MAGRO, A., GILBOA, N., RUDOFISKY, U.: *The Fawn-Hooded rat as a genetic hypertensive animal model.*, V „Central and peripheral mechanisms of cardiovascular regulation“, vyd. Magro, A., Osswald, W., Reis, D., Vanhoutte, P., Plenum Publishing Corporation, New York, 1986, str. 219-267

MIDDEKE, M., POSPISILOVÁ, E., VÓLKER, K.: *Jak snížit krevní tlak bez léků*, Erika, Praha, 1994

MONDON, C.E., REAVEN, G.M.: *Evidence of abnormalities of insulin metabolism in rats with spontaneous hypertension.*, Metabolism 37: 303-305, 1988

MÚHLHAUSER, I., SAWICKI, P., DIDJURGEIT, U., LOJDOVÁ, E.: *Jak zvládnout svůj krevní tlak ?*, Alda, Olomouc, 1996

NIEDERLE, P. a kol.: *Onemocnění srdce – Rady pro kardiaky*, Triton, Praha, 2000

OKAMOTO, K., AOKI, K.: *Development of a strain of spontaneously hypertensive rats*, Jpn. Circ. J. 27: 282-293, 1963

PRAVENEK, M., KLÍR, P., KŘEN, V., ZICHA, J., KUNEŠ, J.: *An analysis of spontaneous hypertension in spontaneously hypertensive rats by means of new recombinant inbred strains.*, J. Hypertens. 7: 217-222, 1989

RAPP, J.P.: *Genetics of experimental and human hypertension.*, V „Hypertension“, vyd. Genest, J., Kuchel, O., Hamet, P., Cantin, M., McGraw-Hill Book Co, New York, 1983, str. 582-598

RAPP, J.P.: *Use and misuse of control strains for genetically hypertensive rats.*, Hypertension 10: 7-10, 1987

REAVEN, G.M.: *Insulin resistance, hyperinsulinemia, hypertriglyceridemia, and hypertension. Parallels between human disease and rodent models.*, Diabetes Care 14: 195-203, 1991

SAMIZADEH, A., LOSSE, H., WESSELS, F.: *Einfluß von Kochsalz und Beta-Sympathikolytika auf den Blutdruckverlauf der erblichen spontanen Hypertonie der Ratte.*, Med. Welt 28, 1977

SELIGER, V.: *Přehled fyziologie člověka*, Státní zdravotnické nakladatelství, Praha, 1963

SMIRK, F.H.: *Genetic hypertension in rats.*, V „Epidemiology of hypertension“, vyd. Stamler, J., Stamler, R., Pullman, T.N., Grune and Stratton, New York, 1967, str. 39-59

SOUČEK, M.: *Léčba hypertenze u obezity.*, V „Arteriální hypertenze – současné klinické trendy (IV. sympozium – sborník přednášek)“, vyd. Widimský, J. jr., Triton, Praha, 2006, str. 47-54

SOUČEK, M., KÁRA, T. a kol.: *Klinická patofyziologie hypertenze*, Grada Publishing, Praha, 2002

SOVOVÁ, E., LUKL, J.: *100 + 1 otázek a odpovědí pro kardiaky*, Grada Publishing, Praha, 2005

SPENCER, C.G.C., LIP, G.Y.H.: *Haemorheological factors in hypertension.*, J. Human Hypertens. 14: 291-293, 2000

ŠEDO VÁ, L., KAZDO VÁ, L., ŠEDA, O., KŘENO VÁ, D., KŘEN, V.: *Rat inbred PD/Cub strain as a model of dyslipidemia and insulin resistance.*, Folia Biol. 46: 99-106, 2000

TANASE, H., YAMORI, Y., HANSEN, C.T., LOVENBERG, W.: *Heart size in inbred strains of rats. Part I. Genetic determination of the development of cardiovascular enlargement in rats.*, Hypertension 4: 864-872, 1982

VOKURKA, M., HUGO, J. a kol.: *Praktický slovník medicíny*, Maxdorf, Praha, 2004

VRÁNA, A., KAZDO VÁ, L.: *The hereditary hypertriglyceridemic nonobese rat: an experimental model of human hypertriglyceridemia.*, Transplant Proc. 22: 2579, 1990

VRÁNA, A., KAZDO VÁ, L., DOBEŠOVÁ, Z., KUNEŠ, J., KŘEN, V., BÍLÁ, V., ŠTOLBA, P., KLIMEŠ, I.: *Triglyceridemia, glucoregulation, and blood pressure in various rat strains. Effects of dietary carbohydrates.*, Ann. NY Acad. Sci. 683: 57-68, 1993

WIDIMSKÝ, J. a kol.: *Hypertenze*, Avicenum, Praha, 1987

WIDIMSKÝ, J., jr. a kol.: *Význam komplexního vyšetření u závažné hypertenze.*, V „Arteriální hypertenze – současné klinické trendy (III. symposium – sborník přednášek)“, vyd. Widimský, J. jr. a kol., Triton, Praha, 2005, str. 45-51

YAMORI, Y.: *Development of the spontaneously hypertensive rat (SHR) and various spontaneous rat models, and their implications.*, V „Handbook of hypertension, Vol. 4, Experimental and Genetic Models of Hypertension“, vyd. Elsevier Science Publishers, Amsterdam, 1984, str. 224-239

ZICHA, J., KUNEŠ, J.: *Ontogenetic aspects of hypertension development: analysis in the rat.*, Physiol. Rev. 79: 1227-1282, 1999

ZICHA, J., KUNEŠ, J., DEVYNCK, M.A.: *Abnormalities of membrane function and lipid metabolism in hypertension: a review.*, Am. J. Hypertens. 12: 315-331, 1999