

Pavel Homolka a kolektiv

Monitorování krevního tlaku

v klinické praxi a biologické rytmy



Upozornění pro čtenáře a uživatele této knihy

Všechna práva vyhrazena. Žádná část této tištěné či elektronické knihy nesmí být reprodukována a šířena v papírové, elektronické či jiné podobě bez předchozího písemného souhlasu nakladatele. Neoprávněné užití této knihy bude **trestně stíháno**.

Používání elektronické verze knihy je umožněno jen osobě, která ji legálně nabyla a jen pro její osobní a vnitřní potřeby v rozsahu stanoveném autorským zákonem. Elektronická kniha je datový soubor, který lze užívat pouze v takové formě, v jaké jej lze stáhnout s portálu. Jakékoliv neoprávněné užití elektronické knihy nebo její části, spočívající např. v kopírování, úpravách, prodeji, pronajímání, půjčování, sdělování veřejnosti nebo jakémkoliv druhu obchodování nebo neobchodního šíření je zakázáno! Zejména je zakázána jakákoliv konverze datového souboru nebo extrakce části nebo celého textu, umisťování textu na servery, ze kterých je možno tento soubor dále stahovat, přitom není rozhodující, kdo takovéto sdílení umožnil. Je zakázáno sdělování údajů o uživatelském účtu jiným osobám, zasahování do technických prostředků, které chrání elektronickou knihu, případně omezují rozsah jejího užití. Uživatel také není oprávněn jakkoliv testovat, zkoušet či obcházet technické zabezpečení elektronické knihy.





Copyright © Grada Publishing, a.s.

Monitorování krevního tlaku v klinické praxi a biologické rytmy

Vedoucí autorského kolektivu a hlavní autor:

MUDr. Pavel Homolka, Ph.D.

Autorský kolektiv:

MUDr. Pavel Homolka, Ph.D., vedoucí lékař Kliniky funkční diagnostiky a rehabilitace, LF Masarykovy univerzity ve FN u sv. Anny v Brně

PharmDr. Peter Kollár, Ph.D., odborný asistent Ústavu humánní farmakologie a toxikologie, Farmaceutická fakulta, VFU, Brno

MUDr. Lea Pinková, Ph.D., odborná lékařka ambulance klinické farmakologie a kardiologie II. interní kliniky FN u sv. Anny v Brně

MUDr. Ivan Řiháček, Ph.D., odborný asistent II. interní kliniky FN u sv. Anny v Brně, LF Masarykovy univerzity

Ing. Daniel Schwarz, Ph.D., výzkumný a vývojový pracovník Institutu biostatistiky a analýz, LF Masarykovy univerzity, Brno

Prof. MUDr. Jarmila Siegelová, DrSc., přednostka katedry fyzioterapie a rehabilitace, LF Masarykovy univerzity, Brno

Recenze:

Prof. MUDr. Zdeněk Placheta, DrSc.

Prof. MUDr. Miroslav Souček, CSc.

Autoři i nakladatelství děkují společnosti COMPEK MEDICAL SERVICES, s.r.o., za finanční podporu, která umožnila vydání této publikace.



© Grada Publishing, a.s., 2010

Fotografie Hana Bábořová, Milada Dvořáková

Obrázky dodali autoři.

Obrázky na obálce: MUDr. Pavel Homolka, Ph.D., a fotobanka allphoto

Cover Photo © fotobanka allphoto, 2010

Vydala Grada Publishing, a.s.

U Průhonu 22, Praha 7

jako svou 4003. publikaci

Odpovědný redaktor Mgr. Jan Lomíček

Sazba a zlom Linda Marečková

Počet stran 208 + 4 strany barevné přílohy

1. vydání, Praha 2010

Vytiskly Tiskárny Havlíčkův Brod, a. s.

Husova ulice 1881, Havlíčkův Brod

Tato publikace je určena pro odbornou zdravotnickou veřejnost a pracovníky ve zdravotnictví vybraných oborů.

Názvy produktů, firem apod. použité v knize mohou být ochrannými známkami nebo registrovanými ochrannými známkami příslušných vlastníků, což není zvláštním způsobem vyznačeno.

Postupy a příklady v této knize, rovněž tak informace o lécích, jejich formách, dávkování a aplikaci jsou sestaveny s nejlepším vědomím autorů. Z jejich praktického uplatnění ale nevyplývají pro autory ani pro nakladatelství žádné právní důsledky.

Všechna práva vyhrazena. Tato kniha ani její část nesmějí být žádným způsobem reprodukovány, ukládány či rozšiřovány bez písemného souhlasu nakladatelství.

ISBN 978-80-247-2896-4 (tištěná verze)

ISBN 978-80-247-6743-7 (elektronická verze ve formátu PDF)

© Grada Publishing, a.s. 2011

Obsah

Seznam použitých zkratk a symbolů	9
Úvod.....	11
1 Chronobiologie – vědecký obor, historie a současnost (Pavel Homolka)	17
1.1 Biologické rytmy	20
1.1.1 Cirkadiánní rytmicita	26
1.1.2 Lunární rytmicita	26
1.1.3 Sezonní a roční rytmicita	27
1.1.4 Externí rytmicity o trvání delším než jeden rok	28
1.2 Biologické hodiny.....	30
2 Definice hypertenze, její prevalence a klasifikace (Pavel Homolka)	33
3 Krevní tlak a možnosti jeho měření (Pavel Homolka)	35
3.1 Ambulantní (kazuální, příležitostné) měření krevního tlaku	35
3.2 Domácí měření krevního tlaku	36
3.3 Ambulantní monitorování krevního tlaku	37
3.4 7denní ambulantní monitorování krevního tlaku	41
3.5 Kontinuální měření krevního tlaku beat-to-beat	41
4 Chronobiologické metody analýzy rytmů (rytmometrie) (Pavel Homolka)	43
4.1 Výpočet míry variability souboru základními statistickými metodami ..	43
4.2 Analýza variance (ANOVA)	44
4.3 Kosinorová analýza časových řad	44
5 Biologické rytmy infarktu myokardu, náhlé srdeční smrti a cévní mozkové příhody (Pavel Homolka)	47
5.1 Variabilita incidence infarktu myokardu	47
5.2 Variabilita incidence náhlé srdeční smrti	52
5.3 Variabilita incidence cévní mozkové příhody	54
6 Zevní faktory ovlivňující hodnoty krevního tlaku (Pavel Homolka)	61
6.1 Cirkadiánní kolísání krevního tlaku	61
6.2 Týdenní kolísání krevního tlaku	66
6.3 Roční kolísání krevního tlaku	69
6.4 Příjem jídla	71
6.5 Alkohol	73
6.6 Sexuální aktivita	76
6.7 Kouření, kofein	77
6.8 Ovlivnění krevního tlaku pohybovou aktivitou	79
6.8.1 Krátkodobý efekt pohybové aktivity na krevní tlak	79
6.8.2 Dlouhodobý vliv pohybové aktivity na krevní tlak	82

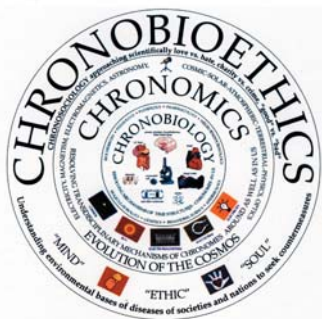
7	Monitorování krevního tlaku u dětí a mladistvých (<i>Pavel Homolka</i>)	85
8	Monitorování krevního tlaku u starších osob (<i>Pavel Homolka</i>)	91
9	Monitorování krevního tlaku v graviditě (<i>Pavel Homolka</i>)	95
9.1	AMTK u žen s normálním těhotenstvím	95
9.2	AMTK u žen s gestační hypertenzí a preeklampií	96
10	Monitorování krevního tlaku u pacientů s chronickou renální insuficiencí (<i>Pavel Homolka</i>)	101
11	Monitorování krevního tlaku u pacientů s Parkinsonovou nemocí (<i>Pavel Homolka</i>)	105
12	Monitorování krevního tlaku u pacientů s diabetem (<i>Pavel Homolka</i>)	107
13	Etnické rozdíly v hodnotách krevního tlaku (<i>Pavel Homolka</i>)	111
14	Vztah mezi variabilitou krevního tlaku a věkem (<i>Jarmila Siegelová</i>)	115
15	Současná přístrojová nabídka monitorů krevního tlaku a jejich technické možnosti, softwarová výbava, mezinárodní standardy kvality (<i>Pavel Homolka</i>)	121
16	Názorné příklady průběhů křivek AMTK (<i>Pavel Homolka</i>)	123
17	Patologické cirkadiánní kolísání krevního tlaku (<i>Pavel Homolka</i>)	127
17.1	Cirkadiánní hyperamplitudová tenze (CHAT), mesorová hypertenze, ekfázie	127
17.2	Dippers a non-dippers	133
17.3	Ranní vzestup krevního tlaku	137
18	Ovlivnění krevního tlaku psychickým stavem nebo chováním pacienta (<i>Pavel Homolka</i>)	139
18.1	ABPM efekt (novelty efekt, presorický efekt)	139
18.2	Maskovaná hypertenze (reverzní hypertenze bílého pláště)	140
18.3	Hypertenze bílého pláště (izolovaná ambulantní hypertenze) a efekt (fenomén) bílého pláště	142
19	Ambulantní praxe a konvenční interpretace 24hodinového monitorování krevního tlaku (<i>Pavel Homolka</i>)	147
20	Chronobiologická interpretace monitorování krevního tlaku (<i>Pavel Homolka</i>)	153
21	Poměr trough/peak léčiva, smoothness index, RDH index a jejich význam v chronoterapii (<i>Ivan Řiháček, Daniel Schwarz</i>)	157
21.1	Metodologie měření poměru trough/peak antihypertenziv	158
21.2	Metodologie měření smoothness indexu antihypertenziv	160
21.3	Metodologie měření RDH indexu antihypertenziv	162

21.3.1	Populační RDH index.	163
21.3.2	Individuální RDH index.	166
22	Chronofarmakokinetické vlastnosti	
	antihypertonik (Lea Pinková, Peter Kollár)	169
22.1	Farmakokinetika – obecná část	169
22.2	Farmakokinetické procesy a parametry	171
22.2.1	Zdánlivý distribuční objem (V_d).	171
22.2.2	Celková clearance (Cl)	172
22.2.3	Biologický poločas eliminace ($t_{1/2}$)	174
22.2.4	Plocha pod křivkou plazmatických koncentrací (AUC)	175
22.2.5	Biologická dostupnost (F)	176
22.2.6	Rychlostní konstanty absorpce (k_a) a eliminace (k_e).	177
22.3	Charakteristika a farmakokinetika jednotlivých skupin antihypertenziv.	178
22.3.1	Inhibitory ACE	178
22.3.2	Blokátory AT_1 -receptorů pro angiotenzin II	179
22.3.3	Látky blokující beta-adrenergní receptory (betablokátory)	180
22.3.4	Blokátory vápníkových kanálů	182
22.3.5	Diuretika.	183
22.3.6	Antagonisté alfa-adrenoreceptorů a centrální agonisté	186
22.3.7	Přímé inhibitory reninu	188
22.4	Význam cirkadiánního rytmu při terapii hypertenze	189
22.4.1	Chronoterapie antihypertenziv	190
22.4.2	Chronoterapie blokátory vápníkových kanálů	192
22.4.3	Chronoterapie antagonisty beta-adrenoceptorů	192
22.4.4	Chronoterapie inhibitory angiotenzin-konvertujícího enzymu	193
22.4.5	Chronoterapie blokátory AT_1 -receptorů pro angiotenzin II	195
22.4.6	Chronoterapie antagonisty alfa-adrenoreceptorů	196
22.4.7	Chronoterapie diuretiky	196
22.4.8	Chronoterapie přímým blokátorem reninu	197
22.5	Závěr	199
	Doslov	204
	Rejstřík	205



Pohádka, nebo realita? Obrázek z německé pohádky o baronu Münchhausenovi, na kterém hlava přetáčeného koně pije vodu z kašny a ta vytéká bez užitku volně na zem, je analogií pro pracně nasbíraná data z tlakového monitorování a jejich nedostatečné využití v současné klinické praxi.

(Illustration by Martin and Ruth Koser-Michaels from *Münchhausen: Des Freiherrn Wunderbare Reisen und Abenteuer*. Munich : Droemersch Verlaganstalt, copyright 1952, facing p. 32. Reproduced with permission of the publisher extended to Franz Halberg)



*Znak, který je používán ve vědecké literatuře celosvětově jako „logo“ pro chronobiologii (HALBERG, F., CORNÉLISSEN, G., KATINAS, G. International BIOCOS Group. Chronobiology's progress: Part II, Chronomics for an immediately applicable biomedicine. *J. Applied Biomedicine*, 2006; 4, p. 73–86)*

Seznam použitých zkratk a symbolů

ABPM	ambulatory blood pressure monitoring (ambulantní monitorování krevního tlaku)
AMTK	ambulantní monitorování krevního tlaku
BIOCOS	BIOsphere and the COSmos
BMI	body mass index
BPL	blood pressure load (tlaková zátěž)
CMP	cévní mozková příhoda
DTK	diastolický tlak krve
EBP	efekt bílého pláště
EiCHAT	exercise induced CHAT (cvičením vyprovokovaný CHAT)
DI	diurnální index
DNR	day-night ratio (poměr den-noc)
GF	glomerulární filtrace
GH	gestační hypertenze
h	hodina
HBI	hyperbarický index
HBP	hypertenze bílého pláště
HRV	heart rate variability (variabilita srdeční frekvence)
CHAT	C ircadian H yper- A mplitude- T ension (cirkadiánní hyperamplitudová tenze)
CHRI	chronická renální insuficience
IM	infarkt myokardu
KV	kardiovaskulární
LVH	hypertrofie levé komory
LVM	masa levé komory
LVMi	left ventricular mass index (index masy levé komory)
MAP	mean arterial pressure (střední arteriální tlak)
MESOR	M idline- E stimating S tatistic O f R hythm (střední hodnota aritmetického průměru)
MH	maskovaná hypertenze
NIDDM	non-insulin-dependent diabetes mellitus (non-inzulin dependentní diabetes mellitus)
NSS	náhlá srdeční smrt
OSA	obstrukční spánkové apnoe
PHA	primární hyperaldosteronizmus
PN	Parkinsonova nemoc
PT	pulzní tlak
PE	preeklampsie
PPH	postprandiální hypotenze
PTE	percent time elevation
PT	pulzní tlak
RDH	Reduction – Duration – Homogeneity index

RVH	renovaskulární hypertenze
RVTK	ranní vzestup krevního tlaku
SANS	sympatický adrenergní nervový systém
SCN	suprachiasmatické jádro
SF	srdeční frekvence
STK	systolický tlak krve
TK	tlak krve
VIP	vazoaktivní intestinální peptid
$\dot{V}O_{2\max}$	maximální příjem kyslíku
24h	24hodinový

Úvod

Hypertenze dnes patří celosvětově k nejčastějšímu onemocnění kardiovaskulárního systému, a to navzdory velmi vysoké vyspělosti zdravotnických systémů, které vynakládají značnou část svých rozpočtů na preventivní aktivity. Incidence hypertenze stoupá s věkem. V diagnostice a léčbě se řídíme doporučeními Evropské společnosti pro hypertenzi a Evropské kardiologické společnosti pro diagnostiku a léčbu hypertenze.

V diagnostice hypertenze rozlišujeme kategorie optimálního, normálního a vysoce normálního krevního tlaku a tři stupně hypertenze dle závažnosti. Zvlášť hodnotíme izolovanou systolickou hypertenzi dle přesných definic.

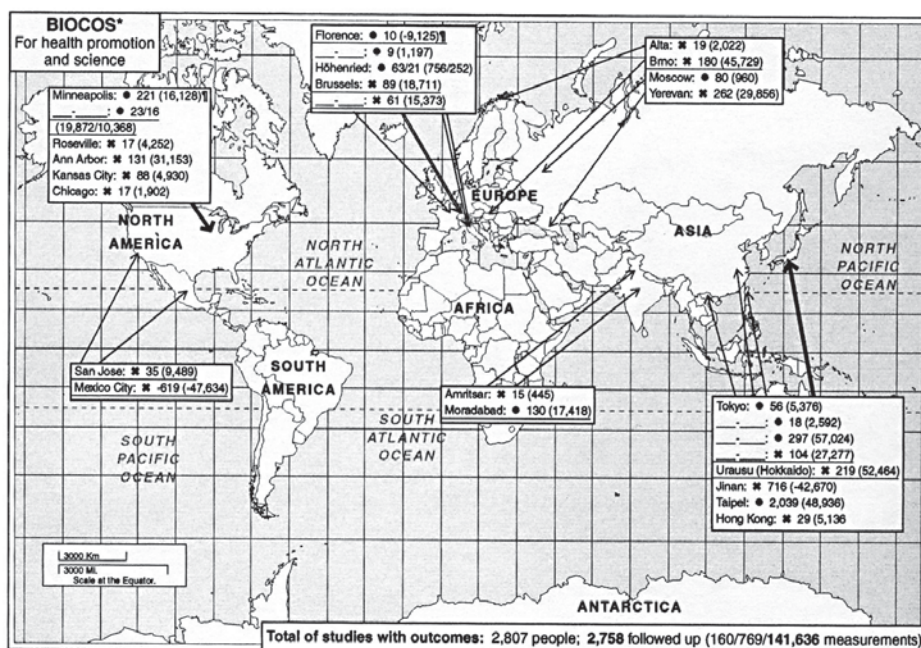
Současná léčba hypertenze je založena na principu časně diagnostiky, snížení rizikových faktorů a nasazení vhodné léčby snižující krevní tlak. Dle posledních evropských i českých doporučení pro diagnostiku a léčbu hypertenze jsou stále základem farmakologické léčby diuretika, betablokátory, inhibitory angiotenzin konvertujícího enzymu, blokátory receptorů AT_1 pro angiotenzin II (sartany) a blokátory vápníkových kanálů. Ve farmakoterapii přichází nový lék (přímý inhibitor reninu) aliskiren. Perorálně účinný, nepeptidový, silný a selektivní přímý inhibitor reninu. O léčbě rozhoduje **přídavné kardiovaskulární riziko** pacienta, v terapeutické rozvaze bereme v úvahu **přidružená onemocnění**. Antihypertonika dělíme dle vedlejších účinků na hladinu glykemie a krevních lipidů na metabolicky negativní, neutrální a pozitivní. K potlačení nežádoucích účinků vyšších dávek antihypertonic preferujeme spíše vhodné fixní léčebné kombinace, zlepšující adherenci nemocných k léčbě a v neposlední řadě také při výběru vhodného antihypertenziva zvažujeme i eliminační vlastnosti léčiva. Při nutnosti čtyř a více antihypertenziv je nezbytné myslet na sekundární či rezistentní hypertenzi a pokusit se o vyloučení její příčiny. Pro úspěšnou farmakologickou léčbu je nevyhnutelná velmi úzká spolupráce s pacientem, v první řadě pak změna jeho životního stylu.

Z nefarmakologických postupů je v léčbě hypertenze v blízké budoucnosti zvažovaná vakcinace proti angiotenzinu II, která by také mohla pomoci v kontrole hypertenze. V terapii rezistentní hypertenze je nadějná stimulace baroreceptorů karotického sinu a radiofrekvenční katetrová ablace sympatiku v renálních tepnách.

Víme tedy již o vysokém krevním tlaku pro správnou diagnostiku a léčbu vše důležité? Současná diagnostika i terapie kardiovaskulárních onemocnění je postavena na **směrnících (guidelines)**, které vycházejí z velkých randomizovaných kontrolovaných studií a metaanalýz provedených na velkých skupinách pacientů. Vzhledem k tomu, že při studiu velkých skupin nelze do protokolu zařadit podrobnou diagnózu, je výsledkem studie většinou zjištění kritické hodnoty tlaku krve (TK) a způsobu léčby pro skupinu jako celek. Směrnice nepřihlížejí k individuálním hodnotám jedince, a proto mohou přinášet často chybné stanovení diagnózy, např. stanovení esenciální hypertenze na základě platné definice WHO/ISH (Světové zdravotnické organizace/Mezinárodní společnosti pro hypertenzi). **Tato směrnice však opomíjí obrovský význam velké variability krevního tlaku a zmiňuje ji jenom zcela okrajově.** Za pou-

hý „zdroj dodatečného klinického prospěchu“ je považována 24hodinová monitorace krevního tlaku. Také zde však autoři později připouštějí skutečnost, že hodnoty TK změřené v lékařské ordinaci mají jen velmi omezený vztah k hodnotám zjišťovaným při 24hodinovém monitorování. Pozitivně můžeme hodnotit skutečnost, že v posledních platných Doporučeních pro diagnostiku a léčbu hypertenze, kterou vydala Evropská společnost pro hypertenzi spolu s Evropskou kardiologickou společností v roce 2007, je rozšířena indikační oblast ambulantního monitorování krevního tlaku. Tlak krve změřený v ordinaci i vzdor přesnému metodickému postupu měření velmi často neodráží skutečnou kontrolu tlaku. Pacient někdy sám hlásí, že má „ten syndrom bílého pláště“ a že doma si měří tlak daleko nižší, než zjišťujeme v ordinaci. Někdy pacient špatně spal, vypil před vyšetřením černou kávu, pohádal se s nadřízeným či partnerem nebo třeba zapomněl užít ranní léky, a tím vysvětluje vyšší naměřené hodnoty. Výjimkou nejsou ani stavy, kdy v ordinaci má pacient tlak normální nebo i vyšší a doma kolabuje. To může být nebezpečné zejména u mozkové arteriální insuficience, kdy nadměrným dávkováním antihypertenziv můžeme pacientovi navodit kolapsové stavy s pády a vážnými traumatickými následky, nebo dokonce manifestní cévní mozkovou příhodu. Jak tedy správně upravit pacientovi léčbu a podle čeho se řídit? Mohou to vyřešit častější kontroly tlaku v ordinaci (Laňková, 2007)? Ukazuje se, že ani to není úplně spolehlivé.

Jiné možnosti pro diagnostiku a léčbu přináší **chronobiologické metody** a možnosti diagnostiky na základě dlouhodobého monitorování krevního tlaku a srdeční frekvence. Časové struktury biologických veličin, které nalézáme také u člověka, mají obdobný charakter jako časové struktury, které nacházíme v našem okolí (střídání světla a tmy, změny elektromagnetizmu apod.). Přibližné denní rytmy kolísání byly popsány ve všech biologických veličinách v podmínkách 24hodinové synchronizace. Bylo prokázáno, že fáze 24hodinového biologického rytmu může být manipulována posuny fáze (rytmu) okolního prostředí. Mapování chronomu (genetického kódu časové struktury) by mohlo být přínosem pro naše poznání stavu zdraví a nemoci člověka. Studie lidského chronomu mohou sloužit pro odvození odchylek od referenčních hodnot k přesnému stanovení stavu zdraví a definici stadia před vlastním onemocněním. Bylo by možno použít profylaktických intervencí tak brzy, jak je jen možné, tedy dříve než propukne vlastní onemocnění. Mezinárodní projekt **BIOCOS** (BIOsphere and the COSmos) má za cíl studovat biologický systém v kosmickém prostředí. Tento projekt má největší podíl na studiích monitorování krevního tlaku a srdeční frekvence a popisuje významné ukazatele pro screening, diagnostiku, léčbu a prognózu vysokého krevního tlaku na základě chronobiologických analýz rytmu (rytmometrie). Chronobiologie tak naznačuje slibný směr pro zlepšení kvality péče a snížení léčebných výdajů.



*The BIOSphere and the COSmos: segment only on blood pressure (BP) and heart rate (HR)

Mapa největších světových chronobiologických center (Halberg, 2003)

Velké změny cirkadiánního kolísání, měřené den po dni, lze nalézt nejen v krevním tlaku, ale i v srdeční frekvenci a dalších biologických parametrech. Chybná představa, že cirkadiánní variace krevního tlaku a srdeční frekvence jsou dostatečně stabilní, aby byly stanoveny na základě pouze 24hodinového profilu, vychází většinou z použití statistických metod na velkých skupinách osob. Statistická analýza, která je založená na individuálních rozdílech pozorovaných mezi několika 24hodinovými profily téže osoby, přináší informace, které jsou velmi významné pro potřeby diagnostiky a eventuální léčby pacienta. Tuto skutečnost potvrzuje mnoho kazuistik. Kontinuální monitorování základních biologických veličin je dobře dostupné u laboratorních zvířat, kde telemetrie vysílá údaje po celou délku života. Podobná dostupnost měření pro člověka čeká na další technický vývoj. Při rozšíření měření na populaci klinicky zdravých jedinců můžeme získat referenční hodnoty nezbytné pro stanovení abnormalit nad rámec fyziologického rozmezí u nemocných. Je potřeba stanovit referenční hodnoty variability základních biologických parametrů pro dané pohlaví, věk a etnickou skupinu dané populace. Výsledné studie mohou potom definovat referenční standardy založené na datech osob s malým rizikem onemocnění.

Variabilita krevního tlaku je známa již řadu let. Diagnostika hypertenze je přitom stále založena na opakovaném jednorázovém měření krevního tlaku, zpravidla ve stejné době během dne. Tlak krve přitom kolísá krátkodobě od minuty k minutě, během dne v souvislosti s fyzickou a psychickou aktivitou. Pokles TK v nočních hodinách je

výrazem diurnálního rytmu, je však známo i jeho kolísání v delších intervalech týdenních a měsíčních, hovoří se o závislosti TK na ročním období. V poslední době se objevují práce o vlivu magnetického pole slunce na změny hodnot TK. Zvýšený tlak krve je hodnotný indikátor kardiovaskulárního rizika a jeho normalizace významně redukuje výskyt kardiovaskulárních komplikací. Komplexní obraz změn TK můžeme registrovat a hodnotit metodou ambulantního monitorování krevního tlaku (AMTK). Jde o opakované měření a zaznamenávání hodnot TK v konkrétních časových intervalech. Ukázalo se, že variabilita TK u hypertoniků může dosáhnout až takové míry, že během 24hodinového monitorování převyší nejvyšší hodnota diastolického TK nejnížší hodnotu systolického TK. Zvláštní význam hraje monitorování krevního tlaku u pacientů se spánkovými poruchami dýchání a v porodnictví při sledování TK gravidních žen.

Ambulantní 24hodinové monitorování TK bylo umožněno technickým vývojem automatického nafukování manžety. První neinvazivní automatické monitorování TK provedl Sokolov a jeho spolupracovníci v roce 1962. Příchodem technicky spolehlivých a pohodlných monitorů začalo ABPM v osmdesátých letech minulého století svou cestu při komplexním studiu hypertenze. Technickému vývoji monitorů napomohl významně i vesmírný výzkum NASA. Dnešní plně automatizované měřicí přístroje jsou vybaveny záznamníkem a kompresorem. Jádrem záznamníku je výkonný mikroprocesor, který umožňuje zpracování změřených dat, a paměťové médium zajišťuje velkou kapacitu záznamové paměti. TK je snímán buď mikrofonom, nebo moderněji oscilometricky, tedy bez nutnosti mikrofону. Vyhodnocení je možno provést pomocí počítače nebo může být záznamník připojen přímo k tiskárně pomocí adaptéru. Lze získat velký počet dat, která můžeme znázornit graficky ve formě histogramů, křivek systolického, diastolického a středního tlaku. Moderní software nám nabídne též rozbor maximálních, minimálních a průměrných hodnot TK během 24 hodin nebo v určeném časovém období. Delší časové úseky monitorování nám nabízejí nové možnosti zpracování dat chronobiologickými metodami, které přinášejí nejobjektivnější pohled z hlediska kontroly krevního tlaku a odkrývají i nová, dosud neznámá kardiovaskulární rizika. Z hlediska pacienta se zvyšuje komfort vyšetření, dochází k miniaturizaci tlakových monitorů a snižování jejich hmotnosti i hlučnosti. Lze očekávat, že 24hodinové monitorování TK a především monitorování i delších časových intervalů bude v budoucnu hrát v přesné diagnostice patologických stavů krevního tlaku stále významnější roli.

Publikace se snaží upozornit na důležitou, často velmi opomíjenou a podceňovanou variabilitu krevního tlaku a na její velký význam v diagnostice a terapii hypertenze.

Literatura

CÍFKOVÁ, R., HORKÝ, K., WIDIMSKÝ, J. sr. a spol. Doporučení diagnostických a léčebných postupů u arteriální hypertenze – verze 2004. Doporučení České společnosti pro hypertenzi. *Vnitř. Lék*, 2004, 50, s. 709–722.

HALBERG, F., CORNÉLISSEN, G., KATINAS, G. Season's Appreciations 2000: Chronomics complement among many other fields, genomics and proteomics. *Neuroendocrinology Letters*, 2001, 22, p. 53–73.

HALBERG, F., CORNÉLISSEN, G. Why 7-Day Blood Pressure Monitoring? *Health Watch* 1, 2003, 18 p.

LAŇKOVÁ, J. Měříme a interpretujeme správně krevní tlak? *Practicus*, Praha : Společnost všeobecného lékařství, 2008, 1, s. 29–31, ISSN 1213-8711.

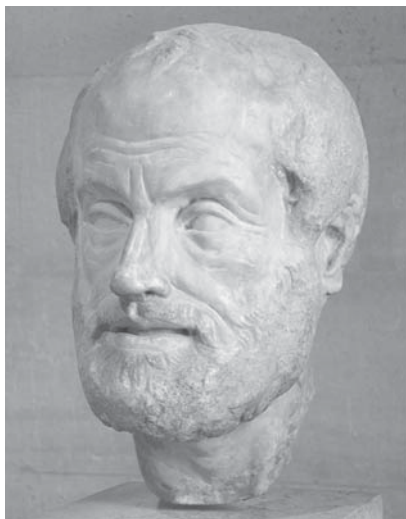
2007 Guidelines for the Management of Arterial Hypertension. The Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension and of the European Society of Cardiology. Guidelines Committee. *J. Hypertens.*, 2007, 25, p. 1105–1187.

2007 ESH-ESC Practice Guidelines for the management of Arterial hypertension. ESH-ESC Task Force on the management of Arterial Hypertension. *J. Hypertens.*, 2007, 25, p. 1751–1762.

WIDIMSKÝ, J. jr., CÍFKOVÁ, R., ŠPINAR, J. a kol. Doporučení diagnostických a léčebných postupů u arteriální hypertenze – verze 2007. Doporučení České společnosti pro hypertenzi, *Cor et Vasa*, 2008, 1, s. 5–22.

1 Chronobiologie – vědecký obor, historie a současnost

Chronobiologie je věda o časově podmíněných biologických změnách. „*Chronos*“ (řecky čas), „*biologie*“ (*bios* – život, *logos* – věda) je vědou o živé přírodě. Pravděpodobně od samého počátku inteligentního života si lidstvo uvědomuje, že existence každého jednotlivce je ovlivňována pravidelně se opakujícími rytmy, pod jejichž vlivem se naše civilizace vyvíjela stamiliony let. Trvalo však velmi dlouho, než se tyto rytmy začaly na jedné straně studovat, ale na druhé také simplicítně a mysteriózně zneužívat pro tzv. okultní vědy. Vývoj života na Zemi byl odpradávná poznamenán cyklickými interakcemi mezi Sluncem, Zemí a Měsícem. Existenci rytmických změn v žijících organizmech chápeme jako nutnou adaptaci na toto dané planetární uspořádání. Původní biochemie života byla ovlivněna Sluncem a zůstala na něm závislá. Adaptabilita k cirkadiánní realitě (cyklus přibližně 24 hodin) naší planety se stala nezbytnou podmínkou života. Organismy si musely vytvořit zásobu energie během doby slunečního světla pro její spotřebování během tmy. Tato základní cirkadiánní periodicitu byla inkorporována a uchována v genomech všech organismů. Cirkadiánní organizace je tak základní vlastností života, jejíž narušení může mít letální důsledky. Příkladem mohou být vážné zdravotní problémy způsobené nedostatkem spánku. Děje v přírodě neprobíhají stále ve stejné intenzitě, nýbrž oscilují kolem určité hodnoty. Dochází k pravidelnému střídání dne a noci, k přílivu a odlivu, lunární rytmy sledují měsíční periodu 28 dní, v ročních cyklech dochází k prodlužování a zkracování dne. Časová odpověď organismů na tyto podněty je pouze přibližná (perioda se buď o něco urychluje, nebo zpožďuje), proto je označována výrazem *circa* (*circa* – asi, přibližně).



Obr. 1.1 *Aristoteles (384–322 př. n. l.), jeden ze zakladatelů evropské vědy a kultury, studoval časové změny anatomických struktur mořských živočichů*

Není nadsázkou říci, že již naši pravěcí předkové získávali první zkušenosti s tím, že různé podmínky, důležité pro jejich život, se mění v průběhu dne i sezony. Museli se přizpůsobit tomu, že intenzita světla i teploty se výrazně mění v průběhu dne i ročních období. Tím se zásadním způsobem měnily podmínky pro jejich obživu i pro možnost přežití. Dá se tedy říci, že pozorování změn rytmicity vnějších podmínek do značné míry rozhodovalo nejen o tom, **jak** přežije, ale také o tom, zda daný jedinec či kmen **vůbec přečká** tyto změny či nikoliv. Totéž platí o řadě rostlin či živočichů doposud. Buď se organismus určitým životně důležitým rytmicitám přizpůsobí, nebo to nedokáže a zahyne, resp. vyhyne jako druh.

Ve své historii dokázal člověk poměrně velice přesně poznat různé rytmicky se opakující děje v přírodě a využívat je ke svému prospěchu. Když pomineme chování pravěkého člověka či lidí

v začátcích civilizačního procesu, kde obdobná pozorování vyplývala z potřeb lovce či pěstitele, skutečná **pozorování**, doložená a písemně publikovaná, můžeme nalézt již před naším letopočtem. Filozof Aristoteles (obrázek 1.1) popisuje periodické změny velikosti pohlavních orgánů u mořských ježovek za úplňku. Rovněž Cicero popsal změny výskytu ústřic a jiných měkkýšů podle fází Měsíce. Antický Plinius potvrdil tato pozorování.

Celá řada různých pozorovatelů v různých místech na Zemi si všímala různých životních projevů u nejrůznějších organismů v závislosti na fázi zemské rotace, na oběhu Měsíce kolem Země či Země kolem Slunce. V roce 1729 francouzský astronom Jean Jacques D'Ortous De Marianne provedl první známý experiment v oblasti biologických rytmů. Studoval pohyby listů některých heliotropních rostlin během dne a noci. Když vystavil rostliny trvale tmě, zjistil, že tyto pohyby ve stejných časových intervalech pokračují i nadále. Podobná pozorování popisují ve svých pracích také Georg Christoph Lichtenberg, Carl von Linné a Charles Darwin. V roce 1900 pozoroval Karl von Frisch včely, jak přilétají na květy rostlin vždy mezi 16. a 18. hodinou. Když pokus opakoval v laboratorních podmínkách ve tmě, včely přilétaly opylovat květy i nadále ve stejnou dobu. Ačkoliv to tehdy Frisch ještě nevěděl, včely naslouchaly svým vnitřním hodinám. V roce 1950 Gustav Kramer a Klaus Hoffman studovali „vnitřní hodiny“ migrujících ptáků. Jejich práce dokázaly, že perioda vnitřních hodin zůstává fixována i při změnách okolního prostředí. Slavný systematik Linné využil začátkem 18. století svých znalostí o tom, že různé květiny rozevírají a naopak uzavírají své květy ve zcela určitou dobu, k sestrojení „květinových hodin“, které dokázaly poměrně velice přesně určovat čas v průběhu dne.

Devatenácté století přineslo velké pokroky v přírodních vědách, což znamenalo nejen zvýšení zájmu o pozorování různých jevů v přírodě, včetně rytmických změn, ale obohatilo také metodické možnosti, např. o přesný teploměr. To umožnilo sledovat nejen změny aktivity či rozmnožování (včetně řady s tím spojených dějů, jako např.



Obr. 1.2 Franz Halberg byl označován v odborných kruzích jako „otec chronobiologie“ (viz též barevná příloha)

barvoměny), ale i tělesné teploty. Dvacátá léta minulého století přinesla další mezník ve výzkumu rytmických dějů, když Forsgren (1927) poprvé popsal 24hodinovou rytmicitu některých metabolických parametrů, např. jaterního glykogenu a vylučování žluče. Od té doby se paleta nejrůznějších hormonů, minerálů, vitaminů a dalších biologicky důležitých látek studovaných v čase velice rozrostla, zejména v závislosti na přibližně 24hodinovém rytmu. O této rytmicitě také pojednává většina všech doposud uveřejněných studií, přestože jiným periodicitám byla pochopitelně též věnována pozornost.

Ještě před druhou světovou válkou vznikla mezinárodní společnost pro výzkum biologických rytmů jako pro nový vědní obor. Největší rozmach pak uvedená problematika zaznamenala v padesátých a šedesátých

letech a zájem o výzkum biologických rytmů stále pokračuje; v současné době lze zaznamenat další jeho rozšíření, mj. v souvislosti s řešením otázek kosmických letů (Petrásek, 2006).

Každodenní střídání světla a tmy a náš vlastní denní režim se střídáním period bdění a spánku jsou základními kameny pochopení naší vlastní chronobiologie.

Zákonitosti dlouhodobého kolísání krevního tlaku jako jeden z prvních pochopil americký profesor Franz Halberg (obrázek 1.2), který v roce 1948 položil základy pro vědecký obor **chronobiologii** (Halberg, 1969). Ukázal, že se prakticky všechny biologické veličiny pohybují v cyklech, ať již přibližně 12hodinových (ultradiálních), 24hodinových (cirkadiálních), v 7denních (cirkaseptálních), či delších. Také tyto rytmy vznikaly již v průběhu evoluce pod vlivem zevního prostředí a většinou jimi můžeme manipulovat změnou fáze rytmu zevního prostředí. Jejich genetická determinovanost byla prokázána i na molekulární úrovni (Pennisi, 1997).

Halberg zavedl název „**chronom**“ pro systém řídící oscilaci biologických proměnných v organismu. Mapování chronomu nám může podobně jako mapování genomu nejen rozšířit naše poznatky, ale pomoci i prakticky. Velmi často před tím, než se změní vlivem choroby průměrná hodnota biologické veličiny, **změní se její cyklické chování**. V případě chronických chorob pak opustíme klasický průběh choroba–diagnóza–terapie–rehabilitace a na podkladě zjištěné poruchy rytmu diagnostikujeme trend, intervenujeme ještě před rozvinutím choroby a hovoříme o tzv „pre-habilitaci“ (Siegelová, 2004).

Na těchto teoretických základech vznikl v roce 1997 mezinárodní projekt **BIO-COS** za účasti výzkumníků z USA, Evropy, Ruska, Číny, Japonska a Indie, kterého se od samého začátku účastní i čeští badatelé. V rámci tohoto projektu získali výzkumní pracovníci této skupiny řadu poznatků na poli monitorování krevního tlaku a srdeční frekvence pro účely diagnostiky, terapie a prognózy. V periodě posledních 10 let bylo opakovaně prokázáno, jak důležité jsou tyto cykly při vzniku a rozvoji celé řady především kardiovaskulárních onemocnění.

V současnosti patří pracoviště Halberg Chronobiology Center na University of Minnesota v Minneapolis na severoamerickém kontinentě v tomto oboru k nejvýznamnějším. Profesor Franz Halberg je ve vědeckých kruzích označován za „otce chronobiologie“. Ve výzkumu pokračuje jeho kolegyně Germaine Cornelissen. Druhým významným pracovištěm v USA, které se zabývá výzkumem na poli chronobiologie, je Hermann Chronobiology Center na University of Texas, vedený profesorem Michaelem Smolenskym.

Také u nás byla a je věnována otázkám výzkumu rytmických dějů u živočichů a člověka pozornost, mj. zjišťováním rytmu aktivity či spotřeby potravy u různých živočišných druhů (Fábry, 1955), stejně jako některých metabolických parametrů (Ahlers, 1975; Mikeska a Petrásek, 1977). V současné době se v České republice až na molekulární úrovni věnuje této problematice Illnerová, která se soustřeďuje zejména na problematiku cirkadiálního rytmu krysí pineální N-acetyltransferázy a melatoninu

a jejich ovlivnění experimentálními podmínkami (Illnerová, 1989). Problematice rytmických změn krevního tlaku i dalších biologických parametrů se v současnosti zabývá nejvíce tým lékařů Kliniky funkční diagnostiky a rehabilitace ve Fakultní nemocnici u sv. Anny v Brně pod vedením prof. MUDr. J. Siegelové, prof. MUDr. Z. Plachety a prof. MUDr. P. Dobšáka. Významné práce na poli chronobiologie také publikoval brněnský fyziolog prof. MUDr. B. Fišer.

1.1 Biologické rytmy

Dříve než budeme podrobněji probírat rytmické děje probíhající v organismu rostlin či živočichů, je potřebné stručně uvést některé základní údaje, zabývající se historií výzkumu biorytmů, jejich dělením, návazností na rytmy vnějších podmínek apod. Pojmy, které popisují aspekty biologických rytmů a které se často používají v chronobiologických textech, byly přijaté a schválené americkou chronobiologickou společností The American Association of Medical Chronobiology and Chronotherapeutics. Hned na začátku je proto nutné uvést některé základní pojmy, které budeme používat v dalším textu:

- pod pojmem **rytmus** rozumíme pravidelné kolísání hodnot sledovaného jevu, vyznačující se periodickým opakováním; rytmický děj můžeme znázornit jako sinuoidální vlnu,
- **perioda** je časový úsek průběhu jednoho kompletního cyklu – může to být zlomek vteřiny, jeden den, měsíc, rok či jakýkoliv jiný časový interval (tabulka 1.1),
- **frekvence** udává počet cyklů, které proběhly za daný časový úsek,
- **amplituda (A)** je hodnota, charakterizující rozsah kolísání rytmů. Jedná se o polovinu rozdílu mezi nejvyšší a nejnižší hodnotou rytmů, definovaných matematickým modelem (kosinorová křivka, stanovená metodou nejmenších čtverců). Jednotkou pro amplitudu krevního tlaku je mm Hg. Rozdíl mezi nejvyšší a nejnižší hodnotou rytmu se v chronobiologii označuje jako **dvojitá amplituda (2A)**,
- **fáze** označuje okamžitou polohu cyklu v periodě – její posun může být vyjádřen v úhlových stupních, kde 360° představuje jeden celý cyklus (např. při změně fázování o 180° u 24hodinového cyklu se přesune maximum ze 7.00 na 19.00 hodin),
- **akrofáze** je časový údaj, charakterizující dobu od předem definovaného času 0 po nejvyšší hodnotu rytmu, určeného matematickým modelem. Jednotkou je časový údaj např. v minutách, hodinách, dnech, týdnech, měsících apod.,
- **batyfáze** je časový údaj, charakterizující dobu od předem definovaného času 0 po nejnižší hodnotu rytmu, určeného matematickým modelem. Jednotkou je opět časový údaj v minutách, hodinách, dnech, měsících apod.,
- **ekfázie** znamená patologický posun akrofáze mimo referenční limity,
- **fázový posun (phase shift)** je postupná změna v časování rytmu a je popisována rozdílem mezi úvodní a konečnou akrofází. Může se vyskytovat jako fázové zpoždění (phase delay) nebo jako fázové předběhnutí (phase advance),

- **chronodesma** je časově specifikovaný referenční interval pro sledovaný parametr a pro daný časový úsek,
- **MESOR (M, Midline Estimating Statistic Of Rhythm)** je rytmy determinovaná střední hodnota mezi nejvyšší a nejnižší hodnotou dané funkce. Tato hodnota se rovná aritmetickému průměru pouze v případě rovnoměrného rozdělení měřených dat. Je-li počet měření v horním průběhu funkce rozdílný od počtu měření v dolní části funkce, je hodnota MESORu od aritmetického průměru odlišná a pro určení rytmů přesnější. Jednotkou MESORu pro krevní tlak je mm Hg,
- **mesorová hypertenze** je definována jako zvýšení MESORu nad 95 % predikčního intervalu klinicky zdravých subjektů stejného pohlaví, věku a etnicity,
- **sphygmochron** je komplexní chronobiologická zpráva,
- **synchronizace** je přizpůsobení se endogenních rytmů externím vlivům,
- **vnější desynchronizace** je desynchronizace endogenního biologického rytmu s cyklem zevního prostředí,
- **vnitřní desynchronizace** je stav, při kterém dva nebo více dříve synchronizovaných endogenních rytmů v daném organismu přestane vykazovat stejnou frekvenci, stejný okamžik akrofáze a začnou vzájemně vykazovat rozdílné časové vztahy (např. při přeletu přes časové zóny),
- **volnoběžící rytmus (freerunning rhythm)** je endogenní bioperiodicita mírně nebo zásadně odlišná od jakéhokoliv externího režimu prostředí,
- **chronopatologie** sleduje funkční poruchy v individuálních biologických časových strukturách,
- **chronofarmakologie** studuje interakci mezi biologickými rytmy a účinky léků,
- **chronoterapie** využívá časované léčby k posílení farmakologického efektu léku a k redukci nepříznivých vedlejších účinků léku.

Tab. 1.1 *Spektrum biologických rytmů a délka jejich periody*

označení rytmu	délka periody
ultradiánní	< 20 h
cirkadiánní	$\sim 24 \pm 4$ h
infradiánní	> 28 h
cirkasemiseptánní	$\sim 3,5$ dne
cirkaseptánní	$\sim 7 \pm 3$ dny
cirkavigintánní	$\sim 21 \pm 3$ dny
cirkatrigintánní	$\sim 30 \pm 5$ dnů
cirkasemianuální	~ 6 měsíců
cirkaanuální	~ 1 rok ± 2 měsíce
solární cyklus	$\sim 10,5$ roku