

## UNELE ASPECTE CRONOTERAPICE ÎN HIPERTENSIUNEA ARTERIALĂ

**Rodica Negru-Cemortan – medic cardiolog,  
Alexandru Carauș – dr. hab. în șt. med., prof. cercet.,  
Larisa Morcov – medic cardiolog,  
Mihaela Carauș – studentă,  
Anna Moiseeva – doctorandă,  
IMSP Institutul de Cardiologie,  
Departamentul „Hipertensiuni arteriale”  
*rodica.cemortan@gmail.com***

### Rezumat

Cronobiologia este știința care studiază relația organismelor vii cu timpul. Prin intermediul ceasurilor biologice sunt dictate ritmurile biologice ce reglează orice aspect al funcționării unui organism, atât în normă, cât și în patologie. Articolul prezent este o scurtă inițiere în cronobiologie în general, cu accente asupra aspectelor cronofarmacologice în hipertensiunea arterială, asupra rolului patternului circadian de non-dipper în stabilirea riscului cardiovascular. Este prezentată o revistă a studiilor clinice, inclusiv celor mai recente, ce au abordat problema cronoterapiei în hipertensiunea arterială. Concluzia pertinentă a studiilor și metaanalizelor prezentate ține de necesitatea utilizării mai pe larg a monitorizării ambulatorii a tensiunii arteriale pentru stabilirea patternului circadian al tensiunii arteriale și pentru ajustarea tratamentului antihipertensiv, inclusiv sunt aduse dovezi în favoarea administrării serale (bedtime) a medicamentelor antihipertensive.

**Cuvinte-cheie:** ritm biologic, ceas biologic, cronofarmacologie, cronoterapie, sistem renin – angiotensină, pattern non-dipper, risc cardiovascular, administrare bedtime

### Summary. Chronotherapeutical aspects of arterial hypertension

Chronobiology is the science that studies the relationship between living beings and time. Our biological clock dictates the biological rhythm that determines every aspect of an organism's activity, both under normal and pathological circumstances. The present article is a short introduction in chronobiology, focusing on its aspects in arterial hypertension,

on the role of the non-dipper circadian pattern of the blood pressure in the assessment of cardiovascular risk. The article analyses clinical studies, including recent ones, which have investigated the influence of chronotherapy on the arterial hypertension treatment. The overall conclusion of these studies and meta-analysis deals with the necessity of a broader use of ambulatory blood pressure monitoring in order to establish a circadian pattern of the blood pressure and to adjust the antihypertensive treatment, including proof in favour of bedtime administration of one or more medications.

**Key words:** biological rhythm, biological clock, chronopharmacology, chronotherapy, renin-angiotensin system, non-dipper pattern, cardiovascular risk, bedtime administration

### Резюме. Некоторые хронотерапевтические аспекты гипертонической болезни

Хронобиология является наукой которая изучает связь живых организмов со временем. Биологические часы диктуют биологические ритмы, регулируя таким образом любой аспект функционирования живых существ, как в норме, так и в патологии. Данная статья является кратким введением в вопросы хронотерапии при гипертонической болезни.

**Ключевые слова:** биологический ритм, биологические часы, хронотерапия, ренин-ангиотензиновая система, паттерн нон-диппер, сердечно-сосудистый риск, вечернее назначение лекарств

**Ritmurile biologice** sunt fenomene biologice periodice legate de schimbările de mediu provocate fie de factori endogeni numiți sincronizatori, fie de alți agenți determinanți, precum ciclul lumină-întuneric, ciclul activitate-repaus, anotimpurile, ș.a. [1]. Durata ciclurilor biologice variază de la unele foarte scurte – sub o secundă, de ex. cele depistate pe electrocardiogramă și pe electroencefalogramă; medii – ultradiene (30 min – 20 ore), de ex. stadiile somnului; circadiene (circa-diem, în latină aproximativ o zi), de ex. secreția hormonilor; infradiene (28 ore – 6 zile); îndelungate – peste 6 zile.

### Ceasuri biologice

Ritmurile biologice ale organismului uman sunt generate de ceasuri biologice endogene, sau ceasuri interne, asemeni unor structuri de măsurare și „păstrare” a timpului. La mamifere, pacemakerul major, adică ceasul biologic central, este reprezentat de nucleele suprahiasmaticale ale hipotalamusului (conțin circa 20 mii neuroni), care la rândul lor sunt controlate de anumite gene (minimum 12 descoperite la moment), numite gene de orologiu, precum Per1 și/sau Per2 din bucla moleculară de bază ce inițiază oscilațiile circadiene [2], genele NR1D1, GSK3beta, CRY1, ARNTL, TIM ș.a., cât și de diverși factori de mediu. Genele de orologiu generează ritmicitate prin intermediul unui feedback pozitiv și negativ al proteinelor codificate de ele și acest sistem oscilează cu o periodicitate circadiană [3]. Sistemul circadian este compus din trei elemente: 1. Orologiul propriu – zis, adică nucleele suprahiasmaticale din hipotalamusul anterior, 2. Tractul retinohipotalamic, ce transmite informația despre lumină/întuneric și 3. Melatonina – neurohormonul secretat de către glanda pineală, considerat drept acul acestui ceasornic. Elementul esențial de control al sistemului circadian este lumina, iar împreună cu melatonina, ambele reprezintă o curbă de răspuns de fază, și asupra lor e posibil de acționat în cadrul tratamentului dereglărilor circadie-

ne [4]. Melatonina este produsă de glanda pineală în timpul nopții, sub controlul strâns al nucleelor suprahiasmaticale, și este inhibată de expunerea la lumină. Melatonina reprezintă stimulul temporal al sistemului nervos central către multitudinea de ținte tisulare ce conțin receptori pentru acest hormon, unde generează ritmicitate zilnică (ca de exemplu în adenohipofiză) sau sincronizează oscilatorii periferici [5].

E de notat faptul că mamiferele nu au doar un singur ceas biologic. Unele organe interne, spre exemplu esofagul, ficatul, plămâni, splina, pancreasul, timusul, posibil și pielea, au ceas biologic propriu. Perioada interioară a ceasului circadian uman constituie în medie 24 ore, corespunzând rotației Pământului în jurul axei sale.

**Cronofarmacologia**, parte componentă a cronobiologiei, este menită să găsească răspunsuri la întrebarea cum și dacă ritmurile biologice influențează efectele farmacocinetice și farmacodinamice ale medicamentelor, la fel și să evalueze sistemele de livrare ale medicamentelor ce eliberează orice agent bioactiv într-un ritm ce s-ar suprapune ideal asupra necesităților biologice în terapia unei anumite maladii [6]. Diferențele între proprietățile farmacocinetice în dependență de timpul administrării medicamentelor sunt bine cunoscute. Absorbția, distribuția, metabolismul și eliminarea medicamentelor depind de ritmurile circadiene ale pH-ului gastric, ale motilității tractului gastro-intestinal, ale funcției biliare, activității fermenților hepatici, ale fluxului sangvin către organele interne, la fel – și de rata filtrării glomerulare [7]. Aceste influențe ar însemna că putem să ne așteptăm la o reducere a eliminării agenților terapeutici, dacă sunt administrați seara, și astfel la o acțiune mai îndelungată, inclusiv a medicației antihipertensive. Pe de alta parte, și procesele farmacodinamice sunt influențate de ritmurile circadiene, explicațiile regăsindu-se în diferențele circadiene ale diverselor procese metabolice, biochimice, ale numărului de receptori și

capacitatea lor de a se conforma, în activarea periodică a căilor semnalante etc.

Tehnicile cronofarmacologice sunt menite să adapteze nivelurile plasmaticice în limite terapeutice ale agenților farmacologici perioadelor de maximă severitate ale patologiilor tratate. Un exemplu clasic în acest context este administrarea în orele serii a medicației antihipertensive pentru prevenirea creșterii excesive matinale a valorilor TA.

**Studii cronoterapeutice**, cu utilizarea diveselor medicamente antihipertensive, sunt efectuate deja pe parcursul a peste 3 decenii. Raționamentul pentru efectuarea lor e legat de posibilitatea influențării sub aspect cronoterapeutic asupra sistemului renin – angiotensin – aldosteronă, care se activează proeminent în timpul nopții, în condiții normale, dar și mai mult în diverse patologii, prin utilizarea claselor de medicamente – inhibitorii enzimei de conversie a angiotensinei (IEC) și antagoniștii receptorilor de angiotensină (ARA), pe de o parte, și pe de altă parte - prin posibilitatea contracarării mai eficiente a activării sistemului nervos simpatic în timpul nopții [8]. Una din condițiile necesare în efectuarea unor astfel de studii este utilizarea monitorizării ambulatorii a TA.

Introducerea acum câteva decenii în practica medicală a monitorizării ambulatorii a tensiunii arteriale (MATA), o tehnică neinvazivă ce permite cunoașterea variațiilor TA în anumite perioade de timp (24 sau 48 ore), inițial destinată cunoașterii TA în afara cabinetului medicului, a întărit convingerea că TA nu este o constantă circadiană, ci este clar caracterizată prin patterne diferite specifice zilei și nopții.

Persoanele normotensive prezintă o scădere cu 10-20% a valorilor TA medii nocturne, în comparație cu cele diurne, apoi are loc o creștere matinală abruptă a TA, chiar înaintea începutului activităților de zi, cu atingerea valorilor maxime în orele matinale sau de după amiază, apoi TA descrește treptat și atinge valorile minime în timpul somnului de noapte. Același pattern e caracteristic și persoanelor cu HTA esențială necomplicată.

În același timp, patternul non-dipper (care poate fi stabilit corect doar în baza reproducerii rezultatelor în cadrul MATA repetate, însoțite de un „minijurnal” al pacientului), adică lipsa scăderii TA cu 10-20% în timpul nopții sau chiar valori nocturne ce le depășesc pe cele diurne, s-a dovedit a fi legat de multiple condiții:

- HTA complicată
- HTA rezistentă, inclusiv în cadrul bolii renale cronice (BRC), diabetului zaharat (DZ), apneei nocturne, vârstei înaintate, aportului excesiv de sare
- afectarea organelor - țintă
- risc crescut de diverse catastrofe vasculare în organele-țintă

- mortalitate crescută.

Numeroase studii de proporții, inclusiv populaționale cu utilizarea MATA, au demonstrat fără echivoc că hipertensivii non-dipper prezintă un mult mai mare risc cardiovascular în comparație cu tipul normal-dipper [9]. De ex, Hermida ș.a. au efectuat un studiu pe 3344 persoane cu HTA, supravegheați (MATA timp de 48 ore de 1-3 ori/an) timp de 5,6 ani, care au fost divizate în două grupuri: cu administrarea a medicației antihipertensive doar dimineața și cu administrarea cel puțin a unuia din agenți seara (bedtime, literalmente, la culcare). Rezultatele au arătat o reducere cu 17% a riscului cardiovascular pentru scăderea cu fiecă 5 mm Hg anume a TA nocturne, și aceste rezultate nu au fost influențate de sex, vârstă, DZ sau de orice alte schimbări în parametrii TA ambulatorii. Un alt studiu ce a analizat evoluția a 5292 pacienți hipertensivi supravegheați în medie timp de 8,4 ani, a demonstrat o predictibilitate superioară a mortalității cardiovasculare prin utilizarea MATA versus măsurările clinice ale TA, și că predominarea creșterilor nocturne ale TA se asociază cu mortalitate mai înaltă: pentru creșterea cu 10 mm Hg a TA sistolice diurne riscul mortalității creștea cu 12%, iar pentru aceiași creștere, dar a TA nocturne, riscul mortalității sporea cu 21% [10].

Atingerea și menținerea statutului normal-dipper pe fondul terapiei antihipertensive, inclusiv ajustate scopului de reglare a TA nocturne, contribuie la reducerea mortalității, la supraviețuirea fără evenimente majore cardiovasculare, la reducerea afectării organelor-țintă, conform datelor studiului MAPEC, relatat în anul 2010 [11].

Aceste concluzii, de fapt, au fost sugerate și mai devreme, în trialurile bine cunoscute Syst-Eur (a. 1999), efectuat cu Nitrendipină, și Hope (a. 2000), efectuat cu Ramipril. Cu toate că investigatorii nu au analizat în mod special efectul administrării nocturne a medicamentelor, dar nu e de negat presupunerea că administrarea anume în orele de seară a contribuit la schimbarea profilului HTA din non-dipper în profil normal, și prin aceasta, posibil, s-a realizat și reducerea incidenței ictusului și a infarctului miocardic, a riscului cardiovascular, în comparație cu cei ce nu au obținut acest pattern al TA [12]. Totuși, în aceste studii a lipsit comparația directă între efectele administrării matinale versus serale a tratamentului. Smolensky ș.a. au analizat rezultatele administrării matinale versus cele serale a mai multor medicamente antihipertensive din diferite clase, în total la circa 1500 pacienți, și au observat diferențe semnificative, chiar și dramatice, în favoarea administrării serale [13].

Toate cele relatate mai sus au constituit baza pentru efectuarea unui studiu randomizat, care a devenit

de referință în acest domeniu – MAPEC, ce a comparat direct regimul de administrare matinal a tratamentului antihipertensiv cu cel seral (adică, cel puțin un medicament antihipertensiv administrat seara). Au fost înrolate 2156 persoane, durata medie de supraveghere a constituit 5,6 ani (14). Rezultatele au fost net favorabile abordării cronoterapeutice a tratamentului, obținând o reducere a profilului non-dipper la 34% la cei tratați seara în comparație cu 62% la cei tratați dimineața;  $p < 0,001$ ; un control mai bun al valorilor TA în cazul tratamentului seral (62% versus 53%) și un risc cu 39% mai redus de evenimente cardiovasculare la cei tratați seara în comparație cu cei tratați dimineața ( $p < 0,001$ ).

Investigatorii din studiul MAPEC au evaluat ulterior și efectul tratamentului cu IEC administrat seara (un lot de 2012 pacienți) asupra apariției DZ și au constatat că în acest caz are loc o reducere cu 57% a riscului de apariție a DZ, în comparație cu grupul cu medicație matinală, indiferent de alți factori precum nivelul glicemic, circumferința taliei, TA medie nocturnă, categoria de dipper, boala renală cronică [15], explicând acest fenomen prin contracararea mai eficientă a activării SRAA la administrarea medicamentelor seara.

E de menționat că majoritatea studiilor clinice care au avut în designul lor observarea asupra variațiilor zi/noapte ale TA, au confirmat că TA medie nocturnă prezice mai bine toate evenimentele cardiovasculare, în comparație cu TA diurnă, deci oferă o valoare prognostică mai mare. Totuși, nu se poate afirma despre acceptarea unanimă, drept consecință, a conceptului cronoterapeutic. Această controversă e pe cale de rezolvare, totuși. Drept dovadă a celor afirmate, vine apariția absolut recentă a unei mari metaanalize pe 17.312 pacienți, de pe trei continente, datele cărora au servit pentru evaluarea punctelor finale în dependență de diverse paterne de dipper (evaluări după 6 criterii vizavi de statutul de dipper), care a reconfirmat că anume raportul TAs nocturnă/TAs diurnă a prezis toate punctele finale adverse, indiferent de valorile medii nictimerale ale TAs [16].

În pofida unui parcurs destul de dificil, conceptul de cronoterapie în HTA devine tot mai utilizat, fiind efectuate multe studii, în special în cazul HTA rezistente sau refractare, la pacienții cu boală renală cronică, cu DZ, dar și cu alte comorbidități, în care medicația este transferată spre orele de seară, cu excepția diureticelor [17].

În prezent este pe final desfășurarea celui mai mare studiu clinic randomizat din acest domeniu, ce a înrolat peste 18 mii pacienți din 40 de centre, care utilizează în tratamentul hipertensiunii arteriale IEC, ARA, beta – blocante, alfa-blocante și antagoniști

ai canalelor de calciu (16 agenți în total) în două regimuri diferite: doar matinal și cel puțin unul seara, pentru evaluarea valorii prognostice a patternului circadian al TA vizavi de estimarea riscului cardiovascular, cerebrovascular, metabolic, renal. Acest studiu – HYGIA, ar putea contribui definitiv la stabilirea unor recomandări certe în baza abordării cronoterapeutice în tratamentul HTA. După cum afirma unul din promotorii acestui concept, profesorul Hermida, administrarea serală (bedtime) a antihipertensivelor este deja recomandată ca opțiune terapeutică de către Societatea Europeană de Cardiologie, Asociația Americană a Diabetului, Asociația Europeană de Studiu a Diabetului, Societatea Japoneză a Hipertensiunii, Societatea Internațională de Cronobiologie [17].

### Concluzii

1. Cronobiologia este o știință în continuă și rapidă dezvoltare, în strânsă legătură cu genetica, fiziologia, biochimia, medicina. Cunoștințele în acest domeniu sunt necesare medicilor pentru abordări corecte ale diverselor procese periodice ce au loc în organismul uman în normă și în patologie.

2. Pacientul hipertensiv trebuie evaluat prin metoda MATA în mod repetat, în special pentru aprecierea valorilor TA nocturne, care oferă o valoare prognostică superioară în privința riscurilor multiple – cardiovascular, cerebrovascular, renal, metabolic.

3. Abordarea cronoterapeutică a pacientului hipertensiv oferă avantaje de ordin terapeutic și preventiv.

4. Cronoterapia este o opțiune simplă, foarte utilă și cost – eficientă în tratamentul antihipertensiv.

### Bibliografie

1. Moreira J, Geoffroy PA. *Lithium and bipolar disorder: Impacts from molecular to behavioural circadian rhythms*. Chronobiol Int.2016;33(4):351-73.
2. Touitou Y. *Dysfunctions of biological clocks and their treatment*. Ann Pharm Fr.2008 Jun;66(3):146-57.
3. Andres Camargo-Sancez, Carmen L Nino et al. *Theory of Inpatient Circadian Care: A Proposal for a Middle-Range Theory*. The Open Nursing Journal, 2015,9,1-9.
4. Pevet P, Challet E. *Melatonin: both master clock output and internal time – giver in the circadian clocks network*. J Physiol Paris.2011 Dec;105(4-6):170-82.
5. Masson-Pevet M. *Melatonin in the circadian system*. J Soc Biol.2007; 201(1):77-83.
6. Pandiyan Shanmugan and Ramu Bandameedi, *Chronotherapeutic drug delivery systems*; Drug Metabolism and Toxicology 2015, 6:5.
7. Labrecque G., Beauchamp D. (2003). *Rhythms and Pharmacokinetics*. Chronotherapeutics. London: Pharmaceutical Press: 75-110.
8. Ramon C. Hermida, Diana E. Ayala et al. *Circadian Rhythms in Blood Pressure Regulation and Optimization*

of Hypertension Treatment With ACE Inhibitor and ARB Medications. American Journal of Hypertension advance online publication 7 October 2010.

9. Hermida RC, Ayala DE, Mojon A et al. *Decreasing sleep-time blood pressure determined by ambulatory monitoring reduces cardiovascular risk*. J Am Coll Cardiol. 2011 Sep 6;58(11):1165-73.

10. Dolan E, Stanton A et al., (2005). *Superiority of ambulatory over clinic blood pressure measurement in predicting mortality: the Dublin outcome study*. Hypertension 46: 156-161.

11. F. Portaluppi, M. Smolensky. *Perspectives on the chronotherapy of hypertension based on the results of MAPEC study*; Chronobiology International; volume 27 Issue 8, 2010, p 1652-1667.

12. Svensson P, de Faire U, et al. (2001) *Comparative effects of ramipril on ambulatory and office blood pressure: a Hope substudy*. Hypertension 38:E28-E32.

13. Smolensky MH, Hermida RC, et al. (2010).

*Administration time-dependent effects of blood pressure-lowering medications: basis for the chronotherapy in hypertension*. Blood Press. Monit. 15:173-180.

14. Hermida RC. (2007). *Ambulatory blood pressure monitoring in the prediction of cardiovascular events and effects of chronotherapy: rationale and design of the MAPEC study*. Chronobiology Int.. 24:749-775.

15. Marlene Busco. *Taking BP Meds at Bedtime May Thwart Diabetes Onset*. Medscape Medical News. September 28, 2015.

16. Salles GF, Reboldi G, Fagard RH, et al. *Prognostic effect of the nocturnal blood pressure fall in hypertensive patients: The ambulatory blood pressure collaboration in patients with hypertension (ABC-H) meta-analysis*. Hypertension 2016.

17. Jaume Almirall, Lurdes Comas et al. *Effects of Chronotherapy on Blood Pressure Control in Non-dipper Patients with Refractory Hypertension*. Nephrol. Dial. Transplant. 2012;27(5):1855-1859.