

## Αρχές χρονοφαρμακολογίας και χρονοθεραπείας της αρτηριακής υπέρτασης

**Χ. Δόκος**  
**Χ. Σαββόπουλος**  
**Α. Χατζητόλιος**

### ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Η παρούσα ανασκόπηση αναλύει βασικές αρχές της χρονοφαρμακολογίας και της χρονοθεραπευτικής της αρτηριακής υπέρτασης. Η χρονοφαρμακολογία βασίζεται στον κιρκάδιο ρυθμό και τις μεταβολές του. Ο κιρκάδιος ρυθμός αποτελεί το φυσιολογικό ενδογενές βιολογικό ρολόι του ανθρώπου, που επηρεάζει βασικές παράμετρους του καρδιαγγειακού συστήματος. Σύμφωνα με μελέτες, φαίνεται πως η δράση των αντιυπερτασικών φαρμάκων εξαρτάται από τον κιρκάδιο ρυθμό και είναι κυρίως δοσοεξαρτώμενη. Εντούτοις, απαιτούνται περισσότερες μελέτες επί της χρονοθεραπείας της αρτηριακής υπέρτασης για τη διαλεύκανση του φαινομένου διαφορετικής διακύμανσης των επιπέδων της αρτηριακής πίεσης επί της χορήγησης διαφόρων αντιυπερτασικών φαρμάκων.

### ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Οι καθημερινοί ρυθμοί πολλαπλασιασμού και ανάπτυξης των φυτικών και ζωικών οργανισμών έχουν παρατηρηθεί από πολύ νωρίς. Το 4<sup>ο</sup> αιώνα π.Χ, ο Ανδροσθένης, γραφέας του Μέγα Αλέξανδρου, παρατήρησε ότι τα φύλλα σε συγκεκριμένα δένδρα ανοίγουν προς τον ήλιο την ημέρα, σε αντίθεση με τη νύχτα, που εσωκλείονται με ρυθμικό τρόπο. Το 1792, ο Γάλλος αστρονόμος Jean Jacques d'Ortous deMairan πραγματοποίησε το πρώτο γνωστό πείραμα για τους βιορυθμούς. Ο Jean Jacques d'Ortous de Mairan παρατήρησε πως τα φύλλα του ηλιοτρόπιου άνοιγαν την ημέρα και έκλειναν τη νύχτα<sup>1</sup>. Φαίνεται πως η ρυθμικότητα αποτελεί ένα κανόνα της φύσης που έχει διττό στόχο. Από τη μια τα εξωτερικά – περιβαλλοντικά ερεθίσματα (φώς, θερμοκρασία, τροφή) να προσαρμόζονται στις ανάγκες του οργανισμού και από την άλλη να ρυθμίζονται εσωτερικοί μηχανισμοί για μεγαλύτερα πλεονεκτήματα εξέλιξης και επιβίωσης. Οι βιορυθμοί και οι κιρκάδιοι ρυθμοί αποτέλεσαν ένα σημαντικό πεδίο έρευνας. Οι κιρκάδιοι ρυθμοί στους ανώτερους ζωικούς οργανισμούς χαρακτηρίζονται από εξαιρετική ακρίβεια επαγωγής διεγερτικών μηνυμάτων συμπεριφοράς<sup>2,3</sup>.

Φαίνεται πως λόγω της τροχιάς της γης γύρω από τον κεντρικό της άξονα, η εναλλαγή φωτός και σκότους αποτελεί το σημαντικότερο εξωτερικό ερεθίσμα για τον κιρκάδιο ρυθμό. Το 1959 ο Haldberg πρότεινε τον όρο κιρκάδιος ρυθμός από το *circa*

Α' Προπαιδευτική Παθολογική  
Κλινική, Νοσοκομείο ΑΧΕΠΑ,  
Ιατρική Σχολή, Αριστοτέλειο  
Πανεπιστήμιο Θεσσαλονίκης,  
Ελλάς

— περίπου και το *dies* — ημέρα για να προσδιορίσει το 24ωρο του κικαδίου ρυθμού<sup>4,5</sup>. Άξιο λόγου αποτελεί το γεγονός ότι οι ζωντανό οργανισμοί έχουν την τάση να οργανώνονται όχι μόνο στο χώρο, αλλά και στο χρόνο. Οι κικαδίοι ρυθμοί έχουν παρατηρηθεί σε όλους τους ευκαρύωτες, ενώ φαίνεται να έχουν ωρολογιακή συμπεριφορά. Σε είδη όπως η *Drosophila melanogaster*, έχουν εντοπισθεί συγκεκριμένα γονίδια υπεύθυνα για τον κικαδίο ρυθμό<sup>6</sup>. Το 1971 οι Κοπορκα και Benzer ταυτοποίησαν στο X χρωμόσωμα της *Drosophila melanogaster*, μια περιοχή που είναι υπεύθυνη για τη ρυθμικότητα των εσωτερικών μηχανισμών (per clock γονίδιο)<sup>7</sup>. Εντούτοις, για πρώτη φορά το 1984 ο Bargiello και συν. έδειξαν πως ο βιολογικός ρυθμός — ρολόι είναι γενετικά καθορισμένος<sup>8</sup>. Πιστεύεται πως ο κικαδίο ρυθμός έχει εξελιχθεί παράλληλα με τη γεωλογική ιστορία της γης και τα στάδια εξέλιξης και εκλεκτικής επιβίωσης, έχουν ως πρωταρχικό επαγωγέα τους περιβαλλοντικούς παράγοντες. Γι' αυτό και βασικοί μηχανισμοί μεταβολισμού και συμπεριφοράς στα θηλαστικά, συμπεριλαμβανομένου και του ανθρώπου, ρυθμίζονται αποκλειστικά από τον κικαδίο ρυθμό<sup>9,10</sup>.

Το κέντρο ελέγχου και ρύθμισης του κικαδίου ρυθμού των θηλαστικών εντοπίζεται στους νευρώνες του υπερχιασματικού πυρήνα του εγκεφάλου και σε κύτταρα των περιφερικών ιστών, όπου η έκφραση των γονιδίων γίνεται με περιοδικότητα στο εικοσιτετράωρο (μοριακός ταλαντωτής). Ο “μοριακός ταλαντωτής” ρυθμίζεται από θετικά και αρνητικά μεταγωγικά μηνύματα<sup>11-13</sup>. Ο ετεροδιμερικός μεταγραφικός ενεργοποιητής του κικαδίου ρυθμού CLOCK/BMAL1 επάγει τη μεταγραφή του E-box που περιέχει τα γονίδια Cryptochrome (*Cry 1, 2*) και Period (*Per 1, 2*). Οι πρωτεΐνες CRY και PER δρουν κυρίως στο μεταγωγικό στάδιο των θετικών και αρνητικών μηχανισμών ανατροφοδότησης (feedback) προς μεταγραφή του μεταγραφικού παράγοντα Bmal1<sup>14</sup>. Άξιοι λόγου αποτελεί το γεγονός ότι γονίδια υπεύθυνα για τους βιορυθμούς, έχουν βρεθεί τόσο σε κύτταρα του δέρματος, όσο και στο βλεννογόνο<sup>15</sup>.

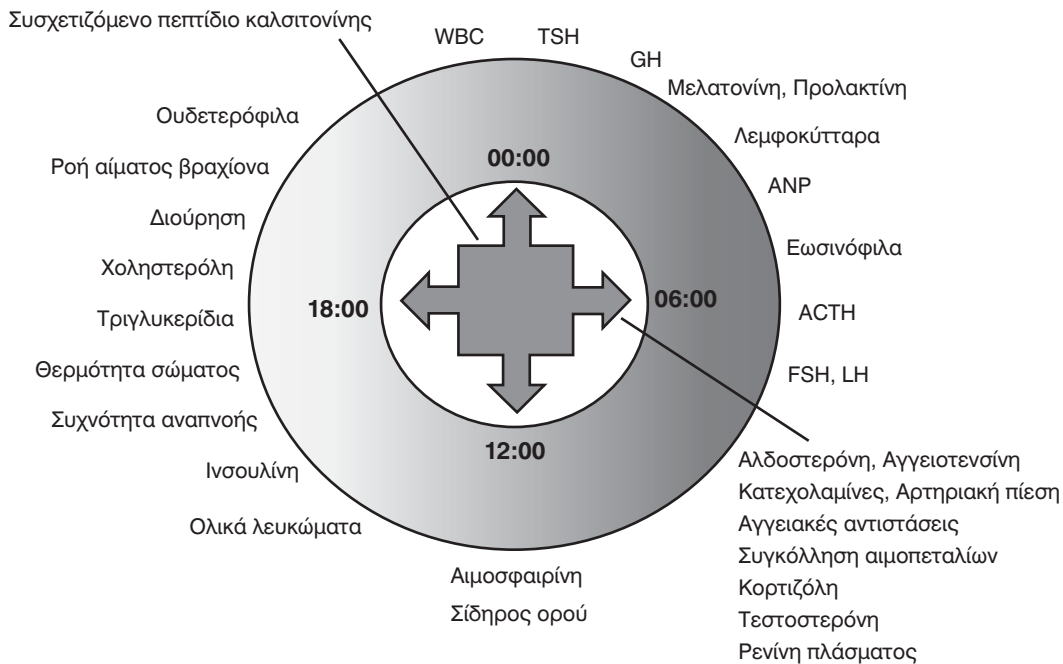
Το 1965 ο Aschoff, καθιέρωσε για πρώτη φορά τον όρο *Zeitgeber* που περιγράφει τους περιβαλλοντικούς παράγοντες, όπως φως/σκότος και θερμοκρασία για τη ρύθμιση του βιολογικού ρολογιού. Φυσιολογικά το βιολογικό ενδογενές ρολόι του ανθρώπου λειτουργεί 24.2 – 24.4 ώρες ημερησίως κάτω από τις συνθήκες *Zeitgeber*. Γι' αυτό τα *Zeitgebers*

αποτελούν το σημαντικότερο παράγοντα για τη διατήρηση του κικαδίου ρυθμού στο 24ωρο. Τα θηλαστικά, όπως οι επίμυες και ο άνθρωπος, μπορούν να έχουν φυσιολογικούς βιορυθμούς σε έκθεση στο φως, λιγότερο από 22 ώρες και περισσότερο από 26 ώρες<sup>6,16</sup>. Ως αποτέλεσμα ο κικαδίο ρυθμός μπορεί να μην έχει τα στενά πλαίσια του 24ώρου, αλλά δεδομένο αποτελεί η κυκλικότητα που εκφράζεται στους βιορυθμούς και στις φυσιολογικές λειτουργίες του ανθρώπινου οργανισμού.

### Καρδιαγγειακή λειτουργία και ημερήσιες μεταβολές της

Ο καρδιακός ρυθμός είναι ίσως από τις πρώτες φυσιολογικές παραμέτρους που έχουν περιγραφεί ως μη σταθερές, σε όλη τη διάρκεια του 24ώρου. Από την αρχή του 17<sup>ου</sup> αιώνα περιγράφηκαν οι μεταβολές του καρδιακού ρυθμού, σφυγμού και αρτηριακής πίεσης. Με την τεχνολογική εξέλιξη των συσκευών καταμέτρησης της αρτηριακής πίεσης και του καρδιακού ρυθμού είναι αποδεκτή πλέον η θεωρία της μεταβολής της αρτηριακής πίεσης κατά τη διάρκεια της ημέρας τόσο σε φυσιολογικά, όσο και σε υπερασικά άτομα<sup>17,18</sup>.

Οι διαφορετικές μορφές υπέρτασης δύναται να εμφανίζουν διαφορετικούς τύπους κικαδίου ρυθμού. Στις περιπτώσεις ιδιοπαθούς υπέρτασης και σε φυσιολογικά άτομα, τα επίπεδα αρτηριακής πίεσης μειώνονται κυρίως τη νύχτα (φαινόμενο dipping). Όμως σε άτομα που πάσχουν από δευτεροπαθή αρτηριακή υπέρταση (νεφρική νόσος, κήλη, σακχαρώδης διαβήτης, σύνδρομο Cushing) η αρτηριακή πίεση δεν μεταβάλλεται τη νύχτα σε ποσοστό 70% ή μπορεί να αυξάνεται στις υψηλότερες ημερήσιες τιμές<sup>17-19</sup>. Βέβαια, η πτώση της αρτηριακής πίεσης τις νυχτερινές ώρες, έχει συνδεθεί κυρίως με οργανική δυσλειτουργία, όπως της καρδιάς, του εγκεφάλου, των αγγείων και του νεφρού<sup>18-21</sup>. Μελέτες που έχουν γίνει, έδειξαν ότι εκτός από τον καρδιακό ρυθμό και την αρτηριακή πίεση, έχουμε μεταβολές και σε άλλες αιμοδυναμικές παραμέτρους με τον κικαδίο ρυθμό. Ο όγκος παλμού, το καρδιακό φορτίο, η ροή του αίματος, οι περιφερικές αντιστάσεις, οι παραμέτροι καταγραφής στο ηλεκτροκαρδιογράφημα, η συγκέντρωση ορμονών που συμβάλλουν στην αύξηση της πίεσης όπως η νορεπινεφρίνη, η ρενίνη, η αγγιοτενσίνη, η αλδοστερόνη, το νατριουρητικό πεπτιδίο, το ιξώδες του αίματος και η ινωδολυτική ικανότητα, αποτελούν μερικούς από τους παράγοντες του καρδιαγγειακού



Εικ. 1. Μεταβολές φυσιολογικών παραμέτρων με τον κιρκάδιο ρυθμό με την κορύφωσή τους το 24ωρο.

συστήματος που μεταβάλλονται από τον κιρκάδιο ρυθμό<sup>17,18,22,23</sup> (Εικ. 1).

### Αρχές χρονοφαρμακολογίας

Η ομοιότητα και η ισορροπία των βιολογικών μηχανισμών στον ανθρώπινο οργανισμό έχουν μία ιδιαίτερη δυναμική κατά τη διάρκεια του 24ώρου. Από την άλλη, τα φάρμακα έχουν ιδιαίτερα φαρμακοδυναμικά και φαρμακοκινητικά χαρακτηριστικά. Η χρονοφαρμακολογία (chronopharmacology) εξετάζει την κινητική και δυναμική των φαρμάκων που επηρεάζουν άμεσα τους βιολογικούς ρυθμούς του ανθρώπου, όπως επίσης και τα θεραπευτικά σχήματα (δόσεις, συχνότητα χορήγησης) που δύναται να επιδρούν σε διάφορα στάδια του ενδογενούς βιολογικού ρολογιού. Η χρονική περίοδος χορήγησης ενός φαρμάκου φαίνεται ότι επηρεάζει τη φαρμακοδυναμική και φαρμακοκινητική της δραστικής ουσίας σε σχέση με τον κιρκάδιο ρυθμό<sup>24-29</sup>.

Η χρονοκινητική (chronokinetics) αναφέρεται κυρίως στις δοσοεξαρτώμενες μεταβολές, στην απορρόφηση, κατανομή, μεταβολισμό και απέκκριση των φαρμάκων<sup>24-26</sup>. Ο κιρκάδιος ρυθμός μεταβάλλει το pH του γαστρικού υγρού με συνέπεια τη διαφορετική απορρόφηση των φαρμάκων. Βέβαια ο κιρκάδιος ρυθμός επηρεάζει όχι μόνο την αιμάτωση του στόμαχου, αλλά και την ηπατική ροή

αίματος και ενζυμική δραστηριότητα. Ο κιρκάδιος ρυθμός επιδρά στο βιομετασχηματισμό και μεταβολισμό των ουσιών, στην έκκριση των χολικών αλάτων, τη ροή αίματος στις νεφρικές αρτηρίες και τη σπειραματική διήθηση, με συνέπεια τη μεταβολή στην απέκκριση των φαρμάκων. Τα φαρμακοκινητικά στοιχεία της δραστικής ουσίας, όπως η μέγιστη συγκέντρωση, ο ρυθμός απέκκρισης και ο όγκος κατανομής επηρεάζονται κυρίως από τον κιρκάδιο ρυθμό<sup>30-33</sup>.

Η χρονοδυναμική (chronodynamics) αναφέρεται στις δοσοεξαρτώμενες μεταβολές στη δράση των φαρμάκων στον ανθρώπινο οργανισμό. Τόσο οι επιθυμητές, όσο και οι ανεπιθύμητες ενέργειες των φαρμάκων εξαρτώνται από τη χρονική περίοδο χορήγησης του φαρμάκου. Είναι γνωστό για παράδειγμα, ότι η χορήγηση των H<sub>2</sub>-ανταγωνιστών για τη θεραπεία του δωδεκαδακτυλικού έλκους έχει περισσότερο όφελος να γίνεται την ημέρα παρά τη νύχτα, μιας και κατά τη νύχτα έχουμε μερικό αποκλεισμό των H<sub>2</sub> υποδοχέων<sup>34-37</sup>. Σε ορισμένα φάρμακα με μικρό θεραπευτικό εύρος και υψηλό κίνδυνο ανεπιθύμητων ενεργειών, η χρονική περίοδος χορήγησης του φαρμάκου πρέπει να προσδιορισθεί για αποφυγή της τοξικότητας<sup>31</sup>.

Ένας από τους νεώτερους όρους της χρονοφαρμακολογίας αποτελεί η χρονοαισθησία (chronoaesthesia). Η χρονοαισθησία προσπαθεί να εξηγήσει τις λεπτές και διακριτές διαφορές που υπάρ-

χουν σε διαφορετικές χρονικές στιγμές όπου χορηγείται ένα φάρμακο και δεν εξαρτώνται από χρονοκινητικές παραμέτρους. Η χρονοαισθησία αφορά τη χρονοδυναμική μιας δραστηρικής ουσίας που εξαρτάται κυρίως από τη δυναμική των δευτερευόντων μεταγωγικών σημάτων, τη διαπερατότητα των μεμβρανών, τον αριθμό των υποδοχέων στόχων κ.ά.<sup>27</sup>.

### Χρονοθεραπευτική της αρτηριακής υπέρτασης

Βασικό αξίωμα για την καλύτερη θεραπευτική στόχευση είναι η χορήγηση της σωστής ποσότητας της δραστηρικής ουσίας μέσω της κατάλληλης δόσης, τον κατάλληλο χρόνο. Κάθε ξενοβιοτική ουσία, όπως και τα φάρμακα, δρουν ανάλογα με το χρόνο χορήγησής τους στον ανθρώπινο οργανισμό. Η θεραπεία της αρτηριακής υπέρτασης περιλαμβάνει διάφορες φαρμακευτικές παρεμβάσεις, όπως τα διουρητικά, οι β- και α-αδρενεργικοί αποκλειστές, οι αναστολείς του μετατρεπτικού ενζύμου της αγγειοτενσίνης (α-MEA), οι αναστολείς του υποδοχέα AT<sub>1</sub> κ.ά. Όλες αυτές οι ουσίες έχουν διαφορετικό χρόνο ημιζωής και βιολογική δράση. Φαίνεται πως σύμφωνα με μελέτες υπάρχει διαφορετική δράση των αντιυπερτασικών φαρμάκων σε συσχέτιση με την ημέρα και την νύχτα. Η χρήση της 24ωρης καταγραφής της αρτηριακής πίεσης (ABMP – ambulatory blood pressure monitoring) θεωρείται ως μέθοδος εκλογής για τη διερεύνηση των διακυμάνσεων της αρτηριακής πίεσης<sup>38,39</sup>.

#### β-αδρενεργικοί ανταγωνιστές

Οι ανταγωνιστές των β-αδρενεργικών υποδοχέων αποτελούν μία μεγάλη κατηγορία φαρμάκων που διαχωρίζεται σε 4 ομάδες: (α) μη εκλεκτικοί (προπρανολόλη, οξεπρενολόλη), (β) β<sub>1</sub>-εκλεκτικοί (βισοπρολόλη, μετροπρολόλη, ατενολόλη), (γ) ουσίες με ενδογενή συμπαθητικομιμητική/αγωνιστική δραστηριότητα (πινδολόλη), (δ) ανταγωνιστές των β-αδρενεργικών υποδοχέων με πρόσθετες φαρμακοδυναμικές δράσεις (α-αδρενεργικοί αποκλειστές – καρβεδιλόλη)<sup>40</sup>.

Έως σήμερα δεν έχουν γίνει μελέτες διαρκούς καταγραφής της αρτηριακής πίεσης (ημέρα vs νύχτα) για τους ανταγωνιστές των β-αδρενεργικών υποδοχέων. Οι περισσότερες μελέτες στην εν λόγω ομάδα αντιυπερτασικών φαρμάκων δεν έχουν εξειδικευμένη δόση χρονικά και καταγραφή της αρτηριακής πίεσης. Έτσι είναι δύσκολη η εξαγωγή συμπερασμάτων για τη δράση του κωκάρδιου ρυθμού επί της δόσης του φαρμάκου για τη θερα-

πεία της αρτηριακής υπέρτασης. Οι Stanton και O'Brien σε μία ειδική σύνοψη των αποτελεσμάτων 20 κλινικών μελετών, έδειξαν ότι οι β-αδρενεργικοί ανταγωνιστές των προαναφερθέντων α, β και γ ομάδων δεν επηρεάζουν, ούτε μειώνουν το ρυθμό της αρτηριακής πίεσης. Πιστεύεται πως οι β-αδρενεργικοί ανταγωνιστές μειώνουν τα επίπεδα αρτηριακής πίεσης την ημέρα, ενώ δεν τα επηρεάζουν σημαντικά τη νύχτα<sup>41</sup>.

Σε φυσιολογικά άτομα έχει αποδειχθεί ότι η χορήγηση προπρανολόλης μειώνει τον καρδιακό ρυθμό και την αρτηριακή πίεση κυρίως την ημέρα, απ' ότι τη νύχτα. Φαίνεται πως υπάρχει δοσοεξαρτώμενη συσχέτιση της χορήγησης του φαρμάκου με τον κωκάρδιο ρυθμό<sup>42</sup>. Ιδιαίτερο ενδιαφέρον παρουσιάζει η περίπτωση χορήγησης της πινδολόλης, που αυξάνει τον καρδιακό ρυθμό τις νυκτερινές ώρες<sup>43</sup>.

Η θεραπευτική δράση των λιποφιλικών φαρμάκων όπως η οξεπρενολόλη<sup>44</sup> και η προπρανολόλη<sup>42</sup> φαίνεται πως συσχετίζεται με το κωκάρδιο ρυθμό. Όσον αφορά τους λιποφιλικούς β-αδρενεργικούς αγωνιστές, πιθανολογείται πως η υψηλή συγκέντρωση των δραστηρικών ουσιών (C<sub>max</sub>) ή/και ο μικρότερος χρόνος που απαιτείται για την επίτευξη των υψηλότερων συγκεντρώσεων (t<sub>max</sub>) έχουν άμεση χρονοκινητική συσχέτιση με την υψηλή ροή αίματος στα ηπατικά αγγεία και τη γαστρική κένωση κατά τη διάρκεια της ημέρας<sup>45,46</sup>.

Συμπερασματικά οι β-αδρενεργικοί ανταγωνιστές ρυθμίζουν την αρτηριακή πίεση κυρίως την ημέρα, ενώ λιγότερη σημαντική είναι η δράση τους τις νυκτερινές και πρώτες πρωινές ώρες. Η δράση τους συσχετίζεται με τον κωκάρδιο ρυθμό και το συμπαθητικό τόνο (νοραδρεναλίνη, cAMP).

#### Διουρητικά

Ελάχιστες είναι οι μελέτες που έχουν γίνει στη χρονοθεραπεία με διουρητικά και την αρτηριακή υπέρταση. Η πρωινή χορήγηση μίας δόσης ινδαπαμίδης ή ξιπαμίδης μειώνει την αρτηριακή πίεση χωρίς να μεταβάλλει τη διακύμανσή της στο 24ωρο. Οι Uzu και Kimura ανάδειξαν μια ιδιαίτερη χρονοδυναμική και χρονοκινητική δράση των διουρητικών σε αλατοευαίσθητους ασθενείς με αρτηριακή υπέρταση. Οι ασθενείς που χωρίς τη χορήγηση των διουρητικών είχαν σταθερή αρτηριακή πίεση το 24ωρο, μετά τη χορήγησή τους είχαν σημαντική πτώση της αρτηριακής πίεσης τις νυκτερινές ώρες<sup>47</sup>.

*Αποκλειστές των διαύλων ασβεστίου*

Η μείωση του καρδιακού ρυθμού από τους αποκλειστές των διαύλων ασβεστίου αποτελεί την κυριότερη φαρμακολογική δράση της ομάδας αυτής των αντιυπερτασικών φαρμάκων. Σε μικρότερο βαθμό οι αποκλειστές των διαύλων ασβεστίου εμφανίζουν αγγειοδιασταλτική δράση. Η διαφορά αυτή στην διπλή φαρμακολογική δράση είναι εμφανής σε παράγωγα της 1,4-διυδροπυριδίνης (νιφεδιπίνη, αμλοδιπίνη), σε αντίθεση με τα παράγωγα της διλτιαζέμης και βεραπαμίλης<sup>18</sup>. Η ημερήσια διακύμανση της αρτηριακής πίεσης δεν έχει μεταβληθεί σε άτομα με ιδιοπαθή αρτηριακή υπέρταση όπου χορηγήθηκε βεραπαμίλη. Εντούτοις χαμηλή δραστηριότητα του φαρμάκου εμφανίζεται κυρίως τη νύχτα<sup>48</sup>. Παρόμοια μορφή στη διακύμανση της αρτηριακής πίεσης εμφανίζεται και στη διλτιαζέμη, ενώ τα παράγωγα της διυδροπυριδίνης έχουν διαφορετική χρονοφαρμακοκινητική.

Τα παράγωγα της διυδροπυριδίνης φαίνεται πως μειώνουν την αρτηριακή πίεση με μεγάλες διακυμάνσεις, τόσο την ημέρα, όσο και την νύχτα. Ο Lemmer B συνοψίζει τις πιο σημαντικές συστηματικές μελέτες και τη δράση των φαρμάκων αυτής της ομάδας επί της ημερήσιας διακύμανσης της αρτηριακής πίεσης<sup>17</sup>. Θα πρέπει να τονισθεί πως σε αυτές τις μελέτες δεν έχουν καταμετρηθεί άλλοι αιμοδυναμικοί παράγοντες της καρδιαγγειακής κυκλοφορίας οι οποίοι εξαρτώνται από το κεντρικό ρυθμό. Οι περισσότερες μελέτες έχουν ως βάση τους την ημερήσια και νυχτερινή καταμέτρηση της αρτηριακής πίεσης σε τακτά χρονικά διαστήματα.

Συμπερασματικά φαίνεται πως η χημική σύσταση των αποκλειστών των διαύλων ασβεστίου μεταβάλλει τη χρονοθεραπευτική ικανότητα των φαρμάκων στην αρτηριακή υπέρταση. Γι' αυτό απαιτούνται περισσότερες μελέτες στη χρονοφαρμακοκινητική και χρονοφαρμακοδυναμική των αποκλειστών των διαύλων ασβεστίου.

*α-MEA*

Οι μελέτες σύγκρισης της αρτηριακής πίεσης στην ημερήσια και νυχτερινή δόση των α-MEA έδειξαν πως η νυχτερινή δόση της βεναζεπρίλης, εναλαπρίλης και περινδοπρίλης είχε ως αποτέλεσμα την πτώση της αρτηριακής πίεσης σε μεγαλύτερο βαθμό από το φυσιολογικό. Εντυπωσιακή θεωρείται η πτώση των επιπέδων της αρτηριακής πίεσης από τη χορήγηση κουιναπρίλης κατά τη νύχτα. Εντούτοις η μορφή της διακύμανσης της αρτηριακής πίεσης σε αυτή τη περίπτωση παραμένει η

ίδια. Έτσι προτείνεται η προσεκτική χορήγηση των α-MEA σε υπερτασικούς ασθενείς λόγω μειωμένης καρδιακής λειτουργίας κυρίως τη νύχτα. Έτσι δύναται να έχουμε απότομη πτώση της αρτηριακής πίεσης με σημαντικό κίνδυνο εμφάνισης ισχαιμικών επιπλοκών<sup>49-53</sup>.

*AT1-αποκλειστές*

Στη διεθνή βιβλιογραφία υπάρχει μόνο μία τυχαίοποιημένη μελέτη ημερήσιας ή νυχτερινής δόσης της βαλοσαρτάνης, ενός AT1 αποκλειστή. Ο Hermida και οι συν. υποστηρίζει στην εν λόγω μελέτη ότι η βαλοσαρτάνη μειώνει τα επίπεδα αρτηριακής πίεσης ανεξάρτητα από την ώρα χορήγησης της<sup>54</sup>.

***Νεώτερες εξελίξεις στη χρονοθεραπευτική της αρτηριακής υπέρτασης***

Η ABPM αποτελεί τη μέθοδο εκλογής για την αξιολόγηση της θεραπευτικής διάρκειας δράσης ενός αντιυπερτασικού φαρμάκου λόγω της δυνατότητας της να καταγράφει τις διακυμάνσεις της αρτηριακής πίεσης. Η ABPM διαρκεί 24 ώρες, αλλά έχει σημαντικά μειονεκτήματα ως μέθοδος<sup>56</sup>. Σοβαρό μειονέκτημα της μεθόδου αποτελεί η αυστηρή καταγραφή της αρτηριακής πίεσης σε περίοδο 24 ωρών. Είναι γνωστό ότι η δράση του συμπαθητικού νευρικού συστήματος έχει ποικίλες διακυμάνσεις, με ιδιαίτερα αυξημένο τόνο σε συγκεκριμένες χρονικές περιόδους το 24ωρο. Έτσι απαιτείται η καταμέτρηση της αρτηριακής πίεσης πέραν του 24ώρου για ασφαλή συμπεράσματα, όσον αφορά τη δράση του υποψήφιου αντιυπερτασικού φαρμάκου.

Τα υπερτασικά άτομα που εμφανίζουν σημαντική πτώση της αρτηριακής πίεσης τις νυχτερινές ώρες, θα πρέπει να λαμβάνουν φαρμακευτική αγωγή τις πρώτες πρωινές ώρες. Σε αντίθεση, τα άτομα με αρτηριακή υπέρταση και χωρίς πτώση της αρτηριακής πίεσης τη νύχτα, θα πρέπει να λαμβάνουν μία επιπλέον δόση του φαρμάκου το απόγευμα για τη μείωση της αρτηριακής πίεσης. Έτσι η ομάδα αυτή θα έχει μία ομοιόμορφη διακύμανση της αρτηριακής πίεσης το 24ωρο (κυρίως μετά τη χορήγηση αναστολέων διαύλου ασβεστίου).

Είναι πλέον αποδεκτό ότι η δράση των αντιυπερτασικών φαρμάκων εξαρτάται από τον κεντρικό ρυθμό και είναι κυρίως δόσοεξαρτώμενη. Εντούτοις, περαιτέρω μελέτες απαιτούνται σε μοριακό επίπεδο για την κατανόηση της χρονοφαρμακολογίας των αντιυπερτασικών φαρμάκων για την καλύτερη εξατομικευμένη θεραπευτική προσέγγιση.

## SUMMARY

**Dokos Ch, Savopoulos Ch, Hatzitolios A. Principles of chronopharmacology and chronotherapy of arterial hypertension. *Arterial Hypertension* 2010; 19: 7-13.**

This review analyzes basic principles of chronopharmacology and chronotherapeutics of arterial hypertension. Chronopharmacology is based on circadian rhythm and its alterations. The circadian rhythm consist our physiological endogenous biological clock that affects basic cardiovascular parameters. According to studies, the action of antihypertensive drugs may depend on circadian rhythm in a dose-dependent type. However more studies are needed upon chronotherapy of arterial hypertension for elucidating the phenomenon of the alterations of arterial pressure to antihypertensive treatment.

## ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Pittendrigh CS. Temporal organization: reflections of a Darwinian clock-watcher. *Annu Rev Physiol* 1993; 55: 16-54.
2. Kramer A, Yang FC, Snodgrass P, Li X, et al. Regulation of daily locomotor activity and sleep by hypothalamic EGF receptor signaling. *Science* 2001; 294: 2511-5.
3. Menaker M. Circadian rhythms. Circadian photoreception. *Science* 2003; 299: 213-4.
4. Halberg F. Physiologic 24-hour periodicity: general and procedural considerations with reference to the adrenal cycle. *Z Vitamin-Hormon-Ferment-Forsch* 1959; 10: 225-96.
5. Halberg F. Chronobiology. *Annu Rev Physiol* 1969; 31: 675-725.
6. Aschoff J. Circadian clocks. North-Holland Publishing Company, Amsterdam, 1965.
7. Konopka RJ, Benzer S. Clock mutants of *Drosophila melanogaster*. *Proc Natl Acad Sci USA* 1971; 68: 2112-6.
8. Bargiello T, Jackson F, Young M. Restoration of circadian behavioural rhythms by gene transfer in *Drosophila*. *Nature* 1984; 312: 752-4.
9. Hastings MH. The vertebrate clock: localisation, connection and entrainment. *Handbook of Experimental Pharmacology "Physiology and Pharmacology of Biological Rhythms"*. Berlin: Springer, 1997; 125: 1-28.
10. Edmunds LN. Regulation of cell division cycles by circadian oscillators: signal transduction between clocks. *Handbook of Experimental Pharmacology "Physiology and Pharmacology of Biological Rhythms"*. Berlin: Springer, 1997: 29-53.
11. Rensing L. Regulation of cell division cycles by circadian oscillators: signal transduction between clocks. *Handbook of Experimental Pharmacology "Physiology and Pharmacology of Biological Rhythms"*. Berlin: Springer, 1997: 55-77.
12. Hastings MH. Circadian clocks: self-assembling oscillators? *Curr Biol* 2003; 13: R681-R682.
13. Hardin PE. Transcription regulation within the circadian clock: the Ebox and beyond. *J Biol Rhythms* 2004; 19: 348-60.
14. Harms E, Kivimae S, Young MW, Saez L. Posttranscriptional and posttranslational regulation of clock genes. *J Biol Rhythms* 2004; 19: 361-373.
15. Bjarnason GA, Jordan RC, Wood PA, Li Q, Lincoln DW, Sothorn RB, et al. Circadian expression of clock genes in human oral mucosa and skin: association with specific cell cycle phases. *Am J Pathol* 2001; 158: 1793-801.
16. Aschoff J, Pöhl H. Phase relations between a circadian rhythm and its Zeitgeber within the range of entrainment. *Naturwissenschaften* 1978; 65: 80-4.
17. Lemmer B. Cardiovascular chronobiology and chronopharmacology: importance of timing of dosing. In W. B. White (Ed.), *Cardiovascular Chronobiology and Variability in Clinical Research and Clinical Practice*. Totowa, NJ: Humana Press, 2001: 255-72.
18. Lemmer B, Portaluppi F. Chronopharmacology of cardiovascular diseases. In P. H. Redfern, & B. Lemmer (Eds.), *Physiology and Pharmacology of Biological Rhythms. Handbook of Experimental Pharmacology*. Berlin: Springer-Verlag, 1997; 125: 251-97.
19. Kario K, Shimada K. Risers and extreme-dippers of nocturnal blood pressure in hypertension: antihypertensive strategy for nocturnal blood pressure. *Clin Exp Hypertens* 2004; 26: 177-89.
20. Kario K. Blood pressure variability in hypertension: a possible cardiovascular risk factor. *Am J Hypertens* 2004; 17: 1075-6.
21. Kario K, Pickering TG, Umeda Y, Hoshida S, Hoshida Y, Morinari M, et al. Morning surge in blood pressure as predictor of silent and clinical cerebrovascular disease in elderly hypertensives: a prospective study. *Circulation* 2003; 107: 1404-6.
22. Anwar YA, White WB. Chronotherapeutics for cardiovascular disease. *Drugs* 1998; 55: 631-43.
23. Savopoulos C, Ntaios G, Hatzitolios A. Is there a geographic variation in the seasonal distribution of acute myocardial infarction and sudden cardiac death? *Int J Cardiol* 2009; 135: 253-4.
24. Reinberg A. Clinical chronopharmacology. An experimental basis for chronotherapy, in: A. Reinberg, M.H. Smolensky (Eds.), *Biological Rhythms and Medicine, Cellular, Metabolic, Physiopathologic and Pharmacologic Aspects*, Springer, Heidelberg, 1983, 211-63.
25. Reinberg AE. Concepts of circadian chronopharmacology, in: W.J.M. Hrushesky, R. Langer, F. Theeuwes (Eds.), *Temporal Control of Drug Delivery*. Ann NY Acad Sci. 1991; 618: 102-15.
26. Lemmer B. Chronopharmacology: Cellular and Biochemical Interactions, Marcel Dekker, Inc., New York, 1989, 720.
27. Redfern PH, Lemmer B. Physiology and Pharmacology of Biological Rhythms, *Handbook of Experimental Pharmacology*, vol. 125, Springer, Heidelberg, 1997, 668.
28. Bélanger PM. Chronopharmacology in drug research and

- therapy. *Adv Drug Res* 1993; 24: 1-80.
29. *Lemmer B*. Chronopharmacology and controlled drug release. *Expert Opin Drug Deliv* 2005; 2: 667-81.
  30. *Reinberg AE, Smolensky MH*. Circadian changes in drug disposition in man. *Clin Pharmacokinet* 1982; 7: 401-20.
  31. *Lemmer B, Bruguerolle B*. Chronopharmacokinetics. Are they clinically relevant? *Clin Pharmacokinet* 1994; 26: 419-27.
  32. *Bruguerolle B*. Chronopharmacokinetics. Current status. *Clin Pharmacokinet* 1998; 35: 83-94.
  33. *Lemmer B*. Clinical chronopharmacology of the cardiovascular system: hypertension and coronary heart disease. *Clin Ter* 2006; 157: 41-52.
  34. *Sanders SW, Moore JG, Buchi KN, Bishop AL*. Circadian variation in the pharmacodynamic effect of intravenous ranitidine. *Annu Rev Chronopharmacol* 1988; 5: 335-8.
  35. *Sanders SW, Moore JG, Buchi KN, Bishop AL*. Pharmacodynamics of intravenous ranitidine after bolus and continuous infusion in patients with healed duodenal ulcer. *Clin Pharmacol Ther* 1989; 46: 545-51.
  36. *White C, Smolensky MH, Sanders SW, Buchi KN, Moore JG*. Day-night and individual differences in response to contrast-rate ranitidine infusion. *Chronobiol Int* 1991; 8: 56-66.
  37. *Hannan A, Chester I, Merki HS, Mann S, Walt RP*. Use of automatic computerized pump to maintain constant intragastric pH. *Gut* 1990; 31: 1246-9.
  38. *White WB*. The usefulness of ambulatory blood pressure monitoring to assess antihypertensive therapy. *Blood Press Monit* 1996; 1: 149-50.
  39. *Chobanian M, Bakris GL, Black HR, et al*. Seventh report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure (JNC7). *Hypertension* 2003; 42: 1206-52.
  40. *Hardman JG, Limbird LE, Gilman AG*. Goodman & Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics. 10th ed. New York: McGraw-Hill, 2001.
  41. *Stanton A, O'Brien E*. Auswirkungen der Therapie auf das zirkadiane Blutdruckprofil. *Kardio* 1994; 3: 8.
  42. *Langner B, Lemmer B*. Circadian changes in the pharmacokinetics and cardiovascular effects of oral propranolol in healthy subjects. *Eur J Clin Pharmacol* 1988; 33: 619-24.
  43. *Quyyumi AA, Wright C, Mockus L, Fox KM*. Effect of partial agonist activity in  $\beta$  blockers in severe angina pectoris: a double blind comparison of pindolol and atenolol. *Br Med J* 1984; 289: 951-3.
  44. *Koopmans R, Oosterhuis B, Karemaker JM, Wemer J, van Buxtel CJ*. The effect of oxprenolol dosage time on its pharmacokinetics and haemodynamic effects during exercise in man. *Eur J Clin Pharmacol* 1993; 44: 171-6.
  45. *Goo RH, Moore JG, Greenberg E, Alazraki NP*. Circadian variation in gastric emptying of meals in humans. *Gastroenterology* 1987; 93: 515-8.
  46. *Lemmer B, Nold G*. Circadian changes in estimated hepatic blood flow in healthy subjects. *Br J Clin Pharmacol* 1991; 32: 627-9.
  47. *Uzu T, Kimura G*. Diuretics shift circadian rhythm of blood pressure from nondipper to dipper in essential hypertension. *Circulation* 1999; 100: 1635-8.
  48. *Gould BA, Mann S*. The 24-hour ambulatory blood pressure profile with verapamil. *Circulation* 1982; 65: 22-7.
  49. *Palatini P, Mos L, Motolese M, et al*. Effect of evening vs morning benazepril on 24-hour blood pressure: a comparative study with continuous intraarterial monitoring. *Int J Clin Pharmacol Ther Toxicol* 1993; 31: 295-300.
  50. *Witte K, Weisser K, Neubeck M, et al*. Cardiovascular effects, pharmacokinetics and converting enzyme inhibition of enalapril after morning vs evening administration. *Clin Pharmacol Ther* 1993; 54: 177-86.
  51. *Morgan T, Anderson A, Jones E*. The effect on 24 h blood pressure control of an angiotensin converting enzyme inhibitor (perindopril) administered in the morning or at night. *J Hypertens* 1997; 15: 205-11.
  52. *Palatini P, Racioppa A, Raule G, Zaninotti M, Penzo M, Pessina AC*. Effect of timing of administration on the plasma ACE inhibitory activity and the antihypertensive effect of quinapril. *Clin Pharmacol Ther* 1992; 52: 378-83.
  53. *Myburgh DP, Verho M, Botes JH, Erasmus TP, Luus HG*. 24-Hour pressure control with ramipril: comparison of once-daily morning and evening administration. *Curr Ther Res* 1995; 56: 1298-306.
  54. *Hermida RC, Calvo C, Ayala DE, Dominguez MJ, Covelo M, Fernandez JR, et al*. Administration time-dependent effects of valsartan on ambulatory blood pressure in hypertensive subjects. *Hypertension* 2003; 42: 283-90.
  55. *Lemmer B*. Timing of cardiovascular medications – pitfalls and challenges. *Br J Cardiol* 1995; 2: 303-9.