



Роля на хроноterapiaта в профилактиката на когнитивните нарушения при пациенти с артериална хипертония

Д-р Теодора Янева-Сиракова,¹ доц. Румяна Търновска-Къдрева,¹ проф. Лъчезар Трайков²

¹Клиника по кардиология, УМБАЛ „Александровска“ ЕАД

²Клиника по неврология, УМБАЛ „Александровска“ ЕАД

Актуални проблеми в лечението на артериалната хипертония (АХ) са маскираната хипертония, хипертонията на бялата престилка, резистентната хипертония, промененият денонощен ритъм на артериалното налягане (АН) и ексцесивното ранно сутрешно покачване. Тези състояния са тясно свързани с нарушена денонощна регулация на АН, което от своя страна води до повишен сърдечно-съдов риск. Техният контрол е труден, т.к. е необходимо правилно самостоятелно измерване на АН от пациента, често амбулаторно мониториране на АН и стриктно придържане към предписаната терапия. Подобряването на денонощния контрол на АН според естествените индивидуални биоритми води до понижаване на общия сърдечно-съдов риск, риска от миокарден инфаркт или мозъчен инсулт и развитие на деменция.

Биоритмите имат важно значение и лечението, съобразено с тях, би било по-ефективно (фиг. 1).



Фиг. 1. Значение на денонощния цикъл за декомпенсацията на различни заболявания. Адаптирано от Awasthi и съавтори¹

Предпоставки за ефективност на хроноterapiaта на артериалната хипертония

Денонощните вариации на АН се определят от взаимодействието между симпатиковата нервна система и ренин-ангиотензин-алдостероновата система (РААС). При будно състояние преобладава симпатиковият тонус, а през нощта АН се контролира предимно от неврохуморалната регулация, осъществявана от РААС. Смята се, че по-ниското АН по време на сън е по-важен прогностичен показател отколкото АН при будно състояние. При пациентите с нарушена солева екскреция от бъбреците не се наблюдава очакваният естествен спад на АН през нощта и те са с повишен сърдечно-съдов риск. Различните медикаменти понижават в различна степен дневните и нощните стойности на АН. Групи, които повлияват едновременно и двете контролни системи, понижават еднакво както дневните, така и нощните стойности на АН. Лекарства с ефект върху симпатиковата нервна система, понижават в по-висока степен АН при будно състояние (през деня) и са с ограничен ефект през нощта (освен ако симпатиковата нервна система не е все още активна). Лекарствата, повлияващи РААС, са по-ефективни нощем, а бета-блокериите с кратко действие – рано сутрин.

Дефиниция на хроноterapiaта при артериална хипертония

Хроноterapiaта при АХ съчетава денонощния модел на АН с фармакокинетичните и фармакодинамичните особености на конкретните медикаменти, както и времето на тяхното приложение. Това води до подобряване на ефективността, понижаване на неблагоприятните и страничните ефекти и индивидуализира-



не на лечението според конкретния генонощен профил на АН. Сравнително нов метод за оптимизиране на контрола на АН и понижаване на сърдечно-съдовия риск.

При използването на този подход е важно да се определят индивидуалните особености на АН.

С термина „dippers“ се означават онези случаи, в които стойностите на АН през нощта са с 10–20% пониски в сравнение с дневните. „Extreme dippers“ са пациентите с >20% спад на нощните стойности на АН. При 10–30% от пациентите този ритъм е нарушен – те са „non-dippers“, като част от тях дори повишават АН през нощта – „raisers“. Тези две групи са с повишен сърдечно-съдов и мозъчно-съдов риск, вкл. и за развитие на когнитивни нарушения и съдова деменция. За пациентите с екстремно понижаване на стойностите на АН рискът от сърдечно-съдови и мозъчно-съдови инциденти също е повишен, макар и в по-малка степен. Така нормализирането на генонощния ритъм на АН е важна цел на антихипертензивната терапия, т. к. може да забави увреждането на прицелните органи. Особено важно е да се ограничи екстремното ранно сутрешно покачване на АН (morning surge). При редица групи медикаменти е установен най-благоприятният за циркадния ритъм на пациента режим на приложение:

- ✦ калциеви антагонисти със забавено освобождаване – сутрин, като по този начин се понижават ранното сутрешно покачване, т.к. те имат по-дълго от 24 часа действие;
- ✦ дългодействащи АСЕ-инхибитори – предимно вечер;
- ✦ диуретици – ефективни през целия ден (както сутрин, така и вечер);
- ✦ α -блокери – доказозин има максимален понижаващ АН ефект, приложен сутрин.²

Хроноterapiaта има важно значение в контрола на АН, успеха на антихипертензивното лечение и в решаването на трудния терапевтичен проблем – резистентна хипертония. Има сигурни доказателства от големи проучвания за разлика в честотата на страничните ефекти и степента на ефективност при различни часови режими на дозиране, както и за влошаване на прогнозата и повишаване на сърдечно-съдовия риск при пациенти с неоптимален спад на АН по време на сън.

В проучванията Syst-Eur¹⁰ и HOPE⁹ вечерното приложение на нитрендипин или рамиприл понижават стойностите на АН през нощта и така доближава циркадния ритъм до естествения – dipping статус. Това води до значимо понижаване на сърдечно-съдовия риск (особено в проучването HOPE).

МАPEC⁵ е първото проспективно проучване със специфичен дизайн, който тества хипотезата, че вечерното приложение на някои от медикаментите осигурява по-добър контрол и понижаване на риска в сравнение с традиционното приложение сутрин за период на про-

следяване 5.6 години. Резултатите показват, че приемът на антихипертензивни медикаменти вечер преди сън подобрява контрола на АН, редуцира процента non-dippers и понижават сърдечно-съдовия риск.

Подобен хронотерапевтичен подход се основава на патологично променената екскреция на натрий. При нормални условия както АН, така и натриевата екскреция са най-ниски през нощта. Когато приемът на натрий е ексцесивно повишен или екскрецията му през деня е понижена, нощното АН се пренастройва към по-високи стойности, необходими за включване на пресорна натриуреза като компенсаторен механизъм на понижената екскреция нощем или повишения прием на натрий през деня. Следователно целият цикъл може да бъде пренастроен към по-ниски стойности на АН и по-физиологичен генонощен ритъм, ако се стимулира нощната натриуреза – периодът от генонощето, когато тя може да е най-ефективна. Дори преместването на едно или повече от сутрешните лекарства вечер би могло да повлияе благоприятно циркадния ритъм при хипертоници и да оптимизира нощния спад в стойностите. Този подход би довел до понижаване на сърдечно-съдовия риск, т.к. т. нар. нормотензивни non-dippers са с по-висок риск от пациенти с АН, но оптимален dipping статус.

Могат да се обобщят следните ефекти

Дихидропиридиновите калциеви антагонисти имат различна индивидуална фармакокинетика. Според по-голямата част от проучванията няма разлика между сутрешното или вечерното им приложение, но има и такива, според които вечерното приложение води до оптимизиране на стойностите на АН и dipping статуса. Интересен е резултатът при пациенти с АН на фона на бъбречна недостатъчност, при които единствено вечерното приложение е довело до значимо понижаване на стойностите на АН и сърдечно-съдовия риск. АСЕ-инхибиторите имат индивидуални за всеки отделен медикамент циркадни вариации в ефективността. Например, трандолаприл, приложен вечер, намалява ранното сутрешно покачване и сърдечно-съдовия риск, свързан с него.

Ефектът на агренорецепторните антагонисти е максимален по отношение на ранния сутрешен пик на АН в сравнение с останалите части от генонощето. Проучвания с доказозин показват, че, приложен вечер, той повлиява ранното сутрешно покачване на АН. Освен това, този режим на приложение осигурява по-ефективно понижаване на стойностите на АН за цялото генонощце в сравнение със сутрешното дозиране.

Противоположен е случаят с небиволол – той по-добре повлиява генонощните вариации на АН и осигурява по-изразено понижаване на стойностите при сутрешно приложение. При това съотношението между дневните и нощните стойности на АН намалява с приложение на небиволол сутрин и остава без промяна при ве-



черен прием. Това води до удвояване на честотата на non-dipping при сутрешно приложение и без промяна при вечерно. Така, въпреки по-изразеното понижаване на дневните стойности, е по-уместно небиволол да се прилага вечер.

При ангиотензин-рецепторните блокери (АРБ), като медикаменти повлияващи РААС, се смята, че вечерното им приложение би било по-благоприятно. Това се потвърждава в проучвания с валсартан, в които дозирането вечер повишава съотношението дневно/нощно АН.⁶

Значение на хроноterapiaта в контрола на резистентната хипертония

АХ се счита за резистентна, когато при терапия с ≥ 3 медикамента, вкл. и диуретик в оптимални дозировки, не се постигат прицелните стойности на АН. Пациентите с резистентна хипертония са с най-висок риск от инсулт, бъбречна недостатъчност и сърдечно-съдови инциденти. 69% от тези пациенти са „non-dippers“. В проспективно проучване на Nertida и съвм.⁴ се показва, че преразпределянето на лекарствата и приемането на част от тях (дори само един медикамент) вечер, подобрява контрола на АН и достигането на прицелни стойности. Така би могло да се измени определението за резистентна хипертония, като се добави и „приложени според препоръките на хроноterapiaта“.

Защо хроноterapiaта на АХ има ефект върху когнитивните нарушения при пациенти с артериална хипертония?

В редица проучвания се показва, че dipping статус е рисков фактор за развитие на деменция, а 24-часовите стойности на САН са рисков фактор за мозъчно-съдови инциденти.¹¹ При пациенти с и без инсулт неоптималното нощно понижаване на САН и пулсовото налягане както при пациенти с, така и без преживян инсулт, е свързано с мозъчна атрофия и влошен функционален статус. Липсата на нощен спад (non-dipping) трябва да се разглежда като рисков фактор и да е цел на диагностиката и лечението при пациенти с мозъчно-съдова болест или различна по степен загуба на възможността за самообслужване.³

Екстремното понижаване на стойностите на АН през нощта също е свързано с повишен риск от развитие на когнитивни нарушения поради съществуване на т. нар. ефект на J-кривата. Екстремно ниските стойности на АН влошават мозъчната перфузия. При АХ с неоптимален контрол и високи дневни стойности на АН авторегулацията на прицелните органи е с изчерпани и нарушени авторегулаторни механизми. Така екстремното понижаване на АН в нощните часове може да доведе до обща хипоперфузия и олигемични или исхемични промени – поява на „тихи“ мозъчни инсулти (без клинична изява). Редица проучвания показват, че профилът на АН, предоставен при амбулаторно 24-часово мониториране,

предоставя много повече информация за прецизно определяне на сърдечно-съдовия и мозъчно-съдовия риск в сравнение с еднократно офисно или самостоятелно измерване. 1/6 от пациентите с инсулт имат когнитивни нарушения преди инцидента, което може да се свърже с нарушена перфузия и „тихи“ инсулти, което от своя страна е тясно свързано с екстремното понижаване на АН през нощта. По-голяма част от extreme-dippers са лекувани хипертоници, което потвърждава значението на хроноterapiaта на АН.⁸

Вариабилността на АН представлява стандартното отклонение от средните стойности за деня и за нощта на САН и ДАН. В редица по-малки проучвания повишената вариабилност на АН се свързва с нарушена барорецепторна чувствителност и авторегулация на кръвотока в прицелните органи. Това създава предпоставки за резки промени в АН и развитие на исхемични промени в мозъчното вещество и следователно когнитивни нарушения.

Ранно сутрешно покачване (morning surge) на АН и когнитивни нарушения

Ранното сутрешно покачване на АН се определя при 24-часово амбулаторно мониториране на АН и представлява разликата между средното САН през първите 2 часа след събуждане и раздвижване минус средното САН през този час от нощта, когато е измерена най-ниската стойност на АН. Патогенетичният механизъм за това повишаване на АН е внезапната симпатикусова активация и невروهуморална стимулация (покачване на серумните адреналин и норадреналин) за „посрещане на деня“ и повишена α -адренергична стимулация, което води до вазоконстрикция. На практика това е естествена реакция на организма, но само до определени граници. Какви обаче са тези граници е трудно да се определи.⁷

Заклучение

Хроноterapiaта е метод за индивидуализиране на лечението на АХ според генощните вариации на всеки отделен пациент. Тя е нова възможност за постигане на прицелните стойности на АН и ефективно понижаване на сърдечно-съдовия риск.

Съкращения:

АН – артериално налягане

АХ – артериална хипертония

ДАН – диастолично артериално налягане

РААС – ренин-ангиотензин-алдостеронова система

САН – систолично артериално налягане

Литература

1. Awasthi R, Kumar P, Pawar V. Chronotherapy: science and technology of drug scheduling on the basis of biological rhythm. *JChrDD* 2010; 1 (1):09–18.

Пълната библиографска справка е на разположение в издателството и може да бъде представена при поискване.