

Od chronobiologii do chronofarmakoterapii nadciśnienia tętniczego

Piotr Abramczyk, Zbigniew Gaciong

Katedra i Klinika Chorób Wewnętrznych, Nadciśnienia Tętniczego i Angiologii Akademii Medycznej w Warszawie

Natężenie promieniowania słonecznego jest głównym oscylatorem procesów życiowych prostych organizmów. W procesie ewolucji wykształcił się tak zwany zegar biologiczny, a więc rytm wewnętrzny sterowany przez neurony skupione w ośrodkach nerwowych z własną cykliczną aktywnością, podobne do neuronów ośrodka oddechowego czy komórek rozrusznikowych serca. U ssaków komórki te są zlokalizowane w jądrze skrzyżowania w podwzgórzu. Synchronizatorami zewnętrznymi u człowieka stały się nie tylko natężenie światła słonecznego, ale również tryb pracy (zmianowość), aktywność życiowa czy zmiana strefy czasowej. Najwięcej dowodów na zależność między zaburzeniami rytmów dobowych, a rozwojem chorób odkryto w przypadku cukrzycy, zaburzeń depresyjnych i nadciśnienia tętniczego. Wykazano, że brak nocnego obniżenia ciśnienia tętniczego (wg którego podzielono chorych na tzw. *dippers* i *nondippers*) jest silniejszym czynnikiem ryzyka powikłań sercowo-naczyniowych niż samo występowanie nadciśnienia tętniczego. Chronofarmakologia nadciśnienia tętniczego skupia się na takich właściwościach substancji czynnej i postaci leku, aby zsynchronizować jego działanie z rytmami dobowymi. Wydaje się, że takie działania zwiększą korzyść ze stosowania leku hipotensyjnego i poprawią rokowanie chorego. Trzy podstawowe cele badań w chronoterapii to poranny wzrost ciśnienia tętniczego, nocny spadek ciśnienia tętniczego oraz tempo wzrostu ciśnienia w godzinach tuż po przebudzeniu. Stosowanie leku, który utrzyma lub nawet przywróci dobowy rytm ciśnienia oraz zminimalizuje tempo wzrostu ciśnienia w godzinach porannych i nie spowoduje nadmiernej hipotensji w godzinach nocnych, jest ideałem, do którego droga nie jest wcale taka długa. Technologiczna forma użytkowa leku, przy zastosowaniu odpowiednich substancji pomocniczych, na obecnym poziomie rozwoju przemysłu farmaceutycznego nie jest trudna. Potrzebne są jedynie dowody na to, że ingerowanie w rytmy dobowe przyniesie wymierne korzyści dla zdrowia chorego.

Słowa kluczowe: rytmy dobowe, *dippers*, *nondippers*, współczynnik *trough-to-peak*, *ABPM*, ryzyko sercowo-naczyniowe

Adres do korespondencji:
dr n. med. Piotr Abramczyk
Katedra i Klinika Chorób Wewnętrznych, Nadciśnienia Tętniczego i Angiologii Akademii Medycznej w Warszawie
ul. Banacha 1a, 02-097 Warszawa
tel.: (0 22) 599 28 28, faks: (0 22) 599 18 28
e-mail: abram@rocketmail.com

WPROWADZENIE

Wiele zjawisk biologicznych wykazuje cykliczną zmienność przyjmującą postać rytmów o odmiennej podstawie czasu. Wyróżnia się następujące rodzaje rytmów:

- ultradobowe, o okresie równym sekundom, minutom lub godzinom;
- infradobowe, trwające ponad dobę — zalicza się do nich cykle tygodniowe, miesięczne i roczne;
- okołodobowe, trwające 24 godziny.

Pierwszy rodzaj rytmu często stwierdza się w odniesieniu do aktywności komórek nerwowych czy neuroendokrynych. Przykładem rytmu infradobowego jest cykl miesięczny, który u kobiet fizjologicznie występuje co 28 dni (wszystkie 4 kwadry księżyca). Choroby układu krążenia przebiegają w cyklach rocznych i półrocznych. Zaobserwowano wiosenne i jesienne zwiększenie częstości krwawienia podpajęczynówkowego (na obu półkulach ziemskich) [1]. Większa częstość zawałów serca w miesiącach zimowych jest tłumaczona rocznym rytmem zmian czynników trombogennych, takich jak stężenie fibrynogenu [2] czy liczba płytek krwi [3]. Roczne zmiany stężenia fibrynogenu sięgają nawet 70 mg/dl [4]. Niewątpliwie jednak największy wpływ na wartość ciśnienia tętniczego i ryzyko powikłań wywiera rytm okołodobowy.

RYTMY BIOLOGICZNE

Pierwotnie zewnątrzpochodny rytm, z głównym oscylatorem w postaci natężenia promieniowania słonecznego, w procesie ewolucji wykształcił tak zwany zegar biologiczny, a więc rytm wewnętrzny. Neurony, z własną cykliczną aktywnością, podobne do neuronów ośrodka oddechowego czy komórek rozrusznikowych serca, potrafią przy całkowitym braku oscylatora zewnętrznego regulować rytm dobowy. Jednak doba człowieka, w eksperymentalnych warunkach całkowicie odciętego od świata zewnętrznego, stopniowo wydłuża się, a u innych gatunków skraca. Na co dzień rytm dobowy człowieka jest wypadkową działania zegara wewnętrznego i synchronizatorów zewnętrznych. Takim synchronizatorem jest oczywiście światło dzienne, ale również zmianowość pracy, godzina odprawy lekarskiej, wolny dzień, zmiana strefy czasu itd. Przy najbardziej regularnych zmianach oscylatorów zewnętrznych czas synchronizacji bywa długi, a proces dostosowania się często bolesny, o czym łatwo się przekonać, wracając z urlopu do pracy.

Początkowo u organizmów prostych każda komórka zawierała własne elementy reagujące na promienie słoneczne i modyfikujące działanie całych organizmów. To pierwotne białko zwane krytprochromem, występujące nawet w roślinach, przetrwało w komórkach w niezmienionej postaci również u kręgowców, w tym także u człowieka [5]. Do tej pory u niektórych ryb bezpośrednie działanie światła na wybrane narządy zmienia w sposób izolowany ich funkcjonowanie. Wraz ze wzrostem znaczenia układu nerwowego w procesie ewolucji, obserwuje się coraz większą

centralizację komórek odpowiedzialnych za dobowy rytm wewnętrzny. U ssaków komórki te są zlokalizowane w jądrze skrzyżowania (NSC, *nucleus suprachiasmaticus*) w podwzgórzu [6]. Jądro skrzyżowania jest bezpośrednio połączone z receptorami wzrokowymi siatkówki i szyszynką. Zmiany stężenia melatoniny wykazują wyraźny rytm okołodobowy i pozostają pod istotną kontrolą neuronów jądra skrzyżowania. W warunkach prawidłowych melatonina jest wydzielana prawie wyłącznie w nocy w czasie snu. Ekspozycja na światło o nietypowej porze, co ma miejsce u osób pracujących na zmiany lub podróżujących na duże odległości samolotem, powoduje hamowanie wydzielania hormonu i przestawienie rytmu okołodobowego. Naświetlenie w porze odpowiadającej początkowemu okresowi snu opóźnia, a ekspozycja na światło pod koniec nocy przyspiesza rytm okołodobowy.

Komórki jądra skrzyżowania wykazują własną wewnętrzną aktywność z cyklem około 24 godzin. Najważniejszą osią, regulującą procesy regulacji rytmów dobowych, jest połączenie neuronów jądra skrzyżowania z jądrami przykomorowymi podwzgórza. Jądra przykomorowe oddają swoje połączenia do komórek wydzielających hormon uwalniający adrenokortykotropinę (CRH, *corticotropin-releasing hormone*) oraz do innych komórek kontrolujących gruczoły wydzielania wewnętrznego, w tym hormonów uwalniających hormony płciowe. Drugim elementem jest kontrola wyższych ośrodków układu autonomicznego — współczulnego i przywspółczulnego, a trzecim jąder wzdłuż — ośrodków odpowiedzialnych za zachowanie, popędy i emocje. Głównymi neurotransmiterami

neuronów jądra skrzyżowania są kwas gamma-aminomasłowy (GABA, *gamma aminobutyric acid*), glutaminiany i wazopresyna. W doświadczeniach na zwierzętach wykazano, że zmiany stężeń neurotransmiterów w obrębie jądra skrzyżowania mają charakter cykliczny. Stosowanie antagonistów tych neurotransmiterów znosi rytmy dobowe aktywności różnych układów [6].

Neurony jądra skrzyżowania, posiadając własną aktywność cykliczną (zegar wewnętrzny) i odbierając bodźce z oscylatorów zewnętrznych (światło), mają nieograniczoną możliwość kontroli funkcji całego organizmu, poprzez zachowanie, układ hormonalny i autonomiczny. Zaburzenie funkcji komórek jądra skrzyżowania może być jednym z elementów patomechanizmu różnych chorób. Do tej pory najwięcej dowodów na zależność między zaburzeniami rytmów dobowych a rozwojem chorób odkryto dla cukrzycy, zaburzeń depresyjnych i nadciśnienia tętniczego [7].

W badaniach autopsyjnych stwierdzono między innymi istotnie mniejszą liczbę neuronów wazopresynergicznych w jądrze skrzyżowania u osób z długotrwałym nadciśnieniem tętniczym niż u osób z prawidłowym ciśnieniem [8]. Zmniejszenie wydzielania wazopresyny w komórkach jądra skrzyżowania, dla której stwierdzono udział w kontroli funkcji nadnercza u zwierząt, może być przyczyną albo tylko skutkiem długotrwałego nadciśnienia tętniczego.

ZMIENNOŚĆ CIŚNIENIA TĘTNICZEGO UWARUNKOWANA RYTMAMI BIOLOGICZNYMI

W wielu badaniach wykazano mniejsze wartości ciśnienia tętniczego w czasie astronomicznego lata.

Zwiększoną zapadalność na pewne choroby układu krążenia w różnych porach roku niektórzy autorzy odnoszą do zmiany wartości ciśnienia tętniczego uzależnionej od intensywności ekspozycji na promienie ultrafioletowe, będące składową promieniowania słonecznego. Tłumaczy to również fakt, że średnie wartości ciśnienia tętniczego populacji zależą od szerokości geograficznej — im mniejsza szerokość, tym niższe ciśnienie tętnicze [9]. W patomechanizmie tego zjawiska bierze się pod uwagę metabolizm jonów wapnia i jego wpływ na aktywność komórek śródbłonna i kurczliwość mięśni gładkich naczyń, jak również zmiany napięcia tętniczek wywołane temperaturą otoczenia.

Jednak najlepiej poznany rytmem związanym z ciśnieniem tętniczym pozostaje okołodobowa zmienność wartości ciśnienia. Najbardziej typowym wyrazem dobowego rytmu kontroli ciśnienia tętniczego jest, stwierdzany jego nocny spadek w 24-godzinym pomiarze ciśnienia (ABPM, *ambulatory blood pressure monitoring*). W polskim nazewnictwie medycznym nie ma właściwego określenia dla osób, u których istnieje lub nie występuje nocne obniżenie ciśnienia tętniczego i zwykle używa się zaproponowanych w 1988 roku przez O'Briena określeń *dippers* i *nondippers* [10], odpowiednio dla osób z zachowanym dobowym rytmem i bez rytmu dobowego, a więc bez nocnych spadków ciśnienia tętniczego. Przyjmuje się, że fizjologiczny spadek ciśnienia w ciągu nocy powinien wynosić 10–20% (w odniesieniu do uśrednionej wartości średniego ciśnienia tętniczego). U osoby zdrowej obserwuje się szybki wzrost ciśnienia tętniczego w godzinach porannych, w trak-

cie podejmowania pierwszych codziennych aktywności (*morning surge*), oscylacje wartości ciśnienia w trakcie różnych czynności w ciągu dnia oraz obniżanie się ciśnienia tętniczego w godzinach wieczornych. *Nondipper* to pacjent, u którego nocne obniżenie ciśnienia nie osiąga 10%. Wyróżnia się także kategorię „*extreme dippers*” (*superdipping*), u których nocne spadki ciśnienia tętniczego przekraczają 20%.

Kwalifikacja chorego z nadciśnieniem tętniczym do grupy *dippers* czy *nondippers* powinna się odbywać nie na podstawie 24-godzinnego pomiaru ciśnienia tętniczego, a 48-godzinnego pomiaru, nawet jeżeli pojedyncze pomiary miałyby się odbywać rzadziej niż standardowo. Przez pierwsze 4 godziny po założeniu aparatu do ABPM wartości ciśnienia są znamienne większe niż w odpowiednim okresie 2. doby pomiaru, co w konsekwencji może dać większe wartości ciśnienia w dzień niż w nocy i kwalifikować chorego do grupy *dippers*. Ta prawidłowość może być przyczyną mniej wyraźnych zależności między przynależnością do 2 różnych grup ryzyka osób z nadciśnieniem tętniczym a występowaniem zdarzeń sercowo-naczyniowych [11, 12].

Na obecnym etapie wiedzy matematycznej proste opisywanie rytmów za pomocą krzywej sinusoidalnej może być niewystarczające [13]. Opisuje się dwie składowe harmoniczne rytmu dobowego ciśnienia tętniczego, z drugim szczytem wartości ciśnienia w godzinach wieczornych. Do odnajdywania kilku składowych danego rytmu służy proste odwzorowanie Fourierskie i określanie gęstości mocy każdej z częstotliwości. Wyższym stopniem skomplikowania są analizy nieliniowe, które dają jednak

możliwość znajdowania kilku oscylatorów (np. układu autonomicznego czy hormonalnego) wpływających na rytm dobowy danego parametru. Bardziej wyszukane metody badania rytmów mogą w przyszłości pomóc w diagnostyce wielu chorób układu krążenia.

ZABURZENIA RYTMU DOBOWEGO CIŚNIENIA TĘTNICZEGO

Brak nocnego spadku ciśnienia tętniczego wiąże się z ryzykiem powikłań narządowych nadciśnienia tętniczego i większą częstością zdarzeń sercowo-naczyniowych. Chociaż mechanizm ten nie jest ostatecznie poznany, O'Brien i wsp. [10] stwierdzili większą częstość udaru mózgu u chorych z nadciśnieniem tętniczym kwalifikowanych jako *nondippers* niż u pacjentów z zachowanym dobowym rytmem ciśnienia tętniczego. Verdecchia i wsp. [14] w kilkuletniej obserwacji stwierdzili, że u chorych z nadciśnieniem tętniczym bez nocnego spadku ciśnienia zdarzenia sercowo-naczyniowe występują prawie 3 razy częściej. W ponad 800-osobowej podgrupie badania *Syst-Eur*, w której oceniano kontrolę ciśnienia tętniczego na podstawie ABPM, stwierdzono, że brak dobowego rytmu ciśnienia tętniczego wiąże się z większym ryzykiem zawałów serca i udarów mózgu [15]. Ponad 9-letnia obserwacja w badaniu *Ohasama* pozwoliła na obliczenie, że każde 5% pogorszenia nocnego spadku ciśnienia u chorych z nadciśnieniem tętniczym zwiększa ryzyko sercowo-naczyniowe aż o 31%. To, co jest najbardziej zaskakujące, to fakt, że ryzyko sercowo-naczyniowe u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym i prawidłowym rytmem dobowym ciśnienia tętniczego jest takie samo, jak u osób bez nadciśnienia tętniczego i bez

zachowanego rytmu dobowego [16]. To wskazuje, że nie samo podwyższone wartości ciśnienia tętniczego, ale mechanizmy, zaburzające prawidłowy dobowy rytm kontroli ciśnienia tętniczego, prowadzą do uszkodzenia narządów, a w konsekwencji — do zwiększenia ryzyka zgonu. U pacjentów typu „*nondippers*” częściej występuje mikroalbuminuria i następuje progresja do schyłkowej niewydolności nerek.

Występowanie wielu powikłań narządowych, takich jak zawał, zgon sercowy, udar mózgu, zator tętnicy płucnej, wykazuje zależność ze zmianami ciśnienia tętniczego w ciągu doby. Szczególnie wyraźnie ryzyko powikłań sercowo-naczyniowych wiąże się z występowaniem porannego wzrostu ciśnienia tętniczego (*morning surge*), co wykazano w odniesieniu do udaru mózgu i ostrych zespołów wieńcowych. Powyższe zjawisko wiąże się ze zwiększonym ryzykiem udaru zarówno niedokrwiennego, jak i krwotocznego, także u osób bez nadciśnienia tętniczego. Podobnie ostre rozwarstwienie aorty wykazuje związek ze zmiennością dobową ciśnienia tętniczego, a szczyt epizodów pokrywa się z porannym wzrostem ciśnienia [17, 18].

Z kolei, nadmierny nocny spadek ciśnienia tętniczego (*extreme dippers*) wiąże się ze zwiększonym ryzykiem udaru czy innych niedokrwiennych powikłań naczyniowo-mózgowych (*amaurosis fugax*). Przypuszcza się także, że w tej grupie istnieje również zwiększone ryzyko złamań związanych z epizodami hipotonii, gdy konieczne jest opuszczenie łóżka.

Nieprawidłowy rytm dobowy, a nawet jego odwrócenie częściej obserwuje się u pacjentów z wtórnymi postaciami nadciśnienia tętniczego.

CHRONOTERAPIA NADCIŚNIENIA TĘTNICZEGO

Jeśli zaburzenia rytmu ciśnienia tętniczego wiążą się ze zwiększonym ryzykiem, powstaje pytanie, czy przywrócenie prawidłowej zmienności okołodobowej może zmniejszyć zagrożenie. Zmiana czasu podawania leku hipotensyjnego istotnie wpływa na przebieg krzywej dobowego pomiaru ciśnienia tętniczego. Podanie 4 mg perindoprilu o godzinie 21.00 zamiast o 9 rano w sposób znamieny skuteczniej zabezpieczało przed porannym wzrostem ciśnienia tętniczego u chorych z nadciśnieniem tętniczym [19]. Hermida i wsp. [20] wykazali, że stosowanie walsartanu o takiej porze, w której spowoduje on znamienne większy spadek ciśnienia tętniczego w nocy, poprawia stosunek wartości ciśnienia dzień/noc i znamienne zmniejsza liczbę osób kwalifikowanych jako *nondippers*. W badaniu *Heart Outcomes Prevention Evaluation (HOPE)* [21] u części pacjentów, którzy otrzymywali ramipril w godzinach wieczornych, wykonywano ABPM i na tej podstawie oceniano skuteczność leczenia nadciśnienia tętniczego. U chorych tych wykazano znamienne obniżenie ciśnienia w godzinach nocnych i istotne zmniejszenie liczby osób w grupie *nondippers* na korzyść grupy *dippers*. Efektu takiego nie można by się spodziewać po leku ze współczynnikiem T/P (*trough-to-peak*) — idealnym według zaleceń międzynarodowych, czyli równym 100%. Podobnie, u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym i niewydolnością nerek wieczorna dawka isradypiny przywracała prawidłową zmienność ciśnienia tętniczego, czego nie obserwowano u chorych otrzymujących lek rano [22].

Z drugiej strony, podawanie leku przed spoczynkiem nocnym istotnie

skraca czas działania hipotensyjnego, w rezultacie lek nie działa przez 24 godziny. Podobne wyniki pod tym względem uzyskali Hermida i wsp., współczynnik T/P dla walsartanu podawanego rano wynosił 88% dla ciśnienia skurczowego i 84% dla rozkurczowego, a dla leku podawanego w godzinach wieczornych, odpowiednio 72% i 74%. Prawdopodobnie wiąże się to z rytmem dobowym aktywności enzymu konwertazy angiotensyny i aktywnością reninową osocza [23].

Pierwszym lekiem hipotensyjnym, który zaprojektowano zgodnie z zasadami chronoterapii nadciśnienia tętniczego, jest werapamil o kontrolowanym początku i przedłużonym czasie uwalniania (COER-*verapamil, controlled-onset, extended-release*). W tej postaci lek jest uwalniany z tabletki po 4–5 godzinach od zażycia, dlatego przyjęty wieczorem osiąga szczyt stężenia we wczesnych godzinach porannych [24]. Odpowiedni okres półtrwania zapewnia najniższe stężenie werapamilu w nocy. W badaniach z zastosowaniem ABPM wykazano kontrolę porannych wzrostów ciśnienia tętniczego, w stopniu zależnym od dawki werapamilu-COER. Co ciekawe, lek okazał się skuteczny zarówno u pacjentów typu *dippers*, jak i *nondippers*. W tej chwili dostępnych jest kilka preparatów, których technologia uwalniania stosuje się do zasad chronoterapii: CO-DAS-*verapamil (chronotherapeutic oral drug absorption system)*, *diltiazem (graded-release long-acting diltiazem)* i *propranol XL*. Wszystkie te leki powinny być przyjmowane wieczorem. W największym badaniu *Controlling Hypertension in the morning with a chrono medication (CHRONO)* obejmującym 2400 pacjentów z nadciśnieniem

tętnicznym CODAS-verapamil stosowany w monoterapii zapewniał dobrą kontrolę ciśnienia tętniczego u ponad 60% chorych [25]. W badaniu porównującym „chronoterapeutyczny” preparat diltiazemu z ramiprilem (także przyjmowanym przed snem) stwierdzono lepszą kontrolę ciśnienia tętniczego w grupie przyjmującej antagonistę wapnia [26]. Niestety, pierwsze badanie kliniczne (CONVINCE, *Controlled Onset Verapamil Investigation of Cardiovascular Endpoints*) mające na celu określenie skuteczności chronoterapii w prewencji powikłań narządowych nadciśnienia tętniczego przeprowadzono z powodów finansowych [27].

Pora podania leku może wpływać także na efekt leków interferujących z terapią nadciśnienia. Niesteroïdowe leki przeciwwzapalne, poprzez hamowanie powstawania prostacykliny, prawdopodobnie podwyższają ciśnienie tętnicze szczególnie u chorych przyjmujących inhibitory konwertazy. Na podstawie dobowego rytmu wytwarzania prostacykliny Hermida i wsp. wykazali, że wieczorne przyjmowanie małej dawki kwasu acetylosalicylowego (ASA, *acetyl salicylic acid*) (100 mg) po 3 miesiącach znamienne obniża ciśnienie tętnicze u chorych z nieleczonym nadciśnieniem tętniczym [28]. Kwas acetylosalicylowy wpływał znamienne zarówno na ciśnienie skurczowe (6,2 mm Hg), jak i rozkurczowe (4,1 mm Hg), a redukcja ciśnienia następowała i w dzień, i w nocy. Dawka 100 mg ASA podawanego w godzinach porannych nie wpływała na wartości ciśnienia tętniczego w ciągu doby. Warto dodać, że we wcześniejszym badaniu dotyczącym występowania powikłań w związku z przyjmowaniem dużych dawek ASA (1300 mg) w zależności od pory dnia, wykazało zmniejszenie aż o 37%

rozległości uszkodzenia błony śluzowej żołądka u ochotników, którzy lek przyjmowali wieczorem [29].

Powyższe rozważania wskazują jednak, że nie będzie to dobry wybór dla chorych z zaburzonym dobowym profilem ciśnienia tętniczego. Hermida i wsp. [20] wykazali, że stosowanie walsartanu o takiej porze doby, w której spowoduje on znamienne większy spadek ciśnienia tętniczego w nocy, poprawia stosunek wartości ciśnienia dzień/noc i znamienne zmniejsza liczbę osób kwalifikowanych jako *nondippers* [20]. W badaniu HOPE u części pacjentów, którzy otrzymywali ramipril w godzinach wieczornych, wykonywano ABPM i na tej podstawie oceniano skuteczność leczenia nadciśnienia tętniczego [24].

Do tej pory nie udowodniono potencjalnej redukcji ryzyka sercowo-naczyniowego związanego z normalizacją dobowej zmienności ciśnienia tętniczego (przejście chorych z grupy *nondippers* do *dippers*). Na podstawie oceny części chorych z badania HOPE autorzy sugerują, że zmniejszenie zachorowalności i śmiertelności z przyczyn sercowo-naczyniowych w tym badaniu jest związane z 8-procentowym zwiększeniem współczynnika ciśnienia tętniczego noc/dzień stwierdzanego u chorych przyjmujących ramipril w godzinach wieczornych. Niestety, badanie nie dostarcza żadnych porównań z grupą przyjmującą lek w godzinach porannych. W innym badaniu, w którym u pacjentów z przewlekłą niewydolnością nerek i bez nocnego spadku ciśnienia tętniczego (*nondippers*) uzyskano normalizację dobowego rytmu ciśnienia tętniczego przez wieczorne podawanie isradypiny, również nie wykazano redukcji incydentów sercowo-naczyniowych z powodu krótkiego okresu

leczenia [25]. W prezentowanej pracy dotyczącej walsartanu również nie podjęto próby oceny zmniejszenia ryzyka sercowo-naczyniowego z powodu krótkiego (3-mies.) okresu leczenia. Wydaje się, że nawet ocena pośrednich parametrów, takich jak przerost lewej komory serca, mikroalbuminuria czy grubość kompleksu błony wewnętrznej i środkowej naczynia, odpowiedziałyby na pytanie, czy „sztuczna” normalizacja dobowego rytmu ciśnienia tętniczego daje się przełożyć na trwałe zmniejszenia ryzyka sercowo-naczyniowego.

PODSUMOWANIE

Znajomość podstawowych założeń rytmów dobowych człowieka i ich wpływu na ryzyko powikłań chorób układu krążenia pozwala w nieco odmienny sposób podejść do diagnostyki, stratyfikacji i wreszcie leczenia nadciśnienia tętniczego. Warto przy tym zwracać uwagę na tryb życia chorego (praca na trzecią zmianę, wczesne dojazdy do pracy itp.). Coraz większego znaczenia nabiera indywidualizacja leczenia nadciśnienia tętniczego, nie tylko na poziomie pierwszego doboru leku pod kątem chorób współistniejących, ale również w oparciu o schemat leczenia.

Wykonanie ABPM, najlepiej przez 48 godzin, u chorego z nadciśnieniem tętniczym, nawet w jego początkowym stadium, ułatwia zakwalifikowanie go do odpowiedniej grupy ryzyka sercowo-naczyniowego i w konsekwencji — intensyfikację leczenia. Trzy podstawowe cele badań w chronoterapii to: poranny wzrost ciśnienia tętniczego, nocny spadek ciśnienia tętniczego oraz tempo wzrostu ciśnienia w godzinach tuż po przebudzeniu. Stosowanie leku, który utrzyma lub nawet przywróci dobowy

rytm ciśnienia oraz zminimalizuje tempo wzrostu ciśnienia w godzinach porannych i nie spowoduje nadmiernej hipotensji w godzinach nocnych, jest ideałem, do którego droga nie jest wcale taka długa. Technologiczna forma użytkowa leku, przy zastosowa-

niu odpowiednich substancji pomocniczych, na obecnym poziomie rozwoju przemysłu farmaceutycznego nie jest trudna. Potrzebne są jedynie dowody na to, że ingerowanie w rytmy dobowe przyniesie wymierne korzyści dla zdrowia chorego. Stanie się

to, gdy powstaną prace zgodne z kryteriami medycyny opartej na faktach (EBM, *evidence-based medicine*). Wtedy powrócą czasy, kiedy dla wszystkich, i zdrowych i chorych, głównym oscylatorem rytmów dobowych pozostanie... słońce.

PIŚMIENNICTWO

- Feigin V.L. i wsp. Is there a temporal pattern in the occurrence of subarachnoid hemorrhage in the southern hemisphere? *Stroke* 2001; 32 (3): 613–619.
- Woodhouse P.R. i wsp. Seasonal variations of plasma fibrinogen and factor VII activity in the elderly: winter infections and death from cardiovascular disease. *Lancet* 1994; 343: 435–439.
- Keatinge W.R., Coleshaw S.R., Cotter F., Mattock M., Murphy M., Chelliah R. Increases in platelet and red cell counts, blood viscosity and arterial pressure during mild surface cooling: factors in mortality from coronary and cerebral thrombosis in winter. *BMJ* 1984; 289: 1405–1408.
- Stout R.W., Crawford V. Seasonal variations in fibrinogen concentrations among elderly people. *Lancet* 1991; 338: 9–13.
- Hsu D.S., Zhao X., Zhao S. i wsp. Putative human blue-light photoreceptors hCRY1 and hCRY2 are flavoproteins. *Biochemistry* 1996; 35: 13 871–13877.
- Buijs R.M. i wsp. Circadian and seasonal rhythms. The biological clock tunes the organs of the body: timing by hormones and the autonomic nervous system. *J. Endocrin.* 2003; 177: 17–26.
- Yamamoto M., Yamasaki Y., Kodama M. i wsp. Impaired diurnal cardiac autonomic function in subjects with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 1999; 22: 2072–2077.
- Goncharuk V.D., van Heerikhuizen J., Dai J.P., Swaab D.F., Buijs R.M. Neuropeptide changes in the suprachiasmatic nucleus in primary hypertension indicate functional impairment of the biological clock. *J. Comp. Neurol.* 2001; 431 (3): 320–330.
- Rostand S.G. Ultraviolet light may contribute to geographic and racial blood pressure differences. *Hypertension* 1997; 30 (2): 150–156.
- O'Brien i wsp. Dippers and non-dippers. *Lancet* 1988; 13: 397.
- Hermida R.C., Calvo C., Ayala D.E., Fernandez J.R., Ruilope L.M., Lopez J.E. Evaluation of the extent and duration of the „ABPM effect” in hypertensive patients. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2002; 40: 710–717.
- Mochizuki Y., Okutani M., Dongfeng Y. i wsp. Limited reproducibility of circadian variation in blood pressure dippers and nondippers. *Am. J. Hypertens.* 1998; 11: 403–409.
- Alonso I., Fernandez J.R. Nonlinear estimation and statistical testing of periods in nonsinusoidal longitudinal time series with unequidistant observations. *Chronobiol. Int.* 2001; 18 (2): 285–305.
- Verdecchia i wsp. Ambulatory blood pressure: an independent predictor of prognosis in essential hypertension. *Hypertension* 1994; 24: 793–801.
- Staessen J.A. i wsp. Predicting cardiovascular risk using conventional vs ambulatory blood pressure in older patients with systolic hypertension. *JAMA* 1999; 282: 539–546.
- Ohkubo T., Hozawa A., Yamaguchi J. i wsp. Prognostic significance of the nocturnal decline in blood pressure in individuals with and without high 24 h blood pressure: the Ohasama study. *J. Hypertens.* 2002; 20: 2183–2189.
- Manfredini R., Gallerani M., Portaluppi F. i wsp. Chronobiological patterns of onset of acute cerebrovascular diseases. *Thromb. Res.* 1997; 88: 451–463.
- Mehta H.R., Manfredini R., Hassan F. i wsp. Chronobiological patterns of acute aortic dissection. *Circulation* 2002; 106: 1110–1115.
- Morgan T., Anderson A., Jones E. The effect of 24 h blood pressure control of an angiotensin converting inhibitor (perindopril) administered in the morning or at night. *J. Hypertens.* 1997; 15: 205–211.
- Hermida R.C., Ayala D.E., Calvo C. i wsp. Administration of time-dependent effects of aspirin on blood pressure in untreated hypertensive patients. *Hypertension* 2003; 41 (6): 1259–1267.
- Svensson P. i wsp. Comparative effects of ramipril on ambulatory and office blood pressure: a HOPE substudy. *Hypertension* 2001; 38: e28–e32.
- Portaluppi F., Vergnani L., Manfredini R., degli Uberti E.C., Fersini C. Time-dependent effect of isradipine on the nocturnal hypertension in chronic renal failure. *Am. J. Hypertens.* 1995; 8: 719–726.
- Cugini P. i wsp. The circadian rhythmicity of serum angiotensin converting enzyme: its phasic relation with circadian cycle of plasma renin and aldosterone. *Chronobiologia* 1988; 15: 229–232.
- White W.B., Lacourciere Y., Gana T., Pascual M.G., Smith D.H., Albert K.S. Effects of graded-release diltiazem versus ramipril, dosed at bedtime, on early morning blood pressure, heart rate, and the rate-pressure product. *Am. Heart J.* 2004; 148: 628–634.
- Black H.R. i wsp. CONVINCe Research Group. Principal results of the Controlled Onset Verapamil Investigation of Cardiovascular End Points (CONVINCE) trial. *JAMA* 2003; 289: 2073–2082.
- Moore J.G., Goo R.H. Day and night aspirin-induced gastric mucosal damage and protection by ranitidine in man. *Chronobiol. Int.* 1987; 4: 111–116.
- Hermida R.C. i wsp. Administration time-dependent effects of valsartan on ambulatory blood pressure in hypertensive subjects. *Hypertension* 2003; 42: 283–290.
- White W.B., Anders R.J., MacIntyre J.M., Black H.R., Sica D.A. Nocturnal dosing of a novel delivery system of verapamil for systemic hypertension. Verapamil Study Group. *Am. J. Cardiol.* 1995; 76: 375–380.
- Prisant L.M., Black H.R., Messerli F., Weber M. CHRONO: a community-based hypertension trial of a chronotherapeutic formulation of verapamil. *Am. J. Ther.* 2002; 9: 476–483.