

Θεσσαλονίκη 12/1/2011

Προς τον Διευθυντή Σύνταξης του περιοδικού
Αρτηριακή Υπέρταση

Επιστολή αναφορικά με την δημοσιευθείσα εργασία με τίτλο *Αρχές χρονοφαρμακολογίας και χρονοθεραπεία της αρτηριακής υπέρτασης* που δημοσιεύθηκε στο τεύχος 19, (1): 7-13 2010 του περιοδικού Αρτηριακή Υπέρταση.

Κύριοι συνάδελφοι,

Σε σχέση με τη δημοσιευθείσα εργασία μας¹ στο περιοδικό με τίτλο *Αρχές χρονοφαρμακολογίας και χρονοθεραπεία της αρτηριακής υπέρτασης* θα πρέπει να επισημάνουμε ορισμένα πρόσθετα δεδομένα.

Οι σύγχρονες διεθνείς οδηγίες συνιστούν τη χορήγηση μακράς διάρκειας δράσης αντιυπερτασικών φαρμάκων, σε μία δόση ημερησίως, αφού προσφέρουν ομαλή και σταθερή μείωση της ΑΠ, ελαττώνοντας τις διακυμάνσεις (variability) της όλο το 24ωρο, ενώ συγχρόνως βελτιώνουν τη συμμόρφωση των ασθενών, χωρίς όμως να εξειδικεύουν την χρονική στιγμή της δόσης αυτής².

Εν προκειμένω, η γνωστή κλινική μελέτη HOPE, είχε ήδη αναδείξει τη σημασία της χρονοθεραπευτικής στην αντιμετώπιση της αρτηριακής υπέρτασης. Στη μελέτη αυτή, η σύσταση για τη λήψη ενός α-MEA – της ραμπριλίας – το βράδυ, οδήγησε σε σημαντικότερα οφέλη στην καρδιαγγειακή έκβαση των ασθενών, από αυτά που αναμενόταν, με τη μικρή μείωση της ΑΠ που διαπιστώθηκε κατά τη πρωινή μέτρηση της ΑΠ³. Βέβαια, αν και μία μικρή ομάδα ασθενών της μελέτης HOPE είχε υποβληθεί σε ABPM που πιστοποίησε τη σημαντική μείωση της ΑΠ κατά τη διάρκεια της νύχτας (17/8 mmHg), η γενίκευση των συμπερασμάτων για όλο τον πληθυσμό των υπερτασικών ασθενών της μελέτης είναι επισφαλής⁴. Από την άλλη, το γεγονός ότι οι ασθενείς που συμμετείχαν στη HOPE ήταν ασθενείς υψηλού κινδύνου για καρδιαγγειακή νόσο και

άρα πιθανότερα non-dippers, θα μπορούσε να δικαιολογήσει το μεγαλύτερο όφελος που παρατηρήθηκε από τη βραδινή δόση.

Πρόσφατα, οι ερευνητές μιας νέας σημαντικής προοπτικής κλινικής μελέτης, της MAPEC (Monitorizacin Ambulatoria de la Presin arterialy Eventos Cardiovasculares: Ambulatory Blood Pressure Monitoring and Cardiovascular Events), θεωρούν ότι η χορήγηση φαρμάκων με υψηλό δείκτη εξομάλυνσης (απόσβεση της διακύμανσης της ΑΠ το 24ωρο) και παρατεταμένη διάρκεια δράσης, αν και αναμένεται να εμφανίσει μία συγκρίσιμη μείωση της ΑΠ κατά τη διάρκεια της ημέρας και της νύχτας, είναι πιθανό να μην επαρκεί για σημαντική πτώση της ΑΠ τις νυκτερινές ώρες. Κατά συνέπεια, ενώ η πρωινή χορήγηση ενός φαρμάκου με 24ωρη δράση θα μπορούσε να αποτελεί μία δόκιμη θεραπευτική επιλογή για υπερτασικούς ασθενείς που εμφανίζουν νυκτερινό dipping, το θεραπευτικό αυτό σχήμα δεν φαίνεται ικανοποιητικό για non-dippers, για τους οποίους είναι σημαντικό να μειωθεί ο υψηλότερος κίνδυνος καρδιαγγειακής νόσου που συσχετίζεται με τη νυκτερινή υπέρταση. Σύμφωνα με τα αποτελέσματα της μελέτης MAPEC, προτείνεται η υπεροχή της χορήγησης τουλάχιστον ενός αντιυπερτασικού φαρμάκου το βράδυ σε σύγκριση με τη συμβατική χορήγηση όλης της αγωγής το πρωί μετά την αφύπνιση, αφού η τακτική αυτή στην εν λόγω μελέτη οδήγησε σε δραστική βελτίωση του ελέγχου της ΑΠ, μείωση του ποσοστού των non-dipper ασθενών, και κατ' επέκταση μείωση της καρδιαγγειακής νοσηρότητας και θνητότητας⁵.

Σε συνάρτηση με τα παραπάνω, η μετανάλυση των Hansen και συνεργατών αποτελεί την πιο πρόσφατη συνηγορία υπέρ της σημασίας της χρονοθεραπείας στην αντιμετώπιση της αρτηριακής υπέρτασης. Πρόκειται για μια συστηματική ανασκόπηση σε 33497 υπερτασικούς ασθενείς που συμπεραίνει ότι η νυκτερινή ΑΠ είναι ισχυρότερος δείκτης καρδιαγγειακής έκβασης από την ημερήσια ΑΠ· ειδικότερα ότι: η νυκτερινή ΑΠ, ο λόγος νυκτερινής προς ημερήσια ΑΠ και το dipping status, ακόμη και εάν αυξάνουν κατά μικρό ποσοστό την

προγνωστική ισχύ των επιπέδων της 24ωρης ΑΠ, παραμένουν οι σημαντικότεροι δείκτες για την εκτίμηση του καρδιαγγειακού κινδύνου⁶.

Χαράλαμπος Δόκος, Χρήστος Σαββόπουλος, Απόστολος Χατζητόλιος

Α' Προπαιδευτική Παθολογική Κλινική, Νοσοκομείο ΑΧΕΠΑ, Ιατρική Σχολή, Α.Π.Θ, Θεσσαλονίκη.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Δόκος Χ, Σαββόπουλος Χ, Χατζητόλιος Α. Αρχές χρονοφαρμακολογίας και χρονοθεραπεία της αρτηριακής υπέρτασης. *Αρτηριακή Υπέρταση* 2010; 19(1): 7-13.
2. Mancia G, De Backer G, Dominiczak A, Cifkova R, Fagard R, Germano G, et al. 2007 guidelines for the management of arterial hypertension. The Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *J Hypertens* 2007; 25: 1105-87.
3. Yusuf S, Sleight P, Pogue J, Bosch J, Davies R, Dagenais G. Effects of an angiotensin-converting-enzyme inhibitor, ramipril, on cardiovascular events in high-risk patients. The Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators. *N Engl J Med* 2000; 342(3): 145-53.
4. Sleight P, Yusuf S, Pogue J, Tsuyuki R, Diaz R, Probstfield J. Heart Outcomes Prevention Evaluation (HOPE) Study. Blood-pressure reduction and cardiovascular risk in HOPE study. *Lancet* 2001; 358(9299): 2130-1.
5. Hermida RC, Ayala DE, Mojón A, Fernández JR. Influence of circadian time of hypertension treatment on cardiovascular risk: results of the MAPEC Study. *Chronobiol Int* 2010; 27: 1629-51.
6. Hansen TW, Li Y, Boggia J, Thijs L, Richart T, Staessen JA. Predictive role of nighttime blood pressure. *Hypertension* (In press) DOI. 10.1161/HYPERTENSION.AHA.109.133900.