

С. М. Дроговоз, О. В. Матвєєва

Переваги хронофармакологічного підходу до лікування гіпертонічної хвороби

Національний фармацевтичний університет, м. Харків

Ключові слова: гіпертонічна хвороба, гіпотонічні препарати, хронофармакологія

Незважаючи на появу нових ефективних ліків, фармакотерапія гіпертонічної хвороби (ГХ) залишається складною проблемою через відсутність індивідуального вибору оптимального алгоритму режиму лікування, призначення препаратів без урахування фази біоритму хворого на ГХ і хроночутливості до ліків [1]. Сьогодні накопичений тридцятирічний досвід застосування хронотерапії ГХ, який враховує добові та сезонні біоритми артеріального тиску (АТ) хворого [2].

За традиційного призначення гіпотензивних засобів, незважаючи на поліпшення самопочуття хворого, не вдається відновити порушений циркадний (добовий) ритм АТ. Цього можна досягти за раціонального розподілу добової дози гіпотензивних засобів з урахуванням індивідуальних особливостей біоритмів АТ хворого [3].

Після курсу хронотерапії у хворих на ГХ відновлюються властиві здоровим людям добові ритми параметрів гемодинаміки. Хронотерапевтичний підхід особливо ефективний за умов довгострокової терапії хворих на основі врахування індивідуальних циркадних ритмів АТ і фармакокінетичних властивостей ліків [4].

Дослідження останніх 30 років переконливо довели, що хронотерапія ГХ антагоністами кальцію, інгібіторами АПФ, β -адреноблокаторами, діуретиками та гіпотензивними препаратами центральної дії дозволяє раніше досягти стабільного клінічного ефекту із застосуванням менших доз препаратів і кращої переносимості, ніж за їхнього традиційного призначення без урахування циркадного ритму АТ хворого [5].

За хронотерапії стійкий гіпотензивний ефект досягається в 2,5 разу швидше з

використанням менших доз препаратів (зниження добової дози препаратів приблизно на 25 %) і 4–6-кратним зниженням частоти ускладнень і явищ передозування. Побічні ефекти у вигляді сухого кашлю при хронотерапії інгібіторами АПФ зустрічаються в 3 рази рідше і становлять 4,5 % проти 15 % [6, 7].

Оптимізація даного методу засновується на стимуляції резервних природних можливостей організму завдяки досягненню синхронізації ритмічності лікувальної дії з ритмами самого хворого.

Одним з важливих факторів при застосуванні гіпотензивного препарату є його ціна. Прийом капотену, наприклад, за хроносхемою дозволяє заощадити 105,8 російських рублів на один місяць, а протягом курсу лікування ця економія складає 1269,8 російських рублів на один рік. Хронорежим клофеліну о 17 год, а фуросеміду о 10 год дає більш стійкий ефект: на 2–3 дні, скорочує час перебування хворих у стаціонарі і знижує вартість лікування в 6 разів [8, 9].

Хронотерапевтичний підхід у лікуванні ГХ набуває особливої важливості при застосуванні пролонгованих ліків, що призначаються один раз на добу. Однак сьогодні не можна зробити однозначний висновок, які препарати більш ефективні і безпечні при призначенні в режимі хронотерапії: пролонговані з порівняно великим періодом напіввиведення чи препарати з меншим періодом [10, 11].

У хворих з підвищеним рівнем АТ не тільки вдень, але й вночі, через частоту побічних ефектів пролонговані препарати мають переваги. У тих хворих, у яких не бажано зниження відносно низького або нормального нічного АТ (через небезпеку погіршення коронарного, церебрального чи ниркового кровотоку і розвитку пов'язаних з цим ускладнень), перевагу слід надавати

короткодійним препаратом, призначаючи їх у першій половині дня й уникаючи прийому на ніч. Час і кратність прийому антигіпертензивних препаратів (короткодійних або пролонгованих) обираються так, щоб у періоди доби, коли нормальний або мінімально підвищений АТ, препарат не мав вираженої гіпотензивної дії або вона була мінімальна. Думка багатьох фахівців з хронотерапії – не приймати препарати пролонгованої дії хворим на ГХ з надлишковою циркадною амплітудою АТ [1].

Антагоністи кальцію короткої дії (ніфедипін, дилтіазем) виявляють несприятливий вплив на циркадний ритм АТ. Пролонговані антагоністи кальцію (амлодипін і верапаміл) мають гіпотензивну активність, близьку до препаратів короткої дії, але нормалізують порушений циркадний ритм АТ і зменшують ступінь хронодезадаптації [7].

Для визначення оптимальної хроносхеми гіпотензивного препарату встановлюється час максимального підвищення АТ (акрофаза) і потім, за 1,5–2 год до настання цього часу, один раз на добу в дозі, що становить 50–70 % добової, призначається гіпотензивний препарат з урахуванням хронотипу кровообігу. Така схема прийому препаратів дає ефективне зниження АТ уже на четверту добу, і лише в 5–10 % випадків проявляються побічні ефекти. За традиційного прийому аналогічних препаратів ефект настає тільки на десяту добу з кількістю побічних ефектів до 60 % [12].

Для більшості антигіпертензивних ліків найраціональніше одноразове їхнє призначення в дозі зменшеній у 3–4 рази о 15–17 год, тобто до початку чергового циркадного підйому АТ у вечірні години (о 18–20 год).

Тактику превентивної хронотерапії, тобто прийом гіпотензивного засобу за 1,5–2 год до настання акрофази ритму АТ, можна з успіхом застосовувати за амбулаторних умов дітям з первинною артеріальною гіпертензією, коли найбільший АТ відзначається в період з 12 до 18 год. Гіпотензивні препарати короткої дії призначаються за 1,5–2 год, пролонгованої – за 4–8 год до піків АТ (акрофази).

Хронотерапія антигіпертензивними препаратами дозволяє цілеспрямовано

впливати на підйом АТ у ранкові години і значно зменшує швидкість росту АТ у цей час доби.

Зі швидким і значним зростанням АТ у ранкові години пов'язують збільшення частоти інсультів, інфарктів, ангінальних нападів та випадків раптової смерті. Хронотерапія антигіпертензивними препаратами дозволяє у ранкові години купірувати серцево-судинні та вегетативно-соматичні розлади, викликані стресом, впливом магнітної бурі, і нормалізувати показники ЕКГ [13]. Призначення бета-адреноблокаторів в інтервалі між 6 год і 12 год дня значно знижує ймовірність виникнення міокардіальної ішемії та інфаркту міокарда через зниження впливу симпатичної нервової системи на ЧСС та тонус коронарних судин. Такий режим дозування даних ліків зручний для більшості пацієнтів, але особливо для тих, хто відносяться до категорії «сов».

Хронотерапія пропранололом і гідралазином хворих на ГХ з урахуванням їхніх індивідуальних особливостей циркадних ритмів гемодинаміки порівняно з «традиційним» режимом дозування сприяє зниженню добової дози препарату на 25 %, при цьому зберігається достатній гіпотензивний ефект. Різний уміст пропранололу в крові людей зі здоровою печінкою й у хворих на цироз печінки за його введення о 14 год порівняно з таким при застосуванні його вранці та ввечері, обумовлено посиленням метаболізму пропранололу вдень через найвищу активність мікросомальних систем печінки. У цей час тривалість ефекту пропранололу більше залежить від циркадної мінливості симпатичного тонуусу і реактивності серцево-судинної системи, ніж від хронокінетики препарату [5, 14].

Хронотерапія верапамілом є добре вивченою: оптимальні концентрації препарату в крові мають бути створені в період між 4–12 год, коли спостерігається максимальне підвищення АТ і ЧСС, що пов'язано з пробудженням. Тому верапаміл для хронотерапії есенціальної артеріальної гіпертензії та ішемічної хвороби серця рекомендують застосовувати один раз на день перед сном, що забезпечує високі концентрації його

вранці, зменшення нічної гіпотензії й швидкого підвищення АТ вранці. Крім того, цей препарат ефективно зменшує явища ІХС, особливо вранці, коли ризик ішемії міокарда найвищий [15, 16].

У хворих на есенціальну АГ, у яких у нічний період АТ знижується («over-dipper» частка яких збільшується з віком), застосування коринфару (ніфедипіну) у таблетках по 10 мг у режимі хронотерапії запобігає надмірному зниженню АТ у нічні години, але взимку у вечірній час ніфедипін не тільки не знижує, але, навіть, викликає підвищення АТ. Біодоступність короткодійного ніфедипіну у вечірні години на 35 % вища, ніж при призначенні його вранці.

При лікуванні ГХ бажано використовувати дані про час досягнення піка АТ і фармакокінетику ліків, таким чином, щоб очікуваний максимальний гіпотензивний ефект припадав на періоди доби з найбільшими показниками АТ. Наприклад, хворому з піком АТ з 13 до 18 год для досягнення в цей час максимального гіпотензивного ефекту амлодипін (максимальний ефект – через 6–11 год після прийому) доцільно призначити о 7 год ранку.

Пацієнтам з високою швидкістю ранкового підйому АТ (з гіперсимпатикотонічним типом ГХ) рекомендується амлодипін, а при порушенні толерантності до глюкози – лозартан, при зниженій варіабельності добового ритму АТ – еналаприл у дозі 5–20 мг у 2 прийоми, при високій варіабельності – амлодипін у дозі 5–10 мг [9].

Прийом багатьох ліків уранці супроводжується більш швидким і повним всмоктуванням у ШКТ порівняно з вечірнім та нічним уведенням. Це, у першу чергу, характерно для таких ліпофільних ліків, як пропранолол, нітросорбіт та ін. Крім того, метаболізм пропранололу має добовий ритм, обумовлений швидкістю печінкового кровотоку з максимальним значенням з 16 до 19 год при ГХ [13].

Різна біодоступність ліків протягом доби залежить від різної швидкості всмоктування препаратів (ліпофільні речовини краще всмоктуються в ранкові години) і відмінностей у розподілі препаратів (пік зв'язування з білками для

бета-адреноблокаторів припадає на період з 12 до 24 год).

Виражений гіпотензивний ефект клоїдину за традиційного (3-разового) застосування розвивається тільки на 9–10 добу, а з урахуванням хронорежиму – на 4 добу. Якщо частота ускладнень у осіб, які страждають на ГХ, за традиційного призначення клоїдину досягає 60 %, то хронотерапія знижує ймовірність появи побічної дії до 10 % [15].

У хворих на ГХ II стадії оптимальний хронорежим для клофеліну, анаприліну та допегіту о 15–17 год у дозі 50–70 % від традиційної добової дози, який обирається відповідно до акрофази добового ритму АТ (18–20 год або індивідуально). Дана хронотактика сприяє підвищенню ефективності їх при ГХ, зниженню дози, побічної дії на 30–50 %, і відновленню добового ритму гемодинаміки [1, 17].

При вечірньому прийомі алтіазему в середньому на 2–3 дні швидше, ніж при ранковому і денному, нормалізуються ритми АТ. На фоні прийому у вечірні години алтіазему 77,2 % хворих відзначають зникнення або зменшення головного болю, підвищення працездатності, поліпшення настрою, що підтверджує його хронотерапевтичний ефект [14].

Клінічні спостереження свідчать про те, що антагоністи кальцію активніше діють у першу половину дня, а інгібітори АПФ – у другу [9]. Відносно мало вивченою є хронофармакологія інгібіторів АПФ. Професором Р. М. Заславською була вивчена хроночутливість до каптоприлу (капотен) у різний час доби, і був визначений пік зниження АТ (у 77 % хворих), який припадає на 7 год 30 хв [3]. Превентивна хронотерапія капотеном у дозі від 12,5 до 50 мг один раз на добу більш успішно нормалізує АТ і покращує систолічну та діастолічну функцію лівого шлуночка та мозковий кровотік, ніж загальноприйняте триразове застосування препарату в дозі 75–100 мг на добу [3, 8].

З метою підвищення ефективності та безпеки терапії ГХ було проведено вивчення еналаприлу, раміприлу та атенололу у хворих з добовим профілем АТ «night-peakers» із використанням методу нав'язування ритму. Курсова хронотерапія еналаприлом (у середній добовій дозі

12,25 мг протягом 8 тижнів) при використанні методу «нав'язування ритму» забезпечує ефективну корекцію АТ протягом доби, зменшуючи стрибки АТ.

Курсове лікування раміприлом у режимі хронотерапії (добова доза 6,25 мг, протягом 8 тижнів) сприяє зниженню маси міокарда лівого шлуночка (на 8 %) унаслідок нормалізації показників добового профілю та варіабельності АТ. Сезонних відмінностей в ефективності раміприлу як еналаприлу, не виявлено.

Установлено переваги хронотерапії у хворих на ГХ з недостатнім зниженням АТ у нічні години та високою величиною й швидкістю підйому АТ у ранкові години, яким призначали квінаприл о 22 год, і доксазозин – о 20 год. У ранкові години досягалася повна нормалізація показників АТ. Максимальна хроночутливість до віскалдіксу, клофеліну, капотену й адельфану відзначається о 7 год 30 хв, квінаприлу – о 8 год [12].

Хроноефект виявлений за призначення хворим на ГХ нітратів, які в нічний час знижують ударний і хвилинний об'єм крові та тонус артерій [18].

Таким чином, для багатьох гіпотензивних препаратів встановлені хронопортрети раціонального режиму їхнього введення. Хронотактика останнього: використання антигіпертензивних препаратів за 1–2 год до встановленої акрофази систолічного АТ дозволяє знизити АТ швидше (у 2 рази) при застосуванні менших доз препаратів, ніж за традиційного лікування.

Досвід застосування хронофармакологічної корекції (превентивний, імітаційний і метод «нав'язування» ритму) свідчить про переваги особливо превентивного методу гіпотензивної терапії порівняно з традиційним режимом лікування. Превентивний метод заснований на адаптації термінів уведення препаратів до часу досягнення акрофа-

зи АТ. Превентивні схеми хронотерапії ГХ особливо ефективні, коли гіпотензивний препарат призначається до настання акрофази АТ. Для цього у хворого протягом 3 днів кожні 3 год визначають АТ, після чого встановлюють час його максимального підвищення (акрофаза), і потім за 1,5–2 год до настання цього часу 1 раз на 1 добу в дозі, що становить 50–70 % добової, призначають гіпотензивний засіб з урахуванням біоритму кровообігу [19].

Метод «нав'язування» ритму використовують значно рідше, при цьому препарати призначають у певний час доби для нав'язування організму хворого ритмів, максимально наближених до ритмів АТ здорових людей [11].

При третьому режимі введення гіпотензивних препаратів визначають хроночутливість до антигіпертензивного препарату, призначаючи його в різні години доби протягом декількох днів для з'ясування оптимального часу прийому препарату. Для порівняння дії препаратів у нічний і денний час доби використовують коефіцієнт нічної/денної дії (N/D). Для періодів неспання та сну розраховують показники зниження артеріального тиску (D і N відповідно) і визначають відношення N/D , яке характеризує вираженість дії ліків уночі порівняно з денним часом [11, 19].

Висновки

Антигіпертензивна хронофармакотерапія на основі даних добового моніторингу АТ дозволяє: гармонізувати стан біоритмів гемодинаміки хворого успішніше, ніж при загальноприйнятій терапії; привести акрофази циркадних ритмів АТ у відповідність до хронотипу пацієнтів; зменшити швидкість і величину підйому АТ у ранкові години, зменшити кількість або ризик виникнення побічних реакцій.

1. Хромцова О. М. Индивидуализированная хронотерапия гипертонической болезни и степень соблюдения схемы лечения / Хромцова О. М. // Терапевтический архив. – 2008. – Т. 80, № 9. – С. 29–33. – ISSN 0040-3660.
2. Колесник Т. В. Хронобиологический поход в оценке тяжести артериальной гипертензии / Т. В. Колесник // Український терапевтичний журнал. – 2008. – № 2. – С. 48–53.
3. Хронотерапия каптозидом-50 больных ГХ / Заславская Р. М. Биясилов Н. С. [и др.] // Российский медицинский журнал – 2001 – № 6. – С. 42–43.
4. Хильдебрандт Г. Хронобиология и хрономедицина / Хильдебрандт Г., Мозер М., Лехофер М.; пер. с нем. – М.: «Арнебия», 2006. – 144 с.

5. Манукян А. В. Влияние пролонгированных антагонистов кальция на циркадианный и ультрадианный ритмы артериального давления у больных с артериальной гипертензией высокого риска / А. В. Манукян, Н. Б. Сидоренкова, А. В. Лаврентьев // Фармакология.– 2006.– Т. 7.
6. Кицышин В. П. Суточная динамика аритмий у больных с заболеваниями сердечно-сосудистой системы / Кицышин В. П., Шустов С. Б., Яковлев В. А. // Вестн. РАМН.– 2000.– № 8.– С. 25–9.
7. Ольбинская Л. И. Хронотерапевтические аспекты применения различных лекарственных форм нифедипина у больных гипертонической болезнью / Л. И. Ольбинская, Б. А. Хапаев // Кардиология.– № 6.– 2000.
8. Васькова Л. Б. Фармакотерапия гипертонической болезни: оценка затрат и результатов традиционной и хронотерапии / Васькова Л. Б., Овчинникова О. А., Янкина Н. Д. // Российский медицинский журнал.– 2008.– № 2.– С. 32–34.
9. Пути оптимизации фармакотерапии гипертонической болезни в современных условиях // Медицинский вестник Башкортостана.– 2010.– Т. 5, № 4.– С. 64–70.– ISSN 1999-6209.
10. Полищук Н. А. К вопросу о сущности явления времени и эффективной хронотерапии хронических заболеваний / Н. А. Полищук // Лікарська справа. Врачебное дело.– 2008.– № 1/2.– С. 113–118.
11. Чибисов С. М. Принципы хронофармакологии заболеваний сердечно-сосудистой системы / Чибисов С. М., Илларионова Т. С., Столярова О. В // Новая аптека.– 2001.– № 5.– С. 44–49.
12. Хетагурова Л. Г. Хронопатология: экспериментальные и клинические аспекты.– М.: Наука-М, 2004.– 355 с.
13. Chronopharmacology of antihypertensives / M. Pizzuto, J. Portelli, A. Serracino-Ingloft [et al.] // Journal of Applied Therapeutic Research.– 2010.– № 7 (4).– P. 133–140.
14. Lemmer B. Cardiovascular clinical chronopharmacology. The ticking of the biological clock / B. Lemmer // Annual Meeting Safety Pharmacology Society.– Innsbruck, Austria, 2011.
15. Lemmer B. Chronopharmacology has an impact on the treatment of hypertension / B. Lemmer // 2nd International Congress of Applied Chronobiology and Chronomedicine. Tunis, Tunisia 23–28 March 2007.– P. 7.
16. Вилковский Ф. А. Клиническая хронофармакология в кардиологии / Вилковский Ф. А., Удалов С. Г. // Клиническая фармакология и терапия.– 2003.– Т. 12, № 1.– С. 94–96.– ISSN 0869 5490
17. Shigehiro Ohdo Chrono-Drug-Delivery Focused on Biological Clock: Intra- and Inter-Individual Variability of Molecular Clock // Advanced Drug Delivery Reviews.– 2010.– № 62 (9).– P. 946–955.
18. White W. B. Blood pressure monitoring in cardiovascular medicine and therapeutics / W. B. White // Totowa, N J: Humana.– 2001.
19. Хапав Б. А. Суточное мониторирование параметров функционирования сердечно-сосудистой системы у лиц с повышенным артериальным давлением: автореф. дис. ... д-ра мед. наук.– М., 2001.– 24 с.

С. М. Дроговоз, Е. В. Матвеева

Преимущества хронофармакологического подхода к лечению гипертонической болезни

Фармакотерапия гипертонической болезни остается сложной проблемой, несмотря на появление новых эффективных лекарств. Это часто связано с тем, что при традиционном назначении гипотензивных средств, несмотря на улучшение самочувствия больного, не удается восстановить нарушенный циркадный (суточный) ритм АД, однако этого можно достичь при рациональном подходе с учетом индивидуальных особенностей биоритмов АД. Хронотерапевтический подход особенно эффективен при долгосрочной терапии пациентов с гипертонической болезнью.

Ключевые слова: гипертоническая болезнь, гипотонические препараты, хронофармакология

S. M. Drogozov, E. V. Matveeva

The benefits of chronopharmacology approach to arterial hypertension treatment

Despite the emergence of new effective drugs pharmacotherapy of arterial hypertension is not completely solved problem. This is often due to the fact that the traditional administration of antihypertensive drugs, despite improvements in treatment effects, it can not restore the broken circadian (daily) rhythm of blood pressure, but this can be achieved with a rational approach to suit the individual patient's blood pressure biorhythms. Chronotherapeutic approach is particularly effective in the long-term treatment of patients with essential hypertension.

Key words: arterial hypertension, antihypertensive medicines, chronopharmacology

Надійшла: 14.11.2012 р.

Контакта особа: Дроговоз Світлана Мефодіївна, доктор медичних наук, професор, кафедра фармакології, Національний фармацевтичний університет, вул. Мельникова, 12, м. Харків, 61002. Тел /факс: +38 0 57 706 30 69. Електронна пошта: DrogozovSM@mail.ru