

Efecto de la administración de dosis bajas de irbesartán e hidroclorotiazida combinados con levamlodipino en diferentes momentos sobre el ritmo circadiano de la presión arterial y los niveles de MMP y TIMP en pacientes no dipper con hipertensión grado 1 y 2 no dipper con hipertensión grado 1 y 2

La hipertensión es una enfermedad crónica común del sistema cardiovascular, caracterizada por un aumento de la presión arterial en las arterias y una resistencia vascular periférica elevada, lo que puede aumentar la poscarga sistólica del corazón, lo que provoca daños estructurales y funcionales en los órganos pertinentes.

La curva de variabilidad de la presión arterial de 24 horas se presentó principalmente en forma de cucharón, es decir, "dos picos y un valle".

Por el contrario, la presión arterial no dipper es una anomalía del ritmo circadiano en pacientes hipertensos, definida como una disminución de la presión arterial de  $<10\%$  durante la noche o  $>20\%$  de la presión arterial diurna.

Los pacientes con hipertensión no dipper (HND) tienen un mayor riesgo de daño a órganos diana, como hipertrofia ventricular izquierda, aterosclerosis carotídea y accidente cerebrovascular.

Por lo tanto, se debe considerar el patrón circadiano y las propiedades farmacológicas temporales de la presión arterial para estabilizar la presión arterial nocturna, revertir la hipertensión no aspirada y proteger la función de los órganos diana.

Actualmente, la mayoría de los estudios clínicos sobre el tratamiento de la hipertensión se centran en el desarrollo de nuevos fármacos y análisis de receptores relacionados, y se han publicado pocos informes sobre el momento de la administración.

El irbesartán es un antagonista de los receptores de la angiotensina II de acción prolongada que puede inhibir específica y altamente selectivamente la unión de la angiotensina II exógena y endógena a sus receptores y afectar el sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA), ejerciendo así los efectos de protección de los órganos diana, bajar la presión arterial y suavizar la curva de presión arterial.

La hidroclorotiazida es un diurético tiazídico que reduce el agua circulante total y el sodio en el cuerpo y reduce la resistencia periférica total y la presión arterial al aumentar la excreción de cloruro de sodio e inhibir la reabsorción de iones de sodio y cloruro de los túbulos distales.

La levamlodipina es un bloqueador de los canales de calcio que corrige eficazmente el ritmo circadiano de la presión arterial y mejora la función del endotelio vascular.

Los antagonistas de los receptores de angiotensina II + diuréticos y los antagonistas de los receptores de angiotensina II + antagonistas del calcio son regímenes de tratamiento recomendados en las guías para el diagnóstico y tratamiento de la hipertensión, y se ha confirmado su viabilidad y seguridad. Sin embargo, todavía existe cierta controversia sobre cuándo administrar el medicamento.

Este ensayo prospectivo, aleatorizado y controlado se realizó para evaluar los efectos de dosis bajas de irbesartán e hidroclorotiazida en combinación con levamlodipino en diferentes momentos sobre el ritmo circadiano de la presión arterial y los niveles de metaloproteinasas de matriz (MMP) y los inhibidores tisulares de metaloproteinasas (TIMP) en pacientes con NDHn (HTA non dipper)

Este estudio tuvo como objetivo sondear los efectos de dosis bajas de irbesartan e hidroclorotiazida en combinación con levamlodipina en diferentes momentos sobre el

ritmo circadiano de la presión arterial, las metaloproteinasas de matriz (MMP) y los niveles de inhibidores tisulares de metaloproteinasas (TIMP) en pacientes con síndrome no dipper. hipertensión (HND).

En este ensayo prospectivo, aleatorizado y controlado, se inscribieron 124 pacientes con NDH entre agosto de 2018 y julio de 2021 y se dividieron en grupos de medicación matutina (62 pacientes) y nocturna (62 pacientes) según el método de tabla de números aleatorios.

Todos los pacientes recibieron dosis bajas de irbesartán e hidroclorotiazida combinados con levamlodipino; el grupo de medicación de la mañana tomó la medicación entre las 7:00 y las 10:00 y el grupo de medicación de la noche tomó la medicación entre las 19:00 y las 22:00 durante 24 semanas.

Se midió el efecto de la medicación antihipertensiva en ambos grupos y se observaron los cambios en la presión arterial ambulatoria, el ritmo circadiano de la presión arterial, la estructura del ventrículo izquierdo, la función del endotelio vascular, las MMP y los niveles de TIMP antes del inicio del tratamiento y después de 24 semanas de tratamiento en ambos grupos. .

El porcentaje de tipo cucharón fue mayor en el grupo de medicación nocturna que en el grupo de medicación matutina, mientras que el porcentaje de tipo no cucharón fue menor en el grupo de medicación matutina ( $p < 0,05$ ). Irbesartán e hidroclorotiazida en dosis bajas combinados con levamlodipino en diferentes momentos pueden tratar eficazmente la NDH, pero la dosificación a la hora de acostarse es más beneficiosa para reducir la presión arterial nocturna, revertir la NDH, mejorar el ritmo circadiano de la presión arterial, la estructura del ventrículo izquierdo, regular la función endotelial vascular, aumentar los niveles de MMP y la reducción de los niveles de TIMP.

Durante el sueño nocturno, el tono de los nervios simpáticos del cuerpo humano disminuye, la excitabilidad de los nervios parasimpáticos aumenta y la presión arterial alcanza su punto más bajo entre las 3:00 y las 5:00 de la mañana, que se presenta como una curva de "cazo".

En algunos pacientes hipertensos, la presión arterial durante la noche se reduce en  $<10\%$  y el ritmo circadiano de la presión arterial no cambia; esto puede provocar fácilmente que el sistema cardiovascular se sobrecargue durante mucho tiempo.

La variabilidad de la presión arterial puede aumentar el riesgo de complicaciones cardíacas y cerebrales y

afectar la función de los órganos diana al activar el RAAS, regular a la baja la función vagal y dañar la función del endotelio vascular.

Por lo tanto, el tratamiento clínico se enfoca en revertir la NDH, manteniendo un ritmo circadiano normal de la presión arterial y sincronizando la acción del fármaco con el ritmo de la presión arterial tanto como sea posible.

La remodelación ventricular es la principal base patológica del deterioro de la función cardíaca causado por la hipertensión. El remodelado ventricular aumentado amplifica la dispersión transmural de la repolarización y retrasa la conducción eléctrica cardíaca, lo que provoca la desincronización de la contracción del ventrículo izquierdo.

Se encontró que las MMP y TIMP desempeñan un papel importante en la remodelación ventricular al afectar la degradación de la matriz extracelular y regular el metabolismo de la matriz en el tejido miocárdico.

En este estudio, encontramos que los niveles de VST, LVEDD, LVM, PWT, LVMI, TIMP-1 , y TIMP-2 fueron más bajos, y los de MMP-2, MMP-3 y MMP-9 fueron más altos en ambos grupos que antes de la administración del fármaco, lo que indica que las dosis bajas de irbesartán e hidroclorotiazida combinadas con levamlodipino en diferentes momentos pueden mejorar eficazmente

Remodelación ventricular en pacientes con NDH.

Este mecanismo de acción puede estar relacionado con la regulación de los niveles de MMP y TIMP.

Se especula que la razón puede ser la siguiente:

(1) Los receptores de angiotensina II pueden regular al alza el inhibidor de la activación del plasminógeno (PAI), inhibiendo así la activación del plasminógeno y controlando el mecanismo de amplificación de la activación de las MMP.

Irbesartán puede bloquear la unión del receptor de angiotensina II al receptor de angiotensina, bloqueando así sus efectos biológicos aguas abajo y regulando la actividad de las MMP.

La hidroclorotiazida puede bloquear específicamente el receptor de angiotensina II tipo I, aumentar la secreción de aldosterona, mejorar la actividad de la renina plasmática, mejorar la remodelación ventricular causada por trastornos neuroendocrinos cardíacos y, por lo tanto, regular los niveles de MMP y TIMP.

(3) La levamlodipina puede prevenir eficazmente la aterosclerosis, proteger la íntima de los vasos sanguíneos, mejorar el suministro de oxígeno al miocardio y controlar eficazmente la remodelación del ventrículo izquierdo.

El levamlodipino promueve la liberación de NO y otras sustancias vasodilatadoras potentes, provocando indirectamente un diastagma del músculo liso vascular y mejorando así la función del endotelio vascular. El uso a largo plazo de hidroclorotiazida puede producir efectos secundarios relacionados con la dosis, como niveles elevados de ácido úrico, tolerancia anormal a la glucosa, hipopotasemia y sensibilidad reducida a la insulina, mientras que la combinación de irbesartan y levamlodipino puede reducir o contrarrestar la activación del RAAS y los nervios simpáticos causados por -uso a largo plazo de hidroclorotiazida, que aumenta el efecto antihipertensivo y reduce los efectos adversos.

Mientras tanto, la hidroclorotiazida puede prolongar la duración de la acción de irbesartán y levamlodipina y mejorar el efecto de irbesartán para inhibir la angiotensina II y el efecto de levamlodipina para relajar el músculo liso vascular ; por lo tanto, la combinación de tres fármacos está en consonancia con el principio de las directrices de la Organización Mundial de la Salud y la Sociedad Internacional de Hipertensión para el tratamiento de la hipertensión.

Sin embargo, vale la pena señalar que las indicaciones y la dosis de los medicamentos deben controlarse estrictamente en la combinación clínica de medicamentos para evitar la aparición de reacciones adversas como la hipotensión causada por regímenes de

medicación agresivos.

El RAAS regula las funciones patológicas y fisiológicas del sistema cardiovascular, desempeñando así un papel fundamental en la regulación humoral de los ritmos circadianos y la presión arterial.

Por el contrario, la dosificación a la hora de acostarse favorece más la supresión del SRAA nocturno y el alivio de la respuesta inflamatoria vascular, mejorando así la estructura del ventrículo izquierdo.

Sin embargo, algunos estudiosos tenían opiniones diferentes.

No apoyaron el concepto de medicación nocturna ni en términos de pronóstico ni en términos de control de la presión arterial, lo que puede deberse al hecho de que los pacientes con NDH e hipertensión de cucharón inverso tienen una presión arterial más alta durante la noche que durante el día, por lo que la eficacia debe cubrir toda la noche; mientras tanto, también se deben considerar las causas secundarias de la hipertensión nocturna, como la apnea obstructiva del sueño, y la medicación temprano en la mañana puede ser más efectiva. para evitar la ocurrencia de eventos isquémicos cardiovasculares y cerebrovasculares; para los pacientes con hipertensión matutina, el efecto del fármaco puede cubrirse hasta la etapa de hipertensión matutina en la medida de lo posible.

En conclusión, las dosis bajas de irbesartán e hidroclorotiazida combinadas con levamlodipino en diferentes momentos son eficaces en el tratamiento de la NDH, y la dosificación a la hora de acostarse es más beneficiosa para reducir la presión arterial nocturna, revertir la NDH, mejorar el ritmo circadiano de la presión arterial y la estructura del ventrículo izquierdo. regulando la función endotelial vascular, elevando los niveles de MMP y reduciendo los niveles de TIMP.

Las deficiencias de este estudio incluyeron el período de seguimiento corto, el tamaño de muestra pequeño y de un solo centro, la no inclusión de pacientes con NDH grave y no se evaluó la seguridad de diferentes regímenes; por lo tanto, las limitaciones anteriores deben ser el foco de futuras investigaciones.

\* Yan P, Luo Y, Zhang J, Liu H, Chen J, Wang J, Dong G, Ge M. Effect of administration of low-dose irbesartan and hydrochlorothiazide combined with levamlodipine at different times on the circadian rhythm of blood pressure and the levels of MMPs and TIMPs in non-dipper patients with grade 1 and 2 hypertension. *J Clin Hypertens (Greenwich)*. 2023 Jan 14. doi: 10.1111/jch.14630. Epub ahead of print. PMID: 36639984.