

CZU: 616-008.9-085

EFICACITATEA CRONOBIOLOGICĂ A TERAPIEI COMBINATE ÎN BOLILE METABOLICE

Cristina Manuela DRĂGOI, Ion-Bogdan DUMITRESCU*, Alina Crenguța NICOLAE

Facultatea de Farmacie, Universitatea de Medicină și Farmacie „Carol Davila”, București, România

Autor corespondent*: ion.dumitrescu@umfcd.ro

Introducere. Sindromul metabolic, definit prin prezența simultană a rezistenței la insulină, hipertensiunii arteriale, dislipidemiei și obezității, reprezintă o tulburare metabolică complexă cu o semnificație clinică majoră. Fiecare componentă individuală a acestui sindrom acționează ca un factor de risc independent pentru dezvoltarea bolilor cardiovasculare și a diabetului zaharat de tip 2.

Scopul lucrării. Cronoterapia implică temporizarea administrării medicamentelor pentru a se alinia cu ritmurile biologice, sporind eficacitatea medicamentelor și minimizând efectele secundare. Pentru sartani (blocați ai receptorilor de angiotensină II, precum irbesartanul), această abordare vizează tiparele de tensiune arterială, care de obicei ating un vârf dimineața devreme. Administrarea sartaniilor la culcare, în loc de dimineață, a demonstrat recent un control mai bun al tensiunii arteriale nocturne și o reducere a evenimentelor cardiovasculare. Astfel sunt optimizate efectele antihipertensive ale medicamentului și intervine o abordare personalizată pentru îmbunătățirea rezultatelor pacientului și a aderenței la tratamentul hipertensiunii arteriale, al bolii coronariene și al nefropatiei diabetice. Melatonina este un agent cronoterapeutic puternic datorită rolului său de reglare a ritmurilor circadiene. Aceasta influențează ciclurile somn-veghe, funcțiile endocrine și căile metabolice, făcând-o eficientă în afecțiunile legate de ritmurile circadiene perturbate. Prin administrarea melatoninei la momente specifice (de obicei înainte de culcare), aceasta sincronizează funcțiile biologice, îmbunătățind calitatea somnului, reglând tensiunea arterială și modulând procesele metabolice.

Material și metode. Irbesartanul și melatonina sunt agenți farmacologic activi cu efecte terapeutice distincte și provocări farmacocinetice și farmacodinamice. Dezvoltarea unui model de administrare crono-optimizată pentru aceste compuși poate amplifica eficacitatea lor terapeutică, potențial amplificând efectele acestora atunci când sunt co-administrate. Acest studiu a investigat proprietățile lor antiaterogene și antioxidante utilizând un model experimental de hamster, evaluând efectele administrării individuale și combinate a medicamentelor la diferite momente ale zilei.

Rezultate. Co-administrarea melatoninei și irbesartanului a demonstrat un potențial cronoterapeutic promițător în gestionarea sindromului metabolic. Administrarea acestora împreună a sporit eficacitatea, în special atunci când a fost aliniată cu ritmurile circadiene, optimizând reglarea tensiunii arteriale și controlul metabolic.

Concluzii. O astfel de strategie ar putea minimiza efectele secundare și maximiza rezultatele terapeutice, subliniind necesitatea unor studii clinice pentru a confirma aceste beneficii sinergice.

Cuvinte cheie: sindrom metabolic, cronoterapie, melatonină, irbesartan, blocați ai receptorilor de angiotensină II, ritmuri circadiene, administrare crono-optimizată, stres oxidativ.

Bibliografie.

1. Ohashi N, Ishigaki S, Isobe S. The pivotal role of melatonin in ameliorating chronic kidney disease by suppression of the renin-angiotensin system in the kidney. *Hypertens Res.* 2019;42(6):761-768. doi:10.1038/s41440-018-0186-2
2. Aoki T, Ohashi N, Isobe S, Ishigaki S, Matsuyama T, Sato T, Fujikura T, Kato A, Miyajima H, Yasuda H. Chronotherapy with a Renin-angiotensin System Inhibitor Ameliorates Renal Damage by Suppressing Intrarenal Renin-angiotensin System Activation. *Intern Med.* 2020;59(18):2237-2244. doi: 10.2169/internalmedicine.4243-19.

CZU: 616-008.9-085

CHRONOBIOLOGICAL EFFICACY OF COMBINED THERAPY IN METABOLIC DISEASES

Cristina Manuela DRĂGOI, Ion-Bogdan DUMITRESCU*, Alina Crenguța NICOLAE

Faculty of Pharmacy, University of Medicine and Pharmacy „Carol Davila”, Bucharest, Romania

Corresponding author*: ion.dumitrescu@umfcd.ro

Introduction. Metabolic syndrome, defined by the simultaneous occurrence of insulin resistance, hypertension, dyslipidemia, and obesity, represents a complex metabolic disorder with substantial clinical significance. Each individual component of this syndrome serves as an independent risk factor for the development of cardiovascular diseases and type 2 diabetes mellitus.

Aim of the study. Chronotherapy involves timing medication administration to align with biological rhythms, enhancing drug efficacy and minimizing side effects. For sartans (angiotensin II receptor blockers like irbesartan), this approach targets blood pressure patterns, which typically peak in the early morning. Administering sartans at bedtime rather than in the morning has been shown lately to better control nighttime blood pressure and reduce cardiovascular events. This timing optimizes the drug's antihypertensive effects when the risk is highest, providing a tailored approach to improve patient outcomes and adherence. Irbesartan is widely administered in the treatment of arterial hypertension, coronary artery disease, and diabetic nephropathy due to the distribution of AT1 receptors in both central and peripheral tissues. Melatonin is a potent chronotherapeutic agent due to its regulatory role in circadian rhythms. It influences sleep-wake cycles, endocrine functions, and metabolic pathways, making it effective for conditions linked to disrupted circadian rhythms. By administering melatonin at specific times (usually before bedtime), it synchronizes biological functions, improving sleep quality, regulating blood pressure, and modulating metabolic processes.

Material and methods. Irbesartan and melatonin are pharmacologically active agents with distinct therapeutic effects and pharmacokinetic and pharmacodynamic challenges. Developing a chrono-optimized administration pattern for these compounds may enhance their therapeutic efficacy, potentially amplifying their effects when co-administered. This study investigated their antiatherogenic and antioxidant properties

using an experimental hamster model, assessing the effects of single and combined drug administration at different times of the day.

Results. The co-administration of melatonin and irbesartan showed promising chronotherapeutic potential in managing metabolic syndrome. Administering them together enhanced the efficacy, particularly when aligned with circadian rhythms, optimizing blood pressure regulation and metabolic control. **Conclusions:** Such a strategy could minimize side effects and maximize therapeutic outcomes, highlighting the need for clinical trials to confirm these synergistic benefits.

Key words: metabolic syndrome, chronotherapy, melatonin, irbesartan, angiotensin II receptor blockers, circadian rhythms, chrono-optimized administration, oxidative stress

Bibliography.

1. Ohashi N, Ishigaki S, Isobe S. The pivotal role of melatonin in ameliorating chronic kidney disease by suppression of the renin-angiotensin system in the kidney. *Hypertens Res.* 2019;42(6):761-768. doi:10.1038/s41440-018-0186-2
2. Aoki T, Ohashi N, Isobe S, Ishigaki S, Matsuyama T, Sato T, Fujikura T, Kato A, Miyajima H, Yasuda H. Chronotherapy with a Renin-angiotensin System Inhibitor Ameliorates Renal Damage by Suppressing Intrarenal Renin-angiotensin System Activation. *Intern Med.* 2020;59(18):2237-2244. doi: 10.2169/internalmedicine.4243-19.

Authors' ORCID

Cristina Manuela Drăgoi

<https://orcid.org/0000-0002-6568-6846>

Ion-Bogdan Dumitrescu

<https://orcid.org/0000-0001-5693-8012>

Alina Crenguța Nicolae

<https://orcid.org/0000-0002-4128-3882>