

Chronobiologia, chronofarmakologia i ich miejsce w medycynie (Część II)

Chronobiology, chronopharmacology on medicine (Part II)

Iwona Andrys-Wawrzyniak, Anna Jabłecka

Zakład Farmakologii Klinicznej, Katedra Kardiologii, Uniwersytet Medyczny im. K. Marcinkowskiego w Poznaniu

Streszczenie

Artykuł przedstawia podstawowe definicje i podziały rytmów biologicznych oraz współczesną koncepcję struktury i funkcji zegara biologicznego. Zaburzenia niektórych rytmów mogą znacząco wpływać na terapię wielu chorób, w tym układu sercowo-naczyniowego (np. choroby niedokrwiennej serca). (*Farm Współ 2008; 1: 156-168*)

Słowa kluczowe: chronobiologia, chronofarmakologia, rytmy okołodobowe, zegar biologiczny, chronoterapia, kardiologia, choroba niedokrwienna serca

Summary

This review presents the basic definition and classification of biological rhythms, the current concept of the structure and function of biological clock. Disturbances of some rhythms influence on therapy of many disorders of cardiovascular system e.g. ischemic heart disease. (*Farm Współ 2008; 1: 156-168*)

Keywords: chronobiology, chronopharmacology, circadian rhythms, biological clocks, chronotherapy, cardiology, ischemic coronary diseases

Wstęp

Opisywane poprzednio obserwacje chronobiologiczne przekładają się na zalecenia medycyny klinicznej i wbrew pozorom nie są tak bardzo odległe od praktyki medycznej. Częścią chronobiologii jest chronofarmakologia, która zajmuje się wykorzystaniem wiedzy o rytmach biologicznych w opracowaniu najbardziej efektywnych schematów stosowania leków, w których farmakokinetyka i dynamika działania podlegałaby również rytmom biologicznym. Można mnożyć przykłady różnic dynamiki działania leków w zależności od pory podania, a stwierdzone zależności podkreślają tylko znaczenie praktyczne zasad chronoterapii [1].

Większość procesów w organizmach żywych podlega cyklicznej zmienności w postaci samopodtrzymujących się oscylacji zjawisk fizjologicznych, trwających

od milisekund do fluktuacji rocznych, nazywanych rytmami biologicznymi. Wiele z nich to wykształcone, złożone mechanizmy adaptacyjne, rytmicznie zsynchronizowane z dobowymi i sezonowymi zmianami środowiska zewnętrznego.

Rytm jest zaprzeczeniem stanu stagnacji i jest związany ze zmianą i powtarzalnością, gdyż obserwowane zmiany mają charakter cykliczny - co oznacza, iż po upływie danego czasu, dane zjawisko ponownie przybiera postać, w jakiej już uprzednio występowało. Cechą charakterystyczną zmian jest uporządkowanie, bowiem nie pojawiają się chaotycznie i przypadkowo, ale właśnie regularnie, co pewien stały okres czasu. Dzięki temu są one przewidywalne - znając okres czasu dzielący dwa epizody pojawienia się zjawiska, można dokładnie określić moment jego kolejnego wystąpienia. Ich istotą są regularne, odtwarzalne i zależne od czasu zmiany procesów fizjologicznych, z ważnym

elementem decydującym o przetrwaniu, jakim jest umiejętność przewidywania zmian zachodzących w środowisku i procesach zachodzących wewnątrz organizmu. Właśnie udział w procesach adaptacji organizmu do otoczenia jest miejscem, w którym przejawia się podstawowe znaczenie rytmów biologicznych. Adaptacja ta, rozumiana jako zdolność do synchronizacji rytmów własnych procesów życiowych z rytмами zjawisk występujących w otoczeniu, określona jest wg Aschoffa jako odbicie zmian świata zewnętrznego w środowisku wewnętrznym organizmów.

Jednak sens rytmów biologicznych wiąże się nie tyle z bierną asymilacją lecz przede wszystkim z czynną akomodacją wynikającą z możliwości przewidzenia zmian w środowisku i dostosowania do nich własnych funkcji życiowych tak, aby to środowisko jak najlepiej wykorzystać. Ilościowa charakterystyka wymaga określenia czasu trwania jednego pełnego cyklu, czyli czasu potrzebnego, aby zmienna osiągnęła ponownie punkt wyjściowy.

Wartości średniej, będącej odniesieniem dla występujących oscylacji, określanej jako różnica pomiędzy najniższą, a najwyższą wartością (przybierana przez zmienną w trakcie jednego cyklu, fazy rytmu) stanowi wartość, jaką zmienna przybiera w określonym czasie. W Literaturze określa się ją jako:

1. wartość średnią, czyli mezor (*midline estimating statistic of rhythm*);
2. okres, czyli czas trwania jednego pełnego cyklu zmian;
3. amplitudę, określaną jako połowa odległości między najniższymi i najwyższym punktem krzywej (albo różnica między mezonem a maksymalną wartością krzywej);
4. akrofazę, której wskaźnikiem jest czas osiągnięcia przez nią maksymalnej wartości w trakcie jednego cyklu;
5. nadir, czyli odwrotność akrofazy, opisuje moment osiągnięcia przez rytm wartości minimalnej.

Klasyfikacja rytmów

Klasyfikacja rytmów opiera się na dwóch kryteriach: czas trwania rytmu oraz przyczyny (endogenne i egzogenne).

- **Podział rytmów ze względu na czas trwania**
- Rytmy ultradialne (czyli ultradobowe): zalicza

się tutaj oscylacje o różnym czasie trwania, np. trwające milisekundy, rytmy generowane przez neurony [2], rytmy skurczów serca o częstotliwości około jednego cyklu na sekundę, rytm oddychania, którego cykl trwa około 4 sekund, bioelektryczne rytmiczne zmiany aktywności mózgu w stanie czuwania (fale alfa, o częstotliwości 8-13 cykli na sekundę oraz beta 15-30 cyklu na sekundę, oraz we śnie fale 0 4-7 cykli i delta 1-3 cykle na sekundę. Podstawowym rytmem ultradobowym, któremu przypisuje się szczególne znaczenie jest tak zwany podstawowy cykl aktywności-odpoczynku (BRAC-BASIC - *rest-activity cycle*). Został odkryty przez Kleitmana [3] w badaniach nad snem i dotyczy trwającego 90 min. jednego cyklu snu obejmującego fazę REM i stadia NREM. W późniejszych badaniach znaleziono wiele dowodów na obecność półtoragodzinnego rytmu również w okresie czuwania i to zarówno w zakresie funkcji fizjologicznych, jak i psychicznych.

- Rytmy okołodobowe (circadianne): charakteryzuje je czas trwania zbliżony do okresu pełnego obrotu ziemi, czyli około 24 godziny. Uważane są za podstawowe jednostki czasu odmierzane przez zegar biologiczny, gdyż dzięki fotoperiodyzmowi (tj. zdolności do oceny długości oddziaływania światła dziennego) organizm orientuje się czy ma do czynienia z oświetloną, czy nieoświetloną częścią doby. Mają one największe znaczenie z punktu widzenia przystosowania się do otoczenia i są zdecydowanie najlepiej poznanyymi rytмами biologicznymi, zarówno w świecie roślin, jak i zwierząt [4]. Najważniejszymi przykładami rytmów okołodobowych są: cykl aktywności i czuwania, rytm temperatury głębokiej ciała, rytm wydzielania niektórych hormonów - melatoniny, kortyzonu, somatropiny, testosteronu, prolaktyny, hormonu wzrostu, insuliny, noradrenaliny, adrenaliny, rytm zmian ciśnienia tętniczego krwi oraz dobowe zmiany w rytmie pracy serca, rytm diurezy, rytm wydolności układu odpornościowego [5,6].
- Rytmy infradobowe (infradianne): charakteryzują się znacznym zróżnicowaniem długości trwania, dłuższym aniżeli 28 h. Wśród tej grupy (o znacznym zróżnicowaniu częstotliwości występowania), wyodrębniono trzy rodzaje rytmów: okołotygodniowe, okołomiesięczne oraz okołoroczne [7].

O ile rytmy okołotygodniowe, w potocznym odczuciu, wiążą się z umownymi jednostkami podziału czasu na tydzień, to rytmy zależne od miesiąca czy roku wyodrębniono na podstawie cykliczności zjawisk geofizycznych, ruchów księżyca czy słońca.

Tydzień jest jedyną jednostką czasu niepowiązaną z żadnym wydarzeniem we Wszechświecie. Dlatego w odniesieniu do człowieka, rytmy te zwykle się traktować jako społecznie uwarunkowane oscylacje dotyczące organizacji życia społecznego, zawodowego, rodzinnego i towarzyskiego. Znajduje to odzwierciedlenie w zmianach samopoczucia ludzi w trakcie tygodnia [8].

Najbardziej popularnym i najczęściej cytowanym przykładem rytmu okołomiesięcznego jest przebieg cyklu hormonalnego u kobiet, będącego szczególnym przypadkiem występowania rytmów lunarnych, bardzo rozpowszechnionych w świecie zwierząt. Podlega mu również regeneracja dolnych warstw skóry w organizmie człowieka.

Następnym rytmem infradobowym jest rytm związany w obrotem Ziemi wokół Słońca trwającym około 50 tygodni, zwany rytmem okołorocznym [9].

Można również w literaturze spotkać takie określenia jak rytmy sezonowe, w których akcentuje się wpływ poszczególnych pór roku na cykliczność i zmienność wielu funkcji fizjologicznych i zachowań. Za istnieniem rytmu związanego z porami roku odpowiedzialny jest wspomniany poprzednio fotoperiodyzm, czyli zdolność do pomiaru długości dnia oraz scotoperiodyzm związany z odbiorem długości nocy [10,11].

Rytmy okołoroczne obserwuje się również w odniesieniu do organizmów ludzkich. Najczęściej cytowanym przykładem oscylacji przebiegającej w cyklu rocznym, jest tak zwane zjawisko depresji zimowej [12] określane też mianem depresji sezonowej (SAD - *seasonal affective disorder*). Jej najbardziej charakterystyczną cechą jest cykliczne występowanie, w odróżnieniu od depresji zwykłej. Zwykle pojawia się każdego roku w porze jesienno-zimowej, po czym zanika w okresie wiosenno-letnim.

Analizując rytmy u człowieka należy jednak pamiętać, iż wiele z nich wykazuje równocześnie oscylacje w różnym okresie, np. zmiany temperatury podlegają nie tylko rytmowi okołodobowemu, ale

również okołorocznemu, podobnie częstotliwość śmiertelnych zawałów i ataków astmy, a także wydzielanie testosteronu u mężczyzn. Oczywiście fakt równoczesnego oddziaływania rytmów o różnych okresach komplikuje problem izolowanego pomiaru każdego z nich [13,14].

• Rytmy endogenne i egzogenne

➤ Rytmy endogenne powstają samoistnie wewnątrz organizmu, są wrodzone i występują u wszystkich przedstawicieli danego gatunku, a ich podstawową cechą jest niezależność powstawania od cyklicznych zmian środowiska zewnętrznego. Owe cykliczne oscylacje zachodzące w organizmie nie są jedynie biernymi reakcjami na zmiany środowiska zewnętrznego, ale efektem działania złożonego wewnętrznego systemu odmierzającego czas i zwanego zegarem biologicznym. Pomimo oczywistego charakteru endogennego każdego procesu fizjologicznego zachodzącego w sposób cykliczny, trzeba stwierdzić, że każdy rytm biologiczny zawiera zarówno komponentę endogenną jak i egzogenną, to jednak poszczególne procesy fizjologiczne zdecydowanie różnią się natężeniem wewnętrznego uwarunkowania, mówiąc inaczej stopniem endogenności. Za najsilniejsze rytmy endogenne uważane są dobowe oscylacje temperatury, kortyzonu, faza snu REM. Niewątpliwą pozycję zajmuje rytm temperatury dokładnie zbadany w warunkach izolacji od bodźców zewnętrznych [15]. W badaniu u ochotników mierzono temperaturę w warunkach ciągłych za pomocą czujnika, a aktywność ruchową rejestrowały czujniki w podłodze. Notowano dokładnie godziny, w których badani wstawali, jedli, chodzili spać, wyrażali chęć zjedzenia posiłku, proszono ich również, aby oceniali swój nastrój na specjalnej skali oraz oszacowali wpływ czasu. Pomimo braku rytmicznych zmian środowiska organizm zachował zdolność do generowania rytmów. Okazało się jednak i ten wynik uznać należy za kluczowy, że rejestrowane procesy fizjologiczne podlegały różnym rytmom o różnym czasie trwania.

Najbardziej trwałym okazał się rytm temperatury ciała od 23,5-25,0 h, z kolei rytm czuwania i snu uległ dryfowaniu, którego odstępstwo od występującego typowego w warunkach natural-

nych było tym większe, im dłużej trwała izolacja i wzrastał do 33,2 h, aż do 50 h. Jednak, co ważne, zachowana została proporcja trwania fazy snu do fazy czuwania, taka sama jak w warunkach naturalnych, czyli 1/3 sen 2/3 czuwanie. Być może w tym tkwi jedna z przyczyn dobrego samopoczucia ochotników w sytuacji bez wyznaczników czasu, gdyż trudno nie uznać za niezwykle atrakcyjną możliwość oddawania się interesującej lekturze lub pracy przez tak długi okres czasu bez odczuwania zmęczenia, a trzeba pamiętać, że w badaniu tym osoby same regulowały godziny chodzenia spać i udawały się na spoczynek wtedy, gdy odczuwały zmęczenie.

- **Rytmy egzogenne** - w przeciwieństwie do rytmów endogennych, które powstają samoistnie wewnątrz organizmu, rytmy egzogenne są efektem oddziaływań środowiska zewnętrznego, co więcej, można nawet powiedzieć, że są wynikiem specyficznego uczenia się. Oczywiście, aby określone zjawiska zewnętrzne stały się źródłem dla powstawania rytmów w organizmie ludzkim, muszą być spełnione dwa warunki: po pierwsze zjawiska te same muszą charakteryzować się własnym, w miarę stabilnym rytmem, po drugie: muszą się one rzeczywiście pojawiać w określonych odstępach czasu, gdyż ich brak powoduje zanik wytworzonego rytmu. Są one uwarunkowane dwiema grupami czynników, a mianowicie cyklicznością zjawisk atmosferycznych oraz specyficznym rytmem zjawisk społecznych, wśród których najważniejszymi są: organizacja pracy szkół, godziny otwarcia sklepów, biur urzędów, tradycje życia towarzyskiego, święta religijne i państwowe. Ponadto godziny pracy narzucają specyficzny rytm związany z wychodzeniem z domu, powrotem do pracy, porą posiłków, wypoczynkiem. Dni wolne od pracy, święta, wakacje nie stawiają tak wielkich wymagań co do organizacji życia w kolejnych godzinach dnia i sprzyjają osłabieniu, a nawet zanikowi, tych licznych rytmów, z których obecności najczęściej nie zdajemy sobie sprawy. Często powrót po wakacjach do normalnego życia wiąże się ze specjalnym stresem związanym z koniecznością ponownego wdrożenia się do codziennej rutyny.

Te negatywne konsekwencje zaburzenia codziennych rytmów najwyraźniej dają się zaobserwować u dzieci i u ludzi starszych. Ci ostatni są szczególnie wrażliwi na wszelkie odstępstwa od ustalo-

nych pór posiłków, stałych terminów kontaktów rodzinnych i towarzyskich oraz popołudniowej drzemki.

Rytmy egzogenne, które powstają w efekcie interakcji człowieka z innymi ludźmi, mają charakter rytmów społecznych w zdecydowanie większym stopniu niż rytmy endogenne i posiadają specyficzną funkcję, polegającą na strukturalizowaniu czasu. Powtarzanie się w regularnych odstępach czasu zdarzeń tworzących osobiste, rodzinne i kulturowe życie człowieka sprzyja powstawaniu poczucia stałości i porządku świata.

W konsekwencji rytmy egzogenne z jednej strony zapewniają rozwój bezpieczeństwa, z drugiej zaś – są jednym z warunków kształtowania się tożsamości osobistej jednostki [16,17].

• Synchronizatory rytmów

Z badań w warunkach izolacji wynika, że rytmy biologiczne człowieka mają wrodzoną tendencję do spóźniania się, która jest codziennie korygowana poprzez zegar rządzący rytmem okołodobowym. Jest on na stałe nastawiany przez porównanie z cyklem dnia i nocy, czyli bodźce zewnętrzne, które same wykazują rytmiczne zmiany, narzucając swój rytm procesom endogennym i w ten sposób synchronizują ich przebieg z cyklem dzień–noc, zmieniającym się zgodnie z obrotem ziemi. Tę specjalną grupę określono mianem synchronizatorów, przy czym w literaturze przedmiotu przyjęło się używanie tego terminu we wprowadzonej przez Aschoffa formie Zeitgeber. Trudno nie docenić roli synchronizatorów warunkujących dostosowanie wewnętrznych wrodzonych rytmów do rytmicznie zmieniających się pór doby, roku, dzięki czemu zapewniona jest zgodność między zewnętrznymi a wewnętrznymi mechanizmami odmierzającymi czas. Co więcej, dzięki synchronizatorom funkcje organizmu przybierają swoje najwyższe i najniższe wartości codziennie w tych samych mniej więcej godzinach, aczkolwiek rytmy poszczególnych funkcji znacznie różnią się między sobą, zwłaszcza pod względem akrofazy i kształtu. Aby dany bodziec zewnętrzny mógł synchronizować endogenne oscylacje organizmu musi charakteryzować się odpowiednią modalnością umożliwiającą wpływ na organizm.

Cykl światło–ciemność jest uważany przez większość autorów za najważniejszy, wręcz podstawowy, synchronizator rytmów endogennych człowieka, ale

spotyka się również w literaturze zdania o innych dawkach czasu, np. pora karmienia, cykl kontakt–izolacja społeczna, cykliczne zmiany hałasu i ciszy, a także zmiany ziemskiego pola elektromagnetycznego. Spotyka się również poglądy o najbardziej istotnej rytmiczności wynikającej z interakcji społecznych, jak również twierdzenia o rozpatrywaniu interakcji kilku czynników środowiskowych: cykl światło–ciemność, pory posiłków, rytm kontaktów społecznych, które wykazując wzajemnie sprzężoną rytmiczność, zarazem dopasowują rytmy okołodobowe człowieka do pory doby [18,19]. Jak bardzo są one istotne, świadczą fakty konsekwencji braku synchronizatorów w warunkach izolacji, gdzie obserwuje się wewnętrzną dysocjację rytmów polegającą na rozdzieleniu specyficznych faz różnych rytmów.

Nie do przecenienia jest znaczenie rytmów biologicznych w patologii człowieka. Ich zaburzenia mogą być w konsekwencji bardzo poważne, prowadząc niejednokrotnie do wzrostu zachorowań na choroby somatyczne i psychiczne. Patogeneza obserwowanych antyrytmów, cykliczność ryzyka chorób, stwierdzane różnice w reakcjach organizmu na leki, w zależności od pory podania, stanowią podstawę do stosowania zasad chronofarmakologii, nauki o zależności między porą podania leku, a jego działaniem oraz ustaleniem endogennego rytmu działania narządów i układów ludzkiego organizmu. Zależności te wynikają z działania kilku czynników, z których najważniejsze to: chronostezja, czyli dobową wrażliwość receptorów na lek w poszczególnych układach oraz chronofarmakokinetka, czyli dobową rytmiką procesów biodostępności, dystrybucji, metabolizmu i wydalania. Rytmiczność szeregu procesów fizjologicznych ma istotny wpływ na parametry farmakokinetyczne, z których biodostępność jest jedną z najbardziej uwarunkowanych toczącymi się rytмами okołodobowymi. Należą do nich: rytm wydzielania śliny, soków żołądkowych, rytm pasażu jelitowego, rytm wchłaniania jelitowego zależnego od przepływu krwi oraz rytmy istotne dla dystrybucji enzymów eliminujących leki, (rytmy aktywności enzymów trawiennych, rytm przepływu krwi przez nerki i wątrobę, rytm aktywności enzymatycznej wątroby i nerek, rytm stopnia zakwaszenia moczu). W efekcie zmian pod wpływem wymienionych czynników, dochodzi do okołodobowych zmian w sile działania leków, określanych jako chronoergia [20,21].

Koncepcje te stanowią podstawę do modyfikacji

czasu podania leku, jak i stosowania preparatów o zmiennym czasie uwalniania i znalazły swoje miejsce w leczeniu różnych schorzeń, w tym choroby niedokrwiennej serca.

Aspekty chronoterapeutyczne w odniesieniu do choroby niedokrwiennej serca

Opisywana powyżej cykliczność zmian funkcji organizmu, czyli rytmy biologiczne, jest uwarunkowana genetycznie, co oznacza, że utrzymują się one nawet w sztucznie wywołanych warunkach otoczenia. Są sterowane przez układy oscylatorów, tzw. zegary biologiczne lub nadawców rytmu (*pacemakers*). Rozkład czasowy występowania akrofaz rytmów biologicznych nie jest przypadkowy i stanowi charakterystyczną strukturę czasową (*temporal distribution*). Organizm ludzki otrzymuje ze środowiska zewnętrznego okresowe sygnały informacyjne nazywane dawkami czasu, pełniące rolę synchronizatorów rytmu, co oznacza, iż same nie tworzą rytmu, ale regulują jego przebieg poprzez wpływ na długość okresu lub przesunięcie akrofazy. Tak więc, rytmy biologiczne stanowią wyraz przystosowania się osobników do powtarzających się cyklicznie zjawisk w otaczającym je środowisku.

Aktualnie wiadomo, że parametry fizjologiczne organizmu ludzkiego, objawy chorobowe i efekty terapeutyczne wykazują nierównomierną dystrybucję czasową.

Podejście chronobiologiczne i chronoterapeutyczne znajduje coraz szersze zrozumienie, gdyż przynosi korzyści diagnostyczne i umożliwia skuteczniejsze leczenie chorób. Klasycznym są opisywane w poprzedniej części zasady leczenia nadciśnienia tętniczego z uwzględnieniem okołodobowych zmian ciśnienia krwi [22]. W obecnym artykule przedstawiono te zasady w odniesieniu do choroby niedokrwiennej serca.

• Chronoepidemiologia choroby niedokrwiennej serca

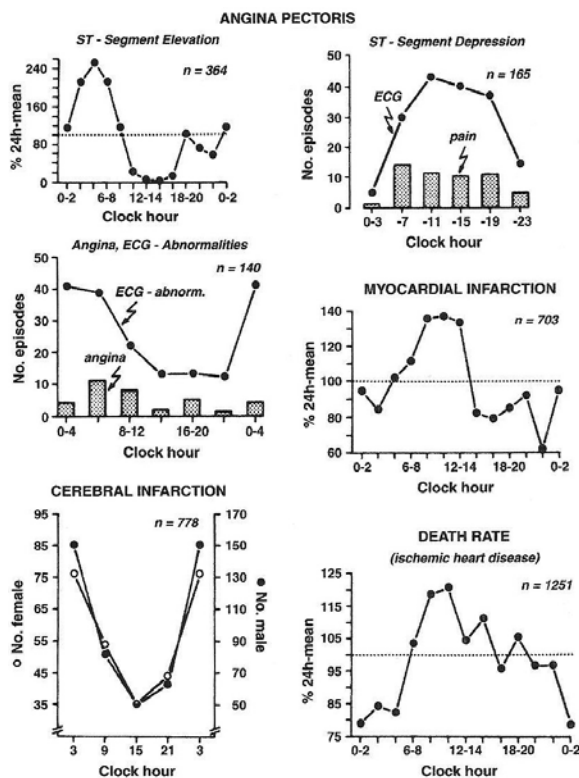
Od dawna wiadomo, że ilość ostrych epizodów wieńcowych oraz udarów mózgu wzrasta w godzinach porannych. Potwierdzenie znaleziono analizując częstość wystąpienia ostrych epizodów wieńcowych, w których znaleziono rytm okołodobowy ze szczy-

tem w godzinach porannych 6.00-10.00 [23]. Również w badaniach oceniających częstość wystąpienia nagłej śmierci, w wyniku zaburzeń rytmu serca i jego zmienności zaobserwowano zwiększenie częstości zatrzymania akcji serca w godzinach porannych od godziny 6.00 ze szczytem o godzinie 10.00 i spadkiem o godzinie 5.00, dobowy rytm był bardziej wyraźny u osób starszych i u chorych niehospitalizowanych [24].

HRV (czyli okołodobowa zmienność tętna) jest jednym z wyznaczników nowych nieinwazyjnych markerów ryzyka wystąpienia nagłej śmierci w pierwszych 24 h od momentu rozpoznania. W badaniach oceniających ten parametr znaleziono okołodobową rytmiczność. Ponadto istotnym jest również poranny wzrost ciśnienia krwi, któremu towarzyszy szybsza niż w nocy akcja serca, zwiększenie tonusu mięśniówki gładkiej, nasilenie oporu obwodowego. Dodatkowo wzrasta aktywność proagregacyjna płytek krwi. Opisywane okołodobowe zmiany spowodowane są rytmicznie zmieniającym się wydzielaniem katecholamin do układu krążenia oraz okołodobowym rytmem aktywności reninowej osocza [25].

Zaburzenia okołodobowej rytmiki funkcji układu sercowo-naczyniowego obserwowane są również u pacjentów z zastoinową niewydolnością krążenia, u których występuje znaczny wzrost stężenia katecholamin w surowicy, co związane jest bezpośrednio z osłabieniem funkcji serca jako pompy, zwiększoną stymulacją układu renina-angiotensyna-aldosteron, zwiększenia wskaźnika całkowitego oporu obwodowego, (TPRI) *total peripheral resistance index*, wynikającego ze zwiększonego napięcia układu katecholaminowego i stymulacji receptorów alfa-2-adrenergicznych [26]. Wzrost TPRI stanowi również dodatkowe obciążenie lewej komory serca, co może się przyczynić do rozwoju niedomogi wieńcowej. Hypercholesterolemia prowadzi do uruchomienia czynników przyspieszających agregację płytek krwi i do wzrostu prozapalnych cytokin, wzrostu osoczowego stężenia czynnika 4, wzrostu osoczowej tromboglobuliny, wzrostu gęstości receptorów 5-HT na powierzchni płytek oraz wzrostu stężenia wapnia w płytkach krwi.

Podsumowanie zależności wystąpienia incydentów choroby niedokrwiennej od rytmu dobowego przedstawiono na rycinie 1.



Rycina 1. Epidemiologia występowania zmian niedokrwieniowych w cyklu okołodobowym

Za: Lemmer B. Cardiovascular chronobiology and chronopharmacology: importance of timing of dosing. W: Cardiovascular Chronobiology and Variability in Clinical Research and Clinical Practice. Humana Press 2004; 255-75.

Oceniając epidemiologię wystąpienia ostrych incydentów wieńcowych, w tym także częstości wystąpienia nagłej śmierci w przebiegu zaburzeń rytmu serca, zaobserwowano rytmy infradielne (okołotygodniowe i sezonowe), w tym okołotygodniowy rytm występowania zdarzeń wieńcowych ze szczytem w poniedziałki [24,26,27].

Dostępne dane wskazują na szczyt w częstości występowania zdarzeń układu sercowo-naczyniowego w poniedziałki w porównaniu z innymi dniami tygodnia.

Zwiększenie częstości ostrych epizodów wieńcowych i nagłej śmierci w poniedziałki w podstawowym mechanizmie można streścić jako naturalnie występujące wahania w fizjologii człowieka i społecznie ustalone rytmy ludzkich zachowań, a rytmy endogenne mogą przyczynić się do zwieszenia ryzyka wystąpienia tych zachorowań.

Modyfikacja postępowania farmakologicznego ujmująca aspekt chronobiologii oraz zmiana zachowań mogą wpłynąć na zmniejszenie obserwowanego szczytu zachorowań w poniedziałki. Indukuje to konieczność chronofarmakologicznego podejścia do leczenia chorób układu sercowo-naczyniowego, co oznacza konieczność takiego dawkowania leków tak, aby zapewnić ich optymalną skuteczność terapeutyczną

• Leki wieńcowe w aspekcie chronoterapii

Jak już wcześniej omówiono w części dotyczącej epidemiologii choroby niedokrwiennej serca, częstość ostrych epizodów wieńcowych, nagłych zgonów, zaostżeń dławicy piersiowej, jak i występowania niemych epizodów niedokrwienych, wykazuje rytm okołodobowy. Spostrzeżenia te zostały potwierdzone przez wielu autorów na przestrzeni wielu lat i stosunkowo dużych populacjach, nie jest więc zatem zaskakującym twierdzenie, że leki przeciwdławicowe mogą także wywierać efekt zależny od rytmu dobowego u pacjentów chorujących na chorobę niedokrwinną serca.

Doustne nitraty

Mimo że organiczne nitraty są szeroko stosowane w leczeniu choroby wieńcowej serca, mało jest danych o ich efektach zależnych od rytmu dobowego.

Pierwszym badaniem potwierdzającym efekty związane z zależnością dobową nitratów było badanie prowadzone przez Yassue i wsp., w którym 13 ochotników z dławicą wariant Prinzmetalą zostało poddanych testowi wysiłkowemu w bardzo wczesnych godzinach porannych pomiędzy godz. 5.00 a 8.00 i ponownie pomiędzy 13.00 a 16.00. Zmiany odcinka ST spowodowane przez wysiłek, a także inne odchylenia w EKG, zdarzyły się u wszystkich pacjentów rano i tylko u 2 pacjentów popołudniu. Interesującym spostrzeżeniem był fakt, że zastosowanie glicerolotrinitratów u pacjentów w grupie porannej zapobiegało wystąpieniu niedokrwienia i miało lepszy efekt wazodilatacyjny naczyń wieńcowych, aniżeli po podaniu leku w porze popołudniowej. Wskazywałyoby to na circadiálną różnicę w wrażliwości wasomotorycznej naczyń [28]. Badanie to wykazało również po raz pierwszy spazm naczyń wieńcowych pod wpływem leków z grupy blokerów receptorów beta-adrenergicznych u osób z wariantem Prinzmetalą choroby niedokrwiennej (Tabela 1).

Z kolei autorzy badania opisującego wpływ

nitratów na poszerzenie światła naczyń wieńcowych u chorych ze stabilną postacią choroby niedokrwiennej wykazali zwiększenie efektu wazodilatacyjnego pod wpływem nitratów tylko w godzinach rannych, a nie popołudniowych. Wskazano również, że w stabilnej chorobie niedokrwiennej serca podawany raz dziennie doustny ISDN, zmniejsza ilość epizodów niedokrwienych wyłącznie podczas dnia i nie wykazuje tego efektu podczas nocy [29].

W innym badaniu przeprowadzonym przez Wortmanna i wsp. oceniającym efekty farmakologiczne na podstawie zmian odcinka ST w trakcie próby wysiłkowej w różnych okresach doby (10.00, 14.00, 18.00) u pacjentów ze stabilną dusznicą bolesną otrzymujących 20 mg i 5 mg 2 x dziennie lub 120 mg ISDN podawanego 1 x dziennie wykazano, że obniżenie odcinka ST pod wpływem wysiłku było najbardziej wyraźne późnym popołudniem, a efekt antydławicowy ISDN nie różnił się pomiędzy przedziałami czasowymi wykonywanych testów wysiłkowych. Zaznaczyła się natomiast istotna statystycznie różnica z większym nasileniem zmian odcinka ST podczas porannej próby wysiłkowej u chorych, którym podawano dawki 5 mg ISDN [30].

Odpowiada to obecności okołodobowego rytmu choroby niedokrwiennej serca. Dodatkowo wpływ doustnych nitratów ISDN na wartość ciśnienia tętniczego był obserwowany u zdrowych osób [31]. Lemmer opisywał, iż wpływ ISDN na obniżenie skurczowego ciśnienia krwi i zwiększenie szybkości tętna był bardziej uwidoczniiony po wieczornym podaniu dawki (godz. 20.00), mimo że biodostępność (pole pod krzywą AUC) ISDN była znacząco mniejsza po podaniu wieczornym w porównaniu do podania porannego (godz. 8.00). Opisano również zróżnicowanie dzienne farmakokinetyki ISDN w dawce 5 mg. Spadek ciśnienia tętniczego w pozycji stojącej i tachykardia zdarzały się od około 6.00 do 1.00 godz. zależnie od czasu podania leku, dostarczając dowody na różnicę w dysocjacji pomiędzy c_{max} i maksymalnym efektem podczas wieczornych godzin. Podobne wyniki obserwowano w podaniu dawek ISDN o przedłużonym działaniu o 8.00 h i 20.00 h. Maksymalne obniżenie ciśnienia w pozycji stojącej i tachykardia występowało 3 h po podaniu leku o 20.00 i około 5 do 6 h po zażyciu leku o godz. 8.00.

Z punktu widzenia chronoterapii najbardziej interesującym jest to, że nie można zaobserwować zależności, farmakokinetyki preparatów retard od

Tabela 1. Przegląd badań leków wieńcowych w aspekcie chronofarmakologii

Lek	Dawka (mg)	C_{max} (ng/ml)		t_{max}		Autorzy
		Czas podawania				
		rano	popołudnie	rano	popołudnie	
Digoxin	0,5 poj. d.	3,6*	1,8	1,8	3,2	Bruguerolle, 1988
Enalapril	10					
Enalaprilat	poj. d.	33,8	41,9	4,4	4,5	Witte, 1993
Enalaprilat	3 tygodnie	46,7	53,5	3,5*	5,6	
IS-5MN IR	60 poj. d.	1605,0	1588,0	0,9*	2,1	Scheidel, 1991
IS-5-MN IR	60	509,0	530,0	5,2	4,9	Lemmer, 1991
Molsidomina	8 poj. d.	27,0	23,5	1,7	1,7	Nold, 1998
Nifedypina IR ¹	10 poj. d.	82,0*	45,7	0,4*	0,6	Lemmer, 1991
Nifedypina SR	2 x 20, t.	48,5	50,1	2,3	2,8	Lemmer, 1991
Atenolol	50 poj. d.	440,0	391,8	3,2	4,0	Shiga, 1993
Oxprenolol ²	80 poj. d.	507,0	375,0	1,0	1,1	Koopmans, 1993
Propranolol ³	80 poj. d.	38,6*	26,2	2,5	3,0	Langner, 1988
Propranolol	80 poj. d.	68,0	60,0	2,3	2,7	Semenowicz, 1984
Verapamil SR	360, 2 tyg.	389,0	386,0	7,2*	10,6	Jespersen, 1989
Verapamil	80 poj. d.	59,4*	25,6	1,3	2,0	Hla, 1992

Obserwowano dwa przedziały czasowe: (6,00-8,00 oraz 18,00-20,00)

C_{mac} - stężenie maksymalne

T_{max} – czas stężenia maksymalnego

IR- lek o pośrednim czasie uwalniania

SR- lek o powolnym uwalnianiu

1-biodostępność istotnie zredukowana

2-istotna statystycznie różnica w czasie półtrwania

3-badania metodą krzyżową Propranololu

*- p poranne v wieczorne < 0,05

rytmu okołodobowego. [31]. Przy każdym sposobie dawkowania t_{max} był zauważalny po 66 godzinach. Podobnie dla molsidominy o stałym uwalnianiu, nie wykazano różnic farmakokinetycznych w zależności od rytmu dobowego. Powyższe dane wskazują, iż profil farmakokinetyczny preparatów o przedłużonym działaniu nie jest zależny od pory podania.

Leki beta-adrenolityczne

Jest to bardzo zróżnicowana grupa leków o ugruntowanej pozycji w leczeniu choroby niedokrwiennej serca, znajdująca się w standardach prewencji wtórnej, albowiem zmniejsza ryzyko ponownego zawału mięśnia sercowego. W wielu badaniach postawiono pytanie czy leki te mogą mieć wpływ na rytm dobowy występowania epizodów niedokrwiennej dusznicowej. Podsumowanie badań incydentów niedokrwiennej i zawału mięśnia sercowego zależnych od okresu dobowego przedstawiono w Tabeli 2. Jednym z pierwszych

badań, w których zaobserwowano zmniejszenie częstości występowania epizodów niedokrwiennej pod wpływem stosowania beta-adrenolityków było badanie ISAM [32], poparte przez większość następnich. Charakterystycznym jest jednak, że prowadzone były one dla „starych” β -blokerów. Zaobserwowano np.: spadek epizodów niedokrwiennej i zgonów dla propranololu pomiędzy godzinami 5.00 a 11.00. Analiza częstości zgonów w innych okresach doby nie wykazała istotnych statystycznie różnic. Interesująco wypada także analiza częstości epizodów ostrego zespołu wieńcowego NSTEMI, która nie wykazała zależności dobowej u leczonych i nieleczonych chorych lekami beta-adrenolitycznymi.

Analizując wpływ atenololu i metoprololu na okołodobową zmienność czynności serca, jak i późne potencjały (poprzez redukcję aktywności współczulnej i zwiększenie napięcia cholinoergicznego), wykazano bardziej widoczne efekty podczas dnia. Większość

Tabela 2. Przegląd badań chronofarmakologicznych beta-blokerów (na podstawie Lemmer/ Pharmacology and Therapy 2006, 629-651)

Lek	n	dawka, Czas podawania	incydenty niedokrwienia				autor
			Rano	Południe	Wieczór	diagnoza	
Atenolol	23	59/100m, 4 tyg.	↓↓	↓↓	↓↓	CHD, stA	Kostis, 1988
Atenolol	24	50/100, 2-4 tyg	↓↓↓	↓↓↓		CHD	Deedwania, 1991
Atenolol	41	100, 5 dni	↓↓↓	↓↓	↓	CHD, stA	Mulcahy, 1988
Atenolol	15	100,5 dni		↓↓	↓↓	CHD ¹ ,stA,	Quyyumi, 1988
Atenolol	9	100, 5 dni		↓↓	↓↓	CHD ¹	Quyyumi, 1984
Atenolol/Propranolol	18	25/40 lub 80, 2 tyg.	↓↓	↓↓	↓↓	CHD,st.A ²	Benhorin, 1993
Bevantolol	21	200, 4 tyg.	↓↓	↓↓	↓↓	CHD,st.A	Bowles, 1986
Bisoprolol	13	10m, 2 tyg.	↓	↓↓	(↓)	CHD	Prager, 1989
Metoprolol	9	2x100/200,1 tyg.	↓↓↓	↓↓↓	↓↓	CHD, st.A	Imperia, 1987
Metoprolol	10	2 x 200, 1 tyg.	↓↓	↓↓↓	↓↓	CHD	Coy, 1990
Metoprolol	31	2x50/100, 2 tyg.	↓↓	↓↓	(↓)	CHD,stA,	Egstrup, 1991
Nadolol	23	40/80m, 4 tyg	↓↓↓	↓↓	↓↓	CHD,stA	Kostis, 1988
Pindolol	15	3x5, 5 dni		↓	∅	CHD, AA	Quyyumi, 1984
Propranolol	13	60, 2 godz.	–	–		CHD, varA	Yasue, 1979
Propranolol	419	?, 6 tyg.	↓↓	↓↓	(↓)	CHD,VA	Lichtenstein, 1983
Propranolol	9	4x40, 4 tyg.	↓↓			CHD,stA	Joy, 1982
Propranolol	123	85, 116 tyg.	↓↓	↓↓	∅	MI ³ , VA	Aronow, 1994
Propranolol LA	50	292, 2 tyg.	↓↓↓	↓↓↓		CHD,stA ⁴	Andrews, 1993
Propranolol LA	24	80, 5 dni	↓↓↓	↓↓↓	↓↓	CHD, stA ⁵	Cohn, 1987
Propranolol	101	180/240, 6-12 tyg.	↓↓	(↓)	(–)	SCD ⁶	Peters, 1989
β-Blokery	135	?, ?	↓↓	∅	∅	MI ⁶	Muller, 1985
β-Blokery	143	?, ?	∅	∅	∅	MI, n-Q ⁶	Kleiman, 1985
β-Blokery	206	?, ?	↓↓	∅	∅	MI ⁶	Willich, 1989
β-Blokery	132	?, ?	↓↓	↓↓↓	∅	MI, VPC ⁶	Gillis, 1992
β-Blokery	185	?, ?	↓↓				Woods, 1992

Stopień efektu działania leku

↓, ↓↓, ↓↓↓ - wpływ pozytywny, ∅ - bez znaczenia, – ujemny

CHD- Choroba niedokrwienności serca, MI- Ostry Zespół Wieńcowy, st A – Stabilna Dusznicza bolesna, var A- wariant naczyńioskurczowy, AA- Dusznicza niestabilna, VA- komorowe zaburzenia rytmu serca, VPC- Częstoskurcze komorowe, n-Q- Ostry Zespół wieńcowy NSTEMI, SCD- Nagła śmierć sercowa

1- ciężka dusznicza bolesna

2- obserwowano rytm niedokrwienia

3- obserwowany rytm ze z ieszieniem po zastosowaniu Propranololu

4- Niedokrwienie z towarzyszącymi zaburzeniami rytmu serca

5- Niedokrwienie bez zaburzeń rytmu serca

6- Nie zaobserwowano rytmu

badań chronofarmakologicznych dotyczy propranololu i potwierdza zmniejszenie epizodów niedokrwienności w godzinach porannych po zastosowaniu beta-blokerów. W piśmiennictwie pojawiają się także doniesienia o braku wpływu na okołodobową zmienność występowania incydentów niedokrwienności leków selektywnych i o długim czasie działania, mimo że ogólna ilość epizodów niedokrwienności uległa redukcji [33].

Reasumując: mimo że rytm dobowy niemego niedokrwienia nie zostaje zniesiony, to zależność czasowa epizodów niedokrwienności, częstość tętna, czas trwania niedokrwienia ulega zmniejszeniu pod wpływem leczenia beta-blokerami [34]. Także okołodobowa zmienność czynności serca obserwowana ze zwiększoną częstotliwością komorowych zaburzeń rytmu ulega znaczącemu zmniejszeniu pod wpływem

tej grupy leków. Znaczący wpływ na zróżnicowany rytm okołodobowy zaburzeń rytmu serca dotyczył głównie osób z nieuszkodzonym sercem. U chorych z ciężką niewydolnością serca nie odnotowano istotnych różnic okołodobowych [34].

Antagoniści wapnia

Grupa ta charakteryzuje się dużą zmiennością ze względu na profil i miejsce działania na układ sercowo-naczyniowy. Leki te znalazły zastosowanie głównie w leczeniu wasomotorycznej odmiany choroby niedokrwiennej serca [35]. Ich wpływ na okołodobową zmienność występowania zdarzeń wieńcowych różni się w zależności od rodzaju preparatu. Leki o krótkim czasie działania (w tym najlepiej zbadana nifedypina) nie zmieniają rytmu dobowego występowania dolegliwości wieńcowych, aczkolwiek można spotkać doniesienia sugerujące redukcję porannych epizodów niedokrwienia. Aktualne trendy modyfikowania dawkowania u chorych z chorobą niedokrwinną serca skłaniają do dawkowania preparatów o przedłużonym działaniu skłaniając się ku tezie o efektywnym zapobieganiu zjawisku nadmiernego porannego szczytu występowania epizodów wieńcowych [35]. Jednak, podobnie jak w leczeniu nadciśnienia tętniczego, wprowadzenie leków o przedłużonym działaniu lub preparatów o chronobiologicznym profilu, tzw. chronoterapeutyków, wymaga dalszych badań.

Inhibitory konwertazy angiotensyny (ACEI)

Jest to obecnie jedna z najszerzej reprezentowanych grup leków wpływających na układ sercowo-naczyniowy, o ustalonej pozycji w leczeniu nadciśnienia tętniczego, choroby niedokrwiennej serca i niewydolności serca [36]. Charakteryzuje się dużą rozpiętością parametrów farmakokinetycznych i farmakodynamicznych. Dotyczy to zwłaszcza leków o przedłużonym czasie działania, co znalazło odzwierciedlenie w dawkowaniu tych leków u osób z zachowanym profilem dobowego rytmu ciśnienia, u których efektywnie zapobiegały nadmiernemu porannemu wzrostowi ciśnienia tętniczego krwi (zjawisko *morning surge*). Opisywane poprzednio modyfikacje stosowania tej grupy leków w leczeniu nadciśnienia tętniczego znajdują odzwierciedlenie także w leczeniu choroby niedokrwiennej serca. Badany jest również wpływ ACEI na okołodobowe zmiany dotyczące układu renina-angiotensyna-aldosteron [37].

Sartany

Grupa leków, której wprowadzenie spowodowało dyskusję nad ich miejscem w terapii zaburzeń układu sercowo-naczyniowego. W większości leki charakteryzują się długim czasem działania i stosowane są z reguły raz na dobę. W szeregu badań, głównie dotyczących okołodobowych zmian wartości ciśnienia tętniczego krwi, uzyskano odmienne wyniki w zależności od profilu rytmu dobowego, co może mieć wpływ na zmianę podejścia do leczenia choroby niedokrwiennej serca. Aktualnie brak badań opisujących zmiany o charakterze chronobiologicznym tej grupy leków w kontekście choroby niedokrwiennej serca [38].

Statyny

Aktualnie brak doniesień chronobiologicznych dotyczących tej grupy leków, ale już sam ich mechanizm działania dotyczący zmiennej w ciągu doby funkcji wątroby i okołodobowego rytmu gospodarki lipidowej znalazł zastosowanie w chronoterapeutycznym podejściu do stosowania tej grupy leków w większości wieczorem, z wyjątkiem atorwastatyny [39].

Aspiryna (ASA)

Pora podawania leku może wpływać również na efekt innych leków przeciwzapalnych, działających poprzez mechanizm hamowania syntezy prostacykliny, zwłaszcza kwasu acetylosalicylowego, którego znaczenia w prewencji chorób układu sercowo-naczyniowego nie można przecenić. Opiswane interakcje, w części dotyczącej leczenia nadciśnienia, wykazały, że obniżenie porannego piku zjawiska *morning surge* oraz korzystny wpływ na zjawisko nadmiernej aktywności płytek krwi obserwowane w godzinach porannych po podaniu ASA wieczorem, może skutkować zmniejszeniem śmiertelności w niestabilnej dławicy o około 50%. Konsekwencją są zalecenia podawania ASA w godzinach wieczornych [40]. Korzystny efekt ASA tłumaczony jest poza interferencją z cyklem syntezy prostacykliny i cyklem aktywności płytek zmniejszeniem aktywności układu renina-angiotensyna-aldosteron w nocy. Warto jednak dodać, że obserwacje te dotyczą w głównej mierze małych dawek leku (Tabela 3).

Podsumowanie

Akceptowany aktualnie pogląd zakładający występowanie złożonych okołodobowych komponent

Tabela 3. Przegląd badań chronofarmakologicznych dotyczących leków wieńcowych (antagonistów wapnia, nitratów, aspiryny na okołodobową rytmikę objawów wieńcowych u chorych z CHD); review on the antiischemic drugs

Lek	n	dawka (mg), Czas podawania	epizody niedokrwienia				Autorzy
			rano	południe	noc	Rozpoznanie	
Antagoniści Wapnia							
Amlodypina	47	5-10	↓↓	↓↓	(↓)	CHD, AA	Taylor, 1992
Amlodypina	250	10,7 tyg.	↓↓	↓↓		CHD, AA	Deanfield, 1994
Diltiazem	13	9,2 hr	↓↓	↓↓		CHD, varA	Yasue, 1979
Diltiazem SR	60	2x 180,2 tyg.	↓↓	↓↓	↓↓	CHD, stA	Parmicy, 1992
Diltiazem SR	50	350,2 tyg.		↓		CHD, stA ¹	Andrews, 1993
Diltiazem SR,	50	350, 2 tyg.		↓↓		CHD, stA ²	Andrews, 1993
Nifedypine	50	79,2 tyg.		↓		CHD, stA ¹	Andrews, 1993
Nifedypina	50	79,2 tyg		↓↓↓		CHD, stA ²	Andrews, 1993
Nifedypina GITS	92	30-180,4 tyg.	↓↓	↓↓	↓	CHD, staA	Pamley, 1992
Nifedypina GITS + β-Blokery	92	30-180,4 tyg.	↓↓	↓↓	↓	CHD, stA	Pamley, 1992
	115	?	↓↓	↓↓	↓	CHD, stA	
Nifedypina	33	3x10-20, 5 dni	∅	(↓)	∅	CHD, stA	Mulcahy, 1988
Nifedypina	10	4x10-30, 1 tydz.	↓↓↓	↓	↓	CHD, stA	Nesto, 1991
Nifedypina	16	3x 20-30, 2-4 tyg.	↓↓	↓↓		CHD	Deedwania, 1991
Nifedypina	9	3x10-20, 5 dni		↓	↓↓	CHD ³	Quyyumi, 1987
CC-Blokery	147	?, ?	∅	∅	∅	MI ⁴	Willich, 1989
CC-Blokery	132	?, ?	↓↓			MI ⁴	Woods, 1992
Intraty							
ISDN SR	15	120, 2 tyg.	↓	↓↓	∅	CHD, stA	Hausmann, 1989
ISDN SR	10	10, 3 tyg.	↓↓	↓↓		CHD, stA	Wortmann, 1991
IS-5-MN	10	2x20, 3tyg.	↓↓	∅		CHD, stA	Wortmann, 1991
IS-5-MN	187	40, 2 tyg.	↓↓	↓↓	↓↓	CHD	Ganzinger, 1992
IS-5-MN	195	2x20, 2 tyg.	↓↓	↓↓	↓↓	CHD	Ganzinger, 1992
IS-5-MN	9	2x40, 5 dni		↓	↓↓	CHD ⁵	Quyyumi, 1987
NG	7	0,6 nagle	↓↓	∅		CHD, varA ⁶	Yassue, 1979
Intraty	174	?, ?	∅	∅	∅	MI ⁴	Woods, 1992
Inne							
Aspiryna	211	325, ?	↓↓↓	↓↓	∅	MI	Tofler, 1987

Stopień efektu działania leku

↓, ↓↓, ↓↓↓, - wpływ pozytywny, ∅ - bez znaczenia, - ujemny

CHD- Choroba niedokrwienności serca, MI- Ostry Zespół Wieńcowy, st A – Stabilna Dusznica bolesna, var A- wariant naczyńioskurczowy, AA- Dusznica niestabilna, VA- komorowe zaburzenia rytmu serca, VPC- Częstoskurcze komorowe, n-Q- Ostry Zespół wieńcowy NSTEMI, SCD- Nagła śmierć sercowa

1-niedokrwienie z towarzyszącymi zaburzeniami rytmu serca,

2-niedokrwienie beztowarzyszących zaburzeń rytmu serca

3-zaburzenia rytmu okołodobowego

4-wpływ zaburzń rytmu serca

5-ciężka dusznica bolesna

6-towarzyszące zaburzenia rytmu okołodobowego

modyfikujących zaburzenia układu sercowo-naczyniowego (aktywność układu adrenergicznego, okołodobowy rytm wydzielania katecholamin, rytm układu renina- angiotensyna-aldosteron, rytm wydzielania endoteliny, aktywności wydzielania NO oraz innych wazoaktywnych peptydów) znalazł pewne zastosowanie w modyfikacji leczenia choroby niedokrwiennej serca, aczkolwiek brak jak dotąd konkretniejszych zaleceń. Chronoterapeutyczne podejście do leczenia nadciśnienia tętniczego (jednego z największych czynników ryzyka choroby niedokrwiennej serca) pozwala jednocześnie na wysunięcie przypuszczenia o możliwości modyfikacji terapeutycznych w oparciu o wpływ na rytmiczność obserwowanych zmian fizjologicznych u człowieka.

Znajomość podstawowych rytmów okołodobowych człowieka i ich wpływu na ryzyko powikłań sercowo-naczyniowych pozwala w nieco odmienny sposób podejść do diagnostyki, stratyfikacji czy wreszcie postępowania terapeutycznego. Warto zwrócić również uwagę na tryb życia chorego, wielozmianową pracę, wczesne dojazdy do pracy itp. W modelu chro-

nofarmakologicznym zwraca się uwagę na elementy dynamiczne i odpowiednio dąży do modyfikacji postępowania terapeutycznego zależnie od stwierdzanych zaburzeń dobowego, tygodniowego czy okołomiesięcznego rytmu.

Pomimo faktu, iż żadne z dużych badań klinicznych opartych o zasady EBM nie dowiodły potencjalnej redukcji ryzyka sercowo-naczyniowego związanego z normalizacją dobowej czy tygodniowej zmienności, to jednak stawiany postulat leczenia choroby niedokrwiennej z uwzględnieniem zasad chronoterapii może w niedalekiej przyszłości uzyskać pełne uzasadnienie [40-43].

Adres do korespondencji:

Iwona Andrys-Wawrzyniak, Anna Jabłeczka
Zakład Farmakologii Klinicznej, Katedra Kardiologii
Uniwersytet Medyczny im. K. Marcinkowskiego
w Poznaniu
61-658 Poznań, ul. Długa 1/2, Tel.: +48 22 627 39 86
E-mail: redakcja@akademiamedycyny.pl

Piśmiennictwo

1. Dzierżykray-Rogalski T. Rytm i antyrytm biologiczne u człowieka. Warszawa: Wiedza Powszechna; 2002.
2. Keidel M, Keidel WD, Tirsch WS. Studying temporal order in human CNS by means of "running" frequency and coherence analysis. W: Rensing L, U an der Heiden, Mackey MC (red). Temporal disorder in human oscillatory systems. Springer Series in Synergetics 36. Berlin-Heidelberg-New York: Springer-Verlag; 1987: 69-78.
3. Kleitman N. Basic rest activity cycle 22 years later. *Sleep* 1982; 5: 311-17.
4. Halberg F, Visscher MB. Some physiologic effects of lighting. *Proceedings of the First International Photobiological Congress (4th International Light Congress) Amsterdam* 1954; 396-8.
5. Kwarecki K. Wprowadzenie do chronobiologii człowieka i chronomedycyny. Kosmos 1991; 40: 31-62.
6. Lemmer B. Circadian rhythms in the cardiovascular system. W: Arend J, Minors DS, Waterhouse JM (red). Biological rhythms in clinical practice. London: Wright; 1989: 99-135.
7. Halberg F. Chronobiology. Annual review of Physiology 1969; 675-725.
8. Larsen R, Kasimatis M. Individual differences in entrainment of mood to the weekly calendar. *Journal of Personality and Social Psychology* 1997; 58: 164-71.
9. Żużewicz K. Słownik podstawowych terminów i pojęć stosowanych w chronobiologii. Kosmos 1991; 40: 111-7.
10. Wer TA. Melatonin and seasonal rhythms. *Journal of Biological Rhythms* 1997; 12: 518-27.
11. Smolensky MH. Present achievements and future prospects for clinical chronobiology W: Arend J, Minors DS (red). Biological rhythms in clinical practice. London: Wright; 1989: 253-71.
12. Rosenthal NE. Zimowe smutki Warszawa: Wydawnictwo: W.A.B.; 1995.
13. Stone AA, Hedges SM. Prospective and cross-sectional mood reports offer no evidence of a „Blue Monday” phenomenon. *Journal of Personality and Social Psychology* 1985; 49: 129-34.
14. Owens DS, Macdonald I. Diurnal trends and performance do not parallel alertness. *Scandinavian Journal of Work and Environmental Health* 2000; 24: 109-14.
15. Aschoff J. Circadian rhythms in man. *Science* 1965; 148: 1427-34.
16. Eglhoff B, Tausch A, Kohlman C-W. Relationships between time of day, day of week, and positive mood: exploring the role of the mood measur. *Motivation and Emotion* 1999; 19: 99-110.

17. Folkard S, Monk TH. Chronopsychology: Circadian rhythms and human performance. W: Gale A (red.). Psychological correlates of human behavior. London: Academic Press; 1998: 57-78.
18. Żądziński R, Nowak JZ. Molekularne podstawy działania oscylatora biologicznego. Postępy Biol Kom 1999; 611-28.
19. Moore RY. Loss circadian adrenal corticosterone rhythm following suprachiasmatic lesion in the rat Brain Research 1999; 42: 201-6.
20. Feigin VL i wsp. Is there a temporal pattern in the occurrence of subarachnoid hemorrhage in the Southern Hemisphere? Stroke 2001; 32(3): 613-9.
21. Stout R, Crawford V. Seasonal variations in fibrinogen concentrations among elderly people. Lancet 1991; 338: 9-13.
22. Smolensky MH, Portaluppi F. Chronopharmacology and chronotherapy of cardiovascular medicine, treatment of coronary heart disease. American Heart Journal 1999; 137: 4.
23. Portaluppi F, Hermida R. Circadian rhythms in cardiac arrhythmias and opportunities for their chronobiological aspects. Adv Drug Deliv Rev 2007.
24. Boari B, Salmi R. Circadian rhythms and cardiovascular diseases: clinical perspectives. Recenti Prog Med 2006; 97(12): 727-32.
25. Herlitz J, Eek M i wsp. Diurnal, weekly and seasonal rhythm of out hospital cardiac arrest in Sweden. Resuscitation 2002; 54(2): 133-8.
26. Allegra JR, Cochrane DG. Calendar patterns in the occurrence of cardiac arrest. Am J Emerg Med 2002; 20(6): 513-7.
27. Arntz HR, Willich SN. Diurnal, weekly and seasonal variation of sudden death. Population – based analysis of 24,061 consecutive cases Eur Heart J 2000; 21(4): 315-20.
28. Gruska M, Gaul GB, Levnaic S, et al. Increased occurrence of out-of-hospital cardiac arrest on Mondays in a community – based study. Chronobiology Int 2005; 22: 107-20.
29. Alves DW, Allegra JR. Effect of lunar cycle on temporal variation in cardiopulmonary arrest in seven emergency departments during 11 years. Eur J Emerg Med 2003; 10(3): 225-8.
30. Yassue H, Omote S, Takizawa A. Circadian variation of exercise capacity in patients with Prinzmetal's variant angina: role of exercise-induced coronary arterial spasm. Circulation 1972; 59: 938-48.
31. Hausmann D, Nikuta P. Hochdosierte Einmalgabe Isosorbiddinitrat: Einfluss auf die tagiszeitliche Verteilung von transitorischen Myokardischämien bei Patienten mit stabiler Angina pectoris. Z Kardiol 1989; 78: 415-20.
32. Lemmer B. Biologische Rhythmen und Kardiovaskuläre Erkrankungen. Bremen: UNI-MED 2000.
33. Lemmer B i wsp. Clinical chronopharmacology of oral nitrates. Z Kardiol 1989; 87 (Suppl 2): 61-63.
34. Willich SN, Muller JE. Increased morning incidence of myocardial infarction in the ISAM study; absence with prior beta-adrenergic blockade. Circulation 1989; 79: 557-65.
35. Lemmer B. Cardiovascular chronobiology and chronopharmacology: importance of timing of dosing. W: Cardiovascular Chronobiology and Variability in Clinical Research and Clinical Practice. Humana Press 2004: 255-75.
36. Lemmer B. Sustained - release nifedypine in hypertensives: 24-h monitoring of blood pressure, heart rate, pharmacokinetics and cAMP. Nauyn Schmiedeberg's Arch Pharm 1991; 34.
37. Lemmer B. Dose-dependent effects of amlodipin on 24-hours rhythms in blood pressure and heart rate in the normotensive and hypertensive rat. Am J Hypertensive 1992; 5: 110.
38. Tykarski A, Kostka-Jeziorny K, Kawecka-Jaszcz K. Chronoterapia nadciśnienia tętniczego. Nadciśnienie Tętnicze 2006; 10(4): 235-49.
39. White WB, Laucociere Y, Gana T, Pascual MG i wsp. Effects of graded-release diltiazem versus ramipril, dosed at bedtime, on early morning blood. Hypertension 2000; 30: 39-30.
40. Posadzy-Mańczyńska A, Tykarski A, Głuszek J. Time dependent effect of Perindopril on blood variability and 24h-blood pressure profile in dippers and non-dippers with essential hypertension. Hypertension 1997; 15(Suppl 4): S184.
41. Hermida RC. Administration time – dependent effects of valsartan on ambulatory blood pressure in hypertensive subjects. Hypertension 2003; 42: 283-20.
42. Lemmer B. Biologische Rhythmen und kardiovaskuläre Erkrankungen. Bremen: Uni-Med; 2000.
43. Hermida RC, Ayala DE, Fernandez JR. Influence of aspirin usage on blood pressure; dose and administration-time dependencies. Chronobiol Int 1997; 14: 619-37.