

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

Chronobiology, chronopharmacology on medicine (Part I)

Iwona Andrys-Wawrzyniak, Anna Jabłecka

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

Streszczenie

Artykuł jest jednym z kilku publikacji próbujących przedstawić i usystematyzować wiedzę dotyczącą chronobiologii medycznej i jej aktualnej pozycji w naukach medycznych. Pokróćce przybliży aktualne zagadnienia opisujące znaczenie rytmów biologicznych, pojęć związanych z zegarem biologicznym, odnosząc się później do klinicznych aspektów związanych z rytmicznością zjawisk biologicznych i patofizjologii oraz podsumowaniem prób uwzględnienia specyfiki zagadnienia w poszczególnych działach medycyny. Jednym z pierwszych to leczenie hipotensyjne, ze względu na szczególną pozycję zespołu chorobowego w populacji, jego niejednorodność, brak nadal zadowalających efektów terapeutycznych. (*Farm Współ 2008; 1: 94-108*)

Słowa kluczowe: chronobiologia, chronofarmakologia, rytmy okołodobowe, zegar biologiczny, chronoterapia, kardiologia, ABPM, nadciśnienie tętnicze

Summary

This review presents the basic features of biological rhythms, the current concept of the structure and function of biological clock, and the involvement of biological clock in the regulation of circadian rhythmicity. Several reasons to employ the chronobiology principles in antihypertensive therapy are indicated. The knowledge of biological rhythms and mechanisms and their disturbances may significantly influence therapy of many disorders of cardiovascular system. The side effects which develop during the application of drugs to the patient seem to be one of the greatest problems in today's pharmacotherapy. The individual characteristics as well as the age of patients subjected to a particular treatment procedure are important factors while planning pharmacotherapy; it is so on account of the changes of pharmacodynamics and pharmacokinetics parameters of an organism during the aging process. Chronotherapy itself is understood as a method of adjusting the concentration and power of the drug influence in time, based on the circadian rhythms of biological phenomena, which are supposed to be influenced by drugs during antihypertensive therapy. (*Farm Współ 2008; 1: 94-108*)

Keywords: chronobiology, chronopharmacology, circadian rhythms, biological clocks, chronotherapy, cardiology, hypertension artery, ABPM

Wstęp

Obserwacje chronobiologiczne świata roślin i zwierząt prowadzone są od starożytności, a zdobywane informacje, oprócz wiedzy, pozwalają przewidzieć wiele zjawisk w świecie przyrody oraz dostosować do nich aktywność życiową i gospodarczą. Pomimo tak bogatej historii chronobiologii - dziedziny naukowej, zajmującej się różnymi aspektami rytmów biologicznych - dopiero w ostatnim półwieczu nastąpił jej niezwykle dynamiczny i wielopłaszczyznowy rozwój, poczynając od zjawisk behawioralnych, przez genetykę i biologię molekularną, do terapii. Chronobiologia medyczna zajmuje się głównie jej odniesieniem do medycyny klinicznej. Wbrew pozorom zagadnienia te nie są tak bardzo odległe od praktyki medycznej i związane są nieodłącznie z działalnością lekarską. 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 podlegałyby 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 (przede wszystkim oświetlenia i temperatury), które wynikają

z ruchów rotacyjnych Ziemi (Tabela 1).

Najistotniejszymi czynnikami z punktu widzenia organizmów żywych, a także człowieka są: organizacja funkcji tkanek, narządów w odniesieniu do cyklicznego następstwa dnia i nocy, obejmujące rytmy okołodobowe (*circadian rhythms*) oraz fakt endogennego pochodzenia większości rytmów.

Oznacza to, iż rytmy te nie są prostą odpowiedzią na cyklicznie występujące zmiany oświetlenia czy temperatury, ale są generowane poprzez wewnętrzne oscylatory zwane zegarami biologicznymi. Niezależnie od powodów, dla których pojawiły się mechanizmy zegara biologicznego, najważniejszą jego cechą jest to, że w warunkach naturalnych może być nastawiany przez zewnętrznych dawców czasu, a zdolność przewidywania zmian zachodzących w otoczeniu umożliwia organizmom takie podporządkowanie procesów biochemicznych, fizjologicznych i behawioralnych, że pojawiają się z należytą intensywnością w odpowiednich porach dnia i roku. Oscylacje te występują na wszystkich poziomach organizacji życia, a za ich utrzymanie w tzw. warunkach bezsygnalowych odpowiedzialna jest praca zegara biologicznego, odmierzającego czas na podstawie „zapamiętanych” wcześniejszych informacji środowiskowych.

W przypadku dłuższego braku sygnałów synchronizujących pracę zegara (synchronizatory, dawcy czasu, wskazówki czasu) ulega on stopniowym subtelnym rozregulowaniom, co z kolei prowadzi do zjawiska dryfowania rytmów biologicznych generowanych przez zegar. Nazywa się je również rytmami swobodnie bieżącymi (*free-running*) (badania Aschoffa i innych). Szczególnego znaczenia nabiera to zjawisko w przypadku rytmów okołodobowych, u osób niewidomych, u osób przebywających w jednostajnych warunkach

Tabela 1. Przegląd rytmów biologicznych

Rodzaj rytmu	Okres rytmu	Nazwa rytmu	Przykład
Krótkookresowe	sekundy	oscylacje o wysokiej częstotliwości	elektrokardiogram
			elektroencefalogram
Średniookresowe	30 min-h	ultradialne	fazy snu
	20-28 h	circadianne	pulsacyjne wydzielanie hormonów
	28-7 dni	infradianne	mało badań
Długookresowe	tydzień	okołotygodniowe	schemat pracy
	miesiąc	okołomiesięczne	cykl menstruacyjny
	rok	okołoroczne	liczne wskaźniki biochemiczne, hormonalne, fizjologiczne

oświetlenia czy u osób z uszkodzonym naczelnym zegarem biologicznym [2-5].

Najważniejszym modulatorem aktywności zegara biologicznego u ssaków, umiejscowionego w jądrze nadskrzyżowaniowym (SCN), jest światło słoneczne lub sztuczne, o zbliżonych właściwościach, zaś bodźce świetlne o odpowiedniej intensywności i czasie trwania oraz rytmiczna aktywność SCN są najważniejszymi nadawcami i synchronizatorami rytmów biologicznych, zwłaszcza circadialnych [4]. Cechą charakterystyczną dla rytmów okołodobowych jest wrażliwość na światło mające dwojaki wpływ na nie:

- przesuwa fazę rytmu: przyspieszając (*phase advance*), kiedy bodziec świetlny działa w drugiej połowie nocy lub opóźniając (*phase delay*), kiedy przesunięcie fazy do tyłu występuje w wyniku ekspozycji na światło w pierwszej połowie nocy;
- zakłóca przebieg danego parametru w danym cyklu (tzw. efekt „ostrej” działania światła) nie powodując przesunięcia fazy rytmu.

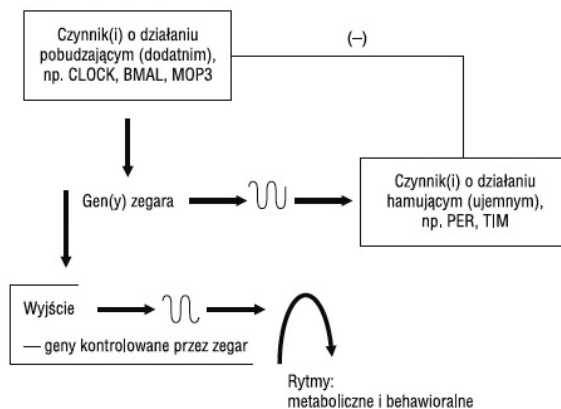
Klasycznym przykładem jest rytm okołodobowego wydzielania melatoniny [6].

Zegar biologiczny

• Molekularne aspekty zegara biologicznego

Takie zjawiska jak naprzemiennosc dnia i nocy oraz zmienność ich proporcji zależnie od ruchu obrotowego Ziemi wokół własnej osi oraz jej biegu wokół słońca, a także wynikające z tego zmiany wilgotności i temperatury – to jedne z najważniejszych czynników, do których organizmy żywe musiały się dostosować. Obserwowane w organizmach żywych liczne systemy zegarowe pozwalające na pomiar czasu w cyklach dobowym, lunarnym i rocznym wynikają z pierwotnego zewnątrzpochodnego rytmu z głównym oscylatorem, jakim jest natężenie promieniowania słonecznego, który w procesie ewolucji wykształcił tak zwany zegar biologiczny, a więc rytm wewnętrzny. U podłoża pracy zegara biologicznego leży ściśle zaprogramowana, cykliczna ekspresja tak zwanych genów zegarowych i wzajemne zsynchronizowane w czasie współdziałanie (negatywne lub pozytywne) białek produktów tych genów (Rycina 1.) [7,8]. Identyfikacja genów zegarowych *per* i *tim* oraz zdobycze biologii molekularnej w zakresie odkryć niektórych tajników ich regulacji i ekspresji pozwoliły zidentyfikować produkty tych genów oraz ich wzajemne oddziaływanie. Co więcej, najnowsze odkrycia ujawniły uniwersalność molekularnego podłoża tych procesów. Geny te,

zwane zegarowymi, różne u poszczególnych gatunków ulegają cyklicznej ekspresji i wyłączeniu w wyniku działania czynników transkrypcyjnych o charakterze regulatorów pozytywnych (włączających) i negatywnych (wyłączających) [8]. Oznacza to, że na każdym poziomie ewolucyjnym funkcjonowanie zegara odbywa się na tych samych zasadach. Okres, amplituda i faza rytmu są wyznaczone przez grupy wyspecjalizowanych białek, których ilość zależna m.in. od tempa biosyntezy i degradacji podlega rytmowi okołodobowemu. Dzięki temu tworzą się co najmniej dwie wzajemnie połączone pętle transkrypcyjne i transalcyjne, w synchronizowany sposób generujące oscylacje o stałym okresie. Pierwotnie, u organizmów prostych każda komórka zawierała własne elementy reagujące na promienie słoneczne i modyfikujące działanie całego organizmu. Elementy te – występujące w postaci pierwotnego białka zwanego kryptochromem - przetrwały w komórkach w niezmięnionej postaci u kręgowców, w tym również u człowieka. Wraz ze wzrostem znaczenia układu nerwowego w procesie ewolucji, obserwowują się coraz większą centralizację komórek odpowiedzialnych za okołodobowy rytm wewnętrzny (Rycina 1.) [9].



Rycina 1. Schemat działania zegara biologicznego na poziomie molekularnym

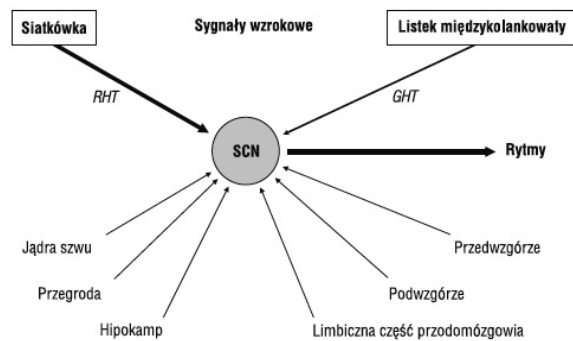
• Budowa i model koncepcyjny zegara biologicznego

U zwierząt i człowieka za regulację rytmów circadialnych odpowiadają określone struktury ośrodkowego układu nerwowego, będące okołodobowymi zegarami biologicznymi - oscylatorami, które mają jedną wspólną własność – w stałych warunkach środowiskowych wytwarzają samotrzymujący się rytm aktywności o długości jednego cyklu, około 24 godzin. U ssaków

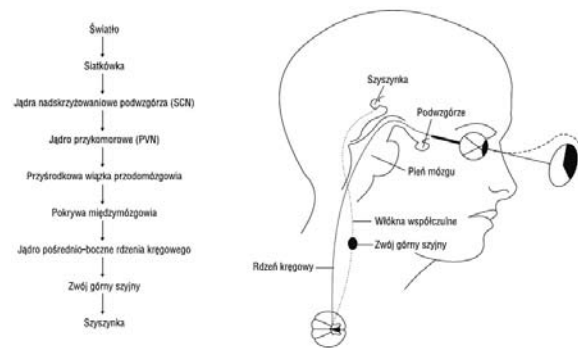
rolę nadrzędnego zegara biologicznego odgrywają jądra nadskrzyżowaniowe (SCN) położone obustronnie w przedniej części podwzgórza, tuż nad skrzyżowaniem nerwów wzrokowych, po obu stronach trzeciej komory. Odpowiadają za regulacje okołodobowych rytmów fizjologicznych, biochemicznych i behawioralnych [9,10]. Z wielu danych wynika, że zniszczenie tych struktur lub zastosowanie antagonistów neuroprzekazników znosi rytmy. Przeszczepienie embrionalnego SCN skutkuje ponownym pojawieniem się rytmiki okołodobowej, ale rejestrowane rytmy reprezentują dawcę, a nie biorcę. Wskazuje to na genetyczny aspekt pracy zegara biologicznego. Nadal jednak nie wiadomo czy wszystkie neurony (SCN) posiadają endogenne oscylatory, czy też w obrębie SCN występują wyspecjalizowane komórki lub grupy, które generują rytmy okołodobowe, a następnie przekazują je na sąsiednie neurony. Nieznanym pozostaje również czynnik zmuszający neurony SCN do synchronizacji i koordynacji swoich rytmów powodując, że jądra SCN pracują jako jeden zegar biologiczny o określonej rytmice. Obecnie przyjmuje się, że istnieją także niezależne zegary obwodowe (peryferyczne), zlokalizowane w takich narządach jak wątroba czy gonady, a źródłem informacji środowiskowych są dla nich czynniki nie fotyczne, ale takie jak pobieranie pokarmu czy temperatura otoczenia.

Obecny akceptowany model zegara biologicznego składa się z trzech podstawowych elementów [8-10]:

1. właściwego zegara - odpowiedzialnego za wytwarzanie endogennych rytmów okołodobowych;
2. szlaków aferentnych doprowadzających sygnały środowiskowe do zegara;
3. Szlaków eferentnych doprowadzających sygnały powstałe w zegarze do odpowiednich struktur efektorowych organizmu (Rycina 2).



Rycina 2. Schemat przekazywania informacji chronobiologicznej



Rycina 3. Wieloneuralny szlak przekazywania informacji o oświetleniu środowiska z siatkówki do szyszynki u człowieka i innych gatunków ssaków

• **Wejście i szlaki aferentne**

➤ Szlak siatkówkowo-podwzgórzowy

Jak już wspomniano, światło jest najważniejszym środowiskowym sygnałem wejściowym kompleksu zegara biologicznego, aczkolwiek wiele innych bodźców również w istotny sposób moduluje pracę zegara biologicznego. Siatkówka jest jedynym u ssaków i człowieka narządem przystosowanym do odbioru kwantów światła. Z badań ostatnich lat wynika, iż w toku ewolucji doszło do specjalizacji komórek siatkówki w zakresie odbioru informacji świetlnej z podziałem na komórki fotoreceptorowe (pręciki i czopki), które są odpowiedzialne za pochłanianie promieni świetlnych i przekształcanie sygnału fizycznego w sygnał neurochemiczny dla celów widzenia oraz komórki zwojowe z subpopulacją komórek amakrynowych, które wykorzystują inne receptory aniżeli klasyczne receptory dla światła. Najprawdopodobniej rolę receptorów dla światła, jako nośnika informacji chronobiologicznej, odgrywają kryptochromy i melanosyna [9,11]. Szlak siatkówkowo-podwzgórzowy tworzą aksony komórek zwojowych siatkówki, a głównym neurotransmiterem jest kwas glutaminowy. Do utraty synchronizacji rytmu aktywności SCN z naturalnym cyklem dzień/noc dochodzi w przypadku braku impulsacji glutaminergicznej, z efektem dryfowania rytmu i tendencją do wydłużenia cyklu. Po przywróceniu sygnałów środowiskowych lub skoordynowaniu impulsacji glutaminergicznej dochodzi do ponownego zsynchronizowania oscylatora do nowych warunków. Rejestrowane jest to jako przestrojenie regulowanej przez SCN rytmiki okołodobowej.

➤ Szlak kolankowato-podwzgórzowy

Szlak ten łączy ciało kolankowate boczne (tzw. listek międzykolankowy) z jądrem nadskrzyżowanionym, a neuroprzekaznikiem jest tutaj neuropeptyd Y.

➤ Szlak łączący twór siatkowaty

Szlak łączy głównie jądro środkowe i grzbietowe szwu z SCN i przekazuje przede wszystkim informacje sensoryczne, z serotonina jako głównym neuroprzekaznikiem.

➤ Szlaki neuronalne łączące przegrodę, hipokamp, podwzgórze i przedwzgórze z SCN

Szlaki te przekazują informacje o środowisku wewnętrznym organizmu.

➤ Szlaki neuronalne rozpoczynające się w limbicznej części przodomózgowia do SCN

Przekazują informacje o stanie pobudzenia OUN.

• **Oscylator**

Jądrem zegara biologicznego jest endogenny oscylator, który wytwarza rytmiczny sygnał w sposób autonomiczny. Sygnały wejściowe dostosowują endogenny rytm oscylatora do egzogenego, czyli środowiskowego.

• **Wyjście**

Wytworzony przez endogenny oscylator sygnał oscylator przekazywany jest drogami eferentnymi do odpowiednich struktur, w których dochodzi do przetworzenia sygnału w rytmiczny sygnał efektorowy. Jest on charakterystyczny dla typu i funkcji struktury docelowej w postaci różnych mierzalnych rytmów fizjologicznych, np.: okołodobowych oscylacji ekspresji genów, syntezy, sekrecji i zmian stężenia hormonów we krwi, aktywności ruchowej, pobierania pokarmu, temperatury ciała, sekrecji soku żołądkowego, częstości akcji serca, wysokości ciśnienia krwi. Nadal, mimo koncepcji istnienia peryferyjnych zegarów biologicznych w regulacji rytmów okołodobowych, najważniejszymi elementami w regulacji są: oś połączenia neuronów jądra nadskrzyżowaniowego z jądrami przykomorowymi podwzgórze, z połączeniem z komórkami wydzielających hormon uwalniający adrenokortykotropinę (CRH) oraz innymi komórkami kontrolującymi gruczoły wydzielania wewnętrznego, możliwość kontroli wyższych ośrodków układu autonomicznego - współczulnego, przywspółczulnego oraz trzecia oś - do jąder wzgórza z kontrolą ośrodków

odpowiedzialnych za zachowanie, popędy i emocje. Głównymi neurotransmiterami neuronów jąder nadskrzyżowania są, oprócz wymienionych, kwas gamma-aminomasłowy i wazopresyna. Neurony jądra nadskrzyżowania, posiadając własną cykliczną aktywność i odbierając bodźce z oscylatorów zewnętrznych, mają w praktyce nieograniczoną możliwość kontroli funkcji całego organizmu, poprzez zachowanie, układ hormonalny i autonomiczny, a zaburzenie ich funkcji lub ilości może być jednym z elementów patomechanizmu wielu chorób (uszkodzenie powypadkowe, choroba Alzheimera, choroby układu sercowo-naczyniowego, zespoły demielizacyjne i degeneracyjne OUN) [10-12].

Rytmy biologiczne obserwowane u ludzi i ich implikacje kliniczne

Wynikające z ewolucji mechanizmy adaptacji do cyklicznych zmian środowiskowych rytmy biologiczne zdefiniowane są jako samopodtrzymujące się oscylacje z okresem, który równa się czasowi upływającemu pomiędzy każdym powtórzeniem się oscylacji i charakteryzują się trzema cechami:

1. okresem – np. 24 godziny;
2. amplitudą - przewidywalną zmiennością funkcji biologicznej w jednostce czasu, np. wahania temperatury wykazuje niewielką amplitudę, ale już stężenie kortyzolu wykazuje dużą amplitudę;
3. fazą - czyli występowanie wartości szczytowych bądź najniższych danej funkcji organizmu w odniesieniu do okresu danego rytmu biologicznego, np. doby [4].

Rozwój technik chronobiologicznych pozwolił na usystematyzowanie i opisanie zjawisk fizjologicznych z wykazaniem ich amplitudy, fazowości i okresu (Tabela 2.).

Nie do przecenienia jest znaczenie rytmów okołodobowych w patologii człowieka. Ich zaburzenia mogą być w konsekwencji bardzo poważne prowadząc niejednokrotnie do wzrostu zachorowań na choroby somatyczne i psychiczne. Patogeneza lub objawy niektórych chorób polegają na zaburzeniu fizjologicznych rytmów okołodobowych w zakresie zmiany takich ich parametrów jak amplituda, faza, okres. Sztandarowymi przykładami mogą być zaburzenia regulacji czasu w przebiegu wielu chorób psychicznych (depresja, sezonowa choroba afektywna, zaburzenia snu), patologie związane z zaburzeniami czasu lub

Tabela 2. Przegląd okołodobowych zamian wybranych parametrów fizjologicznych i objawów chorobowych

Objaw	rano	popołudnie	wieczór	noc
Temperatura ciała	max			min
Ciśnienie tętnicze	max			min
Czynność serca	max			min
Częstość oddechów	max			min
Stężenie hormonów				
GH				max
ACHTH	max		min	
Kortyzon	max		min	
Aldosteron	max			min
Insulina	max	min		
Testosteron	max			min
Stężenie elektrolitów				
Stężenie wapnia	max			min
Fosforany				min
Poziom płytek	max			
Hematokryt	max			
Zawał serca	max			
Udar krwotoczny			max	
Bóle w ch. wrzodowej			max	
Napad astmatyczny		min		max
Bóle stawów w r.z.s	max			
Bóle stawów w ch.z.s			max	

intensywności cykli menstruacyjnych (niedokrwistość, zaburzenia endokrynologiczne), zaburzenia rytmiki wydzielania hormonów w zespołach endokrynologicznych, czy zaburzenia dobowego rytmu ciśnienia tętniczego. Występowanie wielu objawów chorobowych lub ich nasilenie wykazuje także zależność od czasu, układając się w rytmy chorób okołodobowe czy roczne, charakterystyczne dla danej patologii (sezonowość zaostrzeń objawów depresji, choroby wrzodowej żołądka i dwunastnicy, okołodobowa zmienność objawów choroby wrzodowej i dwunastnicy, krwawienia z przewodu pokarmowego, objawy astmy oskrzelowej, dny moczanowej, reumatoidalnego zapalenia stawów, powikłań układu sercowo-naczyniowego) [12-14].

Obserwowane antyrytmy, jak również cykliczność dobową ryzyka chorób, stwierdzone 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 endogenego rytmu działania narządów i układów ludzkiego organizmu [1,2]. Zależności te wynikają z działania kilku czynników, z których najważniejsze to: chronostezja,

czyli dobową wrażliwość receptorów na lek w poszczególnych układach oraz chronofarmakokinetyka, czyli dobowy rytm 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 eliminacji leku (rytmy aktywności enzymów trawiennych, rytm przepływu krwi przez nerki i wątrobę, rytm aktywności enzymatycznej wątroby i nerek, rytm stopnia zakwaszenia moczu). W wyniku zmian pod wpływem wymienionych czynników dochodzi do okołodobowych zmian w sile działania leków, określanych jako chronoergia [15-17].

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 (Tabela 3.) [18].

Tabela 3. Zastosowania chronoterapii w chorobach wewnętrznych

Jednostka chorobowa	grupa leków	pora dawkowania
Choroba wrzodowa żołądka	H2 antagoniści	wieczorem
Hipercholesterolemia	Statyny	wieczorem
RZS	NLPZ	rano
Astma i POCHP	Teofilina	wieczorem
Choroby układu i choroba Addisona	Steroidy	2/3 rano 1/3 popołudniu
Prewencja sercowo-naczyniowa	Kwas acetylosalicylowy	wieczorem

Chronofarmakoterapia chorób układu krążenia

• Chronoterapia nadciśnienia tętniczego

➤ Rytm dobowy ciśnienia tętniczego i jego zaburzenia

Podstawowe cele leczenia hipotensyjnego to: zmniejszenie całkowitego ryzyka wystąpienia powikłań układu sercowo-naczyniowego i zmniejszenie chorobowości na nie i zgonu z ich powodu. Truizmem wydaje się być stwierdzenie o zależności występowania incydentów sercowo-naczyniowych od wysokości ciśnienia tętniczego krwi, ale rozwój technik chronobiologicznych pozwolił na wykazanie niższych wartości ciśnienia w warunkach astronomicznego lata. Tłumaczy to fakt różnic w wartościach ciśnienia krwi w populacjach zależnej od szerokości geograficznej oraz umożliwia odniesienie zwiększonej zapadalności na pewne choroby układu krążenia w różnych porach roku do zmiany wartości ciśnienia tętniczego uzależnionej od intensywności ekspozycji na promienie ultrafioletowe będące składową promieniowania słonecznego [19,20].

Jednak najbardziej znanym rytmem związanym z ciśnieniem tętniczym krwi jest okołodobowa zmienność wartości ciśnienia. Najbardziej typowym obrazem dobowego rytmu kontroli ciśnienia jest jego nocny spadek stwierdzony w 24-godzinny pomiarze ciśnienia, poranny wzrost w trakcie podejmowania pierwszych aktywności, oscylacje wartości ciśnienia w trakcie wykonywania różnych czynności w ciągu dnia oraz obniżanie w godzinach wieczornych [18,20,21,23,24]. Za górne wartości prawidłowe w pomiarach za pomocą 24-godzinnych automatycznych rejestratorów ciśnienia tętniczego (ABPM) uważa się wartości średnie <135/85 mmHg w ciągu dnia i <120/75 mmHg

w nocy, wartościami optymalnymi są <130/80 mmHg w dzień i <115/70 mmHg w nocy. W dobowym rytmie ciśnienia tętniczego podkreśla się znaczenie dwóch parametrów:

1. wysokość nocnego spadku ciśnienia w stosunku do wartości w dzień (zjawisko *non dipper*)
2. wysokość porannego wzrostu ciśnienia (zjawisko *morning surge*)

Brak nocnego fizjologicznego spadku ciśnienia krwi związany jest często z wtórnym nadciśnieniem tętniczym i charakteryzuje się zwiększonym ryzykiem powikłań narządowych oraz większą częstością zdarzeń sercowo-naczyniowych. Potwierdzeniem są dane z szeregu badań, z których wynika większe ryzyko udaru mózgu i zawałów serca (badania O Brnie i wsp., badania Verdecchia i wsp.) u chorych z nadciśnieniem tętniczym kwalifikowanych do grupy *non-dippers* [21,23,24]. O istotnej roli mechanizmów zaburzających prawidłowy dobowy rytm ciśnienia tętniczego prowadzących do uszkodzenia narządów, a w konsekwencji do zwiększenia ryzyka zgonu, może świadczyć również analiza badania Ohasan, która pozwala na obliczenie zwiększenia ryzyka sercowo-naczyniowego związanego z pogorszeniem spadku ciśnienia, w której każdemu 5% pogorszeniu spadku ciśnienia towarzyszy zwiększenie ryzyka sercowo-naczyniowego o 31%, zarówno u hipertoniców, jak i u osób z prawidłowym ciśnieniem krwi, ale z zaburzonym profilem dobowym ciśnienia krwi [22,23].

Mechanizmy odpowiedzialne za wymienione zjawiska nie są dokładnie znane. O ile fizjologiczna różnica wynikać może z różnej aktywności układu autonomicznego [20], opisywane w badaniach i metaanalizach wartości ciśnienia u osób pracujących w porze nocnej, u których stwierdzono odwrócenie rytmu z zanotowaniem najwyższych wartości ciśnienia w trakcie wysiłku fizycznego w pracy, które uległy

normalizacji po przejściu na system dzienny, oraz zwiększone ryzyko incydentów sercowo-naczyniowych o około 40% wraz ze wzrostem ryzyka po przebudzeniu, niezależnie od pory, która niejednokrotnie jest porą południową [22,23]. To jednak najczęściej profil *non-dippers* związany jest z nadmierną objętością wewnątrznaczyniową i zjawiskiem sodowrażliwości [18,22,23,25]. Potwierdzeniem istotnej roli zaburzeń mechanizmów profilu ciśnienia tętniczego jest również zwiększone ryzyko udaru niedokrwiennego czy zaburzeń widzenia u osób z nadmiernym spadkiem ciśnienia krwi w nocy. Wśród przyczyn upatruje się upośledzoną podatność aorty u chorych z nadciśnieniem charakteryzujących się zmniejszoną objętością wewnątrznaczyniową, nadmierny ortostatyczny wzrost ciśnienia połączony z ranną hiperaktywnością alfa-adrenergiczną (Tabela 4.) [21,24].

Tabela 4. Potencjalne przyczyny zjawiska *non-dipper*

Potencjalne przyczyny zaburzeń rytmu ciśnienia krwi
Dysfunkcja układu autonomicznego
Cukrzyca
Niewydolność nerek z towarzyszącym nadciśnieniem
Guz chromochłonny
Pierwotny hiperaldosteronizm
Choroba Cushinga
Leki, np. steroidy, cyklosporyna
Niesterydowe leki przeciwzapalne
Populacja Afro-Amerykanów

Zjawisko *morning surge* występuje fizjologicznie, wskutek aktywacji układu współczulnego, związanej z pobudzeniem receptorów alfa powodujących skurcz naczyń i niewielkim wzrostem adrenaliny i noradrenaliny. Charakteryzuje się jednak stosunkowo dużą rozpiętością. Brak również jednoznacznego kryterium oceny porannego wzrostu ciśnienia, gdyż definiowane jest jako różnica pomiędzy ciśnieniem skurczowym w pierwszych dwóch godzinach po przebudzeniu a średnim ciśnieniem skurczowym w tej godzinie snu, kiedy było ono najniższe. Uwzględniając takie kryterium, wzrost skurczowego ciśnienia krwi o 50-55 mmHg a rozkurczowego o 20-25 mmHg można przyjąć jako nadmierny poranny wzrost ciśnienia, jednak nie jest ono doskonałe, gdyż nie uwzględnia szybkości narastania ciśnienia tętniczego. Uważa się, iż zjawisko to wiąże się z większym zaawansowaniem zmian narządowych (upośledzenie podatności rozkurczowej

lewej komory serca, zwiększenie grubości *intima media* w tętnicach szyjnych, wydłużenie odcinka QT) i jest niezależne od średniego ciśnienia w ciągu doby (Tabela 5.) [23-25].

Tabela 5. Czynniki ryzyka incydentów sercowo-naczyniowych z porannym szczytem aktywności

Hematokryt
Lepkość krwi
Zahamowania aktywności fibrynolitycznej
Adhezja i agregacja płytek
Aktywność adrenergiczna
Aldosteron
Kortyzol
Dysfunkcja śródbłonna
Zmiany oporu naczyniowego
Akcja serca

Oceniając wysokość nocnego spadku ciśnienia krwi w populacji wyróżnia się osoby, które wykazują prawidłowy spadek ciśnienia w nocy przyjęty od 10 do 20% (*dippers*) w stosunku do uśrednionej wartości średniego ciśnienia tętniczego, osoby o niedostatecznym spadkiem ciśnienia w nocy (<10%) *non-dippers*, z odwróceniem wartości w nocy a więc (<0%) tzw. *risers* i *inverse dipper* lub o zbyt dużym spadku ciśnienia w nocy (>20%). W piśmiennictwie polskim nie ma odpowiedników dla zaproponowanych przez O'Brien'a określeń [18].

Aktualnie uważa się, że ze względu na fakt znamienne wyższych wartości ciśnienia przez pierwsze 4 godziny podczas pomiaru ABPM w odniesieniu do analogicznego czasu pomiaru w drugiej dobie kwalifikacja do grup *dippers* lub *non-dippers* powinna się odbywać w trakcie 48-godzinowego pomiaru [18,19]. Ta prawidłowość może być przyczyną błędów i mniej wyraźnych zależności między przynależnością do dwóch różnych grup ryzyka osób z nadciśnieniem tętniczym a występowaniem zdarzeń sercowo-naczyniowych. Fakt ten niejako potwierdza również tezę, iż proste opisywanie rytmów za pomocą krzywej sinusoidalnej może być niewystarczające, gdyż opisuje się już dwie składowe harmoniczne rytmu dobowego, z drugim szczytem wartości w godzinach wieczornych. Za pomocą analiz nieliniowych, czy nawet odwzorowania Fourierskiego i określaniu gęstości mocy każdej z częstotliwości, można znaleźć składowe kilku oscylatorów wpływających na rytm dobowy danego parametru [26].

➤ Przyjęty model chronoterapii

Praktycznie wszystkie zaburzenia dobowego profilu wiążą się ze zwiększonym ryzykiem powikłań nadciśnienia tętniczego. Wśród mechanizmów odpowiedzialnych za zwiększone ryzyko osób z zaburzana rytmiką ciśnienia krwi wymienia się nadmierne obciążenie następcze serca w godzinach nocnych, łatwiejsze przenoszenie podwyższonego ciśnienia w godzinach nocnych do naczyń narządowych, czy też podwyższoną zmienność ciśnienia tętniczego zarówno w nocy jak i w dzień (Rycina 3.).

Niezależnie od zwiększonego ryzyka powikłań i większego zaawansowania uszkodzeń narządowych i ryzyka powikłań u pacjentów z różnymi zaburzeniami rytmu dobowego ciśnienia krwi, duże znaczenie kliniczne ma również stwierdzana cykliczność powikłań nadciśnienia tętniczego z obserwowanym szczytami, zwłaszcza w godzinach porannych. Dotyczy ona występowania zmian niedokrwiennych, epizodów duszniczy bolesnej, zawału serca czy nagłej śmierci sercowej, epizodów pęknięcia tętniaka rozwarstwiającego aorty i epizodów mózgowo-naczyniowych. Oprócz oczywistego związku pomiędzy udarami krwotocznymi a zwykłą porannego ciśnienia krwi obserwowano bardziej złożone mechanizmy związane ze zwiększonym zapotrzebowaniem na tlen, nadmierną aktywnością fizyczną, wzrostem amin katecholowych, zwiększoną krzepliwością krwi, zmianami reologicznymi, wzrostem aktywności reninowej osocza, stężeniem aldosteronu, kortyzonu i dysfunkcją śródbłonna.

Przytoczone przykłady stanowią podstawy do postawienia tezy, iż celem leczenia hipotensyjnego jest nie tylko zmniejszenie obciążenia ciśnieniowego w ciągu doby, ale również utrzymanie lub przywrócenie prawidłowej zmienności rytmu dobowego ciśnienia krwi. Takie stanowisko skutkuje zastosowaniem metody dostosowania czasu działania i pory podania

leków hipotensyjnych, odpowiednio do stwierdzanych nieprawidłowości w dobowym rytmie ciśnienia tętniczego. W postępowaniu tym należy uwzględnić zarówno elementy chronofarmakokinetyki, chronofarmakodynamiki, chronoergii, jaki i chronostezji, gdyż zmiana czasu podania leku hipotensyjnego może w istotny sposób wpłynąć na przebieg krzywej dobowego pomiaru ciśnienia tętniczego. W szeregu badań uzyskano znamienne lepsze wyniki po wieczornym leku hipotensyjnego (perindopril, walartan, badanie HOPE), jednak podanie leku wieczorem istotnie może wpłynąć na skrócenie czasu działania hipotensyjnego zwłaszcza dla inhibitorów konwertazy angiotensyny [26-28].

W modelu postępowania chronoterapeutycznego można uwzględnić kilka strategii zależnie od obserwowanych zmian. Uwzględni się co najmniej cztery typy dobowego rytmu ciśnienia krwi warunkujące model postępowania (Tabela 6.).

Dla typu *dipper* zasady chronoterapii prowadzają się do stosowania leków o długim czasie działania zgodnie z zaleceniami. Najbardziej optymalnym z punktu praktycznego wskaźnikiem przy ocenie farmakokinetycznej leków hipotensyjnych jest wskaźnik T/P (*trough-to-peak*) prognozujący czas działania leku. Wysoki wskaźnik powyżej 80% charakteryzuje leki o przedłużonym czasie działania, a stosowanie jeden raz na dobę, dla pacjentów z tej grupy stanowi idealny wybór.

Charakterystyka profilu *non-dipper* wskazuje na fakt, że istotnym jest podanie leku hipotensyjnego w godzinach wieczornych, gdyż zgodnie z zaleceniami podanie leku długo działającego nie może zapewnić normalizacji dobowego rytmu ciśnienia krwi. Skuteczność zmiany dobowego profilu ciśnienia w tej grupie poprzez podanie leku wieczorem opisywana jest dla niektórych antagonistów wapnia, większości inhi-

Tabela 6. Model chronoterapeutyczny leczenie nadciśnienia tętniczego

Bez zjawiska <i>morning surge</i>		z obecnym zjawiskiem <i>morning surge</i>
<i>Dippers</i>	lek całodobowy rano	lek całodobowy rano lek całodobowy rano(1/2) i wieczorem(1/2)
<i>Non-dippers</i>	lek wieczorem gdy brak kontroli RR w dzień lek wieczorem(2/3) i rano(1/3)	lek wieczorem gdy brak kontroli w dzień lek wieczorem (2/3) i rano (1/3)
<i>Extreme dipper</i>	lek całodobowy rano	lek całodobowy rano (2/3) i wieczorem(1/3) alfa-adrenolityk wieczorem chronoterapeutyk wieczorem lek po przebudzeniu przed wstaniem

bitorów konwertazy angiotensyny, alfa adrenolityku (doksazosyna) i sartanów [26-28] i dotyczy zwłaszcza leków o krótszym czasie działania i silnie wyrażonym efekcie hipotensyjnym. Wyjaśnienia należy szukać w procesach chronofarmakokinetycznych wskazujących na zmienioną absorpcję, dystrybucję z niższym stężeniem maksymalnym (c_{max}) i dłuższym czasem (t_{max}) osiągnięcia c_{max} po podaniu wieczornym. Nadmiernemu porannemu wzrostowi ciśnienia krwi może zapobiec stosowanie wieczorne leków, z zastrzeżeniem zwiększonego ryzyka nadmiernego spadku ciśnienia w godzinach wieczornych, tak niekorzystnego dla osób w podeszłym wieku i z towarzyszącą chorobą niedokrwinną, co stanowi o większym bezpieczeństwie stosowania leków o powolniejszym uwalnianiu (telmisartan, perindopril, doksazosyna). Wyjaśnieniem jest mechanizm zjawiska nadmiernego porannego wzrostu ciśnienia krwi. W przypadku profilu z nadmiernym spadkiem ciśnienia krwi istotnym problemem może być towarzyszące zjawisko *morning surge*. Ze względu na istotne zastrzeżenia co do wieczornego podawania leków, rozważa się tutaj podawanie połowy dawki leku lub zastosowanie chronoterapeutyku zapewniającego 24-godzinną kontrolę RR z najwyższą koncentracją leku nad ranem.

➤ **Poszczególne klasy leków hipotensyjnych a chronoterapia nadciśnienia tętniczego**

Diuretyki tiazydowe

Mechanizm działania tej grupy leków skutkuje brakiem możliwości modyfikacji chronobiologicznym. Wykazują one jednak pewne cechy chronoterapeutyku, ponieważ przy porannym dawkowaniu silniej obniżają wartości ciśnienia w nocy, utrzymują również prawidłowy profil ciśnienia, a u niektórych *non dipper* nawet go normalizują, za co odpowiadać może ich mechanizm działania zmniejszający nadmierną objętość wewnątrznaczyniową. Nie normalizują, niestety, nadmiernego porannego wzrostu ciśnienia krwi.

Leki beta adrenergiczne

Praktycznie nie ma badań porównujących ranne dawkowanie leków beta-adrenolitycznych, z wyjątkiem jednego badania dotyczącego atenololu, w którym nie zauważono różnic [20]. Prawdopodobnie nie wywierają one również wpływu na dobowy profil ciśnienia, a wynika to z ich mechanizmu działania, zaś efekt hipotensyjny dotyczy głównie pory aktywności dzien-

nej, bez korzystnego wpływu na nadmierny poranny wzrost ciśnienia. Aktualnie preferuje się preparaty o długim okresie działania.

Antagoniści wapnia

Grupa ta charakteryzuje się dużą zmiennością ze względu na profil i miejsce działania na układ sercowo-naczyniowy. Aktualne trendy modyfikowania dawkowania u chorych z nadciśnieniem tętniczym skłaniają do dawkowania chorych z zachowanym rytmem dobowym ciśnienia tętniczego preparatów o przedłużonym działaniu z grupy antagonistów dihydropirydyny, o wysokim wskaźniku T/P, zgodnie z tezą efektywnego zapobiegania zjawisku nadmiernego porannego wzrostu ciśnienia tętniczego. Aktualnie uważa się, iż leki o krótszym czasie działania z tej podgrupy mogą korzystniej wpływać na profil ciśnienia po podaniu wieczornym. Podobnie wykazano korzystny wpływ wieczornego podawania diltiemu. Verapamil znalazł zastosowanie w postaci chronoterapeutyku [29].

Inhibitory konwertazy angiotensyny

Obecnie jedna z najszerzej reprezentowanych grup leków hipotensyjnych charakteryzująca się dużą rozpiętością parametrów farmakokinetycznych i farmakodynamicznych, o ustalonej pozycji w leczeniu nadciśnienia tętniczego. Dotyczy to zwłaszcza leków o przedłużonym czasie działania i wysokim współczynniku T/P, co znalazło odzwierciedlenie w dawkowaniu tych leków u osób z zachowanym profilem dobowego rytmu ciśnienia, u których efektywnie zapobiegały zjawisku *morning surge*. Jednak w grupie chorych *non-dipper* ewentualne korzyści z podawania leków o długim czasie działania nie są już tak jednoznaczne, aczkolwiek w kilku badaniach wystąpiło zwiększenie efektu hipotensyjnego w porze nocnej i lepszy wpływ na zjawisko porannego wzrostu ciśnienia krwi u osób otrzymujących perindopril, to u części autorów zaobserwowano skrócenie dobrej kontroli ciśnienia krwi w ciągu dnia. Nie zaobserwowano również korzystnych efektów w postaci poprawy profilu dobowego rytmu ciśnienia tętniczego u chorych otrzymujących trandolapril, niezależnie od pory dawkowania [18,27,28,30,31].

Badania te potwierdzają niejako tezę o korzystniejszym efekcie leków o krótszym czasie działania stosowanych wieczorem u chorych z profilem *non-dipper*, podobnie jak leki z grupy antagonistów wapnia. W kilku badaniach stwierdzono korzystniej-

sze efekty hipotensyjne dla pory nocnej po podaniu wieczornym (chinalapril) z towarzyszącym wprawdzie mniejszym spadkiem aktywności reninowej osocza, lecz trwalszym. Stwierdzono również przewagę wieczornego podawania ramiprylu, benazeprylu i enalaprilu w odniesieniu do dobowego rytmu ciśnienia tętniczego krwi [18].

Sartany

Grupa leków, której wprowadzenie spowodowało dyskusję nad ich miejscem w terapii zaburzeń układu sercowo-naczyniowego, w tym również nadciśnienia tętniczego. W większości leki charakteryzują się wysokim T/P i stosowane są z reguły raz na dobę. W szeregu badań z tą grupą uzyskano odmienne wyniki w zależności od profilu rytmu dobowego. Z reguły u osób z zachowanym nocnym spadkiem ciśnienia krwi dawkowanie jednorazowe obejmują telmisartan, walsartan i kandensartan. Jednak już badania obejmujące porę podania wykazały duże zróżnicowanie leków. Dla telmisartanu nie stwierdzono korzystnego wpływu na wartości ciśnienia nocnego po podaniu wieczornym. Nieco inne wyniki uzyskano badając wpływ pory podania walsartanu, gdzie uzyskano podobny efekt kontroli ciśnienia krwi, niezależnie od pory podania obserwując jednak zwiększenie stosunku ciśnienia dzień/noc po podaniu wieczornym, co powodowało w konsekwencji zmniejszenie liczby pacjentów *non-dippers* [32,33]. Podobne efekty uzyskano w kolejnych badaniach z potwierdzonym monitorowaniem ABPM i z towarzyszącą redukcją mikroalbuminurii, która korelowała z poprawą stosunku ciśnień dzień/noc a nie samym efektem hipotensyjnych.

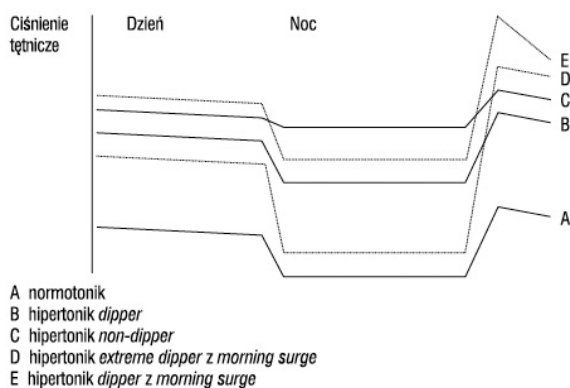
Leki alfa-adrenolityczne

Wydaje się, że mechanizm działania tej grupy leków, polegający na blokadzie receptorów alfa, najefektywniej zmniejszających opór obwodowy w godzinach porannych odpowiada za lepszą efektywność po podaniu wieczornych. W badaniach z doksazosyną wykazano lepszą kontrolę ciśnienia podczas dawkowania wieczornego w godzinach nocnych aniżeli rano, niezależnie od pory przyjmowania innych leków hipotensyjnych [34].

Chronoterapeutyki

Stanowisko mówiące o zwiększonym ryzyku powikłań sercowo-naczyniowych na skutek zaburzonego rytmu dobowego ciśnienia krwi prowokuje pytanie,

czy przywrócenie prawidłowej zmienności spowoduje zmniejszenie zagrożenia. Z dostępnych informacji wynika, iż po podaniu wieczornym inhibitorów konwertazy angiotensyny obserwuje się nie tylko znamienny spadek ciśnienia tętniczego, ale także poprawę stosunku ciśnień dzień/noc, co skutkuje przekwalifikowaniem osób kwalifikowanych jako *non-dippers* do grupy *dippers* (badania Hermidy i HOPE). Podobne wyniki uzyskano dla antagonistów wapnia. Z badań chronofarmakokinetycznych i obserwacji wynika jednak, że podawanie wieczorne skraca czas działania hipotensyjnego dla większości leków. Poza zmianami farmakokinetycznymi prawdopodobnie odgrywa tutaj również istotną rolę rytm dobowy aktywności układu RAA [20]. Stanowisko takie zaowocowało zaprojektowaniem leków zgodnie z zasadami chronoterapii. Działanie tej grupy leków związane jest ze skonstruowaniem preparatu, którego działanie polega na opóźnionym początku uwalniania leku, uzyskaniu stężenia maksymalnego (c_{max}) w istotnie dłuższym czasie (t_{max}) i utrzymaniem jego działania przez 24 godziny z odpowiednim czasem półtrwania leku. Odróżnia go to od leków o przedłużonym działaniu, które osiągają stężenie c_{max} wcześniej, jest ono zdecydowanie niższe, rozkład krzywej eliminacji odpowiada układowi wielokompartmencem, a czas półtrwania leku jest istotnie dłuższy (Rycina 4).

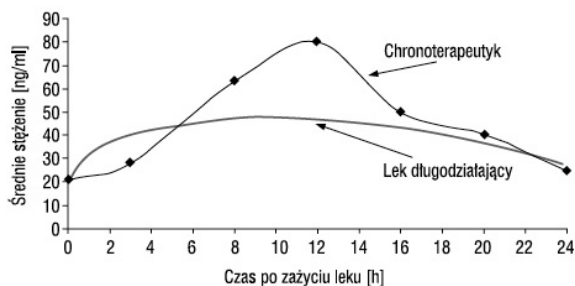


Rycina 4. Charakterystyka typów okołodobowej zmienności ciśnienia tętniczego

Lekami zaprojektowanymi dla potrzeb chronoterapii, jak dotychczas jest antagonistą wapnia - propranolol. Jednym z pierwszych był Verapamil, COER, czyli lek o kontrolowanym początku i przedłużonym czasie uwalniania (*controlled-onset, extended-release*).

Taka postać preparatu powoduje uwalnianie substancji czynnej z opóźnieniem, tj. 4-5 godzin po zażyciu, co skutkuje szczytem działania we wczesnych godzinach porannych po zażyciu go wieczorem [31]. W badaniach kontrolowanych ABPM potwierdzono efekt hipotensyjny po podaniu wieczornym, zależnym od dawki, i co ciekawe, lek ten był skutecznym w grupie z brakiem nocnego spadku ciśnienia, jak i u osób z prawidłowym rytmem dobowym. Podobne obserwacje dotyczą również Verapamilu CODAS, ocenianego w badaniu CHRONO [35,36], w którym lek ten stosowany w monoterapii zapewniał dobrą kontrolę hipotensyjną u 60% badanych oraz w badaniach nad diltzemem - GRD porównywanym z ramiprylem.

Niestety, pierwsze prospektywne, randomizowane badanie z podwójnie ślepą próbą, CONVINCENCE mające ocenić skuteczność chronoterapii w prewencji powikłań narządowych nie wykazało korzyści stosowania chronoterapeutyku. Po trzech latach nie wykazano różnic pomiędzy poszczególnymi grupami otrzymującymi verapamil, hydrochlorotiazyd i atenolol w zakresie pierwotnych punktów końcowych i wystąpieniem większości incydentów pomiędzy godziną 6.00 a 12.00. Z zastrzeżeń dotyczących tego badania istotnym wydaje się być przedwczesne zakończenie próby ze względów poza merytorycznych oraz porównywanie chronoterapeutyku z lekami klasycznym w całej populacji badanej, a nie u osób z nadmiernym porannym wzrostem ciśnienia, dla których leki te są przeznaczone. Aktualnie jest kilka dostępnych preparatów, których technologia uwalniania stosuje się do zasad chronoterapii: CODAS-verapamil, Propranolol XXXL, Diltzem GRD - praktycznie wszystkie dostępne na rynku amerykańskim [33,37].



Rycina 5. Różnice farmakokinetyczne między chronoterapeutykiem a lekiem o przedłużonym działaniu

➤ Interakcje w aspekcie chronofarmakologii

Wymienione grupy leków hipotensyjnych nie wyczerpują wszystkich możliwych preparatów mających zastosowanie w leczeniu nadciśnienia tętniczego, a z dostępnych obserwacji wynika, iż leki działające centralnie mogą również efektywnie zapobiegać zjawisku porannego wzrostu ciśnienia. Pora podawania leku może wpływać również na efekt leków interferujących z terapią nadciśnienia. Dotyczy to zwłaszcza leków z grupy niesterydowych leków przeciwzapalnych, które poprzez mechanizm hamowania syntezy prostacykliny prawdopodobnie podwyższają ciśnienie tętnicze krwi oraz znaną interakcją pomiędzy tymi lekami a grupą inhibitorów konwertazy angiotensyny. Szczególnego znaczenia nabiera ona podczas stosowania kwasu acetylosalicylowego, którego znaczenia w prewencji chorób układu sercowo-naczyniowego nie można przecenić. Na podstawie dobowego rytmu syntezy prostacykliny i aktywności enzymu konwertującego angiotensynę, zespół Hermidy wykazał, że wieczorne przyjmowanie małej dawki ASA doprowadza po czasie 3 miesięcy do znamienego obniżenia ciśnienia krwi zarówno skurczowego, jak i rozkurczowego, czego nie zaobserwowano podczas tradycyjnego podawania leku w godzinach porannych [37]. Korzystny efekt ASA tłumaczony jest poza interferencją z cyklem syntezy prostacykliny zmniejszeniem aktywności układu renina-angiotensyna-aldosteron w nocy, co przekłada się na nocny spadek ciśnienia ze zmniejszeniem ciśnienia perfuzji przez nerki z następową aktywacją układu RAA prawie o 200%. Obserwacje te dotyczą również osób w ciąży. Warto jednak dodać, że pomimo obserwacji odnoszących się do dużych dawek ASA podawanych wieczorem, w których zanotowano spadek rozległości uszkodzenia błony śluzowej u ochotników, którzy przyjmowali lek wieczorem [18,38-40] dawki te podawane wieczorem powodowały istotny wzrost ciśnienia tętniczego krwi.

➤ Podsumowanie

Zalecenia terapeutyczne zakładają utrzymanie stałego efektu hipotensyjnego w ciągu doby w oparciu o dawkowanie albo raz na dobę lub 2-3 razy w zależności od parametrów farmakokinetycznych i czasu działania leku. Jednak od wielu lat coraz większego znaczenia nabiera indywidualizacja leczenia nadciśnienia tętniczego w oparciu o wstępny dobór leku i o schemat leczenia. Znajomość podstawowych założeń rytmów okołodobowych człowieka i ich wpływu na

ryzyko powikłań chorób układu krążenia pozwala w nieco odmienny sposób podejść do diagnostyki, stratyfikacji czy wreszcie postępowania terapeutycznego. Warto zwrócić również uwagę na tryb życia chorego, pracę wielozmianową, wczesne dojazdy do pracy itp. W modelu chronofarmakologicznym zwraca się uwagę na elementy dynamiczne związane ze zmiennością ciśnienia w ciągu doby i odpowiednio dąży do modyfikacji postępowania terapeutycznego i efektu leczniczego odpowiednio do stwierdzanych zaburzeń dobowego rytmu. Stąd uwzględniając przedstawione trzy podstawowe cele chronoterapii, jakimi są: zapobieganie porannemu wzrostowi ciśnienia tętniczego, uzyskanie prawidłowego rytmu dobowego z jego nocnym spadkiem oraz wpływ na tempo wzrostu ciśnienia w godzinach tuż po przebudzeniu i odpowiedniej kwalifikacji stwierdzanych zaburzeń, można zastosować kilka schematów chronoterapeutycznych. Dla osób z zachowanym rytmem dobowym ciśnienia krwi najbardziej optymalnym wydaje się jest stosowanie leku z grupy długo działających w godzinach porannych, dla osób zakwalifikowanych do grupy *non-dipper* być może właściwym podejściem jest zastosowanie leków wykazujących skuteczność w przywracaniu rytmu dobowego ciśnienia krwi. Przykładami są antagoniści wapnia o nieco krótszym czasie działania, chinapril, ramipril lub walsartan. O wiele bardziej złożonymi wydają się jednak zapobieganie porannemu wzrostowi ciśnienia i wpływ na jego tempo. Aczkolwiek w większości przypadków skutecznym jest długo działający lek hipotensyjny podany rano, to jednak przy braku skuteczności takiego postępowania należałoby uwzględnić profil dobowy ciśnienia z wartościami w porze nocnej. U chorych o profilu *non-dipper* podanie leku wieczorem powinno zabezpieczyć ich przed zjawiskiem porannego wzrostu ciśnienia. Osoby z nadmiernym spadkiem ciśnienia w nocy wymagają najbardziej ostrożnego podejścia do zasad chronoterapii. Korzystnym jest zastosowanie małej dawki podanej wieczorem jednego ze stosownych leków lub podanie alfa-adrenolityku.

Niestety, żadne z dużych badań klinicznych opartych o zasady EBM nie dowiodło potencjalnej redukcji ryzyka sercowo-naczyniowego związanego z normalizacją dobowej zmienności. Główne zastrzeżenia dotyczą podawania leku wieczorem. Jednak w co naj-

mniej w dwóch badaniach (Syst-Eur ramieniu HOPE) oceniającym efekt hipotensyjny w ABPM po podaniu wieczornym uzyskano wynik zgodny z oczekiwanymi, aczkolwiek na podstawie substudy HOPE można sugerować, iż redukcja zachorowalności i śmiertelności z przyczyn sercowo-naczyniowych związana była z 8% zwiększeniem współczynnika ciśnienia tętniczego noc/dzień. Z kolei w pozostałych badaniach nie podjęto oceny redukcji ryzyka sercowo-naczyniowego z powodu zbyt krótkiego czasu trwania badania (badanie oceniając normalizację rytmu u osób z niewydolnością nerek, badanie walsartanem). Nie mniej wydaje się, że nawet ocena pośrednich parametrów, takich jak przerost lewej komory serca, mikroalbuminuria czy grubość *intima media* odpowiedziałyby na pytanie dotyczące przełożenia sztucznej normalizacji rytmu dobowego ciśnienia krwi na korzyści wynikające z trwałego zmniejszenia ryzyka sercowo-naczyniowego [39,40]. Jednak stawiany postulat oceny przewagi klinicznej dawkowania wieczornego w dużym badaniu klinicznym na niewyselekcjonowanej populacji z nadciśnieniem jest o tyle aktualnie bezzasadny, że zgodnie z obserwacjami ta strategia zarezerwowana jest dla chorych wymagających indywidualizacji terapii związanej z zaburzeniami dobowego profilu ciśnienia krwi.

Stosowanie leku, który utrzyma lub nawet przywróci dobowy rytm ciśnienia krwi oraz zminimalizuje tempo wzrostu ciśnienia w godzinach tuż po przebudzenia nie powodując nadmiernej hipotensji być może jest możliwe w niedalekiej przyszłości. Uzyskanie techniczne takiej użytkowej formy leku przy obecnym poziomie rozwoju przemysłu farmaceutycznego z zastosowaniem substancji pomocniczych nie wydaje się być trudnym. Aczkolwiek zastosowanie chronoterapii nadal dotyczy osób z zaburzonym profilem ciśnienia krwi, a więc osób w mniejszości.

Adres do korespondencji:

Iwona Andrys-Wawrzyniak

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

61-658 Poznań, ul. Długa 1/2

Piśmiennictwo

1. Dzierżykray Rogalski. Rytm i antyrytm biologiczne u człowieka. Warszawa: Wiedza Powszechna; 2002.
2. Forsling ML. Diurnal rhythms in neurohypophysial function. *Ex Physiol* 2000; 79S-186S.
3. Aschoff J. Circadian rhythms in man. *Science* 1965; 148: 1427-32.
4. Copinisch G, Spiegel K, Leproult R, Van Cauter E. Pathophysiology of human circadian rhythms. *Novartis Found Sympn* 2000; 227: 43-157.
5. Yoneyama S, Hashimoto S, Honma K. Seasonal changes of human circadian rhythms in Antarctica. *Am J Physiol* 1999; 277: R1091-R1097.
6. Nowak JZ. Melatonin from biochemistry to therapeutic applications. *Pol J Pharmacol* 2000; 5(1): 3-23.
7. Ządziński R, Nowak JZ. Molekularne podstawy działania oscylatora biologicznego. *Postępy Biol Kom* 1999; 611-28.
8. Turk FW, Dugovic C, Zee PC. Current understanding of the circadian clock complications for neurological disorders. *Arch Neurol* 2001; 58: 1781-7.
9. Ripperger JA, Schibler U. Circadian regulation of gene expression in animals. *Opin Cell Biol* 2001; 13: 357-62.
10. Hall JC. Cryptochromes, sensory reception transduction and clock functions subserving circadian systems. *Curr Op Neurobiol* 2000; 10: 456-66.
11. Gillete MU, Mitchel W. Signlaing in the suprachiasmatic nucleus selectively responsive and interactive. *Cell Tissue Res* 2002; 309: 99-108.
12. Von Schantz M, Provencio L, Foster RG. Recent developments in circadian photoreception; more then meets the eye. *Investments Ophthalmol Vis Sci* 2000; 41: 1605-7.
13. Bujs RM. Circadian and seasonal rhythms the biological clock tunes the organs of the body, timing by hormones and the autnomical nervous system. *J Endoc* 2003; 177: 17-26.
14. Moore JG, Halberg F. Circadian rhythm of gastric acid secretion in active duodenal ulcer; chronobiological statistical characteristics and comparison of acid secretory and plasma gastrin patterns with healthy subjects and post-vagotomy and pyloroplasty patients. *Chronobiol Int* 1987; 4: 101-10.
15. Kowanko ICR, Knapp MS, Pownall R. Domiciliary self-measurement in rheumatoid arthritis and the demonstration of circadian thytmicity. *Ann Rheum Dis* 1982; 41: 453-5.
16. Fegin VL WSP. Is there a temporal pattern in the occurrence of subarachnoidhemorrhage in the southern hemisphere? *Stroke* 2001; 32(3): 613-9.
17. Stout R, Crawford V. Seasonal variations in fibrinogen concentrations among elderly people. *Lancet* 1991; 338: 9-13.
18. Tykarski A, Kostak Jeziorny K, Kawecka-Jaszcz K. Chronoterapia nadciśnienia tętniczego. *Nadciśnienie Tętnicze* 2006; 235-49.
19. Abramczyk P, Gaciong Z. Od chronobiologii do chronofarmakoterapii nadciśnienia. *Choroby Serca i Naczyń* 2005; 2(4): 194-9.
20. Rostand SG. Ultraviolet light may contribute to geographic and racial blood pressure differences. *Hypertension* 1997; 30(2): 150-6.
21. Hermida RC, Calvo C, Ayala DE, Fernandez JR i wsp. Evaluation of the extent and duration of the ABPM effect in hypertensive patients. *J Am Col Cardiol* 2002; 40: 710-7.
22. O-Brien E. Ambulatory blood pressure monitoring in management of hypertension heart. *Heart* 2003; 89: 571.
23. Alonso L, Fernandez JR. Nonlinear estimation and statistical testing of periods in nonsinusoidal longotudal time series with unequidstant observations. *Chronobiol Int* 2001; 18(2): 285-305.
24. Ohkubo T, Hozawa A, Yamaguchi J. Prognostic significance of the nocturnal decline in blond pressure in individuals with and without high 24 h blond pressure the Ohasam study. *J Hypertension* 2002; 20: 2138-89.
25. KarioK, Schimada K. Risers and *extreme -dippers* of nocturnal blood pressure in hypertension: antyhipertensive strategy for nocturnal blood pressure. *Clin Exp Hyperten* 2004; 26: 177-89.
26. Zimmerman-Satora E, Wizner B, Grodzicki T. Poranny wzrost ciśnienia tętniczego. Znaczenie kliniczne, przegląd definicji. *Nadciśnienie Tętnicze* 2004; 8(1): 1-7.
27. Marfell R, Gualdiero P, Siniscalchi M. Morning blond pressure peak, QT intervals, and sympathetic activity in hypertensive patients. *Hypertension* 2003; 41: 237-43.
28. Staessen JA, Fagaard RR, Thijs L. The systolic Hypertension/in Europe (Sydt-Eur) Trial investigators. Randomised double-blind comparison of placebo and active treatment or older patients with isolated systolic hypertension. *Lancet* 1997; 350: 757-64.
29. Posadzy-Małaczynska 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(supl. 4): S184.
30. Niegowska J, Niegowska M, Jasinski B. Telmisartan w monoterapii nadciśnienia tętniczego młodych mężczyzn - pora zażycia leku a rozkład dobowy wartości ciśnienia tętniczego i czynności serca. *Pol Arch Med Wewn* 2005; 92: 621-4.
31. Svensson P i wsp. Comparative effects of ramipril an ambulatory and office blood pressure a HOPE substudy. *Hypertension* 2001; 38: e28-e32.

32. White WB, Lacourciere 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.
33. Black HR. CONVINCENCE Research Group Principal results of the Cardiovascular End Points (CONVINCE) trial. *JAMA* 2003; 289: 2073-82.
34. Hermida RC i wsp. Administration time-dependent effects of valsartan on ambulatory blood pressure in hypertensive subjects. *Hypertension* 2003; 42: 283-290.
35. Prisant LM, Black HR, Messerli F, Weber M. CHRONO a community – based hypertension trial of a chronotherapeutic formulation of verapamil. *Am J Ther* 2002; 9: 476-83.
36. Hermida RC, Calvo C, Ayal A. Administration time dependent effects of doxazosin GITS on ambulatory blood pressure of hypertensive subjects. *Chronobiol Int* 2004; 21: 277-96.
37. White WB, Black HR, Mehrotra D. Effects of COER – verapamil on circadian variation of BP (dippers vs non-dippers). *Am J Cardiol* 1997; 78: 469-74.
38. Hermida RC, Ayala DE, Fernandez JR. Influence of aspirin usage on blood pressure; dose and administration-time dependencies. *Chronobiol Int* 1997; 14: 619-37.