

## Chronoterapia leków przeciwbólowych *Chronotherapy of analgesic drugs*

Iwona Andrys-Wawrzyniak<sup>1</sup>, Anna Jabłecka<sup>1</sup>, Anna Wichrowska<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Zakład Farmakologii Klinicznej Katedry Kardiologii, Uniwersytet Medyczny im. K. Marcinkowskiego w Poznaniu

<sup>2</sup> Katedra i Klinika Hipertensjologii, Chorób Naczyń i Chorób Wewnętrznych, Uniwersytet Medyczny im. K. Marcinkowskiego w Poznaniu

### Streszczenie

Artykuł przedstawia wiedzę dotyczącą chronobiologii medycznej i jej aktualnej pozycji w naukach medycznych. Przybliży zagadnienie opisujące znaczenie rytmów biologicznych w farmakoterapii przeciwbólowej reumatoidalnego zapalenia stawów oraz choroby zwyrodnieniowej. (*Farm Współ 2010; 3: 30-34*)

*Słowa kluczowe: chronobiologia, chronofarmakologia, rytmy okołodobowe, zegar biologiczny, chronoterapia, rzs, leki przeciwbólowe*

### Summary

The article describes knowledge about medical chronobiology and its current position in medical science. It characterizes issues describing the importance of biological rhythms in analgesic pharmacotherapy of chronic rheumatic arthritis and degenerative disease. (*Farm Współ 2010; 3: 30-34*)

*Keywords: chronobiology, chronopharmacology, circadian rhythms, biological clocks, chronotherapy, rheumatoid arthritis, analgesic drugs*

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. Obserwowane zmiany mają charakter cykliczny - co oznacza, iż po upływie danego czasu, dane zjawisko ponownie przybiera postać, w jakiej już uprzednio występowało. Są uporządkowane, nie pojawiają się chaotycznie i przypadkowo, ale właśnie regularnie, co pewien stały okres czasu. Dzięki temu zmiany te są przewidywalne i można dokładnie określić moment ich 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 rytmami zjawisk występujących w otoczeniu określona jest wg Aschoffa jako odbicie zmian świata zewnętrznego w środowisku wewnętrznym organizmów (Tabela 1) [1,2].

Cecha ta jest uwarunkowana genetycznie, co oznacza, że utrzymuje się nawet w sztucznie wywołanych warunkach otoczenia. Ponadto rytmy biologiczne są sterowane przez układy oscylatorów, tzw. zegary biologiczne lub nadawców rytmu (*pacemakers*) [3]. Rozkład czasowy występowania akrofaz rytmów biologicznych nie jest przypadkowy i stanowi charakterystyczną strukturę czasową (*temporal distribution*). Organizm

Tabela 1. Przegląd rytmów biologicznych

| Rodzaj rytmu    | Okres rytmu | Nazwa rytmu                         | Przykład  |
|-----------------|-------------|-------------------------------------|---|
| krótkookresowe  | sekundy     | oscylacje o wysokiej częstotliwości | elektrokardiogram<br>elektroencefalogram                    |
| średniookresowe | 30 min-h    | ultradialne                         | fazy snu pulsacyjne<br>wydzielanie hormonów                 |
|                 | 20-28 h     | circadialne                         | większość funkcji biologicznej                              |
|                 | 28- 7 dni   | infradialne                         | mało badań  |
| długookresowe   | tydzień     | okołotygodniowe                     | schemat pracy   |
|                 | miesiąc     | okołomiesięczne                     | cykl menstruacyjny  |
|                 | rok         | okołoroczne                         | liczne wskaźniki biochemiczne,<br>hormonalne, fizjologiczne |

ludzki otrzymuje ze środowiska zewnętrznego okresowe sygnały informacyjne, nazywane dawcami 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 a ich znaczenie jest nie do przecenienia 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 [4]. Mają też 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 [5]. Aktualnie wiadomo, że parametry fizjologiczne organizmu ludzkiego, objawy chorobowe i efekty terapeutyczne wykazują nierównomierną dystrybucję czasową (Tabela 2).

Podwaliny tej dziedzinie dał Franz Halberg, wieloletni przewodniczący Międzynarodowego Towarzystwa Chronobiologii. Halberg już w latach osiemdziesiątych ubiegłego wieku postulował konieczność przewartościowania wiedzy o efektach działania leków z uwzględnieniem biorytmów. Na przykład - sporo badań farmakologicznych wykonuje się na gryzoniach, które mają prawie wszystkie rytmy w zupełnej odwrotności do ludzi (są m.in. aktywne w nocy). Badania przeprowadzone z uwzględnieniem rytmiki aktywności dziennej wykazały istotne różnice [6].

Najbardziej zauważalne, a jednocześnie najistotniejsze z punktu widzenia większości terapii, są rytmy okołodobowe. Chronofarmakolodzy podkreślają, iż dzięki wykorzystaniu zdobyczy nauki, której się poświęcają możliwe jest nie tylko zmniejszenie lub zwiększenie siły działania leków, ale także obniżenie toksyczności i stopnia nasilenia działań niepożądanych. Ma to niezwykle istotne znaczenie w przypadku leków o małym wskaźniku terapeutycznym, w przypadku których dawka lecznicza i toksyczna różnią się od siebie nieznacznie.

Klasycznym już przykładem zmniejszenia działań niepożądanych jest zsynchronizowanie podawania leków sterydowych z ich naturalnym wyrzutem z gruczołów. Ponieważ stężenie naturalnych steroidów wzrasta rano, podanie ich w tym samym czasie w postaci leku nie zakłóca naturalnego rytmu wydzielania wewnętrznego [3,6].

Ważną gałęzią chronofarmakologii jest chronopatologia. Pozwala ona na zrozumienie różnic w natężeniu objawów chorobowych w zależności od czasu. Jest to dziedzina niezwykle pożyteczna nie tylko ze względu na walor medyczny. Pozwala ona na nawiązanie lepszego kontaktu z chorym – poprzez zrozumienie jego objawów, a także umiejętność ich

Tabela 2. Przegląd okołodobowych zmian 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 |      |            |         |     |
| 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     |     |

fachowego objaśnienia. Po południu zaczyna się pora najmniejszej wrażliwości na ból.

Ból spowodowany zeszywniającym zapaleniem stawów kręgosłupa jest trzy razy większy, a uczucie sztywności nawet ośmiokrotnie intensywniejsze w godzinach 6.00-9.00 niż popołudniu, gdy natężenie objawów choroby jest najniższe.

O godzinie 11.00 Wzrasta ból spowodowany osteoartretyzmem, utrzymuje się na wysokim poziomie do północy.

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 i działań terapeutycznych

w tym zastosowaniu leków przeciwbólowych tak istotnych w leczeniu różnych schorzeń w tym reumatoidalnego zapalenia stawów i pozostałych chorób tkanki łącznej, czy powszechnie występującej choroby zwyrodnieniowej stawów (Tabela 3) [7].

### **Chronoterapia bólu w reumatoidalnym zapaleniu stawów i chorobie zwyrodnieniowej stawów**

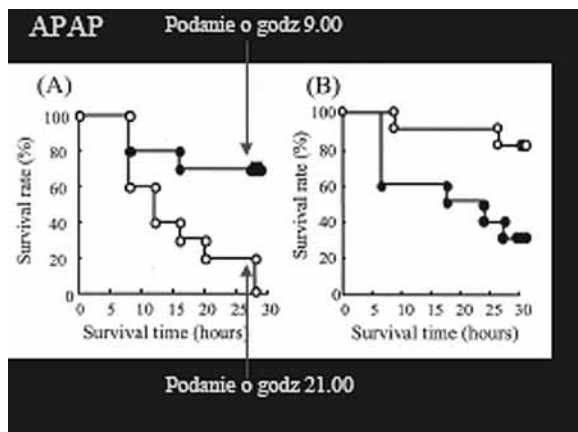
Właściwe leczenie reumatoidalnego zapalenia stawów, mimo nieznannej przyczyny choroby, pozwala uzyskać poprawę stanu klinicznego i zwolnić jej postęp, poprawić jakość i długość życia chorego. Istotna

Tabela 3. Zastosowania chronoterapii w chorobach wewnętrznych

|                                     |                        |                |
|-------------------------------------|------------------------|----------------|
| Choroba wrzodowa żołądka            | H2 antagoniści         | wieczorem      |
| Hipercholesterolemia                | Statyny                | wieczorem      |
| RZS                                 | NLPZ                   | wieczorem      |
| Choroba zwyrodnieniowa stawów       | NLPZ                   | rano           |
| Astma i POChP                       | Teofilina              | wieczorem      |
| Choroby układowe i Choroba Addisona | Steroidy               | 2/3 rano       |
|                                     |                        | 1/3 popołudniu |
| prewencja sercowo-naczyniowa        | Kwas acetylosalicylowy | wieczorem      |

jest kompleksowość postępowania terapeutycznego, która polega na edukacji chorego, farmakoterapii, fizjoterapii, opiece pielęgniarskiej i psychologicznej, zabezpieczeniu socjalnym chorego i niekiedy leczeniu chirurgicznym. Terapia ma na celu działanie przeciwbólowe i przeciwzapalne, ma zapobiegać uszkodzeniu stawów, pomagać w zachowaniu ich prawidłowej funkcji, zapobiegać powstawaniu zmian narządowych oraz unikać niepożądanych działań leków [8].

Niesteroidowe leki przeciwzapalne (NLPZ) stosuje się w farmakoterapii reumatoidalnego zapalenia stawów na początku choroby, przed wprowadzeniem leków modyfikujących jej przebieg i do czasu uzyskania odpowiedzi na leczenie lekami modyfikującymi, a także przejściowo - w okresach zaostrzeń procesu chorobowego. Leki te mają silne działanie przeciwbólowe i przeciwzapalne, jednak nie hamują destrukcji stawów w tej chorobie. Są więc lekami pomocniczymi. Należy je w większości podawać łącznie z lekami gastroprotekcijnymi (inhibitorami pompy protonowej). Skuteczność przeciwbólowego działania NLPZ zależy od indywidualnych cech chorego, a także od czasu podawania leków ze względu na dobowy rytm bólu u chorych (Rycina 1) [7,8].



Rycina 1. Chronoterapia paracetamolu

Chorzy na reumatoidalne zapalenia stawów zwykle odczuwają ból w nocy i nad ranem, a więc leki te należy podawać wieczorem. Należy pamiętać o możliwości współistnienia u pacjenta innych chorób, które mogą powodować nieskuteczność stosowanego leczenia, a także o możliwości nasilenia dolegliwości bólowych w wyniku działań niepożądanych stosowanych leków (np. osteoporoza posterydowa), a nieskuteczność lecze-

nia może być wynikiem niewłaściwej diety w przypadku powikłania reumatoidalnego zapalenia stawów amyloidozą przewodu pokarmowego.

Pacjenci bardzo często opisując swoje dolegliwości powołują się na czas ich występowania. Klasycznym przykładem jest wrażliwość na ból, która jest najwyższa w nocy, a najniższa w godzinach popołudniowych. I rzeczywiście – to zwykle przed południem pojawiają się pacjenci, u których ból jest niezwykle silny. Z tej samej przyczyny popołudnie jest uważane za znakomitą porę na np. zabieg lub wizytę u dentysty. Inny przykład - bóle żołądka w chorobie wrzodowej nasilają się w nocy ze względu na większą produkcję kwasu solnego. W przypadku choroby zwyrodnieniowej stawów dolegliwości bólowe charakteryzują się nieco odmiennym cyklem. W tych przypadkach ból spowodowany tym zespołem chorobowym zaczyna się około godziny 11.00 i utrzymuje na wysokim poziomie do północy, pomimo faktu, iż to po północy organizm wyłącza produkcję hormonów łagodzących ból i po tej godzinie najintensywniej odczuwamy bóle, które często nie pozwalają nam zasnąć. Z tej przyczyny obowiązuje w tych przypadkach nieco odmienny schemat dawkowania leków z grupy NLPZ. Podajemy je o nieco innej porze raczej w godzinach porannych [4]. Z ogromną uwagą, zwłaszcza u chorych z powikłaniami narządowymi, tak w przebiegu reumatoidalnego zapalenia stawów, jak i u chorych z chorobą zwyrodnieniową stawów z towarzyszącymi innymi jednostkami chorobowymi, po wykluczeniu innych przyczyn nasilenia się dolegliwości bólowych, można dotychczas stosowany NLPZ zmienić na inny lub dodatkowo zastosować doraźnie preparat paracetamolu. W żadnym wypadku nie należy jednocześnie podawać kilku NLPZ, zaś podawanie leku należy dostosować do rytmu dolegliwości bólowych chorego. Dotyczy to także tzw. koksycybów (selektywne inhibitory COX-2) wśród NLPZ nie należy stosować u chorych z ryzykiem powikłań naczyniowo-sercowych (nadciśnienie, cukrzyca, hiperlipidemia, miażdżycy naczyń tętniczych, nikotynizm). Tylko w wybranych przypadkach i to tylko doraźnie podajemy tramadol.

Należy również pamiętać o tym, że ze względu na możliwe czynniki natury psychologicznej, nasilenie bólu nie zawsze musi odpowiadać nasileniu aktywności choroby.

## Podsumowanie

Podjęcie chronobiologiczne i chronoterapeutyczne znajduje coraz szersze zrozumienie, gdyż przynosi korzyści diagnostyczne i umożliwia skuteczniejsze leczenie chorób. Znajomość tego zagadnienia jest szczególnie istotna w przypadku stosowania środków przeciwbólowych tak szeroko dostępnych i to często jako leki OTC. W przypadku preparatów stosowanych w pojedynczej dawce dobowej brak adnotacji na recepcie oraz brak informacji w ulotce informacyjnej nie oznacza zalecenia „proszę stosować o dowolnej porze” Wydaje się, że na tym polu jest ogromna luka, bowiem w grę wchodzi nie tylko znajomość biorytmów, ale również zagadnienia racjonalizacji farmakoterapii, no i oczywiście terapia konkretnego pacjenta. Dodatkowo podniesienie świadomości chorych odnośnie stosowanej przez nich kuracji, sprawienie, że staje

się ona bardziej „przyjazna” – choćby przez wytlumaczenie, dlaczego jakiś lek należy przyjmować na noc i zwiększa prawdopodobieństwo, że pacjent będą się oni stosować do otrzymanych zaleceń. Ta wiedza, pozwoli być może wyrazić nadzieję, że tak podstawowe zagadnienie, jak właściwa pora na przyjęcie preparatu znajdzie opracowania w materiałach informacyjnych przygotowywanych przez firmy farmaceutyczne do poszczególnych leków.

Adres do korespondencji:

Iwona Andrys-Wawrzyniak

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

61-658 Poznań, ul. Długa 1/2

E-mail: iandrys75@wp.pl

## Piśmiennictwo

1. Dzierżykray-Rogalski T. Rytm i antyrytm biologiczne u człowieka. Warszawa: Wiedza Powszechna; 2002.
2. Aschoff J. Circadian rhythms in man. *Science* 1965;148:1427-32.
3. Bujs RM. Circadian and seasonal rhythms the biological clock tunes the organs of the body, timing by hormones and the autonomic nervous system. *J Endoc* 2003;177:17-26.
4. Copinisch G, Spiegel K, Leproult R, Van Cauter E. Pathophysiology of human circadian rhythms. *Novartis Found Symp* 2000;227:3-157.
5. Folkard S, Monk TH. *Chronopsychology: Circadian rhythms and human performance*. W: Gale A (red). *Psychological correlates of human behavior*. London: Academic Press 1998; p. 57-78.
6. Moore JG, Halberg F. Circadian rhythm of gastric acid secretion in active duodenal ulcer; chronobiological statistical characteristics and comparison of acid secretion and plasma gastrin patterns in healthy and post-vagotomy and pyloroplasty patients. *Chronobiol Int* 1987;4:101-10.
7. Egloff B, Tausch A, Kohlman CW. Relationships between time of day, day of week, and positive mood: exploring the role of the mood measure. *Motivation and Emotion* 1999;19:99-110.
8. Kowanko ICR, Knapp MS, Pownall R. Domiciliary self-measurement in rheumatoid arthritis and the demonstration of circadian rhythmicity. *Ann Rheum Dis* 1982;41:453-5.