

ARTYKUŁ POGLĄDOWY/REVIEW PAPER

Otrzymano/Submitted: 14.11.2012 • Poprawiono/Corrected: 09.12.2012 • Zaakceptowano/Accepted: 12.12.2012

© Akademia Medycyny

Rola chronobiologii we współczesnej praktyce klinicznej, ze szczególnym uwzględnieniem terapii bólu

The role of the chronobiology to the contemporary clinical practice, with particularly taking the pain therapy into consideration



Tomasz Małkiewicz, Michał Roman, Agnieszka Tarczyńska

¹ Katedra i Zakład Anestezjologii i Intensywnej Terapii, Oddział Kliniczny Anestezjologii, Intensywnej Terapii i Leczenia Bólu, Szpital Kliniczny im. Heliodora Święcickiego, Uniwersytet Medyczny im. K. Marcinkowskiego w Poznaniu

² Oddział Anestezjologii i Intensywnej Terapii, Szpital Wojewódzki w Poznaniu

³ Oddział Kliniczny Anestezjologii, Intensywnej Terapii i Leczenia Bólu, Uniwersytet Medyczny im. H. Święcickiego w Poznaniu

Streszczenie

Rytmu biologiczne stanowią jedną z podstawowych cech życia. Charakteryzują się występowaniem okresowych, samopodtrzymujących się i możliwych do przewidzenia pod względem dystrybucji czasowej oscylacji - nie tylko procesów fizjologicznych, biochemicznych i behawioralnych, ale również objawów chorobowych i efektów terapeutycznych. Rytmu biologiczne są napędzane przez układy oscylatorów (tzw. zegary biologiczne). Funkcję nadrzędnego zegara biologicznego u ssaków pełnią jądra nadskrzyżowaniowe (SCN – *suprachiasmatic nuclei*). Podłoże molekularne zegara biologicznego stanowi cykliczna ekspresja szerokiej gamy tzw. genów zegarowych, które kontrolują rytmiczność procesów życiowych i zależnej od nich produkcji białek zegarowych. Zaburzenia dotyczące fizjologicznych rytmów okołodobowych odgrywają ogromną rolę w patologii człowieka - mogą być albo przyczyną, albo efektem wielu chorób somatycznych i psychicznych. Rytmom okołodobowym podlegają również reakcje organizmu na leki w zależności od pory ich podania. Wpływ czasu podaży leku na organizm obejmuje zarówno skuteczność terapeutyczną, jak i jego toksyczność oraz nasilenie działań niepożądanych. Chronoterapia ma swoje szczególne miejsce w leczeniu bólu. Naprzeciw tym wyzwaniom, wychodzą kontrolowane indywidualnie przez pacjenta systemy dostarczające leki (PCA – *patien-controlled analgesia*). Niezbędne są dalsze szczegółowe badania w tym temacie, aby chronobiologia mogła stać się codziennością w praktyce klinicznej. *Anestezjologia i Ratownictwo 2012; 6: 463-474.*

Słowa kluczowe: chronobiologia, chronoterapia, ból, rytmy biologiczne

Abstract

The biological rhythms are of the fundamental importance for the life. They are characterized by the periodically, self-sustaining and predictable in time fluctuations, either the physiological, biochemical and behavioral processes, or the symptoms of the diseases and the effectiveness of the therapy. The biological rhythms are created by the systems of the oscillators (the biological clocks so called). The suprachiasmatic nuclei play the function of the superior biological clock. The molecular aspect of the biological clock includes the cyclic expression of the

gene clocks, which control the rhythmicity of the life processes, and the production of the clock proteins. The disturbances of the physiological circadian rhythms play the immensely role in the pathology in human. They can either be the cause of the numerous of the diseases, or they can be the effect of the somatic or mental diseases. What is more, the response of the organism to the drug is also influenced by the circadian rhythms. This impact includes both the therapeutic effectiveness and the toxicity and the side effects. Chronotherapy plays the essential role in the pain therapy. Patient-controlled analgesia (PCA) is especially taken into consideration. Further precise analyses are necessary so the daily clinical practice could take the advantages from the chronobiology studies. *Anestezjologia i Ratownictwo 2012; 6: 463-474.*

Keywords: chronobiology, chronotherapy, pain, the biological rhythms

Wprowadzenie

Rytmu biologiczne stanowią jedną z podstawowych cech życia. Charakteryzują się występowaniem okresowych, samopodtrzymujących się i możliwych do przewidzenia pod względem dystrybucji czasowej oscylacji - nie tylko procesów fizjologicznych, biochemicznych i behawioralnych, ale również objawów chorobowych i efektów terapeutycznych [1].

Wewnętrzny zegar biologiczny powstał w toku ewolucji jako wyraz przystosowania się organizmów żywych do cyklicznych zmian zachodzących w środowisku zewnętrznym. Tak więc, w wyniku złożonych mechanizmów adaptacyjnych, wewnętrzne rytmy biologiczne są zsynchronizowane ze zmianami środowiska zewnętrznego [1,2]. Co więcej, rozkład czasowy rytmów biologicznych jest cechą uwarunkowaną genetycznie [3]. Głównymi generatorami wewnętrznych systemów zegarowych są bodźce świetlne i temperaturowe (zwane synchronizatorami, dawcami czasu lub wskazówkami czasu), wynikające z ruchów rotacyjnych Ziemi. Jeżeli sygnały synchronizujące wewnętrzny zegar biologiczny nie pojawiają się przez dłuższy czas, może dochodzić do zjawiska dryfowania rytmów biologicznych i rozregulowania precyzyjnej maszyny czasowej (np. ślepoty czy praca zmianowa) [2,4].

Rytmu biologiczne stanowią strukturę czasową, której okołodobowa zmienność może być graficznie przedstawiona w formie krzywej sinusoidalnej i scharakteryzowana przez parametry opisujące funkcję sinusoidalną:

1. **Okres t** – stanowi czas upływający pomiędzy każdym powtórzeniem się oscylacji (jeden pełen cykl) [sekundy, godziny, dni].
2. **Amplituda** – wyraża różnicę między wartością minimalną a maksymalną krzywej rytmu (zmienność funkcji w jednostce czasu).

3. **Faza** – rozumiana jako występowanie wartości szczytowych lub minimalnych danej funkcji.

4. **Akrofaza** – stanowi odstęp czasu pomiędzy punktem odniesienia a punktem czasowym, w którym występuje najwyższa wartość krzywej rytmu (akrofaza jako maksimum) [1,2,5].

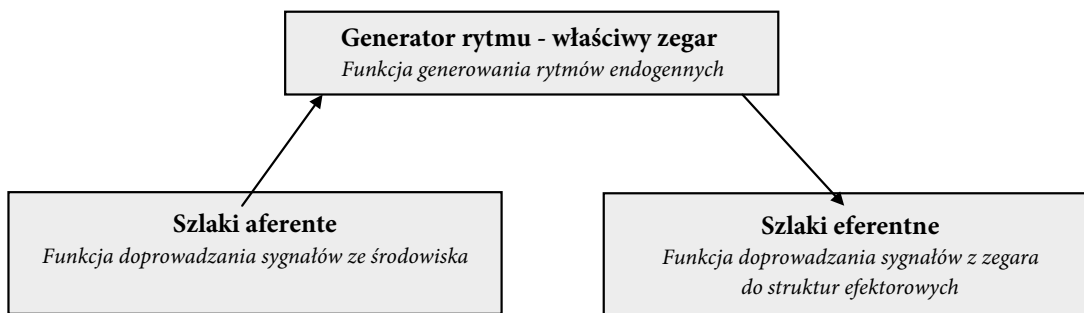
Rozpiętość czasowa biorytmów może wahać się od milisekund do cykli rocznych. Ze względu na czas trwania okresu oscylacji rytmy biologiczne podzielić można na:

1. **Cirkadialne** - okołodobowe (łac. słowo *circa* – około i *dies* – dzień) – z okresem oscylacji wynoszącym blisko 24 h;
2. **Ultradialne** – gdzie czas trwania cyklu waha się między 30 minutami a 20 h.
3. **Infradialne** – gdzie okres oscylacji wynosi > 28 h; a wśród nich:
4. **Circaseptan** – rytmy 7-dniowe;
5. **Circatrigintan** – rytmy miesięczne;
6. **Circannual** – rytmy roczne [2-4,6-8].

Większość procesów fizjologicznych żywych organizmów pozostaje pod wpływem cirkadialnych rytmów biologicznych, które ogrywają istotną rolę w utrzymaniu homeostazy organizmu jako całości [9].

Organizacja strukturalna zegara biologicznego

Rytmu biologiczne są napędzane przez układy oscylatorów (tzw. zegary biologiczne) lub nadawców rytmu (tzw. *pacemakers*). Funkcję nadrzędnego zegara biologicznego (tzw. *master clock*) u ssaków pełnią określone struktury ośrodkowego układu nerwowego (OUN), z których najważniejszymi są jądra nadskrzyżowaniowe (SCN – *suprachiasmatic nucleus*). Jądra nadskrzyżowaniowe położone są w przedniej części podwzgórza, nad skrzyżowaniem nerwów wzroko-



Rycina 1. Model zegara biologicznego
Figure 1. Biological Clock Model

wych, po obu stronach trzeciej komory. Struktury te regulują rytmy okołodobowe, pełniąc rolę endogennych oscylatorów, które w stałych warunkach środowiska wytwarzają samotrzymujący się rytm aktywności [2]. W licznych badaniach nad znaczeniem SCN dla utrzymania prawidłowego funkcjonowania zegara biologicznego wykazano, że zarówno zniszczenie tych struktur, jak i zastosowanie antagonistów ich neuroprzekazników, znosi rytmy okołodobowe. Co więcej, zaburzenie funkcji lub ilości neuronów w SCN może odgrywać rolę w patomechanizmie wielu chorób (np. uszkodzenie powypadkowe, zespoły demielinizacyjne i degeneracyjne ośrodkowego układu nerwowego) [2]. Okresowe sygnały wejściowe - informacyjne (nazywane dawcami czasu, *zeitgebers*) dostosowują endogenny rytm zegara biologicznego do rytmu egzogenego (warunki środowiskowe). Pełnią więc rolę synchronizatorów rytmu, wpływając na długość okresu lub przesunięcie akrofazy. Synchronizatory są również odpowiedzialne za czasowe przedstawianie rytmów biologicznych, prowadzące do lepszej adaptacji organizmu do warunków środowiskowych [1,3,5]. Najważniejszą rolę w modulowaniu aktywności oscylatora w SCN pełnią bodźce fotyczne, czyli rytm światło/ciemność, wynikające z obrotu Ziemi wokół własnej osi w ciągu 24 godzin. Zatem rytmiczna aktywność jąder nadskrzyżowaniowych oraz światło są głównymi nadawcami i synchronizatorami rytmów biologicznych. Wpływ bodźców świetlnych na rytmy okołodobowe można w uproszczony sposób sprowadzić do trzech zależności:

1. Przesunięcie fazy rytmu okołodobowego do przodu – przyspieszenie (tzw. *phase advance*) – pod wpływem ekspozycji na bodziec świetlny w drugiej połowie nocy.
2. Przesunięcie fazy rytmu okołodobowego do tyłu

– opóźnienie (tzw. *phase delay*) – gdy bodziec fotyczny działa w pierwszej połowie nocy.

3. Zakłócenie przebiegu cyklu okołodobowego bez zmiany fazy rytmu – tzw. efekt ostry działania światła.

Na Rycinie 1. przedstawiono schemat trójstopniowego modelu zegara biologicznego.

Szlaki aferentne, doprowadzające sygnały ze środowiska zewnętrznego do właściwego zegara, przebiegają następującymi drogami (rola fotoreceptorów i projekcji komórek zwoju siatkówki):

1. **Szlak siatkówkowo-podwzgórzowy** – z kryptochromami i melanosyną, stanowiącymi receptory dla światła - głównego nośnika sygnałów środowiskowych dla zegara biologicznego. Szlak ten tworzą aksony komórek zwojowych siatkówki, a głównym neurotransmiterem jest tutaj kwas glutaminowy.
2. **Szlak kolankowato-podwzgórzowy** – przebiega od listka międzykolankowatego (w ciele kolankowatym bocznym) do jądra nadskrzyżowaniowego. Funkcję neuroprzekaznika pełni tu neuropeptyd Y.
3. **Szlak łączący twór siatkowaty** – łączy jądro środkowe i grzbietowe szwu z jądrem nadskrzyżowaniowym, a rolę neurotransmitera pełni tutaj przede wszystkim serotonina.
4. **Szlaki neuronalne**, które zapewniają połączenie między przegrodą, hipokampem, podwzgórzem i przedwzgórzem a jądrem nadskrzyżowaniowym.
5. **Szlaki neuronalne**, łączące limbiczną część przedmózgowia z jądrem nadskrzyżowaniowym [2,6,7].

Warto zaznaczyć, że szlaki aferentne do jądra nadskrzyżowaniowego, które nie są powiązane z siatkówką, zapewniają elastyczność dla istnienia zwierząt dziennych i nocnych oraz pozwalają na dostosowanie

organizmów w razie potrzeby do przesunięć okresu sen-czuwanie (np. praca zmianowa) [9].

Szlaki eferentne doprowadzają sygnały z zegara do struktur efektorowych. Na tym etapie regulacja rytmów okołodobowych odbywa się na poziomie trzech osi:

1. Oś połączenia neuronów SCN z jądrami przykomorowymi podwzgórza, stwarzając w ten sposób możliwość kontroli nad wydzielaniem hormonów przedniego i tylnego płata przysadki mózgowej.
2. Oś połączenia z autonomicznym układem nerwowym – współczulnym i przywspółczulnym.
3. Oś komunikująca z jądrami wzgórza [2,9].

Badania nad budową i organizacją zegara biologicznego wykazały, że oprócz nadrzędnego oscylatora istnieją także niezależne zegary, zlokalizowane w narządach obwodowych (jak wątroba, jelito czy gonady). Jednak źródłem informacji dla zegarów peryferycznych nie są czynniki związane z oświetleniem, ale temperatura otoczenia, stan odżywienia (pokarm), stres, wyzwania immunologiczne i konkretne hormony. Zegary w tkankach obwodowych są zintegrowane z oscylatorem nadrzędnym - zegar główny reguluje zegary w tkankach obwodowych poprzez dwa możliwe mechanizmy - autonomiczny układ nerwowy oraz oś podwzgorzowo-przysadkowo-nadnerczową [2,9].

Molekularne podłoże zegara biologicznego – geny zegarowe i produkty białkowe tych genów

Podłoże molekularne zegara biologicznego stanowi cykliczna ekspresja szerokiej gamy tzw. genów zegarowych, które kontrolują rytmiczność procesów życiowych, i zależnej od nich produkcji białek zegarowych. Geny zegarowe zostały odkryte w 1997 roku. Od tego momentu rozpoczęła się praca nad wyjaśnianiem wzorców ekspresji tych genów, doprowadzając do rozwoju badań nad molekularnym aspektem rytmów biologicznych (farmakogenomika/farmakogenetyka) [2,9-11].

Mimo że geny zegarowe różnią się u poszczególnych gatunków, to jednak charakteryzuje je podobny, uniwersalny sposób funkcjonowania na poziomie molekularnym. Geny zegarowe ulegają cyklicznej ekspresji i wyłączeniu w wyniku działania czynników transkrypcyjnych o charakterze regulatorów pozytywnych i negatywnych, tworząc samoregulujące się transkrypcyjno - translacyjne pętle sprzężenia zwrot-

nego genów zegarowych [8]. Wśród genów zegarowych wymienić należy między innymi: *Per 1*, *Per 2*, *Per 3*, *Cry 1*, *Cry 2*, *Clock*, *B mal 1*, *Tim* i wiele innych. Wpływają one na produkcję białek biorących udział w regulacji pętli w jądrach nadskrzyżowaniowych (SCN) [5]. Geny *Clock* i *B mal 1* tworzą ramię pozytywne pętli, natomiast ramię negatywne składa się z genów *Per 1*, *Per 2*, *Per 3* oraz *Cry 1*, *Cry 2*. *Clock* tworzą heterodimerę z *B mal 1*, co aktywuje ekspresję genów *Per* i *Cry*, a produkty ekspresji tych genów – po osiągnięciu krytycznej koncentracji – tworzą heterotypowy kompleks i wyhamowują aktywność kompleksu *Clock: B mal 1*. Oprócz kompleksu *Clock: B mal* oraz *Per: Cry*, odgrywających rolę nadrzędną, istnieje również wiele innych czynników transkrypcyjnych, które wprawdzie nie są włączone w generowanie rytmu, ale odgrywają istotną rolę w kontroli faz i amplitudy ekspresji genowej. Należą do nich między innymi receptory NR1D1, NR1D2 oraz RORs. Dwa pierwsze czynniki hamują ekspresję genu *B mal*, natomiast receptory RORs ekspresję tę aktywują [9]. Wyżej opisane czynniki transkrypcyjne są jedynie przykładami szerokiej gamy czynników, włączonych w skomplikowaną i wysoce precyzyjną molekularną maszynę kontroli rytmów okołodobowych.

Interesującym jest fakt, że rytmiczność ekspresji genów zegarowych dotyczy także tkanek obwodowych. Co więcej – molekularne komponenty zegarów w tkankach obwodowych są całkiem podobne do tych opisywanych w centralnym zegarze w SCN [9].

Zaburzenia ekspresji genów kontrolujących funkcję zegara biologicznego odgrywają rolę w etiologii wielu chorób. Jako przykłady wymienić można:

1. **Zespół metaboliczny** - zaburzenia dotyczą ekspresji genu *B mal 1*. Wiele genów, włączonych w kluczowe dla procesów metabolicznych reakcje (jak glikoliza, glukoneogeneza, fosforylacja oksydacyjna, itp.), jest pod kontrolą nadrzędnych genów zegarowych. Zatem wpływają one również na zachorowalność na cukrzycę i otyłość.
2. **Choroby zapalne i autoimmunologiczne** – główne geny zegarowe podlegają rytmicznej ekspresji także w komórkach regulujących procesy odpowiedzi zapalnej. Rytmom okołodobowym podlegają mediatory zapalne (między innymi Il-2, Il-6, TNF alfa, GM – CSF, INF gamma, i wiele innych) oraz liczba limfocytów T, B i monocytów we krwi (z maksymalnym stężeniem podczas okresu spoczynku organizmu), a także liczba neutrofilów i komórek NK (z maksimum pod-

czas okresu aktywności). Istnieją także dowody, że komponenty molekularne głównego zegara mogą w sposób bezpośredni modulować ekspresję genów regulujących odpowiedź immunologiczną i zapalenie.

3. **Zaburzenia snu** – na przykład mutacja braku sensu (*missense*) w komponencie *hPER2* zegara.

4. **Nadciśnienie tętnicze i nowotwory**

W odniesieniu do chorób nowotworowych trzeba zaznaczyć, że zarówno wskaźniki mitotyczne, jak i procesy syntezy i naprawy DNA podlegają rytmom okołodobowym. Pod kontrolą genów oscylatora nadrzędnego pozostaje, podlegająca okołodobowym rytmom, ekspresja wielu cyklin, CDKs, CKIs, genów supresji nowotworowej (*tumor suppressor genes*), a także onkogenów [8-10].

Warto również zaznaczyć, że wiele leków ma wpływ na funkcjonowanie molekularnego zegara biologicznego [10].

Kliniczne implikacje rytmów biologicznych, ze szczególnym uwzględnieniem zagadnień bólu

Zaburzenia dotyczące fizjologicznych rytmów okołodobowych odgrywają ogromną rolę w patologii człowieka - mogą być albo przyczyną, albo efektem wielu chorób somatycznych i psychicznych. Zależności te zgłębia chronopatologia [3,9]. Do klasycznych chorób z dysfunkcji okołodobowego oscylatora zaliczyć można zaburzenia dotyczące:

1. **Wydzielania hormonów** – jako przykład posłużyć mogą zespoły endokrynologiczne. Wykazano bowiem, że wiele układów hormonalnych podlega biorytmicznym zmianom w zakresie wydzielania hormonów [1,12]. W Tabeli 1. przedstawiono przykłady rytmów biologicznych wydzielania wybranych hormonów [1]. Ciekawym zagadnieniem jest także wpływ starzenia się organizmu na zmiany rytmów biologicznych układów hormonalnych. Wraz z wiekiem dochodzi do redukcji amplitudy rytmu, jego skrócenia czy desynchro-

nizacji, a także zwiększenia zmienności akrofazy i zmiany częstotliwości rytmu. Zjawiska te są ściśle powiązane z postępującymi z wiekiem zmianami biochemicznymi w ośrodkowym układzie nerwowym oraz narastającymi zaburzeniami snu [1]. Ma to istotne znaczenie z punktu widzenia patofizjologii i terapii wielu schorzeń.

2. **Dobowego rytmu ciśnienia tętniczego.**

W warunkach prawidłowych obserwuje się nocny spadek i poranny wzrost ciśnienia tętniczego, a także oscylacje jego wartości w trakcie wykonywania różnych aktywności w ciągu dnia oraz obniżanie w godzinach wieczornych. Szczególne znaczenie ma:

a. Wysokość nocnego spadku ciśnienia tętniczego w stosunku do wartości w dzień (nadmierny spadek w nocy powiązany jest ze zwiększonym ryzykiem udaru mózgu i zawału serca).

b. Wysokość porannego wzrostu ciśnienia (powiązana z zaawansowaniem zmian narządowych, np. stopniem upośledzenia funkcji rozkurczowej lewej komory serca) [2].

Ponadto, wraz ze starzeniem się organizmu, mniej widoczny jest poranny wzrost ciśnienia tętniczego. Zjawisko to powiązane jest ze zmniejszonym wczesnoporannym pikiem amin katecholowych oraz zmianami w strukturze naczyń krwionośnych [1]. Zatem, celem leczenia przeciwnadciśnieniowego nie jest tylko zmniejszenie ciśnienia w ciągu doby, ale również utrzymanie lub przywrócenie prawidłowej zmienności rytmu dobowego ciśnienia krwi [2].

3. **Cykli menstruacyjnych** – obejmujące zarówno czas trwania, jak i intensywności.

4. **Chorób psychicznych** – jak depresja, choroba afektywna dwubiegunowa czy zaburzenia snu.

Warto podkreślić, że nie tylko występowanie samych chorób, ale także obecność i nasilenie ich objawów podlega rytmicznej zmienności okołodobowej. W Tabeli 2. zebrano przykłady okołodobowych wahań wybranych objawów chorobowych, podlegających 24-godzinnej zmienności czasowej (na podstawie [3,6,9]).

Tabela 1. Przykładowe rytmy biologiczne wydzielania wybranych hormonów

Table 1. Examples of biological rhythms of hormone secretion

Hormon	Aminy katecholowe	Hormony tarczycy (TRH, TSH)	Hormon wzrostu	Insulina	Kortykosteroidy	Prolaktyna
Szczyt wydzielania	godziny wczesnoporanne	okres zimowy	faza snu wolnofalowego	godziny poranne	godziny wczesnoporanne	faza spoczynku

Tabela 2. Przykłady chorób z ustalonymi rytмами okołodobowymi

Table 2. Examples of diseases with established circadian rhythms

Jednostka chorobowa	Czas nasilenia objawów
Alergiczny nieżyt nosa	godziny poranne, rzadziej – w południe
Astma oskrzelowa	godziny nocne i wczesnoporanne; możliwe przyczyny: - zwiększony opór dróg oddechowych w nocy; - wysoka w porównaniu ze zdrową populacją amplituda rytmu okołodobowego dla czynności płuc, z wartością minimalną w nocy; - zmniejszony poziom kortyzolu, adrenaliny i receptorów beta-adrenergicznych w nocy; - zwiększone stężenie eozynofików, neutrofilów, limfocytów i histaminy w porze nocnej
Choroba wrzodowa i refluks żołądkowo-przełykowy	godziny wieczorne i nocne (wzrost produkcji kwasu solnego w porze nocnej)
Choroba zwyrodnieniowa stawów	godziny wieczorne
Reumatoidalne zapalenie stawów	godziny ranne (ze względu na osoczowe stężenie białka CRP i II-6 oraz nocny spadek poziomu kortyzolu we krwi)
Kolka nerkowa	godziny ranne
Migrena	godziny ranne
Padaczka	godziny ranne
Dusznicza Prinzmetal'a	godziny wczesnoporanne
Powikłania chorób układu sercowo-naczyniowego (zmiany niedokrwienne, epizody duszniczy bolesnej, zawał serca, nagła śmierć sercowa, epizody pęknięcia tętniaka rozwarstwiającego aorty, niedokrwienne epizody mózgowo-naczyniowe)	Godziny ranne; możliwe przyczyny: - poranny wzrost ciśnienia tętniczego krwi; - wzrost poziomu kortyzolu i endogennych katecholamin rano; - poranny zwiększony tonus naczyń wieńcowych; - w konsekwencji dochodzić może do oderwania blaszki miażdżycowej i zwężenia tętnic wieńcowych
Udar krwotoczny mózgu	godziny wieczorne
Zastoinowa niewydolność krążenia	godziny nocne

Rytmom okołodobowym podlegają również reakcje organizmu na leki w zależności od pory ich podania. Wpływ czasu dawkowania leku na organizm obejmuje zarówno skuteczność terapeutyczną, jak i jego toksyczność oraz nasilenie działań niepożądanych [2,3,9]. Swoiste, przewidywalne w czasie różnice we wrażliwości organizmu na efekty uboczne leków w zależności od determinant rytmu biologicznego bada nauka zwana **chronotoksycznością** [7,10]. Wpływ rytmów biologicznych na toksyczność zastosowanych leków jest szczególnie istotny dla środków o wąskim indeksie terapeutycznym, stąd zjawisko chronotoksyczności jest szeroko badane dla leków przeciwnowotworowych.

Nauką pokrewną do chronotoksyczności jest **chronofarmakologia**. Przedmiotem jej zainteresowania jest zależna od czasu podania leku odpowiedź organizmu, indukowane lekami i czynnikami środowiskowymi zaburzenia dotyczące fizjologicznych biorytmów oraz cykliczność występowania chorób i ich objawów. W kręgu zainteresowań chronofarma-

kologii pozostają także dobowe różnice w podatności i wrażliwości biologicznego celu (np. receptorów) na lek w poszczególnych narządach i układach (**chronostezja**), różnice jakościowe i ilościowe w odpowiedzi organizmu na lek ze względu na różny czas jego podaży (**chronofarmakodynamika**), okołodobowa rytmika procesów biodostępności, dystrybucji, metabolizmu i wydalania (**chronofarmakokinetyka**) oraz dobowe zmiany w sile działania leków, obejmując ich pożądane i niepożądane efekty (**chronoergia**) [2,3,5,7]. Celem badań nad chronofarmakologią jest opracowanie optymalnych schematów dawkowania leków istniejących (tak, by przy maksymalnym efekcie terapeutycznym, ryzyko toksyczności było najniższe) oraz poszukiwanie nowych leków, celujących w zegar molekularny.

Chronofarmakologia i chronotoksyczność są składowymi **chronobiologii** - dziedziny naukowej, zajmującej się badaniem rytmów biologicznych. Podwaliny pod chronobiologię dały obserwacje rytmów botanicznych, a początki jej rozwoju przypadają na wiek XVIII [2,13].

Chronoterapia ma swoje szczególne miejsce w leczeniu bólu. Pomimo dokonującego się w ostatnich latach postępu w rozumieniu mechanizmów patofizjologicznych odczuwania bólu oraz jego leczenia, wiele jest jeszcze do odkrycia w aspekcie roli rytmów biologicznych w terapii bólu, tak by wiedza teoretyczna mogła mieć swoje przełożenie na codzienną praktykę kliniczną. Dane literaturowe z ostatnich dziesięcioleci potwierdzają występowanie okołodobowych wahań zarówno w odniesieniu do percepcji bólu, jak i skuteczności analgezji [3]. Zróżnicowane odczuwanie dolegliwości bólowych może być związane z okołodobowymi wahaniami w osoczym stężeniu białka CRP oraz Il-6 (jak w RZS). Co więcej, różne peptydy opioidowe, jak 5-hydroksytryptamina, bradykinina, glutaminian, NO, substancja P, cytokiny i prostanoidy, a także Met-enkefalin i Beta-endorfiny są powiązane z aktywacją nocycceptorów i również podlegają 24-godzinnym rytmom [6,13]. W modelach ludzkich, poziomy endogennych peptydów opioidowych są wyższe na początku dnia i niższe wieczorem. W konsekwencji, odczuwanie bólu w dzień jest niższe (najmniejszy ból – wcześniej rano), a w nocy – wyższe. Po północy bowiem organizm wyłącza produkcję hormonów łagodzących ból, dlatego po tej godzinie najintensywniej odczuwamy dolegliwości bólowe [3,6,13]. Zatem, w podejściu chronoterapeutycznym do zagadnień kontroli bólu bierze się pod uwagę zarówno dobowy profil bólu, jak i leków analgetycznych, a wybór środka przeciwbólowego i droga jego podania są ściśle uzależnione od charakteru i czasu trwania bólu [6]. Jednakże, uzyskanie optymalnej dla danego pacjenta analgezji jest o tyle trudne, że do wyżej opisanych wzorców rytmicznych dochodzą również indywidualne różnice w percepcji bólu (subiektywna komponenta bólu). Naprzeciw tym wyzwaniom, wychodzą kontrolowane indywidualnie przez pacjenta systemy dostarczające leki (PCA – *patient-controlled analgesia*). Urządzeniom tym poświęcono osobny rozdział w niniejszej publikacji.

Chronofarmakokinetyka

Rytmiczność procesów fizjologicznych ma istotny wpływ na parametry farmakokinetyczne, szczególnie w odniesieniu do biodostępności podawanych leków, a tym samym ich efektywności i toksyczności [5,10]. Wiele pozostających pod kontrolą biorytmów czynników fizjologicznych, jak zmiany żołądkowo-jelitowe, sercowo-naczyniowe, wątrobowe czy nerkowe, może

wpływać na okołodobowe różnice dotyczące losów leków w organizmie [2,7]. Poniżej przedstawiono krótką charakterystykę wpływu rytmów biologicznych na parametry farmakokinetyczne podawanych leków:

1. **Absorpcja** – proces absorpcji leku zależy zarówno od wydzielania kwasu żołądkowego i pH soku żołądkowego (indukującego zmiany w jonizacji leków), jak i od motoryki i związanego z nią czasu opróżniania żołądka oraz żołądkowo-jelitowej perfuzji krwi. Wszystkie wymienione czynniki podlegają rytmom okołodobowym i wpływają na losy leku w ustroju w zależności od czasu jego podania [7]. Badania wskazują na lepszą biodostępność leków po podaniu porannym, co wiązać się może z większym żołądkowo-jelitowym przepływem krwi oraz szybszym czasem opróżniania żołądka w porównaniu z godzinami wieczornymi [7]. Nie bez znaczenia dla procesu absorpcji pozostaje także stan odżywienia i postawa organizmu oraz forma cząsteczkowa podawanego środka. Wykazano, że leki lipofilne podlegają rytmom okołodobowym (z szybszą absorpcją w godzinach rannych), podczas gdy środki hydrofilne nie wykazują takich właściwości. Okołodobowa zmienność w absorpcji leku została udowodniona dla różnych dróg podania leku [7]. Szczególnego znaczenia nabiera ona dla przezskórnych systemów uwalniających leki.
2. **Dystrybucja** – podejście chronofarmakokinetyczne do procesu dystrybucji bierze pod uwagę zmienność tkankowego przepływu krwi. Przepływ tkankowy pozostaje pod wpływem zależnych od czasu różnic w aktywności układu współczulnego (z jego przewagą w dzień u ludzi) i przywspółczulnego (z przewagą w okresie spoczynku) [7]. Kolejnym czynnikiem wpływającym na dystrybucję leków jest okołodobowa zmienność stężenia białek osocza (jak albuminy, orosomukoid czy kwas alfa-1-glikoproteinowy), z maksymalnym stężeniem blisko północy. Jednakże, istotne klinicznie zmiany w wiązaniu leków w ustroju przez białka osocza zostały wykazane jedynie dla leków wiązanych w znacznym stopniu (około 80%) [7].
3. **Metabolizm** – ten etap zależy w głównej mierze od okołodobowej zmienności aktywności enzymów (przede wszystkim wątrobowych) oraz zależnego od czasu przepływu krwi.
4. **Wydalenie** – dla nerkowego wydalania leków

szczególnego znaczenia nabiera okołodobowa zmienność w filtracji kłębuszkowej, nerkowym przepływie krwi, pH moczu (i związanej z nim jonizacji leków) czy resorpcji cewkowej. Ostatnio wykazano również okołodobowe różnice w stężeniu P – glikoproteiny (Pgp), która jako transporter wielu leków uczestniczy w nerkowym, żółciowym i jelitowym ich wydalaniu [7].

Czasowe zmiany w kinetyce leków zostały udowodnione u zwierząt i ludzi dla wielu leków. Jednak, pomimo licznych badań chronofarmakokinetycznych, moment podaży leku nadal pozostaje niedocenianym czynnikiem w praktyce klinicznej.

Aspekt chronofarmakologii i chronoterapii leków przeciwbólowych i hipnotycznych

Wobec współczesnej wiedzy, że rytmy biologiczne wpływają na farmakologię i efektywność działania leków, wybór środka przeciwbólowego i droga jego podania musi być dostosowany zarówno do stopnia nasilenia dolegliwości bólowych i rodzaju bólu, ale także do zależnych od czasu indywidualnych różnic w poziomie odczuwania dolegliwości bólowych oraz aktualnej wiedzy na temat okołodobowej zmienności w skuteczności działania i toksyczności środków analgetycznych. Poniżej zamieszczono krótki przegląd chronobiologiczny poszczególnych grup środków przeciwbólowych i hipnotycznych.

1. Paracetamol (Acetaminofen) – mimo przeprowadzenia licznych, nawet wielośrodkowych, randomizowanych badań nad chronofarmakologią paracetamolu, dotychczas brak jest jednoznacznych danych co do optymalnego momentu podania leku, tak by przy minimalnej toksyczności leku, uzyskać maksymalny efekt przeciwbólowy. Badania na szczurach wykazały, że $t_{1/2}$ beta jest dłuższy podczas podawania leku w okresie aktywności zwierząt. Podobny trend w modelach ludzkich obserwowano dla zdrowych młodych ochotników. Natomiast dane z literatury wskazują, że u ludzi w podeszłym wieku wyższe osoczowe stężenie paracetamolu osiągnąć jest, gdy lek podawany jest w godzinach rannych [14,15].

Istnieją także doniesienia o okołodobowych różnicach w kinetyce proleku paracetamolu (paracetamolu) - zależne od czasu podania leku reakcje sprzęgania do siarczanu i glukoronidu [15].

2. Kwas acetylosalicylowy (ASA) i niesterydowe leki przeciwzapalne (NLPZ) – badania nad chronofarmakologią tych środków, prowadzone na szeroką skalę od 1980 roku, wykazały istotnie wyższą biodostępność podczas ранego podawania leków, z okołodobowymi wahaniami rzędu 20-70% [15]. Badania przeprowadzone na modelach zwierzęcych wykazały 40-50% różnice dotyczące skuteczności działania NLPZ w stanach zapalnych w zależności od czasu ich podaży [15]. Z kolei badania na modelach ludzkich dla ketoprofenu i indometacyny dostarczają danych, że podczas ранego przyjmowania leków osiągnąć jest 50-58% wyższe osoczowe stężenie leków w porównaniu z dawkowaniem wieczornym. Co więcej – wyższa i szybsza jest także absorpcja leków w godzinach porannych [13,15]. Niemniej, ранe podawanie NLPZ wiązało się z większą liczbą obserwowanych działań niepożądanych w porównaniu z dawkowaniem wieczornym. Wydaje się zatem, że każdorazowo, w ustalaniu optymalnego momentu podania leku, należy – oprócz farmakokinetyki i farmakodynamiki leku (maksymalna biodostępność w godzinach porannych) – brać pod uwagę zarówno preferencje pacjenta (tak by podaż analgetyku wyprzedzała moment pojawiania się największych dolegliwości bólowych), jak i indywidualne ryzyko efektów ubocznych leku (lepsza tolerancja NLPZ podczas podaży wieczornej).

3. Miejscowe środki anestetyczne – dane z literatury dostarczają wiarygodnych dowodów na okołodobową zmienność toksyczności środków znieczulenia miejscowego, w zależności od dawki i czasu ich podania. Badania na modelach zwierzęcych (gryzoni) wykazały zależną od czasu podatność na toksyczne działanie lignokainy – znacznie wyższa częstość występowania drgawek (do 83%), gdy duże dawki leku podawane były na początku okresu aktywności zwierząt [15]. Podobnie, okołodobową zmienność w ostrej toksyczności wykazano dla trzech innych amidowych środków znieczulenia miejscowego – bupiwakainy, etydokainy i mepiwakainy – z najwyższą śmiertelnością na końcu okresu spoczynku gryzoni [15]. Analiza publikacji przeprowadzonych na modelach zwierzęcych, dotycząca chronobiologii miejscowych środków anestetycznych, wskazuje na zwiększone ryzyko toksyczności tych środków podczas

okresu aktywności zwierząt [15]. Czasowe zależności środków znieczulenia miejscowego dotyczą także badań na modelach ludzkich. Wykazano między innymi, że indukowany środkami amidowymi czas trwania znieczulenia miejscowego był najdłuższy podczas nocnego podania środków (godzina 3.00. w nocy) [15]. Z kolei badania nad zewnątrzoponowo podawaną ropiwakainą w analgezji porodu wskazują na dłuższy czas trwania znieczulenia podczas dziennej podaży leku [15]. 60% różnice wykazano także dla okołodobowego osoczowego klirensu bupiwakainy, podawanej w stałym wlewie do przestrzeni zewnątrzoponowej (z maksymalnym klirensem o godzinie 6.00. rano) [15]. Tak więc liczne badania zarówno na modelach zwierzęcych, jak i ludzkich ukazują zależne od czasu różnice nie tylko w toksyczności, ale i w farmakokinetyce i farmakodynamice środków znieczulenia miejscowego. Mogą one wynikać z różnic w dystrybucji, metabolizmie i wydalaniu leków, a także z różnic w przepuszczalności błon i kanałów jonowych [13].

4. **Słabe opioidy (tramadol) i silne opioidy (morfiny i środki morfinomimetyczne)** – badania Liu i Song na modelach zwierzęcych pokazują najlepszy efekt analgetyczny indukowany tramadolem podczas jego aplikacji na zakończenie okresu aktywności zwierząt (myszy) [15]. Z kolei Morris i Lutsch obserwowali maksymalny efekt przeciwbólowy morfiny w trzeciej godzinie aktywności zwierząt [15], podobnie jak Lemmer i Labrecque, Guney i wsp. – na początku okresu spoczynku myszy [13,15]. Najwyższa śmiertelność podczas podaży wysokich dawek tramadolu, a tym samym jego największa toksyczność, dotyczyła środka okresu aktywności zwierząt [15]. Natomiast badania z udziałem ludzi dostarczają danych o lepszym efekcie przeciwbólowym tramadolu podczas jego wieczornej podaży, w porównaniu z dawkowaniem rannym [13,15]. Niewiele jest z kolei publikacji odnoszących się do badań na modelach ludzkich nad okołodobowymi rytmemi silnych opioidów. Analiza danych z literatury odnoszących się do zależnej od czasu PCA u pacjentów po zabiegach operacyjnych wykazała maksymalne zapotrzebowanie na morfinę i środki morfinomimetyczne we wczesnych godzinach rannych (o godzinie 9.00. rano), z minimalnym zapotrzebowaniem o godzinie 3.00. nad ranem [13,15].

Podobne zależności obserwowano dla dawek morfiny używanych w PCA w kontroli bólu nowotworowego (48% wyższe dawki w dzień porównaniu z nocą) [15]. Inne badania wskazują z kolei na mniejsze pooperacyjne zapotrzebowanie na silne środki opioidowe podczas przeprowadzania operacji w godzinach przedpołudniowych (między 8.00. a 10.00. rano) [13,15]. Analiza toksyczności silnych środków opioidowych dostarcza danych o większej podatności na ich przedawkowanie w godzinach wieczornych. Mechanizmy wyżej zarysowanych okołodobowych różnic w efektywności i toksyczności opioidowych środków analgetycznych mogą być związane z zależnymi od czasu różnicami w uwalnianiu osoczowych beta-endorfin lub okołodobowymi zmianami w farmakokinetyce i farmakodynamice opioidów [15]. Należy także wziąć pod uwagę czynniki psychologiczne, odnoszące się do subiektywnego odczuwania dolegliwości bólowych.

5. **Środki znieczulenia ogólnego (hypnotyki)** – publikacje odnoszące się do efektu hypnotycznego środków znieczulenia ogólnego na modelach zwierzęcych, pokazują potencjalizację efektu (z najdłuższym czasem działania) w okresie spoczynku zwierząt (tj. w nocy u ludzi). Udowodniono także, że propofol i inne leki mogą zakłócać ośrodkowe wytwarzanie rytmów oraz powodować przesunięcie fazy okołodobowego dawcy rytmu [13]. Zmienność w rytmice może być albo powiązana z efektami terapeutycznymi, albo też być efektem niepożądanym i prowadzić do choroby [15].

Informacje odnoszące się do okołodobowych efektów środków przeciwbólowych pozostają fragmentaryczne, dlatego niezbędne są dalsze szczegółowe badania w tym temacie, aby chronobiologia mogła stać się codziennością w praktyce klinicznej.

Układy dostarczające leki, oparte na chronobiologii (Ch-DDS – *Chrono-Drug Delivery Systems*)

Postępy w dziedzinie chronobiologii i chronofarmakologii, które dokonały się w ciągu ostatnich lat, obnażyły wszystkie niedociągnięcia tradycyjnego podejścia do podaży środków leczniczych. Terapia konwencjonalna oparta była na dwóch filarach: stałym tempie dostarczania leku oraz uwalnianiu leku natychmiast po podaniu. Aktualne podejście do zagadnień

chronoterapii zakłada wykorzystanie *Chrono-Drug Delivery Systems*, czyli układów dostarczających leki zgodnie z rytмами biologicznymi [7]. Nowe technologie dostarczania leków mają na celu zsynchronizowanie stężenia leku w osoczu z okołodobową zmiennością w nasileniu aktywności choroby lub jej objawów oraz zminimalizowanie efektów niepożądanych. W układach tych środki lecznicze aplikowane są przez przyłożkowe lub ambulatoryjne pompy, które dostarczają lek według precyzyjnie określonego wzorca, dopasowującego czas podaży do maksymalnego zapotrzebowania na lek, jego największej skuteczności i najlepszej tolerancji. Co więcej, nowe układy Ch-DDS pozwalają także - poprzez optymalizację schematu dawkowania - na zminimalizowanie skutków zakłócenia rytmu biologicznego, wynikających z choroby podstawowej. Dotyczy to w szczególności leków przeciwnowotworowych [5]. Cele te mogą być osiągnięte jedynie dzięki wprowadzeniu precyzyjnej technologii o charakterze układów dostarczających lek w sposób pulsacyjny (*pulsatile drug delivery systems*) [6]. Układy te pozwalają na podaż właściwej dawki leku nie tylko w ściśle określonym czasie, ale i miejscu.

Układy dostarczające lek w sposób pulsacyjny stanowią technologie oparte albo na strukturze, albo na składzie chemicznym. Można je podzielić na następujące grupy [6]:

1. **Układy oparte na osmozie** - urządzenia te składają się z kapsułki opłaszczonej błoną półprzepuszczalną. Wewnątrz kapsułki znajduje się nierozpuszczalna zatyczka, środek osmotycznie czynny oraz środek leczniczy. Kiedy kapsułka wchodzi w kontakt z sokiem żołądkowo-jelitowym, błona półprzepuszczalna pozwala na wniknięcie soku żołądkowego. W konsekwencji dochodzi do wytworzenia ciśnienia osmotycznego przez pęczniejącą zatyczkę. Kiedy ciśnienie osmotyczne przewyższa siłę napięcia/wytrzymałość na rozciąganie, błona półprzepuszczalna pęka, a czas niezbędny na rozerwanie błony jest znany jako czas opóźnienia/ zwłoki. Po tym czasie dochodzi do usunięcia zatyczki i uwolnienia leku. Pompy osmotyczne wykorzystuje się między innymi do podaży fentanylu czy sufentanylu.
2. **Układy oparte na kapsułkach** - jednym z najbardziej znanych układów jest system Pulsincap®. Układ ten zbudowany jest z nierozpuszczalnej kapsułki zawierającej środek leczniczy, szczelnie zamkniętej przy pomocy zatyczki z hydrożelu

o właściwościach pęczniejących. Grubość zatyczki determinuje czas opóźnienia w uwalnianiu leku. Cały układ zamknięty jest przez rozpuszczalną czapkę na szczycie kapsułki, która jest rozpuszczalna przez autolizę lub sok żołądkowy. Zatyczka pęcznieje po zaabsorbowaniu soku żołądkowego, odrywa się od kapsułki i dochodzi do uwolnienia leku.

3. **Układy z błoną podlegającą erozji, rozpuszczeniu lub rozrywaniu/pękaniu** - systemy te wykorzystują opłaszczenie środka leczniczego barierą, podlegającą erozji, rozpuszczeniu lub rozerwaniu. Jako przykład zastosowania tej technologii wymienić można: The Time Clock® system (oparty na lipidach) czy The Chronotropic® system (lek opłaszczony hydrofilną, pęczniejącą HPMC - hydroksypropylmetylocelulozą). Najnowsze układy z tej grupy systemów dostarczających lek w sposób pulsacyjny zbudowane są z wewnętrznej warstwy podlegającej pęcznieniu i zewnętrznej - ulegającej rozerwaniu.

4. **Układy wykorzystujące zmienną przepuszczalność błony** - tzw. esowaty wzorec uwalniania leku. Zbudowany jest on z tabletki zawierającej lek i kwas bursztynowy, opłaszczone ko-polimerem aminometylakrylanowym. Obecność wody w środowisku rozpuszcza kwas bursztynowy. Lek i roztwór kwasowy zwiększają z kolei rozpuszczalność warstwy polimerowej.

W układach dostarczających leki wykorzystywane są następujące rodzaje bodźców, wyzwalających uwolnienie leku:

1. **pH** - lek uwalniany jest po osiągnięciu z góry założonego pH środowiska, otaczającego urządzenie. Układy te w swojej konstrukcji wykorzystują pH - zależne polimery.
2. **Temperatura** - w układach tych zastosowano hydrożele, które w odpowiedzi na zmiany otaczającej temperatury, zmieniają swoją objętość. Żele te kurczą się w temperaturze określanej jako tzw. dolna temperatura krytyczna roztworu (LCST - *Lower Critical Solution Temperature*) polimeru liniowego. Z kolei w temperaturze poniżej LCST hydrożel, absorbując wodę z otaczającego środowiska, pęcznieje, a powyżej LCST - kurczy się.
3. **Pole magnetyczne** - system ten opiera się na umieszczeniu kawałków stali magnetycznej w substancji polimerowej. Podczas ekspozycji na pole magnetyczne kawałki stali oscylują, wytwa-

rzając siły sprężania lub napięcia, które działają jak pompa, wypychająca zwiększoną dawkę leku.

4. **Inne, rzadziej wykorzystywane bodźce (jak ultradźwięki, pole elektryczne, światło czy siły mechaniczne).**

Jako przykłady technologii chronofarmaceutycznych z użyciem Ch-DDS, wymienić można: CONTIN[®] (wykorzystywany w terapii astmy oskrzelowej), fizyko-chemiczne modyfikacje aktywnego składnika farmaceutycznego (np. w leczeniu choroby wrzodowej czy hiperlipidemii), OROS[®] (system oparty na osmozie, wykorzystywany w leczeniu nadciśnienia tętniczego), CODAS[®], CEFORM[®], DIFFUCAPS[®] (system oparty na kapsułkach), chronomodulujące pompy infuzyjne (np. podskórnie wszczepiana pompa z insuliną dla chorych z cukrzycą), TIMERx[®], kontrolowane uwalnianie przy pomocy strategii mikroprocesorów, technologia TCI (*Target-Controlled Infusion*) – umożliwiająca wybranie celowego stężenia leku w osoczu, i wiele innych [6,7].

Urządzenia dostarczające leki podzielić można również ze względu na drogę podawania środków leczniczych [15]:

1. **Urządzenia parenteralne** – wykorzystywane między innymi w terapii ostrego bólu pooperacyjnego metody, oparte na analgezji kontrolowanej przez pacjenta (PCA – *Patient Controlled Analgesia*). Należy tu zarówno dożylna, zewnątrzoponowa (PCEA), doustna i donosowa (PCINA) PCA. Analgezja kontrolowana przez pacjenta jest uważana za standard pooperacyjnej terapii bólu. W użyciu są także wszczepialne układy aplikujące lek (IDDS – *Implantable Drug-Delivery Systems*), które mogą dostarczać małe dawki leków bezpośrednio do rdzenia kręgowego. Pozwala to na redukcję ustrojowej ekspozycji na narkotyczne środki przeciwbólowe.
2. **Urządzenia przezskórne** – należą do nich między innymi przezskórne plastry uwalniające leki: lidokainę, fentanyl, buprenorfinę, azotany, niesteroidowe leki przeciwzapalne i miejscowe mieszanki analgetyczne. Dzisiejsze, chronobiologiczne podejście do terapii przeciwbólowej, kwestionuje możliwość zapewnienia satysfakcjonującej analgezji przy użyciu pojedynczego plastra, uwalniającego lek w sposób stały. Trzeba ponadto wziąć

pod uwagę możliwość rozwoju tolerancji farmakologicznej czy pojawienia się przedwczesnego wyczerpania plastra. Niezbędne są dalsze badania nad rozwojem przezskórnych technologii podaży leków, które uwzględniałyby szybszy początek działania, większą trwałość leku oraz analgezję czuciową, obejmującą głębsze warstwy skóry. Nowe technologie w układach dostarczających lek przezskórnie włączają interwencję pacjenta w terapię przeciwbólową (PCTS), wychodząc naprzeciw aktualnym potrzebom chronoterapeutycznym.

Zakończenie

W świetle obecnej wiedzy, dzięki prowadzonym od wielu lat badaniom, dobrze wiadomo już, że szereg procesów fizjologicznych oraz parametrów życiowych (m.in. takich jak: ciepota ciała, cykl snu i czuwania, cykle żywieniowe, czynność układu dokrewnego, metabolizm wątrobowy, aktywność nerek oraz wiele innych) wykazuje swoistą rytmiczność. Konsekwencją tych cyklicznych 24-godzinnych oscylacji funkcji życiowych jest okołodobowa zmienność częstości oraz nasilenia objawów chorób i stanów patologicznych oraz ich zaostrzenia. Podejście chronobiologiczne i chronoterapeutyczne znajduje coraz szersze zrozumienie, gdyż przynosi wymierne korzyści w praktyce klinicznej, zarówno diagnostyczne, jak i terapeutyczne.

Adres do korespondencji:

✉ Tomasz Małkiewicz

Katedra i Zakład Anestezjologii i Intensywnej Terapii
Oddział Kliniczny Anestezjologii, Intensywnej Terapii
i Leczenia Bólu

Szpital Kliniczny im. Heliodora Święcickiego
Uniwersytet Medyczny im. K. Marcinkowskiego
w Poznaniu

60-355 Poznań; ul. Przybyszewskiego 49

☎ (+48 61) 869 13 57

✉ maupi@o2.pl

Konflikt interesów / Conflict of interest

Brak/None

Piśmiennictwo

1. Woron J, Korbut R. The influence of aging on biological rhythms in human – implications for the pharmacotherapy. *Endocrinol Pol* 2005;56:956-9.
2. Andrys-Wawrzyniak I, Jabłecka A. Chronobiologia, chronofarmakologia i ich miejsce w medycynie (Część I); *Farm Współ* 2008;1:94-108.
3. Andrys-Wawrzyniak I, Jabłecka A, Wichrowska A. Chronoterapia leków przeciwbólowych. *Farm Współ* 2010;3:30-4.
4. Touitou Y, Coste O, Dispersyn G, Pain L. Disruption of the circadian system by environmental factors: Effects of hypoxia, magnetic fields and general anesthetics agents. *Adv Drug Deliv Rev* 2010;62:928-45.
5. Bruguerolle B, Boulamery A, Simon N. Biological rhythms: a neglected factor of variability in pharmacokinetic studies. *J Pharm Sci* 2008;97:1099-108.
6. Mandal AS, Biswas N, Karim KM, Guha A, Chatterjee S, Behera M, et al. Drug delivery system based on chronobiology – A review. *J Controll Release* 2010;147:314-25.
7. Ohdo S. Chronotherapeutic strategy: Rhythm monitoring, manipulation and disruption. *Adv Drug Deliv Rev* 2010;67:859-75.
8. Okamura H, Doi M, Fustin JM, Yamaguchi Y, Matsuo M. Mammalian circadian clock system: Molecular mechanisms for pharmaceutical and medical sciences; *Adv Drug Deliv Rev* 2010;62:876-84.
9. Sukumaran S, Almon RR, DuBois DC, Jusko WJ. Circadian rhythms in gene expression: Relationship to physiology, disease, drug disposition and drug action. *Adv Drug Deliv Rev* 2010;62:904-17.
10. Ohdo S, Koyanagi S, Matsunaga N. Chronopharmacological strategies: Intra- and inter – individual variability of molecular clock. *Adv Drug Deliv Rev*;2010;62:885-97.
11. Shibata S, Tahara Y, Hirao A. The adjustment and manipulation of biological rhythms by light, nutrition, and abused drugs. *Adv Drug Deliv Rev* 2010;62:918-27.
12. Chakraborty A, Krzyzanski W, Jusko WJ. Mathematical modeling of circadian cortisol concentrations using indirect response models: Comparison of several methods. *J Pharmacokinet Biopharm* 1999;27:23-43.
13. Ohdo S. Chronotherapeutic strategy: Rhythm monitoring, manipulation and disruption. *Adv Drug Deliv Rev* 2010;67:859-75.
14. Bélanger PM, Lalande M, Doré F, Labrecque G. Time-dependent variations in the organ extraction ratios of acetaminophen in rat. *J Pharmacokinet Biopharm* 1987;15:133-43.
15. Bruguerolle B, Boulamery A, Simon N. Biological rhythms: a neglected factor of variability in pharmacokinetic studies. *J Pharm Sci* 2008;97:1099-108.