

Chronofarmakologia

w jakich porach dnia pacjent powinien przyjmować określone leki?

Okołodobowe wahania procesów farmakokinetycznych (wchłanianie, dystrybucja, metabolizm, wydalanie leków) oraz farmakodynamicznych (np. wrażliwość receptorów na lek) sprawiają, że musimy określić porę dnia, w której pacjent powinien przyjąć daną substancję leczniczą.

Wyższa w ciągu dnia **wchłaniałość leków** wywołana jest zwiększoną czynnością wydzielniczą i motoryką przewodu pokarmowego w porównaniu do godzin nocnych.

Przenikanie substancji leczniczych przez skórę jest najwyższe wczesnym rankiem i zmniejsza się z każdą kolejną godziną.

Metabolizm leków w dużej mierze zależy od czynności wydzielniczej wątroby.

- Enzymy wątrobowe swoją najwyższą aktywność osiągają w godzinach popołudniowych. Ich funkcje obniżają się znacznie w nocy i godzinach porannych. Należy o tym fakcie pamiętać przy stosowaniu leków podlegających efektowi pierwszego przejścia (zjawisko zmniejszenia ilości leku po jego wchłonięciu z przewodu pokarmowego, a przed jego dotarciem do krążenia ogólnego). Do leków podlegających wspomnianemu efektowi należy np. kwas acetylosalicylowy, paracetamol, czy metoprolol.



Wydalenie z ustroju substancji leczniczych i ich metabolitów zależy m.in. od pH moczu.

- Jego odczyn jest najbardziej zasadowy w ciągu dnia, natomiast w godzinach nocnych kwasowy.

Zasadowy mocz przyczynia się do zwiększonej eliminacji z organizmu substancji leczniczych o charakterze słabych kwasów (np. sulfonamidy, niesteroidowe leki przeciwzapalne). Z kolei niskie (kwaśne) pH moczu sprawia, że znacznie szybciej wydalane są leki o charakterze słabych zasad (np. imipramina, chinina).

Tab. 1. Zmiany zachodzące w organizmie człowieka podczas cyklu okołodobowego

Godzina	Charakter zmian
2:00	Głęboki sen Najwyższe stężenie hormonu wzrostu
4:30	Najniższa wartość temperatury ciała
6:00	Najniższe stężenie insuliny we krwi Wzrost stężenia kortyzolu Spadek stężenia insuliny
6:45	Wzrost ciśnienia tętniczego krwi
7:30	Spadek wydzielania melatoniny
8:00	Wyrzut katecholamin do krwi
9:00	Wzrost wydzielania testosteronu
12:00	Najwyższy poziom hemoglobiny we krwi
17:00	Najwyższa wydolność układu krążenia i mięśni
18:00	Najwyższa produkcja moczu
18:30	Najwyższe wartości ciśnienia tętniczego krwi oraz częstości skurczów serca
19:00	Najwyższa wartość temperatury ciała
21:00	Wzrost wydzielania melatoniny Najmniejsza wrażliwość na ból
23:00	Wzrost wydzielania histaminy

Natężeniem objawów klinicznych choroby w zależności od pory dnia zajmuje się nauka pokrewna chronofarmakologii – chronopatologia. Podczas doradzania pacjentowi w aptece zakupu odpowiedniego leku warto dopytać, w jakiej porze dnia występuje określona dolegliwość bądź kiedy się nasila.

- Zwiększone wydzielanie histaminy w godzinach wieczornych i nocnych powoduje wystąpienie **objawów alergicznych**

częściej w nocy niż w ciągu dnia. Zaleca się stosowanie preparatów antyhistaminowych (ketotifen, klemastyna, cetyryzyna, loratadyna, feksofenadyna, lewo-cetyryzyna) na noc. Za „nocnym” przyjmowaniem tych leków przemawia również fakt, że większość z nich (zwłaszcza antagoniści receptora histaminowego H1 pierwszej generacji) działa usypiająco.

- Również dolegliwości związane z nadmiernym **wydzielaniem soku żołądkowego** są bardziej nasilone w godzinach wieczornych i nocnych niż w dzień. Wskazane jest podawanie leków blokujących receptor histaminowy H2 (ranitydyna, famotydyna) przed udaniem się na nocny spoczynek.
- W godzinach porannych, między godz. 6.00 a 10.00, następuje zwiększone wydzielanie katecholamin do krwi. W związku z **wyrzutem adrenaliny i noradrenaliny** do krążenia istnieje zwiększone prawdopodobieństwo wystąpienia epizodów wieńcowych oraz udarów mózgu. Dodatkowo w godzinach porannych wzrasta aktywność proagregacyjna trombocytów oraz aktywność reninowa osocza. Wydzielana w znacznych ilościach renina potęguje efekt wazokonstrykcyjny (związujący naczynia krwionośne), doprowadzając do wzrostu ciśnienia krwi (zjawisko *morning surge* – nadmierny poranny wzrost ciśnienia tętniczego krwi). Podawanie doustnych nitratów w godzinach porannych zapobiega niedokrwieniom oraz wywołuje lepszy efekt wa-

zodilatacyjny (rozszerzający) naczyń wieńcowych niż stosowanie tych leków w godzinach popołudniowych. Wykazano również, że podawanie propranololu między godziną 5.00 a 11.00 znacznie zmniejsza ryzyko wystąpienia ponownych epizodów wieńcowych. Nie bez znaczenia jest również fakt, iż największa aktywność metaboliczna enzymów wątrobowych przypada na godziny popołudniowe. Propranolol należy do leków w znacznym stopniu ulegających efektowi pierwszego przejścia. Lek ten podany po południu osiągnąby niskie terapeutyczne stężenie we krwi.

- Aby zmniejszyć poranny szczyt zjawiska *morning surge* oraz nadmierną poranną aktywność płytek krwi, preparaty kwasu acetylosalicylowego (ASA) podaje się w godzinach wieczornych. Małe dawki leku (160-325 mg w dawce początkowej oraz 75-160 mg w dawce podtrzymującej) stosowane przewlekłe zmniejszają **aktywność układu R-A-A** (renina-angiotensyna-aldosteron) w nocy. Niestandardowe, niskie dawki ASA podawane na noc pozytywnie wpływają na dobowy cykl syntezy prostacykliny, która hamuje zlepianie się płytek krwi oraz wpływa na spadek ciśnienia tętniczego krwi.
- Zmienność rytmu gospodarki lipidowej (zwiększona **produkcja cholesterolu** w godzinach nocnych) wskazuje na bardziej korzystne efekty przy przyjmowaniu inhibitorów reduktazy HMG-CoA (simwastatyna, lowastatyna, rosuwastatyna) przed udaniem się na spoczynek nocny. Wyjątkiem jest jedna ze sta-

tyn – atorwastatyna. W odróżnieniu od pozostałych „przedstawicielek” tej grupy leków, atorwastatyna i jej metabolity odznaczają się bardzo długim okresem półtrwania. Ten fakt pozwala na podawanie preparatów zawierających tą substancję podczas porannego posiłku.

Bardzo ważnym elementem farmakoterapii hormonami jest dostosowanie podawania tych preparatów do rytmu czynności wewnętrzwydzielniczej organizmu.

- Aby nie doszło do dysregulacji fizjologii osi podwzgórzowo-przysadkowo-nadnerczowej, **glikokortykosteroidy** (hydrokortyzon, kortyzon, prednizon, prednizolon) stosuje się w godzinach porannych. Zazwyczaj 3/4 dawki podaje się w godzinach między 7.00 a 9.00, pozostałą część dawki między 14.00 a 16.00. Szczyt wydzielania naturalnych steroidów nadnerczowych przypada na godziny wczesnoporanne.
- Leki z grupy **inhibitorów pompy protonowej** (omeprazol, pantoprazol) stosuje się rano na ok. pół godziny przed posiłkiem. W tym czasie enzym ATPaza (zależny od jonu potasowego i wodorowego) wykazuje największą wrażliwość na działanie inhibicyjne wspomnianych leków.

mgr farm. Michał Mańka
mmanka@medyk.home.pl