



# کرونوبیولوژی و اهمیت آن در پاتوفیزیولوژی بیماری و دارو درمانی

دکتر محمدحسین پورغلامی

گروه فارماکولوژی دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی

## مقدمه

تاکنون از این شناخت در درمان بیماریها استفاده‌ای نشده است. این زمینه جدید یعنی استفاده از کرونوبیولوژی در درمان را کرونوتراپی می‌نامند. در گذشته، مداخله‌های

کرونوبیولوژی مطالعه ریتمهای بیولوژیک و مکانیزمهای آن می‌باشد. هرچند وجود این ریتمها سالهاست که مشخص گردیده، اما

درمانی بر اساس این امر صورت می‌گرفت که بدن انسان را با یک فیزیولوژی ثابت در نظر می‌گرفتند. بنابراین دوز داروها را به صورت مساوی در شبانه روز تقسیم می‌کردند. حالا با شناختی که نسبت به وجود این ریتمها بدست آمده است تفکر جدید این است که برنامه مصرف داروها باید در طی شبانه‌روز طوری تنظیم گردد که ضمن دستیابی به بیشترین اثرات درمانی، عوارض جانبی را نیز به حداقل ممکن برسانیم. امروزه ما به این امر مهم رسیده‌ایم که وجود این ریتمها در طی شبانه‌روز ممکن است تاثیر مهمی بر روی اثر بخشی و عوارض داروها داشته باشند. بر این اساس پاسخ یک بیماری نسبت به درمان دارویی ممکن است بیش از آنکه به دوز دارو بستگی داشته باشد به زمان مصرف آن مربوط گردد.

**99 پاسخ یک بیماری نسبت به درمان دارویی ممکن است بیش از آنکه به دوز دارو بستگی داشته باشد، به زمان مصرف آن مربوط می‌گردد. 66**

### آکروفازهای شبانه‌روزی بیماری

آکروفاز یک واژه کرونوبیولوژی است که به حداکثر شدت یک پروسه در حالت سلامت یا بیماری اشاره دارد. خلاصه‌ای از این پروسه‌های وابسته به زمان در زیر آمده است:

- در ساعت ۱ صبح مرگ ناشی از جراحی به

حداکثر می‌رسد. این مرگها می‌توانند ناشی از اعمال جراحی ساده یا پیچیده باشند. بنابراین، در ضمن خواب تغییرات پاتوفیزیولوژیکی در بدن ظاهر می‌شوند که منجر به افزایش مرگ در آن زمان خاص می‌گردد.

- در حوالی ساعت ۲ صبح بیشترین نشانه‌های بیماری اولسرپپتیک در بیمار ظاهر می‌شوند که این نشانه‌ها می‌توانند منجر به اختلال در خواب بیمار نیز گردند.

- در حدود ساعت ۲ صبح فشارخون بدن به حداقل می‌رسد. فشارخون چه در افراد سالم و چه در آنهایی که مبتلا به ازدیاد فشارخون هستند بتدریج در طی خواب (مرحله ۱ تا ۴) کاهش می‌یابد. در طی مرحله REM (خواب با حرکات سریع چشم) فشارخون به شدت متغیر می‌باشد.

- در حدود ۴ صبح، نشانه‌های آسم و عملکرد ریوی به بدترین وضع می‌رسد. در همین زمان کتواسیدوز دیابتی و سکت‌های مغزی نیز به حداکثر می‌رسند.

- در زمان بیدار شدن از خواب، حداکثر نشانه‌های رینیت آلرژیک نظیر عطسه کردن، آبریزش بینی و احتقان در شخص ظاهر می‌شوند. در بیماران مبتلا به آرتریت روماتوئید نیز بیشترین شدت بیماری در صبح دیده می‌شود.

- آنفارکتوس میوکارد و دردهای آنژیینی بیشتر در ساعات اول صبح ظاهر شده و تا چند ساعت اول روز ادامه می‌یابد.



■ در حوالی نیمه شب، اپی درمیس پوست، بیشترین فعالیت میتوزی را دارد.

#### اثرات درمانی و سمی - وابسته به زمان:

واکنشهای بیولوژیک نسبت به بسیاری از مواد نظیر داروها، ترکیبات شیمیایی و سموم، در طی ۲۴ ساعت شبانه روز یکسان نمی‌باشد.

عکس‌العمل سلول‌های سرطانی نسبت به مواد شیمی درمانی و رادیوتراپی نمونه‌ای از تغییرات ریتمی است که عکس‌العمل درمانی را تغییر می‌دهد.

در یکی از مطالعات انجام شده بر روی موش سوری مبتلا به لوسمی، اثر چگونگی پاسخ درمانی نسبت به تغییر دادن زمان تجویز دارو (سیتارابین) مورد بررسی قرار گرفته است. در این تحقیق دیگر داروهای تجویزی (وینکریستین، سیکلوفسفامید، سیس‌پلاتین) به صورت ثابتی مصرف شدند.

●● آکروفاز خون ریزی مغزی، حوالی ساعت ۸ شب می‌باشد، و در اواخر غروب، فشارخون به حداکثر می‌رسد. ●●

به یک گروه از حیوانات دوز سیتارابین به صورت مساوی در طی شبانه‌روز تجویز گردید در حالیکه در گروهی دیگر دوز دارو را به صورت سینوسی به حیوانات دادند. در گروه اول ۴۰ درصد از حیوانات زنده ماندند در حالیکه در گروه دوم این رقم به ۷۵ درصد رسید. از طرف دیگر در حالیکه مسمومیت دارویی در

■ در حوالی ساعت ۲ بعدازظهر، حداکثر فعالیت مغزی و جسمی در اشخاص ظاهر می‌گردد.

■ در حوالی ساعت ۴ بعدازظهر، بهترین عملکرد ریوی در افراد (حتی افراد سالم) دیده می‌شود.

■ فرکانس بروز نشانه‌های استئوآرتروز در اواخر بعدازظهر و اوایل غروب بیشتر می‌شود.

■ آکروفاز خون‌ریزی مغزی، حوالی ساعت ۸ شب می‌باشد.

■ در اواخر غروب، فشارخون به حداکثر می‌رسد.

●● در حوالی نیمه‌شب، اپی‌درمیس پوست، بیشترین فعالیت میتوزی را دارد. ●●

■ سلولهای در گردش نظیر لنفوسیت‌ها و ائوزینوفیل‌ها نیز دارای یک ریتم شبانه‌روزی می‌باشند به نحوی که حداکثر تعداد این سلولها در جریان خون در حوالی ساعت ۱۱ شب دیده می‌شوند.





گروه اول بسیار بالا بود در گروه دوم هیچگونه مسمومیت دارویی نیز ظاهر نگردید. این نتایج حاکی از آن است که تجویز دارو بر اساس ریتمهای بیولوژیک بدن نه تنها اثر درمانی را افزایش می‌دهد بلکه همزمان مسمومیت دارویی را نیز به نحو چشمگیری کاهش خواهد داد.

در بالین نیز این تفاوت اثر مورد بررسی قرار گرفته است. در مطالعه‌ای بر روی کودکان مبتلا به لوسمی لنفوبلاستیک حاد (ALL) که یک رژیم دارویی را دریافت می‌کردند کودکان به دو گروه تقسیم شدند: گروه اول آنهایی که دارو را قبل از ساعت ۱۰ صبح مصرف می‌کردند و گروه دوم آنهایی که دارو را بعد از ظهر دریافت می‌داشتند. این دو گروه از نظر درمان کامل (Complete remission) مورد مقایسه قرار گرفتند. طی ۵۰ هفته اول درمان، تغییری بین دو گروه دیده نشد اما بعد از ۵۰ هفته، به طور نسبی درمان کامل در گروهی که دارو را صبح دریافت می‌داشتند کمتر بود و این کاهش با گذشت زمان چشمگیرتر می‌گشت.

**● واکنشهای بیولوژیک نسبت به بسیاری از مواد نظیر داروها، ترکیبات شیمیایی و سموم، در طی ۲۴ ساعت شبانه روز یکسان نمی‌باشد. ●**

در حدود ۷ سال بعد از شروع مطالعه کودکانی که هنوز در حالت درمان کامل قرار داشتند در گروه اول ۴۵ درصد ولی در گروه دوم

حدود ۶۵ درصد بود. به عبارتی دیگر گروهی که داروها را بعد از ساعت ۵ بعد از ظهر دریافت نموده بودند حدوداً ۲۰ درصد بیشتر در حالت درمان کامل قرار داشتند تا آنهایی که داروها را قبل از ساعت ۱۰ صبح مصرف کرده بودند.

این نمونه تنها یک مورد از موارد بیماری و درمانی است که می‌تواند تحت تأثیر ریتمهای بیولوژیک شبانه‌روزی قرار بگیرند. این امر به ما عمق بیشتری نسبت به کرونیوبیولوژی داده و ما را وادار می‌کند تا دیگر بیماران و حتی افراد سالم را به عنوان یک پروسه ثابت نیندازیم. ریتمهای شبانه‌روزی در مورد بیماری آسم و دارو درمانی آن نیز اهمیت بسیار زیادی دارند.

از جاییکه همه ما ترجیح می‌دهیم در طی روز فعال باشیم و در شب استراحت نمائیم، لذا تاکنون اکثر مطالعات پزشکی در زمینه مکانیزم بیماری در طی ساعات روز انجام گرفته است. به همین دلیل، ما از نظر اطلاعات در زمینه تأثیر پاتوفیزیولوژی بیماری بر عملکرد روزانه و مداخله‌های درمانی بسیار غنی هستیم. اما فقط در همین اواخر بوده است که مسئله تأثیر ریتمهای شبانه‌روزی بر پاتوفیزیولوژی بیماری و درمان مورد توجه قرار گرفته است. بدون شک به دنبال شناخت بیشتر این ریتمها، روش‌های درمانی نیز بهتر خواهند گشت.

منبع:

Pincus, D.J., Beam W.R. & Martin R.J.: Chronobiology and chronotherapy of asthma. 16: 699 - 713, 1995.