



## زمان درمان به روش کرونوتراپی

ترجمه: دکتر بهنام اسماعیلی  
کارشناس امور دارو

بدین منظور اخیراً موضوع همزمان کردن  
(Synchronising) درمان با نظم‌های زیستی  
(Biological Rhythms) مورد توجه و مطالعه قرار

امروزه شرکت‌های داروسازی دریافته‌اند که  
کرونوتراپی به عنوان یک روش داروسازی  
می‌تواند به اثر بخشی محصولات آنها بیفزاید.

آذر ۷۵، شماره ۱۱، سال هفتم، رازی / ۶۳

گرفته است. البته سابقه روش‌های کرونوتراپی به گذشته و دهه ۶۰ باز می‌گردند که تجویز صبحگاهی و یا یک روز در میان متیل‌پردنیزولون به منظور به حداقل رسانیدن عوارض جانبی آن توصیه شد. جنبه نوین این مسئله تلاش محققین برای هماهنگ نمودن روش‌های داروسازی با روند تغییرات بیماری‌ها طی یک دوره ۲۴ ساعته است.

روش کرونوتراپی مبتنی بر مطالعه نظم‌های زیستی و این فرضیه است که عملکرد و فرآیندهای زیستی انسان طی یک دوره ۲۴ ساعته تا حد قابل توجهی تغییر می‌کند. علائم و نشانه‌های اغلب امراض شایع از جمله آسم و آرتروز نه تنها در طول شبانه‌روز ثابت نیستند بلکه تغییرات مشخصی را در مدت روز و شب نشان می‌دهند که این بیماری‌ها را برای درمان کرونوتراپی مناسب می‌کند. اثرات کشنده سکته قلبی و مرگ ناگهانی قلبی (Sudden Cardiac Death) نیز تغییرات قابل توجهی از خود نشان می‌دهند.

با تجویز داروها در زمان مناسب براساس نظم‌های زیستی بدن اخذ اثرات درمانی مطلوب و تقلیل یا ممانعت از بروز اثرات ناخواسته امکان‌پذیر می‌شود. امکان بهره‌مندی امراض مزمن متعددی از این روش درمانی وجود دارد. این بیماری‌ها عبارتند از:

■ زکام یا رینیت آلرژیک که علائم مهم آن از قبیل عطسه، آبریزش و احتقان بینی در صبح شدیدتر از نیمه‌های روز است.

■ آسم که گاهی مواقع علائم آن در زمان خواب تا صد برابر شدیدتر است.

■ آنژین صدری ناشی از فعالیت (Exertional)

(Angina) که بروز علائم ایسکمی آن (درد سینه و پائین افتادن قطعه ST) در ساعات اولیه فعالیت روزانه شایع می‌باشد.

■ آنژین پرینژمتال که در آن بالا رفتن قطعه ST عمدتاً مختص زمان خواب می‌باشد.

■ انفارکتوس میوکارد که میزان وقوع حملات قلبی در اولین ساعات فعالیت شایعتر است.

■ سکته که در آن تشکیل لخته‌های خون در ساعات اولیه روز و شروع فعالیت و بروز خونریزی شب هنگام و وقوع خواب اتفاق می‌افتد.

**● روش کرونوتراپی مبتنی بر مطالعه نظم‌های زیستی و این فرضیه است که عملکرد و فرآیندهای زیستی انسان طی یک دوره ۲۴ ساعته تا حد قابل توجهی تغییر می‌کند. ۶۶**

■ فشارخون اولیه که مشخصه بازرش افزایش فشارخون سیستولیک و یا دیاستولیک از نیمه روز به بعد می‌باشد. این وضعیت در فشارخون ثانویه حالت عکس داشته، فشارخون در زمان خواب به بالاترین و در مدت فعالیت روزانه به پائین‌تر حد خود می‌رسد.

■ آرتروز که در نوع روماتوئید، علائم بیمار هنگام بیدار شدن از خواب تشدید می‌شود در حالیکه نشانه‌های آرتروز استخوانی (Osteoarthritis) از نیمه‌های روز به بعد شدت می‌یابد.

■ سردرد میگرنی که بروز تشدید علائم آن در زمان بیدار شدن شایعتر از شب است.

■ زخم‌های گوارشی که در زمان بروز بیماری و

یا عود مجددش، درد معمولاً در ساعات اولیه خواب عارضه گشته و یا تشدید می‌شود.

■ صرع که بروز حملات آشکار تشنجی اغلب در بیماران مختلف محدود به زمانهای خاصی در طول شبانه‌روز می‌باشد.

## ۹۹ میزان وقوع حملات قلبی (انفارکتوس میوکارد) در اولین ساعات فعالیت شایعتر است. ۶۶

با توجه به نکات گفته شده امروزه زمانهای خاص مصرف هر دارو طی ۲۴ ساعت در برچسب بسیار از داروها ذکر می‌شود. به عنوان مثال می‌توان به تئوفیلین آهسته رهش و مقلدهای بتا (اشکال خوراکی) اشاره نمود که به گونه‌ای فرموله شده‌اند که روزانه یکبار به هنگام شب مصرف شوند. این امر با توجه به این که دارو در زمان خواب به بالاترین غلظت خونی خود می‌رسد کنترل بهتر آسم را ممکن می‌سازد. تجویز سایمتیدین و فاموتیدین در هنگام شب برای درمان زخمهای گوارشی مثال دیگری در این زمینه است زیرا ترشح اسید تغییرات شبانه‌روزی قابل توجهی داشته از عصر تا نیمه‌های شب به حداکثر خود می‌رسد. مطالعات بالینی نشان داده‌اند که تجویز مسددهای گیرنده H<sub>2</sub> در موقع شام به اندازه تجویز دو بار در روز این داروها در بهبود زخمهای گوارشی و کنترل خطر تشدید این بیماری در زمانی که ترشح اسید به حداکثر رسیده است، موثر واقع می‌گردد.

با توجه به روند ساخت ۲۴ ساعته کلسترول و نیز این واقعیت که اغلب چربیهای خطرناک در ساعات پایانی روز و شب هنگام ساخته

می‌شوند، پزشکان داروهای مهار کننده HMG - COA Reductase را نیز یک بار در روز و همراه با شام تجویز می‌کنند. در چنین مواردی می‌توان دارو را بدون نیاز به فرمولاسیون مجدد و یا استفاده از روشهای داروسازی جدید، به عنوان یک فرآورده کرونوتراپی مورد استفاده قرار داد. البته تمامی روشهای درمانی مرسوم را نمی‌توان به عنوان کرونوتراپی بکار برد. کاربرد داروهای مرسوم در کرونوتراپی مستلزم دارا بودن خصوصیات زیستی مناسب برای دارو رسانی است. به بیان دیگر تجویز دارو در صبح بایستی به همان میزانی که در شب بدون خطر است، فاقد خطر و سالم باشد. در صورتیکه یک دارو فاقد این خصوصیات باشد برای هماهنگ نمودن دارو درمانی با نظم‌های زیستی بدن استفاده از یک روش دارو رسانی جدید الزامی است.

## بیماریهای قلب و عروق

اخیراً فرم جدیدی از وراپامیل عرضه شده است که روزانه یک بار در زمان خواب برای درمان فشارخون و آنژین تجویز می‌شود. ارائه این دارو پیشرفت عمده‌ای در پزشکی محسوب می‌گردد زیرا اولین تلاش برای رهاسازی یک دارو متناسب با تغییرات شبانه‌روزی فشارخون و ضربان قلب می‌باشد. در ساخت این دارو از روش دارو رسانی خاصی به نام COER - 24 یا آهسته رهش با شروع کنترل شده (Controlled - Onset - Extended - Release) استفاده شده است. در این روش از پوشش خاص و ابداعی جدیدی برای دارو استفاده می‌گردد که آزادسازی آن را ۵-۴ ساعت به

تأخیر می‌اندازد. در زمان خواب که فشارخون و ضربان قلب در پایین‌ترین حد فیزیولوژیک خود هستند کمترین مقدار دارو آزاد می‌شود در حالی که بیشترین مقدار دارو ۳ ساعت قبل از بیدار شدن آزاد می‌شود لذا بالاترین غلظت خونی دقیقاً قبل و پس از بیدار شدن ایجاد می‌گردد یعنی زمانی که به علت افزایش فشارخون و ضربان قلب بیشترین احتمال بروز حملات قلبی وجود دارد. به عقیده محققین در روش‌های مرسوم درمانهای ضد فشارخون در اغلب موارد کمترین مقدار دارو و در بدن صبحها می‌باشد که بیمار به داروی بیشتری نیاز دارد. بیماران معمولاً داروی خود را یک یا دو ساعت پس از بیدار شدن مصرف می‌کنند که با توجه به زمان لازم برای اثربخشی دارو در این فاصله زمانی حساس و حیاتی بیمار فاقد غلظت خونی لازم می‌باشد.

با توجه به این که تاکنون میزان اثربخشی و راپامیل تهیه شده با روش COER - 24 در کاهش حملات صبحگاهی بیماران نسبت به سایر داروهای موجود ارزیابی نشده است، پژوهشگران برآنند که طی یک مطالعه ۶-۴ ساله بر روی ۱۵ هزار بیمار اثرات این دارو را با روشهای درمانی خط اول مرسوم (مسددهای بتا و مدرها) مقایسه کنند. در صورت مثبت بودن نتایج این مطالعه این امر به رفع نگرانیهای موجود در مورد اثرات طولانی مدت متضادهای کلسیم نیز کمک خواهد کرد. با توجه با این به نظر می‌رسد بیشترین میزان حملات قلبی، مرگ ناگهانی، آنژین و سکته در ساعات اولیه روز اتفاق می‌افتند احتمالاً روش کرونوتراپی در درمان بیماریهای قلبی عروقی در آینده نزدیک

بیشتر مورد توجه قرار خواهد گرفت.

❁ اخیراً فرم جدیدی از واپامیل عرضه شده است که روزانه یک بار در زمان خواب برای درمان فشارخون و آنژین تجویز می‌شود. ❁

#### آسم، آرتریت

در روش مرسوم درمان آسم به زمانی که در طول شبانه روز علائم بیماری تشدید می‌گردند، توجه نشده است در صورتی که با کنترل علائم شبانه بیماری، شدت بیماری تغییر خواهد کرد. بر اساس نظم طبیعی و شبانه روزی، آسم در شب شدیدتر بوده و شایع‌ترین زمان بروز علائم آن حدود ساعت ۴ صبح می‌باشد، در این ساعت تون و اگال بیشتر شده، مجاری هوایی تنگ گردیده و سطح پلاسمایی آدرنالین، گشادکننده طبیعی نایژه‌ها، به پائین‌تر حد خود رسیده و التهاب مجاری هوایی تشدید گردید.

با توجه به شیوع مرگ و میر بیماران آسمی در زمان خواب، طبیعی است که هدف درمان بایستی در این فاصله زمانی متمرکز گردد. با تجویز مقادیر بیشتری از داروهای ضد آسم در شب یعنی زمانی که ریه‌ها تا حد زیادی فعالیت خود را از دست می‌دهند بهبود آماری قابل توجهی در عملکرد ریه‌ها مشاهده می‌شود. در صورت لزوم تجویز کورتنهای خوراکی، زمان مصرف این داروها نیز در بهبود علائم آسم نقش مهمی ایفا می‌کند. امروزه مشخص شده است که تجویز کورتنها در ۲ بعدازظهر در مقایسه با ساعت ۸ صبح یا ۸ شب به مراتب اثرات فیزیولوژیک و ضدالتهاب بیشتری ایجاد می‌کند.

چندین سال قبل اولین قدم در کرونوتراپی آسم با عرضه تئوفیلین پیوسته رهش برداشته شد. تجویز این دارو در شب اثرات ضد آسم بیشتری را در طول شب ایجاد می‌کند. اخیراً فرمولاسیون مشابهی از تربوتالین برای درمان آسم شبانه (Nocturnal Asthma) در اروپا عرضه شده است.

● در روش مرسوم درمان آسم به زمانی که در طول شبانه روز علائم بیماری تشدید می‌گردند، توجه نشده است، در صورتی که با کنترل علائم شبانه بیماری، شدت بیماری تغییر خواهد کرد. ●

علائم آرتیتریت نیز در طول شبانه روز تشدید و تخفیف می‌یابند. مطالعات انجام شده بر روی حیوانات نشان داده است که شدت التهاب مفاصل در طی ۲۴ ساعت تغییر می‌کند. با توجه به تشدید علائم آرتیتریت روماتوئید در صبح، کرونوتراپی با تجویز یک بار در روز (شب‌ها) اشکال پیوسته رهش داروهای ضدالتهاب غیراستروئیدی جهت دستیابی به اثرات درمانی مطلوب و کنترل عوارض گوارشی این داروها بکار گرفته می‌شود. به منظور کرونوتراپی آرتیتریت استخوانی که معمولاً در ساعت ۲ بعدازظهر دردناک‌تر می‌باشد، داروهای ضدالتهاب غیراستروئیدی پیوسته رهش صبح‌ها و یا در اواسط روز تجویز می‌شوند. در این موارد پزشک بایستی بهترین زمان تجویز دارو را به منظور افزایش میزان اثربخشی و نیز کاهش عوارض گوارشی تعیین نماید. مطالعات نشان داده‌اند که احتمال بروز عوارض جانبی در مواردی که دارو در ساعت ۸ بعدازظهر مصرف

شود کمتر از تجویز دارو در ساعت ۸ صبح می‌باشد.

### سرطان

درمان سرطان از جمله موارد امید بخش بکارگیری کرونوتراپی است. مطالعه انجام شده بر روی ۱۱۸ کودک کانادایی مبتلا به لوسمی لنفوبلاستیک حاد در سال ۱۹۸۵ بیانگر ارتباط بهبود و بقاء این بیماران با زمان اعمال درمانهای ضدسرطان می‌باشد. در این مطالعه بیماران در دو گروه طی دو زمان خاص در روز داروهای

● نظم‌های شبانه‌روزی در افراد مختلف تا حدی متفاوت هستند، ولی تشخیص زمانی که علائم بیماری تشدید می‌شوند امکان پذیر است. ●

خود را که شامل مرکاپتوپورین، متوترکسات روزانه، وین‌کریستین هفتگی و پردنیزولون ماهانه بوده‌است، دریافت کرده‌اند. گروه اول قبل از ساعت ۱۰ صبح و گروه دوم پس از ساعت ۵ بعدازظهر تحت درمان قرار گرفته‌اند. میزان بقاء پنج ساله در گروه دوم (درمان شده در ساعت ۵ بعدازظهر) ۳۰ درصد بیشتر بوده است. پیگیری ۱۱ ساله این کودکان بیانگر مزیت تداوم و اثربخشی درمان در گروه دوم است. بر این اساس در تعدادی از بیمارستانهای امریکا تجویز داروهای ضدلوسمی بعدازظهر یا اوایل شب صورت می‌پذیرد. علت بالاتر بودن درصد بهبود در گروه دوم بیماران فوق به استفاده از اصول کرونوتراپی در درمان سرطان باز می‌گردد. تعدادی از مطالعات انجام شده نشان داده‌اند که

نظم شبانه‌روزی ساخت DNA در سلول‌های طبیعی در صبح به حداکثر خود رسیده و در شب از اهمیت چندانی برخوردار نیست.

در حالیکه در سلول‌های غیرطبیعی این نظم شبانه‌روزی وجود نداشته و سلولها در تمام طول روز تمایل به تکثیر دارند. بنابراین با انجام شیمی درمانی در شب، سلول‌های در حال تکثیر را نابود کرده در صورتی که به سلول‌های سالم که در حال تکثیر نیستند آسیبی وارد نمی‌گردد. البته کرونوتراپی در سرطان زمینه جالب توجهی است که نیازمند مطالعات بیشتر و گسترده‌تر، جمع‌آوری اطلاعات طولانی مدت و حداقل پیگیری پنج ساله وضعیت بیماران است.

نکته مهم در این زمینه تجویز داروها در زمانی است که سلول‌های سالم میزبان در مرحله سیکل سلولی قرار دارند لذا به اثرات دارو حساسیتی ندارند.

### چرخه‌های خواب - بیداری

نظم‌های شبانه‌روزی در افراد مختلف تا حدی متفاوت هستند ولی تشخیص زمانی که علائم بیماری تشدید می‌شود امکانپذیر می‌باشد. اگر فردی به شیوه مرسوم خواب شبانه و کار روزانه را رعایت نکند وضعیت فوق متغیر خواهد بود ولی بهر حال برای افرادی که به صورت شیفتی کار می‌کنند نیز امکان استفاده از کرونوتراپی به شرط حفظ چرخه خواب - بیداری وجود دارد.

افرادى هستند که نوبت کاری آنها بین شب و روز تغییر می‌کند. متخصصین پزشکی حرفه‌ای (Occupational Experts) این وضعیت را برای مبتلایان به آسم، دیابت و یا صرع توصیه

نمی‌کنند. تنها در صورت ثابت بودن شیفت‌کاری و حفظ چرخه خواب بیداری روش کرونوتراپی در آنها موثر خواهد بود. به طور مثال در فرد مبتلا به آسم که دائماً در شیفت شب کار می‌کند ممکن است عملکرد ریه‌ها در نیمه‌های شب در بهترین حالت بوده و در طول روز علائم بیماری تشدید گردد که این حالت مخالف وضعیت فرد بیماری است که شب‌ها می‌خوابد و روزها فعالیت می‌کند.

### نتیجه

کرونوتراپی مبحث جدید و رو به گسترشی در درمان بیماریهاست. تهیه فرمولاسیون جدید از داروها و تجویز آنها در زمان مناسب و متناسب با تغییرات شبانه‌روزی - فیزیولوژیک و نیز علائم بیماری به کنترل و بهبود بیماریها کمک خواهد نمود. مطالعه انجام شده در امریکا نشان می‌دهد علی‌رغم اطلاع درصد قابل توجهی از پزشکان از تأثیر تغییرات شبانه‌روزی علائم امراضی مانند فشارخون، میگرن، آنژین و زخمهای گوارشی تنها نیمی از آنان به سودمندی کرونوتراپی در این امراض معتقدند و تنها ۵٪ پزشکان بسا کرونوتراپی و کرونوبیولوژی آشنایی کامل دارند. بهرحال، کاربرد کرونوتراپی در درمان علاوه بر شناخت و آگاهی کامل پزشکان مستلزم آشنایی بیماران با نقش نظم‌های بیولوژیک در روند بیماریهاست.

منبع:

Faigen N. A time to treat - the Chronotherapeutic approach. Scrip Magazine. 1996; may: 30 - 32