

# Ο Ρόλος της Χρονοθεραπείας στην Αντιμετώπιση του Καρκίνου και της Αρτηριακής Υπέρτασης

Θεοχάρης Κωνσταντινίδης,<sup>1</sup> Νεκταρία Σκανδαλάκη<sup>2</sup>

## Chronotherapy of Cancer and Arterial Hypertension

Abstract at the end of the article

<sup>1</sup>Νοσηλεύτης ΠΕ, Καθηγητής Εφαρμογών  
Παθολογικού Τομέα, Τμήμα Νοσηλευτικής,  
Τεχνολογικό Εκπαιδευτικό Ίδρυμα  
Ηράκλειο, Κρήτης

<sup>2</sup>Νοσηλεύτρια ΠΕ, Αιματολογική &  
Ογκολογική Κλινική, «Βενιζέλειο–Πανάκειο»  
Γενικό Νοσοκομείο Ηρακλείου, Ηράκλειο

Τεχνολογικό Εκπαιδευτικό Ίδρυμα,  
Ηράκλειο, Κρήτης

Η χρονοθεραπεία είναι μια μέθοδος χορήγησης φαρμάκων με συγκεκριμένους συνδυασμούς και ώρες χορήγησης, έτσι ώστε να επιτυγχάνεται το μέγιστο θεραπευτικό αποτέλεσμα με τις ελάχιστες δυνατές ανεπιθύμητες ενέργειες. Βασίζεται στον κιρκάδιο ρυθμό, δηλαδή σε μεταβολές που παρατηρούνται κατά τη διάρκεια του 24ώρου στη λειτουργία των κυττάρων ή σε ορισμένες παραμέτρους του οργανισμού, όπως είναι η αρτηριακή πίεση. Αρκετές μελέτες έχουν δείξει ενθαρρυντικά αποτελέσματα σε σχέση με τη συμβατική θεραπεία. Σε ασθενείς με καρκίνο παρατηρήθηκε καλύτερη ανταπόκριση στη χημειοθεραπεία, μείωση των ανεπιθύμητων ενεργειών που προκαλεί αυτή και καλύτερη ποιότητα ζωής. Συμβάλλει επίσης στη ρύθμιση της αρτηριακής υπέρτασης, κυρίως της βραδινής, που θεωρείται προγνωστικός δείκτης για την εμφάνιση καρδιαγγειακών επιπλοκών. Βασικά μειονεκτήματα αυτής της προσέγγισης είναι η ανάγκη εξατομικευμένου προσδιορισμού του κιρκάδιου ρυθμού κάθε ασθενούς και η συμμόρφωσή του με τις ώρες χορήγησης του θεραπευτικού σχήματος. Συμπεράσματα: Αρκετές ενδείξεις τόσο στην αντιμετώπιση του καρκίνου όσο και της αρτηριακής υπέρτασης ενισχύουν την άποψη ότι η μέθοδος της χρονοθεραπείας έχει αρκετά πλεονεκτήματα. Απαιτούνται όμως περισσότερες τυχαίοποιημένες έρευνες, με μεγαλύτερο δείγμα ασθενών προκειμένου να υπάρξει η αναγκαία τεκμηρίωση για την ευρύτερη κλινική εφαρμογή της.

**Λέξεις ευρετηρίου:** Αρτηριακή υπέρταση, εναλλακτική φροντίδα, καρκίνος, χρονοθεραπεία

Υποβλήθηκε: 5.7.2010  
Επανυποβλήθηκε: 28.3.2011  
Εγκρίθηκε: 24.5.2011

### Υπεύθυνος αλληλογραφίας:

Θεοχάρης Κωνσταντινίδης  
Αρτακίνας 14, Μεσαμπελιές  
714 09 Ηράκλειο Κρήτης  
Τηλ.: 6974 718 821, 2810 379 543  
e-mail: harriskon@gmail.com

## Εισαγωγή

Τα φάρμακα χρησιμοποιούνται κυρίως για προληπτικούς, διαγνωστικούς και θεραπευτικούς σκοπούς ενώ η χορήγησή τους από τους επαγγελματίες υγείας απαιτεί γνώση, δεξιότητες και αυξημένη ευθύνη.<sup>1,2</sup> Όλοι οι νοσηλευτές στο πλαίσιο της προπτυχιακής τους εκπαίδευσης έχουν διδαχθεί «τον κανόνα των έξι» που σχετίζεται με την αποτελεσματική χορήγηση των φαρμάκων. Μία από τις βασικές του αρχές αφορά στη σωστή ώρα χορήγησης, γεγονός πολύ σημαντικό, ιδιαίτερα όταν το φάρμακο λαμβάνεται συστηματικά μία φορά την ημέρα.<sup>3</sup> Γενικά, εφόσον

δεν υπάρχουν σαφείς αντενδείξεις και δεν αναφέρεται η προτεινόμενη ώρα στα ενημερωτικά τους φυλλάδια, προτιμάται η χορήγησή τους τις πρωινές ώρες, λόγω της παρουσίας μεγαλύτερου αριθμού νοσηλευτικού προσωπικού. Η επιλογή της ώρας χορήγησης από τον ιατρό ή το νοσηλευτή γίνεται επίσης, με βάση τη γνώση και την εμπειρία τους σχετικά με το δραστικό αποτέλεσμα που προκαλείται, αλλά και τις πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες.<sup>4</sup> Για παράδειγμα, τα ηρεμιστικά και τα υπνωτικά φάρμακα χορηγούνται συνήθως το βράδυ, ενώ τα μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη, π.χ. η ασπιρίνη συνήθως το μεσημέρι.

Βασική επιδίωξη του προσωπικού υγείας είναι, τελικά, η χορήγηση της φαρμακευτικής αγωγής στον κατάλληλο χρόνο, ώστε να επιτευχθεί το μέγιστο θεραπευτικό αποτέλεσμα με τις ελάχιστες ανεπιθύμητες ενέργειες, διαδικασία που αποτελεί τη βάση της χρονοθεραπείας.

### Η έννοια της χρονοθεραπείας στη χορήγηση φαρμάκων

Όλοι σχεδόν οι ζωντανό οργανισμοί παρουσιάζουν περιοδικότητα στις λειτουργίες τους (βιολογικό ρολόι). Ο πιο σημαντικός ρυθμός είναι ο κιρκάδιος, ο οποίος έχει 24ωρη περιοδικότητα και καθορίζει πολλές φυσιολογικές διαδικασίες του ανθρώπου.<sup>5</sup>

Μέχρι σήμερα, δεν έχει διευκρινιστεί ο πλήρης μηχανισμός που διέπει αυτό το βιολογικό ρολόι. Φαίνεται όμως ότι στα θηλαστικά ρυθμίζεται από την αλληλεπίδραση μιας σειράς πρωτεϊνών, που με τη σειρά τους καθορίζουν φυσιολογικές λειτουργίες, όπως την εναλλαγή ύπνου-εγρήγορσης (rest-activity), την έκκριση ορμονών, τη θερμοκρασία, την αρτηριακή πίεση κ.ά.<sup>6,7</sup> Κέντρο έλεγχου του συγκεκριμένου μηχανισμού αποτελεί ο υπερχιασματικός πυρήνας, ο οποίος εδράζει στον υποθάλαμο και βρίσκεται σε άμεση αλληλεπίδραση με την έκκριση της μελατονίνης.<sup>8</sup>

Η σχέση του κιρκάδιου ρυθμού με διάφορα νοσήματα είναι αλληλένδετη και αμφίδρομη.<sup>9</sup> Αρκετές μελέτες έχουν δείξει ότι οι διαταραχές στους βιολογικούς ρυθμούς (κυρίως στον κιρκάδιο) που προκαλούνται από διάφορες αιτίες (π.χ. από το κυκλικό ωράριο ή το χρόνιο jet-lag) συνδέονται με την εμφάνιση νοσημάτων όπως ο καρκίνος μαστού, η κατάθλιψη, οι διαταραχές ύπνου, το σύνδρομο ευερέθιστου εντέρου κ.ά. Συχνά, αυτό οφείλεται στη διαταραχή των επιπέδων μελατονίνης στο πλάσμα.<sup>10–13</sup> Παρομοίως, κακοήθεις όγκοι επιδρούν στη λειτουργία του κιρκάδιου ρυθμού επηρεάζοντας την παραγωγή κυτταροκινών, την αλλαγή στον πολλαπλασιασμό των κυττάρων κ.ά.<sup>14</sup>

Βιβλιογραφικά, αναφέρονται τέσσερις τρόποι εκτίμησης του κιρκάδιου ρυθμού (πίνακας 1). Ο σημαντικότερος

#### Πίνακας 1. Τρόποι εκτίμησης του κιρκάδιου ρυθμού.

Μέτρηση του ρυθμού ύπνου-εγρήγορσης
Μέτρηση της κεντρικής θερμοκρασίας
Μέτρηση του ρυθμού πολλαπλασιασμού των κυττάρων
Λήψη πολλαπλών (χρονικά) δειγμάτων αίματος

και πλέον αξιόπιστος τρόπος είναι η μέτρηση του ρυθμού ύπνου-εγρήγορσης, η οποία μπορεί να επιτευχθεί, μη επεμβατικά, με τη χρήση απλών συσκευών που τοποθετούνται στον καρπό του ασθενούς ως ρολόι (actigraphy).<sup>15</sup>

Τα τελευταία χρόνια, υπάρχουν ερευνητές που υποστηρίζουν ότι για τη χορήγηση ορισμένων φαρμάκων –όπως αυτών που χορηγούνται μία φορά την ημέρα–, θα πρέπει να λαμβάνεται υπόψη, πρωτίστως, η ώρα του 24ώρου που επιτυγχάνεται το καλύτερο θεραπευτικό αποτέλεσμα και δευτερευόντως η άνεση του ασθενούς ή η διευκόλυνση του νοσηλευτή και του ιατρού.

Η έννοια της χρονοθεραπείας στηρίζεται στη σύνδεση που φαίνεται να υπάρχει μεταξύ του κιρκάδιου ρυθμού και διαφόρων χρονοφαρμακολογικών μηχανισμών. Σύμφωνα με τους Lemmer και Labrecque,<sup>16</sup> πρόκειται για προσαρμογή των θεραπευτικών προσεγγίσεων, όπως η χορήγηση φαρμάκων, στις διακυμάνσεις των κιρκάδιων ρυθμών του οργανισμού. Η λήψη τους σε συγκεκριμένο χρόνο ή συνδυασμό στοχεύει στη βελτίωση του θεραπευτικού αποτελέσματος, στην ελαχιστοποίηση των ανεπιθύμητων αντιδράσεων και κατά συνέπεια στην καλύτερη ανοχή και συμμόρφωση του ασθενούς.<sup>16</sup>

Η λήψη φαρμάκων που βασίζεται στο βιολογικό ρολόι, έχει μελετηθεί κυρίως στον καρκίνο και την αρτηριακή υπέρταση –και τα οποία πραγματεύεται το συγκεκριμένο άρθρο–, και σε μικρότερη έκταση σε άλλα νοσήματα όπως τα λοιμώδη, το άσθμα και οι διαταραχές του ύπνου.<sup>9,15,17–19</sup> Τα τελευταία χρόνια, υπάρχουν αναφορές και για άλλα φάρμακα, όπως τα αντιόξινα, τα μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη και τα αντικαταθλιπτικά που δρουν με ανάλογο μηχανισμό, επηρεάζοντας συστήματα του οργανισμού.<sup>20,21</sup>

### Η χρονοθεραπεία στη θεραπευτική αντιμετώπιση του καρκίνου

Τα τελευταία χρόνια, διεθνή αντικαρκινικά κέντρα διεξάγουν έρευνες, που εστιάζουν στη σχέση του χρόνου χορήγησης των φαρμάκων με την αποτελεσματικότητα, την εμφάνιση τοξικών φαινομένων και την επίδραση στην επιβίωση και στην ποιότητα ζωής των ατόμων.<sup>18,22</sup> Ο καρκίνος αποτελεί ένα από τα καλύτερα μελετημένα νοσήματα για την εφαρμογή της χρονοθεραπείας. Ως μέθοδος μπορεί να εφαρμοστεί ή να συνδυαστεί με τις

σημαντικότερες κλασικές θεραπευτικές προσεγγίσεις, όπως η χημειοθεραπεία, η χειρουργική θεραπεία και η ακτινοθεραπεία.

Η χρονοθεραπεία στην αντιμετώπιση του καρκίνου χρησιμοποιήθηκε ως συμπληρωματική μέθοδος, μετά από τη διαπίστωση ότι οι συμβατικές αγωγές δεν έχουν πάντα το επιθυμητό αποτέλεσμα, προκαλούν πολλές ανεπιθύμητες ενέργειες που επιβαρύνουν την ποιότητα ζωής των ασθενών, ενώ τα καρκινικά κύτταρα γίνονται συχνά ανθεκτικά σε αυτές τις αγωγές.<sup>23</sup>

Έρευνες σε περισσότερα από 30 αντικαρκινικά φάρμακα έδειξαν ότι η εμφάνιση τοξικών φαινομένων ποικίλλει ανάλογα με την ώρα χορήγησης. Μέχρι σήμερα δεν έχει δοθεί πλήρης εξήγηση στο εν λόγω φαινόμενο. Καθώς η λειτουργία του βιολογικού ρολογιού είναι γενετικά καθορισμένη, έχει βρεθεί η ύπαρξη κάποιων γονιδίων (*CLOCK*, *PER1*, *PER2*, *PER3* κ.ά.), τα οποία, κωδικοποιώντας ένζυμα που δρουν στο μεταβολισμό των φαρμάκων, διαδραματίζουν σημαντικό ρόλο στις διαδικασίες αυτές.<sup>24</sup> Σκοπός των ερευνητών είναι ο καθορισμός της «χρυσής ώρας», δηλαδή η χρονική στιγμή όπου ο ρυθμός πολλαπλασιασμού των υγιών κυττάρων είναι στο ναδίρ (μικρή ευαισθησία), ενώ των καρκινικών βρίσκεται στο ζενίθ (μεγάλη ευαισθησία). Τη στιγμή αυτή, ο καρκινικός ιστός είναι ιδιαίτερα ευάλωτος στη χημειοθεραπεία, ενώ ο φυσιολογικός μπορεί να ανεχθεί μεγαλύτερες δόσεις φαρμάκων χωρίς την ανάλογη επιβάρυνση.<sup>18,25</sup> Παράλληλα, υπάρχει διαφοροποίηση (λόγω του κικκάδιου ρυθμού) και άλλων παραμέτρων, όπως η θερμοκρασία στην επιφάνεια του ιστού, η λήψη του ραδιοϊσοτόπου Ρ-φωσφορικό νάτριο, ο μιτωτικός δείκτης, ο ρυθμός της μελατονίνης και άλλων ορμονών στο πλάσμα.<sup>5</sup>

Τα τοξικά φαινόμενα μπορεί να διαφέρουν, ακόμη και στο ίδιο φάρμακο, καθώς ο μεταβολισμός του φαρμάκου επηρεάζεται από (α) τις κικκάδιες διακυμάνσεις, (β) την ευαισθησία των Β κυττάρων, (γ) το βαθμό ευπάθειας του κυττάρου και (δ) το στάδιο κυτταρικής διαίρεσης που βρίσκονται τα φυσιολογικά κύτταρα.<sup>22</sup>

Χαρακτηριστικό παράδειγμα αποτελεί το φάρμακο 5-φθοριοουρακίλη (5FU), η χορήγηση του οποίου είναι αποτελεσματικότερη μεταξύ 10 μ.μ. και 10 π.μ., με μέγιστο όφελος στις 4 το πρωί. Οι λόγοι που δικαιολογούν την επιλογή της συγκεκριμένης ώρας αναφέρονται στον πίνακα 2 και αποτελούν ενδεικτικό παράδειγμα της πολυπλοκότητας που διέπει τον τρόπο δράσης της χρονοθεραπείας.<sup>18,26</sup>

Το θεραπευτικό σχήμα «οξαλιπλατίνη, 5-φθοριοουρακίλη και φολικό οξύ (L-OHP + 5-FU + FA)» με τη μέθοδο της χρονοθεραπείας μπορεί να εφαρμοστεί επιτυχώς και σε ασθενείς με προχωρημένο κολοορθικό καρκίνο

και ανεγχείρητες ηπατικές μεταστάσεις, με τελικό στόχο τη χειρουργική αντιμετώπισή του. Οι Giacchetti et al<sup>27</sup> μελέτησαν ασθενείς με ανεγχείρητες ηπατικές μεταστάσεις, στους οποίους εφαρμόστηκε το προαναφερόμενο σχήμα. Στη συνέχεια, προχώρησαν σε πλήρη χειρουργική αφαίρεση των ηπατικών μεταστάσεων με αποτέλεσμα να έχουν 50% πενταετή επιβίωση, σε αντίθεση με αυτούς που δεν εγχειρίστηκαν όπου το ποσοστό επιβίωσης ήταν 4%.<sup>27</sup>

Η επίδραση της γνώσης του κικκάδιου ρυθμού στην καθημερινή νοσηλευτική πρακτική δεν περιορίζεται μόνο στην αύξηση της επιβίωσης ή στη μείωση των τοξικών φαινομένων. Οι νοσηλευτές, μέσα από αυτή τη μέθοδο, μπορεί να συμβάλλουν στη γενικότερη βελτίωση της ποιότητας ζωής του ασθενούς. Η διάσταση αυτή, τα τελευταία χρόνια, αποτελεί θέμα μελέτης του Ευρωπαϊκού Οργανισμού για την Έρευνα και τη Θεραπεία του Καρκίνου (EORTC).<sup>23,28</sup>

### Η χρονοθεραπεία στη θεραπευτική αντιμετώπιση της αρτηριακής υπέρτασης

Αρκετές παράμετροι του οργανισμού, όπως είναι η αρτηριακή πίεση (ΑΠ) χαρακτηρίζονται από διακυμάνσεις στη διάρκεια του 24ώρου, που συνήθως είναι σε συγχρονισμό με τον κύκλο ύπνου-εγρήγορσης. Για παράδειγμα, παρατηρείται μείωση της ΑΠ κατά τη διάρκεια του ύπνου σε ποσοστό που κυμαίνεται από 10–20% και απότομη αύξησή της το πρωί, συνήθως μεταξύ 6 π.μ. και 10 π.μ.<sup>29</sup> Ακόμη και σε ασθενείς που αντιμετωπίζονται ικανοποιητικά με αντιυπερτασικά φάρμακα, συχνά παρατηρείται υψηλή ΑΠ το πρωί, πριν από τη λήψη των φαρμάκων. Υποστηρίζεται λοιπόν, ότι η πρωινή αρτηριακή υπέρταση (ΑΥ) αποτελεί το «τυφλό σημείο» στη θεραπευτική αντιμετώπισή της.<sup>30</sup>

Έρευνες έχουν δείξει ότι η έκταση της νυκτερινής ΑΥ και ειδικότερα η μη μείωσή της το βράδυ, καθώς και η απότομη αύξησή της το πρωί, είναι καθοριστικοί παράγο-

#### Πίνακας 2. Χρονοθεραπεία και 5-φθοριοουρακίλη.

Υπάρχουν λίγα κύτταρα του μυελού των οστών, του δέρματος και του εντερικού βλεννογόνου στην 5-φάση

Μεγάλη δραστηριότητα του ενζύμου DPD, το οποίο μεταβολίζει το 5FU σε FUH2 που είναι λιγότερο τοξικό

Μικρή δραστηριότητα του TS, ενός ενζύμου που συμβάλλει στη σύνθεση του DNA και καταστρέφεται από το 5FU

Υψηλή έκφραση του γονιδίου bcl-2, το οποίο αναστέλλει την απόπτωση των κυττάρων.

5FU: 5-φθοριοουρακίλη

ντες για την εμφάνιση ή την επιδείνωση καρδιαγγειακής και εγκεφαλικής βλάβης, αλλά και την εξέλιξη σε τελικό στάδιο νεφρικής ανεπάρκειας ασθενών με προβλήματα από τους νεφρούς.<sup>7,31,32</sup> Οι Kario et al<sup>33</sup> παρατήρησαν σε ηλικιωμένους Ιάπωνες με υπέρταση ότι εκείνοι που παρουσίαζαν υπερβολικά έντονη διακύμανση στην πρωινή ΑΠ, εμφάνιζαν στατιστικά σημαντική αύξηση των εγκεφαλικών επεισοδίων σε σχέση με εκείνους που δεν ακολουθούσαν αυτό το μοντέλο αύξησης (19% και 7%, αντίστοιχα,  $p=0,004$ ).<sup>33</sup>

Η χρονοθεραπεία στην υπέρταση στηρίζεται στην προσπάθεια των ερευνητών να προσαρμόσουν την αντιυπερτασική αγωγή στις μεταβολές της ΑΠ, που σχετίζονται με τον κirkάδιο ρυθμό των ασθενών. Ως μέθοδος αντιμετώπισης της ΑΥ λαμβάνει υπόψη, όχι μόνο το μοντέλο αύξησης/μείωσης της πίεσης κατά τη διάρκεια του 24ώρου, αλλά και τη φαρμακοκινητική των φαρμακευτικών προϊόντων, ώστε να επιτευχθεί το μέγιστο θεραπευτικό αποτέλεσμα με τις λιγότερες ανεπιθύμητες ενέργειες.<sup>17,31</sup>

Είναι προφανές, ότι η μέτρηση της πρωινής ΑΠ, καθώς και η συστηματική, εκτός νοσοκομείου, μέτρησή της κατά τη διάρκεια της ημέρας, συνδράμουν στην καλύτερη αναγνώριση των ατόμων υψηλού κινδύνου για καρδιαγγειακά νοσήματα.<sup>7</sup>

Στην ανθεκτική μορφή της ΑΥ, συνήθως διαδικασία για τον έλεγχο της αποτελεί η προσθήκη ενός ακόμη φαρμάκου ή η αλλαγή τους για καλύτερο αθροιστικό αποτέλεσμα. Οι Hermida et al<sup>34</sup> έδειξαν ότι σε αυτή την κατηγορία ασθενών η αλλαγή στο χρόνο χορήγησης ενός φαρμάκου μπορεί να αποτελεί πιο σημαντικό παράγοντα για τον έλεγχο της ΑΠ από την αλλαγή στο συνδυασμό των φαρμάκων.<sup>34</sup>

Αρκετά αντιυπερτασικά φάρμακα για να έχουν βέλτιστο αποτέλεσμα, θα πρέπει να χορηγούνται σε συγκεκριμένες ώρες της ημέρας και για συγκεκριμένες μορφές υπέρτασης. Έτσι:

- Οι αναστολείς των διαύλων ασβεστίου, π.χ. η αμλοδιπίνη (amlodipine) είναι προτιμότερο να χορηγούνται το πρωί σε ασθενείς με ήπιο προς μέτριου βαθμού ιδιοπαθή υπέρταση. Αντίθετα, μια μορφή της ισραδιπίνης (isradipine sustained release formulation) είναι προτιμότερο να χορηγείται το απόγευμα όταν αφορά σε υπερτασικούς με χρόνια νεφρική ανεπάρκεια. Επίσης, η νιφεδιπίνη βραδείας αποδέσμευσης GITS (nifedipine gastrointestinal therapeutic system, GITS) είναι προτιμότερο να χορηγείται το βράδυ και σε δόση 60 mg/ημέρα, κυρίως σε ασθενείς που δεν ανταποκρίνονται στην αρχική δόση των 30 mg ημε-

ρησίως ή σε αυτούς που επιθυμούν να αποφύγουν τις ανεπιθύμητες ενέργειές της, όπως είναι το οίδημα.<sup>21,32</sup>

- Οι αναστολείς του μετατρεπτικού ενζύμου της αγγειοστασίνης, όπως η εναλαπρίλη (enalapril), η τραντολαπρίλη (trandolapril) και η λισινοπρίλη (lisinopril) είναι προτιμότερο να χορηγούνται το βράδυ, σε πρωτοπαθή, ήπιου και μέτριου βαθμού, ΑΥ.<sup>21,31,32</sup>
- Οι β-αναστολείς, όπως μια μορφή της προπανολόλης (propranolol extended release) χορηγείται το βράδυ, ενώ η καρβεδιλόλη (carvedilol) είναι καλύτερα να χορηγείται το απόγευμα, σε ασθενείς που ενώ λαμβάνουν αντιυπερτασική φαρμακευτική αγωγή πρώτης γραμμής, συνεχίζουν να έχουν υψηλή ΑΠ το πρωί.<sup>21</sup>
- Οι ανταγωνιστές των υποδοχέων της αγγειοστασίνης II, όπως η βάλσαρτάνη (valsartan) και η τελμισαρτάνη (telmisartan) είναι προτιμότερο να χορηγούνται το βράδυ σε αυτούς που δεν έχουν νυκτερινή πτώση της ΑΠ, ενώ η μεδοξομιλική ολμεσαρτάνη (olmesartan medoxomil) μπορεί να δοθεί οποιαδήποτε ώρα της ημέρας, όταν αφορά σε ασθενείς ήπιου προς μέτριου βαθμού ιδιοπαθή, χωρίς επιπλοκές, υπέρταση.<sup>21,31,32</sup>
- Τα διουρητικά, όπως η τορασεμίδη (torasemide) καλύτερα να χορηγούνται το βράδυ, ενώ η υδροχλωροθειαζίδη (hydrochlorothiazide) πρέπει να χορηγείται το πρωί σε ιδιοπαθή υπέρταση.<sup>21,31</sup>

Όπως έχει ήδη αναφερθεί, η μεγαλύτερη ομάδων υπερτασικών ασθενών χαρακτηρίζεται από απότομη και επίμονη αύξηση της ΑΠ μεταξύ 6 π.μ. και 10 π.μ., η οποία παραμένει αυξημένη κατά τη διάρκεια της ημέρας και συνήθως ελαττώνεται κατά τη διάρκεια του ύπνου. Στην ομάδα αυτή, μπορούμε να παρέμβουμε αποτελεσματικά με τη χορήγηση φαρμάκων που έχουν μεγάλο χρόνο δράσης, ώστε να είναι ρυθμισμένη η πίεση μεταξύ των μεσοδιαστημάτων των δόσεων των φαρμάκων και επιπλέον να καλυφθεί το κρίσιμο χρονικό διάστημα το πρωί, όταν η ΑΠ θα αυξηθεί απότομα. Νέα φάρμακα που χορηγούνται μία φορά την ημέρα, βελτιώνουν τη συμμόρφωση του ασθενούς, παράλληλα με την ελαχιστοποίηση της μεταβλητότητας της ΑΠ.

Το παραπάνω θεραπευτικό σχήμα όμως δεν είναι κατάλληλο για ασθενείς, η πίεση των οποίων δεν ελαττώνεται το βράδυ, και συνεχίζουν να έχουν νυκτερινή ΑΥ. Τα υπάρχοντα δεδομένα αναφέρουν ότι η συγκεκριμένη κατηγορία ασθενών πιθανότατα να ωφελείται από τη χορήγηση ορισμένων αντιυπερτασικών φαρμάκων το βράδυ, έτσι ώστε να μειωθεί η ΑΠ και να μην προκληθεί απότομη αύξησή της το πρωί. Είναι ουσιαστικό λοιπόν να καθορίζεται, με ακριβή τρόπο, η διακύμανση της ΑΠ στη διάρκεια του 24ώρου, η οποία μπορεί να ποικίλλει

δραματικά, έτσι ώστε να χορηγούνται τα φάρμακα στον κατάλληλο χρόνο, με βάση τον κirkάδιο ρυθμό.<sup>31</sup>

### Πλεονεκτήματα και μειονεκτήματα της μεθόδου

Η χορήγηση φαρμάκων με τη μέθοδο της χρονοθεραπείας έχει οδηγήσει σε αύξηση της αποτελεσματικότητάς τους, σε ελάττωση των ανεπιθύμητων ενεργειών και σε καλύτερη ανοχή τους από τους ασθενείς. Έρευνες έχουν δείξει ότι συμβάλλει στην επανεκτίμηση για χειρουργική αφαίρεση, αρχικά μη χειρουργήσιμων μεταστατικών καρκίνων, στη μείωση των ανεπιθύμητων ενεργειών μετά από χημειοθεραπεία, στην αποφυγή εμφραγμάτων και εγκεφαλικών επεισοδίων με σωστή ρύθμιση της αρτηριακής πίεσης κατά τη διάρκεια του 24ώρου και, τελικά, στη βελτίωση της ποιότητας ζωής του ασθενούς.

Η ορθή εφαρμογή της συχνά επηρεάζεται αρνητικά από δύο βασικούς παράγοντες:

(α) Τη δυσκολία εφαρμογής της σε όλες τις περιπτώσεις ασθενών με καρκίνο και υπέρταση και (β) τη δυσχέρεια συμμόρφωσης των ασθενών στις οδηγίες χορήγησης των φαρμάκων.

Η δυσκολία όσον αφορά στην εφαρμογή της σχετίζεται με το γεγονός ότι οι κirkάδιοι ρυθμοί δεν είναι ίδιοι σε όλους τους ανθρώπους και επηρεάζονται από τον ύπνο και τη διατροφή, κ.λπ. Έτσι, συχνά είναι αναγκαία η εξατομικευμένη αξιολόγηση των ασθενών σχετικά με το χρόνο χορήγησης των φαρμάκων, γεγονός που θεωρείται χρονοβόρο και δαπανηρό. Παράλληλα, πολλές φορές είναι δύσκολο για το υγειονομικό προσωπικό να προετοιμάζει, να χορηγεί φάρμακα τις νυκτερινές ή τις πρώτες πρωινές ώρες και να παρακολουθεί τη δράση τους και τις πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες που προκαλούν αυτά. Επίσης, είναι αρκετά δύσκολο για τους ασθενείς να συμμορφωθούν σε αγωγή που απαιτεί χρόνια τροποποίηση του καθημερινού τους προγράμματος, όπως αφύπνιση τις πρώτες μεταμε-

σονύκτιες ώρες. Στη μέθοδο λοιπόν της χρονοθεραπείας θεωρείται αναγκαία:

- η εκπαίδευση του ασθενούς για τα πλεονεκτήματά της και η αξιολόγηση της συμμόρφωσής του στο θεραπευτικό σχήμα για κάποιο χρονικό διάστημα και
- η εκπαίδευση του υγειονομικού προσωπικού, ώστε να κατανοήσει τους μηχανισμούς δράσης και τα θεραπευτικά αποτελέσματα της χρονοθεραπείας.

Οι προαναφερθείσες καταστάσεις έχουν ως αποτέλεσμα τη μικρή συμμετοχή των ασθενών σε τέτοιου τύπου έρευνες, γεγονός που εμποδίζει την εξαγωγή ασφαλών συμπερασμάτων. Απαιτούνται περαιτέρω τυχαιοποιημένες μελέτες φάσης III, με την ενεργό συμμετοχή και υποστήριξη του ιατρονοσηλευτικού προσωπικού και των ασθενών, οι οποίες θα επιβεβαιώσουν τα αρχικά αποτελέσματα.

### Συμπεράσματα

- Η γνώση του κirkάδιου ρυθμού μπορεί να εφαρμοστεί στην πρόληψη των νοσημάτων, στη θεραπεία και στη μείωση των ανεπιθύμητων ενεργειών από τα φάρμακα, στοχεύοντας πάντα στην αύξηση της επιβίωσης και στη βελτίωση της ποιότητας ζωής.
- Η χρονοθεραπεία στοχεύει στη βελτίωση της θεραπευτικής αποτελεσματικότητας, στην ελαχιστοποίηση των πιθανών ανεπιθύμητων ενεργειών και κατά συνέπεια στην καλύτερη ανοχή τους και τη συμμόρφωση του ασθενούς.
- Η γενική εφαρμογή της είναι υπό μελέτη, δεδομένου ότι οι κirkάδιοι ρυθμοί μεταβάλλονται από άτομο σε άτομο.
- Καθώς οι τυχαιοποιημένες μελέτες δεν είναι ακόμη αρκετές, η σύνδεση του κirkάδιου ρυθμού με την ανάπτυξη ή/και τη θεραπεία νοσημάτων, όπως ο καρκίνος και η υπέρταση είναι ακόμη περιορισμένη.

## ABSTRACT

### The Role of Chronotherapy in the Management of Cancer and Arterial Hypertension

Theocharis Konstantinidis,<sup>1</sup> Nektaria Skandalaki<sup>2</sup>

<sup>1</sup>RN, BSc, MPH, Lecturer in Nursing, Department of Nursing, Technological Educational Institute of Crete, Heraklion,

<sup>2</sup>BSc, MPH, Haematology and Oncology Unit, "Venizeleio-Pananeio" General Hospital of Heraklion, Heraklion, Crete, Greece

Chronotherapy is a method of administration of drugs in specific combinations and at specific times, in order to achieve the maximum therapeutic effect with the minimum side effects. It is based on the circadian rhythm and the related changes observed during the 24 hours in cell function and body parameters, such as blood pressure. Several studies have shown encouraging results in comparison with conventional therapy. In cancer case studies better response was observed to chemotherapy administered according to chronotherapy principles, with a reduction of side effects and better quality of life. Chronotherapy

has also been shown to contribute to the regulation of arterial hypertension, especially during the night, and to be a predictor for the appearance of cardiovascular complications. The main disadvantages of this form of therapy are the need for individual determination of the circadian rhythm of each patient, and the difficulties of the patients in their compliance with the regimen.

**Conclusions:** Evidence from the treatment of both cancer and hypertension support the concept that chronotherapy has many advantages. There is a need for more randomized studies with larger samples of patients in order to document the possible advantages of chronotherapy for wider clinical practice. *NOSILEFTIKI* 2011, 50 (3): 255–261.

**Key-words:** *alternative care, cancer, chronotherapy, hypertension*

✉ **Corresponding Author:** Theocharis Konstantinidis, 14 Artakinas street, Mesabelies, GR-714 09 Herakleio Crete, Greece, tel.: +30 6974 718 821, +30 2810 379 543, e-mail: harriskon@gmail.com

## Βιβλιογραφία

1. Γούλια Ε. *Εφαρμοσμένη Νοσηλευτική*. 4η έκδοση. Εκδόσεις «Η Ταβιθά», Αθήνα, 2007:20–23
2. Mallett J, Dougherty L. *The Royal Marsden hospital manual of clinical nursing procedures*. 5th ed. Blackwell Science, Oxford, 2001:211
3. Αθανάτου Ε. *Κλινική Νοσηλευτική. Βασικές και ειδικές νοσηλείες*. Εκδόσεις Ιδίας, Αθήνα, 2007:221
4. Eisenhauer LA, Hurley AC, Dolan N. Nurses' reported thinking during medication administration. *J Nurs Scholarsh* 2007, 39:82–87
5. Mormont MC, Levi F. Cancer chronotherapy: Principles, applications, and perspectives. *Cancer* 2003, 97:155–169
6. Kelly G. Body temperature variability (Part 1): A review of the history of body temperature and its variability due to site selection, biological rhythms, fitness, and aging. *Altern Med Rev* 2006, 11:278–293
7. Giles TD. Circadian rhythm of blood pressure and the relation to cardiovascular events. *J Hypertens Suppl* 2006, 24:S11–S16
8. Cermakian N, Boivin DB. The regulation of central and peripheral circadian clocks in humans. *Obes Rev* 2009, 10(Suppl 2):25–36
9. Martin RJ, Banks-Schlegel S. Chronobiology of asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 1998, 158:1002–1007
10. Moser M, Schaumberger K, Schernhammer E, Stevens RG. Cancer and rhythm. *Cancer Causes Control* 2006, 17:483–487
11. Barion A, Zee PC. A clinical approach to circadian rhythm sleep disorders. *Sleep Med* 2007, 8:566–577
12. Lin YC, Hsiao TJ, Chen PC. Shift work aggravates metabolic syndrome development among early-middle-aged males with elevated ALT. *World J Gastroenterol* 2009, 15:5654–5661
13. Nojkov B, Rubenstein JH, Chey WD, Hoogerwerf WA. The impact of rotating shift work on the prevalence of irritable bowel syndrome in nurses. *Am J Gastroenterol* 2010, 105:842–847
14. Rich T, Innominato PF, Boerner J, Mormont MC, Iacobelli S, Baron B et al. Elevated serum cytokines correlated with altered behavior, serum cortisol rhythm, and dampened 24-hour rest-activity patterns in patients with metastatic colorectal cancer. *Clin Cancer Res* 2005, 11:1757–1764
15. Lévi F. Chronotherapeutics: The relevance of timing in cancer therapy. *Cancer Causes Control* 2006, 17:611–621
16. Lemmer B, Labrecque G. Chronopharmacology and chronotherapeutics: Definitions and concepts. *Chronobiol Int* 1987, 4:319–329
17. Hermida RC, Smolensky MH. Chronotherapy of hypertension. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2004, 13:501–505
18. Eriguchi M, Lévi F, Hisa T, Yanagie H, Nonaka Y, Takeda Y. Chronotherapy for cancer. *Biomed Pharmacother* 2003, 57(Suppl 1):92s–95s
19. Bittencourt LR, Santos-Silva R, de Mello MT, Andersen ML, Tufik S. Chronobiological disorders: Current and prevalent conditions. *J Occup Rehabil* 2010, 20:21–32
20. Van der Steen WJ, Ho VK. Diets and circadian rhythms: Challenges from biology for medicine. *Acta Biotheor* 2006, 54:267–275
21. Zhu LL, Zhou Q, Yan XF, Zeng S. Optimal time to take once-daily oral medications in clinical practice. *Int J Clin Pract* 2008, 62:1560–1571
22. Ross K. Circadian rhythms play role in cancer research. *J Natl Cancer Inst* 2006, 98:806–807
23. Patrick R. Chronotherapy and cancer. *Focus Journal* Nov/Dec 2007:18–20. Available at: <http://www.foocus.com/novdec-07journal.php> (assessed March 1, 2010)
24. Rana S, Mahmood S. Circadian rhythm and its role in malignancy. *J Circadian Rhythms* 2010, 3:13
25. Rebuelto M. Chronopharmacology and antimicrobial therapeutics. *Curr Clin Pharmacol* 2006, 1:265–275
26. Lévi F, Zidani R, Misset JL. Randomised multicentre trial of chronotherapy with oxaliplatin, fluorouracil, and folinic acid in metastatic colorectal cancer. International Organization for Cancer Chronotherapy. *Lancet* 1997, 350:681–686
27. Giacchetti S, Itzhaki M, Gruia G, Adam R, Zidani R, Kunstlinger F et al. Long-term survival of patients with unresectable colorectal cancer liver metastases following infusional chemotherapy with 5-fluorouracil, leucovorin, oxaliplatin and surgery. *Ann Oncol* 1999, 10:663–669
28. Turkoski BB. Medication timing for the elderly: The impact of biorhythms on effectiveness. *Geriatr Nurs* 1998, 19:146–151
29. Millar-Craig MW, Bishop CN, Raftery EB. Circadian variation of blood-pressure. *Lancet* 1978, 1:795–797
30. Kario K. "Cocktail" antihypertensive chronotherapy for perfect control of morning hypertension in diabetic patients. *Intern Med* 2005, 44:1211–1212
31. Hermida RC, Ayala DE, Calvo C. Administration-time-dependent

- effects of antihypertensive treatment on the circadian pattern of blood pressure. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2005, 14:453–459
32. Hermida RC, Ayala DE, Calvo C. Optimal timing for antihypertensive dosing: Focus on valsartan. *Ther Clin Risk Manag* 2007, 3:119–131
33. Kario K, Pickering TG, Umeda Y, Hoshida S, Hoshida Y, Morinari M et al. Morning surge in blood pressure as a predictor of silent and clinical cerebrovascular disease in elderly hypertensives: A prospective study. *Circulation* 2003, 107:1401–1406
34. Hermida RC, Ayala DE, Fernández JR, Calvo C. Chronotherapy improves blood pressure control and reverts the nondipper pattern in patients with resistant hypertension. *Hypertension* 2008, 51:69–76