

Zakład Farmakologii, Instytut Patologii Klinicznej, Akademia Medyczna w Lublinie
Kierownik: prof. dr hab. n. med. Zdzisław Kleinrok

Zdzisław KLEINROK

Rytmy biologiczne i ich znaczenie dla farmakoterapii

Биологические ритмы и их значение для фармакотерапии

Biological Rhythms and their Importance for Pharmacotherapy

Jakkolwiek rytmiczny przebieg wielu procesów fizjologicznych znany był już w czasach starożytnych, to jednak dopiero w ostatnim ćwierćwieczu problem ten stał się przedmiotem szerokiego zainteresowania wielu pracowni naukowych na całym świecie (1, 2, 4, 9, 18, 30, 42, 49).

Halberg (18), jeden z pionierów badań rytmów biologicznych, wyróżnił rytmy dobowe (*circadian*), ponaddobowe (*infradian*) i poniżejdobowe (*ultradian*), tj. o cyklu trwającym 24 godz. lub ponad, albo poniżej tego czasu. Niezależnie od przytoczonego podziału, rytmy biologiczne dzieli się w zależności od czynnika synchronizującego, który może być pochodzenia wewnętrznego lub zewnętrznego (51). Wewnętrzne lub endogenne rytmy są z reguły rytmami poniżejdobowymi i ściśle się wiążą z samokontrolą podstawowych reakcji chemicznych komórek, tkanek czy narządów (19). Przykładem może być częstość akcji serca, oddychania, występowanie okresu REM we śnie itp. Natomiast rytmy zewnętrzne lub egzogenne są rytmami dobowymi i ponaddobowymi. Czynnikiem synchronizującym w rytmach zewnętrznych jest światło, temperatura otoczenia, hałas, a także działające bardziej subtelnie pole elektrostatyczne i magnetycznej grawitacja, promieniowanie lub nawet zapachy.

Rytmy biologiczne są niewątpliwie przejawem ścisłego powiązania każdego żywego organizmu ze środowiskiem zewnętrznym. Przystosowanie do tego środowiska prowadzi do rytmicznych zmian aktywności wielu procesów fizjologicznych i ściśle z nimi związanych cyklicznych zmian aktywności różnych układów enzymatycznych. Black i wsp. (5) sugerują obecność w bocznej części podwzgórza oscylatora napędowego, pełniącego funkcję „zegara biologicznego”.

Jest rzeczą oczywistą, że czynność takiego zegara, regulującego cykliczny przebieg wielu procesów fizjologicznych, ulega zaburzeniu nie tylko w różnych stanach patologicznych, ale także pod wpływem działania między innymi leków, co posiada istotne znaczenie nie tylko poznawcze, ale również wyraźne implikacje praktyczne. Ponadto nagłe przestawienie zegara biologicznego, co występuje na przykład przy dłuższych podróżach samolotami, zwłaszcza na trasach równoległych do równika,

powoduje wyraźne osłabienie czynności psychofizycznych, ustępujące dopiero po 1—2-dniowej adaptacji. Obserwuje się więc wzajemne oddziaływanie: zegara biologicznego na czynności fizjologiczne i na odwrót.

W niniejszym artykule ograniczę się przede wszystkim do aktualnych danych dotyczących znaczenia rytmów biologicznych dla farmakoterapii.

RYTMY PONIŻEJDOBOWE

Na większość rytmów poniżejdobowych, będących rytmami wewnętrznymi, wyraźny wpływ wywierają trucizny i leki. Zastosowane leki w zależności od okresu rytmu mogą wywoływać różny efekt. Istotna w leczeniu nowotworów okazała się faza S podziału komórkowego, w której ma miejsce synteza DNA, a która trwa u gryzoni 6—8 godz., a w zdrowych histologicznie tkankach człowieka 10—20 godz. (31). W czasie trwania tej fazy największe efekty cytostatyczne wywierają zarówno leki, jak i promienie X (16). U człowieka rytmom poniżejdobowym można przyporządkować okresowe posiłki, okresy wzmożonej aktywności fizycznej lub intelektualnej, a także u niektórych osób — aktywność zawodową. Jako synchronizatory mogą działać czynniki fizjologiczne, socjologiczne i ewentualnie toksyczne (alkohol, tytoń, leki), stosowane w regularnych odstępach czasu, zwłaszcza w ciągu dnia. Warto dodać, że każdy z tych czynników może sam wywierać wpływ na toksyczność różnych innych trucizn czy leków. Na przykład aktywność fizyczna zwiększa toksyczność tlenku węgla (10), podciśnienie ortostatyczne uczuła na działanie inhibitorów MAO (28), a stężenie alkoholu we krwi jest różne w zależności od wypełnienia żołądka pokarmem (38).

Wzajemne powiązanie między rytmami poniżejdobowymi i bodźcami toksycznymi zależy od aktualnej fazy rytmu. Jeśli bodziec odznacza się niewielką siłą działania i występuje w cyklu względnie zamkniętym w czasie, synchronizacja rytmu podlega jego wpływowi. Powoduje to pewne utrudnienia w neurofarmakologicznym postępowaniu leczniczym. W przeciwieństwie do tego przedawkowanie powoduje depresję i izolację pacjenta od jego socjalnych synchronizatorów. Ma to miejsce w przewlekłym zatruciu heroiną (21).

RYTMY DOBOWE

Do chwili obecnej stwierdzono, że ponad 100 fizjologicznych funkcji człowieka i zwierząt podlega rytmom dobowym. U człowieka opisano m. in. dobowe rytmy ostrości zmysłów, sprawności fizycznej, wrażliwości na ból i wstrząs (29). Dobowe rytmy samopoczucia ludzi zdrowych i cho-

rych są powszechnie znane. Dowodem przemawiającym za rytmicznymi zmianami samopoczucia może być fakt najczęstszych zgonów czy fizjologicznych porodów około godziny trzeciej nad ranem. Wiąże się to niewątpliwie, jak wcześniej już stwierdzono, z przewagą układu przywspółczulnego w nocy. Rytmy dobowe są synchronizowane przede wszystkim światłem, jako wynik obrotu ziemi dookoła osi. Przy stałym oświetleniu lub w stałej ciemności rytmy te zanikają. W tych warunkach dobowy rytm temperatury ciała oraz wydalania potasu utrzymuje się znacznie dłużej niż rytm snu, co wskazuje na istnienie również innych niż światło synchronizatorów (3).

Leki, jako czynniki egzogenne, nie tylko mogą wpływać na przebieg rytmów biologicznych, ale również ich siła działania w zależności od rytmu dobowego może ulegać zmianom. Szczególnie interesujące z uwagi na nadrzędną rolę układu nerwowego wydają się różnice siły działania leków psycho- i neurotropowych stosowanych w różnych porach doby. Pierwsze prace z tej dziedziny dotyczą dobowych zmian wrażliwości zwierząt doświadczalnych na barbiturany. Wykazano w nich, że do wywołania narkozy pentobarbitalowej (13) lub heksobarbitalowej (4) u myszy czy szczurów w nocy konieczne jest użycie większych niż w dzień dawek leku. Również czas trwania narkozy w nocy, tj. podczas aktywnej fazy dobowego cyklu gryzoni, jest krótszy. Opisane efekty można przynajmniej częściowo wyjaśnić aktywnością enzymatyczną wątroby, która podlega również rytmom dobowym. U gryzoni maksymalna aktywność enzymów metabolizujących barbiturany występuje w nocy, a minimalna — w dzień (26, 41). Aktywność enzymów zwiększa się również po dłuższym przebywaniu zwierząt w ciemnym pomieszczeniu (56). Natomiast adrenalektomia oraz uszkodzenie podwzgórza powodują zmniejszenie aktywności enzymatycznej wątroby (41).

Roberts i wsp. (43) wysunęli hipotezę sugerującą, niezależnie od rytmicznej aktywności enzymatycznej wątroby, własny rytm wrażliwości mózgu na działanie narkotyków chirurgicznych. Przemawiają za tym badania, w których pentotal stosowano bezpośrednio do komory bocznej mózgu, a w których działanie leku utrzymywało się dłużej o godz. 8.00 niż o 20.00. Podobne wyniki, jak w przypadku zastosowanych dootrzewnowo barbituranów, uzyskano dla wziewnych narkotyków chirurgicznych, tj. cyklopropanu i halotanu (33, 34).

Jakkolwiek wszystkie dotychczas badane narkotyki chirurgiczne wykazują podobny rytm dobowy, jeżeli chodzi o czas trwania narkozy, to jednak szczyt działania poszczególnych narkotyków jest różny. Na przykład szczyt działania cyklopropanu u szczurów występuje o godz. 8.00, a halotanu o godz. 12.00, czyli występuje przesunięcie fazy rytmu o 4 godz. (34).

Rytmowi dobowemu podlega również działanie środków pobudzających ośrodkowy układ nerwowy. Środki drgawkotwórcze, takie jak tremoryna (36), flurotyl (57), lidokaina (32) czy acetylocholina (25), okazały się u gryzoni bardziej efektywne nocą niż w ciągu dnia.

Stosunkowo mało jest prac poświęconych dobowym rytmom dotyczącym leków psychotropowych. Wynika to niewątpliwie z faktu, że mechanizm ich działania związany jest ze zmianą poziomu i obrotu poszczególnych neuromediatorów oraz zmianą wrażliwości odpowiednich receptorów, które same podlegają rytmicznym wahaniom dobowym (6, 14, 17, 23, 45, 48, 58, 59). Spośród neuroleptyków stwierdzono dobowy rytm wrażliwości na sedatywne działanie tetrabenazyny, przy czym obserwowane zmiany korelują z dobowym rytmem syntezy i uwalniania serotoniny (35). Również wykazano dobowy rytm wrażliwości na działanie amfetaminy (44), benzodwuzepin (11, 12) oraz soli litu (20).

Ogólnie można dziś powiedzieć, że środki pobudzające ośrodkowy układ nerwowy działają silniej w fazie aktywnej cyklu dobowego, a środki hamujące — w fazie snu.

Wykazanie wyraźnych dobowych różnic działania farmakologicznego, zwłaszcza w odniesieniu do narkotyków chirurgicznych, posiada istotne praktyczne znaczenie, bowiem współczynnik terapeutyczny tych leków ulega określonym zmianom. U gryzoni laboratoryjnych jest najwyższy, tzn. najbardziej bezpieczny, w dzień, a najmniejszy w nocy. Można przypuszczać, że również u ludzi współczynnik terapeutyczny ulega podobnym zmianom w ciągu doby.

RYTMY PONADDOBOWE

Rytmy te dzieli się na: tygodniowe, miesięczne, roczne oraz wieloletnie.

R y t m y t y g o d n i o w e

Mogą być one rozpatrywane zarówno z punktu widzenia socjoekonomicznego, jak i zawodowego. Występuje wyraźna synchronizacja związana z sobotnio-niedzielnym wypoczynkiem. Tygodniowe rytmy występują u alergików zatrudnionych w fabrykach, gdzie stykają się z alergenami, przy czym nasilenie odczynów alergicznych występuje zwykle w dniach poświęconych (55). Zwiększenie ilości przyjęć do szpitali w ciągu tygodnia w porównaniu z weekendem tłumaczy się m. in. wzrostem zanieczyszczenia atmosfery (spalinami). Jednakże w omawianych zjawiskach trudno opierać się wyłącznie na tego typu korelacjach, gdyż może

wchodzić również w grę motywacja socjologiczna, górująca nad rozważaniami o zachorowalności.

Rytmy miesięczne

Rytmy te synchronizowane są obrotem księżyca dookoła ziemi lub obrotem słońca wokół własnej osi. Jakkolwiek co do wpływu księżyca na życie biologiczne istnieje wiele aspektów mitycznych, to jednak wywołane przezeń przyływy morza wywierają wyraźny wpływ na życie biologiczne naszej planety. Wpływ faz księżyca na życie ssaków nie znajduje uznania w większości danych literaturowych, chociaż i tu pojawiły się intrygujące spostrzeżenia (8). Oddzielnym zagadnieniem jest cykl miesięczny u samic ssaków, w czasie którego dochodzi do istotnych zmian odczynowości m. in. na leki.

Rytmy roczne

W ciągu roku obserwuje się wyraźne zmiany odczynowości żywych organizmów na działanie wielu czynników. Sezonowy przebieg i nawroty choroby wrzodowej, sezonowy aspekt śmiertelności, zmiany aktywności płciowej itp. potwierdzają rytmiczny, o rocznej synchronizacji, charakter wielu cech żywego organizmu. W badaniach doświadczalnych na zwierzętach wykazano istotne różnice wrażliwości na leki w różnych porach roku. Dotyczy to toksyczności fenacetyny (7) i heksobarbitalu (27) u szczurów, działania hormonu antydiuretycznego (22), wywoływania szoku anafilaktycznego (53), toksyczności związków hipoglikemicznych (50) czy też wrażliwości na elektrowstrząsy (39). Zjawiska te, obok niewątpliwego wpływu temperatury otoczenia, można wyjaśnić również sezonową zmianą aktywności gruczołów wewnętrznego wydzielania, zawartości neuro-mediatorów w tkankach, a zwłaszcza w mózgu itp.

Rytmy wieloletnie

Okresowe zmiany aktywności słonecznej, związane z występowaniem średnio co 11 lat plam słonecznych, wpływają przypuszczalnie również na reakcje psychofizjologiczne (37) i biochemiczne (52) człowieka. Badania tego typu mogą być prowadzone tylko u człowieka z uwagi na znacznie krótszy czas życia prawie wszystkich zwierząt. Dotychczas nie udało się dokładnie ustalić, czy biosfera jest zsynchronizowana z aktywnością słoneczną, np. poprzez zmiany w zawartości ozonu w atmosferze, czy też poprzez wpływy biometeorologiczne. Obserwacje medyczne, takie jak

występowanie zawału serca (24, 40), psychoz (15) oraz leukopenii (47), wielkości OB (54), ciśnienia krwi, szybkości akcji serca i oddechu (46) nie są jeszcze wystarczającym dowodem na oddziaływanie płam słonecznych na człowieka. Można jednak już dziś hipotetycznie przyjąć, że mogą one poprzez działanie klimatyczne czy radiacyjne wpływać m. in. na zmiany działania leków.

PODSUMOWANIE

Ogólnie można stwierdzić, że rytmy biologiczne mogą wywierać wpływ na działanie leków i na odwrót: leki mogą zmieniać przebieg rytmów biologicznych. Niezależnie od tego leki oraz inne czynniki zewnętrzne mogą powodować przesunięcie fazowe przebiegu rytmów biologicznych, co z kolei może odbijać się na sprawności psychofizycznej organizmów żywych. Ponadto rytmy biologiczne prowadzą do okresowej zmiany aktywności procesów fizjologicznych. Mechanizm tego fenomenu nie został dotychczas całkowicie wyjaśniony, chociaż już dziś można przyjąć, że jest on związany z aktywnością enzymatyczną komórek oraz tkanek, co ma szczególne znaczenie w przypadku ośrodkowego układu nerwowego i układu endokrynnego.

Ponieważ każdy lek w końcowym efekcie wywiera również wpływ na aktywność enzymatyczną komórek czy tkanek, powoduje to odpowiednie rytmiczne zmiany jego efektywności. Rozpatrując działanie jakiegokolwiek leku, należy sobie uzmysłwić, iż jest ono funkcją jego wchłaniania, metabolizmu i wydalania. Z jednej strony rytmy biologiczne wpływają na wszystkie wymienione parametry farmakokinetyczne i w ten sposób powodują wystąpienie dobowych zmian siły działania poszczególnych leków. Z tego wynika, że siła farmakologicznego działania leku zależy od rytmów biologicznych i w skrajnych przypadkach może wystąpić działanie toksyczne po zastosowaniu dawek leczniczych. Z drugiej strony wywołane przez leki zmiany aktywności odpowiednich układów enzymatycznych zaburzają fizjologiczne rytmy, czyli zmieniają działanie zegara biologicznego. Ponadto wykazano, że desynchronizacja rytmów biologicznych, spowodowana między innymi przez leki, wywiera szkodliwe działanie, co u gryzoni laboratoryjnych przejawia się zwiększeniem śmiertelności, skróceniem życia, zmniejszeniem płodności itp.

Również u ludzi opisano niekorzystny wpływ desynchronizacji rytmów biologicznych na uwagę, kojarzenie oraz przebieg chorób. Znalazło to praktyczne zastosowanie m. in. w opracowywaniu harmonogramu pracy pilotów latających na długich trasach w kierunkach równikowych. Poza tym czynione są próby ustalenia optymalnego czasu, w którym

sportowcy osiągają rekordowe wyniki, studenci zdają najlepiej egzaminy itp. Również w terapii coraz częściej stosuje się leki cytostatyczne i hormonalne w zależności od rytmicznie przebiegających podziałów komórkowych lub aktywności gruczołów wewnętrznego wydzielania.

Jestem głęboko przekonany, że w niedalekiej przyszłości obejmie to również i inne leki, a farmakoterapia, jako chronofarmakoterapia, obok przeciętnego dawkowania podawać będzie również pory dnia, w których dane leki wywierają maksymalne bądź minimalne działanie.

PISMIENICTWO

1. Agadzian N. A.: Biologičeskije ritmy. Nauka, Moskwa 1967.
2. Aschoff J.: Circadian Clocks. North Holland, Amsterdam 1965.
3. Aschoff J.: Desynchronisation and Resynchronisation of Human Circadian Rhythms. *Aerospace Med.* **40**, 844, 1969.
4. Bieriezowska I. W.: Cyrkadnyje bioritmy i diejstwije lekarstwiennych preparatow. *Chimiko-farm. Žurn.* **11** (5), 47, 1977.
5. Black I. B. i wsp.: Hypothalamic Regulation of the Daily Rhythm in Hepatic Tyrosine Transaminase Activity. *Nature New Biol.* **230**, 185, 1971.
6. Billilier P., Mouret J. R.: The Alternation of the Diurnal Variations of Brain Tryptophan, Biogenic Amines and 5-Hydroxyindoleacetic Acid in the Rat under Limited Time Feeding. *Int. J. Neurosci.* **2**, 271, 1971.
7. Boyd E. M., Hottenroth S. M. H.: The toxicity of Phenacetin at the Range of the Oral LD₆₀ in Albino Rats. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* **12**, 80, 1968.
8. Brown F. A. Jr.: Propensity for Lunar Periodicity in Hamsters and its Significance for Biological Clock Theories. *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.* **120**, 792, 1965.
9. Bünning E.: The Physiological Clock. Longmans, Green and Comp. London 1967.
10. Chevalier R. B. i wsp.: Effects of CO Inhalation on the Cardiopulmonary Response of Nonsmokers to Exercise. *J. Lab. Clin. Med.* **62**, 867, 1963.
11. Childs G., Redfern P. H.: A Circadian Rhythm in Passive Avoidance Behaviour: the Effect of Phase Shift and the Benzodiazepines. *Neuropharmacology* **20**, 1365, 1981.
12. Davies J. A. i wsp.: The Effect of Phase Shift on Passive Avoidance Response in Rats, and the Modifying Action of Chlordiazepoxide. *Br. J. Pharmacol.* **51**, 447, 1974.
13. Davis W. M.: Day-night Periodicity of Pentotal Response of Mice and Influence of Sociopsychological Conditions. *Experientia* **18**, 235, 1962.
14. Ertel R. J. i wsp.: Circadian System Phase-dependent Toxicity and other Effects of Methopyrapone in the Mouse. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* **146**, 395, 1964.
15. Friedman H. i wsp.: Geomagnetic Parameters and Psychiatric Hospital Admissions. *Nature* **200**, 628, 1963.
16. Frindel E., Tubiana M.: Radiology and the Cell Cycle. [w:] *The Cell Cycle and Cancer*. Ed. R. Baserga, Dekker, New York—London 1971.
17. Gray H. E. i wsp.: Effect of Lesions of the *locus coeruleus* Complex on the Circadian Rhythm of Plasma Corticosterone in the Mouse. *Experientia* **35**, 1126, 1979.

18. Halberg F.: Chronobiology. *Ann. Rev. Physiol.* **31**, 675, 1969. ▲
19. Hartman E.: The 90-Minute Sleep-dream Cycle. *Arch. Gen. Psychiatr.* **18**, 280, 1968.
20. Hawkins R. i wsp.: Circadian Rhythm of Lithium Toxicity in Mice. *Psychopharmacology* **56**, 113, 1978.
21. Hegge F. W. i wsp.: Some Circadian and Ultradian Aspects of Abstinence from Heroine. XI. Internat. Conf. Intern. Soc. Chronobiology, Hannover 1973.
22. Heller H. i wsp.: Seasonal Variation in the Response of Rat to Antidiuretic Hormones. *Brit. J. Pharmac. Chemother.* **12**, 100, 1957.
23. Hery F. i wsp.: Daily Variations of Serotonin Metabolism in the Rat Brain. *Brain Res.* **43**, 445, 1972.
24. Heyer H. E. i wsp.: The Increased Frequency of Acute Myocardial Infarction during Summer Months in a Warm Climate. *Am. Heart J.* **45**, 740, 1953.
25. Jones F. E. i wsp.: Murine Circadian Susceptibility-resistance Cycle to Acetylcholine. *Proc. Minn. Acad. Sci.* **31**, 61, 1963.
26. Jori A. i wsp.: Dayly Rhythmic Variation and Liver Drug Metabolism in Rat. *Biochem. Pharmacol.* **20**, 2965, 1971.
27. Kaiser S. C., Kunig R.: Effect of Varying Periods of Cold Exposure on the Action and Metabolism of Hexobarbital. *Biochem. Pharmacol.* **18**, 405, 1969.
28. Kirchhoff H. W.: The Impact of Diurnal Rhythm on Drug Dosing and Drug Evaluation. *Int. Z. Klin. Pharmakol. Ther. Toxikol.* **4**, 68, 1970.
29. Klein K. E. i wsp.: Circadian Rhythm in Indices of Human Performance, Physical Fitness and Stress Resistance. *Aerospace Med.* **39**, 512, 1968.
30. Kleinrok Z.: Problemy chronobiologii dobowej w neuro- i psychofarmakologii. *Acta Physiol. Pol.* **30**, Suppl. **19**, 189, 1979.
31. Lipkin M.: The Proliferative Cycle of Mammalian Cells. [w:] *The Cell Cycle and Cancer*. Ed. R. Baserga, Dekker, New York—London 1971.
32. Lutsch E. P., Morris R. W.: Circadian Periodicity in Susceptibility to Lidocaine Hydrochloride. *Science* **156**, 100, 1967.
33. Matthews J. H. i wsp.: A Circadian Susceptibility-resistance Cycle to Fluothane in Male BI Mice. *Can. Anaesth. Soc. I.* **11**, 280, 1964.
34. Munson E. S. i wsp.: Circadian Variations in Anesthetic Requirement and Toxicity in Rats. *Anesthesiology* **32**, 507, 1970.
35. Nagayama H. i wsp.: Circadian Susceptibility Rhythm to Neuroleptic, Tetrabenazine. *Psychopharmacology* **55**, 61, 1977.
36. Paul J. E., Scheving L. E.: Temporal Variations in the Susceptibility of White Rats to Pentobarbital Sodium and Tremorine. *Int. J. Neuropharmacol.* **3**, 651, 1964.
37. Piccardi G.: *The Chemical Basis of Medical Climatology*. Thomas, Springfield (Ill), 1963.
38. Planques J. i wsp.: Alcool et accidents de la route. *Cahiers Sandoz No. 23*, Paris 1972.
39. Porszasz J., Worum I.: Seasonal Variations of Electroshock Seizure Susceptibility in Rat. *Acta Physiol. Acad. Sci. Hung.* **40**, 93, 1971. ▲
40. Poumailloux M., Viart R.: Correlation possible entre l'incidence des infarctus du myocarde et l'augmentation des activités solaires et géomagnétiques. *Bull. Acad. Méd.* **143**, 167, 1919.
41. Radziłowski F. M., Bousquet W. F.: Dayly Rhythmic Variation in Hepatic Drug Metabolism in the Rat and Mouse. *J. Pharmacol. exp. Ther.* **163**, 229, 1968.

42. Reinberg A., Halberg F.: Circadian Chronopharmacology. *Ann. Rev. Pharmacol.* **11**, 415, 1971.
43. Roberts P. i wsp.: Diurnal Variation in Sensitivity to and Metabolism of Barbiturates in the Rat-lack of Correlation between *in vivo* and *in vitro* Findings. *Eur. J. Pharmacol.*, **12**, 375, 1970.
44. Scheving L. E. i wsp.: Dayly Circadian Rhythms in Rats to D-amphetamine Sulphate. *Nature (London)* **219**, 621, 1968.
45. Scheving L. E. i wsp.: Daily Fluctuation (Cicardian und Ultradian) in Biogenic Amines of the Rat Brain. *Am. J. Physiol.* **214**, 166, 1968.
46. Schneider R. A., Costiloe J. P.: Seasonal Variations in Cardiovascular Functioning. *Arch. Environ. Health.* **24**, 10, 1972.
47. Schulz N.: Leukozytenteste der Sonneaktivität. *Folia Haematologica* **79**, 401, 1962.
48. Simon M. L., George R.: Diurnal Variations in Plasma Corticosterone and Growth Hormone as Correlated with Regional Variations in Norepinephrine, Dopamine and Serotonin Content of Rat Brain. *Neuroendocrinology* **17**, 125, 1975.
49. Sollberger A.: Biological Rhythm Research. Elsevier Publ. Comp., New York 1965.
50. Sterne J., Hirsch C.: Seasonal Variations in the Toxicity of Synthetic Hypoglycemic Drugs. *Excerpta Medica Found. (Amsterdam)* **4**, 83, 1964.
51. Stupfel M.: Biorhythms in Toxicology and Pharmacology. I. Generalities, Ultradian and Circadian Biorhythms. *Biomedicine* **22**, 18, 1975.
52. Takata M.: Über eine neue biologisch wirksame Komponente der Sonnenstrahlung. *Arch. Met. Geophys. Bioklimat.* **2**, 496, 1951.
53. Thomson G. E.: Acute Pulmonary Oedema in Rats. *Life Sci.* **6**, 2379, 1967.
54. Tromp S. W.: Blood Sedimentation Rate Pattern in the Netherlands during the Period 1955—1965. *Int. J. Biometeor.* **11**, 105, 1967.
55. Valic F., Zuskin E.: Effects of Hemp Dust Exposure on Nonsmoking Female Textil Workers. *Arch. Environ. Health* **23**, 359, 1971.
56. Vesell E. S.: Genetic and Environmental Factors Affecting Hexobarbital Metabolism in Mice. *Ann. N.Y. Acad. Sci.* **151**, 905, 1968.
57. Webb O. L., Russell R. L.: Diurnal Chemo-convulsive Response and Central Inhibition. *Arch. int. Pharmacodyn.* **159**, 471, 1966.
58. Wyżnepolski I. I.: The Effect of Quanethedine upon the Diurnal Rhythm of Catecholamine, DOPA, and Dopamine in Patients with Hypertension. *Sov. Med.* **32**, 52, 1969.
59. Yamaoka S.: Participation of Limbic-hypothalamic Structures in Circadian Rhythms of Slow Wave Sleep and Paradoxical Sleep in the Rat. *Brain Res.* **151**, 255, 1979.

Otrzymano 14 II 1982.

РЕЗЮМЕ

Биологические ритмы (суточные, ультра- и инфрасуточные) обладают отчётливым влиянием на силу действия разных лекарственных средств. Особенно интересными являются изменения чувствительности к цитостатическим и невро- и психотропным средствам, выступающие в течении разных биологических ритмов. Механизм этого феномена связан с одной стороны с всасыванием, метаболизмом и удалением лекарственных средств, которые зависят от разных фер-

ментных систем подчиненных циклическим изменениям активности, а с другой стороны, с реактивностью отвечающих рецепторов тоже подчиненных циклическим изменениям чувствительности к разным эндо- и экзогенным химическим соединениям, а в том числе к лекарственным средствам. Затем разные элементы „биологических часов” могут играть отчетливую роль в силе и течении действия лекарственных средств и наоборот, лекарственные средства, особенно длительно применяемые; могут влиять на биологические ритмы живого организма.

SUMMARY

Biological rhythms (ultradian, circadian, infradian) exert a distinct influence on the potency of different drugs, which is of great importance for both experimental and clinical pharmacology. Changes in the susceptibility, to various cytostatic, neuro- and psychotropic drugs, observed during different biological rhythms, seem to be of particular importance. The mechanism responsible for this phenomenon, in the light of present research studies, is attributed on the one hand, to the absorption, metabolism and excretion of the drugs (these factors depend on different enzyme systems the activity of which periodically changes) and, on the other hand, to the reactivity of the respective receptors, which is also influenced by cyclic changes in the susceptibility to various endo- and exogenous chemical compounds including drugs. Thus, different factors of "biological clock" may play an important role in the potency and time of drug action and, *vice versa*, the drugs, especially those administered for a long time, can influence biological cycles of the organism.