

L'ora della pastiglia

Cronoterapia: più efficacia e meno tossicità

Ciascun tipo di farmaco cambia la propria capacità di agire nell'arco delle 24 ore. Sempre più studi stanno rivelando come ottimizzare le cure anche così

Milioni di persone prendono medicine ogni giorno, pochissimi prestano attenzione all'ora in cui lo fanno. Eppure c'è un momento giusto per ogni cosa, anche per i farmaci: non si tratta solo di buttar giù una pillola a stomaco pieno o vuoto, ma proprio di scegliere l'ora della giornata più appropriata per un antidolorifico, un antiipertensivo, un antiasmatico e così via. Il motivo non è banale: come sottolineano molti studi di cronofarmacologia, una terapia assunta al momento giusto è più efficace e ha perfino meno effetti collaterali. Perché nell'arco delle 24 ore le differenze nella quantità di farmaco disponibile per agire possono essere più che significative.

In una recente revisione delle ricerche sul tema, Massimo Baraldo, dell'Istituto di tossicologia e farmacologia clinica dell'Università di Udine, riferisce, ad esempio, che prendere l'antinfiammatorio ketoprofene alle 21 significa averne in circolo il 50 per cento in più rispetto a quanto se ne ha con un'assunzione al mattino.

Tutto dipende dal nostro ritmo circadiano, l'orologio biologico che ogni giorno regola parametri come temperatura, pressione, movimenti del tratto digerente, produzione di ormoni: ognuno di questi ha un picco in momenti diversi della giornata e tutto fila liscio proprio perché il nostro "direttore d'orchestra" interno controlla le funzioni di organi e apparati, facendoli lavorare di più o di meno a seconda dell'orario. Gli organi, però, servono anche a metabolizzare i farmaci per renderli fruibili dall'organismo e poi a eliminarli: ovvio, quindi, che i medicinali agiscano in modo differente se entra-

no in scena quando è un organo piuttosto che un altro a "suonare" nell'orchestra. Ciascun farmaco nell'arco della giornata avrà perciò picchi di concentrazione e quindi effetti più o meno marcati in momenti diversi: sono ormai almeno un centinaio i medicinali per cui si conoscono queste variazioni giornaliere. «Dati che è bene sapere: se il farmaco ha una finestra terapeutica stretta, cioè diventa tossico al minimo variare delle quantità in circolo, piccole differenze nel metabolismo dovute alla mutevole funzionalità degli organi nell'arco delle 24 ore possono avere conseguenze pesanti sul paziente» osserva Baraldo.

Il risultato pratico di queste complicate interazioni? Bisogna inghiottire le pillole al momento giusto, per avere il massimo effetto quando ce n'è più bisogno. Ad esempio, se il problema è il dolore dell'artrosi al ginocchio, più fastidioso di notte, e ci si cura con l'ibuprofene, occorre prenderlo a mezzogiorno perché il picco di concentrazione ci sia proprio mentre si dorme. Se però il dolore dipende dall'artrite reumatoide ed è più severo al mattino, lo stesso medicinale va assunto dopo cena.

Guardare l'orologio può ridurre anche gli eventi avversi: l'aspirina dovrebbe essere presa dopo cena anziché dopo la prima colazione, perché il tratto gastrointestinale ha una chimica e un'attività diversa alla sera e il rischio di guai allo stomaco è più basso.

La "sincronizzazione" aiuta anche a seguire meglio le terapie più complesse, perché efficacia e tollerabilità più evidenti non fanno venire la tentazione di mollare tutto. «I pazienti dovrebbero essere informati dell'orario migliore per prendere le medicine. Purtroppo, però, perfino i medici spesso non ne hanno idea — riprende Baraldo —. Accade anche perché gli studi di cronofarmacologia sono tuttora relativamente pochi: si tratta di usare al meglio medicinali che già esistono e le

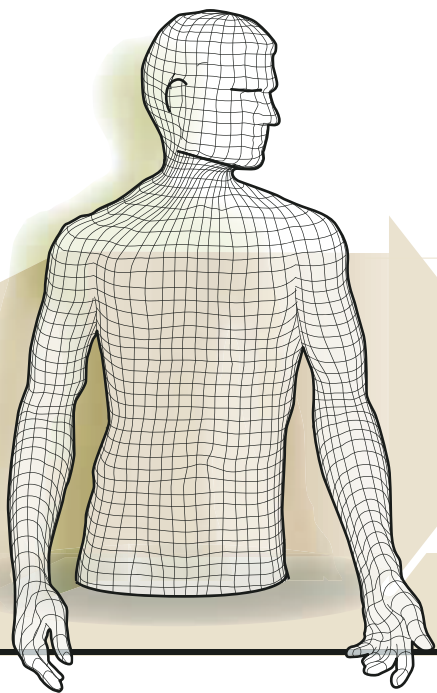
industrie non hanno bisogno di sperimentazioni sull'ora adatta alla somministrazione dei farmaci per commercializzarli, così gli investimenti per la ricerca scarseggiano».

Senza contare che la questione è resa più intricata dalle differenze fra individui: pazienti diversi sentono i dolori correlati a una stessa malattia in orari differenti, in più ciascuno ha un suo ciclo circadiano influenzato dai geni. Un dato che, a pensarci bene, sembrerebbe far sfumare la praticabilità dell'approccio cronoterapeutico. «No, perché esistono metodi per valutare l'orologio biologico dei singoli pazienti — interviene Stefano Iacobelli, oncologo dell'Università di Chieti, che da anni studia la cronoterapia —. Ad esempio, possiamo misurare le variazioni dell'attività elettrica dell'organismo con l'actigrafia, per capire i cicli di riposo di ciascuno e farci un'idea del suo ritmo circadiano».

«Altrimenti si può studiare la farmacocinetica, cioè dare il farmaco e dosarlo nel sangue dopo precisi intervalli di tempo per capire come viene metabolizzato, così da impostare caso per caso la terapia e averne in circolo quanto si vuole e quando serve. Già lo si fa, ad esempio per le cure con alcuni immunosoppressori, antiepilettici e chemioterapici» conclude Baraldo.

Elena Meli

Il ritmo diverso dei nostri organi



I diversi organi o apparati nell'arco della giornata hanno momenti di maggiore o minore attività e ogni farmaco, durante il suo «viaggio» nel paziente, incontra vari organi coinvolti nel suo metabolismo.



CUORE

La gittata cardiaca di sera e di notte è inferiore del 30% rispetto al mattino, per cui il sangue (e con lui i farmaci) arriva agli organi con flusso e "potenza" minori. Anche i vasi si comportano diversamente nelle 24 ore



POLMONI

La capacità respiratoria cala durante la notte fino a dimezzarsi, mentre il diametro delle vie aeree si riduce: anche per questo la maggior parte degli attacchi di asma avviene fra mezzanotte e le sei del mattino



FEGATO

Il flusso di sangue (e farmaci) al fegato è massimo alle 8 del mattino; gli enzimi epatici, che metabolizzano i farmaci, hanno un minimo di attività durante la notte



STOMACO

Lo stomaco si svuota più lentamente alla sera: molti farmaci, se presi all'ora di cena, raggiungono una concentrazione elevata nel sangue con ritardo. La secrezione acida, invece, aumenta alla sera



INTESTINO

Al mattino il sangue arriva in maggior quantità, per cui l'assorbimento dei farmaci è maggiore. Si assorbono meglio di mattina, ad esempio, paracetamolo (antifebbrile), diazepam (ansiolitico), nifedipina (antiipertensivo)



RENI

La filtrazione, e quindi l'eliminazione dei farmaci, si riduce di notte ed è massima al mattino; il rene segue un suo ritmo circadiano, dato non solo dal flusso di sangue in arrivo ma anche dalle secrezioni degli ormoni



PROTEINE PLASMATICHE

Legano i farmaci, ma non allo stesso modo nelle diverse ore. Per esempio la transcortina, che trasporta i corticosteroidi, è attiva di più alle 16. I farmaci saranno perciò in maggior concentrazione fino al primo pomeriggio



ORMONI

Vengono secreti secondo precisi ritmi e influenzano a loro volta i cicli di organi e apparati: la massima produzione di ormone della crescita dall'ipofisi, ad esempio, si ha nelle prime ore della notte.