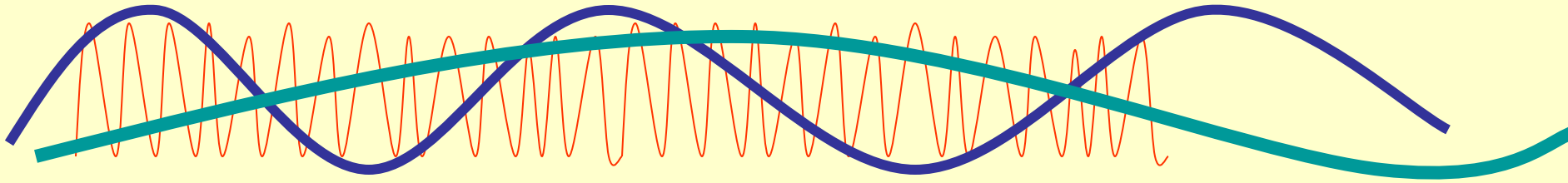


Лекция

# ХРОНОФАРМАКОЛОГИЯ



**Хронофармакология** - раздел фармакологии, изучающий изменчивость фармакодинамических и фармакокинетических показателей в зависимости от времени введения лекарственного препарата (период суток, месяц, сезон года и т.д.).

**Цель хронофармакологии - оптимизация фармакотерапии** путем снижения разовых, суточных, курсовых доз ЛВ, уменьшение выраженности побочных эффектов (при учете времени применения лекарства).

**Биологические ритмы** – периодически повторяющиеся изменения характера и интенсивности биологических процессов.

**Биологический ритм состоит :**

**Акрофаза** - время, когда исследуемая функция достигает своих максимальных значений.

**Батифаза** – время, когда исследуемая функция достигает своих минимальных значений.

**Амплитуда** – степень отклонения исследуемого показателя в обе стороны от среднего значения

**Мезор** – среднее значение исследуемого показателя в течении суток



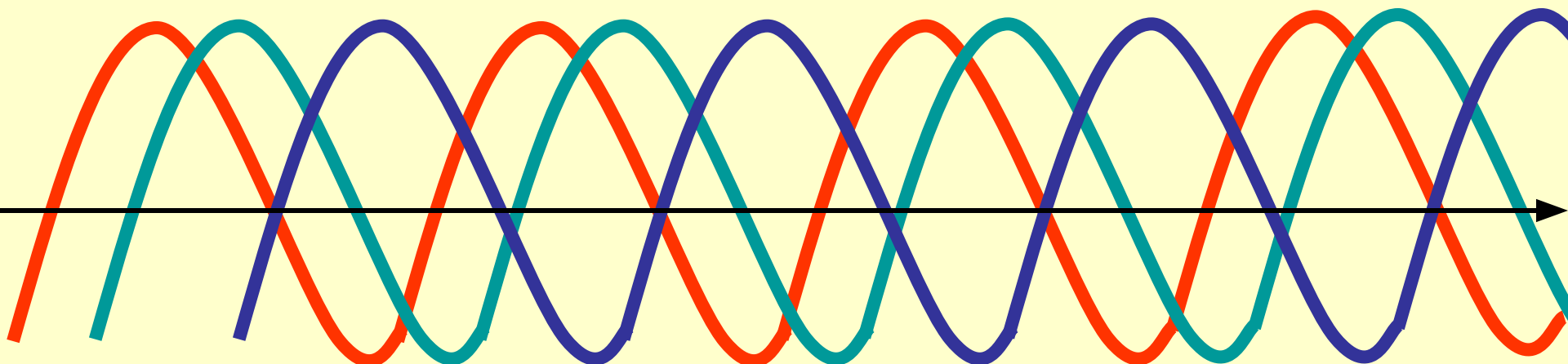
# Циркадианная система здорового человека (по Ф. Халбергу)

Показатели	Акрофаза (время максимальных значений, ч)
Температура	16-18
Пульс	15-16
Частота дыхания	13-15
АД (систолическое)	15-18
<b>Клетки крови</b>	
Эритроциты	11-12
Лейкоциты	21-23
Т-лимфоциты	0-1
В-лимфоциты	4-5
<b>Гормоны плазма крови</b>	
Кортизол	8-11
цАМФ	8-11
Ренин	18
Тестостерон	8-9
Тироксин	14-15

Несколько лет назад были модными расчеты **персональных биоритмов** - циклов активности и пассивности в физической, интеллектуальной и эмоциональной сферах.

Отправная точка таких расчетов - дата рождения.

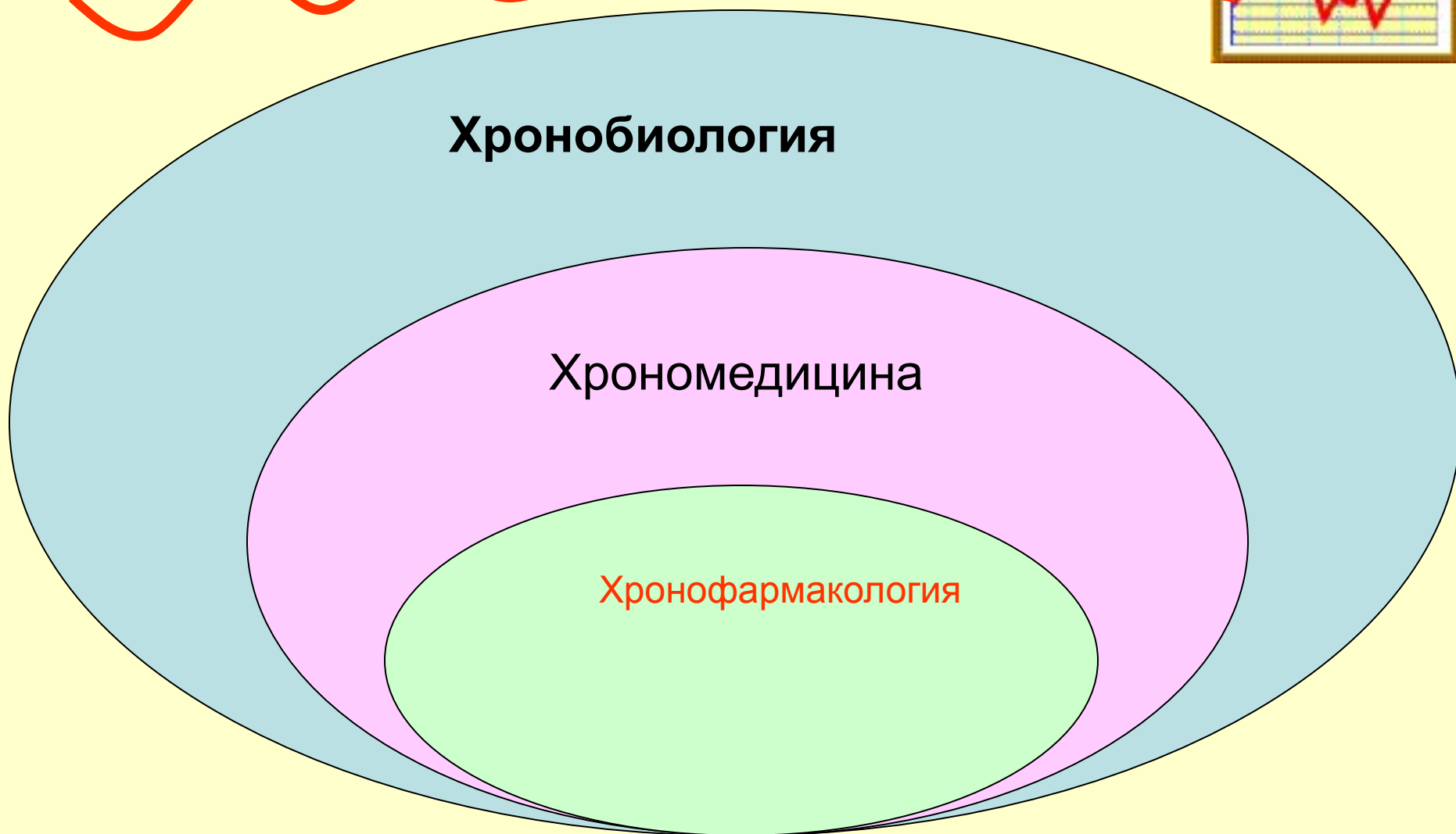
**Насколько это объективно ?**



ФИЗИЧЕСКАЯ АКТИВНОСТЬ, УМСТВЕННАЯ АКТИВНОСТЬ, ЭМОЦИОНАЛЬНАЯ АКТИВНОСТЬ

# Что есть на самом деле ?

природные ритмы, циклы и колебания



Биологическая ритмичность - это фундаментальное свойство всех живых систем, обеспечивающее приспособление организма к внешней среде.

Под влиянием постоянно повторяющихся воздействий факторов внешней среды, формирующих экзогенные ритмы, в процессе эволюции в живых системах возникли структурно-функциональные организации, осуществляющие эндогенные ритмы.

**Первоначально** сформировались клеточные метаболические биоритмы, «базовые» по своей сущности.

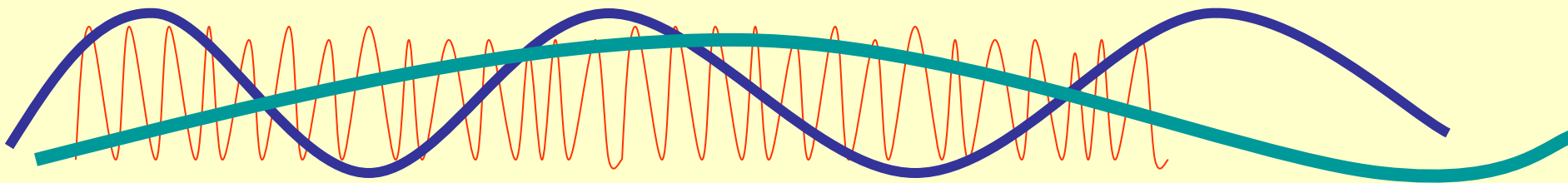
В дальнейшем, в ходе эволюции сформировались «надстроечные» биоритмы, связанные с поэтапным включением регуляторных систем: иммунной, эндокринной, нервной. В результате естественного отбора эндогенные биоритмы закрепились в гене.



В человеческом организме – более 500 биоритмов, функционирующих на самых разных уровнях - клеточном, тканевом, органном, организменном.

Каждый из них обладает широким диапазоном периодов - от тысячной доли секунды до нескольких лет.

Различают: низко-, средне- и высокочастотные биоритмы.



В названиях многих ритмов присутствует слово "**цирк**".

Латинское слово "**circa**" переводится как «вокруг, около, приблизительно», а все биоритмы обладают периодами, приближенными к нашим календарным интервалам, но не совпадают с ними.



# Низкочастотные биоритмы ( $T > 3$ суток)

циркасептанные ( $7 \pm 3$  суток),  
циркадисептанные ( $14 \pm 3$  суток),  
циркавигинтанные ( $21 \pm 3$  суток),  
циркатригинтанные ( $30 \pm 5$  суток) и  
цирканнуальные (1 год  $\pm$  2 месяца).



В эту же группу входят **макроритмы**,  
связанные с циклами солнечной  
активности, их периоды - от 2 до 35 лет.



# Среднечастотные ритмы

(T от 30 мин. до трех суток):

ультра**дианные** (30 минут - 20 часов),

**циркадианные** (околосуточные, 24 - 28 час.),

инфра**дианные** (28 часов - 3 суток).

Суточные ритмы обусловлены ионной функцией почек, а также синтезом АДГ, альдостерона, белка и гликогена.

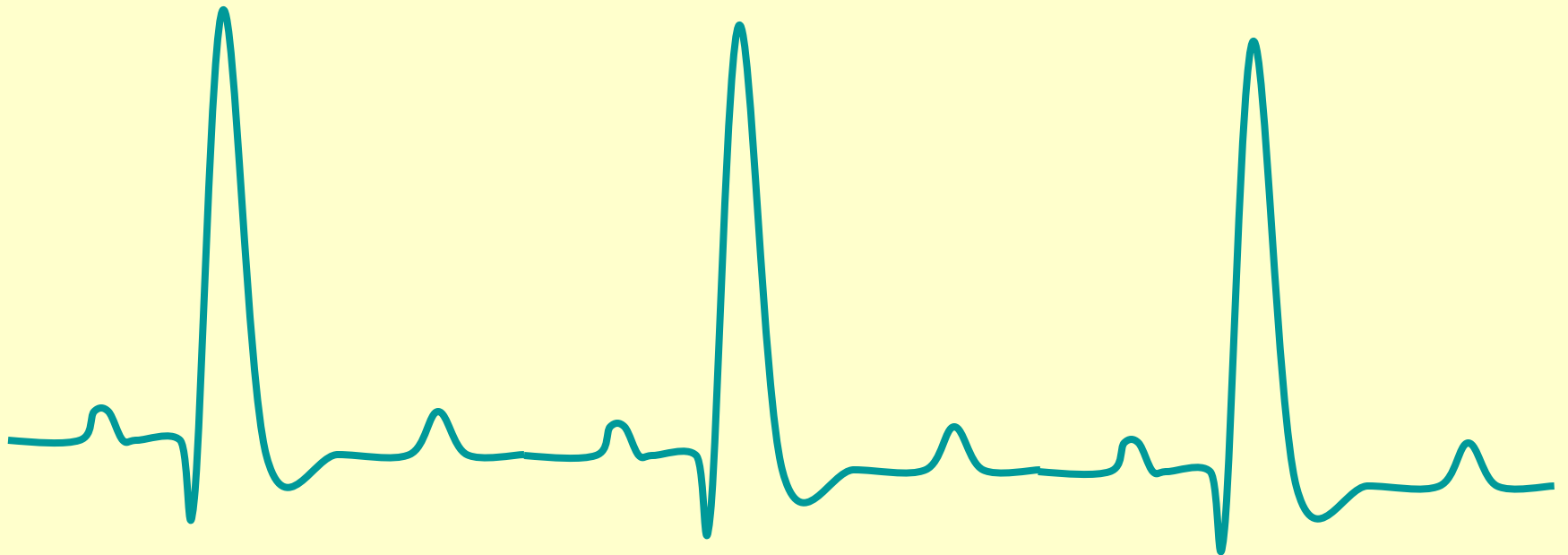


**Высокочастотные ритмы** ( $T < 30$  минут) –

Частота дыхания ( $1/10$ - $1/20$  минуты)

Частота сердечных сокращений ( $1/60$ - $1/80$  м<sup>-1</sup>)

Электрическая активность головного мозга (ЭЭГ) и многие другие.



Самым важным для человеческого организма является **околосуточный биоритм**. С ним связаны циклы активности и относительного покоя всех наших внутренних органов и систем, а также циклический синтез метаболитов и процессы обмена веществ.

Поэтому продолжительное нарушение суточного ритма (например, невозможность нормально выспаться или соблюдать привычный режим питания) негативно сказывается на самочувствии и даже приводит к серьезным болезням.

**Картина здоровья человека - это не «застывший снимок», а живая, постоянно «меняющаяся картинка на экране телевизора».**

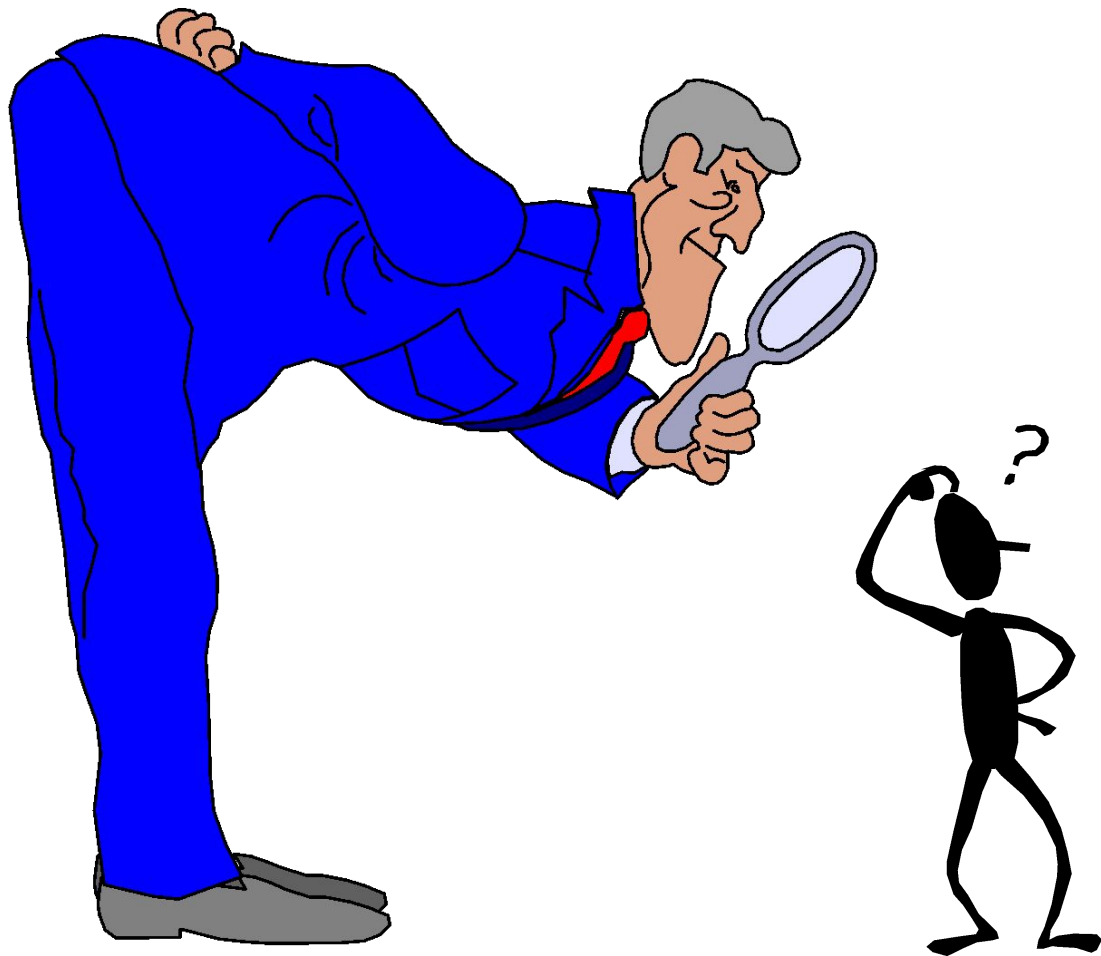
Например:

Утром - одно артериальное давление,  
вечером - совсем другое,

Ночью - одна панорама гормональной  
активности, днем - другая,

В полдень - одни физические кондиции, к  
вечеру - совершенно иные.

А когда же эта картина адекватна истинному состоянию здоровья, каким показателям можно верить?





Сегодня **самым достоверным** считается не секундный срез состояния, не количественные измерения, а **долговременный мониторинг показателей здоровья - качественные его характеристики.**

Именно поэтому исследования проводят при помощи **мониторов** - миниатюрных переносных устройств, отражающих работу организма в режиме реального времени, или неоднократных анализов-картограмм.

Даже дома врач порекомендует не просто регулярно измерять артериальное давление, к примеру, а измерять его три раза в день - в одно и то же время, в одних и тех же условиях, - и тщательно записывать эти данные.

Только так можно выявить истинный характер вашей гипертонии и правильно подобрать лекарства.

# ТЕРМИНОЛОГИЯ

**Хронотерапия** - терапия, основанная на понимании биоритмов организма

**Хронофармакотерапия** - изучение влияния лекарственных веществ на биоритмы организма и их эффективность в зависимости от времени введения.

**3 метода хронофармакологии** - имитационный, профилактический, навязывания правильного ритма, определения хроночувствительности.

Хронофармакология – основа хронотерапии



**1. Имитационный метод** - позволяет имитировать нормальные обменные процессы в организме, которые болезнь либо сломала вовсе, либо сделала недостаточно активными.

Метод основывается на установленных закономерностях изменений концентрации определенных веществ в крови и тканях в соответствии с характерным для здорового индивидуума биоритмом.

Этот метод успешно используется при терапии различными гормональными препаратами.

**ПРИМЕР:** проходимость бронхов днем более высокая, чем ночью. Она находится в прямой зависимости от активности коры надпочечников. При бронхиальной астме сопротивление бронхов минимальное в 12 часов дня, максимальное - в полночь. Поэтому для профилактики приступов удушья врачи нередко рекомендуют принимать бронхорасширяющие лекарства на ночь: в 20-22 часа.

**ЕЩЕ ПРИМЕР:** среди лекарственных препаратов, применяемых с учетом суточного ритма, наибольшее внимание привлекают кортикостероиды. Именно для терапии этими гормонами был разработан метод имитации, т. к. было установлено, что минимальные изменения функции коры надпочечников отмечаются при назначении кортикостероидов только в соответствии с естественным суточным ритмом их секреции и экскреции. Если глюкокортикоиды применяют вне акрофазы особенно в вечерние и ночные часы, то это ведет к усилению их катаболического эффекта, уменьшению массы тела и массы надпочечников, к резкому нарушению суточного ритма деятельности коры надпочечников.

При лечении кортикостероидами принимается во внимание противоположная направленность действия кортизола и альдостерона, являющихся антагонистами.

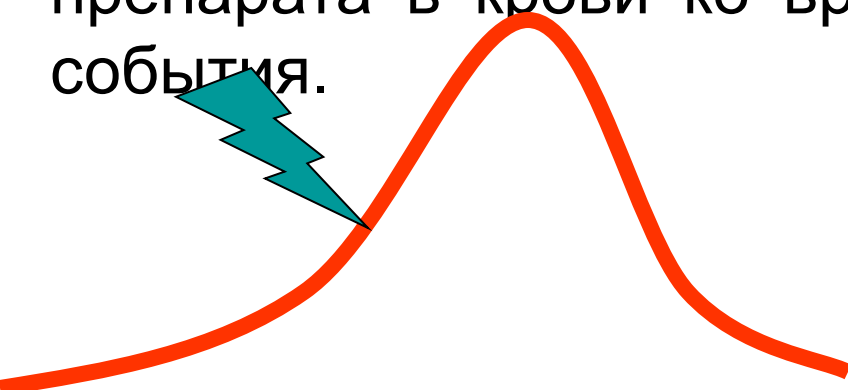
В связи с этим активность минералокортикоидов (провоспалительных гормонов) может быть подавлена введением во вторую половину дня адекватной дозы глюкокортикоидов (противовоспалительных гормонов).

При этом необходимо учитывать период полураспада глюкокортикоидных препаратов: 90 минут у гидрокортизона, 3 ч. — у преднизолона.

При заместительной терапии глюкокортикоиды назначаются в утренние часы (в 6-7 ч.). Таким образом, имитируется суточный ритм синтеза кортизола и учитывается время наибольшей потребности в нем.

**2. Профилактический (превентивный) метод** - в основе метода лежит представление о том, что максимальная эффективность лекарственных препаратов совпадает с акрофазой (временем максимального значения) показателей.

Это представление основано на законе J. W i l d e r (1962), согласно которому функция тем слабее стимулируется и легче угнетается, чем исходно она сильнее активирована. Оптимизация сроков введения лекарств основывается на расчете времени, необходимом для создания максимальной концентрации препарата в крови ко времени развития определенного события.



### Как это осуществляется ?

Сначала определяют **акрофазу** патологических процессов в организме, а затем именно на это время или за несколько часов до акрофазы назначаются необходимые лекарства

**ПРИМЕР:** НПВС более эффективны во второй половине дня и вечером.

Скажем, у больных ревматоидным артритом НПВС быстрее снимают боль и нормализуют температуру тела, если их принимать после обеда.

Но если акрофаза температуры тела отмечается после полудня и до шести часов вечера, а боль сильнее вечером, то лекарство рекомендуют принимать в полдень.

А тем, у кого боль возникает ночью, прием лекарств назначают на 19 часов.

**Терапия АГ** - основываясь на круглосуточном определении АД (данные суточного мониторирования артериального давления (СМАД)), устанавливают его циркадианный профиль и оптимальное время приема лекарств. Их назначают с учетом пиков АД и фармакокинетики используемых средств таким образом, чтобы ожидаемый максимальный антигипертензивный эффект приходился на периоды суток с наибольшими цифрами АД.

1. Каждое утро врач - «жаворонок» регистрирует АД у пациента  $< 140$  мм.рт.ст. Оба очень довольны.

2. Каждый вечер врач - «сова» регистрирует АД у пациента  $> 160$  мм.рт.ст. Оба беспокоятся.

3. Методичный доктор - «черепаха» измеряет суточный профиль АД и правильно подбирает лечение.



**Терапия АД** - Использование гипотензивных препаратов за 1.5-2 часа до установленной при первом биоритмологическом исследовании акрофазы систолического артериального давления и минутного объема сердца или сердечного индекса позволяло достигнуть в более короткие сроки (в 2 раза) снижения АД при применении меньших разовых, суточных и курсовых доз (в 2-3 раза) соответствующих препаратов, чем при традиционном лечении (по 1 таблетке 2-3 раза в сутки)



**3. Метод навязывания ритмов** - одновременно блокирует патологические, "неправильные" ритмы (**десинхронозы**), сформированные болезнью, и при помощи лекарств формирует ритмы, близкие к нормальным.

На этом подходе основана так называемая пульс-терапия многих хронических заболеваний.

Это применение лекарств в точно рассчитанных дозах в не менее точно рассчитанном ритме, который имитирует правильные обменные процессы, повышая качество жизни больного.

При данном способе учитываются те периоды суточного профиля АД, когда величины АД являются «нормальными», например, в период сна у части «dipper»-пациентов и у «over-dippers».

Для большинства здоровых людей характерно ночное снижение АД на 10-22%.

Пациентов с суточным индексом (СИ) 10-22% называют **дипперами** (dippers), у них регистрируется профиль артериального давления с углублением в ночные часы, имеющий вид ковша (в английской транскрипции dipper).

Реже встречаются больные, у которых АД снижается ночью меньше или не снижается совсем (СИ 0-9%) - категория **нон-дипперы** (non-dippers).

Выделяют также пациентов с чрезмерным падением АД в ночное время - **овер-дипперы** (over-dippers), с суточным индексом выше 22%.

Пациенты с подъемом АД ночью выше дневного уровня - категория **найт-пиккеры** (night peaker), суточный индекс имеет отрицательное значение.

Тип антигипертензивных препаратов (АГП) (короткодействующие или пролонгированные), время и кратность их приема выбираются так, чтобы в периоды суток с нормальными или минимально повышенными цифрами АД препарат не оказывал гипотензивного действия или оно было минимальным.

**Это позволяет избежать медикаментозной гипотонии**

## 4. Определение хроночувствительности

Пример - определение хроночувствительности к антигипертензивному препарату:

Его назначают в разные часы суток и проводят клинико-фармакологические исследования в течение нескольких дней для выяснения оптимального времени приема препарата.

У больных с повышением АД не только днем, но и ночью, имеют явное преимущество препараты и формы, обладающие пролонгированным действием.

Однако у тех больных, у которых не желательно снижение относительно низкого или нормального ночного АД из-за опасности ухудшения коронарного, церебрального или почечного кровотока и развития связанных с этим осложнений, предпочтение следует отдавать короткодействующим препаратам, назначая их в первой половине дня и избегая приема на ночь.

С быстрым и значительным ростом АД в утренние часы ряд исследователей связывает увеличение частоты инсультов, инфарктов, ангинальных приступов и случаев внезапной смерти.

Хронотерапия антигипертензивными препаратами позволяет в утренние часы уменьшать скорость и величину подъема АД.

# ХРОНОФАРМАКОЛОГИЯ - ТЕОРИЯ

Врачи-хронотерапевты не просто лечат болезнь, они лечат ее с учетом биологических ритмов.

В России хрономедицина развивается быстро и интенсивно.

Многие разработки наших ученых позволяют усовершенствовать методы диагностики и лечения, признаны как приоритетные.



Специалисты по хронофармакологии:

Р.М. Заславская

О.Н. Давыдова и др.

# ХРОНОФАРМАКОЛОГИЯ - ПРАКТИКА

Если вы спросите обычного врача, знает ли он что-либо «о биологических часах», то обычно получите в ответ: да, есть что-то такое, неуловимое, и кажется, существующее. Но в то же время в ученом мире уже появились медики и биологи, настаивающие на том, что каждый организм имеет свои биологические часы.

Более того, некоторые нейрохирурги утверждают, что биологические часы — это скопление нервных клеток в районе гипоталамуса (в основании мозга). Таким образом, можно сказать, что найдена анатомическая структура, отвечающая за регуляцию физиологической и психической деятельности организма во времени.





Те же хирурги, заметили определенную связь между временем проведения операции и ее успехом.

В США в 1990-х годах было проведено наблюдение за 1000 женщин, страдающих раком груди и подвергшихся удалению молочной железы.

Результаты оказались существенно лучше у женщин, оперированных около 14 дня менструального цикла.

# Научные подтверждения теории хронофармакологии

Система гипоталамус-гипофиз-надпочечники управляет всем организмом, благодаря нервно-эндокринной регуляции человек поддерживает постоянную температуру тела, ритм сердечных сокращений, артериальное давление.

Не последнюю роль в этом процессе играет то самое скопление нервных клеток в гипоталамусе, которое нейрохирурги считают биологическими часами.

Когда ритмичная деятельность биологических часов нарушается (при длительных перелетах, особенно при пересечении часовых поясов, при бессоннице, при стрессе), здоровью грозит вполне реальная опасность.

Исследователи из Сиэтла выявили, что через 3 года работы у женщин, работающих ночами, рак груди выявляется на 40% чаще, чем у тех, кто работает только днем.

Объяснение этому явлению вполне простое.

Искусственный свет нарушает действие биологических часов, уменьшает уровень мелатонина, участвующего в регуляции процессов сна и бодрствования.

Это все, в свою очередь, повышает уровень эстрогенов, что и способствует в конце концов возникновению рака груди.

Наличие индивидуальных биологических часов подтверждает и разделение людей на сов и жаворонков или, наоборот, подобное различие людей говорит о том, что биологические часы все-таки существуют

Ученые Стэнфордского университета обнаружили гены, определяющие человека как «жаворонка» или как «сову». Влиять на проявления этих генов можно, можно усилием воли даже заставить себя идти против своей природы. Но изменить — невозможно.

Большинство женщин рожают между полночью и шестью утра, а менструации, как правило, начинаются между шестью утра и полуднем

Мигренозные, эпилептоидные и даже диабетические приступы наиболее часто происходят непосредственно перед менструацией

Американские хронобиологи советуют женщинам вести менструальный календарь, регулярно отмечая наиболее неудачные в физиологическом и эмоциональном плане дни, и стараться обращаться к своему врачу на пике физических недугов.

## Управляют биологическими часами определенные гены организма.

И подсознательно наше тело, как биологическая структура, пытается жить сообразно этим часам.

В то же время **человек** — **существо социальное**, зависимое от общественной жизни, и эта зависимость заставляет нас, заглушая биологические часы, стараться жить наперекор генетической предопределенности.



## Советы хронофармакологов

**24 часа из жизни вашего тела (данные усредненные).**

**7-8 часов утра.** Не работайте, в это время суток организм не расположен к тяжелому или напряженному труду. Надо немного полежать вытянувшись, растянув, а затем расслабив мышцы — тело должно спокойно воспринять сигналы, поступающие из спинного мозга. Не спеша позавтракайте. Утром вы можете съесть практически все, что захотите, за предстоящий долгий день набранные калории будут потрачены.

**8-10 часов утра.** Все строго индивидуально: жаворонки могут достаточно интенсивно трудиться, совы постепенно погружаться в работу.

**10-12 часов.** Пик умственной деятельности — хорошо выполняется любая трудная работа, требующая концентрации внимания, творчества или запоминания.

**12-13 часов.** У жаворонков наступает некоторый спад деятельности и легкая усталость, совы продолжают активно трудиться.

**13-15 часов.** Время отдыха. Умственная деятельность снижается, правда, хорошо работает длительная память. Если отдых невозможен, повторите что-то важное, пролистайте учебник к экзамену. В это же время снижено и восприятие боли, смело планируйте визит к стоматологу.

**15-16 часов.** Можно немного перекусить и передохнуть.

**16-19 часов.** Самое время для занятий в спортзале: сейчас ваши суставы наиболее подвижны, мышцы сильны, а внимание сконцентрировано. Ученые установили, что мышцы на 20% сильнее у тех, кто занимается спортом вечером, по сравнению с теми, кто выполняет те же упражнения утром. Эти же часы наиболее благоприятны для зачатия.

**19-20 часов.** Приятное безделье. Легчайший ужин.

**20 часов — полночь.** Пора позаботиться о коже: в это время все кремы впитываются на 20% эффективнее. Совы могут обдумать творческие планы, жаворонки — посвятить часок домашним хлопотам.

**Полночь — 7 часов утра.** Здоровый сон.



## Женский календарь

**7-14 дни** - время для самоконтроля состояния груди: в это время легче всего выявляются новообразования. В эти же дни задержка в организме воды может сделать ваш вес несколько большим, чем обычно.

**14 или 15 день** - овуляция. В этот период желательно проходить медицинские исследования. В это время легче выявляются опухолевые клетки. Но не делайте анализов, связанных с бронхиальной астмой. Во время овуляции результат окажется заведомо хуже, чем на самом деле.

**15-22 день.** Лучшее время для операций. В это время порог болевой чувствительности ощутимо повышается и процедура пройдет практически безболезненно. Лучший период для зачатия.

**23-27 дни.** Ешьте больше овощей и фруктов и пейте воду. Готовьте свой организм к началу следующего цикла.

## Женский календарь

**7-14 дни** - время для самоконтроля состояния груди: в это время легче всего выявляются новообразования. В эти же дни задержка в организме воды может сделать ваш вес несколько большим, чем обычно.

**14 или 15 день** - овуляция. В этот период желательно проходить медицинские исследования. В это время легче выявляются опухолевые клетки. Но не делайте анализов, связанных с бронхиальной астмой. Во время овуляции результат окажется заведомо хуже, чем на самом деле.

**15-22 день.** Лучшее время для операций. В это время порог болевой чувствительности ощутимо повышается и процедура пройдет практически безболезненно. Лучший период для зачатия.

**23-27 дни.** Ешьте больше овощей и фруктов и пейте воду. Готовьте свой организм к началу следующего цикла.