
ЛЕКЦИЯ

УДК 615.03:612.017

ХРОНОФАРМАКОЛОГИЯ И ХРОНОТЕРАПИЯ

В. И. Петров

*Волгоградский государственный медицинский университет,
кафедра клинической фармакологии*

В лекции изложены основные положения хронофармакологии и базовые принципы применения хронотерапии в клинической практике врачей всех специальностей.

Ключевые слова: хронофармакология, хронотерапия, биоритмы человека.

CHRONOPHARMACOLOGY AND CHRONOTHERAPY

V. I. Petrov

The lecture highlights the main points of chronopharmacology and basic principles of administering chronotherapy in clinical practice of all specialties.

Key words: chronopharmacology, chronotherapy, human biorhythms.

Хронофармакология — наука, предметом изучения которой является изменчивость фармакодинамических и фармакокинетических показателей лекарственных средств (ЛС) в зависимости от временных факторов его введения (периода суток, месяца, сезона года), а также оценка влияния лекарственных препаратов на биологические ритмы.

Использование полученных знаний для оптимизации лечебного процесса путем увеличения эффективности терапии и уменьшения риска побочных эффектов за счет учитывания временного фактора составляет сущность **хронофармакотерапии**.

Хронофармакология и хронотерапия сформировались на основе знаний о регуляции биологических ритмов человека, а также новых данных, свидетельствующих о временной зависимости чувствительности организма к внешним, в том числе фармакологическим, воздействиям.

Биологический ритм — это периодическое повторение некоторого события в биологической системе через более или менее регулярные промежутки времени. Биологические ритмы характеризуются периодом, частотой, фазой и амплитудой колебаний.

Амплитуда — размах колебаний между двумя предельными уровнями ритмически изменяющейся величины, то есть степень отклонения исследуемого показателя в обе стороны от среднего значения.

Акрофаза — точка времени в периоде, соответствующая максимальному значению исследуемого показателя.

В зависимости от частоты повторяемости ритмического процесса выделяют:

- **микроритмы** (период повторения менее 0,5 ч), к которым относятся ритмы электроэнцефалографии (ЭЭГ), электрокардиографии (ЭКГ), дыхательных движений, перистальтики кишечника и т.д.

- **мезоритмы** (период повторения 0,5 ч — 1 неделя): цикл «сон-бодрствование», температура тела, изменение артериального давления (АД), синтез гормонов и т.д.

- **макроритмы** (период повторения более 1 недели): менструальный цикл, сезонные обострения хронических заболеваний, сезонные эпидемии и т.д.

Более распространенной является следующая **классификация биоритмов человека**:

- ультрадианные (период меньше суток);
- **циркадианные (околосуточные)**;
- инфрадианные (период больше суток);
- месячные (лунные);
- цирканнуальные (окологодовые, сезонные) биоритмы.

Регуляция циркадианных (суточных) ритмов у человека. В основе временной организации деятельности систем живого организма лежит циркадианная ритмичность, поскольку естественная смена дня и ночи бесспорно является неотъемлемой частью регуляции большинства жизненных процессов.

Главное отличие циркадианных ритмов — исключительная стабильность периода, постоянство фазы. В этом смысле циркадианные ритмы являются по сути биологическими часами. Большинство других биоритмов, напротив, не относятся к биологическим часам, поскольку вариации их периодов соизмеримы с величиной самого периода, вследствие чего фаза оказывается неопределенной.

Важнейшим физическим датчиком времени, влияющим на ритмы живых организмов, является фотопериодичность. Свет является первичным стимулом, инициирующим подстройку циркадианных биологических часов.

Известно, что существует два механизма фотопериодической регуляции биологических ритмов. Первый механизм связан с участием органов зрения, второй — с экстраокулярной циркадианной фоторецепцией. Наличие последней у человека не является достоверно подтвержденной (рис. 1).

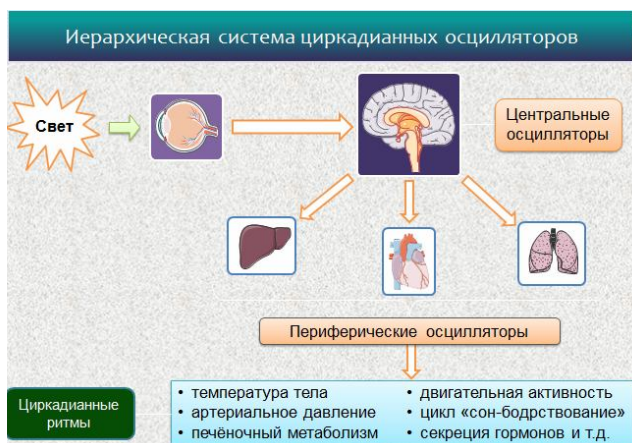


Рис. 1. Иерархическая система циркадианных осцилляторов

Синхронизация эндогенных циркадианных ритмов со сменой внешнего освещения осуществляется иерархической системой центральных и периферических (вторичных, субординационных) осцилляторов («часов»).

Трансформированный световой импульс с сетчатки глаз попадает в гипоталамус, точнее, в парные супрахиазматические ядра (СХЯ), состоящие из порядка 20 тысяч специализированных «нейронов-часов», которые поддерживают эндогенный ритм частоты разрядов и сообщая вовлекают остальные функции организма в циркадианную ритмичность.

Среди афферентных проекций СХЯ на первом месте по функциональной значимости стоит ретиногипоталамический тракт, передающий к ядрам основной поток зрительной информации.

Этот путь представлен коллатеральными ганглиозных клеток сетчатки, которые на уровне перекреста (хиазмы) отходят от зрительного тракта и направляются преимущественно к вентролатеральной зоне СХЯ.

Его повреждение, как никакого другого афферентного входа в СХЯ, сказывается на динамике циркадианных ритмов. Отсутствие или значительное ослабление ретиногипоталамической импульсации у незрячих лиц изменяет деятельность СХЯ, что объясняет появление отличий биоритмов у лиц с нормальным и утраченным зрением (рис. 2).

Не располагая собственными выходами к исполнительным органам, СХЯ «вынуждены» прибегать к

помощи структур-посредников, которые и сами обладают вполне определенной ритмичностью.



Рис. 2. Расположение центральных циркадианных осцилляторов

В отношении моторики и эмоционально-мотивационного поведения в качестве таких субординационных образований выступают базальные ганглии и ядра лимбической системы, для эндокринных желез и вегетативных функций — ядра гипоталамуса.

При этом основная задача СХЯ сводится не столько к возбуждению строго определенных колебаний, сколько к согласованию (синхронизации) по частоте и фазе субординационных ритмов между собой и с циклом «свет-темнота».

Грубые нарушения этой синхронизирующей роли в случае функциональной слабости или органической несостоятельности аппарата управления служат возможным источником десинхроноза, вследствие перехода вторичных осцилляторных структур на свой собственный, не согласованный с другими режим работы.

Контакты между подсистемами обеспечиваются не только при участии нервных путей, но и гуморально, в том числе посредством эндокринных факторов (мелатонина, глюкокортикоидов, ТФР и др.), однако вклад каждого из них до сих пор не является точно установленным.

Вторым непереманным участником в проведении фотопериодического воздействия является эпифиз (шишковидная железа).

Считается, что **основная функция эпифиза состоит в передаче информации** о световом режиме в окружающей среде, а также ритмах, генерируемых СХЯ, **во внутреннюю среду организма**. Реализуется данная функция за счет секреции гормона **мелатонина**, продуцируемого из аминокислоты триптофана.

Около 80 % циркулирующего в крови мелатонина имеет эпифизарное происхождение. Кроме того, его синтез осуществляется сетчаткой, цилиарным телом глаза, энтерохромафинными клетками слизистой кишечника, лимфоцитами, костным мозгом.

Подавляют ночную секрецию β_1 -адреноблокаторы, клонидин, нестероидные противовоспалительные

средства, алкоголь, бензодиазепины, а также физическая нагрузка. Продукция мелатонина повышается при введении препаратов, увеличивающих содержание катехоламинов (ингибиторы MAO, трициклические антидепрессанты).

Исследования последних лет свидетельствуют о возможном участии в регуляции функции эпифиза и других нервных структур, использующих в качестве медиаторов нонапептиды, вазоактивный интестинальный пептид (VIP), субстанцию P, серотонин и ацетилхолин.

Любые изменения продукции мелатонина, выходящие за рамки нормальных физиологических колебаний, способны привести к рассогласованию как собственно биологических ритмов организма между собой (внутренний десинхроноз), так и к рассогласованию ритмов организма с ритмами окружающей среды (внешний десинхроноз). Ярким примером подобных десинхронозов является ухудшение самочувствия при сменной работе и перелетах через несколько часовых поясов.

Снижение продукции мелатонина отмечается у пожилых людей, при уменьшении в пищевом рационе продуктов, содержащих триптофан, у пациентов, страдающих бессонницей и депрессией, диабетической полинейропатией, ревматоидным артритом, некоторыми онкологическими заболеваниями (рис. 3).

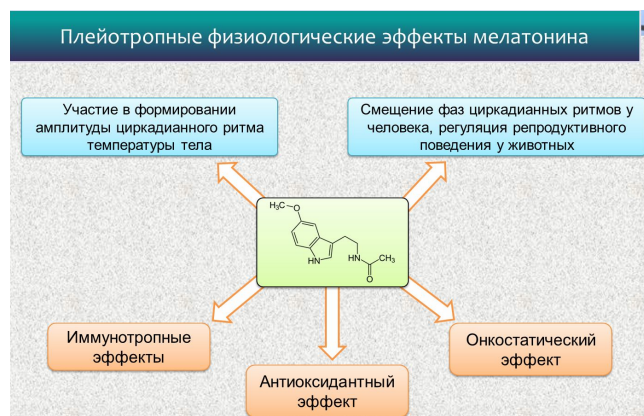


Рис. 3. Плейотропные физиологические эффекты мелатонина

Помимо циркадианного, для мелатонина зарегистрирован сезонный ритм секреции, обусловленный изменением продолжительности светового дня и соответствующей перестройкой эндогенных ритмов организма. Установлено, что интенсивность ночной продукции мелатонина напрямую коррелирует с продолжительностью темного времени суток.

Данная закономерность подтверждает справедливость так называемого **правила Ашоффа**: с увеличением продолжительности светового дня физиологическая активность возрастает.

У человека в общей сложности изучено более 900 физиологических показателей, обладающих циркадианной ритмичностью (рис. 4).



Рис. 4. Циркадные ритмы основных физиологических показателей

Супрахиазматические и паравентрикулярные ядра гипоталамуса являются не только ведущими специфическими ритмоводителями, но и главными центрами регуляции аденокортикальной функции. Они являются источником кортиколиберина, ритм секреции которого задает темп деятельности всей гипоталамо-гипофизарно-адреналовой системы.

Ночью, за несколько часов до пробуждения, она активизируется в виде последовательного, каскадного усиления выработки рилизинг-гормонов гипоталамуса, а затем и тропных гормонов гипофиза.

Выработка АКТГ аденогипофизом, совпадая по времени с деятельностью гипоталамических ядер, имеет акрофазу циркадианного ритма активности в 6—8 часов, сдвинутую на несколько часов раньше по отношению к пику плазменной концентрации кортикостероидов.

Циркадианные изменения глюкокортикоидной функции надпочечников тесно связаны с циклом сон-бодрствование, фотопериодизмом, пищевым режимом, но не зависят от пола человека, фаз сна и положения тела.

Максимум образования глюкокортикоидов надпочечниками происходит в ранние утренние часы (с 5 до 9 ч) с последующим прогрессивным спадом на протяжении дня. Иногда появляется второй пик, следующий за дневным приемом пищи, отмечается в 13—16 часов и исчезает при голодании.

Среднесуточный уровень кортизола повышается на 20—50 % между 20 и 80 годами жизни, преимущественно за счет повышения минимального уровня гормона в вечерние часы, что приводит к снижению амплитуды циркадианного ритма кортизола и может являться одной из причин нарушений сна у пожилых людей.

Разработка лекарственных препаратов, способных к нормализации патологически измененных биологических ритмов — перспективное направление фармакологии XXI века (рис. 5).



Рис. 5. Принципы хронофармакологии и хронотерапии

В концепции хронофармакологии (Р. М. Заславская, 2000) выделяют 2 категории факторов. К первой относятся внешнесредовые факторы, включающие синхронизирующие факторы и хронометрию времени применения веществ (или приема пищи).

Вторая категория включает организменную биопериодичность — в том числе циркадианные изменения метаболических процессов, хроночувствительность биосистем, хронокинетику и хронергию (хроноэффективность) ЛС.

Хронокинетика — учет фактора времени в фармакокинетике препаратов.

Хронестезия — ритмические изменения чувствительности к лекарственным препаратам (рис. 6).



Рис. 6. Концепция хронофармакологии

Хронестезия может определяться временными колебаниями чувствительности к лекарственным препаратам на молекулярно-генетическом, клеточном, тканевом, организменном уровнях.

Выраженность хронестезии зависит от различных эндогенных и экзогенных факторов. Все они в конечном счете меняют плотность либо активность рецепторов, специфически связывающих ЛС.

Среди эндогенных факторов наиболее значимыми представляются ритмические изменения интенсивности внутриклеточного метаболизма (изменения содержания макроэргических соединений, цАМФ, темпов синтеза белка), колебания нервного и гормонального контроля за состоянием рассматриваемого органа-мишени.

Хронофармакокинетика. Влияние циркадианных ритмов на фармакокинетику, в первую очередь опосредованное через гормональные системы организма, связано с влиянием на всасывание, распределение, метаболизм и выведение лекарственных препаратов.

В течение суток изменяются:

- интенсивность всасывания лекарственных препаратов в тонком кишечнике*;
- рН желудочного сока (которая могут быть обусловлена как естественным околосуточными колебаниями секреции, так и ритмом приема пищи);
- связывающая способность белков крови;
- активность ферментов, метаболизирующих лекарственные вещества**;
- интенсивность почечного и печеночного кровотока.

К примеру, установлен суточный ритм метаболизма пропранолола, определяемого в большей степени скоростью печеночного кровотока, с максимальным значением к 16—19 часам.

Методы хронотерапии. Хронотерапия базируется на результатах исследований в области трех смежных дисциплин — хронофизиологии, хронофармакологии и хронопатологии, изучающей временную динамику патологического процесса.

Хронотерапия включает следующие основные методологические приемы:

- превентивные,
- имитационные,
- метод «навязывания ритма».

Превентивные методы хронотерапии базируются на положении, что максимальная эффективность лекарственных препаратов и минимум их отрицательного влияния совпадают с акрофазой исследуемой физиологической функции.

Данное утверждение основывается на математическом законе: «Любая функция может быть максимально изменена в период наибольшего отклонения от средних величин».

Оптимизация времени введения лекарств основывается преимущественно на расчете времени, необходимым для создания максимальной концентрации препарата в крови ко времени развития определенного события.

Известно несколько методических подходов к разработке превентивных схем хронотерапии, основанных на:

*Зависящей в том числе от степени липофильности соединений — более липофильные вещества лучше всасываются в утренние часы.

**Циркадианные колебания зарегистрированы для активности ферментов как первой (цитохрома Р450), так и второй фаз (например, глюкуронилтрансферазы) метаболизма ЛС.

- результатах хронофармакологических исследований отдельных препаратов;
- выявлении повторяющихся процессов внешней среды, играющих определенную роль в формировании патологического процесса;
- мониторинговании определенной функции в норме и ее изменений при патологии, определении околосуточного временного интервала, когда обострение заболевания является наиболее вероятным.

Частое наступление инфаркта миокарда в утренние часы может быть частично объяснено циркадианным ритмом фибринолитической активности (в частности изменением содержания ингибитора активатора плазминогена-1) (рис. 7).



Рис. 7. Циркадный характер обострения различных заболеваний

В связи с этим (а также в связи с увеличением вязкости крови) в утренние часы можно наблюдать сниженную эффективность антиагрегантов и фибринолитиков в утренние часы.

В отношении мигрени: шутка «принимайте лекарство за 15 минут до начала головной боли» уже не кажется такой бессмысленной...

В норме изменение артериального давления у человека подвержено циркадианным ритмам. В ночные часы снижается активность симпатoadренальной системы, что обуславливает уменьшение периферического сопротивления сосудов и сердечного выброса.

Наибольшее снижение артериального давления наблюдается примерно в 3 ч, затем к 6—7 часам утра артериальное давление постепенно повышается.

До 70 % пациентов с артериальной гипертензией также имеют циркадные ритмы изменения артериального давления, которые хорошо обнаруживаются при его **суточном мониторинговании**.

Однако у больных гипертонической болезнью происходит смещение нормальных циркадных ритмов, из-за чего наиболее часто подъем артериального давле-

ния (вплоть до развития гипертонического криза) наблюдается в 16—24 часов.

Поэтому с позиции хронопатологии, более эффективной считается превентивная схема хронотерапии артериальной гипертензии, когда тот или иной гипотензивный препарат назначается до наступления акрофазы артериального давления.

Для лечения заболеваний сердечно-сосудистой системы был также предложен **метод совпадения акрофаз** (времени максимального значения показателей — АД и ЧСС).

Предполагается, что совпадение акрофаз АД и ЧСС может служить дополнительным аргументом в пользу назначения бета-адреноблокаторов, а несовпадение акрофаз является поводом для назначения других антигипертензивных препаратов, в частности, ингибиторов АПФ.

Превентивный метод хронотерапии в клинической практике:

- отказ от приема нитратов ночью, когда риск приступов стенокардии минимален, для уменьшения вероятности развития толерантности;
- прием аспирина утром, когда вязкость крови повышена, для усиления антиагрегантного эффекта;
- вторичный превентивный прием β 1-адреноблокаторов, эффект которых максимален в утренние часы;
- новые лекарственные формы верапамила, созданные для контроля АД и ЧСС, принимаемые на ночь, около 22 часов;
- пролонгированные таблетированные формы теофиллина, назначаемые в вечерние часы для предупреждения ночных приступов бронхиальной астмы.
- прием статинов* в утренние часы, когда синтез холестерина печенью наиболее интенсивен;
- однократный прием антагонистов H₂-рецепторов гистамина в вечерние часы, прием ингибиторов протонной помпы в утренние часы;
- лекарственные формы токолитиков с программируемым во времени высвобождением для предотвращения преждевременных родов;
- разработка методов повышения эффективности** и снижения токсичности противоопухолевой химиотерапии на основании данных о циркадианном изменении чувствительности клеток к цитостатическим препаратам в зависимости от пролиферативной активности и фазы клеточного цикла*

Второй способ использования лекарственных препаратов по принципам хронотерапии основывается на уже установленных закономерностях изменений концентрации определенных веществ в крови и тканях в соответствии с характерных для здорового индивидуума биоритмом.

*Относится к ловастатину и симвастатину (но не к аторвастатину!).

**Терапевтический индекс изменяется в течение суток (в частности, для противоопухолевых препаратов). Направление, называемое хроноонкология.

В этой связи этот способ обозначается как имитационный метод хронотерапии. Он успешно используется при заместительной гормональной терапии, в частности, назначении в утренние часы метилпреднизолона, тестостерона.

Третий метод хронотерапии основан на использовании лекарственных и нелекарственных воздействий для навязывания организму больного определенных ритмов, приближающихся к нормальным ритмам здоровых людей.

Этот метод является не только способом оптимизации введения препарата, но и принципиально новой формой лечения, способом нормализации нарушенных функций биосистем воздействиями, применяемыми с учетом закономерностей их временной организации. Метод лежит в основе пульс-терапии (введение через определенные интервалы времени высоких доз глюкокортикоидов, цитостатиков).

ЛИТЕРАТУРА

1. Авторский материал лекции, основанный на собственных клинических исследованиях, проведенных под научным руководством академика РАМН В. И. Петрова.
2. Хронофизиология, хронофармаология и хронотерапия: Монография / Н. А. Агаджанян, В. И. Петров, И. В. Радыш, С. И. Краюшин. — Волгоград: Издательство ВолгГМУ, 2005. — 336 с.

Контактная информация

Петров Владимир Иванович — заслуженный деятель науки РФ, заслуженный врач РФ, академик РАМН, д. м. н., профессор, зав. кафедрой клинической фармакологии и интенсивной терапии с курсами клинической фармакологии ФУВ, клинической аллергологии ФУВ, восстановительной терапии и курортологии ФУВ, ректор ВолгГМУ, e-mail: post@volgmed.ru