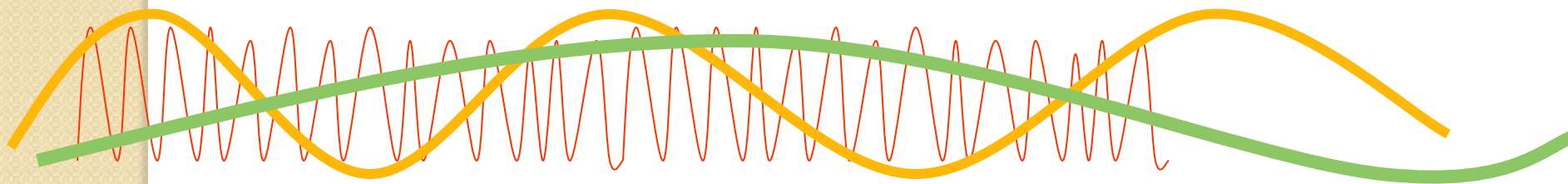


# ХРОНОФАРМАКОЛОГИЯ



**Лекция для студентов  
фармацевтического  
факультета**



# вопросы лекции:

1. Основные понятия, классификация биоритмов
2. Влияние ритмов физиологических функций на выраженность фармакологических эффектов ЛС
3. Влияние ЛС на физиологические и патологические биоритмы организма
4. Хронофармакологические методы в фармакотерапии
5. Хронофармакологические основы рациональной фармакотерапии

# Ритмичность биологических событий - фундаментальное свойство живых систем, обеспечивающее

## БИОЛОГИЧЕСКИЕ РИТМЫ –

*периодическое чередование биологических событий, отделенных между собой во времени регулярными интервалами.*

## ОСЦИЛЛЯТОРЫ -

*структурно-функциональные организации непосредственно реализующие эндогенный колебательный процесс*

1. **приспособление к регулярно повторяющимся изменениям во внешнем мире** (освещенность, температура и т.п.);
2. **защиту** биосистемы от чрезмерного истощения, **восстановление** энергетического потенциала.

# Регуляция биологических

## РИТМОВ

### ВНУТРЕННЯЯ

определяется функционированием «биологических часов»

1. Осциллятор (водитель) - супрахиазматические ядра гипоталамуса;
2. Определенные участки мембран (клеточные и субклеточные) обладают хронорегуляторным действием
3. Посредник – мелатонин эпифиза, синхронизирующий все биоритмы орг-ма, корректируя их относительно ритмов окружающей среды.

### ВНЕШНЯЯ

определяется рядом геофизических и космических факторов

- Периодическая смена дня и ночи
- Магнитное поле Земли
- Солнечная активность и т.д.

В результате естественного отбора  
эндогенные биоритмы закрепились в геноме.

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

Влиять на проявления этих генов можно, можно даже заставить себя идти против своей природы. Но изменить — невозможно!

# ОСНОВНЫЕ ПОНЯТИЯ ХРОНОБИОЛОГИИ

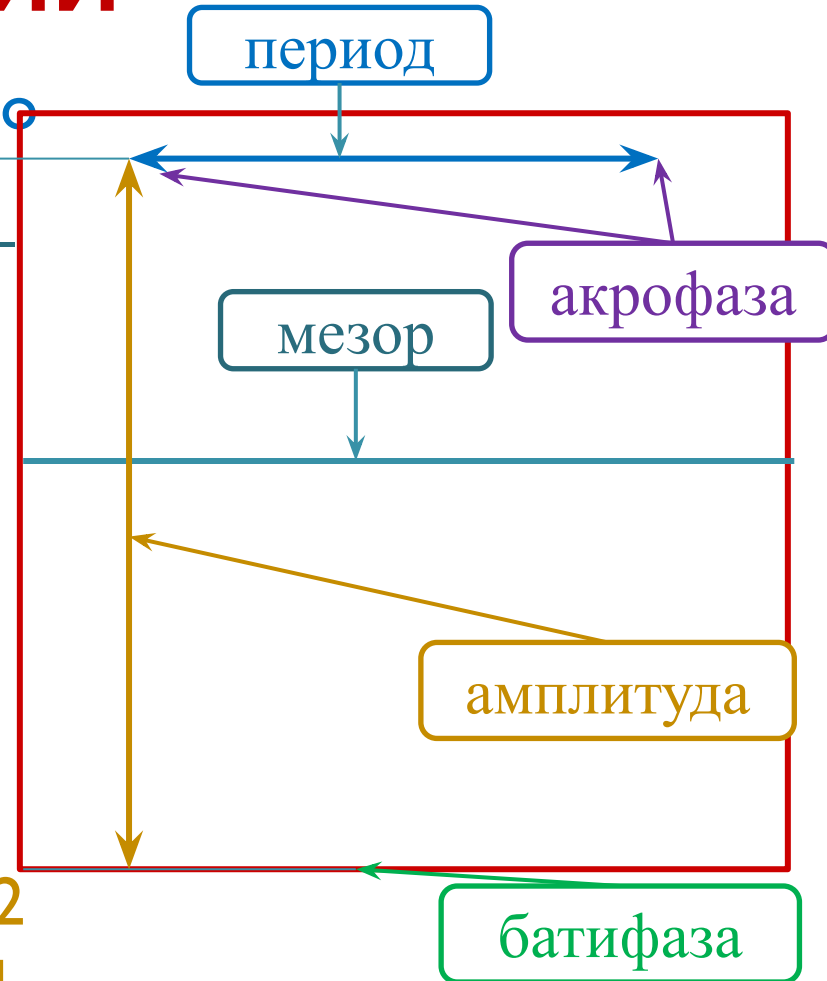
**ПЕРИОД** – длительность одного интервала (цикла)

**МЕЗОР** – (от лат. *Mesos* – средний) — это среднее значение исследуемого показателя за один цикл

**АКРОФАЗА** – максимальное значение показателя

**БАТИФАЗА** – минимальное значение показателя

**АМПЛИТУДА** – размах между 2 крайними значениями



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

## КЛАССИФИКАЦИЯ БИОРИТМОВ

В зависимости от временного интервала (периода) различают:  
**низко-, средне- и**  
**высокочастотные биоритмы**

*В названиях многих ритмов присутствует слово "цирк"  
(латинское слово «**circa**» - «вокруг, около,  
приблизительно»)*

# ВЫСОКОЧАСТОТНЫЕ РИТМЫ

( $T < 30$  минут - частота дыхания, ЧСС, электрическая активность головного мозга - ЭЭГ и др.)

# СРЕДНЕЧАСТОТНЫЕ РИТМЫ

(30 мин.  $< T < 3$  суток):

**ультрадианные** (околочасовые, 3 - 20 часов – перистальтика кишечника),

**циркадианные** (околосуточные, 20 - 28 час): структура кардиоритма (ЧСС), объемная скорость кровотока, уровень АД, потребление кислорода тканями, сон-бодрствование, частота клеточного деления, изменения температуры тела и др,

**инфранианные** (многодневные, 28 часов - 3 суток (96 ч) ) – процессы обмена веществ.



# НИЗКОЧАСТОТНЫЕ БИОРИТМЫ

(3 суток < T < 2 лет – эндокринные и обменные процессы, колебания работоспособности)

- **циркасептанные** (околонедельные  $7 \pm 3$  — 4-10 суток);
- **циркадисептанные** ( $14 \pm 3$  суток),
- **циркавигинтанные** (околомесячные, 25-28 суток),
- **циркатригинтанные** ( $30 \pm 5$  суток)
- **цирканнуальные** (годовые,  $1 \text{ год} \pm 2 \text{ мес}$ ).

## МАКРОРИТМЫ (от 2 до 35 лет),

связанные с циклами солнечной активности

# Циркадианная система здорового человека

(по Ф. Халбергу)

<i>Показатели</i>	<i>Акрофаза (ч)</i>	<i>Показатели</i>	<i>Акрофаза (ч)</i>
Температура (t)	16-18	Эритроциты крови	11-12
Тироксин	14-15	Лейкоциты	21-23
Кортизол	8-11	T-лимфоциты	0-1
17-гидрокси Кортикостерон	8-11	B-лимфоциты	4-5
Тестостерон	8-9	Тромбоциты	08.00
<i>Состояние пародонта</i>		Фибриноген	18
Количество десневой жидкости	От утренних к вечерним		
Содержание эпителиальных клеток в десневых желобках	11 и 20	Общий белок крови	17-19
Фагоцитов	14	Азот мочевины	22-23
Кривая температуры десны	8, 14 и 20	Холестерин	18
Тонус сосудов пародонта	11-14	Работа мозга	10.00

# Циркадианная система здорового человека

<i>Показатели</i>	<i>Акрофаза (ч)</i>	<i>Показатели</i>	<i>Акрофаза (ч)</i>
Симпатический	<b>Бодрствование</b>	П/симпатический	<b>Сон</b>
Тонус бронхов	<b>03.00-05.00</b>	Тонус ЖКТ	<b>07.00</b>
Приступ БА	<b>04.00</b>	Печень	<b>01.00 -03.00</b>
Частота дыхания	<b>13-15</b>	Билирубин	<b>10</b>
		Трансаминазы	<b>8-9</b>
Пульс (pis)	<b>15-16</b>	Желчный пузырь	<b>23.00- 01.00</b>
АД (систолич.)	<b>15-18</b>		
Чувств-ть р-ов к НА →↑АД и ЧСС	<b>6.30-8.30</b>	В крови глюкозы	<b>06.00</b>
О.нарушение мозгового кровообращения	<b>8-12.00</b>	Поджелудочная железа → спонтанн. гипогликемия	<b>09.00-11.00</b>
		Ренин	<b>18</b>
		Почки	<b>09-11;13-17</b>

# **ХРОНОФАРМАКОЛОГИЯ -**

раздел фармакологии, изучающий **возможность оптимизации режима дозирования ЛП** в соответствии с биологическими ритмами человеческого организма (с учетом временного фактора)

**ОТЕЧЕСТВЕННЫЕ  
СПЕЦИАЛИСТЫ ПО  
ХРОНОФАРМАКОЛОГИИ:  
Р.М. ЗАСЛАВСКАЯ, О.Н.  
ДАВЫДОВА, Э.Б. АРУШАНЯН И  
ДР.**

**ЦЕЛЬ ХРОНОФАРМАКОЛОГИИ -**  
повысить эффективность фармакотерапии,  
значительно снизив ее отрицательное  
воздействие (путем снижения разовых,  
суточных, курсовых доз ЛС при учете времени  
применения лекарства)

## **ЗАДАЧИ ХРОНОФАРМАКОЛОГИИ:**

- 1) изучение влияния естественных и патологически измененных биоритмов на выраженность фармакологических эффектов
- 2) оценка влияния ЛС на ритмические колебания функций организма (фармакологическая перестройка биоритмов)



# **Влияния физиологических и патологически измененных биоритмов на выраженность фармакологических эффектов**

колебания величины и продолжительности фармакологического эффекта препаратов в зависимости от временной организации (ХРОНЭРГИЯ).

# Влияние биологических ритмов на действие ЛС

Решение этой проблемы даст возможность выработать рекомендации относительно оптимального времени применения и оптимальной дозы лекарственных средств

**Хронестезия** - периодическое изменение чувствительности органов-мишеней (на различных уровнях)

Ритмические колебания (фаза биоритма) физиологических функций

изменение активности ЛС—**хронэргия**

**Хронокинетика** - временную динамику имеют все параметры фармакокинетики ЛС : процессы **всасывания** (гризеофульвин лучше всасывается в 12 ч ), **транспорта**, **биотрансформации** (индометацин, ГКС) и **выведения** (амфетамин в больших количествах экскретируется почками ранним утром)

ЛВ

# ФАКТОРЫ, ВЛИЯЮЩИЕ НА ФОРМИРОВАНИЕ ХРОНЕСТЕЗИИ

## Внутренние синхронизаторы:

реактивность, число клеточных рецепторов макроэргов, ц АМФ, синтез белка и т.п.

## Внешние синхронизаторы:

характер питания, фотопериодизм, геомагнитные и климатические факторы

**хронестезия**

Нервные и гуморальные механизмы контроля





# ПРИМЕРЫ, ИЛЛЮ СТРИРУЮЩИЕ ВАЖНОСТЬ • НАЗНАЧЕНИЯ ЛЕКАРСТВ С УЧЕТОМ СУТОЧНЫХ РИТМОВ

**У** человека время приема лекарственных препаратов может иметь существенное значение для проявления их фармакотерапевтического действия у больных

# Хронофармакокинетика


<i>Препарат</i>	<i>Время введения, ч</i>	<i>Показатели исследования</i>	<i>Суточные изменения фармакокинетических параметров</i>
АСК (1,5 однократно)	6 10 18 23	Концентрация в плазме крови	Пик наибольшие в 6 ч утра, наименьшие — в 23 ч
Индометацин (100 мг однокр)	7; 11; 15; 19	Концентрация в плазме крови	Высокий пик концентрации в 8 ч, самое быстрое исчезновение в 19 ч <b>утром <math>T_{1/2}</math> в 2 раза &gt; <math>T_{1/2}</math> вечером - вечерняя доза /утренняя (8 ч) 2:1</b>
Теофиллин (4 мг/кг многокр)	7; 13; 19	Концентрация в плазме крови и в слюне	Высокий пик концентрации в 7 ч
Пропранолол ( 80 мг однократно)	8; 14; 20; 2	Концентрация в плазме крови	меньше после введения ЛС в 14 ч по сравнению с 8, 20 и 2 ч ночи
Эритромицин (250 мг х 4)	8; 14; 20; 2	Концентрация в плазме крови	наибольшая ~ в 11ч 30 мин, S 12 ч

препарат	акрофаза	связано с
<b>Морфин</b>	в 16 ч	
наркотических снотворных средств	поздно вечером или в ночные часы.	ночью в ЦНС развивается естественный процесс торможения
<b>транквилизаторы</b>	токсичность днем в 2 раза выше, чем ночью	использовать днем с осторожностью
<b>Анестетики</b>	14-15 ч	
Метилпреднизолон (ГКС, п/к)	В 7-8 ч по сравнению с в 19 ч	1 раз - в 7-8 ч 2 раза: в 7-8 ч и 12 ч 3 раза: в 7 ч – 60%; 10ч – 30%; 13 ч – 10% СД
Перитол (а/гистамин) в 7 ч в 19 ч	продолжался 15—17 ч 6—8 ч	Максим выраженность р-ий на гистамин приходится на 23 ч, а в период 7 - 11 ч минимальна → назначать вечером, на ночь

# Рекомендации по дозированию ЛС

Холинолитики		токсичность ночью выше, чем днем
Аналептики		не назначать в вечерние и ночные часы, а только в утренние и дневные
Инсулин	8-13 ч	
Фуросемид Внутрь, 40 мг	10.00	максим потеря К <sup>+</sup> в 13 ч, натрия — в 17-18ч → прием утром
Верапамил	16.00	
Дилтиазем	утром	меньше при его применении вечером. Наименее эффективен - в дневные часы
Нифедипин –	08.00; 12.00	
Каптоприл	07.30	
клонидин	07.30	
нитроглицерин	утром	

цитостатиков детям с острым лейкозом	в 14 и 19 ч или же в 16 ч	обеспечивало наступление ремиссии на 1—2 недели раньше, чем у больных, получавших лекарственные препараты равномерно в течение дня
Цисплатин (60 мг/м <sup>2</sup> в/в)	6; 18	Пик концентрации наибольшие в 6 ч, нефро-токсичность минимальна в 18 ч



# **Влияние ЛС на динамику биологических ритмов**

# Влияние ЛС на динамику **НОРМАЛЬНЫХ** (физиологических) биоритмов

ЛС

Физиологические биоритмы

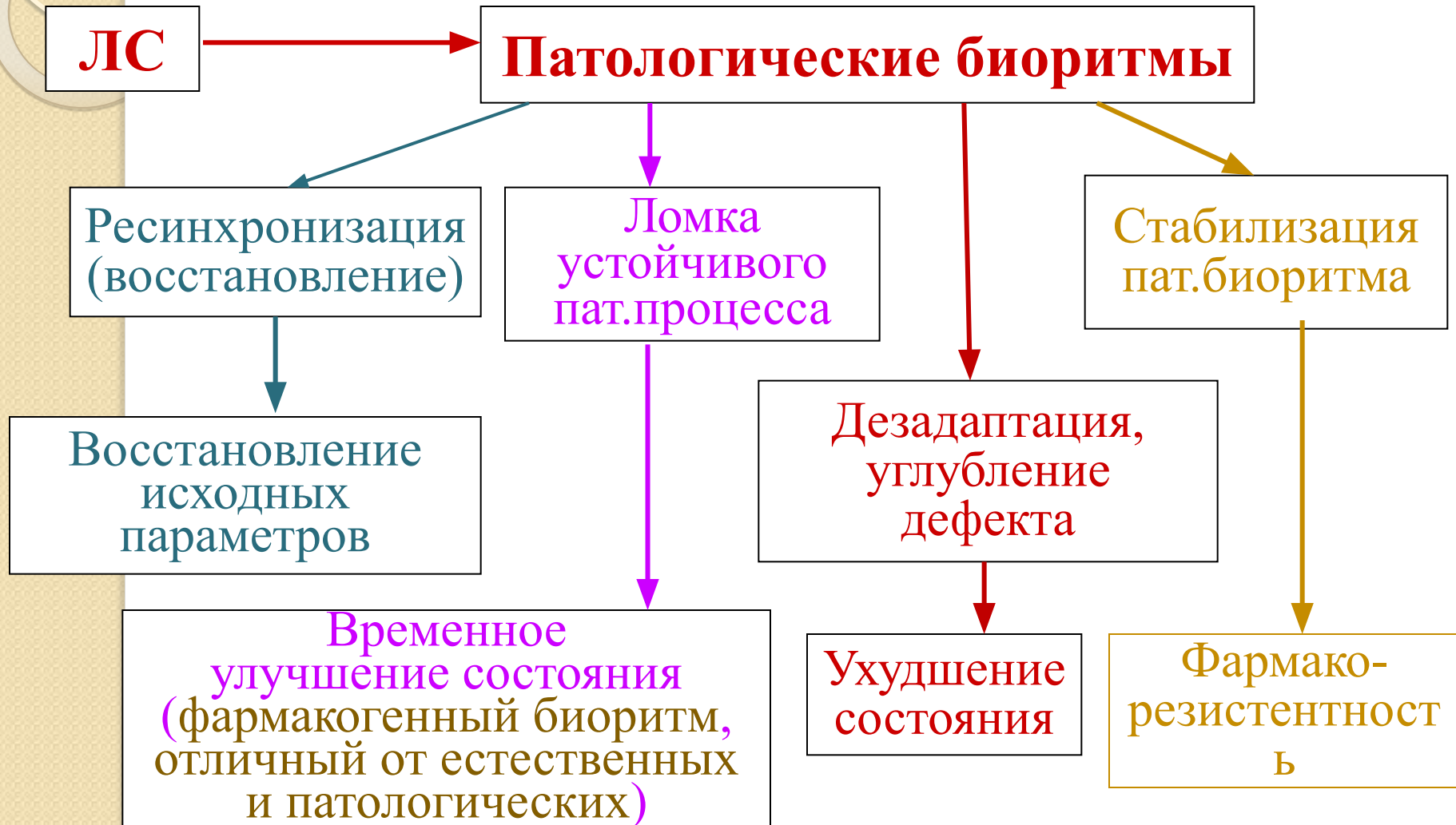
**Десинхроноз**

рассогласование собственных биоритмов м/д собой (*внутренний*) и/или ритмов организма с ритмами окружающей среды (*внешний*)

**Гиперсинхроноз**  
Изменение амплитудно-частотных параметров

**Повышение токсичности  
и количества  
побочных эффектов**

# Влияние ЛС на динамику ПАТОЛОГИЧЕСКИХ биоритмов





# ХРОНОФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ МЕТОДЫ В ФАРМАКОТЕРАПИИ

1. **Имитационный** (подражающий физиологическому ритму )
2. **Превентивный** (профилактический = упреждающий)
3. **Метод незаметного воздействия**
4. **Метод "навязывания" ритма** (пульс-терапия)

*Принципы хронофармакологии **не могут быть использованы при оказании скорой помощи** больным, при лечении острых, неотложных состояний.*

# Имитационный метод

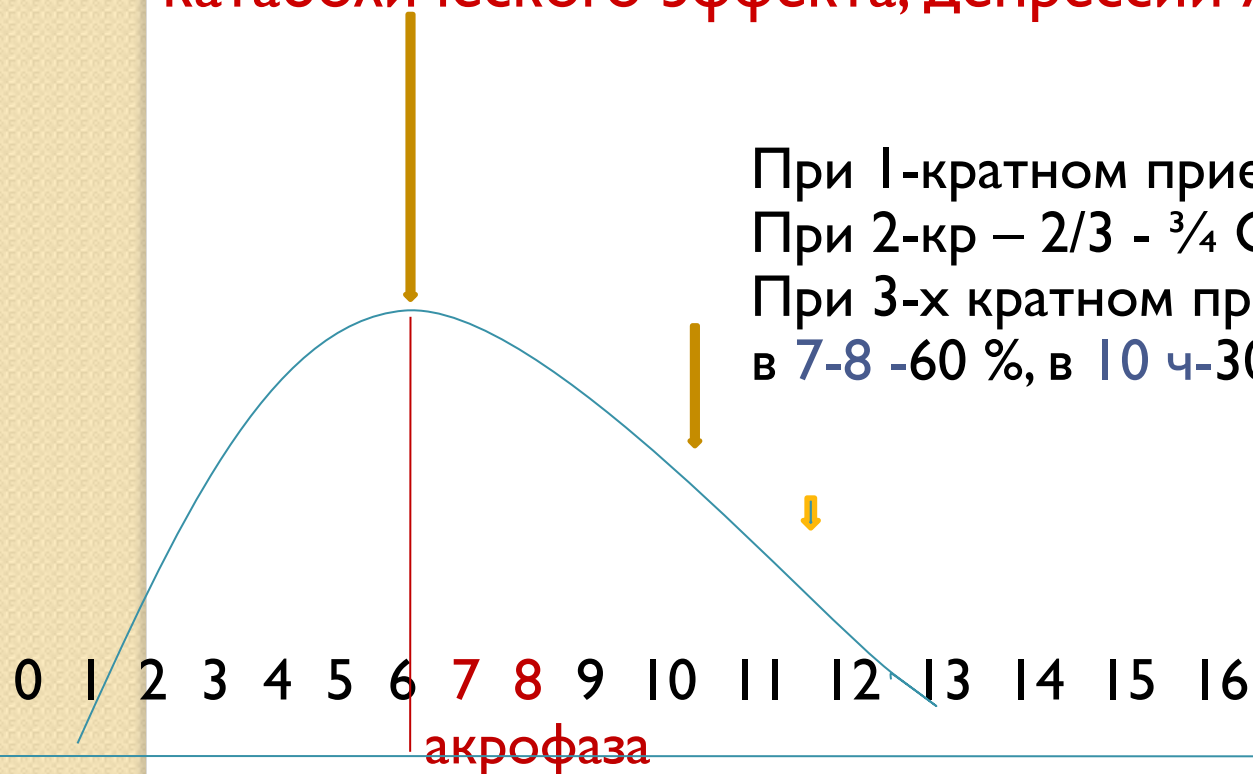
Основан на синхронизации с физиологическим ритмом, характерным для здорового индивидуума

Позволяет имитировать физиологические ритмы обменных процессов в организме, которые болезнь либо сломала вовсе, либо сделала недостаточно активными.

Используется чаще при заместительной терапии (н-р: различными гормональными препаратами - инсулином, ГКС и др.)

**Пример I:** Минимальные изменения функции коры надпочечников отмечаются при введении препаратов ГКС только в соответствии с естественным суточным ритмом инкреции кортизона.

Если ГКС применяют вне акрофазы особенно в вечерние часы, то это ведет к усилению их катаболического эффекта, депрессии АКТГ.



При 1-кратном приеме – в 7-8 ч – 100 %  
При 2-кр – 2/3 - 3/4 СД в 7-8 ч и 12 ч;  
При 3-х кратном приеме –  
в 7-8 -60 %, в 10 ч-30 %, в 13 ч -10 %

# Профилактический(превентивный) метод

**В основе метода** лежит представление о том, что оптимальная терапевтическая концентрация ЛС совпадает с акрофазой коррегируемого (патологического) **процесса**.

Это представление основано на законе J. Wilder (1962), согласно которому *«функция тем слабее стимулируется и легче угнетается, чем исходно она сильнее активирована»*.

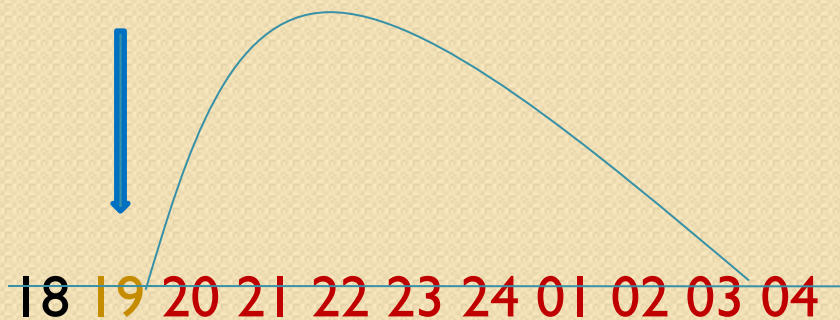
**Оптимизация сроков введения ЛС** основывается на расчете времени, необходимом для создания максимальной концентрации препарата в крови ко времени развития определенного биологического (патологического) события.

# ПРИМЕРЫ:

1. Если акрафаза лихорадочной температуры тела отмечается с 12.00 до 18.00, то антипиретики (НПВС) рекомендуют принимать в полдень.



2. Тем, у кого боль возникает ночью, анальгетики назначают на 19.00

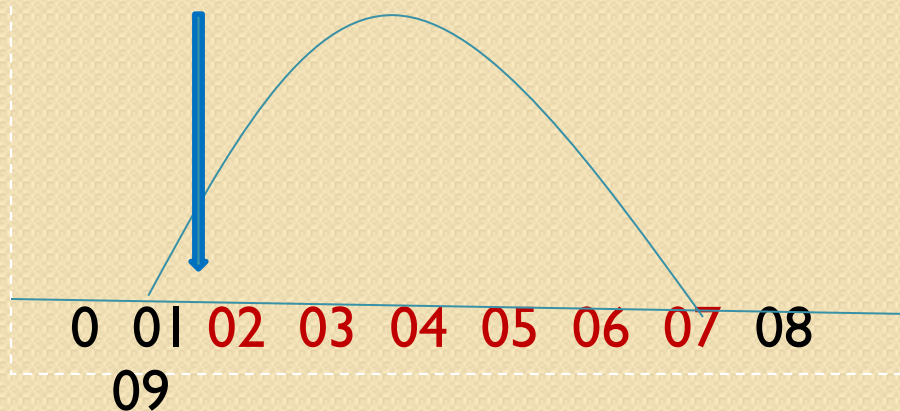


# ПРИМЕРЫ:

3. Секретия медиаторов аллергии в вечерние часы (21-23 ч) выше, → антигистаминовые ЛС следует назначать вечером (19-20 ч).

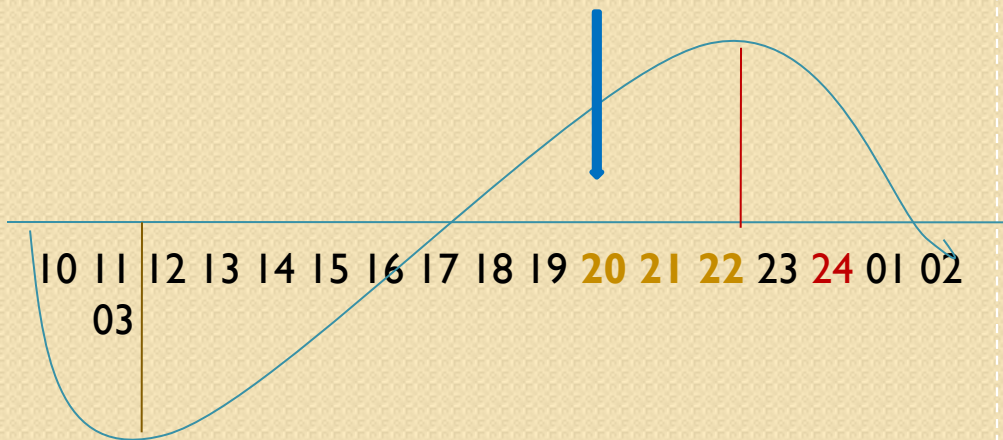


4. При РА пик ИЛ-6 - 02.00-07.00. ГКС для ↓ секретии ИЛ-6 предпочтительнее назначать в 02.00 (более выраженное снижение утреней скованности, болей в суставах и др.)



# ПРИМЕРЫ:

5. При БА сопротивление бронхов минимальное в 12 ч дня, максимальное – в 24.00. Поэтому для профилактики приступов удушья рекомендуется принимать бронхорасширяющие ЛС на ночь, в 20-22 ч.



6. ЛС назначают с учетом пиков АД и фармакокинетики используемых ЛС - чтобы ожидаемый максимальный антигипертензивный эффект приходился на периоды суток с наибольшими цифрами АД.

Использование гипотензивных препаратов за 1,5-2 часа до установленной акрофазы АД<sub>сист</sub> позволяет достигнуть в более короткие сроки (в 2 раза) ↓ АД при применении меньших РД, СД и КД (в 2-3 раза), чем при традиционном лечении (по 1 табл x 2-3 р/сут)

## МЕТОД НЕЗАМЕТНОГО ВОЗДЕЙСТВИЯ

Введение препарата в период **бати́фазы** функционирования органа способствует тому, что **ЛС** и орган в наименьшей степени **воздействуют друг на друга.**

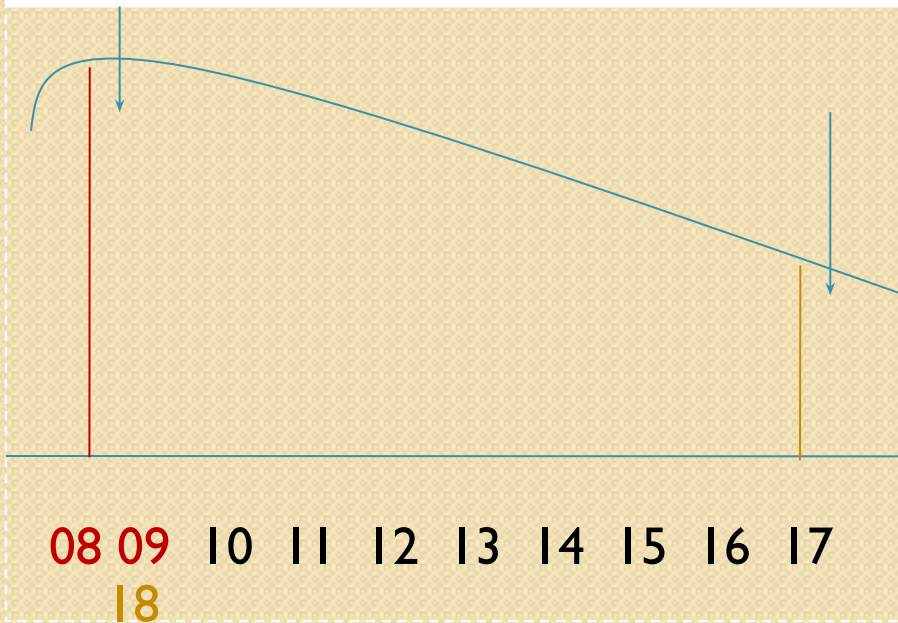
Пр. 1. В соответствии с данным принципом **гепатотоксичные и нефротоксичные препараты лучше назначать вечером, чтобы уменьшить их негативное воздействие** на соответствующий орган



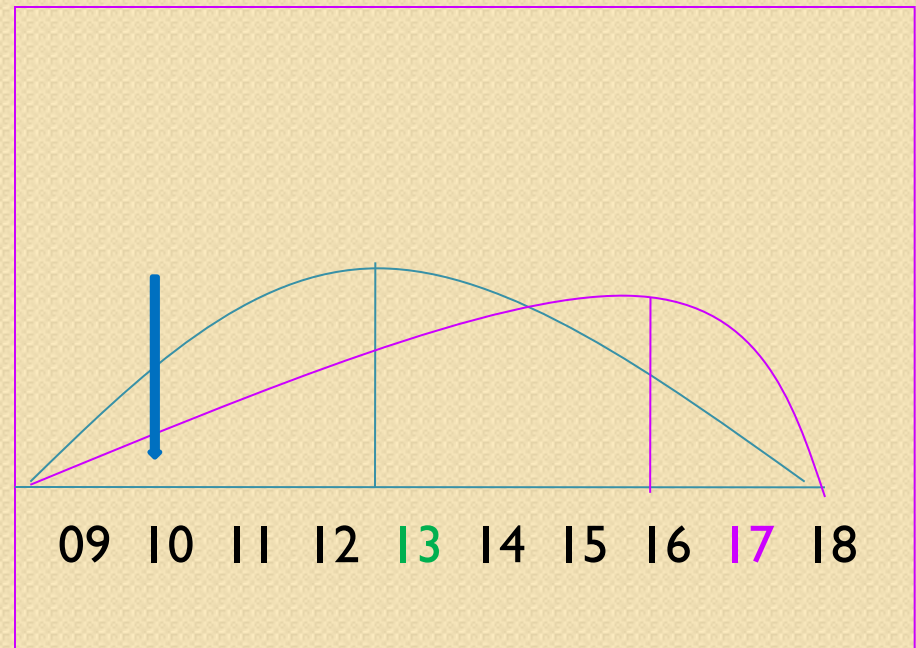
# ПРИМЕР

2: В утренние часы  $T_{1/2}$  индометацина (НПВС) в 2 раза продолжительнее, чем в вечерние (=токсичность на 40 % меньше) → однократно в 8 ч

При двукратном назначении - вечерняя доза должна быть в 2 раза больше утренней



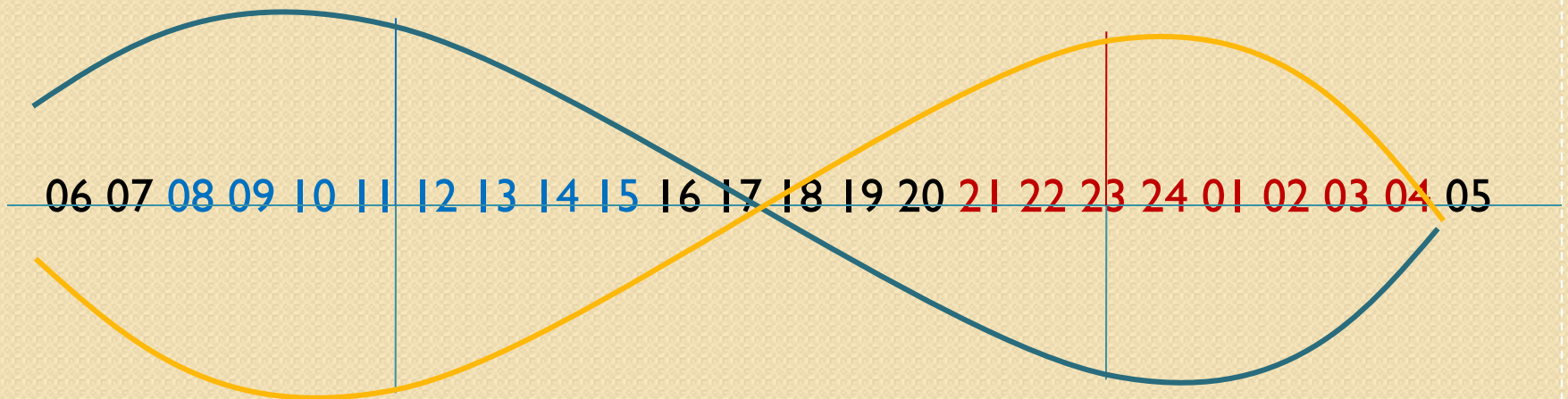
3: Выделения  $K^+$  максимально в 17.00. Рационален прием фуросемида в утренние часы (10.00).



# ПРИМЕР

4: Токсичность адреномиметиков в дневные часы значительно выше, чем в ночные — использовать препараты в дневные часы с осторожностью.

5: Токсичность холинолитиков ночью значительно выше, чем днем - использовать препараты в ночные часы с осторожностью.



# МЕТОД "НАВЯЗЫВАНИЯ" РИТМА

Блокирует десинхронозы, сформированные болезнью, и при помощи ЛС формирует ритмы, близкие к нормальным.

На этом подходе основана так называемая **пульс-терапия многих хронических заболеваний** - применение ЛС в точно рассчитанных дозах и в не менее точно рассчитанном ритме, который **имитирует правильные обменные процессы**, **повышая качество жизни больного.**

## Определение хроночувствительности

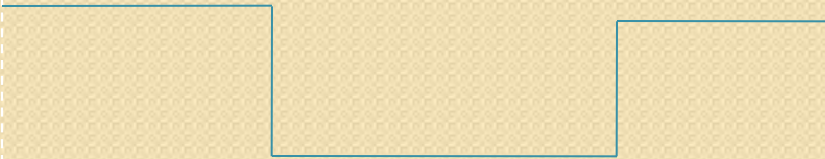
ЛС назначают в разные часы суток и проводят клинико-фармакологические исследования в течение нескольких дней для выяснения оптимального времени приема препарата

## Тип антигипертензивных препаратов

(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

# При данном способе учитываются периоды суточного профиля АД конкретного больного

Пациентов с **суточным индексом падения (СИ) АД на 10-22 %** называют **дипперами** (dippers), у них регистрируется профиль АД с углублением в ночные часы, имеющий вид ковша («dipp»).



предпочтение следует отдавать короткодействующим препаратам, назначая их в первой половине дня и избегая приема на ночь. Это позволяет избежать медикаментозной гипотонии

пациенты с чрезмерным падением АД в ночное время - **овер-дипперы** (over-dippers), с СИ АД выше 22 %.



# При данном способе учитываются периоды суточного профиля АД конкретного больного

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

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



Пациенты с ↑ АД ночью ↑ дневного уровня - категория **найт-пиккеры** (night peaker), СИ АД имеет отрицательное значение



# **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.

Анестетики наибольшую активность проявляют в 14-15 ч.

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

**16-19 часов.**

время для **занятий в спортзале**: 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.

- 19-20 часов. Приятное безделье. Легчайший ужин.
- 20 часов — 24 ч. Пора позаботиться о коже: в это время все кремы впитываются на 20 % эффективнее.
- «Совы» могут обдумать творческие планы, «жаворонки» — посвятить часок домашним хлопотам.
- 24 ч — 7 часов утра. Здоровый сон.