

Хронофармакология

**(экспериментально-клинические
аспекты)**

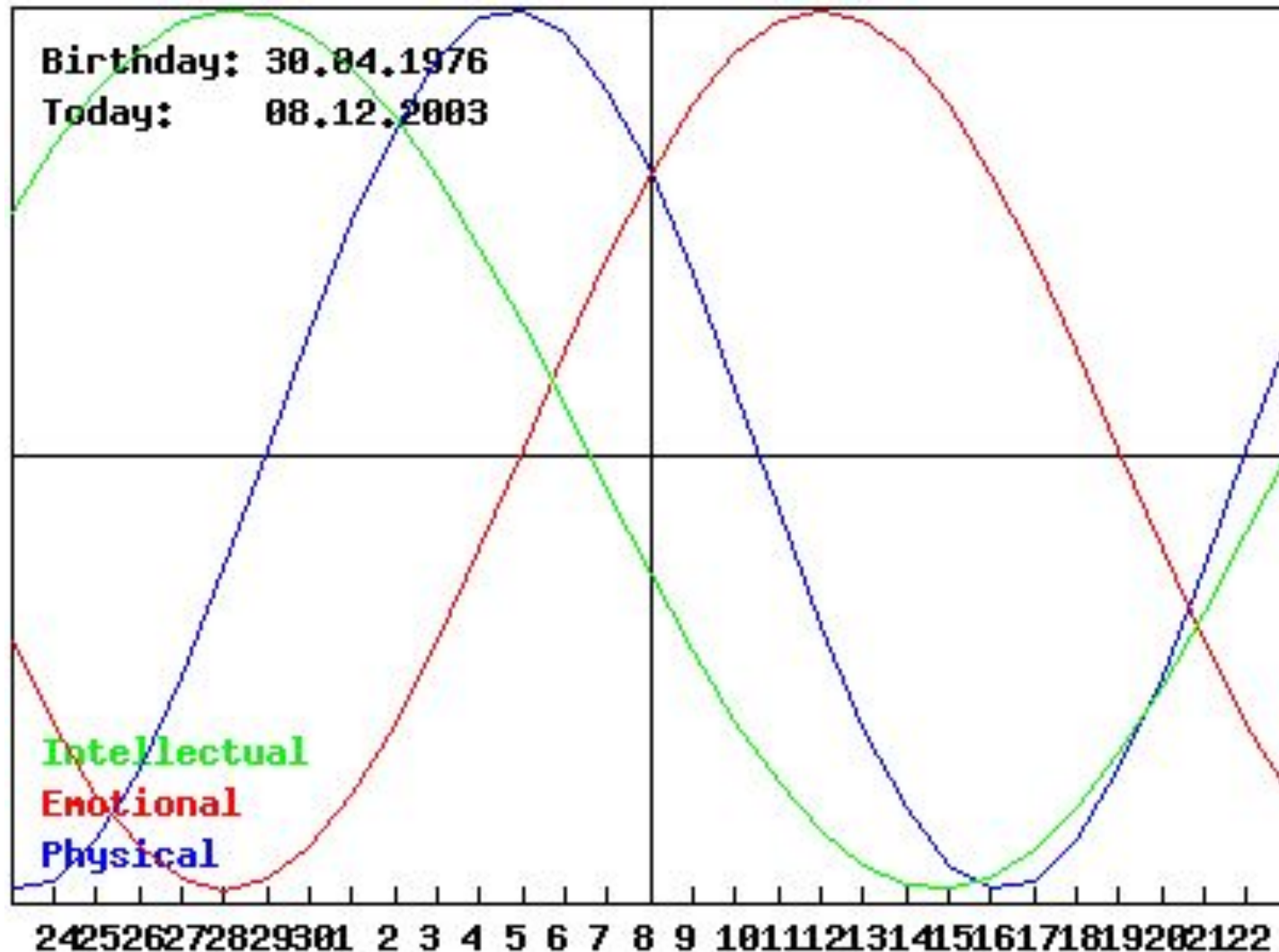
Хронофармакология

- Раздел фармакологии, изучающий изменчивость чувствительности организма к фармакологическим средствам от времени их введения (период суток, месяц, сезон года и тд.)

Цель хронофармакологии

- Оптимизация фармакотерапии путем снижения разовых, суточных, курсовых доз ЛС, уменьшение выраженности побочных эффектов (при учете времени применения лекарств)
- 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?



ОСНОВЫ хронофармакологии:

- **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 живых системах возникли структурно-функциональные организации, осуществляющие эндогенные ритмы.

Основы хронофармакологии

- **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.

Типы людей по суточной активности:

Совы



Жаворонки



Голуби



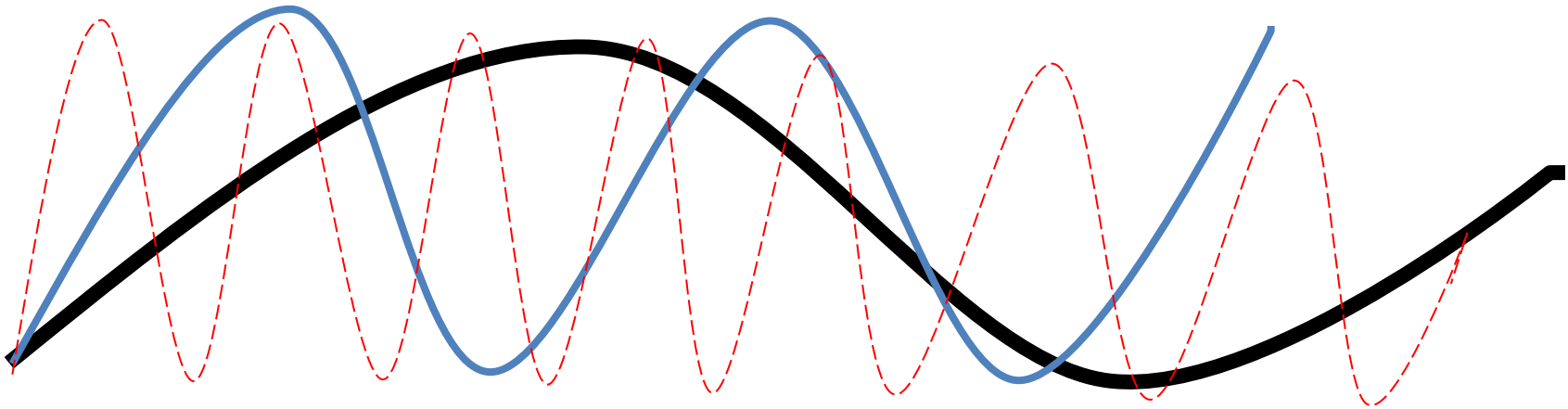
Стабильность, лабильность биологических ритмов

В организме человека более 1000 биоритмов, функционирующих на самых разных уровнях – клеточном, тканевом, органном, организменном.

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

Биоритмы

- 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 совпадает с ними.



Термины по F.Halberg(1969):

- Циркадианный (околосуточный);
- Циркасептальный (околонедельный);
- Циркануальный (окологодовой).

Виды биологических ритмов:

- ✓ Ритм высокой частоты (от долей секунды до 30 мин);
- ✓ Ритмы средней частоты (от 30 мин до 28 часов- ультрадианные и циркадианные);
- ✓ Мезоритмы, инфрадианные (от 28 ч до 6 дней),
циркасептальные (около 7 дней);
- ✓ Макроритмы с периодом от 30 дней до 1 года (месячные, сезонные и годовые);
- ✓ Мегаритмы с периодом в десятки и многие десятки лет.

Любой биоритм характеризуется, в частности, **акрофазой** (период наибольшей активности) и **минифазой** (период наименьшей активности). Как правило, в период акрофазы имеет место наибольшая чувствительность и реактивность к стимулирующим лекарственным средствам, а в минифазу - наименьшая к стимулирующим и наиболее к угнетающим средствам.

Структура биологического ритма



Между произвольно выбранными точками двух ритмов, например между точками максимумов, существует разность фаз

Для суждения о рациональном введении лекарственных средств, надо знать физиологические и патологические биоритмы с их акрофазой и минифазой

Терминология хронобиологических направлений:

- Хронобиология
- Хрономедицина
- Хронофизиология
- Хронопатология
- Хронодиагностика
- Хронофармакология:
 - a) экспериментальная
 - b) клиническая
 - c) хронофармакокинетика
 - d) хронофармакодинамика

Хронофармакодинамика

Изучает зависимость фармакотерапевтического эффекта лекарственного средства от суточного и др. ритмов, в частности от чувствительности к фарм-препарату в разное время суток. При повышении хроноестезии организма возникает достаточный лечебный эффект при уменьшении средней дозы.

Детерминированной зависимости между хронофармакодинамикой, хронофармокинетикой и хронометаболизмом ЛП не существует, т.к. эти явления протекают с участием разных процессов в разных системах.

Поэтому определяющим фактором для установления оптимального времени приема ЛС является периодичность фаз болезни.

Хроноестезия - чувствительность системы организма в зависимости от времени суток, сезона, года и др. Для суждения о рациональном введении ЛС надо знать физиологические и патологические биоритмы с их акрофазой и минифазой.

- Хронорезистентность (временная устойчивость к влиянию внешних факторов)
- Хронотерапия
- Хронопрофилактика
- Экохронобиология
- Экохронотоксикология
- Экохронофармакология
- Экохрономедицина

Самым важным для человека и животных является околосуточный биоритм. С ним связаны циклы активности и относительного покоя всех 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 величина артериального давления
- одна,
Вечером может быть совсем другая;
Ночью - одна панорама гормональной
активности,
Днем – другая;
В полдень - одни физические кондиции,
к вечеру - совершенно иные.

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 в условиях дома врач порекомендует больному не просто регулярно измерять артериальное давление, к примеру, а измерять его несколько раз в сутки – в одно и то же время, в одних и тех же условиях и тщательно записывать эти данные.
- Только так можно выявить истинный характер гипертонии, гипотонии и правильно подобрать лекарства.
- Суточные ритмы обусловлены ионной функцией почек, а также синтезом АДГ, альдостерона, белка и гликогена.

*Содержание катехоламинов в моче
человека:*

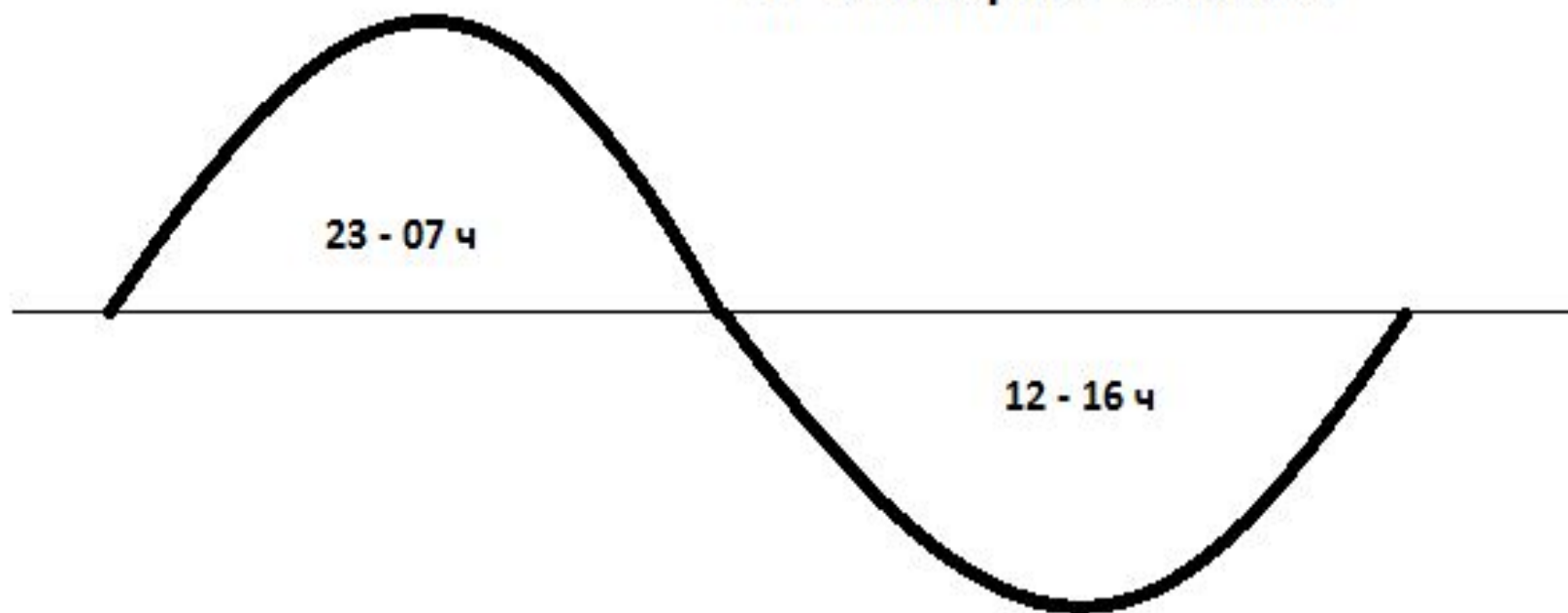
**Период суток: 6-9 часов 17-19
часов**

Адреналин 2.26 мкг 0.57 мкг

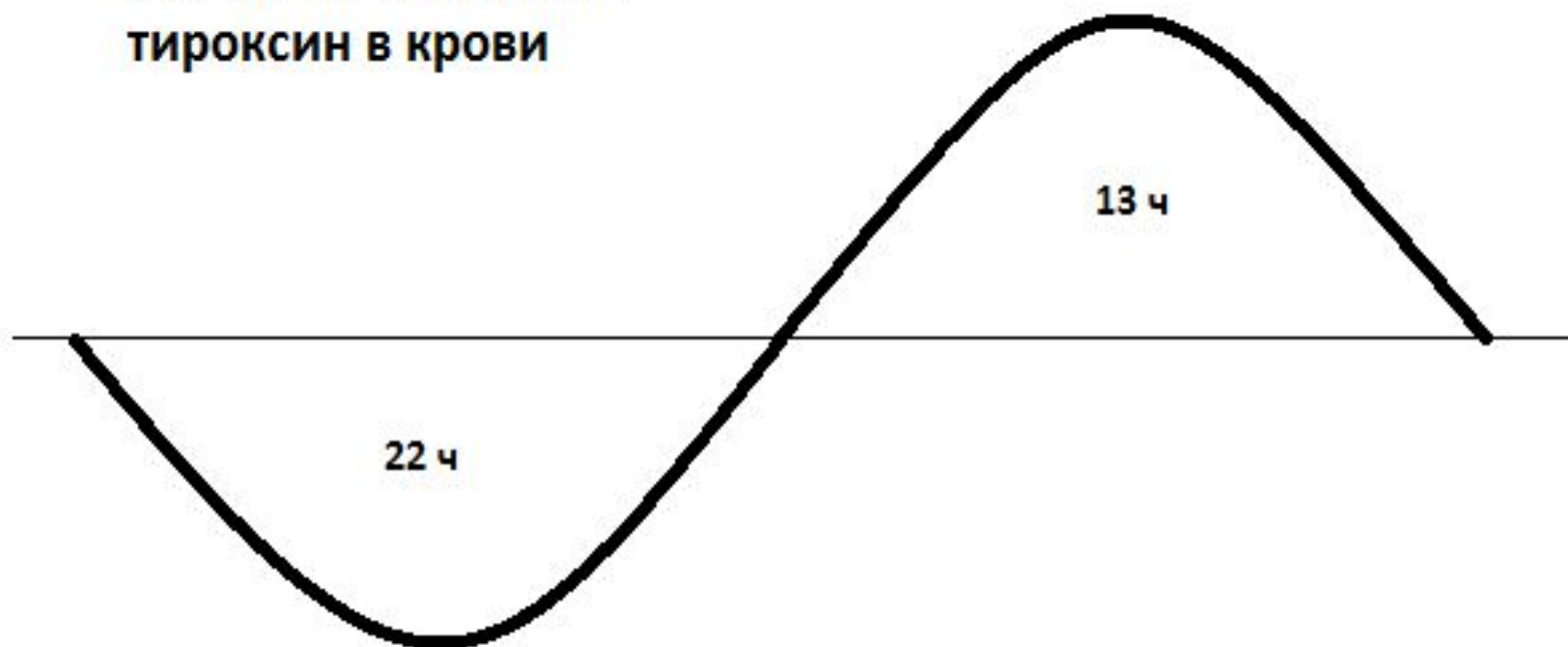
Норадреналин 8.04 мкг 2.06 мкг

Дофамин 98.47 мкг 15.62 мкг

ТТГ в гипофизе человека



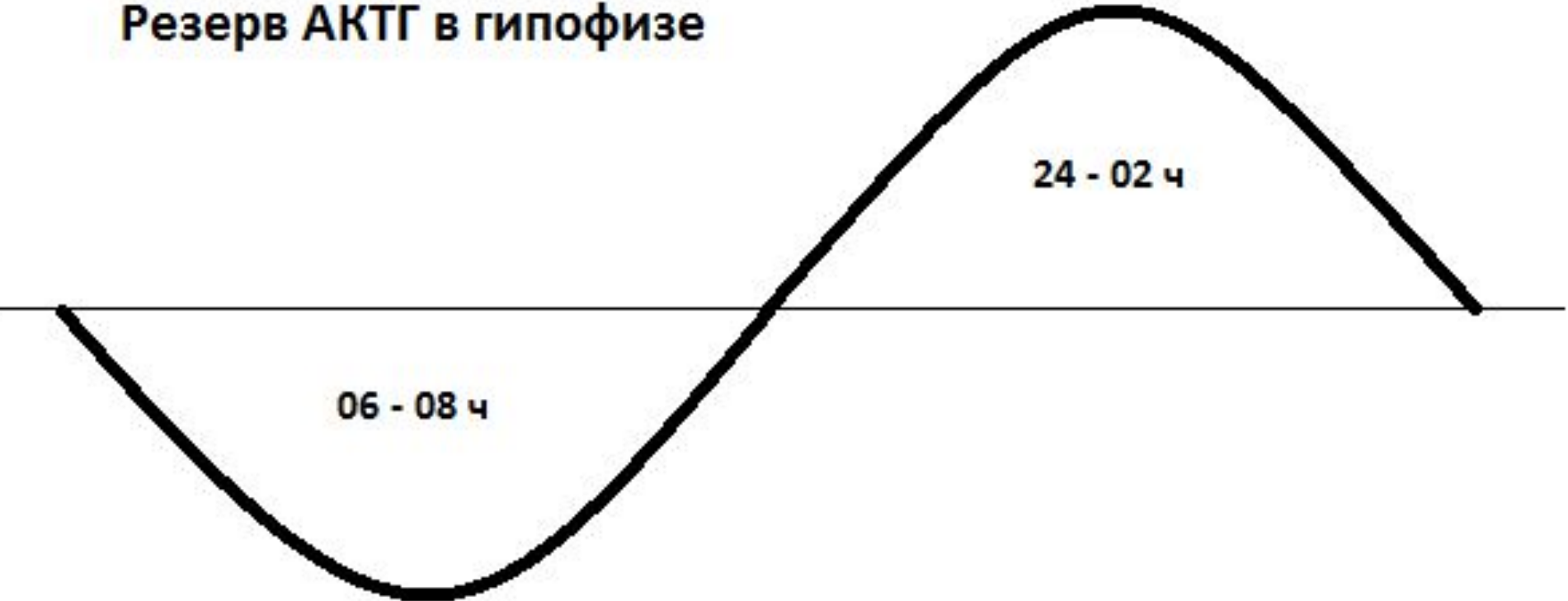
Общий и свободный
тироксин в крови



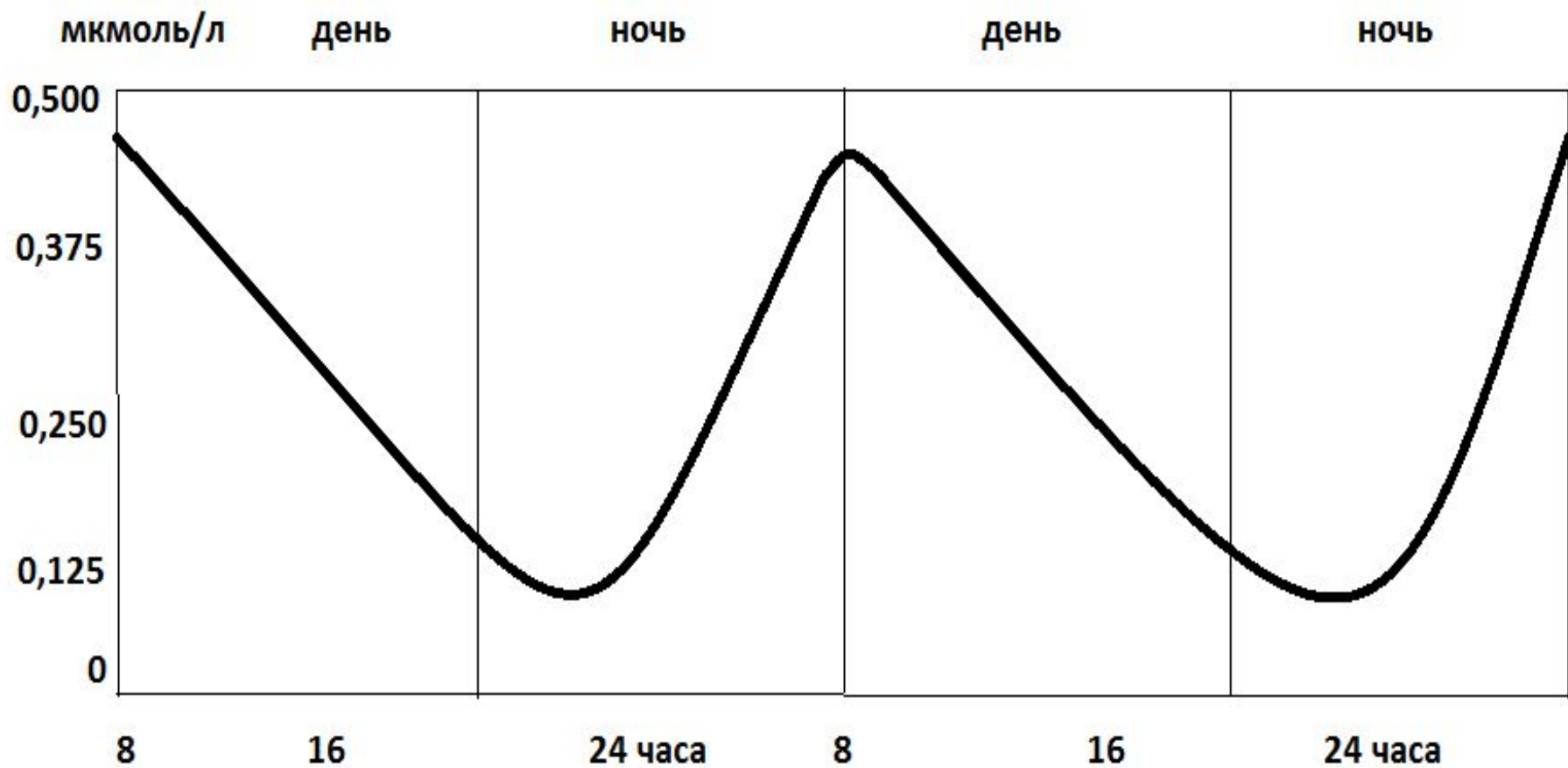
Кортикостероиды в плазме крови человека



Резерв АКТГ в гипофизе



Суточный ритм изменения концентрации кортизола в плазме крови



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 ведёт 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.

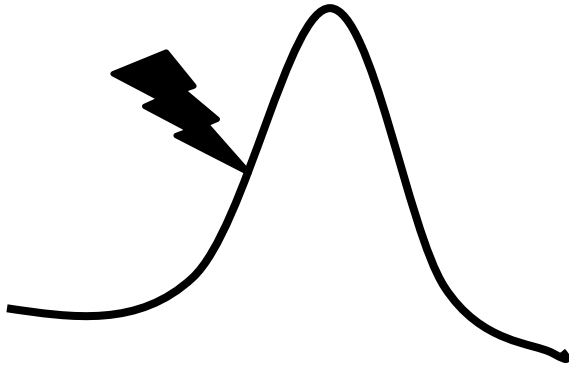
В связи с этим активность минералкортикоидов (противовоспалительных гормонов) может быть подавлена введением в организм во вторую половину дня адекватной дозы глюкокортикоидов (противовоспалительных гормонов).

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

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

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

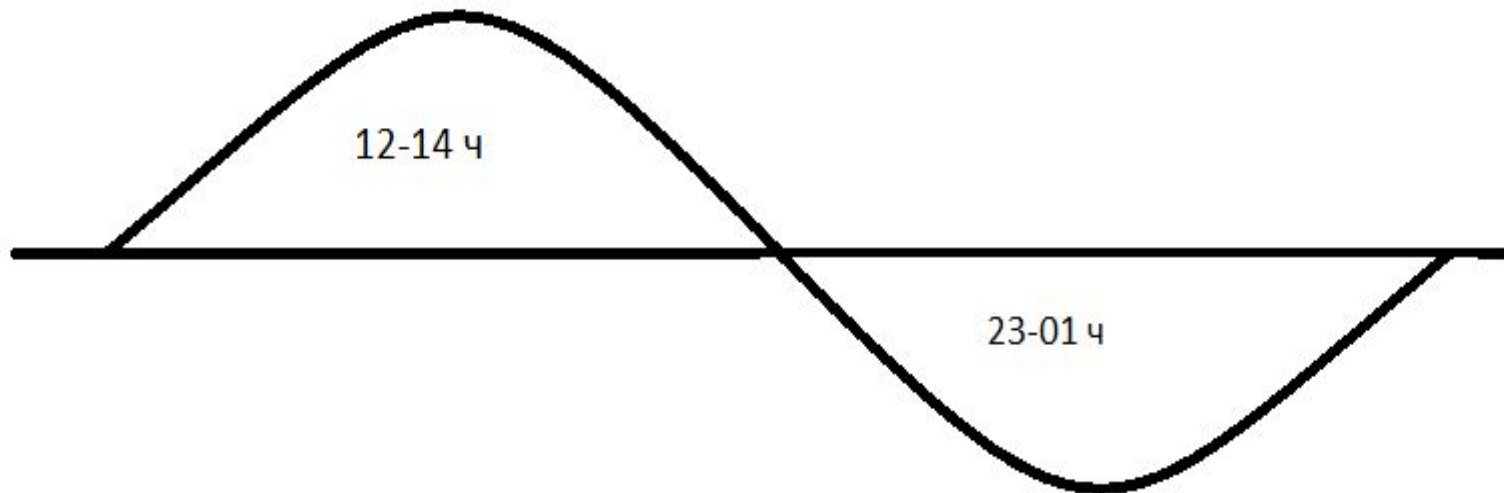
Это представление основано на законе J.Wilder (1962 г.), согласно которому функция тем слабее стимулируется и легче угнетается, чем исходно она сильнее активирована. Оптимизация сроков введения лекарств основывается на расчете времени, необходимом для создания максимальной концентрации препарата в крови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



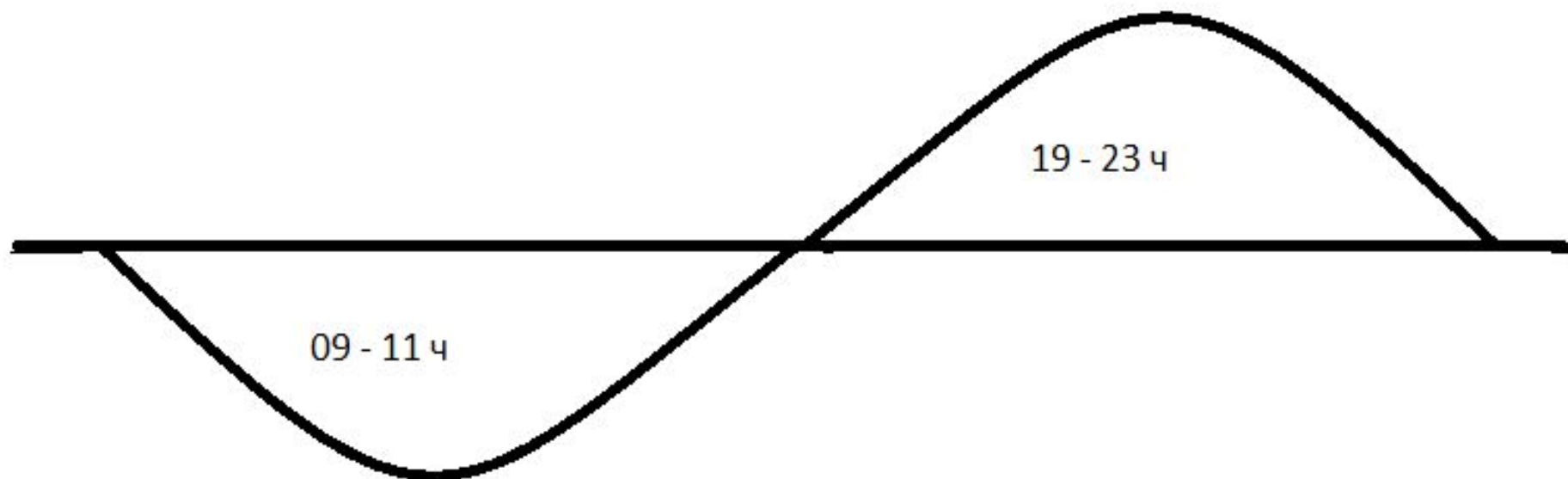
Как это осуществляется ? сначала определяют акрофазу патологических процессов в организме, а именно на это время или за несколько часов до акрофазы назначаются необходимые лекарства.

Возможное колебание уровней электролитов в биологических жидкостях и тканях организма

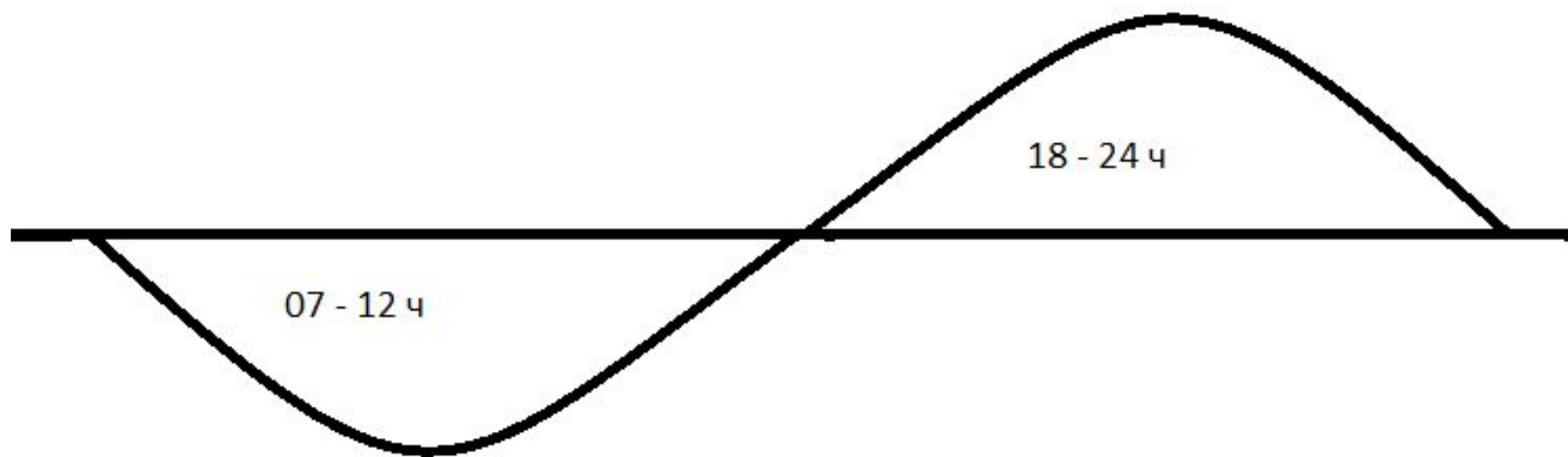
Калий в плазме



Калий в эритроцитах



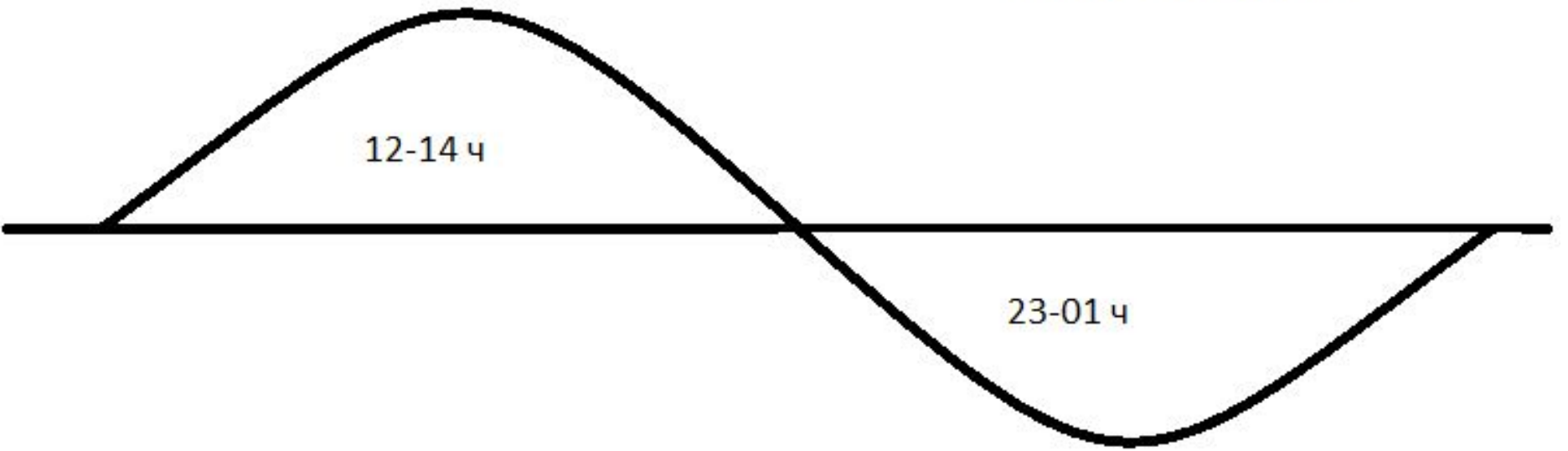
Калий в моче



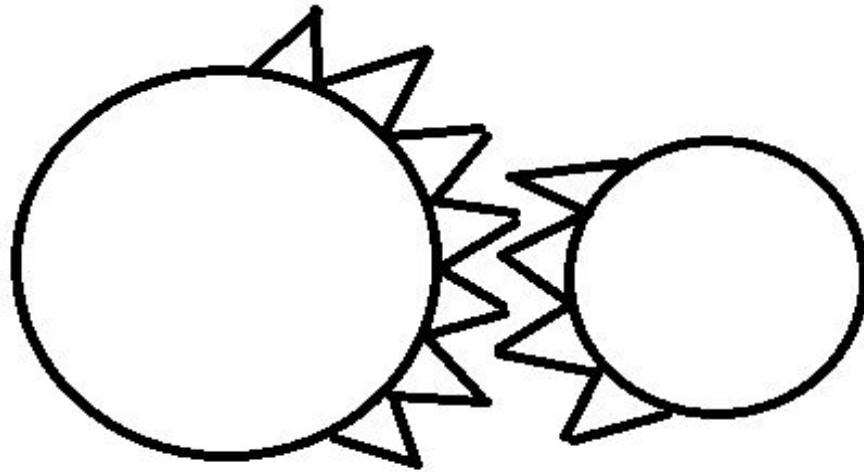
Натрий в моче

12-14 ч

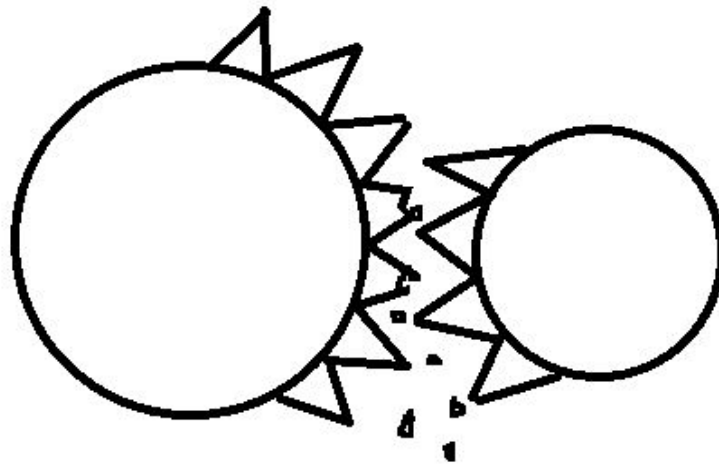
23-01 ч



Синхронизация (хронофизиология)



Дисинхронизация (хронопатология)



Десинхроноз

Хронофармакология веществ, влияющих на ЦНС

Хроноэнергия – реагентность системы в зависимости от времени суток, года и др.

Хроноестезия и хроноэнергия к средствам, стимулирующим ЦНС, наибольшая в акрофазу биоритма этой физиологической системы.

Хроноестезия и хроноэнергия к средствам, тормозящим ЦНС, наибольшая в минифазу этой физиологической системы.

Классификация хронофармакологических веществ, влияющих на ЦНС

- Снотворные
- Седативные
- Транквилизаторы
- Нейролептики
- Наркотические анальгетики
- Неингаляционные наркотические средства.

ПРЕПАРАТ ПОЛ ПЕРИОДЫ ВРЕМЕНИ СУТОК

		С 6 ДО 14 ЧАС.	С 14 ДО 22 ЧАС	С 22 ДО 6 ЧАС
Фентанил	Ж	029 (106%)	029 (106%)	024 (88%)
	М	029 (97%)	032 (108%)	028 (93%)
Дроперидол	Ж	6.1 (101%)	6.7 (110%)	5.4 (90%)
	М	6.4 (128%)	6.4 (128%)	5.5 (92%)
Гексанал Тиопентал	Ж	410 (102%)	423 (106%)	370 (92%)
	М	450 (99%)	500 (110%)	417 (91.5%)

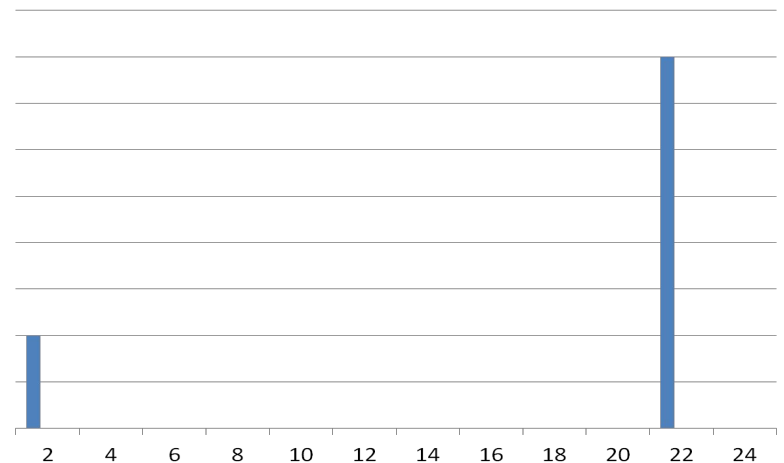
Психостимуляторы

- Антидепрессанты
- Адаптогены

ХРОНОПАТОЛОГИЯ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОЙ СИСТЕМЫ

Наиболее часто развиваются острые проявления следующих нарушений:

- изменение ритма сердца
- развитие отека легких
- тромбоэмболические осложнения
- развитие гипертонического криза
- развитие инсультов и др.



Гемокоагуляция

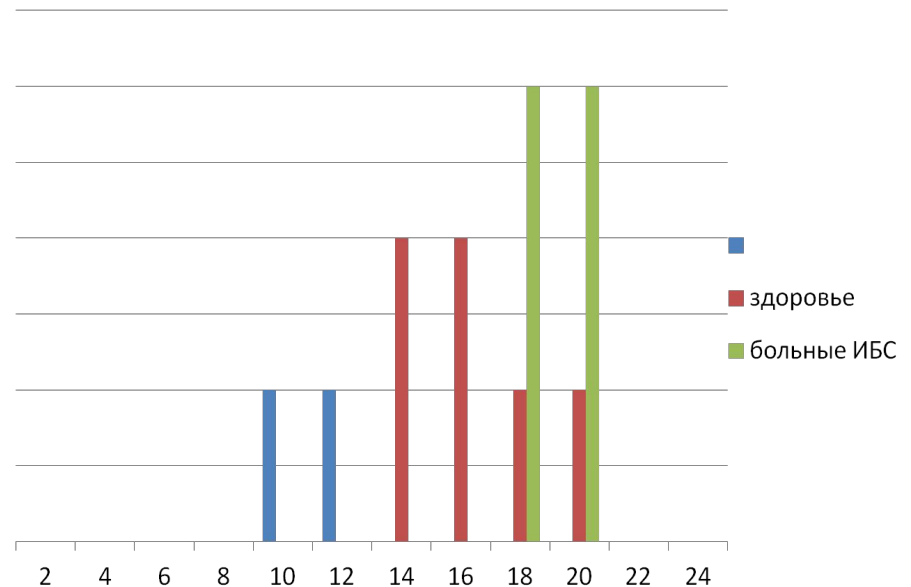
При введении гепарина по 10000 ед через 4-6 часов больным с инфарктом миокарда –

восстанавливается динамика гемостаза

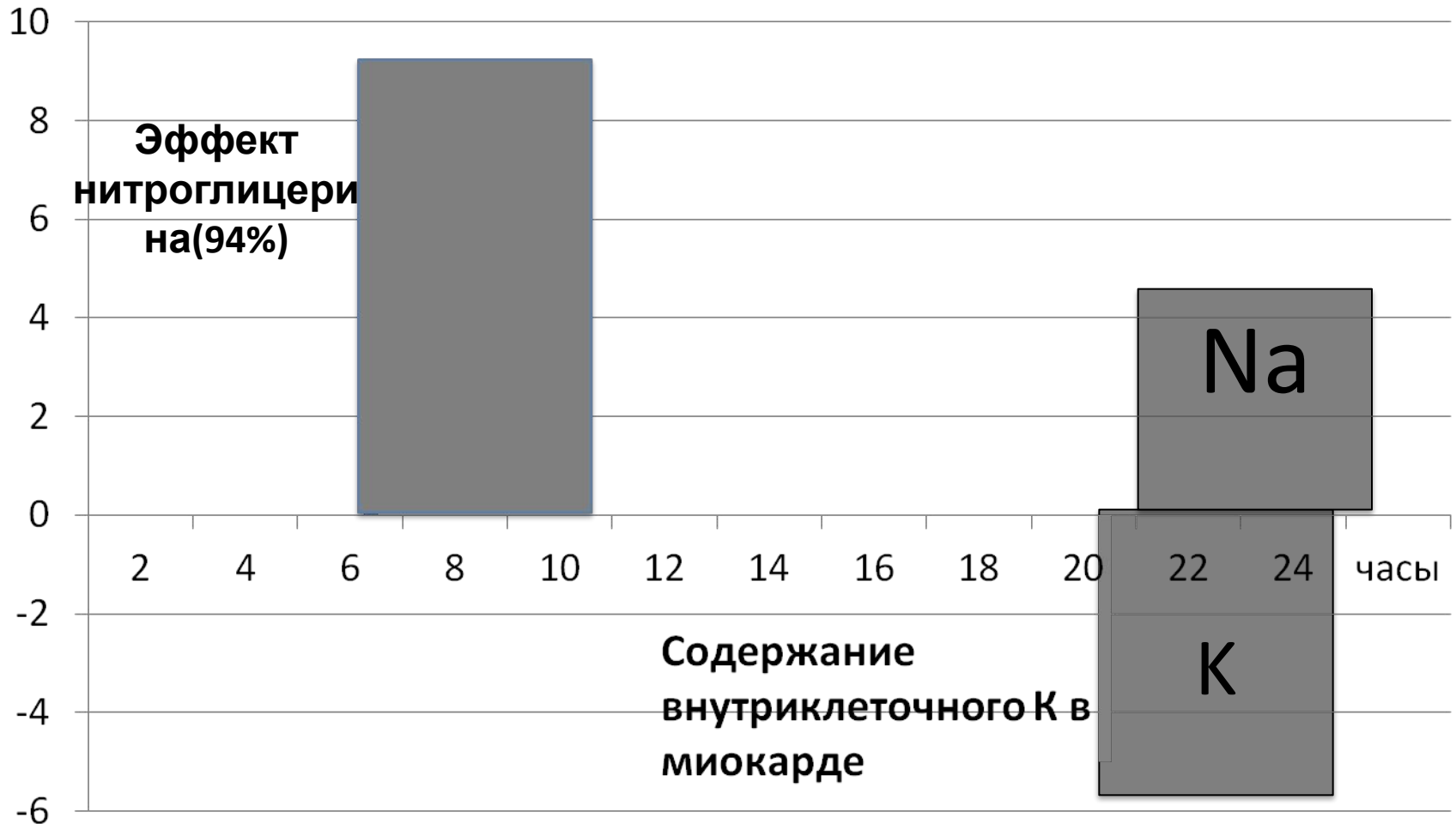
При параллельном использовании

антиаритмических средств (этацизин, этмозин, ритмилен, коринфар, изоптин) может повышаться

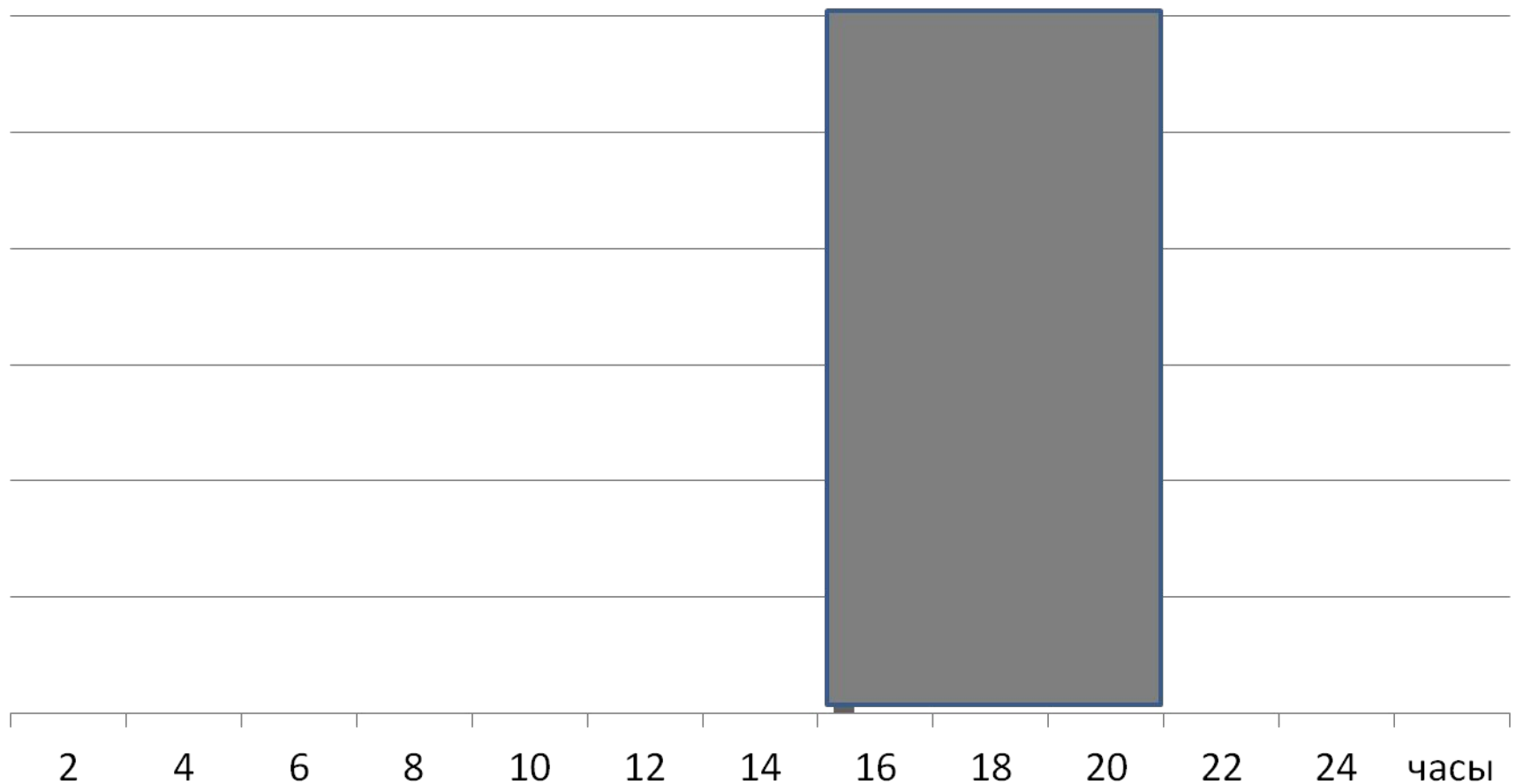
свертываемость крови с сохранением десинхроноза.



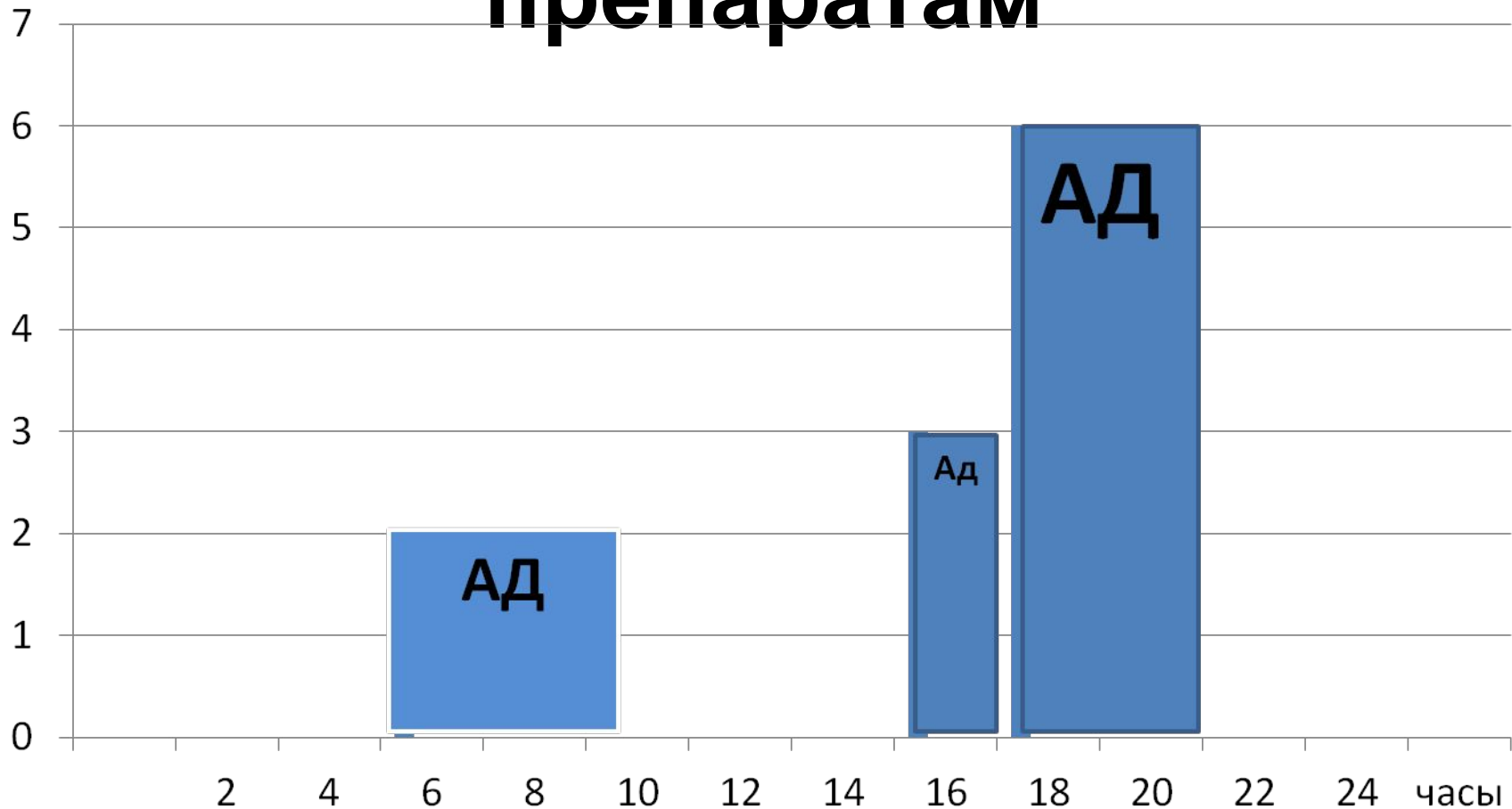
Хронофармакологический подход к лечению больных с сердечно-сосудистой патологией



Хронозависимость к сердечным гликозидам при сердечной недостаточности



Хронозависимость к антигипертензивным препаратам



Антигипертензивные препараты следует назначать за 1,5-2,0 часа до возможного подъема

Терапия АД

Основываясь на круглосуточном определении АД (данные суточного мониторирования артериального давления (СМАД)), устанавливают его циркадианный профиль и оптимальное время приёма лекарств. Их назначают с учётом 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 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 АГ

- Использование гипотензивных препаратов за 1.5 – 2 часа до установленной при первом биоритмологическом исследовании акрофазы систолического АД и минутного объёма 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)

Метод навязывания ритмов

- Одновременно блокирует патологические, «неправильные» ритмы, 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-пикеры (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 нормальным или минимально повышенными цифрами АД препарат не оказывал гипотензивного действия или оно было минимальным.

**Это позволяет избежать
медикаментозной гипотонии**

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.

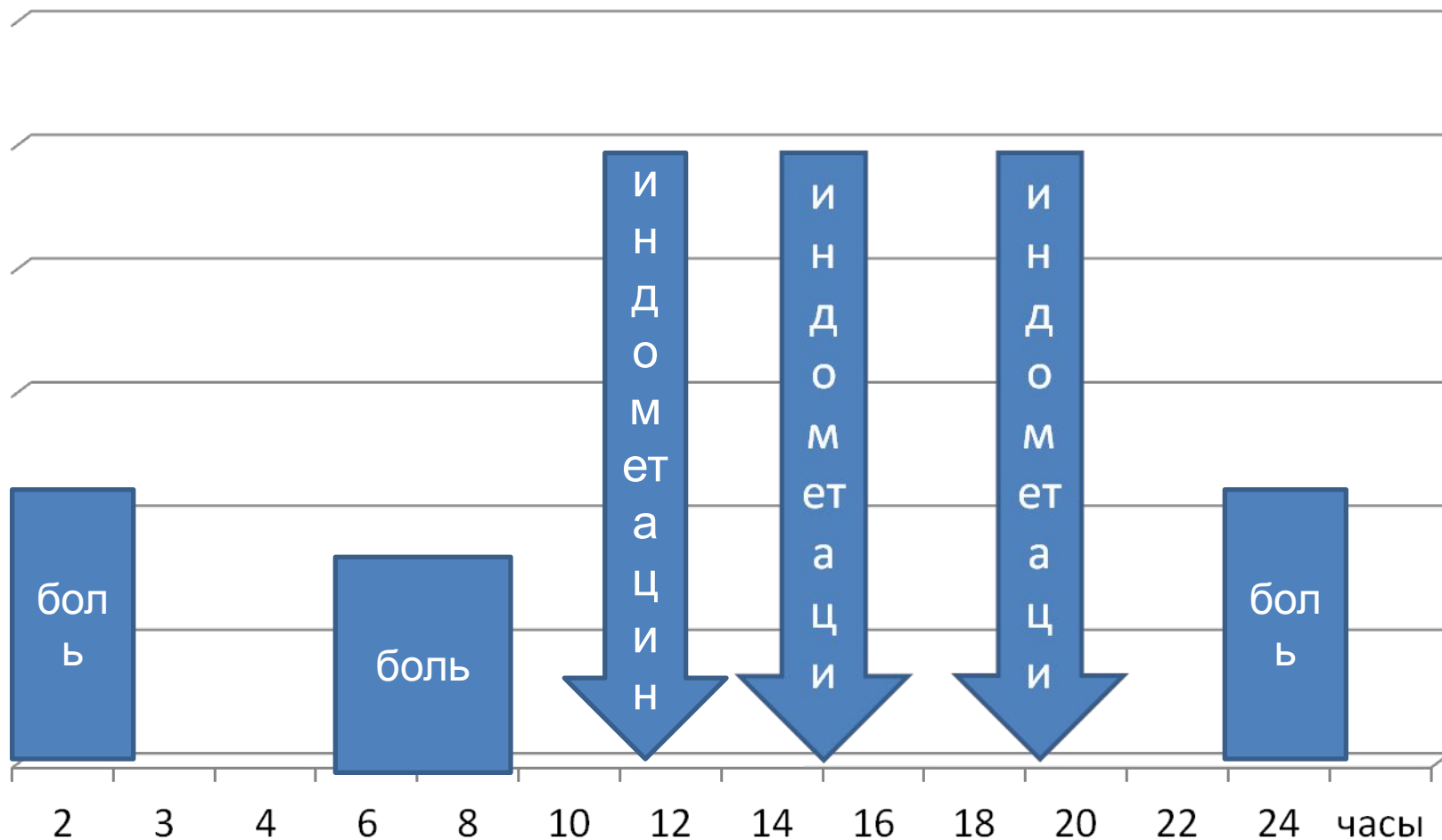
У больных с повышением АД не только днём, но и ночью , имеют явное преимущество препараты и формы, обладающие пролонгированным действием.

Однако у тех больных, у которых не желательна 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

Хронотерапия НПВС при ревматоидном артрите



Напроксен (500 мг) за час до возможного развития боли и через 12 часов после первого приема

Индометацин назначали 1 раз в сутки в течение одной недели.

Оказалось, что оптимальная толерантность к индометацину наблюдалась вечером.

Анальгезирующий эффект зависел от акрофазы болевого синдрома.

Если боли будут самыми сильными ночью, то целесообразно применять препарат вечером.

При наибольшей интенсивности болей в суставах вечером, то следует принять индометацин утром и днем.

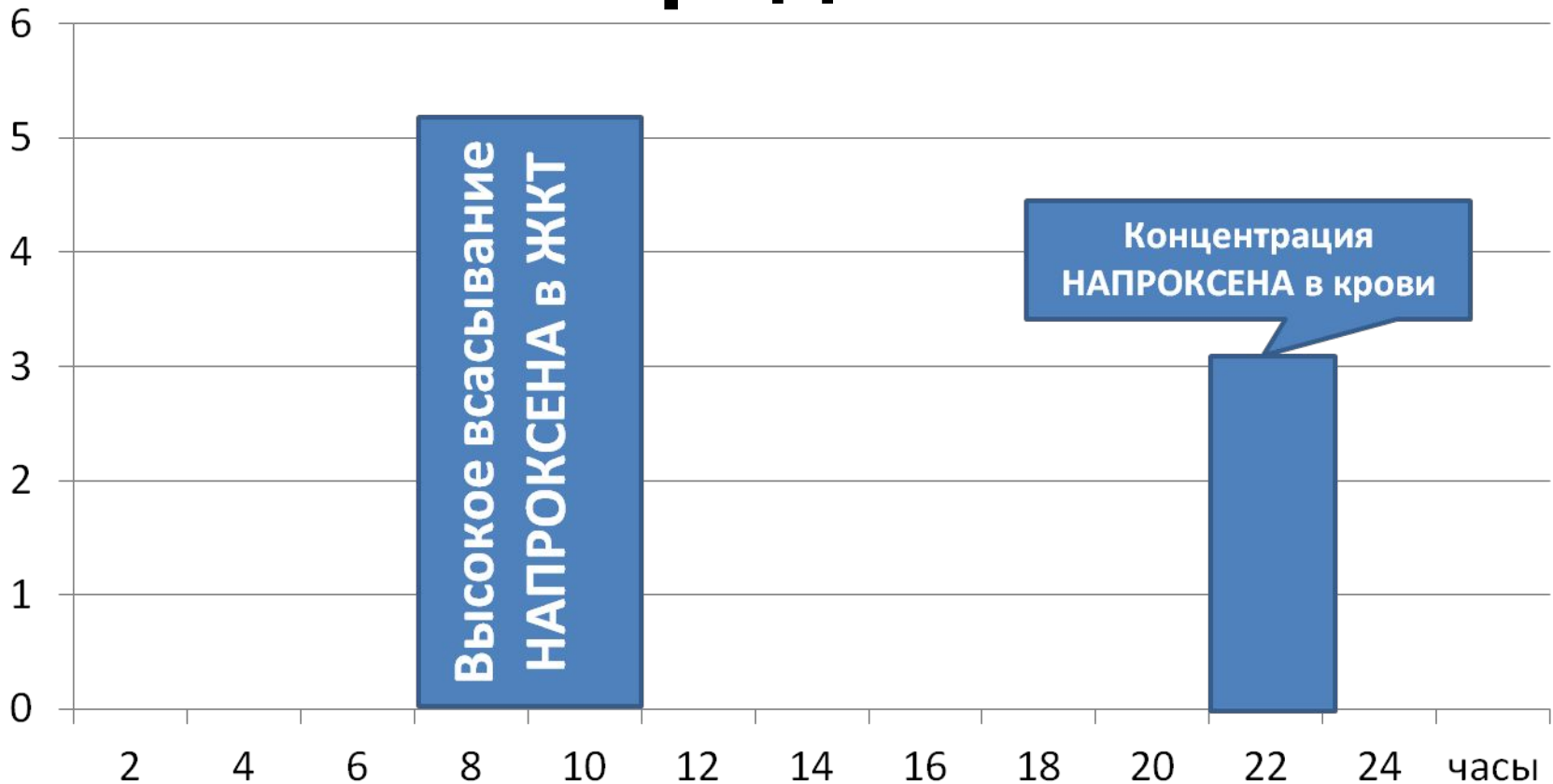
Пример: НПВС более эффективны во второй половине дня и вечером.

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 в 19 часов.

Хронофармакокинетика некоторых лекарственных средств



При приеме салицилатов внутрь в 07 часов они полностью выводятся через 17 часов;

При приеме в 19 часов они выводятся только через 22 часа

Хронозависимость реакции организма человека на гистамин и антигистаминные средства

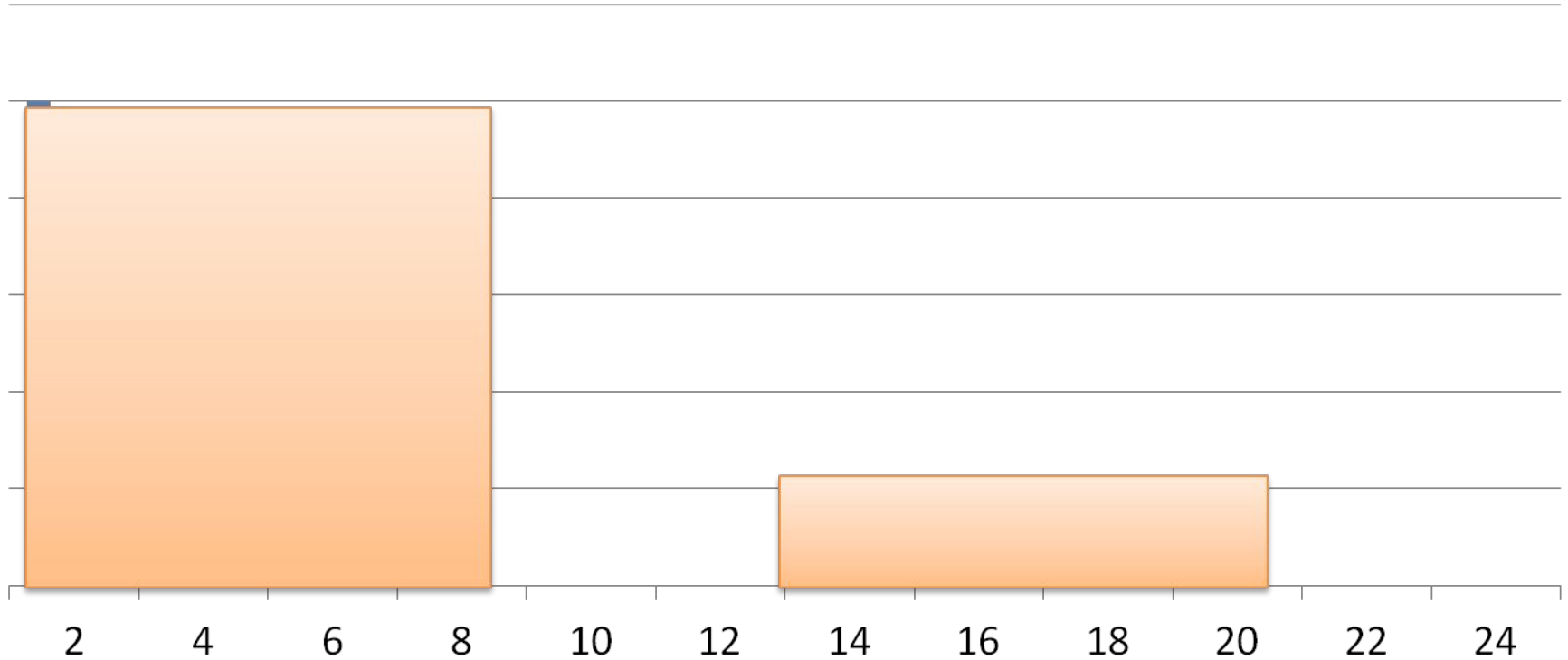


При введении антигистаминных в 07 часов эффект сохраняется 14-16 часов;

При введении в 19 часов эффект сохраняется 6-7 часов

- **Нитроглицерин** более эффективен утром
(Леммер,1985); Игорь Евгеньевич Оранский.
- Более высокая чувствительность к сердечным гликозидам (строфантин-Ашоф), к дигоксину- Заславская Р.М., в вечерние часы.
- **Антигипертензивные:**
Клофелин за 1,5-2 часа до подъема АД.
АД нормализируется на 4-е сутки вместо 10-х при традиционном назначении.
- **Анаприлин аналогично.**

ХРОНОЗАВИСИМЫЕ ПРИСТУПЫ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ



**ПРОТИВОАСТМАТИЧЕСКИЕ
ПРЕПАРАТЫ СЛЕДУЕТ НАЗНАЧАТЬ
ЗА 1,5 - 2,0 часа ДО ВОЗМОЖНОГО
РАЗВИТИЯ ПРИСТУПА.
АДРЕНОМИМЕТИКИ - УТРОМ
М-ХОЛИНОБЛОКАТОРЫ -
ВЕЧЕРОМ**

Хронофармакология

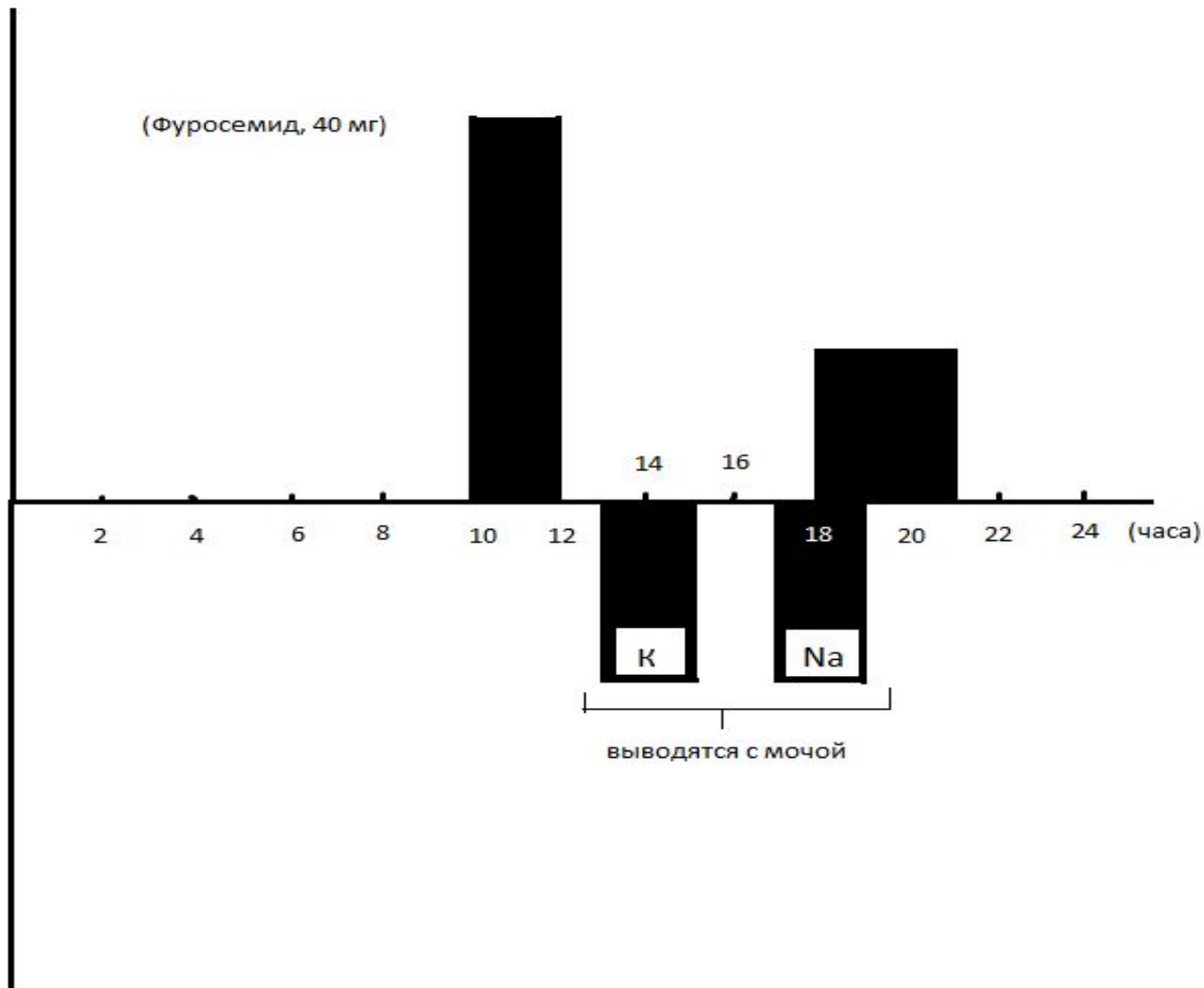
- Имитационный метод позволяет имитировать нормальные обменные процессы в организме, которые болезнь либо сломала, либо сделала недостаточно активными.
 - Вторым методом основывается на установленных закономерностях изменений концентрации определенных веществ в крови и тканях в соответствии с характерным для здорового индивидуума биоритмом
- Этот метод успешно используется при терапии различными гормональными препаратами

Пример:

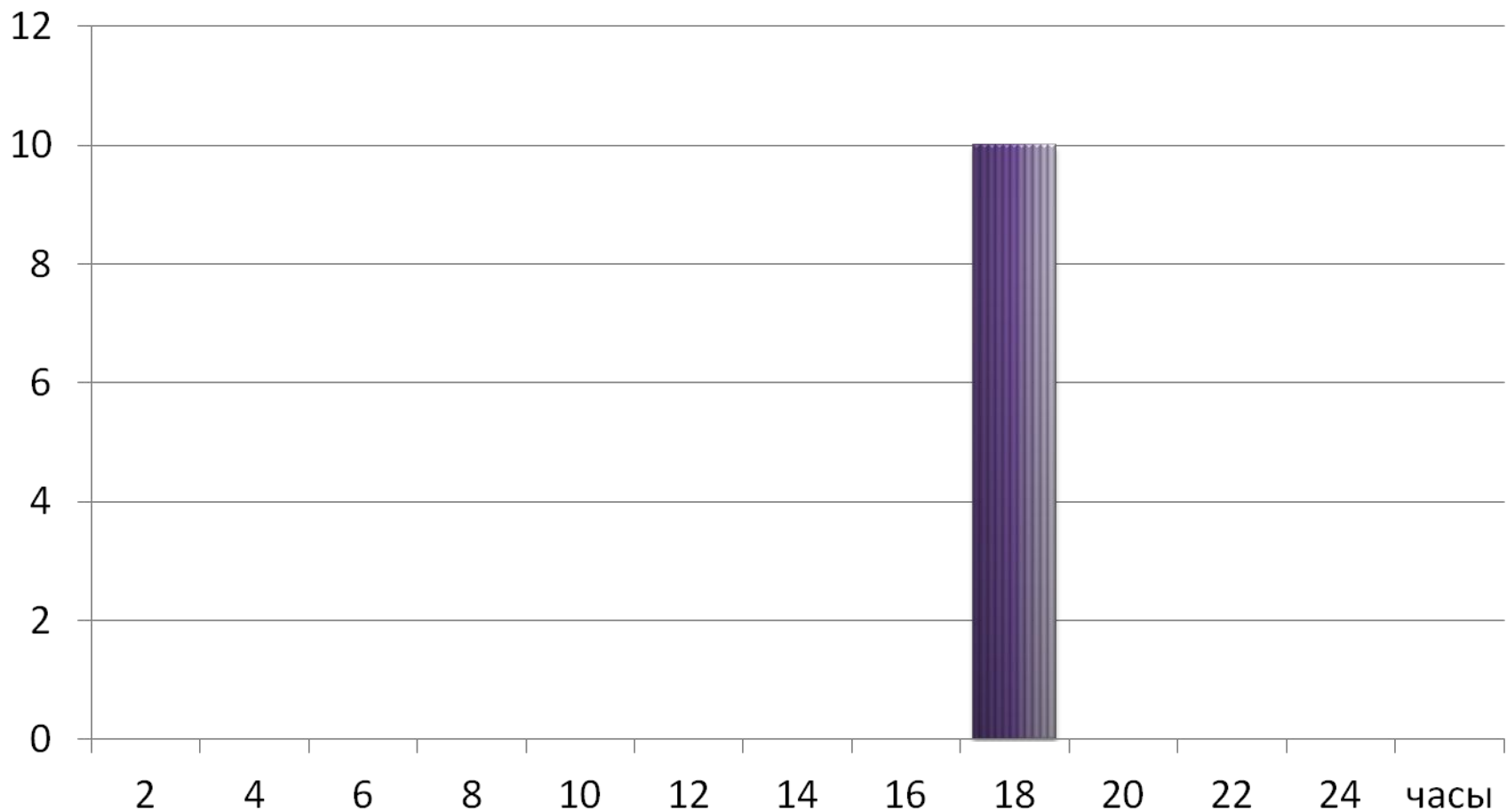
Пройодимостъ бронхов днем более высокая, чем ночью. Она находится в прямой зависимости от активности коры надпочечников.

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.

Хронозависимость эффективного действия диуретиков



Хронозависимость эффективного действия простагландинов



Ученые Стэнфордского университета обнаружили гены, определяющие человека как «жаворонка» или как «сову».

Влиять на проявление этих генов можно только усилием воли — даже заставить себя идти против своей природы. Но изменить — невозможно.

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

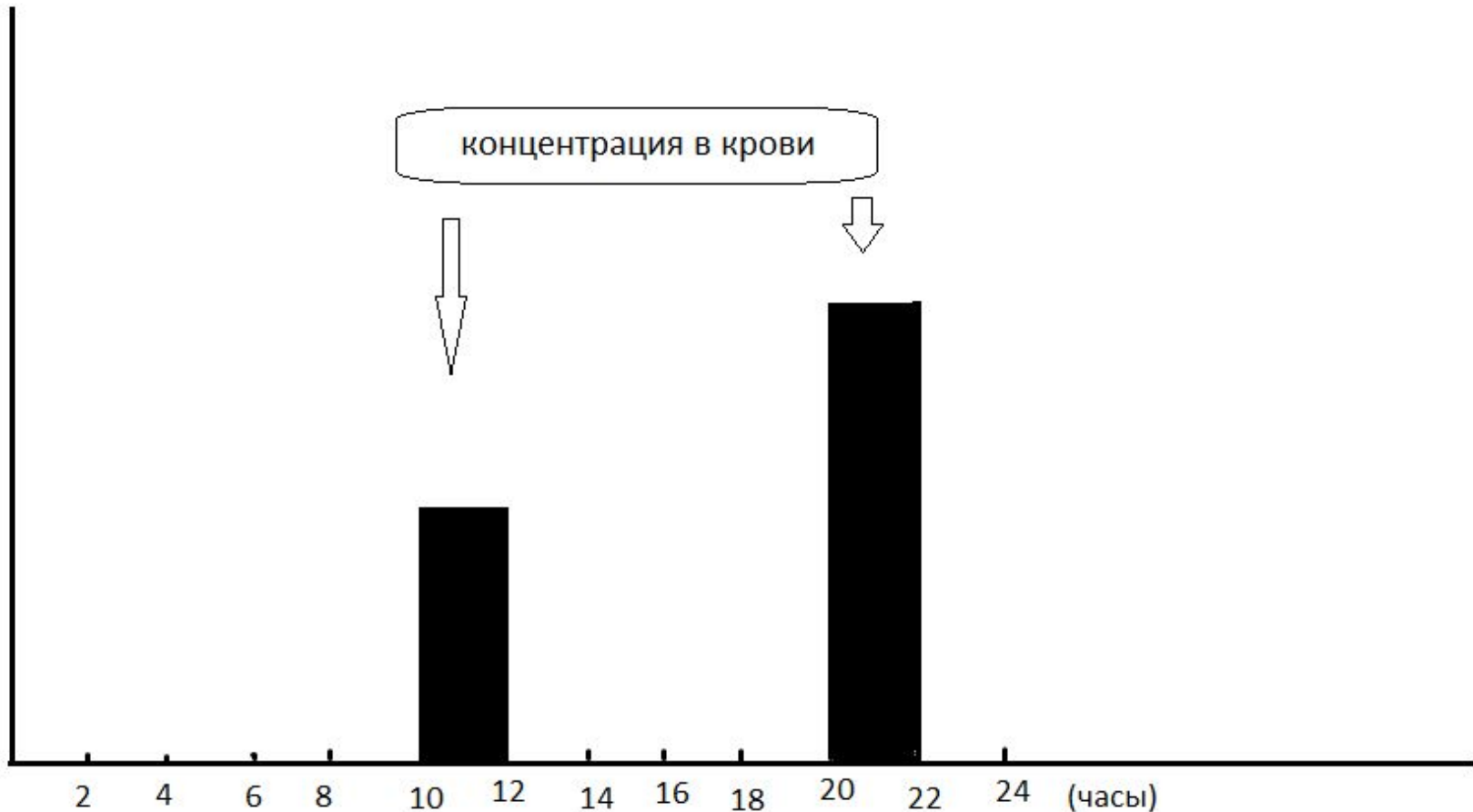
- Исследователи из Сиэтла выявили, что через 3 года работы у женщин, работающих ночами, рак груди выявляется на 40% чаще, чем у тех, кто работает только днем
- Объяснение этому явлению вполне простое
- Искусственный свет нарушает действие биологических часов, уменьшает уровень мелатонина, участвующего 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.

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 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

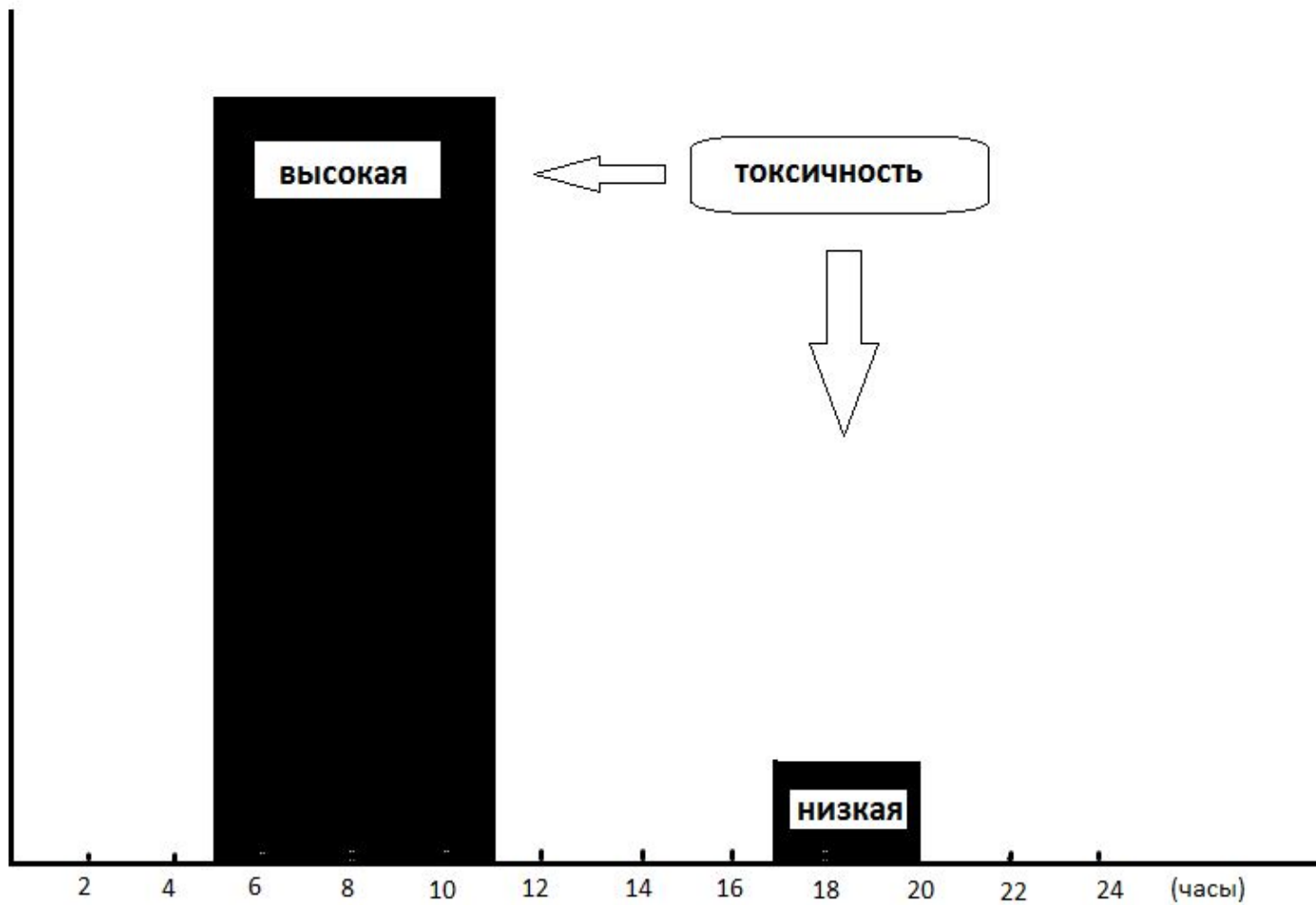
Хронозависимость эффектов химиотерапевтических средств

Пенициллины



NB ! Более длительный эффект сохраняется после введения в организм препарата в вечерние часы

противоопухолевые (5- фторурацил)



Хроногормоно- и химиотерапия при остром лейкозе

Кортикостероиды: в 07, 10, 13 часов

Цитостатики

И Антиметаболиты: в 14 и 19 часов

Хронофармакология - теория

Врачи - хронотерапевты не просто лечат болезнь, они лечат больных 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 хронотерапии и хронофармакологии: Комаров Ф.И., Р.М. Заславская, О.Н. Давыдова, Оранский И.Е., С.И. Рапопорт и др.

Хронофармакология - практика

Если вы спросите обычного врача, знает ли он что-либо “о биологических часах”, то обычно получите 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 рай-оне 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 её успехом.

В США в 1990-х годах было проведено наблюдение за 1000 женщинами, страдающими 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 человека поддерживает постоянную температуру, 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 ритмическая деятельность биологических часов нарушается (при длительных перелётах, обычно при пересечении больших во времени часовых поясов, при бессоннице, при стрессе), здоровью грозит вполне реальная опасность.

Управляют биологическими часами определенные гены организма

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 нашего 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 погружаются в сон.

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 лёгкая усталость, совы продолжают спать
- 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. Учёные 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.