

УДК 615.225.2:615.015.15:616.12-008.331.1

В.А. Уланова, И.П. Бухтиярова, С.М. Дроговоз

Национальный фармацевтический университет

ХРОНОФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ТЕРАПИИ ЗАБОЛЕВАНИЙ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОЙ СИСТЕМЫ

Повышенный интерес ученых к хронофармакологии, предметом которой является зависимость действия лекарственных средств от состояния биоритмических процессов, объясняется возможностью оптимизации фармакотерапии. Проведенный анализ данных литературы по хронотерапии гипертонической болезни убедительно доказывает эффективность и целесообразность соблюдения принципов хронотерапии, которые позволяют добиться клинически значимого эффекта в более короткий срок при использовании меньших доз лекарственных препаратов с лучшей переносимостью по сравнению с традиционными режимами дозирования.

Ключевые слова: хронофармакология; биоритм; гипертоническая болезнь

В последние годы во всем мире отмечается повышенный интерес к биоритмологии — науке, изучающей ритмичность организации как физиологических, так и патологических процессов в организме. Этот интерес вполне закономерен, поскольку многие процессы жизнедеятельности организма подчиняются ритму. Биоритмы — это периодические изменения характера и интенсивности биологических процессов, которые сохраняются при изоляции от факторов внешней среды и определяются такими показателями: период — длительность цикла, амплитуда — размах между крайними значениями ритмически повторяющегося процесса, акрофаза — максимальное значение функции или процесса в течение цикла [10]. Диапазон биологических ритмов весьма широк с периодом от доли секунды до десятков лет. Наиболее изучены циркадные (околосуточные) ритмы с периодом колебаний около 24 часов (в пределах 20–28 часов), ультрадианные (околочасовые) с периодом колебаний около 3–20 часов, инфрадианные с периодом 28–96 часов, околонедельные с периодом 4–10 дней, околемесячные с периодом 25–28 дней, околородичные с периодом около года, сезонные [7].

Факторы, влияющие на ритмичность процессов, происходящих в живом организме, представляют собой синхронизаторы — экзогенные сигналы, используемые организмом для настройки внутренних биологических часов.

Накопленные в настоящее время данные не вызывают сомнения в том, что изменения ритмов

внешней среды являются факторами, обуславливающими устойчивые морфогенетические и физиологические изменения в организме. Рассогласование биоритмов — десинхроноз, предшествующий развитию патологических состояний с последующими информационными, энергетическими, обменными и структурными изменениями [1,3].

Одним из методов лечения, позволяющих учитывать суточные и сезонные ритмы больного с целью повышения чувствительности организма к фармакологическому воздействию лекарств, является хронотерапия, главной задачей которой является коррекция патологических изменений во временной организации организма, а также достижение максимально благоприятного эффекта препаратов при минимизации потенциально возможных побочных эффектов [1,3].

Исходя из того, что заболевания сердечно-сосудистой системы занимают лидирующие позиции по распространенности и являются одной из основных причин смерти среди трудоспособного населения Украины, мы решили провести анализ данных хронофармакологических особенностей лекарств, наиболее широко применяемых для терапии заболеваний сердечно-сосудистой системы.

Методы хронотерапии можно разделить на превентивные, имитационные и метод «навязывания» ритма. В большинстве исследований по хронотерапии гипертонической болезни (ГБ) в основе лежит превентивный метод, который основан на адаптации сроков введения препаратов ко времени достижения акрофазы — максимальной активности исследуемого параметра [1, 2]. Метод «навязывания» ритма используется

© В.А. Уланова, И.П. Бухтиярова, С.М. Дроговоз, 2010

реже, при этом лекарственные препараты назначаются в определенное время суток для навязывания организму больного ритмов, максимально приближенных к физиологическим ритмам артериального давления (АД) здоровых людей [2].

Преимущества хронотерапии ГБ по сравнению с обычным режимом дозирования лекарственных препаратов были доказаны в работах многих ученых [2,4,5,6]. Значительный гипотензивный эффект был достигнут при назначении клофелина, эналаприла, адельфана по «хроно-схеме» при использовании меньших курсовых и суточных доз препаратов при минимальном количестве побочных эффектов.

Циркадный ритм, как наиболее изученный, присущ всем показателям функционирования сердечно-сосудистой системы — частоте сердечных сокращений (ЧСС), структуре ритма сердца, объемной скорости кровотока, артериальному давлению. В течение суток изменяется не только деятельность отдельных звеньев системы кровообращения, но и их реактивность, чувствительность к различным воздействиям — физическим нагрузкам, вазоактивным веществам [2,6]. Уровень АД на протяжении суток характеризуется закономерными колебаниями с двухфазной периодикой «день-ночь» и отчетливым снижением АД во время сна [4]. Для нормального циркадного ритма АД характерна степень его ночного снижения от 10 до 20%. Статистический анализ данных суточного мониторирования АД позволил выделить несколько типов суточных кривых.

Dippers — лица с нормальным ночным снижением АД (на 10–22%), что составляет 60–80% больных с эссенциальной артериальной гипертензией (АГ).

Non-dippers — лица с недостаточным снижением АД (менее чем на 10%) — до 25% больных с АГ.

Over-dippers — лица с чрезмерным ночным снижением АД (более чем на 22%) — до 20% больных с эссенциальной АГ.

Night-peakers — лица с ночной гипертензией, у которых ночное АД превышает дневное, 3–5% больных с эссенциальной АГ [4,9].

Знание типа суточных кривых АД позволит использовать суточный индекс (степень ночного снижения АД) в качестве важного диагностического и прогностического критерия, что даст предпосылку для получения лучших результатов лечения гипотензивными препаратами в более ранние сроки и при лучшей переносимости.

Ночное снижение АД является защитно-приспособительным механизмом. Уменьшение цифр ночного снижения АД у больных АГ увеличивает нагрузку на сердце в течение полного 24-часового периода, что может объяснить более

высокую степень повреждения сердца, особенно в случае левожелудочковой гипертрофии, в группах высокого риска, у Non-dippers — лиц с недостаточным ночным снижением АД.

В настоящее время для фармакотерапии ГБ используются различные лекарственные формы — с обычным и замедленным высвобождением активного вещества, различающиеся фармакокинетическими характеристиками [5]. Среди существующих антигипертензивных лекарственных средств антагонисты кальция занимают одно из ведущих мест в лечении АГ. Так, многие исследователи доказали, что несмотря на общий механизм действия, антагонисты кальция короткого действия способны оказывать неблагоприятное влияние на циркадианный ритм АД (укорочение периодичности ультрадианных ритмов), а пролонгированные формы блокаторов кальциевых каналов, амлодипин и верапамил, напротив, уменьшают диспропорциональность двухфазного ритма АД и нормализуют нарушенный циркадный ритм АД [4,5,8].

Хронотерапия больных ГБ (см. табл.) с суточным профилем, характеризующимся недостаточным снижением давления в ночное время и высокой величиной и скоростью утреннего подъема АД, включает использование верапамила, который рекомендуется принимать 1 раз в день перед сном, что обеспечивает высокие концентрации препарата утром. Кроме того, препарат эффективно контролирует ишемическую болезнь серд-

Таблица

**ОПТИМАЛЬНОЕ ВРЕМЯ ПРИМЕНЕНИЯ
ПРЕПАРАТОВ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ
АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ
СОГЛАСНО СОВРЕМЕННЫМ ПРИНЦИПАМ
ХРОНОФАРМАКОЛОГИИ**

Название препарата или фармакологическая группа	Циркадные ритмы		
	утро	день	вечер
Большинство антигипертензивных препаратов		15–17 ч.	
Антагонисты кальция Верапамил при ГБ, ИБС			1 раз перед сном
Ингибиторы АПФ		Вторая половина дня	
β-Адреноблокаторы	6–12 ч		
Доксазозин			20 ч
Квинаприл			22 ч
Амлодипин	7 ч		
Клонидин Каптоприл	7 ч 30 мин		
Нитроглицерин при стенокардии	Максимум		
Ацетилсалициловая кислота при патологиях ССС			20–22 ч
Курантил			20 ч
Сердечные гликозиды, антиаритмические, препараты калия			Максимум

ца, риск проявления которой в утренние часы наибольший. Биодоступность нифедипина [5] при назначении в вечерние часы на 35% выше, чем при назначении препарата утром.

Используя данные о пике повышения АД — акрофаза (больному с пиком с 13 до 18 часов, наиболее распространенная ситуация), амлодипин (максимальный эффект которого наступает через 6–11 часов после приема) целесообразно назначать в 7 утра. Для лечения пациентов из группы Non-dippers также хорошо зарекомендовали себя такие препараты как квинаприл, оптимальным временем назначения которого является 22 часа, и доксазозин, который целесообразно использовать в 20 часов. Также клинически обосновано, что применение β -блокаторов в интервале между 6 часами утра и 12 часами дня значительно снижает вероятность возникновения инфаркта миокарда (ИМ), эффективно снижает ишемию, что может быть связано со снижением влияния симпатической нервной системы на ЧСС. Заславская и соавт. определили хроночувствительность вискалдикса, клофелина, капотена и адельфана: максимальная чувствительность к этим препаратам отмечалась в 7 часов 30 минут [2].

У больных эссенциальной АГ, у которых АД повышено не только днем, но и ночью во время сна, лучше использовать пролонгированные формы антигипертензивных препаратов для постоянного поддержания концентрации активного вещества в плазме крови. Коринфар-уно, применяемый 1 раз в сутки по 50 мг, через 12 недель хронотерапии дает антигипертензивный эффект с нормализацией систолического давления в период бодрствования у 60%, в период сна — у 50%, в целом за сутки — у 55% больных. Нормализация диастолического АД отмечается у 60% больных в период сна и у 65% — в период бодрствования [5]. У больных из группы Dippers с нормальным ночным снижением АД рекомендовано применять антигипертензивные препараты с 15–17 часов, так как вероятность возникновения гипертонического криза (ГК) колеблется в диапазоне от 12 до 18 часов и с 16 до 24 часов. Однократный в день прием антигипертензивного препарата за 1,5–2 часа до установленной акрофазы АД в дозе, составляющей 50–70% суточной, дает хорошее снижение АД уже на 4 сутки, тогда как при обычном приеме препарата улучшение наступает лишь на 10-е сутки. В целях профилактики тахикардии препараты калия предпочтительно принимать в вечернее время. Нитроглицеринсодержащие препараты при наличии стенокардии целесообразно применять в утреннее время, так как первые 6 часов после пробуждения являются критическими для возникновения осложнений со стороны сердца и сосудов.

Таким образом, проведенный анализ данных литературы убедительно доказывает эффективность и обязательность соблюдения принципов хронотерапии при лечении ГБ. Данные принципы позволяют достичь клинически значимого эффекта в более короткий срок и при использовании меньших доз лекарственных препаратов, улучшая при этом их переносимость в сравнении с традиционными методами назначения лекарств.

СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННЫХ ИСТОЧНИКОВ ИНФОРМАЦИИ

1. Арушанян Э.Б. Хронофармакология / Э.Б. Арушанян. — Ставрополь, 1999. — 422 с.
2. Заславская Р.М. Хронодиагностика и хронотерапия заболеваний сердечно-сосудистой системы / Р.М. Заславская. — М.: Медицина, 1991. — 319 с.
3. Комаров Ф.И. Хронобиология и хрономедицина / Ф.И. Комаров, С.И. Рапопорт. — М.: Триада — Х., 2000. — 488 с.
4. Манукян А.В. Влияние пролонгированных антагонистов кальция на циркадианный и ультрадианный ритмы артериального давления у больных с артериальной гипертензией высокого риска / А.В. Манукян, Н.Б. Сидоренкова, А.В. Лаврентьев // РМЖ. — 2006. — Т. 7, № 4. — С. 56-60.
5. Ольбинская Л.И. Хронотерапевтические аспекты применения различных лекарственных форм нифедипина у больных гипертонической болезнью / Л.И. Ольбинская, Б.А. Хапаев // Кардиол. — 2000. — № 3. — С. 82-94.
6. Ольбинская Л.И. Мониторирование артериального давления в кардиологии / Л.И. Ольбинская, А.И. Мартынов, Б.А. Хапаев. — М.: Русский врач, 1998. — 100 с.
7. Штрыголь С.Ю. Хронофармакология, хронопатология и хронофармакотерапия / С.Ю. Штрыголь, Д.В. Штрыголь // Провизор. — 2006. — № 17. — С. 25-26.
8. Sidorenkova N. The influence of short-time nifedipin on 24-hour blood pressure profile in patients with arterial hypertension / N. Sidorenkova, A. Manukyan // Abstract book of the International Conference «Adverse Drug Reaction», Sweden. — 2001, — P. 84.
9. White W.B. Ambulatory blood pressure monitoring: dippers compared with non-dippers / W.B. White // Blood Press Monitoring. — 2000. — Vol. 5 (Suppl. 1), № 4. — P. 17-23.
10. White W.B. Blood pressure monitoring in cardiovascular medicine and therapeutics / W.B. White. — New Jersey: Humana Press. Inc., 2001. — 308 p.

ца, риск проявления которой в утренние часы наибольший. Биодоступность нифедипина [5] при назначении в вечерние часы на 35% выше, чем при назначении препарата утром.

Используя данные о пике повышения АД — акрофаза (больному с пиком с 13 до 18 часов, наиболее распространенная ситуация), амлодипин (максимальный эффект которого наступает через 6–11 часов после приема) целесообразно назначать в 7 утра. Для лечения пациентов из группы Non-dippers также хорошо зарекомендовали себя такие препараты как квинаприл, оптимальным временем назначения которого является 22 часа, и доксазозин, который целесообразно использовать в 20 часов. Также клинически обосновано, что применение β -блокаторов в интервале между 6 часами утра и 12 часами дня значительно снижает вероятность возникновения инфаркта миокарда (ИМ), эффективно снижает ишемию, что может быть связано со снижением влияния симпатической нервной системы на ЧСС. Заславская и соавт. определили хроночувствительность вискалдикса, клофелина, капотена и адельфана: максимальная чувствительность к этим препаратам отмечалась в 7 часов 30 минут [2].

У больных эссенциальной АГ, у которых АД повышено не только днем, но и ночью во время сна, лучше использовать пролонгированные формы антигипертензивных препаратов для постоянного поддержания концентрации активного вещества в плазме крови. Коринфар-уно, применяемый 1 раз в сутки по 50 мг, через 12 недель хронотерапии дает антигипертензивный эффект с нормализацией систолического давления в период бодрствования у 60%, в период сна — у 50%, в целом за сутки — у 55% больных. Нормализация диастолического АД отмечается у 60% больных в период сна и у 65% — в период бодрствования [5]. У больных из группы Dippers с нормальным ночным снижением АД рекомендовано применять антигипертензивные препараты с 15–17 часов, так как вероятность возникновения гипертонического криза (ГК) колеблется в диапазоне от 12 до 18 часов и с 16 до 24 часов. Однократный в день прием антигипертензивного препарата за 1,5–2 часа до установленной акрофазы АД в дозе, составляющей 50–70% суточной, дает хорошее снижение АД уже на 4 сутки, тогда как при обычном приеме препарата улучшение наступает лишь на 10-е сутки. В целях профилактики тахикардии препараты калия предпочтительно принимать в вечернее время. Нитроглицеринсодержащие препараты при наличии стенокардии целесообразно применять в утреннее время, так как первые 6 часов после пробуждения являются критическими для возникновения осложнений со стороны сердца и сосудов.

Таким образом, проведенный анализ данных литературы убедительно доказывает эффективность и обязательность соблюдения принципов хронотерапии при лечении ГБ. Данные принципы позволяют достичь клинически значимого эффекта в более короткий срок и при использовании меньших доз лекарственных препаратов, улучшая при этом их переносимость в сравнении с традиционными методами назначения лекарств.

СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННЫХ ИСТОЧНИКОВ ИНФОРМАЦИИ

1. Арушанян Э.Б. Хронофармакология / Э.Б. Арушанян. — Ставрополь, 1999. — 422 с.
2. Заславская Р.М. Хронодиагностика и хронотерапия заболеваний сердечно-сосудистой системы / Р.М. Заславская. — М.: Медицина, 1991. — 319 с.
3. Комаров Ф.И. Хронобиология и хрономедицина / Ф.И. Комаров, С.И. Рапопорт. — М.: Триада — Х., 2000. — 488 с.
4. Манукян А.В. Влияние пролонгированных антагонистов кальция на циркадианный и ультрадианный ритмы артериального давления у больных с артериальной гипертензией высокого риска / А.В. Манукян, Н.Б. Сидоренкова, А.В. Лаврентьев // РМЖ. — 2006. — Т. 7, № 4. — С. 56-60.
5. Ольбинская Л.И. Хронотерапевтические аспекты применения различных лекарственных форм нифедипина у больных гипертонической болезнью / Л.И. Ольбинская, Б.А. Хапаев // Кардиол. — 2000. — № 3. — С. 82-94.
6. Ольбинская Л.И. Мониторирование артериального давления в кардиологии / Л.И. Ольбинская, А.И. Мартынов, Б.А. Хапаев. — М.: Русский врач, 1998. — 100 с.
7. Штрыголь С.Ю. Хронофармакология, хронопатология и хронофармакотерапия / С.Ю. Штрыголь, Д.В. Штрыголь // Провизор. — 2006. — № 17. — С. 25-26.
8. Sidorenkova N. The influence of short-time nifedipin on 24-hour blood pressure profile in patients with arterial hypertension / N. Sidorenkova, A. Manukyan // Abstract book of the International Conference «Adverse Drugs Reaction», Sweden. — 2001, — P. 84.
9. White W.B. Ambulatory blood pressure monitoring: dippers compared with non-dippers / W.B. White // Blood Press Monitoring. — 2000. — Vol. 5 (Suppl. 1), № 4. — P. 17-23.
10. White W.B. Blood pressure monitoring in cardiovascular medicine and therapeutics / W.B. White. — New Jersey: Humana Press. Inc., 2001. — 308 p.

УДК 615.225.2:615.015.15:616.12-008.331.1

В.А. Уланова, І.П. Бухтіярова, С.М. Дроговоз

**ХРОНОФАРМАКОЛОГІЧНІ АСПЕКТИ ТЕРАПІЇ ЗАХВОРЮВАНЬ
СЕРЦЕВО-СУДИННОЇ СИСТЕМИ**

Підвищена увага науковців до хронофармакології, предметом якої є залежність дії лікарських засобів від стану біоритмічних процесів, пояснюється можливістю оптимізації фармакотерапії. Проведений аналіз даних літератури по хронотерапії гіпертонічної хвороби впевнено доводить ефективність та необхідність дотримання принципів хронотерапії, які дозволяють досягти клінічно значимого ефекту в коротший термін при використанні менших доз лікарських препаратів з кращою переносимістю в порівнянні з традиційними режимами дозування.

Ключові слова: хронофармакологія; біоритм; гіпертонічна хвороба

UDC 615.225.2:615.015.15:616.12-008.331.1

V.A. Ulanova, I.P. Bukhtiyarova, S.M. Drogozov

CHRONOPHARMACOLOGICAL ASPECTS THERAPY OF CARDIOVASCULAR SYSTEM DISEASES

Enhanceable interest of scientists to chronopharmacology, the subject of which is dependence of action of medications on the state of biorhythmic processes explained by possibility of optimization of pharmacotherapy. Analysis of literature data about chronotherapy of hypertension, convincingly proves efficiency and expedience of principles of chronotherapy, which help to obtain therapeutic effect in shorter time using less doses of medicines with the better tolerance as compared to the traditional modes of dosage.

Key words: chronopharmacology; biorhythm; hypertension

Адреса для листування:
61002, м. Харків, вул. Мельнікова, 12.
Кафедра фармакології НФаУ
Тел: (057) 706-30-69.

Надійшла до редакції: 18.06.10