ISSN:3030-332X
Impact factor: 9,493
International journal of scientific researchers

ХРОНОФАРМАКОЛОГИЯ: ВЛИЯНИЕ БИОЛОГИЧЕСКИХ РИТМОВ ОРГАНИЗМА НА ЭФФЕКТИВНОСТЬ И БЕЗОПАСНОСТЬ ЛЕКАРСТВЕННОЙ ТЕРАПИИ

Асланова Камила Уктамджоновна
Самадова Мафтуна Камбаровна
Азамова Дилафруз Шарофовна
Самаркандский государственный медицинский университет,
лечебный факультет, г. Самарканд, Узбекистан
https://doi.org/10.5281/zenodo.22643223

Аннотация

В статье рассматриваются теоретические и клинические аспекты хронофармакологии — раздела фармакологии, изучающего зависимость фармакокинетики и фармакодинамики лекарственных средств от циркадных биологических ритмов организма. Показано, что суточные колебания секреторной, ферментативной и рецепторной активности тканей определяют различия в эффективности и переносимости препаратов в зависимости от времени их приёма. На примерах из кардиологии, эндокринологии, онкологии и пульмонологии продемонстрирована клиническая значимость хронотерапевтического подхода. Сделан вывод о перспективности учёта циркадных ритмов при разработке индивидуализированных схем медикаментозного лечения.

Ключевые слова:

хронофармакология; циркадные ритмы; фармакокинетика; хронотерапия; биологические часы; лекарственная безопасность.

Введение

Классическая фармакология традиционно рассматривала организм человека как относительно стабильную биохимическую систему, в которой зависимость «доза — эффект» считалась неизменной вне зависимости от времени суток приёма препарата. Однако данные современной хронобиологии свидетельствуют, что практически все физиологические процессы — секреция гормонов, активность ферментов печени, скорость клубочковой фильтрации, сосудистый тонус, кислотность желудочного сока — подчинены циркадным колебаниям с периодом, близким к 24 часам. Раздел фармакологии, изучающий влияние временной организации организма на всасывание, распределение, метаболизм, выведение и фармакологический эффект лекарственных веществ, получил название хронофармакологии. Целью настоящей статьи является анализ биологических механизмов циркадной изменчивости фармакологического ответа и обзор клинических примеров практического применения хронотерапевтического подхода.

Биологические механизмы циркадной изменчивости фармакологического ответа

В основе суточных колебаний реакции организма на лекарственные вещества лежит деятельность центрального водителя ритма — супрахиазматических ядер гипоталамуса, синхронизирующих периферические клеточные «часы» большинства тканей через нейрогуморальные сигналы, в первую очередь мелатонин и кортизол. Под контролем этой системы находится ряд процессов, определяющих фармакокинетический профиль препаратов:

— секреторная и моторная активность желудочно-кишечного тракта, влияющая на скорость и полноту всасывания веществ при пероральном приёме;

— активность микросомальных ферментов печени, прежде всего изоферментов цитохрома P450, определяющая скорость биотрансформации большинства лекарственных средств;

— интенсивность почечного кровотока и клубочковой фильтрации, от которых зависит элиминация гидрофильных препаратов и их метаболитов;

— проницаемость гематоэнцефалического барьера и плотность/чувствительность рецепторов тканей-мишеней, определяющие фармакодинамический ответ при одинаковой концентрации вещества в плазме крови.

Следствием этих закономерностей является то, что один и тот же препарат в идентичной дозе способен создавать различную концентрацию в крови и вызывать различный по выраженности эффект в зависимости от часа приёма.

Клинические примеры хронотерапии

Наиболее полно принципы хронофармакологии реализованы в кардиологии. Артериальное давление и частота сердечных сокращений подчинены выраженному циркадному профилю с физиологическим снижением в ночные часы и подъёмом в ранние утренние часы, на которые приходится пик частоты острых сердечно-сосудистых событий — инфаркта миокарда и ишемического инсульта. Данная закономерность обосновала разработку гипотензивных препаратов пролонгированного действия, вечерний приём которых обеспечивает более физиологичный контроль артериального давления в критический утренний период по сравнению с утренним приёмом той же дозы.

В эндокринологии классическим примером служит назначение глюкокортикостероидов. Поскольку эндогенная секреция кортизола корой надпочечников максимальна в ранние утренние часы, приём преднизолона в утреннее время в наименьшей степени подавляет функцию гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой оси и снижает риск синдрома отмены, тогда как вечерний приём того же препарата сопряжён с более выраженным угнетением собственной секреции кортизола.

В онкологии хронофармакологический подход применяется для повышения избирательности цитостатической терапии: скорость деления опухолевых клеток и активность ферментов, метаболизирующих противоопухолевые препараты в здоровых тканях, различаются в течение суток, что позволяет за счёт выбора времени инфузии снизить токсическое воздействие на костный мозг и слизистые оболочки при сохранении противоопухолевой эффективности.

Аналогичные закономерности установлены для нестероидных противовоспалительных средств, гиполипидемических статинов короткого действия, эффективность которых выше при вечернем приёме в связи с ночным пиком синтеза холестерина, а также для бронхолитических и антигистаминных препаратов, применяемых при бронхиальной астме с учётом ночного и раннего утреннего ухудшения бронхиальной проходимости.

Обсуждение

Учёт хронофармакологических закономерностей предоставляет клиницисту дополнительный, не требующий изменения дозы инструмент управления эффективностью и безопасностью терапии. Оптимизация времени приёма препарата позволяет снизить выраженность побочных эффектов, уменьшить суммарную лекарственную нагрузку на организм и повысить приверженность пациента лечению за счёт более предсказуемого самочувствия. Вместе с тем широкое внедрение хронотерапии сдерживается недостаточной изученностью циркадной фармакокинетики многих групп препаратов, индивидуальной вариабельностью биологических ритмов у разных пациентов, а также организационными трудностями составления графика приёма лекарств, ориентированного на биологическое, а не социальное время. Дальнейшее развитие направления связано с изучением молекулярных механизмов работы генов-регуляторов циркадных ритмов (CLOCK, BMAL1, PER, CRY), что в перспективе может привести к созданию персонализированных схем терапии с учётом индивидуального хронотипа пациента.

Заключение

Хронофармакология демонстрирует, что время приёма лекарственного средства является таким же значимым фактором терапии, как его доза и путь введения. Понимание циркадных закономерностей всасывания, метаболизма, выведения и рецепторной чувствительности организма позволяет более рационально использовать уже существующий арсенал лекарственных

препаратов, повышая их клиническую эффективность и снижая риск нежелательных реакций. Внедрение хронотерапевтического подхода в клиническую практику представляет собой перспективное направление современной клинической фармакологии, требующее дальнейших фундаментальных и клинических исследований.

Список литературы

1. Харкевич Д.А. Фармакология: учебник. — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2021. — 760 с.
2. Кукес В.Г., Стародубцев А.К. Клиническая фармакология: учебник. — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2020. — 832 с.
3. Заславская Р.М., Тейблюм М.М., Логвиненко С.И. Хронофармакология и хронотерапия в кардиологии // Кардиология. — 2019. — № 4. — С. 45–52.
4. Halberg F., Cornelissen G., Katinas G. Chronobiology in medicine: principles and applications // International Journal of Chronobiology. — 2003. — Vol. 20, № 1. — P. 3–19.
5. Смулевич А.Б., Ковалёв Ю.В. Основы клинической хронофармакологии // Терапевтический архив. — 2018. — № 8. — С. 88–93.