

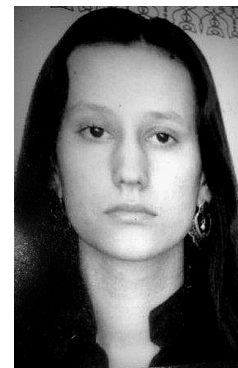
УДК 615.035:57.034



Р.М. Заславская



Л.Б. Васькова



Ю.Р. Болсуновская

Заславская Р.М.*,
Васькова Л.Б.**,
Болсуновская Ю.Р.***

Хронофармакология и хрономедицина как новый методологический подход к оптимизации лечения

*Заславская Рина Михайловна, доктор медицинских наук, профессор, городская клиническая больница № 60 (Москва).

**Васькова Лариса Борисовна, кандидат фармацевтических наук, доцент кафедры организации и экономики фармации Первого МГМУ им. И.М. Сеченова.

***Болсуновская Юлия Романовна, аспирант кафедры организации и экономики фармации Первого МГМУ им. И.М. Сеченова.

E-mail: bolsunovskay@mail.ru

Врачи с каждым годом стремятся все более индивидуально подходить к лечению каждого пациента с учетом его пола, возраста и различных особенностей организма. Метод хронотерапии, позволяющий учитывать «биологические часы» больного, является одним из таких подходов. В статье представлены данные о возникновении хрономедицины, развитии хронотерапии на основании циклических ритмов и становлении этого направления, в том числе в нашей стране. Представлены данные, подчеркивающие актуальность проблемы сердечнососудистых заболеваний в Российской Федерации и результаты по нескольким исследованиям по лечению этой группы заболеваний с учетом метода хронотерапии.

Ключевые слова: хронотерапия, хронофармакология, циркадианный ритм, десинхроноз, сердечнососудистые заболевания.

Новые методы и методики лечения, все больше учитывают индивидуальные особенности организма. Так, хирургия стремится к минимизации проникновения в организм пациента, а фармакология старается учесть пол, «биологические часы» и другие параметры пациента. Хронотерапия по существу и является методом, позволяющим врачу действовать с учетом потребностей организма больного, в том числе периодичности физиологических процессов и циклов, протекающим в нем.

К числу первых наблюдений периодичности функций живых организмов относится обнаруженная французским астрономом Ж.-Ж. де Мэраном (1729) строгая последовательность движения листьев растений, находившихся в полной темноте.

Наблюдения де Мэрана подтвердили и другие исследователи. Так, Х. Гуфеланд (XVIII в.) сообщил о суточном колебании температуры тела¹.

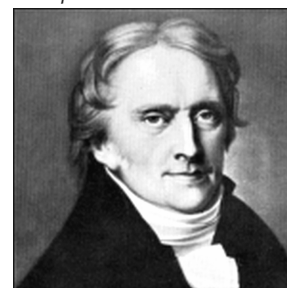
Однако еще ученые древности, в частности, Авиценна в своем «Каноне врачебной науки», давали характеристику времен года и их связи с сезонной циклическостью заболеваний. Идеи о периодичности в человеческом организме нашли яркое отражение в учении восточной медицины.

Циклические процессы, протекающие в живых системах, определяют равновесие внутри организма и между организмом и внешней средой². На основе исследований временной структуры жизненных процессов и сформировались новые направления – хронобиология и хрономедицина. Впервые термин «хронобиология» был использован в 1969 г. в журнале «Годовой обзор физиологии» Ф. Халбергом, при публикации результатов собственных научных исследований. А в 1959 г. Ф. Халберг сформулировал понятие об околосуточных или циркадианных ритмах и дал представление о временной организации физиологических функций организма.

В нашей стране в развитии хрономедицины можно отметить следующие важные моменты: 18 ноября 1981 г. Постановлением Президиума АМН СССР была создана



Жан-Жак де Мэран (1678–1771), французский астроном, физик и математик



Христоф Вильгельм Гуфеланд (1762–1836), немецкий врач-клиницист

¹ Шноль С.Э. Биологические часы (краткий обзор хода исследований и современного состояния проблемы биологических часов) // Соросовский образовательный журнал, 1996. № 7. С. 19–26.

² Бавский Р.М. Прогнозирование состояний на грани нормы и патологии. М.: Медицина. 1979. 296 с.; Заславская Р.М. Хронодиагностика и хронотерапия заболеваний сердечно-сосудистой системы. М.: Медицина. 1991. 320 с.

Проблемная Комиссия «Хронобиология и хрономедицина», председателем которой был назначен академик АМН СССР Ф.И. Комаров. Членами комиссии избраны ученые, возглавлявшие различные направления, что подтвердило ее междисциплинарный характер, – Ф.И. Комаров, Н.А. Агаджанян, Д.С. Саркисов, А.М. Вейн, Ю.А. Романов, К.В. Судakov, Б.С. Алякринский и др. С 1982 г. было проведено три Всесоюзных и шесть Международных конференций по актуальным вопросам хронобиологии и хрономедицины, в том числе четыре симпозиума СССР–ГДР. В рамках ежегодных пленумов Проблемной Комиссии проводились научные конференции в разных городах СССР и РФ. В 1993 г. Проблемная Комиссия из Всесоюзной была преобразована в Российскую. В 2008 г. во Владикавказе проходил Первый Российский съезд по хронобиологии и хрономедицине с международным участием. В 2009 г. съезд проходил в МГУ имени М.В. Ломоносова, в 2012 г. его планируется провести в марте в Москве.

По сведениям, представленным Проблемной Комиссией, результаты работ ее членов отражены в более чем 3000 опубликованных работ, в том числе 33 монографиях и 2 руководствах; защищено более 80 кандидатских и 58 докторских диссертаций, что показывает значительный интерес к данной проблематике¹.

Колебания биологических процессов можно классифицировать. Так, например, существует циркадианный ритм, имеющий доминирующее значение. Циркадианный ритм (лат. *circa* – около + *diēs* – день), близкий по своему значению к 24-часовому циклу биологических процессов, важен для регуляции сна, поведения, продукции гормонов и других биологических процессов. Также существуют ультрадианные ритмы с периодом около 12 часов, инфрадианные ритмы, имеющие периодичность более 24 часов, но менее 2,5 суток². Таким образом, можно выделить порядка 1000 ритмов на разных уровнях организации организма.

На ритмы можно оказывать воздействие. Так, Т.А. Замощина считает, что на деятельность циркадианной системы у млекопитающих оказывает влияние экзогенный литий³. Автор указывает на то, что литий способен изменять параметры некоторых биологических ритмов и, прежде всего, околосуточных. Наиболее постоянным эффектом лития на ритмы является их замедление. В экспериментах на крысах показано, что литий замедляет околосуточные ритмы подвижности и наступления сна, температуры тела, содержания в мозгу серотонина, катионов натрия, магния и кальция. Кроме того, исследователь указывает и на наблюдения за больными с аффективными расстройствами. У них наблюдается ускорение хода собственных внутренних часов. При редукции аффективного расстройства в процессе лечения солями лития восстанавливается как нормальная продолжительность и структура ритмов, так и нормальная их согласованность между собой и с внешними датчиками времени.

Различные неблагоприятные факторы внешней среды приводят к различным повреждениям биологических ритмов организма и, соответственно, к развитию хронопатологии – десинхронозу, рассогласованию в работе систем жизнеобеспечения по признаку временной организации. Эти изменения сопровождаются, по мнению проф. Л.Г. Хетагуровой, практически все патологические процессы. Десинхронизация приводит к повреждению регуляции и отражается, в том числе, на функциональном состоянии сердечнососудистой системы⁴.

Сердечно-сосудистые заболевания являются лидирующими причинами смертности во всем мире. В Российской Федерации заболеваемость и смертность от данной группы нозологий, по данным Российского статистического ежегодника 2010 г. стоит на первом месте (табл. 1). Далее следуют среди причин смертности: новообразования (от них в 2008 г. скончалось 11,8% больных с опухолевыми процессами от общего числа умерших), болезни органов пищеварения (от них в 2008 г. скончалось 4,3% от общего числа умерших) и внешние причины (от них в 2008 г. скончалось 3,8% от общего числа)⁵.

Таблица 1

**Заболеваемость населения по основным классам болезней в 2000–2009 гг.
(зарегистрировано больных с диагнозом, установленным впервые в жизни)***

	2000	2001	2002	2003	2004	2005	2006	2007	2008	2009
	Всего, тыс. человек									
Все болезни	106328	104322	106742	107385	106287	105886	108842	109571	109590	113877
из них:										
болезни системы кровообращения	2483	2605	2805	2954	3146	3278	3787	3719	3781	3761

* Источник: Российский статистический ежегодник 2010. М.: Росстат, 2011.

Таким образом, необходимо больше внимания уделять вопросам профилактики заболеваний населения от сердечнососудистых патологий, а в вопросах лечения искать новые методы лечения с учетом того факта, что воз-

¹ Хронобиология и Хрономедицина. Проблемная комиссия РАМН. [Электронный ресурс]. Режим доступа: <http://chronobiology.narod.ru>

² Заславская Р.М. Указ. соч.; Хетагурова Л.Г., Салбиев К.Д. Хронофизиология доклинических нарушений здоровья. Владикавказ: Проект-Пресс, 2000. 176 с.

³ Замощина Т.А. Литий и биологические ритмы. Биоэлементы // Научные труды I Международной научно-практической конференции. Оренбург: РИК ГОУ ОГУ, 2004. С. 28–30.

⁴ Зверева З.Ф. Величина асимметрии мощностей ритмов ЭЭГ как показатель функционального состояния мозга // Патологическая физиология. 2003. № 4. С. 18–22; Романов Ю.А. Биологические ритмы // Проблемы космической биоритмологии. М.: Наука, 1980. Т. 41. С. 10–56; Стресс (хрономедицинские аспекты): Монография / Под ред. д. мед. наук, проф. Л.Г. Хетагуровой. Владикавказ: Проект-Пресс, 2010. 192 с.

⁵ Улумбекова Г.Э. Здоровоохранение России. Что надо делать. Научное обоснование концепции «Стратегия развития здравоохранения РФ до 2020 года». Краткая версия. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2010. 96 с.

возможности финансирования здравоохранения не безграничны, и ресурсы следует расходовать рационально. Существует ряд исследований проведенных с учетом хронобиологического подхода к лечению сердечнососудистых и ряда заболеваний желудочно-кишечного тракта. Значительная часть исследований описана в работах многих авторов, в том числе Заславской Р.М., Ольбинской Л.И., Халберга Ф., Асланяна Н.А., Комарова Ф.И.

Сердечно-сосудистая система является динамичной. Её активность изменяется в различные периоды года, сезонов и в течение суток. Это говорит о возможности оптимизации лечения кардиологических больных. Так, например, клинические наблюдения показывают, в частности, что у больных со стенокардией приступы развиваются чаще утром и в дневные часы, инсульт – вечером и ночью, гипертонические кризы – в вечерние и ночные часы¹. Таким образом, с учетом динамики состояния аппарата кровообращения, чувствительности его звеньев к фармакологическим препаратам во времени становится возможным совершенствование процессов лечения и диагностики состояний у кардиологических больных².

В работах Заславской Р.М. с соавт.³ показано значительное число примеров терапии с применением хронотерапии в лечении ряда кардиологических заболеваний, в том числе гипертонической болезни, ишемической болезни сердца, инфаркта миокарда. Так, например, проведено комплексное хронодиагностическое обследование 27 больных гипертонической болезнью II стадии индифферентного хронотипа. Больные были разделены на 3 группы, получавшие алтиазем РР однократно в течение суток в 8, 14 или 20 ч. Временную организацию сердечно-сосудистой системы изучали методом ауторитмометрии в течение 3 суток через 4-часовые интервалы, включая ночное время, перед началом и в конце курса лечения. Сравнительно более быстрое достижение терапевтического эффекта при приеме алтиазема в вечернее время позволяет рекомендовать его хронотерапевтическое применение в этот временной период, что сократит курсовую дозу препарата и соответственно сроки лечения.

Профессором Заславской Р.М. с соавт. проведено исследование у 42 больных гипертонической болезнью II степени⁴. Больные были разделены на 2 группы, по 20 пациентов (группа сравнения) получали капотен по 12,5–50 мг 3 раза в день, 22 пациента – 1 раз в день в тех же разовых дозах за 1,5–2 ч до наступления акрофазы АД. Показатели центральной гемодинамики изучены методом эхокардиографии, регионарной гемодинамики – методом реоэнцефалографии до начала и в конце лечения. Хронотерапия капотеном больных гипертонической болезнью, проводимая в амбулаторных условиях, имеет явные преимущества перед общепринятым лечением: устраняет побочные реакции, обеспечивает более выраженный гипотензивный эффект при существенно меньшей курсовой дозе препарата, что обуславливает ее очевидную экономическую эффективность.

Помимо проведения стандартных медицинских оценок состояния больных в стационаре, Васьковой Л.Б., Заславской Р.М., Бунятян Н.Д. и Овчинниковой О.А. проводилась оценка качества жизни у больных с гипертонической болезнью, пролеченных по методу хронотерапии⁵. Оценка качества жизни выполнялась с помощью опросника SF-36 и метода шкальной оценки качества жизни. Выявлено, что затрачивалось меньше лекарственных препаратов, сокращалась длительность госпитализации, что вело к снижению расходов стационара. Общие затраты на традиционную терапию превысили общие затраты на хронотерапию в 1,57 раза, оценка затрат велась с помощью различных методов, в том числе учитывалась стоимость затрат на фармакотерапию, стоимость койко-дня. Значительно снизилось число побочных эффектов фармакотерапии при сочетании использования лекарственных препаратов, а также выявлено улучшение показателей качества жизни пациентов.

Несмотря на достижения в области функциональных исследований органов и системы кровообращения, необходимо проведение дальнейшего изучения свойств биологической системы и, в первую очередь, изменений их параметров во времени. На основе хрономедицинских исследований возможно проведение эффективной хронотерапии и хронодиагностики. Все это должно способствовать совершенствованию диагностики, методов лечения и, в конечном итоге, улучшению не только медицинских показателей больного, но и качества его жизни.

ЛИТЕРАТУРА

1. Баевский Р.М. Прогнозирование состояний на грани нормы и патологии. М.: Медицина. 1979. 296 с. Baevskii R.M. (1979). Prognozirovanie sostoyanii na grani normy i patologii. Meditsina. Moskva. 296 p.
2. Бунятян Н.Д., Васькова Л.Б., Заславская Р.М., Овчинникова О.А. Перспективы использования хронотерапии при гипертонической болезни // Фармация. 2006. № 4. С. 28–31. Bunyatyan N.D., Vas'kova L.B., Zaslavskaya R.M., Ovchinnikova O.A. (2006). Perspektivy ispol'zovaniya khronoterapii pri gipertonicheskoi bolezni. Farmatsiya. N 4. Pp. 28–31.
3. Замощина Т.А. Литий и биологические ритмы. Биоэлементы // Научные труды I Международной научно-практической конференции. Оренбург: РИК ГОУ ОГУ, 2004. С. 28–30. Zamoshchina T.A. Litii i biologicheskie ritmy. Bioelementy. Nauchnye trudy I Mezhdunarodnoi nauchno-prakticheskoi konferentsii. Orenburg: RIK GOU OGU, 2004. S. 28–30.
4. Заславская Р.М. Хронодиагностика и хронотерапия заболеваний сердечнососудистой системы. М.: Медицина. 1991. 320 с. Zaslavskaya R.M. Khronodiagnostika i khronoterapiya zabolevanii serdechnososudistoi sistemy. M.: Meditsina. 1991. 320 p.
5. Заславская Р.М., Беляев С.Д. Преимущества хронотерапии капотеном больных гипертонической болезнью

¹ Перепелкин Е.Г. Ритм суточных колебаний показателей системы свертывания крови и фибринолиза у больных ИБС. Автореферат дисс. ... д. мед. наук. М., 1976. 42 с.

² Заславская Р.М. Указ. соч.

³ Заславская Р.М., Беляев С.Д., Хетагурова Л.Г. Оценка времязависимых эффектов алтиазема пролонгированного действия у больных гипертонической болезнью II стадии // Клиническая медицина. 2002. № 3. С. 62–66.

⁴ Заславская Р.М., Беляев С.Д. Преимущества хронотерапии капотеном больных гипертонической болезнью в амбулаторных условиях // Терапевтический архив. 2002. № 1. С. 18–21.

⁵ Бунятян Н.Д., Васькова Л.Б., Заславская Р.М., Овчинникова О.А. Перспективы использования хронотерапии при гипертонической болезни // Фармация. 2006. № 4. С. 28–31.

- в амбулаторных условиях // Терапевтический архив. 2002. № 1. С. 18–21.
Zaslavskaya R.M., Belyaev S.D. (2002). Preimushchestva khronoterapii kapotenom bol'nykh gipertonicheskoi boleznyu v ambulatornykh usloviyakh. Terapevticheskii arkhiv. N 1. Pp. 18–21.
6. Заславская Р.М., Беляев С.Д., Хетагурова Л.Г. Оценка времязависимых эффектов алтиазема пролонгированного действия у больных гипертонической болезнью II стадии // Клиническая медицина. 2002. № 3. С. 62–66.
Zaslavskaya R.M., Belyaev S.D., Khetagurova L.G. (2002). Otsenka vremyazavisimyykh effektiv altiazema prolongirovannogo deistviya u bol'nykh gipertonicheskoi boleznyu II stadii. Klinicheskaya meditsina. N 3. Pp. 62–66.
 7. Зверева З.Ф. Величина асимметрии мощностей ритмов ЭЭГ как показатель функционального состояния мозга // Патологическая физиология. 2003. № 4. С. 18–22.
Zvereva Z.F. (2003). Velichina asimmetrii moshchnostei ritmov EEG kak pokazatel' funktsional'nogo sostoyaniya mozga // Patologicheskaya fiziologiya. N 4. Pp. 18–22.
 8. Перепелкин Е.Г. Ритм суточных колебаний показателей системы свертывания крови и фибринолиза у больных ИБС. Автореферат дисс. ... д. мед. наук. М., 1976. 42 с.
Perepelkin E.G. (1976). Ritm sutochnykh kolebaniy pokazatelei sistemy svertyvaniya krovi i fibrinoliza u bol'nykh IBS. Avtoreferat diss. ... d. med. nauk. Moskva, 42 p.
 9. Романов Ю.А. Биологические ритмы // Проблемы космической биоритмологии. М.: Наука, 1980. Т. 41. С. 10–56.
Romanov Yu.A. (1980). Biologicheskie ritmy. Problemy kosmicheskoi bioritmologii. T. 41. Nauka. Moskva. Pp. 10–56.
 10. Российский статистический ежегодник 2010. М.: Росстат, 2011.
Rossiiskii statisticheskii ezhegodnik 2010. Rosstat. Moskva, 2011.
 11. Стресс (хрономедицинские аспекты): Монография / Под ред. д. мед. наук, проф. Л.Г. Хетагуровой. Владикавказ: Проект-Пресс, 2010. 192 с.
Stress (khronomeditsinskie aspekty): Monografiya. Pod red. d. med. nauk, prof. L.G. Khetagurovoi. Proekt-Press. Vladikavkaz, 2010. 192 p.
 12. Улумбекова Г.Э. Здравоохранение России. Что надо делать. Научное обоснование концепции «Стратегия развития здравоохранения РФ до 2020 года». Краткая версия. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2010. 96 с.
Ulumbekova G.E. (2010). Zdravookhranenie Rossii. Chto nado delat'. Nauchnoe obosnovanie kontseptsii «Strategiya razvitiya zdravookhraneniya RF do 2020 goda». Kratkaya versiya. GEOTAR-Media. Moskva. 96 p.
 13. Хетагурова Л.Г., Салбиев К.Д. Хронофизиология доклинических нарушений здоровья. Владикавказ: Проект-Пресс, 2000. 176 с.
Khetagurova L.G., Salbiev K.D. (2000). Khronofiziologiya doklinicheskikh narushenii zdorov'ya. Proekt-Press, Vladikavkaz. 176 p.
 14. Шноль С.Э. Биологические часы (краткий обзор хода исследований и современного состояния проблемы биологических часов) // Соросовский образовательный журнал. 1996. № 7. С. 19–26.
Shnol' S.E. (1996). Biologicheskie chasy (kratkii obzor khoda issledovaniy i sovremennogo sostoyaniya problemy biologicheskikh chasov). Sorosovskii obrazovatel'nyi zhurnal. N 7. Pp. 19–26.
 15. Хронобиология и Хрономедицина. Проблемная комиссия РАМН. [Электронный ресурс]. Режим доступа: <http://chronobiology.narod.ru>
Khronobiologiya i Khronomeditsina. Problemnaya komissiya RAMN. URL: <http://chronobiology.narod.ru>



*Врачи у постели больного. Гравюра из книги
Иеронима Бруншвига «Liber de arte destillandi».
Страсбург. 1512 г.*