

Н. Д. Бунятян<sup>1, 2</sup>, С. М. Дрогозов<sup>3</sup>, А. В. Кононенко<sup>3</sup>, Ю. В. Олефир<sup>1, 2</sup>,  
А. Б. Прокофьев<sup>1, 2</sup>

## ОПТИМИЗАЦИЯ РЕЖИМА ПРИЕМА ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ С УЧЕТОМ ОСОБЕННОСТЕЙ ХРОНОРИТМА И ДЕСИНХРОНОЗА ОРГАНОВ ЖЕЛУДОЧНО-КИШЕЧНОГО ТРАКТА

<sup>1</sup> ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И. М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский университет), Россия, Москва.

<sup>2</sup> ФГБУ "Научный центр экспертизы средств медицинского применения" Минздрава России, Россия, Москва.

<sup>3</sup> Национальный фармацевтический университет, Украина, Харьков.

Представлен аналитический обзор данных о взаимодействии лекарственных препаратов с органами желудочно-кишечного тракта в норме и при патологии. Показано, что ритмические процессы органов пищеварительной системы находятся в тесном взаимодействии с иерархической структурой частных ритмов организма, что создает предпосылки для назначения лекарственных препаратов при заболеваниях ЖКТ с учетом индивидуальных хроноособенностей организма и хронопортретов препаратов.

**Ключевые слова:** хроноритм; хронопатология; десинхронозы; циркадианные ритмы; пищеварительная система.

Традиционная фармакотерапия в гастроэнтерологии не всегда эффективна, одной из причин чего является исключение из терапевтического фокуса особенностей хронофизиологии и хронопатологии (десинхроноз) органов желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), а также хронопортрета применяемых препаратов [1 – 3]. В данном обзоре систематизирована и проанализирована информация по хронотерапии в гастроэнтерологии, которая поможет оптимизировать фармакотерапию заболеваний органов ЖКТ [4, 5].

Ритмичность в деятельности органов ЖКТ играет важную роль в обеспечении оптимального синергического функционирования не только этих органов, но и процессов гомеостаза, метаболических, нейроэндокринных и иммунных процессов [6]. Наиболее изученным для органов ЖКТ является циркадианный ритм, связанный со сменой дня и ночи. Общим признаком ритмов секреторной и моторной активности органов пищеварительной системы является их высокая адаптационная изменчивость [7, 8].

Ритм органов пищеварительной системы тесно связан с циркадианными (суточными) ритмами ферментов, стероидных и пептидных гормонов, катехоламинов. Эта взаимосвязь является двусторонней, так как, с одной стороны, существенную роль в организации циркадианного ритма поджелудочной железы играет ритм потребления пищи. С другой стороны, каждый прием пищи сопровождается перестройкой гормональных и ферментных циркадианных ритмов [9]. Так, общей закономерностью циркадианной ритмичности пептидных гормонов является повышение их концентрации в крови утром после завтрака, затем наблюдается их стабильность в течение дня, а ночью их концентрация снижается. Подобная циркадианная закономерность свойственна панкреатическому полипептиду инсулину, гастрину, кальцитонину, соматостатину. Поэтому степень гормонального ответа перечис-

ленных гормональных пептидов неодинаковая в разное время суток [8].

Циркадианный ритм характерен для эвакуации пищи из желудка: вечером (в 20 ч) почти на 20 % ниже, чем в 8 ч утра [10].

Известна циркадианная ритмичность резорбтивной активности кишечника. От ее величины зависит концентрация веществ (в т.ч. лекарственных) в крови. Процесс всасывания в кишечнике зависит от ритмической активности эпителия слизистой оболочки, рН среды, эвакуаторной активности желудка, скорости кровотока, которая, в свою очередь, находится в прямой связи с фазами суточного цикла [11].

Особенности норморитмов и патологических ритмов при десинхронозах органов ЖКТ необходимо учитывать при выборе рациональной фармакотерапии гастроэнтерологических заболеваний [12]. При этом хронобиологический подход важен как при лечении, так и при профилактике заболеваний ЖКТ. Для оптимизации лечения язвенной болезни (ЯБ) эффективен принцип превентивной хронотерапии, при котором препарат (например, фамотидин) применяется за несколько часов до наступления акрофазы патологических изменений в желудке или двенадцатиперстной кишке [13, 14]. При такой хронотерапии быстрее купируются болевой и диспепсический синдромы, исчезает локальная пальпаторная болезненность, существенно усиливается эрадикационный эффект, более выражена положительная динамика морфологической картины. Под влиянием хронотерапии у больных отмечается тенденция к нормализации ночной желудочной секреции [15]. Использование такого принципа повышает эффективность лечения на 10 – 15 %, значительно увеличивая сроки клинической ремиссии, уменьшает побочные реакции лекарств [3].

Патогенетическая терапия заболеваний гастродуоденальной зоны, ассоциированных с *Helicobacter*

Препараты, группа	Максимальная эффективность
Антациды	в течение дня, обязателен прием на ночь
Ингибиторы протонного насоса	19 – 20 ч
М-холинолитики	19 – 20 ч, профилактический курс осенью (1 раз в день на ночь)
Блокаторы H <sub>2</sub> -рецепторов	19 – 20 ч, профилактический курс весной и летом (1 раз в день на ночь)
Вязущие, обволакивающие, репаратанты	во второй половине дня в 2 приема

*pilori*, должна включать в себя эрадикационную терапию, с учетом воздействия на временную организацию физиологических систем организма [16]. Так, назначение антисекреторных препаратов при ЯБ должно быть дифференцированным, с учетом результатов предшествующего рН-мониторинга, поскольку максимальное количество желудочного сока с высокой кислотностью у больных ЯБ наблюдается вечером и в первой половине ночи. Поэтому прием антисекреторных препаратов (ингибиторы протонного насоса, М-холинолитики, блокаторы H<sub>2</sub>-рецепторов) должен быть однократным в 19 – 20 ч. Антацидные препараты эффективны в течение дня и обязателен их прием на ночь (таблица) [10, 17]. Вязущие и обволакивающие средства, лекарственные препараты, усиливающие репарацию, целесообразно применять во второй половине дня, лучше в 2 приема. Больным с высоким уровнем желудочной секреции в течение всего дня антисекреторные препараты следует принимать дважды в сутки, причем вечерний прием должен предшествовать времени максимальной кислотности в желудке (19 – 20 ч) [18]. Для предупреждения обострения ЯБ весной и летом патогенетически оправдано применение блокаторов H<sub>2</sub>-рецепторов (фамотидин, ранитидин и др.) 1 раз на ночь, осенью — блокаторов М-холинорецепторов (гастроцепин и др.) тоже 1 раз на ночь [14, 18 – 21].

Разработаны также схемы хронотерапии гастро-дуоденальной патологии у детей, которые значительно улучшают результаты лечения, устраняют патологический десинхроноз, позволяют достичь лучшей эрадикации *Helicobacter pilori* [22, 23]. Согласно этой схеме, антисекреторные препараты назначают: блокаторы — в весенне-летний период, ингибиторы протонного насоса — вне зависимости от сезона года. У детей со слабо выраженным утренним хронотипом смекту назначают в первой половине дня (до 12 ч); 2/3 суточной дозы антибиотиков и антибактериальных препаратов — в утренние часы, 1/3 — в вечерние; масло семян тыквы — в первой половине дня дважды по чайной ложке [12, 14].

Доказана циркадианная зависимость активности липазы растительного происхождения, максимум активности наблюдается с 17 до 19 ч, минимум — с 8 до 9 ч. Следовательно, вечернее время оптимально для приема лекарственных средств, содержащих растительные ферменты группы липазы [24].

Установлена более высокая эффективность хронотерапии (по сравнению с общепринятой методикой)

при лечении хронического генерализованного пародонтита. При наличии у таких больных нарушений сна прием мелатонина в дозе 2 – 4 мг на ночь значительно улучшает результаты лечения. Хронотерапия мелатонином при заболеваниях ЖКТ уменьшает патологическую десинхронизацию, обеспечивает качественную адаптацию, ускоряет купирование болевого и диспепсического синдромов, улучшает процессы пищеварения и обмена веществ в ЖКТ [20, 21, 25, 26].

Таким образом, на основании представленных данных очевидно, что ритмические процессы органов пищеварительной системы находятся в тесном взаимодействии с иерархической структурой частных ритмов организма, что создает предпосылки для назначения, а также разработки новых лекарственных препаратов, предназначенных для лечения заболеваний ЖКТ, с учетом хроноособенностей организма.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Э. Б. Арушанян, *Хронофармакология на рубеже веков*, СГМА, Ставрополь (2005), сс. 476 – 498.
2. Ф. Л. Галиуллин, Ф. С. Афлятонов, *Тез. докл. науч.-практ. конф. по хронобиологии и хрономедицине*, БГУ, Уфа (1985), сс. 165 – 166.
3. С. М. Дроговоз, С. И. Рапопорт, А. В. Кононенко и др., *Хронофармакология наглядно (Хронофармакология в таблицах и рисунках)*, Титул, Харьков (2014), сс. 69 – 76.
4. Э. Б. Арушанян, *Хронофармакология*, СтГМУ, Ставрополь (2000), сс. 113 – 144.
5. С. М. Дроговоз, С. Ю. Штрыгаль, Е. Г. Щекина, *Фармакология в помощь врачу, провизору и студенту*, Титул, Харьков (2013), сс. 403 – 435.
6. С. М. Чибисов, *Нов. аптека*, № 3, 42 – 49 (2001).
7. Р. Марунич, Д. Мінченко, А. Кузнецова та ін., *Вісн. КНУ ім. Т. Шевченка*, № 58, 18 – 22 (2011).
8. С. Ю. Штрыгаль, Д. В. Штрыгаль, *Провизор*, № 17, 25 – 28 (2006).
9. И. Е. Оранский, А. Н. Разумов, *Биологические ритмы и хронотерапия. Хронобальне- и хронофитотерапия*, Чуваш. ун-т, Чебоксары (2002), сс. 146 – 178.
10. М. С. Романенко, *Автореф. дис. канд. мед. наук*, Днепропетровский (2011).
11. Н. М. Тимофеева, *Физиолог. ж. им. Сеченова*, **82**(3), 36 – 45 (1996).
12. С. М. Дроговоз, М. П. Тимофеев, А. В. Кононенко и др., *Тез. доп. Всеукр. науч.-практ. конф. студ. та молод. вчених з актуальних питань створення нових лікарських засобів*, Т. 2., НФаУ, Харків (2012), с. 488.
13. С. М. Дроговоз, А. В. Кононенко, М. П. Тимофеев и др., *Матеріал. нац. конгр. з клінічної фармації: 20 років в Україні*, НФаУ, Харків (2013), с. 327.
14. Н. А. Полищук, *Лік. справа*, № 1 / 2, 113 – 118 (2008).
15. Г. Хильдебрандт, М. Мозер, М. Лехофер, *Хронобиология и хрономедицина*, Арнебия, Москва (2006), сс. 42 – 54.
16. Л. Н. Малямова, *Детск. гастроэнтер.*, № 7, 38 – 42 (2007).

17. З. Ю. Созаева, И. Р. Тагаева, Л. Г. Хетагурова, *Вест. нов. мед. технол.*, **ХIII**(4), 26 – 29 (2006).
18. С. М. Дроговоз (ред.), *Хронофармакология для врача, провизора и студента*, Титул, Харьков (2016), сс. 225 – 247.
19. М. П. Тимофеев, С. М. Дроговоз, *Клiн. фармац.*, **17**(3), 4 – 9 (2013).
20. В. Н. Анисимов, И. М. Кветной, Ф. И. Комаров и др., *Мелатонин в физиологии и патологии желудочно-кишечного тракта*, Советский спорт, Москва (2000), сс. 82 – 103.
21. М. П. Тимофеев, Е. В. Матвеева, *Медицина, Вестник РУДН*, № 7, с. 203 (2012).
22. Р. А. Ахметова, М. А. Бычкова, *Тез. докл. науч.-практ. конф. по хронобиологии и хрономедицине*, БГУ, Уфа, (1985), сс. 151 – 152.
23. М. Е. Белокурова, Г. А. Урывчиков, *Тез. докл. науч.-практ. конф. по хронобиологии и хрономедицине*, БГУ, Уфа (1985), с. 66 – 67.
24. А. М. Ковальова, *Клiн. фармац.*, **4**(2), 35 – 38 (2000).
25. Н. К. Малиновская, Ф. И. Комаров, С. И. Раппопорт и др., *Клiн. мед.*, № 1, 5 – 11 (2006).
26. Ф. И. Комаров, С. И. Раппопорт, Н. Т. Райхлин и др., *Рус. мед. ж.*, **8**(2), 97 – 102 (2006).

Поступила 01.06.17

## OPTIMIZATION OF DRUG ADMINISTRATION DOSAGE REGIMEN WITH ALLOWANCE FOR THE CHRONORHYTHMS AND DESYNCHRONOSIS OF GASTROINTESTINAL TRACT ORGANS

N. D. Bunyatyan<sup>1,2</sup>, S. M. Drogovoz<sup>3</sup>, A. V. Kononenko<sup>3</sup>, Yu. V. Olefir<sup>1,2</sup>, and A. B. Prokofev<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup> I. M. Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, 119991 Russia

<sup>2</sup> Scientific Center for Expert Evaluation of Medicinal Products, Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, 127051 Russia

<sup>3</sup> National University of Pharmacy, 61000 Kharkiv, Ukraine

The article summarizes data on drug effects on the gastrointestinal tract organs under normal and pathological conditions. It is shown that rhythmic processes in organs of the digestive system are closely interrelated with a hierarchical structure of partial rhythms of the organism, which creates premises for prescribing treatments of gastrointestinal disorders with allowance for individual chronospecificity of a patient and chronoportrait of particular drugs.

**Keywords:** chronorhythm; chronopathology; desynchronosis; circadian rhythms; digestive system.