

Коллектив авторов, 2017

*Н. Д. Бунятян^{1,3}, И. П. Бухтиярова², С. М. Дрогвоз², А. В. Кононенко²,
Ю. В. Олефир^{1,3}, А. Б. Прокофьев^{1,3}, И. А. Проскура³, Д. В. Горячев³*

ВЛИЯНИЕ БИОРИТМОВ ЧЕЛОВЕКА НА КОНЦЕНТРАЦИЮ ГЛЮКОЗЫ В КРОВИ И ЭФФЕКТИВНОСТЬ ГИПОГЛИКЕМИЧЕСКИХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ (ОБЗОР)

¹ ФГБОУ ВО Первый МГМУ им. И. М. Сеченова, Россия, Москва

² Национальный фармацевтический университет, Украина, Харьков

³ ФГБУ "Научный центр экспертизы средств медицинского применения" Минздрава России, Россия, Москва

Рациональное применение лекарственных средств учитывает медико-биологические и фармацевтические факторы, обеспечивающие высокую биодоступность и эффективность лекарственного препарата. Вместе с тем представляет интерес взаимодействие лекарственного препарата с системами организма с учетом особенностей хронофармакологии, изучающей действие лекарственных средств в зависимости от биоритмов человека. С позиции хронопатологии различные патологические процессы и заболевания, в том числе сахарный диабет, является результатом нарушения биоритмов. В патогенезе сахарного диабета возникает десинхроноз, связанный не только с нарушением секреции эндогенного инсулина, но и с индуцированием искусственного ритма при инсулинотерапии. Представлена информация о влиянии биоритмов углеводного обмена на эффективность гипогликемической терапии. Обсуждается целесообразность изучения хроносхем для применяемых гипогликемических препаратов.

Ключевые слова: сахарный диабет; гипогликемические препараты; хронофармакология; хронотерапия; биоритмы; десинхроноз.

Сахарный диабет (СД) является одной из глобальных медико-социальных проблем XXI века. Всемирной организацией здравоохранения СД расценивается как эпидемия неинфекционного заболевания. В настоящее время по медико-социальной значимости СД и его осложнения занимают третье место после сердечно-сосудистых и онкологических заболеваний. Поэтому оптимизация терапии СД является одной из актуальных медицинских и социальных проблем современности.

Существуют различные модели патогенеза СД, по-разному интерпретирующие патогенетические механизмы его развития [1 – 3]. Мультигенная концепция развития СД позволила отойти от "глюкоцентричной" теории, которая обосновывала терапию СД в течение ряда лет, и определить новые подходы к его патогенетическому лечению. К их числу относится использование гипогликемических средств, фармакодинамика которых не ограничивается гипогликемическим действием, а позволяет оказывать положительное влияние на несколько основных патогенетических звеньев заболевания.

С позиции хронопатологии любое заболевание, в том числе СД, является результатом нарушения биоритмов. В патогенезе СД возникает десинхроноз, связанный не только с нарушением секреции эндогенного инсулина, но и с индуцированием искусственного ритма при инсулинотерапии [4, 5]. Однако сегодня лече-

ние СД в подавляющем большинстве случаев является симптоматическим, основной задачей которого является нормализация содержания глюкозы в крови [6, 7].

Существует две основные формы СД: СД 1 типа и СД 2 типа.

Развитие СД 1 типа обусловлено нарушением функции поджелудочной железы, вызванным деструкцией β -клеток поджелудочной железы, обычно приводящей к абсолютной инсулиновой недостаточности. Заместительная инсулинотерапия является единственным методом лечения СД 1 типа [6 – 9]. В настоящее время применяются препараты человеческого инсулина высокой степени очистки (монокомпонентные) и аналоги инсулина человека. Принцип создания аналогов инсулина человека основан на структурных модификациях в части молекулы человеческого инсулина, взаимодействующей с инсулиновым рецептором, в результате чего их действие максимально приближено к физиологическому действию инсулина человека [10].

Развитие СД 2 типа обусловлено снижением чувствительности печени и других тканей организма к инсулину, что приводит к неспособности организма поглощать и усваивать глюкозу. Основной составляющей частью лечения СД 2 типа, помимо диетотерапии, является применение гипогликемических препаратов [2, 4, 11]. Современная фармакотерапия пациентов с СД 2 типа, помимо инсулинотерапии, включает применение гипогликемических препаратов, как пероральных, так

и для парентерального применения [12 – 17]. При этом поиск новых гипогликемических средств и создание высокоэффективных комбинированных препаратов на основе уже имеющихся не прекращается. В связи с этим список гипогликемических препаратов с каждым годом расширяется [18]. В настоящее время в него входят следующие группы препаратов, обладающих различным механизмом действия:

- производные сульфонилмочевины;
- бигуаниды;
- тиазолидиндионы;
- меглитиниды;
- ингибиторы дипептидилпептидазы-4 (ДПП-4);
- агонисты рецепторов глюкогоноподобного полипептида;
- ингибиторы натрийзависимого переносчика глюкозы 2 типа;
- ингибиторы альфа-глюкозидазы;
- комбинированные препараты.

У здорового человека изменения плазменных концентраций глюкозы происходят благодаря строго контролируемому балансу ее доставки и утилизации. Ритм секреции инсулина представляет собой сложный колебательный процесс, в котором импульсная секреция гормона повторяется каждые 10 – 15 мин, кроме того, имеются медленные колебания с периодами в диапазоне 90 – 120 мин [19].

При СД 1 типа процесс гликолиза функционирует более интенсивно, о чем свидетельствует повышение содержания лактата (молочной кислоты) и активности лактатдегидрогеназы (ЛДГ). В 8 ч содержание лактата минимально, но уже к 11 ч оно возрастает и остается повышенным. В дневные часы под влиянием интенсивной терапии содержание пирувата (пировиноградной кислоты) возрастает в 10 – 11 ч. Инверсия суточного ритма пирувата приводит к снижению показателя лактат/пируват в первой половине дня, так как акрофаза лактата приходится на 19 – 20 ч [3]. С увеличением тяжести СД возрастает количество лактата в крови во второй половине дня. Следовательно, с этого времени следует ожидать ухудшения состояния пациента.

При СД 2 типа наблюдается умеренная гипергликемия в течение суток; возрастает частота встречаемости ночного типа гликемического профиля: 55 % пациентов имеют дневной тип ритма гликемии, 45 % – ночной тип, т.е. его величина более чем в 4 раза превышает частоту выявления ночного типа ритма гликемии у здоровых людей. При СД 2 типа содержание эндогенного инсулина подвержено вариабельности – от нормальных значений до $(116,47 \pm 56,8)$ мкЕД/мл в 2 ч ночи [4].

На основании косинор-анализа выявлено, что у пациентов с СД 1 типа на фоне инсулинотерапии сохраняются общие закономерности синхронизации ритмов содержания лактата и активности ЛДГ, тогда как у пациентов с СД 2 типа они смещены на вечерние часы. Наличие этой закономерности при отсутствии средне-

группового ритма содержания пирувата у пациентов с СД 1 типа и здоровых людей может свидетельствовать о нарушении внутреннего согласования ритмов отдельных этапов гликолиза при СД 1 типа. В связи с этим целесообразно определять показатели углеводного обмена у каждого пациента с СД в зависимости от его хронопортрета [20].

Таким образом, у пациентов с СД 2 типа при десинхронозе углеводного обмена преобладает ночной тип ритма метаболитов гликолиза в крови. При этом внутренний десинхроноз выражается в различных комбинациях:

- формирование ночного типа ритма эндогенного инсулина у пациентов с СД 2 типа при сохранении дневного типа ритма этого показателя у пациентов с СД 1 типа и явным его преобладанием у здоровых лиц;
- появление ночного типа ритма содержания лактата и активности ЛДГ при СД 2 типа, тогда как для пациентов с СД 1 типа и здоровых лиц характерен дневной тип ритма данных показателей;
- циркадианный ритм концентрации глюкозы крови выявляется у части пациентов с СД 1 типа с хорошей и удовлетворительной компенсацией углеводного обмена.

Исследование интенсивности процессов перекисного окисления липидов (ПОЛ) сбалансирована антиоксидантной системой, которая подвержена ритмичным изменениям в течение суток [26]. Стабильный конечный продукт ПОЛ и антиоксидантной системы свидетельствует, что их активность подвержена ритмичным изменениям в течение суток [21].

Уровень малонового диальдегида (МДА), стабильного конечного продукта ПОЛ, повышается в ночные часы и снижается в утренние и дневные [3, 22, 23]. Эти колебания закономерны и объясняются тем, что в ночные часы липидный обмен более интенсивен, а углеводный – снижен. Колебания уровня МДА в течение суток коррелируют с активностью супероксиддисмутазы (СОД). В ночные часы уровень МДА повышается, активность СОД в крови снижается; в дневные часы – наоборот. При этом содержание фосфолипидов в ночное время снижено и повышается только во второй половине дня, т.е. происходит перераспределение фракций липидов и фосфолипидов в течение суток. Кривая содержания фосфолипидов в течение суток повторяет кривую активности СОД. Анализ частоты распределения индивидуальных акрофаз показывает, что для большинства пациентов с СД 1 типа характерен дневной тип ритма содержания липидов и ночной тип содержания фосфолипидов, т.е. суточный ритм содержания фосфолипидов в крови пациентов с СД 1 типа инвертирован по отношению к здоровым [21, 24, 25].

Важным шагом в понимании механизмов деструкции в-клеток поджелудочной железы стало изучение роли оксида азота.

Активация макрофагов при взаимодействии с липополисахаридами, γ -интерфероном или фактором некроза опухолей, что сопровождается высвобождением большого количества оксида азота и цитокинов, которые индуцируют экспрессию NO-синтазы, а последняя, в свою очередь, находясь уже непосредственно в β -клетках, способствует образованию оксида азота и L-аргинина. Это приводит к последующему образованию свободнорадикального соединения и, как следствие, к деструкции β -клеток [3, 26, 27].

Для предотвращения процессов свободнорадикального окисления, обуславливающих повреждение организма при СД, оправданным является не только применение лекарственных препаратов (ЛП), способных корректировать развитие СД, но и также других комплексных, современных, полиэтиологических методов, дополняющих профилактику и лечение данной патологии [4].

Одна из перспективных задач фармакотерапии СД - восстановление суточных ритмов обмена веществ, в том числе углеводного.

При приеме метформина наблюдается стойкое и достаточно выраженное смещение ритмов как концентрации глюкозы, так и концентрации инсулина. Инсулиновый пик у пациентов с СД наблюдается около 8 ч 30 мин и составляет около 70 мЕ/мл. Именно с последним связано то, что минимальное значение глюкозы крови при приеме метформина наблюдается около 12 ч 30 мин и составляет примерно 110 мг/дл [4, 13]. При тех же пиковых значениях глюкозы в 10 ч 30 мин, 14 ч 30 мин и 20 ч 30 мин, утренний пик значительно более выражен и достигает значений 210 мг/дл. Происходит стимуляция выброса инсулина в ответ на каждое повышение концентрации глюкозы, что позволяет улучшить состояние пациента [28].

При применении у пациентов с СД хлорпропамида отмечено снижение концентрации глюкозы до 140 мг/дл.

В настоящее время хронофармакологические данные по многим гипогликемическим препаратам отсутствуют.

У пациентов с СД обоих типов в течение суток увеличивается венозная гипоксия и нарастает метаболический ацидоз, а наиболее грубые изменения выявляются в вечерние часы [29]. Нам представляется логичным применение антигипоксантов не в утренние часы, как это принято в клинической практике, а усиление соответствующей терапии с 12 до 19 ч.

Кроме того, для пациентов с СД 1 типа характерен дневной тип ритма липидов и ночной тип ритма фосфолипидов, поэтому с целью защиты клеточных мембран применение мембраностабилизирующих препаратов более рационально в вечерние и ночные часы [4, 30].

Оценка ритмической вариабельности патологического процесса должна быть использована как дополнительная важная информация о конкретном развитии

заболевания и оптимальном выборе патогенетического и индивидуального лечения. Понимание роли биологических ритмов в возникновении и течении болезни позволит проводить лечение пациента с учетом принципов персонализированной медицины.

ЛИТЕРАТУРА

1. М. И. Балаболкин, *Диабетология*, Медицина, Москва (2000), с. 672.
2. А. С. Аметов, Г. С. Зефирова, *Твое здоровье*, № 6, 10 – 13 (1990).
3. М. И. Балаболкин, Е. М. Клебанова, *Пробл. эндокринолог.*, **46**(6), 29 – 34 (2000).
4. *Хронофармакология для врача, провизора и студента: Учебный справочник*, С. М. Дроговоз (ред.), “Титул”, Харьков (2016), с. 376.
5. *В. І. Вернадський і хроноритмічна організація біосфери*, О. В. Коркушко, В. Б. Шатило, В. Х. Хавинсон (ред.), Санкт-Петербург (2012), № 4, сс. 5 – 11.
6. *Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом*, И. И. Дедова, М. В. Шестаков, А. Ю. Майоров (ред.), 8 вып., УП ПРИНТ, Москва (2017), сс. 17 – 21.
7. *Фармакология в помощь студенту, провизору и врачу: Учебник-справочник*, С. М. Дроговоз, С. Ю. Штрыгаль, Е. Г. Щеккина (ред.), Титул, Харьков (2013), с. 900.
8. L. Heinemann, R. Linkeshova, K. Rave, et al., *Diabetes Care*, **23**, 644 – 649 (2000).
9. М. Бергер, Е. Г. Старостина, В. Йоргенс, И. Дедов, *Практика инсулинотерапии*, 12, Springer – Verlag, Berlin, Heidelberg (1990), с. 365.
10. Т. В. Мохорт, Г. Н. Романов, *Здравоохранение*, **9**, 56 – 60 (2001).
11. И. И. Дедов, М. В. Шестакова, *Сахарный диабет*, Универсум паблишинг, Москва (2003), сс. 384 – 394.
12. А. С. Аметов, М. А. Прудникова, *Эндокринология: новости, мнения, обучение*, № 1, 19 – 26 (2015).
13. S. Mudaliar, R. R. Henry, G. Boden, et al., *Diabetes Technol. Ther.*, **16**(3), 137 – 144 (2014).
14. European Medicines Agency. Forxiga 5 and 10 mg film-coated tablets: summary of product characteristics. 2012. http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR-Product_Information/human/002322/WC500136026.pdf. Accessed 22 Oct. 2014.
15. J. Bolinder, O. Ljunggren, J. Kullberg, et al., *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, **97**(3), 1020 – 1031 (2012).
16. M. Jadzinsky, A. Pfitzner, E. Paz-Pacheco, et al., *Diabetes Obes Metab.*, **11**, 611 – 622 (2009).
17. D. W. Boulton, C. H. Smith, L. Li, J. Huang, et al., *Clin Drug Investig.*, **31**(9), 619 – 630 (2011).
18. F. Fehse, M. Trautmann, J. Holst, et al., *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, **90**, 5991 – 5997 (2005).
19. И. П. Бухтиярова, С. М. Дроговоз, Т. Д. Бахтеева, А. В. Кононенко, *Клин. фармация*, **11**(3), 10 – 12 (2011).
20. С. М. Дроговоз, М. П. Тимофеев, А. В. Кононенко, И. П. Бухтиярова, *Атуальні питання створення нових лікарських засобів: матеріали Всеукр. наук.-практ. конф. студ. та мол. вчених*, 10 – 20 квіт. 2012 р., НФаУ, Харків (2012), Т. 2, с. 488.
21. А. В. Стефанов, Л. В. Деримедведь, И. В. Чурилова, *Клинико-экспериментальное обоснование применения препаратов супероксиддисмутазы в медицине*, изд-во НФаУ, “Золотые страницы”, Харьков (2004), с. 288.
22. L. Cristofori, B. Tavazzi, R. Gambin, et al., *J. Invest. Med.*, **49**(5), 450 – 458 (2001).
23. D. Gagliano, A. Ceriello, G. Paolisso, *Diabetes Care*, **19**(3), 257 – 267 (1997).
24. А. С. Аметов, Е. В. Сокарева, *Рус. мед. ж.*, № 24, 1586 (2009).

25. К. В. Антонова, Л. В. Недосугова, М. И. Балаболкин и др., *Проблемы эндокринологии*, **49**(2), 51 – 53 (2003).
26. М. И. Балаболкин, *Диабетология*, Медицина, Москва (2002), сс. 554 – 555.
27. M. Ziche, L. Morbidelli, E. Masini, et al., *J. Clin. Invest.*, **94**, 2036 – 2044; <http://dx.doi.org/10.1172/JCI117557>.
28. В. Бауэр, *Словакофарма ревю VII*, № 2, 38 – 44 (1997).
29. *Хронобиология и хрономедицина*, Г. Хильдебрандт, М. Мозер, М. Лехофер (ред.), Арнебия, Москва (2006), с. 144.
30. И. А. Бондарь, В. В. Климентов, *Сахарный диабет*, **1**, 47 – 52 (2001).

Поступила 16.03.17

INFLUENCE OF HUMAN BIORHYTHMS ON THE BLOOD GLUCOSE LEVEL AND THE EFFICACY OF HYPOGLYCEMIC DRUGS (A REVIEW)

N. D. Bunyatyan^{1,3}, I. P. Bukhtiyarova², S. M. Drogovoz², A. V. Kononenko², Yu. V. Olefir^{1,3}, A. B. Prokofev^{1,2}, I. A. Proskurina³, and D. V. Goryachev³

¹ Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, 119991 Russia

² National University of Pharmacy, 61000 Kharkiv, Ukraine

³ Scientific Center for Expert Evaluation of Medicinal Products, Ministry of Public Health of the Russian Federation, Moscow, 127051 Russia

Rational use of drugs must allow for the medico-biological and pharmaceutical factors that ensure high bioavailability and efficacy of each particular drug. On the other hand, it is of interest to know the interaction of a particular drug with systems of the organism so as to take into account the peculiarities of chronopharmacology, which studies the dependence of drug action on the human biorhythms. From the standpoint of chronopharmacology, various pathological processes and disorders – in particular, diabetes mellitus (DM) – are related to the violation of biorhythms. The pathogenesis of DM involves a desynchronization that is related not only to the violation of endogenous insulin secretion, but also to artificially induced rhythm of conventional insulin therapy. Available data on the effect of carbohydrate metabolism biorhythms on the efficacy of hypoglycemic treatment are summarized. Expediency of studying and developing chronoschemes for particular hypoglycemic drugs is discussed.

Keywords: diabetes mellitus; hypoglycemic drugs; chronopharmacology; chronotherapy; biorhythms; desynchronization.