

# Хронофармакология. Возможности и перспективы хронотерапевтического подхода в кардиологии

Н.А. Цубанова

Национальный фармацевтический университет, г. Харьков

В статье приведены этапы становления хронофармакологии как научного направления. Проанализированы основные хронобиологические факторы, влияющие на эффективность и безопасность фармакотерапии. Приведены результаты клинических испытаний лекарственных препаратов для разных групп пациентов кардиологического профиля с учетом их хронобиологии. Применение принципов хронофармакологии позволит оптимизировать фармакотерапию, достичь максимальной эффективности при использовании минимальных доз препаратов и значительно снизить риск развития негативных побочных реакций.

**Ключевые слова:** хронофармакология, лекарственная безопасность.

Становлением хронофармакологии как науки можно считать 1814 год, когда французский ученый Жан Жозеф Вирей в своей диссертации на степень доктора медицины впервые привел результаты своих исследований по биоритмологии и сделал выводы, что первостепенное значение для лечения имеет время лекарственного воздействия [7]. На сегодняшний день известно, что более 1000 физиологических параметров организма человека подчиняются биологическим ритмам.

**Биологический ритм** (биоритм) – это периодическое повторение во времени характера и интенсивности жизненных процессов и явлений. Одни биоритмы относительно самостоятельны (например частота сокращений сердца, дыхания), другие связаны с приспособлением организма к геофизическим циклам – суточным (например колебания интенсивности деления клеток), годичным и т.д.

Каждый из биоритмов обладает широким диапазоном периодов – от тысячной доли секунды до нескольких лет. В связи с этим основные биоритмы, функционирующие на самых разных уровнях – клеточном, тканевом, органном, организменном, подразделяют на три группы: низкочастотные, среднечастотные и высокочастотные биоритмы.

К ритмам высокой частоты относятся биоритмы с периодом от долей секунды до 30 мин – это ритмы электрической активности головного мозга, ритм дыхательных движений, ритм сердца и др.

Ритмы средней частоты имеют период от 30 мин до 6 сут и подразделяются на ультрадианный, инфрадианный, циркадный и супрадианный.

**Ультрадианный ритм** (от лат. ultra – за, по ту сторону и dies – день) – это биоритмы с периодами менее суток (от нескольких минут до 12–15 ч). Наиболее изучен ультрадианный ритм, формирующий структуру сна (чередование быстрого и медленного сна). При нормальном ночном сне длительностью 7–8 ч фаза обычно продолжается 1,5–2 ч. Электроэнцефалографический анализ циклов сна свидетельствует о его ультрадианной ритмичности. Циклы сходной длительности наблюдаются и в период бодрствования и проявляются в сократительной активности пищеварительного тракта, в экскреторной функции почек, в смене эмоциональных состояний, в колебаниях работоспособности у человека и т.д.

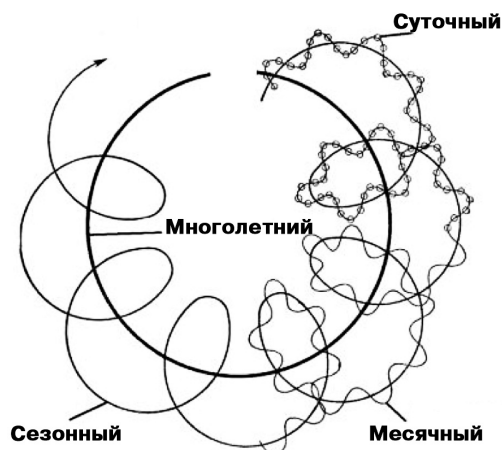


Рис. 1. Синхронизация биоритмов (по В.Н. Ягодинскому) [8]

**Инфрадианный ритм** (от лат. infra – ниже, под; infradian rhythm) – цикл с периодом меньше 24 ч. Примером инфрадианного ритма может быть выброс глюкокортикоидов надпочечниками.

**Циркадный ритм** (от лат. circa – вокруг, около, приблизительно и dies – день) – околосуточный ритм: циклическое колебание интенсивности того или иного биологического процесса с периодом в пределах 20–28 ч. Циркадным ритмам подчиняется изменение температуры тела, показатели артериального давления и др.

**Супрадианный ритм** (от лат. supra – выше, над; supradian rhythm) – цикл с периодом больше 24 ч и до 6 сут.

К низкочастотным биоритмам относятся ритмы с периодом более 6 сут, а именно: циркасептантные ( $7 \pm 3$  сут), циркадисептантные ( $14 \pm 3$  сут), циркавигигантные ( $21 \pm 3$  сут), циркатригигантные ( $30 \pm 5$  сут), циркануальные (1 год  $\pm 2$  мес); и в эту же группу относят макроритмы, связанные с циклами солнечной активности, их периоды – от 2 до 35 лет. Схематически согласование биоритмов с различными периодами представлено на рис. 1.

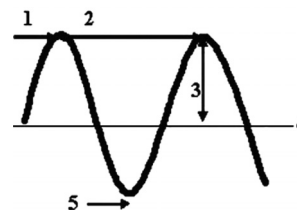


Рис. 2. Схема биоритмограммы. Характеристика синусоиды (биоритма):

1 – акрофаза (фаза, в которой достигается максимальное значение колеблющейся величины); 2 – период биоритма (интервал между вершинами волн); 3 – амплитуда (разность между максимальным (минимальным) значениями и мезором); 4 – мезор (средний уровень исследуемого показателя за один цикл); 5 – батифаза (фаза, в которой достигается минимальное значение колеблющейся величины).

Некоторые показатели циркадных изменений активности органов (систем органов) человека

Орган, система органов	Период акрофазы (время суток)	Период батифазы (время суток)
Печень	С 1 до 3 ч	С 13 до 15 ч
Легкие	С 3 до 5 ч	С 15 до 17 ч
Толстый кишечник	С 5 до 7 ч	С 17 до 19 ч
Желудок	С 7 до 9 ч	С 19 до 21 ч
Селезенка и поджелудочная железа	С 9 до 11 ч	С 21 до 23 ч
Сердце	С 11 до 13 ч	С 23 ч до 1 ч
Тонкий кишечник	С 13 до 15 ч	С 1 до 3 ч
Мочевой пузырь	С 15 до 17 ч	С 3 до 5 ч
Почки	С 17 до 19 ч	С 5 до 7 ч
Органы кровообращения, железы, вырабатывающие половые гормоны	С 19 до 21 ч	С 7 до 9 ч
Эндокринная система, центр терморегуляции	С 21 до 23 ч	С 9 до 11 ч
Желчный пузырь	С 23 до 1 ч	С 11 до 13 ч

Для каждого биоритма существует индивидуальная биоритмограмма (рис. 2).

Одним из основных подходов в хронофармакологии является назначение лекарственного препарата с учетом биоритма органа (или системы органов), на который направлено воздействие. Для каждого органа (системы органов) установлен циркадный биоритм, имеющий периоды максимальной и минимальной активности (таблица).

Лекарственный препарат направленного действия будет проявлять максимальную фармакологическую эффективность и оказывать минимальный риск развития нежелательных побочных реакций при условии его применения в период акрофазы того органа, на который и направлено действие лекарственного средства: так, например, оптимальным периодом для введения кардиопротекторов будет время суток с 11 ч до 13 ч, препаратов для лечения инфекционно-воспалительных заболеваний мочевого пузыря – с 15 ч до 17 ч соответственно. Данный метод хронофармакологии называется «метод превентивного удара». Биодоступность и максимальная концентрация лекарственного препарата в плазме крови или содержание его в органе достигает максимума в момент акрофазы корректируемого процесса. Так, при лечении злокачественных новообразований целесообразно принимать большую часть суточной дозы в 20 ч, когда наблюдается максимальная активность опухолевых клеток, а другую, меньшую часть – во второй половине дня после 14 ч. Такой режим дозирования позволяет увеличить выживаемость пациентов в 2–4 раза.

На сегодняшний день также клинически апробированы и успешно применяются следующие хронофармакологические методы.

«Метод незаметного воздействия» характеризуется введением препарата в период батифазы. При этом лекарственный препарат оказывает минимальное негативное воздействие на орган (систему органов): так, например потенциально гепатотоксичные лекарственные препараты лучше назначать с 13 ч до 15 ч, чтобы уменьшить их негативное воздействие на печень.

При «имитационном методе» лекарственные препараты, которые обычно по химической структуре и биологической активности являются аналогами каких-либо биологически активных эндогенных молекул, вводят имитируя биоритмы последних. Метод используют в терапии различными гормональными препаратами: так, при инсулинотерапии сахарного диабета профиль поступления экзогенного инсулина должен быть максимально приближен к профилю эндогенного инсулина. Комбинированные гормональные препараты предпочтительнее применять в вечернее время суток, когда происходит пик продукции женских половых гормонов в яичниках.

Одним из наиболее применяемых хронофармакологических методов является «метод навязывания ритма»: так, при хронических аутоиммунных заболеваниях введение через определенные интервалы времени больших доз глюкокортикоидов и цитостатиков способствует блокированию патологических ритмов и навязыванию ритмов, близких к физиологической норме, – так называемая пульс-терапия.

Назначение лекарственной терапии в согласовании с биоритмами позволит добиться высокой фармакологической эффективности лекарственного препарата в дозах ниже, чем рекомендуемые среднетерапевтические.

С точки зрения хронофармакологии, большинство патологий человека можно рассматривать как десинхронозы. *Десинхроноз* (от лат. de – отрицательная приставка, syn – вместе, chronos – время) – сдвиг физиологической нормы организма в сторону патологии вследствие нарушения (рассогласования) биоритмов и зависящей от них функциональной активности.

Согласно данным некоторых авторов [1] классификация десинхронозов по механизмам развития и причинному фактору может выглядеть следующим образом:

1. *Трансмеридианный* (изоляцияционный) десинхроноз центрального генеза. Основная причина его формирования – в нарушении рецепции и трансмиссии синхронизирующего сигнала центральным(ми) осцилятором(ми), а именно: супрахиазматическими ядрами (СХЯ) гипоталамуса и эпифизом. Такой десинхроноз имеет обычно преходящий (транзиторный) характер, так как не сопровождается органными нарушениями центральных осцилляторов.

2. *Возрастной* десинхроноз комплексного генеза. Причины его развития имеют как центральное происхождение (нарушение межнейронных взаимодействий внутри СХЯ и снижение продукции мелатонина эпифизом) так и периферическое (нарушение рецепции тканями и органами сигнальной информации от центральных осцилляторов).

3. *Индукцированный* (химическими, физическими либо инфекционными факторами) десинхроноз, чаще всего периферического генеза (иногда комплексного). Воздействие физико-химических факторов, индуцирующих десинхроноз, направлено преимущественно на эфферентное звено циркадианной системы.

4. *Патологический* десинхроноз, обычно периферической этиологии генеза. Развивается из-за структурно-функциональных нарушений на тканевом и органном уровнях. Патологический десинхроноз может быть спровоцирован хронической патологией, острыми заболеваниями, в том числе инфекционными.

В фармакотерапии десинхронозов может быть выделено два подхода – хроно-стандартизированный и хроноселективный. В

первом случае проведение фармакокоррекции (время назначения, доза и кратность применения), затрагивающей как центральное, так и периферическое звено циркадианной системы, клинически апробировано и установлено для всех пациентов и не зависит от индивидуальных особенностей биоритмов. Во втором случае при хроноселективном подходе все основные параметры лечения (время назначения лекарственного препарата, доза, кратность приема) подбираются индивидуально и зависят от особенностей параметров маркерного ритма, подлежащего коррекции. Для пациентов этой группы необходимо правильно подобрать физиологический показатель, который выступал бы в качестве маркерного ритма и изменения со стороны которого отражали бы проявление данного патологического процесса наиболее полно и на наиболее ранних этапах его развития.

Одной из наиболее динамичной и чувствительной к биоритмам является сердечно-сосудистая система. Результаты многочисленных клинических исследований свидетельствуют о целесообразности применения хронотерапевтического подхода при лечении кардиологических больных.

По данным многих исследований [4, 9, 10, 12], максимальное число гипертензивных кризов приходится на период 7–11 ч утра и 19–23 ч вечера, причем второй пик более выраженный. Эти данные свидетельствуют о наличии определенного ритма в циркадной динамике артериального давления (АД) у больных с гипертонической болезнью. Приведенное выше подтверждает целесообразность хронотерапии гипертонической болезни и хронопрофилактики ее обострений.

В общем у здоровых людей суточная динамика АД медленно повышается от утренних часов к дневным, достигая своего максимума к 14 ч дня, и затем снижается к своему минимуму к 2 ч ночи. Такая зависимость обусловлена фотопериодичностью, уровнем активности и гормональными всплесками, например, секреция ренина и ангиотензина II минимальна в конце дневного периода (16–20 ч) и максимальна в 4–8 ч утра. У пациентов с гипертонической болезнью весной, летом и осенью максимум АД сдвигается к 18–19 ч вечера, зимой этот максимум приходится на 14 ч. На ранних стадиях гипертонической болезни суточная амплитуда колебаний АД значительно возрастает с 10 до 80 мм рт.ст. для систолического и с 5 до 40 мм рт.ст. для диастолического давления. Для здоровых людей 20–60 лет максимум колебаний систолического показателя не превышает 24 мм рт.ст., для диастолического – 18 мм рт.ст. При прогрессивном и хроническом протекании гипертонической болезни и при сопутствующем атеросклеротическом поражении сосудов амплитуда колебания АД снижается и не превышает 3–5 мм рт.ст. Также у пациентов с диагностированной гипертензией зарегистрировано нарушение суточного ритма секреции гормонов и электролитов. Максимумы секреции адреналина смещаются к 15 ч дня, норадреналина и дофамина – к 17–18 ч вечера. На II стадии заболевания происходит инверсия суточного ритма экскреции с мочой кортикостероидов. Максимум экскреции с мочой калия, натрия, магния и фосфора у этих больных приходится на вечерние и ночные часы, у здоровых людей он приходится на период 13–18 ч. Нарушения ритма гемодинамических показателей, обмена гормонов и электролитов обуславливают развитие состояния напряжения в работе сердечно-сосудистой системы в вечерние и ночные часы, риск развития осложнений и сердечно-сосудистых катастроф значительно возрастает в этот период. Например, гипертонические кризы с максимальной частотой развиваются в интервале с 16 ч до 24 ч и особенно с 19 ч до 23 ч, острая левожелудочковая недостаточность – с 21 ч до 23 ч.

Эффективность терапии можно увеличить, если принимать во внимание не только хроноэпидемиологические данные, что может быть недостаточным, но и учитывать индивидуальные биоритмы АД пациента на протяжении суток.

В исследовании Р.М. Заславской и соавторов [2] изучен хронофармакологический профиль алтиазема (дилтиазем, группа блокаторов кальциевых каналов) у пациентов с гипертонической болезнью II стадии. Больные были разделены на три группы, каждая из групп получала дилтиазем однократно в течение суток в разное время в 8 ч утра, в 14 ч дня и в 20 ч вечера. Всем пациентам проводили ауторитмометрию через каждые 4 ч, включая ночное время на протяжении трех суток в начале и в конце лечения. Установлено, что более быстрый гипотензивный эффект был достигнут у группы больных, получавших дилтиазем в вечернее время.

Хронотерапевтический подход к применению дилтиазема в вечернее время позволил снизить суточную дозу препарата, уменьшил риск развития нежелательных побочных реакций, а также позволил оптимизировать фармакоэкономический показатель гипотензивной терапии.

Этими же авторами проведено клиническое изучение хронофармакологической активности капотена (каптоприл, группа ингибиторов АПФ) [2]. Пациенты с гипертонической болезнью II стадии были разделены на две группы. Первая группа сравнения (традиционная терапия) получали каптоприл по 12,5–50 мг 3 раза в день. Вторая группа (хронотерапевтический подход) получали каптоприл в меньших дозах за 1,5–2 ч до наступления акрофазы (максимального показателя) АД, установленной ранее индивидуально для каждого пациента. До начала и в конце лечения оценивали состояние центральной гемодинамики методом эхокардиографии, показатели периферической гемодинамики регистрировали реоэнцефалографическим методом. Результаты клинического исследования свидетельствуют, что применение каптоприла с учетом хронофармакологических особенностей пациентов способствует значительному снижению суточной дозы препарата, обеспечивает более выраженный и стойкий гипотензивный эффект и имеет значительные экономические преимущества. Авторами было проведено фармакоэкономическое обоснование преимуществ хронофармакологического подхода к лечению больных с гипертонической болезнью: выявлено, что общая сумма затрат на традиционную терапию превышает затраты на хронотерапию в 1,57 раза, при этом хронотерапевтический метод не только снижает число и выраженность побочных реакций, но и способствует улучшению показателей качества жизни пациентов.

Отдельно следует отметить, что в приведенном выше исследовании использовали метод суточного мониторинга АД, преимущества которого, в отличие от традиционного, подтверждены и другими клиническими исследованиями [4]. Преимущества метода суточного мониторинга АД: не требует присутствия медицинского персонала во время каждого измерения АД; регистрация АД может производиться в любое время суток, и во время сна пациента, и в комфортных для него условиях; исключается возможность развития «гипертензии белого халата»; для пациента отсутствует необходимость постоянного пребывания в лечебно-профилактическом учреждении; высокая воспроизводимость ритмических и количественных параметров внутрисуточной динамики АД; возможность более точной оценки эффективности фармакотерапии и персонализированный подход к ее подбору; исключение эффекта плацебо.

В исследовании Е.И. Морковина (2012) [5] была найдена корреляция между циркадным ритмом секреции 6-сульфатоксимелатонина (6-СМ) и метаболическим синдромом. Установлено, что у больных с метаболическим синдромом уровень ночной и утренней экскреции 6-СМ достоверно превышает показатели у здоровых добровольцев. Применение комбинированной терапии бисопрололом (селективный блокатор бета-адренорецепторов) в дозе 5 мг/сут, лизиноприлом (ингибитор АПФ) – 10 мг/сут или лозартаном (антагонист рецепторов к ангиотензину II) – 25 мг/сут методом навязывания ритма более благоприятно влияет на липидный профиль, позволяет до-

биться лучшего контроля АД и оказывает наименьшее влияние на экскрецию 6-СМ. Таким образом, назначение пациентам схем: бисопролол (5 мг/сут) + лизиноприл (10 мг/сут) по методу навязывания ритма или бисопролол (5 мг/сут) + лозартан (25 мг/сут) по методу навязывания ритма достоверно клинически эффективнее, чем традиционные схемы бисопролол (5 мг/сут) + лизиноприл (10 мг/сут) или бисопролол (5 мг/сут) + лозартан (25 мг/сут).

В исследовании Е.Ю. Федоровой (2010) [6] установлено, что утренний прием верапамила (антагонист ионов кальция, группы фенилалкиламина) сопровождался более высокой биодоступностью и быстрым увеличением концентрации препарата в крови в течение первых 6 ч исследования по сравнению с вечерним приемом. При вечернем приеме верапамила отмечена более высокая корреляция между 24-часовым антигипертензивным эффектом и профилем концентрации препарата в крови. Коэффициент корреляции между приемом препарата и антигипертензивным эффектом составил: для вечернего приема – 0,30; для утреннего – 0,12 ( $p < 0,05$ ). При вечернем приеме верапамила регистрировали более выраженное снижение максимумов и более высокую вариабельность ночного АД по сравнению с утренним приемом. При этом усредненный антигипертензивный эффект при двух режимах назначения верапамила достоверно не отличался.

Более выраженные хронофармакодинамические эффекты были установлены для рамиприла (ингибитор ангиотензинпревращающего фермента): утренний прием рамиприла оказывал более выраженный антигипертензивный эффект – величина дневного среднего АД при утреннем приеме препарата составляла  $101,9 \pm 1,3$  мм рт.ст., при вечернем приеме –  $105,9 \pm 1,4$  мм рт.ст. ( $p < 0,05$ ). Также автор исследования утверждает, что утренний прием рамиприла вызывает более значимое снижение максимумов АД, зафиксированных для каждого пациента до начала терапии, при вечернем приеме антигипертензивное действие рамиприла несколько снижено.

В следующем исследовании приняли участие 120 больных с диагнозом «гипертоническая болезнь II стадии». Пациенты были разделены на группы по 40 человек и получали монотерапию клофелином (селективный агонист постсинаптических альфа-2-адренергических нейронов), анаприлином (пропранолол, не-селективный блокатор бета-адренорецепторов) и допегитом (метилдопа, гипотензивное средство центрального действия). Каждая группа была разделена на две подгруппы, одна из которых получала монотерапию по традиционной схеме – по 1 таблетке 3 раза в день, а вторая подгруппа получала 50% суточной дозы за 1,5–2 ч до начала индивидуального подъема АД, что было определено заранее для каждого пациента. При хронотерапии выраженный и стойкий гипотензивный эффект был достигнут в 2–3 раза быстрее с использованием меньших доз препаратов, что привело к 4–6-кратному снижению количества зарегистрированных осложнений и явлений передозировки [15].

Изучены возможности применения хронофармакологического подхода для пациентов с ишемической болезнью сердца (ИБС). Установлено, что у пациентов с ИБС зафиксировано смещение максимума частоты сердечных сокращений (ЧСС) и систолического АД на 15–16 ч дня в отличие от их пика с 17–18 ч вечера у здоровых людей. Максимум минутного объема сердца смещен с 19 ч к 16 ч, диастолическое АД – с 17 ч к 19 ч, т.е. смещение максимумов этих гемодинамических показателей, которые у здоровых людей приходятся на одно и то же время, происходит разнонаправленно: систолического АД, минутного объема, ЧСС – в сторону дневных часов; диастолического АД – в сторону вечерних. Такой десинхроноз гемодинамических показателей в еще большей степени утяжеляет состояние миокарда.

Также для пациентов с ИБС характерен десинхроноз суточных ритмов экстракардиальных функций: нарушается ритм

секреции свободных глюкокортикоидов вплоть до полной его инверсии, с максимумом в 24 ч и минимумом в 8 ч утра. Как и при гипертонической болезни, нарушение циркадных биоритмов при ИБС характеризуется нарастанием напряжения кардиоваскулярной системы в вечерние часы, что увеличивает риск развития острых приступов и/или осложнений в этот период. У больных ИБС происходит инверсия ритма активности свертывающей и фибринолитической систем крови. У пациентов с ИБС в период с 17 ч до 23 ч наблюдается существенное укорочение времени рекальцификации, протромбинового и тромбинового времени, повышен уровень фибриногена и тромбоцитов на фоне снижения фибринолитической активности и уровня свободного гепарина. Так как это поздние вечерние часы, когда значительно снижена физическая активность и повышено АД, а также повышены уровни холестерина, триглицеридов и общих липидов, значительно возрастает опасность формирования тромбов, как фибриногенных в системе вен, так и атеросклеротических. Все это значительно увеличивает риск развития фатальных тромбоэмболических осложнений, например ТЭЛА.

Приведенное выше позволяет объяснить, почему инфаркт миокарда (ИМ) чаще всего развивается в период с 1 до 2 ч ночи: происходит активация свертывающей системы крови, снижение фибринолитической активности, увеличение в крови уровня холестерина, триглицеридов и липопротеидов низкой плотности наряду с гемодинамическим и гормональным десинхронозами.

Применение препаратов, снижающих свертываемость крови, например ацетилсалициловой кислоты, препаратов с гиполипидемическим действием с целью профилактики ИМ целесообразно проводить в период с 18 ч до 22 ч вечера, чтобы предупредить возможный процесс тромбообразования. При уже развившемся ИМ с целью профилактики осложнений и предупреждения приступов стенокардии покоя рекомендуется дополнительное назначение антиаритмических и антиангинальных препаратов в 22 ч, гипотензивных – в 17–18 ч [11].

Ретроспективным методом определена временная зависимость развития осложнений ИМ: фибрилляция желудочков наиболее вероятна, если ИМ развился в период с 4–10 ч утра и 17–20 ч вечера, пароксизмальная тахикардия – в 15–19 ч вечера, отек легких – с 19 ч до 3 ч, рецидив ИМ при его первой манифестации – в 0–3, 15–16 и 19–21 ч [14].

При развившемся ИМ выраженность вечерне-ночной гиперлипидемии и гиперкоагуляции значительно выше, чем при ИБС. Суточная ритмика характерна также для показателя размера поражения миокарда. При развитии ИМ в период с 0 до 4 ч ночи и в 12–16 ч дня площадь поражения миокарда максимальная, в 8–12 ч утра – очаг имеет средние размеры, а в 4–8 ч утра и 20–24 ч вечера – отмечаются наименьшие зоны некроза миокарда.

Хронофармакологически доказано, что для пожилых пациентов с сердечной недостаточностью наиболее эффективно применение препаратов строфангина в утренние часы, коргликона – днем и ночью. При приступах стенокардии, развивающихся в первой половине дня, наиболее оптимальным является применение нитритов, во второй половине дня – бета-блокаторов, а для купирования и/или предупреждения развития вечерних и ночных приступов целесообразно использовать антагонисты кальция [13].

Таким образом, хронотерапевтический подход, учитывающий основные биоритмы человеческого организма, позволяет добиваться оптимального фармакологического эффекта меньшими дозами препаратов, что не только значительно снижает риск развития нежелательных побочных реакций, но и минимизирует экономические затраты на лечение. Необходимо дальнейшее проведение фармакологических исследований на доклиническом и клиническом этапах с целью создания максимально эффективных и безопасных схем фармакотерапии [3].

### Хронофармакологія. Можливості і перспективи хронотерапевтичного підходу в кардіології

**Н.А. Цубанова**

У статті наведено етапи становлення хронофармакології як наукового напрямку. Проаналізовано основні хронобіологічні фактори, які впливають на ефективність та безпеку фармакотерапії. Наведено результати клінічних випробувань лікарських препаратів для різних груп пацієнтів кардіологічного профілю з урахуванням їхньої хронобіології. Застосування принципів хронофармакології дозволить оптимізувати фармакотерапію, досягти максимальної ефективності при застосуванні мінімальних доз препаратів і значно знизити ризик розвитку негативних побічних реакцій.

**Ключові слова:** хронофармакологія, безпека ліків.

### Chronopharmacology. Opportunities and prospects chronotherapy and approach in cardiology

**N.A. Tsubanova**

The article presents the stages of formation chronopharmacology as scientific field. Analyzes the main chronobiological factors affecting the effectiveness and safety of pharmacotherapy. The results of clinical trials on medicinal products for different groups of patients cardiological given their chronobiological profile. Application of the principles chronopharmacology will optimize pharmacotherapy to achieve maximum efficiency in minimal doses and significantly reduce the risk of adverse side effects.

**Key words:** chronopharmacology, drug safety.

#### Сведения об авторе

Цубанова Наталия Анатольевна – Национальный фармацевтический университет, 61002, г. Харьков, ул. Пушкинская, 53; тел.:(050) 538-14-45. E-mail: tsubanova@rambler.ru

#### СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Губин Г.Д. Классификация десинхронизов по причинному фактору и механизмам развития. Два принципа хронотерапии десинхрониза / Г.Д. Губин, Д.Г. Губин // Фундаментальные исследования. – 2004. – № 1 – С. 50.
2. Заславская Р.М. Хронофармакология и хрономедицина как новый методологический подход к оптимизации / Р.М. Заславская, Л.В. Василькова, Ю.Р. Болсуновская // Пространство и время. – 2012. – № 1 (7). – С. 195–197.
3. Лікування артеріальної гіпертензії та нагляд за безпекою й ефективністю антигіпертензивних препаратів // Ежендельник «Аптека». – 2014. – № 937 (16). – С. 8.
4. Михайлис А.А. Перспективы хронодиагностики в кардиологии: основные направ-

- ления и методы / А.А. Михайлис // Современные наукоемкие технологии. – 2010. – № 9. – С. 91–93.
5. Морковин Е.И. Хронофармакология антигипертензивных средств при метаболическом синдроме: Автореф. дисс. ... канд. мед. наук. – Волгоград, 2012. – 106 с.
6. Федорова Е.Ю. Фармакодинамическое и фармакокинетическое обоснование хронотерапии артериальной гипертонии: Автореф. дисс. ... канд. мед. наук. – М., 2010. – 134 с.
7. Чибисов С.М. Основные аспекты хронофармакологии и хронотерапии / С.М. Чибисов // Новая аптека. – 2001 – № 3. – С. 8–10.
8. Ягодинский В.М. Ритм, ритм, ритм. Этюды хронобиологии / Науч. ред.

- Е.Е. Сельков. – М.: Знание, 1985. – 192 с.
9. Chronobiological Analysis of Blood Pressure in a Patient with Atrial Fibrillation at the Development of Heart Failure and Its Therapeutic and Surgical Treatment / S. Chibisov, G. Katinas, I. Brodskaya, et al. // Cardiology Research and Practice. – 2013. – Vol. 20. – P. 16–26 <http://www.hindawi.com/journals/crp/2013/10>.
10. Hermida R.C. Ambulatory blood pressure monitoring in the prediction of cardiovascular events and effects of chronotherapy: rationale and desigy of the MAPEC study/ R.C. Hermida // Chronobiology International. – 2007. – Vol. 24 (4). – P. 749–775.
11. Lemmer B. Clinical chronopharmacology of the cardiovascular system: hypertension and coronary heart disease / B. Lemmer / Clin Ter. 2006. – Vol. 157 (1). – P. 41–52.
12. Li Y., Lutgarde T. Prognostic Value of the Morning Blood Pressure Surge in 5645 Subjects From 8 Populations / Y. Li, T. Lutgarde // Hypertension. – 2010. – Vol. 55. – P. 1010–1048.
13. Smolensky M.H. Chrono-pharmacology and chronotherapy of cardiovascular medications: relevance to prevention and treatment of coronary heart disease / M.H. Smolensky, F. Portaluppi // Am Heart J. 1999 Apr;137(4 Pt 2):S14-S24.
14. White W.B. Chronopharmacology of cardiovascular therapy / W.B. White, G.M. LaRocca // Blood Press Monit. – 2002. – Vol.7(4). – P.199-207.
15. <http://www.referatnatemu.com/> 185154

## Модернізація мережі закладів охорони здоров'я Чернівецької області, що надають первинну медичну допомогу

**Л.Г. Крикливець, С.В. Білецький, Л.П. Сидорчук**

Департамент охорони здоров'я Чернівецької ОДА, Буковинський державний медичний університет, м. Чернівці

З метою покращення доступності та якості надання медичної допомоги в Чернівецькій області протягом 2013–2014 років створено 14 центрів ПМСД, в яких структурними підрозділами є 182 амбулаторії загальної практики–сімейної медицини (ЗПСМ) та 212 ФАПів. У 2014 році реорганізовано 4 ФАПів в амбулаторії ЗПСМ. Планується реорганізація ще 24 ФАПів в амбулаторії ЗПСМ в населених пунктах з 1000 і більше чоловік населення. При двох центрах ПМСД в районах області створені навчально-тренінгові центри.

На сьогодні в Чернівецькій області показник покриття амбулаторіями один з кращих в Україні: у сільській місцевості – 3,04 на 10 тис. населення, в містах області – 0,6 на 10 тис. населення. Питома вага населення, що обслуговується сімейними лікарями в сільській місцевості, становить 100%, у м. Чернівці – 24,2%, загалом по області – 87%. Посади сімейних лікарів в сільській місцевості укомплектовані на 84%, у містах – на 90,3%, посади середніх медпрацівників укомплектовано на 100%.

В амбулаторіях створюються умови для продовження функціонування існуючих стоматологічних кабінетів та атестованих лабораторій, що увійшли як структурні підрозділи до складу лікарень/поліклінік.

Якість роботи лікарів та закладів первинної ланки визнається згідно з індикаторами якості медичної допомоги, затвердженими наказом МОЗ України від 02.11.2011 р. № 743 (вперше встановлена інвалідність, малюкова смертність, занедбані візуальні форми онкологічних захворювань, занедбані стадії туберкульозу, повнота охоплення диспансерним спостереженням при серцево-судинних захворюваннях).

Серед невирішених проблем слід відзначити низьку забезпеченість автомобілями закладів відповідно до потреби лише на 19%. Тільки 17,6% амбулаторій оснащені обладнанням відповідно до таблиці оснащення. Доступ до Інтернету мають тільки 24 із 184 амбулаторій ЗПСМ.