

ХРОНОФАРМАКОЛОГИЯ

Биоритмы и нервная система

Ведущую роль в координации циклических процессов в организме играют циркадианные колебания функциональной активности нервной системы. Суточные изменения тонуса вегетативной нервной системы (ВНС) тесно связаны с циклом свет–темнота и, соответственно, сон–бодрствование. Тонус симпатического отдела ВНС преобладает в период дневной активности, парасимпатического – во время ночного сна.

Биоритм этих систем формируется под влиянием комплекса взаимодействий с ведущими ритмоводителями в организме – эпифизом, продуцирующим нейротропный гормон мелатонин, и другими структурами центральной нервной системы (ЦНС), которые являются основными генераторами эндогенных циркадианных ритмов. Саморегулирующийся период активности колебания ЦНС равен приблизительно 24 ч.

Норморитмы

Показатель	Суточная ритмичность
Возбудимость центров спинного мозга	Мах – 22:00-24:00
Активность симпатической нервной системы	Мах – день Мин – ночь
Активность парасимпатической нервной системы	Мах – ночь
Мозговой кровоток	Мах – 9:00-12:00, 15:00-18:00 Мин – 3:00-6:00
Содержание адреналина	Мах – утро-день Мин – ночь
Содержание норадреналина	Мин – середина сна
Чувствительность рецепторов к норадреналину	Мах – 6:30-8:30
Психическая работоспособность и продуктивность нервной деятельности	Мах – день
Длительность индивидуальной минуты	Мах – 4:00 Мин – 8:00
Уровень адренотропного гормона (АКТГ), кортизола	Мах – конец сна Мин – первые часы ночного сна
Секреция соматотропина	Мах – первые часы ночного сна
Секреция пролактина	Мах – последние 2 ч ночного сна Мин – через 3-5 ч после пробуждения

Показатель	Сезонная ритмичность
Психическая и мышечная возбудимость	Мах – весна – начало лета Мин – зима
Работоспособность	Мах – осень
Секреция адреналина, норадреналина, холинэстеразы, гистамина, серотонина, инсулина, кортизола, гастрина	Мах – весна-лето Мин – осень

Десинхронозы

Патология, показатель	Суточная ритмичность
Ишемический инсульт, инсомния, депрессия, диабетическая полинейропатия	
Секреция мелатонина	Снижена в ночные часы
Депрессия	
Экскреция электролитов, температура тела, частота сердечных сокращений (ЧСС)	Мах – сдвигнут на несколько часов вперед (по сравнению с нормой)
Экскреция норадреналина	Мах – сдвигнут на более ранние часы
Уровень плазменного триптофана и серотонина в тромбоцитах	Повышена амплитуда
Рассеянный склероз	
Фагоцитарная активность моноцитов (без обострений)	Мах – вечер
Фагоцитарная активность моноцитов (1-2 обострения в год)	Ритм сглажен
Ишемический инсульт	
Частота развития	Мах – 3:00-6:00
Возбудимость спинальных двигательных центров	Мах – утро
Геморрагический инсульт	
Частота развития	Мах – утро, вечер
Возбудимость спинальных двигательных центров	Мах – утро
Нейроциркуляторный десинхроноз	
Гемокоагуляция и агрегация тромбоцитов	Мах – утро
Эпилепсия	
Возникновение припадков, температура тела, ЧСС	Мах – 1-я и 3-я трети сна, амплитуда увеличена, повышен мезор
Мозговой кровоток	Мах – 9:00-12:00, 15:00-18:00 Мин – 3:00-6:00
Дикротический индекс	Ритм рассогласован



Патология, показатель	Сезонная ритмичность
Тревожные состояния, психозы, шизофрения, маниакально-депрессивный психоз	Мах – весна, осень Мин – лето
Депрессивные расстройства	Мах – зима
Гипомания	Мах – весна-лето
Эпилепсия	
Частота приступов	Мах – лето-осень (при низкой солнечной активности); осень-зима (при высокой солнечной активности)

Хронотерапия

Препарат, группа	Эффективность (суточная)
Мелатонин	Мах – вечер (перед сном)
Наркозные и снотворные препараты	Мах – ночь
Психостимуляторы	Мах – день
Кофеин	Мах – вечер
Трициклические антидепрессанты	Мах – полночь
Глицин	Мах – утро (жаворонки), вечер (совы)
Адаптогены	Мах – утро – первая половина дня
Пиридоксин	Мах – утро
Бензодиазепины	Мах – день-вечер
Галоперидол	Мах – утро, вечер
Диазепам*, триазолам*	Мах – день-вечер
Феназепам*	Мах – день-вечер
Седативные препараты	Мин – вечер-ночь

* Обусловлено особенностями фармакокинетики.

Препарат, группа	Эффективность (сезонная)
Имипрамин	Мах – февраль, март, июнь
Амитриптилин, миансерин	Мах – февраль-март
Амобарбитал	Мах – март, июнь, сентябрь, ноябрь
Адаптогены	Мах – январь-март

Врач и провизор, помни!

Выраженность ритмологических проявлений в работе нервной системы зависит от индивидуальных особенностей человека, выработанного стереотипа времени сна и бодрствования и др. Установлено, что циклы АКТГ, кортизола, гормона роста, пролактина и гонадотропинов тесно связаны с ритмом сна и бодрствования. Во время наибольшей продуктивной деятельности (днем) наблюдаются максимальные показатели пульсового кровенаполнения мозга и психической работоспособности.

По своей временной природе сон является типичным биоритмологическим феноменом, поскольку, в свою очередь, состоит из нескольких (4-6) последовательных циклов. Каждый из них представляет собой 80-90-минутный интервал: начинается с медленного, синхронизированного сна и заканчивается быстрым, десинхронизированным. Полагают, что подобная цикличность – необходимое условие для продуктивной умственной деятельности. У человека БДГ (быстрое движение глаз, или фаза быстрого сна) существенно изменяется с возрастом как по суммарному времени, так и по длине цикла. У новорожденных активный сон (БДГ) составляет 50% всего сна, у взрослых – 20-25%. Доля медленноволнового сна начинает заметно снижаться после 30 лет (у мужчин в большей степени, чем у женщин). Суммарная длительность пробуждений во время сна незначительно изменяется с раннего детства до 50 лет у женщин и до 40 лет у мужчин: после этого возраста как длительность пробуждений, так и их количество резко увеличиваются.

Годовые (сезонные) ритмы свойственны всем психическим функциям. Психическая и мышечная возбудимость у людей выше весной

и в начале лета, значительно снижаясь зимой. Варьирует и работоспособность человека – осенью она наиболее высокая. Весной-летом усиливается, а осенью уменьшается секреция адреналина, норадреналина, снижается активность холинэстеразы, гистамина, серотонина, инсулина, кортизола, гастрин.

Влияние мелатонина на циркадианные ритмы прямо противоположно эффекту света: экспозиция ярким светом в дневное время не оказывает влияния на температуру тела, а в ночное – приводит к ее повышению. Мелатонин обладает уникальными адаптивными свойствами, влияет на тонус церебральных и периферических артерий.

Изменения уровня и ритмов секреции мелатонина были выявлены при различных физиологических и патологических состояниях: у лиц пожилого возраста, при уменьшении в рационе продуктов, содержащих триптофан (предшественник мелатонина), у пациентов, страдающих инсомнией, головной болью, депрессией, ишемической болезнью сердца, диабетической полинейропатией, ревматоидным артритом, порфирией, циррозом печени, онкологическими заболеваниями и др. При болезни Альцгеймера и болезни Пика установлены нарушения ритмов продукции мелатонина, что является основой для развития десинхронизации нервной системы.

Как внутренний, так и внешний десинхронозы нервной системы могут быть причинами различных патологических состояний, например десинхронозов при посменной работе и перелетах через несколько часовых поясов. Другим важным источником хронопатологии познавательных процессов и поведения могут быть нарушения функций эпифиза. Так, с возрастом происходит его изменение и прогрессивное снижение секреции мелатонина (концентрация его в плазме крови у лиц в возрасте 45 лет составляет лишь половину соответствующего показателя в период полового созревания). Дефицит этого естественного ноотропного гормона приводит к нарушению когнитивной деятельности и ухудшению ночного сна, сопровождается усилением перекисного окисления липидов, нейродегенерацией, иммунным дефицитом и пр.

Между развитием **тревожного состояния** и дезорганизацией биоритмов существует тесная взаимосвязь, о чем свидетельствуют циклическая структура течения маниакально-депрессивного психоза и давно установленная зависимость обострений болезни от периодических явлений окружающего мира. В динамике данной патологии прослеживается отчетливая суточная, месячная и сезонная ритмичность.

Усиление депрессивных переживаний в вечерние часы обычно отмечается при депрессивных состояниях у больных шизофренией и шизотипной психопатией. Сезонные аффективные расстройства характеризуются ежегодным периодическим формированием депрессивных нарушений в зимнее время и гипоманией в весенне-летний период.

Выявлена годовая периодичность в количестве самоубийств, которые напрямую связаны с развитием психической депрессии.

У многих пациентов при депрессии отмечаются нарушения в циркадианном ритме экскреции электролитов, температуры тела, ЧСС. При этом акрофазы указанных параметров сдвинуты на один или несколько часов вперед по сравнению со здоровыми лицами.

Частота развития **инсультов** зависит от геофизических факторов (недельных, месячных, сезонных и циркадианных колебаний). Для ишемического инсульта характерно мономодальное (как правило, утреннее), а для геморрагического – бимодальное (второй, менее выраженный пик в вечернее время) распределение частоты случаев заболевания.

Патологические пароксизмальные состояния связаны с фазами сна: в фазе быстрого сна возникают инсульты и вегетативно-сосудистые кризы, медленного – генерализованные эпилептические припадки.

У больных с нейроциркуляторными десинхронозами обнаруживаются отклонения в суточной динамике показателей, определяющих реологические свойства крови (усиливаются процессы гемокоагуляции и агрегации тромбоцитов, что по времени совпадает с ослаблением фибринолитической активности крови). У лиц с острыми расстройствами ритмов мозгового кровообращения в 74% случаев обнаруживают сгущение крови именно в утренние часы.

Эпилепсия (в частности, эпилептический припадок) является ярким проявлением нарушения биоритмов больного. И хотя в основе эпилептического припадка лежат протекающие в ЦНС колебательные процессы с периодом в тысячную долю секунды, которые не имеют прямой корреляции с периодичностью параметров внешней среды, его развитие в подавляющем большинстве случаев осуществляется в определенное время суток.

Клинические проявления эпилепсии связаны также с сезонными ритмами: в 2 раза больше приступов эпилепсии наблюдается в период с марта по август, чем с октября по февраль. Сезонное обострение эпилепсии зависит от уровня солнечной активности: при низкой солнечной активности наибольшее количество обострений приходится на летне-осенний период, а при высокой – на осенне-зимний. Наибольшее количество случаев обострения наблюдается в условиях спокойного магнитного поля Земли, т. е. в отсутствие магнитных бурь. Когда же происходят магнитные бури, то количество обострений эпилепсии уменьшается. Мигренозные, эпилептоидные и даже диабетические приступы наиболее часто происходят непосредственно перед менструацией.

Учащение приступов наблюдается в предменструальную фазу у 32% женщин.

Ритмическая природа нервной деятельности и зависимость ее нарушений от циркадианной дизритмии требуют хронофармакокоррекции при заболеваниях нервной системы с хронобиологическими дефектами. Перспективность хронобиологического лечения когнитивной патологии мелатонином свидетельствует об эффективности ритмогенных методов ее коррекции. Экзогенный мелатонин ослабляет чувство напряженности, тревогу и восстанавливает фазность сна. Его снотворная активность коррелирует с уровнем суточной секреции данного гормона и температурой тела. Он эффективен даже в самых низких дозах (0,1-0,3 мг) у лиц пожилого возраста, страдающих бессонницей. При длительном применении мелатонина улучшается сон, ослабляются когнитивные расстройства и у пациентов с болезнью Альцгеймера. Прием мелатонина в низких дозах до и после трансмеридианных перелетов способствует быстрой ресинхронизации ритмов, восстановлению умственной и физической работоспособности.

Антидепрессивное действие мелатонина и антидепрессантов связано с мобилизацией эпифиза и моделированием функции гиппокампа и гипоталамо-гипофизарно-адренкортикальной системы, особенно вечером.

В ночные часы гораздо сильнее выражена активность снотворных и наркотических препаратов, поэтому оптимальным временем для проведения оперативного вмешательства под наркозом считают ночные часы.

Снотворные и седативные средства рационально принимать в вечернее и ночное время. Длительность сна при приеме амобарбитала имеет несколько акрофаз на протяжении года (в марте, июне, сентябре и ноябре), а весной сильнее выражена толерантность к данному препарату. Эффект токсических доз фенобарбитала в разное время суток варьирует от 0 до 100%. В ночное время (с 20:00 до 4:00) дозу снотворных и наркотических препаратов (пропофола, мидазолама, тиопентала натрия) необходимо снижать на 18-25%. При дополнительном введении мелатонина дозы данных препаратов следует снижать на 22-28% для предотвращения развития гипоксии головного мозга и тканей.

Кофеин при регулярных инъекциях приводит к перестройке циркадианных колебаний ряда физиологических функций: изменяются амплитуда, мезор, акрофаза ритмов не только подвижности, но и сердечной деятельности, температурной реакции. Психостимуляторы активизируют функцию мозга и удлиняют период бодрствования с одновременным укорочением продолжительности сна. В период дневного бодрствования психостимулирующая активность кофеина неодинаковая: успешнее улучшается кратковременная память вечером, когда нарастает естественное утомление. Действие кофеина на людей разного типа («жаворонки», «совы») отличается, на одних его влияние сильнее и потребность в нем выше («совы»). Использование амфетамина и других дофаминомиметиков в ночное время (24:00-2:00) демонстрирует более сильную стереотипию, чем в дневные часы.

Введение трициклических антидепрессантов однократно в полночь обеспечивает более быстрый и надежный результат в отличие от их приема в другое время дня либо дробно в течение суток. У «сов» глицин эффективнее снижает тревожность в конце дня, когда она особенно высокая, а запоминание улучшает утром на фоне сниженной памяти, у «жаворонков» наблюдается противоположная динамика.

Эффекты адаптогенов проявляются в большей степени при их введении в первой половине дня, особенно утром. Биоритмы физиологических функций у больных после фитокоррекции (прием фитoadаптогенов) восстанавливаются в основном за счет циркадианных частот и этим повышают адаптационные возможности системы гомеостаза.

Адаптогены, пиридоксин с целью усиления образования глюкокортикоидов корой надпочечников рекомендуется назначать в первую половину дня. Установлены сезонные особенности действия адаптогенов: их эффективность наиболее выражена с января по март.

Галоперидол при приеме утром и вечером оказывает лечебное действие в более короткий срок, чем при традиционном 3-разовом введении.

При использовании диазепама в утренние часы концентрация его в крови значительно выше, чем при применении в вечернее время и ночью, так как диазепам утром более быстро и полно всасывается в желудочно-кишечном тракте. Аналогично период полувыведения триазолама при назначении в 7:00 гораздо продолжительнее по сравнению с 22:00. Феназепам утром и вечером определяется в крови в большей концентрации при меньшем клиренсе по сравнению с ночным (3:00) применением, когда особенно низкий уровень препарата в плазме, но высокий его клиренс. Поэтому из-за хронофармакокинетической нестабильности транквилизаторы требуют особенного хронорежима применения: суточную дозу бензодиазепинов рекомендуют распределять неравномерно, сдвигая большую часть на дневные и вечерние часы.

Ноотропы ограничивают циркадианную дизритмию и восстанавливают базальный цикл сон-бодрствование, а также устраняют когнитивную дизритмию.

Хронофармакология и хронотерапия / Хронофармакология наглядно / Под редакцией С.М. Дроговоз. – Харьков, 2014. – С. 31-39.