

## ДИСКУССИЯ

### ХРОНОТРОПНАЯ АКТИВНОСТЬ ЛЕКАРСТВ

Э. Б. Арушанян<sup>1</sup>

Успехи хронофармакологии последних лет дают основание ставить вопрос о целесообразности включения такого понятия в традиционную номенклатуру свойств лекарственных средств. Имеется достаточно оснований, чтобы пользоваться им для более точной оценки направленности фармакологического эффекта.

В широком смысле этого слова под хронотропной активностью следует понимать всякую зависимость свойств лекарственных средств от фактора времени. Известны два аксиоматичных постулата хронофармакологии: каждый ответ на фармакологическое воздействие сопряжен с реорганизацией колебательных процессов в организме и наоборот, биологические ритмы неизменно обуславливают нестационарность реакции на вещество. С этой позиции хронотропная активность присуща любому лекарственному агенту.

В этой связи полагаем целесообразным ограничить данное понятие и применять его лишь в тех случаях, когда рассматривается влияние лекарств на динамику биоритмов. И только тогда, когда их поломка служит этиотропным либо патогенетическим фактором болезни, а восстановление нарушенной ритмики определяет специфическое действие веществ или является его составной частью. При таком понимании вопроса есть основание говорить о наличии у лекарств явной и в тоже время менее очевидной способности вызывать терапевтические сдвиги за счет изменения ритмики патологического процесса.

Явная хронотропная активность состоит в первичной нормализации временной динамики функционального показателя (движение, деятельность сердца, температура тела и др.) с целью получения основного лечебного эффекта. Примеров тому в фармакологии можно привести гораздо больше, чем кажется на первый взгляд.

Безусловно, хронотропным следует признать ритм-стабилизирующее действие лекарств, используемых для борьбы с кардиальными аритмиями. Сами же нарушения сердечного ритма — типичный хронопатологический феномен. Аналогичным образом можно трактовать устранение аperiodичности дыхания при использовании аналептиков, подавление антипиретиками лихорадки и сопутствующей температурной дизритмии. Купируя судорожный процесс в центральной нервной системе, антиконвульсанты демонстрируют

хронотропный эффект с ликвидацией двигательных судорог и их ЭЭГ эквивалента. Не менее очевидной представляется хронотропная активность снотворных препаратов, которые восстанавливают нормальное соотношение между фазами бодрствования и сна в базальном околосуточном биоритме. Назначение женских половых гормонов ослабляет негативные сдвиги в динамике овариально-менструального цикла.

Существуют и противоположные состояния, также имеющие хронотропное содержание. Фармакологически обусловленная дизритмия определяет специфическое действие конвульсантов, асомнию, провоцируемую психомоторными стимуляторами, либо эффект шоковой терапии резистентных к нейролептикам психозов.

К числу лекарственных средств, в действии которых временной фактор занимает ведущее положение, надо отнести гормональный препарат мозговой железы эпифиза мелатонин. Его биологическая роль сводится, прежде всего, к организации регулярных, хорошо синхронизированных в циркадианном диапазоне колебаний деятельности мозга и периферических эндокринных желез. На этом базируются гипногенные свойства гормона, способность предупреждать явления широтного десинхроноза и даже антистрессорные возможности мелатонина.

Наряду с явной заинтересованностью хронотропной активности в происхождении специфического действия веществ, существуют и не столь очевидные ситуации, когда лекарственное восстановление биоритмов, в принципе сопутствующее выходу из любого патологического состояния, не учитывается в качестве важного патогенетического момента. Примером могут служить некоторые психические расстройства, типа депрессии и невроза, в генезе клинических проявлений которых важное значение приобретает первичный или вторичный хронобиологический дефект. В результате устранение последнего антидепрессантами и анксиолитиками (в сочетании с другими фармакологическими свойствами этих препаратов) ослабляются симптомы заболеваний и возникают предпосылки для более устойчивой ремиссии.

В основе хронотропной активности лекарств следует, видимо, искать две главных причины. Одна целиком определяется особенностями их клеточного механизма действия, среди прочего направленного на первичное изменение собственных осцилляторных свойств клеток, вовлеченных в патологический процесс. Это может иметь место, например, вследствие

<sup>1</sup> Кафедра фармакологии (зав. — проф. Э. Б. Арушанян) Ставропольской медицинской академии, Ставрополь, 355024, ул. Мира, 310.

ограничения разными путями ионной проницаемости клеточных мембран электровозбудимых элементов миокарда и нервной ткани в случае использования противоаритмических средств антидеполяризирующего действия в кардиологии и антиконвульсантов в неврологии. Обратный по своей природе ионный механизм обуславливает повышение возбудимости клеток под влиянием антиаритмиков деполяризирующего типа и судорожных агентов.

Осцилляторные свойства нейронов модулируют такие вещества, которые тем или иным образом вмешиваются в синаптическую передачу. Ограничению чрезмерно учащенной ритмики нейронных популяций способствуют, например, психотропные средства, приводящие к усилению тормозных процессов из-за активации нейромедиаторных механизмов. Так происходит при запуске тормозной ГАМК и серотонинергической передачи под влиянием некоторых анксиолитиков и антидепрессантов.

Другим источником хронотропной активности лекарств может служить модуляция функции регуляторных механизмов, участвующих в формировании биоритмов. Средства, которые воздействуют на эндокрин-

ную систему, зачастую первично нормализуют ритм секреторной активности регуляторной гипоталамо-гипофизарной оси. Для веществ, меняющих характер длиннопериодных биологических ритмов, прежде всего циркадианного, принципиально важной оказывается возможность их влияния на работу ведущего ритм-задающего механизма — супрахиазматических ядер гипоталамуса, а также эпифиза. Обе структуры служат мишенью для действия снотворных препаратов и бензодиазепиновых анксиолитиков. Благодаря вмешательству в синаптическую нейромедиацию, функцию эпифиза могут успешно модулировать многие антидепрессанты.

Распространенность хронотропных свойств у лекарственных средств различных классов и их частая непосредственная связь со специфической фармакологической активностью позволяет, на наш взгляд, выделить это действие препаратов в особую форму ответа. И настало, по-видимому, время добавить ее к традиционному перечню фармакологических свойств лекарств.

Поступила 01.12.2000

## CHRONOTROPIC PROPERTIES OF DRUGS

E. B. Arushanyan

Pharmacology Department, Stavropol Medical Academy, ul. Mira 310, Stavropol, 355024 Russia