

Насрулаева Х.Н., Магомедова З.Ш., Магомедова Р.Г., Алхазова Р.Т., Магомедова П.М.

Клиническая хронофармакология как основа рациональной фармакотерапии

ФГБОУ ВО «Дагестанский государственный медицинский университет Минздрава России», г.Махачкала

Nasrulaeva Kh.N., Magomedova Z.Sh., Magomedova R.G., Alkhazova R.T., Magomedova P.M.

Clinical chronopharmacology as the basis of rational pharmacotherapy

Резюме

Хронофармакология охватывает как экспериментальную, так и клиническую фармакологию, если только учтен аспект времени. Предметами исследования хронофармакологии являются: фармакокинетика препарата, как основание для определения времени его приема, влияние препарата на ритмичность процессов, происходящих в организме -модификация времени приема и дозы для получения оптимального терапевтического индекса препарата (хронотерапия). Различия в действии препаратов, наблюдаемые в течении суток могут зависеть от биоритма одного или нескольких этапов действия лекарственного средства в организме. Это касается фармакокинетических параметров (хронофармакокинетика) препарата, биоритма чувствительности рецепторов, конечного фармакодинамического эффекта препарата, а также его нежелательных и токсических эффектов [1]. Конечное решение о дозировке может сильно отличаться от традиционных рекомендаций (dosis refracta) в виде применения 3 раза в день той же самой дозы препарата.

Ключевые слова: хронофармакология, биоритмы, хронофармакокинетика, биодоступность препарата, токсическое действие

Summary

Chronopharmacology encompasses both experimental pharmacology and clinical pharmacology, as long as the time aspect is taken into account. The subjects of chronopharmacology research are: pharmacokinetics of the drug as a basis for determining the time of its administration, the effect of the drug on the rhythm of processes occurring in the body, modification of the time of administration and dose to obtain the optimal therapeutic index of the drug (chronotherapy). Differences in the action of drugs observed during the day may depend on the biorhythm of one or more stages of action of the drug in the body. This concerns the pharmacokinetic parameters (chronopharmacokinetics) of the drug, the biorhythm of receptor sensitivity, the final pharmacodynamic effect of the drug, as well as its undesirable and toxic effects [1]. The final dosage decision can be very different from the traditional recommendations (dosis refracta) in the form of applying 3 times a day the same dose of the drug.

Key words: chronopharmacology, biorhythms, chronopharmacokinetics, drug bioavailability, toxic effect

Введение

На ритмичность явлений не только в окружающей природе, но и по отношению к человеку обращали внимание уже в древности: Диоклесс подчеркивал значение цифры 7 для цикличности здоровья и болезни, а Гиппократ обращал внимание на ритмическое проявление кризисов болезни. В 1729 году французский астроном Ж.-Ж.де Меран впервые обнаружил строгую последовательность движения листьев растений, находившихся в полной темноте. В XVII веке Х. Гуфеланд сообщил о суточном колебании температуры тела. В современные времена первой клинической научной работой в этой области считается докторский труд Вирея от 1814 года, в

котором он сообщал, что наркотические средства (лауданум, опиум) не являются одинаковыми в действии, если будут употребляться в различное время дня. В 1814 году Смит сообщил о большей токсичности алкоголя, принятого утром, нежели вечером или ночью. Такие работы на протяжении долгого времени игнорировались [2,3].

Первые экспериментальные опыты на животных появились сравнительно поздно. В 1931 году Агрэн заметил, что у мышей постинсулиновые судороги легче вызвать утром, чем вечером. В свою очередь Гальдберг в 1960 году сообщил, что после введения эндотоксина во второй половине дня или в полночь погибало соответственно 95% и 10% мышей, а в исследованиях Ше-



Схема 1.

винга смертность мышей после введения амфетамина в полночь составляла 78%, а после введения той же дозы препарата в 6 часов утра - 6% [4,5].

Рождение современной хронофармакотерапии связано с введением в лечение в 1950 году кортизона и АКГГ. Опубликованные в 1956 году наблюдения Ди Раймондо о связи между временем введения преднизолона и супрессией коры надпочечников, дали начало практическому применению хронотерапии в клинике. Первая работа о суточном ритме биодоступности препарата у человека появилось в 1975 году (эритромицин: Ди санто). До 1982 года был документирован биоритм фармакокинетики 20 препаратов, до 1989 года уже более ста.

По мнению ведущего хронофармаколога Райнберга, в хронофармакологических исследованиях кроме классических факторов, таких, как: вид, пол, возраст, доза, способ и путь введения препарата должны быть учтены:

- переменные во времени факторы среды
- ритмичность организма, как единого целого, влияющая на конечный, переменный в течении суток эффект воздействия медикамента [6].

Концепция хронофармакологии по Райнбергу вместе с терминологией представлена на схеме 1.

Ее описывают три понятия:

- хронофармакокинетика
- хронэстезия, т.е. ритмы чувствительности рецептора, проводимости мембран и внутриклеточных метаболических процессов

- хронергия, т.е. ритм как желаемого, так и нежелательного конечного фармакологического эффекта препарата [6].

Материалы и методы. Хронофармакология основывается на результатах исследований в области трех смежных дисциплин — хронофизиологии, хронотерапии и хронопатологии, которые изучают временную динамику патологического процесса и включает следующие методы:

- имитационные

- превентивные

- метод «навязывания ритма».

Методические подходы к разработке превентивных схем хронотерапии основано на:

- результатах хронофармакологических исследований отдельных препаратов;

- определении околосуточного временного интервала, когда обострение

- заболевания является наиболее вероятным

- циркадианные колебания метаболизма ЛС.

- мониторинговании определенной функции в норме и ее изменений при патологии

- липофильности соединений (более липофильные вещества лучше всасываются в утренние часы).

- выявлении повторяющихся процессов внешней среды, играющих определенную роль в формировании патологического процесса;

Результаты и обсуждение

Суточные ритмы исследуются в годовом ритме, а если таких возможностей нет, то следует точно представить период проводимых исследований. Следует помнить о маскирующих факторах, изменяющих характер биоритмов организма (культурные навыки, продление естественного освещения искусственным и т.п.). Пробанты должны соблюдать постоянные стандартные режимы приема пищи, режимы сна и дневной активности. Пробы для исследований должны отбираться на протяжении целых суток, в равных временных интервалах (обычно 4-6 проб /24 часа). Для математического анализа биоритма применяются специальные процедуры. Оценивая полученные результаты, следует брать во внимание возможное влияние других биоритмов (менструальный цикл у женщин), влияние маскирующих факторов и т.п. [7]. Такая методическая обусловленность приводит к тому, что хронобиологические исследования не являются распространенными и проводятся лишь в некоторых центрах.

Хронофармакология требует учета еще одного элемента, которым являются переменными во времени симптомы болезни (хронопатология). Дополнительным обоснованием к применению хронотерапии является то, что более частое проявление симптомов болезни происходит в течении дня, а не в другое время суток [8].

Из анализа схемы №1 вытекает, что концентрация препарата в сыворотке является средней для всасывания, распределения, метаболизма и выделения препарата.

Биодоступность большинства вводимых перорально препаратов и всасываемых путем диффузии на 20-30% ниже вечером нежели в дообеденные часы. В суточном ритме кишечного всасывания медикаментов значение имеют: растворимость в жирах, постоянная диссоциация, повышенное в вечернее время выделение соляной кислоты в желудке, а также опорожнение желудка, которое быстрее происходит утром, чем вечером.

У больных бронхиальной астмой замечено, что концентрация тербуталина в сыворотке крови в течении суток была сравнительно постоянна, если больные принимали 5 мг препарата в 8.00 и 10 мг в 20.00. Этот пример указывает на значительные в течении суток различия в биодоступности препарата, требующие в этом случае удвоения дозы вечером для получения сравнимых концентраций в течении дня и ночи. Только у одного среди исследуемых пациентов концентрация тербуталина в сыворотке крови в ночные часы была значительно выше, указывая на отсутствие разницы между биодоступностью препарата утром или вечером [9].

Причиной изменений суточного профиля концентраций препаратов может быть ритм соединения препаратов с альбуминами и другими белками сыворотки, а также со свободными жирными кислотами.

Концентрация препаратов, проявляющих высокий эффект первого прохода через печень (порядка 50%), могут формироваться на низком уровне вовремя наибольшей метаболической активности печени, которая проявляется в ранние послеполуденные часы. Примером такого препарата является пропранолол, элиминация которого на пути метаболизма в печени у здоровых людей является наибольшей в 14.00, что проявляется более низкой концентрацией свободного пропранолола в сыворотке в эту время суток. У больных циррозом печени такие суточные различия не наблюдаются. Подобным образом у людей выглядит кинетика лидокаина и бупивакаина, а также печеночный клиренс производного бензодиазепина- мидазолама, наиболее высокий утром. Эти данные косвенно свидетельствуют о большем кровоснабжении печени в течении дня, чем в ночное время суток.

На актуальную концентрацию некоторых препаратов в сыворотке влияет суточный ритм выделения препарата и его метаболитов почками (наибольший объем мочи в послеполуденные часы, низкие значения pH ночью). Вводя сульфадимезин ($pK_a=5,5$) – препарат из группы сульфаниламидов- в 7.00 или в 19.00 обнаружено, что выделение препарата с мочой было троекратно выше в течении дня, чем ночью, периоды полураспада препарата составляли соответственно 13 часов и 35 часов. В свою

очередь, цисплатин после введения в 6.00 выделяется в мочу в большей концентрации и проявляет в результате этого более высокую нефротоксичность, чем после введения в 18.00, что указывает на целесообразность применения его в более поздние послеполуденные часы.

Выявление влияния биоритмов на фармакокинетические индикаторы объясняет еще одно явление, на которое было обращено внимание только в последнее время. У больных, принимающих препарат при долговременной внутривенной инфузии, проводимой с постоянной скоростью, концентрация препарата в сыворотке крови, а также терапевтический эффект, непостоянны и могут проявлять существенные колебания, зависящие от времени суток. Например, 5-фторурацил в дозе 450-966 мг/кг/ 24 ч вводился 7 пациентам с раком мочевого пузыря во время инфузии с постоянной скоростью на протяжении 5 дней. Пробы крови для определения концентрации препарата брались каждые 3 часа на 2,4 и 5 днях инфузии. Несмотря на постоянную скорость вливания, суточный профиль концентрации препарата в сыворотке крови, выраженный как процент среднего суточного значения (=100%) колебался от 80% в 10.00 до 140% в 1.00 [10]. Подобным образом колебались у 8 пациентов концентрации кетопрофена во время суточной инфузии 5 мг/кг/24ч.: с 65% в 9.00 до 145% в 22.00. Обнаруженные разницы концентраций являются между прочим результатом изменяющейся в течении дня скорости метаболизма и элиминации. Проявление нежелательных симптомов в одно время дня или большая терапевтическая эффективность в другое время по крайней мере хотя бы частичное объяснение.

Это указывает на необходимость ревизии существующего до сих пор понятия «стационарное состояние», понимаемого как «состояние установленного равновесия между скоростью всасывания и выделения лекарственного средства». Более точное было бы определение, что это «состояние равновесия между изменяющейся согласно биоритму, скоростью всасывания или программируемой подачей препарата и биоритмом его элиминации» [11]

Практикуемое иногда вычисление фармакокинетических параметров на основе одноразового измерения концентрации препарата в сыворотке крови, и на основании этого установление индивидуальной дозировки, может в случае препаратов, подвергающихся существенным хронофармакокинетическим колебаниям, казаться нецелесообразным. В таком случае, следует считать за минимум взятие проб в крови в четырех временных точках в течении суток (каждые 6 часов). Если по техническим причинам нельзя произвести многократных определений концентрации препарата в сыворотке, показателем для выбора времени для взятия крови может служить наблюдение повторяемого терапевтического эффекта или нежелательных симптомов в одно и тоже время дня.

Значительная зависимость между временем приема препарата и проявлением терапевтических или побочных эффектов, была отмечена до сих пор у 150 препаратов, что составляет незначительный процент по сравнению с насчитываемыми по несколько десятков тысяч позиций официальными списками препаратов или с фармаколея-

ми различных стран, тем не менее эти препараты принадлежат к достаточно широко применяемым. Исследование новых препаратов в аспекте биоритмов в первых двух фазах клинических исследований позволило бы направить дальнейшие исследования с целью проверки, являются ли открытые суточные колебания показателей кинетики препарата и конечного фармакологического эффекта настолько существенными, что могут найти практическое применение, например, при способе безопасной или более эффективной дозировки (хронотерапия) [12].

Индивидуальные различия могут быть обусловлены генетически, либо зависеть от пола и возраста. Биоритм кинетики изониазида у медленных ацетилаторов существенно отличается от биоритма у быстрых ацетилаторов. Элиминация этанола из сыворотки у женщин существенно выше чем у мужчин, а максимум суточного ритма клиренса у женщин проявляется в 244, в то время, как у мужчин в 754 [13,14]. Другим примером являются результаты определения производной бензодиазепина – лоразепама: скорость всасывания у обоих полов похожа, значения K_a в 7.00 утра существенно выше нежели в 19.00, но в 7.00 значение K_a были существенно выше у женщин нежели у мужчин. Биоритм биодоступности индометацина пролонгированного действия отмечался у молодых людей, в то время как у пожилых людей суточные различия биодоступности не были обнаружены.

Для мониторинга во времени и оценки биоритмов в физиологических и патофизиологических условиях применяют несколько показателей, таких как температура тела, статистическая нагрузка, пульс, артериальное давление, pH в ротовой полости или в желудке, а также другие, которые могут быть определены самыми обследуемыми, либо в лаборатории (биохимические показатели, концентрация препаратов). Оценивается, что у около 30% больных проявляются индивидуальные различия исследуемых показателей, обусловленные генетически, основанные на динамических нарушениях во время процесса синхронизации и десинхронизации различных биоритмов.

Применяя дозировку препарата, подобранную согласно биоритмам организма, а также биоритмам процесса болезни, можно в значительной степени улучшить эффективность и безопасность лечения.

Гормоны коры надпочечников часто рекомендуются в высоких, нефизиологических дозах лицам, вовсе не проявляющим нехватки гормонов. Этим объясняется большое количество побочных эффектов, которые наблюдаются особенно у людей, принимающих препарат длительное время. Чтобы избежать опасности, рекомендуется применение глюкокортикоидов согласно хронофизиологии гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой вертикали: 70-80% суточной дозы в 7.00-8.00 часов утра, а остальную часть суточной дозы в 14.00-15.00 часов дня. Это касается как субституционного лечения, так и продолжительного лечения большими дозами (бронхиальная астма, саркоидоз и др.). Поскольку наибольшая чувствительность гипофиза на экзогенные стероиды проявляются около полудня, это используется, выполняя тест

торможения гипофиза дексаметазоном: вместо 4-8 мг на протяжении 1-2 дня, 2 мг перорально в 23.00 является достаточной дозой для значительного понижения количества 17-ОН стероидов, содержащихся на следующий день в суточной моче [15].

При бронхиальной астме у 80% больных недомогания усиливаются ночью (ночная астма), что является результатом многих суточных ритмов, которые ночью проявляют свой максимум (например, концентрация гистамина в сыворотке крови, чувствительность бронхов на гистамин и ацетилхолин, напряжение парасимпатической нервной системы), либо минимум (например, концентрация кортизона и катехоламинов в сыворотке, температура тела, показатели вентиляции легких). У 805 этих больных эффективным является введение вечером препарата теофиллина пролонгированного действия (300-450мг) или β -адреномиметических препаратов, таких как сальбутамол (8мг) или тербуталин (10мг) в одноразовой дозе вечером [16].

Нестероидные противовоспалительные средства у больных с болями, усиленными утром (ревматоидный полиартрит), применяют раз в день вечером, а у больных с суставными болями, нарастающими в течении дня или вечером (деформирующий артроз), утром или в полдень. В оценке, охватывающей свыше 500 больных из разных клиник, таблетки индометацина ретард вводились раз в день в 8.00 утра или в 12.00 часов дня, или в 20.00 часов вечера [17]. Побочные действия проявились у 32% пациентов, получающих препарат утром, и только у 7% получающих препарат вечером. В другой группе из 114 пациентов, принимавших кетопрофен в течении 14 дней, толерантность к препарату была двукратно лучше после приема вечером, нежели утром [18].

При гипертонической болезни β -адреноблокаторы рекомендуются 1 раз в день утром, реже вечером и в полуденные часы [19]. Особого внимания требуют больные, работающие ночью или посменно. У больных с гипертонической болезнью, как и у здоровых лиц, значения артериального давления ночью существенно ниже, чем днем. Это отношение становится обратным уже во время первых суток, проработанных в ночную смену. Потому в дни ночной работы следует применять β -адреноблокирующие средства вечером, а в дни работы в утреннюю смену – утром [20].

Свежий инфаркт миокарда происходит в период первых трех часов после поднятия с постели чаще, чем в другое время дня. Патогенетическим фактором является повышение концентрации катехоламинов, давления крови и агглютинации тромбоцитов после принятия вертикального положения. У лиц, применяющих каждый день ацетилсалициловую кислоту (антиагрегационный фактор) риск проявления инфаркта является на 30% меньшим, а также не наблюдается утреннего пика заболеваний [21]; ведутся поиски хронотерапевтической профилактики инфаркта миокарда. В свою очередь, при стенокардии Принцметала характерным является усиление недомоганий и изменение отрезка ST электрокардиограммы ночью. Терапевтический эффект нитроглицерина, из-

меряемый, например, степенью расширения коронарных артерий, наиболее силен утром и слабее вечером.

При язвенной болезни применение антагонистов рецептора H₂ один раз в день вечером является эффективным у 70-75% больных [22].

В химиотерапии опухолей, особенно препаратами, проявляющими суточный биоритм токсичности и эффективности, предлагаемые схемы подачи препаратов следующие: доксорубин (тетрадропирианиладриамицин) и этопозид применяются: полную суточную дозу или 2/3 суточной дозы в утренние часы, а остальную 1/3 дозы в ранние послеполуночные и поздние ночные часы, воздерживаясь от введения препарата во время его наибольшей токсичности (18.00-19.00 часов). Цисплатин и оксиплатин вводятся в период наименьшей токсичности в 16.00-20.00 часов, задерживая введение в период наибольшей токсичности в 4.00-8.00 часов утра, фторурацил- инфузия в 22.00 с возрастающей скоростью до 4.00 часов утра, затем все медленнее до полного прекращения инфузии в 16.00-22.00 часов. Схема для флоксуридина охватывает: 68% дозы в 15.00-21.00 часов, 15% от 21.00 до 3.00 часо, 2% в 3.00-9.00 часов и 15% от 9.00 до 15.00 часов [23].

С целью понижения нефротоксичности и ототоксичности аминогликозидных антибиотиков предлагается вводить суточную дозу между 7.00 часов утра и 15.00 часов или 50% дозы утром, 33% в полдень, 17% вечером [24].

При спастических состояниях мышц после повреждения спинного мозга или множественного склероза, максимальные эффекты достигаются, вводя 50-80 мкг/24 часа баклофена в инфузии спинномозговой канал. Рекомендуется программирование большей дозы в ночные часы нежели в течении дня [25].

Выводы

1. Эффективность действия лекарственного препарата находится в прямой зависимости от биоритмов человека и, следовательно, от времени его приема.

2. Принципы хронофармакологии позволяют добиваться максимальной эффективности при лечении пациентов, уменьшить суточную и курсовую дозу и, тем самым, значительно снизить риск развития побочных эффектов лекарственных средств.

3. При создании безопасных и максимально эффективных схем лечения необходимо учитывать зависимость времени приема препарата от биоритмов человека

Несмотря на значительный прогресс в области рационального и оптимально проводимого лечения ряда болезней не должна иметь места фармакотерапия без учета биоритмов организма пациента и протекающего болезненного процесса, а также биоритмов фармакокинетики применяемых препаратов. Актуальным остается также вопрос вмешательства в натуральные системы регуляции и системы, охраняющие гомеостаз организма. Верным остается стремление удерживать концентрацию препарата в сыворотке крови на постоянном уровне в течении суток. Вечером и в течении ночи, биодоступность препарата, введенного перорально, очень низкая и является частью системы, предохраняющей организм в то время когда метаболическая и детоксикационная деятельность печени понижены. Учет временного фактора дополнительно увеличивает количество элементов, которые должны взвешивать при своей деятельности лечащий врач, клинический фармаколог и клинический провизор. ■

Насрулаева Х.Н., Магомедова З.Ш., Магомедова Р.Г., Алхазова Р.Т., Магомедова П.М., ФГБОУ ВО «Дагестанский государственный медицинский университет Минздрава России», г. Махачкала, Россия

Литература:

1. Заславская Р.М., Васькова Л.Б., Болсуновская Ю.Р. Хронофармакология и хрономедицина как новый методологический подход к оптимизации лечения // *Пространство и время* №1. 2012 С. 195-198
2. Иванникова Е.В., Жердев В.П., Бойко С.С., Большак Е.В. Исследование фармакокинетики и биодоступности в создании новых оригинальных лекарственных средств пептидной структуры и их оптимальных лекарственных форм. // *Фармакокинетика и фармакодинамика* 2013
3. Филиппова Е.В., Изможерова Н.В., Ларионов Л.П. // *Хронофармакологические особенности чувствительности ЦНС лабораторных крыс к действию некоторых психотропных препаратов на фоне хронической алкогольной интоксикации. Экспериментальная и клиническая фармакология*, 2017. -№ 11. С.26-28
4. Калько Е.А., Дрогатов С.М., Позднякова А.Ю., Захарко Н.В. Циркадианная зависимость токсичности парацетамола у крыс. // *Экспериментальная и клиническая фармакология*, 2016. -№ 7. - С.25-28.
5. Бреус Т.К., Чибисов С.М., Баевский Р.Н., Шебзухов К.В. // *Хроноструктура ритмов сердца и факторы внешней среды М., 2002 Монография. – М. Издательство Российского университета дружбы народов; Полиграф сервис, 2002. С-232*
6. Беляков К.В. *Основы хронофармакологии // Consilium provisorum*, 2006. -№ 3. -С.18-19
7. Комаров Ф.И., Рапопорт С.И., Малиновская Н.К. *Суточные ритмы в клинике внутренних болезней // Клиническая медицина*, 2005. -№ 8. С.8-12
8. Э.Б. Арушанян, В.А. Батурин., К.Б. Ованесов //

- Основы хрономедицины хронофармакологии. Учебное пособие для студентов. Ставрополь, 20164. Т.К.Бреус, С.М. Чибисов, Р.Н.Баевский., К.В.Шебзухов // Хроноструктура ритмов сердца и факторы внешней среды М., 2002 Монография. – М. Издательство Российского университета дружбы народов; Полиграф сервис, 2002. С-232
9. Визель А. А. Бронхиальная астма: современные тенденции в лечении// Вестник современной клинической медицины. 2011 №3. С-14-16
 10. Волкова М.И., Матвеев В.Б., Медведев С.В., Носов Д.А., Фигурин К.М., Хмелевский Е.В., Черняев В.А. Клинические рекомендации по диагностике и лечению больных раком мочевого пузыря// Общероссийский союз общественных объединений ассоциация онкологов россии. Москва. 2014. С. 20-32
 11. Бунятян Н.Д., Калько Е.А., Дрогозов С.М., Кононенко А.В Хронофармакологические особенности действия гепатопротекторов в эксперименте //Бюллетень экспериментальной биологии и медицины, 2018. -N 6. -С.712-715
 12. Арушанян Э.Б. Хронофармакология препаратов. Научный обзор //Российский психиатрический журнал, 2017.N 6. С.54-59.
 13. Баринская Т.О. //Химико-токсикологическое исследование кинетики алкоголя в крови, выдыхаемом воздухе, слюне и моче (к медицинскому освидетельствованию на состояние опьянения). Судебно- медицинский журнал №4 2011.С-24
 14. Баринская Т.О., Смирнов А.В, Саломатин Е.М, Шаев А.И. Скорость элиминации этанола (β_{60} , β -slope) у разных возрастных групп после приема умеренной и большой доз алкоголя // Судебно-медицинская экспертиза. - 2009. - № 5. - С. 23 – 27.
 15. Древаль А.В., Будул Н.А., Комердус И.В., Бритвин Т.А., Глазков А.А. Особенности побочных эффектов глюкокортикоидов в сравнении с проявлениями эндогенного гиперкортицизма //РМЖ «Медицинское обозрение» №1(1), 2018. С 12-16
 16. Визель А.А.Бронхиальная астма: современные тенденции в лечении //Вестник современной клинической медицины №3 2011. С 14-16
 17. Салихов И.Г., Лапина С.А.,Кириллова Э.Р //Лечение Ревматоидного Артрита Практическая медицина №8 2008 С. 4-9
 18. Ччасова Н.В., Имамединова Г.Р., Иголкина Е.В., Насонов Е.Л. Кетонал (кетопрофен) в практике ревматолога и терапевта//РМЖ «Медицинское обозрение» №8, 2019. С. 12-18
 19. Вилковьский Ф.А., Удалов С.Г. Клиническая хронофармакология в кардиологии// клиническая фармакология и терапия, 2003. -N 1. -с.94-96
 20. Запесочная И. Л., Автандилов А. Г.//Динамика суточного профиля артериального давления при пятилетнем наблюдении у больных артериальной гипертонией, работающих на крайнем севере. // Российский кардиологический журнал. №8. 2015 С.48-52
 21. Карпов Ю.А., Булкина О.С., Лопухова В.В., Козловская И.Л. Влияние климатических и метеорологических факторов на течение ишемической болезни сердца // Кардиологический вестник №8 2013. С 41-48
 22. Валеева Л.А., Нургалина Э.М., Годоражи О.Ю. Хронофармакологические эффекты бетагистина дигидрохлорида и фамотидина// Фармация, 2009. N 6.С.42-44
 23. Стукова А.Н., Бланка М.А, Семиглазовой Т.Ю., Беляева А.М. Фармакотерапия опухолей// Санкт-Петербург 2017 С. 42-48
 24. Селизарова Н. О. Антибиотики, нарушающие синтез макромолекул //Обзоры по клинической фармакологии и лекарственной терапии №1 С 71-78
 25. Ефанкина О.Н. Хронофармакологические принципы терапии неврологических больных// Проблемы управления здравоохранением, 2009. -N 4. -С.67-70