

УДК 616.72-002.77: 615.275.3: 577.171.55

ЗАПАЛЕННЯ – ДЕСИНХРОНОЗ І ЙОГО ХРОНОТЕРАПІЯ

С.В.Дмитренко, С.М.Дроговоз

Національний фармацевтичний університет

Ключові слова: мелатонін; запалення; НПЗП; біоритми; хронофармакологія

INFLAMMATION – DESYNCHRONOSIS AND ITS CHONOTHERAPY

S.V.Dmytrenko, S.M.Drogovoz

National University of Pharmacy

Key words: melatonin; inflammation; NSAIDs; biorhythms; chronopharmacology

Experimental and clinical studies have detremined chronobiological features of the course of the inflammatory process in patients with rheumatoid arthritis (RA). Desynchronization of daily and seasonal rhythms of the anti-inflammatory, immune and endocrine systems of the body is observed in inflammation; it appears as aggravation of RA in the early morning and during the autumn-winter and winter-spring periods. The basic drugs to relieve pain associated with RA are non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAID's). In spite of a large assortment of NSAID's the traditional scheme of prescribing of these medicines does not always allow to gain the desired therapeutic effect and decrease the negative influence on the patient's organism. Introduction of the preventive scheme prescribing of this group of medicines is a perspective way to improve the anti-inflammatory therapy. This scheme allows to make the treatment more effective and reduce side effects. The clinical experience of safe and effective drug therapy of the disease taking into account days and seasons is presented.

Біологічні ритми розповсюджені в живій природі. Порушення біоритмів (десинхроноз) є однією з причин явної чи прихованої патології, станом «передхвороби», ендогенною патологічною основою розвитку порушення нормальних біоритмів [2, 3, 5]. Десинхроноз виникає як результат фазового порушення між ритмами організму і тими періодичними змінами в навколишньому середовищі, які для організму виступають датчиками часу, або внаслідок порушення координації між ритмами в самій системі. Десинхроноз як неспецифічний функціональний стан організму є адаптаційним синдромом, який передує клінічним проявам хвороби.

Запалення – це природна захисна реакція організму на пошкоджуючу дію факторів зовнішнього середовища. В основі запалення лежить прихований десинхроноз запальної та протизапальної, імунної та ендокринної систем організму. Ключова роль у розвитку десинхронозу при запаленні належить

зміні ритму секреції гормону епіфізу – мелатоніну [2, 3]. Цей гормон регулює ритмічність багатьох процесів в організмі, у тому числі режим сну – неспання, впливає на роботу ендокринної на імунної систем організму. Синтез мелатоніну залежить від кількості світла. У нормі акрофаза (максимум) синтезу мелатоніну спостерігається о першій годині, а акрофаза синтезу кортикостероїдів, зокрема кортизолу – о п'ятій годині (рис. 1) [2, 7]. Окрім циркадіанного (добового) існує також сезонний ритм синтезу мелатоніну. Пізньою осінню і зимою у зв'язку зі скороченням світлового дня рівень даного гормону в організмі підвищується. Весною і літом, навпаки, концентрація мелатоніну в крові знижується [2, 10].

Мелатонін регулює роботу імунної системи: підвищення активності Т- і В-імунних клітин і фагоцитів протягом доби відбувається паралельно зі зростанням концентрації мелатоніну у крові. Також він стимулює синтез лімфоцитами і нейтрофілами цитокінів, посилю-

ючи, таким чином, імунну відповідь. Мелатонін підвищує активність клітин тимусу, прискорює диференціювання Т-лімфоцитів і відновлює чутливість шкіри до антигенів, що може означати відновлення пам'яті Т-клітин і посилення їх здатності до диференціації антигенів [9]. Але для імунної системи, крім безпосередньо захисної функції, особливо важлива здатність відрізняти свої клітини організму від чужорідних. Порушення цієї здатності може призвести до розвитку аутоімунних захворювань [6, 7].

Ревматоїдний артрит – запальне захворювання аутоімунної природи з яскраво вираженим добовим та сезонними ритмами. Захворювання загострюється у зимово-весняний або осінньо-зимовий періоди. Причини такої періодичності пов'язують із десинхронозом ритму медіаторів та модуляторів запалення, вітаміну D і мелатоніну.

Виділення таких медіаторів, як простагландини (ПГ), інтерлейкіни (ІЛ), фактор некрозу пухлини- α (ФНП- α) та γ -інтерферону (γ -ІНФ) регулюється мелатоніном і кортикостероїдами. У хворих на ревматоїдний артрит

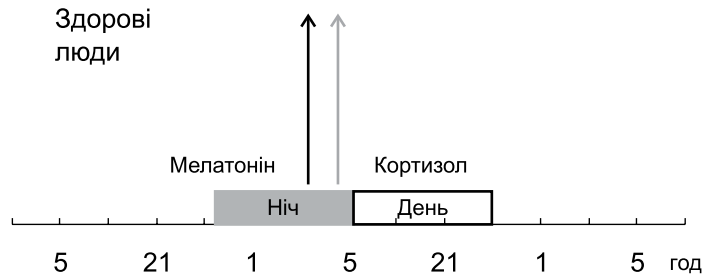


Рис. 1. Взаємозв'язок ритмів виділення мелатоніну і кортизолу у здорових осіб

акрофаза секреції мелатоніну спостерігається о 23-24 годині; крім того, її пік вищий і вона більш тривала порівняно зі здоровими людьми. Відповідна зміна в часі акрофази синтезу кортизолу у хворих з ревматоїдним артритом не спостерігається, вона, як і раніше, припадає на 5 годину [10]. Внаслідок такої різниці в ритмах мелатоніну та кортизолу виникає їх десинхроноз. Крім того, вищий пік, більш раннє настання і довга тривалість акрофази виділення мелатоніну викликають підвищення активності імунокомпетентних клітин – Т- і В-лімфоцитів, моноцитів, лейкоцитів [9].

У свою чергу, ці клітини виділяють комплекс прозапальних медіаторів: інтерлейкіни 1, 2, 6, 12, ФНП- α , γ -ІНФ, ЦОГ-2. Кожен з цих медіаторів бере участь у розвитку симптомів запалення і володіє певним добовим ритмом, який повторює ритм мелатоніну (рис. 2) [2, 3].

Хворі на ревматоїдний артрит відзначають виражену ритмічність симптомів захворювання, таких як біль, ранкова скутість, які досягають максимуму рано вранці близько 5-8 годин, коли секреція мелатоніну знижується, а синтез кортизолу посилюється [10, 12]. Дана ритмічність також пояснюється з точки зору де-

синхронозу: порушення синтезу мелатоніну (1-3 г) тягне за собою зміну ритмів секреції цитокінів, інтерлейкінів, простагландинів, прозапальні ефекти яких не можуть бути купіровані ендогенними кортикостероїдами саме через їх більш пізню секрецію (5-8 годин) (рис. 3).

Згідно з даними зарубіжних вчених [8] на перебіг ревматоїдного артриту впливає циркадіанний та сезонні ритми секреції вітаміну D. Синтез цього вітаміну в організмі залежить від кількості світла, яке потрапляє на шкіру людини. Літом його багато, а зимою – недостатньо. У фізіологічних концентраціях вітамін D знижує ризик розвитку ревматоїдного артриту, нормалізує обмін кальцію і фосфору і у комплексному лікуванні сприяє зменшенню вираженості симптомів цього захворювання: вітамін D пригнічує Т-1-залежну імунну відповідь, чим сприяє зменшенню синтезу медіаторів запалення, інтерлейкінів 1, 6, ФНП- α і γ -ІНФ [8].

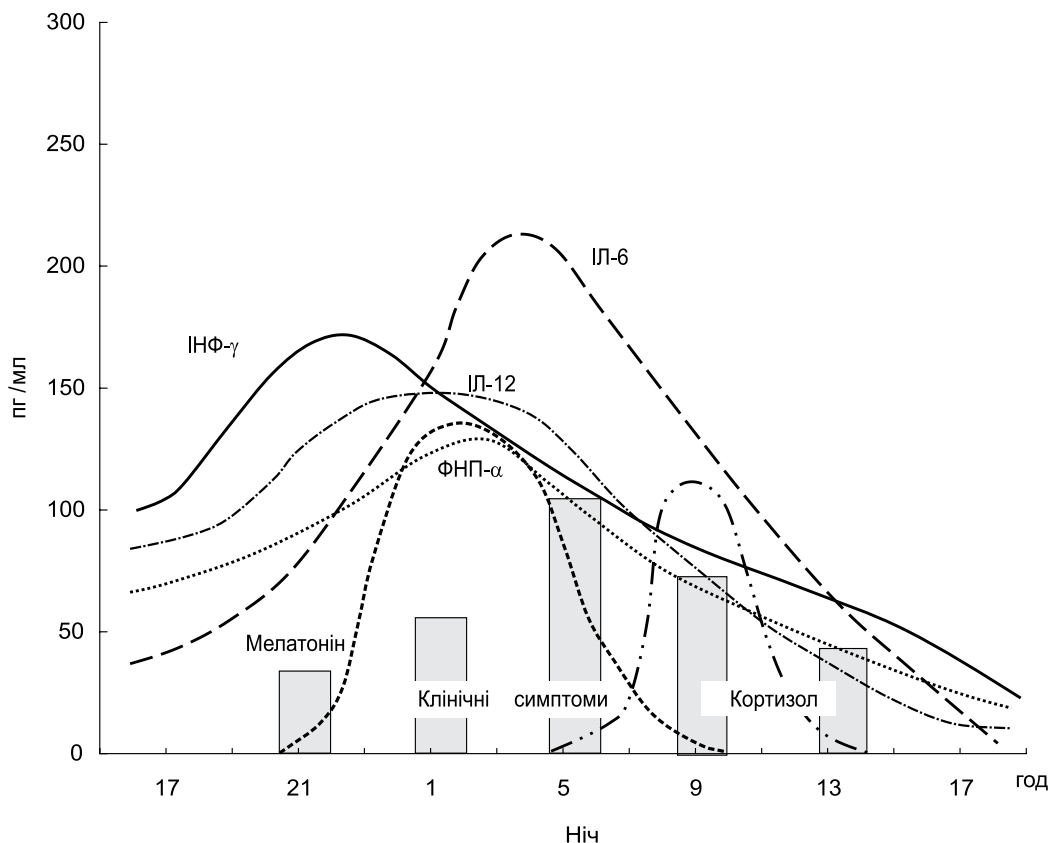


Рис. 2. Взаємозв'язок симптомів ревматоїдного артриту і ритмів синтезу медіаторів запалення

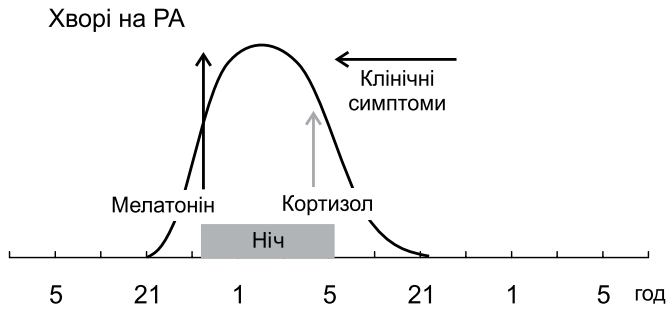


Рис. 3. Взаємозв'язок мелатоніну і кортизолу у хворих на ревматоїдний артрит [11]

Основними засобами для купірування больового синдрому і запального процесу при ревматоїдному артриті є нестероїдні протизапальні препарати (НПВП), механізм дії яких полягає у вибіркового пригніченні ЦОГ-2 [11]. Для деяких препаратів вже існує, а для основної маси НПВП є перспективною розробка хронотерапевтичних схем їх застосування. Достовірно відомо, що, по-перше, ці препарати вдвічі ефективніші, якщо їх приймати щонайменше за 2 години до того, як біль та інші симптоми запалення досягнуть піку (акрофази).

По-друге, при прийомі на ніч цих препаратів значно пом'якшуються їх побічні ефекти, такі як подразнення слизової оболонки шлунка, головний біль і тривожність. Зменшення вираженості побічної дії НПВП можна пояснити тим, що ЦОГ-1 регулює процес синтезу цитопротекторних простагландинів та слизу у шлунку, максимум секреції яких припадає на 8-10 годину ранку. В цей же час послаблюється активність синтезу і зменшується кількість ЦОГ-2 у місці запалення під впливом ендогенних глюкокортикоїдів. Внаслідок поєднання цих факторів прийнята доза НПВП, невібіркового інгібітора ЦОГ, витрачається в меншій мірі на пригнічення невеликої кількості ЦОГ-2 і у більшій мірі на пригнічення ЦОГ-1, що і призводить до захворювань ШКТ [11]. Крім того, багато НПВП, будучи кислотою за хімічною природою, справляють пряму подразнювальну дію на слизову оболонку шлунка.

На теперішній час встановлені особливості хронотерапевтичної дії НПВП в залежності від часу їх прийому: при прийомі індометацину у ранкові години вчетверо частіше виникають такі побічні ефекти, як тривожність, головний біль, нудота, діарея. Тому при призначенні препарату рекомендується співвідношення вечірньої та ранкової доз як 2:1.

При дослідженні індометацину встановлено, що одноразовий вечірній прийом препарату сприяє більш ефективному контролю ранкових симптомів захворювання, а побічна дія проявляється набагато рідше. Також пацієнти відмічали, що при прийомі індометацину за 4-8 годин до передбачуваного загострення симптомів захворювання його ефективність підвищувалась у кілька разів. У хворих на ревматоїдний артрит при введенні індометацину ввечері швидше купірується больовий синдром і нормалізується температура тіла. Якщо при ревматоїдному артриті акрофаза (максимум) температури тіла спостерігається в інтервалі з 12 до 18 години, а болі найбільш виражені ввечері, то індометацин згідно з превентивною схемою хронотерапії рекомендується призначати о 12 годині. Якщо болі виникають вночі, то препарат рекомендується приймати після 19 години [10, 11].

Аналогічні результати одержали європейські вчені [10]. Вони встановили, що вечірній чи ранковий прийом 200 мг кетопрофену не впливає на силу терапевтичного ефекту, але при

вечірньому прийомі частота побічних ефектів з боку ШКТ знижувалась у 2 рази. При вечірньому прийомі вища біодоступність і менший час, необхідний для досягнення максимальної концентрації препарату в крові.

Флурбіпрофен справляє найбільш ефективну дію при прийомі вранці та ввечері. Однократне призначення ібупрофену дітям з гломерулонефритом за 1-2 години до акрофаз трансамідази сприяє підвищенню його ефективності і значному зменшенню побічної дії.

Ульцерогенна активність 300 мг аспірину не залежить від часу прийому (ранок чи вечір), але у другій половині дня токсичність ацетилсаліцилової кислоти на 40 % менша, ніж у першій, тому рекомендується співвідношення ранкової і вечірньої доз як 1:2. Встановлена сезонна залежність для аспірину: максимум протизапальної активності спостерігається у січні-березні, а мінімум ефективності – червень-серпень, що вимагає корекції доз залежно від сезону. Саліцилати посилено виводяться при лужній реакції сечі (неспанія) і зменшується їх виділення при кислій реакції (сон). Враховуючи сезонні особливості біоритмів організму, рекомендується в зимовий період приймати НПЗП стандартними дозами з поступовим їх зменшенням, а навесні приймати препарати коротким курсом зі швидким зменшенням дози до мінімальної [12].

У комплексній терапії ревматоїдного артрити також використовують хроносхеми вітаміну D і препаратів супероксиддисмутази. Встановлено, що після тримісячної терапії великими дозами даного вітаміну терапевтичний ефект спостерігався у 89% пацієнтів з ревматоїдним артритом, у тому числі у 45% спостерігалась ремісія, а у 44% – значне покращення стану [4].

В патогенезі ревматоїдного артрити не остання роль належить активації процесів вільно-

радикального окиснення. Вільні радикали, такі як супероксид і пероксинітрит, які утворюються у великих кількостях в місці запалення, пошкоджують клітини і спричиняють посилення запального процесу, збільшення осередку запалення, посилюють утворення ексудату [1]. Однак, організм знайшов спосіб нейтралізувати такі вільні радикали за допомогою ферменту супероксиддисмутази (СОД), яка розкладає супероксид на менш токсичний пероксид і кисень і таким чином сприяє зменшенню запалення [1].

На основі ендогенної еритроцитарної СОД створені препарати: «Рексод», «Ерисод», «Пероксинорм», «Палосеїн». Активність даних препаратів носить певний добовий ритм: при ран-

ковому введенні препаратів СОД антиексудативна активність в 1,5 рази більша, ніж при денному чи вечірньому. При денному введенні рексод починає діяти набагато швидше, ніж введений вранці чи ввечері [1].

Крім циркадіанного біоритму активність цього препарату залежить від сезону. Весною максимум антиексудативної активності препарату «Рексод» припадає на другу годину після введення, а зимою – на другу та п'яту години. Найменша ж активність препарату спостерігається літом і восени. Таким чином, застосування препаратів СОД найбільш ефективно зимою і весною в ранкові години.

ВИСНОВКИ

Симптоми ревматоїдного артрити мають виражений цир-

кадіанний ритм: вони посилюються вранці, коли спостерігається акрофаза синтезу прозапальних цитокінів, інтерлейкінів і простагландинів і мінімум синтезу кортизолу.

Ефективність і безпечність НПВП тісно пов'язана з часом їх прийому відносно акрофазі симптомів захворювання. Превентивна схема (за кілька годин до акрофазі симптомів захворювання) хронофармакотерапії дозволяє підвищити ефективність НПВП при зменшенні кількості побічних ефектів.

Розробка перспективних схем хронотерапії ревматоїдного артрити дозволить по-новому розглянути вже відомі методи його лікування для досягнення ефективною і безпечною фармакотерапії.

ЛІТЕРАТУРА

1. Деримедведь Л.В., Перцев И.М., Шуванова Е.В. и др. Взаимодействие лекарств и эффективность фармакотерапии / Под ред. И.М.Перцева. – Х.: Мегаполис, 2002. – 784 с.
2. Комаров Ф.И., Рапопорт С.И. Мелатонин в норме и патологии. – М.: Медпрактика-М, 2004. – 308 с.
3. Комаров Ф.И., Рапопорт С.И. Хронобиология и хрономедицина. – М.: Триада-Х, 2000. – 488 с.
4. Степанов А.В., Л. Деримедведь.В., Чурилова И.В. и др. Клинико-экспериментальное обоснование применения супероксиддисмутаза в медицине. – Х.: НФаУ; Золотые страницы, 2004. – 288 с.
5. Хильдебрандт Г., Мозер М., Лехофер М. Хронобиология и хрономедицина. – М.: Арнебия, 2006. – 144 с.
6. Choy E.H.S., Panayi G.S. // *New Eng. J. Med.* – 2001 – №344. – P. 907-916.
7. Cutolo M. // *Nat. Rev. Rheumatol.* – 2011. – №7. – P. 500-502.
8. Cutolo M., Otsa K., Laas K. et al. // *Clin. Exp. Rheumatol.* – 2006. – №24. – P. 702-704.
9. Lange T., Dimitrov S., Born J. // *Ann. N. Y. Acad. Sci.* – 2010. – №1193. – P. 48-53.
10. Maestroni G.J.M., Sulli A., Pizzorni C. et al. // *Clin. Exp. Rheumatol.* – 2002. – №20. – P. 14-22.
11. Smolensky M.H., Peppas N.A. // *Adv. Drug Deliv. Rev.* – 2007. – №59. – P. 828-851.
12. Straub R.H., Cutolo M. // *Arthritis. Rheum.* – 2007. – №56. – P. 399-408.

ЗАПАЛЕННЯ – ДЕСИНХРОНОЗ І ЙОГО ХРОНОТЕРАПІЯ

С.В.Дмитренко, С.М.Дрогозов

Національний фармацевтичний університет

Ключові слова: мелатонін; запалення; НПЗП; біоритми; хронофармакологія

Експериментальні та клінічні дослідження встановили хронобіологічні особливості перебігу запального процесу у хворих на ревматоїдний артрит (РА). Для запалення характерний десинхроноз добових і сезонних ритмів протизапальної, імунної та ендокринної систем організму, що проявляється у загостренні симптомів РА рано вранці та протягом осінньо-зимового і зимово-весняного періодів. Основними препаратами для усунення симптомів РА є нестероїдні протизапальні засоби (НПЗЗ). Незважаючи на широкий асортимент препаратів даної фармакологічної групи, традиційна схема їх призначення не завжди дозволяє досягти бажаного терапевтичного ефекту і мінімізувати негативну дію ліків на організм хворого. Одним з перспективних напрямків оптимізації протизапальної терапії є впровадження превентивних схем призначення препаратів групи НПЗЗ, що дозволить підвищити ефективність та безпечність їх застосування. Представлений клінічний досвід ефективною та безпечною фармакотерапії даного захворювання з врахуванням доби та сезонів року.

ВОСПАЛЕНИЕ – ДЕСИНХРОНОЗ И ЕГО ХРОНОТЕРАПИЯ**С.В.Дмитренко, С.М.Дроговоз****Национальный фармацевтический университет***Ключевые слова: мелатонин; воспаление; НПВП; биоритмы; хронофармакология*

Экспериментальные и клинические исследования установили хронобиологические особенности протекания воспалительного процесса у больных ревматоидным артритом (РА). При воспалении наблюдается десинхроноз суточных и сезонных ритмов противовоспалительной, иммунной и эндокринной систем организма, что проявляется обострением симптомов РА ранним утром и в течение осенне-зимнего и зимне-весеннего периодов. Основными препаратами для устранения симптомов РА являются нестероидные противовоспалительные средства (НПВС). Несмотря на широкий ассортимент препаратов данной фармакологической группы, традиционная схема их назначения не всегда позволяет достичь желанного терапевтического эффекта и минимизировать негативное действие лекарств на организм больного. Одним из перспективных направлений оптимизации противовоспалительной терапии является внедрение превентивных схем применения препаратов группы НПВС, что позволит повысить эффективность и безопасность их применения. Представлен клинический опыт эффективной и безопасной фармакотерапии данного заболевания с учетом суток и сезонов года.

Адреса для листування: 61002, м. Харків,
вул. Мельникова, 12. Тел. (57) 706-30-69.
E-mail: serhii_dmytrenko91@mail.ru.
Національний фармацевтичний університет

Надійшла до редакції 05.11.2012 р.

**Інформаційне повідомлення відділу фармакологічного нагляду
ДП «Державний експертний центр» МОЗ України**

Про підозрювану побічну дію препарату, який містить **артикаїну гідрохлорид та епінефрину гідрохлорид** (Препарати для місцевої анестезії. Код АТС N 01B B58)

Хворій К. (22 роки) з метою проведення інфільтраційної анестезії при оперативному втручанні з приводу гіпертрофії ясеневого сосочка було застосовано препарат, який містить артикаїну гідрохлорид та епінефрину гідрохлорид (1,7 мл одноразово). Через 20 хвилин після введення препарату, який містить артикаїну гідрохлорид та епінефрину гідрохлорид, у хворої почервоніла шкіра підборіддя, виникли відчуття свербіж, з'явився незначний набряк підборіддя. Препарат, який містить артикаїну гідрохлорид та епінефрину гідрохлорид, було відмінено, реакцію купували за допомогою преднізолону та димедролу. Після вжитих заходів зазначені явища минули без наслідків.

Алергологічний анамнез не обтяжений. Будь-які незвичайні реакції на ліки або хімічні речовини в минулому невідомі.

Інформація надійшла від Кіровоградського регіонального відділення ДП «Державний експертний центр» МОЗ України.