

Нестероїдні протизапальні препарати: застосування з позицій хронофармакології

О.П. Микитюк, Т.О. Ілащук

Буковинський державний медичний університет, м. Чернівці

Проаналізовано результати світових досліджень за 30 років у галузі хронофармакології нестероїдних протизапальних препаратів. Показано, що їхні як фармакокінетика, так і фармакодинаміка є час-залежними, що обов'язково слід враховувати в клінічній практиці та під час планування фармакологічних досліджень.

Ключові слова: нестероїдні протизапальні препарати, циркадіанні ритми, хронофармакологія.

Тридцятирічний досвід фундаментальних досліджень підтверджує існування добових та сезонних варіацій клінічних та лабораторних параметрів у хворих із запальними та дегенеративними розладами опорно-рухового апарату. Ідентифікація таких ритмів є надзвичайно важливою для пацієнтів – як для планування їхньої добової активності, так і для підбору індивідуальних терапевтичних програм, що може сприяти більш значному позитивному ефекту (програми «хронотерапії»).

Запальні процеси у людей та лабораторних тварин варіюють за інтенсивністю впродовж дня і відображають циркадіанні варіації кількості та взаємодій клітинних компонентів – учасників імунної відповіді. Доведено, що токсичність, фармакокінетичні властивості та терапевтична ефективність багатьох лікарських засобів теж змінюються впродовж доби залежно від часу застосування, часто завдяки ритмічним добовим змінам фізіологічного статусу людини. Ще у 1963 році Dubois та Adler показали, що ранкове вживання середньої дози глюкокортикоїдів було настільки ж ефективним, наскільки значно більші дози, що призначалися в інший час. Карагенін-індукований запальний набряк є найбільш часто використовуваною моделлю запалення за кордоном для вивчення протизапальних агентів і виявляє добові флуктуації у величині набрякання та у відсотках редукції індометацином (Labreque та ін.). Наприклад, в одній із серій їхніх досліджень індометацин пригнічував запальний набряк на 39% при застосуванні о 8.00, але був практично неефективним о 20.00. Цікаві дані щодо впливу часу призначення нестероїдних протизапальних препаратів (НПЗП) на індуковану міграцію поліморфноядерних лейкоцитів до патологічного вогнища. Наприклад, о 13.00 1 мг/кг індометацину збільшував міграцію клітин на 81%, а застосування його в дозі 3 мг/кг у цей самий час знижувало міграцію на 46%. Доза 9 мг/кг викликала такий самий ефект, як 3 мг/кг о 13.00, проте збільшувала міграцію лейкоцитів на 88% о 21.00. Анальгетичний вплив індометацину у мишей був вищим при дозуванні у період відпочинку (ранок), що відповідає усуненню нічного болю людей.

Pownall та Knapp (1980) виявили подібні властивості і при застосуванні інших НПЗП: так, флурбіпрофен у дозі 1 мг/кг виявляв протизапальну дію, вираженість якої становила від 67% до 209% залежно від часу застосування засобу. Kowanok та співавтори (1981) довели, що 100 мг флурбіпрофену двічі на добу (друге вживання – пізно ввечері) за ревматоїдного артриту ефективніші, ніж 50 мг/до-

бу чотирикратно – це дозволяє більш ефективно контролювати самопочуття хворого та перебіг патологічного процесу. Rejholes та співавтори підтвердили ці дані у 1984 р. у великому рандомізованому подвійному сліпому мультицентровому дослідженні.

Варіації у терапевтичній ефективності, зумовлені циркадіанними факторами, вивчені найкраще для випадків одноразового дозування засобів і є надзвичайно важливими у випадках, коли терапевтичною рекомендацією є саме зазначений режим. Проте проводяться спроби оптимізації і багаторазового дозування НПЗП: так, показано, що за спондилоартритів та коксартрозу дворазове застосування ліків зі збільшенням дози у вечірній час переноситься краще і забезпечує таку саму ефективність, як і триразове вживання дробних доз.

Reinberg та співавтори (1991) також провели невелике дослідження з хронофармакології теноксикаму (період напіввиведення – 3 дні) у хворих зі спондилоартритом (11 пацієнтів), остеоартрозом (7) та ревматоїдним артритом. У перехресному рандомізованому подвійному сліпому дослідженні скутість та біль оцінювали за 24 год при вживанні НПЗП протягом місяця у різні години (8.00, 12.00 та 20.00). Максимальну ефективність встановили для післяобіднього вживання медикамента.

Час-залежні варіації фармакокінетики, як на сьогодні доведено, залежать від біологічних ритмів організму на кожному етапі перебування лікарських засобів в організмі – абсорбції (залежить від добових варіацій рН у травному тракті, моторики, кровотоку у стінках травного тракту), розподілу по організму (концентрація зв'язувальних білків плазми, вираженість кровопостачання тканин), метаболізму (добові зміни активності печінкових ферментів) та виведення (клубочкова фільтрація та канальцева резорбція, рН сечі тощо). Дослідження параметрів фармакокінетики у лабораторних тварин (щури) довели, що швидкість та обсяг абсорбції НПЗП варіюють від часу застосування: значно вищі рівні в плазмі та коротший час досягнення пікових значень спостерігали, коли щури отримували дози індометацину, фенілбутазону чи аспірину на початку періоду їхньої активності (у 20.00). Подальші дослідження показали, що часова залежність всмоктування існує і для препаратів інших фармакологічних груп. Доведено, що вищі вечірні рівні абсорбції виявляли у щурів лише при застосуванні ліпідорозчинних ліків (більшість НПЗП), проте не для водорозчинних (антипірин). Оскільки доведено, що кровотік у гастроінтестинальному тракті є вищим на початку періоду активності, це може бути поясненням вищезгаданої особливості фармакокінетики. Така сама закономірність встановлена при застосуванні індометацину у молодих здорових добровольців (максимальна концентрація в плазмі за найменшого часу її досягнення при вживанні ліків о 7.00–11.00 порівняно з 15.00, 19.00 та 23.00) та хворих на ревматоїдний артрит. В останніх увечері о 20.00 виникла необхідність збільшення часу для досягнення максимальної

концентрації препарату, та її значення були найменшими порівняно з результатами в попередніх годинах дослідження, а метаболіти в крові пацієнтів виявляли впродовж значно довшого часового проміжку. Такі самі дані отримали Levi та співавтори – концентрація індометацину в плазмі була вдвічі більшою через 12 год після вечірнього (20.00) застосування порівняно із ранішнім. Starek у 1990 р. встановив такі самі закономірності для перорального застосування фенацетину та антипірину – максимальну елімінацію відзначали о 10.00, мінімальну – о 22.00, а Jamali – для кетопрофену. Ollagnier та колеги на противагу виявили більшу площу під кривою, вищу максимальну концентрацію і швидкість досягнення максимальної концентрації при застосуванні вранці о 7.00. Останні особливості характерні і для диклофенаку (Mustafa, 1991). Проте за Bruguerolle та ін. ці важливі часові аспекти можуть бути значно модифіковані або й повністю відсутні в осіб похилого віку.

Показано, що застосування ацетилсаліцилової кислоти (АСК) після їди уповільнює системну абсорбцію препарату, але не впливає на її рівень. Спостерігали різке підвищення плазмових концентрацій АСК при застосуванні рано вранці незалежно від зв'язку із вживанням їжі. Допускають або існування добового ритму біодоступності засобу, або ж тривалий час збереження фрагментів ліків у шлунку при вживанні на ніч [1].

Вказані хронофармакологічні особливості не залежать від виду (згадані закономірності спостерігали за застосування індометацину, фенілбуазону, суліндаку, кетолораку, аспірину) і форми введення НПЗП – таблеток, капсул та їх постійного парентерального введення. Слід окремо зазначити, що навіть цілодобове введення кетопрофену зі сталою швидкістю – не призводило до отримання постійних концентрацій у плазмі – пікові концентрації отримували о 21.00, а низькі – вранці.

Дані більшості досліджень вказують, що максимальний анальгетичний ефект НПЗП проявляється при застосуванні їх за декілька годин до настання піку вираженості больових відчуттів. Максимальну ефективність НПЗП за артритів спостерігали у разі призначення у години відпочинку пацієнтів (Reinberg та співав., Solankar, 2005). Ці самі дослідники виявили, що у людей все відбувається навпаки – вживання 100 мг індометацину об 11.00 та 15.00 здоровими добровольцями спричиняло значні порушення ендогенного ритму температури тіла, навичок «око-рука», настрою та самопочуття, сили стискання, рН сечі, ритму 17-гідрокортикостероїдів та систолічного артеріального тиску. Проте призначення о 19.00 та 23.00 не виявляло значних впливів на ритми та величини згаданих параметрів.

Існують спостереження добової залежності розвитку улцерогенних ефектів НПЗП. Так, для фенілбуазону даних щодо циркаданих варіацій їхнього розвитку при дослідженні дорослих щурів-самців не отримали, проте спостерігали зростання кількості шлункових ерозій у самок за внутрішньошлункового застосування аспірину на початку періоду активності тварин. У 1987 р. дослідження побічних явищ аспірину у людей залежно від часу доби виконали Moore та Goo, результатом стали висновки, що вживання 1000 мг вранці збільшує розвиток гастропатій вдвічі. Для кетопрофену, аналогічно, безпечність у щурів значно вища при застосуванні на початку періоду спокою (8.00), а ризик розвитку виразок травного тракту – о 20.00. У наступні роки було проведено ще низку подібних спостережень, результати яких були в цілому подібними, незважаючи на певні інтеріндивідуальні відмінності.

Clench та співавтори встановили, що пероральне застосування індометацину продукувало менше побічних ефектів щодо травного тракту при вживанні увечері. Вони спробували довести, що застосування НПЗП о 24.00 сприяє зменшенню інтенсивності больового синдрому та skutosti у хворих на остеоартроз, а також описали зміни 11 параметрів організму за час-залежного впливу індометацину. Факт, що більшість досліджуваних ритмів порушувались або виявляли ознаки значного, хоча і зворотного, пригнічення, коли індометацин застосовували вранці, привів авторів до висновку, що в цілому загальна толерантність до препарату знижується за його вранішнього застосування. Nukissson повідомив, що 5 із 10 пацієнтів відчували побічні ефекти з боку нервової системи при застосуванні індометацину вранці, і лише один – при вживанні у вечірні години та вночі.

У дослідженні хроноефективності та хронотоксичності індометацину, виконаному Levi та співавторами (1985), брали участь 69 пацієнтів із ОА кульшового та колінного суглобів. В цілому 44% обстежених (29 осіб) відзначали наявність побічних ефектів під час вживання препарату. Серйозні несприятливі реакції трапились у 4 осіб, ставши причиною їхнього виключення із дослідження. Дев'ятнадцять пацієнтів відчували симптоми, зумовлені впливом на центральну нервову систему (головний біль, запаморочення, тривожність тощо), у 8 мали місце симптоми подразнення травного тракту (нудота, біль у ділянці шлунка, діарея), у 2 – обидва види симптомів. Так, 2/3 побічних ефектів були ЦНС-зумовленими. При цьому вранішнє вживання НПЗП було асоційоване з їхньою кількістю, що у 2–20 разів перевищувала таку у разі вечірнього вживання. Дослідження Boissier (1990) показали, що застосування кетопрофену вранці спричиняло вдвічі вищу частоту НПЗП-індукованих гастропатій порівняно із вживанням на ніч.

При проведенні хронотерапевтичного дослідження (Levi та співав., 1985) 28% пацієнтів із 69 визнавали оптимальним застосування Індометацину вранці, проте 22% та 35% – застосування після обіду та увечері відповідно. При цьому застосування НПЗП не порушувало первинної структури хроноритму прояву больових відчуттів. Проте побічні ефекти переважно мали місце у хворих, що вживали засіб у першій половині дня (62% проти 7%), а при застосуванні увечері ефективність індометацину була вдвічі вищою. Подібну закономірність встановлено для аспірину та теноксикаму, а також останніми роками – для високих доз цецекоксибу.

Схожі результати отримано в іншому мультицентровому дослідженні – по 40% пацієнтів визнавали оптимальним для себе тривале вживання НПЗП увечері та після полудня, і лише біля до 20% – у ранкові години.

Результати різних досліджень свідчать про те, що одна й та сама доза ліків може спричинити різний ефект залежно від часу застосування і що ретельний вибір часу застосування здатен значно збільшити ефективність НПЗП і помітно знизити їхні побічні ефекти. Якщо терапія із застосуванням НПЗП є неефективною або створює забагато побічних впливів, перед призначенням іншого засобу слід відкоригувати час вживання попередньо застосовуваного препарату.

Клініцистам слід брати до уваги той факт, що призначення НПЗП повинне враховувати біологічні ритми як самих проявів захворювання, так і те, що дози ліків слід модифікувати протягом доби для отримання максимального анальгетичного ефекту. Проведення хрономедичних досліджень у даному напрямку зберігає свою актуальність і є незаперечною вимогою для вибору раціональної терапії.

Нестероидные противовоспалительные препараты: применение с позиций хронофармакологии
О.П. Микитюк, Т.А Илащук

Non-steroidal anti-inflammatory drugs: the use of a position-ogy hronofarmako
O.P. Mikityuk, T.A. Ilashchuk

Проанализированы результаты мировых исследований за 30 лет в области хронофармакологии нестероидных противовоспалительных препаратов. Показано, что как фармакокинетика, так и фармакодинамика их являются время-зависимыми, что следует учитывать в клинической практике и при планировании научных исследований.

Ключевые слова: нестероидные противовоспалительные препараты, циркадианные ритмы, хронофармакология.

Results of world-wide investigations in chronopharmacology of non-steroidal anti-inflammatory drugs were analyzed. We demonstrated that their pharmacokinetics and pharmacodynamics are time-dependent that should be taken into account in clinical practice and in planning of research investigations.

Key words: non-steroidal anti-inflammatory drugs, circadian rhythms, chronopharmacology.

Сведения об авторах

Микитюк Оксана Павловна – Буковинский государственный медицинский университет, 58002, г. Черновцы, пл. Театральная, 2; тел.: (03722) 31-36-1. E-mail: oksana_mp@mail.ru

Илащук Татьяна Александровна – Буковинский государственный медицинский университет, 58002, г. Черновцы, пл. Театральная, 2; тел.: (03722) 31-36-1. E-mail: tilashchuk@mail.ru

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Bruguerolle B., Labrecque G. Rhythmic pattern in pain and their chronotherapy // B. Bruguerolle, G. Labrecque. – Adv Drug Deliv Rev. – 2007. – 59 (9–10). – P. 883–95.
2. Bruguerolle B. Chronopharmacokinetics. Current status //B. Bruguerolle – Clin Pharmacokinet. Aug, 1998. – 35 (2). – P. 83–94.
3. Bruhn C. Chronopharmacology: exact timing of drug dose improves the treatment outcome //C. Bruhn. – Dtsch Med Wochenschr. – May 2009. – 134 (20). – P. 20.
4. Bureau J.P., Labrecque G. Biological rhythm, inflammation and non-steroidal anti-inflammatory agents // J.P. Bureau, G. Labrecque – Pathol. Biol. (Paris). – Sep. 1996. – 44 (7). – P. 610–7.
5. Evaluation of chronopharmacodynamics of indomethacin by the kaolin-induced pain model in mice // Cui Y, Sugimoto K., Araki N., Fujimura A. – Chronobiol. Int. – May 2003. – 20 (3). – P. 473–84.
6. Lemmer B. Chronopharmakologie. Tagesrhythmen und Arzneimittelwirkung // B. Lemmer. – Stuttgart. – 2004. – 180 p.
7. Redfeln P. Chronotherapeutics // Redfeln P. (Edited by) London, Pharmaceutical Press. – 2004. – 426 p.
8. Solankar A.K., Jagtap A.G. Chronobiological and chronopharmacological studies of ketoprofen and its solid dispersion form using adjuvant arthritis model in rats // A.K. Solankar, A.G. Jagtap – Indian J. Exp. Biol. – Jan. 2005. – 43 (1). – P. 46–52.

Статья поступила в редакцию 12.04.2013