

С. М. Дроговоз¹, С. В. Дмитренко¹,
А. Л. Штробля², Е. М. Вашкеба-Бітлер²

Хронофармакологічні особливості дії вольтарену

¹Національний фармацевтичний університет, м. Харків

²Ужгородський національний університет

Ключові слова: хронофармакологія, вольтарен, карагенін

З кожним роком зростає кількість звернень до лікарів з приводу захворювань, зумовлених запаленням, таких як остеоартрит, ревматоїдний артрит, ревматизм. За оцінками спеціалістів станом на 2009 рік у США на подібні ревматичні захворювання страждало близько 49 млн чоловік, у тому числі на артрит – 26,7 млн, на ревматоїдний артрит – 2,7 млн. До 2020 року очікується зростання кількості таких хворих до 59 млн [15].

Основою традиційної протизапальної терапії є нестероїдні протизапальні препарати (НПЗП) [6, 7, 9].

Однак, не зважаючи на широкий асортимент НПЗП, у світі продовжуються інтенсивні дослідження з пошуку нових та модифікації існуючих протизапальних ліків, а також оптимальних терапевтичних схем призначення НПЗП з метою підвищення їхньої ефективності та безпечності. Це пов'язано з тим, що сучасні НПЗП у більшості мають побічні ефекти, які обмежують їхнє застосування [1, 5].

Одним з шляхів підвищення ефективності та безпечності терапії запальних захворювань є застосування хронотерапевтичних методів, що передбачають прийом препаратів за кілька годин до акрофази (максимальної вираженості) симптомів захворювання [4, 14].

Мета дослідження – вивчити хронофармакологічні особливості дії вольтарену за умов запалення.

Матеріали та методи. Об'єктом дослідження була протизапальна активність препарату групи НПЗП – вольтарену (неселективного інгібітора ЦОГ) виробництва Novartis (Швейцарія), хронопортрет якого вивчали на класичній експе-

риментальній моделі – карагеніновому набряку в щурів. Запалення (набряк) викликали субплантарним введенням 0,1 мл 1% розчину карагеніну о 22:00, так як щурам притаманний нічний хронотип життєдіяльності. Вольтарен вводили в дозі 8 мг/кг за 1 год до акрофази запального набряку [3], яка була попередньо встановлена для кожного сезону року шляхом проведення окремого досліду лише із запальним агентом. Вимірювання розмірів набряку в умовних одиницях (у. о.) проводили механічним онкометром за О. С. Захаревським, щогодинно протягом 12 год з моменту введення карагеніну.

Протизапальну активність оцінювали у відсотках за ступенем зменшення набряку у тварин, які отримували вольтарен, порівняно з групою контрольної патології [3].

При оцінці показників хронограм визначали акрофазу – час найбільшого значення набряку лапи в щура [10], амплітуду – величину набряку в період акрофази (вираховували за різницею розмірів лапи щура до й після введення карагеніну та вольтарену). Мезор (середній рівень досліджуваного показника – набряку за 1 цикл) характеризував швидкість зникнення набряку.

Досліди проводили протягом жовтня, січня, квітня та липня, оскільки в ці місяці сезонні біоритми організму найстійкіші та якнайкраще відображають стан організму, притаманний певному сезону [10, 12, 13]. Досліди були повторені тричі протягом вказаних періодів з метою виявлення можливих випадковостей та підтвердження відтворюваності результатів. Результати оброблено статистично з використанням параметричного критерію Ньюмена-Кейлса. Відмінності між показниками вважали достовірними при $p < 0,05$.

Результати та їх обговорення. Залежно від сезону року були отримані результати, які надані на рисунках 1–4 та в таблиці.

При введенні карагеніну восени акрофазу запального набряку ($55,6 \pm 1,25$) у. о. спостерігали на 5 год після введення карагеніну, тоді як взимку її спостерігали на 4, а весною та літом – на 3 год (рис. 1). Отже, набряк восени розвивався найповільніше порівняно з іншими сезонами, амплітуда на 5 год досліджу (акрофаза) після введення карагеніну становила – ($23,5 \pm 1,05$) у. о. Мезор величини набряку під дією карагеніну становив ($43,85 \pm 0,80$) у. о. Зменшення набряку проходило теж повільно: набряк не зникав протягом 24 год після введення карагеніну. Активність дії вольтарену на піку запального процесу (5 год дії карагеніну) становила ($63,42 \pm 3,99$) %, а у наступні години спостереження – у середньому ($67,58 \pm 0,23$) %. У цілому за весь час дії восени активність вольтарену складала ($67,06 \pm 0,51$) % (таблиця). Мезор величини набряку під дією вольтарену складав ($40,38 \pm 0,33$) у. о., що на 3,47 у. о. менше порівняно з групою контрольної патології, що свідчить про швидкість протизапальної дії препарату.

Взимку акрофазу запального набряку спостерігали на 4 год, тобто на 1 год раніше, ніж восени, але її величина достовірно не відрізнялася від величини набряку в осінній сезон, і складала ($51,5 \pm 0,33$) у. о. (рис. 2). Отже, набряк розвивався на 1 год швидше, ніж восени, але повільніше на 1 год, ніж весною та літом (акрофазу спостерігали на 3 год). Амплітуда набряку в акрофазу (на 4 год) становила ($19,17 \pm 0,61$) у. о., але інтенсивність набряку була меншою порівняно з осінню та літом – ($23,5 \pm 1,05$) у. о. і ($32,14 \pm 0,94$) у. о. відповідно. Мезор величини набряку під дією карагеніну становив ($41,92 \pm 0,18$) у. о., тобто достовірно не відрізнявся від осіннього показника – ($43,85 \pm 0,80$) у. о. Набряк зменшувався найшвидше порівняно з осінньою та весняною групами: уже на 6 год досліджу (через 2 год після акрофази) набряк зменшився на 7 у. о. порівняно з акрофазою, а на 12 год досліджу – на 12,67 у. о.,

у той час як восени через 2 год після акрофази набряк зменшився на 4,1 у. о., а на 12 год досліджу – на 8,6 у. о., весною – на 2,67 у. о. та на 9,92 у. о., а літом – на 6,43 у. о. та на 17 у. о. відповідно. Активність дії вольтарену на піку запального процесу становила ($61,27 \pm 2,62$) %, а у наступні години спостереження – ($67,18 \pm 1,07$) %. У цілому за весь час дії взимку активність вольтарену складала ($66,52 \pm 1,23$)% (таблиця), тобто достовірно не відрізнялася від осіннього рівня. Мезор величини набряку під дією вольтарену становив ($38,46 \pm 0,36$) у. о., що на 3,42 у. о. менше порівняно з групою контрольної патології, але достовірно не відрізнявся від осінніх показників.

Таким чином, активність досліджуваного препарату восени та взимку приблизно однакова – ($67,06 \pm 0,51$) % і ($66,52 \pm 1,23$) % відповідно, що свідчить про схожі механізми розвитку запального процесу та однаковий вплив на останній вольтарену, тому призначати препарат у ці сезони можна в однакових дозах (таблиця).

Весною акрофазу запального набряку спостерігали на 3 год після введення карагеніну, тобто на 1 год раніше, ніж взимку і на 2 год раніше порівняно з осіннім сезоном, її величина складала ($53,75 \pm 1,54$) у. о. (рис. 3). Швидкість розвитку набряку була найбільшою (акрофазу спостерігали вже на 3 год після введення карагеніну, тоді як взимку – на 4, а восени – лише на 5 год), амплітуда на 3 год після введення флогогену становила ($19,25 \pm 1,48$) у. о. Мезор величини набряку під дією карагеніну становив ($44,13 \pm 0,86$) у. о. Набряк зменшувався найповільніше порівняно з набряком у інші сезони: через 2 год після акрофази набряк зменшився лише на 2,67 у. о. порівняно з акрофазою, тоді як восени – на 4,1 у. о., взимку – на 7 у. о., а літом – на 6,43 у. о. На 12 год спостереження набряк весною зменшився на 9,92 у. о. порівняно з акрофазою, що є дещо більшим значенням порівняно з 8,6 у. о. восени, але меншим ніж 12,67 у. о. взимку і 17 у. о. влітку. Активність дії вольтарену на піку запального процесу становила ($42,13 \pm 6,25$) %, що є досто-

Сезонні хроноритми протиzapальної дії вольтарену

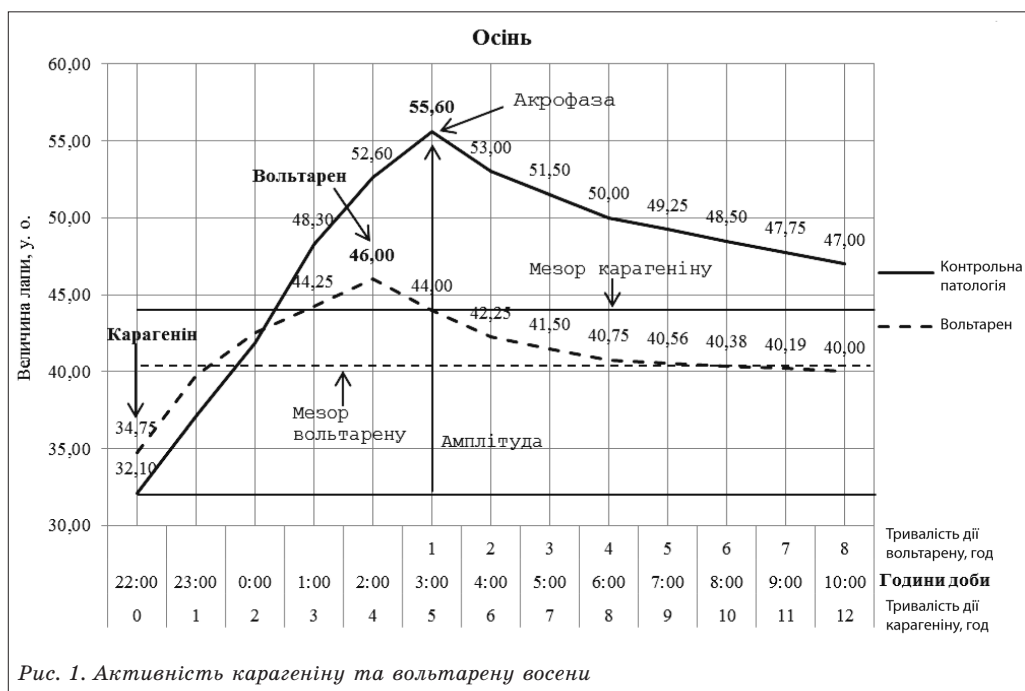
Сезон	Активність на піку запального процесу (акрофази), %	Середня активність за весь час спостереження, %
Осінь	63,42 ± 3,99	67,06 ± 0,51
Зима	61,27 ± 2,62	66,52 ± 1,23
Весна	42,13 ± 6,25*	40,32 ± 0,62*
Літо	29,48 ± 4,93*	27,54 ± 0,34*

Примітка. *Відмінності достовірні відносно показників осені та зими ($p < 0,05$).

вірно меншим показником порівняно з (63,42 ± 3,99) % восени і (61,27 ± 2,62) % взимку. Загалом за весь час дії весною активність вольтарену склала (40,32 ± 0,62) %, що також є достовірно нижчим показником порівняно з (67,06 ± 0,51) % восени та (66,52 ± 1,23) % взимку (таблиця). Мезор величини набряку під дією вольтарену становив (41,17 ± 0,72) у. о., що на 2,96 у. о. менше порівняно з групою контрольної патології.

Влітку акрофази запального набряку спостерігали на 3 год після введення карагеніну, тобто аналогічно весні, та на 1 год раніше, ніж взимку і на 2 год раніше порівняно з осіннім сезоном, її величина склала (64,00 ± 0,80) у. о. (рис. 4). Швидкість розвитку набряку була аналогічною весняному сезону

(акрофази спостерігали на 3 год після введення карагеніну, тоді як взимку – на 4, а восени – лише на 5 год). Амплітуда на 3 год після введення флогогену становила (32,14 ± 0,94) у. о. що є найбільшим показником порівняно з (19,25 ± 1,48) у. о. весною, (23,5 ± 1,05) у. о. восени і (19,17 ± 0,61) у. о. взимку. Мезор величини набряку під дією карагеніну становив (47,93 ± 0,5) у. о. Швидкість зменшення набряку достовірно не відрізнялася від зимового сезону, але була дещо більшою порівняно з весною та осінню: через 2 год після акрофази набряк зменшився на 6,43 у. о. порівняно з акрофазою, тоді як восени – на 4,1 у. о., весною – на 2,67 у. о., а взимку – на 7 у. о. На 12 год спостереження набряк влітку зменшився на 17 у. о. порівняно з акрофазою, що є



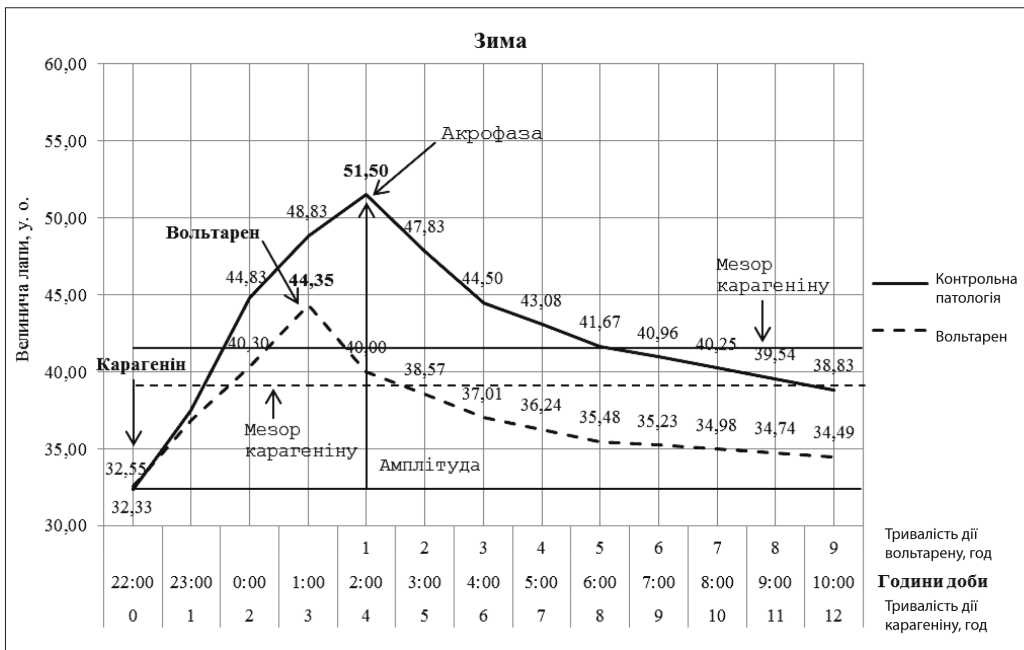


Рис. 2. Активність карагеніну та вольтарену взимку

найбільшим значенням порівняно з 8,6 у. о. восени, 12,67 у. о. – взимку і 9,92 – весною. Активність дії вольтарену на піку запального процесу становила (29,48 ± 4,93) % що є достовірно найменшим показником порівняно з (63,42 ± 3,99) % восени, (61,27 ± 2,62) % взимку і (42,13 ± 6,25) % весною. У цілому за весь час дії влітку активність

вольтарену склала (27,54 ± 0,34) %, що також є достовірно найнижчим показником порівняно з (67,06 ± 0,51) % восени, (66,52 ± 1,23) % взимку і (40,32 ± 0,62) % весною (таблиця). Мезор величини набряку під дією вольтарену становив (43,84 ± 1,72) у. о., що на 4,09 у. о. менше порівняно з групою контрольної патології.

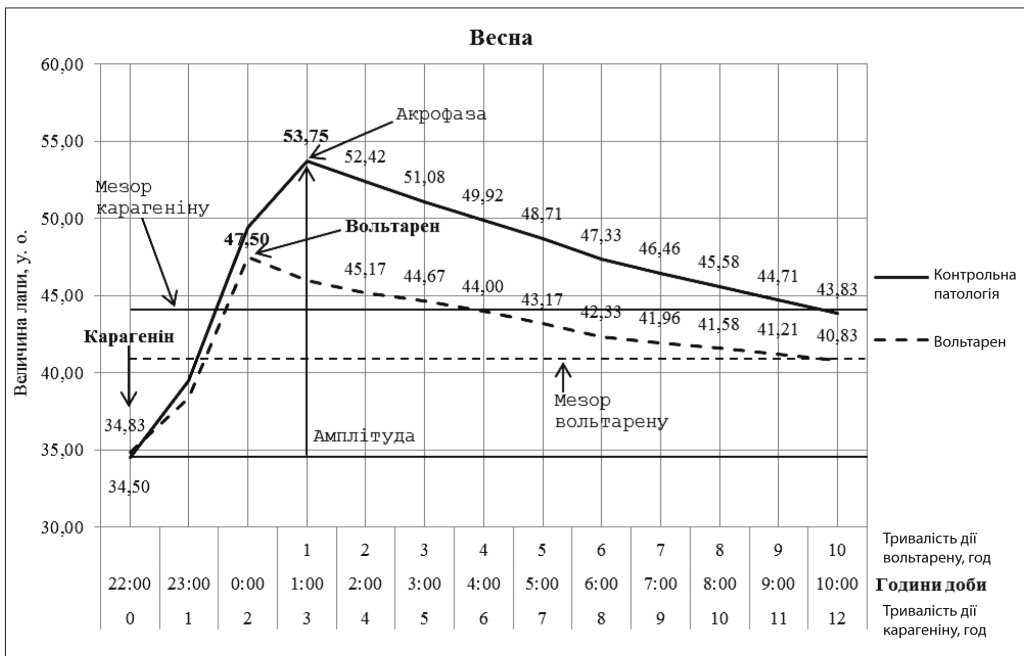
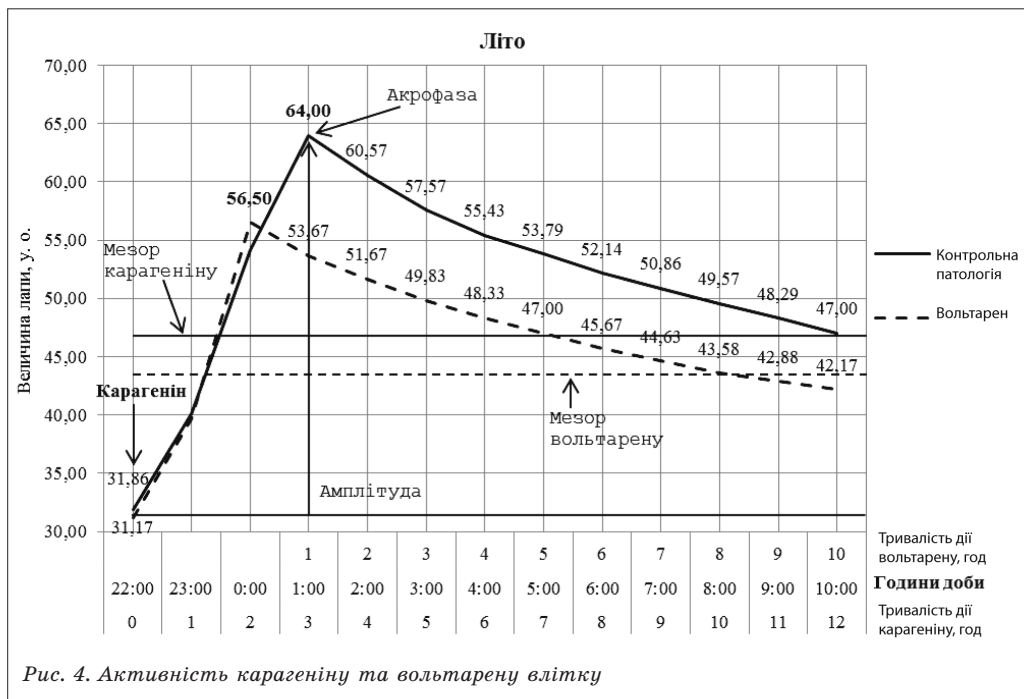


Рис. 3. Активність карагеніну та вольтарену весною



Причини зміни активності вольтарену в різні сезони року можна пояснити особливостями біологічних ритмів мелатоніну та кортизолу. Восени й взимку, коли сонячного світла мало, мелатоніну синтезується більше [10], а ендогенних глюкокортикоїдів менше, і за рахунок цього у вольтарену зимою та восени спостерігається сильніший протизапальний ефект. Весною та літом, навпаки, мелатоніна синтезується менше, а кортизолу більше. З протизапальною дією останнього може бути пов'язано зниження ефективності вольтарену. Також весною та літом підвищується судинна проникність, механізми виникнення якої можуть не бути пов'язаними із запальним процесом, і, як наслідок, активність НПЗП буде значно менше очікуваної. Визначення хронофармакологічні особливості протизапальної дії вольтарену необхідно коректно екстраполювати на людину, враховуючи

притаманний щурам нічний тип життєдіяльності.

Висновки

1. Встановлено, що протизапальна (протинаябрякова) активність вольтарену приблизно однакова восени та взимку, тому препарат можна призначати в однакових дозах.

2. Весною та літом протизапальна активність вольтарену значно нижча, що може потребувати підвищення дози для досягнення необхідного ефекту або призначення інших протизапальних засобів, наприклад, глюкокортикостероїдів.

3. Раціонально продовжити вивчення хронофармакологічних особливостей не тільки вже існуючих протизапальних засобів, але й тих, що знаходяться в стадії розробки з метою оптимізації їхнього застосування для підвищення терапевтичної ефективності та мінімізації побічних ефектів.

1. Дзяк Г. В. Нестероидные противовоспалительные препараты / Г. В. Дзяк, А. П. Виктор, Е. И. Гришина. – К. : Морион, 1999. – 112 с.
2. Дмитренко С. В. Хронофармакологические аспекты терапии ревматоидного артрита / С. В. Дмитренко, С. М. Дрогозов // Актуальні питання створення нових лікарських засобів: матер. Всеукр. наук.-практ. конф. студ. та мол. вчених (19–20 квітня 2012 р.). – Х. : НФаУ, 2012. – 724 с. – Т. 2, С. 370.
3. Доклінічні дослідження лікарських засобів: метод. реком.; за ред. чл.-кор. АМН України О. В. Стефанова. – К. : Авіценна, 2001. – 528 с.

4. Дроговоз С. М. Запалення – десинхроноз і його хронотерапія / С. М. Дроговоз, С. В. Дмитренко // Клінічна фармація. – 2013. – Т. 17, №2. – С. 40–44.
5. Клінічна фармація: підручник / І. А. Зупанець, В. П. Черних, І. Г. Купновицька [та ін.]; за ред. В. П. Черниха, І. А. Зупанця, І. Г. Купновицької. – Х. : Вид-во НФаУ: Золоті сторінки, 2013. – 912 с.
6. Насонова В. А. Диклофенак натрія (вольтарен): «золотий стандарт» среди неселективных противовоспалительных препаратов / Насонова В. А. // Consilium Provisorum. – 2004. – Т. 4, № 2. – С. 16–18.
7. Щекіна Е. Г. НПВС – проблеми безпеки / Е. Г. Щекіна, С. М. Дроговоз, В. В. Страшний // Провизор. – 2003. – № 4. – С. 8–11.
8. Щокіна К. Г. Експериментальне обґрунтування раціонального вибору сучасних і перспективних препаратів з протизапальною дією: автореф. дис. на здобуття наук. ступеня канд. фармац. наук / Щокіна К. Г. – Харків, 2006 – 19 с.
9. Штрыголь С. Ю. Фармакологические свойства и проблемы безопасности применения НПВП – селективных и специфических ингибиторов циклооксигеназы-2 / С. Ю. Штрыголь // Провизор. – 2005. – № 2. – С. 37–42.
10. Хронофармакология наглядно (Хронофармакология в таблицах и рисунках): Справочник – учебное пособие / Дроговоз С. М., Раппопорт С. И., Кононенко А. В. [и др.]. – Харьков : Титул, 2014. – 128 с.
11. Cutolo M. [9] Solar lights effects on onset/relapses and circannual/circadian symptomatology in rheumatoid arthritis / M. Cutolo // Clin. Exp. Rheumatol. – 2003. – № 21. – P. 148–150.
12. Domiciliary self-measurement in rheumatoid arthritis and in the demonstration of circadian rhythmicity / I. C. Kowanko, M. S. Knapp, R. Pownall, A. J. Swannel // Ann. Rheum. Dis. – 1982. – № 41. – P. 453–455.
13. Labreque G. Circadian variation of carrageenan paw edema in the rat / G. Labreque, F. Durè, P. M. Bèlanger // Life Sci. – 1981. – № 28. – P. 1337–1343.
14. Labreque G. Biological rhythms in the inflammatory response and in the effects of non-steroidal anti-inflammatory drugs / G. Labreque, J. P. Bureau, A. E. Reinberg. // Pharmac. Ther. – 1995. – № 66. – P. 285–300.
15. <http://www.rightdiagnosis.com/a/arthritis/stats.htm>

С. М. Дроговоз, С. В. Дмитренко, А. Л. Штробля, Е. М. Вашкеба-Бітлер **Хронофармакологічні особливості дії вольтарену**

Основою традиційної протизапальної терапії є нестероїдні протизапальні препарати (НПЗП), які тимчасово знижують інтенсивність запального процесу та проявів симптомів захворювання та не діють на причини його розвитку. Але лікування цими препаратами є недосить безпечним, оскільки сучасні НПЗП у більшості своїй мають ряд побічних ефектів. Одним з шляхів підвищення ефективності та безпечності терапії запальних захворювань є застосування хронотерапевтичних методів, що передбачають прийом препаратів за кілька годин до акрофази (максимальної вираженості) симптомів захворювання.

Мета дослідження – вивчення хронофармакологічних особливостей дії вольтарену за умов запалення.

Об'єкт дослідження – оригінальний препарат «Вольтарен». Хронопортрет вольтарену вивчали на моделі карагенінового набряку в шурів. Досліди проводили протягом жовтня, січня, квітня та липня, оскільки в ці місяці сезонні біоритми організму найстійкіші й якнайкраще відображають стан організму, притаманний певному сезону.

У результаті було встановлено, що восени акрофаза запального набряку спостерігається на 5 год після введення карагеніну, взимку на 4, а весною і літом – на 3 год, що необхідно враховувати при проведенні доклінічних досліджень та порівнянні антиексудативних і протизапальних властивостей лікарських засобів на даній моделі. Встановлено, що протизапальна активність вольтарену приблизно однакова восени та взимку – $(67,06 \pm 0,51) \%$ і $(66,52 \pm 1,23) \%$ відповідно, тому препарат можна призначати в однакових дозах. Весною та влітку протизапальна активність вольтарену значно нижча – $(40,32 \pm 0,62) \%$ і $(27,54 \pm 0,34) \%$ відповідно, що може потребувати підвищення дози для досягнення необхідного ефекту, або призначення інших протизапальних засобів.

Ключові слова: хронофармакологія, вольтарен, карагенін

С. М. Дроговоз, С. В. Дмитренко, А. Л. Штробля, Е. М. Вашкеба-Бітлер **Хронофармакологические особенности действия вольтарена**

Основой традиционной противовоспалительной терапии являются нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП), которые временно снижают интенсивность воспалительного процесса и проявление симптомов заболевания и не действуют на причины его развития. Но, лечение этими препаратами недостаточно безопасно, поскольку современные НПВП имеют ряд побочных эффектов. Одним из путей повышения эффективности и безопасности НПВП-терапии является применение хронотерапевтических методов, предусматривающих прием препаратов за несколько часов до акрофазы (максимальной выраженности) симптомов заболевания.

Цель исследования – изучение хронофармакологических особенностей действия вольтарена при воспалении.

Объектом исследования был оригинальный препарат – вольтарен, хронопортрет которого изучали на модели каррагенинового отека у крыс. опыты проводили в течение октября, января, апреля и июля, поскольку в эти месяцы сезонные биоритмы организма наиболее устойчивы и наилучше отражают состояние организма, присущее определенному сезону.

В результате установлено, что осенью акрофаза воспалительного отека наблюдается на 5 ч после введения каррагенина, зимой – на 4, а осенью – на 3 ч, что необходимо учитывать при проведении доклинических исследований и сравнения антиэкссудативных и противовоспалительных свойств лекарственных средств на данной модели. Установлено, что противовоспалительная активность вольтарена примерно одинакова осенью и зимой – $(67,06 \pm 0,51) \%$ и $(66,52 \pm 1,23) \%$ соответственно, поэтому препарат можно назначать в одинаковых дозах. Весной и летом противовоспалительная активность вольтарена значительно ниже – $(40,32 \pm 0,62) \%$ и $(27,54 \pm 0,34) \%$ соответственно, что может потребовать повышения дозы для достижения необходимого эффекта, или назначение других противовоспалительных средств.

Ключевые слова: хронофармакология, вольтарен, каррагенин

S. M. Drogovos, S. V. Dmytrenko, A. L. Shtroblya, E. M. Vashkeba-Bitler **Chronopharmacological features of voltaren's action**

The basis of traditional antiinflammatory therapy is nonsteroidal antiinflammatory drugs (NSAIDs), which temporarily reduce the intensity of inflammation and disease symptoms but cause no effect on the reason of its development. However, treatment with these drugs is not enough safe since modern NSAIDs for the most part have a number of side effects. One way to improve the efficiency and safety of the treatment of inflammatory diseases is chronotherapy that presupposes taking medication a few hours before acrophase (maximum severity) of diseases symptoms.

The purpose of this study was to investigate the chronopharmacological features of action of voltaren under inflammation.

The object of the study was the original product – voltaren, whose chronoportrait was studied using carrageenan-induced paw edema in rats. Experiments were carried out in October, January, April and July, because during these months seasonal biorhythms of the body are the most stable and reflect the season-specific state of the organism in the best way.

As a result, it was found that during autumn period acrophase of inflammatory edema observed at 5 hours after administration of carrageenan; at winter time – at 4 hours, at spring and at summer – at 3 hours. These data must be considered for preclinical research and comparison of antiexudative and antiinflammatory properties of the drugs in this model. It has been established that antiinflammatory activity of voltaren appears to be similar during autumn and winter – $(67,06 \pm 0,51) \%$ and $(66,52 \pm 1,23) \%$, respectively. So, these drug must be administered in the same doses. During spring and summer times voltaren's anti-inflammatory activity is much lower – $(40,32 \pm 0,62) \%$ and $(27,54 \pm 0,34)$, respectively. Thus we need to increase the dose to achieve the desired effect or use other antiinflammatory medicines.

Key words: chronopharmacology, voltaren, carrageenan

Надійшла: 19.12.2014 р.

Контактна особа: Дмитренко Сергій Володимирович, старший лаборант, кафедра фармакології, Національний фармацевтичний університет, буд. 12, вул. Мельникова, м. Харків, 61140.
Тел.: + 38 0 98 599 54 98. Електронна пошта: svdmytrenko@mail.ru