

ДОСЛІДЖЕННЯ АНАЛГЕТИЧНОГО СИНЕРГІЗМУ НЕНАРКОТИЧНИХ АНАЛГЕТИКІВ ТА ХОНДРОПРОТЕКТОРІВ НА ПРИКЛАДІ ПРЕПАРАТУ “ТЕРАФЛЕКС АДВАНС”

І.А.Зупанець, С.К.Шебеко, І.А.Отрішко

Національний фармацевтичний університет

Ключові слова: хондропротектори; ненаркотичні анальгетики; глюкозамін; хондроїтину сульфат; ібупрофен; анальгетична активність

Наведені результати експериментального вивчення анальгетичної активності препаратів “Терафлекс Адванс” та “Терафлекс” порівняно з компонентами, що входять до їх складу, окремо та у різних сполученнях. Дослідження було проведено на моделі оцтовокислих корчів у мишей. Результати експерименту свідчать про наявність вираженої анальгетичної дії у препараті “Терафлекс Адванс”, який застосовувався в дозі, що відповідає разовій середній терапевтичній для людини. За рівнем проявленої активності дослідний засіб не поступався ібупрофену в десятикратно більшій дозі, ніж у його складі. Це пояснюється потенціюючим впливом глюкозаміну та хондроїтину сульфату на анальгетичні властивості ібупрофену. На відміну від цього такі засоби як “Терафлекс”, хондроїтину сульфат та похідні глюкозаміну в якості монопрепаратів на даній експериментальній моделі анальгетичного впливу практично не проявили, що пояснюється відсутністю у спектрі їх фармакодинаміки прямої знеболюючої дії.

Основним патогенетичним механізмом розвитку остеоартрозу (ОА) є порушення метаболізму основної речовини суглобного хряща, що призводить до виникнення дегенеративних змін та протеогліканової недостатності [6]. Дана особливість патогенезу ОА обумовлює важливе значення в його лікуванні препаратів хондропротекторної дії, які здатні не тільки знижувати основні клінічні прояви даного захворювання, але й чинити патогенетичний вплив на його перебіг, перешкоджаючи деструкції і сприяючи регенерації тканин суглобового хряща [11, 12, 15].

З позицій доказової медицини в групі хондропротекторних засобів найвищий ступінь доказовості і вірогідності результатів — категорію А мають такі препарати як глюкозамін (ГА) і хондроїтину сульфат (ХС), у зв'язку

з чим на їхній основі сьогодні і виробляють більшість хондропротекторів, які застосовуються у світовій ревматологічній практиці [6, 11, 12, 14]. Проте, незважаючи на високу хондропротекторну активність даних засобів і безумовну патогенетичну обґрунтованість їх застосування в терапії ОА, слід зазначити недостатню ефективність препаратів даної групи за анальгетичною та протизапальною дією [5, 20]. У зв'язку з цим у теперішній час науковий пошук в області розробки нових хондропротекторів спрямований на створення комбінованих препаратів.

На сьогоднішній день найбільш перспективним напрямком є розробка хондропротекторних засобів на основі комбінацій похідних ГА та ХС із нестероїдними протизапальними препаратами (НПЗП) [16, 17, 18]. Такий підхід дозволяє не тільки впливати на різні

ланки патогенезу запально-деструктивних захворювань суглобів, а й на токсикодинаміку протизапальних речовин, що в остаточному підсумку приводить до посилення фармакотерапевтичних ефектів, розширення їхнього спектра і зниження токсичності НПЗП [5].

Так, у серії експериментальних досліджень були отримані результати, які свідчать про потенціюючий вплив ГА гідрохлориду на протизапальні властивості класичних НПЗП, що дозволяє знизити середню ефективну дозу (ЕД₅₀) останніх у середньому в 2,0-2,77 рази при збереженні високого рівня фармакологічної активності [5, 6]. Також при поглибленому вивченні комбінованого застосування ГА гідрохлориду з диклофенаком натрію було визначено зниження гострої токсичності останнього в 10 разів, а також ступеня проявів деяких побічних ефектів, таких як гастро- та нефротоксичність [7, 8].

Окрім того, в іншому дослідженні (R.J.Tallarida, 2003) пере-

конливо показано потенціюючий вплив глюкозаміну на аналгетичні властивості класичних НПЗП. Так, при сумісному застосуванні ГА сульфату з відомим ненаркотичним аналгетиком ібупрофеном на моделі ацетилхолінового абдомінального тесту у мишей було досягнуто зниження середньо-ефективних доз останнього в 2,5 рази з 26 мг/кг до 11 мг/кг. Причому найбільшу активність проявила комбінація зі співвідношенням глюкозаміну та ібупрофену 2:1 [17, 19].

Сумісне застосування НПЗП з хондропротекторами набуває особливої значущості при лікуванні суглобового синдрому, оскільки більшість НПЗП чинить негативний вплив на метаболізм суглобового хряща, що проявляється в пригніченні синтезу глікозаміногліканів та колагену. Заслугове на увагу те, що серед класичних НПЗП ібупрофен проявляє відносно незначну хондротоксичну активність, оскільки порушує процеси метаболізму та регенерації хрящової тканини тільки у високих концентраціях, що, в свою чергу, утворюються при значному перевищенні середньої терапевтичної дози (СТД) [2]. Водночас і ГА, і ХС володіють недостатньою протизапальною дією для купіювання запального процесу в артрозному суглобі та практично не проявляють аналгетичної активності. Тому сумісне застосування ібупрофену з хондропротекторами дозволяє більш ефективно впливати на обидві ланки патогенезу ОА — запальну та деструктивну, а також чинити як патогенетичний, так і симптоматичний вплив на перебіг патології.

Незважаючи на інтенсивний розвиток фармацевтичного ринку протизапальних та хондропротекторних засобів, у теперішній час в Україні відомий тільки один препарат, що в своєму складі містить хондропротектори та НПЗП і позиціонується як аналгетичний засіб для лікування запально-деструктивних захворювань суглобів. Даним засобом є препарат “Терафлекс Адванс”, який в одній капсулі містить 250 мг ГА

сульфату, 200 мг ХС та 100 мг ібупрофену [3].

У зв'язку з вищевикладеним великий науковий інтерес представляє розширення потенційних можливостей застосування “класичних” НПЗП та хондропротекторів у якості ненаркотичних аналгетиків. Тому метою дослідження стало фармакологічне вивчення аналгетичної активності препаратів “Терафлекс Адванс” та “Терафлекс” у порівнянні з компонентами, що входять до їх складу, у якості монопрепаратів та у різних сполученнях.

Матеріали та методи

Експериментальні дослідження проведені на 80 білих безпородних мишах-самцях вагою 20-22 г. Піддослідні тварини утримувались у віварії Національного фармацевтичного університету згідно зі стандартними санітарними нормами на необхідному харчовому раціоні.

У якості об'єктів досліджень було обрано препарати “Терафлекс Адванс” (склад на 1 капсулу: ГА сульфат — 250 мг, ХС — 200 мг, ібупрофен — 100 мг) та “Терафлекс” (склад на 1 капсулу: ГА гідрохлорид — 500 мг, ХС — 400 мг).

Дослідження проводили згідно з рекомендаціями ДФЦ МОЗ України на моделі оцтовокислих корчів у мишей [1]. При відтворенні даного патологічного стану введення оцтової кислоти сприяє загальній активації ноцицептивної системи тварини та місцевому вивільненню брадикініну, гістаміну, серотоніну, простагландинів, лейкотрієнів та інших медіаторів болю, яке призводить до розвитку мимовільних скорочень м'язів живота — “корчів”, які супроводжуються витягуванням задніх кінцівок та вигинанням спини. Таким чином, дослідження аналгетичної активності лікарських засобів на моделі оцтовокислих корчів дозволяє визначити наявність впливу препарату відразу на всі медіатори периферичного компоненту болю.

Больовий синдром відтворювали шляхом внутрішньоочеревин-

ного введення 0,6% розчину оцтової кислоти із розрахунку 0,1 мл на 10 г маси тварини. Хімічний подразник вводили через 1 год після введення досліджуваних засобів з наступним спостереженням за тваринами протягом 20 хв та визначенням кількості корчів [1, 10].

Усіх тварин було попередньо розділено на 11 експериментальних груп по 8 тварин у кожній наступним чином:

1 група — контрольна патологія;

2 група — тварини, які отримували “Терафлекс” у дозі 75,6 мг/кг (за сумою діючих речовин), яка відповідає разовій СТД для людини, перерахованій за коефіцієнтами видової чутливості [1];

3 група — тварини, які отримували “Терафлекс Адванс” у дозі 92,4 мг/кг (за сумою діючих речовин), яка відповідає разовій СТД для людини, перерахованій за коефіцієнтами видової чутливості [1];

4 група — тварини, які отримували глюкозаміну гідрохлорид у дозі 42 мг/кг (відповідає вмісту у препараті “Терафлекс”);

5 група — тварини, які отримували глюкозаміну сульфат у дозі 42 мг/кг (відповідає вмісту у препараті “Терафлекс Адванс”);

6 група — тварини, які отримували хондроїтину сульфат у дозі 33,6 мг/кг (відповідає вмісту у препаратах “Терафлекс” та “Терафлекс Адванс”);

7 група — тварини, які отримували ібупрофен у дозі 16,8 мг/кг (відповідає вмісту у препараті “Терафлекс Адванс”);

8 група — тварини, які отримували ібупрофен у дозі 170 мг/кг (ЕД₅₀ за аналгетичною активністю) [4];

9 група — тварини, які отримували комбінацію глюкозаміну сульфату та ібупрофену у співвідношенні 2,5:1 у загальній дозі 58,8 мг/кг (відповідає вмісту у препараті “Терафлекс Адванс”);

10 група — тварини, які отримували комбінацію хондроїтину сульфату та ібупрофену у співвідношенні 2:1 та загальній дозі 50,4 мг/кг (відповідає вмісту у препараті “Терафлекс Адванс”).

**Аналгетична активність препаратів “Терафлекс”,
“Терафлекс Адванс” та їх компонентів окремо
або в сполученні з ібупрофеном (n=80)**

Умови досліджу	Середня кількість корчів у групі	Аналгетична активність, %
Контроль	53,38±5,03	—
Терафлекс 75,6 мг/кг	42,00±4,53****	21,3
Терафлекс Адванс 92,4 мг/кг	27,63±1,92*/**/**	48,2
ГА гідрохлорид 42 мг/кг	40,13±2,26*/****	24,8
ГА сульфат 42 мг/кг	43,88±3,88****	17,8
ХС 33,6 мг/кг	49,75±3,77****	6,8
Ібупрофен 16,8 мг/кг	40,63±3,02*/****	23,9
Ібупрофен 170 мг/кг	20,00±1,94*/**/**	62,5
ГА сульфат + ібупрофен 2,5:1 58,8 мг/кг	34,75±3,69*/****	34,9
ХС + ібупрофен 2:1 50,4 мг/кг	38,38±3,54*/****	28,1

Примітки:

- 1) * — $p < 0,05$ відносно групи контрольної патології;
- 2) ** — $p < 0,05$ відносно тварин, які отримували “Терафлекс”;
- 3) *** — $p < 0,05$ відносно тварин, які отримували ібупрофен у дозі 16,8 мг/кг;
- 4) **** — $p < 0,05$ відносно тварин, які отримували ібупрофен у дозі 170 мг/кг.

Усі препарати вводили перорально одноразово за 1 год до відтворення патології у вигляді суспензій, які виготовлялись загальноприйнятими методами з використанням емульгатора ТВІН-80. Тварини контрольної групи в еквівалентній кількості отримували фізіологічний розчин.

Аналгетичну активність оцінювали за здатністю препаратів зменшувати кількість корчів у дослідній групі тварин у порівнянні з контрольною і виражали у відсот-

ках. Розрахунок проводили за формулою:

$$A = \frac{C_k - C_d}{C_k} \cdot 100\%$$

де: А — аналгетична активність, %;
С_к — середня кількість корчів у контрольній групі;
С_д — середня кількість корчів у дослідній групі.

Статистичну обробку отриманих результатів проводили за допомогою комп'ютерних програм методами варіаційної статистики

з використанням критеріїв Фішера-Стьюдента та непараметричних методів аналізу [9].

Результати та їх обговорення

Результати досліджень показали, що під впливом подразнюючого агента у мишей формується виражений больовий синдром, який протягом перших 20 хв проявляється розвитком скорочень м'язів живота у середній кількості 53,38±5,03 (табл.). У разі використання за 1 год до відтворення патології таких засобів як “Терафлекс Адванс”, ГА гідрохлорид та ібупрофен у дозах 16,8 та 170 мг/кг, а також комбінацій ГА сульфату і ХС з ібупрофеном було відмічено значне зниження кількості корчів у тварин, що носить мало вірогідний характер та вказує на наявність у даних засобів аналгетичної активності. На відміну від цього окреме застосування ГА сульфату, ХС, а також їх комбінації в аналогічних (еквівалентних) дозах майже не знижувало кількості корчів, а, отже, не супроводжувалось аналгетичним ефектом.

Розрахунки аналгетичної активності дослідних засобів та наступний аналіз отриманих результатів наочно відображають вищеприписану ситуацію. Згідно з даними, наведеними в таблиці, як і очікувалось, найбільшу аналгетичну активність (62,5%) проявив ібупрофен у дозі 170 мг/кг, яка відповідає ЕД₅₀ за аналгетичною активністю на даній моделі [4]. При цьому у дозі 16,8 мг/кг, що відповідає вмісту у препараті “Терафлекс Адванс”, ібупрофен проявив активність лише 23,9%, що за кількістю корчів мала незначні вірогідні відмінності від контролю. У той же час при комбінованому застосуванні хондропротекторів (похідні ГА, ХС) з ібупрофеном відбувалось значне підвищення аналгетичної активності (більш ніж у 2 рази), яка зростала до 48,2% у разі використання препарату “Терафлекс Адванс” та до 34,9% у разі використання комбінації ГА сульфату з ібупрофеном. При використанні комбіна-

Активність, %

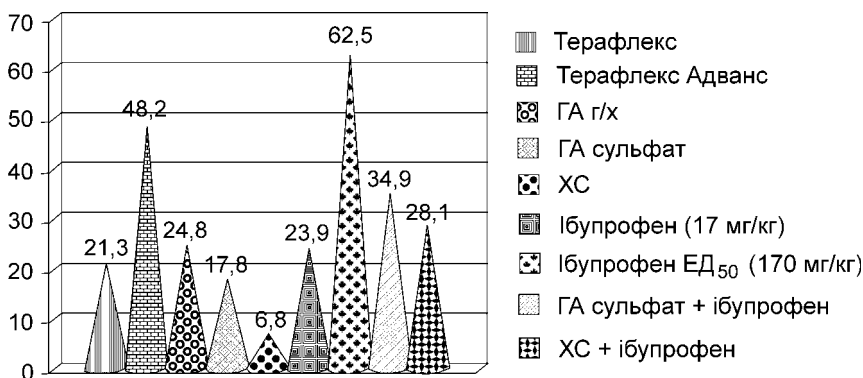


Рис. Порівняльна аналгетична активність препаратів “Терафлекс”, “Терафлекс Адванс” та їх компонентів

ції ХС з ібупрофеном знеболююча активність була дещо меншою — 28,1%. Препарат “Терафлекс” проявив рівень активності більше 21%, що не мав вірогідних відмінностей від групи контролю. Інші препарати проявили аналгетичну активність менше 20%, що не є вірогідно значимим і тому не становить наукового інтересу (рис.).

Отже, можна попередньо зробити висновок, що такі дослідні субстанції як ГА сульфат та ХС при застосуванні у якості монопрепаратів практично не чинять прямого аналгетичного впливу. У той же час ГА гідрохлорид проявляє слабку аналгетичну активність. Приблизно такий же рівень активності проявляє ібупрофен у дозі 16,8 мг/кг, що є десятикратно меншою, ніж середньоефективна доза даного НПЗП на цій експериментальній моделі [4]. Однак при комбінованому застосуванні ібупрофену з похідними ГА та ХС відбувається значне підвищення його аналгетичної активності, яке ми можемо спостерігати у разі застосування препарату “Терафлекс Адванс”. При цьому даний засіб демонструє виражену аналгетичну активність, яка

складає 48,2%, не маючи при цьому вірогідних відмінностей порівняно з групою шурів, які отримували ібупрофен у дозі 170 мг/кг. Це свідчить про наявність потенціуючого впливу з боку субстанцій хондропротекторної дії на властивості ненаркотичного аналгетика ібупрофену. Таким чином, можна зробити висновок, що сумісне застосування похідних ГА та ХС з ібупрофеном приводить до підвищення рівня аналгетичної активності останнього приблизно в 2 рази.

Що стосується високої фармакологічної активності, яку у представленому дослідженні проявив ГА гідрохлорид, то її можна пояснити найбільшим рівнем фармакологічної активності даної сполуки серед усіх похідних ГА, що, у свою чергу, пояснюється найвищим питомим вмістом основи ГА у складі молекули діючої речовини. Оскільки саме кількість молекул аміноцукру як вільної основи визначає ступінь фармакологічної активності похідних ГА. Так, якщо перерахувати відсоток вмісту вільної основи ГА у складі ГА гідрохлориду та ГА сульфату, стабілізованого КСІ, то виявиться,

що ГА гідрохлорид містить 83% ГА, а ГА сульфат — лише 78% і це без урахування кількості калієвої солі, необхідної для стабілізації молекули.

Також слід відмітити, що застосування ХС в умовах оксидокислих корчів не супроводжується аналгетичним ефектом у разі монопрепарату та проявляє зовсім незначну дію в комбінації з ібупрофеном без проявлення потенціуючих ефектів. Це свідчить про те, що саме наявністю похідних ГА обумовлена висока активність препарату “Терафлекс Адванс”.

ВИСНОВКИ

Таким чином, отримані дані дозволяють зробити висновок, що комбіноване застосування похідних глюкозаміну та хондроїтину сульфату чинить потенціуючий вплив на аналгетичну активність ібупрофену, що й обумовлює високий рівень активності препарату “Терафлекс Адванс”, за силою якої він вірогідно перевершує “Терафлекс” та статистично не поступається монотерапії ібупрофеном у десятикратно більшій дозі, ніж власне у складі препарату “Терафлекс Адванс”.

ЛІТЕРАТУРА

1. Доклинические исследования лекарственных средств: Метод. рекоменд. / Под ред. А.В. Стефанова. — К: Авиценна, 2002. — 528 с.
2. Зупанець І.А., Зіненко Т.М. // Вісник фармації. — 1994. — № 3-4. — С. 149-154.
3. Компендиум 2007 — лекарственные препараты: В 2-х т. / Под ред. В.Н. Коваленко, А.П. Викторова. — К.: Моріон, 2007. — 2270 с.
4. Остеоартроз: консервативная терапия: Монография / Под ред. Н.А. Коржа, Н.В. Дедух, И.А. Зупанца. — Х.: Золотые страницы, 2007. — 424 с.
5. Отрішко І.А. Експериментальне обґрунтування застосування комбінації глюкозаміну гідрохлориду та диклофенаку натрію при остеоартрозі: Автореф. дис. ... канд. фарм. наук: 14.03.05. — Х., 2005. — 20 с.
6. Пат. №UA 56750, Україна, МПК А 61 К 9/00, А 61 К 31/00. Фармацевтична композиція з протизапальною, аналгетичною та хондропротекторною дією / І.А. Зупанець, В.П. Черних, П.Д. Пашнев та ін. ТОВ ІНПКФЦ “Сінергія”. — Заявл.: 30.08.2002. Опубл.: 15.02.2005. — Бюл. №2. — С. 4.36.-4.37.
7. Попов С.Б., Шебеко С.К., Зупанець К.О. та ін. Модифікація фармакологічних властивостей нестероїдних протизапальних препаратів аміноцукром глюкозаміну гідрохлоридом: Метод. рекоменд. — Х., 2007. — 24 с.
8. Реброва О.Ю. Статистический анализ медицинских данных. Применение пакета прикладных программ STATISTICA. — 3-е изд. — М.: МедиаСфера, 2006. — 312 с.

9. Сигидин Я.А., Шварц Г.Я., Арзамасцев А.П., Либерман С.С. *Лекарственная терапия воспалительного процесса: экспериментальная и клиническая фармакология противовоспалительных препаратов.* — М.: Медицина, 1988. — 240 с.
10. Brune K., Lanz K. // *Arzneimittel-Forsch.* — 1984. — Vol. 34, №9a. — P. 1060-1065.
11. Cibere J., Kopes J., Thorne A. et al. // *Arthritis Rheum.* — 2004. — №51. — P. 738-745.
12. Clegg D.O., Reda D.J., Harris C.L. et al. // *New Engl. J. Med.* — 2006. — Vol. 354. — P. 795-808.
13. Dodge G.R., Jimenez S.A. // *Osteoarthritis Cartilage.* — 2003. — № 11 (6). — P. 424-432.
14. Jordan K.M., Arden N.K., Bonnwarta B. et al. // *Ann. Rheum. Dis.* — 2003. — Vol. 11. — P. 1-13.
15. Lipiello L. // *Ostheoarthr. Cartil.* — 2003. — Vol. 11. — P. 335-342.
16. Pat. № US 6291527 B1, USA, IPC A 61K 31/19. *Pharmaceutical preparations containing hydrosoluble ketoprofen salts and their application* / P.L.Giorgetti. — *Errekappa Euroterapici S.P.A.* — Fil.: 09.04.1999. Publ.: 18.09.2001.
17. Pat. № US 6900189 B2, USA, IPC A 61K 31/192, A 61K 31/7008. *Analgesic and glucosamine compositions* / R.Raffa, A.Cowan, R.Tallarida. — Fil.: 25.09.2001. Publ.: 31.05.2005.
18. Pat. № US 2005/0101563 A1, USA, IPC A 61K 31/737, A 61K 31/7008, A 61K 31/366, A 61K 31/202, A 61K 31/415. *Method and compositions for the treatment and prevention of pain and inflammation* / S.P.Pulaski, S.Kundel. — *Pharmacia Corp.* — Fil.: 19.02.2004. Publ.: 12.05.2005.
19. Tallarida R.J., Cowan A., Raffa R.B. // *J. Pharmacol. Exper. Ther.* — 2003. — Vol. 307. — P. 699-704.
20. Vlad S.C., Lavalley M.P., McAlindon T.E., Felson D.T. // *Arthritis Rheum.* — 2007. — Vol. 56, №7. — P. 2267-2277.

Адреса для листування: 61002, м. Харків,
вул. Пушкінська, 27. Тел. (057) 706-30-72.
Національний фармацевтичний університет

Надійшла до редакції 14.01.2009 р.