

Д.С. Носівець

**БІОФАРМАЦЕВТИЧНИЙ АНАЛІЗ
ВЗАЄМОДІЇ L-ТИРОКСИНУ,
ДИКЛОФЕНАКУ НАТРІЮ
ТА ХОНДРОЇТИНУ СУЛЬФАТУ
ЯК КОМПОНЕНТІВ ФАРМАКОТЕРАПІЇ
ПРОЯВІВ ОСТЕОАРТРОЗУ
ВНАСЛІДОК ГІПОТИРЕОЗУ**

ДЗ «Дніпропетровська медична академія МОЗ України»
кафедра фармакології і клінічної фармакології
(зав. – д. мед. н., проф. В.І. Жилюк)
вул. В. Вернадського, 9, Дніпро, 49044 Україна
SE «Dnipropetrovsk medical academy of Health Ministry of Ukraine»
Department of Pharmacology and Clinical Pharmacology
V. Vernadsky str., 9, Dnipro, 49044, Ukraine
e-mail: dsnosivets@ukr.net

Цитування: *Медичні перспективи*. 2019. Т. 24, № 3. С. 10-14

Cited: *Medicni perspektivi*. 2019;24(3):10-14

Ключові слова: остеоартроз, гіпотиреоз, L-тироксин, диклофенак натрію, хондроїтину сульфат, біофармацевтична взаємодія

Ключевые слова: остеоартроз, гипотиреоз, L-тироксин, диклофенак натрия, хондроитина сульфат, биофармацевтическое взаимодействие

Key words: osteoarthritis, hypothyroidism, L-thyroxin, diclofenac sodium, chondroitin sulfate, biopharmaceutical interaction

Реферат. Біофармацевтичний аналіз взаємодії L-тироксину, диклофенака натрія і хондроїтина сульфата як компонентів фармакоterapi проявлених остеоартрозу в результаті гіпотиреозу. Носівець Д.С. В статті розглянуто питання біофармацевтичного взаємодії L-тироксину, диклофенака натрія і хондроїтина сульфата як компонентів фармакоterapi проявлених остеоартрозу при супутньому гіпотиреозі. Відомо, що функціональна недостатність щитовидної залози негативно впливає на всіх видах обміну речовин і в частині на стані кістково-хрящової тканини, приводячи до розвитку остеоартрозу. Існуючі фармакотерапевтичні підходи медикаментозного лікування даної коморбідної патології потребують призначення базової замінювальної гормональної терапії, для корекції недостатності щитовидної залози, і нестероїдних протизапальних засобів (НПВС), як препаратів симптоматичного лікування остеоартрозу. Однак на сьогоднішній день не освічені питання біофармацевтичного взаємодії L-тироксину і диклофенака натрія, а також недостатньо вивчена фармакокінетика остеоартрозу на фоні гіпотиреозу при допомозі хондроїтина сульфата і його взаємодія з компонентами фармакоterapi. На основі проведеного дослідження встановлено, що, виходячи з теоретичного аналізу фізико-хімічних і хімічних властивостей даних лікарських засобів, передбачаються переважно оборотні кислотно-щелочні взаємодії. Ймовірно сильні і необоротні фізико-хімічні реакції дуже низькі, і фізичні суміші даних лікарських препаратів не піддаються негативним взаємодіям, які можуть привести до глибоких деструктивних змін з боку лікарських форм. Оскільки L-тироксин, диклофенак натрія і хондроїтин сульфат абсорбуються переважно шляхом простої дифузії, мають різні механізми транспорту через біологічні мембрани, мають різну ступінь зв'язування з білками плазми крові і різні ферментні системи, залучені до їх метаболізму і екскреції, виключаються фармакокінетичні взаємодії між ними. На рівні фармакологічного взаємодії очікується комбіноване і однонаправлене вплив комбінації активних речовин L-тироксину, диклофенака натрія і хондроїтина сульфата, в частині, при дегенеративно-дистрофічних порушеннях внаслідок функціональної недостатності щитовидної залози, для відновлення структури хрящової тканини і для комплексного етіотропного і симптоматичного лікування остеоартрозу і пов'язаних з ним станів.

Abstract. Biopharmaceutical analysis of the interaction of L-thyroxin, diclofenac sodium and chondroitin sulphate as components of pharmacotherapy of osteoarthritis manifestations resulted from hypothyroidism. Nosivets D.S. *The article deals with the issue of the biopharmaceutical interaction of L-thyroxin, diclofenac sodium and chondroitin sulfate as components of pharmacotherapy of osteoarthritis manifestations with concomitant hypothyroidism. It is known that functional insufficiency of the thyroid gland has a negative effect on all types of metabolism and in particular on the condition of the bone and cartilage tissue, leading to the development of osteoarthritis. Existing pharmacotherapeutic approaches to the medical treatment of this pathology require the use of basic hormone replacement therapy for the correction of thyroid insufficiency, and NSAIDs as drugs for the symptomatic treatment of osteoarthritis. However, to date, questions of the biopharmaceutical interaction of L-thyroxin and diclofenac sodium are not covered, and the prevention of osteoarthritis against the background of hypothyroidism with the help of chondroitin sulfate and its interaction with the components of pharmacotherapy has not been sufficiently studied. Based on the conducted research, it was established that, proceeding from the theoretical analysis of the physicochemical and chemical properties of these drugs, predominantly reversible acid-base interactions are assumed. The probability of strong and irreversible physicochemical reactions is very low and the physical mixtures of these drugs are not subject to negative interactions which can lead to profound destructive changes on the part of the dosage forms. Since L-thyroxin, diclofenac sodium and chondroitin sulfate are absorbed mainly by simple diffusion, have different transport mechanisms through biological membranes, have different degrees of binding to plasma proteins and various enzyme systems involved in their metabolism and excretion, pharmacokinetic interactions between them are excluded. At the level of pharmacological interaction, the combined and unidirectional effects of the combination of active substances L-thyroxin, diclofenac sodium and chondroitin sulfate are expected, in particular, in degenerative-dystrophic disorders due to functional insufficiency of the thyroid gland, for restoration of the structure of cartilage tissue and for a complex etiotropic and symptomatic treatment of osteoarthritis and related states.*

На сьогоднішній день дослідженням питань коморбідної патології приділяється все більше уваги в сучасній медицині [2]. Актуальність цих проблем зумовлена, з одного боку, поширеністю патології, а з другого — їх взаємним обтяжуючим впливом, що призводить до виникнення нетипових клінічних ситуацій [1, 2]. Одним з таких питань є формування, розвиток та перебіг остеоартрозу при недостатній функції щитоподібної залози [3]. При цьому коморбідному патологічному стані виникає потреба в одночасному призначенні базової замісної гормональної терапії функціональної недостатності щитоподібної залози та симптоматичному лікуванні проявів остеоартрозу [5, 6]. Також не вирішені питання профілактики розвитку остеоартрозу при супутньому гіпотиреозі за допомогою симптом-модифікуючої фармакотерапії [4, 9]. Отже, виникає питання про дослідження біофармацевтичної взаємодії лікарських засобів, які використовуються при корекції цього патологічного стану.

Мета роботи - провести біофармацевтичний аналіз взаємодії L-тироксину, диклофенаку натрію та хондроїтину сульфату як компонентів фармакотерапії проявів остеоартрозу на фоні гіпотиреозу.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕНЬ

Для оцінки можливості використання в комбінованому вигляді трьох лікарських засобів — L-тироксину, диклофенаку натрію та хондроїтину сульфату нами розглянуті їх фізико-хімічні властивості, ймовірні хімічні реакції, в які вони можуть вступати завдяки наявності функціо-

нальних груп, та фармакокінетичні і фармакологічні взаємодії, які реалізуються переважно через вплив на однакові чи пов'язані між собою біохімічні, рецепторні або функціональні системи.

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Аналіз фізико-хімічних властивостей L-тироксину встановив, що L-тироксин є похідним амінокислоти тирозину та являє собою синтетичний аналог гормону щитоподібної залози — тироксину. Поєднання в одній молекулі кислотнo-лужних властивостей зумовлює загальну для всіх амінокислот властивість існувати у вигляді цвіттеріону (біполярного іону) [10].

Аналіз кислотнo-лужних властивостей левотироксину дозволив встановити, що дисоціація карбоксильної групи відбувається вже при $\text{pH} > 2,2$ ($\text{pK}_a = 2,12 \pm 0,3$), тоді як депротонування аміногрупи лише при pH , вищих за 7,0 ($\text{pK}_a = 6,91 \pm 0,25$). Завдяки цьому можливе існування левотироксину у вигляді цвіттеріону при фізіологічному pH (у крові 7,4). Повна дисоціація фенільного гідроксилу відбувається при значно вищому pH ($\text{pK}_a = 8,94 \pm 0,45$), але при фізіологічних умовах левотироксин переважно існує у вигляді двозарядного аніону із протонованою аміногрупою [8].

Аналіз хімічних властивостей диклофенаку натрію за функціональними групам встановив, що диклофенак натрію за своєю будовою є біфункціональною сполукою, яка містить у своїй структурі вторинну аміногрупу та карбоксильну групу у вигляді її солі з іоном натрію.

Аналіз кислотнo-лужних властивостей диклофенаку натрію показав, що молекула містить

іонізовану карбоксильну групу та у водному середовищі може існувати у двох протолітичних формах. Внаслідок низького значення константи іонізації при фізіологічних умовах диклофенак натрію знаходиться в іонізованій формі, яка у значному ступені розчинна у воді.

Аналіз фізико-хімічних властивостей хондроїтину сульфату показав, що хондроїтину-4 сульфат являє собою полімерну сполуку, елементарною ланкою ланцюга якої є структура сульфатованого глюкозаміну.

Виходячи з теоретичного аналізу фізико-хімічних та хімічних властивостей L-тироксину, диклофенаку натрію та хондроїтин-4 сульфату, можна припустити можливість переважно зворотних кислотно-лужних взаємодій, що виключає можливість взаємодії L-тироксину (лево-тироксину), диклофенаку натрію та хондроїтин-4 сульфату на фармацевтичному рівні.

Аналіз можливих взаємодій сполук на біологічному рівні встановив, що на етапі всмоктування зі шлунково-кишкового тракту сполуки, що аналізуються, використовують просту дифузю. Так, хондроїтин-4 сульфат, як компонент хрящів та сполучної тканини, існує у вигляді полімеру та піддається частковому гідролізу з вивільненням хондроїтин-4 сульфату. Диклофенак натрію, як екзогенна сполука, також потрапляє через стінку кишків шляхом простої дифузії. L-тироксин, незважаючи на подібність до ендогенної сполуки, також абсорбується шляхом активного транспорту. Тому на етапі всмоктування зі шлунково-кишкового тракту взаємодія між цими сполуками є майже виключною.

З током крові сполуки потрапляють до печінки, де може відбуватись їх біотрансформація. За показниками біодоступності встановлено, що ці сполуки в різному ступені піддаються біотрансформації, тому необхідним є аналіз можливості їх взаємодії на цьому етапі. Однак ензими та біотрансформаційні системи, що залучені до метаболізму кожної зі сполук, є різними, не мають окремої специфічності та мають високу активність в організмі, внаслідок чого для вказаної комбінації сполук не очікується взаємодія на метаболічному рівні [7].

Розподіл сполук між органами та тканинами також може бути як пасивним процесом, напрямок якого визначається фізико-хімічними властивостями речовин, так й активним, якщо в ньому задіяні активні переносники. Відсутність можливої взаємодії між ними також підтверджується різним ступенем зв'язування з білками плазми крові. Результатом цього також є різна величина часу напівелімінації – більш

водорозчинні сполуки, що в подальшому можуть утворювати глюкуронові чи сульфатні кон'югати, мають менший час напівелімінації, ніж високоліпофільний L-тироксин.

Екскреція цих сполук та їх метаболітів здійснюється переважно із сечею та, у вигляді кон'югатів, частково з калом. Оскільки для жодної зі сполук не виявлено специфічних та унікальних транспортних систем, слід заключити, що екскреція їх відбувається незалежними процесами, а їх вплив на інші не очікується.

Взаємодія на рівні реалізації біологічної відповіді є кінцевим та найважливішим етапом сумісного застосування ліків. Поєднане використання декількох активних сполук може дозволити знизити їх дозу, зменшуючи ризик розвитку побічних дій, токсичних ефектів при передозуванні. Тому аналіз взаємодії на фармакодинамічному рівні є одним з необхідних при оцінці можливості застосування комбінації ліків.

Як витікає з інформації щодо біологічних мішеней цих сполук, вони володіють дещо різними напрямками біологічної дії та, відповідно, цільового фармакологічного ефекту. Так, диклофенак натрію є класичним інгібітором циклооксигенази II типу (ЦОГ-2) та його ефектами через пригнічення активності цього ензиму та зменшення синтезу простагландинів (медіатори болю та запалення) є переважно знеболююча та антизапальна дія, L-тироксин у низьких дозах володіє анаболічним ефектом, прискорюючи метаболізм ліпідів, вуглеводів та білків, а хондроїтину сульфат виступає переважно як хондропротектор. Утім, в останніх дослідженнях також показана участь хондроїтину в пригніченні активності NO-синтази та металоферментів, що беруть участь у розвитку запалення, остеоартрозу та інших захворювань.

Таким чином, на рівні фармакологічної взаємодії можна очікувати поєданого та односпрямованого впливу комбінації активних речовин L-тироксину, диклофенаку натрію та хондроїтину сульфату, зокрема при дегенеративно-дистрофічних порушеннях внаслідок функціональної недостатності щитоподібної залози, для відновлення структури хрящової тканини та для комплексного етіологічного та симптоматичного лікування остеоартрозу та пов'язаних з ним станів.

ВИСНОВКИ

1. Виходячи з теоретичного аналізу фізико-хімічних та хімічних властивостей L-тироксину, диклофенаку натрію та хондроїтину сульфату, можна припустити можливість переважно зворотних кислотно-лужних взаємодій. Ймовірність

інших, сильних та незворотних реакцій є дуже низькою та за звичайних умов фізичні суміші цих сполук очікувано не піддаватимуться взаємодіям, які призводитимуть до глибоких деструктивних змін.

2. Оскільки L-тироксин, диклофенак натрію та хондроїтину сульфат абсорбуються переважно шляхом простої дифузії, мають різні механізми транспорту крізь біологічні мембрани (або ті, що не зазнають насичення внаслідок їх значної кількості), мають різний ступінь зв'язування з білками плазми крові та різні ферментні системи, що залучені до їх метаболізму й екскреції, можна виключити фармакокінетичні взаємодії між ними.

3. На рівні фармакологічної взаємодії можна очікувати поєданого та односпрямованого впливу комбінації активних речовин L-тироксину, диклофенаку натрію та хондроїтину суль-

фату, зокрема при дегенеративно-дистрофічних порушеннях внаслідок функціональної недостатності щитоподібної залози, для відновлення структури хрящової тканини та для комплексного етіологічного та симптоматичного лікування остеоартрозу та пов'язаних з ним станів.

Перспективи подальших розробок. Роботу виконано за матеріалами досліджень кафедри фармакології та клінічної фармакології ДЗ "ДМА МОЗ України" з теми "Фармакологічний аналіз органо- та ендотеліопротекції за умов експериментальних патологічних станів" (№ держреєстрації 0118U006631). Планується подальше дослідження впливу нестероїдних протизапальних засобів та хондропротекторів на прояви остеоартрозу при супутньому гіпотиреозі.

Конфлікт інтересів. Автор заявляє про відсутність конфлікту інтересів.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Мамчур В. Й., Опришко В. І., Носівець Д. С. Фармагляд лікарських засобів, що використовуються при патології опорно-рухового апарату. *Biomedical and biosocial anthropology*. 2013. No. 21. P. 219-221.

2. Носівець Д. С. Влияние комбинации НПВС на течение остеоартроза при сопутствующем гипотиреозе. *Проблемы эндокринной патологии*. 2019. Т. 68, № 2. С. 40-45. DOI: <https://doi.org/10.21856/j-PEP.2019.2.06>

3. Носівець Д. С. Влияние функциональной недостаточности щитовидной железы на костно-хрящевую ткань. *Морфология*. 2019. Т. 13, № 1. С. 47-51. DOI: <https://doi.org/10.26641/1997-9665.2019.1.47-51>

4. Носівець Д. С. Використання НПЗЗ та хондропротекторів для лікування остеоартрозу на фоні гормональної дисфункції щитоподібної залози. *Сучасні стандарти діагностики та лікування захворювань внутрішніх органів: матеріали міжнар. наук.-практ. конф. Івано-Франківськ, 2019. С. 68-69.*

5. Носівець Д. С. Корекція проявів остеоартрозу при супутньому гіпотиреозі. *Фізіологічні та біохімічні механізми розвитку і корекції патологічних станів: матеріали міжвуз. наук.-практ. конф. / редкол.: А. Л. Загайко, Д. І. Маракушин, В. М. Кравченко та ін. Харків: НФаУ, 2019. С. 37.*

6. Носівець Д. С. Фармакологічні аспекти використання нестероїдних протизапальних засобів при

остеоартрози за умов гіпотиреозу. *Prospects for the development of medicine in EU countries and Ukraine: materials of International scientific and practical conference*. (Wloclawek, Republic of Poland, December 21-22, 2018). Wloclawek: Izdevnieciba Baltija Publishing, 2018. P. 44-46.

7. Classification of inhibitors of hepatic organic anion transporting polypeptides (OATPs): influence of protein expression on drug-drug interactions / M. Karlgren et al. *J. Med Chem*. 2012. Vol. 24, No. 55. P. 4740-4763. DOI: <https://doi.org/10.1021/jm300212s>

8. Competitive inhibition of organic anion transporting polypeptide 1c1-mediated thyroxine transport by the fenamate class of nonsteroidal antiinflammatory drugs / D. E. Westholm et al. *Endocrinology*. 2009. Vol. 150, No. 2. P. 1025-1032. DOI: <https://doi.org/10.1210/en.2008-0188>

9. Henrotin Y, Mathy M, Sanchez C, Lambert C. Chondroitin sulfate in the treatment of osteoarthritis: from in vitro studies to clinical recommendations. *Ther Adv Musculoskelet Dis*. 2010. Vol. 2, No. 6. P. 335-348. DOI: <https://doi.org/10.1177/1759720X10383076>

10. Identification of a novel human organic anion transporting polypeptide as a high affinity thyroxine transporter / F. Pizzagalli et al. *Mol. Endocrinol*. 2002. Vol. 16, No. 10. P. 2283-2296.

DOI: <https://doi.org/10.1210/me.2001-0309>

REFERENCES

1. Mamchur VJ, Opryshko VI, Nosivec DS. [Pharmacovigilance of drugs used in pathology of the musculoskeletal system]. *Biomedical and biosocial anthropology*. 2013;21:219-21. Ukrainian.

2. Nosivets DS. [The effect of a combination of NSAIDs on the course of osteoarthritis with concomitant hypothyroidism]. *Problemy endokrinnoi patologii*. 2019;2(68):40-45. Russian. doi: <https://doi.org/10.21856/j-PEP.2019.2.06>

3. Nosyvets DS. [The effect of functional thyroid insufficiency on bone and cartilage]. *Morfologiya*. 2019;1(13):47-51. Ukrainian.

doi: <https://doi.org/10.26641/1997-9665.2019.1.47-51>

4. Nosivets DS. [Use of NSAIDs and chondroprotectors for the treatment of osteoarthritis on the background of thyroid hormonal dysfunction]. *International science pract. conference "Modern standards*

for the diagnosis and treatment of diseases of the internal organs"; Ivano-Frankivsk. 2019;68-69. Ukrainian.

5. Nosivets DS. [Correction of osteoarthritis with concomitant hypothyroidism. Physiological and biochemical mechanisms of development and correction of pathological conditions]. In: Zagajko AL, Marakushyn DI, Kravchenko VM, et al. Conference. Kharkov: NfaU. 2019;37. Ukrainian.

6. Nosivets DS. [Pharmacological aspects of the use of non-steroidal anti-inflammatory drugs in osteoarthritis under conditions of hypothyroidism]. International scientific and practical conference «Prospects for the development of medicine in EU countries and Ukraine»: 2018 December 21-22: Wloclawek, Republic of Poland. Wloclawek: Izdevnieciba Baltija Publishing. 2018:44-46. Ukrainian.

7. Karlgren M, Vildhede A, Norinder U, Wisniewski JR, Kimoto E, Lai Y, Haglund U, Artursson P. Classification of inhibitors of hepatic organic anion transporting

polypeptides (OATPs): influence of protein expression on drug-drug interactions. *J Med Chem.* 2012;24;55(10):4740-63. doi: <https://doi.org/10.1021/jm300212s>

8. Westholm DE, Stenehjem DD, Rumbley JN, Dreyes LR, Anderson GW. Competitive inhibition of organic anion transporting polypeptide 1c1-mediated thyroxine transport by the fenamate class of nonsteroidal antiinflammatory drugs. *Endocrinology.* 2009;150(2):1025-32. doi: <https://doi.org/10.1210/en.2008-0188>

9. Henrotin Y, Mathy M, Sanchez C, Lambert C. Chondroitin sulfate in the treatment of osteoarthritis: from in vitro studies to clinical recommendations. *Ther Adv Musculoskelet Dis.* 2010;2(6):335-48. doi: <https://doi.org/10.1177/1759720X10383076>

10. Pizzagalli F, Hagenbuch B, Stieger B, Klenk U, Folkers G, Meier PJ: Identification of a novel human organic anion transporting polypeptide as a high affinity thyroxine transporter. *Mol Endocrinol.* 2002;16(10):2283-96. doi: <https://doi.org/10.1210/me.2001-0309>

Стаття надійшла до редакції
21.06.2019

