

МОЖЛИВІСТЬ СУМІСНОГО ВИКОРИСТАННЯ L-ТИРОКСИНУ, ДИКЛОФЕНАКУ НАТРІЮ ТА ХОНДРОІТИНУ СУЛЬФАТУ ПРИ ГІПОТИРЕОЗІ

ДЗ «Дніпропетровська медична академія МОЗ України» (м. Дніпро)

dsnosivets@ukr.net

Зв'язок публікації з плановими науково-дослідними роботами. Робота виконана за матеріалами досліджень кафедри фармакології та клінічної фармакології ДЗ «ДМА МОЗ України» за темою «Фармакологічний аналіз органів та ендотеліопротекції за умов експериментальних патологічних станів» (№ державної реєстрації 0118U006631).

Вступ. Поглиблене дослідження питань гіпофункції щитоподібної залози (ЩЗ) виявило поєднання цієї патології з розвитком остеоартрозу (ОА) суглобів у хворих на гіпотиреоз [1-3]. Відомо, що гормони ЩЗ впливають на метаболізм хрящової та кісткової тканин та при гіпотиреозі обумовлюють маніфестацію дегенеративно-дистрофічного процесу [4]. Тому призначення L-тироксину для базової замісної терапії гіпофункції ЩЗ є незаперечним фактом, проте, розвинутий ОА потребує використання специфічної групи лікарських засобів – НПЗЗ, ефективність яких на фоні призначення L-тироксину на сьогоднішній день широко не досліджувалась [5,6]. Відомо, що сучасними стандартами лікування ОА (EULAR – European League Against Rheumatism, OARSI – Osteoarthritis Research Society International та ESCO – The European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis, Osteoarthritis and Musculoskeletal Diseases) рекомендовані до використання препарати з симптом-модифікуючим впливом на кісткову та хрящову тканину, проте ефективність та безпечність їх призначення на фоні замісної терапії L-тироксином досліджена недостатньо [7].

Мета дослідження – дослідити можливість сумісного використання L-тироксину, диклофенаку натрію та хондроїтину сульфату при гіпотиреозі.

Об'єкт і методи дослідження. Для оцінки можливості використання лікарських засобів розглянуті їх фізико-хімічні властивості, ймовірні хімічні реакції, у які вони можуть вступати завдяки наявності функціональних груп та фармакокінетичні і фармакологічні взаємодії, які реалізуються переважно через вплив на біохімічні, рецепторні та функціональні системи.

Результати дослідження та їх обговорення. Аналіз фізико-хімічних властивостей L-тироксину показав, що він є похідним амінокислоти тирозину та являє собою синтетичний аналог гормону ЩЗ тироксину (левообертовий оптичний ізомер). Поєднання у одній молекулі кислотнo-лужних властивостей обумовлює загальну для всіх амінокислот здатність існувати у вигляді цвіттеріону (біполярного іону).

Як похідне α -амінокислоти L-тироксин може утворювати вступати у реакцію міжмолекулярної конденсації з утворенням відповідного дікетопіперазину. Реакції карбоксильної групи також включають утворення естерів при взаємодії зі сполуками, що мають спиртову групу. Реакція естерифікації каталізується кислотами (протони), тому може мати

місце лише при їх наявності та за умов зменшення кількості води. Проте, естери, що утворюються, легко піддаються гідролізу з виділенням вихідних сполук. Відповідно до цього слід заключити, що в умовах сумісного використання визначених препаратів дана реакція не здійснюватиметься.

Аналіз кислотнo-лужних властивостей L-тироксину встановив, що його молекула здатна існувати як у неіонізованому вигляді, так й у протонованих формах, рівновага та співвідношення між якими визначається величиною констант іонізації. Незважаючи на наявність заряду молекули величина ліпофільності як неіонізованої ($\log P=2,4$), так й протонованих форм є досить високою ($\log D \sim 2,5$), що передбачає можливість сполуки легко перетинати біологічні бар'єри. Ймовірною причиною відносно високої ліпофільності сполуки є наявність ароматичної системи та великих за розміром атомів йоду у молекулі L-тироксину.

Аналіз хімічних властивостей диклофенаку натрію по функціональним групам показав, що він за своєю будовою є біфункціональною сполукою, що містить у своїй структурі вторинну аміногрупу та карбоксильну групу у вигляді її солі з іоном натрію. Основним шляхом перетворення молекули диклофенаку натрію може бути його реакція декарбоксилювання. Така реакція має місце при високих температурах у присутності луг, або відбувається в організмі під впливом специфічних каталізаторів – ензимів (декарбоксилази). Однак механізм декарбоксилювання під впливом ензимів передбачає утворення проміжного комплексу, що можливе лише при наявності аміно- або кетонної групи у α положенні до карбоксильної групи, тому така реакція в умовах організму не очікується.

Як сіль карбонової кислоти диклофенак натрію може вступати у взаємодію з сильними кислотами з утворенням 2-[(2,6-діхлорфеніл)-аміно]феніл оцтової кислоти. Дані реакція є варіантом кислотнo-лужної рівноваги, має місце при зміні рівня рН та залежить від величини константи іонізації сполуки.

Наявність карбоксильної групи, що розташовується поряд із вторинною аміногрупою, може призводити до утворення циклічного амідів. Вторинна аміногрупа диклофенаку натрію може піддаватись окисленню з утворенням відповідного гідроксиламіну.

Аналіз кислотнo-лужних властивостей диклофенаку натрію встановив, що його молекула містить іонізовану карбоксильну групу та у водному середовищі може існувати у двох протолітичних формах. Обидві форми у розчині знаходяться між собою у протолітичній рівновазі. Значення протолітичної константи для диклофенаку натрію відомо та складає $pK_a = 3,8$. Внаслідок низького значення константи іонізації при фізіологічних умовах сполука зна-

ходиться у іонізованій формі та у значному ступені розчинна у воді.

Аналіз фізико-хімічних властивостей хондроїтину сульфату показав, що він являє собою полімерну сполуку, елементарною ланкою ланцюгу якого є структура сульфатованого глюкозаміну. Можна виділити шість основних груп, за якими можливі хімічні реакції та хімічні взаємодії. Перш за все це сульфатна група, що як залишок сильної кислоти, здатна до депротонування та прояву кислих властивостей та схильна до утворення солей. Другою є амідна група, азот якої схильний до депротонування та прояву слабких кислих властивостей, особливо з іонами важких металів. Карбоксильна група у молекулі хондроїтину сульфату належить до тих, що обумовлює його кислотні властивості. Проте у порівнянні із групою залишку сірчаної кислоти карбоксильна група не володіє сильними кислотними властивостями хоча й здатна до утворення солей та естерів. Наступні дві функціональні групи представлені гідроксильними залишками цукрів та, як гідроксильні групи, вони не тільки можуть депротонуватись при високому значенні рН, але й вступати у відповідні реакції спиртів, до яких перш за все слід віднести реакцію етерифікації, яка є зворотною та у присутності води, а особливо у лужному середовищі має зсув вліво, до утворення вихідних сполук. Іншою потенційно функціональною групою хондроїтину сульфату є етерний зв'язок, що утворений за допомогою напівацетального гідроксилу. На відміну від звичайного етерного зв'язку він здатний піддаватись гідролізу у кислому середовищі.

Із наведеного вище можна стверджувати, що кислотність середовища у значному ступені впливатиме на можливість перебігання тих чи інших хімічних процесів. Також залежно від рН вихідна сполука може існувати у певних протонованих формах, що й обумовлюватиме такі властивості, як розчинність у водному середовищі, ліпофільність, здатність утворювати комплексний зв'язок тощо. Виходячи зі структури молекули можна виділити декілька протонованих форм, що існують між собою у стані рівноваги та у відносній кількості, яка обумовлена величинами констант іонізації. Незважаючи на потенційну можливість існування п'яти іонізованих форм, у межах фізіологічного рН слід очікувати лише утворення лише деяких з них, проте кислотно-основні рівноваги, утворення солей та, за певних умов – реакції гідролізу та естерифікації є можливими та очікуваними формами взаємодії з іншими сполуками на фізико-хімічному та хімічному рівнях.

Таким чином, 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 (температура, вологість, відсутність жорстких умов, що сприяють перебіганню реакцій, та сильних луг чи кислот та ін.) фізичні суміші цих сполук очікувано не піддаватимуться взаємодіям, які призводитимуть до глибоких деструктивних змін. Більш того, хондроїтину сульфат та диклофенак натрію існують та використовуються у фармацевтичній практиці у вигляді більш стабіль-

них натрієвих солей, а оскільки відповідні їм кислоти є більш сильними у порівнянні з L-тироксином, не очікується також обмінних процесів між ними. На підставі проведеного аналізу можна виключити можливість взаємодії L-тироксину, диклофенаку натрію та хондроїтину сульфату на фармацевтичному рівні (при сумісному використанні).

Аналіз можливих взаємодій сполук на біологічному рівні (фармакокінетичні та фармакологічні взаємодії) встановив, що на біологічному рівні взаємодія між декількома сполуками може реалізуватись як впливаючи на фармакокінетичні процеси (етапи всмоктування, розподілу, біотрансформації чи екскреції), так й через фізіологічні механізми розвитку фармакодинамічних ефектів.

Абсорбція сполук з ШКТ здійснюється або шляхом простої дифузії (міжклітинним та трансклітинним шляхами), або за допомогою поліпшеної дифузії чи активного транспорту. Перші два механізми транспорту діють за градієнтом концентрації, тоді як останній здатний переносити молекули сполук від низької концентрації до більш високої, але витрачає при цьому енергію. Активний транспорт та переважно поліпшена дифузія здебільшого використовуються для переносу крізь біологічні бар'єри ендогенних сполук, або тих, що мають споріднені фрагменти, завдяки яким ці молекули можуть використовувати однакові транспортні системи. Навпаки, сполуки, що долають біологічні бар'єри шляхом простої дифузії на етапі абсорбції, не чинять взаємодій з іншими сполуками, тому для них можна не очікувати взаємодії на етапі абсорбції.

На етапі всмоктування з ШКТ сполуки, що аналізуються, використовують просту дифузію. Так, хондроїтин сульфат, як компонент хрящів та сполученої тканини, існує у вигляді полімеру та піддається частковому гідролізу з вивільненням хондроїтин-4 сульфату. Диклофенак натрію, як екзогенна сполука, також потрапляє через стінку кишок шляхом простої дифузії. L-тироксин, незважаючи на подібність до ендогенної сполуки, також абсорбується шляхом активного транспорту (тироксин синтезується *de novo* в організмі, а не всмоктується з їжі). Також слід приймати до уваги, що вказані сполуки мають у своїй структурі карбоксильну групу, тому можуть використовувати систему транспорту органічних аніонів, як неспецифічний шлях потрапляння до внутрішнього середовища. Проте ця система експресується у досить великій кількості у апікальній частині ентероцитів, тому по-перше, не слід очікувати досягнення її насичення при сумісному введенні сполук, а по-друге карбоксильна група хондроїтину сульфату поєднана з досить великою молекулою, транспорт якої є ускладненим. Тому на етапі всмоктування з ШКТ взаємодія між цими сполуками є майже виключною.

Із током крові сполуки, що всмоктались з ШКТ, потрапляють до печінки, де може відбуватись їх біотрансформація. За показниками біодоступності встановлено, що ці сполуки у більшому чи меншому ступені піддаються біотрансформації, тому необхідним є також аналіз можливості їх взаємодії на даному 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. Так, ізоформи цитохрому CYP2C9, що здійснюють ароматичне гідроксильовання, мають високу активність, оскільки приймають участь у першій фазі метаболізму (функціонуванні) різних за структурою сполук. Аналогічно УДФ-глюкуронілтрансфераза та глюкуроно-сульфо-трансфераза, що виконують синтез кон'югатів (друга фаза метаболізму) не є субстрат-специфічними, внаслідок чого для вказаної комбінації сполук не очікується взаємодія на метаболічному рівні.

Розподіл сполук між органами та тканинами також може бути як пасивним процесом, наприклад якого визначається фізико-хімічними властивостями речовин, так й активним, якщо у ньому задіяні активні переносники. Проте з наведених сполук лише L-тироксин використовує специфічні транспортні системи, оскільки його дія реалізується через вплив на генетичний апарат клітини та процеси транскрипції. Відсутність можливої взаємодії між ними також підтверджується різним ступенем зв'язування з білками плазми крові, переважно – альбуміном, який виконує транспортну функцію для ліпофільних сполук. Помітно, що лише L-тироксин у досить великому ступені зв'язується та транспортується альбуміном, тоді як водорозчинні диклофенак натрію та хондроїтин сульфат (за фізіологічних умов вони існують у вигляді гідрофільних аніонів) майже не взаємодіють із альбуміном. Результатом цього також є різна величина часу напівелімінації – більш водорозчинні сполуки, що у подальшому можуть утворювати глюкуронові чи сульфатні кон'югати мають менший час напівелімінації, ніж високоліпофільний L-тироксин.

Екскреція L-тироксину, диклофенаку натрію та хондроїтину сульфату та їх метаболітів здійснюється переважно із сечею та, у вигляді кон'югатів, частково із калом. Оскільки для жодної зі сполук не виявлено специфічних та унікальних транспортних систем, також 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 диклофенаку натрію та хондроїтину сульфату, як активних сполук може дозволити знизити їх дозу, зменшуючи ризик розвитку побічних дій, токсичних ефектів при передозуванні диклофенаком натрію. За умов антагоністичної дії можливий антидотний ефект, або, у рідких випадках, навіть зміна спрямованості кінцевої біологічної відповіді. Тому аналіз взаємодії

на фармакодинамічному рівні є одним з необхідних при оцінці можливості застосування комбінації ліків.

Як витікає з аналізу щодо біологічних мішеней L-тироксину, диклофенаку натрію та хондроїтину сульфату, 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 і 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. Втім, дослідженнями показана участь хондроїтину сульфату у пригніченні запалення, активності NO-синтази та металоферментів, які приймають участь у розвитку остеоартрозу [8-10].

Таким чином, на рівні фармакологічної взаємодії можна очікувати поєданого та односпрямованого впливу комбінації активних речовин L-тироксину, диклофенаку натрію та хондроїтину сульфату, зокрема, при порушеннях синтезу у хрящовій тканині, для відновлення структури сполучної тканини та для комплексного етіологічного та симптоматичного лікування остеоартрозу при гіпофункції щитоподібної залози.

Висновки

1. Фізико-хімічні та хімічні властивості активних речовин L-тироксину, диклофенаку натрію та хондроїтину сульфату при сумісному використанні у комплексній фармакотерапії гіпотиреозу не забезпечують умов, при яких можуть трапитися їх глибокі деструктивні зміни внаслідок взаємодії.

2. Сумісне призначення L-тироксину, диклофенаку натрію та хондроїтину сульфату забезпечує розвиток поєданого та односпрямованого впливу комбінації активних речовин диклофенаку натрію та хондроїтину сульфату при порушеннях синтезу у хрящовій тканині для відновлення структури сполучної тканини та для комплексного етіологічного і симптоматичного лікування при гіпофункції щитоподібної залози.

3. Сумісне призначення диклофенаку натрію та хондроїтину сульфату в комплексній терапії гіпофункції щитоподібної залози дозволить знизити дозу НПЗЗ, зменшуючи ризик розвитку побічних дій та токсичних ефектів при передозуванні диклофенаком натрію.

Література

1. Kostina IN. Patologiya schitovidnoy zhelezzy – endogennyiy faktor riska razvitiya osteoartroza visochno-nizhnechelyustnogo sustava. Rossiyskiy stomatologicheskii zhurnal. 2013;1:34-6. [in Russian].
2. Voloshina LA. Rannya diagnostika gipotireozu, yak faktora progresuvannya osteoartrozu ta komorbidnih protsesiv, osoblivosti fitokorektsiyi. Mezhdunarodniy endokrinologicheskii zhurnal. 2016;7(79):86-92. [in Ukrainian].
3. Nosivets DS, Mamchur VI, Starovoytova NA. Osobennosti farmakoterapii degenerativno-distroficheskikh zabolevaniy oporno-dvigatel'nogo apparata pri komorbidnykh sostoyaniyakh. Mat. XVI Mezhdunar. konf. «Sovremennyye strategiya i taktika v nevrologii». Truskavets: 2014. s. 173-6. [in Russian].
4. Nosivets DS. Patologiya kistkovoyi ta hryaschovoyi tkanin na foni tireoyidnoyi disfunktsiyi. Mat. XIX Mizhnar. medichnogo kongresu studentiv ta molodih vchenih. Ternopil: Ukrmedkniga; 2015. s. 298. [in Ukrainian].
5. Zagayko AL, Marakushin DI, Kravchenko VM, redkol. Nosivets DS. Korektsiya proyaviv osteoartrozu pri suputnomu gipotireozu. Fiziologichni ta biokhimichni mehanizmi rozvitku i korektsiyi patologichnih staniv: materialy mizhvuz. nauk.-prakt. konf. molodih uchenih ta studentiv z mizhnar. uchastyu. Harkiv: Nfau; 2019. s. 37. [in Ukrainian].

6. Nosivets DS. Farmakologichni aspekti vikoristannya nesteroidnih protizapalnih zasobiv pri osteoartrozi za umov gipotireozu. International scientific and practical conference «Prospects for the development of medicine in EU countries and Ukraine» Wloclawek, Republic of Poland, December 21–22, 2018. Wloclawek: Izdavnictvo «Baltija Publishing», 2018. s. 44–6. [in Ukrainian].
7. Nosivets DS. Vikoristannya NPZZ ta hondroprotektoriv dlya likuvannya osteoartrozu na foni gormonalnoyi disfunktsiyi schitopodibnoyi zalozi. Mizhnar. nauko-vo-praktichna konf. «Suchasni standarti diagnostiki ta likuvannya zahvoryuvan vnutrishnih organiv». Ivano-Frankivsk, 2019. s. 68–9. [in Ukrainian].
8. 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 Dec;2(6):335–48.
9. Kubo M, Ando K, Mimura T, Matsusue Y, Mori K. Chondroitin sulfate for the treatment of hip and knee osteoarthritis: current status and future trends. Life Sci. 2009 Sep 23;85(13–14):477–83.
10. Mamchur VI, Nosivets DS. Ratsionalnyi vyibor hondroprotektorov i effektivnoe primenenie preparata Artedzha pri degenerativno-distroficheskikh zabolevaniyakh oporno-dvigatel'nogo apparata. Bol. Sustavyi. Pozvonochnik. 2018;8(3):38–45. [in Russian].

МОЖЛИВІСТЬ СУМІСНОГО ВИКОРИСТАННЯ L-ТИРОКСИНУ, ДИКЛОФЕНАКУ НАТРІЮ ТА ХОНДРОІТИНУ СУЛЬФАТУ ПРИ ГІПОТИРЕОЗІ

Носивець Д. С.

Резюме. Автором статті досліджена можливість сумісного використання L-тироксину, диклофенаку натрію та хондроїтину сульфату при гіпотиреозі. Встановлено, що властивості активних речовин при сумісному використанні у комплексній фармакотерапії гіпотиреозу не забезпечують умов, при яких можуть трапитися їх глибокі деструктивні зміни внаслідок взаємодії. Сумісне призначення препаратів забезпечує розвиток поєднаного та односпрямованого впливу комбінації активних речовин диклофенаку натрію та хондроїтину сульфату при порушеннях синтезу у хрящовій тканині для відновлення структури сполучної тканини та для комплексного етіологічного і симптоматичного лікування при гіпофункції щитоподібної залози. Сумісне призначення диклофенаку натрію та хондроїтину сульфату в комплексній терапії гіпофункції щитоподібної залози дозволить знизити дозу НПЗЗ, зменшуючи ризик розвитку побічних дій та токсичних ефектів при передозуванні диклофенаком натрію.

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

ВОЗМОЖНОСТЬ СОВМЕШНОГО ИСПОЛЬЗОВАНИЯ L-ТИРОКСИНА, ДИКЛОФЕНАКА НАТРИЯ И ХОНДРОИТИНА СУЛЬФАТА ПРИ ГИПОТИРЕОЗЕ

Носивець Д. С.

Резюме. Автором статті досліджена можливість сумісного використання L-тироксину, диклофенаку натрію та хондроїтину сульфату при гіпотиреозі. Встановлено, що властивості активних речовин при сумісному використанні у комплексній фармакотерапії гіпотиреозу не забезпечують умов, при яких можуть трапитися їх глибокі деструктивні зміни внаслідок взаємодії. Сумісне призначення препаратів забезпечує розвиток поєднаного та односпрямованого впливу комбінації активних речовин диклофенаку натрію та хондроїтину сульфату при порушеннях синтезу у хрящовій тканині для відновлення структури сполучної тканини та для комплексного етіологічного і симптоматичного лікування при гіпофункції щитоподібної залози. Сумісне призначення диклофенаку натрію та хондроїтину сульфату в комплексній терапії гіпофункції щитоподібної залози дозволить знизити дозу НПЗЗ, зменшуючи ризик розвитку побічних дій та токсичних ефектів при передозуванні диклофенаком натрію.

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

POSSIBILITY OF SHARING L-THYROXINE, DICLOFENAC SODIUM AND CHONDROITIN SULPHATE IN HYPOTHYROIDISM

Nosivets D. S.

Abstract. An in-depth study of hypothyroidism of the thyroid gland revealed a combination of this pathology and the development of osteoarthritis of the joints in patients with hypothyroidism. It is known that thyroid hormones affect the metabolism of cartilage and bone tissues and, in case of hypothyroidism, cause the manifestation of degenerative-dystrophic process. Therefore, the appointment of L-thyroxine for basic substitution therapy of hypothyroidism is an indisputable fact, however, the developed osteoarthritis requires the use of a specific group of drugs – NSAIDs, whose effectiveness against the background of the appointment of L-thyroxine has not been widely studied today. It is known that the current standards for the treatment of osteoarthritis (EULAR – European League Against Rheumatism, OARSI – Osteoarthritis Research Society International and ESCO – The European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis, Osteoarthritis and Musculoskeletal Diseases) are recommended for the use SYSADOA, however, the efficacy and safety of their use in the context of substitution therapy with L-thyroxine is insufficiently studied.

The author of the article investigated the possibility of sharing L-thyroxine, diclofenac sodium and chondroitin sulfate in hypothyroidism. In order to evaluate the possibility of using drugs, their physical and chemical properties, probable chemical reactions into which they can occur due to the presence of functional groups and pharmacokinetic and pharmacological interactions, which are realized mainly through the influence on biochemical, receptor and functional systems, are considered.

Analysis of the chemical properties of L-thyroxine showed that it is a derivative of tyrosine amino acids and is a synthetic analogue of thyroid hormone thyroxine. The combination in one molecule of acid-alkaline properties causes the general ability for all amino acids to exist in the form of bipolar ion. The analysis of the acid-alkaline prop-

erties of L-thyroxine has established that its molecule can exist both in non-ionized form and in protonated forms, the equilibrium and the correlation between which is determined by the value of ionization constants.

Analysis of the chemical properties of diclofenac sodium in functional groups has shown that it is in its structure a bifunctional compound containing in its structure a secondary amino group and a carboxyl group in the form of its salt with sodium ion. The analysis of the acid-alkaline properties of diclofenac sodium found that its molecule contains an ionized carboxyl group and may exist in two protolitic forms in the aqueous medium. Both forms in the solution are in each other in equilibrium.

Analysis of the chemical properties of chondroitin sulfate has shown that it is a polymeric compound, the elemental chain of which is the structure of sulfated glucosamine, and it is possible to distinguish six main groups, which may be chemical reactions and chemical interactions.

According to theoretical analysis of the chemical properties of L-thyroxine, diclofenac sodium and chondroitin sulfate, it is possible to assume the possibility of reverse acid-alkaline interactions. The probability of other, strong and irreversible reactions is very low and under normal conditions (temperature, humidity, absence of tough conditions conducive to reaction reactions, and strong alkalis or acids, etc.), the physical mixtures of these compounds are not expected to interact with those that lead to deep destructive changes.

It has been established that the properties of active substances when used together in complex pharmacotherapy of hypothyroidism do not provide the conditions under which their profound destructive changes may occur due to the interaction. The joint administration of drugs ensures the development of the unidirectional action of the combination of the active substances of diclofenac sodium and chondroitin sulfate in disorders of cartilage tissue synthesis to restore the structure of the connective tissue and for complex etiological and symptomatic treatment of hypothyroidism. The joint appointment of diclofenac sodium and chondroitin sulfate in the complex therapy of thyroid hypofunction will reduce the dose of NSAIDs, reducing the risk of side effects and toxic effects in case of overdose of diclofenac sodium.

Key words: hypothyroidism, osteoarthritis, L-thyroxine, diclofenac sodium, chondroitin sulfate, interaction.

Рецензент – проф. Дев'яткіна Т. О.

Стаття надійшла 20.04.2019 року

DOI 10.29254/2077-4214-2019-2-1-150-176-181

УДК 616.36-003.826-092:616.175.8

¹Півторак К. В., ²Шевчук Н. А., ¹Півторак Н. А.

ВПЛИВ КОМПЛЕКСНОГО ЗАСТОСУВАННЯ ТІОТРИАЗОЛІНУ ТА L-ЛІЗИНУ ЕСЦИНАТУ НА МАРКЕРИ ЕНДОТЕЛІАЛЬНОЇ ДИСФУНКЦІЇ ХВОРИХ НА НЕАЛКОГОЛЬНУ ЖИРОВУ ХВОРОБУ ПЕЧІНКИ

¹Вінницький національний медичний університет імені М. І. Пирогова (м. Вінниця)

²Вінницький обласний клінічний високоспеціалізований ендокринологічний центр (м. Вінниця)
ek3727@gmail.com

Зв'язок публікації з плановими науково-дослідними роботами. Дана робота є фрагментом НДР кафедри клінічної фармації та клінічної фармакології Вінницького національного медичного університету імені М.І. Пирогова «Ефективність та безпека хіміотерапевтичних засобів і метаболічних коректорів в умовах коморбідної патології», № державної реєстрації: 0119U000069.

Вступ. На сьогодні немає єдиного алгоритму лікування неалкогольної жирової хвороби печінки (НАЖХП). Терапія НАЖХП в основному спрямована на ліквідацію або зменшення факторів прогресування хвороби (зменшення маси тіла, боротьба з гіподинамією, корекція дисліпідемії, гіперглікемії, відміна потенційно гепатотоксичних засобів). Застосування лікарських препаратів обумовлено клінічними синдромами та наявністю супутніх патологічних станів [1].

Дослідженнями вітчизняних учених доведено, що використання препаратів альфа-ліпоевої кислоти в комплексній терапії хворих на НАЖХП на фоні цукрового діабету сприяє поліпшенню показників вуглеводного й ліпідного обмінів [2]. Препарати есенціальних фосфоліпідів, адеметіоніну (S-аденозилу-L-метіоніну) [3,4], L-орнітину-L-аспартату сприяли поліпшенню показників вуглеводного обміну та зниженню активності мезенхімально-запального синдрому при НАЖХП [5]. За-

пропонований спосіб лікування НАЖХП, що здійснюється шляхом комплексного застосування препаратів гепадифу, езетролу та фозиноприлу на фоні гіпертонії. При цьому спостерігається зниження індексів атерогенності та інсулінорезистентності, поліпшення протіоксидантних та мембраностабілізуючих властивостей клітин печінки [6,7].

У клінічній практиці широко використовують гепато- та кардіопротектор тіотриазолін, який також поліпшує показники ліпідного обміну, знижуючи індекс атерогенності та ймовірність судинних ускладнень [8]. Тіотриазолін – гепатопротекторний засіб з групи тіазолу, що володіє антиоксидантною, мембраностабілізуючою, імунокоригуючою й анаболічною дією. Попереджає загибель гепатоцитів, знижує рівень жирової інфільтрації і розповсюдження центрально-булярних некрозів печінки, сприяє процесам репаративної регенерації гепатоцитів, нормалізує в них білковий, вуглеводний, ліпідний і пігментний обмін [9]. Виявлена ендотеліопротекторна дія тіотриазоліну при лікуванні хворих на неалкогольну жирову хворобу печінки [10]. Клініцисти рекомендують його використовувати у коморбідних пацієнтів із супутньою ІХС [11]. Дослідження останніх років відмічають поліпшення якості життя у хворих на неалкогольний стеатогепатит при наявності ЕД після комплексного лікування з додаванням тіотриазоліну [12].