

УДК 615.355

**МОЖЛИВОСТІ ФАРМАЦЕВТИЧНОГО ДИЗАЙНУ НОВОГО
ПРОТИЗАПАЛЬНОГО ЛІКАРСЬКОГО ЗАСОБУ ДЛЯ ЛІКУВАННЯ
ОСТЕОАРТРОЗУ****Лазун С. С., Бессарабов В. І., Кузьміна Г. І.,
Шовкун Я. С., Вахітова Л. М., Високос О. А.**

Київський національний університет технологій та дизайну

Мета. *Огляд анальгетичних і хондропротекторних властивостей нестероїдних протизапальних препаратів, визначення оптимального варіанту базових активних фармацевтичних інгредієнтів для моделювання нового протизапального засобу для лікування остеоартрозу.*

Методика. *Огляд літературних джерел, аналіз виявлених тенденцій та закономірностей.*

Результати. *На основі аналізу літературних джерел встановлено, що сучасна фармакотерапія остеоартрозу включає препарати з різним механізмом дії, які мають протизапальний і анальгетичний ефект і володіють здатністю уповільнювати або запобігати прогресуванню деструктивних змін хрящової тканини.*

Наукова новизна. *Зроблено висновок, що для моделювання протизапального лікарського засобу для лікування остеоартрозу доцільно обрати ацеклофенак та хондроїтин сульфат.*

Практична значимість. *Показано, що застосування комбінованих препаратів для мінімізації кількості прийнятих лікарських засобів є актуальним для пацієнтів з високим рівнем коморбідності.*

Ключові слова: *остеоартроз, ацеклофенак, хондроїтин сульфат, нестероїдні протизапальні препарати, хондропротектори, структурно-модифікуючі препарати*

Сьогодні відомо більше сотні різних ревматологічних захворювань і одним з найпоширеніших є остеоартроз (ОА). Частота виявлення ОА підвищується з віком – у людей старше 60 років він діагностується в 97%.

Остеоартроз – це прогресуюче хронічне дегенеративне захворювання суглобів, при якому відбувається дегенерація суглобового хряща зі змінами в субхондральній кістці та розвитком крайових кісткових остеофітів, які призводять до втрати хряща та супутнього ураження синовіальної оболонки, зв'язок та інших компонентів суглоба. ОА – найпоширеніша форма серед патології суглоба. У країнах Європи та Америки ознаки ОА при рентген-дослідженнях виявляються у більшій частини пацієнтів старше 65 років та у близько 80% людей старше 75 років. Приблизно 11% пацієнтів старше 60 років мають симптоматичний ОА колінних суглобів (присутній хронічний больовий синдром (ХБС)). Серед населення США у віці більше 30 років ОА колінних суглобів з

больовий синдром зустрічається приблизно у 6%, а кульшових суглобів – близько 3% жителів.

В основі патогенезу ОА лежить порушення нормального обміну хрящової тканини, яке індукується і підтримується різними факторами. Основною скаргою, з якою хворі ОА звертаються за медичною допомогою, є болі в ураженому суглобі. В першу чергу пошкоджуються навантажувальні суглоби (колінні, тазостегнові), дрібні суглоби кистей (дистальні і проксимальні міжфалангові суглоби, перший п'ястно-зап'ястний суглоб) і хребет. Болі зазвичай носять «механічний» характер – посилюються при фізичних навантаженнях і зменшуються в спокої. Розвиток запальних процесів в суглобі супроводжується раптовим посиленням болю, появою ранкового набряку. При прогресуванні захворювання нерідко виявляється рефлекторний спазм м'язів.

Характерний симптом ОА – «хрускіт», «скрип» в суглобах при русі, що виникає внаслідок пошкодження суглобових поверхонь. Нерідко спостерігається утворення вузликів в області дистальних та проксимальних міжфалангових суглобів кистей (вузлики Гебердена і Бушара). Ураження колінних суглобів часто супроводжується розвитком варусної або вальгусної деформації. Для підтвердження діагнозу обов'язковим є рентгенографічне дослідження уражених суглобів.

Постановка завдання

Метою даної роботи є огляд анальгетичних і хондропротекторних властивостей нестероїдних протизапальних препаратів (НПЗП), визначення оптимального варіанту базових активних фармацевтичних інгредієнтів для моделювання нового протизапального засобу для лікування ОА.

Результати досліджень

Найбільше пацієнтів з ОА звертаються до лікарів сімейної медицини, значно менша кількість пацієнтів до ортопедів-травматологів, кардіоревматологів і невропатологів.

Пацієнти, які страждають на ОА, потребують регулярної, довготривалої терапії або періодичних курсів лікування, основною метою яких є зниження вираженості больового синдрому та підвищення рівня якості життя.

Загально прийнято, що головне місце серед існуючих лікарських засобів у лікуванні ОА мають нестероїдні протизапальні препарати (НПЗП). Майже тридцять

мільйонів пацієнтів в усьому світі регулярно приймають препарати цієї групи, що зумовлено такими механізмами дії:

- зниження проникнення капілярів, що веде до обмеження виходу за межі судинного русла рідкої частини крові, як прояв запальних процесів;
- гальмування продукції макроергічних фосфатів, в першу чергу аТФ, що призводить до уповільнення запального процесу;
- стабілізація лізосом, що перешкоджає виходу в цитоплазму та в міжклітинний простір лізосомальних гідролаз, таким чином зменшується їх здатність пошкоджувати клітину;
- гальмування синтезу простагландинів та брадикініну, які являються медіаторами запалення;
- зменшують здатність тромбоцитів до агрегації;
- викликають зміни молекулярної конфігурації тканинних компонентів, що перешкоджає їх взаємодії з пошкоджуючими факторами;
- анальгезуючий та жарознижуючий ефекти завдяки пригніченню медіаторів запалення.

Як відомо протизапальний та анальгезуючий ефект НПЗП обумовлений пригніченням перетворення арахідонової кислоти у простагландини. На сьогодні визначено, що головну роль у цьому процесі відіграє фермент циклооксигеназа (ЦОГ). Відомо дві ізоформи: ЦОГ-1 та ЦОГ-2. Перша, ЦОГ-1, постійно присутня в багатьох тканинах, забезпечує синтез простагландинів, що виконують цитопротекторну роль, а ЦОГ-2 синтезується лише у випадках пошкодження тканин, забезпечує продукцію прозапальних простагландинів та стимулює запальний процес. Метаболізм арахідонової кислоти відбувається не тільки при участі ЦОГ, а й ліпооксигенази, під впливом якої утворюються лейкотрієни, які беруть участь у розвитку запального процесу. Лейкотрієни підвищують проникність капілярів, стимулюють синтез простагландинів. Активність ЦОГ-1 у слизовій оболонці продукує захисних компонентів, а саме відбувається секреція бікарбонатів епітеліальними клітинами, синтез та секреція слизу, що захищає стінки шлунка та дванадцятипалої кишки від пошкодження соляною кислотою [1–5].

До структурно – модифікуючих препаратів належать хондроїтинсульфат, глюкозамін сульфат для перорального і парентерального лікування і гіалуронова

кислота, що вводиться внутрішньосуглобно. Ефект від їх застосування у звичайних випадках настає досить відстрочено – через 2-8 тижнів, при цьому зберігаючи протягом 2-3 міс. після припинення терапії. Так, хондроїтин сульфат має протизапальну активність, стимулює синтез гіалуронової кислоти і протеогліканів і інгібує дію протеолітичних ферментів [6].

Симптоматична і хондропротективна терапія при остеоартрозі.

In vitro показано, що глюкозамін сульфат стимулює синтез хондроцитами протеогліканів [7]. У подвійному сліпому плацебо-контрольованому рандомізованому клінічному дослідженні ОА колінних суглобів глюкозамін сульфат при внутрішньом'язовому введенні протягом 6 тижнів показав себе більш ефективним в порівнянні з плацебо [9]. Слід зазначити, що глюкозамін сульфат і хондроїтин сульфат в культурі клітин хондроцитів не впливають на продукцію простагландину E₂, підвищення рівня якого характерно для хворих ОА [8].

Окрему увагу серед хондропротекторів привертає гіалуронова кислота – полісахарид, що складається з довгого ланцюга дисахаридів. Доцільність клінічного застосування гіалуронової кислоти обґрунтована даними про те, що в процесі розвитку ОА в синовіальній рідині значно знижується рівень гіалуронової кислоти, а також відзначається скорочення довжини ланцюгів [5]. Гіалуронову кислоту вводять в суглоб, що пов'язано з ризиком потенційно шкідливої дії даної процедури. Розрізняють низько- і високомолекулярну гіалуронову кислоту.

Застосування низькомолекулярної гіалуронової кислоти є більш ефективним ніж плацебо у пацієнтів у віці старше 60 років і з більш важким гонартрозом [10]. При цьому високомолекулярна гіалуронова кислота показала себе ефективною у широкого кола пацієнтів.

З одного боку, існують дані про ефективність деяких структурно-модифікуючих препаратів, з іншого - цих даних, мабуть, недостатньо для зняття цього питання, і в світовому медичному співтоваристві мають місце дискусії щодо доцільності застосування структурно-модифікуючих препаратів. Так, згідно з думкою Міжнародного дослідницького товариства, що займається питаннями остеоартриту (The Osteoarthritis Research Society International – OARSI), лікування із застосуванням глюкозаміну і/або хондроїтин сульфату може забезпечити лише симптоматичну користь у пацієнтів з ОА колінного суглоба.

Аналогічної думки дотримується і EULAR щодо ОА кульгових суглобів. Так, відзначається, що глюкозамін сульфат, хондроїтин сульфат, гіалуронова кислота надають симптоматичний ефект і низьку токсичність, але величина ефекту мала, клінічно значуща структурна модифікація хряща, а також фармакоекономічні аспекти лікування недостатньо вивчені [11].

При цьому Американська колегія ревматологів (American College of Rheumatology – ACR) хоча і зазначає наявність ряду досліджень, які підтверджують ефективність глюкозаміну і хондроїтину сульфату для паліативного лікування при болю в суглобах у пацієнтів з ОА колінного суглоба, проте вважає передчасним робити конкретні рекомендації по їх застосування при цій патології [12, 13].

Протизапальний ефект хондропротекторів розвивається повільно, через 4-6 тижнів постійного застосування і зберігається тривалий час після їх відміни, а також уповільнюється процес деградації суглобового хряща. Поєднання прийому хондропротекторів з нестероїдними протизапальними засобами та глюкокортикоїдами дозволяє зменшити потребу в них і, відповідно, побічні реакції від їх застосування. Прийом хондропротекторів протипоказаний при нирковій недостатності, в період вагітності та годування грудьми, а також дітям віком до 15 років.

Зазвичай хондропротектори переносяться добре, але зрідка можуть спостерігатись реакції з боку шлунково-кишкового тракту (нудота, блювання, діарея) або алергічні реакції (шкірний висип, свербіж, кропив'янка тощо). Під час прийому хондропротекторів слід обмежити вживання алкоголю. Додаткове призначенні вітамінно-мінеральних комплексів підвищує ефективність лікування хондропротекторами.

Іншим компонентом, який за рахунок швидкого симптоматичного ефекту виходить на перший план, являється НПЗП. У ревматології НПЗП вважаються препаратами першої лінії для купірування болю. Протизапальну дію НПЗП пов'язують, в першу чергу, з пригніченням активності циклооксигенази (ЦОГ), а відкриття двох її ізоформ, ЦОГ-1 і ЦОГ-2, що грають різну роль у регуляції синтезу простагландинів, сприяло новому розумінню механізму дії НПЗП. Показано, що НПЗП пригнічують активність обох ізоформ ЦОГ, але їх протизапальна активність, імовірно, пов'язана з пригніченням ЦОГ-2. Однак більшість НПЗП володіють значною інгібуючою дією на ЦОГ-1, присутню в клітинах різних органів і регулюючу продукцію простагландинів, чим і пояснюється наявність побічних ефектів при їх застосуванні.

Сьогодні питання про негативний вплив НПЗП на прогресування ОА широко обговорюється. При цьому необхідно враховувати, що вплив НПЗП на метаболізм хряща є багатоплановим. Так, деякі НПЗП чинять негативний вплив на синтез компонентів міжклітинного матриксу хряща і тим самим сприяють прогресуванню ОА, інші мають хондронейтральну дію і треті – хондропротекторні. Таким чином НПЗП поділяють на три групи: інгібуючі – індометацин, напроксен, ібупрофен, німесулід; нейтральні - піроксикам, набуметон; стимулюючі – тенідап, ацеклофенак [14].

Неселективні НПЗП (індометацин, ібупрофен та ін.) при тривалому застосуванні пригнічують проліферацію хондроцитів, викликаючи тим самим посилення процесів деградації хрящової тканини [15]. Індометацин також пригнічує синтез хондроцитами сульфатів колагену II типу, гіалуронової кислоти і протеогліканів, впливаючи на синтезі полісахаридних ланцюгів, сприяє передчасній загибелі хондроцитів. Відомо також, що індометацин негативно впливає на суглобовий хрящ як в початковій, так і в розгорнутій стадії захворювання, а наприклад диклофенак і напроксен – переважно в розгорнутій [4].

При цьому деякі НПЗП, зокрема диклофенак здатні стримувати апоптоз хондробластів і хондроцитів, а також стимулювати продукцію ними протеогліканів [4], чим становлять великий інтерес для лікування ОА.

Диклофенак – похідне фенілоцтової кислоти – є сильним інгібітором ферменту ЦОГ, який бере участь в синтезі простагландинів. Він показаний для симптоматичної терапії больового синдрому і запалення при ОА, ревматоїдному артриті та інших захворюваннях опорно-рухового апарату, що супроводжуються болем.

Ацеклофенак має високу (99%) ступінь зв'язування з білками плазми крові. При пероральному застосуванні препарат абсорбується, і через 1,25-3 год досягається його максимальна концентрація в крові. Ацеклофенак проникає в синовіальну рідину, де концентрація досягає близько 60% концентрації в плазмі крові. Його фармакокінетика не залежить від віку, що має велике значення для геріатричних пацієнтів, що становлять більшу частину хворих ОА. Ацеклофенак метаболізується в печінці за допомогою CYP 2C9 до основного метаболіту 4-ОН-ацеклофенака. Період напіввиведення коливається від 4,0-4,3 год. Препарат виводиться з організму переважно з сечею. Максимальна рекомендована доза для дорослих становить 200 мг/добу в 2 прийоми по 100 мг вранці і ввечері. Рациональність застосування препарату ацеклофенака у хворих ОА пояснюється не тільки його протизапальною і

анальгезивною властивостями, але і особливостями впливу на метаболізм основної речовини гіалінового хряща. Існує велика доказова база, яка підтверджує хондропротекторні і репаративні властивості ацеклофенака.

Показана здатність ацеклофенака пригнічувати синтез ряду прозапальних цитокінів (ФНП- α , ІЛ-1 β). Таким чином, ацеклофенак гальмує процеси деградації міжклітинної матриксу хряща за рахунок пригнічення активності ІЛ-1 β і стимуляції синтезу глікозаміногліканів в хрящі при ОА. Як відомо, ІЛ-1 β пригнічує синтез хондроцитів і ініціює процеси деградації хряща в результаті посилення вивільнення протеолітичних ферментів. Зазначені властивості пов'язані з особливостями фармакологічної активності ацеклофенака і його основного метаболіту (4-гідроксіяцеклофенак), які інгібують переважно ЦОГ-2 і в меншій мірі – ЦОГ-1 [16].

Згідно з результатами дослідження, проведеного авторами *in vitro*, ацеклофенак і його метаболіти повністю блокують синтез простагландину E2 в синовіальній рідині, який задіяний в процесах запалення [16, 17]. Лікувальний ефект ацеклофенака реалізується також за допомогою інгібування ІЛ-6 і ФНП- α , зниження експресії молекул адгезії, придушення продукції оксиду азоту і впливу на вільні радикали [17].

В іншому експерименті на тваринах на моделі гострого і хронічного артриту, індукованого внутрішньосуглобовим введенням кристалів урату натрію, ацеклофенак продемонстрував таку ж протизапальну і анальгезивну активність, як диклофенак, і більшу, ніж напроксен і фенілбутазон. При цьому застосування ацеклофенака було ефективно не тільки для симптоматичної терапії, препарат проявив виражену профілактичну дію, запобігаючи розвитку гострого артриту [18].

Ацеклофенак, на відміну від напроксена, здатний підвищувати синтез протеогліканів, нормалізує протеоглікановий склад гіалінового хряща. Він сприяє експресії протеогліканів і гіалуронової кислоти як в преклінічній, так і в пізній стадії ОА. Він стимулює синтез глікозаміногліканів в хрящі у хворих на ОА в порівнянні з диклофенаком і напроксеном, які не володіють такими властивостями. Таким чином, застосування ацеклофенака може також мати і репаративні властивості відносно хряща [17, 19]. Аналогічні результати отримані і в іншому клінічному дослідженні, в ході якого виконавці експерименту вивчали зміни в метаболізмі протеогліканів і гіалуронової кислоти під впливом ацеклофенака, диклофенаку і мелоксикаму в експлантатах хряща, взятих у пацієнтів із середньотяжким і тяжким гонартрозом. Метаболічний баланс між вмістом протеогліканів і гіалуронової кислоти в

екстрацелюлярному матриксі гіалінового хряща при лікуванні диклофенаком не змінився. На відміну від першого ацеклофенак і мелоксикам володіли дозозалежним ефектом і підвищували синтез протеогліканів і гіалуронової кислоти при середньотяжкому і тяжкому ОА [20].

Хондропротекторні властивості ацеклофенака можуть бути також пов'язані з пригніченням активності матриксних металопротеїназ. В експерименті на тваринах продемонстровано, що 4-гідроксиацеклофенак відносно пригнічення продукції проферментів матриксних металопротеїназ-1 і -3 (стромелізін-1) поряд зі зниженням рівня їх мРНК в хондроцитах і синовіоцитах [21]. Оскільки матриксних металопротеїнази - ферменти, відповідальні за розщеплення міжклітинної матриксу, то ацеклофенак гальмує процеси катаболізму в гіаліновому хрящі.

Таким чином, застосування ацеклофенака при ОА надає як симптомомодифікуючий, так і патогенетичний ефект за допомогою інгібування прозапальних цитокінів, ферментів, що розщеплюють міжклітинний матрикс хряща, і активації процесів синтезу його компонентів – протеогліканів і гіалуронової кислоти [15].

Хондроїтин сульфат бере участь у побудові основної речовини хрящової і кісткової тканини. Покращує фосфорно-кальцієвий обмін у хрящовій тканині, пригнічує ферменти, що порушують структуру і функції суглобового хряща, гальмує процеси дегенерації хрящової тканини. Стимулює синтез глікозаміногліканів, нормалізує метаболізм гіалінової тканини, сприяє регенерації хрящових поверхонь і суглобової сумки. Попереджає компресію сполучної тканини, збільшує продукцію внутрішньосуглобової рідини, збільшує рухливість уражених суглобів. Уповільнює резорбцію кісткової тканини, знижує втрату кальцію і прискорює процеси репарації кісткової тканини, гальмує прогресування остеоартрозу. Володіє анальгетичною дією, зменшує болісність суглобів, болі в стані спокою і при ходьбі, вираженість запалення, сприяє зниженню потреби в НПЗП. Після перорального прийому швидко всмоктується з шлунково-кишкового тракту. Максимальна концентрація досягається через 3-4 год. Накопичується в синовіальній рідині суглобів. Біодоступність становить 13%. Виводиться нирками [4].

Хондроїтинсульфат має тропність до хрящової тканини, ініціює процес фіксації сірки в процесі синтезу хондроїтин-сірчаної кислоти, що, в свою чергу, сприяє відкладенню кальцію в кістках. Стимулює синтез гіалуронової кислоти, зміцнюючи сполучнотканинні структури: хрящу, сухожиль, зв'язок, шкіри. Надає анальгетичну та

протизапальну дію, є хондропротектором, сприяє активній регенерації хрящу. Особливістю хондроїтину серед протеогліканів є його здатність зберігати воду в товщі хряща у вигляді водних порожнин, які створюють хорошу амортизацію і поглинають удари, що в підсумку підвищує міцність сполучної тканини. Важливою дією хондроїтину є його здатність пригнічувати дію специфічних ферментів, що руйнують сполучну тканину, в тому числі лізосомальних ферментів, які вивільняються в результаті руйнування хондроцитів (еластаза, пептидаза, катепсин, інтерлейкін-1 та ін) [5].

Природне споживання хондроїтинсульфата та інших хондропротекторних речовин здійснювалося з вживанням в їжу сухожиль, шкіри і хрящів тварин, особливо риби. У зв'язку зі зменшенням частки цих продуктів в раціоні сучасної людини (іноді і з повним виключенням), а також при метаболічних порушеннях, надмірних функціональних навантаженнях і особливо віковому зниженні активності синтетичних процесів хондроїтинсульфат повинен надходити вже в готовому вигляді (або у вигляді попередників синтезу) ззовні, в тому числі з їжею [6].

Як зазначено вище, хондроїтин сульфат надає симптоматичний ефект і низьку токсичність, але величина ефекту мала – запропоновано поєднання хондроїтину сульфату з ацеклофенаком в одному препараті для лікування остеоартрозу, так як ці речовини при комплексному використанні володіють вищою фармакологічною ефективністю.

Висновки

Таким чином, сучасна фармакотерапія остеоартрозу включає препарати з різним механізмом дії, які мають протизапальний і анагетичний ефект і володіють здатністю уповільнювати або запобігати прогресування деструктивних змін хрящової тканини. Зважаючи на те, що на ОА страждають переважно люди літнього віку з високим рівнем коморбідності, то мінімізація кількості прийнятих ЛЗ для таких пацієнтів є досить актуальною. Одним із шляхів вирішення цієї проблеми є застосування комбінованих препаратів.

Для подальшого моделювання протизапального лікарського засобу для лікування ОА, спираючись на критерії високої ефективності та низької токсичності, доцільно обрати ацеклофенак в якості базового активного фармацевтичного інгредієнта.

Список використаних джерел

1. Балабанова Р. М. Аэртал — анальгетический и противовоспалительный эффект при ревматических заболеваниях / Балабанова Р. М. // Украинский ревматологический журнал. – 2012. – № 5. – С. 25-27.
2. Артеменко Н. А. Особенности прогрессирования и лечения остеоартроза / Н. А. Артеменко, М. А. Чвамания // Русский медицинский журнал. – 2005. – Т. 13(7). – С. 403-406.
3. Sangha O. Epidemiology of rheumatic diseases. / O.Sangha // Rheumatology. – 2000. – Vol. 39 (Suppl. 2). – P. 3-12.
4. Бадюкин В. В. Пути оптимизации терапии остеоартроза. / В. В. Бадюкин // Русский медицинский журнал. – 2006. – Т. 14(25). – С. 18-24.
5. Алексеева Л. И. Современные представления о диагностике и лечении остеоартроза / Л. И. Алексеева // Русский медицинский журнал. – 2000. – № 8(9) – С. 377-379.
6. Ronca F. Anti-inflammatory activity of chondroitin sulfate / F. Ronca, P. Palmieri Panicucci et al. // Osteoarthritis Cartilage. – 1998. – № 6 (Suppl. A) – P. 14-21.
7. Uebelhart D. Effects of oral chondroitin sulfate on the progression of knee osteoarthritis: a pilot study / D. Uebelhart, E.J. Thonar, P.D. Delmas et al. // Osteoarthritis Cartilage. – 1998. – №6 – p. 39-46.
8. Bassleer C. In vitro evaluation of drugs proposed as chondroprotective agents / C. Bassleer, Y. Henrotin, P. Franchimont // Int. J. Tissue React. – 1992. – Vol. 14. – P. 231-241.
9. Reichelt A. Efficacy and safety of intramuscular glucosamine sulfate in osteoarthritis of the knee. A randomised, placebo-controlled, double-blind study / A. Reichelt, K.K. Forster, M. Fisher et al. // Arzneimittelforschung. – 1994. – Vol. 44. – P. 75-80.
10. Lohmander L. S. Intra-articular hyaluronan injections in the treatment of osteoarthritis of the knee: a randomised, double blind, placebo controlled multicentre trial / L. S. Lohmander, N. Dalen, G. Englund et al. // Hyaluronan Multicentre Trial Group. Ann. Rheum. Dis. – 1996. – Vol. 55. – P. 424-431.
11. Lussier A. J. Viscosupplementation with hylan for the treatment of osteoarthritis: findings from clinical practice in Canada / A. J. Lussier, A. A. Cividino, C. A. McFarlane et al. // J. Rheumatol. – 1996. – Vol. 23. – P. 1579-1585.

12. Adams M. E. The role of viscosupplementation with hylan G-F 20 (Synvisc) in the treatment of osteoarthritis of the knee: a Canadian multicentre trial comparing hylan G-F 20 alone, hylan G-F 20 with non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) and NSAIDs alone / M. E. Adams, M. H. Atkinson et al. // *Osteoarthritis Cartilage*. – 1995. – Vol. 3. – P. 213-225.
13. Henrotin Y. Is there any scientific evidence for the use of glucosamine in the management of human osteoarthritis. / Y. Henrotin, A. Mobasheri, M. Marty // *Arthritis Res Ther*. – 2012. – Vol. 14(1). – P. 201-202.
14. Dingle J. T. NSAID Stimulation of Human Cartilage Matrix Synthesis / J. T. Dingle, M. Parker // *Clin. Drug. Invest.* – 1997. – Vol. 14(5). – P. 353-362.
15. Ли́ла А. М. Применение препарата аэртал (ацеклофенак) в клинической практике / А. М. Ли́ла // *Украинский ревматологический журнал*. – 2009. № 4 (38). – С. 58-62.
16. Henrotin Y. In vitro effects of aceclofenac and its metabolites on the production by chondrocytes of inflammatory mediators / Y. Henrotin, X. De Leval, M. Mathy-Hartet et al. // *Inflam. Res.* – 2001. – Vol. 50. – P. 391-399.
17. Alvarez-Soria M. A. Long term NSAID treatment inhibits COX-2 synthesis in the knee synovial membrane of patients with osteoarthritis: differential proinflammatory cytokine profile between celecoxib and aceclofenac. / M. A. Alvarez-Soria, R. Largo, J. Santillana et al. // *Ann. Rheum. Dis.* – 2006. – Vol. 65. – P. 998-1005.
18. Grau M. Pharmacology of the potent new nonsteroidal inflammatory agent aceclofenac / M. Grau, J. Guash, J.I. Montero et al. // *Arzneimittelforschung*. – 1991. – Vol. 41. – P. 126-176.
19. Mastbergen S. C. Differential direct effects of cyclo-oxygenase-1/2 inhibition on proteoglycan turnover of human osteoarthritic cartilage: an in vitro study / S. C. Mastbergen, N. W. D. Jansen, J. W. J. Bijlsma al. // *Arth. Res. Ther.* – 2006. – Vol. 8(1). – P. 100-105.
20. Blot L. Effects of diclofenac, aceclofenac and meloxicam on the metabolism of proteoglycans and hyaluronan in osteoarthritic human cartilage / L. Blot, A. Marcelis, J.P. Devogelaer et al. // *Br. J. Pharmac.* – 2000. – Vol. 131. – P. 1413-1421.
21. Akimoto H. A major metabolite of aceclofenac 4-hydroxy aceclofenac supresses the interleukin-1 induced production of promatrix metalloproteinases and release of sulfated-glycosaminoglycans from rabbit articular chondrocytes / H. Akimoto, R. Yamazaki, S. Yashimoto // *Eur. J. Pharmacol.* – 2000. – Vol. 401(3). – P. 429-436.

Возможности фармацевтического дизайна нового противовоспалительного лекарственного средства для лечения остеоартроза

Лазун С. С., Бессарабов В. И., Кузьмина Г. И., Шовкун Я. С., Вахитова Л. Н., Високос О. А.

Киевский национальный университет технологий и дизайна

Цель. Обзор анальгетических и хондропротекторных свойств нестероидных противовоспалительных препаратов, определение оптимального варианта базовых активных фармацевтических ингредиентов для моделирования нового противовоспалительного средства для лечения остеоартроза.

Методика. Обзор литературных источников, анализ выявленных тенденций и закономерностей.

Результаты. На основе анализа литературных источников установлено, что современная фармакотерапия остеоартроза включает препараты с различным механизмом действия, которые обладают противовоспалительным и анальгетическим эффектом и обладают способностью замедлять или предотвращать прогрессирование деструктивных изменений хрящевой ткани.

Научная новизна. Сделан вывод, что для моделирования противовоспалительного лекарственного средства для лечения остеоартроза целесообразно выбрать ацеклофенак и хондроитин сульфат.

Практическая значимость. Показано, что применение комбинированных препаратов для минимизация количества принимаемых лекарственных средств является актуальным для пациентов с высоким уровнем коморбидности.

Ключевые слова: остеоартроз, ацеклофенак, хондроитин сульфат, нестероидные противовоспалительные препараты, хондропротекторы, структурно-модифицирующие препараты

The possibilities of the pharmaceutical design of the anti-inflammatory drug for the treatment of osteoarthritis

Lazun S. S., Bessarabov V. I., Kuzmina G. I., Shovkun J. S., Vakhitova L. M., Visokos O. A.

Kyiv National University of Technologies and Design

Purpose. Review of analgesics and nonsteroidal anti-inflammatory properties chondroprotective drugs, determining the optimal variant of the basic active pharmaceutical ingredients for building a new anti-inflammatory drug for the treatment of osteoarthritis.

Methodology. Review of literary sources, analysis of the identified trends and patterns.

Findings. The analysis of the literature found that modern pharmacotherapy of osteoarthritis include drugs with different mechanisms of action that have anti-inflammatory and analgesic effect and have the ability to slow down or prevent the progression of destructive changes of cartilage.

Originality. It is concluded that for simulating anti-inflammatory drug for the treatment of osteoarthritis advisable to choose aceclofenac and chondroitin sulfate.

Practical value. It is shown that the use of combination therapies to minimize the number of drugs taken is relevant for patients with high comorbidity.

Keywords: osteoarthritis, aceclofenac, chondroitin sulfate, nonsteroidal anti-inflammatory drugs, chondroprotectors, structure-modifying drugs