

Фармакокинетика глюкозамина и хондроитина сульфата у человека при пероральном применении отдельно и в комбинации

C. G. Jackson^{†a}, A. H. Plaas^{‡a}, J. D. Sandy^{‡*}, C. Hua[§], S. Kim-Rolands[§], J. G. Barnhill^{||¶}, C. L. Harris^{||} и D. O. Clegg[†]

[†] *University of Utah School of Medicine, Salt Lake City, UT, USA*

[‡] *Rush University Medical Center, Chicago IL, USA*

[§] *Department of Internal Medicine, College of Medicine, University of South Florida, Tampa, FL, USA*

^{||} *Albuquerque VA Cooperative Studies Program Clinical Research Pharmacy Coordinating Center, Albuquerque, NM, USA*

[¶] *University of New Mexico College of Pharmacy, Albuquerque, NM, USA*

Резюме

Цель: В рамках спонсируемого Национальными институтами здоровья США (National Institutes of Health, NIH) исследования GAIT (Glucosamine/Chondroitin sulfate Arthritis Intervention Trial) изучить 1) фармакокинетику (ФК) глюкозамина (ГА) и хондроитина сульфата (ХС) при применении однократных доз отдельно и в комбинации у здоровых индивидуумов (n = 29) и 2) ФК ГА и ХС при применении однократных доз ежедневно в течение 3 месяцев (ГА, ХС или ГА+ХС) у пациентов с симптоматической болью в колене (n = 28).

Методы: Концентрацию ГА в крови определяли методом электрофореза углеводов с использованием флуорофора (FACE). Гидродинамический размер и дисахаридный состав цепей ХС в крови и образцах доз определяли с помощью методов хроматографии на колонке Superose 6 и FACE.

Результаты: Показано, что уровни ХС в плазме крови составляют приблизительно 20 мг/мл. Более того, явные изменения эндогенной концентрации и дисахаридного состава ХС при пероральном приеме ХС (отдельно или в сочетании с ГА) отсутствовали. С другой стороны, значения C_{max} (при однократном введении) и AUC (при введении повторных доз) для ГА после перорального приема были статистически значимо ниже при одновременном применении с ХС по сравнению с приемом только ГА.

Выводы: Можно сделать вывод, что уменьшение боли после перорального приема ХС, по-видимому, не зависит от одновременного или предшествовавшего применения ГА. Такое влияние на боль в суставе (если оно присутствует), вероятно, не является результатом попадания поступившего внутрь ХС в суставное пространство, а скорее может быть обусловлено изменением активности клеток в слизистой оболочке кишечника или в печени, где концентрации поглощенного ХС или продуктов его распада могут значительно повышаться после перорального приема препарата. Кроме того, поскольку обнаружено, что при комбинированном

^aД-р Кристофер Джексон и д-р Анна Плаас внесли равный вклад в это исследование.

*Корреспонденцию и запросы на репринты направлять по адресу: John D. Sandy, Rush University Medical Center, Chicago, IL 60612, USA.

Тел.: 1-312-942-7810; Факс: 1-312-942-3053; Эл. почта: jsandy44@gmail.com

Получено: 19 июня 2009 г.; переработанный вариант принят 23 октября 2009 г.

применении ГА и ХС уровни ГА в плазме крови ниже, чем при применении только ГА, любое увеличение анальгетического эффекта при комбинированном применении не может объясняться более высокими концентрациями ГА.

© 2009 Osteoarthritis Research Society International. Опубликовано компанией Elsevier Inc. Все права защищены.

Ключевые слова: Остеоартрит, Хондроитина сульфат, Фармакокинетика, Глюкозамин, Лекарственные препараты.

Введение

Остеоартрит (ОА) — наиболее частый вид артрита в США и, по прогнозам, в ближайшие двадцать лет его распространенность увеличится вдвое¹. Патогенез ОА не установлен, на сегодняшний день обсуждаются сложные взаимодействия биологических (воспаление, фиброз) и механических процессов, приводящих к разрушению хрящевой ткани сустава². Перспективы в отношении истинной модификации заболевания не установлены, что ограничивает обоснование современных фармакологических вмешательств для лечения ОА, направленных на уменьшение выраженности симптомов³. Применение ацетаминофена (в виде монотерапии или в сочетании с нестероидным противовоспалительным препаратом) рекомендуется в качестве начальной терапии, но польза этих традиционных препаратов ограничена из-за пограничной эффективности и/или токсичности⁴. Значительный интерес представляет использование ГА и ХС для лечения ОА, но отсутствует единое мнение относительно роли этих пищевых добавок, поскольку в клинических исследованиях получены противоречивые результаты, возможно, отчасти из-за использования разных лекарственных форм этих препаратов⁵. Кроме того, суточные дозы и схемы применения устанавливались, как правило, эмпирически, поскольку фармакологическая информация была крайне ограниченной. Недавно завершилось исследование GAIT (Glucosamine/chondroitin Arthritis Intervention Trial), представлявшее собой 24-недельное, спонсируемое Национальными институтами здоровья США двойное слепое, плацебо-контролируемое исследование в параллельных группах, в котором сравнивали применение глюкозамина гидрохлорида в дозе 500 мг (3 раза в сутки) с ХС в дозе 400 мг (3 раза в сутки) в виде монотерапии или в сочетании с приемом целекоксиба (200 мг 1 раз в сутки) и плацебо в качестве положительного и отрицательного контроля, соответственно. Показано, что ни одна из схем применения (только ГА, только ХС или ГА + ХС) не превосходила плацебо в отношении облегчения боли, но предполагалось преимущество комбинированной терапии в предварительно заданной подгруппе пациентов с более выраженной болью в колене. Радиографические признаки болезнь-модифицирующего действия препаратов отсутствовали⁶. Мы представляем данные фармакокинетики (ФК) при введении однократной дозы и ФК в равновесном состоянии (введение многократных доз) для капсул для приема внутрь, содержащих глюкозамина гидрохлорид, ХС, и капсул, содержащих оба препарата, которые применялись в исследовании GAIT.

Методы

ПОПУЛЯЦИЯ ПАЦИЕНТОВ И ДИЗАЙН ИССЛЕДОВАНИЯ

Исследование проводилось в три фазы следующим образом: В Фазу 1 определяли наличие и суточные колебания уровней эндогенных ГА и ХС в образцах плазмы крови, полученных у 14 участников, не получавших данные препараты. Пробы забирали после ночного голодания в 8.00 ч, а затем через 2, 4, 8 и 24 ч. Демографические характеристики данной группы представлены в [Таблице I](#). В Фазу 2 была определена ФК при введении однократных доз ГА и ХС на основании данных зависимости «концентрация—время», полученных у 29 здоровых

участников, рандомизированных на получение глюкозамина гидрохлорида в дозе 1500 мг (6 капсул по 250 мг каждая; 8 участников), 1200 мг ХС (6 капсул по 200 мг каждая; 10 участников) или комбинации глюкозамина гидрохлорида и ХС (11 участников). Участники принимали исследуемый препарат после периода ночного голодания в 08.00 ч, пробы крови были получены через 0, 0,25, 0,5, 0,75, 1,0, 1,25, 1,5, 2, 2,5, 3, 4, 6, 8, 12, 24 и 36 ч после приема препарата. Демографические характеристики данной группы представлены в [Таблице III](#). В Фазе 3 определяли ФК ГА и ХС на основании данных о концентрации в зависимости от времени у 28 пациентов в возрасте ≥ 40 лет с болью в колене. Пробы плазмы забирали в течение 36-часового интервала после приема одной дозы ГА или ХС через 3 месяца ежедневного приема внутрь ГА (500 мг 3 р/сут; 9 пациентов), ХС (400 мг 3 р/сут, 9 пациентов) или их комбинации (10 пациентов). В конце 3-го месяца после периода ночного голодания участники принимали исследуемый препарат (ГА или ХС) в 8.00 ч, и у них забирали образцы крови через 0, 1, 1,5, 2, 4, 6, 8, 12, 24 и 36 ч после приема препарата. Демографические характеристики данной группы представлены в [Таблице V](#).

АНАЛИТИЧЕСКИЕ МЕТОДЫ КОЛИЧЕСТВЕННОГО ОПРЕДЕЛЕНИЯ ГА И ХС В ПЛАЗМЕ КРОВИ

Концентрацию ГА во всех фазах данного исследования определяли методом электрофореза углеводов с использованием флуорофора (FACE), который ранее использовали для изменения ГА в сыворотке крови лошадей⁷. Несмотря на то, что ни используемый нами метод^{7,8}, ни масс-спектрометрия⁹ не позволили выявить эндогенный глюкозамин (ГА) в крови (предел определения около 10 нг/мл), по данным других авторов, концентрации эндогенного ГА составили примерно 50 нг/мл как у человека¹⁰, так и у лошадей¹¹. Что касается определения ХС, то кровь собирали в пробирки с гепарином, из образцов плазмы (порции по 1 мл) удаляли липиды с помощью препарата LiposorbTM (Calbiochem) и белки путем расщепления протеиназой К. После кипячения в течение 5 минут нерастворившуюся часть удаляли с помощью центрифугирования. Очищенный супернатант (содержащий все компоненты ХС) смешивали с 10 000 срм 3Р-глюкозой перед фракционированием на колонке Superose 6 (высокое разрешение (HR)30/30) при 0,5 мг/мин в 100 мМ бикарбоната аммония. Фракции, собранные в общем объеме каждой хроматограммы, анализировали на наличие 3Н-глюкозы и точный % восстановления (обычно 75–80 %), за который принимали восстановление всех компонентов ХС, включали в окончательный расчет содержания в плазме крови. Анализ на ХС также был валидирован путем «добавления» образцов нормальной плазмы с ХС (в форме используемой в дозировках для приема внутрь) и определения процента восстановления с помощью метода количественного анализа. Как правило, это значение превышало 75 %.

Для количественного определения общего содержания ХС пробы, элюированные во фракциях 9–19 (анализ отдельных фракций по методу FACE см. на [Рис. 1](#)), объединяли, высушивали с использованием системы speedvac, остатки дважды промывали путем ресуспендирования в воде и высушивали. Чистый остаток обрабатывали 0,5 мл 0,1М раствора ацетата аммония (рН 7,3) и автоклавировали с Хондроитиназой АВС (0,025 ЕД) в течение 16 ч при температуре 37°C. Высушенные образцы были промаркированы фтором с помощью 5 мл 2-аминоакридон (АМАС), разделены в акриламидном геле (29,3 % разделения и 5 % укладки), флуоресцирующие продукты визуализировали с помощью Kodak 1D Scientific Imaging System при экспозиции, равной 0,01, 0,1, 0,25, 0,5, 0,75 и 1,5 с, на Ultra-violet Products (UVP) High Performance Ultra violet Transilluminator. Интенсивность флуоресценции полосок преобразовывали в концентрации на основании опубликованных стандартов образцов дисахаридов с флуоресцентной маркировкой⁸. С помощью стандартных методов анализировали данные о зависимости концентрации вещества в плазме крови от времени, чтобы определить ФК ГА у человека⁷. Статистическое сравнение групп проводили в Фазы 2 и 3 с помощью t-теста Стьюдента, статистическую значимость определяли при $P \leq 0,05$.

Результаты

АНАЛИЗ ХС В ПЛАЗМЕ КРОВИ ЧЕЛОВЕКА

По многочисленным сообщениям, концентрации ХС в плазме крови млекопитающих, в том числе человека, составляют 5–20 мг/мл.^{12,13} В связи с этим для определения в плазме крови концентрации принятого внутрь ХС требовался анализ как структуры (размер полимера, состав изомеров дисахаридов), так и общего содержания ХС (в форме дисахаридов) в образцах плазмы, полученных до и после приема препарата. С этой целью мы разработали протокол (подробнее см. раздел [Методы](#)), который включал фракционирование ХС по размеру (Superose 6) в обработанной протеиназой К плазме крови с последующим определением состава (Δ di0S, Δ di4S, Δ di6S) и содержания дисахаридов ХС методом FACE. Важно отметить, что на этапе прохождения Superose 6 из плазмы удаляется практически вся глюкоза, которая при уровне около 4 мг/мл препятствует количественному определению методом FACE низкого содержания дисахаридов ХС.

Представлен анализ с использованием метода FACE для ХС в плазме во фракциях Superose (9–19), полученных у участника, не получавшего лечение ([Рис. 1\(A\)](#)), и обычного пациента через 3 ч после приема однократной дозы ХС (1200 мг) ([Рис. 1\(B\)](#)). У обоих участников на колонке Superose 6 были выделены две фракции цепей ХС, присутствующих в образцах плазмы, обработанной протеиназой К. Очень небольшая фракция высокомолекулярных цепей ХС, состоящая только из Δ di4S, элюировалась между фракциями 10–13; большая часть ХС в плазме крови была представлена низкомолекулярными формами (фракции 15–20); состав этих цепей: ~ 60 % Δ di0S, ~ 30 % Δ di4S и ~ 10 % Δ di6S. Относительное содержание (плотность пикселей на 0,25 с экспозиции) каждого дисахарида во фракциях 8–9 у нелеченного участника ([Рис. 2\(A\)](#)) и у пациента после приема однократной дозы ХС ([Рис. 2\(B\)](#)) представлены в сочетании с таким же фракционированием и FACE-анализом ХС, используемого для перорального применения ([Рис. 2\(C\)](#)). Это свидетельствует о том, что одна доза ХС не приводит к заметному изменению гидродинамического размера или состава дисахаридов ХС в плазме, полученной через 3 ч после приема препарата. Действительно, аналогичный результат наблюдался в образцах плазмы, полученной во все периоды времени после приема препарата (от 0,25 ч до 36 ч). Более того, гидродинамический размер и состав дисахаридов (~ 45 % Δ di4S, ~ 45 % Δ di6S, ~ 10 % Δ di0S) ХС, предназначенного для приема внутрь ([Рис. 2\(C\)](#)), отличались от цепей ХС, восстановленного в пост-гепатической циркуляции при всех схемах перорального применения, использовавшихся в данном исследовании.

ФК ГА И ХС В ПЛАЗМЕ КРОВИ У ПАЦИЕНТОВ ДЛЯ КАЖДОЙ ДОЗЫ ИССЛЕДУЕМОГО ПРЕПАРАТА

Исходные уровни ГА и ХС в плазме крови определяли пятикратно в течение одного дня ([Таблица II](#)). ГА не определялся ни в один из моментов времени, тогда как уровень ХС составлял приблизительно 19 мг/мл, при этом явные суточные колебания отсутствовали. Для изучения возможного влияния комбинированного применения на ФК ГА был получен профиль для однократной дозы ГА, вводимой в виде монотерапии и в сочетании с ХС ([Рис. 3](#)). При этом явного воздействия комбинированного применения не выявлено. Обобщенные данные по ФК (среднее значение \pm стандартное отклонение [SD]) у 8 участников, получавших только ГА, и у 11 участников, получавших комбинацию ГА и ХС, представлены в [Таблице IV](#). Стах ГА при однократном введении в виде монотерапии (около 490 нг/мл) была статистически значимо ($P < 0,05$) выше по сравнению с Стах при комбинированной терапии (около 310 нг/мл), однако другие показатели ФК статистически значимо не различались. Кроме того, было изучено

возможное кумулятивное влияние на ФК ГА применения ГА по сравнению с ГА + ХС в течение 3 месяцев. Оказалось, что профиль концентраций ГА в плазме крови при двух схемах применения был практически идентичным (Рис. 4). Обобщенные данные по ФК (среднее значение \pm SD) при введении однократной дозы ГА через 3 месяца терапии ГА или ГАр ХС представлены в Таблице VI. Показано, что площадь под кривой (AUC) для ГА была статистически значимо ниже на фоне комбинированной терапии по сравнению с монотерапией, однако другие показатели ФК, изученные в этих двух группах, статистически значимо не различались.

Далее было проанализировано возможное влияние комбинированной терапии на профиль концентраций ХС в плазме крови (Рис. 5). Установлено, что совместный прием не влиял на концентрацию ХС через 24 ч после введения однократной дозы ХС (1200 мг) в виде монотерапии или в комбинации с ГА (1500 мг). В обоих случаях концентрации ХС существенно не отличались от исходных значений. Наконец, также был изучен кумулятивный эффект предшествовавшей 3-месячной терапии ГА, ХС или ГА + ХС на уровни ХС в плазме после введения однократной дозы ХС (1200 мг) (Рис. 6). Несмотря на тенденцию к повышению концентраций ХС после предшествующей терапии ГА + ХС, эти значения статистически значимо не отличались от значений, полученных в других анализируемых группах.

Обсуждение

Было высказано предположение (при отсутствии достаточных доказательств), что на эффективность перорального применения ГА и ХС для облегчения боли при ОА может влиять совместный прием и/или длительность терапии^{6,14-17}. Эта гипотеза подразумевает возможность синергического влияния этих двух препаратов на всасывание, ФК или биологическую активность клеток при приеме внутрь в течение длительного времени. В настоящем исследовании, включавшем пациентов из исследования GAIT, мы изучили возможность того, что комбинированное применение (кратковременное или длительное) может привести к изменению профиля ФК этих двух препаратов.

МЫ НЕ ОБНАРУЖИЛИ НИКАКИХ ПРИЗНАКОВ ВСАСЫВАНИЯ И ПОСЛЕДУЮЩЕГО ПОСТУПЛЕНИЯ ХС В КРОВОТОК НИ ПРИ ОДНОМ ИЗ РЕЖИМОВ ПЕРОРАЛЬНОГО ПРИМЕНЕНИЯ.

Нам не удалось обнаружить в крови ни один из поступивших с пищей видов ХС ни при одном режиме дозирования; эти режимы включали длительный прием (3 месяца) и короткое применение в виде монотерапии и в сочетании с ГА. Чувствительность метода FACE, используемого для анализа дисахаридов ХС, достаточна для выявления вещества в концентрации около 10 нг/мл. Следовательно, если бы всасывание ХС в кровь было таким же, как установленное для аналогичной дозы ГА, Стах ХС в плазме (или его дисахаридов или более крупных продуктов распада) составила бы около 200 нг/мл. Однако в нашем анализе состава плазмы крови в нескольких временных точках за 24-часовой период после приема препарата не выявлено изменений содержания дисахаридов ХС, которые составляют около 45 % от принятого внутрь соединения, но менее 10 % от эндогенного ХС (см. Рис. 1). Таким образом, мы пришли к заключению, что небольшое (если и есть) количество поступившего внутрь ХС попадает в кровь в неизменном виде или в форме, состоящей из дисахаридов или более крупных фрагментов. С другой стороны наш количественный метод скорее всего не выявит изменение общего содержания ХС на 200 нг/мл, поскольку мы обнаружили, что концентрация эндогенного ХС составляет около 20 мг/мл (что согласуется с данными других авторов^{13,18}), и это исходное значение может варьировать в пределах 5 мг/мл в течение дня (см. Рис. 6). В связи с этим, по-видимому, основным источником ХС в плазме крови является циркулирующий ингибитор

сериновой протеазы, бикунин-ХС, концентрация которого в плазме крови человека составляет около 11 мг/мл¹⁹. Фактически, наши данные о том, что дисахаридные субъединицы, входящие в состав ХС, в исходных образцах плазмы крови человека были представлены в основном несulfатированными дисахаридами хондроитина сульфата (OS) и дисахаридами 4S, согласуются с основным действием бикунин-ХС²⁰. Другими потенциальными источниками ХС в плазме являются ХС-протеогликаны фибробластов и/или хондроцитов, такие как версикан и агрекан, высвобождаемые из ткани в плазму крови в процессе нормального метаболизма.

ПРИ МОНОТЕРАПИИ C_{max} ГА БЫЛА ВЫШЕ, ЧЕМ ПРИ КОМБИНИРОВАННОМ ПРИМЕНЕНИИ С ХС

В данном исследовании значения C_{max} для ГА, вводимой в виде монотерапии (492 ± 160 нг/мл) были статистически значимо выше, чем значения, полученные при комбинированном применении ГА + ХС (311 ± 103 нг/мл). Более того, при многократном применении только ГА значения AUC для однократной дозы (1870 ± 638 нг ч/мл) были статистически значимо выше, чем при многократном применении ГА в сочетании с ХС (1099,0 ± 466,0 нг ч/мл) [Таблица IV](#). Эти результаты свидетельствуют о том, что присоединение ХС к приему ГА препятствует всасыванию ГА в кровь, *опосредуемому* системой транспортеров глюкозы, которая включает как натрий-зависимый транспортер глюкозы (SGLT)1, так и транспортер глюкозы (GLUT)-2²¹. Такой ингибирующий эффект поддерживает мнение о том, что поступающий с пищей ХС влияет на метаболизм клеток слизистой оболочки кишечника; в связи с этим было бы интересно установить, может ли он ингибировать какой-либо из транспортеров глюкозы, ответственных за всасывание в ЖКТ.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Представленные результаты свидетельствуют о том, что различия в степени уменьшения боли, наблюдаемые у пациентов с ОА после приема ГА, ХС или их сочетания, нельзя объяснить только синергическим влиянием обоих препаратов на всасывание в кишечнике. Это следует из того, что всасывание поступившего с пищей ХС не поддается определению независимо от того, был ли он принят отдельно или в сочетании с ГА, а всасывание ГА, по-видимому, ингибируется комбинированным приемом с ХС. Дальнейшие исследования, направленные на установление возможного косвенного влияния этих препаратов²² на здоровье суставов, на сегодняшний день, по-видимому, представляют собой наиболее перспективное направление дальнейшего развития²³.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов, связанного с этой рукописью.

Благодарности

Выполнено при финансовой поддержке National center for Complimentary and Alternative Medicine (NCCAM) Mand (грант R21 NIH), поддерживаемого инновационным грантом от National Arthritis Foundation.

Таблица I
Демографические характеристики пациентов в Фазе I (среднее значение \pm SD)

Количество пациентов	14
Масса тела (кг)	84,2 \pm 20,6
Рост (см)	172 \pm 17,2
Возраст (годы)	41,4 \pm 17,9
Пол (мужской/женский)	7/7

Таблица II
Исходные уровни ГА и ХС в плазме крови у пациентов в Фазе I (среднее значение \pm SD)

Время	ГА (нг/мл)	ХС (мг/мл)
0 часов (0800)	< предела выявления	20,8 \pm 10,5
2 ч	< предела выявления	18,9 \pm 10,3
4 ч	< предела выявления	17,7 \pm 11,2
8 ч	< предела выявления	19,5 \pm 9,11
24 ч	< предела выявления	18,7 \pm 9,15

Таблица III.
Демографические характеристики 29 здоровых участников в Фазе 2 (среднее значение \pm SD)

Схема применения	ГА	ХС	ГА + ХС
Количество пациентов	8	10	11
Масса тела (кг)	76,8 \pm 13,2	76,2 \pm 22,4	83,9 \pm 23,4
Рост (см)	178 \pm 8,1	169 \pm 9,4	173 \pm 6,9
Возраст (годы)	32,3 \pm 12,0	37,8 \pm 18,3	34,2 \pm 10,5
Пол (мужской/женский)	6/2	2/8	4/7

Таблица IV.

ФК (среднее значение \pm CO) при введении однократной дозы ГА в виде монотерапии или в сочетании с ХС в Фазе 2

Показатель	ГА	ГА + ХС
AUC _∞ (нг ч/мл)*	2380 \pm 935	1860 \pm 892
C _{max} (нг/мл)†	492 \pm 161	311 \pm 103*
T _{max} (ч)	2,31 \pm 1,19	2,05 \pm 1,33
T _{lag} (ч)	0,29 \pm 0,23	0,26 \pm 0,18
t _{1/2} (ч)	0,86 \pm 0,56	0,77 \pm 0,85
t _{rel} (ч)	2,51 \pm 1,84	2,90 \pm 2,50

$P < 0,05$.

*AUC определяется правилом трапеции с экстраполяцией на бесконечность.

†C_{max} и T_{max} взяты непосредственно из данных.

Таблица V
Демографические характеристики 28 пациентов с болью в колене в Фазе 3 (среднее значение \pm SD)

Схема применения	ГА	ХС	ГА + ХС
Количество пациентов	10	9	9
Масса тела (кг)	100 \pm 27,1	97,7 \pm 20,9	89,6 \pm 27,3
Рост (см)	172 \pm 11,0	168,0 \pm 3,7	173 \pm 2,7
Возраст (годы)	56,3 \pm 8,60	55,2 \pm 9,2	58,0 \pm 9,9
Пол (мужской/женский)	5/5	3/6	3/6

Таблица VI.

ФК (среднее значение \pm SD) для однократной дозы ГА, введенной после применения многократных доз ГА или ГА + ХС в течение 3 месяцев (Фаза 3)

Показатель	ГА	ГА + ХС
AUC $_{\infty}$ (нг ч/мл)*	1870 \pm 638	1099 \pm 466*
C $_{max}$ (нг/мл)†	211 \pm 93,1	217 \pm 72,8
T $_{max}$ (ч)	2,25 \pm 0,98	2,80 \pm 1,3
T $_{lag}$ (ч)	0,29 \pm 0,23	0,260 \pm 0,180
t $_{el}$ (ч)	3,94 \pm 2,45	2,42 \pm 1,82

* $P < 0,05$.

*AUC определяется правилом трапеции с экстраполяцией на бесконечность.

†C $_{max}$ и T $_{max}$ взяты непосредственно из данных.

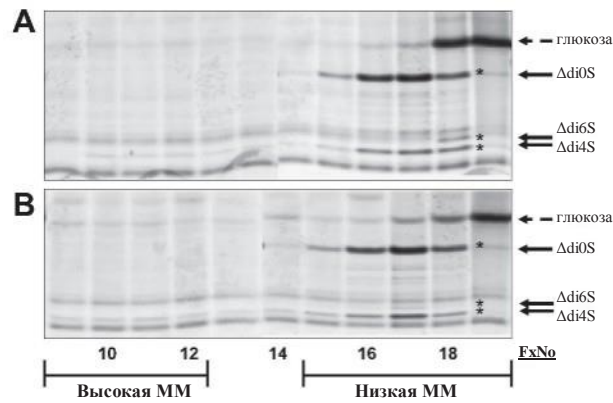


Рис. 1. Определение ХС методом FACE во фракциях с помощью хроматографии на колонке Supergose 6. Представлен анализ на дисахариды для фракций на колонке Supergose (9–19), полученных из 1 мл обработанной протеиназой К плазмы крови нелеченного участника (А) и обычного пациента после приема одной дозы ХС (В). Нелеченный участник был из Фазы 1 исследования, а пациент, получивший однократную дозу ХС, — из второй.

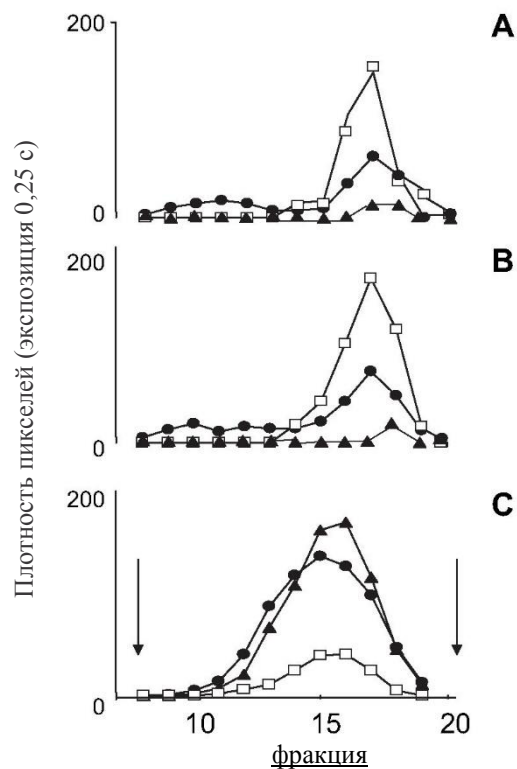


Рис. 2. Количественное определение дисахаридов ХС в фракциях Superose 6 (8-19), полученных из 1 мл обработанной протеиназой К плазмы крови нелеченного участника (А) и обычного пациента после приема одной дозы ХС (В). Нелеченный участник был из Фазы 1 исследования, а пациент, получивший однократную дозу ХС, — из второй. Также представлен (С) тот же анализ для ХС, использовавшегося для приема внутрь. Ddi4S (закрашенные круги), Ddi6S (закрашенные треугольники), Ddi0S (незакрашенные квадраты).

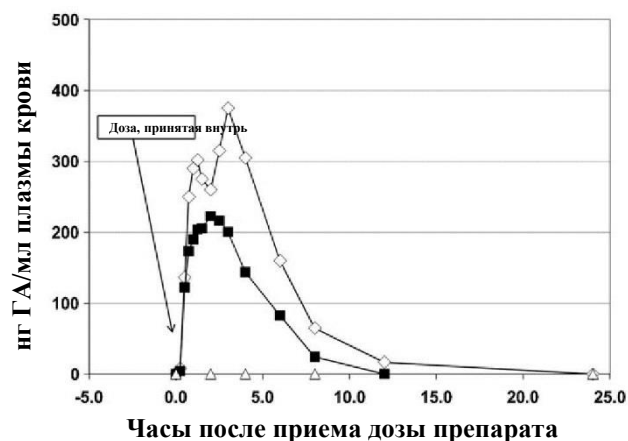


Рис. 3. Влияние комбинированной терапии на профиль концентраций ХС в плазме крови у обычного участника. Представлены концентрации ГА после введения однократной дозы ГА (1500 мг) в виде монотерапии (незакрашенные ромбы) или в сочетании с ХС 1200 мг (закрашенные квадраты). В отсутствие приема ГА в плазме ГА не определялся (незакрашенные треугольники).

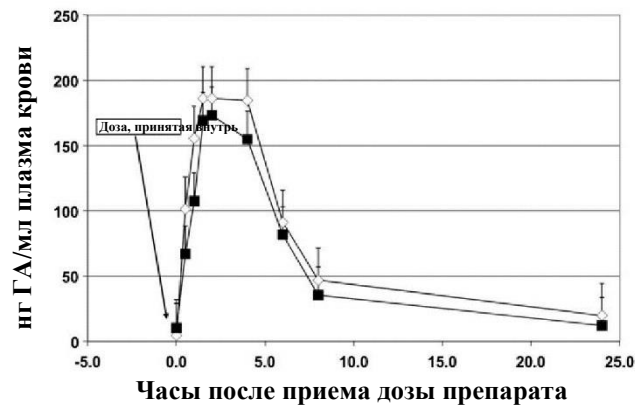


Рис. 4. Влияние предварительной терапии на профили концентраций при введении однократной дозы ГА. Концентрация ГА в плазме крови после введения однократной дозы ГА (1500 мг) через 3 месяца терапии ГА (незакрашенные ромбы) или ГА + ХС (закрашенные квадраты).

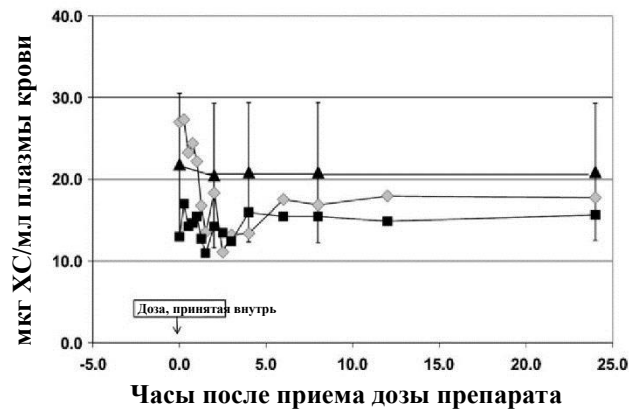
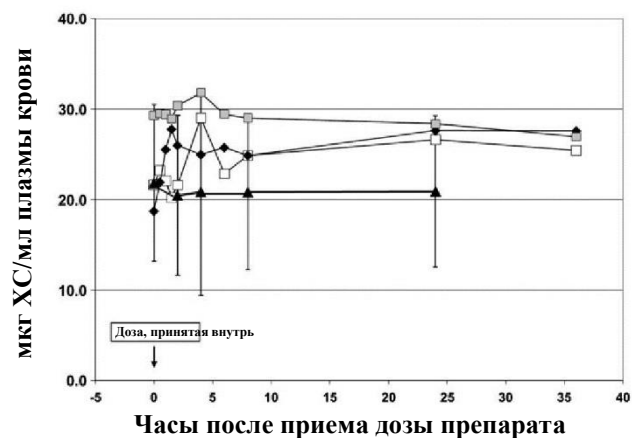


Рис. 5. Влияние комбинированной терапии на профиль концентраций ХС в плазме крови. Представлены концентрации ХС после введения однократной дозы ХС (1200 мг) в виде монотерапии (закрашенные ромбы) или в сочетании с ГА 1500 мг (закрашенные квадраты). Также приведены контрольные данные (без введения ХС) (закрашенные треугольники).



Часы после приема дозы препарата

Рис. 6. Влияние предшествовавшей терапии на профиль концентраций ХС при введении однократной дозы. Концентрация ХС в плазме крови после введения однократной дозы ХС (1200 мг) через 3 месяца терапии ГА (незакрашенные квадраты), ХС (закрашенные ромбы) или ГА + ХС (закрашенные квадраты). Также приведены контрольные данные (без введения ХС) (закрашенные треугольники).

Список литературы

1. Lawrence RC, Helmick CG, Arnett FC, Deyo RA, Felson DT, Giannini EH, *et al.* Estimates of the prevalence of arthritis and selected musculoskeletal disorders in the United States. *Arthritis Rheum* 1998;41:778–99.
2. McNair PJ, Simmonds MA, Boocock MG, Larmer PJ. Exercise therapy for the management of osteoarthritis of the hip joint: a systematic review. *Arthritis Res Ther* 2009;11:R98.
3. Reichmann WM, Katz JN, Kessler CL, Jordan JM, Losina E. Determinants of self-reported health status in a population-based sample of persons with radiographic knee osteoarthritis. *Arthritis Rheum* 2009; 61:1046–53.
4. Corsinovi L, Martinelli E, Fonte G, Astengo M, Sona A, Gatti A, *et al.* Efficacy of oxycodone/acetaminophen and codeine/acetaminophen vs conventional therapy in elderly women with persistent, moderate to severe osteoarthritis-related pain. *Arch Gerontol Geriatr* 2009.
5. Hochberg MC. Nutritional supplements for knee osteoarthritis—still no resolution. *N Engl J Med* 2006;354:858–60.
6. Clegg DO, Reda DJ, Harris CL, Klein MA, O'Dell JR, Hooper MM, *et al.* Glucosamine, chondroitin sulfate, and the two in combination for painful knee osteoarthritis. *N Engl J Med* 2006;354:795–808.
7. Lavery S, Sandy JD, Celeste C, Vachon P, Marier JF, Plaas AH. Synovial fluid levels and serum pharmacokinetics in a large animal model following treatment with oral glucosamine at clinically relevant doses. *Arthritis Rheum* 2005;52:181–91.
8. Plaas AH, West L, Midura RJ, Hascall VC. Disaccharide composition of hyaluronan and chondroitin/dermatan sulfate. Analysis with fluorophore-assisted carbohydrate electrophoresis. *Methods Mol Biol* 2001;171:117–28.
9. Zhong S, Zhong D, Chen X. Improved and simplified liquid chromatography/electrospray ionization mass spectrometry method for the analysis of underivatized glucosamine in human plasma. *J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci* 2007;854:291–8.
10. Persiani S, Rotini R, Trisolino G, Rovati LC, Locatelli M, Paganini D, *et al.* Synovial and plasma glucosamine concentrations in osteoarthritic patients following oral crystalline glucosamine sulphate at therapeutic dose. *Osteoarthritis Cartilage* 2007;15:764–72.
11. Meulyzer M, Vachon P, Beaudry F, Vinardell T, Richard H, Beauchamp G, *et al.* Comparison of pharmacokinetics of glucosamine and synovial fluid levels following administration of glucosamine sulphate or glucosamine hydrochloride. *Osteoarthritis Cartilage* 2008; 16:973–9.
12. Myers AL, Upreti VV, Khurana M, Eddington ND. Characterization of total plasma glycosaminoglycan levels in healthy volunteers following oral administration of a novel antithrombotic odiparcil with aspirin or enoxaparin. *J Clin Pharmacol* 2008;48:1158–70.
13. Zinellu A, Pisanu S, Zinellu E, Lepedda AJ, Cherchi GM, Sotgia S, *et al.* A novel LIF-CE method for the separation of hyaluronan- and chondroitin sulfate-derived disaccharides: application to structural and quantitative analyses of human plasma low- and high-charged chondroitin sulfate isomers. *Electrophoresis* 2007;28: 2439–47.
14. Fox BA, Stephens MM. Glucosamine/chondroitin/primorine combination therapy for osteoarthritis. *Drugs Today (Barc)* 2009;45:21–31.
15. Vangsness Jr CT, Spiker W, Erickson J. A review of evidence-based medicine for glucosamine and chondroitin sulfate use in knee osteoarthritis. *Arthroscopy* 2009;25:86–94.
16. Tat SK, Pelletier JP, Verges J, Lajeunesse D, Montell E, Fahmi H, *et al.* Chondroitin and glucosamine sulfate in combination decrease the pro-resorptive properties of human osteoarthritis subchondral bone osteoblasts: a basic science study. *Arthritis Res Ther* 2007; 9:R117.
17. Theodosakis J. A randomized, double blind, placebo controlled trial of a topical cream containing glucosamine sulfate, chondroitin sulfate, and camphor for osteoarthritis of the knee. *J Rheumatol* 2004;31:826. author reply 826–827.
18. Volpi N. HPLC and on-line MS detection for the analysis of chondroitin sulfates/hyaluronan disaccharides derivatized with 2-aminoacridone. *Anal Biochem* 2009.
19. Matsuzaki H, Kobayashi H, Yagyu T, Wakahara K, Kondo T, Kurita N, *et al.* Plasma bikunin as a favorable prognostic factor in ovarian cancer. *J Clin Oncol* 2005;23:1463–72.
20. Zhuo L, Salustri A, Kimata K. A physiological function of serum proteoglycan bikunin: the chondroitin sulfate moiety plays a central role. *Glycoconj J* 2002;19:241–7.
21. Boudry G, Cheeseman CI, Perdue MH. Psychological stress impairs Na⁺-dependent glucose absorption and increases GLUT2 expression in the rat jejunal brush-border membrane. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 2007;292:R862–867.
22. Petersen SG, Saxne T, Heinegard D, Hansen M, Holm L, Koskinen S, *et al.* Glucosamine but not ibuprofen alters cartilage turnover in osteoarthritis patients in response to physical training. *Osteoarthritis Cartilage* 2010;18:34–40.
23. Block JA, Oegema TR, Sandy JD, Plaas A. The effects of oral glucosamine on joint health: is a change in research approach needed? *Osteoarthritis Cartilage* 2010;18:5–11.