

DOI <https://doi.org/10.30525/978-9934-26-113-8-41>

**ОПТИМІЗАЦІЯ ФУНКЦІОНУВАННЯ СЕРЦЕВО-СУДИННОЇ  
СИСТЕМИ ЗА ЗАСТОСУВАННЯ ЛЕФЛУНОМІДУ  
НА ТЛІ КОМОРБІДНОГО СТАНУ – ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНОГО  
РЕВМАТОЇДНОГО АРТРИТУ, АСОЦІЙОВАНОГО  
З АРТЕРІАЛЬНОЮ ГІПЕРТЕНЗІЄЮ**

**Серединська Н. М.**

*доктор медичних наук,  
завідувач відділу фармакології  
ДУ «Інститут фармакології та токсикології  
Національної академії медичних наук України»*

**Корніснко В. І.**

*доктор біологічних наук, професор,  
директор  
Українська лабораторія якості і безпеки продукції АПК  
Національного університету біоресурсів  
і природокористування України*

**Марченко-Толста К. С.**

*асистент кафедри фармакології,  
клінічної фармакології, патологічної фізіології  
ПВНЗ «Київський медичний університет»  
м. Київ, Україна*

Упродовж декількох десятиріч найширше застосування за ревматоїдного артриту (РА) мали цитостатики, нестероїдні протизапальні препарати, глюкокортикоїди. [1, 2]. Водночас, виразні побічні ефекти, непереносимість, недостатня ефективність препаратів зазначених груп, а також результати вивчення нових механізмів розвитку ревматичних процесів дали поштовх для створення та впровадження у практику препарату Лефлуномід (ЛФ) – синтетичного імуносупресора, розробленого саме для лікування РА [3, 4, 5].

Розвиток РА на тлі інших захворювань або, навпаки, виникнення низки асоційованих захворювань, зокрема, серцево-судинної системи, на тлі РА обґрунтовують патогенетичні основи фармакотерапії коморбідного стану та зумовлюють доцільність застосування препаратів

різних фармакотерапевтичних груп [6, 7]. Асоційована з РА, зокрема, артеріальна гіпертензія (АГ), зумовлює необхідність застосування разом з імуносупресорами препаратів з гіпотензивною дією, зокрема – антагоністів кальцію дигідропіридинового ряду. [8, 9]. Використання гіпотензивних засобів саме цього хімічного ряду обґрунтоване збереженням їхньої ефективності на тлі як РА, так і коморбідного стану, на відміну від гіпотензивних препаратів інших. Наукових даних щодо взаємодії ЛФ з препаратами інших фармакотерапевтичних груп, зокрема, з антагоністами кальцію дигідропіридинового ряду і, що надзвичайно важливо, на тлі коморбідних станів, недостатньо, що обтяжує їхній вибір та призначення. Зазначені факти доводять особливу гостроту питання щодо безпечності застосування синтетичних імуносупресорів (ЛФ, зокрема) на тлі поєднаної патології за комбінованого застосування з гіпотензивними засобами зазначеного хімічного ряду. [10]. Найширше застосування у клінічній практиці має амлодипін (АМ), що може відносно безпечно і, що дуже важливо, тривало застосовуватися за АГ. Препарати групи імунодепресантів мають низку побічних ефектів, серед яких – негативний вплив на серцево-судинну систему, що потрібно враховувати за їхнього комбінованого застосування з препаратами різних фармакотерапевтичних груп. З'явилися дані щодо кардіобезпечності ЛФ, водночас, вони недостатні і виявляють протиріччя в оцінці. Можливі особливості впливу ЛФ на серцево-судинну систему були передбачені після аналізу даних попередніх досліджень, що засвідчили особливості знеболювальної та протизапальної дії цього препарату за коморбідного стану [11].

Вивчення впливу ЛФ на серцево-судинну систему за комбінованого застосування з АМ на тлі експериментального РА (АА), поєднаного з АГ, було метою дослідження.

Модель АГ відтворювали згідно загальноприйнятому методу за умов сольового навантаження у вигляді вільного доступу до пиття сольового розчину впродовж 21 доби. [12]. Білим нелінійним статевозрілим щурам обох статей на тлі сформованої АГ у підшовний апоневроз вводили повний ад'ювант Фрейнда (АФ) в об'ємі 0,1 мл для індукції АА. [13]. Дослідження ефективності терапії за застосування ЛФ та АМ на тлі АГ, поєднаної з АА, щодо впливу на серцево-судинну систему тварин у динаміці проводили впродовж 12 тижнів (3 тижні – формування власне моделі АГ і 9 тижнів – термін, що характеризує різні стадії розвитку АА після уведення АФ, з урахуванням рекомендованої тривалості лікування, зокрема, синтетичними імуносупресорами). Лікування тварин розпочинали на 7-му добу після введення АФ, за перорального введення

препаратів у терапевтичних дозах з урахуванням видової чутливості. Серед показників функціонального стану серцево-судинної системи були: частота (ЧСС), артеріальний тиск (АТ) (сфигмоманометричне електронне визначення). Усі експериментальні процедури проводились у відповідності до міжнародних вимог про гуманне ставлення до тварин, що окреслені Європейською конвенцією про захист хребетних тварин (Страсбург, 1986).

Встановлено, що АА супроводжується розвитком гіпертензії, починаючи з перших діб після уведення АФ, про що свідчило значне підвищення АТ на (8-19)% у різні терміни спостереження. Індуктор запалення не призводив до посилення гіпертензії на тлі вже розвинутої, але АТ залишався вищим, ніж у тварин тільки з АА, впродовж гострого періоду розвитку АА та у період його згасання на тлі АГ. У гострий період АА у щурів відзначалося підвищення ЧСС на (6-9)%, а у період згасання – зниження (табл. 1). За умов тривалого сольового навантаження (понад 21 добу) у тварин розвивалася брадикардія, про що свідчило зниження ЧСС в середньому на 12%. За умов коморбідної патології у гострий період розвитку АА на тлі АГ та у період згасання АА реєструвалося зростання ЧСС на 28,6% відносно даного показника у тварин з АГ. За АА ЛФ не призводив до зниження (нормалізації) АТ, що свідчить про доцільність застосування ЛФ на тлі лише АА з гіпотензивними засобами.

Таблиця 1

**Артеріальний тиск та частота серцевих скорочень ( $M \pm m$ ) у щурів ( $n=15$  у кожній групі) за умов моно- та комбінованого застосування лефлуноміду та амлодипіну на тлі ад'ювантного артриту, поєднаного з артеріальною гіпертензією**

Група, показник	Термін спостереження після уведення АФ на тлі АГ, доба						
	Вих. дані	7	14	28	42-45	56	81
Артеріальний тиск (мм рт. ст.)							
Інтактні тварини	82,2± ±4,2	83,4± ±1,4	80,7± ±2,8	82,2± ±1,4	83,2± ±1,8	84,7± ±1,2	83,2± ±1,2
АГ (вихідне значення-21д)	111,2± ±1,9*	107,0± ±1,4*	111,7± ±1,4*	108,2± ±2,5 <sup>#</sup>	101,6± ±2,0* <sup>#</sup>	101,6± ±2,0* <sup>#</sup>	96,8± ±2,3 <sup>#</sup>
АА р(до вих. значення)	82,5± ±1,54	97,8± ±1,52 ≤0,05	97,9± ±1,70 ≤0,05	97,5± ±1,52 ≤0,05	97,2± ±1,50 ≤0,05	97,2± ±2,0 ≤0,05	89,5± ±3,12 ≥0,05

Продовження таблиця 1

АГ+АА	109,4 ± ±2,4*	106,4 ± ±2,8*	100,8± ±1,7*	100,2± ±3,7*	99,1± ±1,60	97,2± ±4,1*	98,4 ± ±3,10* #
АА+ЛФ	82,5± ±1,16	-	97,7± ±3,75	95,7± ±2,37	96,0± ±2,90	98,1± ±4,0	96,3± ±1,61
АГ+АА+ +ЛФ n	109,4 ± ±2,4* 45	106,4 ± ±2,8* 25	99,8± ±4,02# 22	93,0± ±2,3#Δ 22	96,0± ±4,85 22	87,8± ±1,7#Δ 22	93,5± ±1,4# 22
АГ+АА+ +АМ+ЛФ	109,4 ± ±2,4*	-	95,3± ±2,0#Δб	92,3± ±1,5#Δб	90,0± ±3,7#Δб	83,1± ±1,6#Δб	87,5± ±2,0#Δб
ЧСС, удар/хв							
Інтактні тварини	368,3 ± ±3,3	370,7 ± ±4,3	365,1± ±11,4	368,4± ±12,1	363,3± ±10,7	372,3± ±11,2	369,0± ±2,6
АА	365,2 ± ±8,8	398,9 ± ±8,1*	396,7± ±8,7*	386,8± ±7,2*	354,1± ±6,4	340,1± ±9,8*б	343,1± ±6,8*б
АГ+АА	378,6 ± ±9,2	383,7 ± ±9,6 <sup>Δ</sup>	371,4± ±3,5* <sup>Δ</sup>	367,1± ±9,2 <sup>Δ</sup>	385,0± ±3,5 <sup>Δ</sup>	422,6± ±10,2* <sup>#Δ</sup> Δ	391,3± ±4,7* <sup>Δ</sup>
АА+ЛФ	378,6 ± ±4,76	-	398,5± ±7,8* <sup>#Δ</sup> б	417,9± ±17,7* <sup>#Δ</sup> б	417,8 ± ±6,3* <sup>#Δб</sup>	416,8± ±8,2* <sup>#Δ</sup>	331,4 ± ±6,3* <sup>#Δ</sup> б
АГ+АА+ЛФ	378,6 ± ±4,76	-	390,5± ±6,8* <sup>Δ</sup> б	380,0± ±5,8 <sup>Δ</sup>	390,0± ±9,7 <sup>Δ</sup>	392,9± ±3,9 <sup>Δ</sup>	394,7± ±8,3* <sup>#Δ</sup>
АГ+АА+ЛФ + +АМ	364,3 ± ±5,1	-	384,3± ±7,5* <sup>#Δ</sup>	426,5± ±7,8* <sup>#Δб</sup>	432,5± ±18,4* <sup>#Δ</sup> б	396,5± ±5,2* <sup>#Δ</sup> б	390,5± ±6,8* <sup>#Δ</sup>

Примітки: 1. \* –  $p \leq 0,05$  у даний термін спостереження відмінності показника у порівнянні з його значенням у інтактних тварин.

2. # –  $p \leq 0,05$  у даний термін спостереження відмінності показника у порівнянні зі значенням у тварин з АГ на 21 добу.

3. <sup>Δ</sup> –  $p \leq 0,05$  у даний термін спостереження відмінності показника у порівнянні зі значенням у тварин з АГ на аналогічний термін спостереження.

4. б –  $p \leq 0,05$  у даний термін спостереження відмінності показника у порівнянні зі значенням у тварин з поєднаною патологією (АГ+АА).

Зростання ЧСС на (5-10,4) % викликав ЛФ у різні терміни його застосування на тлі АА, а в період згасання АА він призводив до

зниження цього показника на 12,5 % відносно значень, що були зареєстровані на 21 добу від початку сольового навантаження. Застосування ЛФ на тлі коморбідної патології, навпаки, призводило до достовірного зниження АТ, причому найсуттєвішого саме у період згасання АА (АТ знизився на 10 % відносно значення у тварин з коморбідним станом) і супроводжувалося суттєвим (відносно значення у інтактних тварин та щурів з АГ) зростанням ЧСС.

*Висновки.* Імуносупресор ЛФ на тлі АА не нормалізує АТ, а на тлі коморбідної АГ призводить до зниження АТ на (9-20)% відносно нелікованих тварин з поєднаною патологією. Самостійне та комбіноване застосування ЛФ з АМ призводить до тахікардії у щурів на тлі поєднаної патології, що свідчить про необхідність моніторингу за частотою та ритмом серцевих скорочень. Отримані результати можуть сприяти раціональному та ефективному комбінованому використанню імуносупресора синтетичного походження та антагоністу кальцію дигідропіридинового ряду для регуляції діяльності серцево-судинної системи на тлі коморбідної патології.

#### Література:

1. Singh J.A., Furst D.E., Bharat A. [etal.]. American College of Rheumatology recommendations for the use of disease-modifying antirheumatic drugs and biologic agents in the treatment of rheumatoid arthritis. *Arthritis Care Res.* 2012. Vol. 64, № 5. P. 625–639.
2. Smolen J.S., Aletaha D., Bijlsma J.W. [et al.]. Treating rheumatoid arthritis to target: recommendations of an international task force *Ann. Rheum Dis.* 2010. Vol. 69, №4. P. 631–637.
3. Бадокин В.В. Лефлуномид – модифікатор течення и исходов ревматоидного артрита. Эффективная фармакотерапия. Ревматология. Травматология. Ортопедия. 2015. №3-4(47). С. 20–28.
4. Балабанова Р.М., Дубинина Т.В., Горячев Д.В и др. Эффективность и безопасность лефлуномида при ревматоидном артрите: результаты Российского наблюдательного многоцентрового исследования. Современная ревматология. 2015. №9(2). С. 33–36.
5. Conway R., Low C., Coughlan R. J., O'Donnell M. J., Carey J. J. Leflunomide Use and Risk of Lung Disease in Rheumatoid Arthritis: A Systematic Literature Review and Metaanalysis of Randomized Controlled Trials. *J Rheumatol.* 2016. №43 P. 855–860.
6. Хіміон, Л.В. Коморбідність при ревматичних захворюваннях. Український ревматологічний журнал. 2015. Т. 62, № 4. С. 15–18.

7. Панафидина Т.А., Новикова Д.С., Попкова Т.В. и др. Коморбидность при ревматоидном артрите. Научно-практическая ревматология. 2014. Т. 52, № 3. С. 283–289.
8. Никитина Н.М., Афанасьев И.А., Романова Т.А., Ребров А.П. Особенности коморбидности у больных ревматоидным артритом в разные годы наблюдения. Современная ревматология. 2015. Т. 9, № 1. С. 39–43.
9. Новикова Д.С., Попокова Т.В., Насонов Е.Л.. Артериальная гипертензия при ревматоидном артрите. Научно-практическая ревматология. 2011. № 3. С. 52–68.
10. Воловикова О.Н., Михайлова Е.И., Дундарова Г.Г., Карпенко Е.Э. Лефлуномид: токсические особенности. Проблемы здоровья и экологии. 2014. Т. 42, № 4. С. 30–34.
11. N.M. Seredynska, V.I. Korniyenko, M.A. Mokhort, H.O. Yeryomina, Z.H. Yeryomina, O.V. Ladohubets, K.A. Duchenko Antiinflammatory activity of leflunomide for combined application with celecoxib and amlodipine in adjuvant arthritis against the back ground of arterial hypertension. Світ медицини та біології. 2020. № 1 (71). С. 218–223.
12. Dornas, W.C. Animal models for study of arterial hypertension. J. Biosci. 2011. Vol. 36, № 4. P.731–737.
13. Tanushree R. Animal models of rheumatoid arthritis: correlation and use fulness with human rheumatoid arthritis . Am. J. Pharm. Res. 2013. Vol. 3, № 8. P. 6131–6142.