

Н. М. Серединська, М. А. Мохорт, Л. М. Киричок,
В. С. Хоменко, Т. А. Бершова, О. С. Суворова

Протибольова активність лефлуноміду за комбінованого застосування з целекоксибом та амлодипіном на тлі експериментального ревматоїдного артриту, асоційованого з артеріальною гіпертензією

*Державна установа «Інститут фармакології та токсикології
Національної академії медичних наук України», м. Київ*

*Ключові слова: лефлуномід, амлодипін,
целекоксиб, протибольова активність,
ревматоїдний артрит, артеріальна
гіпертензія*

Однією з найактуальніших проблем сучасної медицини є регуляція запальних процесів, серед яких ревматоїдний артрит (РА), що відноситься до хронічного запального захворювання, зумовленого активацією та проліферацією імунокомпетентних клітин (макрофагів, Т- та В-лімфоцитів) з виділенням клітинних медіаторів – цитокінів. Запальний процес призводить до проліферації клітин синовіальної рідини, ангиогенезу, агресивного («псевдопухлинного») розростання сполучної тканини, що, у свою чергу, викликає деструкцію нормальних тканин і виникнення деформацій суглобового хряща та кістки, та супроводжується системними запальними реакціями. Зазначені патогенетичні аспекти РА обґрунтовують основи патогенетичної фармакотерапії.

Для фармакологічної корекції РА використовуються як базисні препарати (їх називають хворобомодифікуючими), серед яких амінохінолінові препарати, цитостатичні імуносупресанти, препарати золота, антибіотики, сульфаніламід, препарати біологічного походження, так і протизапальні (їх відносять до симптоматичних, на наш погляд – умовно) – нестероїдні протизапальні препарати (НПЗП) та глюкокортикоїди [1, 2]. Базисні препарати різних класів хіміч-

них сполук широко та тривалий час застосовуються клініцистами, але недостатня їхня ефективність, низка побічних ефектів, індивідуальна непереносимість, відсутність у багатьох випадках клінічної відповіді в пацієнтів змушують науковців на основі вивчення механізмів розвитку РА створювати нові ліки.

Позитивні зміни в терапії РА відбулися за впровадження в практику генно-інженерних імуносупресорів – препаратів біологічного походження. Вони здійснюють спрямоване блокування ключових ланок запалення за допомогою антитіл або розчинних рецепторів цитокінів, а також інших біологічно активних речовин [3, 4].

Водночас не всі відомі сьогодні медицині біологічні препарати зареєстровані в Україні. Не в усіх пацієнтів спостерігається належна клінічна відповідь на введення цих препаратів, і нерідко вони потребують відміни через побічну дію, індивідуальну чутливість тощо. Крім того, лікування цими препаратами є вельми вартісним для пацієнтів України. Усе це зумовлює необхідність застосування імуносупресорів синтетичного походження, зокрема, препарату, що був синтезований і впроваджений саме для лікування РА, лефлуноміду (ЛФ) [5–8]. Антипроліферативна дія цього препарату досягається, зокрема, блокадою синтезу піримідину шляхом інгібіції дигідрооротатдегідрогенази. Цей імуносупресор застосовується самостійно та з іншими хворобомодифікуючими та/або протизапальними засобами (наприклад,

метотрексатом, НПЗП), що сприяє взаємопосиленню ефективності зазначених комбінацій за відсутності фармакокінетичної взаємодії, зокрема, між ЛФ і метотрексатом [9]. Посилюються проліферативна та протизапальна дії ЛФ у разі застосування з біологічними препаратами [11]. *In vivo* продемонстровано взаємодію між ЛФ і контрацептивами. Відомо щодо підвищення протромбінового часу за використання цього імуносупресора з варфарином. Водночас немає достатньо доказових даних щодо використання ЛФ з протималярійними засобами, сульфаніламидами, препаратами золота, азатіоприном й іншими базисними препаратами для лікування РА.

Отримання інформації щодо взаємодії ЛФ з препаратами різних фармакотерапевтичних груп є вельми актуальним для клініцистів і пацієнтів через те, що власне РА у більшості випадків супроводжується низкою асоційованих захворювань, зокрема, серцево-судинної системи [11–13].

Враховуючи те, що за коморбідних станів реєструється висока смертність, і саме кардіоваскулярні захворювання, що нерідко спричинені запальним процесом, є основною причиною летальності, необхідно адекватно та своєчасно коригувати фактори ризику – артеріальну гіпертензію (АГ), дисліпідемію, атеросклероз, цукровий діабет тощо [13, 14]. Особливої уваги потребує терапія не лише власне клінічних проявів РА в пацієнтів з серцево-судинною патологією, а й фармакологічна корекція, зокрема, АГ, що реєструється в понад 65 % хворих на РА [15, 16]. Однак дані щодо характеру взаємодії ЛФ з гіпотензивними препаратами фактично відсутні.

Особливого значення набувають питання щодо збереження та ступеня прояву протизапальної дії імуносупресорів (ЛФ) за комбінованого застосування з блокаторами кальцієвих каналів дигідропіридинового ряду, ефективність (гіпотензивна дія, зокрема) та відносна безпечність яких доведена клінічним досвідом. Найширше застосування серед гіпотензивних препаратів цього хімічного ряду має амлодипін

(АМ). Використання АМ як антигіпертензивного засобу є найдоказовішим сьогодні та рекомендовано Європейським товариством кардіологів//Європейським товариством гіпертензії (ESC/ESH), Об'єднаним національним комітетом 8 (США) (JNCA8) й Американським товариством гіпертензії / Міжнародним товариством гіпертензії (ASH/ISH) як засобу монотерапії, так і в складі комбінацій [17]. Популярність АМ обумовлена доказовою базою щодо його ефективності в попередженні кардіоваскулярних катастроф. Діапазон показань для застосування АМ ширший за інші антагоністи кальцію дигідропіридинового ряду. Важливо, що АМ має великий період виведення за АГ (до 64 год), що забезпечує його тривалий ефект. Даний препарат не метаболізується в печінці, має високу біодоступність, що також може бути позитивним моментом за умов його комбінованого застосування з імуносупресорами, що можуть спричинювати гепатотоксичний ефект [18]. До речі, АМ рекомендують для включення в комбіновані препарати, що в клінічних умовах застосовують для досягнення пацієнтами цільового рівня артеріального тиску [19].

Результати попередніх досліджень засвідчили, що АМ змінює (посилює) знеболювальну та протинабрякову дії НПЗП [17], а власне клінічні симптоми РА (зокрема, біль, набряк) обґрунтовують необхідність їхнього як самостійного застосування, так і разом з ЛФ. Невідомо, як впливатиме АМ на здатність імуносупресорів і НПЗП пригнічувати запалення та спричинювати знеболювальний ефект. Ефективність специфічних інгібіторів ЦОГ-2 за РА, зокрема, целекоксибу (ЦК), що підтверджена в чисельних клінічних дослідженнях з високим ступенем доказовості, відносна кардіобезпечність [20] зумовлюють можливість застосування, у тому числі за коморбідних станів. Водночас немає достатньої інформації щодо ефективності та безпечності за комбінованого використання ЛФ, ЦК та АМ на тлі РА, поєднаного з АГ. Особливого значення набувають питання взаємодії цих препаратів

за умов тривалої терапії, чого вимагає зазначений коморбідний стан [21, 22].

Мета дослідження – вивчити знеболюючу активність ЛФ, ЦК та АМ за умов їхнього комбінованого застосування на моделі експериментального РА, поєданого з АГ.

Матеріали та методи. Досліди проведено на статевозрілих нелінійних білих щурах обох статей з вихідною масою ($201,56 \pm 2,42$) г, яких утримували на стандартному раціоні харчування у віварії за умов вільного доступу до їжі та води.

Після акліматизації тварин (14 дів) у лабораторному приміщенні методом випадкової вибірки відібрано 10 щурів (по 5 особин кожної статі), які знаходилися в однакових умовах з тваринами інших груп – щури першої (інтактної) групи. До другої групи віднесено 15 білих щурів, яким було введено підшкірно в підшовну частину задньої кінцівки (лівої) повний ад'ювант Фрейнда (АФ) з метою моделювання ад'ювантного артриту (АА), що, за даними літератури, є одним з найадекватніших агентів, здатних відтворювати згаданий патологічний стан [23, 24]. Тварини цієї групи не підлягали сольовому навантаженню.

В інших тварин сфігмоманометричним методом встановлені вихідні значення артеріального тиску, після чого в них шляхом сольового навантаження (сольове пиття з вільним доступом до нього впродовж 21 доби) викликали АГ [25, 26]. Через 21 добу за умов реєстрації артеріального тиску визначено тварин, у яких спостерігалася АГ. Тварини, в яких не реєстрували підвищення артеріального тиску через 21 добу після початку сольового навантаження, до розподілу за групами не входили та були вилучені з досліду.

Білі щури з АГ розподілені за групами, кожна з яких включала майже однакове число щурів кожної статі. До третьої групи віднесено 15 щурів з АГ, яким продовжували сольове навантаження та не застосовували будь-які лікувальні заходи (контроль на АГ). До четвертої групи входили тварини (15 особин), яким на тлі АГ (через 21 добу після початку формування моделі АГ)

одноразово вводили повний АФ, формуючи таким чином коморбідний стан – АГ + АА.

До п'ятої, шостої, сьомої та восьмої груп входили тварини (по 15 щурів у кожній групі), яким на тлі розвитку коморбідного стану вводили ЛФ (Лефно, «Кусум фарма»), ЛФ з АМ (ЛФ+АМ), ЛФ з ЦК (ЛФ+ЦК) та ЛФ з ЦК і з АМ (ЛФ+ЦК+АМ) відповідно. До дев'ятої групи віднесено 15 щурів, яким на тлі монопатології (АА, тобто тварини без АГ) вводили ЛФ.

Застосування ЛФ відбувалося наступним чином: перші три дні – у дозі 15 мг/кг (ударна доза), а далі – щоденно в дозі 1,5 мг/кг (терапевтична доза). Лікарські засоби ЦК і АМ застосовувалися щоденно в терапевтичних дозах у перерахунку на тварин – для ЦК – 15 мг/кг, для АМ – 1,5 мг/кг маси тіла тварини.

Усі лікарські засоби вводили через спеціальний металевий зонд у шлунок у 1 % крохмальному зависі 1 раз на 1 добу (з 10 до 11 год). Лікування тварин усіма препаратами розпочинали через 7 дів після введення АФ (гострий період АА).

За умов комбінованої терапії з використанням препаратів різних фармако-терапевтичних груп (ЛФ з АМ, або ЛФ з ЦК, або ЛФ з ЦК та АМ) лікарські засоби вводили також щоденно, 1 раз на добу (з 10 до 11 год), але по черзі, один за одним з інтервалом у 40 хв.

Знеболювальну активність лікарських засобів досліджували за тестом «tail flick» й оцінювали за показником порога больової чутливості (ПБЧ, с) на анальгезиметрі Ugo Basil (Італія) з визначенням вихідного ПБЧ у всіх тварин та подальшим формуванням груп лише з тих тварин, у яких реєстрували вихідне значення ПБЧ від 4 до 16 с.

Тривалість спостереження за тваринами та реєстрації ПБЧ складала 12 тижнів від початку моделювання АГ, з них – 21 доба (3 тижні) для формування АГ, далі – 9 тижнів після введення АФ на тлі сформованої АГ (у тому числі 8 тижнів лікування, яке розпочали через 7 дів після введення АФ).

Реєстрацію ПБЧ здійснювали в тварин усіх груп (вихідні дані), через

21 добу (3 тижні) від початку сольового навантаження (у щурів зі сформованою АГ), а також через 1, 2, 4, 6, 8, 9 тижнів після введення АФ (цей тест-зразок вводили одноразово на 21 добу після початку сольового навантаження, тобто – на тлі сформованої АГ). Тривалість застосування ЛФ (щоденно впродовж 8 тижнів) зумовлені тим, що перший клінічний ефект від застосування цього препарату, як зазначається в літературі, слід очікувати через 2–4 тижні, а виразний ефект – через 6–8 тижнів. Тривалість і спосіб застосування досліджуваних лікарських засобів зумовлена також фазністю патологічного процесу (АА). Саме максимум розвитку місцевої реакції на введення АФ спостерігається на 7–14 добу в гострий період ревматичного процесу. Період 14–35–49 доби є термінами, коли відбувається генералізація експериментального РА, а період 49–60 доби після введення повного АФ характеризується як згасання патологічного процесу, що виник за умов одноразового введення патогенного фактора.

Статистичну обробку даних здійснювали з визначенням нормальності розподілу, що оцінювали за критерієм Shapiro-Wilk (W). Отримані значення ПБЧ характеризувалися нормальним розподілом і представлені у вигляді середнього арифметичного та стандартної похибки репрезентативності середнього значення. Вірогідність між середніми значеннями в двох вибірках

визначали за критерієм Стьюдента за нормального розподілу. Статистично значущими вважали відмінності за рівня значущості не менше ніж 0,05.

Результати та їх обговорення. В інтактних тварин спостерігалися незакономірні та статистично незначимі зміни ПБЧ (табл.1). Вплив патогенного агента – АФ, що спричинював розвиток експериментального РА, характеризувався зниженням ПБЧ у щурів, починаючи з перших днів після ураження; цей показник у гострий період АА – 7–14 доба – знижувався на 39,7–62,6 % порівняно з вихідними значеннями та показниками інтактних тварин.

За розвитку АГ (упродовж 21 доби) спостерігалось підвищення ПБЧ у щурів на 26–30 % відносно вихідних даних, що є свідченням зниження больового відчуття в тварин. Зазначена зміна ПБЧ була статистично достовірною порівняно з даними в інтактних тварин на 21 добу спостереження та тварин з АА.

Упродовж наступного терміну спостереження (з 22-ї до 81-ї доби) ПБЧ інтактних тварин та щурів з АГ, які продовжували знаходитися в умовах сольового навантаження ще 60 днів (загальний термін сольового навантаження складав 81 добу), не реєструвалося достовірних змін ПБЧ (табл. 2; вихідні значення ПБЧ у цій таблиці відповідають тим, що зареєстровані на 21 добу – завершення формування АГ, за винятком групи тварин з АА без АГ).

Таблиця 1

Динаміка порога больової чутливості в щурів за ад'ювантного артриту та за формування артеріальної гіпертензії шляхом сольового навантаження впродовж 21 доби, с ($M \pm m$)

Група, кількість тварин (n), %	Термін спостереження, доба			
	вихідні дані	7	14	21
Інтактні, n % (до вихідних даних)	9,39 ± 0,3 10	9,7 ± 1,1 10 3,3	9,8 ± 1,1 10 4,3	9,4 ± 0,2 10 0,1
Ад'ювантний артрит, n %	9,07 ± 0,02 15	3,39 ± 0,5 15 -62,6	5,47 ± 0,70* 15 -39,7	5,7 ± 0,5* 15 -37,2
Артеріальна гіпертензія, n % змін (до вихідних даних)	9,07 ± 0,02 15	11,60 ± 0,02* ^Δ 15 27,9	11,50 ± 0,02* ^Δ 15 26,8	11,8 ± 0,3* ^Δ 15 30,1

Примітка. * $p \leq 0,05$ відносно вихідних значень у тварин даної групи, * $p \leq 0,05$ відносно значень у інтактних тварин на відповідний термін спостереження, ^Δ $p \leq 0,05$ відносно даних у тварин з АА.

Суттєве зниження ПБЧ спостерігалось впродовж маніфестації АА: він був на 27–37 % нижчим за вихідні значення, що свідчить про зростання больової чутливості в білих щурів на тлі АА. Відновлення цього показника відбулося в період згасання АА – на 60 добу після введення АФ.

У білих щурів на тлі коморбідної патології ПБЧ зростав у всі терміни спостереження, а найсуттєвішими ці зміни були в період маніфестації власне АА на тлі АГ, коли цей показник збільшувався на 22,3 % (табл. 2 – 42 доба після введення АФ), що свідчить про значне зниження больової чутливості в щурів на тлі поєднаної патології.

Таким чином, як у щурів з АГ, так і в тварин з поєднаною патологією (АГ з АА) зростав ПБЧ, що свідчить про зниження больової чутливості. Вочевидь,

власне АГ призводить до зниження больового відчуття в щурів, тому що лише в щурів з АГ знижувалася больова чутливість. Механізм цього явища невідомий і потребує спеціального дослідження. Можливо, він зумовлений набряком кінцівок унаслідок затримки рідини за АГ та зниженням чутливості ноцицепторів.

Імуносупресор ЛФ суттєво підвищував ПБЧ у білих щурів як на тлі лише АА, так і за умов асоційованої патології. У гострий період розвитку АА на тлі АГ (14 доба) ЦК, а в період генералізації АА – АМ сприяли підвищенню ПБЧ (посилению дії ЛФ) порівняно до значень у тварин, які отримували лише ЛФ.

Комбіноване застосування трьох препаратів не призводило до суттєвого зростання ПБЧ у щурів порівняно з даним показником, коли застосовувався лише

Таблиця 2

Динаміка порога больової чутливості в щурів з експериментальним ревматоїдним артритом, поєднаним з артеріальною гіпертензією, за умов лікування лефлуномідом, целекоксибом та амлодипіном, с ($M \pm m$)

Група	Термін спостереження, доба ^а				
	Вихідні дані (21 доба АГ)	14 (21 + 14)	28 (21 + 28)	42 (21 + 42)	60 (21 + 60)
Інтактні	9,4 ± 0,2	9,8 ± 0,3	8,9 ± 0,1	9,4 ± 0,2	9,7 ± 0,4
Ад'ювантний артрит ^б	5,7 ± 0,5*	5,90 ± 0,50*	5,97 ± 0,70*	6,6 ± 0,5*	8,9 ± 0,6
Артеріальна гіпертензія	11,8 ± 0,3 [#]	10,7 ± 1,0 [#]	10,7 ± 0,8 [#]	11,3 ± 0,6 [#]	11,1 ± 0,4 [#]
Коморбідна патологія	11,2 ± 0,3	12,0 ± 0,9 [#]	11,2 ± 0,9 [#]	13,7 ± 1,0 ^{#Δ}	11,2 ± 0,7 [#]
Ад'ювантний артрит + Лефлуномід	3,39 ± 0,50 ^б	12,2 ± 0,4 [#]	13,6 ± 0,5* ^{#Δ□}	13,4 ± 0,7* ^{#Δ}	12,6 ± 0,9 [#]
Коморбідна патологія + Лефлуномід	11,2 ± 0,3	12,2 ± 0,5 [#]	12,2 ± 0,5 [#]	12,6 ± 0,7 [#]	12,4 ± 0,7 [#]
Коморбідна патологія + Лефлуномід + Целекоксиб	11,2 ± 0,3	13,7 ± 0,9 ^{#Δ}	12,1 ± 0,4 [#]	12,5 ± 0,5 [#]	12,0 ± 0,5 [#]
Коморбідна патологія + Лефлуномід + Амлодипін	11,2 ± 0,3	12,5 ± 0,5* ^{#Δ}	13,6 ± 0,5* ^{#Δ□}	14,1 ± 0,9* ^{#Δ}	12,0 ± 0,5 [#]
Коморбідна патологія + Лефлуномід + Целекоксиб + Амлодипін	11,2 ± 0,3	12,5 ± 0,6* [#]	12,9 ± 0,5* ^{#Δ}	12,5 ± 0,8* [#]	12,1 ± 0,6* [#]

Примітки. * $p \leq 0,05$ відносно вихідних даних (на 21 добу) у щурів зазначеної групи, [#] $p \leq 0,05$ відносно даних у тварин лише з АА (без лікування), ^Δ $p \leq 0,05$ відносно даних у тварин лише з АГ, [□] $p \leq 0,05$ відносно даних у тварин з поєднаною патологією, ^азначення ПБЧ через 7 діб після введення АФ – початок лікування ЛФ, ^бу дужках зазначено загальний термін спостереження за тваринами (від початку формування АГ); інші числа у графі означають термін після введення АФ. ^стварини зазначеної групи спостерігалися лише впродовж 60 діб після введення АФ (щурів без АГ); значимість результату обрахована відносно вихідних даних (9,07 ± 0,02) для щурів цієї групи.

ЛФ. Водночас зменшення знеболювальної дії ЛФ не спостерігалось, що обґрунтовує можливість комбінованого використання досліджуваних засобів (ЦК та АМ) за необхідності застосування останніх за відповідними специфічними для цих препаратів показаннями на тлі коморбідного стану.

Отримані дані можуть бути врахованими за умов призначення лікарських засобів досліджуваних фармакотерапевтичних груп. Імуносупресор ЛФ зберігає знеболювальну дію за комбінованого застосування з ЦК та АМ. Вочевидь, АМ більшою мірою сприяє посиленню анагетичної активності за комбінованого застосування з ЛФ, ніж ЦК. Застосування ЦК на тлі лікування ЛФ з метою зменшення больового відчуття на тлі коморбідної патології виправдане лише в гострий період розвитку АА на тлі АГ (до 14 доби). Використання АМ за необхідності його застосування за основним призначенням (як гіпотензивного засобу) можливе ще й з метою посилення знеболювальної дії ЛФ. Водночас питання щодо збереження гіпотензивної активності в АМ на тлі поєднаної патології за комбінованого застосування з ЛФ потребують з'ясування.

Висновки

1. Больова чутливість у щурів знижується як за умов АГ, так і на тлі експериментального коморбідного стану – АГ, поєднаної з РА.
2. ЛФ суттєво підвищує ПБЧ у білих щурів як на тлі лише АА, так і за умов асоційованої патології.
3. Комбіноване застосування ЦК і ЛФ з метою зменшення больового відчуття виправдане лише в гострий період розвитку АА на тлі АГ.
4. АМ більшою мірою сприяє зростанню ПБЧ у щурів за комбінованого застосування з ЛФ, ніж ЦК, у період генералізації АА на тлі АГ, що обґрунтовує доцільність його застосування з метою посилення знеболювальної дії ЛФ за необхідності його призначення за основним показанням (як гіпотензивного засобу).
5. Комбіноване застосування трьох препаратів (ЛФ, ЦК та АМ) з метою зменшення больового синдрому є недоцільним через відсутність суттєвого зростання ПБЧ у щурів з коморбідним станом відносно значень цього показника, зареєстрованого у тварин, лікованих лише ЛФ.

1. American College of Rheumatology recommendations for the use of disease-modifying antirheumatic drugs and biologic agents in the treatment of rheumatoid arthritis / J. A. Singh, D. E. Furst, A. Bharat [et al.] // *Arthritis Care Res.* – 2012. – V. 64, № 5. – P. 625–639.
2. Current evidence for the management of rheumatoid arthritis with synthetic disease modifying anti-rheumatic drugs: a systematic literature review in forming the EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis / C. Gaujoux-Viala, J. Smolen, R. Landewe [et al.] // *Ann. Rheum. Dis.* – 2010. – V. 69 – P. 1004–1009.
3. Коваленко В. Н. Современные мишени для целевой терапии ревматоидного артрита: от моноклональных антител до блокаторов сигнальных молекул / В. Н. Коваленко, И. Ю. Головач, О. П. Борткевич // *Український ревматологічний журнал.* – 2012. – Т. 49, № 3. – С. 5–15.
4. Garces S. The immunogenicity of anti-TNF therapy in immune-mediated inflammatory disease: a systematic review of the literature with a meta-analysis / S. Garces, J. Demenqot, E. Bentic-Garcia // *Ann. Rheum. Dis.* – 2013. – V. 72, № 12. – P. 1947–1955.
5. Бадокин В. В. Лефлуноמיד – модификатор течения и исходов ревматоидного артрита / В. В. Бадокин // *Эффективная фармакотерапия. Ревматология. Травматология. Ортопедия.* – 2015. – № 3–4 (47). – С. 20–28.
6. Лефлуноמיד: токсические особенности / О. Н. Воловикова, Е. И. Михайлова, Г. Г. Дундарова, Е. Э. Карпенко // *Проблемы здоровья и экологии.* – 2014. – № 4 (42). – С. 30–34.
7. Олюнин Ю. А. Лефлуноמיד в клинической практике / Ю. А. Олюнин // *Современная ревматология.* – 2014. – № 8 (1). – С. 59–63.
8. Эффективность и безопасность лефлуномида при ревматоидном артрите: результаты Российского наблюдательного многоцентрового исследования / Р. М. Балабанова, Т. В. Дубинина, Д. В. Горячев [и др.] // *Современная ревматология.* – 2015. – № 9 (2). – С. 33–36.
9. Коваленко В. Н. Новая стратегия терапии ревматоидного артрита (на основании пересмотра рекомендаций Европейской антиревматической лиги по лечению синтетическими и биологическими базисными болезнью-модифицирующими антиревматическими препаратами / В. Н. Коваленко, О. П. Борткевич, Ю. В. Белявская // *Український ревматологічний журнал.* – 2013. – № 4 (54). – С. 97–104.

10. Насонов Е. Л. Комбинированная терапия ритуксимабом и лефлуномидом при ревматоидном артрите (предварительные результаты российского АРБИТР) / Е. Л. Насонов, Г. В. Лукина, Я. А. Сигидин // Научно-практическая ревматология. – 2011. – № 1. – С. 16–20.
11. Коморбидность при ревматоидном артрите / Т. А. Панафидина, Д. С. Новикова, Т. В. Попкова [и др.] // Научно-практическая ревматология. – 2014. – Т. 52, № 3. – С. 283–289.
12. Хімiон Л. В. Коморбiднiсть при ревматичних захворюваннях / Л. В. Хімiон, І. В. Климась // Український ревматологічний журнал. – 2015. – Т. 62, № 4. – С. 15–18.
13. Atar D. «Treat to target»: moving targets from hypertension, hyperlipidaemia and diabetes to rheumatoid arthritis / D. Atar, K. I. Birkeland, T. Uhlig // Ann. Rheum. Dis. – 2010. – № 69. – P. 629–630.
14. Попкова Т. В. Кардиоваскулярные факторы риска при ревматических заболеваниях: связь с воспалением / Т. В. Попкова, Д. С. Новикова, Е. Л. Насонов // Cons. Medicum. – 2010. – № 2. – С. 112–118.
15. Гордеев А. В. Мультиморбидная среда обитания: адалимумаб в лечении пациентов с ревматическими и другими сопутствующими заболеваниями / А. В. Гордеев // Эффективная фармакотерапия. Ревматология. Травматология. Ортопедия. – 2015. – № 47. – С. 34–37.
16. Рудюк Л. І. Особливості лікування артеріальної гіпертензії при ревматоїдному артриті / Л. І. Рудюк // Український ревматологічний журнал. – 2012. – № 48 (2). – С. 53–55.
17. Долженко М. Н. Различия в ведении пациентов с артериальной гипертензией в европейских и американских рекомендациях: украинский выбор / М. Н. Долженко // Здоров'я України. – 2014. – № 15–16 (340–341). – С. 17–18.
18. Балабанова Р. М. Влияние селективных ингибиторов ЦОГ-2 на сердечно-сосудистую систему при ревматических заболеваниях / Р. М. Балабанова // Современная ревматология. – 2010. – № 2. – С. 88–93.
19. Колесник, Т. В. Комбинированная терапия в лечении артериальной гипертензии / Т. В. Колесник // Здоров'я України 21 сторіччя. – 2016. – № 13–14 (386–387), липень. – С. 29.
20. Кардіотропна дія целекоксибу за комбінованого застосування з амлодипіном у щурів на тлі ад'ювантного артриту, поєднаного з артеріальною гіпертензією / Н. М. Серединська, А. А. Сушинська, В. С. Хоменко [та ін.] // Фармацевтичний журнал. – 2016. – № 1. – С. 91–97.
21. Порівняльна оцінка протизапальної активності німесулід, диклофенаку та амлодипіну за ад'ювантного артриту / Н. М. Серединська, Л. М. Киричок, М. А. Мохорт, Г. В. Павлюк // Фармакологія та лікарська токсикологія. – 2013. – № 2. – С. 65–69.
22. Серединская Н. Н. Анальгетическая активность Амлодипина при адьювантном артрите / Н. Н. Серединская, А. В. Павлюк, Л. М. Киричок // Curierul medical. – 2013. – V. 56, № 4. – P. 28–31.
23. Саратиков А. С. Адьювантная болезнь (морфология, патогенез, экспериментальная терапия) / А. С. Саратиков, А. И. Венгеровский, Т. П. Прищеп. – Томск, 1983. – 104 с.
24. Tanushree R. Animal models of rheumatoid arthritis: correlation and usefulness with human rheumatoid arthritis / R. Tanushree, G. Saikat // Am. J. Pharm. Res. – 2013. – V. 3, № 8. – P. 6131–6142.
25. Badyal D. K. Animal models of hypertension and effect of drugs / D. K. Badyal, H. Lata, A. P. Dadhich // Indian J. Pharmacol. – 2003. – № 35. – P. 349–362.
26. Dornas W. C. Animal models for study of arterial hypertension / W. C. Dornas, M. E. Silva // J. Biosci. – 2011. – V. 36, № 4. – P. 731–737.

Н. М. Серединська, М. А. Мохорт, Л. М. Киричок, В. С. Хоменко, Т. А. Бершова, О. С. Суворова

Протибольова активність лефлуноміду за комбінованого застосування з целекоксибом та амлодипіном на тлі експериментального ревматоїдного артриту, асоційованого з артеріальною гіпертензією

Стаття присвячена дослідженню протибольової активності синтетичного імуносупресора лефлуноміду за комбінованого застосування з целекоксибом та амлодипіном на тлі експериментального ревматоїдного артриту, поєднаного з артеріальною гіпертензією. Больова чутливість у щурів знижується як за умов артеріальної гіпертензії, так і на тлі експериментального коморбідного стану. Лефлуномід суттєво підвищував поріг больової чутливості в щурів як на тлі лише ад'ювантного артриту, так і за умов асоційованої патології. За комбінованого застосування з лефлуномідом целекоксиб у гострий період розвитку ад'ювантного артриту на тлі артеріальної гіпертензії сприяв підвищенню порога больової чутливості порівняно до значень у тварин, які отримували лише імуносупресор, що обґрунтовує доцільність застосування целекоксибу з лефлуномідом з метою зменшення больового відчуття саме впродовж цього періоду. Амлодипін більшою мірою, ніж целекоксиб, сприяв зростанню порога больової чутливості в щурів за комбінованого застосування з лефлуномідом у період генералізації ад'ювантного артриту, що обґрунтовує його застосування з метою посилення знеболювальної дії лефлуноміду за необхідності його призначення за основним показанням (як гіпотензивного засобу).

Ключові слова: лефлуномід, амлодипін, целекоксиб, протибольова активність, ревматоїдний артрит, артеріальна гіпертензія

**Н. Н. Серединская, Н. А. Мохорт, Л. М. Киричок, В. С. Хоменко,
Т. А. Бершова, А. С. Суворова**

Противоболевая активность лефлуномида при комбинированном применении с целекоксибом и амлодипином на фоне экспериментального ревматоидного артрита, ассоциированного с артериальной гипертензией

Статья посвящена исследованию протиполевой активности синтетического иммуносупрессора лефлуномида при комбинированном применении с целекоксибом и амлодипином на фоне экспериментального ревматоидного артрита, сочетанного с артериальной гипертензией. Болевая чувствительность у крыс снижалась как при артериальной гипертензии, так и на фоне экспериментального коморбидного состояния. Лефлуномид существенно повышал порог болевой чувствительности у крыс и при адьювантном артрите, и при ассоциированной патологии. При комбинированном применении с лефлуномидом целекоксиб способствовал повышению порога болевой чувствительности во время острого периода развития адьювантного артрита на фоне артериальной гипертензии по сравнению с данными у животных, получавших только иммуносупрессор, что обосновывает целесообразность комбинированного применения этих препаратов с целью уменьшения болевой реакции в течение указанного периода. Амлодипин в большей степени, чем целекоксиб, способствовал возрастанию порога болевой чувствительности у крыс при комбинированном применении с лефлуномидом в период генерализации адьювантного артрита, что оправдывает его применение с целью усиления противовоспалительного действия лефлуномида при необходимости его назначения по основному показанию (как гипотензивного препарата).

Ключевые слова: лефлуномид, амлодипин, целекоксиб, противоболевая активность, ревматоидный артрит, артериальная гипертензия

**N. M. Seredinska, N. A. Mokhort, L. M. Kirichok, V. S. Khomenko,
T. A. Bershova, A. S. Suvorova**

Analgesic activity of leflunomide in combination with celecoxib and amlodipine under experimental rheumatoid arthritis associated with arterial hypertension

The article is devoted to the study of analgesic activity of a synthetic immunosuppressant leflunomide in combination with celecoxib and amlodipine under experimental rheumatoid arthritis associated with arterial hypertension. Pain sensitivity in rats decreases both under conditions of arterial hypertension and at the experimental comorbid state. Leflunomide significantly increased the threshold of pain sensitivity in rats, both at adjuvant arthritis and under the conditions of associated pathology. In combination with leflunomide, celecoxib in the acute period of adjuvant arthritis associated with arterial hypertension contributed to the increase of the threshold of pain sensitivity compared with values in animals that were taken only immunosuppressive drugs, substantiating the feasibility of celecoxib use with leflunomide to reduce pain during this particular period. Amlodipine is more than celecoxib contributed to increase of the threshold of pain sensitivity in rats in combination with leflunomide during the generalization of adjuvant arthritis, justifying its use in order to increase the analgesic effect of leflunomide, if necessary on the main indication (as a hypotensive agent).

Key words: leflunomide, amlodipine, celecoxib, analgesic activity, rheumatoid arthritis, arterial hypertension

Надійшла: 7 березня 2018 р.

Контактна особа: Серединська Наталя Миколаївна, доктор медичних наук, ДУ «Інститут фармакології та токсикології НАМН України», буд. 14, вул. Антона Цедіка, м. Київ, 03057.
Тел.: + 38 0 44 456 84 72.