

КАРДІОТРОПНА ДІЯ ЦЕЛЕКОКСИБУ ЗА КОМБІНОВАНОГО ЗАСТОСУВАННЯ З АМЛОДИПІНОМ У ЩУРІВ НА ТЛІ АД'ЮВАНТНОГО АРТРИТУ, ПОЄДНАНОГО З АРТЕРІАЛЬНОЮ ГІПЕРТЕНЗІЄЮ

Ключові слова: целекоксиб, амлодипін, комбіноване застосування, ревматоїдний артрит, артеріальна гіпертензія

Лікування ревматичних захворювань, зокрема ревматоїдного артрит (РА), є одним із найактуальніших завдань сучасної медицини. Терапія РА базується на патогенетичному підході, що передбачає застосування хворобомодифікуючих препаратів різних фармакологічних груп, серед яких цитостатики, амінохінолінові препарати, препарати золота, сульфаніламід, D-пеніциламін, біологічні агенти [1]. Однак досягнути потрібного терапевтичного ефекту, що супроводжується полегшенням стану та страждань хворого, послабленням больового синдрому, уповільненням темпів деструкції та дегенерації суглобів, застосовуючи базисні препарати для лікування РА, не завжди можливо через побічну дію цих препаратів, через поступовий вияв їхньої активності, через непереносимість тощо. Крім того, суттєвого ефекту можна досягти, якщо розпочати лікування у ранній період захворювання. На жаль, більшість хворих звертається до лікаря тоді, коли РА має вже хронічний перебіг, що супроводжується виразним больовим синдромом, набряками кінцівок, деформацією суглобів, і нерідко призводить до інвалідизації. За такої ситуації лікарі змушені призначати препарати з протизапальною та знеболювальною дією – глюкокортикоїди та нестероїдні протизапальні засоби (НПЗП) для усунення найсуттєвіших клінічних виявів хвороби та полегшення страждань пацієнта.

НПЗП отримали, фактично, найширше застосування за ревматичних захворювань. Саме препарати цього класу відносять до переліку найбільш важливих симптоматичних засобів, вони є препаратами «першої лінії» у разі ревматичних захворювань. Обґрунтуванням для їх призначення є ефективність щодо усунення болю та запалення, яка зумовлена здатністю пригнічувати активність циклооксигенази – ключового ферменту перетворення арахідонової кислоти у простагландини [2].

Як свідчать дані літератури, слід вважати, що НПЗП (фактично, всі препарати цієї групи) у терапевтичних дозах порівняно еквівалентні за знеболювальним, протизапальним та жарознижувальним ефектами, але можуть суттєво відрізнятися за переносимістю та ризиком розвитку серйозних ускладнень, зокрема у функціонуванні серцево-судинної системи [1, 2, 3].

Найважливіший критерій вибору НПЗП – безпечність, яку мають оцінювати, зокрема за РА, першочергово за ризиком розвитку кардіоваскулярних ускладнень. Саме ці ускладнення (а також НПЗП-асоційовані гастропатії) мають принципове значення і становлять реальну загрозу життю хворого на РА [3, 4]. Слід пам'ятати, що фактично кожний із НПЗП має особливості специфічної фармакологічної дії, а також особливості вияву побічних ефектів за різних патологічних станів. Наприклад, різні НПЗП неоднаково впливають на ниркову регуляцію артеріального тиску у хворих із гіпертонічною хворобою, поєднаною з остеоартритом. Так, ібупрофен, індометацин,

диклофенак натрію і піроксикам у терапевтичних дозах спричинювали різноспрямований вплив на фільтраційну функцію нирок у хворих на РА. Диклофенак змінював добовий профіль артеріального тиску крові (АТ) тільки у хворих із артеріальною гіпертензією (АГ), функція нирок у яких є простагландинзалежною, підвищуючи середній добовий рівень АТ, зменшуючи ступінь його нічного зниження та збільшуючи зміни нічного рівня діастолічного тиску. Лікування ревматичних захворювань інгібіторами циклооксигенази (зокрема німесулідом та лорноксикамом) ускладнюється підвищенням артеріального тиску крові [5].

У більшості випадків ревматичні захворювання, в тому числі РА, супроводжуються розвитком різних патологічних станів серцево-судинної системи: атеросклерозу, серцевої недостатності, гіпертензії, ішемічної хвороби. Хворі на РА мають підвищений ризик захворюваності та смертності від серцево-судинних катастроф та серцевої недостатності [2, 6, 7].

Більш ніж у половини хворих на РА спостерігається артеріальна гіпертензія [8]. Вона має мультифакторний генез, що зумовлений традиційними факторами ризику для АГ, а також застосуванням власне НПЗП. Суттєву роль у розвитку АГ може відігравати біль, що розвивається за РА. Взагалі, АГ є небезпечним прогностичним фактором відносно інших кардіоваскулярних захворювань та смерті від серцево-судинних причин [9, 10, 11]. Рівень АТ крові не корелює з активністю РА, а пов'язаний із різними характеристиками болю, що потребує уваги клініцистів та, незаперечно, відповідної фармакологічної корекції. Прогресування та обтяження ревматичних захворювань, в тому числі РА, також значною мірою залежить від серцево-судинних супутніх захворювань, зокрема АГ [6, 12]. Власне РА може спричинювати АГ, що доведено як клінічними, так і експериментальними дослідженнями [7, 13]. Водночас, РА може розвиватися на тлі АГ і відомо, що НПЗП призначають третині людей, які вже страждають на гіпертонічну хворобу.

Таким чином, за умов поєднаної патології – РА та АГ, клініцисти змушені застосовувати як НПЗП, так і антигіпертензивні препарати. Однак відомо, що застосування деяких груп препаратів із гіпотензивною дією, наприклад бета-блокаторів, інгібіторів АПФ, діуретиків, є недостатньо ефективним і, навіть, у деяких випадках шкідливим через суттєве зниження їхньої ефективності та вияв побічної дії за комбінованого використання з НПЗП [5]. Водночас, недостатньо вивченим є питання щодо можливості та доцільності комбінованого застосування НПЗП та антагоністів кальцію дигідропіридинового ряду на тлі поєднаної патології – РА з АГ. Саме блокатори повільного трансмембранного потенціалокерованого транспорту кальцію цього хімічного ряду позиціонують як ефективні гіпотензивні засоби.

Наукові дискусії також ведуть щодо кардіотоксичності НПЗП групи коксибів. Відомі високі анальгетична та протизапальна дії коксибів, однак суттєві побічні ефекти (перш за все, кардіотоксичні) препаратів цього класу зумовлюють дозові обмеження у застосуванні [1, 8]. Особливий інтерес набуває питання щодо прогіпертензивного впливу коксибів, зокрема целекоксибу (ЦК) на тлі РА, поєднаного з АГ. Не визначено особливості фармакодинамічної взаємодії ЦК та антагоністів кальцію на тлі РА.

Мета роботи – вивчення кардіотропного впливу целекоксибу за умов комбінованого застосування з амлодипіном (АМ) на тлі експериментального РА, поєднаного з АГ.

Матеріали та методи дослідження

Модель РА – ад'ювантний артрит (АА) – відтворювали субплантарним уведенням повного ад'юванта Фрейнда (АФ) білим статевозрілим нелінійним щурам. Тривалість спостереження за тваринами має становити, як мінімум, 60 діб після індукції запалення [14]. Модель АГ відтворювали у цих самих тварин згідно зі загальноприйнятим методом за умов сольового навантаження шляхом вільного доступу тварин до

пиття сольового розчину [15]. Як свідчать дані літератури, есенціальна гіпертензія виникає у білих щурів через 21 добу щоденного вжитку розчину натрію хлориду. Зважаючи на те, що метою дослідження було встановлення ефективності НПЗП та АМ за АА, що розвивається тлі АГ, вважали за доцільне продовжити сольове навантаження у щурів на час розвитку РА – від індукції запалення (введення патогенного агента АФ) на тлі вже сформованої АГ до згасання виявів патологічного процесу. Фактично це потребує продовження терміну спостереження за тваринами до 81 доби (21 доба – формування власне моделі АГ і 60 діб – термін, що характеризує різні стадії розвитку експериментального ревматоїдного артрити, викликаного АФ). Коморбідну патологію моделювали таким чином: на тлі АГ (на 21 добу після початку формування моделі АГ) тваринам одноразово вводили повний АФ.

Досліджувані лікарські засоби: ЦК (Ревмоксиб), капсули по 100 мг; АМ, таблетки по 10 мг. Зазначені лікарські засоби у терапевтично ефективних дозах (для ЦК – 15 мг/кг, для АМ – 1,5 мг/кг маси тіла тварини) вводили через спеціальний металевий зонд у шлунок у 1%-му крохмальному зависі. Препарати за умов монотерапії вводили через 60 хв після застосування АФ, а далі – щоденно, 1 раз на добу. За умов комбінованої терапії з використанням препаратів різних фармакотерапевтичних груп (АМ із ЦК) лікарські засоби вводили по черзі з інтервалом у 60 хв. Тривалість спостереження за тваринами становила 81 добу після початку моделювання АГ, із них 60 діб – після введення АФ.

До першої групи входили щури (група інтактних тварин), яких утримували в лабораторному приміщенні у клітках на звичайному режимі харчування за умов вільного доступу до їжі та пиття впродовж того самого терміну, як і тварин інших груп. У досить великій кількості тварин сольове навантаження (сольове пиття з вільним доступом до нього впродовж 21 доби) спричинювало артеріальну гіпертензію. Після моделювання АГ (через 21 добу) було відібрано щурів, у яких зареєстровано зростання артеріального тиску крові (АТ) на 8–25%. Саме цих тварин розподілено на групи, серед яких одна група (друга) – тварини з АГ (33 щури, контроль на АГ). Третя група – тварини, яким на тлі АГ (на 21 день сольового навантаження) вводили повний АФ, спричинюючи таким чином коморбідний стан – АГ із РА. До четвертої та п'ятої груп входили тварини, яким на тлі розвитку РА, поєднаного з АГ, вводили ЦК та АМ відповідно. До шостої групи входили тварини, яким на тлі РА, поєднаного з АГ, вводили ЦК із АМ. Кількість тварин зазначено у кожному конкретному випадку на кожний термін спостереження і наведено у відповідній таблиці.

Артеріальний тиск крові та частоту серцевих скорочень (ЧСС) реєстрували сфигмоманометричним методом (Ugo Basile, Італія).

Статистичне оброблення одержаних даних здійснювали з використанням t-критерію Стьюдента.

Результати дослідження та обговорення

Суттєве відносно значень у тварин інтактної групи підвищення АТ крові спостерігали у щурів зі сформованою АГ упродовж 81 доби за щоденного вживання 1%-го розчину натрію хлориду як пиття. Водночас, посилення гіпертензії за продовження сольового навантаження (із 21 до 81 доби спостереження) у щурів не відбувалося (табл. 1).

Експериментальний РА, поєднаний з АГ, супроводжувався розвитком гіпертензії у гострий період АА та у період маніфестації АА. Однак, за умов уведення АФ на тлі АГ не спостерігали більш суттєвого зростання ступеня АГ, ніж за умов лише сольового навантаження, а, навпаки, відзначали зниження АТ крові на 5–13% порівняно з даними, що реєстрували у тварин із АГ (табл. 1).

Таким чином, зазначений запальний процес не призводив до зростання АТ крові на тлі вже розвинутої гіпертензії у щурів (тобто, АФ не посилює гіпертензію). Вод-

ночас, впродовж гострого періоду розвитку АА та періоду маніфестації АА (до 42 доби) на тлі АГ, АТ крові залишався суттєво вищим, ніж у інтактних тварин, після чого він відновлювався до вихідних значень і був значно нижчим, ніж у тварин з АГ на 21 добу спостереження.

Застосування ЦК на тлі АГ, асоційованої з АА, не призводило до підвищення АТ крові у щурів, порівняно з тваринами контрольної групи з коморбідним станом, однак рівень АТ крові залишався суттєво вищим, ніж у тварин інтактної групи, у гострий період АА (7 доба) та з 35-ї до 45-ї доби після введення АФ. Важливо, що з 14-ї до 28-ї доби та у період згасання АА (56–60 доба) спостерігали зниження АТ крові, суттєве відносно значень у тварин з АГ та у щурів із коморбідним станом.

Антагоніст кальцію дигідропіридинового ряду АМ виявляв специфічну фармакологічну активність як антигіпертензивний засіб за умов поєднаної патології (АГ+АА), про що свідчило суттєве зниження АТ крові відносно такого, що реєстрували у тварин лише з АГ та у щурів із коморбідним станом.

Т а б л и ц я 1

Динаміка змін артеріального тиску крові у щурів ($M \pm m$, мм рт. ст.) на тлі експериментального ревматоїдного артриту, поєднаного з артеріальною гіпертензією, за умов застосування целекоксибу з амлодипіном

Група	Термін спостереження після введення АФ та засобів терапії, доба							
	вихідні дані ^{'''}	7	14	21	28	35	42–45	56–60
Інтактні тварини	95,5 ± 1,6 130	96,4 ± 1,3 20	96,7 ± 1,2 20	97,1 ± 1,1 20	95,2 ± 1,4 20	96,2 ± 1,2 20	96,5 ± 1,8 20	97,7 ± 1,2 20
АГ	107,5 ± 1,9* (21доба) ^{'''} 33	107,0 ± 1,4* 33	119,0 ± 11,4* 33	109,4 ± 1,9* 33	102,2 ± 2,4* 33	107,3 ± 1,5* 33	104,2 ± 2,0* 33	100,3 ± 2,7* 33
АГ+АФ	104,1 ± 0,92* 25	100,2 ± 1,0* 25	100,7 ± 1,1* 25	98,0 ± 1,7 ^Δ 19	99,1 ± 2,1 [#] 19	100,7 ± 1,4* ^{λΔ} 19	97,0 ± 2,2 ^Δ 19	97,8 ± 1,3 [#] 19
АГ+АФ+ЦК	107,5 ± 1,9* 15	105,5 ± 2,5* 15	94,4 ± 2,5 ^{#Δσ} 15	95,7 ± 2,2 ^{#Δ} 15	100,9 ± 2,2 [#] 15	104,5 ± 3,3* 15	102,2 ± 2,1* 15	91,4 ± 2,6* ^{#Δσ} 15
АГ+АФ+АМ	109,4 ± 2,4* 15	96,7 ± 1,2 ^{#Δσ} 15	96,2 ± 3,1 ^{#Δσ} 15	–	93,0 ± 2,5 ^{#Δσ} 15	–	97,3 ± 3,0 ^{#Δ} 15	94,1 ± 0,8 ^{#Δ} 15
АГ+АФ+ЦК+АМ	107,5 ± 1,9* 15	101,5 ± 2,3 ^{#Δ} 15	100,1 ± 2,1 ^{#Δ} 15	94,7 ± 2,0 ^{#Δ} 15	94,8 ± 1,5 ^{#Δ} 15	104,3 ± 1,9 ^{#Δ} 15	97,1 ± 2,0 ^{#Δ} 15	95,2 ± 3,6 15

П р и м і т к и:

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

2. ''' – вихідні значення АТ крові відповідають виміру на 21 добу сольового навантаження (окрім тварин інтактної групи);

3. # – $p \leq 0,05$ у даний термін спостереження відмінності показника порівняно зі значенням у тварин із АГ на 21 добу;

4. Δ – $p \leq 0,05$ у даний термін спостереження відмінності показника порівняно зі значенням у тварин із АГ на відповідний термін;

5. λ – $p \leq 0,05$ у даний термін спостереження відмінності показника порівняно з вихідним значенням у тварин цієї самої групи;

6. σ – $p \leq 0,05$ у даний термін спостереження відмінності показника порівняно зі значенням у тварин із поєднаною патологією (АГ+АФ).

Посилення антигіпертензивної дії за умов комбінованого застосування антагоніста кальцію з ЦК на тлі коморбідного стану не виявили.

Динаміку змін частоти серцевих скорочень на тлі експериментального РА, поєданого з АГ, за умов застосування НІЗП з антагоністами кальцію дигідропіридинового ряду зареєстровано у тварин тих самих груп, у яких вимірювали АТ крові (табл. 2).

Протягом формування моделі АГ (21 доба) не спостерігали суттєвих змін частоти та ритму серцевих скорочень.

Т а б л и ц я 2

Частота серцевих скорочень ($M \pm m$, уд/хв) у щурів за умов моно- та комбінованого застосування целекоксибу з амлодипіном на тлі коморбідної патології

Група	Термін спостереження після введення АФ та засобів терапії, доба							
	вихідні дані [^]	7	14	21	28	35	42–45	56–60
Інтактні тварини	368,3 ± 3,3 130	370,7 ± 4,3 57	365,1 ± 11,4 10	364,1 ± 11,4 10	368,4 ± 14,1 10	369,1 ± 9,7 10	363,3 ± 13,7 10	372,3 ± 11,2 10
АГ	370,5 ± 7,1 116	357,3 ± 10,8 13	358,0 ± 11,3 13	355,5 ± 13,3 13	376,3 ± 9,8 13	387,3 ± 8,3 13	370,8 ± 9,5 10	359,9 ± 19,9 10
АГ+АФ	351,6 ± 6,7 15	366,6 ± 11,2 15	379,8 ± 11,5 ^λ 15	345,4 ± 12,4 15	361,3 ± 6,7 15	374,5 ± 5,3 ^λ 15	397,3 ± 4,7* ^λ 10	376,0 ± 6,6 ^λ 6
АГ+АФ+ЦК	350,2 ± 4,4 15	378,7 ± 8,4 ^λ 15	376,2 ± 12,9 15	382,6 ± 9,9 ^{Δλ} 15	383,3 ± 9,5* ^{Δλ} 15	386,1 ± 9,9* ^{Δλ} 15	385,9 ± 10,5 ^λ 15	364,0 ± 11,8 6
АГ+АФ+АМ	353,8 ± 11,6 13	344,8 ± 8,6 ^{Δ*} 13	359,1 ± 15,5 9	–	339,4 ± 15,7* ^{Δλ} 9	–	417,3 ± 11,6* ^λ 6	353,4 ± 15,4 6
АФ+АФ+ЦК+АМ	350,2 ± 4,4 15	389,7 ± 8,0* ^{Δλ} 15	371,1 ± 9,8 ^λ 15	376,9 ± 14 ^{λΔ} 15	395,0 ± 7,6* ^{Δλ} 15	357,3 ± 5,1 ^Δ 15	393,6 ± 8,4* ^λ 15	407,5 ± 9,5* ^{Δλ} 15

П р и м і т к и:

1. ^ – дані відповідають значенню на 21 добу після сольового навантаження (формування АГ), за винятком тварин інтактної групи;
2. λ – $p \leq 0,05$ відносно вихідних даних у тварин цієї самої групи;
3. Δ – $p \leq 0,05$ відносно даних у тварин із поєднаною патологією;
4. * – $p \leq 0,05$ відносно даних у інтактних тварин.

За умов коморбідної патології у гострий період розвитку АА на тлі АГ (14 доба) та у період згасання АА реєстрували суттєві зміни ЧСС відносно тварин з монопатологією (АГ), які визначали як тахіаритмія, а на 42 добу спостереження вони були достовірними ще й відносно ЧСС, зареєстрованих в інтактних тварин.

Застосування ЦК призводило до значного зростання ЧСС на тлі коморбідної патології порівняно з даними, що реєстрували на 21 добу сольового навантаження, зі значеннями цього показника в інтактних тварин, а також у нелікованих тварин із поєднаною патологією.

Незакономірні зміни ЧСС спричинював АМ на тлі коморбідної патології, значно зменшуючи цей показник на 7-му та 28-му добу після введення АФ, і суттєво підвищуючи його на 42 добу.

Комбіноване застосування ЦК з АМ не призводило до усунення тахіаритмії порівняно з тваринами, які отримували лише ЦК, а також із нелікованими щурами на тлі поєднаної патології. У період згасання АА на тлі АГ спостерігали значне підвищення ступеня тахіаритмії за застосування ЦК з АМ.

В и с н о в к и

1. Експериментально встановлено, що на тлі ревматоїдного артриту, поєданого з артеріальною гіпертензією, целекоксиб не спричинює зростання ступеня гіпертензії у щурів.

2. Амлодипін виявляє специфічну фармакологічну активність як антигіпертензивний засіб на тлі коморбідної патології у щурів, водночас посилення антигіпертензивного ефекту за умов комбінованого застосування антагоніста кальцію з целекоксибом не реєстрували.

3. Целекоксиб призводить до значного зростання ЧСС на тлі коморбідної патології у щурів. Амлодипін не виявляє антиаритмічної дії за комбінованого застосування з целекоксибом.

Список використаної літератури

1. Ревматология: Клини. рекомендации / Под ред. Е. Л. Насонова. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2010. – 752 с.
2. Каратеев А. Е. Применение нимесулида в ревматологии // Трудный пациент. – 2010. – № 6–7. – С. 24–29.
3. Каратеев А. Е., Яхно Н. Н., Лазебник Л. Б. и др. Применение нестероидных противовоспалительных препаратов: Клини. рекомендации. – М.: ИМА-ПРЕСС, 2009. – 167 с.
4. Fosbol E. L., Folke F., Jacobsen S. et al. Cause-specific cardiovascular risk associated with nonsteroidal antiinflammatory drugs among healthy individuals // Circ. Cardiovasc. Qual. Outcomes. – 2010. – V. 3, N 4. – P. 395–405.
5. Березняков И. Г., Корж И. В. Остеоартроз, артериальная гипертензия и ожирение: проблема коморбидности // Междунар. мед. журн. – 2012. – № 4. – С. 78–81.
6. Nikitina N. M., Rebrov A. P. Cardiovascular risk in patients with rheumatoid arthritis // Ter. Arkh. – 2009. – V. 81, N 6. – P. 29–34.
7. Wojciechowska M., Wątroba M., Ciużyńska G. et al. Ischaemic heart preconditioning in rats with adjuvant-induced arthritis // Kardiol. Pol. – 2013. – V. 71, N 8. – P. 839–844.
8. Каратеев А. Е. Целекоксиб, эторикоксиб, мелоксикам и нимесулид: достоинства и недостатки // ЭФ. Ревматология. Травматология. Ортопедия. – 2011. – № 1. – С. 28–36.
9. Мясоедова С. Е. Распространенность и факторы риска артериальной гипертензии при ревматоидном артрите // Научно-практ. ревматол. – 2012. – № 2. – С. 31–34.
10. Громова М. А., Мясоедова С. Е. Артериальная гипертензия, состояние сердечно-сосудистой системы и характеристика боли у больных ревматоидным артритом // Фунд. исследов. – 2014. – № 10, Ч. 4. – С. 651–653.
11. Atar D., Birkeland K. I., Uhlig T. «Treat to target»: moving targets from hypertension, hyperlipidaemia and diabetes to rheumatoid arthritis // Ann. Rheum. Dis. – 2010. – N 69. – P. 629–630.
12. Antivalle M., Chevillard M., Battellino M. et al. Reduced response to biologic treatments in rheumatoid arthritis patients affected by arterial hypertension // Arthr. Rheum. – 2013. – V. 65, N 10. – P. 462–465.
13. Trelle S., Reichenbach S., Wandel S. et al. Cardiovascular safety of non-steroidal anti-inflammatory drugs: network meta-analysis // BMJ. – 2011. – P. 342:S7086.
14. Darren L. A., Ashley M. M., Iain B. Mc., Foo Y. L. Animal models of rheumatoid arthritis // Eur. J. Immunol. – 2013. – V. 39, N 8. – P. 2040–2044.
15. Dornas W. C., Silva M. E. Animal models for study of arterial hypertension // J. Biosci. – 2011. – V. 36, N 4. – P. 731–737.

Надійшла до редакції 11 лютого 2016 року.

Н. Н. Серединская, А. А. Сушинская, В. С. Хоменко, З. П. Омеляненко, Т. А. Бершова
ГУ «Институт фармакологии и токсикологии НАМН Украины», г. Киев

КАРДИОТРОПНОЕ ДЕЙСТВИЕ ЦЕЛЕКОКСИБА ПРИ КОМБИНИРОВАННОМ ПРИМЕНЕНИИ С АМЛОДИПИНОМ У КРЫС НА ФОНЕ АДЪЮВАНТНОГО АРТРИТА, СОЧЕТАННОГО С АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ

Ключевые слова: целекоксиб, амлодипин, комбинированное применение, ревматоидный артрит, артериальная гипертензия

АННОТАЦИЯ

Фармакотерапия ревматоидного артрита, сочетанного с артериальной гипертензией, является одной из актуальных задач медицины. Сложность фармакологической коррекции коморбидного состояния обусловлена не только тяжестью патологического процесса, недостаточной эффективностью и побочными эффектами болезньюмодифицирующих и симптоматических средств, а и тем, что нестероидные противовоспалительные препараты способны усугублять уже имеющуюся артериальную гипертензию у больных ревматоидным артритом, либо вызывать повышение давления у пациентов. Многие гипотензивные средства утрачивают (или не проявляют) свою активность при сочетанном применении с нестероидными противовоспалительными препаратами. Высокий риск кардиотоксического действия регистрируется у нестероидных противовоспалительных препаратов группы коксибов. Недостаточно изучены вопросы кардиобезопасности при комбинированном применении коксибов с гипотензивными препаратами на фоне коморбидной патологии.

Эти аспекты предопределили цель работы – изучить кардиотропное действие целекоксиба при комбинированном применении с амлодипином на фоне экспериментального ревматоидного артрита, сочетанного с артериальной гипертензией.

Артериальную гипертензию у крыс моделировали путем солевой нагрузки. На фоне артериальной гипертензии вызывали ревматоидный артрит введением полного адъюванта Фрейнда. Артериальное давление крови и частоту сердечных сокращений регистрировали сфигмоманометрическим методом. Определено, что коморбидное состояние сопровождается артериальной гипертензией и тахикардией. Целекоксиб не способствует усилению гипертензивной реакции, но приводит к учащению сердечных сокращений. Амлодипин проявляет специфическую фармакологическую активность как гипотензивный препарат. Полученные результаты свидетельствуют о возможности комбинированного применения целекоксиба и амлодипина на фоне ревматоидного артрита, сочетанного с артериальной гипертензией.

N. N. Seredinskaya, A. A. Sushinskaya, V. S. Chomenko, Z. P. Omelyanenko, T. A. Bershova
State Institution «Institute of Pharmacology and Toxicology of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine», Kyiv

CARDIOTROPIC ACTION OF COMBINED USE OF CELECOXIB AND AMLODIPINE IN RATS SICKED ON ADJUVANT ARTHRITIS COUPLED WITH ARTERIAL HYPERTENSION

Key words: celecoxib, amlodipine, combined use, rheumatoid arthritis, arterial hypertension

АБСТРАКТ

Drug therapy of rheumatoid arthritis combined with arterial hypertension is among actual medical objectives. The complexity of pharmacological treatment of comorbid state is due to not only pathological process severity, insufficient efficacy and side effects of disease modifying and symptomatic drugs but also property of nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) to aggravate already existed arterial hypertension in patients with rheumatoid arthritis or to increase pressure. Many hypotensive drugs loose or don't manifest their activity when used in combination with NSAIDs. High risk of cardio toxicity is registered for one of NSAIDs group – coxibs. The cardio safety of combined use of coxibs and hypotensive drugs on the ground of comorbid pathology is studied not enough.

These aspects had predefined the aim of this study – to investigate cardiotropic effects of celecoxib when administered in combinations with amlodipine on the ground of experimental rheumatoid arthritis coupled with arterial hypertension.

Arterial hypertension was modeled in rats by method of salt load. On the basis of arterial hypertension rheumatoid arthritis was caused by full Freund adjuvant injection. Arterial blood pressure and heart rate registered on sphygmomanometer.

It was found that comorbid state is followed by arterial hypertension and tachyarrhythmia. Celecoxib does not facilitate hypertension enhancing but leads to increasing heart rate. Amlodipine manifests specific pharmacological activity as hypotensive drug. The results obtained predefined opportunity of combined use of celecoxib with amlodipine on the ground of rheumatoid arthritis coupled with arterial hypertension.

Електронна адреса для листування з авторами: vivalna@mail.ru