

представлению о ключевом значении применимости препарата в терапии заболеваний.

**Список литературы:**

1. Российская венчурная компания (АО «РВК») iR&Dclub: Управление инновациями в российских компаниях [Электронный ресурс]. – 2016. [https://www.rvc.ru/upload/iblock/Odd/Management\\_of\\_Innovations\\_in-Russian-Companies.pdf](https://www.rvc.ru/upload/iblock/Odd/Management_of_Innovations_in-Russian-Companies.pdf)

2. Савин Д.Н. Стратегии разработки и вывода на рынок новых продуктов: особенности фармацевтического рынка / Д.Н. Савин // Стратегические решения и риск-менеджмент. – 2018. – № 2. – С. 50-61.

3. Трачук А.В. Инновационная деятельность промышленных компаний: измерение и оценка эффективности / А.В. Трачук, Н.В. Линдер // Стратегические решения и риск-менеджмент. – 2019. – № 2. – С. 108-121.

4. Grabowski H. Are the economics of pharmaceutical research and development changing? Productivity, patents and political pressures / H. Grabowski // Pharmacoconomics. – 2004. – Vol. 22 (2). – P. 15–24.

5. Kaitin K.I. Deconstructing the Drug Development Process: The New Face of Innovation / K.I. Kaitin // Clinical Pharmacology & Therapeutics. – 2010. – Vol. 87 (3). – P. 356–361.

УДК 615.065

**Верхотурцева А.В., Кадников Л.И., Казанцев Ю.А., Лисецкий П.А.,  
Маркова Е.В., Чаркин О.С., Шамбатов М.А., Шутова Ж.В., Бахтин В.М.,  
Изможерова Н.В.**

**ВЛИЯНИЕ ЛЕФЛУНОМИДА И ЭССЕНЦИАЛЬНЫХ ФОСФОЛИПИДОВ  
НА ЭЛЕКТРОКАРДИОГРАФИЧЕСКИЕ ПАРАМЕТРЫ  
ЛАБОРАТОРНЫХ КРОЛИКОВ**

Кафедра фармакологии и клинической фармакологии  
Уральский государственный медицинский университет  
Екатеринбург, Российская Федерация

**Verhoturceva A.V., Kadnikov L.I., Kazancev J.A., Lisecky P.A., Markova E.V.,  
Charkin O.S., Shambatov M.A., Shutova Zh.V., Bakhtin V.M., Izmozherova  
N.V.**

**LEFLUNOMIDE AND ESSENTIAL PHOSPHOLIPIDS EFFECT ON  
ELECTROCARDIOGRAPHIC PARAMETERS OF LABORATORY  
RABBITS**

Pharmacology and Clinical Pharmacology Chair  
Ural State Medical University  
Ekaterinburg, Russian Federation

E-mail: jk1999@yandex.ru

**Аннотация.** В статье приведён анализ влияния лефлуномида и его комбинации с эссенциальными фосфолипидами на электрокардиографические параметры лабораторных кроликов. Показано, что введение лефлуномида в дозе 10 мг/кг в течение 42 дней умеренно удлиняет интервал RR, но не влияет на продолжительность зубца P и длину интервалов PQ, QT и скорректированного QT.

**Annotation.** The article deals with influence analysis of leflunomide and its combination with essential phospholipids on electrocardiographic parameters of laboratory rabbits. It was shown that leflunomide 10 mg/kg exposition during 42 days moderate prolongate RR interval but does not influence on P wave and PQ, QT and corrected QT interval duration.

**Ключевые слова:** лефлуномид, фосфолипиды, аритмогенность, интервал QT.

**Key words:** leflunomide, phospholipids, arrhythmogenicity, QT interval.

### **Введение**

Лефлуномид является одним из базовых противовоспалительных препаратов при терапии ревматоидного артрита (РА). Попадая в организм, лефлуномид превращается в активный метаболит А77 1726, который ингибирует дигидрооротатдегидрогеназу, превращающую дигидрооротовую кислоту в оротовую, снижая синтез РНК в лимфоцитах. В результате происходит торможение пролиферации Т-эффекторных клеток и синтеза провоспалительных цитокинов, а также снижается образование аутоантител, в чем и заключается системный противовоспалительный эффект лефлуномида [3].

Известным побочным эффектом лефлуномида является гепатотоксичность, в связи с чем в клинической практике нередко встречается его назначение в сочетании с гепатопротекторами, в т. ч. препаратами эссенциальных фосфолипидов.

Несмотря на то, что лефлуномид является препаратом с доказанной противоревматической эффективностью, имеется недостаточно сведений о его влиянии на сердечно-сосудистую систему. Вопрос об аритмогенности лефлуномида имеет большое значение, поскольку при РА риск возникновения аритмий значительно выше, чем без системных аутоиммунных патологий [1].

Продолжительность интервала QT демонстрирует процессы реполяризации миокарда желудочков. Пролонгация QT является ключевым диагностическим критерием риска желудочковой аритмии [4].

**Цель исследования** – оценить изменение параметров электрокардиограммы у лабораторных кроликов на фоне терапии лефлуномидом и его комбинацией с эссенциальными фосфолипидами.

### **Материалы и методы исследования**

Исследование проведено на 18 кроликах породы «Советская шиншилла». Животные были разделены на три группы методом рандомизации в закрытых конвертах. Первая группа являлась контрольной, в нее входило семь кроликов,

получавших раствор-носитель. Во второй группе было пять животных, которым давали лефлуномид в дозе 4 мг/кг, в третью группу входило шесть кроликов, получавших лефлуномид в той же дозе и эссенциальные фосфолипиды 40 мг/кг.

Доставка препарата производилась перорально в виде водного раствора, содержащего 1,5% гидроксипропилметилцеллюлозы и 10% сахарозы. Первая группа получала раствор без исследуемых веществ, вторая – с 10 мг/мл лефлуномида, третья – 10 мг/мл лефлуномида и 100 мг/мл эссенциальных фосфолипидов.

Растворы помещались в шприцы, содержащие 1 суточную дозу для 1 кролика. С учётом средней массы тела кроликов до начала эксперимента, составившей 4611 г, объём разовой дозы составил по 2 мл каждой композиции. Препараты хранились при температуре 2 – 4 °С не более 7 дней и вводились животным в ротовую полость из шприц-тюбиков каждые 24 часа.

Длительность экспозиции препаратов составляла 42 дня. В дни 0 и 43 эксперимента производилась электрокардиография (ЭКГ) с использованием трёхканального электрокардиографа Heart Mirror 3 ИКО (Венгрия). Во время исследования кролик подвергался ручной фиксации. Лапы кролика подготавливались для наложения электродов с помощью электрической бритвы. Для улучшения контакта кожи животных с электродом применялся гель для электрофизиологических исследований. ЭКГ проводилась при скорости записи 50 мм/сек и амплитуде 10 мм/мВ в стандартных отведениях I, II, III и усиленных отведениях aVR, aVL, aVF. Оценивалась длительность интервалов RR, PQ, QT, зубца P, комплекса QRS. Расчёт скорректированного интервала QT (QTc) проводился по формулам Базетта и Фредерика [2].

Статистическая обработка осуществлялась в программе Statistica 13.0, данные были представлены как медиана и квартили (25%; 75%) в связи с отсутствием нормального распределения. Анализ различия параметров проводился по формуле Краскела-Уоллиса, разность тенденции изменения параметров измерялась с помощью дисперсионного анализа с повторными измерениями (ANOVA).

### Результаты исследования и их обсуждение

Показатели ЭКГ лабораторных животных представлены в таблице 1.

Таблица 1

Показатели ЭКГ: медиана (25%; 75%)

Параметр	Группа № 1 N = 7	Группа № 2 N = 5	Группа № 3 N = 6	p, критерий Краскела- Уоллиса
Первое измерение				
RR, мс	205 (190; 210)	210 (210; 210)	200 (200; 200)	0,165
P, мс	30 (25; 30)	30 (20; 30)	30 (30; 30)	1,000
PQ, мс	60 (60; 60)	80 (60; 80)	50 (40; 60)	0,076
QRS, мс	35 (30; 40)	30 (30; 40)	40 (30; 40)	0,819
QT, мс	120 (120; 144)	120 (120; 140)	140 (120; 140)	0,661

QTс по формуле Базетта, мс	279 (262; 306)	268 (262; 298)	298 (279; 313)	0,819
QTс по формуле Фредерика, мс	211 (202; 241)	205 (202; 232)	232 (211; 239)	0,819
<b>Второе измерение</b>				
RR, мс	210 (190; 215)	230 (210; 230)	225 (220; 240)	0,040*
P, мс	30 (20; 30)	30 (30; 30)	30 (20; 30)	0,643
PQ, мс	50 (40; 80)	70 (60; 80)	55 (40; 60)	0,087
QRS, мс	30 (30; 40)	40 (30; 40)	40 (30; 40)	0,341
QT, мс	130 (100; 150)	130 (120; 140)	140 (130; 150)	0,604
QTс по формуле Базетта, мс	284 (216; 334)	284 (250; 286)	298 (280; 320)	0,604
QTс по формуле Фредерика, мс	218 (167; 261)	219 (196; 225)	229 (222; 248)	0,604

\*Различие трёх групп статистически значимо,  $p < 0,050$

В ходе эксперимента наблюдалось умеренное статистически значимое удлинение интервала RR в группах, получавших лефлуномид и его комбинацию с фосфолипидами на 20 и 25 мс соответственно. Между тем, разница тенденций изменения RR в течение эксперимента между тремя группами не подтвердилась статистически ( $p = 0,298$ , ANOVA с повторными измерениями).

Изменений интервала QT и его скорректированного по формулам Базетта и Фредерика значений не было обнаружено. Предсердная и атриовентрикулярная проводимость не нарушалась.

### **Выводы**

Введение лефлуномида в дозе 4 мг/кг и его комбинации с эссенциальными фосфолипидами в дозе 40 мг/кг в течение 42 дней умеренно удлиняет интервал RR, но не вызывает значимых изменений продолжительности зубца P, интервалов PQ, QT и QTс.

### **Список литературы:**

1. Анкудинов А.С., Калягин А.Н. Анализ связи системного воспаления и диастолической дисфункции у пациентов с хронической сердечной недостаточностью на фоне ревматоидного артрита // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2020. – Т. 19. - № 3. – С. 181-185.
2. Indik J.H. Bazett and Fridericia QT correction formulas interfere with measurement of drug-induced changes in QT interval / J.H. Indik, E.C. Pearson, K. Fried, R.L. Woosley. – Heart Rhythm. – 2006. – Vol. 3. – № 9. – P. 1003-1007.

3. Mechanism of action for leflunomide in rheumatoid arthritis / R.I. Fox, M.L. Herrmann, C.G. Frangou [et al.] // *Clinical Immunology*. – 1999. – Vol. 93. - № 3. – P. 198-208.

4. Malik M., Batchvarov V.N. Measurement, interpretation and clinical potential of QT dispersion // *Journal of the American College of Cardiology*. – 2000. – Vol. 36. - № 6. – P. 1749-1766.

УДК: 330.3; 338.2 + 615.1; 615.27

**Гладкова Д.А., Камбарбекова Ж., Каримова А.А.  
АНАЛИЗ ФАКТОРОВ ОТБОРА ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИХ ИННОВАЦИЙ  
НА ОСНОВЕ ЭКСПЕРТНЫХ ОЦЕНОК**

Кафедра управления и экономики фармации, фармакогнозии  
Уральский государственный медицинский университет  
Екатеринбург, Российская Федерация

**Gladkova D.A., Kambarbekova Zh., Karimova A.A.  
ANALYSIS OF PHARMACEUTICAL INNOVATION SELECTION  
FACTORS BASED ON EXPERT ASSESSMENTS**

Department of management and economics of pharmacy, pharmacognosy  
Ural state medical university  
Yekaterinburg, Russian Federation

E-mail: [darya.g.2001@gmail.com](mailto:darya.g.2001@gmail.com)

**Аннотация.** В статье представлены результаты ранжирования ключевых факторов отбора фармацевтических инноваций, удовлетворяющих критерию их социальной значимости на основе мнения экспертов, являющихся представителями научно-образовательных, производственных организаций и регуляторных учреждений. Исследование показало наибольшую значимость инноваций, направленных на лечение заболеваний, преобладающих в структуре заболеваемости и смертности в Российской Федерации.

**Annotation.** The article presents the results of ranking the key selection factors of pharmaceutical innovations that meet the criterion of their social significance based on the opinion of experts who are representatives of scientific, educational, industrial organizations and regulatory institutions. The study showed the greatest importance of innovations aimed at the treatment of diseases that predominate in the structure of morbidity and mortality in the Russian Federation.

**Ключевые слова:** фармацевтические инновации, экспертные оценки.

**Key words:** pharmaceutical innovations, expert assessments.

**Введение**