

Главный ревматолог г. Санкт-Петербурга и Ленинградской области,
заведующий кафедрой терапии №1 им. Э. Э. Эйхвальда
с курсом ревматологии СПб МАПО,
заслуженный деятель науки РФ, член-корреспондент РАМН,
профессор, доктор медицинских наук
В.И. Мазуров

ОТЧЕТ

о результатах пилотного исследования по сравнительной оценке влияния Найза (нимесулида) и диклофенака на гемодинамические показатели у больных остеоартрозом в сочетании с эссенциальной артериальной гипертензией

Согласно договору с фирмой «Dr. Reddy's Laboratories», на базе кафедры терапии №1 им. Э.Э.Эйхвальда с курсом ревматологии Медицинской академии последипломного образования проведено открытое клиническое исследование по сравнительной оценке влияния Найза (Нимесулида) и Диклофенака на гемодинамические показатели у больных остеоартрозом (ОА) в сочетании с эссенциальной артериальной гипертензией (ЭАГ).

Известно, что длительный прием НПВС сопровождается задержкой в организме натрия и воды и как следствие повышением артериального давления. При этом у больных с артериальной гипертензией существенно снижается эффективность проводимой гипотензивной терапии. Подобного рода изменения характерны для большинства не селективных ингибиторов ЦОГ.

В лечении болевого синдрома при остеоартрозе наиболее широкое применение имеет Диклофенак – производное фенилуксусной кислоты в виде натриевой соли, оказывает выраженное противовоспалительное, анальгезирующее и умеренное жаропонижающее действие. Препарат обладает способностью угнетать активность ЦОГ – основного фермента метаболизма арахидоновой кислоты, являющейся предшественником простагландинов, играющих важную роль в патогенезе воспаления, боли и лихорадки. Анальгезирующее действие обусловлено двумя механизмами: периферическим (опосредованно, через подавление синтеза простагландинов) и центральным (за счет ингибирования синтеза простагландинов в центральной и периферической нервной системе). При ревматических заболеваниях уменьшает боли в суставах в покое и при движении, а также утреннюю скованность и припухлость суставов, способствует увеличению объема движений. Подавляет агрегацию тромбоцитов. После приема внутрь полностью резорбируется из ЖКТ. Известно, что прием пищи замедляет скорость всасывания Диклофенака, степень его абсорбции при этом не меняется. Около 50% активного вещества метаболизируется при “первом прохождении” через печень. Время достижения максимальной концентрации в плазме после приема внутрь составляет 2-4 ч в зависимости от применяемой лекарственной формы. Концентрация активного вещества в плазме находится в линейной зависимости от величины применяемой дозы. Связывание с белками плазмы составляет 99,7% (преимущественно с альбумином). Диклофенак проникает через синовиальную оболочку в полость сустава. Период его полувыведения из плазмы составляет 1-2 ч, из синовиальной жидкости - 3-6 ч. Приблизительно 60% дозы препарата выводится через почки, менее 1% - экскретируется с мочой в неизмененном виде, остальная часть выводится из организма в виде метаболитов с желчью.

Найз (Нимесулид) является селективным ингибитором ЦОГ-2 - фермента, участвующего в синтезе простагландинов, которые в свою очередь индуцируют отек, воспаление и боль. Препарат

рат оказывает противовоспалительное, анальгезирующее и жаропонижающее действие. После приема внутрь нимесулид хорошо адсорбируется из ЖКТ. Метаболиты Найза выводятся почками (65%) и через ЖКТ (35%). Прием пищи снижает скорость абсорбции Найза. При приеме внутрь максимальная концентрация в плазме крови достигается через 1,5-2,5 часа и составляет 3,5-6,5 мг/л. Найз подвергается эффекту «первого прохождения» через печень. Препарат преимущественно связывается с белками плазмы – 95%, с эритроцитами, липопротеинами, кислыми А1-гликопротеидами.

ЦЕЛЬЮ данного исследования явилась оценка влияния Найза и Диклофенака на гемодинамические показатели у больных остеоартрозом в сочетании с ЭАГ

В исследование были включены 40 больных с выявленными клиническими и рентгенологическими признаками ОА, которые были разделены на 2 группы по 20 человек в каждой. В 1 группу вошли 20 пациентов, страдающих остеоартрозом с нормальным уровнем АД. Они были подразделены на 2 подгруппы: 1А – больные остеоартрозом, получавшие в качестве обезболивающей терапии Найз (Нимесулид) по 100 мг утром и вечером в течение 1 месяца; 1Б – больные остеоартрозом, получавшие в качестве обезболивающей терапии Диклофенак 100 мг в сутки в течение 1 месяца.

Клиническая характеристика больных 1 группы представлена в таблице 1.

Таблица 1

Клиническая характеристика больных остеоартрозом с нормальным уровнем АД

	1А подгруппа (пациенты ОА с нормальным АД, получавшие Найз 200 мг/сут)	1Б подгруппа (пациенты ОА с нормальным АД, получавшие Диклофенак 100 мг/сут)
Количество больных	9	8
Длительность ОА (годы)	от 1,8 до 12 , средняя продолжительность – 6,2 .	от 2 до 12 , средняя продолжительность – 6,4 .
Пол:		
женщины	6	6
мужчины	3	2
Возраст:	47,5±7,7	48,3±8
Поражение КС	4	7
Поражение ТЗС	4	1
Сочетанное поражение КС и ТЗС	1	
Стадии ОА (по Келлгрону-Лоренсу)		
I	1	1
II	6	6
III	2	1

Как видно из таблицы 1, в подгруппах 1А и 1Б было одинаковое количество больных. Подгруппы были сопоставимы по полу (преимущественно женщины), возрасту (в среднем 47,5±7,7 в 1А и 48,3±8,0 в 1Б подгруппах) и длительности течения остеоартроза (в среднем 6,2 – 6,4 лет соответственно). В обеих подгруппах больных чаще наблюдалось поражение коленных и тазобедренных суставов II, III стадии по Келлгрону.

Во 2 группу вошли 20 пациентов, страдающих остеоартрозом в сочетании с эссенциальной артериальной гипертензией. Они были подразделены на 2 подгруппы: 2А – больные, получавшие в качестве обезболивающей терапии Найз (Нимесулид) по 100 мг утром и вечером в течение 1 месяца; 2Б – больные, получавшие в качестве обезболивающей терапии Диклофенак 100 мг в сутки в течение 1 месяца. Всем больным 2 группы в качестве гипотензивной терапии был назначен Ренитек (Эналаприл) по 5-10 мг утром и вечером.

Клиническая характеристика больных 2 группы представлена в таблице 2.

Таблица 2

Клиническая характеристика больных остеоартрозом в сочетании с ЭАГ

	2А группа (пациенты ОА с ЭАГ, получавшие Найз 200 мг/сут)	2Б группа (пациенты ОА с ЭАГ, получавшие Диклофенак 100 мг/сут)
Количество больных	11	12
Длительность ОА (годы)	от 2,1 до 14 , средняя продолжительность - 6,8	от 1,5 до 16 , средняя продолжительность - 7,2
Длительность ЭАГ (годы)	от 2 до 16 , средняя продолжительность – 7,6	от 1 до 14, средняя продолжительность - 7,3
Пол:		
женщины	9	11
мужчины	2	1
Возраст:	58,6±6,3	56,8±3,5
Поражение КС	7	7
Поражение ТЗС	3	3
Сочетанное поражение КС и ТЗС	1	2
Стадии ОА (по Келлгрону-Лоренсу)		
I	2	1
II	6	8
III	3	3
Показатели АД (мм.рт.ст.):		
От 140/90 до 159/99	9	9
От 160/100 до 179/109	2	3

Как видно из таблицы 2, в подгруппах 2А и 2Б было одинаковое количество больных. Подгруппы были сопоставимы по полу (преимущественно женщины), возрасту (в среднем 58,6±6,3 во 2А и 56,8±3,5 во 2Б подгруппах) и длительности течения остеоартроза (в среднем 6,8 – 7,2 лет соответственно). В обеих подгруппах у больных диагностировалось преимущественно поражение коленных и тазобедренных суставов II, III стадии по Келлгрону. Средняя продолжительность ЭАГ в подгруппах больных была сравнима (в 2А подгруппе – 7,6 лет и 7,3 лет во 2Б). По уровню АД в обеих подгруппах пациентов преобладала мягкая и умеренная артериальная гипертензия.

Среди всех пациентов, включенных в исследование, преобладали лица трудоспособного возраста с активным образом жизни.

Всем пациентам, включенным в исследование, проводилось обследование, включающее:

- Клинический осмотр
- Оценка боли по ВАШ в сантиметрах
- ЭКГ с оценкой дисперсии интервала QT
- Эхокардиография
- Суточное мониторирование артериального давления
- Импедансометрическая кардиография (анализ показателей системной гемодинамики и водных секторов организма)
- Определение уровня десквамированных эндотелиоцитов в периферической крови по методике Hladovec J et al 1978 г
- Определение состояния эндотелийзависимой и эндотелийнезависимой (проба с Нитроглицерином 500 мг) вазодилатации (ЭЗВД, ЭНВД) плечевой артерии с помощью ультразвука высокого разрешения

ДИЗАЙН ИССЛЕДОВАНИЯ

Включение пациентов в исследование осуществлялось при первичном визите.

- Критерии включения:
- Больные ОА и ЭАГ в возрасте от 30 до 75 лет.
- АД на момент включения от 140/90 до 180/110 мм. рт. ст. для пациентов с ЭА
- Длительность ОА более 1 года.
- Rg-стадия ОА 1,2,3.
- Длительность ЭАГ более 1 года.
- Наличие гипертрофии левого желудочка по данным ЭХО-КГ (ИММЛЖ более 100 г/м² для женщин и более 125 г/м² для мужчин).

Критерии исключения:

- Другие заболевания сердечно-сосудистой системы, приводящие к структурным и функциональным изменениям сердца
- Вторичные артериальные гипертензии
- Тяжелые сопутствующие заболевания
- Сахарный диабет
- Неврологические заболевания, сопровождающиеся автономной дисфункцией
- Беременность
- Психические заболевания
- Перенесенные инсульты и инфаркты миокарда
- Снижение фракции выброса менее 50%
- Локальные нарушения сократимости миокарда
- Асимметричная гипертрофия МЖП
- Хронический прием психотропных препаратов, включая снотворные средства

В ходе проведенного исследования, больные обследовались 2 раза - исходно (до назначения НПВС) и через 1 месяц от начала терапии НПВС.

Таблица 3

Этапы исследования

	Визит включения	1 месяц
Анамнез, объективный осмотр с определением АД, ЧСС	+	+
Определение индекса боли по ВАШ (см)	+	+
Побочные явления		+
Суточное мониторирование АД	+	+
Импедансометрическая кардиография	+	+
Оценка ЭЗВД, ЭНВД, количества десквамированных эндотеллоцитов	+	+
ЭХО-кардиографическое исследование	+	
Комплаинс		+
Сопутствующая терапия	+	+

Терапия всем больным была проведена в полном объеме, исключения из исследования в подгруппах не было ни в одном случае.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

При анализе полученных данных (таблица 4) было установлено, что у всех пациентов ОА был достигнут желаемый эффект в отношении значимого снижения болевого синдрома. Так в группе больных, получавших Найз, уровень боли по ВАШ, исходно составлял $4,9 \pm 1,7$, а через 1 месяц после начала терапии - $1,5 \pm 0,25$. В группе пациентов, получавших Диклофенак, исходно уровень боли по ВАШ составил - $5,3 \pm 1,3$, а через 1 месяц он снизился до $1,4 \pm 0,3$.

Таким образом, показатель ВАШ боли через 1 месяц лечения Найзом или Диклофенаком оказался сопоставим. Статистически значимых различий в отношении большей эффективности того или другого препарата получено не было ($p > 0,1$).

Динамика показателя ВАШ боли

Таблица 4

	Найз		Диклофенак	
	Исходно	Через 1 месяц	Исходно	Через 1 месяц
ВАШ боли в см	$4,9 \pm 1,7$	$1,5 \pm 0,25$	$5,3 \pm 1,3$	$1,4 \pm 0,3$

Данные суточного мониторингирования АД представлены в таблицах 5 и 6.

Динамика основных показателей СМАД у больных ОА без ЭАГ

Таблица 5

Показатели			1А группа (пациенты ОА с нормальным АД, получавшие Найз 200 мг/сут)		1Б группа (пациенты ОА с нормальным АД, получавшие Диклофенак 100 мг/ сут)	
			Исходное	Через 1 мес	Исходное	Через 1 мес
Среднее суточное АД (мм.рт.ст.)	САД		$108 \pm 6,4$	$127 \pm 5,7^*$	$112 \pm 5,9$	$130 \pm 12,3^*$
	ДАД		$70,1 \pm 5,3$	$72,3 \pm 4,6$	$81,2 \pm 3,2$	$89,0 \pm 5,8^*$
Среднее дневное АД (мм.рт.ст.)	САД		103 ± 19	$122 \pm 6^*$	$116 \pm 4,6$	$121 \pm 6,3^*$
	ДАД		$69 \pm 12,9$	$77 \pm 13^*$	$78 \pm 2,5$	$81 \pm 2,7^*$
Среднее ночное АД (мм.рт.ст.)	САД		$102 \pm 5,3$	109 ± 6	$108 \pm 6,4$	111 ± 8
	ДАД		$63 \pm 5,6$	64 ± 12	$68 \pm 4,4$	68 ± 4
Среднее ЧСС	Сутки		73 ± 10	69 ± 4	$70 \pm 9,9$	$69 \pm 5,5$
Индекс времени (%)	САД		0	4 ± 5	$2,5 \pm 3,7$	$8 \pm 12^*$
	ДАД		$2,25 \pm 2,8$	8 ± 13	$9,3 \pm 7,3$	10 ± 10
Вариабельность	САД		$8,25 \pm 1,37$	$13,0 \pm 3$	$9,4 \pm 1,6$	$8,0 \pm 1,8$
	ДАД		$7,0 \pm 1,5$	$9,0 \pm 1,0$	$8,1 \pm 1,5$	$8,0 \pm 1,3$
Индекс площади (мм.*час)	САД	Сутки	$0,36 \pm 0,61$	$8,9 \pm 12,3$	$8,23 \pm 10,5$	$20,8 \pm 25,8^*$
		День	$0,01 \pm 0,02$	$2,44 \pm 3,5$	$1,64 \pm 2,7$	$7,46 \pm 1,58^*$
		Ночь	$0,35 \pm 0,61$	$6,28 \pm 8,4$	$6,43 \pm 8,01$	$13,22 \pm 14,27^*$
	ДАД	Сутки	$1,36 \pm 1,68$	$21,02 \pm 26,8^*$	$18,36 \pm 19,9$	$22,6 \pm 18,2^*$
		День	$0,51 \pm 0,23$	$9,24 \pm 14,6^*$	$7,43 \pm 10,99$	$8,0 \pm 10,9$
		Ночь	$1,63 \pm 1,98$	$11,8 \pm 14,16^*$	$10,93 \pm 11,6$	$14,6 \pm 8,4$

Примечание: * - $p < 0,05$

Таблица 6

Динамика основных показателей СМАД у больных ОА с ЭАГ

Показатели		2А группа (пациенты ОА с ЭАГ, получавшие Найз 200 мг/сут)		2Б группа (пациенты ОА с ЭАГ, получавшие Диклофенак 100 мг/сут)	
		Исходное	Через 1 мес	Исходное	Через 1 мес
Среднее суточное АД (мм.рт.ст.)	САД	143±7,9	140±12,3	147±12,4	156±7,6**
	ДАД	91,3±10,4	90,1±5,1	90,1±10,3	92±4,3
Среднее дневное АД (мм.рт.ст.)	САД	149±3,8	136±7*	142±8,8	148±7*
	ДАД	88±6,4	79±5*	85±7,7	87±6
Среднее ночное АД (мм.рт.ст.)	САД	139±7	120±14,6*	131±20	138±10*
	ДАД	80±8,5	66±6,5*	75,5±13,6	79±7
Среднее ЧСС	Сутки	64±6,5	65±4,6	69±7,4	65±8,2
Индекс времени (%)	САД	77±9,9	45±24*	62±25	47±25
	ДАД	44±22	15±16*	40±20	33±25
Вариабельность	САД	13,2±2,3	12,0±3,0	12,8±2,8	13,0±3,0
	ДАД	11,8±4,0	9,0±1,0	9,3±1,7	9,0±1,0
Индекс площади (мм.*час)	САД	Сутки	259,7±88,9	78,54±54,9*	95,6±60,2
		День	143,9±43,4	36,4±29,2*	53,7±30,8
		Ночь	115,7±51,4	29,3±29*	38,8±31,7
	ДАД	Сутки	94,7±81,1	3,08±3,5*	37,6±29,9
		День	45,5±41,5	3,11±2,9*	22,2±20,2
		Ночь	49,6±40,1	0,01±0,02*	15,0±15,3

Примечание: * - $p < 0,05$ ** - $p < 0,01$

При лечении Найзом, в подгруппе больных с исходно нормальным уровнем АД, отмечалось увеличение уровня артериального давления: среднесуточное САД (с 108±6,4 до 127±5,7 мм Hg), среднесуточное ДАД (с 70,1±5,3 до 72,3±4,6 мм Hg). Как видно из данных, представленных в таблице 5, уровень АД не превышал нормальных значений, рекомендованных ВОЗ (140/90 мм Hg). При этом изменения уровня АД не сопровождалось какими-либо субъективными ощущениями и, следовательно, не являются клинически значимыми. В подгруппе пациентов ОА с ЭАГ, получавших Найз и адекватную гипотензивную терапию, статистически значимого увеличения АД выявить не удалось. Исходно среднесуточное САД составляло 143±7,9 мм Hg, а среднесуточное ДАД – 91,3±10,4 мм Hg, тогда как на фоне терапии Найзом и Ренитеком среднесуточное САД составляло 140±12,3, а среднесуточное ДАД – 90,1±5,1 мм Hg ($p > 0,05$). Следует отметить, что на фоне гипотензивной терапии уровень АД снизился, при этом дозы гипотензивных препаратов оставались неизменными в течение всего периода наблюдения.

При лечении Диклофенаком отмечалось более значимое увеличение уровня АД в подгруппе с исходно нормальным его уровнем. Так, до лечения в данной подгруппе обследованных среднесуточное САД составило 112±5,9 мм Hg, среднесуточное ДАД – 81,2±3,2 мм Hg, а на фоне терапии Диклофенаком среднесуточное САД составляло 130±12,3 мм Hg, а средне-

суточное ДАД - $89 \pm 5,8$ мм Hg ($p < 0,05$). Повышение АД в этой подгруппе сопровождалось ухудшением самочувствия и в одном случае потребовало назначения гипотензивного препарата.

У больных ОА в сочетании с ЭАГ уровень среднесуточного САД увеличился с $147 \pm 12,4$ до $156 \pm 7,6$ мм Hg ($p < 0,01$), а среднесуточного ДАД с $90,1 \pm 10,3$ до $92 \pm 4,3$ мм Hg. При этом индекс площади САД за сутки увеличился с $95,6 \pm 60,2$ до $222,5 \pm 10,3$ мм*час, а ДАД – с $37,6 \pm 29,9$ до $109,1 \pm 70,1$ мм*час ($p < 0,05$), что свидетельствует о стабильном повышении АД в течение суток. Данные изменения АД сопровождалось ухудшением самочувствия больных, появлением одышки, отека нижних конечностей, что потребовало коррекции проводимой гипотензивной терапии (увеличение дозы применяемого препарата или переход с монокомпонентной терапии на комбинированную).

Изменения показателей системной гемодинамики и состояния водных секторов организма представлены в таблице 7 и 8.

Таблица 7

Динамика основных показателей ИМК у больных ОА без ЭАГ

	1А группа (пациенты ОА с нормальным АД, получавшие Найз 200 мг/сут)		1Б группа (пациенты ОА с нормальным АД, по- лучавшие Диклофенак 100 мг/сут)	
	Исходное	Через 1мес	Исходное	Через 1мес
СИ, л/м ² /мин	$3,37 \pm 0,87$	$3,4 \pm 0,62$	$3,19 \pm 0,65$	$2,91 \pm 0,79^*$
УИ, мл/м ²	$42,6 \pm 7,9$	$41,6 \pm 3,9$	$40 \pm 5,2$	$36,6 \pm 5,6$
ОПСС, динхс/см ²	$1510 \pm 233,6$	$1646 \pm 147,8$	1550 ± 279	$1848 \pm 282,5^*$
Общ. объем жидкости	$99,3 \pm 1,13$	$100,5 \pm 1,6$	$99,1 \pm 1,4$	$100,5 \pm 0,96$
Внекл. объем жидкости	$99 \pm 1,5$	$100,6 \pm 1,5$	$98,3 \pm 1,7$	$101,7 \pm 2,24^*$
Внутрикл. объем жидкости	$98,3 \pm 1,03$	$98,8 \pm 0,9$	$98,56 \pm 1,16$	$99,8 \pm 1,23$

Примечание: * - $p < 0,05$

Таблица 8

Динамика основных показателей ИМК у больных ОА с ЭАГ

	2А группа (пациенты ОА с ЭАГ, получавшие Найз 200 мг/сут)		2Б группа (пациенты ОА с ЭАГ, получавшие Диклофенак 100 мг/сут)	
	Исходное	Через 1мес	Исходное	Через 1мес
СИ, л/м ² /мин	$2,61 \pm 0,5$	$2,65 \pm 0,34$	$2,8 \pm 0,8$	$2,56 \pm 0,59^*$
УИ, мл/м ²	$39 \pm 5,07$	$40,1 \pm 4,5$	$40 \pm 9,3$	$37,4 \pm 8,8$
ОПСС, динхс/см ²	$1945 \pm 467,7$	$2054 \pm 434,07$	$1781 \pm 203,3$	$2111 \pm 260,5^*$
Общ. объем жидкости	$98 \pm 2,0$	$99,3 \pm 1,6$	$99,08 \pm 2$	$99 \pm 1,95$
Внекл. объем жидкости	$96,2 \pm 3,8$	$99,7 \pm 1,3$	$97,67 \pm 4,6$	$99,9 \pm 4,4^*$
Внутрикл. объем жидкости	$98,5 \pm 1,5$	$99,2 \pm 1,3$	$99,08 \pm 1,13$	$99,25 \pm 0,95$

Примечание: * - $p < 0,05$

В подгруппах пациентов, принимавших Найз, существенных изменений в показателях системной гемодинамики выявить не удалось. Так исходно СИ составлял $3,37 \pm 0,87$, а на фоне терапии Найзом СИ – $3,4 \pm 0,62$. Показатели ОПСС в начале исследования и через месяц после начала терапии так же существенно не различались (исходно ОПСС – $1510 \pm 233,6$ и через месяц от начала терапии ОПСС – $1646 \pm 147,8$). Следует отметить, что у больных ОА принимающих Найз с исходно нормальным уровнем АД, наблюдалось некоторое увеличение объемов внеклеточной жидкости с $99 \pm 1,5$ до $100,6 \pm 1,5$, а в подгруппе больных ОА в сочетании с ЭАГ с $96,2 \pm 3,8$ до $99,7 \pm 1,3$, хотя эти данные оказались статистически не достоверными ($p > 0,1$).

В подгруппе пациентов с исходно нормальным уровнем АД, принимавших Диклофенак, отмечалось статистически значимое ($p < 0,05$) увеличение уровня общего периферического сопротивления (исходно 1550 ± 279 , после терапии $1848 \pm 282,5$), снижения общей производительности сердца (СИ исходно $3,19 \pm 0,65$, УИ исходно $40 \pm 5,2$, на фоне терапии СИ – $2,91 \pm 0,79$, УИ – $36,6 \pm 5,6$) и существенное увеличение объемов внеклеточной жидкости (с $98,3 \pm 1,7$ до $101,7 \pm 2,24$). Данная динамика более значима в подгруппе больных ОА с ЭАГ (ОПСС – $1781 \pm 203,3$, СИ – $2,8 \pm 0,8$, УИ – $40 \pm 9,3$, ОВнеЖ – $97,67 \pm 4,6$ исходно и ОПСС – $2111 \pm 260,5$, СИ – $2,56 \pm 0,59$, УИ – $37,4 \pm 8,8$, ОВнеЖ – $99,9 \pm 4,4$ на фоне терапии). Следует полагать, что данные изменения показателей системной гемодинамики лежат в основе повышения АД, появления одышки и отечности нижних конечностей у пациентов ОА в сочетании с ЭАГ принимающих Диклофенак.

Кроме этого, нами было проведено исследование по оценке влияния Диклофенака и Найза на эндотелиальную функцию у больных ОА и ЭАГ. Полученные данные представлены в таблице 9.

Таблица 9

Динамика показателей эндотелиальной функции у больных ОА и ЭАГ

	НАЙЗ		ДИКЛОФЕНАК	
	Исходно	Через 1 месяц	Исходно	Через 1 месяц
ЭЗВД	$8,0 \pm 3,0$	$8,1 \pm 2,3$	$8,4 \pm 1,9$	$7,6 \pm 2,8^*$
ЭНВД	$17,8 \pm 2,1$	$17,2 \pm 1,3$	$17,0 \pm 2,4$	$16,8 \pm 2,4^*$
Десквамированные эндотелиоциты	$5,99 \pm 3,4$	$6,4 \pm 1,2$	$6,95 \pm 1,97$	$7,72 \pm 2,16^*$

Примечание: * - $p < 0,05$

Установлено, что на фоне приема Найза, показатели эндотелий зависимой (ЭЗВД) и эндотелий независимой вазодилатации (ЭНВД), а так же количество десквамированных эндотелиоцитов (ДЭ) статистически не отличались от исходного уровня (ЭЗВД исходно – $8,0 \pm 3,0$ на фоне терапии – $8,1 \pm 2,3$; ЭНВД – $17,8 \pm 2,1$ исходно и на фоне терапии $17,2 \pm 1,3$; количество ДЭ $5,99 \pm 3,4$ исходно и на фоне терапии – $6,4 \pm 1,2$ в 1 мл^3), тогда как при лечении Диклофенаком получены статистически значимые изменения ($p < 0,05$) этих показателей (ЭЗВД $8,4 \pm 1,9$, ЭНВД – $17,0 \pm 2,4$, количество ДЭ – $6,95 \pm 1,97$ - исходно и ЭЗВД – $7,6 \pm 2,8$, ЭНВД – $16,8 \pm 2,4$, количество ДЭ – $7,72 \pm 2,16$ в 1 мл^3 - на фоне терапии). Приведенные данные свидетельствуют об ухудшении эндотелиальной функции у больных ОА в сочетании с ЭАГ на фоне лечения неселективными ингибиторами ЦОГ. Так Диклофенак статистически значимо ухудшает эндотелиальную функцию по сравнению с Найзом. Однако, механизмы влияния НПВП на эндотелиальную функцию остаются неясными и требуют дальнейшего изучения.

ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ ИССЛЕДОВАНИЯ

Таким образом, в ходе проведенного исследования, было установлено, что Найз обладает менее выраженной способностью повышать АД у лиц с исходно нормальным его уровнем и у больных остеоартрозом в сочетании с ЭАГ. Следует отметить, что основополагающие механизмы повышения АД у больных остеоартрозом в сочетании с эссенциальной артериальной гипертензией, принимающих неселективные ингибиторы ЦОГ (Диклофенак), связаны с задержкой в организме обследованных пациентов натрия и воды, нарушением прооксидантного баланса и метаболизма оксида азота. Приведенные данные позволяют считать, что повышение АД в подгруппах больных ОА в сочетании с ЭАГ также связаны и с нарушением эндотелиальной функции, что, вероятно, ведет к повышенной выработке вазоконстрикторных биологически активных веществ. В ходе проведенного исследования удалось установить, что у пациентов, страдающих ОА в сочетании с ЭАГ и принимающих неселективные ингибиторы ЦОГ (Диклофенак), формируется не только задержка натрия и увеличение объема внеклеточной жидкости, но и более значимая эндотелиальная дисфункция, что способствует повышению АД и, как следствие, ухудшению течения гипертонической болезни. Напротив, в подгруппе пациентов ОА в сочетании с ЭАГ, принимающих Найз (селективный ингибитор ЦОГ-2), данные изменения показателей системной гемодинамики и эндотелиальной функции были сопоставимы с исходными показателями, что обосновывает целесообразность применения данного препарата в комплексном лечении больных остеоартрозом в сочетании с эссенциальной артериальной гипертензией.

Выводы:

1. У больных остеоартрозом, получающих терапию Найзом и Диклофенаком, статистически значимых различий по ВАШ боли не получено, что доказывает клиническую эффективность Найза не уступающего по своему противовоспалительному и обезболивающему эффекту Диклофенаку.
2. В подгруппе пациентов с остеоартрозом без ЭАГ, получающих Найз, наблюдается менее значимое повышение АД (ССАД с $108 \pm 6,4$ до $127 \pm 5,7$ и СДАД с $70,1 \pm 5,3$ до $72,3 \pm 4,6$ мм Нг), чем у больных, принимающих Диклофенак (ССАД с $112 \pm 5,9$ до $130 \pm 12,3$ и СДАД с $81,2 \pm 3,2$ до $89,0 \pm 5,8$ мм Нг).
3. У больных ОА в сочетании с ЭАГ терапия Диклофенаком приводит к статистически достоверному повышению уровня АД (ССАД с $147 \pm 12,4$ до $156 \pm 7,6$ и СДАД с $90,1 \pm 10,3$ до $92,0 \pm 4,3$ мм Нг), что не наблюдается в подгруппе пациентов, принимающих Найз (ССАД с $143 \pm 7,9$ до $140 \pm 12,3$ и СДАД с $91,3 \pm 10,4$ до $90,1 \pm 5,1$ мм Нг).
4. Использование неселективных ингибиторов ЦОГ (Диклофенак) сопровождается увеличением ОПСС, объемов внеклеточной жидкости, что ведет к увеличению уровня АД. У больных ОА в сочетании с ЭАГ на фоне приема Диклофенака отмечается ухудшение состояния и самочувствия, нарастание признаков сердечной недостаточности, снижение эффективности проводимой гипотензивной терапии.
5. На фоне лечения Диклофенаком у больных остеоартрозом в сочетании с ЭАГ отмечается ухудшение показателей функции эндотелия, что сопровождается снижением ЭЗВД (с $8,4 \pm 1,9$ до $7,6 \pm 2,8$ %), ЭНВД (с $17 \pm 2,4$ до $16,8 \pm 2,4$ %) и увеличением количества десквамированных эндотелиоцитов (с $6,95 \pm 1,97$ до $7,72 \pm 2,16$) по сравнению с пациентами, получающими Найз.
6. В патогенезе повышения уровня АД у пациентов, страдающих остеоартрозом в сочетании с ЭАГ, имеет место увеличение периферического сосудистого сопротивления, перегрузка объемом и ухудшение функции эндотелия.

Исполнители:

Аспирант кафедры терапии №1 им. Э. Э. Эйхвальда

О.В. Побегай

Аспирант кафедры терапии №1 им. Э. Э. Эйхвальда

И.В. Мартынов