

Сравнительная оценка влияния нимесулида (найза) и диклофенака на гемодинамические показатели у больных остеоартрозом в сочетании с эссенциальной артериальной гипертензией

В.И. Мазуров, О.В. Побегай, И.В. Мартынов

ГОУ ВПО «Санкт-Петербургская медицинская академия последипломного образования федерального агентства по здравоохранению и социальному развитию», кафедра терапии № 1 им. Э.Э. Эйхвальда, Санкт-Петербург, Россия

Контактная информация: ГОУ ВПО «Санкт-Петербургская медицинская академия последипломного образования федерального агентства по здравоохранению и социальному развитию», кафедра терапии № 1 им. Э.Э. Эйхвальда, ул. Кирочная, д. 41, 191015 Санкт-Петербург, Россия. Тел: +7 (812) 303–50–50, +7 (812) 303–50–00 (Мазуров Вадим Иванович, д.м.н., профессор, член-корреспондент РАМН, главный ревматолог Санкт-Петербурга и Ленинградской области).

Резюме

Статья посвящена актуальным проблемам лечения хронического болевого синдрома у больных остеоартрозом в сочетании с артериальной гипертензией. Подробно оценено влияние различных нестероидных противовоспалительных препаратов на гемодинамические показатели у данной категории пациентов. Проведена сравнительная оценка безопасности применения селективных ингибиторов циклооксигеназы-2 у пациентов с кардиоваскулярной патологией.

Ключевые слова: остеоартроз, эссенциальная артериальная гипертензия, эндотелиальная дисфункция, системная гемодинамика, нестероидные противовоспалительные препараты.

Comparative evaluation of the effects of nimesulide (Nise) and diklofenac on hemodynamic parameters in patients with osteoarthritis and hypertension

V.I. Mazurov, O.V. Pobegai, I.V. Martynov

EE Eihwald Department of Medicine, St Petersburg Academy of Advanced Postgraduate Medical Studies, St Petersburg, Russia

Abstract

The article discusses approaches to treatment of chronic pain in patients with osteoarthritis and hypertension. The effects of various anti-inflammatory drugs on hemodynamic parameters in hypertensive patients are reviewed. The comparative safety of the selective cyclooxygenase inhibitors and their effects in patients with cardiovascular disorders are assessed.

Key words: osteoarthritis, hypertension, endothelia dysfunction, system hemodynamics, anti-inflammatory drugs.

Статья поступила в редакцию: 15.04.09. и принята к печати: 30.04.09.

Введение

Распространенность остеоартроза (ОА) и эссенциальной артериальной гипертензии (ЭАГ) остается чрезвычайно высокой. Клинические проявления ОА встречаются почти у 20 % населения земного шара [1–3]. В Санкт-Петербурге в 2007 г. было зарегистрировано около 181 тысячи больных ОА [4]. В экономически развитых странах число больных с повышенными цифрами артериального давления (АД) достигает 26 %, а к 2025 году эта цифра увеличится до 29,2 % [5]. Известно, что с возрастом увеличивается распространенность этих

заболеваний. Так, у лиц старше 50 лет ОА встречается у каждого второго больного, а его рентгенологические признаки у пациентов старше 70 лет определяются в 80–90 % случаев [6–7]. Следует отметить, что ЭАГ диагностируют у 50 % лиц старше 65 лет.

Обращает внимание, что ЭАГ достаточно часто встречается у больных ОА. Этому способствует целый ряд факторов, одним из которых является хроническая боль, которая повышает активность таламических центров головного мозга и секрецию катехоламинов. Применение нестероидных противовоспалительных препаратов

(НПВП) для купирования болевого синдрома также ведет к повышению уровня АД и снижению эффективности гипотензивной терапии [8]. Механизмом влияния НПВП на АД является подавление синтеза простагландинов (ПГ) вследствие блокады циклооксигеназы-1 (ЦОГ-1) как в стенке резистивных сосудов, так и в почках, которые играют важную роль в регуляции АД [9]. Известно, что длительный прием НПВП сопровождается задержкой в организме натрия и воды и, как следствие, повышением АД. Подобного рода изменения характерны для большинства неселективных ингибиторов ЦОГ [10]. Появление селективных ингибиторов ЦОГ-2, которые блокируют синтез ПГ в очаге воспаления, не влияя на его продукцию в желудочно-кишечном тракте, печени, почках, стенках сосудов и других органах, позволяет избежать целого ряда побочных эффектов неселективных ингибиторов ЦОГ [11].

У больных ОА, даже без значительного воспалительного процесса, наблюдается умеренная эндотелиальная дисфункция, сопровождающаяся эндотелиоцитемией [12]. М.Е. Widlansky et al. (2003) доказали влияние оксидативного стресса и провоспалительных факторов на эндотелиальную функцию у больных ЭАГ. Повышенная экспрессия ЦОГ-2 ведет к увеличению продукции вазоконстрикторных простагландинов и активных форм кислорода, которые уменьшают количество оксида азота, продуцируемого сосудистым эндотелием [13].

Однако до настоящего времени в полной мере не оценена роль факторов риска ЭАГ у больных ОА и не до конца определена тактика лечения гипотензивными средствами данной категории больных, получающих НПВП.

Цель исследования

Целью работы явилась сравнительная оценка влияния селективных (немесулид, Найз) и неселективных (диклофенак) ингибиторов ЦОГ на уровень АД и показатели эндотелиальной функции у больных ОА в сочетании с ЭАГ.

Материалы и методы

В исследование были включены 88 больных с выявленными клиническими и рентгенологическими признаками ОА, которые были разделены на 2 группы.

В 1 группу вошли 48 пациентов, страдающих остеоартрозом в сочетании с ЭАГ. Пациенты были разделены на 2 подгруппы по 24 человека в каждой: 1А — больные, получавшие в качестве противовоспалительной терапии диклофенак 100 мг в день в течение 3 месяцев; 1Б — больные, получавшие в качестве противовоспалительной терапии нимесулид (Найз) по 200 мг в день в течение 3 месяцев. Всем больным 1 группы в качестве гипотензивной терапии был назначен эналаприл (Ренитек) в дозе 10–20 мг/сут.

Как видно из таблицы 1, подгруппы были сопоставимы по полу, возрасту и длительности течения остеоартроза. В обеих подгруппах у больных диагностировалось преимущественно поражение коленных и тазобедренных суставов II и III стадии по I. Kellgren. Средняя продолжительность ЭАГ в подгруппах больных была сравнима (в 1А и 1Б подгруппе $14,3 \pm 8,6$ и $11,4 \pm 8,2$ года соответственно).

Во 2 группу вошли 40 пациентов, страдающих ОА с нормальным уровнем АД. Больные данной группы также были разделены на 2 подгруппы по 20 человек в каждой: 2А — больные ОА, получавшие в качестве противовоспа-

Таблица 1

КЛИНИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА БОЛЬНЫХ ОСТЕОАРТРОЗОМ В СОЧЕТАНИИ С ЭССЕНЦИАЛЬНОЙ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ

Показатель	1А группа (пациенты ОА с ЭАГ, получавшие Диклофенак 100 мг/сут.)	1Б группа (пациенты ОА с ЭАГ, получавшие Найз 200 мг/сут.)
Количество больных	24	24
Возраст, лет	$58,8 \pm 3,4$	$61,0 \pm 8,6$
Пол:		
-женщины	22 (91,7 %)	21 (87,5 %)
-мужчины	2 (8,3 %)	3 (12,5 %)
Длительность ОА, лет	$8,2 \pm 6,0$	$8,9 \pm 6,1$
Поражение КС	18 (75,0 %)	17 (70,8 %)
Поражение ТЗС	4 (16,7 %)	6 (25,0 %)
Сочетанное поражение КС и ТЗС	2 (8,3 %)	1 (4,2 %)
Стадия ОА (по I. Kellgren):		
I стадия	3 (12,5 %)	5 (20,8 %)
II стадия	13 (54,2 %)	13 (54,2 %)
III стадия	8 (33,3 %)	6 (25,0 %)
Длительность ЭАГ, лет	$14,3 \pm 8,6$	$11,4 \pm 8,2$
Показатели АД (мм рт. ст.):		
от 140/90 до 159/99 мм рт. ст.	6 (25,0 %)	7 (29,2 %)
от 160/100 до 179/109 мм рт. ст.	18 (75,0 %)	17 (70,8 %)

Примечания: ОА — остеоартроз; ЭАГ — эссенциальная артериальная гипертензия; КС — коленный сустав; ТЗС — тазобедренный сустав; АД — артериальное давление.

Таблица 2

КЛИНИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА БОЛЬНЫХ ОСТЕОАРТРОЗОМ
С НОРМАЛЬНЫМ УРОВНЕМ АРТЕРИАЛЬНОГО ДАВЛЕНИЯ

Показатель	2А подгруппа (пациенты ОА с нормальным АД, получавшие Диклофенак 100 мг/сут.)	2Б подгруппа (пациенты ОА с нормальным АД, получавшие Найз 200 мг/сут.)
Количество больных	20	20
Возраст, лет	52,4 ± 7,0	50,1 ± 6,7
Пол:		
-женщины	20 (100,0 %)	20 (100,0 %)
-мужчины	0	0
Длительность ОА, лет	6,5 ± 4,2	6,2 ± 4,4
Поражение КС	17 (85,0 %)	13 (65,0 %)
Поражение ТЗС	3 (15,0 %)	7 (35,0 %)
Стадия ОА (по I. Kellgren):		
I стадия	7 (35,0 %)	6 (30,0 %)
II стадия	13 (65,0 %)	14 (70,0 %)

Примечания: ОА — остеоартроз; КС — коленный сустав; ТЗС — тазобедренный сустав; АД — артериальное давление.

лительной терапии диклофенак 100 мг в сутки в течение 3 месяцев; 2Б — больные ОА, получавшие в качестве противовоспалительной терапии нимесулид (Найз) по 200 мг в сутки в течение 3 месяцев.

Как следует из таблицы 2, подгруппы больных существенно не различались по полу, возрасту, длительности течения ОА, локализации пораженных суставов и рентгенологической стадии заболевания.

В ходе проведенного исследования, больные обследовались 2 раза — исходно и через 3 месяца от начала терапии НПВП. Обследование включало в себя регистрацию электрокардиограммы (ЭКГ), проведение эхокардиографического исследования (ЭхоКГ), суточного мониторирования АД (СМАД), импедансометрическую кардиографию (анализ показателей системной гемодинамики и водных секторов организма), определение уровня десквамированных эндотелиоцитов в периферической крови по методике J. Hladovec et al. (1978), определение состояния эндотелийзависимой (ЭЗВД) и эндотелийнезависимой (проба с Нитроглице-

рином 500 мг) вазодилатации (ЭНВД) плечевой артерии с помощью ультразвука высокого разрешения.

Результаты

Показатели СМАД в обеих группах больных ОА и ЭАГ при лечении диклофенаком и Найзом на фоне гипотензивной терапии Ренитеком представлены в таблице 3.

Как следует из данных, приведенных в таблице 3, исходный суточный профиль до начала исследования отражал повышение АД в обеих подгруппах больных, как в период бодрствования, так и во время сна. Так, среднеедневное систолическое и диастолическое АД (САД и ДАД) в подгруппе больных, принимавших диклофенак, составило соответственно 145,8 ± 2,0 и 86,3 ± 1,8 мм рт. ст., а у больных, принимавших Найз, — 149,6 ± 2,7 и 85,1 ± 2,1 мм рт. ст., достоверных различий в подгруппах обследованных больных не получено ($p > 0,05$). Показатели средненочного САД и ДАД также достоверно не различались ($p > 0,05$).

Таблица 3

ДИНАМИКА ПОКАЗАТЕЛЕЙ СУТОЧНОГО ПРОФИЛЯ АРТЕРИАЛЬНОГО ДАВЛЕНИЯ У БОЛЬНЫХ ОСТЕОАРТРОЗОМ
В СОЧЕТАНИИ С ЭСSENЦИАЛЬНОЙ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ НА ФОНЕ 3-МЕСЯЧНОЙ ТЕРАПИИ
НЕСТЕРОИДНЫМИ ПРОТИВОВОСПАЛИТЕЛЬНЫМИ ПРЕПАРАТАМИ В КОМБИНАЦИИ С РЕНИТЕКОМ

	Диклофенак, n = 24		Найз, n = 24	
	Исходно	Через 3 месяца	Исходно	Через 3 месяца
Дневные				
Среднее САД, мм рт. ст.	145,8 ± 2,0	150,3 ± 1,5*	149,6 ± 2,7	141,6 ± 2,0**
Среднее ДАД, мм рт. ст.	86,3 ± 1,8	88,6 ± 1,8	85,1 ± 2,1	83,5 ± 1,5
ИБ САД, %	57,6 ± 6,1	58,1 ± 5,8	68,8 ± 5,0	43,1 ± 6,7***
ИБ ДАД, %	39,3 ± 6,9	53,9 ± 7,9**	40,9 ± 7,2	36,5 ± 7,2
Ночные				
Среднее САД, мм рт. ст.	133,3 ± 3,3	134,5 ± 2,8	134,3 ± 3,3	130,5 ± 3,8
Среднее ДАД, мм рт. ст.	75,3 ± 2,9	77,6 ± 2,4	71,5 ± 2,5	73,6 ± 1,9
ИБ САД, %	70,8 ± 7,8	75,9 ± 7,4	65,0 ± 8,1	41,1 ± 6,0**
ИБ ДАД, %	47,8 ± 7,5	43,9 ± 6,8	41,1 ± 8,2	34,9 ± 6,7
Суточные				
Среднее пульсовое АД, мм рт. ст.	55,3 ± 1,9	56,7 ± 2,1	58,5 ± 0,8	51,1 ± 2,3*
СИ САД, %	6,8 ± 1,0	7,8 ± 0,7	8,1 ± 1,0	8,8 ± 1,7
СИ ДАД, %	9,6 ± 1,7	10,8 ± 1,1	14,7 ± 1,6	9,3 ± 1,9*

Примечания: САД — систолическое артериальное давление; ДАД — диастолическое артериальное давление; ИБ — индекс времени, СИ — суточный индекс; * — $p < 0,05$; ** — $p < 0,01$; *** — $p < 0,001$, по сравнению с исходными показателями.

При оценке динамики показателей СМАД к концу 3-месячной терапии НПВП в подгруппе больных, принимавших диклофенак в сочетании с Ренитеком, отмечалось статистически достоверное повышение значений среднедневного САД на 4,5 мм рт. ст. ($p < 0,05$) с $145,8 \pm 2,0$ до $150,3 \pm 1,5$ мм рт. ст. и индекса времени ДАД на 37,2 % с $39,3 \pm 6,9$ до $53,9 \pm 7,9$ % ($p < 0,01$). Среднедневное ДАД в этой группе больных повысилось лишь на 2,3 мм рт. ст. ($p > 0,05$), а индекс времени САД практически не изменился. Уровень средненочного САД и ДАД также остался без изменений.

Обращает на себя внимание, что в группе больных, принимавших Найз, значение среднедневного САД снизилось на 8 мм рт. ст. ($p < 0,01$) с $149,6 \pm 2,7$ до $141,6 \pm 2,0$ мм рт. ст., а среднедневное ДАД — на 1,6 мм рт. ст. ($p > 0,05$) с $85,1 \pm 2,1$ до $83,5 \pm 1,5$ мм рт. ст. Снижение средненочного САД и ДАД в этой группе не достигло статистически значимого уровня ($p > 0,05$).

Значительные изменения в подгруппе больных, принимавших Найз, претерпевали показатели индекса времени (ИВ) САД, улучшение которых наблюдалось как в дневные, так и в ночные часы, что свидетельствовало о равномерном распределении гипотензивного эффекта Ренитека на протяжении 24 ч. В подгруппе больных ОА и ЭАГ, принимавших Найз, ИВ САД в дневные и ночные часы к концу контролируемого лечения уменьшился на 37,1 ($p < 0,001$) и 36,8 % ($p < 0,01$) соответственно. ИВ ДАД в дневные и ночные часы существенно не изменился ($p > 0,05$).

Следует отметить, что исходно в 1-й подгруппе пациентов суточный индекс (СИ) САД составил $6,8 \pm 1,0$ %, а во 2-й подгруппе больных с ОА и ЭАГ — $8,1 \pm 1,0$ %, что соответствует показателю СИ «non-dipper». Известно, что недостаточное снижение АД в ночные часы связано с высоким риском развития сердечно-сосудистых и цереброваскулярных осложнений.

По окончании терапии НПВП на фоне приема Ренитека в обеих группах больных произошло увеличение СИ САД до $7,8 \pm 0,7$ % (в группе пациентов, получавших диклофенак; $p > 0,05$) и до $8,8 \pm 1,7$ % (среди больных, принимавших Найз; $p > 0,05$), при этом степень ночного снижения АД не достигла нормальных значений. В обеих группах сохранялся повышенный уровень САД в ночное время, что требовало коррекции гипотензивной терапии.

Показатели СМАД в обеих группах больных ОА с нормальным уровнем АД при лечении диклофенаком или Найзом представлены в таблице 4.

Как следует из приведенных данных, исходный суточный профиль до начала исследования отражал нормальный уровень АД в обеих подгруппах больных, как в период бодрствования, так и во время сна. Показатели как среднедневного, так и средненочного САД и ДАД статистически достоверно не различались ($p > 0,05$).

Через 3 месяца лечения НПВП в подгруппе больных ОА, принимавших диклофенак, отмечено статистически достоверное повышение среднедневных значений САД на 6,6 мм рт. ст. ($p < 0,01$) с $120,7 \pm 1,9$ до $127,3 \pm 1,8$ мм рт. ст. и ДАД — на 4,5 мм рт. ст. ($p < 0,01$) с $77,2 \pm 0,9$ до $81,7 \pm 1,3$ мм рт. ст. Уровень средненочного САД практически не изменился ($p > 0,05$), а уровень ДАД статистически достоверно увеличился на 6,5 мм рт. ст. ($p < 0,01$).

Обращает на себя внимание, что в подгруппе больных, принимавших Найз, достоверно значимого повышения среднедневного САД и ДАД не наблюдалось ($p > 0,05$). Вместе с тем отмечалось статистически достоверное повышение значения средненочного ДАД на 6,8 мм рт. ст. ($p < 0,01$) с $60,6 \pm 2,1$ до $67,4 \pm 1,2$ мм рт. ст.

В группе больных, принимавших диклофенак, показатели индекса времени САД и ДАД, свидетельствовали о стабильном повышении АД в течение суток. Статисти-

Таблица 4

ДИНАМИКА ПОКАЗАТЕЛЕЙ СУТОЧНОГО ПРОФИЛЯ АРТЕРИАЛЬНОГО ДАВЛЕНИЯ
У БОЛЬНЫХ ОСТЕОАРТРОЗОМ БЕЗ ЭССЕНЦИАЛЬНОЙ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ
НА ФОНЕ 3-МЕСЯЧНОЙ ТЕРАПИИ НЕСТЕРОИДНЫМИ ПРОТИВОВОСПАЛИТЕЛЬНЫМИ ПРЕПАРАТАМИ

	Результаты проспективного наблюдения по подгруппам			
	Диклофенак, n = 20		Найз, n = 20	
	Исходно	Через 3 месяца	Исходно	Через 3 месяца
Дневные				
Среднее САД, мм рт. ст.	$120,7 \pm 1,9$	$127,3 \pm 1,8^{**}$	$122,1 \pm 2,2$	$126,5 \pm 1,9$
Среднее ДАД, мм рт. ст.	$77,2 \pm 0,9$	$81,7 \pm 1,3^{**}$	$75,6 \pm 2,1$	$78,1 \pm 1,3$
ИВ САД, %	$5,3 \pm 3,3$	$12,6 \pm 4,6^*$	$6,0 \pm 3,3$	$5,7 \pm 1,8$
ИВ ДАД, %	$5,6 \pm 1,9$	$16,6 \pm 5,9$	$12,3 \pm 5,6$	$8,1 \pm 2,2$
Ночные				
Среднее САД, мм рт. ст.	$109,1 \pm 1,4$	$109,8 \pm 1,3$	$108,4 \pm 1,8$	$110,7 \pm 1,2$
Среднее ДАД, мм рт. ст.	$61,9 \pm 2,3$	$68,4 \pm 1,3^{**}$	$60,6 \pm 2,1$	$67,4 \pm 1,2^{**}$
ИВ САД, %	$6,5 \pm 2,7$	$10,8 \pm 2,6$	$5,6 \pm 1,8$	$15,2 \pm 3,9^*$
ИВ ДАД, %	$6,1 \pm 2,3$	$23,0 \pm 3,5^{***}$	$9,7 \pm 2,5$	$14,7 \pm 2,9$
Суточные				
Среднее пульсовое АД, мм рт. ст.	$45,5 \pm 2,1$	$41,4 \pm 0,9^*$	$44,4 \pm 1,8$	$45,0 \pm 1,7$
СИ САД, %	$10,2 \pm 0,9$	$11,4 \pm 0,9$	$11,9 \pm 0,5$	$11,4 \pm 1,4$
СИ ДАД, %	$14,8 \pm 1,5$	$16,4 \pm 1,5$	$16,6 \pm 1,1$	$13,2 \pm 1,6^{**}$

Примечания: САД — систолическое артериальное давление; ДАД — диастолическое артериальное давление; ИВ — индекс времени, СИ — суточный индекс; * — $p < 0,05$; ** — $p < 0,01$; *** — $p < 0,001$ — по сравнению с исходными показателями.

Таблица 5

**ДИНАМИКА ПОКАЗАТЕЛЕЙ ФУНКЦИИ ЭНДОТЕЛИЯ НА ФОНЕ 3-МЕСЯЧНОЙ
ТЕРАПИИ НЕСТЕРОИДНЫМИ ПРОТИВОВОСПАЛИТЕЛЬНЫМИ ПРЕПАРАТАМИ У БОЛЬНЫХ ОСТЕОАРТРОЗОМ
В СОЧЕТАНИИ С ЭССЕНЦИАЛЬНОЙ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ**

	Результаты проспективного наблюдения по подгруппам			
	Диклофенак, n = 24		Найз, n = 24	
	Исходно	Через 3 месяца	Исходно	Через 3 месяца
ЭЗВД, %	8,40 ± 2,04	7,76 ± 1,74**	7,56 ± 2,49	8,86 ± 2,32*
ЭНЗВД, %	16,87 ± 3,01	16,44 ± 2,77	16,18 ± 4,77	17,32 ± 3,88
Десквамированные эндотелиоциты, кл*10 ⁴ /л	7,46 ± 2,02	8,40 ± 1,44	7,88 ± 2,44	7,21 ± 2,88

Примечания: ЭЗВД — эндотелийзависимая вазодилатация; ЭНЗВД — эндотелийнезависимая вазодилатация; * — по сравнению с исходными показателями $p < 0,05$; ** — $p < 0,01$.

Таблица 6

**ДИНАМИКА ПОКАЗАТЕЛЕЙ ФУНКЦИИ ЭНДОТЕЛИЯ НА ФОНЕ ТРЕХМЕСЯЧНОЙ ТЕРАПИИ
НЕСТЕРОИДНЫМИ ПРОТИВОВОСПАЛИТЕЛЬНЫМИ ПРЕПАРАТАМИ У БОЛЬНЫХ ОСТЕОАРТРОЗОМ
С НОРМАЛЬНЫМ УРОВНЕМ АРТЕРИАЛЬНОГО ДАВЛЕНИЯ**

	Результаты проспективного наблюдения по подгруппам			
	Диклофенак, n = 20		Найз, n = 20	
	Исходно	Через 3 месяца	Исходно	Через 3 месяца
ЭЗВД, %	9,52 ± 1,91	8,61 ± 2,82	10,40 ± 2,54	10,86 ± 2,25
ЭНЗВД, %	19,14 ± 2,84	18,39 ± 3,11	19,71 ± 3,77	20,05 ± 2,61
Десквамированные эндотелиоциты, кл*10 ⁴ /л	6,78 ± 2,63	7,43 ± 2,87	6,73 ± 2,88	5,05 ± 1,86*

Примечания: ЭЗВД — эндотелийзависимая вазодилатация; ЭНЗВД — эндотелийнезависимая вазодилатация; * — по сравнению с исходными показателями $p < 0,05$.

чески достоверно увеличился ИВ САД в дневные, а ИВ ДАД в ночные часы с $5,3 \pm 3,3$ до $12,6 \pm 4,6$ % ($p < 0,05$) и с $6,1 \pm 2,3$ до $23,0 \pm 3,5$ % ($p < 0,001$) соответственно.

В подгруппе больных ОА, принимавших Найз, ИВ САД и ДАД в дневные часы к концу лечения незначительно уменьшился ($p > 0,05$), а в ночные часы увеличился ($p > 0,05$).

Результаты исследования показателей эндотелиальной функции у больных ОА в сочетании с ЭАГ исходно и на фоне терапии селективными и неселективными ингибиторами ЦОГ представлены в таблице 5.

Как следует из таблицы 5, в подгруппе больных ОА в сочетании с ЭАГ, принимавших диклофенак, исходно среднее значение эндотелийзависимой вазодилатации (ЭЗВД) составляло $8,40 \pm 2,04$ %, в подгруппе пациентов, принимавших Найз, — $7,56 \pm 2,49$ % ($p > 0,05$). Через 3 месяца на фоне проводимой терапии диклофенаком у больных ОА с ЭАГ значение ЭЗВД статистически значимо ($p < 0,01$) снизилось по сравнению с исходным значением на 7,6 %, что характеризует повышение сосудистого тонуса и ухудшение эндотелиальной функции. В подгруппе больных, принимавших Найз, уровень ЭЗВД значимо ($p < 0,05$) увеличился на 17,2 %, что свидетельствует о снижении сосудистого тонуса.

Показатель ЭНЗВД до начала терапии в исследуемых подгруппах статистически достоверно не различался ($p > 0,05$). После трехмесячной терапии НПВП в подгруппе больных на фоне приема диклофенака ЭНЗВД практически не изменилась ($p > 0,05$), а во 2-й подгруппе пациентов принимавших Найз увеличилась на 7,05 % ($p > 0,05$).

Исходно количество десквамированных эндотелиоцитов (ДЭ) в периферической крови в 1-й подгруппе боль-

ных ОА с сочетанием ЭАГ составляло $7,46 \pm 2,02$ кл*10⁴/л, во 2-й подгруппе — $7,88 \pm 2,44$ кл*10⁴/л, что свидетельствует об эндотелиоцитемии и отражает степень повреждения сосудов. Исследование количества ДЭ в динамике показало, что прием диклофенака приводит к увеличению количества ДЭ до $8,40 \pm 1,44$ кл*10⁴/л ($p = 0,06$), а прием Найза уменьшает до $7,21 \pm 2,88$ кл*10⁴/л ($p > 0,05$).

Следующим этапом исследования явилось изучение влияния терапии селективными (Найз) и неселективными (диклофенак) ингибиторами ЦОГ на эндотелиальную функцию у больных ОА без АГ. Данные показатели представлены в таблице 6.

Представленные данные указывают на то, что на фоне приема Найза у больных ОА показатели ЭЗВД и ЭНЗВД статистически значимо не отличались от исходных значений ($p > 0,05$), в то время как количество десквамированных эндотелиоцитов (ДЭ) статистически достоверно ($p < 0,05$) снизилось с $6,73 \pm 2,88$ до $5,05 \pm 1,86$ кл*10⁴/л.

При лечении диклофенаком ЭЗВД уменьшилась на 9,6 % ($p = 0,06$), а ЭНЗВД — на 3,9 % ($p > 0,05$), что характеризует повышение сосудистого тонуса и ухудшение эндотелиальной функции. Количество ДЭ увеличилось с $6,78 \pm 2,63$ до $7,43 \pm 2,87$ кл*10⁴/л ($p > 0,05$).

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

В подгруппах пациентов, принимавших Найз, существенных изменений в показателях системной гемодинамики выявить не удалось. Показатели общего периферического сосудистого сопротивления (ОПСС) в начале исследования и через месяц после начала

Таблица 7

ДИНАМИКА ОСНОВНЫХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ ИМК У БОЛЬНЫХ ОСТЕОАРТРОЗОМ В СОЧЕТАНИИ С ЭССЕНЦИАЛЬНОЙ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ

	Результаты проспективного наблюдения по подгруппам			
	Диклофенак, n = 24		Найз, n = 24	
	Исходно	Через 3 месяца	Исходно	Через 3 месяца
СИ, л/мл/мин.	2,8 ± 0,8	2,56 ± 0,59*	2,61 ± 0,5	2,65 ± 0,34
УИ, мл/мл	40 ± 9,3	37,4 ± 8,8	39 ± 5,07	40,1 ± 4,5
ОПСС, дин*с/смI	1781 ± 203,3	2111 ± 260,5*	1945 ± 467,7	2054 ± 434,07
Общий объем жидкости	99,08 ± 2,0	99 ± 1,95	98 ± 2,0	99,3 ± 1,6
Внеклеточный объем жидкости	97,67 ± 4,6	99,9 ± 4,4*	96,2 ± 3,8	99,7 ± 1,3
Внутриклеточный объем жидкости	99,08 ± 1,13	99,25 ± 0,95	98,5 ± 1,5	99,2 ± 1,3

Примечания: СИ — сердечный индекс; УИ — ударный индекс; ОПСС — общее периферическое сосудистое сопротивление; * — по сравнению с исходными показателями $p < 0,05$.

Таблица 8

ДИНАМИКА ОСНОВНЫХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ ИМК У БОЛЬНЫХ ОСТЕОАРТРОЗОМ БЕЗ ЭССЕНЦИАЛЬНОЙ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ

	Результаты проспективного наблюдения по подгруппам			
	Диклофенак, n = 20		Найз, n = 20	
	Исходно	Через 3 месяца	Исходно	Через 3 месяца
СИ, л/мл/мин.	3,19 ± 0,65	2,91 ± 0,79*	3,37 ± 0,87	3,4 ± 0,62
УИ, мл/мл	40 ± 5,2	36,6 ± 5,6	42,6 ± 7,9	41,6 ± 3,9
ОПСС, дин*с/смI	1550 ± 279	1848 ± 282,5*	1510 ± 233,6	1646 ± 147,8
Общий объем жидкости	99,1 ± 1,4	100,5 ± 0,96	99,3 ± 1,13	100,5 ± 1,6
Внеклеточный объем жидкости	98,3 ± 1,7	101,7 ± 2,24*	99 ± 1,5	100,6 ± 1,5
Внутриклеточный объем жидкости	98,56 ± 1,16	99,8 ± 1,23	98,3 ± 1,03	98,8 ± 0,9

Примечания: СИ — сердечный индекс; УИ — ударный индекс; ОПСС — общее периферическое сосудистое сопротивление; * — по сравнению с исходными показателями $p < 0,05$.

терапии также существенно не различались. 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 АГ 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 ОПСС (исходно 1550 ± 279 дин*с/смI, после терапии $1848 \pm 282,5$ дин*с/смI), снижения общей производительности сердца (СИ исходно $3,19 \pm 0,65$ л/мл/мин., УИ исходно $40 \pm 5,2$ мл/мл, на фоне терапии СИ — $2,91 \pm 0,79$ л/мл/мин., УИ — $36,6 \pm 5,6$ мл/мл) и существенное увеличение объемов внеклеточной жидкости (ОВнеЖ) (с $98,3 \pm 1,7$ до $101,7 \pm 2,24$). Данная динамика была более выражена в подгруппе больных ОА с ЭАГ (ОПСС — $1781 \pm 203,3$ дин*с/смI, СИ — $2,8 \pm 0,8$ л/мл/мин., УИ — $40 \pm 9,3$ мл/мл, ОВнеЖ — $97,67 \pm 4,6$ исходно и ОПСС — $2111 \pm 260,5$ дин*с/смI, СИ — $2,56 \pm 0,59$ л/мл/мин., УИ — $37,4 \pm 8,8$ мл/мл, ОВнеЖ — $99,9 \pm 4,4$ на фоне терапии).

Обсуждение

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 ОА в сочетании с ЭАГ. Следует отметить, что основополагающие механизмы повышения АД у больных ОА в сочетании с ЭАГ, 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 ОВнеЖ, 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, данные изменения показателей системной гемодинамики и эндотелиальной функции были сопоставимы с исходными показателями, что обосновывает целесообразность применения данного препарата в комплексном лечении больных ОА в сочетании с ЭАГ.

Выводы

На основании изложенных выше данных можно сделать следующие выводы:

1) у больных ОА в сочетании с ЭАГ терапия диклофенаком приводит к статистически достоверному повышению уровня АД, ухудшению показателей функции сосудистого эндотелия, увеличению уровня ОПСС и ОВнеЖ, что сопровождается снижением эффективности проводимой гипотензивной терапии;

2) у пациентов с ОА и ЭАГ терапия Найзом сопровождалась менее значимыми изменениями в показателях СМАД, при этом на фоне терапии Ренитеком отмечалось улучшение суточного профиля АД, снижение сосудистого тонуса и количества десквамированных эндотелиоцитов в крови.

Литература

1. Насонова В.А., Насонов Е.Л., Алекперов В.Т. и др. Рациональная фармакотерапия ревматических заболеваний: Рук. для практикующих врачей / Под ред. В.А. Насоновой, Е.Л. Насонова. — М.: Лит-тера, 2003. — 507 с.
2. Ревматология 2005: Клинические рекомендации / Под ред. Е. Л. Насонова. — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2005. — 288 с.
3. Lawrence R.C., Helmick C.G., Arnett F.C. et al. Estimates of the prevalence of arthritis and selected musculoskeletal disorders in the United States // *Arthritis Rheum.* — 1998. — Vol. 41. — P. 778–799.
4. Государственный статистический отчет форма № 12 в г. Санкт-Петербурге за 2007 год.
5. Kearney P.M., Whelton M., Reynolds K. et al. Global burden of hypertension: analysis of worldwide data // *Lancet.* — 2005. — Vol. 365. — P. 217–223.
6. Felson D.T. Osteoarthritis of the knee // *N. Engl. J. Med.* — 2006. — Vol. 354. — P. 841–848.
7. Reginster J.Y. The prevalence and burden of arthritis // *Rheumatol.* — 2002. — Vol. 41. — P. 3–6.
8. Crofford L.J., Oates J.C., McCune W.I. et al. Thrombosis in patients with connective tissue disease treated with specific cyclooxygenase-2 inhibitors: a report of four cases // *Arthritis Rheum.* — 2000. — Vol. 3. — P. 1891–1896.
9. Harris R.C., Breyer M.D. Physiologic regulation of cyclooxygenase-2 in the kidney // *Am. J. Physiol.: Renal Physiol.* — 2001. — Vol. 281. — P. F1–F11.
10. DuBois R.N., Abramson S.B., Crofford L. et al. Cyclooxygenase in biology and medicine // *FASEB J.* — 1998. — Vol. 12. — P. 1063–1073.
11. Bennett A., Vila D. Nimesulid — a non-steroidal anti-inflammatory drug, a preferential cyclooxygenase-2 inhibitor // *Vutr. Boles.* — 2000. — Vol. 32, № 1. — P. 33–36.
12. Ребров А.П., Харитонов Н.А. Изменение эндотелиальной дисфункции у больных остеоартрозом на фоне терапии Терафлексом // *Сибирский мед. журн.* — 2007. — № 7 — С. 47–50.
13. Widlansky M.E., Daniel T. Price et al. Short- and long-term COX-2 inhibition reverses endothelial dysfunction in patients with hypertension // *Hypertension.* — 2003. — Vol. 42. — P. 310.
14. Pritchard G., Lyons D., Webster J. Do trandolapril and indomethacin influence renal function and renal functional reserve in hypertensive patients? // *Brit. J. Clin. Pharmacology.* — 1997. — Vol. 44, № 2. — P. 145–149.