

Влияние нимесулида (Найза) на концентрацию простагландина E2 в сыворотке крови и функцию сердечно- сосудистой системы у больных ревматоидным артритом

Б.Ф. Немцов И.А. Шишкина

ГОУ ВПО Кировская государственная медицинская академия Росздрава,
кафедра госпитальной терапии, г. Киров

Резюме

Цель. Изучить влияние нимесулида (Найза) на концентрацию простагландина E2 в сыворотке крови и некоторые показатели функции сердечно-сосудистой системы у больных ревматоидным артритом (РА) при 6 мес. наблюдении.

Материал и методы. Исследованы 40 больных РА, принимавших нимесулид (Найз) 200 мг/сут или диклофенак натрия в сочетании с низкими дозами метотрексата (МТ) (7,5-10 мг/нед). Длительность исследования – 6 мес. Содержание простагландина E2 (ПГЕ2) в сыворотке крови оценивали иммуноферментным методом у 20 больных, принимавших нимесулид в указанной дозе, в сравнении с 20 пациентами, принимавшими диклофенак натрия 100 мг/сут. Состояние сердечно-сосудистой системы оценивали при скрининговом осмотре и через 6 мес лечения по результатам суточного мониторирования артериального давления (АД), ЭКГ-мониторирования и эхокардиоскопии.

Результаты. У больных РА на 5 сутки и через 6 мес. приема нимесулида (Найза) не установлено достоверного снижения ПГЕ2 в сыворотке крови, в отличие от диклофенака натрия, что указывает на селективность воздействия препарата по отношению к ЦОГ-2. На фоне приема нимесулида не отмечено отрицательной динамики со стороны оцениваемых показателей сердечно-сосудистой системы больных по результатам суточного мониторирования АД, ЭКГ-мониторирования и эхокардиоскопии. Подтверждена достаточная эффективность и хорошая переносимость препарата.

Ключевые слова: ревматоидный артрит, селективные ингибиторы циклооксигеназы-2, нимесулид (Найз), простагландин E2, сердечно-сосудистая система

Ревматоидный артрит (РА) — одно из наиболее распространенных системных воспалительных заболеваний суставов. Патология сердечно-сосудистой системы у больных РА встречается чаще, чем в общей популяции [13]. Более чем у 1/3 пациентов с РА в течение 10-15 лет от начала болезни возникают сердечно-сосудистые осложнения, могущие стать причиной летального исхода, что связано с системным воспалением и токсичностью принимаемых противоревматических препаратов. Считается, что диагноз РА — независимый предиктор ишемической болезни сердца (ИБС), поскольку хроническое воспаление при РА ассоциируется с

ускоренным развитием атеросклероза [15] и имеет общие патогенетические иммунно-воспалительные механизмы с ИБС. В процессе иммунного воспаления за счет стимулирующего влияния фактора некроза опухоли (ФНО- α) и интерлейкина (ИЛ)-1 эндотелиальные клетки и моноциты крови в повышенных количествах синтезируют факторы вазоконстрикции (простагландин F2 α , тромбоксан A2, эндотелин-1, ангиотензин II) и вазодилатации (простациклин и простагландин E2) [10,12], при нарушении соотношения которых в сторону повышения вазоконстрикторов появляется тенденция к развитию артериальной гипертензии (АГ) [5].

В связи с наличием хронического болевого синдрома больные РА вынуждены принимать нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП), которые способны влиять на артериальное давление (АД) путем ингибирования конститутивной

Адрес: 610027 г. Киров, ул. К. Маркса, 112 Кировская государственная медицинская академия, каф. госпитальной терапии.

Тел.: (8332) 37-27-28, e-mail: nbf2@yandex.ru

циклооксигеназы-1 (ЦОГ-1) с изменением тонуса резистивных сосудов и сосудов почек. Нарушенный внутрипочечный синтез простагландинов (ПГ) на фоне приема НПВП приводит к задержке натрия и воды, проявляющейся не только повышением АД, но и развитием отёчного синдрома. Кроме того, НПВП снижают эффект гипотензивных препаратов: ингибиторов АПФ, β -блокаторов и диуретиков. Вероятность повышения АД на фоне приема НПВП выше у пациентов с уже существующей АГ, чем без нее [11]. Считается, что селективное ингибирование циклооксигеназы-2 (ЦОГ-2) снижает частоту развития прогипертензивного эффекта НПВП, однако не всегда частота развития АГ связана со степенью ЦОГ-2 ингибирования.

Одним из первых синтезированных селективных ингибиторов ЦОГ-2 явился нимесулид. Существуют спорные данные относительно влияния нимесулида на уровень АД. Есть сведения о повышении АД [3, 1], отсутствии влияния препарата на АД или даже о его снижении на фоне купирования болевого синдрома [2, 8]. В исследованиях не обнаружено влияния нимесулида на натрийуретическую функцию почек, интенсивность почечного кровотока и скорость клубочковой фильтрации, то есть на показатели, зависящие от локального внутрипочечного синтеза простагландина E2 (ПГЕ2).

Учитывая эпидемиологические данные о высокой сердечно-сосудистой летальности среди больных РА и большое количество спорных сведений о роли селективного ингибирования ЦОГ-2 в генезе кардиоваскулярных осложнений, целью работы стало изучение влияния нимесулида (препарат «Найз» фирмы Доктор Редди'с Лабораторис) на концентрацию ПГЕ2 в сыворотке крови и некоторые показатели функции сердечно-сосудистой системы у больных РА в процессе 6 месячного наблюдения.

Материал и методы

В исследовании участвовали 49 амбулаторных больных с достоверным диагнозом РА, с минимальной активностью заболевания (8(16%) муж. и 41(84%) жен). Серопозитивный РА был у 42 чел. (86%). Рентгенологическая стадия: I – 3(6%), II – 19(39%), III – 27(55%) больных. Функциональная недостаточность: I – 13(27%), II – 36(73%) больных. Ср. возраст больных – $44,3 \pm 9,5$ лет; средняя длительность заболевания – от 1 до 23 лет. Все больные в качестве базисного противовоспалительного препарата получали метотрексат (МТ) в дозе 7,5 мг/нед – 10 мг/нед. Критерии включения больных в исследование: достоверный диагноз РА и отсутствие ранее диагностированной патологии сердечно-сосудистой системы. Критерии исключения: возраст больных моложе 18 и старше 60 лет, II-III степень активности и IV стадия РА, внутрисуставные проявления РА, потребность во внутрисуставных инъекциях глюкокортикоидов чаще 1 раза в

3 мес, стероидозависимость, язвенный анамнез, патология сердечно-сосудистой и других органов и систем с их функциональной недостаточностью.

Все больные предварительно проходили 3-х дневный период «отмывки» от любых ранее принимаемых НПВП. На 4-й день выполнялся забор крови для определения сывороточного уровня ПГЕ2. В течение последующих 6 мес. 20 пациентов принимали препарат Найз в дозе 200 мг/сут, кроме дней приема МТ. Повторно концентрация ПГЕ2 определялась через 4 дня и далее через 6 мес. приема Найза.

Содержания ПГЕ2 в сыворотке крови определяли иммуноферментным методом с помощью набора Parameter™ фирмы R&D SYSTEMS (USA).

Группы сравнения концентрации ПГЕ2: здоровые доноры (40 человек) и больные РА (20 чел.), сопоставимых по основным клиническим показателям с группой больных, получавших Найз, и постоянно принимающие неселективный ингибитор ЦОГ-2 диклофенак натрия в дозе 100 мг/сут на фоне низких доз МТ.

Исследование сердечно-сосудистой системы выполнялось дважды: при скрининговом осмотре (для выявления не диагностированной ранее кардиоваскулярной патологии) и через 6 мес. указанной терапии и включало: стандартное ЭКГ в 12 отведениях, эхокардиоскопия (Эхо-КС) – аппарат HDI (США), суточное мониторирование АД – аппарат BPLab (Н-Новгород), суточное мониторирование ЭКГ – аппарат Schiller MT-200 (Швейцария).

При мониторировании АД оценивались следующие показатели: среднее значение систолического АД (САД), диастолического АД (ДАД) и среднего АД, мм рт.ст.; среднее пульсовое АД, мм рт.ст.; частота пульса, уд/мин.; суточный индекс САД и ДАД (СИ САД и СИ ДАД), %; дневная и ночная вариабельность САД и ДАД, мм рт.ст.; дневные и ночные индексы времени САД и ДАД, %.

При мониторировании ЭКГ оценивались средняя частота сердечных сокращений (ЧСС), уд/мин; количество желудочковых (ЖЭС) и наджелудочковых (НЖЭС) экстрасистол – всего за сутки и максимум в час (при норме до 30 экстрасистол в сутки [7]); динамика сегмента ST.

По данным Эхо-КС оценивались следующие показатели: индекс массы миокарда левого желудочка (ИММЛЖ) (норма ИММЛЖ < 125 г/м² для мужчин и < 110 г/м² для женщин); относительная толщина стенок левого желудочка (ОТС) (норма ОТС < 0,45) [4]; индекс сферичности (ИС) (в норме ИС ≤ 0,6); систолическая функция с определением фракции выброса (ФВ) по Тейхольцу и диастолическая дисфункция ЛЖ на основании параметров: время изоволюмического расслабления ЛЖ (ВИВР), отношение максимальной скорости в пике Е к максимальной скорости в пике А (Е / А), время замедления раннего диастолического потока (DT) [4].

Эффективность терапии оценивалась по сте-

пени выраженности болевого синдрома по ВАШ, динамике активности заболевания по DAS28 на этапе скрининга, через 1, 3 и 6 мес терапии. Переносимость лечения оценивалась в те же сроки наблюдения.

Для оценки результатов использовались методы описательной статистики с вычислением критерия Стьюдента и парного критерия Стьюдента. Статистически достоверными считали различия при значении $p < 0,05$.

Результаты

На этапе скринингового обследования сердечно-сосудистой системы вышли из исследования 9 чел., у которых были выявлены критерии исключения. Концентрации ПГЕ2 в сыворотке крови больных РА представлены в табл. 1, из которой видно что исходная концентрация ПГЕ2 достоверно не различалась ($p=0,23$) в группах больных РА, принимавших Найз и диклофенак натрия (после «отмывки» от приема НПВП), но была достоверно выше, чем в группе здоровых доноров ($p < 0,001$ и $p < 0,01$ соответственно). На 5-е сутки приема НПВП уровень ПГЕ2 в сыворотке крови пациентов, принимавших Найз, снизился недостоверно ($p=0,65$). В группе больных, получавших диклофенак натрия, отмечено более выраженное снижение ПГЕ2, но оно также было недостоверным ($p=0,41$). На III этапе (через 6 мес.) происходило дальнейшее снижение концентрации ПГЕ2, причем в группе больных, принимавших Найз, оно было недостоверным ($p=0,28$), в отличие от группы пациентов, принимавших диклофенак натрия ($p=0,0001$).

Таблица 1
ДИНАМИКА СОДЕРЖАНИЯ ПГЕ2 (PG/ML) В
СЫВОРОТКЕ КРОВИ БОЛЬНЫХ РА НА ФОНЕ ПРИЕМА
НАЙЗА И ДИКЛОФЕНАКА НАТРИЯ (М ± m)

Группа обследуемых	I этап На 4-е сутки после 3-х дневного периода «отмывки» от НПВП	II этап На 5-е сутки приема НПВП	III этап Через 6 мес. приема НПВП
Здоровые доноры (n=40)	229,52 ± 18,5		
Больные РА, принимавшие Найз (n=20)	363,28 ± 15,5	348,93 ± 16,0 ($p_1=0,65$)	318,23 ± 24,3 ($p_1=0,28$; $p_2=0,46$)
Больные РА, принимавшие диклофенак (n=20)	325,79 ± 15,2	299,43 ± 16,2 ($p_1=0,41$)	186,69 ± 21,3 ($p_1=0,0001$; $p_2=0,005$)

Примечание: p_1 — по сравнению с исходным показателем;
 p_2 — по сравнению с предыдущим показателем.

По результатам ЭКГ-мониторирования у всех больных РА обнаружены одиночные монотопные

ЖЭС: при первичном обследовании всего за сутки $2,28 \pm 0,6$ и через 6 мес. $1,80 \pm 0,5$ ($p < 0,05$); ЖЭС макс/час $1,0 \pm 0,2$ и $0,6 \pm 0,1$ ($p < 0,05$), одиночные монотопные НЖЭС: при первичном обследовании всего за сутки $2,3 \pm 0,6$ и и через 6 мес. $1,8 \pm 0,5$ ($p < 0,05$); ЖЭС макс/час $1,0 \pm 0,2$ и $0,6 \pm 0,1$ ($p < 0,05$). Одиночные монотопные НЖЭС обнаружены всего при первом обследовании $9,2 \pm 1,0$ и через 6 мес. $9,2 \pm 0,8$; макс/час $2,6 \pm 0,3$ и $2,3 \pm 0,2$. Средняя ЧСС составила при скрининге $73,4 \pm 8,6$ уд/мин, через 6 мес. $73,0 \pm 7,9$ уд/мин. Не зафиксировано возникновения эпизодов желудочковой и наджелудочковой тахикардии, а также ишемической динамики ST на фоне приема Найза.

По результатам Эхо-КС не выявлено значимых изменений в динамике со стороны структурно-функциональных показателей на этапе скрининга и через 6 мес лечения соответственно: ИММЛЖ $105,7 \pm 24,1$ и $107,4 \pm 22,0$ гр/м²; ОТС $0,40 \pm 0,07$ и $0,40 \pm 0,06$; ИС $0,65 \pm 0,08$ и $0,64 \pm 0,07$; Е/А $1,3 \pm 0,6$ и $1,2 \pm 0,5$; ИВРТ $87,0 \pm 20,0$ и $88,8 \pm 21,3$; ФВ по Тейхольцу $67,9 \pm 5,6\%$ и $67,3 \pm 5,3\%$; во всех случаях $p > 0,05$. Диастолическая дисфункция с нарушением релаксации обнаружена у 9 (22,5%) больных при первичном обследовании и у 10 (25%) больных через 6 мес. терапии. Повышение сферичности ЛЖ выявлено у большинства больных: до лечения у 27 (67,5%), после лечения — у 25 (62,5%) пациентов.

Не установлено достоверных изменений со стороны дневных и ночных показателей суточного мониторирования АД на фоне терапии Найзом (табл.2). АГ не зарегистрирована ни у одного пациента через 6 мес. лечения. Систоло-диастолическая гипотония выявлена у 5 больных. Показатели вариабельности САД и ДАД находились в пределах нормальных значений у всех пациентов. Среди показателей нагрузки давлением дневные значения индекса времени САД и ДАД соответствовали нормальным значениям до и после лечения. Повышенные ночные значения индекса времени САД были у 15% больных до лечения и 17,5% после, а показатели индекса времени ДАД — соответственно до лечения у 40% больных и 35% после.

Не обнаружено значимых изменений со стороны суточного профиля АД у больных РА на фоне приема Найза (табл. 3). Причем большая часть пациентов по СИ САД и практически половина больных по СИ ДАД имели недостаточное снижение АД ночью — группа нондипперы. Нарушение сна во время ночных измерений АД отмечено до лечения у 30 (75%), через 6 мес у 26 (65%) больных.

На фоне терапии Найзом сохранялся умеренно выраженный болевой синдром по ВАШ: через 1 мес. $38,8 \pm 10,6$ мм., через 3 мес. $38,7 \pm 9,0$ мм., через 6 мес. $37,8 \pm 11,4$ мм. Активность заболевания по DAS28 поддерживалась на уровне минимальной: на этапе скрининга $3,0 \pm 0,1$; через 1 мес. $2,9 \pm 0,1$, через 3 мес. $2,9 \pm 0,2$ мм., чрез 6 мес. $2,9 \pm 0,1$.

Переносимость лечения Найзом через 1 мес.

Таблица 2

ДИНАМИКА ПОКАЗАТЕЛЕЙ СУТОЧНОГО
МОНИТОРИРОВАНИЯ АД У БОЛЬНЫХ РА,
ПРИНИМАВШИХ НАЙЗ

Показатель		На этапе скрининга	Через 6 мес наблюдения
Среднее САД, мм рт.ст.	День	116,35 ± 8,98	115,28 ± 8,86
	Ночь	106,80 ± 9,31	106,10 ± 8,66
Среднее ДАД, мм рт.ст.	День	74,73 ± 6,68	75,20 ± 6,50
	Ночь	66,80 ± 7,18	66,68 ± 6,47
Среднее АД, мм рт.ст.		87,13 ± 7,16	86,65 ± 6,62
Среднее пульсовое АД, мм рт.ст.		40,40 ± 6,85	40,58 ± 4,23
Частота пульса, уд/мин		73,10 ± 7,77	71,58 ± 6,85
Суточный индекс САД, %		7,83 ± 5,43	7,75 ± 5,29
Суточный индекс ДАД, %		10,53 ± 6,00	10,65 ± 5,57
Вариабельность САД, мм рт.ст.	День	10,23 ± 1,97	10,38 ± 2,26
	Ночь	8,38 ± 2,43	8,63 ± 2,44
Вариабельность ДАД, мм рт.ст.	День	9,15 ± 2,11	8,95 ± 2,15
	Ночь	7,03 ± 1,90	6,93 ± 2,08
Индекс времени САД, %	День	1,6 ± 0,4	1,8 ± 0,5
	Ночь	6,3 ± 2,2	5,4 ± 1,7
Индекс времени ДАД, %	День	5,2 ± 0,8	5,2 ± 0,9
	Ночь	21,8 ± 4,3	18,9 ± 4,0

Примечание: различия исходных показателей и через 6 мес. наблюдения по всем оцениваемым параметрам $p > 0,05$

Таблица 3

СУТОЧНЫЙ ПРОФИЛЬ АД У БОЛЬНЫХ РА НА ФОНЕ
ПРИЕМА НАЙЗА

Тип суточного профиля АД	СИ САД До лечения	Через 6 мес. лечения	СИ ДАД До лечения	Через 6 мес. лечения
гипердиппер	0	0	2,5% (n=1)	2,5% (n=1)
диппер	25% (n=10)	25% (n=10)	52,5% (n=21)	55% (n=22)
нондиппер	72,5% (n=29)	72,5% (n=29)	45% (n=18)	42,5% (n=17)
найтпикер	2,5% (n=1)	2,5% (n=1)	0	0

больные оценили как хорошую в 65,9% случаев и удовлетворительную в 31,7%; через 3 мес. 47,5% и 52,5% соответственно; через 6 мес. 52,5%, и 47,5%. Вынужденной отмены препарата не отмечено. Полностью исследование в течение 6 мес. закончили все 40 больных РА. Комплаинс приёма Найза среди больных составил $82,9 \pm 4,2\%$. Лабораторный контроль не выявил токсических явлений в процессе лечения.

Обсуждение

Известно, что нимесулид и диклофенак натрия в различной степени ингибируют ЦОГ-1: нимесулид на 38%, диклофенак — намного больше — 70-92% [9,14,16]. В нашем исследовании нимесулид не продемонстрировал достоверного снижения ПГЕ2 в сыворотках крови больных РА, в отличие от диклофенака натрия, что находит подтверждение в экс-

периментальной модели воспаления [18]. В целом, при приеме Найза исходная концентрация ПГЕ2 снизилась на 12,4%, а в группе больных, принимавших диклофенак натрия, на 42,7%.

Поскольку при РА в процессе системного воспаления формируется дисфункция эндотелия с усиленным синтезом факторов вазоконстрикции и вазодилатации [5], то повышенное содержание ПГЕ2 в крови играет важную роль в поддержании их оптимального соотношения, препятствуя повышению АД. Это нашло отражение в том факте, что за 6 мес. лечения Найзом не было зафиксировано случаев развития АГ, неблагоприятного изменения суточного профиля и вариабельности АД, что подтверждается работами других авторов [2,8]. Однако большая часть пациентов имели исходное нарушение суточного профиля АД СИ САД и СИ ДАД в виде недостаточного снижения АД ночью (нондипперы), что является прогностически неблагоприятным фактором, так как ассоциируется с большей частотой сосудистых катастроф [6], требующей дополнительного наблюдения за этой группой больных.

По данным Эхо-КС не обнаружено отрицательной динамики на фоне терапии Найзом со стороны оцениваемых показателей систолической и диастолической дисфункции ЛЖ и геометрии сердца. У большинства пациентов исходно выявлено повышение сферичности левого желудочка, что является ранним признаком повреждения сердца и пусковым моментом для развития хронической сердечной недостаточности.

По данным суточного мониторинга ЭКГ через 6 мес. лечения не обнаружилось признаков усиления электрической нестабильности миокарда, достоверно снизилось количество желудочковых экстрасистол, не отмечено ишемической динамики сегмента ST. Такие факты можно объяснить уменьшением болевого синдрома, а также кардиопротективным эффектом ПГЕ2 за счет его мембраностабилизирующих, сосудорасширяющих, антиоксидантных свойств и способности блокировать симпатикоадреналовую активность [17].

В дозе 200 мг/сут Найз в сочетании с низкими дозами МТ позволил контролировать активность заболевания на всех этапах наблюдения. На фоне терапии выявлено достоверное уменьшение выраженности болевого синдрома. При контроле лабораторных показателей в динамике (гемоглобин, АЛТ, АСТ, креатинин) не зафиксировано проявлений токсичности.

Полностью закончили исследование все 40 пациентов.

Заключение

Таким образом, результаты исследования позволяют подтвердить факт селективности воздействия препарата Найз в дозе 200 мг/сутки на ЦОГ-2, что проявилось его умеренным (по сравнению с дик-

лофенаком натрия) снижением ПГЕ2 в сыворотке крови. Препарат Найз не обладал прогипертензивным эффектом у больных РА, что было доказано с помощью суточного мониторирования АД. При 6-месячном приеме Найз не вызвал усиления электрической нестабильности миокарда, оцениваемой по количеству желудочковых и наджелудочковых экстрасистол. Прием Найза не оказал отрицательного влияния на структурно-функциональные показатели миокарда при проведении в динамике

Эхо-КС. Нимесулид не оказывал отрицательного воздействия на состояние сердечно-сосудистой системы у пациентов с РА без явной сердечно-сосудистой патологии на момент включения в исследование. Найз при 6-месячном приеме показал себя как достаточно эффективный препарат, позволяющий контролировать болевой синдром у больных РА с минимальной активностью заболевания, обладающей хорошей переносимостью.

ЛИТЕРАТУРА

1. Каратеев А.Е., Каратеев Д.Е., Лучихина Е.Л. Эффективность и безопасность монотерапии высокими дозами НПВП при раннем артрите (открытое рандомизированное контролируемое 4-недельное исследование эффективности высоких и среднетерапевтических доз нимесулида и диклофенака при раннем артрите: предварительные данные). *Русск. мед. журн.*, 2006, 25, 14, 3-7
2. Кудяева Ф.М., Елисеев М.С., Барскова В.Г. Сравнение скорости наступления анальгетического и противовоспалительного эффектов различных форм нимесулида и диклофенака натрия при подагрическом артрите. *Тер. архив*, 2007, 5, 35-40
3. Лазебник Л.Б., Дроздов В.Н., Коломиец Е.В. Сравнительная эффективность и безопасность применения кетопрофена, лорноксикама, нимесулида и целекоксиба у больных остеоартрозом. *Русск. мед. журн.*, 2004, 14, 12, 844-7
4. Мареев В. Ю., Агеев Ф. Т., Арутюнов Г. П. Национальные рекомендации ВНОК и ОССН по диагностике и лечению ХСН (второй пересмотр, проект). *Жур. сердечн. недостаточн.*, 2006, 2, 36, 52-78
5. Ребров А.П., Инамова О.В. Предпосылки развития эндотелиальной дисфункции при ревматоидном артрите. *Тер. архив*, 2004, 5, 79-85
6. Сидорова Н.В., Белькин Ю.А. Мониторирование артериального давления. *Рук. для врачей. М., Медицина*, 2002, 37
7. Симоненко В.Б., Цоколов А.В., Фисун А.Я. Функциональная диагностика. *Рук. для врачей. М., Медицина*, 2005, 304
8. Чичасова Н.В., Имамединова Г.Р., Насонов Е.Л. Возможность применения селективных ингибиторов цог-2 у больных с заболеваниями суставов и сопутствующей артериальной гипертензией. *Научно-практич. ревматол.*, 2004, 2, 1-4
9. Blain H, Boileau C, Lapicque F. Limitation of the in vitro whole blood assay for predicting the COX selectivity of NSAIDs in clinical use. *Br J Clin. Pharmacol.*, 2002, 53, 3, 255-65
10. Gerritsen ME, Niedbala MJ, Szczepanski A. Cytokine activation of human macro- and microvessel-derived endothelial cells. *Blood Cells*, 1993, 19, 2, 325-39
11. Hills W. Areas of emerging interest in analgesia: cardiovascular complications. *Amer. J. Ther.*, 2002, 9, 259-69
12. Khanapure SP, Garvey DS, Janero DR. Eicosanoids in inflammation: biosynthesis, pharmacology, and therapeutic frontiers. *Curr. Top. Med. Chem.*, 2007, 7, 3, 311-40
13. Rincon ID, Williams K, Stern MP et al. High incidence of cardiovascular events in a rheumatoid arthritis cohort not explained by traditional cardiac risk factors. *Arthritis Rheum.*, 2001, 44, 2737-45
14. Schwartz JI, Dallob AL, Larson PJ. Comparative inhibitory activity of etoricoxib, celecoxib, and diclofenac on COX-2 versus COX-1 in healthy subjects. *J. Clin. Pharmacol.*, 2008, 48, 6, 745-54
15. Seriola B., Sulli A., Burroni A., Cutolo M. Rheumatoid arthritis and atherosclerosis. *Reumatismo*, 2003, 55, 140-46
16. Warner TD, Giuliano F, Vojnovic. Nonsteroid drug selectivities for cyclo-oxygenase-1 rather than cyclo-oxygenase-2 are associated with human gastrointestinal toxicity: A full in vitro analysis. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.*, 1999, 96, 13, 7563-7568
17. Xiao CY, Yuhki K, Hara A. Prostaglandin E2 protects the heart from ischemia-reperfusion injury via its receptor subtype EP4. *Circulation*, 2004, 109, 20, 2462-8
18. Yamada M, Niki H, Yamashita M. Prostaglandin E2 production dependent upon cyclooxygenase-1 and cyclooxygenase-2 and its contradictory modulation by auranofin in rat peritoneal macrophages. *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, 1997, 281, 2, 1005-12

Поступила 24.12.08

Abstract

B.F. Nemtsov, I.A. Shishkina

Nimesulide effects on prostaglandin E- 2 concentration in blood serum and some parameters of the cardiovascular system in patients with rheumatoid arthritis (RA).

Objective. The purpose of the current study was to investigate nimesulide effects on prostaglandin E 2 concentration in blood serum and some parameters of the cardiovascular system in pts with RA during a 6-month period.

Materials and methods. 40 RA pts were studied, 20 of them took 200 mg of nimesulide per day (24 hours) in combination with low doses of metatrexate (7.5-10.0 mg per week). The pts were studied for 6 months. The content of E2 prostaglandin in blood serum was evaluated and estimated by means of the immunoenzymic method in 20 pts who took 200 mg of nimesulide per day (24 hours) in comparison with 20 pts who took 100 mg of sodium diclofenac per day. The cardiovascular system was evaluated and estimated by means of screening examinations and after the 6-month treatment period by means of 24-hour monitoring of arterial blood pressure, ECG-monitoring and echocardiography.

Results. In case of the nimesulide treatment the above RA pts did not show reliable reduction of PGE- 2 in blood serum as compared with sodium dicofenac after a 5 day and the 6-month treatment. This showed the selective effect of nimesulide in relation to COX-2. As far as the parameters of the cardiovascular system are concerned, no negative dynamics were revealed at the background of nimesulide treatment . It was revealed that nimesulide is quite effective and has good tolerance.

Key words: *rheumatoid arthritis, selective inhibitors of cyclooxygenase 2, nimesulide, E-2 prostaglandin,, cardiovascular system.*