

УДК: 616.71/72-018.3-007. 248-06:612.015.3-085]-092

ОЦІНКА ПЛЕЙОТРОПНИХ ЕФЕКТІВ НЕСТЕРОЇДНИХ ПРОТИЗАПАЛЬНИХ ПРЕПАРАТІВ ПРИ ПЕРВИННОМУ ОСТЕОАРТРОЗІ

Сміян С. І*, Маховська О. С., Зарудна О. І., Грималюк Н. В., Слаба У. С.,
Гусак С. Р.¹Задорожна Л. В.,¹Легка Л. Л.,¹Ліщина Л. І.,¹Цибуляк Б. Й.
Тернопільський державний медичний університет ім. І. Я. Горбачевського,
майдан Волі, 1, 46001, Тернопіль, Україна

¹Комунальний заклад Тернопільської обласної ради «Тернопільська університетська лікарня»,
вул. Клінічна, 1, 46002, Тернопіль, Україна
(отримано 09.01.2013, опубліковано 14.04.2013)

В статті наведені дані літератури щодо плеїотропних ефектів нестероїдних протизапальних препаратів та продемонстровані результати власних досліджень щодо оцінки впливу диклофенаку, німесуліді та мелоксикаму на ліпідний спектр, коагуляційні властивості крові, рівень сечової кислоти, функціональні проби печінки у хворих на остеоартроз, беручи до уваги наявність кардіоваскулярного ризику. Констатовано, що найбільш адекватним препаратом, що може слугувати препарат вибору в лікуванні вказаної когорти пацієнтів диклофенак ретардована форма, що має достатній клінічний ефект і незначні гіполіпідемічну та гіпокоагуляційну дії.

Ключові слова: остеоартроз, ліпідний спектр, функціональні проби печінки, коагуляційні властивості, кардіоваскулярний ризик, нестероїдні протизапальні препарати.

*smiyana@ukr.net

Вступ.

Використання нестероїдних протизапальних препаратів (НПЗП) є традиційним методом терапії, що передбачений в кожному протоколі лікування ревматичних захворювань. Широке застосування даних медикаментів ставить перед практикуючим лікарем ряд запитань, які стосуються токсичності, безпечності та побічного впливу на біохімічні ланки, в тому числі ліпідограму, коагуляційні характеристики та функцію печінки. На сьогодні можна висловити припущення про майже досконале вивчення питання щодо гастроінтестинальних (ГІ) ускладнень НПЗП, але залишені нерозкритими аспекти впливу різних НПЗП на ліпідний спектр крові, коагулограму, сечову кислоту, особливо у хворих, що мають коморбідні стани. За думкою ряду авторів, НПЗП–індукована серцева недостатність (СН) може мати більш важливе медичне значення ніж НПЗП–гастропатія. Так, Page J., Henry D. (2000), вивчивши 365 пацієнтів з СН і 658 пацієнтів без СН, виявили пряму залежність між використанням НПЗП та історією кардіальної патології у пацієнтів з першим епізодом серцевої недостатності. Встановлено, що короткотривале вживання (протягом 7 днів) НПЗП подвоює вірогідність госпіталізації з приводу СН. Використання НПЗП пацієнтами із захворюваннями серця в анамнезі збільшувало (в 10 разів) вірогідність госпіталізації з приводу СН в порівнянні з пацієнтами, що не отримували НПЗП [1, 2].

Аналіз використання НПЗП і розвитку гострого коронарного синдрому (ГКС) (2954 пацієнтів з ГКС і контрольна група) засвідчив, що співвідношення шансів (ВШ) для використання НПЗП

на момент розвитку серцевого нападу складо 1.16 (0.95-1.42), тобто ризик фактично не був підвищеним. Але на тлі використання високих доз НПЗП та за умов вихідної наявності ішемічної хвороби серця (ІХС) залежність виявилася більш чіткою – ВШ 1.64 (1.06 - 2.53) та 1.84 (1.13-3.00) відповідно. При цьому не виявлено взаємозв'язку між використанням НПЗП та підйомом сегменту ST (ВШ = 1.00-0.80 - 1.26) [3]. Відомі ризики ГІ захворювань за умов використання НПЗП та кардіоваскулярний ризик (КВР) спонукають до створення стратегії ведення таких хворих. У пацієнтів з КВР перевагу слід надавати неселективним НПЗП, але за умов використання клопідогрелю з метою профілактики ГІ ускладнень рекомендовано застосовувати інгібітори H2 рецепторів [4]. З іншого боку, існують експериментальні дані за доведений позитивний ефект диклофенаку на ендотеліальні функції аорти [5].

Разом із тим, слід детально зупинитися і на питаннях гепатотоксичності НПЗП, яка за даними різних авторів коливається в межах 3-23 на 100 000 пацієнтів. НПЗП демонструють широкий спектр ураження печінки від безсимптомного до швидкоплинного цитолітичного синдрому та до гострої печінкової недостатності. Декілька НПЗП, а саме bromfenac, ibufenac і benoxaprofen, були заборонені до використання саме за рахунок гепатотоксичності; інші подібні до nimesulide ніколи не поступали в продаж в деяких країнах і вилучались в інших. Дійсно, дискусія з приводу фактичного і теоретичного ризику печінкової недостатності залишається актуальною в межах багатьох досліджень.

Bessone F. [6] провів критичний аналіз епідеміології гепатотоксичності НПЗП (табл.1).

Табл. 1 - Результати популяційних досліджень щодо НПЗП-індукованої гепатотоксичності [6]

Автори	Вид дослідження	Частота гепатотоксичності (ALT \geq 3 ULN) на 100000 пацієнтів у рік (95% CI)
García Rodríguez et al, 1992	Ретроспективне когортне дослідження	9/100 000 (6-15)
Traversa et al, 2003	Ретроспективне когортне дослідження	1.4/100 000 (1.0-2.1)
de Abajo et al, 2004	Ретроспективне, популяційне, випадок – контроль дослідження	2.4/100 000 (2.0-2.8)
Rostom et al, 2005	Систематизований огляд	0.29/100 000 (0.17-0.51)
Rubenstein et al, 2004	Систематизований огляд (госпіталізація або смерть)	3.1 до 23.4/100 000
Laine et al, 2009	Довготривале дослідження	2.1/100 000 (1.9-2.3)

В даному аналізі констатовано, що низький ризик гепатотоксичності має диклофенак, ібупрофен, коксиби, а середній ризик - суліндак, напроксен і німесулід.

З іншого боку сьогодні розглядаються і позитивні впливи НПЗП на інші органи і системи. Показані незначні остеотропні ефекти неселективних НПЗП в порівнянні з селективними [7,8]. Особливу увагу привертає вплив НПЗП на розвиток злоякісних утворень шлунково-кишкового тракту (ШКТ). Мета – аналіз даних 21 епідеміологічного дослідження, в якому оцінювали ризик розвитку раку шлунку (проаналізовано 13 досліджень за типом випадок-контроль (n=29.560) і 8 когортних досліджень (сумарно 2.199.227 осіб) показав, що використання НПЗП знижувало небезпечність розвитку даної хвороби (ризик розвитку становив для різного типу досліджень 0.89 (0.83-0.97) і 0.81 (0.73-0.89) [9]. Класичне дослідження випадок-контроль (1141 пацієнт + 7954 осіб-контроль) довело, що факт використання НПЗП за 5 років до розвитку раку підшлункової залози сам по собі не мав впливу на розвиток захворювання. Але у пацієнтів, що отримували НПЗП регулярно (> 773 днів), ризик раку підшлункової залози достовірно знижувався - ВШ склав 0.78 (0.62-0.97). Аналогічний ефект давало регулярне використання низьких доз НПЗП - ВШ 0.70 (0.49-0.99) [10]. Існують дані за протективний вплив НПЗП на вік-індуковану атрофію мозку та хворобу Альцгеймера [11].

Оптимальний вибір НПЗП в сучасній клінічній практиці ґрунтується на визначенні чи є пацієнт «стандартним», без коморбідних станів, чи має він супутні захворювання. На прикладі лікування ОА з використанням НПЗП (рис.1) [12] показано, що препаратом вибору для стандартних пацієнтів і пацієнтів з кардіоваскулярним ризиком є неселективні НПЗП, а саме диклофенак.

Беручи до уваги переваги та можливі побічні ефекти диклофенаку, слід вважати, що даний препарат поєднує високу ефективність і мінімальний ризик ускладнень. Багаторічний досвід використання диклофенаку в світі з мінімальним ризиком ускладнень, наявність різних форм випуску, широкий діапазон дозувань дозволяють рахувати диклофенак препаратом, який входить в першу лінію НПЗП для купування больового синдрому і зниження запальної активності при ревматичних захворюваннях, що підтверджує безумовне значення диклофенаку як золотого стандарту НПЗП і в новому ХХІ столітті.



Рис.1 - Схема лікування остеоартрозу (Rebecca Grainger and Flavia M Cicuttini Australia Medical management of osteoarthritis of the knee and hip joints MJA 2004; 180 (5): 232-236)

В монографії Y-F. Chen et al. (2008) P. Jobanputra [13] підкреслюється, що відкритий в 1971 році диклофенак вважається на сьогодні золотим стандартом протизапальної терапії, з яким порівнюються нові лікарські середники – селективні НПЗП. Будучи найбільш ефективним НПЗП, диклофенак демонструє кращі поєднання протизапальної і протибольової дії із значним впливом на ексудативну фазу запалення, що не пов'язана з дією на циклооксигеназу-1 (ЦОГ-1) і циклооксигеназу-2 (ЦОГ-2), що й зумовлює додатковий анальгезуючий ефект. Останнім часом все більше перспективних робіт свідчать за імуномодулюючий вплив диклофенаку. Вже у цьому сторіччі було доведено, що даний препарат володіє антибактеріальною активністю в концентрації 50–100 мкг/мл і додатково впливає на імунну систему. Нові дослідження з інгібування простагландину Е-2 (ПГЕ-2)— протизапального простагландину, що впливає на розвиток гіпераналгезії і запалення показали, що диклофенак в дозі 150 мг на добу інгібує до 93,9 % ПГЕ-2 в згустку крові людини, що перевищує аналогічну ефективність інгібування таких НПЗП як ібупрофен, рофекоксиб та інші на 20%. Існують дані за те, що диклофенак володіє

різномібною активністю стосовно метаболізму арахідонової кислоти, пригнічуючи ЦОГ-2 та ПГЕ-2, що підкреслює вагомість даного лікарського середника в XXI столітті. І саме тому, багато дослідників вважають диклофенак сучасним світовим еталоном НПЗП (Current World Wide Standard of Care). Незважаючи на те, що клінічна ефективність практично всіх НПЗП доведена на великому клінічному матеріалі, саме диклофенак є золотим стандартом ефективності, з яким порівнюють нові лікарські середники, такі як мелоксикам, целекоксиб і рофекоксиб.

В арсеналі практикуючого лікаря увагу заслуговує препарат диклофенаку ретардованої форми, що володіє швидким анальгезуючим і протизапальним ефектом завдяки наявності адекватного дозування та всіх форм випуску (таблетки, ректальні свічки, розчини для внутрішньом'язових ін'єкцій).

Беручи до уваги вищенаведене, метою даного дослідження було провести моніторинг біохімічних змін у пацієнтів, що отримували різні НПЗП.

Матеріали і методи дослідження.

В дослідженні взяли участь 30 пацієнтів з первинним ОА, діагноз яким встановлювався згідно стандартам діагностики і лікування ревматичних захворювань Американської колегії ревматологів; рентгенологічну стадію визначали за Kellgren і Lawhence. Вік пацієнтів коливався від 35 до 76р., в середньому становив $53,61 \pm 8,44$ р. Тривалість захворювання була в середньому $5,3 \pm 0,72$ р. Серед обстежених хворих жінок було 44%, чоловіків 56%. З метою визначення ефективності лікування проводили моніторинг клінічної симптоматики за візуальною аналоговою шкалою (ВАШ), індексом Лекена. З метою симптоматичної терапії пацієнти отримували НПЗП і були розділені на 3 групи: I група отримувала диклофенак-ретард 150 мг на добу, II група - німесулід 200 мг на добу, III група - мелоксикам 15 мг на добу. Всім пацієнтам проводили обстеження в динаміці ліпідного спектру крові, коагуляційних властивостей крові, функції печінки і рівня сечової кислоти (СК).

Критеріями атерогенної дисліпопротеїнемії, згідно з Європейськими рекомендаціями (2003 р.) вважали: підвищення рівня загального холестерину (ЗХС) > 5 ммоль /л, тригліцеридів (ТГ) $> 1,7$ ммоль /л, холестерину ліпопротеїдів низької щільності (ХС ЛПНЩ) $> 3,0$ ммоль/л і для холестерину ліпопротеїдів високої щільності (ХС ЛПВЩ) $< 1,0 - 1,3$ ммоль/л з урахуванням статевих відмінностей.

Пуриновий обмін оцінювали на підставі концентрації СК, визначеної в зразках плазми венозної крові хворих, узятій натщесерце з кубітальної вени.

Ризик смерті від серцево-судинних захворювань протягом наступних 10 років оцінювали за шкалою EuroSCORE [14], класифікуючи ризик фатальних ускладнень як низький ($< 5\%$), високий (5-10%), та дуже високий ($> 10\%$).

Повторні аналізи брали на 10-ий день використання НПЗП. Всі пацієнти, що брали участь в дослідженні завершили його.

Результати та їх обговорення.

В процесі обстеження пацієнтів було встановлено, що дисліпідемії були діагностовані у 72% і підвищення артеріального тиску у 56% пацієнтів. За КВР пацієнти розподілилися наступним чином: низький КВР констатований у 28,2 %, середній КВР - 71,8%, високого КВР не було діагностовано у хворих, що брали участь у дослідженні.

Моніторинг клінічної симптоматики у хворих на ОА показав, що у всіх пацієнтів спостерігалася позитивна динаміка за значеннями ВАШ та індексу Лекена. Причому слід відзначити, що в групі пацієнтів, що отримували німесулід ефективність лікування була достовірно вищою, а в групі пацієнтів, що отримували диклофенак у ретардованій формі вказані індекси були достовірно нижчими ніж у пацієнтів, що застосовували мелоксикам. Тобто, за клінічною ефективністю дані препарати розподілилися наступним чином : німесулід – диклофенак – мелоксикам.

Ретельний аналіз впливу препаратів, що вивчалися, на ліпідний обмін і рівень СК показав (табл.2), що лише в групі хворих, які отримували диклофенак-ретард спостерігалася позитивна динаміка щодо зменшення атерогенності та концентрації рівня СК. Тоді як в інших групах достовірності в зміні показників не констатовано.

Динаміка коагуляційних властивостей крові (табл.3) у пацієнтів, що взяли участь у дослідженні продемонструвала зниження концентрації таких показників, як протромбіновий індекс, фібриноген В і збільшення рівня МНВ в групі диклофенаку-ретарду. Разом з тим, слід відзначити, що в групах хворих, що отримували німесулід і мелоксикам достовірної динаміки показників, що вивчалися не спостерігалася.

Наступним етапом нашого дослідження було провести моніторинг функціональних проб печінки за умов використання різних НПЗП. Спостереженням встановлено (табл.4), що достовірно зростання рівнів АЛТ і АСТ, лужної фосфатази на тлі недостовірних змін концентрації білірубину констатовано у пацієнтів, що використовували німесулід. Одночасно слід зауважити, що будь-яких функціональних змін печінки не спостерігалася за умов використання диклофенаку-ретарду та мелоксикаму.

Висновки.

Таким чином, слід зазначити, що в проведеному дослідженні підтверджені дані попередніх досліджень, які можуть використовуватись у хворих на остеоартроз.

1. Серед пацієнтів на остеоартроз велика частка припадає на хворих, що мають дисліпідемії (72%), артеріальну гіпертензію (56%) та середній ризик кардіоваскулярних ускладнень (78, 1%), що має враховуватися за умов призначення і вибору НПЗП.

2. Оцінка динаміки ліпідного спектру та рівня СК крові під впливом різних НПЗП показала незначний гіполіпідемічний і гіпоурікемічний ефекти диклофенаку-ретарду.

3. Моніторинг коагуляційних властивостей крові продемонстрував гіпокоагуляційні зміни за умов використання диклофенаку у

ретардованій формі, тоді як під впливом інших НПЗП будь-яких змін з боку цих показників не відзначено.

4. Аналіз змін функціональних проб печінки констатував достовірне збільшення АЛТ і АСТ, лужної фосфатази на тлі недостовірних змін білірубину в групі пацієнтів, що використовували німесулід. Разом із тим у хворих, що використовували диклофенак-ретард і мелоксикам достовірних змін показників біохімічного профілю функції печінки не спостерігалось.

Беручи до уваги наявність значної когорти пацієнтів з остеоартрозом, що мають дисліпідемії та КВР, найбільш адекватним НПЗП до використання є диклофенак-ретард.

Список опрацьованої літератури:

1. Page J. Consumption of NSAIDs and the development of congestive heart failure in elderly patients: an underrecognized public health problem / Page J, Henry D. // *Med. Arch Intern Med.* – 2000. - Mar 27;160(6):777-84.
2. Heerdink E.R. NSAIDs associated with increased risk of congestive heart failure in elderly patients taking diuretics / Heerdink E.R., Leufkens H.G., Herings R.M., Ottervanger J.P., Stricker B.H., Bakker A. // *Med. Arch Intern Med.* – 1998. - May 25;158(10):1108-12.
3. Bueno H. Use of non-steroidal antiinflammatory drugs and type-specific risk of acute coronary syndrome / Bueno H., Bardají A., Patrignani P., et al. // *Am. J. Cardiol.* – 2010. - Apr 15;105(8):1102-6.
4. Ng S.C. NSAID-induced gastrointestinal and cardiovascular injury. / Ng S.C., Chan F.K. // *Curr Opin Gastroenterol.* – 2010. - Nov;26(6):611-7.
5. Lee S.Y. Effect of ketorolac and diclofenac on the impairment of endothelium-dependent relaxation induced by reactive oxygen species in rabbit abdominal aorta / Lee S.Y., Suh J.K., Choi J.H., Jeon W.J., Cheong M.A. // *Korean J Anesthesiol.* – 2010. - Sep;59(3):196-202.
6. Bessone F. Non-steroidal anti-inflammatory drugs: What is the actual risk of liver damage? / Bessone F. // *World J Gastroenterol.* – 2010. - Dec 7;16(45):5651-61.
7. Gerstenfeld L.C. Differential inhibition of fracture healing by non-selective and cyclooxygenase-2 selective non-steroidal anti-inflammatory drugs / Gerstenfeld L.C., Thiede M., Seibert K., Mielke C., Phippard D., Svagr B., Cullinane D., Einhorn T.A. // *J Orthop Res.* - 2003. - Jul;21(4):670-5.
8. Barry S. Vet Non-steroidal anti-inflammatory drugs inhibit bone healing : A review. / Barry S. *Vet // Comp Orthop Traumatol.* – 2010. - Sep 9;23(6).
9. Tian W. Meta-analysis on the relationship between nonsteroidal anti-inflammatory drug use and gastric cancer / Tian W., Zhao Y., Liu S., Li X. // *Eur. J. Cancer. Prev.* – 2010. - Jul;19(4):288-98.
10. Bradley M.C. Non-steroidal anti-inflammatory drugs and pancreatic cancer risk: a nested case-control study / Bradley M.C., Hughes C.M., Cantwell M.M., et al. // *Br. J. Cancer.* – 2010. - Apr 27;102(9):1415-21.
11. Bendlin B.B. NSAIDs may protect against age-related brain atrophy / Bendlin B.B., Newman L.M., Ries M.L., Puglielli L., Carlsson C.M., Sager M.A., Rowley H.A., Gallagher C.L., Willette A.A., Alexander A.L., Asthana S., Johnson S.C. // *Front Aging Neurosci.* – 2010. - Sep 3;2.
12. Rebecca Grainger Medical management of osteoarthritis of the knee and hip joints / Rebecca Grainger, Flavia M. Cicuttini // *MJA.* – 2004. - 180 (5): 232-236
13. Chen Y.F. Cyclooxygenase-2 selective non-steroidal anti-inflammatory drugs (etodolac, meloxicam, celecoxib, rofecoxib, etoricoxib, valdecoxib and lumiracoxib) for osteoarthritis and rheumatoid arthritis: a systematic review and economic evaluation: [Monography] / Y.F. Chen, P. Jobanputra, P. Barton et al. – UK: Health technology assessment.– 2008.– V. 12(11).– P. 1–178.
14. Conroy M. Estimation of ten-year risk of fatal cardiovascular disease in Europe: the SCORE project / Conroy M., Pyorala K., Fitzgerald A.P. et al. // *Eur. Heart J.*- 2003.- V. 24.- P. 987-1003.

EVALUATION OF PLEIOTROPIC EFFECTS OF NON-STEROIDAL ANTI-INFLAMMATORY DRUGS IN PATIENTS WITH PRIMARY OSTEOARTHRITIS

Smiyan S. I., Makhovska O.S., Zarudna O. I., Hrymalyuk N. V., Slaba U. S., Husak S. R., ¹Zadorozhna L. V., ¹Legka L. L., ¹Lischyna L.I., ¹Tsydulyak B. Y.*

I.Ya.Horbachevsky State Medical University, m. Voli, 1, 46001, Ternopil, Ukraine

¹Municipal Institution of Ternopil Regional Council "Ternopil University Hospital", 1 Klinichna St., Ternopil, Ukraine

The article presents literature data based on the pleiotropic effects of non-steroidal anti-inflammatory drugs and demonstrated the results of their research on assessment of diclofenac, nimesulide and meloxicam on lipid metabolism, coagulation characteristics of blood, level of uric acid, liver function tests in patients with osteoarthritis, taking into account the presence of cardiovascular risk. It is shown that the most appropriate medication that could serve as a drug of choice in treating a specified group of patients is diclofenac-retard that has sufficient clinical effect and minor hypolipidemic and hypocoagulation action.

Key words: osteoarthritis, lipid metabolism, liver function tests, coagulation characteristics of blood, cardiovascular risk, non-steroidal anti-inflammatory drugs.

ОЦЕНКА ПЛЕЙОТРОПНЫХ ЭФФЕКТОВ НЕСТЕРОИДНЫХ ПРОТИВОВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ ПРЕПАРАТОВ ПРИ ПЕРВИЧНОМ ОСТЕОАРТРОЗЕ

Сміян С. І., Маховська О. С., Зарудна О. І., Грымалюк Н. В., Слаба У. С.,
Гусак С. Р. ¹Задорожня Л. В., ¹Легка Л. Л., ¹Лищина Л. І., ¹Цибуляк Б. Й.

Тернопольский государственный медицинский университет имени И. Я. Горбачевского,
майдан Воли, 1, 46001, Тернополь, Украина

¹Коммунальное учреждение Тернопольского областного совета «Тернопольская университетская больница»,
ул. Клиническая 1, 46002, Тернополь, Украина

В статье приведены данные из литературы, касающиеся плеiotропных эффектов нестероидных противовоспалительных препаратов, и продемонстрированы результаты собственных исследований про оценку влияния диклофенака, нимесулида и мелоксикама на липидный спектр, коагуляционные свойства крови, уровень мочевой кислоты, функциональные пробы печени у больных на остеоартроз, учитывая наличие сердечно-сосудистого риска. Констатировано, что наиболее адекватным препаратом, который может послужить препаратом выбора для лечения указанной когорты пациентов есть диклофенак ретардированная форма, которая имеет достаточный клинический эффект и незначительные гиполлипидемические и гипокоагулярные воздействия.

Ключевые слова: остеоартроз, липидный спектр, функциональные пробы печени, коагуляционные свойства, сердечно-сосудистый риск, нестероидные противовоспалительные препараты.

Табл. 2 - Динаміка показників ліпідного спектру і сечової кислоти

Показники		Загальний холестерин, ммоль/л	ЛПВЩ, ммоль/л	ЛПНЩ, ммоль/л	Тригліцериди, ммоль/л	Сечова кислота, ммоль/л
Група немісулід	до лікування	5,85±1,28	1,40±0,07	4,013±1,35	1,88±0,94	0,36±0,14
	після лікування	5,83±0,97	1,43±0,05	4,02±1,14	2,05±0,95	0,36±0,12
Група диклофенак	до лікування	5,322±0,83	1,22±0,18	3,25±0,85	2,22±1,26	0,47±0,2
	після лікування	4,225±0,73*	1,22±0,1	2,16±0,66*	1,8±0,86*	0,383±0,09*
Група мелоксикам	до лікування	6,72±1,47	1,48±0,14	4,21±0,98	3±2,93	0,37±0,05
	після лікування	6,40±1,06	1,23±0,07	3,96±0,80	3,05±2,7	0,37±0,04*

* - достовірна різниця у порівнянні з показниками до лікування

Табл. 3 - Показники коагулограми в динаміці лікування

Показники		Протромбіновий індекс, %	Фібриноген, г/л	Тромботест, ст.	Фібриноген В, (0 – (++++))	МНВ, ум.од.
Група немісулід	до лікування	90,90±6,42	5,02±1,33	V	++	1,09±0,08
	після лікування	89,31±5,17	4,46±0,77	V	++	1,066±0,07*
Група диклофенак	до лікування	94,608±4,19	5,17±0,95	VI	+	1,072±0,04
	після лікування	81,57±2,72*	4,56±0,85	V	+	1,044±0,04
Група мелоксикам	до лікування	95,04±3,12	4,64±0,9	V	+	1,05±0,04
	після лікування	95,77±3,79	4,33±0,8	V	++	1,01±0,03

* - достовірна різниця у порівнянні з показниками до лікування

Табл. 4 - Показники функції печінки в динаміці лікування

Показники		АЛаТ, Од/л	АСаТ, Од/л	Білірубін, ммоль/л	Лужна фосфатаза, Од/л
Група немісулід	до лікування	30,98±11,3	24,38±6,8	14,37±2,98	61,4±17,7
	після лікування	54,21±7,4*	34,02±4,6*	18,84±1,11	95,6±8,7*
Група диклофенак	до лікування	29,55±21,52	30,16±25,5	15,13±4,85	54,91±11,4
	після лікування	36,21±17,93	29,84±12,8	12,94±5,7	56,34±15
Група мелоксикам	до лікування	22,43±7,83	18,78±4,05	16,54±3,7	51,2±10,9
	після лікування	22,74±4,9	20,5±4,08	15,69±5,3	50,57±9,71

* - достовірна різниця у порівнянні з показниками до лікування