

# ПРЕВЕНТИВНО-ЛЕЧЕБНЫЕ СТРАТЕГИИ ФАРМАКОКОРРЕКЦИИ ГАСТРОПАТИИ, ИНДУЦИРОВАННОЙ НЕСТЕРОИДНЫМИ ПРОТИВОВОСПАЛИТЕЛЬНЫМИ ПРЕПАРАТАМИ

УДК 615.276:616.33-002  
DOI: 10.17816/RCF15414-23

© **Ф.В. Гладких**

*Институт медицинской радиологии им. С.П. Григорьева Национальной академии медицинских наук Украины, Харьков, Украина*

Для цитирования: Гладких Ф.В. Превентивно-лечебные стратегии фармакокоррекции гастропатии, индуцированной нестероидными противовоспалительными препаратами // *Обзоры по клинической фармакологии и лекарственной терапии.* – 2017. – Т. 15. – № 4. – С. 14–23. doi: 10.17816/RCF15414-23

Поступила в редакцию 12.10.2017

Принята к печати 05.12.2017

## Ключевые слова:

нестероидные противовоспалительные препараты; язвенность; НПВП-гастропатия; ингибиторы протонной помпы.

## Резюме

На сегодняшний день проблема профилактики и лечения гастропатии, ассоциированной с нестероидными противовоспалительными препаратами, не утратила своей актуальности. С целью снижения язвенности нестероидных противовоспалительных препаратов принято дополнять схему терапии препаратами других фармакологических групп — антацидами, альгинатами, М-холиноблокаторами, антагонистами гастриновых рецепторов, H<sub>2</sub>-гистаминоблокаторами, ингибиторами протонной помпы, синтетическими аналогами простагландинов или стимуляторами их синтеза, репаратантами, гастропротекторами, антиоксидантами и биофлавоноидами. В недавнем времени с этой целью было предложено применение препаратов, об-

ладающих поливекторными фармакологическими свойствами (винборон, тиотриазолин и др.). Также созданы комбинированные препараты «НПВП + лекарственные средства других фармакологических групп» — индотрил (индометацин + тиотриазолин), диклор (диклофенак + кверцетин), артротек (диклофенак натрия + мизопропростол), дуэксис (ибупрофен + фамотидин), вимово (напроксен + эзомепразол), аксорид (кетопрофен + омепразол), тивоаспекард (тиотриазолин + АСК), аспифат (АСК + сукральфат), Алка-Зельцер® (АСК + натрия бикарбонат) и др. Вторым направлением профилактики и ослабления гастротоксичности НПВП выступает совершенствование существующих нестероидных антифлогистиков — модификация газообразными молекулами (NO, H<sub>2</sub>S, CO), производными аминокислот, модуляторами «эффекторной функции» афферентных терминалей *n. vagus* (амтолметина гуацил), конъюгация с наночастицами биометаллов (Zn-ибупрофен, Zn-напроксен, Zn-индометацин).

## PREVENTIVE AND THERAPEUTIC STRATEGIES OF PHARMACO-CORRECTION GASTROPATHY INDUCED BY NONSTEROIDAL ANTI-INFLAMMATORY DRUGS

© *F.V. Hladkykh*

*Grigoriev Institute for medical Radiology, The National Academy of Medical Sciences of Ukraine, Kharkiv, Ukraine*

For citation: Hladkykh FV. Preventive and therapeutic strategies of pharmacocorrection gastropathy induced by nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Reviews on Clinical Pharmacology and Drug Therapy.* 2017;15(4):14-23. doi: 10.17816/RCF15414-23

Received: 12.10.2017

Accepted: 05.12.2017

◆ **Keywords:** nonsteroidal anti-inflammatory drugs; ulcerogenicity; NSAIDs-gastropathy; proton pump inhibitors.

◆ **Abstract.** Today the problem of prevention and treatment of gastropathy associated with nonsteroidal anti-inflammatory drugs has not lost its relevance. In order to reduce the ulcerogenicity of non-steroidal anti-inflammatory drugs, it is classically accepted to supplement the therapy scheme with preparations of other pharmaco-

logical groups — antacids, alginates, M-cholinoblockers, gastrin receptor antagonists, H<sub>2</sub>-histamine blockers, proton pump inhibitors, synthetic analogues of prostaglandins or stimulators of their synthesis, reparants, gastroprotectors. Nowadays, it was suggested I was suggested the use of drugs which have pharmacological properties polyvector (vinboron, thiotriazoline et al.). Also, the scientists started of combined preparations “NSAIDs + drugs other pharmacological groups” — indotril (indomethacin + thiotriazoline) diklor (diclofenac + quercetin)

Artrrotek (diclofenac sodium + misoprostol) dueksis (ibuprofen + famotidine) vimovo (naproxen + esomeprazole) aksorid (ketoprofen + omeprazole) tioaspekard (thiotriazolone + ACK) aspifat (ACK + sucralfate), Alka-Zeltser® (ACK + sodium bicarbonate), and others. The second direction is preventing and improving NSAID gastrototoxicity

Спектр гастроинтестинальных нежелательных явлений, связанных с приемом нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП), варьирует от легкой диспепсии до эрозий и пептических язв, а поражение может локализоваться на любом уровне желудочно-кишечного тракта (ЖКТ): НПВП-ассоциированные поражения пищевода (эзофагит), желудка (гастропатия), тонкой кишки (энтеропатия) или толстой кишки (колонопатия). Наиболее часто диагностируемая патология — НПВП-гастропатия.

Термин «НПВП-гастропатия» (NSAIDs-gastropathy), предложенный в 1986 г. S.H. Roth, употребляется для обозначения патологии желудка и двенадцатиперстной кишки, связанной с приемом НПВП и диагностируемой при наличии повреждения слизистой оболочки гастродуоденальной зоны с формированием эрозий и язв, а также их осложнений (кровотечения, перфорация, нарушение проходимости и др.). Согласно действующей на сегодня Международной классификации болезней 10-го пересмотра (1993) эти осложнения обозначаются «НПВП-гастропатия: язва желудка, осложненная кровотечением» или другие эрозивно-язвенные поражения гастродуоденальной зоны (Y 45.8, K 25, K 92) [15, 18, 23, 41, 47].

Анализ открытых литературных источников платформы Google Scholar показал, что ежегодно (2000–2016) публикуется  $402 \pm 11$  (95 % ДИ: 380–424) научных работ, в которых встречается термин NSAID-gastropathy.

Применение НПВП практически в 100 % случаев приводит к развитию острого гастрита в течение недели. Геморрагии, эрозии, язвы слизистой оболочки желудка (СОЖ) встречаются у 50–75 % пациентов, принимающих НПВП не менее трех месяцев [1]. По данным Научно-исследовательского института ревматологии им. В.А. Насоновой, у пациентов с ревматологическими заболеваниями, принимавшими НПВП не менее 1 мес., наиболее частыми клиническими симптомами со стороны ЖКТ были метеоризм и тяжесть в эпигастрии (37,4 %), симптомы гастроэзофагеального рефлюкса (37,3 %), боль в эпигастриальной области (35,1 %), тошнота (28,1 %), нарушение стула (запор — 31,7 %, диарея — 11,8 %) [6]. Однако следует отметить, что в 40–45 % случаев развитие НПВП-гастропатии мало- или бессимптомно [10].

Механизмы, лежащие в основе гастроинтестинальной токсичности НПВП, отличаются комплексностью и являются результатом как системного

protrudes improving existing non-steroidal drugs – modification of gaseous molecules (NO, H<sub>2</sub>S, CO), amino acid derivatives, modulators “effector function” of afferent terminals *n. vagus* (amtolmetina guatsil) to pairing with nanoparticles biometals (Zn-ibuprofen, Zn-naproxen, Zn-indomethacin).

(простагландин (Pg)-зависимые и Pg-независимые), так и местного (топического) их действия, что обуславливает использование препаратов разной направленности для профилактики и лечения НПВП-гастропатии [6, 15, 18].

## КИСЛОТОСУПРЕССИВНАЯ ТЕРАПИЯ

Как известно, кислотопродуцирующие обкладочные клетки желудка обеспечивают поддержание высокой концентрации HCl (160 ммоль/л, pH 0,8). Проферменты пепсиногены, синтезируемые главными клетками фундальных желез желудка, которые преобразуются под действием HCl в протеолитические ферменты — пепсины, также относятся к агрессивным компонентам желудочного сока (ЖС). Снижение кислотности ЖС достигается нейтрализацией уже выделившейся HCl или же подавлением ее образования.

С целью нейтрализации соляной кислоты используются антациды (всасывающиеся, невсасывающиеся (адсорбирующие)) и альгинаты, которые дают быстрый, но краткосрочный эффект в течение периода нахождения препарата в полости желудка (обычно от 30 мин до 4 ч) [16]. Всасывающиеся (растворимые, системные) **антациды**: NaHCO<sub>3</sub> (поваренная сода) по 0,5–1,0 г *per os* (1 г нейтрализует 11,9 ммоль HCl); CaCO<sub>3</sub> (мел осажденный) по 0,5–1,0 г *per os* (1 г нейтрализует 20 ммоль HCl); MgO (жженая магнезия) или 4MgCO<sub>3</sub> · Mg(OH)<sub>2</sub> · nH<sub>2</sub>O по 0,5–1 г *per os* (1 г MgO нейтрализует 49,6 ммоль HCl); смесь Бурже (4MgCO<sub>3</sub> · Mg(OH)<sub>2</sub> · 4H<sub>2</sub>O или 4MgCO<sub>3</sub> · Mg(OH)<sub>2</sub> · 5H<sub>2</sub>O). Ренни (680 мг CaCO<sub>3</sub> + 80 мг MgCO<sub>3</sub>) по 1–2 табл. 4 р/д используется в основном для самолечения и практически утратил свое клиническое значение, что объясняется большим числом нежелательных реакций: развитие метаболического алкалоза, синдром «рикошета» (вторичной гиперсекреции), повышенное газообразование (NaHCO<sub>3</sub>), гиперкальциемия, запоры (CaCO<sub>3</sub>), поносы (MgO), гипермагниемия и др. [11]. Сравнительно большей эффективностью обладают невсасывающиеся (нерастворимые, несистемные, адсорбирующие) антациды (алюминиевые соли фосфорной кислоты и алюминиомагниевого антациды) — алмагель, алюмаг, гастал, маалокс, фосфалюгель и др. Указанные препараты адсорбируют HCl и образуют с ней буферные соединения, не вызывая при этом изменения кислотно-щелочного равновесия. Следует отметить, что ан-

тациды, содержащие алюминий ( $\text{Al}(\text{OH})_3$ ), способны стимулировать регенерацию слизистой оболочки, активировать фосфолипазу  $\text{A}_2$  и тем самым обеспечивают выработку арахидоновой кислоты для синтеза простагландинов в слизистой оболочке желудка, однако при длительном использовании способны угнетать моторику кишечника, нарушать минеральный костный обмен («нюкастловская костная болезнь», остеопороз, остеопения), вызывать развитие гипопаратиреоза, нефро- и энцефалопатии и др. [11]. Кроме того, к адсорбирующим антацидам можно отнести висмута нитрат основной (смесь  $\text{BiNO}_3(\text{OH})$ ,  $\text{BiONO}$  и  $\text{BiOON}$ ) и комбинированные препараты на его основе (викалин, викаин и др.), обладающие, помимо сорбционного действия, обволакивающим (антацид локального действия) и частично антисептическим эффектом.

Нейтрализации агрессивного содержимого желудка также можно достичь применением препаратов на основе альгиновой кислоты (нейтральные полисахаридные полимеры бурых водорослей *Laminaria hyperborea*, *Macrocystis pyrifera* и *Ascophyllum nodosum* и др.) — **альгинатов** (гавискон, гевискон, ламиналь и др.). Остатки  $\beta$ -D-маннуроновой кислоты придают альгинатным растворам вязкость, а остатки  $\alpha$ -L-гулуриновой кислоты образуют гелевую субстанцию при реакции с катионами  $\text{Ca}^{+2}$  или  $\text{Fe}^{3+}$ , что приводит к формированию гелеобразного барьера на поверхности жидкого содержимого желудка [18]. Отношение остатков  $\beta$ -D-маннуроновой кислоты к остаткам  $\alpha$ -L-гулуриновой кислоты у разных водорослей варьирует от 0,34 до 1,79, при этом чем больше в полисахариде  $\alpha$ -L-гулуриновой кислоты, тем выше прочность геля [25].

На сегодняшний день применение антацидов и альгинатов целесообразно лишь при неязвенной диспепсии (гастралгия, изжога и т. п.), ассоциированной с приемом НПВП. Профилактическая и/или лечебная эффективность указанных препаратов при НПВП-гастропатии значительно уступает по эффективности подходу, направленному на уменьшение кислотопродукции [13]. Подавление выделения соляной кислоты может быть достигнуто блокадой рецепторов на базальной мембране париетальных кислотопродуцирующих клеток — M-холинергических,  $\text{H}_2$ -гистаминовых и/или гастриновых рецепторов, а также ингибированием  $\text{H}^+/\text{K}^+$ -АТФазы, обеспечивающей секрецию ионов водорода ( $\text{H}^+$ ) в просвет желудка. В настоящее время M-холиноблокаторы (неселективные (атропин 0,1 % — 0,5–1,0 мл подкожно за 30 мин до еды; метацин 0,002 *per os* 3 р/д; платифиллин 0,003 *per os* 3 р/д) и селективные (гастроцепин (пирензепин) 0,025–0,05 *per os* 2 р/д)) утратили свою клиническую ценность и крайне редко используются из-за множества побочных эффектов (сухость во рту, снижение остроты зрения, повышение внутриглазного давления, тахикардия, задержка мочеиспускания, атонический запор, галлюцинации, головокружение и др.) и незначительного воздей-

ствия на продукцию HCl (блокируется только один из трех путей стимуляции) [16].

Практически сопоставимы по эффективности **антагонисты гастриновых рецепторов** (проглумид 0,2 *per os* 4 р/д) и появившиеся в середине 70-х гг. XX в.  $\text{H}_2$ -гистаминоблокаторы (циметидин 0,2; ранитидин 0,15; фамотидин 0,02; низатидин 0,015; роксацидин 0,075 *per os* 2 р/д), которые впервые позволили успешно снизить желудочную секрецию более чем на 60 % и достичь интрагастрального  $\text{pH} > 3$ , поскольку блокада  $\text{H}_2$ -гистаминовых рецепторов подавляет не только гистаминовый, но и гастриновый путь стимуляции париетальных клеток [16]. Однако следует отметить, что оба вышеуказанных подхода оставляют возможность ацетилхолиновой стимуляции секреции HCl.

Для практически полной кислотосупрессии целесообразно воздействовать на  $\text{H}^+/\text{K}^+$ -АТФазу (протонную помпу) — универсальный конечный механизм выброса соляной кислоты в просвет желудка, используя ингибиторы протонной помпы (ИПП): омепразол, лансопразол, эзомепразол, рабепразол. Применение ИПП снижает продукцию HCl более чем на 90 %, однако истощение защитного кислотно-пептического барьера закономерно сопровождается синдромом избыточного бактериального роста, повышающего риск развития кишечных инфекций, включая псевдомембранозный колит (*Clostridium difficile*), приводит к развитию мальабсорбции определенных веществ с последующим их дефицитом (витамин  $\text{B}_{12}$ ,  $\text{Fe}^{2+}$ ,  $\text{Mg}^{2+}$ ,  $\text{Ca}^{2+}$ ), прогрессированию остеопороза, гипергастринемии и др. [8, 28]. Дисбактериоз, в свою очередь, способствует развитию воспалительного процесса в СОЖ и толстой кишке, признаками которого являются нарушение баланса между про- и противовоспалительными цитокинами, развитие нитрозо-оксидативного стресса и дегградация коллагеновых и неколлагеновых белков слизи с последующим разрушением слизистого барьера и, как следствие, нарушение резистентности и снижение интенсивности регенераторных процессов [4, 45].

Большое значение имеет рН-селективность ИПП, которая рассматривается в качестве ведущего механизма потенциальных побочных эффектов при длительной терапии ИПП, так как протонные помпы ( $\text{H}^+/\text{K}^+$ - или  $\text{H}^+/\text{Na}^+$ -АТФазы), помимо париетальных клеток, выявлены в клетках других органов и тканей: в эпителии кишечника и желчного пузыря, почечных канальцах, эпителии роговицы, мышцах, клетках иммунной системы (нейтрофилах, макрофагах и лимфоцитах), остеокластах и др. [1, 24]. Кроме того, в цитоплазме многих клеток человеческого организма локализуется близкий по биохимическому строению фермент — вакуолярная  $\text{H}^+$ -АТФаза, активность которой в той или иной степени может быть подавлена при использовании ИПП [8]. Из этого следует, что при условии активации ИПП за пределами секреторных канальцев париетальной клетки суще-

ствует теоретическая возможность их воздействия на все эти структуры. Из известных ИПП пантопразол — наиболее pH-селективный, а рабепразол — наименее pH-селективный ИПП [1]. Клиническое значение данного обстоятельства трудно переоценить, поскольку блокада протонных помп, расположенных вне обкладочных клеток главных желудочных желез, может вызывать серьезные осложнения при длительном приеме препарата. Например, торможение активности нейтрофилов может приводить к увеличению заболеваемости пневмониями, а нарушение созревания остеокластов — к высокому риску остеопоретических переломов шейки бедра, что особенно важно для полиморбидных пациентов пожилого возраста, длительно принимающих неселективные ИПП [1].

Еще одно неприятное свойство ИПП — негативное фармакологическое взаимодействие с рядом лекарственных препаратов, широко используемых в клинической практике. В последние годы большое внимание медицинской общественности привлекла проблема взаимодействия ИПП и клопидогреля — важнейшего антиагрегантного средства, широко применяемого для предупреждения сосудистых тромбозов, в том числе в рамках комбинированной терапии, включающей, помимо этого препарата, низкие дозы аспирина [8, 27, 40, 50].

Одним из наиболее крупных исследований в этом направлении стала работа немецких ученых D. Sibbing et al. [48]. Исследуемую группу составили 1000 кардиологических пациентов, получавших клопидогрель; 268 (26,8 %) из них по соответствующим показаниям принимали ИПП (пантопразол, омепразол и эзомепразол). Показателем антиагрегантного действия был тест аденозиндифосфат (АДФ)-индуцированной агрегации тромбоцитов. Согласно полученным результатам омепразол (но не два других ИПП) отчетливо ухудшал эффект клопидогреля. В группе омепразола агрегация составила 295,5 (193,5–571,2) АУ/мин; в группе пантопразола — 226,0 (150,0–401,5) АУ/мин; в группе эзомепразола — 209,0 (134,8–384,8) АУ/мин. При этом у больных, не получавших ИПП, агрегация составила 220,0 (143,8–388,8) АУ/мин, то есть была выше, чем при приеме эзомепразола [8].

## НИВЕЛИРОВАНИЕ ДЕФИЦИТА ПРОСТАГЛАНДИНОВ

Угнетение синтеза простагландинов вследствие ингибирования циклооксигеназы (ЦОГ) является основой как ожидаемого клинического действия НПВП (уменьшение вазодилатации, отека, боли и др.), так и нежелательного побочного эффекта в виде повреждающего, ulcerогенного, действия на СОЖ [7]. Применение синтетического аналога PGE<sub>1</sub>, **мизопростола** (0,0002 *per os* 2–4 р/д) уменьшает частоту развития язвенных поражений верхних отделов ЖКТ

и снижает риск кровотечений. Существуют также другие аналоги природных PGE<sub>1</sub>: риопростил (аналог PGE<sub>1</sub>), энпростил, арбапростил и тимопростил (аналог PGE<sub>2</sub>). К числу побочных эффектов мизопростола и его аналогов относятся диарея, метеоризм, абдоминальные судороги, головная боль, тошнота, рвота, метеоризм, диспепсия, анорексия и др. [21].

Кроме синтетических аналогов PGE<sub>1</sub> в клиническую практику были внедрены препараты, которые не являются PGE<sub>1</sub>, но также оказывают цитопротекторное действие на СОЖ. Один из таких препаратов — **ребамипид** (мукоген). Ребамипид (0,1 *per os* 3 р/д) стимулирует образование PGE<sub>1</sub>, «очищает» слизистую от свободных радикалов и таким образом способствует защите слизистой желудка [7, 44, 53].

## РЕПАРАНТЫ

Ускорить регенерацию или репарацию поврежденного НПВП эпителия СОЖ можно путем ускорения синтеза белков и нуклеиновых кислот, улучшения микроциркуляции, активации тканевого дыхания, улучшения энергетического обмена. В качестве стимуляторов регенерации используют солкосерил, метилурацил, витамин U (от *ulcus* — язва), синтетический опиоидный пептидный препарат даларгин, оксиферрискорбон натрия (0,03 в/м 2 р/д), метандростенолон и др.

Многочисленные клинические и экспериментальные исследования показали, что в основе репаративного действия **даларгина** (0,001 в/м 2 р/д) в отношении эрозивно-язвенных поражений ЖКТ, обусловленных применением НПВП, лежит целый комплекс его свойств: активация репаративной регенерации тканей, стимулирующее действие на процессы синтеза ДНК в клетках гастродуоденальной слизистой, угнетение желудочной секреции, выраженная ингибция панкреатической секреции, угнетение ферментативной активности поджелудочной железы, улучшение системной гемодинамики и микроциркуляции в зоне повреждения, улучшение работы дренажной функции лимфатической системы (лимфодинамика) и иммуномодулирующее действие, антистрессорное действие, поддержание структурного гомеостаза в состоянии равновесия [2].

**Солкосерил** (0,04 *per os* 3 р/д или 0,09 в/м 2 р/д) оказывает позитивное воздействие на принекротическую зону эрозивно-язвенного дефекта СОЖ — улучшает капиллярное кровообращение, насыщает ткани пурино- и аминокислотами, ускоряет грануляцию и эпителизацию патологически измененных тканей [42].

## ГАСТРОПРОТЕКТОРЫ

К числу препаратов, повышающих резистентность СОЖ к действию агрессивных факторов же-

лудочного сока (гастропротекторов), относятся сукральфат, карбеноксолон натрия, препараты висмута (висмута субгаллат, висмута субнитрат, висмута трикалия дицитрат (де-нол)), аттапулгит (магния алюмосиликат гидрат коллоидный) и др.

Хороший профилактический эффект в отношении формирования эрозий желудка при терапии НПВП дает **сукральфат** (0,5–1,0 *per os* 1 р/д) — основная алюминевая соль сульфатированной сахарозы, образующая при контакте с белками поврежденной СОЖ сложный нерастворимый комплекс в виде защитной пленки на поверхности эрозии или язвы. Сукральфат, содержащий ионы алюминия, повышает синтез Рg в слизистой оболочке ЖКТ, что определяет его высокую репарационную активность [35]. Кроме того, сукральфат локально нейтрализует желудочный сок, не влияя на pH всего желудка, замедляет действие пепсина, абсорбирует желчные кислоты и увеличивает сопротивляемость СОЖ [52].

**Де-нол** (0,12 *per os* 4 р/д) — коллоидный препарат висмута, образующий в кислой среде (pH < 4) барьер на поверхности НПВП-индуцированных эрозий и язв, препятствующий обратной диффузии H<sup>+</sup>. При приеме внутрь де-нол вызывает образование хелатных соединений висмута и протеинов язвенного экссудата, что приводит к образованию коллоидной массы, которая распределяется по поверхности СОЖ и обволакивает париетальные клетки, оказывая таким образом цитопротекторное действие. Де-нол обладает незначительной кислотнo-нейтрализующей активностью, однако способен ингибировать активность пепсина, повышать секрецию защитной слизи и стимулировать образование РgE<sub>2</sub>. Кроме того, он обладает антихеликобактерной активностью — угнетает развитие *Helicobacter pylori* и в значительной степени ингибирует их адгезию к эпителиоцитам СОЖ. Однако при длительном использовании препаратов висмута регистрируется потемнение стула, окрашивание полости рта, а в тяжелых случаях — висмутовая энцефалопатия [9].

В основе гастропротективной активности **карбеноксолона натрия** (0,1 *per os* 3 р/д) лежит его минералокортикоидная активность. По данным литературных источников [31], он способен повышать секрецию слизи и изменять ее состав путем увеличения синтеза гликопротеинов и сиаловых кислот. Кроме того, данный препарат угнетает активацию пепсиногена и повышает длительность жизни покровного эпителия СОЖ. Однако побочные эффекты, обусловленные его минералокортикоидной активностью (гипокалиемия, гипернатриемия, артериальная гипертензия), значительно ограничивают его клиническое применение.

## АНТИОКСИДАНТЫ И БИОФЛАВОНОИДЫ

Неоспоримыми цитопротекторными свойствами при НПВП-гастропатии обладают препараты

с антиоксидантной активностью, поскольку нарушение перекисного окисления липидов и разобщение дыхательной цепи выступают одним из патогенетических механизмов ulcerогенного действия нестероидных антифлогистиков. Экспериментально и клинически уже доказана эффективность мексидола, гипоксена, метапрота, кверцетина, рутина, диосмина и др.

Выраженными антиоксидантными свойствами обладают биофлавоноиды, что указывает на целесообразность их применения с целью нивелирования ulcerогенного действия противовоспалительных препаратов нестероидной структуры. Флавоноиды характеризуются определенным сродством к липидам, что связано с наличием гидроксигрупп в агликонах и углеводных фрагментах гликозидов. Легко окисляясь, они способствуют восстановлению других веществ либо предохраняют их от окисления. При экспериментальных НПВП-индуцированных поражениях СОЖ показано гастропротективное действие экстрактов *Usnea longissima*, *Aronia melanocarpa*, *Xanthophyllomyces dendrorhous*, *Justicia prostrata*, *Amaranthus hypochondriacus* и др. [59].

## МОДИФИКАЦИЯ НПВП ГАЗООБРАЗНЫМИ МОЛЕКУЛАМИ

Широкий диапазон физиологических эффектов газообразных медиаторов, в частности оксида азота (NO), монооксида углерода (CO) и сероводорода (H<sub>2</sub>S), выявленный в последние годы, послужил толчком к серьезным исследованиям возможности использования этих веществ для защиты слизистой оболочки ЖКТ при приеме НПВП [14, 19]. Мишенью газотрансмиттеров служит покровный эпителий желудка и кишечника, в котором под влиянием H<sub>2</sub>S и NO установлена активация продукции слизи и бикарбонатов [34, 51]. Показано стимулирующее действие газов-медиаторов на пролиферацию недифференцированных клеток, что обеспечивает репарацию язвенных дефектов [22, 34]. Важным элементом протекторного действия газвысвобождающих препаратов на ЖКТ являются оптимизация состава флоры и восстановление взаимоотношений между макро- и микроорганизмом [37]. Следует отметить, что газообразные медиаторы принимают участие в регуляции процессов апоптоза и пролиферации клеток СО ЖКТ [34].

Выраженный защитный эффект СО-высвобождающих молекул был продемонстрирован на моделях воспаления ЖКТ. Тем не менее на сегодняшний день нет НПВП, выступающих донаторами СО. Лишь I. Zanellato et al. [58] описали производное аспирина с антипролиферативным и противовоспалительным действием [14].

Оксид азота представляет собой мощный вазодилатор, ингибирует активацию лейкоцитов, способствует поддержанию целостности сосуди-

стого эндотелия, а также стимулирует секрецию слизи и бикарбоната в ЖКТ [36]. Все эти эффекты способствуют повышению защиты слизистой оболочки ЖКТ и, следовательно, обеспечивают снижение тяжести повреждения слизистой при действии НПВП. Кроме того, эндогенный NO играет важную роль в заживлении язв [22, 34]. Эти факты легли в основу разработки **NO-высвобождающих НПВП (CINODs)** — cyclooxygenase-inhibiting nitric oxide donors): NO-аспирин, NO-диклофенак, NO-напроксен, NO-флубипрофен, NO-кетопрофен, NO-сулиндак, NO-ибупрофен, NO-индометацин и др. [14].

Сульфид водорода, так же как и NO, является потенциальным ингибитором лейкоцитарной адгезии к сосудистому эндотелию, что может иметь практическое значение в предупреждении или уменьшении гастродуоденального повреждения при приеме НПВП [7, 15]. H<sub>2</sub>S обладает широким спектром физиологических эффектов, включая нейромодулирующее, сосудорасширяющее и противовоспалительное действие [14, 15, 30, 54, 56, 57]. Открытие данных свойств сероводорода легло в основу разработки новых противовоспалительных средств, высвобождающих H<sub>2</sub>S. К настоящему моменту получены веские доказательства того, что H<sub>2</sub>S-релизинг-фрагменты, прикрепленные к различным НПВП, значительно уменьшают повреждающее действие последних на ЖКТ, не снижая при этом противовоспалительный эффект [30, 55]. Для некоторых препаратов установлено даже повышение противовоспалительной активности гибридов НПВП + H<sub>2</sub>S-релизинг-фрагмент. Примером такого нового препарата является АТВ-346, представляющий собой H<sub>2</sub>S-высвобождающее производное напроксена [14, 15, 54].

### МОДУЛЯЦИЯ «ЭФФЕКТОРНОЙ ФУНКЦИИ» АФФЕРЕНТНЫХ ТЕРМИНАЛЕЙ *N. VAGUS*

Привлекает внимание появившийся в недавнем времени модифицированный НПВП **амтолметина гуацил**, особенностью которого является его взаимодействие с рецепторами, которые способны связываться с гомованиламиновыми лигандами (ванилоидами) и селективно модулировать локальную «эффекторную функцию» первичных афферентов. Эти рецепторы получили название ванилоидные (капсаициновые) рецепторы (vanilloid receptor), принадлежат к суперсемейству TRP (transient receptor potential) катионных каналов и образуют в совокупности одно из шести суперсемейств — TRPV<sub>1</sub> (transient receptor potential vanilloid 1). Взаимодействие амтолметила гуацила с TRPV<sub>1</sub> СОЖ (до попадания в системный кровоток) сопровождается индукцией каскада биохимических превращений, которые активируют NO-синтазы, снижают стимулированную продукцию HCl, подавляют перекисное окисление липидов и др. [29].

По данным литературных источников [3, 4, 32], TRPV<sub>1</sub> локализуется на чувствительных нейронах системы блуждающего нерва (*n. vagus*) и тройничного нерва (*n. trigeminus*), в симпатических нервных сплетениях кишечника, мочевого пузыря, в некоторых структурах центральной нервной системы (*corpus striatum*, гиппокамп, ядра мозжечка), а также эпителиоцитах кишечника и мочевого пузыря и др. Как известно, нервные сплетения желудка почти на 90–100 % представлены синаптическими окончаниями преганглионарных волокон *n. vagus* [3, 4]. Концепция «эффекторной функции» афферентных окончаний и сведения о наличии у определенной части чувствительных терминалей *n. vagus* везикул, содержащих нейропептиды, такие как субстанция P (SP), кальцитонин-ген родственный пептид (CGRP) и др., позволяют рассматривать модуляцию активности афферентных окончаний как перспективный подход к гастропротективной терапии [3, 4, 38, 39, 46].

Анализ результатов исследований [4, 39], направленных на изучение влияния модуляторов активности TRPV<sub>1</sub> на функциональное состояние желудочно-кишечного тракта, показал, что агонисты ванилоидных рецепторов (в частности, активные компоненты жгучих специй — ванилин, капсаицин, гингерол, зингерол, изотиоцианаты и др.) обладают выраженным гастропротективным действием. Активация TRPV<sub>1</sub> приводит к экзоцитозу из С-афферентов нейропептидов (CGRP, SP, NKA, соматостатина и др.). Соматостатин, влияя на G-протеин-сопряженные рецепторы (GPCR), приводит к снижению продукции HCl в желудке [4]. Высвобождение CGRP вызывает активацию P<sub>g</sub>-опосредованных механизмов защиты слизистой оболочки желудка — повышение продукции P<sub>g</sub>E<sub>2</sub>, который, взаимодействуя с рецепторами EP1, приводит к повышению продукции HCO<sub>3</sub><sup>-</sup>.

Важным механизмом гастропротективного эффекта выступает индукция образования NO (через активацию NO-синтазы) под влиянием CGRP и SP, который взаимодействует с рецепторами нейрокина первого типа (NK<sub>1</sub>R). Из литературных источников [3, 4] известно, что NO обладает протективным действием в отношении СО ЖКТ: повышает слизеобразование и секрецию бикарбонатов, улучшает гастроинтестинальный кровоток, ускоряет ангиогенез, снижает желудочную секрецию, блокирует адгезию нейтрофилов к эндотелию сосудов и др.

### ПРОИЗВОДНЫЕ АМИНОКИСЛОТ

Д.Б. Холодов и проф. В.А. Николаевский экспериментально установили, что профилактическое применение таурина (7,14 мг/кг, в/ж) при НПВП-гастропатии, индуцированной кеторолака трометаминном, снижает количество эрозивно-язвенных

дефектов и препятствует изменению морфологической структуры СОЖ. По мнению авторов, способность таурина препятствовать язвообразованию связана с его доказанными антиоксидантными и мембранопротекторными свойствами, а также свойством нормализовывать соотношения фосфолипидов мембран клеток и отношения холестерина к фосфолипидам [20]. S. Sanchez-Fidalgo et al. установили, что комбинированное назначение L-аргинина с ибупрофеном улучшает прогноз после формирования повреждения СОЖ от НПВП за счет усиления выработки P<sub>gE</sub><sub>2</sub>, что в конечном счете приводило к усилению неоангиогенеза в пораженной области [43].

Привлекают внимание исследования гастропротективных свойств серосодержащих незаменимых аминокислот (таурин, метионин и др.). По данным доклинических исследований Л.Р. Ульяниной [17], профилактическое введение литиевого комплекса L-метионина (Li-L-Met; 350 мг/кг, в/ж) полностью предупреждало язвообразование, вызванное индометацином (10 мг/кг по 5 дней в/ж).

## МЕТАЛЛОКОМПЛЕКСЫ

Результаты экспериментальных исследований M. Jarosz et al. показали, что комплексообразование ибупрофена и напроксена с наночастицами Zn кроме потенцирования противовоспалительных свойств указанных препаратов приводило к достоверному снижению ulcerогенного действия на СОЖ экспериментальных животных [33]. Эти данные согласовывались с ранее опубликованными данными С.Т. Dillon et al. об улучшении гастроинтестинального профиля безопасности индометацина при его конъюгации с Zn [26].

## ПРЕПАРАТЫ С ПОЛИТРОПНЫМИ ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИМИ СВОЙСТВАМИ

Принимая во внимание многогранность патогенеза развития гастропатии, индуцированной НПВП, ученые-фармакологи предложили применять препараты с политропными фармакологическими свойствами с целью ослабления ulcerогенности антифлогистиков нестероидной природы. Результаты комплексных исследований показали эффективность препаратов с поливекторным типом действия, в частности винборона (0,04 *per os* 3 р/д), тиотриазолина, корвитина и др., как средств профилактики и лечения гастропатии, индуцированной диклофенаком натрия, ибупрофеном, индометацином, ацетилсалициловой кислотой (АСК) и др. Кроме того, были созданы комбинированные препараты «Индотрил» — комбинация индометацина и тиотриазолина и «Диклор» — комбинация диклофенака натрия и корвитина [3, 5, 12, 49, 60].

## КОМБИНИРОВАННЫЕ ГАСТРОЦИТОПРОТЕКТОРНЫЕ ПРЕПАРАТЫ

Широкий спектр препаратов с защитным действием на СОЖ при НПВП-гастропатии и необходимости комбинированного применения нескольких цитопротекторных препаратов стали предпосылкой для создания комбинированных препаратов. Так, внедрены в клиническую практику пилорид (ранитидин + цитрат висмута), гебискон (натрия альгинат + натрия гидрокарбонат + кальция карбонат), викалин (основной нитрат висмута + основной карбонат магния + гидрокарбонат натрия + порошок корневища аира + келлин + рутин). Широкое применение нашли так называемые «антиоксидантные комплексы», например селцинк плюс (селен + цинк + бета-каротин + витамин Е + аскорбиновая кислота).

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

На сегодняшний день проблема профилактики и лечения гастропатии, ассоциированной с нестероидными противовоспалительными препаратами, не утратила своей актуальности. На это указывает стабильно высокое число публикаций (402 ± 11 в год), в которых упоминается термин «НПВП-гастропатия». С целью снижения ulcerогенности НПВП классически принято дополнять схему терапии препаратами других фармакологических групп — антацидами, альгинатами, М-холиноблокаторами, антагонистами гастриновых рецепторов, H<sub>2</sub>-гистаминоблокаторами, ИПП, синтетическими аналогами простагландинов или стимуляторами их синтеза, репаратантами, гастропротекторами, антиоксидантами и биофлавоноидами. В недавнем времени с этой целью было предложено применение препаратов, обладающих поливекторными фармакологическими свойствами (винборон, тиотриазолин и др.). Также имеет место создание комбинированных препаратов «НПВП + лекарственные средства других фармакологических групп»: индотрил (индометацин + тиотриазолин), диклор (диклофенак + кверцетин), артротек (диклофенак натрия + мизопростол), дуэксис (ибупрофен + фамотидин), вимово (напроксен + эзомепразол), аксорид (кетопрофен + омепразол), тиоаспекард (тиотриазолин + АСК), аспифат (АСК + сукральфат), Алка-Зельцер® (АСК + натрия бикарбонат) и др.

Вторым направлением профилактики и ослабления гастротоксичности НПВП выступает совершенствование существующих нестероидных антифлогистиков — модификация газообразными молекулами (NO, H<sub>2</sub>S, CO), производными аминокислот, модуляторами «эффекторной функции» афферентных терминалей *n. vagus* (амтолметина гуацил), конъюгация с наночастицами биометаллов (Zn-ибупрофен, Zn-напроксен, Zn-индометацин).

ЛИТЕРАТУРА

1. Балукова Е.В. НПВП-индуцированная гастропатия: от понимания механизмов развития к разработке стратегии профилактики и лечения // Российский медицинский журнал. – 2017. – № 10. – С. 697–702. [Balukova EV. NSAID-induced gastropathy: from an understanding of the mechanisms of development to the development of a strategy of prevention and treatment. *Russian medical journal*. 2017;(10):697-702. (In Russ.)]
2. Булгаков С.А. Гексапептид даларгин в клинической гастроэнтерологии: 30-летний опыт использования препарата // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. – 2016. – № 3. – С. 103–112. [Bulgakov SA. Hexapeptide dalargin in clinical gastroenterology: 30 years of experience using the drug. *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology*. 2016;(3):103-112. (In Russ.)]
3. Гладких Ф.В. Характеристика механизмов антиульцерогенного действия агонистов ванилоидных рецепторов (TRPV<sub>1</sub>) на модели гастропатии, индуцированной ацетилсалициловой кислотой // Фармация и фармакология. – 2017. – Т. 5. – № 3. – С. 283–301. [Hladkykh FV. The characteristics of the mechanisms of anti-ulcerogenic action of vanilloid receptor agonists (TRPV<sub>1</sub>) on the model of gastropathy induced by acetylsalicylic acid. *Pharmacy and pharmacology*. 2017;5(3):283-301. (In Russ.)]. doi: 10.19163/2307-9266-2017-5-3-283-301.
4. Гладких Ф.В., Степанюк Н.Г. Вінборон: перший український гастропротектор — агоніст ванілоїдних рецепторів (TRPV<sub>1</sub>) // Фармакологія та лікарська токсикологія. – 2016. – 4–5(50). – С. 20–29. [Hladkykh FV, Stepanyuk NH. Vinboron: The first Ukrainian gastroprotector — the vanilloid receptor agonist (TRPV<sub>1</sub>). *Pharmacology and drug toxicology*. 2016;4-5(50):20-29. (In Ukr.)]
5. Гладких Ф.В., Степанюк Н.Г. Сучасні шляхи послаблення ульцерогенності нестероїдних протизапальних засобів: досягнення, невирішені питання та шляхи оптимізації // Запорозький медичний журнал. – 2014. – № 2 (83). – С. 82–86. [Hladkykh FV, Stepanyuk NH. New approaches to reduce ulcerogenicity of nonsteroidal anti-inflammatory drugs: achievements, unsolved issues and ways to optimize. *Zaporozhye Medical Journal*. 2014;2(83):82-86. (In Ukr.)]. doi: 10.14739/2310-1210.2014.2.25437.
6. Голованова Е.В. Защита слизистой оболочки ЖКТ от повреждающего действия нестероидных противовоспалительных препаратов // Клиническая геронтология. – 2017. – № 1–2. – С. 47–51. [Golovanova EV. Protection of the gastrointestinal mucosa from the damaging effects of non-steroidal anti-inflammatory drugs. *Clinical gerontology*. 2017;(1-2):47-51. (In Russ.)]
7. Ефимов А.Л., Сигуа Б.В., Филаретова Л.П. Острые язвы и эрозии желудочно-кишечного тракта, индуцированные нестероидными противовоспалительными препаратами: этиология, патогенез, лечебная тактика // Вестник Российской военно-медицинской академии. – 2017. – № 1 (57). – С. 198–204. [Efimov AL, Sigua BV, Filaretova LP. Acute ulcers and erosions of the gastrointestinal tract, induced by non-steroidal anti-inflammatory drugs: etiology, pathogenesis, therapeutic tactics. *Bulletin of the Russian Military Medical Academy*. 2017;1(57):198-204. (In Russ.)]
8. Каратеев А.Е. Шесть ножей в спину ингибиторам протонной помпы // Научно-практическая ревматология. – 2013. – № 51 (3). – С. 332–340. [Karateev AE. Six knives in the back of the inhibitors of the proton pump. *Scientific and practical rheumatology*. 2013;51(3):332-340. (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2013-1509.
9. Каратеев А.Е., Насонов Е.Л., Раденска-Лоповок С.Г. Эффективность висмута трикалия дидцитрата («Де-нола») при гастропатиях, индуцированных нестероидными противовоспалительными препаратами: открытое контролируемое 4-недельное исследование // Сучасна гастроентерологія. – 2005. – № 77 (2). – С. 46–49. [Karateev AE, Nasonov EL, Radenska-Lopovok SG. The effectiveness of bismuth tricalium dicitrate (“De-nol”) in gastropathies induced by non-steroidal anti-inflammatory drugs: an open controlled 4-week study. *Gastroenterology is common*. 2005;77(2):46-49. (In Russ.)]
10. Маев И.В., Андреев Д.Н., Дичева Д.Т. Гастропатии, индуцированные нестероидными противовоспалительными препаратами: патогенетически обоснованные подходы к профилактике и терапии // Фарматека. – 2016. – № 2. – С. 49–54. [Maev IV, Andreev DN, Dicheva DT. Gastropathy, induced by non-steroidal anti-inflammatory drugs: pathogenetically grounded approaches to prevention and therapy. *Pharmatec*. 2016;(2):49-54. (In Russ.)]
11. Плотникова Е.Ю. Актуальность антацидов и альгинатов в лечении заболеваний органов пищеварения // Лечащий врач. – 2015. – № 2. – С. 58–64. [Plotnikova EYu. The relevance of antacids and alginates in the treatment of diseases of the digestive system. *Therapist*. 2015;(2):58-64. (In Russ.)]
12. Подплетняя Е.А., Кучеренко Л.И., Мамчур В.И., и др. Биохимические аспекты синергизма компонентов препарата «Индотрил» // Запорозький медичний журнал. – 2008. – № 4. – С. 139–141. [Podpletnyaya EA, Kucherenko LI, Mamchur VI, et al. Biochemical aspects of synergism of the components of the preparation “Indotril”. *Zaporozhye Medical Journal*. 2008;(4):139-141. (In Russ.)]
13. Скоромец А.А., Баранцевич Е.Р., Амелин А.В., и др. Протокол совета экспертов Северо-Западного федерального округа Российской Федерации по вопросам рационального подхода в лечении болевого синдрома и воспаления в неврологии // Медицинский совет. – 2015. – № 7. – С. 51–52. [Amelin AV, Afanasiev VV, Starikov PV, et al. Protocol of the Council of Experts of the North-West Federal District of the Russian Federation on the rational approach in the treatment of pain syndrome and inflammation in neurology. *Medical advice*. 2015;(7):51-52. (In Russ.)]. doi: 10.21518/2079-701X-2015-7-51-53.
14. Сулаева О.Н., Уоллес Дж.Л. Новая стратегия гастроинтестинальной протекции с использованием

- газообразных медиаторов // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. – 2016. – № 3. – С. 17–23. [Sulaeva ON, Wallace JL. A new strategy of gastrointestinal protection with the use of gaseous mediators. *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology*. 2016;(3):17-23. (In Russ.)]
15. Таран И.В. Модуляция гастротоксичности диклофенака натрия в условиях разного уровня насыщенности организма гидроген сульфидом (экспериментальное исследование): Дис. ... канд. мед. наук: спец. 14.03.05 — «Фармакология». – Киев, 2016. [Taran IV. *Modulation of diclofenac sodium gastrotoxicity in a different level of saturation of the body with hydrogen sulfide (experimental research)*. [dissertation] 14.03.05. Pharmacology. Kyiv; 2016. (In Ukr.)]
  16. Томаш О.В., Руденко Н.Н., Юренко Е.А. Антисекреторная терапия в реальной клинической практике: от привычных стереотипов к доказательным стандартам // Украинский терапевтический журнал. – 2011. – № 2. – С. 103–114. [Tomash OV, Rudenko NN, Yurenko EA. Antisecretory therapy in real clinical practice: from habitual stereotypes to evidentiary standards. *Ukrainian therapeutic journal*. 2011;(2):103-114. (In Russ.)]
  17. Ульянина Л.Р., Ильин Д.А., Каримова Д.Р. Экспериментальная оценка гастропротекторной активности L-метионина и лития L-метионината на модели индометациновой язвы желудка / Материалы 88-й Всероссийской научно-практической конференции студентов и молодых ученых, посвященной 200-летию Казанского государственного медицинского университета. – 2014. – С. 175. [Ulyanina LR, Il'in DA, Karimova DR. Experimental evaluation of gastroprotective activity of L-methionine and lithium L-methioninate on the model of indometacin gastric ulcer. (Conference proceedings) *Materials of the 88th All-Russian Scientific and Practical Conference of Students and Young Scientists, dedicated to the 200th anniversary of the Kazan State Medical University*. 2014:175. (In Russ.)]
  18. Успенский Ю.П., Барышникова Н.В., Орлов О.Ю., Александрова Ю.А. НПВП-ассоциированная патология желудочно-кишечного тракта: выбор препарата, тактика ведения пациентов // Справочник поликлинического врача. – 2014. – № 8. – С. 42–47. [Uspensky YuP, Baryshnikova NV, Orlov OYu, Alexandrova YuA. NSAID-associated pathology of the gastrointestinal tract: the choice of the drug, the tactics of patient management. *Reference book of the polyclinic doctor*. 2014;(8):42-47. [(In Russ.)]
  19. Фоменко І.С. Вплив нестероїдних протизапальних препаратів на показники систем NO та H<sub>2</sub>S в слизовій оболонці товстої кишки // Вісник Київського національного університету імені Тараса Шевченка. – 2015. – № 18 (1). – С. 45–47. [Fomenko IS. Influence of nonsteroidal anti-inflammatory drugs on indicators of NO and H<sub>2</sub>S systems in the mucous membrane of the colon. *Bulletin of the Taras Shevchenko National University of Kyiv*. 2015;18(1):45-47. (In Russ.)]
  20. Холодов Д.Б., Николаевский В.А., Сулейманов С.М., и др. Фармакологическая коррекция ульцерогенного действия НПВС // Экспериментальная и клиническая фармакология. – 2014. – № 77 (7). – С. 20–22. [Kholodov DB, Nikolaevsky VA, Suleimanov SM, et al. Pharmacological correction of the ulcerogenic effect of NSAIDs. *Experimental and clinical pharmacology*. 2014;77(7):20-22. (In Russ.)]
  21. Andersen JT, Mastrogiannis D, Andersen NL, et al. Diclofenac/misoprostol during early pregnancy and the risk of miscarriage: a Danish nationwide cohort study. *Arch Gynecol Obstet*. 2016;294(2):245-250. doi: 10.1007/s00404-015-3966-9.
  22. Barinov E, Sulaeva O, Lyakch Y, et al. Platelet aggregation measurement for assessment of hemostasis failure mechanisms in patients with gastroduodenal ulcer bleeding. *Clin Exp Gastroenterol*. 2013;6:139-148. doi: 10.2147/CEG.S45685.
  23. Blackler RW, Gemici B, Manko A, Wallace JL. NSAID-gastroenteropathy: new aspects of pathogenesis and prevention. *Curr Opin Pharmacol*. 2014;11:11-16. doi: 10.1016/j.coph.2014.05.008.
  24. Cot GA, Howden CW. Potential adverse effects of proton pump inhibitors. *Curr Gastroenterol Rep*. 2008;10(3):208-214. doi: 10.1097/MOG.0b013e328358d5b9.
  25. D'Ayala GG, Malinconico M, Laurienzo P. Marine derived polysaccharides for biomedical applications: chemical modification approaches. *Molecules*. 2008;13:2069-2106. doi: 10.3390/molecules13092069.
  26. Dillon CT, Hambley TW, Kennedy BJ, et al. Gastrointestinal toxicity, antiinflammatory activity, and superoxide dismutase activity of copper and zinc complexes of the antiinflammatory drug indomethacin. *Chem Res Toxicol*. 2003;16:28-37. doi: 10.1021/tx020078o.
  27. Drepper M, Spahr L, Frossard J. Clopidogrel and proton pump inhibitors-where do we stand in 2012? *World J Gastroenterol*. 2012;18:2161-71. doi: 10.3748/wjg.v18.i18.2161.
  28. Fornai M, Colucci R, Antonioli L. Effects of esomeprazole on healing of nonsteroidal anti-inflammatory drug (NSAID)-induced gastric ulcers in the presence of a continued NSAID treatment: Characterization of molecular mechanisms. *Pharmacol Res*. 2011;63(1):59-67. doi: 10.1016/j.phrs.2010.10.013.
  29. Garg A, Shoeb A, Subramanya Moodahadu L, et al. Amolmetin: a reappraisal of NSAID with gastroprotection. *Hindawi Publishing Corporation Arthritis*. 2016; Article ID7103705:1-5. doi: 10.1155/2016/7103705.
  30. Gemici B, Elsheikh W, Feitosa KB, et al. H<sub>2</sub>S-releasing drugs: anti-inflammatory, cytoprotective and chemopreventative potential. *Nitric Oxide*. 2015;46:25-31. doi: 10.1016/j.niox.2014.11.010.
  31. Grosskopf F. Carbenoxolon in treatment of stomach ulcer, duodenal ulcer and ulcerative colitis. *Zeitschrift für Allgemeinmedizin*. 1972;48(30):1411-4114.
  32. Holzer P. Neural emergency system in the stomach. *Gastroenterology*. 1998;114:823-839. doi: 10.1016/S0016-5085(98)70597-9.
  33. Jarosz M, Szkaradek N, Marona H, et al. Evaluation of anti-inflammatory and ulcerogenic potential of zinc-ibuprofen and zinc-naproxen complexes in rats. *Inflammopharmacology*. 2017;25(6):653-663. doi: 10.1007/s10787-017-0361-0.
  34. Magierowski M, Magierowska K, Kwiecien S, Brzozowski T. Gaseous mediators nitric oxide and hydrogen sulfide

- in the mechanism of gastrointestinal integrity, protection and ulcer healing. *Molecules*. 2015;20(5):9099-123. doi: 10.3390/molecules20059099.
35. Malagelada J, De la Serna R, Dammann H. Sucralfate therapy in NSAID bleeding gastropathy. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2003;1:51-56.
  36. Moncada S, Higgs EA. The discovery of nitric oxide and its role in vascular biology. *Br J Pharmacol*. 2006;147(Suppl 1):193-201.
  37. Motta JP, Flannigan KL, Agbor TA, et al. Hydrogen sulfide protects from colitis and restores intestinal microbiota biofilm and mucus production. *Inflamm Bowel Dis*. 2015;21(5):1006-17. doi: 10.1097/MIB.0000000000000345.
  38. Mozsik G. Capsaicin as a new orally applicable gastroprotective and therapeutic drug alone or in combination in human healthy subjects and in patients. *Prog Drug Res*. 2014;68:209-258. doi: 10.1007/978-3-0348-0828-69.
  39. Mozsik G, Omar Abdel-Salam ME, Takeuchi K. Capsaicin – sensitive neural afferentation and the gastrointestinal tract: from bench to bedside. *InTech, Croatia*. 2014. doi: 10.5772/57289.
  40. Norgard N, Mathews K, Wall G. Drug-drug interaction between clopidogrel and the proton pump inhibitors. *Ann Pharmacother*. 2009;43:1266-74. doi: 10.1345/aph.1M051.
  41. Perez-Aisa A, Castro M, Munoz M. Risk of upper and lower gastrointestinal bleeding in patients taking nonsteroidal anti-inflammatory drugs, antiplatelet agents, or anticoagulants. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2015;13:906-912. doi: 10.1016/j.cgh.2014.11.007.
  42. Rasulov MM, Kuznetsov IG, Slutskii LI. Solcoseryl: Ulcerostatic effect and its possible mechanisms. *Bull Exp Biol Med*. 1993;115(1):52-54. doi: 10.1007/BF00846359.
  43. Sanchez-Fidalgo S, Martin-Lacave I, Illanes M, et al. Administration of L-arginine reduces the delay of the healing process caused by ibuprofen. Implication of COX and growth factors expression. *Histol Histopathol*. 2005;20(2):437-447. doi: 10.14670/HH-20.437.
  44. Satoh H, Takeuchi K. Management of NSAID/aspirin-induced small intestinal damage by GI-sparing NSAIDs, anti-ulcer drugs and food constituents. *Current Medicinal Chemistry*. 2012;19(1):82-89.
  45. Scheiman J, Hindley C. Strategies to optimize treatment with NSAIDs in patients at risk for gastrointestinal and cardiovascular adverse events. *Clin Ther*. 2010. doi: 10.1016/j.clinthera.2010.04.009.
  46. Shaikh Omar OA, Bukhari HM, El Sawy NA. Efficacy of capsicum frutescens in curing the peptic ulcer. *International Journal of Pure and Applied Sciences and Technology*. 2013;15(1):43-54.
  47. Shih AR, Misdraji J. Drug-induced pathology of the upper gastrointestinal tract. *Diagnostic Histopathology*. 2017;23(2):84-95. doi: 10.1016/j.mpdhp.2017.03.002.
  48. Sibbing D, Morath T, Stegherr J, et al. Impact of proton pump inhibitors on the antiplatelet effects of clopidogrel. *Thromb Haemost*. 2009;101:714-19.
  49. Singh DP, Borse SP, Nivsarkar M. Co-administration of quercetin with pantoprazole sodium prevents NSAID-induced severe gastroenteropathic damage efficiently: Evidence from a preclinical study in rats. *Exp Toxicol Pathol*. 2017;69(1):17-26. doi: 10.1016/j.etp.2016.10.004.
  50. Small D, Farid N, Payne C, et al. Effects of the proton pump inhibitor lansoprazole on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of prasugrel and clopidogrel. *J Clin Pharmacol*. 2008;48:475-84. doi: 10.1177/0091270008315310.
  51. Sulaieva O, Obraztsova N. Role of vagus nerve in gastroduodenal adaptation and cytoprotection. *American Journal of Clinical and Experimental Medicine*. 2014;2(2):22-27. doi: 10.11648/j.ajcem.20140202.13.
  52. Sun K, Shi Y, Wang X, & Li Z. Sorption and retention of diclofenac on zeolite in the presence of cationic surfactant. *Journal of hazardous materials*. 2017;323:584-592. doi: 10.1016/j.jhazmat.2016.08.026.
  53. Tkach S, Onischuk L, Balabantseva A. Efficacy and safety of Rebamipide in prevention of NSAID-gastropathy. *International Journal of BioMedicine*. 2017;7(1):57-59. doi: 10.21103/Article7(1)\_ShC1.
  54. Wallace JL, Caliendo G, Santagada V, Cirino G. Markedly reduced toxicity of a hydrogen sulphide-releasing derivative of naproxen (ATB-346). *Br J Pharmacol*. 2010;159:1236-46. doi: 10.1111/j.1476-5381.2009.00611.x.
  55. Wallace JL, Caliendo G, Santagada V, et al. Gastrointestinal safety and anti-inflammatory effects of a hydrogen sulfide-releasing diclofenac derivative in the rat. *Gastroenterology*. 2007;132:261-271.
  56. Wallace JL, Wang R. Hydrogen sulfide-based therapeutics: exploiting a unique but ubiquitous gasotransmitter. *Nat Rev Drug Discov*. 2015;14:329-345. doi: 10.1038/nrd4433.
  57. Zanoardo RC, Brancaleone V, Distrutti E, et al. Hydrogen sulfide is an endogenous modulator of leukocyte-mediated inflammation. *FASEB J*. 2006;20:2118-2120.
  58. Zanellato I, Bonarrigo I, Ravera M, et al. The hexacarbonyldicobalt derivative of aspirin acts as a CO-releasing NSAID on malignant mesothelioma cells. *Metallomics*. 2013;5:1604-13. doi: 10.1039/c3mt00117b.
  59. Zayachkivska OS, Konturek SJ, Drozdowicz D, et al. Gastroprotective effects of flavonoids in plant extracts. *Journal of Physiology and Pharmacology. Supplement*. 2005;56(1):219-231. PMID: 15800396.
  60. Zupanets IA, Shebeko SK, Popov OS, Shalamay AS. Diclofenac is superior to diclofenac sodium and quercetin in normalizing biochemical parameters in rats with collagen-induced osteoarthritis. *Inflammopharmacology*. 2016;24(1):53-57. doi: 10.1007/s10787-015-0258-8.

◆ Информация об авторе

Фёдор Владимирович Гладких — Институт медицинской радиологии им. С.П. Григорьева Национальной академии медицинских наук Украины. Харьков, Украина. ORCID iD 0000-0001-7924-4048, SPIN-код 2126-1563. E-mail: fedir.hladkykh@gmail.com.

◆ Information about the author

Feydor. V. Hladkykh — Grigoriev Institute for medical Radiology, The National Academy of Medical Sciences of Ukraine. Kharkiv, Ukraine. ORCID iD 0000-0001-7924-4048, SPIN-код 2126-1563. E-mail: fedir.hladkykh@gmail.com.