

Ф. В. Гладких, Н. Г. Степанюк

Сучасні підходи до послаблення ульцерогенності нестероїдних протизапальних засобів: досягнення, не вирішені питання та шляхи оптимізації

Вінницький національний медичний університет ім. М.І. Пирогова

Ключові слова: НПЗЗ-індуковані гастропатії, ібупрофен, вінборон, кверцетин.

Проаналізували роботи вітчизняних і зарубіжних дослідників, що присвячені вивченню патогенетичних механізмів розвитку гастропатій, котрі зумовлені прийманням нестероїдних протизапальних препаратів. Наведено сучасні підходи до профілактики та лікування НПЗЗ-індукованих гастропатій. Обґрунтовано доцільність використання препаратів із політропними фармакологічними властивостями (кверцетину, вінборону та тіотриазоліну) для усунення побічних ефектів нестероїдних протизапальних засобів, зокрема ульцерогенності.

Современные подходы к ослаблению ульцерогенности нестероидных противовоспалительных средств: достижения, нерешенные вопросы и пути оптимизации

Ф. В. Гладких, Н. Г. Степанюк

Проанализированы работы отечественных и зарубежных исследователей, посвященные изучению патогенетических механизмов развития гастропатий, обусловленных приемом нестероидных противовоспалительных средств. Приведены современные подходы к профилактике и лечению НПВС-индуцированных гастропатий. Обоснована целесообразность использования препаратов с политропными фармакологическими свойствами (кверцетина, винборона и титотриазолина) с целью устранения побочных эффектов нестероидных противовоспалительных средств, в частности ульцерогенности.

Ключевые слова: НПВС-индуцированные гастропатии, ибупрофен, винборон, кверцетин.

Запорожский медицинский журнал. – 2014. – №2 (83). – С. 82–86

New approaches to reduce ulcerogenicity of nonsteroidal anti-inflammatory drugs: achievements, unsolved issues and ways to optimize

F. V. Hladkykh, N. H. Stepaniuk

Analysis of the domestic and foreign literature sources devoted to the study of pathogenetic mechanisms of gastropathy caused by nonsteroidal anti-inflammatory drugs was done. Current approaches of prevention and treatment of NSAID-induced gastropathy were lined. The appropriateness of drugs with polytropic pharmacological properties (Quercetin, Vinboron and Tiotriazolin) to eliminate the side effects of NSAIDs, including ulterogenesis was discusses.

Key words: NSAID-induced gastropathy, Ibuprofen, Vinboron, Quercetin.

Zaporozhye medical journal 2014; №2 (83): 82–86

Нині нестероїдні протизапальні засоби (НПЗЗ) належать до найуживаніших симптоматичних лікарських препаратів. Їх використовують для лікування ревматичних захворювань, деформуючого остеоартрозу, невралгій і міалгій, остеохондрозу хребта, серцево-судинної патології, лихоманкових станів інфекційно-запального генезу, головного та зубного болю тощо [11,14,27]. Щороку у світі як протизапальні, знеболювальні та антиагрегантні засоби їх застосовують понад 300 млн осіб, і 2/3 – без рецепта лікаря. Загальнодоступність, швидкий і відчутний анагезуючий ефект, простота у використанні та наявність широкого спектра лікарських форм дає можливість пацієнтам самостійно застосовувати препарати без консультації з лікарем, а це призводить до безконтрольного їх вживання. Незважаючи на столітню історію використання НПЗЗ у клінічній практиці, досі залишається не вирішеним питання щодо усунення побічних ефектів, серед них найбільша питома вага припадає на ульцерогенність [22].

Мета роботи

Узагальнення сучасних відомостей про патогенетичні основи розвитку НПЗЗ-індукованих гастропатій, аналіз сучасних терапевтичних підходів, що спрямовані на по-

слаблення ульцерогенності НПЗЗ, і характеристика не вирішених питань за даними відкритих джерел інформації.

Матеріали і методи дослідження

Критерії відбору: дата публікації – від 2003 до 2013 р.; дослідження, що ґрунтувались на засадах доказової медицини.

Результати та їх обговорення

Перший висновок дослідження – загальновідоме положення, що провідним механізмом як ефективності, так і токсичності НПЗЗ є інгібування синтезу простагландинів (ПГ), котре зумовлене зниженням активності циклооксигенази (ЦОГ) – головного ферменту метаболізму арахідонової кислоти. НПЗЗ переривають циклооксигеназний шлях метаболізму арахідонової кислоти, порушуючи цим синтез ПГ у слизовій оболонці шлунка (СОШ) і слизовій оболонці (СО) дванадцятипалої кишки (ДПК) за рахунок пригнічення ПГ-синтаз, виснажуючи тим самим їхні запаси у тканинах і викликаючи ятрогенну «простагландинову недостатність» [1,2,20]. При цьому відбувається послаблення слизово-бікарбонатного бар'єра, зниження клітинної проліферації та фізіологічної регенерації епітелію, погіршення мікроциркуляції і регіонарного кровообігу. Тому вражаються одночасно всі рівні захисту СО (передепітеліальний, епітеліальний



і поступителіальний захист), що створює передумови для пошкодження СОШ і СО ДПК [10,11].

Враховуючи, що арахідонова кислота є субстратом для утворення не лише ПГ, але й лейкотрієнів (ЛТ), стає можливим запальний механізм утворення НПЗЗ-індукованих гастропатій, що пов'язаний із «шунтуванням» метаболізму арахідонової кислоти по 5-ліпоксигеназному шляху. В результаті цього збільшується синтез ЛТВ4 і пептидолейкотрієнів ЛТС4, ЛТД4, ЛТЕ4, що провокують інфільтрацію СО запальними клітинами [1,3].

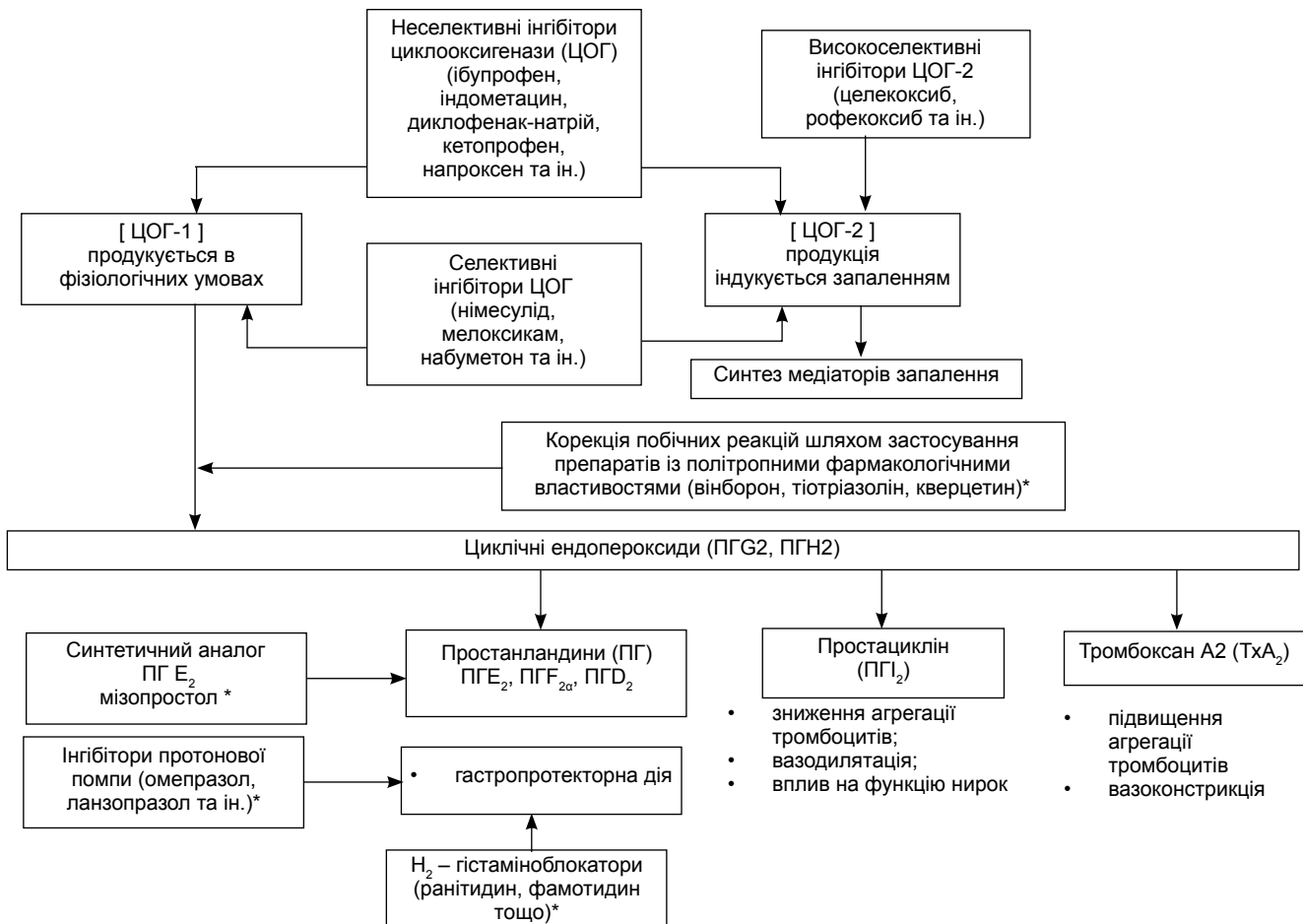
Другим механізмом виникнення НПЗЗ-індукованих гастропатій є активація перикисного окислення ліпідів (ПОЛ), внаслідок якого у тканинах накопичуються вільні радикали, серед них перекис водню та гідроксильний радикал є найнебезпечнішими для СОШ. Вільні радикали реалізують свій пошкоджувальний вплив шляхом взаємодії з мембранами клітин, що призводить до порушення їхньої проникності, запуску вільнорадикальних реакцій, що дестабілізують мембрани, сприяють вивільненню лізосомальних ферментів, інактивації ферментів аеробного окислення, роз'єднанню процесів окисного фосфорилування. У знешкодженні вільних радикалів провідну роль відіграє каталаза та система глутатіону. Припускається, що НПЗЗ, порушуючи цикл відновлення глутатіону, призводять до ушкодження системи антиоксидантного захисту клітин СО [9,10,12,30].

Третім патогенетичним механізмом ушкодження СО є здатність НПЗЗ пригнічувати синтез оксиду азоту (NO), який фізіологічно підтримує регіонарний кровотік, інгібує адгезію та активацію нейтрофілів, «ловить» вільні радикали, знижує підвищений тонус гладком'язових органів (у тому числі ШКТ), характеризується цитопротекторною та проти-запальною (інгібує синтез та експресію цитокінів) діями. Завдяки відзначеним ефектам NO підтримує нормальний тонус судин та гладком'язових органів, забезпечуючи їхнє кровопостачання. Поряд із тим, NO відіграє важливу роль у гастро- та нефропротекції, в першу чергу, за рахунок регуляції кровообігу в ШКТ і нирках. Саме тому сьогодні велику увагу приділяють створенню нових НПЗЗ, що вивільняють NO (NO-аспірин, NO-напроксен) [20].

Із джерел фахової літератури відомо, що у 1993 р. встановили існування двох ізоферментів ЦОГ: структурного ферменту ЦОГ-1 та індукційного ЦОГ-2. Залежно від ступеня пригнічення певної ізоформи ЦОГ розрізняють:

- 1) неселективні інгібітори ЦОГ-1 (диклофенак, ібупрофен, напроксен, кетопрофен тощо);
- 2) селективні інгібітори ЦОГ-2 (німесулід, мелоксикам, набуметон тощо);
- 3) специфічні (високоселективні) інгібітори ЦОГ-2 (целекоксиб, рофекоксиб тощо) [27] (схема 1).

Схема дії інгібіторів циклооксигенази та засоби корекції (*) побічних реакцій нестероїдних протизапальних засобів





За даними E.A. Rodrigues Garcia, неселективні НПЗЗ мають високу ульцерогенну дію на СО гастродуоденальної зони (ГДЗ). Серед них оксиками (піроксикам), кетопрофен, толметин, індометацин характеризуються найбільшою пошкоджувальною дією, а похідні пропіонової кислоти (ібупрофен) – найменшою [6,17,26]. Тому при призначенні терапії важливо зробити вибір на користь перевіреного часом засобу. На нашу думку, таким препаратом має бути ібупрофен, котрий розроблений С. Адамсом і Д. Ніколсоном у 1962 р. як альтернатива ацетилсаліцилової кислоти. У 1968 р. його зареєстрували у Великобританії як засіб із протизапальним, жарознижувальним та анальгетичним ефектами. Наочним прикладом його ефективності та безпечності є понад 40-річний досвід застосування у широкій клінічній практиці майже у 80 країнах світу для лікування післяопераційного, зубного болю, болю в горлі, дисменореї, головного болю напруження та мігрені, травм м'язів, невралгій і міалгій, а також інших станів, що супроводжуються вираженим больовим синдромом [7,17].

Сучасні терапевтичні підходи до профілактики та лікування НПЗЗ-індукованих гастропатій, на жаль, рідко спрямовані на розробку комплексу превентивних заходів, що запобігають розвитку та небажаним ефектам цієї групи препаратів. Першим шляхом вирішення цієї проблеми є зміна тактики застосування НПЗЗ (зниження дозування, перехід на парентеральне, ректальне чи місцеве введення, використання кишковорозчинних форм, використання проліків). Однак, враховуючи, що НПЗЗ-гастропатія є не стільки місцевою, скільки системною реакцією, то зміна шляху введення не вирішує проблему [3,4].

Другим шляхом є одночасне призначення НПЗЗ і препаратів, що здатні захищати СО ШКТ. Нині для профілактики та лікування шлунково-кишкових ушкоджень, що індуковані прийомом НПЗЗ, застосовують препарати із цитопротекторною дією на СО – синтетичний аналог ПГЕ₂ мізопростол, препарати вісмуту («Де-нол») [1,10,15] та сучасні антисекреторні препарати, які здатні тривало підтримувати у шлунку високий рівень рН (більше ніж 4,0), – Н₂-гістаміноблокатори (ранітидин, фамотидин тощо) та інгібітори протонної помпи (ІПП – омепразол, лансопризол тощо) [1,15,25].

Застосування комбінацій із гастропротекторними агентами частково вирішує завдання з усунення побічної дії неспецифічних інгібіторів ЦОГ, проте вони не здатні відновити синтез ПГ, що порушений при інгібуванні ЦОГ-1 [14]. Крім того, викликають цілу низку побічних реакцій, зокрема мізопростол має погану переносимість (може викликати диспепсію та діарею), інгібітори протонної помпи (ІПП) здатні підвищувати ризик розвитку кишкових інфекцій, не-

гативно впливають на метаболізм деяких лікарських засобів (клопідогрель, метотрексат тощо). Необхідно відзначити, що ІПП та Н₂-гістаміноблокатори не знижують ризик розвитку патологічних змін у дистальних відділах ШКТ [13,15,25].

Узагальнюючи відзначене щодо шляхів послаблення ульцерогенності НПЗЗ, можемо зробити висновок, що вони спрямовані на нівелювання лише окремих патогенетичних ланок. Тому, зважаючи на багатогранність патогенезу НПЗЗ-індукованих гастропатій і спираючись на погляди інших дослідників, вважаємо застосування препаратів із політропними фармакологічними ефектами (кверцетину, вінборону, тіатріазоліну) доцільним для послаблення побічних ефектів НПЗЗ. Фармакодинамічні властивості та ефективність застосування цих препаратів із превентивною та лікувальною метою при гастропатіях, що викликані НПЗЗ та іншого генезу, вже підтверджені в багатьох наукових дослідженнях як в експерименті, так і в клініці.

Біофлавоноїд із політропними фармакологічними властивостями кверцетин характеризується антиоксидантною, протишемічною, імуномодельючою, протизапальною, спазмолітичною, вазодилатуючою, антиагрегантною, антитромботичною, антиульцерогенною, гепато-, нефро- та гастропротекторними властивостями [18,19,29].

Новому вітчизняному спазмолітику вінборону (ресинтезований на НВЦ «Борщагівський ХФЗ» фенікаберан) також притаманний комплекс цінних фармакологічних властивостей: спазмолітична, протизапальна, знеболювальна (місцева та центральна), протишемічна, протиаритмічна, антигіпоксична, антиоксидантна, антиагрегантна, імуномодельюча, протимікробна дії, стимулюючий вплив на мікроциркуляцію та репаративні процеси [5,8,23,24,28,29].

Не менш цінним є вітчизняний препарат тіатріазолін, котрий має антиоксидантні, протишемічні, мембраностабілізуючі, протизапальні, імуномодельючі, гепатопротекторні, нейропротекторні та нефропротекторні властивості. Крім того, препарат виявляє протівірусні та ранозагоювальні дії, покращує реологію крові [5,16,21].

Висновки

Проблема усунення побічних ефектів НПЗЗ залишається не вирішеною.

Сучасні шляхи послаблення ульцерогенності НПЗЗ (зміна тактики застосування, комбінація з аналогами ПГ, Н₂-гістаміноблокаторами, інгібіторами протонної помпи, препаратами з антигіпоксичною та антиоксидантною активністю) не вирішують цієї проблеми.

Використання препаратів із політропними фармакологічними властивостями є найбільш доцільним для вирішення проблеми усунення побічних ефектів НПЗЗ.

Список літератури

1. Алексеенко С.А. Современные возможности и перспективы профилактики НПВП-гастропатий / С.А. Алексеенко, С.С. Тимошин, Н.А. Болоняева // Клинические перспективы гастроэнтерологии, гепатологии. – 2004. – № 2. – С. 32–34.
2. Ахмедов В.А. Гастропатия, обусловленная нестероидными противовоспалительными препаратами: от понимания механизмов развития к разработке стратегии лечения и профилактики / В.А. Ахмедов [и др.] // Терапевтический архив. – 2007. – Т. 79. – № 2. – С. 81–85.
3. Бухтіарова Т.А. Шляхи корекції побічної дії нестероїдних протизапальних засобів / Т.А. Бухтіарова, З.П. Омеляненко, О.Є. Ядловський // Фармацевтичний журнал. – 2007. – № 1. – С. 38–44.
4. Вахрушев Я.М. Энтеропатия, индуцированная нестероидными противовоспалительными препаратами (патогенез,



- диагностика, лечение) / Я.М. Вахрушев, Е.А. Загребина // *Терапевтический архив*. – 2012. – Т. 84. – № 5. – С. 74–79.
5. Волошин Н.А. Тиотриазолин, тиоцетам, тидарон в практике врача : монография / Н.А. Волошин, В.А. Визир, И.Н. Волошина. – Запорожье : ЗГМУ, 2008.
 6. Гаппе Н.А. Эффективность и безопасность ибупрофена при лихорадке у детей / Н.А. Гаппе // *Український медичний часопис*. – 2013. – № 3. – С. 115–117.
 7. Глазова А.В. Гастропротекция у пациентов, получающих нестероидные противовоспалительные препараты и анти-тромботическую терапию / А.В. Глазова, Н.Г. Потешкина // *Российский медицинский журнал*. – 2012. – № 1. – С. 46–50.
 8. Иванова Н.І. Експериментальне дослідження спазмолітичних властивостей вінборону / Н.І. Иванова, Г.І. Степанюк // *Фенікаберан (вінборон) і бензофуракаїн: нові підходи до фармакотерапії запальних та ішемічних процесів* : мат. наук.-практ. конф. – Вінниця : Тезис, 2000. – С. 33–34.
 9. Каратеев А.Е. Развитие и рецидивирование язв желудка и двенадцатиперстной кишки у больных, принимающих нестероидные противовоспалительные препараты: влияние стандартных факторов риска / А.Е. Каратеев, В.А. Насонова // *Терапевтический архив*. – 2008. – Т. 80. – № 5. – С. 62–66.
 10. Каратеев А.Е. Что лучше для профилактики НПВП-гастропатии: коксибы или комбинация «традиционных» НПВП и гастропротектора? / А.Е. Каратеев // *РМЖ Гастроэнтерология*. – 2013. – № 13. – С. 5–12.
 11. Катеренчук І.П. Побічні ефекти нестероїдних протизапальних засобів та їх оптимальний вибір у практиці сімейного лікаря / І.П. Катеренчук // *Сімейна медицина*. – 2010. – № 1. – С. 19–28.
 12. Кашуба О. Оцінка побічної дії окремих нестероїдних протизапальних засобів / О. Кашуба // *Ліки України*. – 2005. – № 12. – С. 101–105.
 13. Куценко Т.О. Експериментальне обґрунтування вибору коректорів гастрокичної дії НПЗЗ / Т.О. Куценко, Д.В. Семенів, Дарвіш Алі Хусейн // *Ліки*. – 2007. – № 5/6. – С. 75–79.
 14. Лапина Т.Л. Лечение и профилактика гастропатий, индуцированных нестероидными противовоспалительными средствами, в практике терапевта / Т.Л. Лапина // *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. – 2009. – Т. XIX. – № 4. – С. 13–18.
 15. Маев И.В. Сравнительная оценка различных схем терапии гастропатий, вызванных нестероидными противовоспалительными препаратами / И.В. Маев, Е.С. Вьючнова, И.В. Стасева // *Терапевтический архив*. – 2004. – Т. 76. – № 2. – С. 27–30.
 16. Мазур И.А. Тиотриазолин: фармакологические аспекты и клиническое применение : монография / И.А. Мазур, Н.А. Волошин, И.С. Чекман [и др.]. – Запорожье, 2005. – 146 с.
 17. Морозова Т.Е. Ибупрофен: безопасность и эффективность применения в широкой клинической практике (обзор) / Т.Е. Морозова, Т.Б. Андрушишина, Е.К. Антипова // *Терапевтический архив*. – 2013. – Т. 85. – № 3. – С. 118–124.
 18. Морохт М.А. Фармакодинаміка кверцетину та його лікарських форм / М.А. Морохт, І.В. Данова, С.О. Мисливець // *Фармакологія та лікарська токсикологія*. – 2009. – № 6(13). – С. 3–7.
 19. Орехова О. Кверцетин в фармакотерапии гастропатий, связанных с приёмом НПВС / О. Орехова // *Провизор*. – 2011. – № 19. – С. 31–32.
 20. Подплетняя Е.А. Механизмы гастродуоденотоксичности нестероидных противовоспалительных средств: (обзор литературы) / Е.А. Подплетняя, В.И. Мамчур // *Журнал Академії медичних наук України*. – 2005. – Т. 11. – № 1. – С. 47–62.
 21. Савченкова Л.В. Клиническая фармакология тиотриазолина: (обзор литературы) / Л.В. Савченкова, Д.А. Филатов, И.П. Белоусов // *Український медичний альманах*. – 2008. – Т. 11. – № 3. – С. 212–217.
 22. Свінцицький А.С. НПЗЗ-гастропатії: минуле, сучасне і сьогодення / А.С. Свінцицький, І.П. Катеренчук, Т.І. Ярмола // *Сучасні медичні технології*. – 2010. – № 2. – С. 95–100.
 23. Спосіб отримання 2-феніл-3-карбокси-5-гідроксибензофурану / [Л.В. Безпалько, А.С. Шаламай, М.С. Фросинюк, Г.І. Степанюк, О.О. Столярчук] // Патент України на винахід №25260А МКВ С 08 F 112/12 Виданий 30.10.1998 р.
 24. Степанюк Г.І. Вінборон – лікарський засіб з політропними фармакологічними властивостями : монографія / Г.І. Степанюк, О.О. Пентюк, Р.П. Піскун. – Вінниця, 2007.
 25. Ткач С.М. Эффективность ингибиторов протонной помпы в профилактике и лечении НПВП-гастропатий с позиций доказательной медицины / С.М. Ткач, А.К. Сизенко // *Український терапевтичний журнал*. – 2012. – № 1. – С. 93–102.
 26. Ушкалова Е. Эффективность и безопасность лекарственных форм Ибупрофена для местного применения / Е. Ушкалова // *Врач*. – 2005. – № 12. – С. 63–66.
 27. Циммерман Я.С. Гастродуоденальные эрозивно-язвенные повреждения, индуцированные приемом нестероидных противовоспалительных препаратов / Я.С. Циммерман, И.Я. Циммерман // *Клиническая медицина*. – 2008. – № 2. – С. 8–14.
 28. Черноіван Н.Г. Вплив вінборону на гастрокичність диклофенаку в експерименті / Н.Г. Черноіван // *Фармакологія та лікарська токсикологія*. – 2009. – № 8. – С. 39–43.
 29. Черноіван Н.Г. Вплив корвітину на шлунковий кровотік та утилізацію кисню шлунком / Н.Г. Черноіван, Т.А. Бухтіарова, А.С. Шаламай // *Фармакологія та лікарська токсикологія*. – 2011. – № 3. – С. 64–66.
 30. Яременко О.Б. Гастроинтестинальная и кардиоваскулярная безопасность нестероидных противовоспалительных препаратов: современно состояние вопроса / О.Б. Яременко // *Therapia*. – 2013. – № 3(78). – С. 63–68.

References

1. Alekseenko S. A., Tymoshyn, S. S. & Bolonyaeva, N. A. (2004). *Sovremennye vozmozhnosti y perspektivy profylaktyky NPVP-gastropatyuy* [Modern possibilities and prospects for prevention of NSAID-gastropathy]. *Klinicheskie perspektivy gastroe`nterologii, gepatologii*, 2, 32–34 [in Russian].
2. Akhmedov, V. A. (2007). *Gastropatiya, obuslovlennaya nesteroidnymi protivovospalitel`nymi preparatami: ot ponimaniya mekhanizmov razvitiya k razrabotke strategii lecheniya i profilaktiki* [Gastropathy due to nonsteroidal anti-inflammatory drugs: from understanding the mechanisms of development to the development of treatment and prevention startegii]. *Terapevticheskij arkhiv*, 79(2), 81–85 [in Russian].
3. Bukhtiarova, T. A., Omelianenko, Z. P. & Yadlovskiy, O. Ye. (2007) *Shliakhy korektsii pobichnoi dii nesteroidnykh protyzapalnykh zasobiv* [By correcting side-effects of NSAIDs]. *Farmatsevtichnyy zhurnal*, 1, 38–44 [in Ukrainian].
4. Vakhrushev, Ya. M. & Zagrebina, E. A. (2012). *E`nteropatiya, inducirovannaya nesteroidnymi protivovospalitel`nymi preparatami (patogenez, diagnostika, lechenie)* [Induced by nonsteroidal anti-inflammatory drugs (pathogenesis, diagnosis, treatment)]. *Terapevticheskij arkhiv*, 84(5), 74–79 [in Russian].
5. Voloshyn, N. A., Vizir, V. A. & Voloshyna, Y. N. (2008). *Tiotriazolin, tiocetam, tiodaron v praktike vracha* [Thiotriazolin, tiocetam, tiodaron in the practice]. *Zaporozhye: ZSMU* [in Ukrainian].
6. Gappe, N A. (2013). *E`ffektivnost` i bezopasnost` ibuprofena pri likhoradke u detej* [The efficacy and safety of ibuprofen for fever in children]. *Ukrainskyi medychnyi chasopys*, 3, 115–117 [in Ukrainian].
7. Glazova, A. V. & Poteshkina, N. G. (2012). *Gastroproteksiya u pacientov, poluchayushhikh nesteroidnye protivovospalitel`nye preparaty i antitromboticheskuyu terapiyu* [Gastroproteksiya in patients receiving non-steroidal anti-inflammatory drugs and antithrombotic therapy]. *Rossiyskij meditsinskij zhurnal*, 1, 46–50 [in Russian].
8. Ivanova, N. I. & Stepaniuk, H. I. (2000). *Eksperymentalne doslidzhennia spazmolitychnykh vlastyvostey vinboronu* [Experimental



- study of antispasmodic properties of vinboron]. *Fenikaberan (vinboron) i benzofofurakain: novi pidkholdy do farmakoterapii zapalnykh ta ishemichnykh protsesiv*: Proceedings of the Scientific and Practical Conference. Vinnitsa: Tezys [in Ukrainian].
9. Karateev, A. E. & Nasonova, V. A. (2008). Razvitie i recidivirovanie yazv zheludka i dvenadcatiperstnoy kishki u bol'nykh, primamayushhikh nesteroidnye protivovospalitel'nye preparaty: vliyaniye standartnykh faktorov riska [Development and recurrence of gastric and duodenal ulcers in patients taking non-steroidal anti-inflammatory drugs: the effect of the standard risk factors]. *Terapevticheskij arkhiv*, 80(5), 62–66 [in Russian].
 10. Karateev, A. E. (2013). Chto luchshe dlya profilaktiki NPVP-gastropatii: koksiby ili kombinaciya «tradicionnykh» NPVP i gastroprotektora? [What is better for the prevention of NSAID-gastropathy: coxibs or a combination of “traditional” NSAIDs and gastroprotectives]. *RMZh Gastroenterologiya*, 13, 5–12 [in Russian].
 11. Katerenchuk, I. P. (2010). Pobichni efekty nesteroidnykh protyzapalnykh zasobiv ta ikh optimalnyi vybir u praktytsi simeinoho likaria [Side effects of NSAIDs and their optimal choice in the practice of the family doctor]. *Simeina medytsyna*, 1, 19–28 [in Ukrainian].
 12. Kashuba, O. (2005). Otsinka pobichnoi dii okremykh nesteroidnykh protyzapalnykh zasobiv [Assessment of side effects of some NSAIDs]. *Liky Ukrainy*, 12, 101–105 [in Ukrainian].
 13. Kutsenko, T. O. (2007). Eksperymentalne obruntuvannya vyboru korektoriv hastrotoksychnoi dii NPZZ [Experimental study selection correction hastrotoksychnoyi action of NSAIDs]. *Liky*, 5/6, 75–79 [in Ukrainian].
 14. Lapina, T. L. (2009). Lechenie i profilaktika gastropatij, inducirovannykh nesteroidnymi protivovospalitel'nymi sredstvami, v praktike terapevta [Treatment and prevention of gastropathy induced by non-steroidal anti-inflammatory drugs, in practice, the therapist]. *Rossiyskij zhurnal gastroenterologii, hepatologii, koloproktologii*, 9(4), 13–18 [in Russian].
 15. Maev, I. V., V'yuchnova, E. S. & Staseva, I. V. (2004). Sravnitel'naya ocenka razlichnykh skhem terapii gastropatij, vyzvannykh nesteroidnymi protivovospalitel'nymi preparatami [Comparative evaluation of different regimens of gastropathy caused by non-steroidal anti-inflammatory drugs]. *Terapevticheskij arkhiv*, 76(2), 27–30 [in Russian].
 16. Mazur, I. A., Voloshyn, N. A. & Chekman, I. S. (2005). *Thiotriazolin: farmakologicheskie aspekty i klinicheskoe primenenie* [Thiotriazolin: pharmacological aspects and clinical application]. Zaporozhye [in Ukrainian].
 17. Morozova, T. E., Andrushishina, T. B. & Antipova, E. K. (2013). Ibuprofen: bezopasnost' i effektivnost' primeneniya v shirokoj klinicheskoy praktike (obzor) [Ibuprofen: safety and efficacy in clinical practice (review)]. *Terapevticheskij arkhiv*, 85(3), 118–124 [in Russian].
 18. Morokht, M. A., Danova I. V. & Myslyvets, S. O. (2009) Farmakodynamika kvvertsetynu ta yoho likarskykh form [Pharmacodynamics of quercetin and its dosage forms]. *Farmakologhiia ta likarska toksykologhiia*, 6(13), 3–7 [in Ukrainian].
 19. Orekhova, O. (2011) Kvercetin v famakoterapii gastropatij, svyazannykh s priyomom NPVS [Quercetin in famakoterapii gastropathy associated with NSAID]. *Provizor*, 19, 31–32 [in Russian].
 20. Podpletnyaya, E. A. & Mamchur, V. I. (2005) Mekhanizmy gastroduodenotoksichnosti nesteroidnykh protivovospalitel'nykh sredstv: (obzor literatury) [Mechanisms gastroduodenotoksichnosti NSAIDs]. *Zhurnal Akademii medychnykh nauk Ukrainy*, 11(1), 47–62 [in Ukrainian].
 21. Savchenkova, L. V., Filatov, D. A. & Belousov, I. P. (2008). Klinicheskaya farmakologiya tiotriazolina: (obzor literatury) [Klinical pharmacology Thiotriazoline]. *Ukrainskyi medychnyi almanakh*, 11(3), 212–217 [in Ukrainian].
 22. Svintsytskyi, A. S., Katerenchuk, I. P. & Yarmola, T. I. (2010). NPZZ-hastropatii: mynule, suchasne i sohodennya [NSAID gastropathy: Past, Present and Present]. *Suchasni medychni tekhnolohii*, 2, 95–100 [in Ukrainian].
 23. Bezpalko, L. V., Shalaimai, A. S., Frosyniuk, M. S., Stepaniuk, H. I. & Stoliarchuk, O. O. (1998) *Sposib otrymannya 2-fenil-3-karboxy-5-gidroksybenzofuranu* [Method for 2-phenyl-3-carboxy-5-hydroxybenzofuranu]. Patent Ukrainy na vynakhid 25260A MKV S 08 F 112/12. 30.10.1998 r [in Ukrainian].
 24. Stepaniuk, H. I., Pentiuk, O. O. & Piskun, R. P. (2007) Vinboron – likarskyi zasib z politropnyimi farmakolokhichnyimi vlastyivostyami [Vinboron – a drug with pharmacological properties polytropic: monohrafy]. Vinnitsa [in Ukrainian].
 25. Tkach, S. M. & Sizenko, A. K. (2012) E'ffektivnost' ingibitorov protonnoj pompy v profilaktike i lechenii NPVP-gastropatij s pozytyjnyimi dokazatel'nymi medycyni [Effectiveness of proton pump inhibitors in the prevention and treatment of NSAID gastropathy positions with evidence-based medicine]. *Ukrainskyi terapevtichnyi zhurnal*, 1, 93–102 [in Ukrainian].
 26. Ushkalova, E. (2005). E'ffektivnost' i bezopasnost' lekarstvennykh form Ibuprofena dlya mestnogo primeneniya [Efficacy and safety of ibuprofen dosage forms for topical use]. *Vrach*, 12, 63–66 [in Russian].
 27. Cimmerman, Ya. S. & Cimmerman, I. Ya. (2008). Gastroduodenal'nye e'rozivno-yazvennye povrezhdeniya, inducirovannye priyomom nesteroidnykh protivovospalitel'nykh preparatov [Gastroduodenal erosive and ulcerative lesions induced by nonsteroidal anti-inflammatory drugs]. *Klinicheskaya medicina*, 2, 8–14 [in Russian].
 28. Chornoivan, N. H. (2009). Vplyv vinboronu na hastrotoksychnist dyklofenaku v eksperymenti [Effect vinboronu on hastrotoksychnist diclofenac experiment]. *Farmakologhiia ta likarska toksykologhiia*, 8, 39–4. [in Ukrainian].
 29. Chornoivan, N. H., Bukhtiarova, T. A. & Shalaimai A. S. (2011). Vplyv korvitynu na shlunkovyi krovotik ta utylizatsiiu kysniu shlunkom [Effect on gastric blood flow Corvitin and oxygen utilization stomach]. *Farmakologhiia ta likarska toksykologhiia*, 3, 64–66 [in Ukrainian].
 30. Yaremenko, O. B. (2013). Gastrointestinal'naya i kardiovaskulyarnaya bezopasnost' nesteroidnykh protivovospalitel'nykh preparatov: sovremenno sostoyaniye voprosa [Gastrointestinal and Cardiovascular safety of non-steroidal anti-inflammatory drugs: the present state of]. *Therapia*, 3, 63–68 [in Russian].

Відомості про авторів:

Гладких Ф.В., студент V курсу лікувального факультету, Вінницький національний медичний університет ім. М.І. Пирогова,
E-mail: fedir.hladkykh@mail.ru.

Степанюк Н. Г., д. мед. н., доцент, зав. каф. фармації, Вінницький національний медичний університет ім. М.І. Пирогова.

Поступила в редакцію 03.03.2014 г.