

Д.Б.Пулатова, Ш.Э.Усманова, А.В.Якубов

ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ МЕХАНИЗМЫ
ПОБОЧНЫХ ДЕЙСТВИЙ НЕСТЕРОИДНОЙ
ПРОТИВОВОСПАЛИТЕЛЬНОЙ ТЕРАПИИ
ПРИ РЕВМАТОИДНОМ АРТРИТЕ
МОНОГРАФИЯ



Ташкент - 2023

ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ МЕХАНИЗМЫ ПОБОЧНЫХ ДЕЙСТВИЙ
НЕСТЕРОИДНОЙ ПРОТИВОВОСПАЛИТЕЛЬНОЙ ТЕРАПИИ ПРИ РЕВМАТОИДНОМ АРТРИТЕ

ISBN 978-9943-9314-6-6



9 789943 931466 >

**МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РЕСПУБЛИКИ УЗБЕКИСТАН**

ТАШКЕНТСКАЯ МЕДИЦИНСКАЯ АКАДЕМИЯ

Д.Б.Пулатова, Ш.Э.Усманова, А.В.Якубов

**ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ МЕХАНИЗМЫ ПОБОЧНЫХ
ДЕЙСТВИЙ НЕСТЕРОИДНОЙ ПРОТИВОВОСПАЛИТЕЛЬНОЙ
ТЕРАПИИ ПРИ РЕВМАТОИДНОМ АРТРИТЕ**

Монография

Ташкент – 2023

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РЕСПУБЛИКИ УЗБЕКИСТАН

“УТВЕРЖДАЮ”

**Начальник Управления науки
и образования, д.м.н., профессор**



У.С. Исмаилов

2022 г.

Пулатова Д.Б., Усманова Ш.Э., Якубов А.В.

**ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ МЕХАНИЗМЫ ПОБОЧНЫХ ДЕЙСТВИЙ
НЕСТЕРОИДНОЙ ПРОТИВОВОСПАЛИТЕЛЬНОЙ ТЕРАПИИ ПРИ
РЕВМАТОИДНОМ АРТРИТЕ**

(монография)

Ташкент – 2022 г.

19 12 22
84-22/1528

УДК: 616.7+616-002.77+615.2.03+616.5+615.38

Пулатова Д.Б., Усманова Ш.Э., Якубов А.В. // “Патогенетические механизмы побочных действий нестероидной противовоспалительной терапии при ревматоидном артрите” монография // “TIBBIYOT NASHRIYOTI MATBAA UYI”, Тошкент-2023г– 128 стр.

Рецензенты:

Набиева Д.А. – заведующий
кафедрой факультетской и
госпитальной терапии ТМА,
профессор

Даминова Л.Т. – профессор кафедры
предметов терапевтического
направления №2 ТГСИ, д.м.н.

Монография посвящена актуальной проблеме – вопросам гастропатии и поражению почек, которая является самым распространенным серьезным осложнением при терапии нестероидными противовоспалительными препаратами и выбору наиболее эффективной терапии для устранения этих побочных действий.

Монография предназначена для терапевтов, гастроэнтерологов, врачей общей практики, врачей других специальностей, а также клиническим ординаторам.

Монография рассмотрена и утверждена на заседании Ученого Совета ТМА, протокол № _____, от _____ 2022 г.

Ученый секретарь совета ТМА

Исмаилова Г.А.

ISBN: 978-9943-9314-6-6

© Пулатова Д.Б., Усманова Ш.Э., Якубов А.В.

© ООО «TIBBIYOT NASHRIYOTI MATBAA UYI», 2023

Оглавление

ВВЕДЕНИЕ.....	7
Современные представления о прогнозировании и профилактике НПВС-гастропатии.....	11
Нефропатия, вызванная приемом нестероидных противовоспалительных средств: состояние проблемы.....	31
Диагностика почечной дисфункции при терапии НПВП.....	43
Эффективность некоторых ингибиторов АПФ, протонной помпы и синтетического простагландина на динамику язвенно-эрозивных поражений слизистой желудка и на некоторые показатели поражения почек при их совместном применении с индометацином.....	45
Сравнительная оценка эффективности И-АПФ, сайтотека, омепразола и их комбинаций на состояние слизистой барьера желудка при индометациновой гастропатии у животных с экспериментальным ревматоидным артритом.	51
Особенности изменения монооксигеназной ферментной системы в слизистой ткани желудка и в ткани почек при индометациновой гастропатии у животных с экспериментальным ревматоидным артритом. Эффекты применения некоторых И-АПФ, омепразола, сайтотека и их комбинаций.	59
Состояние окислительного стресса и системы L-аргинин окись азота в слизистой ткани желудка и в ткани почек при индометациновой гастропатии у животных с экспериментальным ревматоидным артритом. Эффекты применения некоторых И-АПФ, омепразола и сайтотека и их комбинаций....	67
Особенности изменения процесса коллагенообразования в слизистой ткани желудка и в ткани почек при индометациновой гастропатии у животных с экспериментальным ревматоидным артритом.....	81
Заключение.....	88
ЛИТЕРАТУРА.....	106

СПИСОК УСЛОВНЫХ СОКРАЩЕНИЙ

АОС	–антиоксидантная система
ЖКК	–желудочно-кишечные кровотечения
ЖКТ	– желудочно-кишечный тракт
ИАПФ	– ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента
ИПП	– ингибиторы протонной помпы
МДА	– малоновый диальдегид
МОС	– монооксигеназная система
НГП	– нерастворимый гликопротеин
НПВП	– нестероидные противовоспалительные препараты
ПОЛ	– перекисное окисление липидов
СОД	– супероксиддисмутаза
СОЖ	– слизистая оболочка желудка
ХЛ	– хемоллюминесцирующие продукты
ЦОГ	– циклооксигеназа
NO	– окись азота

ВВЕДЕНИЕ

Общеизвестно, что нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) - эффективное средство патогенетической терапии острой или хронической боли, которое используется миллионами пациентов в мире. По статистике Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) данный показатель составляет почти 30 млн человек, среди них 40% - лица пожилого возраста, и эта цифра постоянно растет.

В настоящее время гастропатия признана одним из самым распространенных серьезных осложнений терапии нестероидными противовоспалительными препаратами. Широкое применение НПВП (в т.ч. и в качестве препаратов безрецептурного отпуска), с одной стороны, и необходимость их длительного или постоянного приема - с другой обуславливают распространение НПВП-гастропатии. Данные последних исследований показывают, что эрозивно-язвенное поражение верхних отделов ЖКТ отмечается, по различным источникам, у 20-40% пациентов, регулярно принимающих НПВП. В пожилом возрасте увеличивается частота развития язв двенадцатиперстной кишки у 30% больных, принимающих НПВП. Например, для больных ревматоидным артритом, длительно принимающих НПВП, риск госпитализации или смерти из-за гастроэнтерологических проблем оценивается как 1,3-1,6% в год, что позволяет рассматривать желудочно-кишечные осложнения как одну из частых причин смерти при этом заболевании.

Данная работа в определенной степени служит решению задач, предусмотренных в Постановлении Президента Республики Узбекистан № ПП-1652 «О мерах по дальнейшему углублению реформирования системы здравоохранения» от 28 ноября 2011 г., Постановлением Президента Республики Узбекистан за №2866 от 04 апреля 2017 года предусмотрен подъем качества профилактических мероприятий, диагностических и лечебных процедур до уровня международных стандартов, а также в других нормативно-правовых документах, принятых в данной сфере.

В 2015 г. был представлен проект рекомендаций по рациональному использованию НПВП, включающий алгоритм выбора лекарства с учетом наличия факторов риска возникновения неблагоприятных явлений со стороны желудочно-кишечного тракта и сердечно-сосудистой системы. Однако за последние годы появились новые данные, касающиеся эффективности и безопасности НПВП, в связи с чем возникла необходимость пересмотра и дополнения отдельных положений предыдущей версии рекомендаций [32,92].

Накоплен большой объем клинических данных, свидетельствующих о том, что постоянный прием НПВС при таких грозных заболеваниях как ревматоидный полиартрит, ассоциируется с высокой частотой поражений желудочно-кишечного тракта [126,172,173]. Уменьшение боли и воспаления в суставах у больных РА при применении НПВС часто достигается ценой значительных побочных эффектов со стороны пищеварительного тракта [9,59].

Другим немаловажным побочным эффектом НПВП является повреждение почек. НПВП вызывают поражение почек примерно у 25-30% больных, а при наличии факторов риска нефротоксический эффект достигает 40% [233,238]. Несмотря на то, что после первых научных докладов о связи злоупотребления НПВП и почечного повреждения прошло около полувека, проблема НПВП нефропатии остаётся весьма актуальной [122,127].

Учитывая изложенное в последнее десятилетие проблема НПВП-гастро- и нефропатии занимает важное место при лечении ревматологических больных. Ведется поиск новых механизмов формирования НПВП-гастро- и нефропатии и разработка новых лекарственных препаратов для лечения и профилактики с учетом полученных данных [16,23,25,116].

Как утверждает А.Е.Каратеев [53] проблема эффективной профилактики и лечения желудочно-кишечных и почечных побочных эффектов, возникающих на фоне приёма НПВП до настоящего времени не решена. Аналогичное мнение высказывает и Ю.В.Васильев [15]. Автор подчеркивает, что НПВП-гастро и нефропатия кроме снижения содержания простагландинов обусловлена многообразными факторами, что побуждает исследователей во многих странах мира продолжать изучать это состояние с целью разработки наиболее эффективных методов терапии и профилактики. Вопросы надёжной профилактики поражений желудка и двенадцатиперстной кишки, возникающих при лечении больных с НПВП остаются предметом дискуссий. Общепринятой точки зрения на то, какие лекарственные препараты, назначаемые одновременно с НПВП с учетом их эффективности и экономичности, целесообразно применять у больных, к сожалению нет. Кроме того, не учитывается эффективность действия применяемых препаратов при лечении гастропатии на функциональное состояние почек. Поэтому предпринимаются попытки разработать наиболее оптимальные варианты профилактического лечения больных [18-21].

В настоящее время для профилактики и лечения НПВП-гастропатий применяются в основном антисекреторные средства и синтетические аналоги простагландинов. Блокаторы H₂-гистаминовых рецепторов оказывают положительный эффект, если повреждение слизистой локализовано в двенадцатиперстной кишке и практически не влияют на частоту эрозивно-язвенных повреждений в желудке [120].

Ингибиторы протонного насоса (ИПП) рассматриваются в настоящее время как весьма эффективное средство лечения НПВП-гастропатий. Однако, у больных, принимающих НПВП, достоверные различия были получены, главным образом, при лечении язв двенадцатиперстной кишки. Кроме того, у 25% больных, несмотря на назначение омепразола, все же развились язвы и эрозии [137]. Необходимо отметить, что эффективность антисекреторных средств изучена только с точки зрения НПВП-гастропатии. Влияние этих препаратов на функциональное состояние почек при НПВП-нефропатии не изучена.

Эффективность синтетического аналога простагландина E₂-мизопростола в терапии НПВП-гастро- и нефропатии подтверждена клиническими исследованиями и имеет серьезные патогенетические обоснования. Но следует подчеркнуть, что лечение мизопростолом нередко ассоциируется с развитием зависимых от дозы побочных эффектов. У более 30% больных при его применении наблюдается диарея и боли в животе. Из-за дороговизны и недостаточной изученности клинического спектра препарат до сих пор не нашел широкого применения [23,36,180].

Установлено, что ключевым механизмом развития НПВП-гастро- и нефропатии является подавление синтеза простагландинов [60,180]. Следовательно, устранение такого эффекта НПВП или же одновременная стимуляция синтеза простагландинов могла бы предотвратить побочные эффекты НПВП. В решении этой задачи считаем целесообразным применение ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента (И-АПФ).

Известно, что И-АПФ обладают стимулирующим эффектом на синтез простагландинов (ПГ-E₂) в почках, сосудах, головном мозге. Поэтому их ренопротективный эффект общеизвестен [4,22,35,161]. Предполагаем, что они вызывают аналогичный эффект и в желудочно-кишечном тракте. Подтверждением этого могут служить исследования О.М.Михеевой и соавт. [98], которые установили язвозаживляющий эффект эналаприла у больных гипертонией с сопутствующей язвенной болезнью. Ещё в 2004 году С.А.Алексеевко и соавт. [4] отмечали улучшение клинического течения хронического гастрита у больных артериальной гипертонией при лечении эналаприлом и лизиноприлом.

Nafeeza Mohd Ismail и соавт. [189] на модели аспири-индуцированной гастропатии у крыс изучали влияние каптоприла и ранитидина на содержание простагландина E₂, малонового диальдегида и на активность глутатион-редуктазы. Установлено, что в отличие от ранитидина каптоприл увеличивает активность глутатион-редуктазы, содержание простагландина E₂ и достоверно снижает содержание малонового диальдегида (МДА).

Д.З.Абдусаматовой и соавт. [2] установлено, что эналаприл значительно увеличивает содержание оксипролина в слизистой ткани желудка и стимулирует процессы регенерации при индометациновой гастропатии у крыс. Известно, что И-АПФ снижают окислительный стресс, в результате чего активируется протективная эндотелиальная система NO. В исследованиях A.W.Scribner с соавт. [203] и H.Vuikema с соавт. [142] показано, что каптоприл стимулирует выработку NO из эндотелиальных клеток в большей степени, чем эналаприл. Необходимо предполагать, что механизмы ингибирования синтеза ангиотензина II, активизация NO-синтазы и ингибирование высвобождения эндотелина I И-АПФ играют ключевую роль в коррекции гастродуоденальных и ренальных побочных эффектов НПВП.

Изложенное обстоятельство служило основанием для планирования этой работы. Как утверждает В.Т.Ивашкин и соавт. [37] в крупнейших американских фармацевтических компаниях стоимость разработки нового препарата и его выхода на рынок составляет около 100 млн. долларов в год. Это обстоятельство резко увеличивает значение «неклассического» поиска новых лекарственных веществ, основой которого является использование уже известных препаратов на новой основе. Исследование ранее неизученных эффектов известных лекарственных средств может привести к расширению показаний для их применения и даже к открытию новых, подчас «неожиданных» видов биологической активности у этих средств. Такой путь поиска новых препаратов может оказаться намного короче, дешевле и продуктивней.

В последнее десятилетие проблема гастропатии, вызванной приёмом нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП), которые назначают ревматологическим больным, приобретает особую актуальность. Ведется поиск новых механизмов формирования НПВП-гастро- и нефропатии и разработка новых лекарственных препаратов для лечения и профилактики. Методы эффективной профилактики и лечения желудочно-кишечных и почечных побочных эффектов, возникающих на фоне приема НПВП, до настоящего времени не разработаны. Общепринятой точки

зрения на то, какие лекарственные препараты, назначаемые одновременно с НПВП с учетом их эффективности и экономичности, целесообразно применять у больных, к сожалению нет. Желудочно-кишечные и почечные побочные эффекты НПВП обусловлены многочисленными механизмами, что побуждает исследователей во многих странах мира продолжать изучение этого состояния с целью разработки наиболее эффективных методов терапии и профилактики.

Современные представления о прогнозировании и профилактике НПВС-гастропатии

Нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) обладают уникальным сочетанием свойств: анальгетического, противовоспалительного, жаропонижающего и дезагрегантного, что обуславливает их чрезвычайно широкое применение во всех областях медицины. Они принадлежат к числу лекарственных препаратов, имеющих наиболее длительную историю применения. Прошло более 120 лет с тех пор, как немецкий химик Hoffman F. (1897) сообщил о синтезе ацетилсалициловой кислоты, пригодной для лекарственного использования [169]. Этот первый из нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВС) получил название “аспирин” и стал применяться в клинической практике с 1899 г. С тех пор синтезировано множество соединений разной химической природы, способных подавлять симптомы и признаки воспаления. На сегодняшний день НПВС относятся к числу наиболее распространенных лекарственных средств, часто применяемых для лечения различных заболеваний. В Великобритании, например, ежегодно регистрируется более 24 млн. назначений препаратов данной группы [158], а американцы, ежегодно потребляя около 16000 тонн аспирина и около 30 млрд. таблеток НПВС, тратят на их приобретение свыше 6 млрд. долларов [218].

Нестероидные противовоспалительные препараты являются основой медикаментозного лечения при большинстве заболеваний опорно-двигательного аппарата. Они позволяют достаточно быстро остановить воспалительный процесс и снять отек, благодаря ему отступает боль. Проблема боли остается одним из фундаментальных вопросов медицины [3, 11, 177]. Боль сопровождает около 70% всех известных заболеваний. Каждый 5-й трудоспособный человек страдает от боли. Распространенность хронической боли в популяции колеблется от 2 до 49%. По данным ВОЗ, болевые синдромы составляют одну из ведущих причин (11,3 – 40%) обращений к врачу. Установлено, что распространенность хронической

боли выше среди женщин, увеличивается с возрастом, зависит от эмоционального состояния, имеет культурные и этнические особенности [134].

Основными показаниями для назначения НПВС являются, прежде всего, воспалительные и дегенеративные заболевания суставов и позвоночника – ревматоидный и реактивные артриты, псориатическая артропатия, острая ревматическая лихорадка, подагра, анкилозирующий спондилит, болезни мягких тканей, боли в нижней части спины и др. Нестероидные противовоспалительные средства (НПВС) относятся к числу наиболее важных лекарственных средств, особенно при лечении ревматических заболеваний и поражений опорно-двигательного аппарата. Это определяется уникальным сочетанием противовоспалительных, анальгетических, жаропонижающих и антитромботических свойств, перекрывающих почти весь спектр основных симптомов наиболее характерных для заболеваний ревматической природы. Такого одновременного сочетания положительных эффектов не наблюдается ни у одного из известных в медицине лекарственных средств [6,46,103]. Эти препараты, наряду с ревматическими заболеваниями (ревматоидный артрит, анкилозирующий спондилоартрит, подагра, и др.), также применяются при болях различного генеза (невралгии, миалгии, лихорадочные состояния инфекционно-воспалительного генеза, головные и зубные боли, боли при первичной дисменорее и др.) и ишемической болезни сердца. Это, прежде всего, обусловлено их клинической эффективностью, непосредственным влиянием на проявления основного патологического процесса (боль, отек, лихорадка), быстрым появлением клинического эффекта, отсутствием снижения эффективности при продолжительном приеме и формирования феномена зависимости. И что не менее важно, НПВП, кроме собственно противовоспалительного и анальгезирующего действия, влияют на агрегацию элементов крови, неангиогенез, содействуют торможению патологического процесса, уменьшая тканевую деструкцию суставного хряща за счет торможения клеточной пролиферации [57].

В последние десятилетия во всем мире резко возросло число НПВП и их лекарственных форм. Было синтезировано более 40 аспириноподобных препаратов, что само по себе также привело к резкому увеличению их потребления [78]. В мире 6% населения регулярно принимает НПВП: ежедневно – 30 млн. человек, ежегодно – более 300 млн. человек, из них около 12 млн. взрослого населения Узбекистана. Их назначают приблизительно 20% стационарных больных, страдающих

различными заболеваниями внутренних органов. НПВП применяет каждый седьмой пациент, страдающий ревматическими заболеваниями и каждый пятый с другими патологическими состояниями, ассоциирующимися с болями и воспалением [66]. НПВП часто используются в геронтологической практике. Исследования показывают, что более 60% потребителей НПВС являются лицами пожилого и старческого возраста, и они принимают эти препараты примерно в 4 раза чаще, чем молодые [56, 76, 99].

Так как многие НПВС входят в списки безрецептурного отпуска в аптеках, т.е. легко доступны для населения, многие больные принимают их без предварительной консультации с лечащим врачом. Следствием значительного роста потребления и бесконтрольного приема НПВС является появление нежелательных их действий.

Даже кратковременный прием небольших доз НПВП может вызвать развитие патологии желудочно-кишечного тракта, нарушение функции почек, аллергические реакции и другие осложнения, которые нередко представляют серьезную угрозу для здоровья и даже жизни пациентов [71, 73, 90, 94, 106].

Поражение желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) – самое частое побочное действие НПВП. Полагают, что повреждения желудка или двенадцатиперстной кишки при приеме НПВС возникают, примерно, у каждого пятого пациента [131]. Могут поражаться любые отделы ЖКТ—от нижней трети пищевода до дистальных отделов толстой кишки [61,68]. Однако наиболее часто патологические изменения отмечаются в антральном отделе желудка и в луковице двенадцатиперстной кишки [74,139]. В экспериментах было доказано, что практически в 100% случаев прием НПВП в течение недели приводит к развитию острого гастрита [7]. Наиболее серьезными осложнениями являются кровотечение и перфорация, которые в основном определяют смертность, связанную с использованием этих препаратов [23]. В Англии от подобных осложнений умирает 2000 человек в год, а в США прием этих препаратов является ежегодно причиной 100 000 госпитализаций [208].

По разным источникам, язвы желудка или двенадцатиперстной кишки выявляются у 20-40% пациентов, длительно принимающих НПВС, а желудочно-кишечные кровотечения (ЖКК) или перфорации в течение года могут развиваться в 1-1,5% случаев [39]. При длительном (более 6 недель) использовании НПВП гастро- и дуоденопатии формируются у 70% пациентов. Изменения слизистой оболочки гастродуоденальной зоны нередко носят рецидивирующий характер с минимальными субъективными

ощущениями или с полным отсутствием клинических проявлений, что часто становится причиной позднего обращения к врачу. У 1/3 больных, длительно принимающих НПВП и не имеющих какой-либо симптоматики со стороны гастродуоденальной зоны (в 34% случаев), по данным Е.Л. Насонова и А.Е. Каратеева, при профилактическом проведении эзофагогастродуоденоскопии выявляются характерные эндоскопические признаки НПВП-гастропатии [67]. Анализ публикаций показал, что за 10 лет смертность от кровотечений и перфораций при язвенной болезни снизилась с 11,6 до 7,4%, но у больных, получавших аспирин и НПВП, этот показатель возрос с 14,7% до 20,9% [39, 208].

Оказалось, что половина серьезных ЖКК спровоцирована приемом НПВП. А также, от гастродуоденальных осложнений, связанных с приемом этих лекарств, погибают тысячи людей. Например, в 1997г. в США от НПВП-индуцированных гастропатий погибло 16500 больных, что превышало число погибших от таких социально значимых заболеваний, как астма и лимфогранулематоз [196]. Медико-социальная значимость проблемы такова, что ревматологи часто называют НПВС-гастропатию «второй ревматической болезнью» [136].

В 1986 году, основываясь на данных собственных исследований, S. Roth предложил термин «НПВП-гастропатия» (NSAID-gastropathy) для того, чтобы отличить специфическое поражение слизистой оболочки желудка, возникающее при длительном употреблении НПВП, от классической язвенной болезни [129]. Морфологическая картина при НПВП-гастропатии достаточно не специфична. НПВП могут вызывать своеобразные изменения слизистой оболочки, соответствующие гистологической картине «химического» гастрита, в большинстве случаев эта патология маскируется проявлениями гастрита, ассоциированного с *Helikobakter pylori* (*H.pilori*). В отличие от *H.pilori* ассоциированной язвенной болезни, при которой характерным фоном язвы является хронический активный гастрит, при НПВП-гастропатии язвы могут выявляться при минимальных изменениях слизистой оболочки [30,37].

Многочисленные исследования показывают, что в отличие от классической язвенной болезни НПВП-гастропатия чаще поражает не двенадцатиперстную кишку, а верхний отдел ЖКТ. Соотношение язв желудка и 12-перстной кишки у больных с НПВП-гастропатией составляет 1,5/2,0:1, а сочетанные язвы желудка и 12-перстной кишки составляют около 5% от общего числа НПВП-индуцированных язв. Около 20% больных имеют размер язв >10мм. При этом типичной локализацией НПВП-индуцированных язв и эрозий является антральный отдел желудка [19, 32].

Примерно у 30-40% больных, принимающих НПВП, возникают гастралгии и диспептические симптомы. Они существенно снижают качество жизни пациентов и не менее чем в 10-15% случаев являются причиной прекращения приема этих препаратов [43, 45, 81].

Следует отметить, что НПВП-гастропатия может проявляться не только диспепсией и болевыми симптомами, но и скрытыми, потенциально смертельными явлениями – перфорациями, язвами, кровотечениями. Hawkey С. и соавт. [158] отмечают, что около половины случаев ЖКК в Великобритании связано с использованием НПВП. Риск возникновения этого осложнения возрастает у лиц, принимающих НПВП, в 3-5 раз [146]. В масштабном исследовании, посвященном изучению безопасности одного из базисных препаратов (этанерцепт) у 3893 больных ревматоидным артритом, было показано, что из 41 случая летальных исходов пять (12,2%) были связаны с ЖКТ-осложнениями. По данным российских авторов, изучавших частоту НПВП-гастропатий в Тульской области, оказалось, что 13,8% больных РА, болезнью Бехтерева и системной красной волчанкой погибают в следствие ЖКК и перфорации язв [67]. В классической работе Шостак Н.А. и соавт. [133] было показано, что 34,6% случаев острых ЖКК в Москве вызвано приёмом НПВП. При содействии Института ревматологии РАМН в шести регионах России был проведён опрос 2537 больных ревматическими заболеваниями, регулярно принимающих НПВП, данные которого показали, что на фоне приема этих препаратов язвы желудка или ДПК выявлялись в 8,8% случаев, а ЖКК и перфорация язвы возникала у 1,5% пациентов [99].

Авторы отмечают, что приблизительно у 40-50% больных, страдающих НПВС-гастропатией, заболевание может протекать практически без симптомов (так называемые немые язвы), а значит, выявляться с большим запозданием. Такие жизненно опасные состояния, как ЖКК и перфорации, могут быть первым и единственным признаком патологических изменений ЖКТ. Эта особенность НПВС-гастропатии особенно ярко проявляется у пожилых больных [93, 133]. Достаточно часто НПВП, благодаря особенностям антипростагландиновой активности, могут «затушевывать» симптомы патологии желудочно-кишечного тракта, или же жалобы, связанные с основным заболеванием, беспокоят пациента существенно больше, чем жалобы со стороны ЖКТ, затрудняя тем самым постановку диагноза и лечение заболевания [45, 102, 103].

Следует особо подчеркнуть отсутствие четкой связи между клиническими проявлениями эндоскопически выявляемых язв и тяжелыми осложнениями. Исследования показывают, что примерно у 30–40%

больных, получающих длительную (более 6 нед) терапию НПВП, отмечаются симптомы диспепсии, которые не коррелируют с данными, полученными при эндоскопическом обследовании. До 40% больных с эрозивно-язвенными изменениями слизистой оболочки верхних отделов ЖКТ не предъявляют жалоб и, наоборот, до 50% пациентов с диспепсией имеют нормальную слизистую оболочку [60, 68]. Нелишним поэтому будет напоминание о том, что никакой самый тщательный расспрос и клиническое обследование пациента не заменяют эзофагогастродуоденоскопию [91].

НПВП–гастропатия склонна к частому рецидивированию в том случае, если прием препаратов, вызвавших данную патологию, в дальнейшем будет продолжен. Разработка методов действенного контроля этих осложнений, учитывая повсеместное использование НПВП, рассматривается ведущими мировыми экспертами и организаторами медицины как важная медицинская и социальная задача. Главным элементом национальных и международных рекомендаций является структурированный подход к назначению НПВП с учетом клинических особенностей заболеваний и фармакологических свойств конкретных препаратов из этой группы [100, 101].

Поверхностные изменения не имеют серьезного клинического значения и в дальнейшем могут самостоятельно исчезать. Однако надеяться на «адаптацию» к более серьезной патологии не приходится. Частота рецидивов НПВП–индуцированных язв и множественных эрозий у больных в контрольных группах исследований SCOUR, ASTRONAUT, OMNIUM и недавнего исследования профилактического эффекта мизопростола и лансопризола за период наблюдения 3–6 месяцев составила от 16 до 49 % [176]. Согласно данным Каратеева А.Е [49], при наблюдении более года рецидивы НПВП–индуцированных язв отмечаются почти у 40 % больных. Рецидивирующий характер НПВП–гастропатии определяет необходимость профилактики данной патологии в течение всего периода приема НПВП независимо от его длительности.

Общие затраты на лечение гастроэнтерологических осложнений терапии НПВП весьма значительны. И это лишь прямые затраты, связанные с угрожающими жизни осложнениями, без учета стоимости противоязвенной терапии, которая может быть выше, чем стоимость лечения самими НПВП [65, 75].

Патогенез НПВП–гастропатий до конца не выяснен, несмотря на большое количество проводимых исследований [6, 7, 20]. Прием НПВП оказывает токсическое действие по двум независимым механизмам —

локальному (узконаправленному) и общему генерализованному (системному) действию [43,45,160]. Местные повреждающие эффекты развиваются в течение нескольких первых дней НПВП-терапии: будучи производными слабых органических кислот, большинство НПВП в кислой среде желудка не ионизированы и проникают через гидрофобные мембраны в цитозоль эпителиоцитов, вызывают появление эрозий и даже неглубоких язв, преимущественно верхних отделов желудка [103,109].

Одним из основных моментов в патогенезе контактного действия НПВП может являться блокирование ферментных систем митохондрий эпителиоцитов, вызывающее нарушение процессов окислительного фосфорилирования и приводящее к развитию каскада некробиотических процессов в клетках. Это проявляется снижением устойчивости клеток слизистой оболочки к повреждающему действию кислоты и пепсина и уменьшению их регенераторного потенциала [118,180]. В то же время слизистая оболочка начинает приспосабливаться к локальным повреждающим влияниям — феномен адаптации описан для препаратов с коротким периодом полувыведения (диклофенак, ибупрофен): его опосредуют не простагландины, а ростовые факторы, и вследствие адаптации ранние НПВП-гастропатии (эрозии) склонны к спонтанному заживлению даже при продолжении приема НПВП. Так, по данным Свинцицкого А.С. [117], частота развития эрозивно-язвенных поражений, выявленных при ЭГДФС на 4-5-й день и на 3-й неделе НПВП-терапии у больных остеоартрозом, одинакова (соответственно 19% и 18%). Автором отмечено преимущественное поражение проксимальных отделов желудка на первой неделе исследования и дальнейшее перемещение поражений в антральный отдел. При продолжении НПВП-терапии наблюдали эпителизацию 76% эрозий (преимущественно субкардиальной локализации), тогда как антральные поражения либо не претерпевали существенных изменений (14% всех эрозий), либо трансформировались в язвы (10%), вдвое, с 22 до 45%, увеличилась доля язв в структурах НПВП-гастропатий.

Важное значение в развитии поражений слизистой оболочки ЖКТ при НПВП-гастропатии придается основному биохимическому эффекту НПВП — способности ингибировать активность циклооксигеназы (ЦОГ), участвующей в цикле превращений арахидоновой кислоты [48, 171]. Существует как минимум два изофермента ЦОГ: конститутивная — ЦОГ-1, участвующая в регуляции основных физиологических функций различных клеток организма, и индуцибельная — ЦОГ-2, продуцируемая под действием провоспалительных стимулов. Противовоспалительная

активность лекарственных средств обусловлена ингибированием активности ЦОГ-2, а побочные эффекты НПВП связаны с угнетением ЦОГ-1 в эпителиоцитах [50].

В результате подавления ЦОГ-1 происходит блокада образования простагландинов, которые являются основным компонентом постэпителиальных факторов защиты слизистой оболочки желудка и ДПК, обладающим цитопротекторным эффектом. Механизм защитного действия простагландинов связывают со следующими факторами: 1) с изменением функции и состава клеточных мембран эндотелия сосудов желудка, с уменьшением сосудистой проницаемости, что позволяет сохранить в достаточной степени кровоток органа и обеспечить его функцию и репаративные процессы; 2) со стабилизацией слизистого барьера, особенно при хроническом воздействии повреждающих факторов. Простагландины усиливают секрецию слизи, возрастает содержание в соке таких маркёров, как гексозамины, ацетилнейраминовая кислота. Через 5 мин. после введения простагландина E_2 в дозе, не влияющей на секрецию HCl, толщина слоя слизи возрастает в 2-3 раза. Этот гель защищает слизистую оболочку от агрессивных химических воздействий и увеличивает градиент ионов H^+ ; 3) со стимуляцией секреции бикарбонатов за счет активизации желудочного натриевого насоса, нейтрализующих ионы H^+ и предупреждающих их обратную диффузию; 4) с улучшением кровотока в системе сосудов СОЖ и повышением эффективности микроциркуляции [32].

Установлено, что дефицит простагландина I_2 ухудшает кровоток в стенке желудка, что следует считать чрезвычайно важным патогенетическим звеном НПВП-гастропатий. Снижение синтеза простагландина E_2 ведет к уменьшению секреции бикарбонатов и слизи, к повышению кислотопродукции, что усиливает дисбаланс факторов защиты и агрессии, способствует ulcerогенезу и объясняет определенный профилактический эффект мощных антисекреторных и гастропротекторных средств [188,193].

Следует отметить, что НПВП-гастропатию нельзя назвать кислотозависимым заболеванием. В исследованиях установлено, что зависимости частоты возникновения НПВП-гастропатий от исходной кислотообразующей функции желудка не отмечалось. Эрозивно-язвенные поражения с одинаковой частотой выявлялись при гипер-, нормо- и гипоацидном состоянии [74,91,114]. Ингибция ЦОГ ведет к замедлению клеточной пролиферации, ионного транспорта, дестабилизации сульфгидрильных компонентов мембран клеток и лизосом, угнетает синтез

поверхностно-активных фосфолипидов и цАМФ, активирует нейтрофилы. Эти процессы происходят во всех участках гастродуоденальной зоны, но наиболее выражены в антральном отделе желудка, где более высокая плотность рецепторов простагландинов, поэтому излюбленной локализацией НПВП-гастропатий является антральная часть желудка.

Оксид азота также имеет важную роль в механизмах повреждения НПВП-гастропатий, подавление продукции которого приводит к нарушению кровообращения в слизистой ЖКТ, индуцирует прилипание лейкоцитов к сосудистому эндотелию. А также предполагается, что НПВП могут переключать метаболизм арахидоновой кислоты с простагландинового на липоксигеназный путь и способствовать синтезу лейкотриенов (ЛТВ₄), что оказывает токсическое действие на ЖКТ и индуцирует развитие локального воспаления за счет усиления адгезии нейтрофилов к эндотелию. Другой ЦОГ-1-зависимый феномен, определяющий токсичность НПВП, связан с нарушением агрегации тромбоцитов, что также увеличивает риск развития желудочных кровотечений [74].

Токсичность НПВП в основном связана с соотношением ЦОГ–2/ЦОГ–1 ингибирующей способности. Это дало возможность объяснить феномен различной ulcerогенности НПВП [76]. Наиболее токсичными оказались препараты, способные уже в малой концентрации блокировать ЦОГ–1 (например, кетопрофен и индометацин), т.е. иметь высокое соотношение ЦОГ–2/ЦОГ–1 ингибирующей способности. Напротив, препараты, у которых соотношение ингибирующей активности оказывалось низким (ибупрофен, диклофенак натрия), показывали относительно меньшую ulcerогенность [57]. Открытие ЦОГ–2 позволило создать новый класс НПВП – селективные ЦОГ–2 ингибиторы (с–НПВП), преимущественно блокирующие ЦОГ–2 (нимесулид, мелоксикам, этодолак, набуметон). Однако расшифровка молекулярной структуры ЦОГ–2 позволила начать прицельный синтез новых препаратов этого класса. Первыми из новых специфических ЦОГ–2 ингибиторов стали целекоксиб и рофекоксиб [42,77].

Исследования, включавшие десятки тысяч пациентов, показали, что с–НПВП обладают хорошим обезболивающим и противовоспалительным эффектом, сопоставимым с «классическими» препаратами, однако значительно реже вызывают серьезные гастродуоденальные осложнения – возникновение язв, кровотечения и перфорации [42,50]. Вместе с тем, данные последних лет свидетельствуют о том, что проблема НПВП–индуцированных гастропатий еще далека от своего решения. Оказалось, что

использование селективных и специфических НПВП не устраняет полностью возможность развития опасных осложнений, особенно в группах больных, имеющих серьезные факторы риска их развития. Так, масштабное исследование, проведенное в Канаде, показало, что относительный риск развития ЖКК у пациентов пожилого возраста, принимавших рофекоксиб ($n = 14\ 583$), оказался почти в 2 раза выше (1,9), чем у лиц, не получавших НПВП [175]. В крупном популяционном исследовании, проведенном в Европе, оценивался риск развития ЖКК на фоне различных НПВП. Среди НПВП наименьший риск был показан для целекоксиба – OR 0,3 (однако авторы отмечают, что эта оценка основана на единичных наблюдениях), промежуточный – для нимесулида (OR 3,2) и мелоксикама (OR 5,7), а наибольший – для рофекоксиба (OR 7,2). Удивительно, но риск развития ЖКК был ниже на фоне приема некоторых неселективных НПВП (н-НПВП), в частности диклофенака (OR 3,6) [209]. Однако в начале XXI века отношение к вопросу безопасности нимесулида полностью изменилось. Ряд европейских стран, последней из которых была Ирландия, прекратил использование этого препарата на своей территории, основываясь на статистике отдельных сообщений о тяжелых гепатотоксических реакциях. Так, контролирующий орган Ирландии (IMB) обосновал свое решение данными по 53 эпизодам серьезных осложнений со стороны печени, отмеченных за 12 лет использования нимесулида в этой стране. Девять подобных осложнений привели к развитию острой печеночной недостаточности, которая в 4 случаях закончилась летальным исходом. В течение 2010 г. были опубликованы несколько обзоров, в которых рассматривался вопрос гепатотоксичности нимесулида. Принципиально важно, что эти работы были написаны представителями тех стран, где нимесулид широко использовался на протяжении многих лет, — Италии, Бразилии и Аргентины [49].

Академик РАМН, профессор Насонова В.А. с соавт. [103] констатируют, что «в настоящее время сложилась необычная ситуация. Стремление «усовершенствовать» НПВС привело к появлению селективных ЦОГ-2 ингибиторов, которые обладают существенно лучшей, чем традиционные препараты, переносимостью со стороны желудочно-кишечного тракта. Их внедрение в клиническую практику, несомненно, снизило число НПВП-гастропатий. Однако после знаменитого «кризиса коксибов» и активного обсуждения вопроса о кардиоваскулярной безопасности НПВС доверие медицинской общественности к новому классу лекарственных средств оказалась подорвано. Таким образом, перед врачами возникла дилемма: возвращаться к «старым, добрым»

неселективным НПВС, мирясь с риском развития патологии со стороны ЖКТ, или использовать селективные ЦОГ-2 ингибиторы, которые по мнению многих мировых экспертов, вызывают сердечно-сосудистые осложнения?».

Указанные выше авторы, являющиеся ведущими специалистами в области ревматологии, сами отвечают на поставленный вопрос. «Ответ на этот вопрос, вероятно, кроется в использовании лекарственных средств с умеренной селективностью в отношении ЦОГ-2.

Совместный прием с-НПВП и низких доз аспирина (такая комбинация показана при наличии серьезных кардиологических факторов риска) существенно повышает риск ЖКТ-осложнений. Так, например, в исследовании CLASS было показано, что частота ЖКК и перфораций язв у больных, принимавших целекоксиб совместно с аспирином и получавших ибупрофен и диклофенак, практически не различалась и составляла 2,01% и 2,12%, соответственно [207]. Полагают, что одним из механизмов этого феномена является снижение синтеза липоксина под действием селективного ингибитора ЦОГ-2, который необходим для защиты СОЖ от действия аспирина [38]. С другой стороны, ингибиторы ЦОГ-1 и 2 вызывают сходные повреждения эндотелия микроциркуляторного русла в собственной пластинке слизистой оболочки ЖКТ, поэтому речь может идти просто о суммации эффекта.

В исследованиях F. Chan [143] была оценена частота рецидивов ЖКК у пациентов (n=287), имевших в анамнезе подобное осложнение и получавших целекоксиб 400 мг/сутки или диклофенак натрия 150 мг/сутки в комбинации с омепразолом 20 мг/сутки. Частота ЖКК через 6 месяцев достоверно не различалась, составив 4,9% и 6,4%, соответственно.

Несколько более сложен вопрос безопасности специфических ЦОГ-2 ингибиторов в случае сопутствующей сердечно-сосудистой патологии. В исследовании показана высокая частота (42% в год) тромбозов кардиоваскулярных событий при применении рофекоксиба (1,67%) в сравнении с напроксеном (0,7%) [76]. Увеличение риска тромботических осложнений при применении специфических ЦОГ-2 ингибиторов отмечают и другие авторы [143]. Это связано с тем, что специфические НПВП могут снижать ЦОГ-2 зависимый синтез простагландина I₂ клетками сосудистого эндотелия, но не влияют на ЦОГ-1 зависимый синтез тромбоксана A₂ тромбоцитами, что потенциально может приводить к нарушению баланса простагландин I₂/тромбоксан A₂ и, следовательно, к активации агрегации и адгезии тромбоцитов и увеличению риска тромбообразования.

Таким образом, необходимо помнить, что прием селективных и специфических ингибиторов ЦОГ-2 только уменьшает, а не исключает риск НПВП-гастропатий. В то же время они не уменьшают риск НПВП-энтеропатии и имеют неблагоприятное влияние на сердечно-сосудистую систему [73,105]. Интересным представляется тот факт, что стоимость лечения ЖКК, возникших на фоне приема селективных НПВП, значительно и достоверно превосходила стоимость лечения подобного осложнения в группе больных, получавших н-НПВП [75]. Это исследование поднимает очень важную проблему фармакоэкономического обоснования применения различных НПВП.

Прогнозировать развитие НПВП-гастропатии позволяет учет «факторов риска», представляющих собой статистический феномен, выявленный при анализе данных, полученных в результате ретроспективного исследования больших групп пациентов с этой патологией. Наличие подобных факторов ассоциируется со значимо большей частотой серьезных ЖКТ-осложнений на популяционном уровне. В настоящее время выделяют установленные и возможные факторы риска. К установленным риск-факторам относятся: пожилой возраст; гастродуоденальные язвы или желудочно-кишечные кровотечения, прочие гастроэнтерологические болезни в анамнезе; сопутствующие заболевания и синдромы (артериальная гипертензия, сердечная, печеночная, почечная недостаточность); совместный с НПВП прием антикоагулянтов, глюкокортикоидов или других НПВП; прием высоких доз НПВП; длительность НПВП-терапии менее 3 месяцев; применение НПВП с длительным периодом полувыведения. К возможным риск-факторам НПВП-гастропатий относятся: наличие ревматоидного артрита; женский пол; курение; употребление алкоголя; инфекция *Helicobacter pylori*.

Понятно, что для снижения гастротоксичности НПВП нужно модифицировать образ жизни пациента (отказ от алкоголя, курения) и по возможности корригировать прием НПВП и сопутствующую терапию. При выявлении хотя бы одного риск-фактора вероятность развития НПВП-гастропатии оценивается как умеренная, следовательно, риск НПВП-гастропатии высок у больных с двумя и более риск-факторами. Одним из наиболее важных факторов риска формирования НПВП-гастропатий является пожилой возраст. Данный факт объясняется вовлечением артериолосклероза в патогенез формирования язвенных дефектов у пожилых людей при НПВП-гастропатии [44]. Полагают, что желудочное кровотечение, иногда возникающее в течение 1-й недели приема НПВП, вероятнее всего связано с обострением существующего язвенного

поражения и антиагрегационным эффектом препаратов [111]. Риск обострения хронической сердечной недостаточности у лиц, принимающих НПВП, в 10 раз выше, чем у не принимающих эти препараты.

Женский пол является одним из факторов риска, так как была обнаружена повышенная чувствительность женщин к НПВП. Высокий риск развития осложнений у женщин может быть также связан с увеличенным, но не всегда оправданным употреблением НПВП (головные боли, предменструальный синдром и т.д.) [3].

Применение высоких доз НПВП обычно ассоциируется с повышенным риском развития НПВП-гастропатий. Однако, как оказалось, при использовании НПВП в дозах выше и ниже среднетерапевтических частота эрозий и язв статистически не отличалась, что дает основание считать, что ульцерогенность НПВП остается на приблизительно одинаковом уровне в достаточно широком диапазоне их доз.

Риск возникновения НПВП-гастропатий часто также связывают с формой лекарственного средства и путем его введения. Считали, что усовершенствование лекарственной формы (например, создание быстрорастворимых форм ацетилсалициловой кислоты (АСК), АСК с энтеральным покрытием) или же изменение пути введения препарата будет способствовать снижению частоты гастроинтестинальных осложнений. Однако выяснилось, что достаточно высокий риск развития НПВП-гастропатий сохраняется как при применении быстрорастворимых форм АСК и АСК с энтеральным покрытием, так и при парентеральном введении [7]. Поражения кишечника при ректальном приеме НПВП могут проявляться в виде неспецифического колита (АСК, ибупрофен, напроксен, фенилбутазон, индометацин), терминального илеита (диклофенак натрия, ибупрофен, мефенамовая кислота), ulcerации или перфорации кишечника, кишечным кровотечением [45]. Эти результаты косвенно подтверждают ведущую роль именно ЦОГ-1-зависимого синтеза простагландина в развитии поражения ЖКТ на фоне лечения НПВП.

Разноречивые данные приводятся о сочетанном применении НПВП и глюкокортикостероидов (ГКС). Риск развития эрозивно-язвенных поражений ЖКТ у таких больных возрастает в 10 раз. Увеличение риска развития осложнений объясняется системным действием ГКС: блокируя фермент фосфолипазу А₂, они тормозят высвобождение арахидоновой кислоты из фосфолипидов клеточных мембран, что ведет к уменьшению образования ПГ. В тоже время некоторые авторы иного мнения. В исследованиях Каратеева А.Е. и соавт. [46], частота поражения ЖКТ (n=1086) оказалась наибольшей в группе больных, принимавших только

НПВП (38,2%), по сравнению с группами леченных НПВП совместно с ГКС (34,5%) и только с ГКС (12,5%). А также Zanardo R. et al. [224] приводят данные о профилактической роли терапии глюкокортикоидными препаратами до назначения НПВП в качестве средства, предотвращающего развитие НПВП-гастропатий. Данный механизм связан с высвобождением аннексина-1, защищающего СОЖ от повреждения, индуцированного индометацином. Следовательно, в ряде случаев аннексин-1 может играть важную роль как эндогенный медиатор защиты слизистой оболочки от повреждения.

Роль инфекции *H. Pylori*, как фактора риска НПВП-индуцированного поражения ЖКТ, также неоднозначна и требует дальнейшего уточнения. *H. pylori* обнаруживаются у большей части больных с НПВП-индуцированными гастропатиями, однако отрицательное влияние их и НПВП на слизистую оболочку желудка не может рассматриваться как синергическое [127]. Показано, что *H. pylori* выявляется значительно реже, особенно среди пожилых пациентов, принимающих НПВП, при наличии таких осложнений, как перфорация и кровотечение. Данный факт объясняется исследователями прямым подавляющим воздействием НПВП на *H. pylori*. В экспериментах на животных было показано, что *H. pylori* и индометацин могут оказывать синергический повреждающий эффект на эпителий желудка при одномоментном попадании, в то же время предшествующая приему индометацина колонизация *H. pylori* в желудке оказывала защитное действие на СОЖ [37]. Наличие CagA-позитивного штамма *H. pylori* ассоциируется с 2-кратным увеличением риска кровотечений из язвенного дефекта у пациентов с НПВП-гастропатией. У пациентов с клинически выраженной диспепсией на фоне приема НПВП при наличии *H. pylori* чаще выявлялся гастрит, а не формирование язвенных дефектов. Предшествующая лечению НПВП длительная инфекция *H. pylori* усиливает повреждающее воздействие НПВП на желудок, в то же время на ранних фазах инфицирования гиперемия желудка ассоциируется с увеличением выработки оксида азота в слизистой оболочке, что играет защитную роль [141].

Таким образом, НПВП-гастропатия у больных, вынужденных продолжать прием НПВП, становится формой язвенной болезни. Рецидивирующий характер НПВП-гастропатии определяет необходимость профилактики данной патологии в течение всего периода приема НПВП независимо от его длительности [66,83]. Поэтому вопросы профилактики и лечения гастродуоденальных осложнений заслуживают особое внимание.

Из представленного патогенеза понятно, что применение НПВП в ректальных свечах, кишечнорастворимых таблетках, топическая НПВП-терапия (аппликации мазей, кремов, гелей на пораженные суставы и т.п.) может быть эффективной профилактической мерой только относительно ранних НПВП-гастропатий. Парентеральное введение НПВП может быть оправдано тем, что, обеспечивая более быстрый анальгетический эффект, позволяет уменьшить суточную дозу препаратов. Однако эти лекарственные формы позволяют избежать развития только симптоматических побочных эффектов, но существенно не снижают риска эрозивно-язвенных изменений и не оказывают заметного влияния на скорость рубцевания на фоне противоязвенной терапии.

Антацидные препараты (алмагель, фосфалюгель, гастал, маалокс, топаал, майсигель и др.) традиционно считаются малоэффективными средствами лечения при НПВП-гастропатиях. Sievert W. [202] получил при использовании антацидов отрицательный результат. В этом исследовании 50 здоровых добровольцев 3 недели получали НПВП на фоне приема алюминийсодержащего антацида 4 раза в день или плацебо – в итоге частота изменений СО у получавших антацид оказалась выше, чем в контроле. А также Lazzaroni M. и соавт. [174] приводят данные, что при отмене НПВП антациды как лечебное средство более эффективны, чем плацебо (но уступают H₂-блокаторам). Неудобная схема приема (4 раза в сутки), одно из побочных действий – запоры, нарушение всасывания НПВП и других лекарств, невозможность профилактического приема из-за развития при длительном непрерывном приеме развития остеопороза за счет связывания солей фосфора и появление интоксикации солями алюминия делают их использование как препаратов для монотерапии нецелесообразным. Кроме того, при приёме больших доз растворимых антацидов может развиться «молочно-щелочной» синдром, а после активных нейтрализаторов наблюдается феномен «секреторной отдачи».

Сукралфат рассматривался как возможное средство для профилактики НПВП-гастропатии. Miglioli M. и соавт. [183] провели изучение эффективности этого препарата в сравнении с плацебо. На фоне сукралфата частота язв была достоверно меньше – 8 и 28%, соответственно. Однако ниша сукралфата как гастропротектора была занята более эффективным мизопростолом. В работе Agrawal N. и соавт. [116], больные (n=253), принимавшие НПВП, в течение 12 недель получали сукралфат 1г 4 раза в сутки или мизопростол 200 мкг 4 раза в сутки. Частота язв желудка на фоне последнего оказалась в 10 раз меньше, чем при использовании сукралфата, – 1,6 и 16 %, соответственно, (p < 0,001). Проведенные исследования

показали его низкую эффективность, сопоставимую с эффектом плацебо при профилактическом применении. К тому же, схема лечения этим препаратом требует его 3–4-кратного приема в течение суток, и он, как и другие препараты алюминия, не пригоден для длительного использования. Таким образом, монотерапия антацидами и сукральфатом, хотя и может быть использована с целью купирования симптомов диспепсии, но не эффективна при лечении и профилактике, не способствует предотвращению НПВП-гастропатии.

Препараты коллоидного субцитрата висмута (де-нол, трибимол, бисмофальк, вентрисол) с успехом используются в лечении язвенной болезни. Помимо свойств вяжущего и пленкообразующего средства, они обладают бактерицидным эффектом в отношении *H. pylori*. В России были проведены два открытых исследования (одно из них предусматривало сравнение с ранитидином), показавших возможную целесообразность использования препаратов висмута в комплексной терапии НПВП-гастропатии [47,64]. Тем не менее, применение их для лечения НПВП-гастропатий в качестве монотерапии вряд ли будет оправдано, учитывая сомнительность роли кампилобактера в развитии этой патологии, высокую стоимость препаратов, большую вероятность развития интоксикации солями висмута при длительном приеме висмутсодержащих лекарств [28].

Синтетический аналог ПГЕ1 мизопростол был создан специально для профилактики НПВП-гастропатии. В исследовании OMNIUM заживление (рубцевание язвы или наличие менее пяти эрозий) через 4 недели терапии отмечалось у 62, 61 и 75 %, а через 8 недель у 72, 77 и 87% больных, соответственно [176]. Основным доказательством профилактического действия мизопростола при НПВП-гастропатии стало исследование MUCOSA. Из 8843 больных РА 4404 получали НПВП в сочетании с мизопростолом 200 мкг 4 раза в день, а 4439 – НПВП и плацебо (контроль). Частота серьезных ЖКТ-осложнений в группах составила 0,76 и 1,5%, соответственно, ($p < 0,05$), причем наиболее опасная патология – перфорация язвы – возникала на фоне приема мизопростола в 10 раз реже, чем в контроле [195]. Профилактический эффект мизопростола был подтвержден и др. авторами [43].

Для удобства практического использования мизопростола была создана фиксированная комбинация этого препарата и диклофенака (Артротек). Последние популяционные исследования не подтверждают наличия особых достоинств у подобных средств: в работе Mamdani M. [180] у 5087 больных, получавших НПВП + мизопростол, отмечалось существенное повышение риска ЖКК (OR 3,2), который, правда, был ниже,

чем при приеме н-НПВП (OR 4,4), но значительно выше, чем при применении целекоксиба и рофекоксиба.

Однако мизопростол не лишен ряда отрицательных качеств, ограничивающих его применение. В первую очередь, это касается большого числа побочных эффектов — диареи (до 30%), диспепсического синдрома, проявлений системной вазоплегии (снижение артериального давления, гиперемия лица, головные боли). Так, частота побочных эффектов при лечении этим препаратом (до 25%) значительно превосходит частоту побочных эффектов, отмеченных при использовании других противоязвенных препаратов, применяемых при НПВП-индуцированных гастропатиях (H₂-блокаторы и ИПП). Немаловажным является также необходимость приема мизопростала 4 раза в сутки и его высокая стоимость. Этим определяется, возможно, весьма ограниченное его применение в широкой терапевтической практике, а внедрение в клиническую практику селективных ЦОГ-2 ингибиторов существенно снизило значение Артротека [77,88].

Антисекреторные препараты заняли в настоящее время центральное место в профилактике и лечении НПВП-гастропатий. Мощное подавление кислотно-пептического фактора сделало эти лекарства одним из основных средств для терапевтического лечения желудочно-кишечных кровотечений и профилактики кровотечений и перфораций язв [87].

Классические многоцентровые контролируемые двойные слепые исследования показали, что H₂-блокаторы эффективны при НПВП-индуцированных гастропатиях лишь в тех случаях, если язвы локализовались в ДПК. При язвах желудка (а такая локализация патологии типична именно для НПВП-индуцированных гастропатий) эффективность ранитидина и фамотидина не превышала эффективности плацебо [120]. Наиболее мощный препарат из данной группы – фамотидин – оказался при НПВП-индуцированных гастропатиях более действенным. В 6-месячном исследовании Така А. и соавт. [211] сравнивалось профилактическое действие фамотидина (40 и 20 мг дважды в день) и плацебо у 285 больных, получавших НПВП. Обе дозировки препарата были эффективны для профилактики язв ДПК – их частота составила 2 и 4 % против 13 % в группе плацебо ($p < 0,001$), однако в отношении язв желудка фамотидин оказался эффективнее плацебо лишь в дозе 80 мг/сут: язвы выявлены у 8, 13 и 20 % больных, соответственно, ($p = 0,03$). Исследования показали, что по профилактической эффективности фамотидин значительно уступает мизопростолу и ИПП. Важным недостатком этой группы препаратов

является привыкание, которое обусловлено феноменом усталости рецепторов и низкой эффективности у курящих пациентов.

ИПП занимают лидирующую позицию среди средств, используемых для лечения НПВП–гастропатии, – они удобны в применении, эффективны и относительно безопасны. Классические исследования ASTRONAUT, OMNIUM, показали, что омепразол в целом столь же эффективен для лечения и профилактики НПВП–индуцированных гастропатий, как и мизопростол [144]. Исследование Stupniski T. И соавт. [209] продемонстрировало преимущество пантопразола над мизопростолом (n=515) в качестве средства профилактики НПВП–гастропатии: частота язв, множественных эрозий на фоне ИПП оказалось существенно меньше — 5 и 14%, соответственно. Положительные результаты лечения и профилактики НПВП–гастропатий приводятся и другими авторами [147, 192].

Однако в последние годы стали накапливаться сведения, что ИПП при НПВП–индуцированных гастропатиях не всегда производят ожидаемый эффект. Данные недавних клинических исследований установили несколько факторов, которые снижают эффективность монотерапии ИПП, такие как, локализация язвы в желудке, её большие размеры, отсутствие *H. Pylori*, необходимость продолжения приема ГКС и цитотоксических препаратов, наличие язвенного анамнеза [40,136]. А также у больных, принимающих НПВП, достоверные различия были получены, главным образом, при лечении язв двенадцатиперстной кишки. Кроме того, у 25% больных после НПВП, несмотря на назначение омепразола, все же развились язвы и эрозии. У 15,3% больных омепразол вызывал диспептические симптомы, головную боль, головокружение, что потребовало прекратить лечение [137].

Кроме того, длительное применение препаратов, подавляющих секреторную активность желудка (особенно ИПП), вызывает ряд вопросов. Имеется ряд публикаций, в которых описаны изменения СОЖ при длительном приеме антисекреторных препаратов. Значительно ослабляя желудочную секрецию и повышая внутрижелудочное рН, они способны вызвать нарушение процессов пищеварения и потенциально вызывать атрофию слизистой желудка (атрофический гастрит), что проявляется клинической картиной диспепсического синдрома [182]. Длительное повышение рН, с одной стороны, значительно ослабляет барьер для патогенной и условно-патогенной флоры, попадающей в ЖКТ. Стойкое подавление желудочной секреции, с другой стороны, вызывает гипергастринемию, что чревато возникновением дис- и метопластических

процессов в желудочном эпителии (на фоне хронического воспаления) вплоть до развития аденокарциномы [129].

Важным результатом исследований Каратеева А.Е. и соавт. [76] можно считать подтверждение факта недостаточного использования эффективных методов профилактики осложнений со стороны как ЖКТ, так и ССС у лиц, нуждающихся в приеме НПВП. О значении этой проблемы говорят многие зарубежные исследователи. Весьма показательны данные масштабного эпидемиологического исследования, охватившего 618 684 потребителя НПВП в трех странах Европы (Великобритания, Нидерланды и Италия). Из них 117 307 (10,6%) получали неселективные НПВП в комбинации с гастропротективной терапией, преимущественно ИПП. Как оказалось, 4,9% принимали ИПП лишь изредка (<20% времени, в течение которого использовали НПВП), 27% – достаточно регулярно (от 20 до 80% времени) и 68,1% – постоянно (>80% времени). Среди всех больных, получавших ИПП, было зафиксировано 339 эпизодов развития желудочно-кишечных язв и кровотечений. Как и ожидалось, непостоянный прием гастропротекторов существенно повышал риск возникновения этих опасных осложнений. Так, среди тех, кто принимал их <20% всего времени использования НПВП, осложнения со стороны ЖКТ возникли в 2,39 раза, а среди тех, кто принимал их от 20 до 80%, – в 1,35 раза чаще, чем у больных, аккуратно исполнявших назначения врачей.

Близкие данные о реальном состоянии дел с профилактикой НПВП-гастропатии дал опрос 3037 больных, принимавших НПВП, в Москве и шести регионах России. Среди 239 респондентов, имевших в анамнезе язву желудка или ДПК, лишь 41% получали селективные НПВП и 12,9% – неселективные НПВП в сочетании с ИПП [67].

Недостаточная медикаментозная профилактика в группах высокого риска – тревожный факт, указывающий на отсутствие у существенной части практикующих врачей должной настороженности в отношении опасности развития НПВП-ассоциированных осложнений. Однако при этом и ИПП, и НДА назначались пациентам, не имеющим серьезных ФР и, собственно, не нуждающимся в проведении активных профилактических мер. Следует помнить, что эти препараты небезразличны для человеческого организма, их использование чревато развитием собственных осложнений (особенно это касается НДА), поэтому их следует применять лишь по определенным показаниям [76].

Вопрос о целесообразности или нецелесообразности эрадикации хеликобактерной инфекции в плане профилактики и лечения НПВП-гастропатии остается открытым. Эрадикационная терапия может

предотвратить повреждения СОЖ и двенадцатиперстной кишки у пациентов, находящихся на длительном лечении среднетерапевтическими дозами аспирина, однако с этим согласны не все исследователи. В двойном слепом, плацебо-контролируемом исследовании Lai К. и соавт. [173] было продемонстрировано, что эрадикация *H. pylori* у пациентов, получающих длительную терапию НПВП, не позволяет предотвратить формирование язвенных дефектов. Имеются данные о том, что у больных, получающих НПВП, эффективность антисекреторных препаратов была выше у *H. pylori*-позитивных больных, чем у *H. pylori*-негативных [127].

Доказанной следует считать эффективность проведения антихеликобактерной терапии перед началом приема НПВП. Проведение этой терапии не обеспечивает большей частоты заживления НПВП-индуцированных язв, чем монотерапия ИПП. Использование антихеликобактерной терапии у пациентов с имеющимися серьезными ЖКТ-осложнениями может уменьшить последующий риск рецидивов при продолжении приема НПВП, однако по эффективности она уступает профилактическому приему ИПП [126]. Обсуждался также вопрос о взаимодействии между селективными ингибиторами ЦОГ-2 и *H. pylori*. Однако сообщения о побочных эффектах препаратов этой группы привело к прекращению исследований в данной области [27].

В последнее время в литературных источниках появились сообщения о положительном влиянии ИАПФ на СОЖ у больных сердечно-сосудистыми заболеваниями с сопутствующей патологией гастродуоденальной зоны. В частности, Гидоятов А.А. и соавт. [115] установили язвозаживляющий эффект эднита и ренитека при лечении больных сердечной недостаточностью с сопутствующей язвенной болезнью. Уже на первой неделе лечения было отмечено прекращение болей и снижение их интенсивности, уменьшение проявлений диспепсии. Повторное обследование этой группы через 4 недели выявило полное заживление язвы у 87% лиц ($p < 0,05$). Благоприятные изменения клинических проявлений язвенной болезни у больных, в терапию которых не входили ИАПФ, были менее выражены. Заживление язвы в этой группе отмечено на 4-5й неделе лечения у 62% лиц ($p < 0,05$). Надо отметить, что положительная динамика клинических признаков язвенной болезни у больных, принимающих ИАПФ, не зависела от наличия *H. pylori*. Аналогичные результаты приводятся в исследованиях Алексеенко С.А. и соавт. [4], которые показали, что применение эналаприла и лизиноприла способствовало нормализации пролиферативных процессов в эпителии СОЖ у больных АГ с сопутствующим хроническим гастритом. Также,

Медведев В.Н.и соавт. [95] рекомендуют в комплексное лечение язвенной болезни, сочетающейся с гипертонической болезнью или ишемической болезнью сердца, включить ИАПФ, который существенно улучшает общее состояние больного, показатели гемодинамики, моторно-эвакуаторной функции желудка, сокращает сроки рубцевания язв и не вызывает метаболические нарушения.

В настоящее время установлено, что ангиотензин II усиливает пролиферативные процессы в тканях органов-мишеней, а также в эпителии СОЖ [131,203]. Одним из механизмов реализации этого процесса является активация ангиотензином II рецепторов ростовых факторов, включая эпидермальный фактор роста. Способность ИАПФ нормализовать процессы пролиферации, а также препятствовать постстрессорной активации синтеза ДНК в эпителии СОЖ, продемонстрировано в эксперименте.

При лечении ИАПФ происходит изменение баланса вазоактивных соединений в пользу сосудорасширяющих биологически активных веществ, что достигается за счет ограничения активности кининазы, идентичной АПФ, и повышения уровня брадикинина. Воздействие брадикинина на брадикининовые рецепторы сосудистого эндотелия способствует высвобождению эндотелий зависимого фактора – окиси азота [105] и вазодилатирующих простагландинов [115]. Механизм положительного влияния препаратов группы ИАПФ на СОЖ требует дальнейшего изучения.

Таким образом, данные литературы свидетельствуют о недостаточной изученности факторов, способствующих формированию НПВП-гастропатии, что побуждает продолжать изучать это состояние с целью разработки наиболее эффективных методов терапии и профилактики.

Нефропатия, вызванная приемом нестероидных противовоспалительных средств: состояние проблемы

Не менее серьезной проблемой, масштабы которой стали очевидными в последнее время, является НПВП-индуцированная нефротоксичность [106,121,122]. В данном разделе рассмотрены ренальные побочные эффекты НПВП. Обсуждение других осложнений, развивающихся при применении НПВП, не является целью наших исследований.

В большинстве сообщений отмечается относительно невысокая частота ренальных побочных эффектов, составляющая 1–4% у лиц, длительно принимающих НПВП. Однако в связи с их широким применением частота неблагоприятных явлений, вызванных НПВП, в структуре всех применяемых лекарственных препаратов составляет 25% в

США и 21% – в Великобритании. Высокий удельный вес имеют серьезные побочные эффекты НПВП, требующие госпитализации [121, 122, 148,224]. Л.А.Дударева и М.М.Батюшин побочные эффекты НПВП (в том числе ренальные) рассматривают как «национальную трагедию» [26]. Во многих исследованиях и их метаанализах продемонстрирована связь развития острого повреждения почек (ОПП) с применением НПВП. Был изучен риск развития ОПП у 386 916 больных (возраст 50–84 года). За время наблюдения диагностировано 103 случая ОПП. У больных, получавших НПВП, риск оказался в 3 раза выше по сравнению с контролем (отношение рисков – ОР 3,2, 95% доверительный интервал – ДИ 1,8–5,8). Повышение риска было ассоциировано с увеличением продолжительности терапии и высокими дозами НПВП (ОР 3,4, 95% ДИ 1,6–7,0).

В метаанализе, представленном P.Ungprasert и соавт. [215], показано статистически значимое увеличение риска развития ОПП при применении НПВП (ОР от 1,58 до 2,11). При этом отсутствовали различия между отдельными представителями НПВП. Риск оказался несколько ниже, но статистически недостоверным ($p \geq 0,19$) у циклооксигеназы (ЦОГ)-2 селективных препаратов.

По данным метаанализа, проведенного X.Zhang и соавт. [223], риск развития ОПП при использовании НПВП в общей популяции был повышен более чем 50% (ОР 1,73, 95% ДИ 1,44–2,07), а при наличии хронической болезни почек (ХБП) – в 2 раза.

Масштабное исследование ученых из Тайваня подтверждает связь между приемом НПВП и прогрессированием тяжелой почечной патологии. Ориентируясь на данные национальной страховой системы за 1998–2009 гг., они провели анализ перевода на диализ у 109 400 пациентов с диагностированной хронической почечной недостаточностью. Ученые сравнили частоту использования НПВП непосредственно (за 1–14 дней) перед первой процедурой диализа и за 3 мес до этого момента. Оказалось, что прием НПВП четко ассоциировался с переходом на «искусственную почку». Так, соотношение шансов (odds ratio, OR) для н-НПВП было 2,73, для целекоксиба – 2,17. Интересно, что использование парентеральных форм НПВП оказалось значительно опаснее: ОР для этих препаратов составило 8,66 [145].

Осложнения, связанные с нарушением функции почек, отмечаются у 1–4% больных, регулярно принимающих НПВП. Развитие этого осложнения определяется влиянием на ЦОГ-1- и ЦОГ-2-индуцированный синтез ПГЕ2 и простаглицина, регулирующих тонус почечных артериол

(следовательно, скорость клубочковой фильтрации), а также экскрецию соли и воды в почечных канальцах [156, 157].

Характер и тяжесть почечных осложнений могут варьировать в широких пределах. На фоне приема НПВП описано развитие мембранозной нефропатии, интерстициального нефрита с нефротическим синдромом и острогломерулонефрита. Известна взаимосвязь между развитием острой почечной недостаточности (ОПН) и приемом НПВП. Подтверждением этого служат данные популяционного исследования (случай—контроль) 386 916 жителей Великобритании, у которых было отмечено 103 эпизода ОПН. При сопоставлении с контролем ($n=5000$) было отмечено существенное повышение риска ОПН на фоне приема НПВП: ОШ 3,2 (95% КИ 1,8—5,8). ОПН, возникающая на фоне приема НПВП, обычно обратима: функция почек быстро восстанавливается после отмены этих лекарств. Следует отметить, что ОПН редко развивается у лиц, не имеющих серьезной коморбидной патологии. По данным ряда исследований [156, 157, 190], важнейшими факторами, способствующими развитию этого осложнения на фоне приема НПВП, являются АГ, СН, ХБП и прием ряда препаратов — диуретиков, ингибиторов АПФ, блокаторов кальциевых каналов, аминогликозидов и др.

Данные о влиянии НПВП на прогрессирование хронических заболеваний почек противоречивы. Так, в ходе длительного когортного исследования [186] изучалось влияние приема НПВП на функцию почек. Исследуемую группу составил 4101 больной РА, средний срок наблюдения — 3,2 года. Оказалось, что у пациентов с компенсированной функцией почек (скорость клубочковой фильтрации — СКФ > 30 мл/мин) прогрессирования на фоне приема не отмечалось: снижение СКФ составило 0,87 мл/мин/год (95% КИ – 1,15 — –0,59). Этот показатель не отличался от динамики СКФ у лиц, не получавших НПВП –0,67 мл/мин/год (95% КИ –1,26 — –0,09), $p=0,63$.

Представлен систематический обзор и метаанализ 7 популяционных исследований [191], в которых изучался этот вопрос. Критерием прогрессирования заболевания почек было снижение СКФ более 15 мл/мин. Согласно полученным данным, регулярный прием НПВП не повышал риск такого ухудшения: ОШ 0,96 (95% КИ 0,86—1,07), однако использование высоких доз НПВП ассоциировалось с умеренным риском — ОШ 1,26 (95% КИ 1,06—1,5). Существенно чаще негативное действие НПВП на функцию почек проявляется задержкой жидкости с появлением отеков, незначительным снижением СКФ и АГ.

К сожалению, истинная частота НПВП-индуцированной нефропатии остается неизвестной в связи с длительным латентным течением, неспецифичностью клинической картины и разнообразием проявлений, что затрудняет своевременную диагностику этой патологии.

НПВП-индуцированная нефропатия имеет следующие клинικο-морфологические проявления: гемодинамически индуцированная острая почечная недостаточность, интерстициальный нефрит с наличием или без нефротического синдрома, васкулит, гломерулонефрит, гиперкалиемия, задержка натрия и воды.

Точная частота развития острой почечной недостаточности (ОПН) при приеме НПВП неизвестна, около 6-8 % всех случаев ОПН может быть связано с приемом НПВП. Считается, что у 1 % больных с РА возникает НПВП-индуцированная острая почечная недостаточность [132]. ОПН развивается, как правило, на 2-3 день приема препарата и проявляется олиго-, анурией, гиперазотемией и гиперкалиемией. Известны случаи развития ОПН даже после местного применения НПВП [135]. Особенно часто она развивается при приеме НПВП пациентами с бессимптомной, недиагностированной хронической почечной недостаточностью (ХПН). Механизм развития НПВП-индуцированной ОПН сложный и включает токсическое и иммуноаллергическое поражение почечной паренхимы и как обязательный элемент — нарушение гемодинамики.

Известно, что состояние почечного кровотока зависит от взаимодействия вазодилататорных (простагландины, оксид азота, предсердный натрийуретический гормон) и вазоконстрикторных (тромбоксан А₂, ангиотензин II, катехоламины, эндотелин) агентов. Главной причиной развития гемодинамических нарушений в почках при приеме НПВП является блокада циклооксигеназы с последующим снижением синтеза простагландина ПГЕ₂ и простаглицлина ПGI₂. Кроме того, прием НПВП (особенно индометацина) стимулирует синтез эндотелина-1. Это приводит к нарушению равновесия между действием вазоконстрикторов и вазодилататоров, спазму сосудов и развитию ишемии [190, 191]. Нарушение почечного кровообращения вызывает ишемию корковой и мозговой зоны и запускает целый каскад патологических изменений, приводящих к нарушению функции и гибели почечных клеток. Оказалось, что даже однократный прием больными с ревматоидным артритом 75 мг индометацина приводит к угнетению синтеза оксида азота, что проявлялось снижением количества его метаболитов (нитратов и нитритов) в сыворотке крови и слюне (на 61 %) уже через 2 ч после приема. Клубочковая фильтрация в этих условиях снижалась на 36 %. Диклофенак

натрия в дозе 100 мг снижал клубочковую фильтрацию на 20 %, а нимесулид в дозе 200 мг — на 11 %. Корреляционный анализ показал, что снижение концентрации метаболитов оксида азота в сыворотке крови тесно коррелирует с падением клиренса эндогенного креатинина ($r=0,89$).

НПВП могут оказывать и прямое токсическое воздействие на клетки почечных канальцев, вызывая гибель клеток канальцевого эпителия, десквамацию их в просвет канальцев, сладж отмерших эпителиоцитов с последующей обтурацией канальцев — острый тубулярный некроз. Вследствие повышения гидростатического давления в канальцах рефлекторно снижается скорость клубочковой фильтрации, что клинически проявляется ОПН.

Нефротоксичность НПВП реализуется посредством двух механизмов гибели клеток: некроза и апоптоза [41, 53, 70, 85]. Оказалось, что у 12 % пациентов с суставным синдромом, систематически принимающих НПВП, выявляются рентгенологические признаки папиллярного некроза почек, у 24 % — повышенный уровень креатинина [71]. У больных с ревматоидным артритом (РА), регулярно принимавших НПВП, при посмертном исследовании признаки папиллярного некроза почек обнаруживаются в 18-57 % случаев. Необходимо принять во внимание, что аутоиммунное поражение почек при ревматоидном артрите увеличивает их уязвимость для НПВП [19], а также повышает риск возникновения НПВП-индуцированной нефропатии у лиц пожилого возраста [33, 45]. Вероятность развития хронической почечной недостаточности возрастает в два раза при регулярном приеме НПВП, в то время как прекращение их приема способствует восстановлению функциональных возможностей почек [93].

Установлено, что все НПВП со свойствами кислот (нитросалициловая кислота, ацетилсалициловая кислота, диклофенак, напроксен, ибупрофен, индометацин, пироксикам и др.) могут ингибировать митохондриальное окислительное фосфорилирование [55, 63]. В тоже время НПВП, которые не имеют карбоксильной группы (димерофлурбипрофен, нитробутилфлурбипрофен) и селективные ингибиторы ЦОГ-2 практически не влияют на процессы тканевого дыхания и фосфорилирования и имеют значительно меньший нефротоксический потенциал. Способность НПВП нарушать окислительное фосфорилирование зависит от pK_a препарата. В почечных канальцах создаются благоприятные условия для реализации ингибирующего эффекта НПВП на окислительное фосфорилирование: слабокислая реакция мочи в норме и высокое содержание НПВП из-за концентрирования мочи и реабсорбции. Нарушение окислительного фосфорилирования, и потеря АТФ ведет к изменению клеточного ионного

гомеостаза, уменьшению внутриклеточного содержания K^+ , повышению содержания Na^+ и деполяризации мембран, что вызывает гибель клеток. Нарушение энергозависимого гомеостаза кальция связано с повышением содержания в цитозоле свободного Ca^{2+} , играющего критическую роль в гибели клеток [55]. Диклофенак и мефенамовая кислота являются мощными индукторами выхода кальция из митохондрий коры почек [63].

Еще один механизм нефротоксичности НПВП связан с образованием активных метаболитов. В процессе биотрансформации в почках первично нетоксичные НПВП превращаются в активные метаболиты, которые ковалентно связываются с биологически важными макромолекулами (белки и липиды плазматической мембраны, ядра, лизосомы, митохондрии), изменяют их функцию, приводя к некрозу клеток. Примером является метаболизм ацетаминофена. При участии цитохрома P-450 (преимущественно изоформы CYP2E1) образуется электрофильный интермедиат — N-ацетил-пара-бензохинонимин, который, ковалентно связываясь с макромолекулами клетки, нарушает митохондриальную и ядерную функции [27, 29]. Кроме того, метаболит вызывает быстрое истощение NADH и NADPH, блокируя митохондриальную энергетику [12, 78]. В результате снижается функция ионных насосов и Ca^{2+} выходит в цитозоль. Неконтролируемое повышение концентрации кальция в цитозоле играет решающую роль в механизмах токсической смерти клеток [47, 76].

Нефротоксическое действие многих НПВП также тесно связано с их биотрансформацией. В исследованиях на больных ревматоидным артритом было показано, что нефротоксическое действие индометацина и диклофенака, которое фиксировалась по величине ферментурии, проявляет прямую и тесную связь со стационарной концентрацией препаратов в крови и особенно с уровнем экскреции их глюкуроновых метаболитов с мочой [7]. Такая зависимость не случайна, поскольку в почках активно экспрессируются ферменты метаболизма ксенобиотиков [54] и может происходить образование токсических метаболитов НПВП [48]. Метаболизм диклофенака также ведет к генерации реакционноспособных гидроксильных метаболитов и нестойких 1-O-ацилглюкуроноидов [49, 50]. Как оказалось, эти метаболиты способны ковалентно модифицировать клеточные белки, нарушать клеточные функции. Например, ацилглюкуроноид диклофенака повреждает транспортные белки в клетках [72]. Повышенная чувствительность почек к токсическим эффектам НПВП кислотного типа объясняется высокой интенсивностью процессов глюкуроноидации НПВП в почках [88].

В процессе метаболизма НПВП образуются свободные кислородные радикалы и продукты перекисидации жирных кислот. При недостаточной антиоксидантной защите это приводит к разрушению клеточных мембран, нарушению тканевого дыхания и синтеза энергии, и, в результате, к гибели клеток [80]. Интерстициальные клетки мозгового слоя почек являются идеальным субстратом для интенсивного перекисидного окисления липидов из-за большого количества жировых включений в их цитоплазме [14]. Источником активных форм кислорода может быть цитохром P450-зависимый метаболизм НПВП с окислением их до реактивных интермедиатов. Это характерно для диклофенака [56], фенпрофена и других НПВП [58]. Активные формы кислорода и пероксиды жирных кислот, пероксинитрит и другие продукты оксидативного стресса вызывают быстрое окисление восстановленного глутатиона и накопление окисленной его формы. Изменения глутатионовой редокс-системы являются пусковыми механизмами апоптоза, а при высокой интенсивности оксидативного стресса — некроза клеток [25].

В некоторых случаях причиной ОПН может быть острый тубулоинтерстициальный нефрит. В последние годы отмечается существенное увеличение распространенности ОТИН, обусловленного применением разных лекарственных препаратов, обозначаемого как лекарственный. Одно из ведущих мест в его развитии отводится НПВП. По данным прижизненного морфологического исследования почек, лекарственный ОТИН составляет 15–25% среди всех случаев ОПН [23–27]. Риск развития ОТИН, обычно сопровождаемого ОПН, показан во многих исследованиях и метаанализах, ряд которых приведен ранее.

Рецидив ОТИН наблюдается при повторном применении «причинного» препарата. Развитие лекарственного ОТИН обусловлено гиперчувствительной реакцией замедленного типа, направленной против структур интерстиция и тубулярных клеток [23, 31]. Нарушение синтеза ПГ под влиянием НПВП снижает их ингибиторные эффекты на функцию Т-клеток, активируя иммунную реакцию и освобождение цитокинов. Наличие в интерстициальных инфильтратах почек Т-клеток свидетельствует о роли клеточно-модифицированных иммунных механизмов. Ингибция ЦОГ также может вести к нарушению метаболизма арахидоновой кислоты по циклооксигеназному пути, в результате чего активируется альтернативный липооксигеназный путь ее окисления, что приводит к увеличению продукции провоспалительных лейкотриенов [5, 14, 19, 34]. Кроме того, причиной ОТИН является иммуно-аллергическая реакция при приеме НПВП и характеризующийся инфильтрацией интерстиция макрофагами —

основных продуцентов активных форм кислорода и оксида азота [16]. В результате взаимодействия оксида азота с супероксидным анионом образуется пероксинитрит (ONOO⁻)- главный агент нитрозативного стресса [11]. Его мишенями становятся остатки тирозина в белках типа гемоглобина, цитохромов и миелопероксидазы, тиольные группы селеновых белков типа глутатионпероксидазы, цинк-тиолатные центры факторов транскрипции. Каждый из вышеупомянутых медиаторов имеет непосредственно цитотоксический эффект или способен усиливать воспалительную реакцию тканей на другой повреждающий фактор.

При своевременной диагностике ОТИН и немедленной отмене препарата у части больных возможно самостоятельное восстановление почечной функции, что более вероятно при продолжительности ОПП менее 2 нед. Неблагоприятный прогноз обычно наблюдается при более длительных сроках ОПП. Восстановление почечной функции нередко неполное и характеризуется персистенцией повышенных сывороточных уровней креатинина и снижением СКФ, относительной плотности мочи, протеинурией, лейкоцитурией и гематурией, что обозначается как ХБП [25, 31]. Учитывая, что НПВП-индуцированный ОТИН представляет эффект класса, повторное назначение другого представителя НПВП не рекомендуется [24, 25, 31]. Иммунный ответ, лежащий в основе НПВП-индуцированного ОТИН, предполагает проведение иммуносупрессивной терапии. К сожалению, мы не располагаем ни одним контролируемым рандомизированным исследованием (КРИ), посвященным оценке эффективности глюкокортикоидов и препаратов цитотоксического действия (азатиоприн, циклофосфамид, циклоспорин, микофенолата мофетил) при ОТИН, индуцированном НПВП, антибиотиками или ингибиторами протонной помпы. В связи с этим отношение к проведению иммуносупрессивной терапии и оценке ее эффективности сегодня базируется на результатах обычных клинических исследований (в большинстве своем ретроспективных), результаты которых неоднозначны [24, 25, 31]. В одних исследованиях установлен благоприятный эффект глюкокортикоидов [44, 45], в других – его отсутствие [46]. Препараты цитотоксического действия применялись у малого числа больных с ОТИН лекарственного генеза, в связи с чем их эффективность остается неопределенной и требует дальнейшего изучения. Как и в случае с глюкокортикоидами, необходимо проведение КРИ для определения возможностей иммуносупрессивной терапии при лекарственном ОТИН [23, 25, 31].

НПВП реализуют свои нефротоксические свойства и через инициирование апоптоза [53]. Существуют доказательства, что НПВП способны индуцировать апоптоз различных клеток благодаря своим фармакодинамическим свойствам [26, 41]. НПВП, ингибируя циклооксигеназу, подавляют синтез простагландинов. Накопление их предшественника — арахидоновой кислоты стимулирует превращение сфингомиелина в церамид, который является мощным медиатором апоптоза. Как селективное, так и неселективное ингибирование циклооксигеназы различными НПВП в интерстициальных клетках мозгового слоя почек приводит к апоптической гибели клеток [39].

В процессе развития ОПН наблюдается определенная этапность некротических и апоптических процессов в канальцевом эпителии [73]. Через 60 мин после острой ишемии почек наблюдается пик некротических изменений в эпителии, в первые 48-72 ч — апоптических, на 7-14 день наступает второй, наибольший пик апоптоза, когда некротизированные канальцы уже полностью восстановились вследствие гиперплазии эпителия. В места некроза канальцевого эпителия направляются воспалительные клетки (моноциты/макрофаги, Т-клетки), продуцирующие цитокины и воспалительные медиаторы — туморнекротический фактор-альфа (TNF-а), лиганды Fas-рецептора, свободные кислородные радикалы, оксид азота, которые, в свою очередь, индуцируют апоптоз. Эти агенты называют "летальными факторами" почечных клеток. TNF-а индуцирует апоптоз клубочкового и канальцевого эпителия, свободные кислородные радикалы, лиганды Fas-рецептора, интерлейкин-1-альфа (ИЛ-1а) — апоптоз мезангиальных клеток [39, 53].

Другим частым проявлением НПВП-индуцированной нефротоксичности является папиллярный некроз почек, который впоследствии приводит к хронической почечной недостаточности [25, 64]. В основе этого осложнения лежит способность препаратов избирательно накапливаться в папиллярной ткани почек, где их содержание выше уровня в крови в 3-14 раз [77]. Например, ацетаминофен и его метаболиты, особенно пара-аминофенол, концентрируясь в сосочковом слое, ковалентно связываются с макромолекулами, содержащими сульфгидрильные группы, нарушают их функцию, истощают запасы восстановленного глутатиона, вызывают оксидативный стресс, что и приводит к развитию некроза сосочков [44]. Способность вызывать тубулярные некрозы обнаружена как у ингибиторов ЦОГ-1 — индометацина, диклофенака, ибупрофена и других препаратов [17, 65], так и у ингибиторов ЦОГ-2 — нимесулида [69], целекоксиба и рофекоксиба [20, 21, 61, 66]. Признаком тубулярного некроза

является экскреция с мочой папиллярных антигенов — обрывков почечных сосочков [42]. Прием алкоголя повышает вероятность возникновения и тяжесть этого осложнения у лиц, принимающих НПВП.

Ведущее место в развитии ренальных побочных эффектов занимают способность НПВП уменьшать синтез вазодилаторных почечных простагландинов (ПГ), а также иммунные ответы на лекарственный препарат [1, 13, 14]. НПВП ингибируют ЦОГ, катализирующую процесс синтеза ПГ. Под влиянием ЦОГ из арахидоновой кислоты формируется циклический эндопероксид P_gG₂, который затем конвертируется в P_gH₂ посредством пероксидации с одновременной продукцией нестабильных токсических кислородных радикалов. P_gH₂, в свою очередь, конвертируется в P_gE₂, P_gI₂, P_gF₂ и тромбоксан. Активируют синтез ПГ вазоактивные гормоны и цитокины, а также гипоксия, ишемия и клеточные нарушения механической природы [14]. Образование и локализация разных ПГ определяются особенностями экспрессии изоэнзимов – ЦОГ-1 и ЦОГ-2. Экспрессия ЦОГ-1 имеет место в артериолярной гладкой мускулатуре, в мезангиальных и эндотелиальных клетках, париетальных эпителиальных клетках капсулы Шумлянско–Боумана, в клетках кортикальных и медуллярных собирательных трубок. Экспрессия ЦОГ-2 происходит в клетках macula densa, в эпителиальных клетках восходящей толстой части петли Генле, а также в подоцитах и артериолярной гладкой мускулатуре, в медуллярных интерстициальных клетках и в клетках кортикального отдела собирательных трубок и проксимальных канальцев [15,17]. ПГ являются биологически активными липидами, производными жирных кислот и участвуют в широком спектре физиологических и патофизиологических процессов. Они регулируют многочисленные ренальные функции сосудистый тонус, солевой и водный баланс и освобождение ренина [18]. В почках генерируется преимущественно P_gE₂ и P_gI₂ и в меньшей мере P_gF₂. Вазодилаторный эффект P_gI₂ и P_gE₂ играет ведущую роль в регуляции почечного кровотока и скорости клубочковой фильтрации (СКФ), концентрационных процессов, освобождении ренина и экскреции натрия, воды и калия [3, 14, 19]. При эволюционных состояниях физиологическая роль ПГ в поддержании почечного кровотока и СКФ незначительна. При активации вазоконстрикторных гормонов (ангиотензина II, норадреналина, эндотелина и вазопрессина), цитокинов и снижении потребления натрия локальные почечные вазодилаторные P_gE₂ и P_gI₂ препятствуют их вазоконстрикторному эффекту [13, 14, 19, 20].

Особенности фармакокинетики НПВП могут способствовать риску нефротоксических эффектов. Метаболиты НПВП и сам препарат экскретируются преимущественно почками за счет клубочковой фильтрации и проксимальной канальцевой секреции. При снижении функции почек повышаются сывороточные уровни НПВП и их метаболитов, а, следовательно, риск развития побочных эффектов. Снижение общего объема жидкости и/или гипоальбуминемия (50–90% НПВП и их метаболитов соединяются с альбумином крови) ведут к увеличению уровней НПВП и пролонгации их выведения, что приводит к снижению синтеза ПГ [14]. Наличие одного из этих факторов обычно обуславливает развитие вазомоторного (гемодинамического) ОПП, характеризующегося умеренной ретенцией натрия и воды, снижением диуреза, увеличением массы тела (обычно на 1–2 кг). В ряде случаев наблюдается незначительное повышение сывороточных концентраций креатинина и калия сыворотки крови, снижение СКФ [13, 14, 22].

Данные о влиянии НПВП на развитие и прогрессирование ХБП довольно противоречивы. В одних исследованиях и метаанализах не установлено неблагоприятного влияния НПВП на течение ХБП или ее развитие. Так, P.Nderitu и соавт. [47] не выявили существенного влияния регулярного применения НПВП на прогрессирование ХБП (отношение шансов – ОШ 0,96, 95% ДИ 0,86–1,07). Только при их высоких дозировках наблюдалось увеличение темпов прогрессирования (снижение СКФ \geq 15 мл/мин на 1,73 м² в течение 2-летнего периода) снижения функции почек на 26% (ОШ 1,26, 95% ДИ 1,06–1,50). Авторы данного исследования считают, что при III–IV стадии ХБП приемлемо применение низких дозировок НПВП. J.Kohlhagen и соавт. [48] сравнили распространенность ХБП у ревматологических больных, принимавших регулярно НПВП, и группы контроля. ХБП имела место у 1 из 5 ревматологических больных, длительно принимавших НПВП, но не превышала таковую у сравниваемых пациентов, не получавших НПВП. L.Agodoa и соавт. [49] также не выявили отчетливой связи между регулярным применением НПВП и повышенным риском развития ХБП. J.Yaxley, T.Litfin [222] проанализировали результаты 9 исследований (12418 больных), посвященных изучению влияния НПВП на развитие ХБП и отметили отсутствие доказательств риска развития «анальгетической» нефропатии, т.е. ХБП, развивающейся при длительном применении анальгетиков. Однако авторы отмечают, что конечной точкой большинства исследований, включенных в метаанализ, являлась терминальная стадия почечной недостаточности (ТСПН), а не «анальгетическая» нефропатия или какая-либо другая стадия ХБП. Любые

результаты, основанные на таких данных, будут сомнительны, поскольку «анальгетическая» нефропатия переходит в ТСПН относительно нечасто. Результаты других исследований свидетельствуют о нефротоксичности НПВП, проявляющейся ухудшением функции почек [51]. Yu-Kang Chang и соавт. [223] продемонстрировали прогрессирующее снижение СКФ у больных с ТСПН. Авторы данного исследования пришли к заключению, что применение НПВП может быть «последней каплей», усугубляющей ТСПН, требующей проведения гемодиализа. По их мнению, даже кратковременное применение НПВП у больных с ТСПН является неприемлемым (ОШ 2,73, 95% ДИ 2,62–2,84 для неселективных НПВП и ОШ 2,17, 95% ДИ 1,83–2,57 для целекоксиба). По сравнению с оральными формами значительно больший риск наблюдался при парентеральном применении НПВП (ОШ 8,66, 95% ДИ 6,12–20,19), особенно при использовании в течение 2 нед. Результаты исследования Yu-Kang Chang и соавт. [223] также указали на повышение нефротоксичности НПВП у пациентов, которым проводилась экскреторная урография с применением контрастного вещества (ОШ 5,89). В ретроспективном исследовании A.Schwarz [202] морфологически подтвержденных случаев ОТИН (1068 биопсий почек с 1968 по 1997 г.) было выявлено, что анальгетики, особенно НПВП, являются факторами риска развития ХБП. Нарушение почечной функции было обратимо в 69% и необратимо в 31% случаев, при этом НПВП стали причиной развития ХБП в 56% случаев. Данные Y.Ingrasciotta [163] свидетельствуют о статистически значимом увеличении риска ХБП при применении НПВП. Было обнаружено значительное увеличение риска ХБП при краткосрочном использовании кеторолака (ОШ 2,54, 95% ДИ 1,45–4,44), мелоксикама (ОШ 1,98, 95% ДИ 1,01–3,87) и пироксикама (ОШ 1,95, 95% ДИ 1,19–3,21). Авторы предполагают, что применение НПВП с большим периодом полувыведения, таких как оксикамы, связано с повышенным риском ХБП.

Хронический интерстициальный нефрит вследствие употребления нефротоксических препаратов составляет 15-30 % всех случаев ХПН в США и [149]. Интерстициальный нефрит развивается в результате реакции гиперчувствительности к НПВП, не зависит от дозы и характеризуется воспалительной реакцией интерстиция. Макрофаги и Т-лимфоциты, выделяя цитокины и другие медиаторы воспаления, приводят к некрозу и апоптозу клеток интерстиция и канальцевого эпителия, что клинически проявляется нарушением реабсорбции белка и натрия, развитием отеков и протеинурии. Чаще страдают женщины среднего возраста с артралгиями, систематически принимающие НПВП. Как правило, клинические манифестации поражения почек появляются через несколько недель после

начала приема препарата и сопровождаются умеренным или выраженным нефротическим синдромом.

Интерстициальный нефрит обычно вызывают классические НПВП — напроксен, ибупрофен, диклофенак натрия, сулиндак, однако, подобные сведения уже есть о набуметоне и нимесулиде [58]. Интерстициальный нефрит чаще развивается через 2-18 мес непрерывного приема НПВП.

Задержка натрия и воды, повышение секреции эндотелина-1 при приеме НПВП приводит к подъему артериального давления [22, 46, 91]. Прием НПВП увеличивает риск развития артериальной гипертензии в 1,7 раза, а индометацин и пироксикам имеют больший, чем у сулиндака, гипертензивный потенциал [46]. НПВП не только повышают артериальное давление, но и ослабляют действие антигипертензивных препаратов — ингибиторов АПФ, бета-блокаторов, мочегонных средств [22]. Это особенно важно учитывать при лечении пожилых людей, которые часто вынуждены сочетать НПВП и антигипертензивные препараты [13].

Диагностика почечной дисфункции при терапии НПВП.

Клиническая диагностика НПВП-нефропатии требует оценки функционального состояния всех структурных элементов нефрона. Массивная протеинурия наблюдается при НПВП-индуцированных интерстициальном нефрите, папиллярном и тубулярном некрозе [64]. НПВП, уменьшая синтез вазодилататорных простагландинов, вызывают вазоконстрикцию и уменьшение просвета капиллярных пор в клубочках, что снижает проницаемость базальной мембраны для высокомолекулярных белков типа альбумина и трансферрина [89]. Ингибиторы ЦОГ-2 нового поколения также нарушают фильтрационную функцию почек [30, 32, 62]. Оказалось, что рофекоксиб снижает клиренс эндогенного креатинина в среднем на 13,3 мл/мин, а 25 мг индометацина — на 10,8 мл/мин. В процессе лечения НПВП необходимо контролировать концентрационную функцию почек, так как ее снижение является ранним признаком папиллярного некроза почек [31].

Значение энзимурии для диагностики токсических поражений почек широко обсуждается в литературе. Доказано, что каждая часть нефрона гистохимически гетерогенна: в проксимальных канальцах преобладают ферменты N-ацетил-b-глюкозаминидаза, гамма-глутамилтрансфераза, аланинаминотрансфераза, щелочная фосфатаза, в дистальных — лактатдегидрогеназа и аспартатаминотрансфераза [92]. Повышение степени энзимурии отражает нарушение целостности канальцевого эпителия и

выход внутриклеточных ферментов в мочу, поэтому определение экскреции с мочой некоторых ферментов является ценным неинвазивным методом диагностики повреждения почечных канальцев. Так, по данным исследователей, активность в моче гама-глутамилтранспептидазы после двухнедельного приема индометацина больными с ревматоидным артритом выросла больше, чем в четыре раза, активность аланин- и аспаратаминотрансферазы — в 2,5 раза [110].

Коррекция нефротоксичности. Учитывая частоту и тяжесть осложнений терапии НПВП и одновременно необходимость длительного применения препаратов этой группы, чрезвычайно важной является проблема профилактики и коррекции НПВП-индуцированной нефропатии. В связи с доказанным влиянием НПВП на синтез простагландинов, как одного из возможных механизмов патогенеза поражения почек, для снижения нефротоксичности были использованы синтетические аналоги простагландинов, в частности, мизопростол. В литературе существуют сведения как о протективном эффекте мизопростола при индометацин-индуцированной ренальной дисфункции у пожилых больных с ревматоидным артритом [60], так и об отсутствии такового у больных с ревматоидным артритом, принимавших диклофенак натрия (150 мг/сут) и мизопростол (600 мг/сут), в рандомизированном, плацебо-контролируемом исследовании [23]. Не обнаружено положительного влияния мизопростола на индуцированные ибупрофеном изменения функционального состояния почек у пожилых лиц с остеоартрозом [36]. Имеются данные о протективном эффекте доноров оксида азота при сочетанном применении с НПВП, связанным с нормализацией синтеза простаглицина в почках [184]. В целом арсенал эффективных нефропротекторов достаточно ограничен.

Таким образом, разнообразие клинических проявлений НПВП-нефропатии и длительное бессимптомное ее течение приводит к тому, что нередко она обнаруживается уже на стадии необратимых изменений. Существующие подходы к диагностике, лечению и профилактике нефротоксического действия НПВП на сегодняшний день недостаточно действенны. Поэтому поиск ранних чувствительных маркеров поражения почек и эффективных способов лечения и профилактики НПВП-индуцированной нефропатии остается актуальной проблемой современной медицины. Несомненно, что практикующие врачи нуждаются в образовательных программах, а также четких рекомендациях по профилактике НПВП-ассоциированных осложнений. Создание национальных мультидисциплинарных рекомендаций по данной проблеме

является насущной необходимостью и должно быть выполнено в ближайшее время.

Эффективность некоторых ингибиторов АПФ, протонной помпы и синтетического простагландина на динамику язвенно-эрозивных поражений слизистой желудка и на некоторые показатели поражения почек при их совместном применении с индометацином.

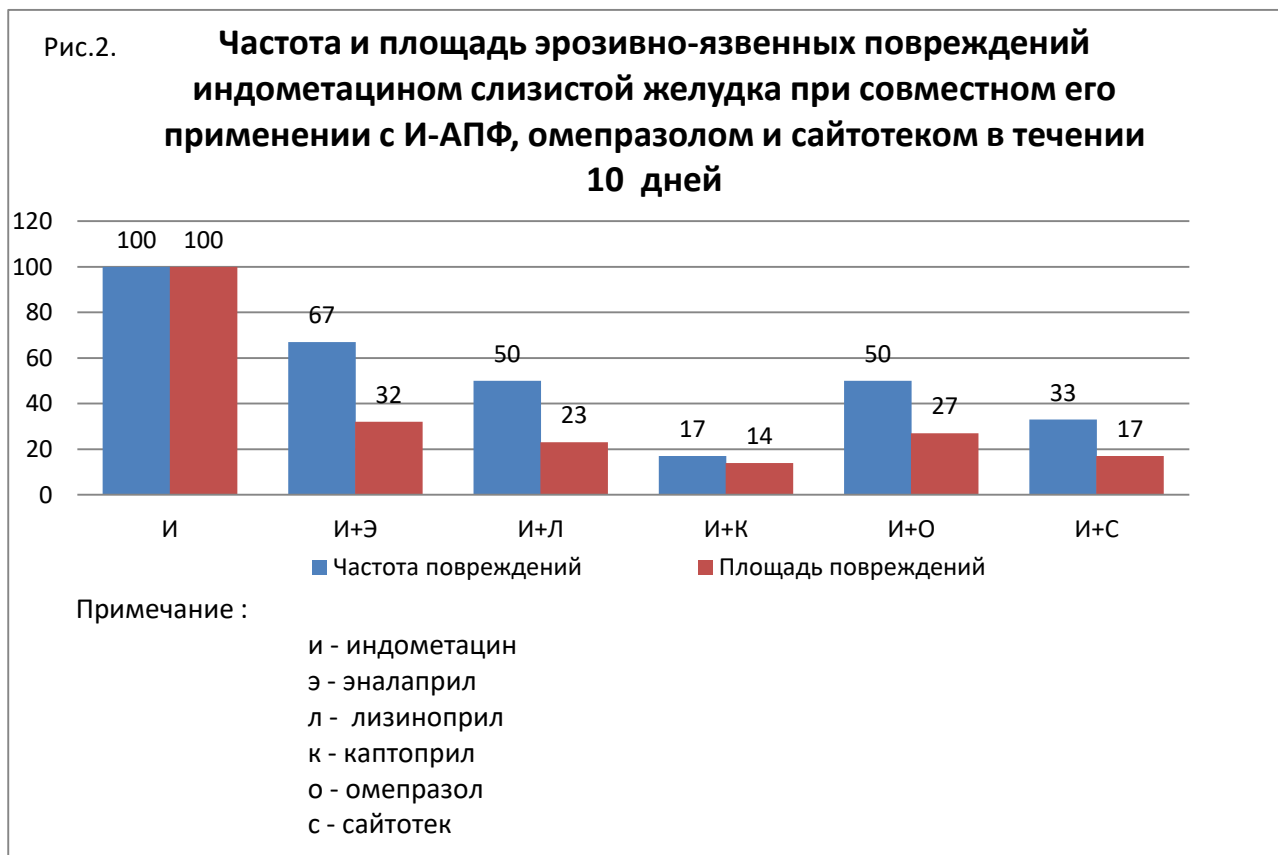
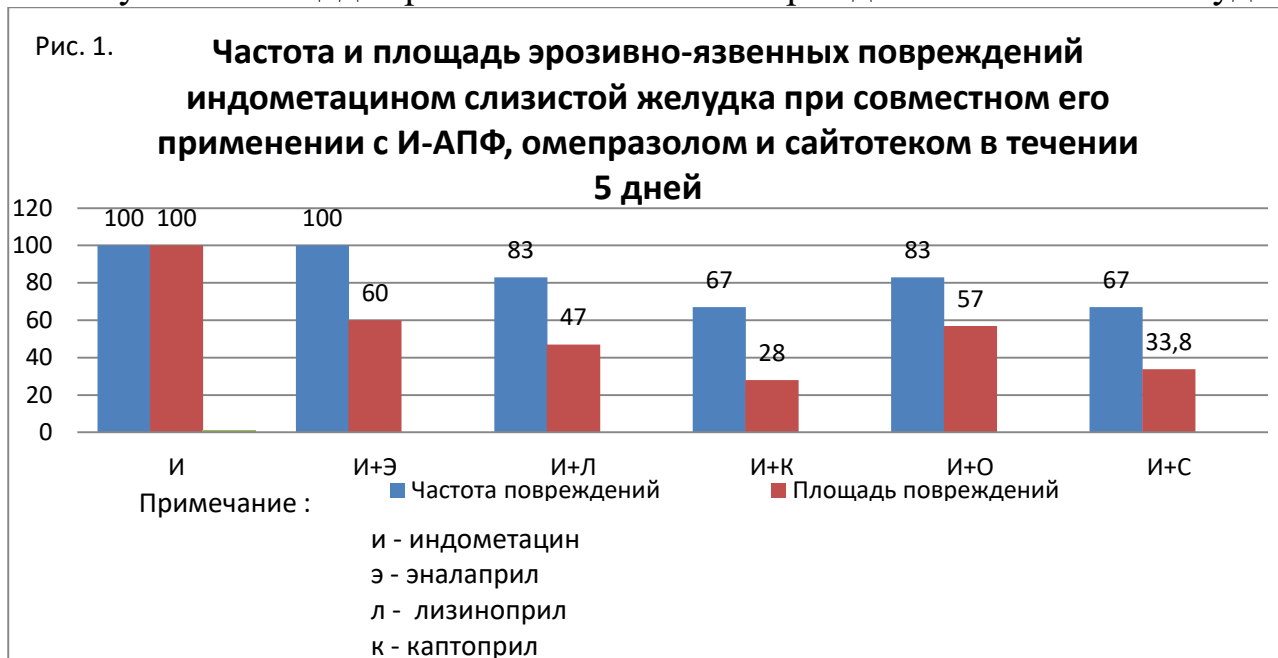
Как известно, одним из методов изучения наличия антиульцерогенного эффекта препаратов является профилактическое применение изучаемого препарата совместно с ульцерогенным фактором. При этом оценивается эффективность изучаемого препарата на частоту эрозивно-язвенных повреждений и на площадь образовавшихся эрозий и язв. В литературе существуют многочисленные исследования, в которых авторы изучают антиульцерогенный эффект препаратов на модели эрозивного гастрита, вызванного абсолютным эталоном или индометацином. В наших исследованиях нами исследована эффективность И-АПФ, омепразола и сайтотека при их совместном применении с индометацином на частоту образования эрозивно-язвенных повреждений при применении индометацина.

При введении индометацина в дозе 2,5 мг/кг в течение 5-ти суток у 100% животных возникают эрозивно-язвенные повреждения слизистой желудка. Эти изменения наблюдали и при 10-ти дневном применении препарата. При совместном применении индометацина с эналаприлом в 5-ти дневном сроке частота образования эрозивно-язвенных повреждений оставалась такой же, а при 10-ти дневном введении наблюдали повреждение слизистой лишь у 66,6% животных.

При совместном введении индометацина с лизиноприлом наблюдали более значительный эффект препарата. На 5-е сутки при совместном введении эрозивно-язвенные повреждения наблюдали у 83,3% животных, а при 10-ти дневном введении у 50% животных. Аналогичные изменения наблюдали и в группе животных, получавших совместно индометацин с омепразолом.

Наилучшими в плане профилактического применения оказались каптоприл и сайтотек. В группе индометацин с каптоприлом на 5-е сутки введения повреждения слизистой наблюдали у 66,6% животных, а на 10-е сутки у 16,7% животных. Аналогичные изменения были и в группе с сайтотеком. Однако, эффективность 10-ти дневного введения была менее значительной, чем в группе с каптоприлом.

На рисунках 1 и 2 наглядно иллюстрирована эффективность применяемых препаратов при совместном введении с индометацином на частоту и на площадь эрозивно-язвенных повреждений слизистой желудка.



В таблице 1 представлены результаты изучения частоты эрозивно-язвенных повреждений индометацином слизистой желудка при комбинированном применении омепразола с И-АПФ и сайтотеком.

Как видно из представленных данных в таблице, комбинированное применение омепразола с И-АПФ и сайтотеком значительно предотвращает повреждающее действие индометацина на слизистую желудка. При 5-ти дневном сроке совместного применения препаратов полученные результаты были менее заметными. Однако, при 10-ти дневном введении полученные результаты были убедительными. В группе животных, получавших совместно индометацин+омепразол+эналаприл наблюдали эрозивно-язвенные повреждения желудка лишь у 50% животных, тогда как при применении только эналаприла с индометацином повреждающее действие индометацина отмечали у 66,6% животных. Почти аналогичные изменения наблюдали и в группе животных, получавших индометацин совместно с омепразолом и лизиноприлом.

Таблица 1.

Частота эрозивно-язвенных повреждений слизистой желудка индометацином при комбинированном применении омепразола с И-АПФ и сайтотеком

№	Группы животных	Количество животных	Частота эрозивно-язвенных повреждений (количество животных, %)	
			5 суток	10 суток
1	Индометацин	6	6 (100,0%)	6 (100,0%)
2	Индометацин+омепразол + эналаприл	6	5 (83,3%)	3 (50%)
3	Индометацин+омепразол +лизиноприл	6	5 (83,3%)	2 (33,4%)
4	Индометацин+омепразол +каптоприл	6	3 (50,0%)	0 (0%)
5	Индометацин+омепразол +сайтотек	6	3 (50,0%)	1 (16,7%)

В группе животных, получавших омепразол и каптоприл в течение 5-ти дней отмечали повреждающее действие индометацина у 50% животных, а у животных леченных в течение 10-ти дней повреждающее действие индометацина не наблюдалось. Почти такие же результаты наблюдали в группе животных леченных омепразолом и сайтотеком. При 10-ти дневном

введении этих препаратов наличие эрозий в слизистой желудка отмечали лишь у одного животного (16,7%).

Полученные результаты изучения частоты повреждений отражались и на площади эрозивно-язвенных повреждений.

В таблице 2. приведены результаты изучения площади повреждения слизистой желудка индометацином при комбинированном применении омепразола с И-АПФ и сайтотеком.

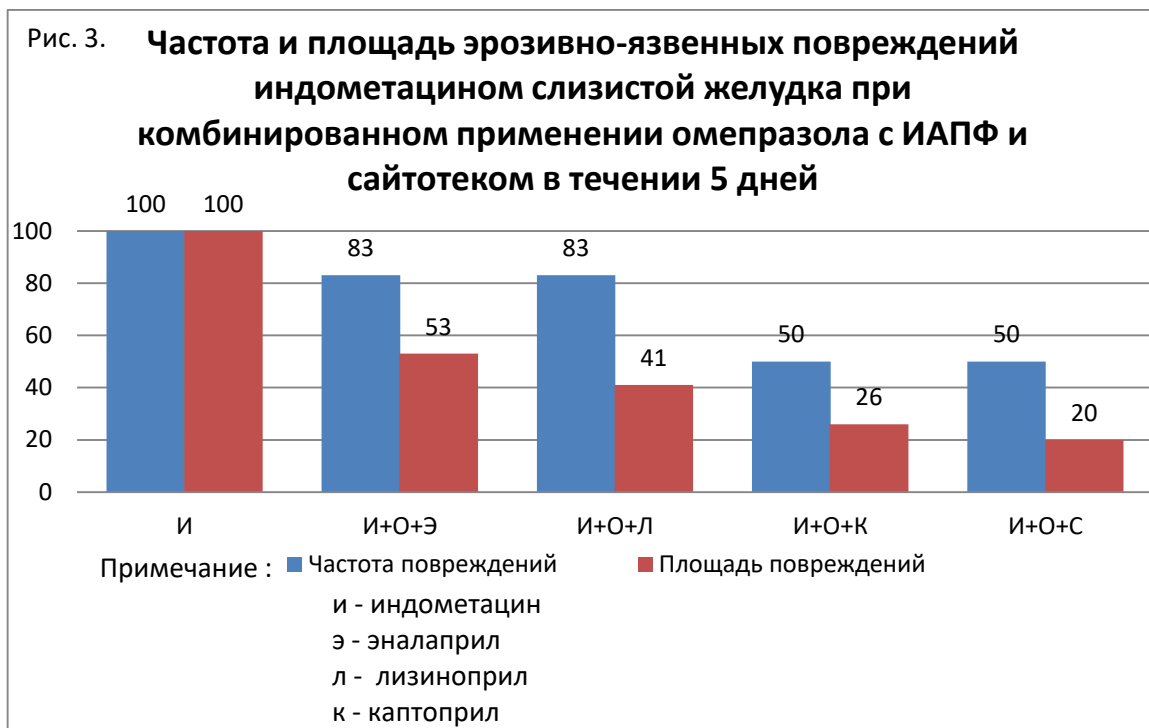
Как видно из представленной таблицы при совместном применении омепразола с эналаприлом в течение 5-ти суток площадь повреждений снижалась почти в 1,9 раза, тогда как частота повреждений уменьшалась всего лишь на 16,7%. При 10-ти дневном введении площадь повреждений уменьшалась почти в 4 раза, тогда как частота повреждений уменьшалась всего лишь в 2 раза. В группе омепразол с лизиноприлом на 5-е и 10-е сутки лечения площадь повреждений уменьшалась почти в 2,5 и 5,5 раза соответственно, тогда как частота повреждений уменьшалась всего лишь в 1,2 и 3 раза соответственно. В группах омепразол с каптоприлом и омепразол с сайтотеком полученные результаты были более значительными. На 5-е сутки лечения наблюдали уменьшение площади повреждений на 3,9 и на 4,9 раза соответственно. При 10-ти дневном сроке применения таких комбинаций эффективность была значительной.

Таблица 2.

Повреждающее действие индометацина на слизистую желудка при комбинированном применении омепразола с И-АПФ и сайтотеком

№	Группы животных	Количество животных	Средняя площадь эрозивно-язвенных повреждений (мм ²)	
			5 суток	10 суток
1	Индометацин	6	15,21±0,572	22,31±0,907
2	Индометацин+омепразол+эналаприл	6	8,12±0,287	5,65±0,238
3	Индометацин+омепразол+лизиноприл	6	6,25±0,257	4,11±0,171
4	Индометацин+омепразол+каптоприл	6	3,93±0,154	0
5	Индометацин+омепразол+сайтотек	6	3,13±0,135	1,78±0,105

Результаты изучения эффективности комбинированного применения омепразола с И-АПФ на частоту и площадь повреждения индометацином слизистой желудка в различных сроках применения представлены на рисунках 3 и 4

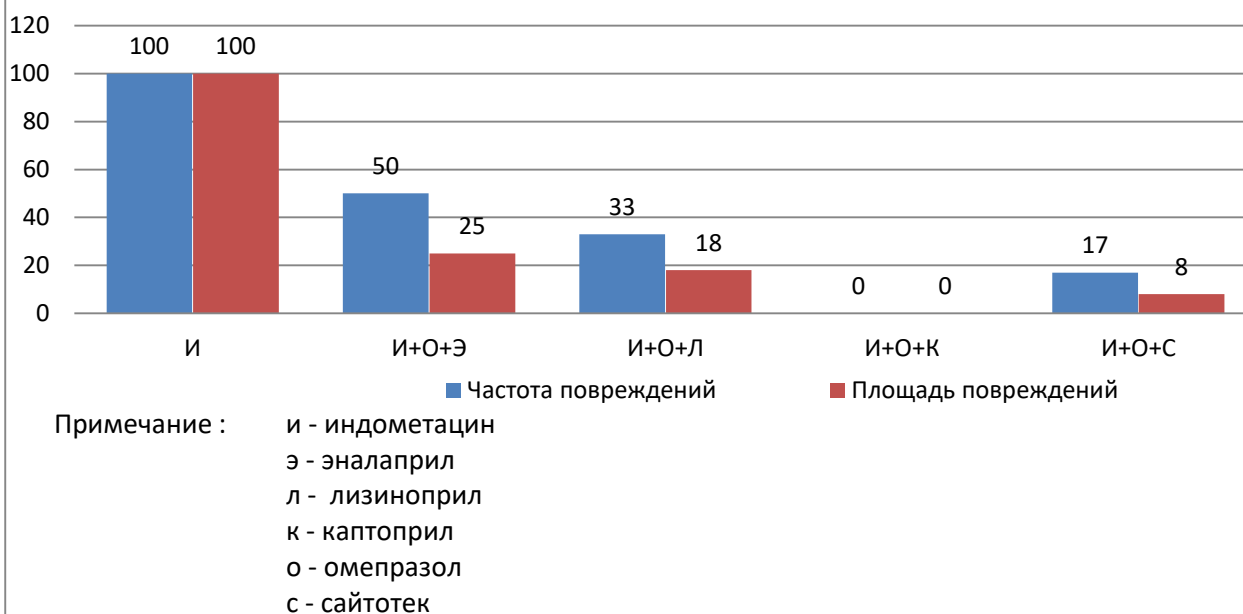


Таким образом, при совместном применении И-АПФ, омепразола и сайтотека с индометацином повреждающее действие индометацина на слизистую желудка снижается. В этом плане из И-АПФ наиболее эффективным является каптоприл. При комбинированном применении И-АПФ с омепразолом и сайтотека с омепразолом эффективность препаратов увеличивается. В плане коррекции побочного действия индометацина на слизистую гастродуоденальной зоны наиболее целесообразным является комбинированное применение омепразола с каптоприлом или сайтотеком.

При сравнительной оценке эффективности омепразола, эналаприла, лизиноприла, каптоприла и сайтотека на динамику некоторых показателей повреждения почек при их совместном применении с индометацином нами изучено влияние индометацина на такие показатели повреждения почек как протеинурия и ферментурия. Оценивали эффективность совместного применения И-АПФ, омепразола и сайтотека при комбинированном применении с индометацином в сроках 5-ти и 10-ти суток. В рисунке 5 представлены полученные результаты.

Рис. 4.

Частота и площадь эрозивно-язвенных повреждений индометацином слизистой желудка при комбинированном применении омепразола с ИАПФ и сайтотеком в течении 10 дней

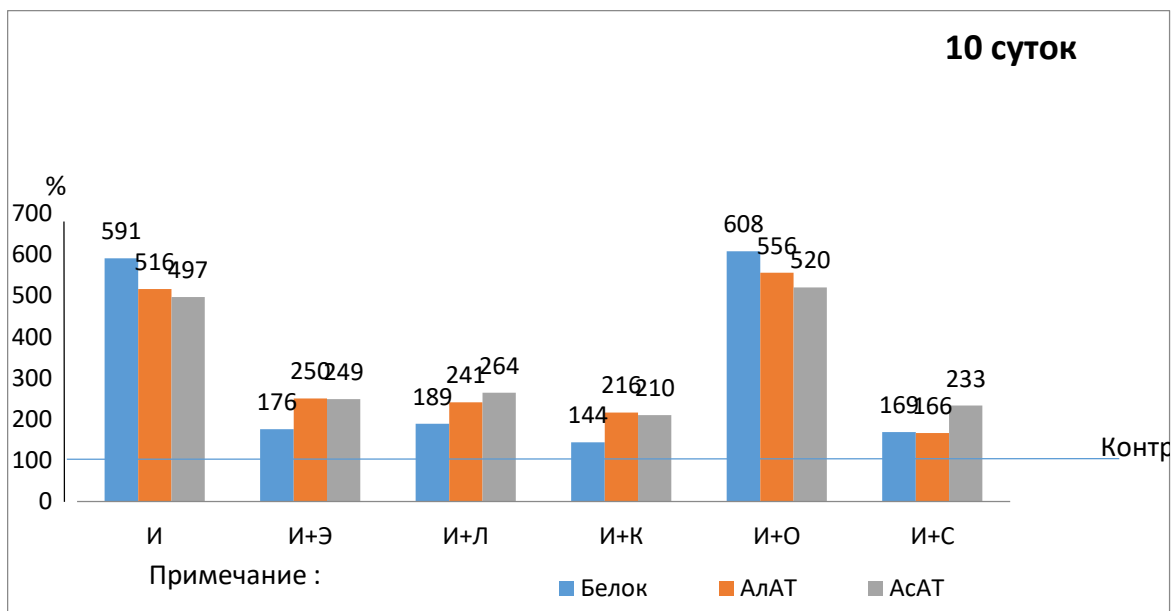


Как видно из приведенных данных при 5-ти дневном введении индометацина содержание белка в моче увеличивается почти в 5 раз, АлАТ и АсАТ более чем в 3 раза. При 10-ти дневном введении эти изменения усугубляются. Содержание белка увеличивается почти в 6 раз, а АлАТ и АсАТ в 5 раз от показателя контрольной группы. При лечении И-АПФ отмечали положительное влияние препаратов на показатели протеин и ферментурии. Наилучшие результаты наблюдали в группе леченной каптоприлом. При совместном применении индометацина с эналаприлом содержание белка в моче снижалось на 27,2% от показателя в группе с индометацином. В группе с лизиноприлом содержание белка снижалось на 32,3%, а в группе с каптоприлом на 44,5%. Почти аналогичные изменения наблюдали и при изучении содержания АлАТ и АсАТ. Наилучший ренопротективный эффект И-АПФ наблюдали при 10-ти дневном сроке их введения. Содержание белка в группе с эналаприлом снижалось на более чем в 3 раза. В группе с лизиноприлом в 3 раза. А в группе с каптоприлом более чем в 4 раза. Почти такие же эффекты наблюдали при изучении содержания АлАТ и АсАТ. Омепразол практически никакого влияния на

показатели протеин и ферментурии при индометациновой нефропатии не оказывает. Содержание белка и ферментов в моче в группе с омепразолом достоверно отличалось от показателей в группе с индометацином. Сайтотек оказывает почти аналогичный нефропротективный эффект как каптоприл.

Как видно из представленных данных при комбинированном применении И-АПФ и сайтотека с омепразолом ренопротективный эффект препаратов не меняется. Полученные результаты в этих группах достоверно отличались от данных групп леченных без омепразола.

Рис. 5.



Таким образом, И-АПФ и сайтотек оказывают ренопротективный эффект при индометациновой нефропатии. Омепразол не влияет на показатели протеин и ферментурии. Наилучшее ренопротективное действие оказывают каптоприл и сайтотек. При комбинированном применении И-АПФ и сайтотека с омепразолом ренопротективный эффект их не меняется.

Сравнительная оценка эффективности И-АПФ, сайтотека, омепразола и их комбинаций на состояние слизистого барьера желудка при индометациновой гастропатии у животных с экспериментальным ревматоидным артритом.

Как известно, различные повреждения гастродуоденальной зоны как при лекарственном воздействии, так и при кислотозависимых заболеваниях обусловлены нарушением взаимоотношения агрессивных и протективных факторов слизистой оболочки. При моделировании экспериментальной

гастропатии агрессивным фактором является влияние индометацина на слизистую гастродуоденальной зоны. По полученным результатам предыдущей главы необходимо отметить, что применяемые нами препараты обладают разной степени цитопротективным эффектом. Для выяснения этого в этой главе нашей работы считали необходимым изучить состояние защитного слизистого барьера в слизистой желудка при индометациновой ГП (гастропатия) у животных с экспериментальным РА и оценить эффективность И-АПФ, омепразола, сайтотека и комбинации омепразола с другими препаратами.

В таблице 3. представлены результаты изучения содержания фракций нерастворимых гликопротеинов при индометациновой ГП у животных с экспериментальным РА. Как видно из представленных данных при экспериментальном РА (ЭРА) содержание фракций нерастворимых гликопротеинов (НГП) практически не меняется. Отмечали некоторое снижение содержания сиаловых кислот, фукозы и общего белка. Однако, эти изменения были недостоверными. При индометациновой ГП у животных с ЭРА (ГЭРА) наблюдали значительное снижение фракций НГП. Содержание сиаловых кислот было низким на 69,5% от показателя в группе с ЭРА. Содержание фукозы и общего белка снижались на 55,5% и 48,1% соответственно. Эти результаты были достоверно низкими и от показателей контрольной группы. Изучение количества функционирующих слизевырабатывающих клеток в слизистой ткани желудка показало, что у животных при ЭРА количество функционирующих клеток снижается всего лишь на 5,8% ($p > 0,05$). При индометациновой ГП (ГЭРА) наряду со снижением содержания фракций НГП происходит значительное снижение количества функционирующих слизевырабатывающих клеток. В этой группе отмечали уменьшение количества клеток на 64,7% от контрольной группы и на 62,5% от показателя в группе с ЭРА (таблица 3).

Таблица 3.

Содержание фракций нерастворимых гликопротеинов в слизистой ткани желудка при индометациновой гастропатии у животных с экспериментальным ревматоидным артритом

№	Группы животных	Сиаловые кислоты мкг в мл суспензии	Фукоза мг в мл суспензии	Общий белок мг в мл суспензии
---	-----------------	---	--------------------------------	-------------------------------------

1	Контроль	4,12±0,158	6,73±0,125	15,22±0,655
	Животные с экспериментальным РА (ЭРА)	3,84±0,155	6,25±0,153	14,72±0,593
3	Индометациновая гастропатия при ЭРА (ГЭРА)	1,22±0,067*	2,78±0,100*	7,65±0,257*

Примечание: * - $p < 0,05$ от показателей групп контрольной и с ЭРА

Таблица 4.

Содержание слизеобразующих клеток в слизистой ткани желудка при индометациновой гастропатии у животных с ЭРА

№	Группы животных	Количество слизеобразующих клеток в поле зрения
1	Контроль	60,33±1,72
2	ЭРА	56,85±2,10
3	ГЭРА	21,35±0,835*

Примечание: * - $p < 0,05$ от показателей групп контрольной и с ЭРА

В таблице 6. представлены результаты сравнительного изучения эффективности некоторых И-АПФ, омепразола и сайтотека на содержание фракций НГП в слизистой ткани желудка при ГЭРА.

Проведенные нами исследования показали, что И-АПФ, омепразол и сайтотек оказывают положительное влияние на содержание фракций НГП в слизистой ткани желудка. В группе леченной эналаприлом отмечали увеличение содержания сиаловых кислот на 60,8%, фукозы на 34,5% и общего белка на 29,7% от показателей в группе без лечения. Почти аналогичные результаты наблюдали и в группе, леченной лизиноприлом и омепразолом.

При лечении ГЭРА более эффективным оказалось применение каптоприла и сайтотека. В группе с каптоприлом содержание сиаловых кислот увеличилось на 136,2%, фукозы на 69,7% и общего белка на 37,4% от показателей в группе без лечения. Несмотря на значительное увеличение

фракций в этой группе полученные результаты оставались низкими от значений в контрольной группе. В группе с сайтотексом отмечали увеличение сиаловых кислот на 183,3%, фукозы на 87,3% и общего белка на 44,1%.

Таблица 5.

Влияние И-АПФ, омепразола и сайтотека на содержание нерастворимых гликопротеинов в ткани желудка при индометациновой гастропатии у животных с ЭРА

№	Группы животных	Сиаловые кислоты мкг в мл суспензии	Фукоза мг в мл суспензии	Общий белок мг в мл суспензии
1	Контроль	4,12±0,158	6,73±0,125	15,22±0,655
2	ГЭРА	1,22±0,067	2,78±0,100	7,65±0,257
3	ГЭРА+H ₂ O	1,38±0,072	2,85±0,121	8,55±0,352
4	ГЭРА+эналаприл	2,22±0,047*	3,82±0,089*	9,92±0,400
5	ГЭРА+лизиноприл	2,47±0,085*	4,12±0,051*	10,12±0,397*
6	ГЭРА+каптоприл	3,27±0,041*	4,82±0,106*	11,75±0,546*
7	ГЭРА+омепразол	3,52±0,089*	4,12±0,076*	10,22±0,343*
8	ГЭРА+сайтотек	3,92±0,122*	5,32±0,089*	12,32±0,483*

Примечание * - $p < 0,05$ от показателя группы ГЭРА без лечения (ГЭРА+H₂O)

В таблице 5. представлены результаты сравнительной эффективности применяемых нами препаратов на содержание слизеобразующих клеток в слизистой ткани желудка.

Из представленных данных в таблице видно, что из применяемых препаратов наиболее эффективными являются каптоприл, омепразол и сайтотек. В группах с эналаприлом и лизиноприлом наблюдали увеличение содержания функционирующих клеток на 34% и на 48,4% соответственно.

В группах с каптоприлом, омепразолом и сайтотеком содержание функционирующих клеток увеличивалось на 82,7%, на 68% и на 99,1% соответственно от показателя в группе ГЭРА без лечения.

Таблица 6.

Влияние И-АПФ, омепразола и сайтотека на количество слизеобразующих клеток в ткани желудка при индометациновой гастропатии у животных с ЭРА

№	Группы животных	Количество слизеобразующих клеток в поле зрения
1	Контроль	60,33±1,726
2	ГЭРА	21,35±0,835
3	ГЭРА+H ₂ O (без лечения)	25,68±0,963
4	ГЭРА+эналаприл	34,42±1,79
5	ГЭРА+лизиноприл	38,13±1,37*
6	ГЭРА+каптоприл	46,92±1,70*
7	ГЭРА+омепразол	43,17±1,72*
8	ГЭРА+сайтотек	51,13±1,54*

Примечание * - $p < 0,05$ от показателя группы ГЭРА без лечения (ГЭРА+H₂O)

Результаты изучения комбинированного применения омепразола с И-АПФ и сайтотеком на содержание фракций НГП в слизистой ткани желудка представлены в таблице 7.

По результатам приведенным в таблице можно утвердить, что комбинированное применение омепразола с другими препаратами потенцирует их цитопротективный эффект в виде аддитивного фармакодинамического взаимодействия.

Таблица 7.

Влияние комбинации омепразола с И-АПФ и сайтотеком на содержание фракций нерастворимых гликопротеинов в слизистой ткани желудка при индометациновой гастропатии у животных с ЭРА

№	Группы животных	Сиаловые кислоты мкг в мл суспензии	Фукоза мг в мл суспензии	Общий белок мг в мл суспензии
1	Контроль	4,12±0,158	6,73±0,125	15,22±0,655
2	ГЭРА	1,22±0,067	2,78±0,100	7,65±0,257
3	ГЭРА+Н ₂ О	1,38±0,072	2,85±0,121	8,55±0,352
4	ГЭРА+омепразол+эналаприл	4,32±0,074*	5,98±0,147*	12,88±0,584*
5	ГЭРА+омепразол+лизиноприл	4,52±0,105*	6,72±0,220*	13,98±0,625*
6	ГЭРА+омепразол+каптоприл	5,98±0,155*	8,72±0,173*	16,78±0,500*
7	ГЭРА+омепразол+сайтотек	7,37±0,133*	10,85±0,466*	19,62±0,569

Примечание * - $p < 0,05$ от показателя группы без лечения (ГЭРА+Н₂О)

В группе животных с ГЭРА, леченных омепразол с эналаприлом отмечали увеличение содержания сиаловых кислот на 213%, фукозы 110,5% и общего белка 50,8% от показателей в группе ГЭРА+Н₂О. Почти такое же взаимодействие наблюдали и в группе леченной омепразолом и лизиноприлом.

В группах омепразол с каптоприлом и омепразол с сайтотеком взаимодействие препаратов было более значительным. Полученные результаты были высокими даже от показателей в контрольной группе. В группе омепразол с каптоприлом содержание сиаловых кислот, фукозы и общего белка увеличивались на 333,3%, на 207% и на 96,5% соответственно от показателей в группе без лечения. В группе с сайтотеком увеличение этих фракций составляло 433,3%, 281,7% и 129,6% соответственно. Эти

результаты были достоверно высокими даже от показателей контрольной группы.

В таблице 8. приведены результаты изучения эффективности комбинированного применения омепразола с И-АПФ и сайтотеком на количество функционирующих слизеобразующих клеток при ГЭРА.

Таблица 8.

Содержание слизеобразующих клеток в ткани желудка при комбинированном применении омепразола с И-АПФ и сайтотеком у животных с индометациновой гастропатией при ЭРА

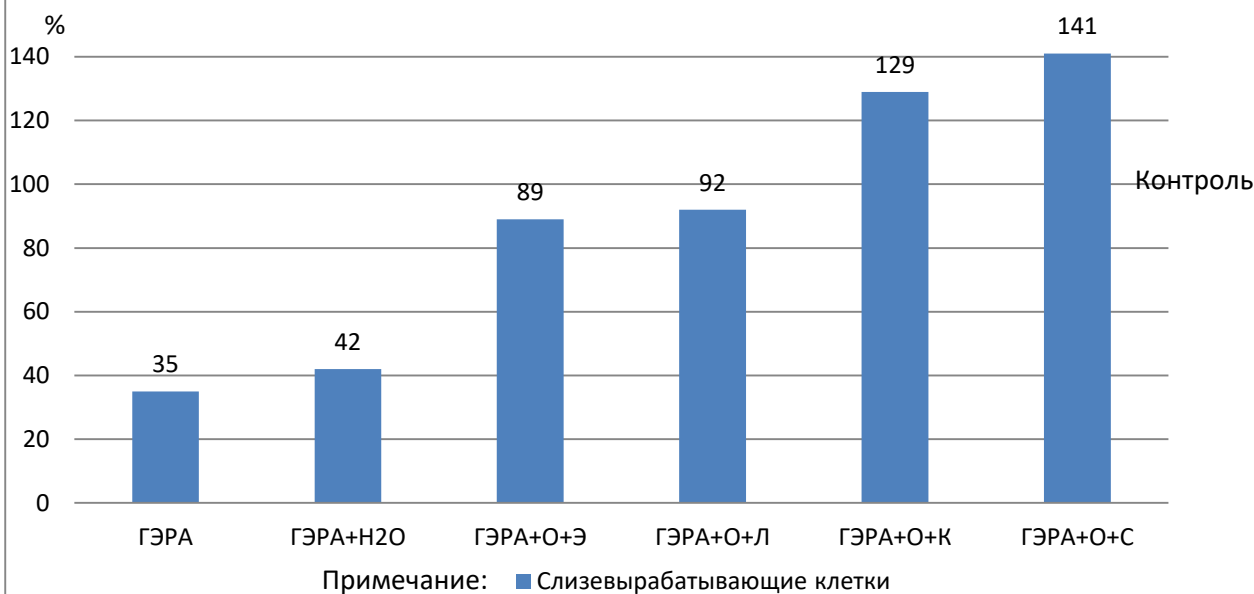
№	Группы животных	Количество слизеобразующих клеток в поле зрения
1	Контроль	60,33±1,726
2	ГЭРА	21,35±0,835
3	ГЭРА+H ₂ O (без лечения)	25,68±0,963
4	ГЭРА+омепразол+эналаприл	48,55±1,35*
5	ГЭРА+омепразол+лизиноприл	55,60±1,59*
6	ГЭРА+омепразол+каптоприл	78,15±1,91*
7	ГЭРА+омепразол+сайтотек	85,37±1,43*

Примечание * - $p < 0,05$ от показателя группы животных без лечения

Как видно из представленных данных при комбинированном применении омепразола с эналаприлом количество слизеобразующих клеток увеличивалось на 89% от показателя в группе без лечения, тогда как при монотерапии с эналаприлом количество клеток увеличивалось на 57% (рисунок 6.).

Рис. 6.

Эффективность комбинированного применения омепразола с И-АПФ и сайтотеком на содержание слизеобразующих клеток в слизистой ткани желудка при индометациновой гастропатии у животных с экспериментальным ревматоидным артритом



Аналогичные изменения наблюдали и при комбинированном применении омепразола с лизиноприлом. Наилучшие результаты были получены при комбинированном применении омепразола с каптоприлом и омепразола с сайтотеком. В этой группе количество клеток увеличивалось на 204,2% от показателя группы без лечения и это увеличение было на 29,4% высоким от показателя контрольной группы. В группе с сайтотеком количество клеток увеличивалось на 232,3% и было высоким на 41,4% от показателя контрольной группы, тогда как при монотерапии с сайтотеком количество клеток оставалось на 15% ниже от контрольных значений (таблица 9.).

Таким образом, при экспериментальном РА состояние слизистого барьера желудка практически не меняется. Применение индометацина при лечении РА значительно подавляет синтез НГП слизистого барьера и уменьшает количество функционирующих слизеобразующих клеток. И-АПФ оказывает цитопротективный эффект при лечении индометациновой гастропатии. Среди них более эффективным является каптоприл, который увеличивает синтез слизистого барьера и количество слизеобразующих клеток.

Таблица 9.

Содержание слизевырабатывающих клеток в слизистой ткани желудка при индометациновой гастропатии у животных с ЭРА

№	Группы животных	Количество слизевырабатывающих клеток в поле зрения
1	Контроль	60,33±1,72
2	ЭРА	56,85±2,10
3	ГЭРА	21,35±0,835*

По такому эффекту каптоприл приравнивается омепразолу и сайтотеку. При комбинированном применении И-АПФ и сайтотека с омепразолом их фармакодинамический эффект увеличивается в виде аддитивного взаимодействия. Наиболее эффективными являются комбинации омепразола с каптоприлом и омепразола с сайтотеком.

Особенности изменения монооксигеназной ферментной системы в слизистой ткани желудка и в ткани почек при индометациновой гастропатии у животных с экспериментальным ревматоидным артритом. Эффекты применения некоторых И-АПФ, омепразола, сайтотека и их комбинаций.

Как известно, монооксигеназная ферментная система в различных органах играет важную метаболическую и синтетическую роль. Это касается и слизистой ткани гастродуоденальной зоны, где синтезируется защитный слизистый барьер. Монооксигеназная ферментная система участвует в синтезе растворимых и нерастворимых гликопротеинов – основного компонента слизистого барьера из углеводов и белков. Поэтому изучение состояния этой системы играет важную роль в понимании механизмов нарушения цитопротекции при НПВС-гастропатии и в уточнении механизмов эффективности препаратов, применяемых при лечении гастропатий. Немаловажное значение имеет изучение монооксигеназной ферментной системы (МОФС) в ткани почек. Как известно, нефротоксичность является второй по значимости группой нежелательных реакций НПВС. Путем блокады синтеза ПГ-E2 и простаглицлина в почках НПВС вызывают сужение сосудов и ухудшение почечного кровотока. Это ведет к развитию ишемических изменений в почках, снижению клубочковой фильтрации и объема диуреза. В результате

могут происходить нарушения водно-электролитного обмена: задержка воды, отеки, гипернатриемия, гиперкалиемия, рост уровня креатинина в сыворотке, повышение артериального давления. МОФС в ткани почек очень чувствительна к снижению уровня простагландина ПГ-Е2, поэтому оценка состояния этой системы даёт ценную информацию о степени нефротоксичного эффекта НПВС. Учитывая изложенное, в этой главе нами изучено состояние МОФС в слизистой ткани желудка и в ткани почек при индометациновой гастропатии у животных с ЭРА. Оценивали гастропротективные и нефропротективные эффекты применяемых нами препаратов в сравнительном аспекте.

В таблице 10. представлены результаты изучения содержания и активности некоторых ферментов монооксигеназной системы в слизистой ткани желудка при индометациновой гастропатии у животных с экспериментальным ревматоидным артритом.

Как видно из представленных данных в таблице при ЭРА содержание и активность ферментов МОФС практически не меняется. На модели индометациновой гастропатии у животных с ЭРА (ГЭРА) наблюдали исчерпывающие результаты. Индометацин значительно снижал содержание и активность этих ферментов. Наблюдалось снижение содержания цитохрома р-450 на 70,9%, b5 на 69% и микросомального белка 66,4% от контрольных значений. Активность НАДФН-цитохром редуктазы снижалась на 60,7%, а амидопирин-N-диметилазы на 70,2%.

Таблица 10.

Содержание и активность некоторых ферментов монооксигеназной системы в слизистой ткани желудка при индометациновой гастропатии у животных с экспериментальным ревматоидным артритом

№	Группы животных	Цитохром р 450 нмоль/мг белка	НАДФН цитохром С-редуктаза нмоль/мин/мг белка	цитохром b 5 нмоль/мг белка	Амидопирин-N-диметилаза нмоль НСНО/мин/мг белка	Микросомальный белок мг/мл
1	Контроль	0,168±0,005	18,21±0,854	0,074±0,003	1,54±0,058	12,44±0,400
2	Животные с эксперимент	0,148±0,004	17,36±0,427	0,080±0,004	1,45±0,088	12,53±0,397

	альным РА (ЭРА)					
3	Индометациновая гастропатия с ЭРА (ГЭРА)	0,049±0,002*	7,16±0,278*	0,023±0,0009*	0,46±0,014*	4,16±0,084*

Примечание * - $p < 0,05$ достоверно от показателя в группах контрольной и с группой с ЭРА

Результаты изучения содержания и активности некоторых ферментов монооксигеназной системы в ткани почек при индометациновой гастропатии у животных с экспериментальным ревматоидным артритом приведены в таблице 11. Как видно из представленных данных в таблице при моделировании адьювантного артрита адьювант Фрейнда отрицательно влияет на МОФС в ткани почек. У животных этой группы (ЭРА) наблюдали снижение содержания цитохрома р-450 на 18,3%, b5 на 19% и микросомального белка на 16,7% от контрольных значений. Активность НАДФН-цитохром С-редуктазы и амидопирин-N-диметилазы снижалась на 17,4% и на 21,7% соответственно. Индометацин снижает содержание и активность ферментов МОФС в ткани почек так же как и в желудке. У животных в группе с ГЭРА наблюдали снижение содержания цитохрома р-450 на 78,7%, b5 на 72,8% и микросомального белка на 68,8% от значений в группе с ЭРА. При этом активность НАДФН-цитохром-С-редуктазы снижалась на 71,1%, а амидопирин-N-диметилазы на 71,7%.

Таблица 11.

Содержание и активность некоторых ферментов монооксигеназной системы в ткани почек при индометациновой гастропатии у животных с экспериментальным ревматоидным артритом

№	Группы животных	Цитохром р 450 нмоль/мг белка	НАДФН цитохром С-редуктаза нмоль/мин/мг белка	цитохром b 5 нмоль/мг белка	Амидопирин-N-деметилаза нмоль НСНО/мин/мг белка	Микросомальный белок мг/мл
1	Контроль	0,355±0,009	39,51±0,865	0,190±0,004	3,42±0,113	35,63±0,724
2	Животные с экспериментальным РА (ЭРА)	0,290±0,007*	32,64±0,638*	0,154±0,006	2,68±0,084*	29,70±0,705*

3	Индометациновая гастропатия с ЭРА (ГЭРА)	0,062±0,002* *	9,45±0,343* *	0,042±0,001 **	0,760±0,030**	9,28±0,253* *
---	--	-------------------	------------------	-------------------	---------------	------------------

Примечание * - $p < 0,05$ достоверно от показателей контрольной группы

** - $p < 0,05$ достоверно от показателя в группах контрольной и с группой ЭРА

Результаты изучения влияния некоторых И-АПФ, омепразола и сайтотека на состояние МОФС в слизистой желудка и в ткани почек при индометациновой гастропатии представлены в таблицах 12. и 13. Как видно из представленных данных в таблице 5.1.3. в группе ГЭРА без лечения (Н₂О) содержание и активность ферментов МОФС практически не меняется. И-АПФ эналаприл, лизиноприл и каптоприл увеличивают содержание и активность ферментов. В группе с каптоприлом наблюдали увеличение цитохрома-р450 на 73,9%, b5 на 128,5% и микросомального белка на 96,3%. Активность НАДФН-цитохром-С-редуктазы увеличивалась на 80,6%, а амидопирин-N-диметилазы на 166,6% от показателей в группе без лечения. Почти аналогичные изменения содержания и активности ферментов наблюдали и в группах с омепразолом и сайтотеком.

Таблица 12.

Влияние некоторых И-АПФ, омепразола и сайтотека на состояние монооксигеназной ферментной системы в слизистой желудка при индометациновой гастропатии у животных с экспериментальным ревматоидным артритом

№	Группы животных	Цитохром р 450 нмоль/мг белка	НАДФН цитохром С-редуктаза нмоль/мин/мг белка	цитохром b 5 нмоль/мг белка	Амидопирин-N-диметилаза нмоль НСНО/мин/мг белка	Микросомальный белок мг/мл
1	Контроль	0,168±0,005	18,21±0,854	0,074±0,003	1,54±0,058	12,44±0,400
2	ГЭРА	0,049±0,002	7,16±0,278	0,023±0,000 9	0,46±0,014	4,16±0,084
3	ГЭРА+Н ₂ О	0,055±0,001	7,00±0,255	0,028±0,001	0,42±0,019	4,37±0,150

4	ГЭРА+эна-лаприл	0,099±0,004*	9,56±0,332*	0,042±0,001*	0,80±0,029*	7,40±0,215*
5	ГЭРА+лизин-ноприл	0,112±0,004*	9,82±0,348*	0,045±0,002*	0,76±0,028*	7,52±0,242*
6	ГЭРА+капто-прил	0,144±0,005*	12,64±0,510*	0,064±0,002*	1,12±0,053*	8,60±0,198*
7	ГЭРА+омеп-разол	0,138±0,007*	11,53±0,340*	0,060±0,002*	1,25±0,067*	9,56±0,272*
8	ГЭРА+сайтотек	0,150±0,004*	13,11±0,296*	0,060±0,002*	1,28±0,060*	9,28±0,256*

Примечание * - $p < 0,05$ - достоверно от показателей группы без лечения

Таблица 13.

Влияние некоторых И-АПФ, омега-3 жирных кислот и сайтотека на состояние монооксигеназной ферментной системы в ткани почек при индометациновой гастропатии у животных с экспериментальным ревматоидным артритом

№	Группы животных	Цитохром р 450 нмоль/мг белка	НАДФН цитохром С-редуктаза нмоль/мин/мг белка	цитохром b 5 нмоль/мг белка	Амидопирин-N-диметилаза нмоль НСНО/мин/мг белка	Микросомальный белок мг/мл
1	Контроль	0,355±0,009	39,51±0,865	0,190±0,004	3,42±0,113	35,63±0,724
2	ГЭРА	0,062±0,002	9,45±0,343	0,042±0,001	0,760±0,030	9,28±0,253
3	ГЭРА+Н2О	0,069±0,002	8,75±0,222	0,050±0,002	0,736±0,022	9,73±0,321
4	ГЭРА+эналаприл	0,228±0,010*	20,64±0,415*	0,102±0,004*	1,82±0,060*	20,16±0,571*
5	ГЭРА+лизиноприл	0,239±0,008*	21,72±0,649*	0,130±0,005*	1,70±0,053*	22,75±0,609*
6	ГЭРА+каптоприл	0,312±0,007*	29,85±0,812*	0,164±0,005*	2,30±0,114*	29,16±0,661*
7	ГЭРА+омепразол	0,078±0,003*	8,98±0,360*	0,048±0,002*	0,800±0,036*	10,12±0,446*
8	ГЭРА+сайтотек	0,331±0,008*	28,75±0,710*	0,170±0,004*	2,78±0,156*	27,68±0,710*

Примечание * - $p < 0,05$ - достоверно от показателей группы без лечения

Как видно из представленных данных в таблице 15. И-АПФ и сайтотек оказывают цитопротективный эффект, который проявляется индуктивным действием этих препаратов на ферменты МОФС. И этот эффект препаратов выражен в большей степени, чем их действие на МОФС в желудке. По индуктивному влиянию эналаприл и лизиноприл оказывали аналогичный эффект. В группе животных, леченных лизиноприлом наблюдали увеличение содержания цитохрома р450 на 246,3%, цитохрома b5 на 160% и микросомального белка на 133,8% от показателей в группе ГЭРА без лечения. Активность ферментов НАДФН-С-редуктазы увеличивалась на 148,2%, а амидопирин-N-диметилазы на 130,9%. Более значительный индуктивный эффект наблюдали в группе с каптоприлом. В этой группе содержание цитохрома р450 увеличилось на 352,1%, b5 228%, а микросомального белка на 199,7% от показателей в группе без лечения. В группе леченной сайтотеком полученные результаты практически не отличались от результатов группы с каптоприлом. В группе с омепразолом полученные результаты были аналогичными результатам группы ГЭРА без лечения, что позволяет утверждать о том, что омепразол не влияет на ферменты МОФС в ткани почек.

Таким образом, одним из причин нарушения синтеза слизистого барьера желудка при индометациновой гастропатии является ингибирующее влияние индометацина на функциональное состояние МОФС в слизистой ткани желудка. Индометацин наряду с желудком значительно подавляет МОФС в ткани почек. При лечении гастропатий ингибиторами АПФ, омепразолом и сайтотеком эти препараты оказывают индуктивное влияние на ферменты МОФС как в слизистой желудка, так и в ткани почек. По индуктивному эффекту каптоприл превосходит лизиноприл и эналаприл. Омепразол оказывает индуктивное влияние на МОФС в слизистой желудка и практически не влияет на МОФС в ткани почек. Индуктивный эффект сайтотека приравнивается каптоприлу.

В таблице 14. приведены результаты сравнительного изучения эффективности комбинированного применения омепразола с И-АПФ и сайтотеком на состояние МОФС в слизистой ткани желудка. При лечении животных в комбинации омепразола с эналаприлом наблюдали увеличение индуктивного эффекта препаратов. Содержание цитохрома р450 увеличилось на 336,3%, b5 на 185,7% и микросомального белка 139,9% от показателей группы без лечения. В группе с лизиноприлом содержание цитохрома р450 увеличилось на 254,4%, b5 на 207,1%, микросомального белка на 150% и активности НАДФН-цитохром-С-редуктазы на 149,1%, амидопирин –N-диметилазы на 271,1%. Необходимо отметить, что

полученные результаты в группе с эналаприлом и лизиноприлом различались недостоверно. Наилучшие фармакодинамические взаимодействия наблюдали при комбинированном применении омепразола с каптоприлом и сайтотеком. В группе, леченной омепразол с каптоприлом наблюдали увеличение содержания цитохрома р450, b5 и микросомального белка на 316,3%, 285,7% и 207,7% соответственно. Активность НАДФН-цитохром-С-редуктазы увеличивалась на 244,5%, а амидопирин-N-диметилазы на 333,3%. Эффективность комбинированного применения омепразола с сайтотеком приравнивалась к эффективности комбинации омепразола с каптоприлом.

Явные преимущества комбинированного применения омепразола с И-АПФ и сайтотеком на состояние МОФС в слизистой желудка при лечении гастропатии наглядно иллюстрированы на рисунке 6.

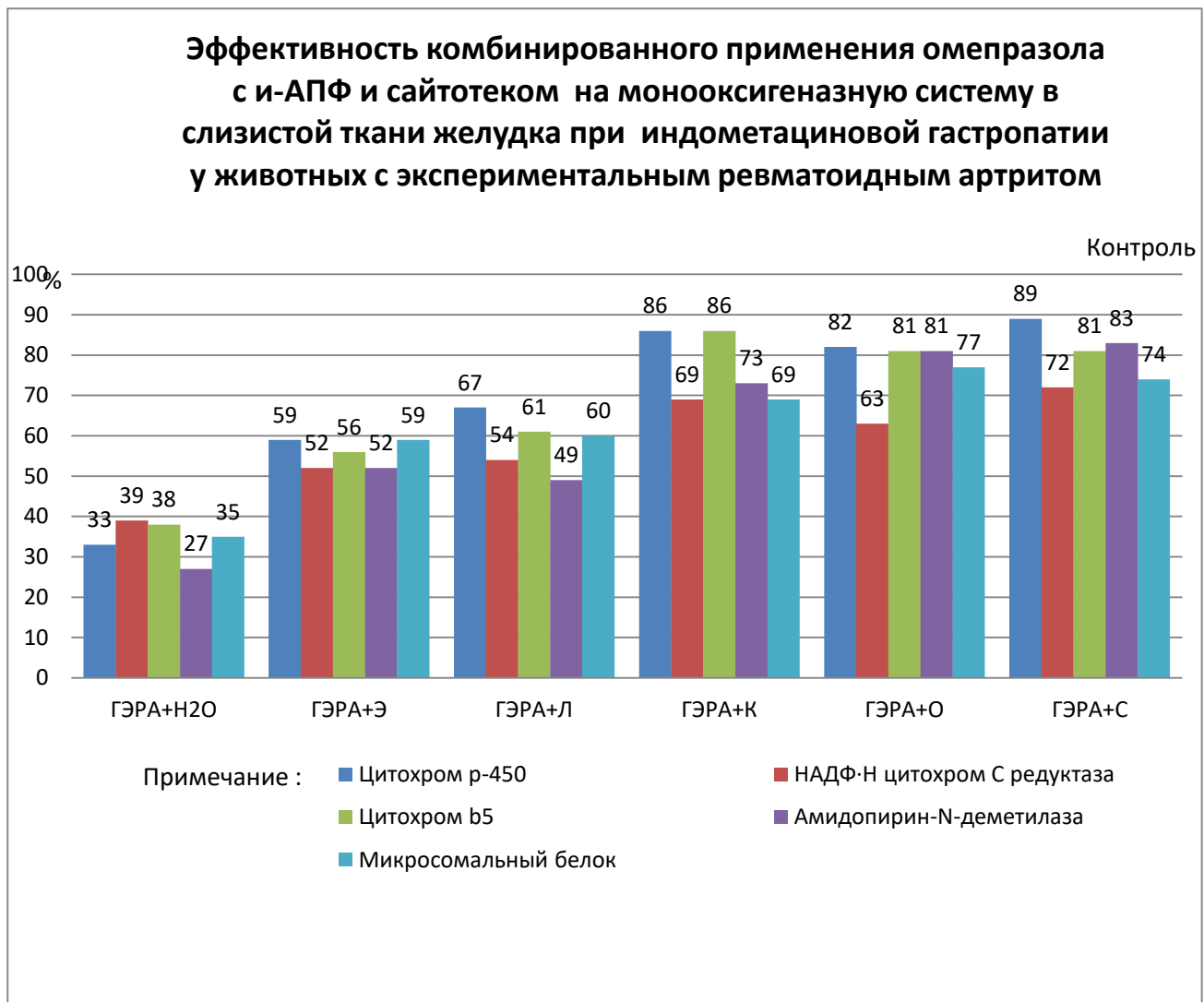
Таблица 14.

Влияние комбинированного применения омепразола с И-АПФ и сайтотеком на состояние монооксигеназной ферментной системы в слизистой желудка при индометациновой гастропатии у животных с экспериментальным ревматоидным артритом

№	Группы животных	Цитохром р 450 нмоль/мг белка	НАДФН цитохром С-редуктаза нмоль/мин/мг белка	цитохром b 5 нмоль/мг белка	Амидопирин-N-диметилаза нмоль НСНО/мин/мг белка	Микросомальный белок мг/мл
1	Контроль	0,168±0,005	18,21±0,854	0,074±0,003	1,54±0,058	12,44±0,400
2	ГЭРА	0,049±0,002	7,16±0,278	0,023±0,009	0,46±0,014	4,16±0,084
3	ГЭРА+Н2О	0,055±0,001	7,00±0,255	0,028±0,001	0,42±0,019	4,37±0,150
4	ГЭРА+омепразол+эналаприл	0,185±0,006*	16,51±0,489*	0,080±0,003*	1,44±0,078*	10,51±0,469*
5	ГЭРА+омепразол+лизиноприл	0,195±0,006*	17,44±0,534*	0,086±0,003*	1,56±0,049*	10,94±0,387*

	ГЭРА+омепразол+каптоприл	0,229±0,007*	24,12±0,572*	0,108±0,004*	1,82±0,061*	13,48±0,479*
7	ГЭРА+омепразол+сайтотек	0,248±0,011*	23,14±0,313*	0,096±0,003*	1,95±0,077*	14,62±0,392*

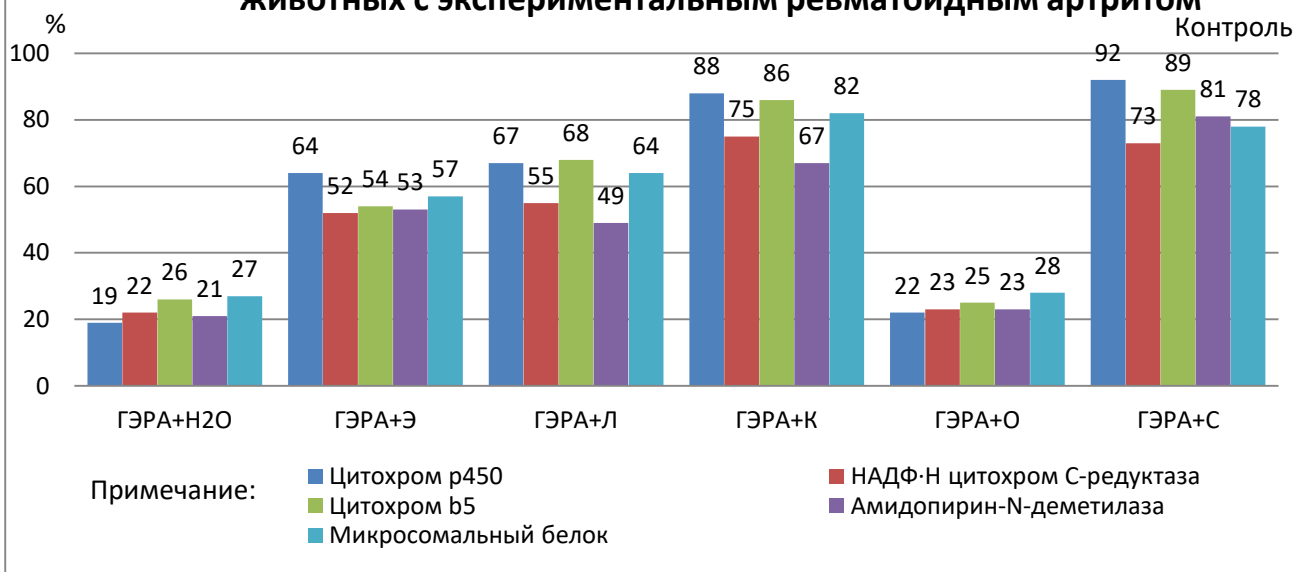
Примечание * - $p < 0,05$ - достоверно от показателей группы без лечения



Как видно из представленных данных на рисунке 7. при комбинированном применении И-АПФ и сайтотека с омепразолом эффективность препаратов не меняется. Полученные результаты изучения содержания и активности ферментов в группах омепразол с эналаприлом, омепразол с лизиноприлом, омепразол с каптоприлом и омепразол с сайтотеком практически не отличались от результатов монотерапии с И-АПФ и сайтотеком.

Рис. 7.

Эффективность комбинированного применения омепразола с И-АПФ и сайтотеком на монооксигеназную ферментную систему в ткани почек при индометациновой гастропатии у животных с экспериментальным ревматоидным артритом



Таким образом, при лечении гастропатий, в результате комбинированного применения омепразола с И-АПФ и сайтотеком индуктивный эффект препаратов на МОФС в слизистой желудка потенцируется. В этом плане наилучшими являются комбинации омепразол с каптоприлом и омепразол с сайтотеком. При комбинированном применении омепразола с другими препаратами индуктивный эффект эналаприла, каптоприла и сайтотека на МОФС в ткани почек практически не меняется.

Состояние окислительного стресса и системы L-аргинин окись азота в слизистой ткани желудка и в ткани почек при индометациновой гастропатии у животных с экспериментальным ревматоидным артритом. Эффекты применения некоторых И-АПФ, омепразола и сайтотека и их комбинаций.

Установлено, что состояние перекисного окисления мембранных фосфолипидов и системы NO-образования играют ведущую роль в сохранении клеточного гомеостаза. Эти системы определяют функционирование основных ферментов, участвующих в синтетических и метаболических процессах. Состояние окислительного стресса и процессов NO-образования напрямую определяет состояние мембранных ферментов монооксигеназной системы, поэтому особый интерес представляет изучение этих процессов в понимании механизмов дисфункционирования

монооксигеназной системы. В настоящее время существуют многочисленные исследования, посвященные изучению состояния этих систем при НПВС-гастропатии. Однако, нет конкретных сведений, посвященных изучению влияния И-АПФ, сайтотека и их комбинаций с омега-3 на процессы окислительного стресса и NO-образования в слизистой ткани гастродуоденальной зоны при НПВС-гастропатии.

Учитывая изложенное, в этой главе нашей работы изучали влияние И-АПФ, сайтотека и их комбинаций с омега-3 на состояние ПОЛ и NO-образования в слизистой ткани желудка и в ткани почек при индометациновой гастропатии у животных с ЭРА.

Результаты изучения состояния перекисного окисления липидов в слизистой ткани желудка при индометациновой гастропатии у животных с экспериментальным ревматоидным артритом представлены в таблице 15.

Как видно из представленных данных в таблице при ЭРА показатели ПОЛ практически не меняются. При моделировании индометациновой гастропатии (ГЭРА) получены исчерпывающие результаты. Индометацин значительно ускоряет процессы окислительного стресса. В этой группе животных наблюдали увеличение продуктов ПОЛ, МДА и ХЛ на 130,4% и на 179% соответственно от контрольных значений. Активность каталазы снижалась более чем в 2,5 раза, а СОД более чем в 2 раза.

Таблица 15.

Состояние перекисного окисления липидов в слизистой ткани желудка при индометациновой гастропатии у животных с экспериментальным ревматоидным артритом

№	Группы животных	МДА нмоль/мин/мг белка	ХЛ имп/с	Каталаза мкат/мин/мг белка	СОД УЕ/мин/мг белка
1	Контроль	7,24±0,329	139,8±4,16	101,6±2,95	351,8±7,30
2	ЭРА	7,51±0,322	135,7±3,96	97,1±2,94	345,7±7,38
3	ГЭРА	16,68±0,550*	390,1±5,51*	40,1±1,69*	165,6±4,69*

Примечание * - $p < 0,05$ - достоверно от показателей в группах контрольной и с ЭРА

В таблице 16. представлены результаты изучения состояния ПОЛ в ткани почек. Представленные результаты позволяют утвердить, что

индометацин вызывает почти аналогичные изменения показателей ПОЛ и в ткани почек. В группе ГЭРА наблюдали увеличение МДА и ХЛ более чем в 2,5 раза и почти в 2,5 раза соответственно. Активность каталазы снижалась в 2,4 раза, а СОД в 2,17 раза от контрольных значений.

Таблица 16.

Состояние перекисного окисления липидов в ткани почек при индометациновой гастропатии у животных с экспериментальным ревматоидным артритом

№	Группы животных	МДА нмоль/мин/мг белка	ХЛ имп/с	Каталаза мкат/мин/мг белка	СОД УЕ/мин/мг белка
1	Контроль	4,16±0,137	68,7±2,24	47,4±1,65	140,6±2,96
2	ЭРА	4,41±0,163	70,3±2,68	50,5±1,68	135,4±3,21
3	ГЭРА	10,48 ±0,473*	163,5±4,54*	19,8±0,601*	51,5±1,72*

Примечание * - $p < 0,05$ - достоверно от показателей в группах контрольной и с ЭРА

В таблице 17. приведены результаты изучения влияния некоторых И-АПФ, омепразола и сайтотека на показатели перекисного окисления липидов в слизистой ткани желудка при индометациновой гастропатии у животных с экспериментальным ревматоидным артритом.

Приведенные результаты показывают, что И-АПФ, омепразол и сайтотек оказывают на слизистую ткань желудка антиоксидантный эффект. В группе с эналаприлом содержание МДА снижалось на 38,5%, а ХЛ на 47,7% от показателей в группе ГЭРА+H₂O. Активность каталазы увеличивалась на 79%, а СОД на 42,8%. Почти такой же антиоксидантный эффект наблюдали в группе, леченной лизиноприлом. Более выраженный антиоксидантный эффект наблюдали в группе с каптоприлом. В этой группе содержание МДА и ХЛ снижались на 47,7% и на 44,4% соответственно от результатов в группе без лечения. При этом активность каталазы увеличивалась на 103%, а СОД на 66,7%. Наблюдали антиоксидантную эффективность и в группе с омепразолом. В этой группе содержание продуктов ПОЛ и активность ферментов антиоксидантной системы достоверно отличались от показателей в группе без лечения.

При лечении сайтотекком антиоксидантный эффект приравнивался к результатам, полученным в группе с лизиноприлом.

Таблица 17.

Влияние некоторых И-АПФ, омепразола и сайтотека на показатели перекисного окисления липидов в слизистой ткани желудка при индометациновой гастропатии у животных с экспериментальным ревматоидным артритом

№	Группы животных	МДА нмоль/мин/ мг белка	ХЛ имп/с	Каталаза мкат/мин/ мг белка	СОД УЕ/мин/мг белка
1	Контроль	7,24±0,329	139,8±4,16	101,6±2,9 5	351,8±7,30
2	ГЭРА	16,68±0,550	390,1±5,51	40,1±1,69	165,6±4,69
3	ГЭРА+Н2 О	15,52±0,485	375,6±5,98	39,6±1,40	168,5±4,08
4	ГЭРА+эн алаприл	9,55±0,345*	196,5±4,40*	70,9±2,99 *	240,7±6,06*
5	ГЭРА+ли зиноприл	9,14±0,294*	182,4±3,91*	72,8±2,41 *	211,5±4,66*
6	ГЭРА+ка птоприл	8,12±0,322*	171,2±4,58*	80,4±2,81 *	280,9±13,38 *
7	ГЭРА+ом епразол	12,51±0,454 *	218,5±6,92*	60,7±1,98 *	207,3±5,21*
8	ГЭРА+са йтотек	8,98±0,477*	190,8±4,56*	71,3±3,13 *	220,8±4,53*

Примечание * - $p < 0,05$ - достоверно от показателей группы без лечения

Результаты сравнительного изучения некоторых И-АПФ, омепразола и сайтотека на показатели ПОЛ в ткани почек приведены в таблице 18.

Как видно из представленных данных, изучаемые нами препараты, кроме омепразола, оказывают антиоксидантный эффект на процессы ПОЛ и в ткани почек. Среди И-АПФ более выраженный эффект наблюдали в группе с каптоприлом. Полученные результаты по некоторым показателям были достоверно лучшими от показателей группы с сайтотекком. В частности, наблюдали снижение МДА и ХЛ на 46,9% и на 47,1% от показателей в группе без лечения. Активность каталазы увеличивалась на 104,8%, а СОД на 139,6%. В группе с омепразолом полученные

результаты практически не отличались от результатов в группе ГЭРА без лечения.

Таблица 18.

Влияние некоторых И-АПФ, омега-3 и сайнотек на показатели перекисного окисления липидов в ткани почек при индометациновой гастропатии у животных с экспериментальным ревматоидным артритом

№	Группы животных	МДА нмоль/мин/ мг белка	ХЛ имп/с	Каталаза мкат/мин/мг белка	СОД УЕ/мин/мг белка
1	Контроль	4,16±0,137	68,7±2,24	47,4±1,65	140,6±2,96
2	ГЭРА	10,48 ±0,473	163,5±4,54	19,8±0,601	51,5±1,72
3	ГЭРА+Н2 О	11,64±0,610	174,5±3,88	18,6±0,576	50,7±1,77
4	ГЭРА+эналап-рил	7,69±0,315*	124,3±5,11 *	29,7±1,35*	99,6±4,31*
5	ГЭРА+лизин-ноприл	7,18±0,306*	116,7±4,39 *	33,5±1,86*	108,7±4,45 *
6	ГЭРА+капто-рил	6,19±0,333*	92,3±3,25 *	38,1±1,41*	121,5±3,69 *
7	ГЭРА+омепразол	10,10±0,493 *	169,8±4,36 *	19,6±0,780 *	55,1±2,42*
8	ГЭРА+сайнотек	7,51±0,263*	130,7±4,63 *	31,5±1,43*	104,5±4,53 *

Примечание * - $p < 0,05$ - достоверно от показателей группы без лечения

Результаты изучения влияния комбинированного применения омега-3 с И-АПФ и сайнотек на перекисное окисление липидов в слизистой ткани желудка при индометациновой гастропатии приведены в таблице 19.

Из представленных данных можно отметить, что при комбинации омега-3 с другими препаратами их антиоксидантный эффект потенцируется. В группе омега-3 с эналаприлом отмечали снижение

содержания МДА и ХЛ на 49,5% и на 53,2% соответственно от показателя группы без лечения.

Также отмечали более выраженное увеличение активности каталазы на 103,5% и СОД на 60,6%. В группе омепразол с лизиноприлом содержание МДА, ХЛ, активность каталазы практически не отличалось от группы омепразол с эналаприлом. Только активность СОД была достоверно высокой. В группе омепразол с каптоприлом снижение содержания продуктов ПОЛ и увеличение активности ферментов АОС было значительным. И по некоторым показателям достоверно отличалось от показателей контрольной группы. Содержание МДА и ХЛ снижалось на 67,1% и на 59,9%, активность каталазы увеличивалась на 126%, а СОД на 90,7% от показателей группы без лечения.

В группе омепразол с сайтотеком содержание МДА и ХЛ снижалась на 60,9% и на 60,8% соответственно, а активность каталазы и СОД увеличивалась на 136,6% и на 87% соответственно.

Таблица 19.

Влияние комбинации омепразола с И-АПФ и сайтотеком на показатели перекисного окисления липидов в слизистой ткани желудка при индометациновой гастропатии у животных с экспериментальным ревматоидным артритом

№	Группы животных	МДА нмоль/мин/ мг белка	ХЛ имп/с	Каталаза мкат/мин/м г белка	СОД УЕ/мин/мг белка
1	Контроль	7,24±0,329	139,8±4,16	101,6±2,95	351,8±7,30
2	ГЭРА	16,68±0,55 0	390,1±5,51	40,1±1,69	165,6±4,69
3	ГЭРА+Н2О	15,52±0,48 5	375,6±5,98	39,6±1,40	168,5±4,08
4	ГЭРА+омеп разол+энала прил	7,85±0,282 *	176,1±4,40 *	80,6±3,03*	270,6±4,89 *
5	ГЭРА+омеп разол+лизи ноприл	7,11±0,241 *	170,4±3,56 *	83,5±3,17*	285,4±8,05 *

6	ГЭРА+омеп разол+капто прил	5,12±0,193 *	150,8±3,20 *	89,5±3,19*	321,3±7,29 *
7	ГЭРА+омеп разол+сайто тек	6,08±0,201 *	147,3±4,40 *	93,7±2,54*	315,1±6,96 *

Примечание * - $p < 0,05$ - достоверно от показателей группы без лечения

Влияние комбинированного применения омепразола с другими препаратами на показатели ПОЛ в ткани почек при гастропатии приведено в таблице 20.

Как видно из представленных данных при комбинированном применении омепразола с И-АПФ и сайтотеком антиоксидантный эффект И-АПФ и сайтотека не меняется.

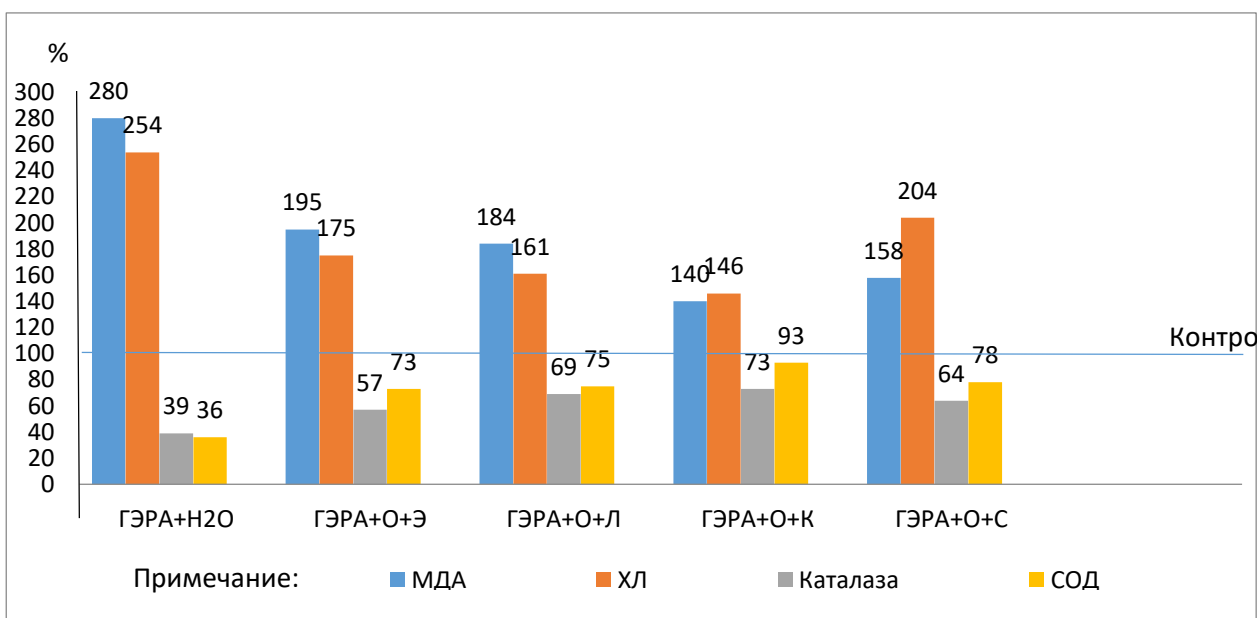
Таблица 20.

Влияние комбинации омепразола с некоторыми И-АПФ и сайтотеком на показатели перекисного окисления липидов в ткани почек при индометациновой гастропатии у животных с экспериментальным ревматоидным артритом

№	Группы животных	МДА нмоль/мин/ мг белка	ХЛ имп/с	Каталаза мкат/мин/мг белка	СОД УЕ/мин/мг белка
1	Контроль	4,16±0,137	68,7±2,24	47,4±1,65	140,6±2,96
2	ГЭРА	10,48 ±0,473	163,5±4,54	19,8±0,601	51,5±1,72
3	ГЭРА+Н2О	11,64±0,610	174,5±3,88	18,6±0,576	50,7±1,77
4	ГЭРА+омеп разол+энал април	8,11±0,308*	120,5±3,90*	26,9±1,20*	102,3±4,64*
5	ГЭРА+омеп разол+лизи ноприл	7,64±0,394*	110,4±5,10*	32,7±1,28*	105,8±4,27*
6	ГЭРА+омеп разол+капт оприл	5,82±0,248*	100,4±4,24*	34,7±1,33*	130,8±4,71*
7	ГЭРА+омеп разол+сайт отек	6,58±0,272*	140,5±4,48*	30,1±1,62*	109,8±5,60*

Примечание * - $p < 0,05$ - достоверно от показателей группы без лечения

Изложенное обстоятельство наглядно иллюстрировано на рисунке 8.



Таким образом, одним из причин дисфункционирования МОФС в слизистой ткани желудка и почек при индометациновой гастропатии является усиление процессов окислительного стресса. И-АПФ и сайтотек оказывают антиоксидантный эффект на слизистую ткань желудка и на ткань почек. Омепразол оказывая антиоксидантный эффект на слизистую ткань желудка, практически не влияет на процессы окислительного стресса в ткани почек. По антиоксидантному действию наиболее эффективными являются каптоприл и сайтотек. При комбинированном применении омепразола с И-АПФ и сайтотеком фармакодинамический эффект взаимодействия проявляется в виде аддитивного только в слизистой ткани

желудка. А в ткани почек антиоксидантный эффект И-АПФ и сайтотека не меняется.

В таблице 21. и 22. представлены результаты изучения влияния И-АПФ, омепразола и сайтотека на систему L-аргинин окись азота в слизистой ткани желудка при гастропатии.

Как видно из представленных данных индометацин значительно снижает содержание L-аргинина и при этом содержание продуктов NO в слизистой ткани желудка резко увеличивается. В группе ГЭРА наблюдали снижение L-аргинина более чем в 3 раза, а продукты NO увеличивались в 2,7 раза от показателей контрольной группы. В группе без лечения (ГЭРА+H₂O) полученные результаты практически не отличались от исходных. При лечении используемыми нами препаратами наблюдали положительное влияние их на систему NO-образования. Наблюдали достоверное увеличение содержания L-аргинина и снижение продуктов NO. По такому действию наиболее эффективными оказались применение каптоприла и сайтотека.

Таблица 21.

Влияние некоторых И-АПФ, омепразола и сайтотека на содержание L-аргинина и продуктов NO в слизистой ткани желудка при индометациновой гастропатии у животных с экспериментальным ревматоидным артритом

№	Группы животных	L-аргинин нмоль/мг	P	Продукты NO мкмоль/мг	P
1	Контроль	13,36±0,663		91,72±3,09	
2	ЭРА	12,44±0,488		92,30±3,68	
3	ГЭРА	4,12±0,160		250,11±11,70	
4	ГЭРА+H ₂ O	4,56±0,186		245,22±7,12	
5	ГЭРА+эналаприл	7,12±0,284	<0,01	131,54±4,44	<0,001
6	ГЭРА+лизиноприл	8,15±0,338	<0,001	130,18±4,80	<0,001

7	ГЭРА+ каптоприл	10,14±0,471	<0,001	108,71±4,36	<0,001
8	ГЭРА+омепразол	7,45±0,304	<0,01	140,66±4,73	<0,001
9	ГЭРА+сайтотек	11,22±0,631	<0,001	105,68±5,10	<0,001

Примечание * - *p* - достоверность от показателей группы без лечения

Необходимо отметить, что индометацин не только снижает содержание L-аргинина, но и значительно подавляет активность ферментов NO-образования. В группе ГЭРА наблюдали снижение активности НАДФН-диафоразы более чем в 2,5 раза, а нитрит-редуктазы почти в 2,5 раза от контрольных значений. Применяемые нами препараты увеличивают активность ферментов NO-образования. В группах, леченных эналаприлом и лизиноприлом наблюдали почти одинаковое увеличение активности ферментов. Активность НАДФН-диафоразы увеличивалась более чем в 1,8 раза, а нитрит-редуктазы более чем в 1,5 раза. В группах, леченных каптоприлом и сайтотеком наблюдали более значительное увеличение активности ферментов, а в группе с омепразолом менее значительное при сравнении с результатами групп с эналаприлом и лизиноприлом (таблица 25.).

Таблица 22.

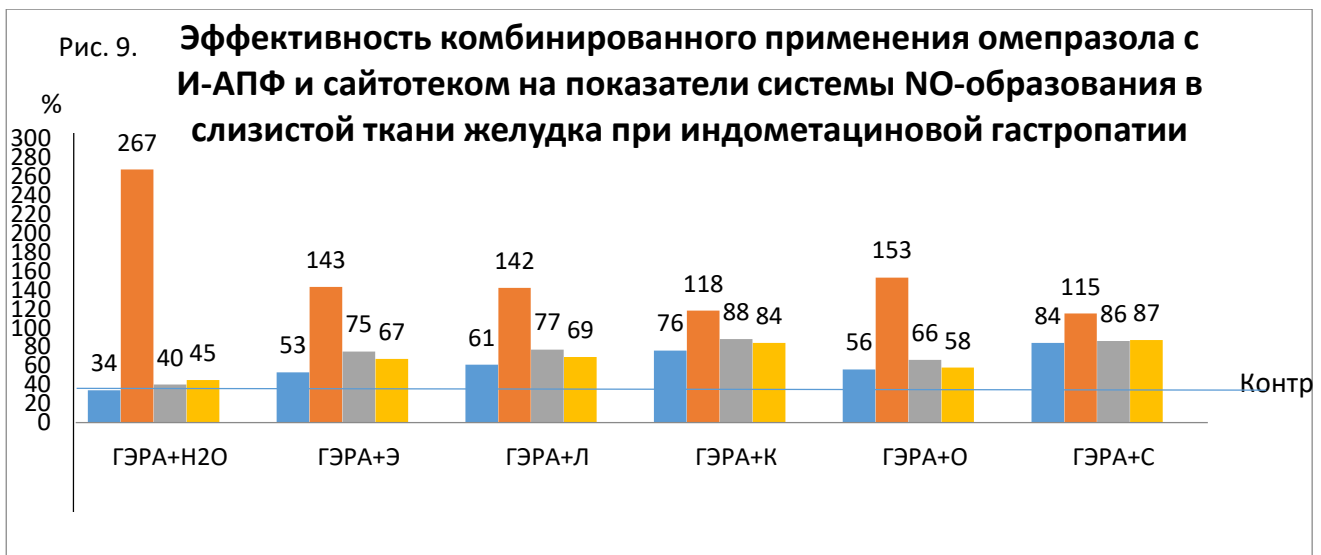
Влияние некоторых И-АПФ, омепразола и сайтотека на активность ферментов системы L-аргинин-окись азота в слизистой ткани желудка при индометациновой гастропатии у животных с экспериментальным ревматоидным артритом

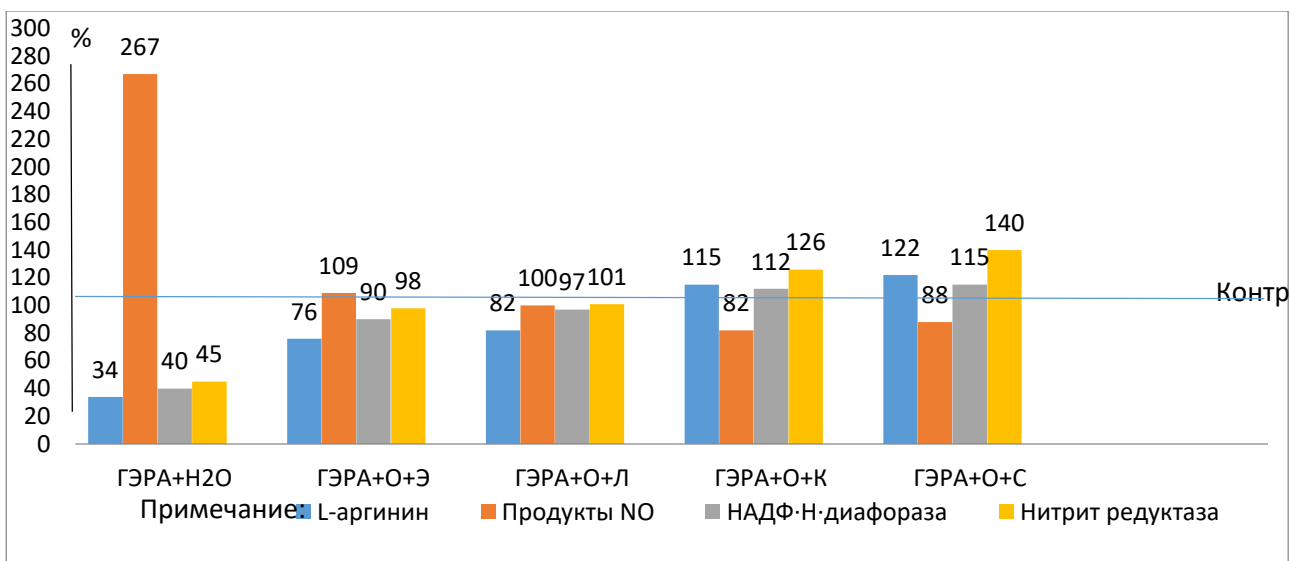
№	Группы животных	НАДФН- диафораза мкмоль/мин/мг	P	Нитрит редуктаза мкмоль/мин/мг	P
1	Контроль	122,18±4,85		30,16±1,28	
2	ЭРА	119,72±3,81		31,54±1,34	
3	ГЭРА	47,56±1,42		12,71±0,561	
4	ГЭРА+H ₂ O	49,18±1,80		13,56±0,656	
5	ГЭРА+эналаприл	91,16±3,51	<0,001	20,11±0,652	<0,001

6	ГЭРА+ лизиноприл	94,72±4,23	<0,001	20,83±0,671	<0,001
7	ГЭРА+ каптоприл	107,53±4,42	<0,001	25,31±1,06	<0,001
8	ГЭРА+омепразол	80,71±3,02	<0,001	17,49±0,573	<0,002
9	ГЭРА+сайтотек	104,78±4,49	<0,001	26,40±1,01	<0,001

Примечание * - p - достоверность от показателей группы без лечения

При комбинированном применении омепразола с другими препаратами положительный эффект препаратов на систему NO-образования увеличивается. В результате проводимой терапии в группе с эналаприлом содержание L-аргинина увеличивалось на 122,6%, в группе с лизиноприлом на 140,8%, в группе с каптоприлом на 236,2% и с сайтотеком на 257% от показателя в группе без лечения. Продукты ПОЛ в этих группах снижались на 59,8%, 62,5%, 69,3% и на 67,2% соответственно. При этом активность НАДФ·Н-диафоразы увеличивалась в группе с эналаприлом на 123,9%, с лизиноприлом на 141,4%, с каптоприлом на 177,4% и сайтотеком на 186,2% от показателя группы без лечения. Наибольшее увеличение активности НАДФ·Н-диафоразы и нитрит-редуктазы наблюдали в группе омепразол с каптоприлом и омепразол с сайтотеком. Эффективность комбинированного применения омепразола с другими препаратами на показатели системы NO-образования в слизистой ткани желудка наглядно представлена на рисунке 9.





В таблицах 23. и 24. представлены результаты сравнительного изучения влияния И-АПФ, омега-3 и сайтотек на показатели NO-образования при гастропатии у животных с ЭРА. Как видно из представленных данных И-АПФ достоверно увеличивается содержание L-аргинина и содержание продуктов NO (таблица 23.). В группе леченной эналаприлом отмечали увеличение L-аргинина почти в 1,9 раза, а продуктов NO почти в 2,7 раза. Эти изменения в группе с лизиноприлом составляли 1,9 и 3,1 раза выше от показателей в группе без лечения. В группе с каптоприлом содержание L-аргинина увеличивалось в 2,5 раза, а продуктов NO в 3,7 раза.

Таблица 23.

Влияние некоторых И-АПФ, омега-3 и сайтотек на содержание L-аргинина и продуктов NO в ткани почек при индометациновой гастропатии у животных с экспериментальным ревматоидным артритом

№	Группы животных	L-аргинин нмоль/мг	P	Продукты NO мкмоль/мг	P
1	Контроль	5,12±0,236		29,18±1,06	
2	ЭРА	4,74±0,163		26,14±0,998	
3	ГЭРА	1,54±0,092		7,39±0,256	
4	ГЭРА+H2O	1,69±0,098		7,68±0,318	
5	ГЭРА+эналаприл	3,18±	<0,01	20,53±	<0,001
6	ГЭРА+лизиноприл	3,31±0,146	<0,002	24,15±1,03	<0,001

7	ГЭРА+ каптоприл	4,20±0,171	<0,001	28,65±0,981	<0,001
8	ГЭРА+омепразол	1,84±0,101	>0,05	9,05±0,468	>0,05
9	ГЭРА+сайтотек	5,81±0,278	<0,001	33,41±1,01	<0,001

Примечание * - *p* - достоверность от показателей группы без лечения

В группе с омепразолом содержание L-аргинина и продуктов NO в ткани почек практически не менялось. Наряду с каптоприлом наилучшие результаты получены в группе с сайтотеком. В этой группе содержание L-аргинина увеличивалось на 3,4 раза, а продуктов NO в 4,3 раза. Наблюдали почти аналогичное увеличение активности ферментов NO-образования (таблица 24.). Среди И-АПФ наибольшее увеличение активности ферментов наблюдали в группе с каптоприлом. В этой группе активность НАДФ·Н-диафоразы увеличивалось в 2,7 раза, а нитрит-редуктазы в 3,57 раза. В группе с омепразолом активность этих ферментов в ткани почек не менялось. В группе, леченной сайтотеком активность этих ферментов увеличивалось в 3,8 и 4,9 раза соответственно от результатов группы ГЭРА без лечения.

Таблица 24.

Влияние некоторых И-АПФ, омепразола и сайтотека на активность ферментов системы L-аргинин-окись азота в ткани почек при индометациновой гастропатии у животных с ЭРА

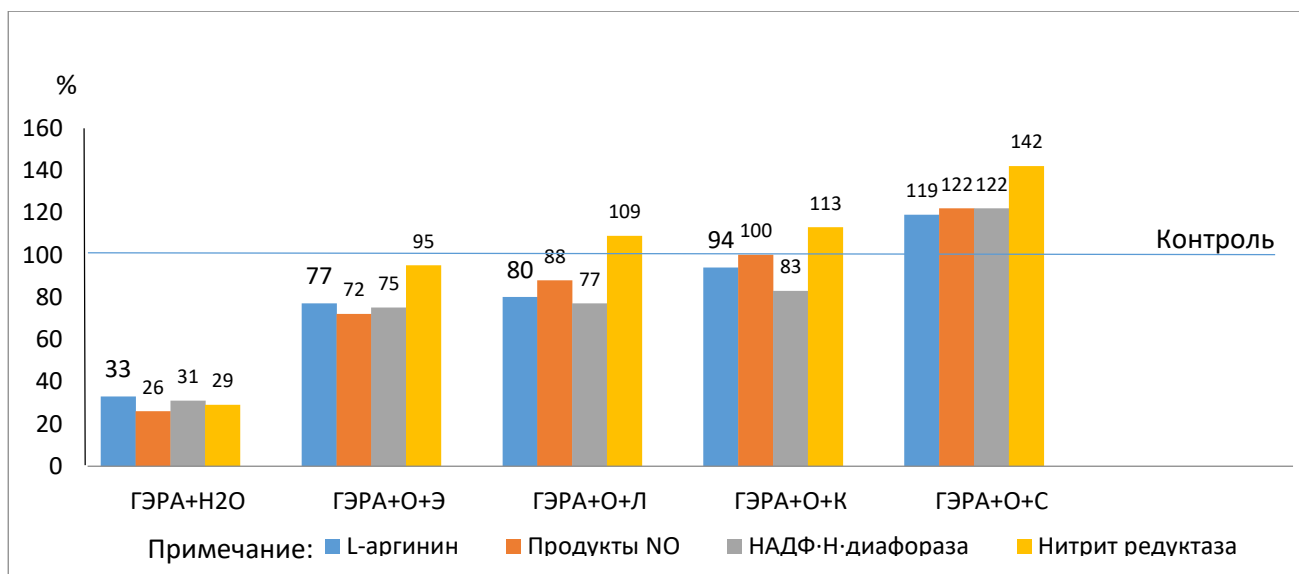
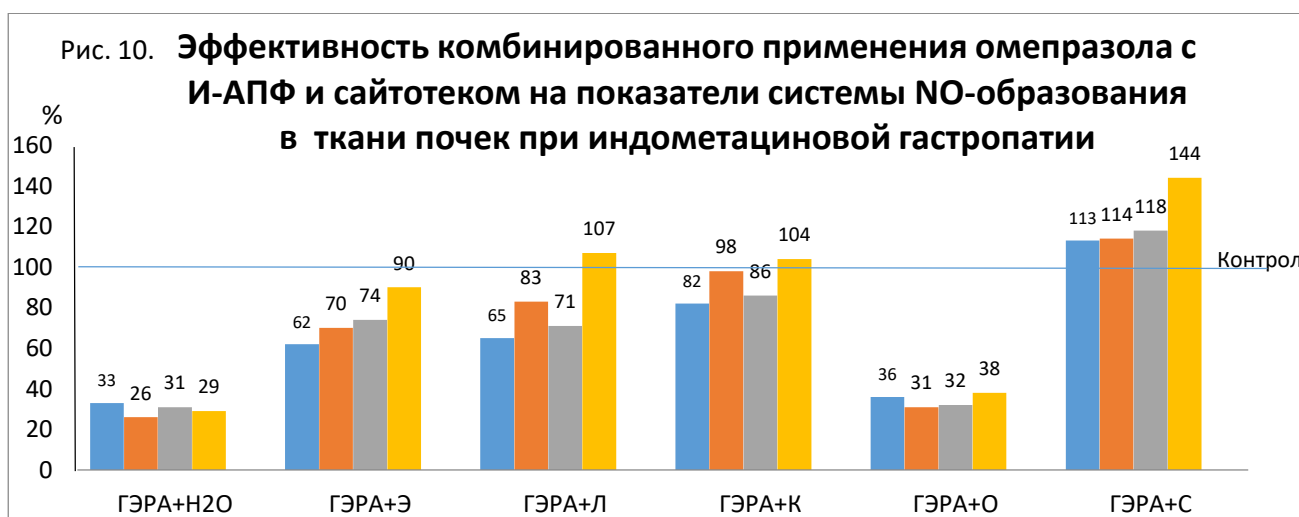
№	Группы животных	НАДФН-диафораза мкмоль/мин/мг	P	Нитрит редуктаза мкмоль/мин/мг	P
1	Контроль	38,15±1,35		8,11±0,324	
	ЭРА	37,11±1,42		7,84±0,338	
3	ГЭРА	11,40±0,575		2,10±0,092	
4	ГЭРА+H ₂ O	11,95±0,494		2,36±0,070	
5	ГЭРА+эналаприл	28,10±	<0,001	7,98±	<0,001
6	ГЭРА+лизиноприл	27,16±1,04	<0,001	8,69±0,265	<0,001
7	ГЭРА+каптоприл	32,66±0,861	<0,001	8,43±0,300	<0,001
8	ГЭРА+омепразол	12,10±0,527	<0,05	3,11±0,161	>0,05
9	ГЭРА+сайтотек	45,15±1,32	<0,001	11,68±0,616	<0,001

Примечание * - *p* - достоверность от показателей группы без лечения

При комбинированном применении омепразола с И-АПФ и сайтотеком фармакодинамические эффекты эналаприла, лизиноприла, каптоприла и сайтотека на показатели системы NO-образования практически не меняются.

При комбинированном применении омепразола с эналаприлом, лизиноприлом, каптоприлом и сайтотеком активность НАДФ·Н-диафоразы увеличивалось на 138,5%, 147,7%, 165,3% и 290,9% соответственно от показателей в группе без лечения. Тогда как, при монотерапии этими препаратами эти различия составляли 135,1%, 127,3%, 173,3% и 277,8% соответственно.

Результаты сравнительного анализа эффективности комбинированного применения и монотерапии используемых нами препаратов на показатели системы L-аргинин и окись азота в ткани почек при индометациновой гастропатии представлены на рисунке 10.



Таким образом, усиление окислительного стресса в слизистой ткани желудка и в ткани почек при индометациновой гастропатии обусловлено значительным снижением содержания субстрата и активности ферментов NO-образования. И-АПФ и сайтотек корректируют нарушенные показатели в системе L-аргинин-окись азота. Омепразол корректирует процессы NO-образования в слизистой ткани желудка и не влияет на почки. В плане коррекции выработки NO как в слизистой ткани желудка, так и в ткани почек эффективным является применение каптоприла и сайтотека. При комбинированном применении омепразола с И-АПФ и сайтотеком фармакодинамический эффект препаратов увеличивается в слизистой ткани желудка, а в ткани почек не меняется.

Особенности изменения процесса коллагенообразования в слизистой ткани желудка и в ткани почек при индометациновой гастропатии у животных с экспериментальным ревматоидным артритом.

Как известно, содержание оксипролина в ткани органов адекватно отражает состояние коллагенообразования. Поэтому, изучая содержание этой аминокислоты в тканях можно судить о состоянии коллагенообразования и процессов регенерации язвенно-эрозивных повреждений в слизистой ткани ЖКТ. Что касается ткани почек содержание оксипролина указывает на состояние воспалительного процесса, сопровождающегося склерозом почечной ткани. В наших предыдущих исследованиях установлено, что при применении индометацина резко возрастают показатели патогенетических механизмов повреждения слизистой желудка и ткани почек. При этом применяемые И-АПФ, сайтотека и омепразола корректирует патогенетические механизмы повреждения слизистой ткани желудка и почек. Учитывая изложенное в этой главе особый интерес представляло изучение содержания оксипролина при применении индометацина и оценка эффективности применяемых нами препаратов.

В таблице 25. приведены результаты изучения содержания оксипролина в слизистой ткани при индометациновой гастропатии у животных с ЭРА и эффективность применения И-АПФ, омепразола и сайтотека. Как видно из представленных данных в таблице при ЭРА содержание оксипролина снижается недостоверно. При применении индометацина (при ГЭРА) наблюдали снижение содержания оксипролина на 79,3% от контрольной группы. В группе без лечения эти изменения сохранялись.

Таблица 25.

Влияние некоторых И-АПФ, омепразола и сайтотека на содержание оксипролина в слизистой ткани желудка при индометациновой гастропатии у животных с экспериментальным ревматоидным артритом

№	Группы животных	Оксипролин нмоль/мг	P
1	Контроль	2,12±0,077	
2	ЭРА	1,95±0,062	
3	ГЭРА	0,44±0,019	
4	ГЭРА+H ₂ O	0,48±0,015	
5	ГЭРА+эналаприл	1,40±0,042	<0,01
6	ГЭРА+ лизиноприл	1,31±0,032	<0,01
7	ГЭРА+ каптоприл	1,84±0,067	<0,002
8	ГЭРА+омепразол	1,42±0,059	<0,01
9	ГЭРА+сайтотек	1,96±0,087	<0,01

Примечание * - p - достоверность от показателей группы без лечения

При применении эналаприла содержание оксипролина в слизистой ткани желудка увеличивалось на 191,16% от показателя группы без лечения. В группе с лизиноприлом оксипролин увеличивался на 172,9%. Более значительное увеличение наблюдали в группе с каптоприлом и сайтотеком, где оксипролин увеличивался на 283,3% и 308,3% соответственно. Полученные результаты в группе с омепразолом были почти аналогичными результатам в группе с эналаприлом.

При комбинированном применении омепразола с И-АПФ и сайтотеком наблюдали потенцирование фармакодинамического эффекта этих препаратов (таблица 26.).

В группе омепразол с эналаприлом и лизиноприлом наблюдали увеличение содержания оксипролина на 306,2% и 295,8% соответственно от показателя группы без лечения. Эти результаты были достоверно высокими от результатов, полученных при монотерапии с эналаприлом и лизиноприлом.

В группах омепразол с каптоприлом и омепразол с сайтотеком содержание оксипролина в слизистой ткани желудка увеличивалось на 429,1% и на 493,7% соответственно. Эти результаты тоже были достоверно высокими от результатов при монотерапии с каптоприлом и сайтотеком.

Таблица 26.

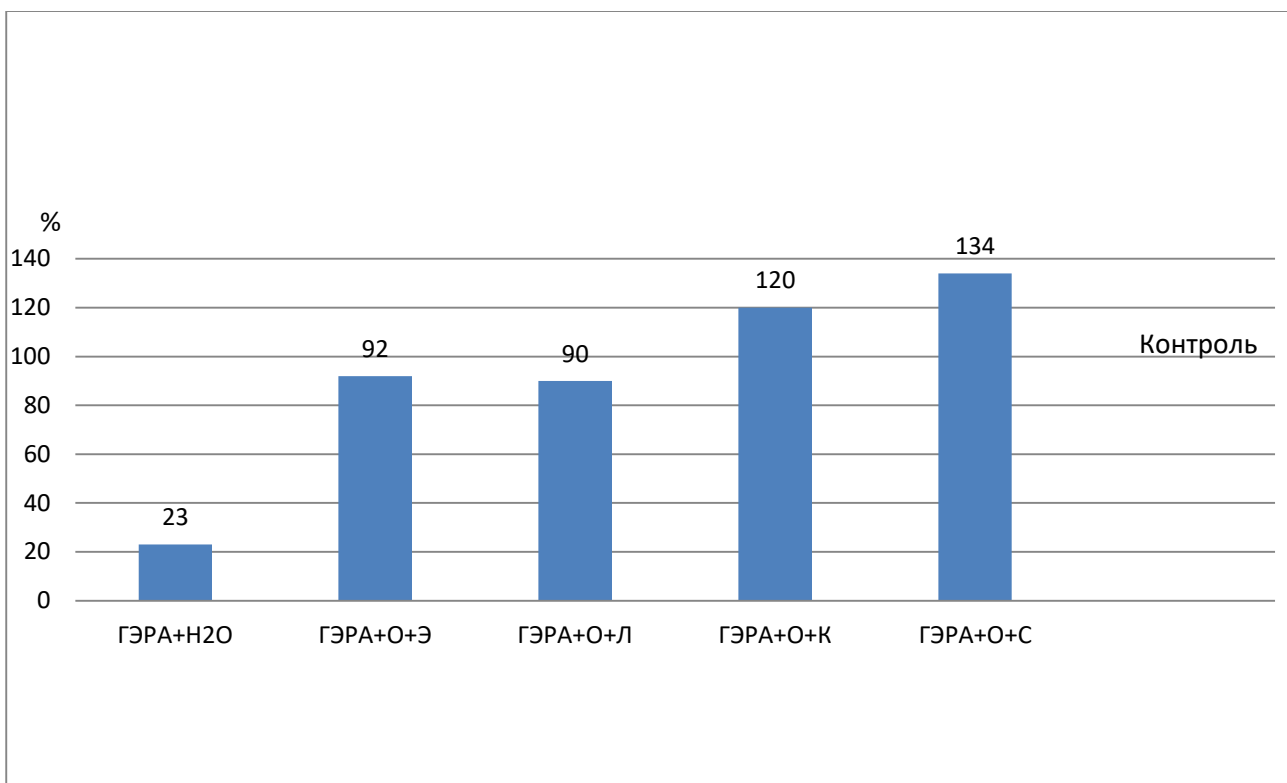
Влияние комбинированного применения омепразола с И-АПФ и сайтотеком на содержание оксипролина в слизистой ткани желудка при индометациновой гастропатии у животных с экспериментальным ревматоидным артритом

№	Группы животных	Оксипролин нмоль/мг	P
1	Контроль	2,12±0,077	
2	ГЭРА	0,44±0,019	
3	ГЭРА+H ₂ O	0,48±0,015	
4	ГЭРА+омепразол+эналаприл	1,95±0,084	<0,001
5	ГЭРА+омепразол+лизиноприл	1,90±0,071	<0,001
6	ГЭРА+омепразол+каптоприл	2,54±0,075	<0,001
7	ГЭРА+омепразол+сайтотек	2,85±0,078	<0,001

Примечание * - p - достоверность от показателей группы без лечения

Изложенные результаты в таблицах 25. и 26. наглядно иллюстрированы на рисунке 11.





В таблице 27. приведены результаты изучения влияния некоторых И-АПФ, омепразола и сайтотека на содержание оксипролина в ткани почек при индометациновой гастропатии у животных с экспериментальным ревматоидным артритом.

Таблица 27.

Влияние некоторых И-АПФ, омепразола и сайтотека на содержание оксипролина в ткани почек при индометациновой гастропатии у животных с экспериментальным ревматоидным артритом

№	Группы животных	Оксипролин нмоль/мг	P
1	Контроль	5,28±0,180	
2	ЭРА	7,16±0,315	
3	ГЭРА	14,51±0,384	
4	ГЭРА+H2O	13,44±0,412	

5	ГЭРА+эналаприл	7,18±0,225	<0,001
6	ГЭРА+ лизиноприл	7,95±0,377	<0,001
7	ГЭРА+ каптоприл	5,85±0,253	<0,001
8	ГЭРА+омепразол	14,65±0,566	<0,05
9	ГЭРА+сайтотек	4,29±0,202	<0,001

Примечание * - *p* - достоверность от показателя группы без лечения

Как видно из представленных данных в таблице при моделировании адьювантного артрита (ЭРА) содержание оксипролина в ткани почек повышается. При применении индометацина в почках в отличие от слизистой желудка значительно увеличивается содержание оксипролина. В группе ГЭРА наблюдали увеличение содержания этой аминокислоты на 174,8% от показателя контрольной группы. Применяемые нами препараты кроме омепразола достоверно снижают оксипролин в ткани почек и при этом наиболее эффективным оказалось применение каптоприла и сайтотека. В группах с эналаприлом и лизиноприлом снижалось на 46,6% и на 48,9% соответственно от показателя группы без лечения. В группах с каптоприлом и сайтотеком снижение содержания аминокислоты было на 56,5% и на 68,1%. Полученные результаты в группе с омепразолом недостоверно отличались от результата в группе без лечения.

В таблице 28. приведены результаты изучения влияния комбинированного применения омепразола с И-АПФ и сайтотеком на содержание оксипролина в ткани почек при индометациновой гастропатии у животных с экспериментальным ревматоидным артритом.

Таблица 28.

Влияние комбинированного применения омепразола с И-АПФ и сайтотеком на содержание оксипролина в ткани почек при индометациновой гастропатии у животных с экспериментальным ревматоидным артритом

№	Группы животных	Оксипролин нмоль/мг	P
1	Контроль	5,28±0,180	

2	ГЭРА	14,51±0,384	
3	ГЭРА+H2O	13,44±0,412	
4	ГЭРА+омепразол+эналаприл	7,56±0,373	<0,001
5	ГЭРА+омепразол+лизиноприл	8,12±0,300	<0,001
6	ГЭРА+омепразол+каптоприл	4,98±0,298	<0,001
7	ГЭРА+омепразол+сайтотек	4,12±0,231	<0,001

Примечание * - *p* - достоверность от показателя группы без лечения

Как видно из представленных данных при комбинированном применении омепразола с И-АПФ и сайтотеком фармакодинамический эффект эналаприла, лизиноприла, каптоприла и сайтотека на содержание оксипролина в ткани почек не меняется. Полученные результаты практически не отличаются от результатов полученных в группах с монотерапией.

Изложенное обстоятельство иллюстрировано на рисунке 12.



Таким образом, изменения взаимоотношения агрессивно-протективных факторов в слизистой ткани желудка и ткани почек при

индометациновой гастропатии сопровождается значительным подавлением процесса коллагенообразования в слизистой ткани желудка и стимуляцией в ткани почек. Ингибиторы АПФ и сайтотек корректируют нарушенные процессы синтеза коллагена как в желудке, так и в ткани почек. Омепразол стимулирует процессы рубцевания только в желудке и практически не влияет на ткань почек. В плане стимуляции регенераторных процессов в слизистой ткани желудка эффективным является комбинированное применение омепразола с сайтотеком. При комбинированном применении омепразола с И-АПФ и сайтотеком фармакодинамические эффекты этих препаратов на содержание оксипролина в ткани почек не меняется.

Заключение

Установлено, что среди НПВС по побочному действию на ЖКТ и по частоте его возникновения индометацин занимает ведущее место [140, 141]. По литературным сведениям, при введении индометацина в дозе 5 мг/кг в течение пяти суток препарат вызывает 100,0% смертность, причиной которой являются эрозивно-язвенные повреждения с перфорацией, кровотечением и печеночно-почечной недостаточностью. Оптимальной дозой для моделирования является 2,5 мг/кг веса при введении препарата в течение 5 суток, в результате чего у 100% животных обнаруживаются эрозивно-язвенные повреждения в слизистой желудка, но при этом животные не погибают.

В наших исследованиях в сравнительном аспекте изучено влияние эналаприла, лизиноприла и каптоприла на механизмы цитопротекции при индометациновой гастропатии. Как было отмечено ранее, мотивированием к применению этих препаратов явились литературные источники, высказывающие о язвозаживляющем эффекте препаратов [30,92,118].

Из ингибиторов протонной помпы (ИПП) нами использован омепразол, который более часто применяется при лечении гастропатии. Однако, все исследования с применением ИПП направлены на изучение динамики клинических симптомов гастропатии у больных. Нет сведений указывающих на механизмы наблюдаемых изменений [127,147]. В сравнительном аспекте нами изучена и эффективность сайтотека (мизопростол). Следует подчеркнуть, что из-за дороговизны и недостаточной изученности клинического спектра препарат не нашёл широкого применения [155].

При сравнительном изучении эффективности И-АПФ, омепразола, сайтотека и их комбинаций на динамику язвенно-эрозивных поражений желудка при их совместном применении с индометацином показали, что наилучшими в плане профилактического применения оказались каптоприл и сайтотек.

Профилактическое применение изучаемых нами препаратов отражалось и на площади повреждений слизистой. Результаты наших исследований позволяют утвердить, что при совместном применении И-АПФ, омепразола и сайтотека с индометацином повреждающее действие индометацина на слизистую желудка снижается. В этом плане из И-АПФ наиболее эффективным является каптоприл. При комбинированном применении И-АПФ с омепразолом и сайтотека с омепразолом эффективность препаратов увеличивается. В плане коррекции побочного действия индометацина на слизистую гастродуоденальной зоны наиболее

целесообразным является комбинированное применение омепразола с каптоприлом или сайтотеком.

Нами установлен более значительный цитопротективный эффект каптоприла, чем у эналаприла и лизиноприла. Вероятно, это обусловлено наличием в структуре препарата сульфгидрильной группы. Известно, что естественные аминокислоты, содержащие сульфгидрил (L-цистеин и метионин), а также содержащие сульфгидрил медикаментозные средства предотвращают у крыс эрозии желудка, вызванные этанолом. Это свидетельствует, что сульфгидрилы оказывают защитное действие по отношению к слизистой оболочке желудка и что эндогенные сульфгидрильные соединения могут опосредовать желудочную цитопroteкцию индуцированную простагландинами (ПГ). Сульфгидрильные группы необходимы для синтеза простаноидов и активации рецепторов ПГ и сами по себе могут быть непосредственно ответственными за защиту слизистой оболочки, влияя на проницаемость мембран, сцепление клеток и свободные радикалы, или они могут связывать рецепторы и предотвращать высвобождение или действие медиаторов повреждения слизистой оболочки [22].

Как известно, водонерастворимый слизистый гель, выстилающий непрерывным слоем гастродуоденальную слизистую оболочку, благодаря высокой вязкости, адгезивности и способности к самовосстановлению образует своеобразный слизистый барьер, предотвращающий повреждение слизистой оболочки кислотой, пепсином и многочисленными экзогенными веществами. Нерастворимые гликопротеины являются основной составной частью слизистого геля. Как показали результаты проведенных нами исследований при экспериментальном ревматоидном артрите (ЭРА) содержание фракций НГП и функционирующих слизевырабатывающих клеток в слизистой ткани желудка практически не меняется, тогда как при индометациновой гастропатии у животных с ЭРА наблюдали нарушение качественного состава НГП.

Установлено, что в полноценном функционировании НГП сиаловые кислоты и фукоза играют особую роль. Эти углеводные компоненты обеспечивают упругость и вязкость слизистого барьера [99,107,111,212]. Полученные результаты группы с индометацином позволяют утверждать, что повреждение слизистого барьера желудка обеспечивается снижением синтеза НГП и его функциональной недостаточностью, характеризующейся изменением его реологических свойств. В существующей литературе отрицательное воздействие индометацина на слизистый барьер объясняется ингибированием ферментов ЦОГ, подавлением выработки

простагландинов с последующим нарушением микроциркуляции. Предполагаем, что этот механизм не единственный. Вероятно, одной из причин повреждающего действия препарата является нарушение в биорегуляторной системе L-аргинин-окись азота, как универсальный механизм в пуске взаимообусловленных патогенетических механизмов повреждения клеток. Это было доказано в наших последующих исследованиях.

При лечении ГЭРА эналаприлом отмечали увеличение содержания сиаловых кислот на 60,8%, фукозы на 34,5% и общего белка на 29,7% и при этом содержание слизеобразующих клеток увеличилось на 34%. Почти аналогичные результаты наблюдали и в группе, леченной лизиноприлом и омега-3. Более эффективным оказалось применение каптоприла и сайтотека.

При изучении эффективности комбинированного применения омега-3 с И-АПФ и сайтотеком нами установлено усиление положительного фармакодинамического эффекта применяемых нами препаратов в виде аддитивного синергизма. Наиболее эффективными оказались комбинация омега-3 с каптоприлом и омега-3 с сайтотеком.

В литературе имеются данные, утверждающие о язвозаживляющим эффекте эналаприла [19,89,92,140]. Авторы связывают этот эффект со стимуляцией синтеза простагландинов. Мы предполагаем, что это один из механизмов положительного эффекта препарата, который является следствием корректирующего действия препарата на систему NO-образования. Михеева О.М. и соавт [98] в клинико-экспериментальных исследованиях установили язвозаживляющий эффект эналаприла на дефект слизистой оболочки желудка при язвенной болезни. Авторы утверждают, что этот эффект эналаприла обусловлен улучшением микроциркуляции в слизистой желудка. Никонов Е.Л. изучал влияние каптоприла и лизиноприла на состояние слизистой оболочки желудка у больных с артериальной гипертензией и остеоартритом, длительно принимающих НПВП [105]. Автором установлено, что И-АПФ оказывают положительное влияние не только на сердечно-сосудистую систему, но и улучшают морфофункциональные показатели слизистой оболочки желудка. С.А.Алексеев и соавт. [4] утверждают, что механизмы положительного влияния препаратов группы И-АПФ на СОЖ требуют дальнейшего изучения. Возможно, они связаны с увеличением уровня эндогенного простагландина E2 и его цитопротективным действием. Как полагают некоторые авторы ангиотензин II усиливает пролиферативные процессы в

тканях органов-мишеней, а также в эпителии СОЖ, стимулируя синтез ДНК и протеинов [2,3,4]. Одним из механизмов реализации этого процесса является активация ангиотензином II рецепторов ростовых факторов, включая эпидермальный фактор роста [5]. Способность И-АПФ нормализовать процессы пролиферации, а также препятствовать постстрессорной активации синтеза ДНК в эпителии СОЖ продемонстрирована в эксперименте на животных [2]. Способностью И-АПФ снижать пролиферативную активность клеток органов-мишеней можно объяснить феномен уменьшения частоты возникновения рака различной локализации у больных АГ при длительном лечении И-АПФ [6].

Нами установлено положительное влияние омепразола на синтез нерастворимых гликопротеинов и на количество функционирующих слизеобразующих клеток.

Установлено, что простагландины оказывают двойное влияние на функции желудка: уменьшают секрецию и оказывают собственно протективное действие [61,119]. Полученные нами результаты при применении сайтотека согласуются с данными других авторов [7,8,11]. Как утверждает Абдулхаков Р.А. сайтотек аналогично эндогенным простагландинам обладает способностью усиливать образование слизи и секрецию бикарбонатов, улучшать кровоток, стимулировать регенерацию эпителия слизистой оболочки желудка, снижать продукцию соляной кислоты [10].

Установлено, что монооксигеназная ферментная система (МОФС) в различных органах играет важную метаболическую и синтетическую роль. Это касается и слизистой ткани гастродуоденальной зоны, где синтезируется защитный слизистый барьер. МОФС участвует в синтезе растворимых и нерастворимых гликопротеинов – основного компонента слизистого барьера из углеводов и белков [12,37,62,76,102,138]. Учитывая ключевую роль этой ферментной системы в функционировании защитных механизмов, оценивали эффективность действия исследуемых препаратов на эту систему при лечении НПВС-гастропатии.

Немаловажное значение имеет изучение МОФС в ткани почек. Как известно, нефротоксичность является второй по значимости группой нежелательных реакций НПВС. Путем блокады синтеза ПГ-E₂ и простаглицлина в почках НПВС вызывают сужение сосудов и ухудшение почечного кровотока. Это ведёт к развитию ишемических изменений в почках, снижению клубочковой фильтрации и объема диуреза. В результате этого могут происходить нарушение водно-электролитного обмена: задержка воды, отеки, гипернатриемия, гиперкалиемия, рост уровня

креатинина в сыворотке, повышение артериального давления. МОФС в ткани почек очень чувствительна к снижению уровня простагландина ПГ-Е2, поэтому оценка состояния этой системы даёт ценную информацию о степени нефротоксичного эффекта НПВС [2-3].

При изучении особенностей изменения МОФС в слизистой ткани желудка и в ткани почек при индометациновой гастропатии у животных с ЭРА нами установлено, что индометацин значительно снижает содержание и активность МОФС в слизистой ткани желудка. Наблюдали снижение содержания цитохрома р-450 на 70,9%, b5 на 69% и микросомального белка на 66,4% от контрольных значений. Активность НАДФН-цитохром редуктазы снижалась на 60,7%, а амидопирин – N – диметилазы на 70,2%. Почти аналогичные изменения наблюдали и в ткани почек. Содержание цитохрома р-450 снижалось на 78,7%, b5 на 72,8% и микросомального белка на 68,8% от значений в группе с ЭРА. При этом активность НАДФН-цитохром-С-редуктазы снижалась на 71,1%, а амидопирин-N-диметилазы на 71,7%.

Изучение эффективности используемых нами препаратов показало, что И-АПФ эналаприл, лизиноприл и каптоприл увеличивают содержание и активность ферментов. Почти аналогичные изменения содержания и активности ферментов наблюдали и в группах с омепразолом и сайтотеком. В группах с эналаприлом и лизиноприлом увеличение содержания и активности МОФС в слизистой желудка были менее значительными.

Нами установлено, что ИАПФ и сайтотек оказывают цитопротективный эффект, который проявляется индуктивным действием этих препаратов на ферменты МОФС в ткани почек, и этот эффект препаратов выражен в большей степени, чем их действие на МОФС в желудке. По индуктивному влиянию эналаприл и лизиноприл оказывали аналогичный эффект. Более значительный индуктивный эффект наблюдали в группе с каптоприлом. В группе леченной сайтотеком полученные результаты практически не отличались от результатов группы с каптоприлом. В группе животных, леченных омепразолом содержание и активность МОФС в ткани почек практически не менялось.

При изучении эффективности комбинированного применения омепразола с ИАПФ и омепразола с сайтотеком наилучшие фармакодинамические взаимодействия наблюдали при комбинированном применении омепразола с каптоприлом и сайтотеком. Эффективность комбинированного применения омепразола с сайтотеком приравнивалась к эффективности комбинации омепразола с каптоприлом.

При комбинированной терапии омепразола с ИАПФ и с сайтотеком изменения содержания и активности МОФС в ткани почек было несколько другим, чем в слизистой желудка, т.е. при комбинации омепразола с ИАПФ полученные результаты практически не отличались от результатов при монотерапии эналаприлом, лизиноприлом и каптоприлом. При комбинации омепразола с сайтотеком полученные результаты не отличались от результатов монотерапии сайтотеком.

Полученные нами результаты в группе животных с индометациновой гастропатией убедительно свидетельствуют о том, что в условиях применения НПВП происходят определенные изменения в функциональной активности МОФС в слизистой желудка. Угнетение ее активности при использовании неселективного ингибитора ЦОГ-2 – индометацина указывает на наличие четкой зависимости между гастропатическим эффектом препарата и активностью МОФС [39]. Известно, что индометацин оказывает блокирующее действие преимущественно на ЦОГ-1. В свою очередь, необходимо отметить, что фермент ЦОГ-1 локализован в эндоплазматическом ретикулуме клеток слизистой ткани [36]. Это указывает на наличие определенной взаимосвязи между цитопротективными простагландинами и МОФС желудка. Возможно, поэтому подавление гастропротективных простагландинов индометацином ингибированием ЦОГ-1 приводит к угнетению функциональной активности МОФС желудка. Так это или иначе, в наших последующих исследованиях было доказано, что угнетение МОФС и других защитных механизмов является следствием изменения сложных взаимообусловленных механизмов.

Нами установлен ингибирующий эффект индометацина и на МОФС в ткани почек. Предполагаем, что такой эффект препарата обусловлен несколькими механизмами. В механизме действия НПВС выделяется угнетение синтеза(ПГ) Пг из арахидоновой кислоты [129,149,156,157]. Почечные Пг служат важным защитным механизмом, вызывающим расширение сосудов большинства органов, включая почки. Блокада синтеза простагландина усиливает вазоконстрикцию у всех видов животных. Простагландины классов А, Д, Е, I увеличивают фильтрацию натрия и снижают реабсорбцию воды в петле Генле [161]. Блокада синтеза почечных простагландинов усиливает и удлиняет сосудосуживающее действие ангиотензина II, играющий ключевую роль в прогрессивном снижении функции почек посредством гемодинамических и “негемодинамических” механизмов.

В наших исследованиях установлено индуктивное влияние ИАПФ на ферменты МОФС в желудке и в почках. Предполагаем, что индуктивное влияние ИАПФ возможно обусловлено несколькими взаимосвязанными механизмами, такими как влияние препаратов на содержание простагландинов в желудке и почках, коррекция биорегуляторной системы NO-образования и улучшение органного кровотока. Известно, что простагландины, введенные извне или высвобождаемые эндогенно, предотвращают образование больших поражений слизистой оболочки ulcerогенными факторами.

Экзогенные простагландины в дозах, не нарушающих секреторный эффект, защищают слизистую оболочку от повреждения НПВП и другими вредными агентами [142, 168, 174, 180]. Поскольку простагландины увеличивают кровоток в органах, было предположено, что они осуществляют защитный эффект, предупреждая сосудистые реакции на вредоносные вещества [188,190]. В тоже время известно, что изменение органного кровотока, имеет особое значение в функционировании МОФС [133, 199].

Было изучено влияние каптоприла на содержание изоферментов цитохрома р450 в печеночной и почечной ткани у крыс со спонтанной гипертензией. Авторами установлено, что при 4-х дневном введении препарата в дозе 100 мг/кг внутрибрюшинно значительно увеличивается содержание изоферментов цитохрома в печеночной и почечной тканях. Почти аналогичные результаты приводит Маркова С [181], которая изучала влияние каптоприла на ферменты МОФС в ткани печени у нормальных крыс. Установлено, что при 10-ти дневном пероральном введении каптоприл значительно увеличивает содержание цитохрома р450 и активность этилморфин-деметилазы и НАДФН-цитохром – С – редуктазы. Об индуктивном эффекте ИАПФ на ферменты МОФС в ткани печени и почек указывают и другие [14-19].

Среди применяемых нами ИАПФ наилучший индуктивный эффект наблюдали при применении каптоприла. Вероятно, это обусловлено наличием в химической структуре препарата сульфгидрильной группы. Как известно, сульфгидрильная группа необходима для синтеза простаноидов и активации рецепторов простагландина, влияет на проницаемость мембран и сцепляет свободные радикалы. Эти утверждения подтверждают Nafeeza Mohd Ismail и соавт. [189], которые на модели аспирина-индуцированной гастропатии у крыс изучали влияние каптоприла и ранитидина на содержание простагландина E2, малонового диальдегида и на активность глутатион-редуктазы. Установлено, что в отличие от ранитидина каптоприл

увеличивает глутатион-редуктазу, простагландины E₂ и достоверно снижает содержание МДА.

При обсуждении индуктивного эффекта ИАПФ необходимо предполагать несколько возможных взаимообусловленных механизмов, таких, как влияние препаратов на содержание простагландина E (PGE) в почках, подавление локальной ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС), улучшение почечного кровотока, подавление процессов ПОЛ с последующей стабилизацией мембран субклеточных структур.

Немаловажным механизмом индуктивного и в совокупности нефропротекторного эффекта ИАПФ можно предполагать их влияние на локальную РААС почек. Как известно, помимо циркулирующих в крови компоненты РААС обнаружены не только в почках и легких, но и в сердечной мышце, гладкой мускулатуре сосудов, головном мозге, печени, матке, надпочечниках, слюнных железах [35,96]. Эти местные системы способны синтезировать ангиотензин II в тканях и без поступления ренина извне – в условиях изоляции от системы кровообращения или после двухсторонней нефрэктомии. Локальная РААС является важным фактором регуляции кровообращения и функции органов, где они располагаются. Вероятно, влияние ИАПФ на локальную РААС почек является одним из ключевых механизмов улучшения почечного кровотока непосредственно и путем коррекции выработки окиси азота. Кроме того, ИАПФ являются донаторами L-аргинина, который необходим для образования окиси азота [35].

Нами установлено некоторое индуктивное влияние омепразола на ферменты МОФС в слизистой желудка. И при этом содержание и активность ферментов МОФС в ткани почек не менялось. О влиянии омепразола на содержание и активность ферментов МОФС в литературе существуют разноречивые сведения. И в основном изучено влияние препарата на ферменты МОФС в печени. Как указывают некоторые авторы, омепразол метаболизируясь в печени, оказывает ингибирующее влияние на микросомальные ферменты гепатоцитов, изменяет монооксигеназную активность системы цитохрома p450, тормозит метаболизм многих лекарственных средств [97,124,178]. Полученные нами результаты при лечении омепразолом совпадают с данными Блюме X и соавт. [10], которые изучали взаимодействие омепразола с индинавиром у людей. Авторы утверждают, что при этом ослабляется антиретровирусная активность препарата. При одновременном применении омепразола и индинавира концентрация последнего в плазме крови снижается примерно у половины больных, что является следствием индукции омепразолом изофермента

цитохрома р450 (СYP) 3А в печени. Есть и другие сведения, указывающие об инертности омепразола на ферменты МОФС в печени. Andersson Т и соавт. [137] изучали взаимодействие омепразола и фенитоина у больных эпилепсией. Как показали проведенные исследования при такой комбинации активность изофермента СYP2С19 в печени больных не менялось и при этом никаких значимых изменений концентрации фенитоина в плазме крови не было.

Предполагаем, что полученный нами индуктивный эффект омепразола на ферменты МОФС в слизистой желудка обусловлена положительным влиянием препарата на патогенетические механизмы повреждения слизистой желудка индометацином.

Что касается индуктивного эффекта мизопростола на МОФС в желудке и в ткани почек полученные нами результаты подтверждаются результатами исследований Абдусаматовой Д.З. и соавт [2]. Авторы изучали влияние мизопростола на содержание активности ферментов МОФС в печени у крыс. Установлено значительное увеличение содержания цитохрома р450 и b5 и повышение активности амидопирин – N – деметилазы и анилин-гидроксилазы. Индуктивный эффект лизиноприла на МОФС в тканях организма подтверждают и другие авторы [3].

Как известно, состояние перекисного окисления липидов (ПОЛ) мембран эндоплазматического ретикулума клеток играет особо важную роль в функционировании ферментов МОФС в клетках и тканях. Установлено, что непосредственным результатом ускорения ПОЛ является повышение проницаемости мембраны, и это может быть обусловлено изменением заряда на поверхности раздела мембрана-околомембранной среды, изменением конформации в мембранах липопротеиновых комплексов, появлением гидрофильных участков в гидрофобном слое мембраны. Образование таких гидрофильных свойств может привести к формированию водных пор, резко нарушить стабильность слоя мембраны, вплоть до ее полного разрыва [7,8,191]. Результатом ПОЛ оказывается и уменьшение стабильности липидного бислоя, что может привести в свою очередь, к изменению электрических свойств мембраны и, как следствие – потери мембраной ее барьерных функций [6,130,151].

При изучении состояния ПОЛ нами установлено, что при индометациновой гастропатии значительно увеличивается содержание продуктов ПОЛ и более чем в 2 раза снижается активность ферментов антиоксидантной системы, как в слизистой желудка, так и в ткани почек. При изучении эффективности применяемых нами препаратов установлено, что И-АПФ, омепразол и сайтотек оказывают на слизистую ткань желудка

антиоксидантный эффект. Более выраженный антиоксидантный эффект наблюдали в группе с каптоприлом.

Изучаемые нами препараты, кроме омега-3, оказывали антиоксидантный эффект на процессы ПОЛ и в ткани почек. В группе с омега-3 полученные результаты практически не отличались от результатов группы ГЭРА без лечения. При комбинированном применении омега-3 с ИАПФ и сайнотексом наблюдали аддитивное фармакодинамическое взаимодействие на процессы ПОЛ в слизистой ткани желудка. При этом наилучшей комбинацией оказалось применение омега-3 с каптоприлом.

При изучении влияния комбинированного применения омега-3 с ИАПФ и сайнотексом на процессы ПОЛ в ткани почек нами установлено отсутствие аддитивного взаимодействия этих комбинаций. Полученные результаты практически не отличались от результатов монотерапии эналаприлом, лизиноприлом, каптоприлом и сайнотексом.

Как известно, ускорение ПОЛ под действием индометацина является немаловажным механизмом в развитии гастропатии и нефропатии. Это обусловлено его способностью индуцировать образование кислородных радикалов, влиять на внутриклеточную концентрацию кальция, снижать образование глутатиона, разобщать окислительное фосфорилирование, вызывать активацию нейтрофилов и стимулировать апоптоз эпителиальных клеток [94]. Другим немаловажным механизмом оксидантного действия индометацина является его влияние на систему NO-образования [22].

Интерес к изучению антиоксидантных свойств ИАПФ, в частности, каптоприла, объясняется участием ангиотензина II в увеличении продукции супероксида посредством активации НАДФН и ксантиноксидазы [143] и наличием в молекуле каптоприла сульфгидрильной группы [152,180]. Имеются данные о том, что каптоприл ингибирует перекисное окисление липидов и предотвращает снижение активности супероксиддисмутазы и каталазы [161,177,178]. О наличии преимущества антиоксидантного эффекта ИАПФ, содержащих сульфгидрильную группу отмечают и другие авторы [38,39].

О наличии антиоксидантного эффекта лизиноприла и эналаприла утверждают многочисленные авторы [24-28]. Нестеров Ю.И. и соавт. [104] утверждают, что стабильное течение артериальной гипертензии сопровождается активацией в сыворотке крови промежуточных продуктов ПОЛ, что свидетельствует о важной роли ПОЛ в становлении и прогрессировании артериальной гипертензии. Терапия ингибитором АПФ – эналаприлом в среднетерапевтических дозах наряду с выраженным

гипотензивным действием и минимальным процентом побочных эффектов способна угнетать активность ПОЛ и, следовательно, замедлять развитие атеросклероза.

В наших исследованиях установлено положительное влияние омепразола на содержание продуктов ПОЛ и на активность ферментов АОС в слизистой ткани желудка. При изучении этих показателей в ткани почек нами установлена инертность омепразола на процессы ПОЛ. О антиоксидантном эффекте омепразола на процессы ПОЛ в слизистой ткани желудка утверждают и другие авторы [25, 200]. Shyamal K.Das и соавт. [207] в эксперименте у крыс на модели аспириновой гастропатии изучали антиоксидантную эффективность омепразола на слизистую гастродуоденальной зоны. Как утверждают авторы при такой терапии значительно увеличивается активность каталазы, супероксиддисмутазы и глутатионредуктазы. Аналогичного мнения придерживаются и другие авторы, которые в сравнительном аспекте изучали антиоксидантный эффект фамотидина, омепразола, лансопразола и мелатонина [31-33].

В наших исследованиях установлены гастропротекторный и нефропротекторный эффекты мизопростола, обусловленный антиоксидантным действием препарата на эти органы и индукции ферментов цитохрома P450. Jawad H и соавт. [164] изучали в сравнительном аспекте эффективность хитозана и мизопростола при индометацин-индуцированной язве желудка. Авторы утверждают, что предварительное введение мизопростола в отличие от хитозана значительно уменьшает размеры язв в желудке и при этом достоверно снижается содержание малонового диальдегида в слизистой желудка. Почти аналогичные результаты получали S.Bhattacharya и соавт. [140], которые наряду с антиоксидантным эффектом наблюдали и стимулирующий эффект мизопростола на секрецию муцина и гликопротеинов в слизистой желудка у крыс с индометациновой язвой. Как известно, NO является основным фактором цитотоксичности и его избыточная продукция образует значительное количество активированных форм кислорода и перекиси водорода, обладающих выраженной цитотоксичностью [77]. Рассматривая NO как универсальный фактор инициации ПОЛ, необходимо подчеркнуть, что его активность всецело зависит от антиоксидантной мощности систем, где он продуцируется [85]. Высокий уровень глутатиона, СОД, каталазы защищает мембранные структуры, снижает пул супероксидного радикала, предотвращает цитотоксический эффект пероксинитрита [170, 204]. В последние годы представляет большой интерес влияние NO на метаболические процессы в тканях, органах при различных патологических

состояниях [14]. Это обусловлено широким спектром действия NO на внутриклеточный гомеостаз, биорегуляторные процессы в зависимости от его количественного содержания [169]. В настоящее время известно, что NO и продукты его метаболизма в сочетании с ПОЛ способны активировать или подавлять активность многих белков и ферментов [12,162,167]. Учитывая вышеизложенное, в нашей работе особый интерес представляло изучение состояния биорегуляторной системы NO-образования.

При изучении влияния И-АПФ, омепразола, сайтотека и их комбинаций на процессы NO-образования нами установлено, что при индометациновой гастропатии значительно снижается содержание L-аргинина и резко увеличивается содержание продуктов NO. Это сопровождается подавлением активности НАДФН-диафоразы более чем в 2,5 раза и нитрит-редуктазы почти в 2,5 раза от контрольных значений. При лечении используемыми нами препаратами наблюдали положительное влияние их на систему NO-образования. Достоверно увеличивалось содержание L-аргинина и снижалось содержание продуктов NO. При этом увеличивалась активность ферментов. По корригирующему эффекту наиболее результативным оказалось применение каптоприла и сайтотека.

При комбинированном применении изучаемых нами препаратов с омепразолом положительный эффект препаратов на систему NO-образования увеличивалось. Почти схожие изменения наблюдали и при изучении состояния NO-образования в ткани почек у животных с индометациновой гастропатией. В отличие от результатов изучения этой системы в желудке при применении омепразола содержание L-аргинина, продуктов NO и активность ферментов NO-образования в ткани почек не менялось. Наилучшие результаты наблюдали в группах, леченных каптоприлом и сайтотеком.

При комбинированном применении омепразола с И-АПФ и сайтотеком фармакодинамические эффекты эналаприла, лизиноприла, каптоприла и сайтотека на показатели системы NO-образования в ткани почек практически не менялось.

Нами установлено, что при индометациновой гастропатии значительно нарушаются процессы NO-образования как в ткани желудка, так и в ткани почек. Это сопровождается дефицитом L-аргинина, снижением активности НАДФН-диафоразы и нитрит-редуктазы. Особую роль L-аргинина при НПВП-гастропатиях отмечают и другие авторы. Было установлено, что комбинированное назначение L-аргинина с ибупрофеном улучшает прогноз после формирования повреждения СОЖ от НПВП за счет

усиления выработки эндогенного ПГ, что в конечном итоге приводило к усилению роста сосудов в пораженной области.

По данным Шептулина А.А. и соавт. [131] индометацин влияет на выработку эндотелина-1 и, следовательно, на продукцию NO, а также выделение цитокинов из нейтрофилов, накопившихся в слизистой оболочке желудка в результате увеличения их хемотаксиса. Вполне естественно, что увеличение концентрации NO и цитокинов в слизистой оболочке желудка приводит к снижению функциональной активности МОФС желудка. Продукты метаболизма NO, снижая содержание цитохрома p450 во многих органах, блокируют метаболизм различных соединений. Механизм повреждающего действия продуктов NO на цитохром p450 обусловлен связыванием их по шестому окисльному положению гемма в активном центре гемопротеида, а также инактивацией цитохрома p450 за счет гидроперекисей липидов, образующихся вследствие активации ПОЛ в процессе развития интоксикации организма.

Как известно, ингибирование ангиотензинпревращающего фермента восстанавливает баланс между двумя вазоактивными системами: ангиотензином II и оксидом азота [46]. Последний, кроме вазодилатации, предупреждает агрегацию тромбоцитов и активацию ряда клеток, а также тормозит пролиферацию гладкомышечных клеток. Необходимо отметить, что корригирующее влияние И-АПФ на систему NO-образования в желудке и в ткани почек обусловлено этими же механизмами. И-АПФ способствуют регуляции функции эндотелия, сосудистой системы в целом и повышает уровень брадикинина, который является мощным стимулятором продукции NO. Кроме того, И-АПФ снижают окислительный стресс, в результате чего активируется протективная эндотелиальная система NO [47]. В наших исследованиях выявлен преимущественно выраженный эффект каптоприла, что связано с наличием в структуре сульфгидрильной группы [40,41]. Установлено, что каптоприл активизирует эндотелиальную NO-синтазу, ингибирует высвобождение эндотелина – 1 более значимо, чем лизиноприл и эналаприл [40]. В исследованиях A.W.Scribner с соавт. [203] и H.Vuikema с соавт. [142] показано, что каптоприл стимулирует выработку NO из эндотелиальных клеток в большей степени, чем эналаприл. Необходимо отметить, что гастропротективное и нефропротективное действие И-АПФ наряду с антиоксидантным эффектом обусловлено корригирующим влиянием этих препаратов на систему NO – образования. О нефропротективном эффекте И-АПФ обусловленном перечисленными механизмами утверждают и другие авторы [49-52].

Slomiany B.L. и соавт. [205] при лечении омепразолом и сукральфатом острого гастрита, вызванного у крыс введением липополисахарида *H. pylori* установили, что омепразол значительно уменьшает апоптоз эпителиальных клеток, что сопровождается снижением активности каспазы – 3 – ключевой протеазы апоптоза. Наряду с этим наблюдали повышение активности фермента NO-синтазы на 46,7%. Вероятно, при лечении индометациновой гастропатии, омепразол оказывает аналогичный эффект.

В наших исследованиях, в группе животных, леченных омепразолом повышение активности НАДФН – диафоразы составляло 69,7%. Le Q.L. и соавт. [175] утверждают, что при поражении слизистой оболочки желудка абсолютным этанолом у крыс защитный эффект омепразола обусловлен стимуляцией синтеза NO и улучшением микроциркуляции. О положительном влиянии омепразола на систему NO-образования отмечают и другие авторы [54]. При лечении сайтотеком нами установлено положительное влияние препарата на показатели NO-образования как в желудке, так и в почках.

Учитывая изложенное в нашей работе считали целесообразным изучение содержания оксипролина в слизистой ткани желудка и почек при индометациновой гастропатии и оценить эффективность применяемых нами препаратов. Как показали проведенные нами исследования при индометациновой гастропатии содержание оксипролина в слизистой желудка снижалось на 79,3%. При применении эналаприла содержание оксипролина в слизистой ткани желудка увеличивалось на 191,16% от показателя группы без лечения. В группе с лизиноприлом оксипролин увеличивался на 172,9%. Более значительное увеличение наблюдали в группе с каптоприлом и сайтотеком, где оксипролин увеличивался на 283,3% и 308,3% соответственно. Полученные результаты в группе с омепразолом были почти аналогичными результатам в группе с эналаприлом.

При комбинированном применении омепразола с И-АПФ и сайтотеком наблюдали потенцирование фармакодинамического эффекта этих препаратов.

При изучении содержания оксипролина в ткани почек полученные результаты были противоположными. Применяемые нами препараты кроме омепразола достоверно снижали оксипролин в ткани почек и при этом наиболее эффективным оказалось применение каптоприла и сайтотека.

При комбинированном применении омепразола с И-АПФ и сайтотеком фармакодинамический эффект эналаприла, лизиноприла, каптоприла и сайтотека на содержание оксипролина в ткани почек не

менялось. Полученные результаты практически не отличались от результатов полученных в группах с монотерапией.

Как было отмечено при индометациновой гастропатии значительно снижается содержание оксипролина в слизистой желудка. Вероятно, подавление регенераторных процессов индометацином обусловлено нарушением функционирования многочисленных взаимообусловленных цитопротективных факторов, что приводит к снижению постэпителиальных факторов защиты, основным компонентом которых являются «цитопротективные» простагландины. Установлено, что простагландин E₂ реализует свой защитный потенциал за счет подавления образования желудочной кислоты, увеличения секреции слизи и бикарбоната, стимуляции регенерации, а простагландин I₂ - путем стимуляции кровообращения в слизистой оболочке, стабилизации мембран тучных клеток и лизосом, подавление продукции кислородных радикалов и ферментов нейтрофилами, регуляции сосудистого эндотелия [128,188,193].

В отличие от желудка в почках наблюдали значительное увеличение оксипролина при применении индометацина. Вероятно, это обусловлено несколькими взаимосвязанными механизмами. Блокада синтеза почечных простагландинов индометацином увеличивает и удлиняет сосудосуживающее действие ангиотензина II, играющий ключевую роль в прогрессивном снижении функции почек посредством гемодинамических и негемодинамических механизмов [61,62]. Ренин-ангиотензиновая система запускается, когда происходит выброс ренина юкстагломерулярными клетками почек. Последний катализирует в печени превращение ангиотензина в ангиотензин I. Далее, локально в тканях происходит переход ангиотензина I в ангиотензин II (активную форму) – при участии ангиотензин I-превращающего фермента. Продукция и выброс альдостерона, проксимальная канальцевая реабсорбция натрия, сокращение афферентной и эфферентной артериол, повышенный солевой аппетит, подавление парасимпатической нервной системы, стимуляция β-адренорецепторов, усиление протеинурии – это не полный перечень эффектов, вызванных ангиотензином II. Рассмотренные механизмы доказывают вовлечение при поражениях почек индометацином как гломерулярного, так и тубулоинтерстициального аппарата.

В наших исследованиях установлен положительный эффект И-АПФ на регенераторные процессы в желудке и на фибротические процессы в почках. С позиции положительного влияния И-АПФ на процессы регенерации в желудке необходимо отметить, что этот процесс обусловлен корригирующим влиянием И-АПФ на ферменты МОФС, процессы NO

образования, ПОЛ, синтеза НПП сопровождается значительной стимуляцией процессов коллагенообразования. Подтверждением полученных нами результатов являются литературные сведения, указывающие о язвозаживляющем эффекте И-АПФ [19,63,89,110]. Однако, в этих работах авторы не нашли должного объяснения положительного эффекта И-АПФ и ограничиваются утверждением вероятных механизмов.

Нами установлено, что положительное влияние И-АПФ на МОФС, ПОЛ и на систему NO-образования сопровождается снижением уровня оксипролина в ткани почек, что вероятно, является одним из причин антинефросклеротического эффекта И-АПФ. Как было отмечено нами и утверждается другими авторами эти эффекты И-АПФ связаны с влиянием их как на системную РААС, так и на РААС паренхимы почек.

Как утверждает Кутырина И.М. [86] при сахарном диабете или при других поражениях почек потенциальным средством защиты почки является фармакологическая блокада синтеза ангиотензина II с использованием И-АПФ либо антагонистов рецепторов ангиотензин II.

На модели экспериментального цирроза у крыс изучали антифибротический эффект И-АПФ. Установлено, что И-АПФ снижают содержание оксипролина, экспрессию гена коллагена, факторы роста соединительной ткани, что связывают ингибированием этих препаратов локальную РААС в печени. Авторы утверждают антифибротический эффект И-АПФ при различных моделях патологии легких у животных [66-69,79].

Следует отметить, что язвозаживляющий эффект омепразола при лечении НПВП-индуцированной гастропатии, язвенной болезни и при рубцевании язвы, прежде всего, обусловлен их антисекреторным эффектом [66,79,108].

Нами установлено, что омепразол не влияет на содержание оксипролина в почечной ткани. К сожалению мы не нашли работ посвященных изучению влияния омепразола на этот показатель в почках.

Как было отмечено выше, основной цитопротективный эффект мизопростола связан со стимуляцией синтеза простагландинов. Этот эффект препарата в желудочно-кишечном тракте сопровождается коррекцией патогенетических механизмов повреждения слизистой и стимуляцией регенераторных процессов, а в паренхиматозных органах снижением процессов воспаления, цитолиза и фиброза [72-75].

Как было установлено нами в экспериментальных исследованиях при индометациновой гастропатии эффективными являются омепразол, И-АПФ и сайтотек. Цитопротективный эффект этих препаратов увеличивался в

виде аддитивного взаимодействия при комбинированном применении с омепразолом. Особенно эффективным оказалось комбинированное применение омепразола с каптоприлом и сайтотеком. Применение таких комбинаций привело к подавлению факторов агрессии и стимуляции защитных механизмов. Применяемые нами препараты, кроме омепразола оказывали и нефропротективный эффект.

Таким образом, И-АПФ, омепразол и сайтотек при совместном применении с индометацином защищают слизистую желудка от эрозивно-язвенного повреждающего действия индометацина. В этом плане из И-АПФ наиболее эффективным является каптоприл. Для профилактики побочного действия индометацина на желудок целесообразно использовать комбинации омепразола с каптоприлом или омепразола с сайтотеком. Одним из причин индометациновой гастропатии является подавление индометацином синтеза нерастворимых гликопротеинов в слизистом барьере желудка и уменьшение количества функционирующих слизеобразующих клеток. И-АПФ оказывают цитопротективный эффект при лечении индометациновой гастропатии, что сопровождается увеличением синтеза слизистого барьера и количества слизеобразующих клеток. По такому эффекту каптоприл приравнивается к омепразолу и сайтотеку. При комбинации омепразола с каптоприлом и омепразола с сайтотеком фармакодинамические эффекты препаратов потенцируются. Снижение синтеза слизистого барьера желудка при индометациновой гастропатии является следствием ингибирующего влияния индометацина на функциональное состояние ферментов монооксигеназной системы в слизистой ткани желудка. Индометацин наряду с желудком значительно снижает монооксигеназную систему и в ткани почек. И-АПФ и сайтотек оказывают индуктивное влияние на ферменты монооксигеназной системы как в слизистой желудка, так и в ткани почек. Омепразол оказывает индуктивное влияние на монооксигеназную систему в ткани почек. По индуктивному эффекту каптоприл превосходит лизиноприл и эналаприл. Индуктивный эффект сайтотека приравнивается к каптоприлу. При комбинированном применении омепразола с И-АПФ и сайтотеком индуктивный эффект препаратов на монооксигеназную систему в слизистой желудка потенцируется. В этом плане наиболее эффективным является комбинация омепразола с каптоприлом и сайтотеком. При комбинированном применении омепразола с другими препаратами индуктивный эффект И-АПФ и сайтотека на монооксигеназную ферментную систему в ткани почек практически не меняется. Язвенно-эрозивные поражения желудка

индометацином сопровождаются усилением процессов окислительного стресса и снижением синтеза NO в слизистой желудка и в ткани почек. Взаимообусловленно эти изменения сопровождаются снижением процессов коллагенообразования в слизистой оболочке желудка и усилением в ткани почек. В коррекции этих нарушений в слизистой ткани желудка наиболее эффективными являются каптоприл и сайтотек. При комбинированном применении этих препаратов с омепразолом фармакодинамическое взаимодействие усиливается в виде аддитивного синергизма. Омепразол не влияет на процессы окислительного стресса, NO-образования и синтеза коллагена в ткани почек. В плане коррекции патогенетических механизмов индометациновой гастропатии эффективными являются каптоприл и сайтотек. Для одновременной коррекции НПВП-вызванной гастро- и нефропатии целесообразно комбинированное применение омепразола с каптоприлом.

ЛИТЕРАТУРА

1. 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.

2. Абдусаматова Д. З., Якубов А. В., Абдуллаев А. К. Изучение влияния эналаприла, омега-1-блокатора и фамотидина на содержание оксипролина в слизистой желудка при индометациновой гастропатии // Современные наукоемкие технологии. – 2008. - №3. – С. 83.

3. Алексеев В. В. Современные представления и основные принципы терапии боли // Русский медицинский журнал. - 2011. - № 1, - Спец. Выпуск, - С. 6-11.

4. Алексеенко С. А., Тимошин С. С., Авилова А. А., Флейшман М. Ю., Ламехова В. Г. Влияние эналаприла, лизиноприла и амлодипина на течение хронического гастрита у больных артериальной гипертензией // Клиническая медицина. - 2004. - Том 82, №9. - С. 42-45.

5. Ахмедов В. А., Винжегина В. А., Судакова А. Н., Розенблит Е. И. Гастропатия, обусловленная нестероидными противовоспалительными препаратами: от понимания механизмов развития к разработке стратегии лечения и профилактики // Терапевтический архив. - 2007. - №2. - С. 81-85.

6. Балабанова Р. М. Алгоритм назначения нестероидных противовоспалительных препаратов в практике врача-терапевта // Русский медицинский журнал. - 2013. - № 5. - С. 265-269.

7. Балуква Е. В. НПВП-индуцированная гастропатия: от понимания механизмов развития к разработке стратегии профилактики и лечения // Российский медицинский журнал. – 2017. - №10. – С. 697-702.

8. Белоусова Е. А., Логинов А. Ф. Возможности блокаторов H₂-гистаминовых рецепторов в современной гастроэнтерологии // Consilium medicum. -2003. - Том 5, №10.

9. Бондаренко О.А., Агибалов А.Н., Дядык Е.А., Стешенко А.А. Особенности ведения больных с НПВП-индуцированной гастропатией: от понимания механизмов развития к стратегии профилактики и лечения.// Гастроэнтерология. Гепатология. Колопроктология 2020 № 4 (58) С. 202

10. Блюме Х., Донат Ф., Варнке А., Шуг Б. С. Фармакокинетические лекарственные взаимодействия с участием ингибиторов протонной помпы // Русский медицинский журнал. – 2009. - №9. – С. 622-631.

11. Боль (практическое руководство для врачей) / Под ред. Н. Н. Яхно, М. Л. Кукушкина. - М.: Издательство РАМН, - 2012. - 512 с.

12. Варварина Г. Г., Ткаченко Е. В. Участие системы простагландинов в процессе образования и заживления экспериментальной язвы // Материалы 14-го Международного Славяно-Балтийского научного форума «Санкт-Петербург – Гастро-2012». – 2012. - № 2-3. – С. 1-42.

13. Василевский И. В. Клинико-фармакологическая гетерогенность нестероидных противовоспалительных лекарственных средств: фокус на ацеклофенак // Медицинские новости. - 2014. - №7. - С. 20-26.

14. Василевский И. В. Клинико-фармакологические подходы к применению современных нестероидных противовоспалительных средств у детей // Актуальные вопросы педиатрии и хирургии. – Минск, 2010. - С. 34-37.

15. Васильев Ю. В. Нестероидная гастропатия // Лечащий врач. - 2004. - №7. – С. 6-10.

16. Вялов С. С. Противовоспалительная терапия и гастро-токсичность: реальные возможности профилактики // Русский медицинский журнал. – 2014. - №22. – С. 16-44.

17. Вялов С. С. Противовоспалительная терапия при хронических заболеваниях верхних отделов ЖКТ // Эффективная фармакотерапия в гастроэнтерологии, - 2013. - №2. – С. 20-27.

18. Гельфанд Б. Р., Проценко Д. Н., Бабаянц А. В., Каратеев А. Е. Острые кровотечения из верхних отделов желудочно-кишечного тракта: от эпидемиологии до формирования концепции консервативной терапии // Инфекции в хирургии. – 2013. - №4. – С. 11-17.

19. Гладких Ф. В. Превентивно-лечебные стратегии фармакокоррекции гастропатии, индуцированной нестероидными противовоспалительными препаратами // Обзоры по клинической фармакологии и лекарственной терапии. - 2017. – Том 15, №4. – С. 14-23.

20. Гладких Ф. В. Характеристика механизмов антиульцерогенного действия агонистов ванилоидных рецепторов (TRPV₁) на модели гастропатии, индуцированной ацетилсалициловой кислотой // Фармация и фармакология. - 2017. - Том 5. - № 3. - С. 283-301.

21. Гладких Ф. В., Степанюк Н. Г. Выборон: перший украшський гастропротектор — агонію вантотдних рецепторів (TRPV₁) // Фармакологія та лікарська токсикологія. - 2016. - №4-5(50). - С. 20-29.

22. Горева Л. А., Павликова Е. П., Киякбаев Г. К., Моисеев В. С. Клинико-гемодинамические эффекты сульфгидрильного ингибитора АПФ зофеноприла и его влияние на уровень оксидативного стресса,

инсулинорезистентность при раннем применении у больных сахарным диабетом и острым инфарктом миокарда // Клиническая фармакология и терапия. - 2009. - №6 (дополнительный) – С. 142-143.

23. Гриценгер В. Р., Липатова Т. Е., Губанова Г. В., Хайбекова Т. В., Дудаева Н. Г., Петрова В. Д., Капанова Т. И., Ушакова Т. М., Потапова М. В., Федорова О. Ф. НПВС-гастропатия при ревматоидном артрите // Материалы международной заочной научно-практической конференции: Современная медицина: тенденции развития. – Новосибирск, 2012. - С.100-108.

24. Даминов Ш. Н., Иноятова Ф. Х. Сравнительная оценка действия Кваматела и омега на систему глутатиона различных отделов пищеварительной системы при экспериментальной язве двенадцатиперстной кишки.//Экспериментальная и клиническая фармакология. - 1998. - №4. - С. 26-28.

25. Дмитриева О.В. Прогнозирование и профилактика хронического тубулоинтерстициального нефрита, индуцированного терапией нестероидными противовоспалительными препаратами. Дис. ... канд. мед. наук: спец. 14.00.05 — «Внутренние болезни». – Ростов на Дону, 2009.

26. Дударева Л.А., Батюшин М.М. Хронический тубулоинтерстициальный нефрит, индуцированный приемом нестероидных противовоспалительных препаратов: эпидемиологические особенности и возможности ранней диагностики // Нефрология. - 2013. - №17(5). – С. 22–26.

27. Евсеев М. А. Повреждение кишечной трубки нестероидными противовоспалительными препаратами: клиническое значение, патогенез, возможности профилактики // Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. - 2013. - №1. - С. 79-85.

28. Евсеев М. А. НПВП-индуцированные гастродуоденальные язвы, осложненные кровотечением // Русский медицинский журнал. – 2006. - №15. – С. 1099-1107.

29. Ена Л. М., Чаяло П. П., Приходько В. Ю. и др. Длительное применение эналаприла и гидрохлортиазида у больных с артериальной гипертензией пожилого возраста: влияние на системную и интракардиальную гемодинамику, перекисное окисление липидов // Український кардіологічний журнал. – 2002. – №2. – С. 50-54.

30. Ерёмкина Е.Ю. Новые возможности цитопротективной терапии эрозивно-язвенных поражений желудочно-кишечного тракта. // Практическая гастроэнтерология. – 2015. - №16. – С. 1-4.

31. Есяян А. М. Тканевая ренин-ангиотензиновая система почки. Новая стратегия ренопротекции // Нефрология. – 2002. – Том 6, №3. – С. 10-14.

32. 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.

33. Журавлева М. В. Актуальные вопросы применения нестероидных противовоспалительных средств: возможности применения ацеклофенака // Фарматека. - 2011. - №9.

34. Загидуллин Н. Ш., Валеева К. Ф., Гассанов Ф., Загидуллин Ш. З. Значение плейотропных эффектов ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента // Кардиология. - 2010. - №11. – С. 55-60.

35. Задионченко В. С., Лексина К. С., Тимофеева Н. Ю., Шехян Г. Г. Влияние ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента на оксидативный стресс, функцию эндотелия у больных инфарктом миокарда // Журнал Кардиология. - 2009. – №7-8. – С. 32-37.

36. Зайлобидинов О. Г., Зияев Ю. Н., Камилова Н. К., Халилов А. С., Активность процессов свободнорадикального окисления у больных с инфарктом миокарда без зубца Q при применении эпросартана и эналаприла в составе комплексной терапии // Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии. - 2009. - №3. – С. 42-45.

37. Ивашкин В. Т., Лапина Т. Л. Эрадикационная терапия инфекции H. Pylori приеме нестероидных противовоспалительных средств // РЖГКК. - 2012. - №6. - С. 15-19.

38. Ивашкин В. Т., Шептулин А. А., Баранская Е. К., Трухманов А. С. Клинические рекомендации по диагностике и лечению эрозивно-язвенных поражений желудка и двенадцатиперстной кишки, вызванных нестероидными противовоспалительными препаратами. – Москва, 2014. - 17 с.

39. Ивашкин В. Т., Шептулин А. А., Маев И. В., Баранская Е. К. Клинические рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации по диагностике и лечению эрозивно-язвенных поражений желудка и двенадцатиперстной кишки, вызванных нестероидными противовоспалительными препаратами // РЖГКК. - 2014. - №6. - С. 89-94.

40. Ивашкин В. Т., Шептулин А. А., Макарьянц М. Л. Ненаркотические анальгетики и поражения желудочно-кишечного тракта:

факторы риска, лечение, профилактика // Клиническая медицина. - 2001. - №3. - С. 4-7.

41. Игнатова М. С. Гематурия при наследственных нефропатиях // Журнал «Нефрология и диализ». – 2006. – Том 8, №4. – С.

42. Имамединова Г. Р., Чичасова Н. В. Нестероидные противовоспалительные препараты при лечении заболеваний суставов // РМЖ «Медицинское обозрение». – 2015. - №25. – С. 1491-1495

43. Исааков В. А. Гастропатия, связанная приёмом НПВП: патогенез, лечение и профилактика // Клиническая медицина и фарм. - 2005. - №14. – С. 34-38.

44. Каминный А. И. Терапия антиагрегантами и нестероидными противовоспалительными препаратами. Соотношение риска и пользы // Лечащий врач. – 2009. - №7. – С. 1–7.

45. Карасёва Г. А. НПВП-индуцированная гастропатия: от понимания механизмов развития к разработке стратегии профилактики и лечения // Медицинские новости. – 2012. - №8. – С. 21-26.

46. Каратеев А.Е., Яхно Н.Н., Лазебник Л.Б. и др. Применение нестероидных противовоспалительных препаратов. Клинические рекомендации. М.: ИМА-ПРЕСС, 2009, 167 с.

47. Каратеев А. Е. Эффективность коллоидного субцитрата висмута (денола) при гастропатиях, индуцированных нестероидными противовоспалительными препаратами: открытое контролируемое 4-недельное исследование // Терапевтический архив. – 2005. – № 2. – С. 46-49.

48. Каратеев А. Е. Гастродуоденальная безопасность селективных ингибиторов циклооксигеназы-2: проверка практикой // Терапевтический архив. – 2005. – № 5. – С. 69-72.

49. Каратеев А. Е. Безопасность нимесулида: эмоции или взвешенная оценка? // Consilium medicum. – 2007. – № 2. – С. 1760-1764.

50. Каратеев А. Е. Гастродуоденальная безопасность селективных ингибиторов ЦОГ-2: проверка практикой // Терапевтический архив. – 2005. – № 5. – С. 69-71.

51. Каратеев А. Е. Использование целекоксиба в ревматологии, кардиологии, неврологии и онкологии // Русский медицинский журнал. – 2007. – № 22. – С. 1660-1669.

52. Каратеев А. Е. Клинические рекомендации «Рациональное применение нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП) в клинической практике» // Современная ревматология. – 2015. – №1. –

С. 4-24.

53. Каратеев А. Е., Насонов Е. Л., Ивашкин В. Т. и др. Рациональное применение нестероидных противовоспалительных препаратов в клинической практике // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С.Корсакова. – 2015. – №115 (4). – С. 70-82.

54. Каратеев А.Е., Муравьев Ю.В., Раденска-Лоповок С.Г. и др. Эффективность антихеликобактерной терапии при НПВП-индуцированной гастропатии // Клиническая медицина. - 2003. - № 4. - С. 37-41.

55. Каратеев А. Е. Критерии выбора нестероидного противовоспалительного препарата // Справочник поликлинического врача. – 2007. – Том 5, № 5. – С. 44-47.

56. Каратеев А. Е. Насонов Е. Л. Профилактика сосудистых тромбозов и риск желудочно-кишечных осложнений // Терапевтический архив. – 2007. – № 5. – С. 23-29.

57. Каратеев А. Е. Нестероидные противовоспалительные препараты в ревматологической практике: симптоматическое средство или патогенетическая терапия? // Русский медицинский журнал. – 2007. – Том 15, № 8. – С. 629-634.

58. Каратеев А. Е. Нимесулид: вопросы безопасности и возможность длительного применения // Фарматека. – 2009. – № 4. – С. 17-25.

59. Каратеев А.Е. Анальгетики при ревматических заболеваниях – необходимый компонент терапии, направленной на улучшение качества жизни. Современная ревматология 2022. №5 С.101-107.

60. Каратеев А. Е. Ошибки и проблемы при использовании нестероидных противовоспалительных препаратов // Русский медицинский журнал. – 2008. – № 10. – С. 650-660.

61. Каратеев А. Е. Профилактика опасных осложнений со стороны желудочно-кишечного тракта при лечении НПВП в клинической практике: проблемы и их решение //Клиническая фармакология и терапия. – 2007. – № 1. – С. 81-84.

62. Каратеев А. Е. Современные подходы к эффективной профилактике НПВП-гастропатии // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. – 2015. - №6. – С. 92-102.

63. Каратеев А. Е. Сравнительная оценка влияния нимесулида на верхние отделы желудочно-кишечного тракта // Лечащий врач. – 2014. - №7. – С. 51–55.

64. Каратеев А. Е. Экономические аспекты применения нестероидных противовоспалительных препаратов // Клиническая фармакология и терапия. - 2010. - №19(1). - С. 85-91.

65. Каратеев А. Е. Экономические аспекты профилактики лекарственных осложнений // Трудный пациент. – 2007. – Том 5, № 5. – С. 37-43.

66. Каратеев А. Е., Гонтаренко Н. В., Цурган А. В. Нестероидные противовоспалительные препараты: что нового в международных публикациях за 2015 г.? // Современная ревматология. - 2016. - №1. - С. 52-55.

67. Каратеев А. Е., Насонов Е. Л. НПВП-ассоциированная патология ЖКТ: реальное состояние дел в России // Русский медицинский журнал. – 2006. – № 15. – С. 1073-1078.

68. Каратеев А.Е. Лечение и медикаментозная профилактика НПВП-гастропатии: основные положения // Фарматека. 2006. №6 . стр. 37-45.

69. Каратеев А. Е., Насонов Е. Л., Раденска-Лоповок С. Г. Эффективность коллоидного субцитрата висмута (де-нола) при гастропатиях, индуцированных нестероидными противовоспалительными препаратами: открытое контролируемое 4-недельное исследование // Терапевтический архив. - 2005. - №2. - С. 46-49.

70. Каратеев А. Е., Насонов Е. Л., Яхно Н. Н. и др. Клинические рекомендации: рациональное использование НПВП в клинической практике // Современная ревматология. – 2015. - №9(1). – С. 4–23.

71. Каратеев А. Е., Насонова В. А. НПВП-ассоциированная гепатопатия // Клиническая медицина. – 2004. – № 6. – С. 10-17.

72. Каратеев А. Е., Насонова В. А. Проблема НПВП-индуцированной гастропатии: прошлое и настоящее // Болезни органов пищеварения. Русский медицинский журнал. Приложение. – 2004. – Том 6, № 1. – С. 36-43

73. Каратеев А. Е., Насонова В. А. Энтеропатия, индуцированная нестероидными противовоспалительными препаратами // Терапевтический архив. – 2003. – № 5. – С. 74-78.

74. Каратеев А. Е., Успенский Ю. П., Пахомова И. Г., Насонов Е. Л. Краткий курс истории НПВС // Научно-практическая ревматология. - 2012. - № 3. - С. 101-133.

75. Каратеев А.Е. Экономические аспекты применения нестероидных противовоспалительных препаратов // Клиническая фармакология и терапия. 2010. - №19(1). - С. 85-91.

76. Каратеев А.Е., Попкова Т.В., Новикова Д.С., Насонов Е.Л., Тогизбаев Г.А., Мартусевич Н.А., Ароян А.А., Ризамухамедова М.З. Оценка риска желудочно-кишечных и сердечно-сосудистых осложнений, ассоциированных с приёмом нестероидных противовоспалительных препаратов в популяции СНГ: предварительные данные эпидемиологического исследования КОРОНА-2. // 2014. С. 600-606.
77. Катеренчук И.П. Преимущества селективных ингибиторов ЦОГ-2 (опыт лечения ревматических заболеваний) // International Neurological Journal. - 2006. - 1 (5). - P. 89-97.
78. Клиническая фармакология и фармакотерапия / под. ред. В. Г. Кукеса, А. К. Стародубцева. - М.: ГЭОТАР-Медиа, 2012. – 832 с.
79. Клиническая фармакология: национальное руководство (серия «Национальные руководства»). - М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009. – 976 с.
80. Ковалева М. В., Афонин В. Ю., Шилов В. В., Надина Н. Г. Оценка гипотензивного эффекта и побочного действия генерического препарата лизиноприл // Материалы Российской научной конференции с международным участием: Актуальные проблемы токсикологии и радиобиологии. - Санкт-Петербург 19–20 мая 2011. - С. 17.
81. Колобов С. В. и соавт. Терапия НПВП в общей медицинской практике: Методические рекомендации. - М., 2006. – 31 с.
82. Коломиец В. В., Грона Н. В., Якубенко Е. Д. Значение коррекции дефицита оксида азота для нефропротекции при эссенциальной гипертензии // Украинський медичний альманах. – 2008. - Том 11, №1(додаток). – С. 80-83.
83. Конорев М. Р. Лечение и профилактика гастропатии, индуцированной нестероидными противовоспалительными препаратами // Журнал «Медицинские новости». - 2006. – Том 1, №8. – С. 41-49.
84. Копьева Т. Н. Патология ревматоидного артрита. - М., Медицина, 1980. - 210 с.
85. Кукушкин М. Л., Табеева Г. Р., Подчуфарова Е. В. Болевой синдром: патогенез, клиника, лечение. Клинические рекомендации / под ред. акад. РАМН Н. Н. Яхно. - М.: ИМА-пресс, 2011. – 79 с.
86. Кутырина И. М. Применение ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента при первичных поражениях почек и диабетической нефропатии. // Кардиология. - 2003. - №2. - С- 88-95.
87. Лазебник Л. Б., Дроздов В. Н., Ким В. А. Эффективность фамотидина в профилактике НПВП-гастропатий. Результаты российского многоцентрового исследования ЗАСЛОН-1 (защита слизистой оболочки желудка от нестероидных противовоспалительных препаратов) //

Эксперим. клин. гастроэнтерол. - 2009. - № 2. - С. 3–9.

88. Лапина Т. Л. Гастропатия, индуцированная нестероидными противовоспалительными перапаратами: пути решения проблемы // Русский медицинский журнал. - 2009. - №2. – С. 54-57.

89. Линевик Л. И. Успехи биологической химии. - М., - 1962. - Т.4. - 193с.

90. Логинов А. Ф. Нестероидная гастропатия; современные методы профилактики и лечения // Гастроэнтерология. - 2011. - №3. - С. 10-16.

91. Лощакова О. Ю. Обоснование и оценка эффективности сочетанного применения пирензепина и мизопростала в лечении гастропатий, индуцированных нестероидными противовоспалительными препаратами: Дисс. ... канд. мед. наук. - Ижевск, 2008. - 170 с.

92. 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.

93. Маев И. В., Лебедева Е. Г. Возможности ингибиторов протонной помпы в терапии гастропатии, индуцированной приемом нестероидных противовоспалительных препаратов, у лиц пожилого возраста // Consilium Medicum. - 2011. - № 1. - С. 16-21.

94. Максимов М. Л. Актуальные вопросы эффективности и безопасности современных нестероидных противовоспалительных препаратов // Рус. мед. журн. — 2014. — №28. — С. 2015—2021.

95. Медведев М.Н. Л.В. Соболева, О.В. Драгун. Клинико-морфологическое обоснование использования слизи семени льна в лечении и профилактике гастропатий, ассоциированных с применением нестероидных противовоспалительных средств // Вестник фармации. - 2012 - №1 (55). - 59-62.

96. Мешицен И. Ф., Васильев С. В. Влияние индометацина и вольтарена на окисление и восстановление глутатиона в печени белых крыс // Фармакология и токсикология. - 1985. - №1. - С.28-30.

97. Минушкин О. Н., Масловский Л. В., Омепразол в терапии кислотозависимых заболеваний // Медицинский совет. – 2015. - №13. - С. 8-12.

98. Михеева О. М., Лазебник Л. Б., Белостоцкий Н. И., Хомерики С. Г. Клинико-экспериментальное обоснование положительного воздействия гипотензивных препаратов на дефект слизистой оболочки желудка при ЯБ // Эксперимент. и клин. гастроэнт. – 2007. – № 5. – С. 11–20.

99. Насонов Е. Л. и соавт. Проект национальных клинических

рекомендаций (основные положения) ассоциации ревматологов России, российской гастроэнтерологической ассоциации, российского общества по изучению боли «рациональное использование нестероидных противовоспалительных препаратов // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. – 2017. - Том 27, №5. - С. 69-75

100. Насонов Е. Л. Применение нестероидных противовоспалительных препаратов и ингибиторов циклооксигеназы-2 в начале XXI века // Русский медицинский журнал. - 2003. - №7. - С. 375-378.

101. Насонов Е. Л., Ивашкин В. Т., Яхно Н. Н. и др. Проект Национальных Клинических Рекомендаций (Основные Положения) Ассоциации Ревматологов России, Российской Гастроэнтерологической Ассоциации, Российского Общества По Изучению Боли «Рациональное Использование Нестероидных Противовоспалительных Препаратов» // Российский Журнал Гастроэнтерологии, Гепатологии, Колопроктологии. – 2017. - Том 27, №5. - С. 69-75.

102. Насонов Е. Л., Каратеев А. Е. Современные аспекты применения нестероидных противовоспалительных препаратов в ревматологии: Лекции для практикующих врачей. – М., 2007. - С. 167- 179.

103. Насонова В. А., Каратеев А. Е. Симптоматическая терапия боли при ревматических заболеваниях: место ацеклофенака // ARS Medica. - 2010. - № 15. - С. 4 - 14.

104. Нестеров Ю. И., Тепляков А. Т. Возможности коррекции перекисного окисления липидов комбинированной антигипертензивной терапией у больных артериальной гипертензией // Артериальная гипертензия. - 2004. – Том 10, №1. – С. 36-38.

105. Никонов Е. Л. Влияние антигипертензивной терапии на состояние слизистой оболочки желудка у больных артериальной гипертензией и остеоартритом, длительно принимающих нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. - 2001. - №5. - С. 49-56.

106. Оранский С. П. Хроническая болезнь почек при ревматоидном артрите: ассоциация с сердечно-сосудистым риском // Фундаментальные исследования. - 2013. - №12. - С. 285-288.

107. Остроумова О. Д., Зыкова А. А. Лечение артериальной гипертонии при метаболическом синдроме // Журнал «Трудный пациент». Архив. – 2011. – №12. – С.

108. Оценка относительной биодоступности и клинической эффективности омепразола / Раменская Г. В., Сереброва С. Ю., Давыдова К.

С. // Клини. мед. - 2001. - №1. - С. 12-14.

109. Пальгова Л. К., Прашнова М. К., Райхельсон К. Л., Барановский А. Ю. Врачебная практика при сочетанной патологии: ассоциированные с приёмом нестероидных противовоспалительных препаратов поражения желудочно-кишечного тракта. – 2014. - №3. - С.59-67.

110. Пентюк Н.О. Фармакологічна корекція нефротоксичної дії індометацину за допомогою триметазидину // Ліки. —2000. —№6. —С. 21-24.

111. Пиманов С. И., Семенова Е. В., Макаренко Е. В. и др. Гастродуоденальные язвы, вызываемые антиагрегантами и нестероидными противовоспалительными препаратами: профилактика по новым рекомендациям // Consilium Medicum. - 2009. - № 8.- С. 13-20.

112. Подзолков В. И., Осадчий К. К. Ингибиторы АПФ в лечении артериальной гипертензии: фокус на лизиноприл // Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии. - 2009. - №1. – С. 57-62.

113. О. Б. Поселюгина Анальгетическая нефропатия. Современный взгляд на проблему. // Кубанский научный медицинский вестник. - 2019. - Том 26. - № 2. – С.191–201.

114. Рабинович П. Д., Милюшкин П. В. Биологическое окисление и основные функции желудка у больных язвенной болезнью // Тер. архив. - 2009. - №11. - С.103-105.

115. Ренитек и эднит в лечении сердечной недостаточности при сопутствующей язвенной болезни двенадцатиперстной кишки / Гидоатов А. А., Зейналов Ф. И., Вердиев А. А., Абдуллаев Ф. М. // Клини. медицина. - 2000. - №10. - С. 40-42.

116. Ребров А.П. Боль, нестероидные противовоспалительные препараты и хроническая болезнь почек: непростые взаимоотношения // Южно-Российский журнал терапевтической практики South Russian Journal of Therapeutic Practice. 2022;3(2):25-31

117. Свинцицкий А.С. НПВП гастродуоденопатии у больных остеоартрозом: особенности диагностики, профилактики и лечения // Научно-практическая ревматология -2002.-№3.С.26-31.

118. Симаненков В. И., Лутаенко Е. А., Никогосян А. А. Клинико-фармакологические особенности применения рабемипида при заболеваниях желудочно-кишечного тракта // Медицинский совет. - 2016. - №19. - С.88-95.

119. Синяченко О. В., Баринов Э. Ф., Зяблицев С. В. и др. Экспериментальный ревматоидный артрит // Ревматология. 1991. - №3. - С.

36-40.

120. Смирнова Л. Е. К проблеме коморбидности язвенно-эрозивных поражений гастродуоденальной зоны и артериальной гипертензии // Клиническая медицина. - 2003. - №5. - С. 9-15.

121. Смирнов А.В., Добронравов В.А. и рабочая группа членов Ассоциации нефрологов России. Национальные рекомендации «Острое повреждение почек: основные принципы диагностики, профилактики и терапии» Ч. 1. Почки. 2016; 2 (16):63–84.

122. Смирнов А.В., Добронравов В.А. и рабочая группа членов Ассоциации нефрологов России. Национальные рекомендации «Острое повреждение почек: основные принципы диагностики, профилактики и терапии (2015). Часть 2. Почки. 2016; 3 (17): 39–52.

123. Тареева И.Е. Нефрология: руководство. – М.,2000. – 687 с.

124. Терещенко С. Н., Жиров И. В. Зофеноприл при лечении острого инфаркта миокарда // Журнал Системные гипертензии. - 2008. - №2. – С. 29-31.

125. Тимошин С. С. Участие нейропептидов в поддержании тканевого гомеостаза слизистой оболочки желудочно-кишечного тракта // Приложение №14 к РЖГГК: материалы ХУІ сессии Академической школы-семинара им. А. М. Уголева и современные проблемы физиологии и патологии пищеварения. - 2001. - №4. - С.38-43.

126. 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.

127. Хамраев А. А. Особенности повреждения слизистого барьера желудка при наличии хеликобактерной инфекции у больных язвенной болезнью двенадцатиперстной кишки // Лікарська справа. - 2005. - №7. - С. 34-36.

128. Храмцова Н. А., Дзизинский А. А. Функциональное состояние почек и сердечно-сосудистый риск при ревматоидном артрите // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. - 2010. - Том 9, №5. - С. 47-52.

129. Циммерман Я. С. Клиническая гастроэнтерология. – М., ГЭОТАР, 2009. - 414 с.

130. Цурко В. В. Ацеклофенак (Аэртал): экспериментальные данные и результаты клинических исследований при суставном синдроме //

Клиническая фармакология и терапия, - 2009. - № 1. - С. 1-4.

131. Шептулин А. А. Современные возможности лечения и профилактики НПВП- индуцированной гастропатии // РЖГКК. - 2006. - № 6. - С. 15-19.

132. Шилов Е., Андросова С. Лекарственные поражения почек // Врач. - 2002. - №6. – С. 47-49.

133. Шостак Н. А., Рябкова А. А., Савельев В. С., Малярова Л. Н. Желудочно-кишечное кровотечение как осложнение гастропатий, связанных с приемом нестероидных противовоспалительных препаратов // Тер. архив. – 2003. - №5. – С. 70-74.

134. Шостак Н. А. Комплексные болевые синдромы в практике врача-интерниста: диагностика, лечение // Современная ревматология. – 2009. №1. – С. 8-13.

135. Шулутко Б. И. Ещё раз об интерстициальном нефрите // Клиническая медицина. – 1991. – Том 69, - №2. – С. 107-109.

136. Эрдес Ш. Ф. Ревматические заболевания и инвалидность взрослого населения Российской Федерации // Научно–практическая ревматология. – 2007. – № 4. – С. 4-9.

137. Andersson T, Lagerstrom PO, Unge P. A study of the interaction between omeprazole and phenytoin in epileptic patients // Ther Drug Monit. – 1990. – Vol. 12. – P. 329-333.

138. Anna Gvozdjáková, Fedor Šimko, Jarmila Kucharská et al. Captopril increased mitochondrial coenzyme Q₁₀ level, improved respiratory chain function and energy production in the left ventricle in rabbits with smoke mitochondrial cardiomyopathy // Journal Biofactors. 1999. - Vol. 10. - №1. - P. 61–65.

139. Bello A. DUEXIS® (ibuprofen 800 mg, famotidine 26.6 mg): a new approach to gastroprotection for patients with chronic pain and inflammation who require treatment with a nonsteroidal antiinflammatory drug // Ther Adv Musculoskelet Dis. - 2012. - Vol. 4 (5). - P. 327–339.

140. Bhattacharya S., Banerjee D., Bauri AK., Chattopadhyay S. Healing property of the Piper betel phenol, allylpyrocatechol against indomethacin-induced stomach ulceration and mechanism of action // World J Gastroenterology. - 2007. July. - Vol. 21, №13 (27). - P. 3705-3713.

141. Blackler R. W, Gemici B, Manko A, Wallace JL. NSAID-gastroenteropathy: new aspects of pathogenesis and prevention // Curr Opin Pharmacol. – 2014. -№11. – P. 11-16.

142. Buikema H, Monnink SH, Tio RA, et al.: Comparison of zofenopril and lisinopril to study the role of the sulfhydryl-group in improvement of

endothelial dysfunction with ACE-inhibitors in experimental heart failure // *Br J Pharmacol.* – 2000. – Vol. 30 (8). – P. 1999-2007.

143. Chan F., Wong V., Suen B., et al. Combination of a cyclo-oxygenase-2 inhibitor and a proton pump inhibitor for prevention of recurrent ulcer bleeding in patients at very high risk: a double-blind, randomised trial // *Lancet.* - 2007. - Vol. 369. - P. 1621–1626.

144. Chandranath S.I., Bastaki S.M., Singh J. A comparative study on the activity of lansoprazole, omeprazole and PD-136450 on acidified ethanol- and indomethacin-induced gastric lesions in the rat // *Clin Exp Pharmacol physiol.*, - 2002. - Vol. 29 (3). - P. 173-180.

145. Chang YK, Liu JS, Hsu YH, et al. Increased Risk of End-Stage Renal Disease (ESRD) Requiring Chronic Dialysis is Associated With Use of Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drugs (NSAIDs): Nationwide Case-Crossover Study // *Medicine (Baltimore).* – 2015. – Vol. 94(38). – P. 1362.

146. Coxib and traditional NSAID Trialists' (CNT) Collaboration. Vascular and upper gastrointestinal effects of non-steroidal anti-inflammatory drugs: meta-analyses of individual participant data from randomised trials // *The Lancet.* - 2013. - V. 382, - P. 769-779.

147. Cytoprotective effect of rabeprazole against ethanol-induced gastric mucosal damage: possible involvement of nitric oxide/Watanabe T., Higuchi K., Tominaga K. et al. // *Drugs Exp Clin Res.* - 2000. - Vol. 26 (2). - P. 41-45.

148. Dreischulte T, Morales DR, Bell S, Guthrie B. Combined use of nonsteroidal anti-inflammatory drugs with diuretics and/or renin-angiotensin system inhibitors in the community increases the risk of acute kidney injury. // *Kidney Int* 2015. - 88 (2). – P. 396–403.

149. De Broe M.E. Renal Injury Due To Environmental Toxins, Drugs, and Contrast Agents. Chapter 11. P. 1-16 / Schrier R.W. Atlas of diseases of the kidney. —1999.,

150. Epstein. Expert consensus document on angiotensin converting enzyme inhibitors in cardiovascular disease. The Task Force on ACE-inhibitors of the European Society of cardiology // *Eur. Heart J.* – 2004. – P. 1454-1470.

151. Gvozdjaková A, Fedor Šimko, Jarmila Kucharská, Zuzana Braunová, Peter Pšenek and JÁN Kyselovič. Captopril increased mitochondrial coenzyme Q₁₀ level, improved respiratory chain function and energy production in the left ventricle in rabbits with smoke mitochondrial cardiomyopathy. // *Journal Biofactors.* 1999. - Vol. 10. - №1. - p.61–65

152. Gasparo M., Catt K.J., Inagami T. et al. International Union of Pharmacology. XXIII/ The Angiotensin II Receptors // Pharmacological Reviews. - 2000. – Vol. 52. – P. 415-472.

153. Ghazi-Khansari M, Mohammadi-Karakani A, Sotoudeh M, Mokhtary P, Pour-Esmaeil E, Maghsoud S. Antifibrotic effect of captopril and enalapril on paraquat-induced lung fibrosis in rats // J Appl Toxicol. - 2007. Jul-Aug. – Vol. 27, №4. – P. 342-349.

154. Goldstein J.L. Challenges in managing NSAID-associated gastrointestinal tract injury // Digestion. - 2004. - suppl. 1. – P. 25-33.

155. Halil Ascı, MK Ozer, M Calapoglu, M Savran, M Oncu, S Yesilot, IA Candan, E Kulac, E Cicek. Effects of Misoprostol on Methotrexate-Induced Hepatic and Renal Damages // Journal of Biology and Life Sciences. - 2011. - Vol 2. - №1. - P. 32-37.

156. Harirforoosh S, Asghar W, Jamali F. Adverse Effects of Nonsteroidal Antiinflammatory Drugs: An Update of Gastrointestinal, Cardiovascular and Renal Complications // J Pharm Pharm Sci. – 2013. – Vol. 16, №5. – P. 821-847.

157. Harirforoosh S, Jamali F. Renal adverse effects of non-steroidal anti-inflammatory drugs // Expert Opin Drug Saf. – 2009. – Vol. 8, №6. – P. 669-681.

158. Hawkey C.J., Ell C., Simon Beal. Less small-bowel injury with lumiracoxib compared with naproxen plus omeprazole // Clin. Gastroenterol. Hepatol. - 2008. - Vol. 536.

159. Hochberg M., Fort J., Svensson O. et al. Fixed-dose combination of enteric-coated naproxen and immediate-release esomeprazole has comparable efficacy to celecoxib for knee osteoarthritis: two randomized trials // Curr Med Res Opin. - 2011. - Vol. 27, №6. - P. 1243–1253.

160. Huscher D, Thiele K, Rudwaleit M, et al. Trends in treatment and outcomes of ankylosing spondylitis in outpatient rheumatological care in Germany between 2000 and 2012 // RMD Open. – 2015, May 25. - №1. – P. 33-40.

161. Ilhan Y.S., Bulbuler N, Kirkil C, Ozercan R, Seckin D. The effect of an angiotensin converting enzyme inhibitor on intestinal wound healing // J Surg Res. - 2005. – Vol. 128, №1. – P. 61-5.

162. Inukai T, Yoshida N, Wakabayashi S et al. Angiotensin-converting enzyme inhibitors and angiotensin II receptor blockers effectively and directly potentiate superoxide scavenging by polymorphonuclear leukocytes from patients with type 2 diabetes mellitus // Am J Med Sci. – 2005. – Vol. 329, №5. – P. 222-227.

163. Ingrasciotta M. The Task Force on ACE-inhibitors of the European Societe of cardiology. Gastroenterol Hepatol. – 2015. – Vol. 38, Suppl 1. – P. 65-71.

164. Jawad H Ahmed, Jala´a A. Salman Al-Ahmed, Eman A. Al-Masoodi. Evaluation of the gastroprotective effect of misoprostol, chitosan and their combination on indomethacin induced gastric ulcer in rats // The Medical Journal Of Basrah University. - 2011. – Vol. 29. - №1-2. – P. 1-8.

165. Jerums G., Allen T.J., Campbell D.J. et al. Melbourne Diabetic Nephropathy Study Group. Long-term renoprotection by perindopril or nifedipine in non-hypertensive patients with tipe 2 diabetes and microalbuminuria // Diabet Med. – 2004. – Vol. 21. – P. 1192-1199.

166. Ju Mi Kim An alternative metabolite of the renin-angiotensin system, is up-regulated in human liver disease/ Pharmacol Res. - 2002 Jul. - Vol. 46. P. 119-119.

167. Kemal Yildirim, Yusuf Sarioglu Tijen Kaya, Ali Cetin, Sahin Yildirim Inhibitor effect of omeprazole in isolated human myometrial smooth muscle // Life Sciences. – 2001. – Vol. 69, Issue 4, 15 June 2001. – P. 435-442

168. Kohlhagen S. Patient and physician satisfaction with aceclofenac: J Korean Med Sci. – 2014. – Vol. 28, №10. – P. 107-108.

169. Kwok C.S., Loke Y.K. Critical Overview on the Benefits and Harms of aspirin // Pharmaceuticals. - 2010. - V. 3, № 5. - P. 1491-1506.

170. Lanas A. Hemorragia gastrointestinal // Gastroenterol Hepatol. – 2015. – Vol. 38, Suppl 1. – P. 56-63.

171. Laponte J.-R., Ibanes L., Vidal X. et al. Upper gastrointestinal bleeding associated with the use of NSAIDs. Newer versus older agents // Drug Saf. - 2004. - Vol.27. - P. 411-420.

172. Lau Y., Ahmed N. Fracture risk and bone mineral density reduction associated with proton pump inhibitors // Pharmacotherapy. - 2012. - Vol. 32, №1. - P. 67-79.

173. Lai K, Lam S, Chu K. Lansoprazole for the prevention of recurrences of ulcer complication from long-term low-dose aspirin use. // N Engl J Med. 2002. -346:2033-38.

174. Lazzaroni M, Sainaghi M, Bianchi PG. Non-steroidal anti-inflammatory drug gastropathy: clinical results with antacids and sucralfate. Ital J Gastroenterol Hepatol 1999; 31:48-53.

175. Le QL, Zhang J, Xu QZ, Gao HY. Role of nitric oxide in omeprazole protection of the gastric mucosa in rats // Di Yi Jun Yi Da Xue Xue Bao. – 2001. – Vol. 21, №12. – P. 926-928.

176. Lee KN, Lee OY, Choi MG, Choi SR, Lee DH, Lee YC, Kim TN, Choi SC, Rew JS, Seol SY. Prevention of NSAID-associated gastroduodenal injury in healthy volunteers—a randomized, double-blind, multicenter study comparing DA-9601 with misoprostol // *J Korean Med Sci.* – 2011. – Vol. 26, №8. – P. 1074-1080.

177. Legrand E. Aceclofenac in the management of inflammatory pain // *Expert Opin Pharmacother.* - 2004 – V.5. – P. 1347-1357.

178. Lemmel E.M., Leeb B., De Bast J. et al. Patient and physician satisfaction with aceclofenac: results of the European Observational Cohort Study (experience with aceclofenac for inflammatory pain in daily practice). Aceclofenac is the treatment of choice for patients and physicians in the management of inflammatory pain // *Curr. Med. Res. Opin.* - 2002. – Vol. 18, №3. - P. 146-153.

179. Mackinnon B., Boulton-Jones M., McLaughlin K. Analgesic-associated nephropathy in the West of Scotland: a 12-year observational study // *Nephrol. Dial. Transplant.* – 2003. Sep. – Vol. 18, №9. – P. 1800-1805.

180. Mamdani M, Rochon P, Juurlink D. Observational study of upper gastrointestinal haemorrhage in elderly patients given selective cyclo-oxygenase-2 inhibitor conventional nonsteroidal anti-inflammatory drugs // *BMJ.* – 2002. - №5. - 624-627.

181. Markova S. Various effects of captopril pharmacokinetics on drug metabolizing systems. [Article in Bulgarian] // *Eksp Med Morfol.* – 1989. – Vol. 28, №2. – P. 56-59.

182. Matsumoto T., Kudo T., Esaki M. et al. Prevalence of non-steroidal anti-inflammatory drug-induced enteropathy determined by double-balloon endoscopy: a Japanese multicenter study // *Scand. J. Gastroenterol.* - 2008. - Vol. 43. – P. 490-496.

183. Miglioli M, Porro G, Vaira D. Prevention with sucralfate gel of NSAID-induced gastroduodenal damage in arthritic patients. *Am J Gastroenterol* 1996;91:2367-71

184. Miyataka M, Rich KA, Ingram M, Yamamoto T, Bing RJ. Nitric oxide, anti-inflammatory drugs on renal prostaglandins and cyclooxygenase-2 // *Hypertension* 2002. —139(3). —P. 785-789.

185. Mengle-Gaw L.J., Schwartz BD. Cyclooxygenase-2 inhibitors: promise or peril // *Mediators Inflamm.* - 2002. - Vol. 11. – P. 275-86.

186. Moller B, Pruijm M, Adler S et al. Chronic NSAID use and long-term decline of renal function in a prospective rheumatoid arthritis cohort study // *Ann Rheum Dis.* - 2013. – Vol. 10. – P. 1136.

187. Moncada S, Higgs EA. The discovery of nitric oxide and its role in vascular biology // *Br J Pharmacol*. – 2006. – Vol. 147, Sup-pl1. – P. 193-201.

188. Motta JP, Rannigan KL, Agbor TA, et al. Hydrogen sulfide protects from colitis and restores intestinal microbiota biofilm and mucus production // *Inflamm Bowel Dis*. – 2015. – Vol. 21, №5. – P. 1006-1017.

189. Nafeeza Mohd Ismail, Ibrahim Abdel Aziz Ibrahim, Najihah M.B., Kamsiah Jaarin. Effects of captopril on factors affecting gastric mucosal integrity in aspirin-induced gastric lesions in Sprague-Dawley rats // *Arch Med Sci*. - 2012. - №1. - P. 1-6.

190. Nawaz FA, Larsen CP, Troxell ML. Membranous nephropathy and nonsteroidal anti-inflammatory agents // *Am J Kidney Dis*. – 2013. – Vol. 62, №5. – P. 1012-1017.

191. Nderitu P, Dood L, Jones et al. Non-steroidal anti-inflammatory drugs and chronic kidney disease progression: a systematic review // *Fam. Pract*. – 2013. – Vol. 30, №3. – P. 247-255.

192. Ng F., Tunggal P., Chu W. et al. Esomeprazole compared with famotidine in the prevention of upper gastrointestinal bleeding in patients with acute coronary syndrome or myocardial infarction // *Am J Gastroenterol*. - 2012. - Vol. 107, №3. P. 389-396.

193. Ng F., Wong S., Lam K. et al. Famotidine is inferior to pantoprazole in preventing recurrence of aspirin-related peptic ulcers or erosions // *Gastroenterology*. - 2010. - Vol. 138, №1. - P. 82-88.

194. Ngamruengphong S., Leontiadis G., Radhi S., et al. Proton pump inhibitors and risk of fracture: a systematic review and meta-analysis of observational studies // *Am J Gastroenterol*. - 2011. - Vol. 106, №7. - P. 1209-1218.

195. Pepine CI., Celermajer DS., Drexler H. Vascular health as a therapeutic target in cardiovascular disease // *University of Florida*. - 1998. - P. 78.

196. 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. – Vol. 13. – P. 906-912.

197. Properties of gastric and duodenal mucus: Effect of protivolizis disulfide reduction, bile, acid, ethanol and hypertonicity on mucus gel structure

/ A. E. Bell, L.A.Sellers, A.Allen, W.J.Cunliffe // Gastroenterol. - 1995. - Vol.88. - №1. - P. 269-280.

198.Sadowski J., Badzyska B.. Intrarenal vasodilator systems: no, prostaglandins and bradykinin. An integrative approach.

199.Scheiman J. Gastroduodenal safety of cyclo- oxygenase-2 inhibitors // Curr. Pharm. - 2003. - Vol. 27, №9. – P. 2197-2206.

200.Scheiman J. NSAID-induced Gastrointestinal Injury: A Focused Update for Clinicians // J Clin Gastroenterol. - 2016 Jan; – Vol. 50, №1). – P. 5-10.

201.Schjeming Olsen A, Gislason G, McGettigan P, et al. Association of NSAID use with risk of bleeding and cardiovascular events in patients receiving antithrombotic therapy after myocardial infarction // JAMA. – 2015. Feb 24. – Vol. 313, №8. – P. 805-814.

202. Sievert W, Stern A, Lambert J, et al. Low-dose antacids and nonsteroidal anti-inflammatory drug-induced gastropathy in humans. J Clin Gastroenterol 1991;13:145–48.

203.Scribner AW, Loscalzo J, Napoli C. The effect of angiotensin converting enzyme inhibition on endothelial function and oxidant stress // Eur J Pharmacol. - 2003. – Vol. – 482. - №1-3. – P. 95-99.

204.Sener-Muratoglu G, Paskaloglu K., Arbak S, Hurdag C, Ayanoglu-Dulger G. Protective effect of famotidine, omeprazole, and melatonin against acetylsalicylic acid-induced gastric damage in rats // Dig Dis Sci. – 2001. Feb; - Vol 46, №2. – P. 318-330.

205. Slomiany Focused Update for Clinicians // J Clin Gastroenterol. - 2016 Jan; – Vol. 50, №1). – P. 5-10.

206.Shan B.H. Epidermal growth factor receptor transactivation in angiotensin II-induced signaling: role of cholesterol-rich microdomains // Trends Endocrinol. – 2002. – Vol. 13, №1. – P. 1-2.

207. Shyamal K.Das, Chandan Roy. The protective role of Aegle marmelos on aspirin-induced gastro-duodenal ulceration in albino rat model: A possible involvement of antioxidants.

208.Straube S., Tramer M.R., Moore M.A. Mortality with upper gastrointestinal bleeding and perforation: effects of time and NSAIDs use // BMC Gastroenterology. – 2009. – Vol. 9. – P. 41-48.

209. Stupnicki T, Dietrich K, Gonzalez-Carro P. Efficacy and tolerability of pantoprazole compared with misoprostol for the prevention of NSAID-related gastrointestinal lesions and symptoms in rheumatic patients. Digestion 2003; Vol.68: P.198-208.

210. Subissi A, Evangelista S, Giachetti A. Preclinical profile of zofenopril: an angiotensin converting enzyme inhibitor with peculiar cardioprotective properties // *Cardiovasc Drug Rev.* - 1999. – Vol. 17. - №2. – P. 115-33.

211. Taha A., Hudon N., Hawkey C. et al. Famotidine for the prevention of gastric and duodenal ulcers caused by nonsteroidal antiinflammatory drugs // *N Engl J. Med.* - 1996. - Vol. 334. - P. 1435-1439.

212. Targownik L.E., Thomson P.A. Gastroprotective strategies among NSAID users. Guidelines for appropriate use in chronic illness // *Can. Pharm. Physician.* - 2006. Vol.52. - P. 1100-1105.

213. Teresa Tam. The effects of Cree Anti-Diabetic Natural Products on Drug Metabolism and Cardiomyocytes // Teresa Tam, Ottawa, Canada, - 2008.

214. Tolerability profiles of rofecoxib (Vioxx) and Arthrotec. A comparison of six weeks treatment in patients with osteoarthritis / Acevedo E, Castaneda O, Ugaz M, et al. // *Scand J Rheumatol.* – 2001. – Vol. 30. – P. 19-24.

215. Ungprasert P et al. Individual non-steroidal anti-inflammatory drugs and risk of acute kidney injury: A systematic review and meta-analysis of observational studies. // *Eur J Intern Med.* – 2015. DOI: 10.1016/j.ejim.2015.03.008

216. Valsanen-Tommiska M, Mikkola T.S., Ylikorkala O. Misoprostol induces cervical nitric oxide release in pregnant, but not in nonpregnant, women // *Am. J. Obstet Gynecol.* – 2005. – Sep. – Vol. 193. – P. 790-796.

217. Vatier J., Poitevin C., Mignoum K. L acide sialique, marqueur de la proteolyse peptique des-glycoproteines du mucus gastrique: interet physiopathologique l homme // *Gastroenterol. Clin. Biol.* - 1985. - Vol. 9, №12. - P. 108-110.

218. Wang L., Hi C.P., Deng P.Y. et al. The protective effects of rutaecarpine on gastric mucosa injury in rats // *Planta Med.* – 2005. – Vol. 71, №5. – P. 416-419.

219. Wilder-Smith C.H., Robert J., Schindler D. Upper gastrointestinal tract mucosal injury by AZD3582. A COX-inhibiting nitric oxide donor and naproxen: a randomized, Double blind, crossover study in healthy subjects [Abstract] // *Gut.* - 2004. - Vol.53. - Suppl.6. - P. 36.

220. Yang M, Wang HT, Zhao M, et al. Network Meta-Analysis Comparing Relatively Selective COX-2 Inhibitors Versus Coxibs for the Prevention of NSAID-induced Gastrointestinal Injury. // *Medicine (Baltimore).* – 2015. Oct. – Vol. 94, №4. – P. 1592.

221. Misoprostol induces cervical nitric oxide release in pregnant, but not in nonpregnant, women // *Am. J. Obstet Gynecol.* – 2005. – Sep. – Vol. 193. – P. 790-796.

222. Yu Kang Chang Chronic NSAID use and long-term decline of renal function in a prospective rheumatoid arthritis cohort study // *Ann Rheum Dis.* - 2013. – Vol. 10. – P. 1136.

223. Zhang X. Non-steroidal anti-inflammatory drug induced acute kidney injury in the community dwelling general population and people with chronic kidney disease: systematic review and meta-analysis. // *BMC Nephrol.* - 2017. № 8 –P. 248- 256.

224. Zanardo R. C, Perretti M., Wallace J. L. Annexin-1 is an endogenous gastroprotective factor against indomethacin-induced damage.// *Am. J. Physiol. Gastrointest. Liver Physiol.*- 2005. - 288 (3). - 481-486.

Д.Б.Пулатова, Ш.Э.Усманова, А.В.Якубов

ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ МЕХАНИЗМЫ ПОБОЧНЫХ ДЕЙСТВИЙ
НЕСТЕРОИДНОЙ ПРОТИВОВОСПАЛИТЕЛЬНОЙ ТЕРАПИИ ПРИ
РЕВМАТОИДНОМ АРТРИТЕ

(монография)

Бош мухаррир **О. Козлова**
Бадий мухаррир **Ж. Хамдамов**
Компютерда сахифаловчи **С. Султанова**

NASH.lits. AA № 8798
«TIBBIYOT NASHRIYOTI MATBAA UYI» MЧЖ
Toshkent shahri, Olmazor tumani, Shifokorlar, 21



TIBBIYOT NASHRIYOTI MATBAA UYI

Объем – 6,0 а.л. Тираж – 20. Формат 60x84. 1/16. Заказ № 2293-2023.
Отпечатано «TIBBIYOTNASHRIYOTIMATBAAUYI» MЧЖ
100109. Ул. Шифокорлар 21, тел: (998 71)214-90-64, e-mail: rio-tma@mail.ru
№ СВИДЕТЕЛЬСТВА: 7716