

DOI: 10.31082/1728-452X-2021-225-3-28-35

УДК 615.036.8

ПРОФИЛАКТИКА ЭУПАТИЛИНОМ ГАСТРОДУОДЕНОПАТИЙ, ИНДУЦИРОВАННЫХ ПРИМЕНЕНИЕМ НЕСТЕРОИДНЫХ ПРОТИВОВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ ПРЕПАРАТОВ У ПАЦИЕНТОВ С ОСТЕОАРТРИТОМ КОЛЕННЫХ СУСТАВОВ

Евгений П. ДЁМИН, <https://orcid.org/0000-0001-6335-7291>

ТОО «Медицинский центр «Тау Сункар Плюс», г. Алматы, Республика Казахстан



Дёмин Е.П.

Наиболее распространенными побочными эффектами от широкого применения нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП) являются гастроинтестинальные, однако рекомендованные для их предотвращения ингибиторы протонной помпы и мизопростол нередко и сами вызывают нежелательные реакции и нарушения, поэтому важным представляется альтернативное применение антиоксидантов с цитопротекторным действием, например, эупатилина.

Цель исследования. Оценить степень защиты эупатилином (активное вещество препарата Норвела) гастродуоденальной слизистой оболочки и переносимость у пациентов с остеоартритом коленных суставов, принимающих напроксен.

Материал и методы. Основная (напроксен и эупатилин) и контрольная (только напроксен) группы по 25 пациентов с остеоартритом коленных суставов второй стадии, сопоставимые по полу и возрасту, проходили дважды (в начале наблюдения и через две недели) эндоскопическое обследование с определением уреазного теста. Получено информированное согласие пациентов на участие в исследовании.

Результаты исследования. Установлено, что применение эупатилина в суточной дозе 180 мг в течение 14 дней у пациентов с остеоартритом коленных суставов, на фоне приема неселективного НПВП – напроксена в суточной дозе 825 мг в течение 10 дней, не только эффективный (степень защиты 84%), но и относительно безопасный метод профилактики развития НПВП-гастродуоденопатий и их осложнений.

Обсуждение. Полученные результаты исследования перекликаются с другими зарубежными и казахстанскими исследованиями, базирующимися на эндоскопических и гистологических данных в пользу применения эупатилина с гастропротективной целью.

Вывод. Препарат Норвела эффективно действует локально в слизистой оболочке желудочно-кишечного тракта, усиливает собственные факторы защиты, оказывает продолжительный противовоспалительный эффект, ускоряет нормальную регенерацию и восстановление поврежденной слизистой оболочки, хорошо переносится, не токсичен, что позволяет рекомендовать его для более широкого применения с целью цитогастропротекции во время проведения курсовой краткой/или долгосрочной терапии НПВП, в частности напроксеном, у пациентов с остеоартритом коленных суставов.

Ключевые слова: цитопротектор, гастропатия, энтеропатия, эупатилин, остеоартрит.

Для цитирования: Дёмин Е.П. Профилактика эупатилином гастродуоденопатий, индуцированных применением нестероидных противовоспалительных препаратов у пациентов с остеоартритом коленных суставов // Медицина (Алматы). 2021;3(225):28-35 doi: 10.31082/1728-452X-2021-225-3-28-35

Т У Ж Ы Р Ы М

ТІЗЕ БУЫНДАРЫНЫҢ ОСТЕОАРТРИТІ БАР НАУҚАСТАРДА СТЕРОИД ЕМЕС ҚАБЫНУҒА ҚАРСЫ ПРЕПАРАТТАРДЫ ҚОЛДАНУ АРҚЫЛЫ ТУЫНДАҒАН ГАСТРОДУОДЕНОПАТИЯНЫҢ АЛДЫН-АЛУ ҮШІН ЭУПАТИЛИНДІ ҚОЛДАНУ

Евгений П. ДЁМИН, <https://orcid.org/0000-0001-6335-7291>

«Тау сұңқар плюс» медицина орталығы» ЖШС, Алматы қ., Қазақстан Республикасы

Стероид емес қабынуға қарсы препараттарды (СЕҚҚП) кеңінен қолданудың ең көп таралған жанама әсерлері гастроинтестинальды, бірақ олардың алдын алу үшін ұсынылған протонды pompa мен мизопростол ингибиторлары жиі жағдайда өздері жағымсыз реакциялар мен бұзылушылықтарды тудырады, сондықтан цитопротекторлық әсері бар антиоксиданттарды балама қолдану маңызды болып табылады, мысалы, эупатилин.

Мақсаты. Гастродуоденальды шырышты қабықтың эупатилинмен (Норвела препаратының белсенді заты) қорғалу дәрежесін және напроксенді қабылдайтын тізе буындарының остеоартриті бар пациенттердің оған төзімділігін бағалау.

Материал және әдістері. Жынысы мен жасы бойынша салыстырылатын екінші сатыдағы тізе буындарының остеоартриті бар 25 пациенттің негізгі (напроксен және эупатилин) және бақылау (тек напроксен) топтары уреаз тестін анықтай отырып, екі рет (бақылаудың басында және екі аптадан кейін) эндоскопиялық тексеруден өтті.

Зерттеудің негізгі нәтижесі. Селективті емес СЕҚҚП – напроксенді 10 күн бойы 825 мг тәуліктік дозада қабылдау аясында тізе буындарының остеоартриті бар пациенттерде 14 күн ішінде 180 мг тәуліктік дозада эупатилинді қолдану тек тиімді (84% қорғау дәрежесі) ғана емес, сондай-

Контакты: Дёмин Евгений Павлович, кандидат медицинских наук, врач-ревматолог, ТОО «Медицинский центр «Тау Сункар Плюс», г. Алматы, e-mail: yudjin_d@mail.ru.

Contacts: Evgeniy P Dyomin, Candidate of Medical Sciences, Rheumatologist, «Tau Sunkar Plus» Medical Center, Almaty, e-mail: yudjin_d@mail.ru.

Поступила: 15.11.2021
Принята в печать: 30.11.2021

ақ СЕҚҚП-гастроуденопатиялар мен олардың асқынуларының алдын алудың салыстырмалы қауіпсіз әдісі екендігі анықталды.

Талқылауы. Зерттеудің алынған нәтижелері гастропротективті мақсатта эупатилинді қолдану пайдасына эндоскопиялық және гистологиялық деректерге негізделген басқа шетелдік және қазақстандық зерттеулермен үндеседі.

Қорытынды. Норвела препараты асқазан-ішек жолының шырышты қабығында жергілікті тиімді әрекет етеді, өзінің қорғаныс факторларын күшейтеді, ұзақ уақыт қабынуға қарсы әсер береді, зақымданған шырышты қабықтың қалыпты регенерациясын және қалпына келуін жеделдетеді, жақсы төзімді, ұйытты емес, бұл оны қысқа және/немесе ұзақ мерзімді СЕҚҚП, атап айтқанда, тізе буындарының остеоартриті бар пациенттерде напроксенмен курстық ем жүргізу кезінде цитогастропротекция мақсатында неғұрлым кең қолдану үшін ұсынуға мүмкіндік береді.

Негізгі сөздер: цитопротектор, гастропатия, энтеропатия, эупатилин, остеоартрит.

S U M M A R Y

PREVENTION OF GASTRODUODENOPATHY INDUCED BY THE USE OF NONSTEROIDAL ANTI-INFLAMMATORY DRUGS IN PATIENTS WITH OSTEOARTHRITIS OF THE KNEE JOINTS WITH EUPATILINE

Evgeny P DYOMIN, <https://orcid.org/0000-0001-6335-7291>

«Tau Sunkar Plus» Medical Center, Almaty, Republic of Kazakhstan

The most common side effects from the widespread use of nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) are gastrointestinal, however, proton pump inhibitors and misoprostol recommended for their prevention often cause undesirable reactions and disorders themselves, so it is important to use alternative antioxidants with cytoprotective action, for example, eupatiline.

Objective. To evaluate the degree of protection of the gastroduodenal mucosa with eupatiline (the active substance of the drug Norvela) and tolerability in patients with osteoarthritis of the knee joints taking naproxen.

Material and methods. The main (naproxen and eupatiline) and control (naproxen only) groups of 25 patients with osteoarthritis of the knee joints of the second stage, comparable in gender and age, underwent endoscopic examination twice (at the beginning of the follow-up and two weeks later), with the determination of a urease test. Informed consent was obtained from patients to participate in the study.

The main result of the study. It was found that the use of eupatiline at a daily dose of 180 mg for 14 days in patients with osteoarthritis of the knee joints, against the background of taking a non-selective NSAID – naproxen at a daily dose of 825 mg for 10 days, is not only effective (degree of protection 84%), but also a relatively safe method of preventing the development of NSAIDs-gastroduodenopathies and their complications.

Discussion. The obtained results of the study echo other foreign and Kazakh studies based on endoscopic and histological data in favor of the use of eupatiline with a gastroprotective purpose.

Conclusion. The drug Norvela effectively acts locally in the mucous membrane of the gastrointestinal tract, enhances its own protective factors, has a long-lasting anti-inflammatory effect, accelerates normal regeneration and restoration of the damaged mucous membrane, is well tolerated, non-toxic, which allows it to be recommended for wider use for cytogastroprotection during the course of short-and/or long-term NSAID therapy, in particular naproxen, in patients with osteoarthritis of the knee joints.

Keywords: cytoprotector, gastropathy, enteropathy, eupatiline, osteoarthritis.

For reference: Dyomin EP. Prevention of gastroduodenopathy induced by the use of nonsteroidal anti-inflammatory drugs in patients with osteoarthritis of the knee joints with eupatiline. *Meditsina (Almaty) = Medicine (Almaty)*. 2021;3(225):28-35 (In Russ.). doi: 10.31082/1728-452X-2021-225-3-28-35

Около 1,2% населения во всем мире принимает нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) регулярно, значительное количество людей пользуется ими периодически – краткосрочно, в качестве обезболивающих и противовоспалительных лекарственных средств [1]. НПВП чрезвычайно широко востребованы у пациентов, страдающих различными заболеваниями костно-мышечной системы и соединительной ткани, и относятся к числу наиболее важных симптом-модифицирующих лекарственных средств. Положительные терапевтические эффекты НПВП связаны с их способностью ингибировать циклооксигеназу (ЦОГ-2), побочные – с ингибированием ЦОГ-1. Гастроэнтерологические побочные эффекты НПВП встречаются у 30-40% пациентов, когда может поражаться любой отдел желудочно-кишечного

тракта (пищевод, желудок, кишечник), и связаны преимущественно с подавлением синтеза в слизистой оболочке защитной слизи и простагландина PGE₂. Наиболее распространенным является НПВП-гастропатия, которая объединяет комплекс желудочных проявлений (эрозивно-язвенные поражения), возникающих под воздействием НПВП и имеющих характерные клинико-эндоскопические проявления. Термин «НПВП-гастропатия» был предложен в 1986 г. S.H. Roth [2]. В целом, у пациентов, принимающих НПВП, абсолютный риск гастроэнтерологических осложнений увеличивается в 7 раз, потребность в стационарном лечении – в 6 раз, а смертность в 2 раза выше, чем в популяции [3]. Поэтому особое внимание уделяется проблеме безопасного применения НПВП как одной из наиболее актуальных в современной клинической медицине.

Для профилактики НПВП-гастропатий доказанной следует считать эффективность двойной дозы блокаторов H_2 -гистаминорецепторов, стандартной дозы ингибиторов протонной помпы (ИПП) и мизопростола, что нашло своё отражение в действующем клиническом протоколе диагностики и лечения НПВП-индуцированных гастропатий [4] и современных рекомендациях по лечению и профилактике НПВП-гастропатий [5], которые рекомендуют использовать ИПП в качестве основной группы лекарственных средств ввиду наибольшего количества доказательств их пользы при низком риске побочных эффектов [6]. Но ИПП, подавляя кислотообразование в желудке, не оказывают прямого цитопротективного действия, а возникающий от их применения низкий уровень внутрижелудочного pH может ухудшать течение НПВП-индуцированных повреждений гастродуоденальной слизистой оболочки [7]. Появившиеся в последние годы данные о неблагоприятных побочных эффектах длительного приема ИПП (нарушение всасывания витамина B12 и микроэлементов, остеопороз и повышение риска переломов, повышение риска кишечных инфекций и пневмоний, снижение эффективности действия других лекарств, повышение риска инфаркта миокарда и развития хронической болезни почек) ограничивают их длительное непрерывное применение в определенных группах больных [8]. Длительный прием ИПП может способствовать развитию синдрома избыточного бактериального роста в тонкой кишке, являющегося одним из основных факторов развития НПВП-энтеропатий [9].

Профилактический эффект мизопростола, синтетического аналога простагландина E1, был изучен у 8843 больных ревматоидным артритом, получавших НПВП в рандомизированном двойном слепом плацебо-контролируемом 6-месячном исследовании MUCOSA. При применении мизопростола частота осложнений со стороны желудочно-кишечного тракта снизилась на 26,6%, а частота серьезных подтвержденных осложнений – на 40%. Наибольший эффект был отмечен у пациентов группы высокого желудочно-кишечного риска (у пациентов с язвой в анамнезе риск кровотечения снизился на 50%) [10]. Однако применение мизопростола характеризовалось частым развитием побочных эффектов: желудочной диспепсии, диареи, системной вазодилатации (гипотонии, головных болей, гиперемии лица), что особенно существенно для лиц пожилого возраста. В исследованиях подтверждена высокая частота побочных эффектов при применении мизопростола – 25% против 10-12% при применении ингибитора протонной помпы [1]. При этом число отрицательных моментов его использования дополняет необходимость частого приема (4 раза в день) и высокая стоимость. Поэтому в настоящее время мизопростол, несмотря на патогенетическое обоснование, редко используется в клинической практике для профилактики и лечения НПВП-гастропатии.

Ингибирование образования активных форм кислорода путем использования антиоксидантов сегодня представляет альтернативный перспективный путь профилактики НПВП-индуцированных эрозивно-язвенных повреждений желудочно-кишечного тракта. Одним из таких антиоксидантов является природный препарат Норвела, содержащий концентрат эупатилина.

Эупатилин (*Eupatilin*) – один из многочисленных компонентов Китайской полыни (*Artemisia argyi* Levl. et Vant. Family: *Asteraceae* или *Artemisia species*, including *Chinese mugwort*, семейство Астровые (*Asteraceae*), в состав которой входят флавоны эупатилин и яцеосидин (flavones eupatilin

and jaceosidin). В портале drug.com написано: Eupatilin. Терапевтическая категория: противовоспалительное средство, химическое название: 2-(3,4-dimethoxyphenyl)-5,7-dihydroxy-6-methoxychromen-4-one (IUPAC), лекарственное средство с цитопротективным воздействием на слизистую оболочку желудка. Проведенные доклинические исследования показывают наличие у эупатилина антиоксидантных свойств в слизистой оболочке желудка [11]. Этот эффект сопровождается изменениями в экспрессии генов антиоксидантных компонентов слизистой [12], ингибирует эрозивное воздействие этанола на слизистую оболочку желудка [13], обладает бактериостатическим действием в отношении микроба *Helicobacter pylori* [14], противовоспалительным действием за счет ингибирования активации иммунокомпетентных клеток [15], подавляет рост раковых клеток слизистой оболочки желудка [16], уменьшает степень выраженности хронического рефлюкс-гастрита [17], уменьшает повышенную проницаемость кишечника, вызванную индометацином [18], ингибирует факторы иммуно-воспалительной реакции, индуцированной липополисахаридными антигенами [19].

Эупатилин – активная субстанция лекарственного средства Норвела, при приеме внутрь 68% от принятой дозы не абсорбируется. Абсолютная биоактивность составляет 3,9%, что указывает на его преимущественно локальное действие в области слизистой оболочки желудочно-кишечного тракта. Эупатилин через ингибирование образования активных форм кислорода и модуляцию киназы p38, транскрипционных ядерных фактор-(NKFB)-зависимых путей подавляет образование и высвобождение медиаторов воспаления в гастродуоденальной слизистой оболочке, активизирует продукцию простагландинов (PGE_2), защитной слизи и бикарбонатов [20]. В исследовании эффективности эупатилина при эрозивном гастрите [21] в качестве сравнительного лекарственного средства использовался Cet-gaxate (Benzenepropanoic acid, 4-[[[4-(aminomethyl) cyclohexyl] carbonyl]oxy]-, trans-) – препарат с изученным гастропротективным действием [22]. Исследование включало оценку эффективности по эндоскопической градационной шкале степени выраженности эрозивного повреждения слизистой оболочки желудка: 1 балл – нет эрозий, 2 балла – 1-2 эрозии, 3 балла – 3-5 эрозий и 4 балла – 6 и более. Всего в группе пациентов, получающих эупатилин, 512 человек (протокольная группа – 457), разделенных на 2 подгруппы: получавших суточную дозу 180 мг (n=186) и дозу 360 мг (n=140). Лечение препаратом сравнения проведено у 186 пациентов. Авторы обнаружили эндоскопическое улучшение (уменьшение степени эрозирования) в протокольной группе у 67%, 65% при лечении эупатилином на протяжении 2 недель против 46%, леченных препаратом сравнения. Результаты были статистически достоверны. Неблагоприятные реакции легкой степени отмечены в 7,2% случаев, наиболее часто наблюдались диспепсия – 1%, тошнота – 1% и диарея – 1%. Исследование рандомизированное, контролируемое и в целом подтверждает высокую эффективность эупатилина при эрозивном гастрите, хорошую переносимость и высокую безопасность.

Другое клиническое исследование лекарственного средства, содержащего эупатилин, выполнено при НПВП-гастропатии в сравнении с мизопростолом [23]. Исследование было мультицентровым, рандомизированным, сравнительным по эффективности, с включением 266 практически здоровых лиц, принимающих НПВП (ацеклофенак 100 мг дважды в

день) на протяжении 4 недель. В группах было равное количество пациентов (по 133 в каждой), принимавших НПВП и препарат, содержащий эупатилин, или НПВП и мизопростол. В качестве первичной точки выбрано уменьшение эндоскопически определяемых эрозий слизистой желудка и 12-перстной кишки. Положительный эффект в группе леченных эупатилином составил 87,3% в слизистой желудка и 97,7% в слизистой 12-перстной кишки против 95,6 и 96,2% при лечении мизопростолом. Полученные результаты доказывают терапевтическую эквивалентность эффективности препарата, содержащего эупатилин, и классического цитопротектора мизопростол в отношении частоты развития повреждений слизистой оболочки НПВП. При этом по частоте неблагоприятных реакций эупатилин оказался более безопасным, например: частота абдоминальной боли составила 15,8% у мизопростол и 10% у эупатилина, частота дискомфорта – 32 и 16% соответственно. Таким образом, по сравнению с мизопростолом эупатилин переносится лучше.

Цель исследования – определить частоту развития эрозивно-язвенных поражений гастродуоденальной зоны вследствие приема НПВП на фоне сопутствующего профилактического применения эупатилина (Норвела) с оценкой эффективности и переносимости последнего.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

В рандомизированном исследовании участвовали 50 больных в возрасте от 50 до 65 лет (средний возраст 58,3±4,5 года), которые в течение 10 дней принимали напроксен по 275 мг 3 раза в сутки после еды (суточная доза – 825 мг) по поводу остеоартрита коленных суставов 2 стадии. Информированное согласие пациентов на участие в исследовании было получено.

Исключались больные с тяжелыми сопутствующими заболеваниями печени или почек, клинически значимой

патологией верхних отделов желудочно-кишечного тракта, подтвержденной при проведении эзофагогастродуоденоскопии (ЭГДС) (гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, варикозное расширение вен пищевода, пептические язвы или опухоли), пациенты после операций на желудке и принимавшие последний месяц препараты, подавляющие секреторную функцию желудка, цитопротекторы, прокинетики, НПВП, кортикостероиды и антикоагулянты.

Компьютерным методом случайных чисел все пациенты были рандомизированы в соотношении 1:1 на 2 группы. В течение всего периода приема напроксена пациентам основной группы (25 пациентов) дополнительно назначали эупатилин (Норвела) по 60 мг (1 таблетка) 3 раза в день за 20 минут до еды в течение двух недель (14 дней). Пациенты контрольной группы (25 пациентов) принимали только напроксен без дополнительной гастропротекции.

До начала исследования у всех пациентов проводили скрининговую ЭГДС и повторяли через 2 недели от начала наблюдения, либо раньше – в случае появления выраженного болевого синдрома и/или диспептических симптомов, не устраняющихся дополнительным приемом антацидов, признаков явного или скрытого желудочного кровотечения. Язва расценивалась как подрытый дефект слизистой 3 мм и более в диаметре, эрозия – как поверхностные дефекты слизистой менее 3 мм в диаметре, а внутрислизистые кровоизлияния – как геморрагические поражения без поверхностных дефектов. Выявленные повреждения слизистой оболочки оценивали при помощи модифицированной шкалы Lanza, числом от 0 до 4, в процессе скрининга и в конце исследования. Во всех случаях во время эндоскопии проводился быстрый уреазный тест на наличие инфекции *Helicobacter pylori*, а также фотодокументирование. Характеристика обследованных больных представлена в таблице 1.

Таблица 1 - Характеристика пациентов, участвовавших в исследовании

Показатели	Основная группа (n=25)	Контрольная группа (n=25)
Пол (мужчины/женщины)	12/13	10/15
Возраст, годы	57,2±7,4	59,2±5,2
<i>Helicobacter pylori</i> +	14 (56%)	15 (60%)
Продолжительность заболевания	7,2±5,6	7,4±5,2
Выявленные эндоскопические изменения по шкале Lanza		
0	20	19
1	4	4
2	1	2
3	0	0
4	0	0

Критерием эффективности была суммарная частота развития эрозий и язв гастродуоденальной зоны, которую определяли после окончания лечения (в основном через 2 недели от начала наблюдения) по данным ЭГДС. Вторичной точкой эффективности была частота развития диспептических симптомов и побочных эффектов. Оценку диспепсии с проверкой дневника симптомов, а также контроль приема исследуемого препарата и напроксена проводили 4 раза в течение 2 недель исследования. Тяжесть диспепсии оценивали по четырехбалльной визуально-аналоговой шкале. Отмечали частоту и характер побочных эффектов: 1) симптомы диспепсии (раннее насыщение, вздутие, тошнота, рвота, изжога, отрыжка кислым, нарушения стула); 2) развитие осложнений – не устраняемая эпигастральная боль (выражен-

ная боль по 4-балльной шкале продолжительностью более 3 дней) или диспепсия (умеренная боль по 4-балльной шкале более 5 дней) между контрольными осмотрами. Рассчитывали среднюю ошибку соответствующего показателя ($m \pm$), t -критерий для сравнения частотных характеристик и средних величин с обработкой в Statistica 6.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Язвы желудка на фоне приема напроксена были выявлены у 1 (4%) пациента основной группы и 2 (8%) контрольной группы, язвы двенадцатиперстной кишки – только у 2 (8%) контрольной группы. Всего пептические язвы гастродуоденальной зоны были выявлены у 1 (4%) больного в группе эупатилина и 4 (16%) больных в контрольной груп-

пе, то есть, кумулятивная частота возникновения пептических язв в группе эупатилина (4%) была достоверно ниже, чем в контрольной группе (16%; $p < 0,05$). У всех больных с пептическими язвами отмечались сопутствующие эрозивные изменения гастродуоденальной зоны (от 0 до 4 по шкале Lanza). Совокупная частота появления эрозий гастродуоденальной зоны по шкале Lanza в основной и контрольной группах составила соответственно 16% (у 4 из 25 пациентов) и 36% (у 9 из 25 пациентов). В целом частота

эндоскопически видимых повреждений гастродуоденальной зоны в группе эупатилина (16%) была достоверно ниже, чем в контрольной группе (36%; $p < 0,05$), что представлено в таблице 2.

Таким образом, степень защиты слизистой оболочки желудочно-кишечного тракта от неселективного НПВП – напроксена при дополнительном приеме эупатилина (Норвела) в течение двух недель составила 84% (у 21 из 25 пациентов).

Таблица 2 - Выявленные НПВП-гастродуоденопатии у пациентов, участвовавших в исследовании

Показатель	Основная группа (n=25)	Контрольная группа (n=25)
Язва желудка	1 (4%)	2 (8%)
Язва 12-перстной кишки	-	2 (8%)
Всего язв	1 (4%)	4 (16%)
Выявленные эндоскопические изменения по шкале Lanza	4 (16%)	9 (36%)
0	0	0
1	1	2
2	2	1
3	0	2
4	1	4

Большая часть пациентов с НПВП-индуцированными гастродуоденопатиями в основной и контрольной группах (соответственно 56 и 60% пациентов) была инфицирована

Helicobacter pylori. Выявленная инфекция и НПВП оказывали синергическое повреждающее действие на слизистую оболочку. Частота побочных эффектов представлена в таблице 3.

Таблица 3 - Нежелательные явления терапии, выявленные в группах в ходе исследования

Показатель	Основная группа (n=25)	Контрольная группа (n=25)
Боль в эпигастрии	1 (4%)	4 (16%)
Изжога	1 (4%)	3 (12%)
Тошнота	2 (8%)	3 (12%)
Рвота	-	1 (4%)
Вздутие живота	3 (12%)	5 (20%)
Диарея	2 (8%)	4 (16%)
Запор	-	1 (4%)
Желудочно-кишечное кровотечение	-	1 (4%)
Всего	9 (36%)	22 (88%)

Зарегистрированная частота развития НПВП-индуцированных диспептических симптомов и осложнений в основной группе была достоверно ниже (36%), чем в контрольной группе пациентов (88%; $p < 0,05$), не получавших эупатилин. У 1 (4%) пациента контрольной группы развилось желудочно-кишечное кровотечение (мелена), оставленное консервативным путем.

Применение эупатилина (Норвела) по 60 мг (1 таблетка) 3 раза в день за 20 минут до еды в течение двух недель (14 дней) у пациентов с остеоартритом коленных суставов 2 стадии, на фоне приема неселективного, но относительно кардио-безопасного НПВП напроксена по 275 мг 3 раза в сутки после еды в течение 10 дней, не только эффективный (степень защиты 84%), но и относительно безопасный метод профилактики развития НПВП-гастродуоденопатий и их осложнений (кумулятивно симптомы диспепсии отмечены у 36% пациентов после совместного приема эупатилина и напроксена, по сравнению с 88% – без эупатилина).

ОБСУЖДЕНИЕ

К сожалению, необходимый прием НПВП сопровождается повышением риска развития язв слизистой оболочки

желудка и 12-перстной кишки, частота возникновения которых составляет в среднем 15-30% [24].

Полученные данные в этом исследовании о клинической эффективности эупатилина согласуются с данными проведенных ранее зарубежных рандомизированных контролируемых исследований, сравнивающих эффективность эупатилина и синтетического аналога простагландинов мизопростол. Так в опубликованном в 2014 г. [25] мультицентровом двойном слепом рандомизированном исследовании с активным контролем было включено 520 пациентов, получавших НПВП (ацеклофенак 100 мг 2 раза в день) в течение 4 недель. Пациенты были рандомизированы в 2 группы: 236 пациентов получали препарат, содержащий эупатилин (по 60 мг 3 раза в день), 242 – мизопростол (200 мг 3 раза в день). Учитывались следующие параметры: по первичной точке – оценка степени эффективности гастропротекции по результатам динамической дуоденоскопии (до и после 4 недель), вторичной точке – степень цитопротекции дуоденальной слизистой оболочки и частота образования язв слизистой. Эффективность гастропротекции (степень защиты слизистой оболочки желудка) после 4 недель лечения составила 81,4% для эупатилина (192/236

пациентов) и 89,3% для мизопростола (216/242 пациента), эффективность защиты двенадцатиперстной кишки – 98,7% для эупатилина и 99,1% для мизопростола. Разность в эффективности до 14,2% не является статистически значимой и свидетельствует о сопоставимой терапевтической эффективности эупатилина по отношению к мизопростолу. Частота побочных явлений в группах эупатилина и мизопростола не отличалась, однако частота симптомов со стороны желудочно-кишечного тракта была существенно ниже в группе эупатилина ($-0,2 \pm 2,8$ против $1,2 \pm 3,2$; $p < 0,0001$). Оказалось, что эупатилин так же эффективен, как мизопростол, в профилактике НПВП-индуцированных гастродуоденальных повреждений слизистой оболочки и имеет лучший профиль безопасности в отношении побочных реакций со стороны желудочно-кишечного тракта.

Гастропротекция – это профилактика химически индуцированных геморрагических эрозий желудка веществами, отличными от оказывающих ингибирующее воздействие на кислотную секрецию в желудке, при этом

сохранение микроциркуляции является ключевым элементом [20]. Доказано, что гастропротектор эупатилин не оказывает ингибирующего воздействия на кислотную секрецию слизистой оболочки желудка, стимулирует защитные механизмы муцина и адекватную регенерацию слизистой желудка, в частности у лиц, принимающих НПВП [26]. Кроме того, получены экспериментальные сведения о хондропротективных эффектах эупатилина при остеоартрозе [27]. Доказано противовоспалительное и цитопротективное действие в отношении поджелудочной железы и печени, получены данные о влиянии эупатилина на моторику нижних отделов кишечника – оказывает спазмолитический эффект [28]. Комбинация эупатилина с ингибитором протонной помпы позволяет повысить эффективность терапии и защиты слизистой оболочки желудочно-кишечного тракта у пациентов, вынужденных часто и/или длительно применять НПВП, своевременно нивелировать нежелательные гастроинтестинальные реакции, ассоциированные с приёмом НПВП (табл. 4) [9].

Таблица 4 - Основные механизмы терапии гастродуоденальных осложнений, вызванных приемом НПВП, связанные с применением ингибитора протонной помпы (ИПП) и эупатилина

Механизм	ИПП	Эупатилин
Повышение синтеза слизи и бикарбонатов в слизистой оболочке	-	+
Повышение синтеза эндогенного простагландина PGE2 и снижение выработки PGF1 α	-	+
Улучшение местного кровоснабжения	-	+
Снижение провоспалительных цитокинов (лейкотриена LtD4, интерлейкинов IL, фактора некроза опухоли FNT α)	-	+
Влияние (подавление) на базальную секрецию и выработку соляной кислоты (HCl)	+	-
Антиоксидантный эффект, блокада образования биореактивных форм кислорода, предотвращение перекисного окисления липидов	-	+
Бактериостатическое действие в отношении <i>Helicobacter pylori</i> и избыточного бактериального роста в кишечнике	-	+

Полученные результаты настоящего исследования перекликаются с другим казахстанским исследованием, в котором выяснено, что гастропротектор растительного происхождения Норвела (эупатилин) достоверно уменьшает гастроинтестинальные симптомы и эрозивно-язвенные повреждения слизистой желудка и двенадцатиперстной кишки, вызванные длительным (более 5 дней) применением нестероидных противовоспалительных препаратов – была доказана эндоскопическая и гистологическая эффективность. Так, на фоне терапии отмечено уменьшение язвенных поражений двенадцатиперстной кишки ($p=0,016$, критерий Мак-Немара), а также эрозивных повреждений желудка, с уменьшением количества баллов по шкале Lanza ($p=0,0009$, критерий Уилкоксона). Гистологически отмечено уменьшение как степени воспаления слизистой желудка ($p=0,0001$), так и стадии атрофии ($p=0,0008$, критерий Уилкоксона) [29].

Отмеченные факты придают большую уверенность при выборе эупатилина у пациентов, страдающих остеоартритом и прочими дегенеративно-воспалительными заболеваниями опорно-двигательного аппарата, что, несомненно, требует продолжения исследований для рекомендации более широкого применения лекарственных препаратов, содержащих эупатилин, как минимум в качестве природного безопасного цитопротектора для профилактики НПВП-ин-

дуцированных эрозивно-язвенных поражений желудка и двенадцатиперстной кишки.

ВЫВОДЫ

1. Полученные данные дают основание рассматривать препарат Норвела как эффективное лекарственное средство для профилактики НПВП-индуцированных эрозивно-язвенных поражений слизистой оболочки желудка и двенадцатиперстной кишки с благоприятным профилем безопасности. Норвела предоставляет практическому врачу новый подход и возможность выбора способа профилактики НПВП-гастропатии без угрозы истощения, атрофии слизистой оболочки, развития дисбиоза кишечника.

2. Природный цитопротектор эупатилин в дозе 60 мг 3 раза в день в течение 2 недель может быть использован для профилактики НПВП-индуцированных эрозивно-язвенных поражений слизистой оболочки желудка и двенадцатиперстной кишки у пациентов с остеоартритом коленных суставов, получающих НПВП с обезболивающей и противовоспалительной целью.

3. Препарат Норвела действует локально в слизистой оболочке желудочно-кишечного тракта, усиливает естественные факторы защиты, оказывает продолжительный противовоспалительный эффект, ускоряет нормальную регенерацию и восстановление поврежденной слизистой оболочки, хорошо

переносится, не токсичен и не накапливается, что позволяет рекомендовать его для более широкого применения с целью цитогастропротекции во время проведения необходимой курсовой кратко- и долгосрочной терапии НПВП.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ.

Прием эупатилина (Норвела) по 1 таблетке 60 мг 3 раза в день за 20 минут до еды в течение двух недель обеспечивает 84% (у 21 из 25 пациентов) степень защиты слизистой оболочки желудочно-кишечного тракта, подтвержденную при эндоскопии, от повреждающего побочного действия неселективного нестероидного противовоспалительного препарата naproxen, применявшегося по 1 таблетке 275 мг 3 раза в день после еды в течение 10 дней у пациентов с остеоартритом коленных суставов 2 стадии по сравнению с контролем. Использование эупатилина (Норвела) с гастропротективной целью является успешным альтернативным методом нивелирования нежелательных гастроэн-

терологических проявлений от применения нестероидных противовоспалительных препаратов, в частности у пациентов с остеоартритом.

Прозрачность исследования

Исследование не имело спонсорской поддержки. Автор несет полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать

Декларация о финансовых и других взаимоотношениях.

Автор статьи непосредственно проводил исследование и составил представленную концепцию рукописи.

Конфликт интересов

Автор декларирует отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Препарат Норвела (эупатилин) приобретался пациентами самостоятельно в аптечной розничной сети по назначению автора исследования.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Tae Oh Young, Byong Kweon Ryu, Jun I. Ko et al. Protective Effect of DA-9601, an Extract of Artemisiae Herba, against Naproxen-induced Gastric Damage in Arthritic Rats // Arch. Pharm. Res. 1997;20(5):414–419
2. Roth S.H. Nonsteroidal anti-inflammatory drug gastropathy. We started it – can we stop it? // Archives of Internal Medicine. 1986;146:1075–1076
3. Насонов Е.Л. Нестероидные противовоспалительные препараты: проблемы безопасности лечения // Consilium Medicum. 1999;1(5):13–18
4. Клинический протокол диагностики и лечения НПВП-индуцированных гастропатий. 1986;146:1075-1076 Одобрен Объединенной комиссией по качеству медицинских услуг Министерства здравоохранения Республики Казахстан от «19» апреля 2019 года, Протокол №63. https://online.zakon.kz/Document/?doc_id=39701487
5. Каратеев А.Е., Насонов Е.Л., Ивашкин В.Т. и др.; Ассоциация ревматологов России, Российское общество по изучению боли, Российская гастроэнтерологическая ассоциация, Российское научное медицинское общество терапевтов, Ассоциация травматологов-ортопедов России, Российская ассоциация паллиативной медицины. Рациональное использование нестероидных противовоспалительных препаратов. Клинические рекомендации // Научно-практическая ревматология. 2018;56(Прил. 1):1-29. doi: 10.14412/1995-4484-2018-1-29
6. Lanza F., Chan F.K., Quigley E. et al. Guidelines for Prevention of NSAID-Related Ulcer Complications // Am. J. Gastroenterol. 2009;104(3):728–738. doi: 10.1038/ajg.2009.115
7. Moore R.A., Sheena Derry, Lee S. Simon et al. Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drugs, Gastroprotection, and Benefit–Risk // Pain Pract. 2014;14:378–395. doi: 10.1111/papr.12100
8. Park Jun Yeon, Dahae Lee, Hyuk-Jai Jang et al. Protective Effect of Artemisia asiatica Extract and Its Active Compound Eupatilin against Cisplatin-Induced Renal Damage // Evid. Based Complement. Altern. Med. 2015;15:483980. doi: 10.1155/2015/483980
9. Ткач С.М., Онишчук Л.А. Эффективность и безопасность эупатилина в профилактике НПВП-гастропатий // Газета «Новости медицины и фармации». 2017;15(634):27-31
10. Lanza F.L. A guideline for the treatment and prevention of NSAID-induced ulcers. Members of the Ad Hoc Committee on Practice Parameters of the American College of Gastroenterology // Am. J. Gastroenterol. 1998;93(11):2037–2046. doi: 10.1111/j.1572-0241.1998.00588.x.
11. Tae Young Oh, Joon-Young Lee, In So Kweon et al. Robotics Cytoprotective effects of eupatilin, a novel antioxidative flavone, in oxidative stress-induced gastric mucosal cell damage // Gastroenterology. 2003;124;4(Suppl.1):A
12. Eun-Ju Choi, Hyun-Mee Oh, Bo-Ra Na, et al. Eupatilin protects gastric epithelial cells from oxidative damage and down-regulates genes responsible for the cellular oxidative stress // Pharm Res. 2008;25(6):1355-64. doi: 10.1007/s11095-008-9531-5

REFERENCES

1. Tae Oh Young, Byong Kweon Ryu, Jun I. Ko et al. Protective Effect of DA-9601, an Extract of Artemisiae Herba, against Naproxen-induced Gastric Damage in Arthritic Rats. Arch. Pharm. Res. 1997;20(5):414–419
2. Roth SH. Nonsteroidal anti-inflammatory drug gastropathy. We started it – can we stop it? // Archives of Internal Medicine. 1986 vol. 146, P. 1075-1076
3. Nasonov EL. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs: problems of treatment safety // Consilium Medicum = Consilium Medicum. 1999;1(5):13-18 (In Russ.)
4. Klinicheskii protokol diagnostiki i lecheniia NPVP-indutsirovannykh gastropatii, Odobren Obieedinennoi komissiei po kachestvu meditsinskikh uslug Ministerstva zdravookhraneniia Respubliki Kazakhstan ot «19» apreliia 2019 goda, Protokol №63 [Clinical protocol for the diagnosis and treatment of NSAID-induced gastropathies, Approved by the Joint Commission on the Quality of Medical Services of the Ministry of Health of the Republic of Kazakhstan dated April 19, 2019, Protocol No. 63]. Available from: https://online.zakon.kz/Document/?doc_id=39701487
5. Karateev AE, Nasonov EL, Ivashkin VT, et al; Association of Rheumatologists of Russia, Russian Society for the Study of Pain, Russian Gastroenterology Association, Russian Scientific Medical Society of Therapists, Association of Traumatologists and Orthopedists of Russia, Russian Association of Palliative Medicine. Rational use of nonsteroidal anti-inflammatory drugs. Clinical guidelines. Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice. 2018;56(Suppl. 1):1–29 (In Russ.). doi: 10.14412/1995-4484-2018-1-29
6. Lanza F, Chan FK, Quigley E, et al. Guidelines for Prevention of NSAID-Related Ulcer Complications. Am. J. Gastroenterol. 2009;104(3):728–738. doi: 10.1038/ajg.2009.115
7. Moore RA, Sheena Derry, Lee S. Simon et al. Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drugs, Gastroprotection, and Benefit–Risk. Pain Pract. 2014;14:378–395. doi: 10.1111/papr.12100
8. Park Jun Yeon, Dahae Lee, Hyuk-Jai Jang et al. Protective Effect of Artemisia asiatica Extract and Its Active Compound Eupatilin against Cisplatin-Induced Renal Damage. Evid. Based Complement. Altern. Med. 2015;15:483980. doi: 10.1155/2015/483980
9. Tkach SM, Onishchuk LA. Efficacy and safety of eupatilin in the prevention of NSAID-gastropathies. Gazeta «Novosti meditsiny i farmatsii» = The newspaper "News of Medicine and Pharmacy". 2017;15(634):27-31. (In Russ.)
10. Lanza FL. A guideline for the treatment and prevention of NSAID-induced ulcers. Members of the Ad Hoc Committee on Practice Parameters of the American College of Gastroenterology. Am. J. Gastroenterol. 1998;93(11):2037–2046. doi: 10.1111/j.1572-0241.1998.00588.x.
11. Tae Young Oh, Joon-Young Lee, In So Kweon, et al. Robotics Cytoprotective effects of eupatilin, a novel antioxidative flavone, in oxidative stress-induced gastric mucosal cell damage. Gastroenterology. 2003;124;4(Suppl.1):A

13. Huh K., Kwon T.H., Shin U.S. et al. Inhibitory effects of DA-9601 on ethanol-induced gastrohemorrhagic lesions and gastric xanthine oxidase activity in rats // *J. Ethnopharmacol.* 2003;88(2-3):269-73. doi: 10.1016/s0378-8741(03)00235-6
14. Ko S.H., Yoo D.Y., Kim Y.J. et al. A mechanism for the action of the compound DA-6034 on NF- κ B pathway activation in *Helicobacter pylori*-infected gastric epithelial cells // *Scand J. Immunol.* 2011;74(3):253-263. doi: 10.1111/j.1365-3083.2011.02577.x.
15. Lee J.S., Kim H.S., Hahm K.B. Inhibitory effects of 7-carboxymethoxy-3',4',5-trimethoxyflavone (DA-6034) on *Helicobacter pylori*-induced NF-kappa B activation and iNOS expression in AGS cells // *Ann NY Acad. Sci.* 2007; 1095:527-535. doi: 10.1196/annals.1397.057
16. Byeong Bae Park, Jin sun Yoon, Eun shil Kim et al. Inhibitory effects of eupatilin on tumor invasion of human gastric cancer MKN-1 cell // *Tumor. Biol.* 2013;34:875-885
17. Tae Young Oh, Chang Yell Shin, Yong Sung Sohn et al. Therapeutic effect of DA-9601 on chronic reflux gastritis induced by sodium taurocholate in rats // *World J Gastroenterol.* 2005;11(47):7430-7435. doi: 10.3748/wjg.v11.i47.7430
18. Dong Shin Kwak, Oh Young Lee, Kang Nyeong Lee, et al. Tu 1246 The effect of eupatillin on indomethacin induced small intestinal injury and intestinal permeability // *Gastroenterology.* 2014; 146(50):S-794. doi: 10.1016/S0016-5085(14)62866-3
19. Eun-Ju Choi, Soyoung Lee, Jeong-Ryong Chae et al. Eupatilin inhibits lipopolysaccharide-induced expression of inflammatory mediators in macrophages // *Life Sci.* 2011;88(25-26):1121-6. doi: 10.1016/j.lfs.2011.04.011
20. Адаменко А.И., Силвончик Н.Н. Стиллен в профилактике поражений желудочно-кишечного тракта, связанных с приемом нестероидных противовоспалительных средств и аспирина: рекомендации для практикующих врачей // *Медицинские новости.* 2016;3:2-8
21. Sang Yong Seol, Myung Hwan Kim, Jong Sun Ryu et al. DA-9601 for erosive gastritis: Results of a double-blind placebo controlled phase III clinical trial // *World J Gastroenterol.* 2004;10(16):2379-2382
22. Ishimori A., Yamagata S., Taima T. Effect of p-hydroxyphenyl-propionic ester of tranexamic acid hydrochloride (Cetraxate) on peptic ulcer. Multi-center clinical study // *Arzneimittelforschung.* 1979; 29(10): 1625-1632
23. Kang Nyeong Lee, Oh Young Lee, Myung-Gyu Choi et al. 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; 26: 1074-1080
24. Laine L. Proton pump inhibitor co-therapy with nonsteroidal anti-inflammatory drugs – nice or necessary? // *Rev. Gastroenterol. Disord.* 2004; 4 (Suppl. 4): S33-S41
25. Oh Young Lee, Dae-Hwan Kang, Dong Ho Lee et al. A comparative study of DA-9601 and misoprostol for prevention of NSAID-associated gastroduodenal injury in patients undergoing chronic NSAID treatment // *Arch. Pharm. Res.* 2014;37(10):1308-1316. doi: 10.1007/s12272-014-0408-3
26. Мараховский Ю.Х., Мараховский К.Ю. Достижения в цитопroteкции слизистой оболочки желудка (2016): аналитический обзор // *Лечебное дело.* 2016;3(49):47-55
27. Jeong J.H., Moon S.J., Jhun J.Y., Yang E.J., Cho M.L., Min J.K. Eupatilin Exerts Antinociceptive and Chondroprotective Properties in a Rat Model of Osteoarthritis by Downregulating Oxidative Damage and Catabolic Activity in Chondrocytes // *PLoS ONE.* 2015;10(6):e0130882. doi:10.1371/journal.pone.0130882
28. Seung-Bum Ryoo, Heung-Kwon Oh, Sung A.Yu. et al. The Effect of Eupatilin (Stillen®) on Motility of Human Lower Gastrointestinal Tracts // *Korean J Physiol Pharmacol.* 2014;18:383-390
29. Кайбуллаева Д.А., Шумков Ю.П., Хабижанова А.С., Исмаилов С.Б., Тахаев З.В., Алиева Л.Н., Душпанова А.Т., Ибраева Е.Т. Опыт применения лекарственного препарата «Норвела» при лечении НПВС-индуцированной гастропатии // *Фармация Казахстана.* 2016;6:27-32
12. Eun-Ju Choi, Hyun-Mee Oh, Bo-Ra Na, et al. Eupatilin protects gastric epithelial cells from oxidative damage and down-regulates genes responsible for the cellular oxidative stress. *Pharm Res.* 2008;25(6):1355-64. doi: 10.1007/s11095-008-9531-5
13. Huh K., Kwon T.H., Shin U.S. et al. Inhibitory effects of DA-9601 on ethanol-induced gastrohemorrhagic lesions and gastric xanthine oxidase activity in rats. *J. Ethnopharmacol.* 2003;88(2-3):269-73. doi: 10.1016/s0378-8741(03)00235-6
14. Ko SH, Yoo DY, Kim YJ, et al. A mechanism for the action of the compound DA-6034 on NF- κ B pathway activation in *Helicobacter pylori*-infected gastric epithelial cells. *Scand J. Immunol.* 2011;74(3):253-263. doi: 10.1111/j.1365-3083.2011.02577.x.
15. Lee JS, Kim HS, Hahm KB. Inhibitory effects of 7-carboxymethoxy-3',4',5-trimethoxyflavone (DA-6034) on *Helicobacter pylori*-induced NF-kappa B activation and iNOS expression in AGS cells. *Ann. NY Acad. Sci.* 2007;1095:527-535. doi: 10.1196/annals.1397.057
16. Byeong Bae Park, Jin sun Yoon, Eun shil Kim et al. Inhibitory effects of eupatilin on tumor invasion of human gastric cancer MKN-1 cell. *Tumor. Biol.* 2013;34:875-885
17. Tae Young Oh, Chang Yell Shin, Yong Sung Sohn et al. Therapeutic effect of DA-9601 on chronic reflux gastritis induced by sodium taurocholate in rats. *World J Gastroenterol.* 2005;11(47):7430-7435. doi: 10.3748/wjg.v11.i47.7430
18. Dong Shin Kwak, Oh Young Lee, Kang Nyeong Lee, et al. Tu 1246 The effect of eupatillin on indomethacin induced small intestinal injury and intestinal permeability. *Gastroenterology.* 2014;146(50):S-794. doi: 10.1016/S0016-5085(14)62866-3
19. Eun-Ju Choi, Soyoung Lee, Jeong-Ryong Chae et al. Eupatilin inhibits lipopolysaccharide-induced expression of inflammatory mediators in macrophages. *Life Sci.* 2011;88(25-26):1121-6. doi: 10.1016/j.lfs.2011.04.011
20. Adamenko AI. Silivonchik NN. Stillen in the prevention of gastrointestinal tract lesions associated with the use of nonsteroidal anti-inflammatory drugs and aspirin: recommendations for practitioners. *Meditsinskie novosti = Medical news.* 2016;3:2-8. (In Russ.)
21. Sang Yong Seol, Myung Hwan Kim, Jong Sun Ryu et al. DA-9601 for erosive gastritis: Results of a double-blind placebo controlled phase III clinical trial. *World J Gastroenterol.* 2004;10(16):2379-2382
22. Ishimori A, Yamagata S, Taima T. Effect of p-hydroxyphenyl-propionic ester of tranexamic acid hydrochloride (Cetraxate) on peptic ulcer. Multi-center clinical study. *Arzneimittelforschung.* 1979;29(10):1625-1632
23. Kang Nyeong Lee, Oh Young Lee, Myung-Gyu Choi et al. 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;26:1074-1080
24. Laine L. Proton pump inhibitor co-therapy with nonsteroidal anti-inflammatory drugs – nice or necessary? *Rev. Gastroenterol. Disord.* 2004;4(Suppl. 4): S33-S41
25. Oh Young Lee, Dae-Hwan Kang, Dong Ho Lee, et al. A comparative study of DA-9601 and misoprostol for prevention of NSAID-associated gastroduodenal injury in patients undergoing chronic NSAID treatment. *Arch. Pharm. Res.* 2014;37(10):1308-1316. doi: 10.1007/s12272-014-0408-3
26. Marakhovskiy YuKh, Marakhovskiy KYu. Achievements in cytoprotection of the gastric mucosa (2016): analytical review. *Lechebnoe delo = Medical business.* 2016;3(49):47-55. (In Russ.)
27. Jeong JH, Moon SJ, Jhun JY, Yang EJ, Cho ML, Min JK. Eupatilin Exerts Antinociceptive and Chondroprotective Properties in a Rat Model of Osteoarthritis by Downregulating Oxidative Damage and Catabolic Activity in Chondrocytes. *PLoS ONE.* 2015;10(6):e0130882. doi:10.1371/journal.pone.0130882
28. Seung-Bum Ryoo, Heung-Kwon Oh, Sung AYU, et al. The Effect of Eupatilin (Stillen®) on Motility of Human Lower Gastrointestinal Tracts. *Korean J Physiol Pharmacol.* 2014;18:383-390
29. Kaibullayeva DA, Shumkov YuP, Khabizhanova AS, Ismailov SB, Takhaev ZV, Alieva LN, Dushpanova AT, Ibraeva ET. Experience of using the drug "Norvela" in the treatment of NSAID-induced gastropathy. *Farmatsiya Kazakhstana = Pharmacy of Kazakhstan.* 2016;6:27-32. (In Russ.)