

УДК 615.322+615.072+616-92

[https://doi.org/10.52058/2786-4952-2025-9\(55\)-2072-2089](https://doi.org/10.52058/2786-4952-2025-9(55)-2072-2089)

Нефьодов Олександр Олександрович доктор медичних наук, професор, завідувач кафедри загальної та клінічної фармації, Одеський національний університет ім. І.І. Мечникова. м. Одеса, <https://orcid.org/0000-0002-5796-1852>

Нефьодова Олена Олександрівна доктор медичних наук, професор, завідувач кафедри анатомії людини, клінічної анатомії та оперативної хірургії, Дніпровський державний медичний університет, м. Дніпро, <https://orcid.org/0000-0002-1665-9032>

Жорняк Павло Валентинович доцент кафедри клінічної анатомії та оперативної хірургії, Вінницький національний медичний університет ім. М.І. Пирогова, м. Вінниця, <https://orcid.org/0000-0003-4550-5865>

Грицук Олександр Іванович доктор медичних наук, професор кафедри загальної та клінічної фармації, Одеський національний університет ім. І.І. Мечникова. м. Одеса, <https://orcid.org/0009-0009-0022-485X>

Еберле Лідія Вікторівна кандидат біологічних наук, доцент кафедри загальної та клінічної фармації, Одеський національний університет ім. І.І. Мечникова. м. Одеса, <https://orcid.org/0000-0002-3466-8653>

Цісак Альона Олександрівна кандидат біологічних наук, доцент кафедри загальної та клінічної фармації, Одеський національний університет ім. І.І. Мечникова. м. Одеса, <https://orcid.org/0000-0003-3766-5156>

Александрова Олександра Ігорівна кандидат біологічних наук, доцент кафедри загальної та клінічної фармації, Одеський національний університет ім. І.І. Мечникова, м. Одеса, <https://orcid.org/0000-0002-5930-6843>

Устянська Ольга Володимирівна кандидат біологічних наук, доцент кафедри загальної та клінічної фармації, Одеський національний університет ім. І.І. Мечникова, м. Одеса, <https://orcid.org/0000-0002-4734-7066>

Богуцька Олена Євгенівна кандидат фармацевтичних наук, доцент кафедри загальної та клінічної фармації, Одеський національний університет ім. І.І. Мечникова, м. Одеса, <https://orcid.org/0000-0002-8033-1576>

Радасва Ірина Миколаївна кандидат біологічних наук, доцент кафедри загальної та клінічної фармації, Одеський національний університет імені І.І.Мечникова, м.Одеса, <https://orcid.org/0000-0002-3730-2788>

ВПЛИВ НЕСТЕРОЇДНИХ ПРОТИЗАПАЛЬНИХ ЗАСОБІВ ТА ФІТОПРЕПАРАТІВ НА ТРОМБОЦИТИ: СУЧАСНІ УЯВЛЕННЯ, ОСОБЛИВОСТІ ТА МАЙБУТНІ ПЕРСПЕКТИВИ

Анотація. Нестероїдні протизапальні препарати (НПЗП) є однією з найчастіше застосовуваних груп лікарських засобів у світі. Окрім класичного протизапального ефекту, вони демонструють багатогранну плейотропну дію, зокрема впливають на функціонування, активацію та життєздатність тромбоцитів. У статті узагальнено сучасні дані щодо механізмів дії НПЗП, їх взаємодії з відомими антитромбоцитарними агентами та клінічного значення при станах, що супроводжуються запаленням і тромбоцитарною активацією. Особлива увага приділяється найбільш поширеним представникам, таким як ібупрофен, диклофенак, напроксен та кетопрофен, а також неопіоїдним анальгетикам, зокрема парацетамолу, щодо їх потенційного антитромбоцитарного ефекту. Розглянуто шляхи впливу на агрегацію тромбоцитів, активацію рецепторів та клітинні механізми, що визначають ефективність і безпеку застосування. Поряд із цим обговорюються побічні ефекти, зокрема порушення функцій тромбоцитів і ризик тромбоцитопенії, що обмежують використання НПЗП у певних пацієнтських групах. В окремому розділі висвітлено перспективи застосування лікарських рослин і фітохімічних сполук як потенційно безпечної альтернативи синтетичним НПЗП. Історично рослинні продукти використовувалися в медичній практиці для полегшення болю та запальних станів. Сучасні дослідження показують, що близько 45% рослинних добавок мають антитромбоцитарну активність, 15% — антикоагулянтну, ще 15% поєднують обидві властивості, а решта 25% належать до інших фармакологічних груп. Більшість доступних даних базується на експериментах *in vitro*, дослідженнях на тваринах та окремих клінічних випадках, тоді як доказова база для клінічного застосування залишається обмеженою. Стаття підкреслює необхідність подальших системних досліджень, які могли б оцінити ефективність, безпеку та терапевтичний потенціал як синтетичних, так і рослинних препаратів у контексті антитромбоцитарної та протизапальної дії. Висновки можуть сприяти розробці оптимальних терапевтичних стратегій, що поєднують ефективність, безпеку та мінімізацію побічних ефектів для пацієнтів із ризиком тромбоцитарних порушень.

Ключові слова: антиагреганти, ненаркотичні анальгетики, лікарські рослини, лікарські засоби, тромбоцити, гемостаз, судини, серце, запалення, фармакологія, клінічна фармакологія, біологічноактивні добавки, взаємодія.

Nefodov Oleksandr Oleksandrovyh Doctor of Medical Sciences, Professor, Head of the Department of General and Clinical Pharmacy, I.I. Mechnikov Odesa National University. Odesa, <https://orcid.org/0000-0002-5796-1852>

Nefodova Olena Oleksandrivna Doctor of Medical Sciences, Professor, Head of the Department of Human Anatomy, Clinical Anatomy and Operative Surgery, Dnipro State Medical University. Dnipro, <https://orcid.org/0000-0002-1665-9032>

Zhorniak Pavlo Valentynovych Associate Professor of the Department of Clinical Anatomy and Operative Surgery, M.I. Pyrohov Vinnytsia National Medical University. Vinnytsia, <https://orcid.org/0000-0003-4550-5865>

Hrytsuk Oleksandr Ivanovych Doctor of Medical Sciences, Professor of the Department of General and Clinical Pharmacy, I.I. Mechnikov Odesa National University. Odesa, <https://orcid.org/0009-0009-0022-485X>

Eberle Lidiia Viktorivna Candidate of Biological Sciences, Associate Professor of the Department of General and Clinical Pharmacy, I.I. Mechnikov Odesa National University. Odesa, <https://orcid.org/0000-0002-3466-8653>

Tsisak Alona Oleksandrivna Candidate of Biological Sciences, Associate Professor of the Department of General and Clinical Pharmacy, I.I. Mechnikov Odesa National University. Odesa, <https://orcid.org/0000-0003-3766-5156>

Aleksandrova Oleksandra Ihorivna Candidate of Biological Sciences, Associate Professor of the Department of General and Clinical Pharmacy, I.I. Mechnikov Odesa National University. Odesa, <https://orcid.org/0000-0002-5930-6843>

Ustianska Olha Volodymyrivna Candidate of Biological Sciences, Associate Professor of the Department of General and Clinical Pharmacy, I.I. Mechnikov Odesa National University. Odesa, <https://orcid.org/0000-0002-4734-7066>

Bohutska Olena Yevhenivna Candidate of Pharmaceutical Sciences, Associate Professor of the Department of General and Clinical Pharmacy, I.I. Mechnikov Odesa National University. Odesa, <https://orcid.org/0000-0002-8033-1576>

Radaieva Iryna Mykolaivna Candidate of Biological Sciences, Associate Professor of the Department of General and Clinical Pharmacy, I.I. Mechnikov Odesa National University. Odesa, <https://orcid.org/0000-0002-3730-2788>

EFFECT OF NONSTEROIDAL ANTI-INFLAMMATORY DRUGS AND PHYTOCHEMICALS ON PLATELETS: CURRENT CONCEPTS, CHARACTERISTICS, AND FUTURE PERSPECTIVES

Abstract. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) are among the most widely used pharmacological agents worldwide. Beyond their classical anti-

inflammatory effects, they exhibit a broad range of pleiotropic actions, notably influencing platelet function, activation, and viability. This article summarizes current data on the mechanisms of NSAID action, their interactions with known antiplatelet agents, and their clinical relevance in conditions associated with inflammation and platelet activation. Special attention is given to commonly used NSAIDs, including ibuprofen, diclofenac, naproxen, and ketoprofen, as well as non-opioid analgesics, particularly paracetamol, regarding their potential antiplatelet effects. The pathways affecting platelet aggregation, receptor activation, and cellular mechanisms determining efficacy and safety are discussed. Adverse effects, including impaired platelet function and the risk of thrombocytopenia, which limit NSAID use in certain patient groups, are also highlighted. The article further explores the prospects of medicinal plants and phytochemicals as potentially safer alternatives to synthetic NSAIDs. Historically, plant-based products have been used in medical practice to alleviate pain and inflammatory conditions. Contemporary studies indicate that approximately 45% of herbal supplements exhibit antiplatelet activity, 15% have anticoagulant effects, another 15% combine both properties, and the remaining 25% belong to other pharmacological groups. Most available data are based on in vitro experiments, animal studies, and isolated clinical cases, while robust clinical evidence remains limited. The article emphasizes the need for further systematic research to evaluate the efficacy, safety, and therapeutic potential of both synthetic and plant-derived agents in the context of antiplatelet and anti-inflammatory activity. The conclusions may contribute to the development of optimized therapeutic strategies that balance efficacy, safety, and minimal adverse effects for patients at risk of platelet disorders.

Keywords: antiplatelet agents, non-narcotic analgesics, non-opioid analgesics, medicinal plants, drugs, medicinal products, platelets, hemostasis, blood vessels, heart, inflammation, pharmacology, clinical pharmacology, dietary supplements, bioactive supplements, interaction.

Постановка проблеми. Тромбоцити, найдрібніші клітинні елементи крові, відіграють ключову роль у процесах тромбозу та гемостазу, які є критично важливими для запобігання кровотечі після ушкодження судин. Гемостаз включає послідовність подій, що починаються з активації тромбоцитів, ведуть до їх накопичення та подальшої активації системи згортання крові — основного механізму, опосередкованого тромбоцитами, для генерації тромбіну [1]. Адгезія та агрегація тромбоцитів є вирішальними етапами формування тромбоцитарної пробки, необхідної для зупинки кровотечі та досягнення стабільного гемостазу. Механізми згортання та запальні шляхи взаємодіють як життєво важливі компоненти захисної системи організму, забезпечуючи обмеження пошкодження тканин, боротьбу з патогенами та відновлення фізіологічного балансу шляхом регуляції цих процесів. Окрім класичної ролі в гемостазі та тромбозі, активація тромбоцитів також значно впливає на запальні реакції, які,

за відсутності контролю, можуть спричиняти різні тромбо-запальні прояви. Такі процеси пов'язані з багатьма запальною патологією, включно з атеросклерозом та серцево-судинними захворюваннями, нейродегенеративними та нирковими хворобами, алергічними станами, діабетом і онкологічними захворюваннями [2].

Аналіз останніх досліджень і публікацій. Активація тромбоцитів відбувається через взаємодію тромбозапальних медіаторів, що вивільняються, із специфічними поверхневими рецепторами тромбоцитів, які діють як їхні агоністи. Тромбоцити можуть активуватися запальними медіаторами, що виділяються іншими клітинами, або самі, під впливом різних стимулів, вивільняють тромбозапальні молекули, які додатково активують як тромбоцити, так і інші клітини, слугуючи початковим тригером запальних реакцій. Комплекси агоніст–рецептор на поверхні тромбоцитів відіграють ключову роль у їх активації та агрегації, а також у запуску численних подальших тромбо-запальних процесів, включно з активацією каскаду згортання крові [1]. Хоча первісно вважалося, що основна функція тромбоцитів полягає у запобіганні крововтраті після ушкодження тканин, численні дослідження показали, що вони також є важливими учасниками прогресування патологічних процесів, пов'язаних із гострими судинними атеротромботичними захворюваннями та онкологічними станами [3].

Мета статті. Хоча антитромбоцитарна терапія є ключовою для профілактики та лікування багатьох захворювань, у яких беруть участь тромбоцити, особливо серцево-судинних захворювань [4], її застосування пов'язане зі збільшеним ризиком побічних ефектів, зокрема у верхніх відділах шлунково-кишкового тракту та кровотеч. Сучасні антитромбоцитарні препарати пригнічують один або декілька етапів процесів вивільнення та агрегації тромбоцитів, що значно знижує ризик тромбозу, проте водночас підвищує ймовірність кровотеч. Вплив традиційних антитромбоцитарних засобів на агрегацію тромбоцитів добре вивчений у клінічних дослідженнях [5, 6].

Водночас не лише класичні антитромбоцитарні препарати здатні знижувати активацію та агрегацію тромбоцитів, але й певні фітопрепарати. Оскільки запалення тісно пов'язане з активацією тромбоцитів та може бути ініційоване ними, досліджувалися також сполуки з протизапальним потенціалом щодо їхньої потенційної антитромбоцитарної дії [7]. Такі засоби є одними з найпоширеніших рецептурних та безрецептурних препаратів у світі, а деякі з них, наприклад ібупрофен та аспірин, включені до переліку основних лікарських засобів Всесвітньої організації охорони здоров'я (ВООЗ).

Виклад основного матеріалу. НПЗП є критично важливими знеболювальними препаратами, зокрема аспірин та ібупрофен. Ранні фармакологічні дослідження виявили ключові відмінності в ефективності НПЗП між двома ізоформами ЦОГ, ЦОГ-1 та ЦОГ-2. Селективні НПЗП щодо ЦОГ-2 порівнянні з традиційними неселективними препаратами для лікування болю та запалення зі зменшеними побічними ефектами з боку шлунково-кишкового тракту. Ці

препарати також мають потенціал для запобігання та лікування раку, а деякі представники цього класу, включаючи ібупрофен, можуть мати антитромбоцитарні ефекти. Для деяких НПЗП, незважаючи на їх широке застосування та терапевтичні переваги, навіть короточасне застосування менше тижня пов'язане з підвищеним ризиком тромботичних серцево-судинних подій. Таким чином, зараз існує серйозне занепокоєння щодо серцево-судинних побічних ефектів, пов'язаних з цими препаратами, у всіх формах терапії НПЗП, які були усвідомлені лише після 2000-х років. З іншого боку, спільне призначення НПЗП з антитромботичними препаратами пацієнтам із серцево-судинними захворюваннями пов'язане зі значним незалежним ризиком кровотечі [8].

НПЗЗ демонструють різноманітні структурні та фармакодинамічні характеристики, хоча й мають схожі механізми дії, а їхня класифікація охоплює різні хімічні категорії. Було проведено широкі дослідження лікарської взаємодії між НПЗЗ та антитромботичними препаратами через їх потенціал для серйозних наслідків. Одночасне застосування НПЗЗ та антитромботичних препаратів пов'язане з підвищеним ризиком як кровотечі, особливо шлунково-кишкової, так і тромбоемболії [9].

Фармакокінетичні дані для НПЗП також мають вирішальне значення для прийняття терапевтичних рішень, зокрема, допомагаючи в рішеннях, що надають пріоритет як безпеці, так і ефективності. Слід зазначити, що жоден НПЗП не демонструє значно кращої ефективності, тому оцінка профілів безпеки є надзвичайно важливою. Ця оцінка повинна ретельно враховувати характер болю, що потребує лікування, та індивідуальні характеристики пацієнта. При порівнянні НПЗП відмінності у фармакокінетиці та фармакодинаміці легко помітні. За відсутності проспективних рандомізованих досліджень вибір препарату може бути заснований на цих параметрах, а також враховувати ризики, пов'язані з лікарською взаємодією, похилим віком, порушенням функції органів, дозуванням, лікарською формою, зв'язуванням з білками, терапевтичним періодом напіввиведення та іншими клінічно значущими фармакологічними характеристиками [10].

Так наукові дослідження показали, що недостатньо вивчений вплив парацетамолу (ацетамінофену) на тромбоцити. Крім того, серед НПЗЗ такі як ацеклофенак, диклофенак та ібупрофен мають нижчий ризик кровотечі при призначенні разом з антитромбоцитарними засобами порівняно з лорноксикамом, піроксикамом та дескетопрофеном/кетопрофеном [11]. Наразі в науковій літературі бракує вичерпних відповідей на кілька важливих питань щодо вибору нестероїдних протизапальних препаратів щодо їхнього впливу на тромбоцити, зокрема щодо пригнічення різних шляхів активації тромбоцитів.

Було проведено аналіз, НПЗЗ та відібрано окремі НПЗЗ, що представляють різні хімічні групи. НПЗП охоплюють різні хімічні категорії та зазвичай поділяються на дві основні групи: неселективні НПЗП та селективні інгібітори ЦОГ-2. Серед найчастіше призначених НПЗП є похідні пропіонової кислоти

ібупрофен та напроксен. Інша помітна група включає похідні оцтової кислоти, з яких для включення були відібрані диклофенак та кеторолак. Ці препарати пов'язані з ризиками для шлунково-кишкового тракту (ШКТ), що спонукало до широких досліджень та обговорень у літературі. Інгібітори ЦОГ-2 були розроблені для пом'якшення побічних ефектів ШКТ від неселективних НПЗП. Категорія коксибів включає целекоксиб, деракоксиб, фірококсиб, люміракоксиб, цимікоксиб, еторикоксиб, лефукоксиб, парекоксиб, вальдекоксиб та робенакоксиб. Зокрема, рофекоксиб, вальдекоксиб та люміракоксиб були вилучені з ринку через підвищений ризик серцево-судинних ускладнень та смертності. Крім того, деракоксиб, фірококсиб, робенакоксиб та цимікоксиб використовуються виключно у ветеринарній медицині, тоді як целекоксиб та еторикоксиб активно призначаються пацієнтам. Незважаючи на приналежність до класу НПЗП, коксиби здійснюють свою фармацевтичну дію шляхом селективного пригнічення ЦОГ-2, тоді як деякі не впливають на агрегацію тромбоцитів [12].

Рецептори клітинної поверхні відіграють вирішальну роль у сприянні процесам передачі сигналів. Тромбоцити, універсальні клітини крові, використовують різні рецептори для виконання своїх функцій у кровоносних судинах. Ці функції включають три основні типи сигналів: гальмівні, активаційні та негативний зворотний зв'язок. Активация та агрегація тромбоцитів задіяні в кількох фізіологічних та патологічних ситуаціях [2]. Медіатори тромбозу та запалення, задіяні в таких процедурах та пов'язаних з ними розладах, були охарактеризовані як добре відомі та нові агоністи тромбоцитів, оскільки вони можуть активувати тромбоцити, зв'язуючись зі специфічними рецепторами для їхньої дії, розташованими в мембранах тромбоцитів. Існує кілька таких агоністів тромбоцитів, які впливають на дію тромбоцитів через кілька сигнальних шляхів, пов'язаних з рецептором, з яким вони зв'язуються, та залежно від початкових стимулів.

Відповідно, створення антитромбоцитарної терапії наступного покоління ставить перед собою завдання досягнення делікатного балансу між антитромботичною ефективністю засобу та ризиком кровотечі [1]. Отже, дослідження впливу препаратів на добре відомі медіатори та їх рецептори, а також на нові варіанти та досі малодосліджені рецептори, має потенціал, оскільки вони запроваджують нові механізми та сприяють різноманітним шляхам або фазам адгезії, активації або агрегації тромбоцитів.

Класичними прикладами таких добре відомих агоністів тромбоцитів та їх рецепторів у мембранах тромбоцитів, які виступають у ролі мішеней для ліків, є вивільнення арахідонової кислоти (АК) з мембранних фосфоліпідів під дією фосфоліпази А₂, яка метаболізується в ТхА₂ у тромбоцити та активує рецептор тромбоксан-простаноїду (ТР). Іншим важливим шляхом є шлях аденозиндифосфату (АДФ), шляхи якого також належать до основних мішеней для ліків [1, 13]. Хоча АДФ зазвичай розглядається як легкий агрегатор, він відіграє життєво

важливу роль у гемостазі, діючи як критичний кофактор в активації тромбоцитів, як у лабораторних умовах, так і в організмі. Зберігаючись у щільних гранулах, АДФ вивільняється при стимуляції тромбоцитів, посилюючи рівні активації для досягнення комплексних клітинних відповідей. АДФ може автономно активувати тромбоцити, зв'язуючись з двома метаботропними рецепторами P2: рецепторами P2Y₁, пов'язаними з G_q-білком, та рецепторами P2Y₁₂, пов'язаними з G_i-білком. Активація цих рецепторів АДФ індукує пригнічення аденілілциклази (АС) і таким чином зменшує синтез циклічного гуанозину та аденозин-3',5'-монофосфату (цГМФ та цАМФ відповідно), які є потужними інгібіторами тромбоцитів, оскільки вони впливають на глікопротеїн (GP) ІІb/ІІІa (GPIIb/IIIa), також званий інтегрином α ІІb β 3, та підтримують його в неактивній формі.

Після активації коагуляції та/або індукції тромбозу, тромбін, що утворюється тромбоцитами, розщеплює свої рецептори на поверхні тромбоцитів, тобто рецептори, активовані протеазою (переважно PAR1 та PAR4), що призводить до їх активації. Шлях, пов'язаний з тромбіном, також вважається одним з найбільш відомих шляхів активації та агрегації тромбоцитів, індукованої тромбоцитами, оскільки порушення регуляції активності PAR1 тісно пов'язане з патогенезом захворювань та бере участь у кількох станах, таких як метастазування пухлин, запальні розлади та серцево-судинні захворювання, що робить його ще однією важливою мішенню для лікарських засобів [14].

Більше того, активація кожного або деяких або всіх цих рецепторів TP, GP, P2Y та PAR згодом впливає на пов'язану з ними внутрішньоклітинну сигналізацію, що призводить до кількох клітинних реакцій, включаючи підвищення рівня цитозольного Ca²⁺ та індукцію конформаційної зміни α ІІb β 3 (GPIIb/IIIa) у бік його активної форми на поверхні тромбоцитів, яка зв'язує його субстрати, головним чином фібриноген та фактор фон Віллебранда (vWF), що призводить до агрегації тромбоцитів [1]. Взаємодія таких інтегринів CP з медіаторами, індукованими агрегацією, такими як vWF та фібриноген, також є ще одним місцем, що становить інтерес для таргетного впливу ліків.

Ще одним тромбозапальним індикатором пошкодження є колаген, сигналізація якого також є перспективною мішенню для лікарських засобів. Вивільняючись з пошкоджених клітин (тобто ендотеліальних клітин), колаген може безпосередньо індукувати активацію та агрегацію тромбоцитів через інтегрин α 2 β 1 (глікопротеїн GPIa-IIa) та глікопротеїн VI (GPVI), а також опосередковано через трансмембранний білковий комплекс глікопротеїну Іb-V-IX, що знаходиться на поверхні тромбоцитів, який зв'язується з доменом A1 фактора фону фону фону, іммобілізованого на колагені при пошкодженні судин, опосередковуючи притягання та зв'язування активованих тромбоцитів з пошкодженою ділянкою [15]. Там зв'язування колагену з GPVI індукує конформаційну зміну форми тромбоцитів, швидкий приплив кальцію шляхом генерації інозитол-1,4,5-трифосфату (IP3) внаслідок активації фосфоліпази C γ 2

(PLC γ 2) та фосфоінозитид-3-кінази (PI3K), а також продукцію та вивільнення інших вторинних агоністів тромбоцитів (тобто тромбоксанів, серед інших) з гранул тромбоцитів (дегрануляція). PI3K β відіграє ключову роль нижче за течією після зв'язування як колагену/GP, так і ADP/P2Y₁₂, що робить його можливим вибором для розробки ліків [15]. Ці процедури додатково стимулюють швидку реакцію на аутокринну та паракринну активацію тромбоцитів, посилюючи та підтримуючи початкову реакцію та призводячи до залучення більшої кількості тромбоцитів з кровообігу та шляхом подальшої активації інтегрину α IIb β 3, який згодом зв'язується з фібриногеном та фон Флаворда, що призводить до агрегації тромбоцитів з утворенням зростаючої гемостатичної пробки. Фібриноген сприяє утворенню мостів між інтегринами глікопротеїну IIb/IIIa між тромбоцитами та таким чином підтримує стабільність тромбу, тоді як GPVI також є рецептором для полімеризованого фібрину та фібриногену, що сприяє посиленню утворення тромбіну та залученню тромбоцитів до згустків.

Більше того, тромбозапальні медіатори, такі як фактор активації тромбоцитів (PAF) та його ліпідоподібні PAF-аналоги (тобто окислені полярні ліпіди), що вивільняються кількома активованими клітинами при запальних стимулах, включаючи пероксисоми тромбоцитів, або в умовах оксидативного стресу, швидко активують тромбоцити при зв'язуванні зі специфічним рецептором для PAF (PAFR), індукуючи агрегацію тромбоцитів, а також міцну адгезію між лейкоцитами, тромбоцитами та судинним ендотелієм [2]. Наприклад, PAF та лейкотрієн B₄ (LTB₄), що походять з активованих тромбоцитів, лейкоцитів або ендотелію, але також продукують тромбін завдяки індукованим PAF та LTB₄ шляхам, можуть поширювати активацію тромбоцитів та подальшу активацію та адгезію лейкоцитів через взаємодію адгезійних білків, хемокінів та їх рецепторів, що є класичними етапами утворення атеросклеротичної бляшки. PAF/PAFR спочатку ігнорували протягом кількох років, але нещодавно він знову став гарячою точкою для таргетного впливу ліків, оскільки порушення регуляції сигналізації PAF/PAFR пов'язане з кількома тромбозапальними проявами та пов'язаними з ними патологічними станами.

Загалом, нещодавні результати показали, що всі ці шляхи активації та агрегації тромбоцитів не діють незалежно, натомість існує взаємодія між кількома з цих шляхів та медіаторами/агоністами залежно від причини активації.

Щодо хімічної структури, НПЗЗ можна розділити на чотири основні групи: діарилзаміщені піразоли/фуранони, сульфонаміди, карбоксаміди/ оксиками та карбонові кислоти. Ці препарати пригнічують ферменти ЦОГ, які відіграють вирішальну роль у виробленні запальних ейкозаноїдів. Два основні ізоферменти ЦОГ, ЦОГ1 та ЦОГ2 (простагландин G/H синтаза 1 та 2), є глікозилльованими, біфункціональними, мембранозв'язаними ферментами, розташованими переважно в ендоплазматичному ретикулумі, які каталізують перетворення АА на простагландин G₂ (PGG₂) та PGG₂ на простагландин H₂ (PGH₂) шляхом активності пероксидази (POX). Розподілені по різних тканинах організму, ці

ферменти впливають на гомеостаз шляхом модуляції простаноїдів, тоді як їхня активність, рівні та експресія також характеризуються як важливі запальні біомаркери, оскільки вони беруть участь у кількох запальних процесах і таким чином служать важливими мішенями для протизапальних підходів, включаючи НПЗЗ. НПЗП, які загалом класифікуються на неселективні та селективні, охоплюють низку препаратів, які, окрім своєї основної протизапальної ролі, також мають потенціал впливати на функцію тромбоцитів, пригнічуючи кілька шляхів активації та агрегації тромбоцитів. Таким чином, НПЗП, що мають як протизапальну/знеболювальну активність, так і антитромбоцитарний ефект, мають потенціал для лікування хронічних запальних станів [16].

Аспірин виділяється як переважний антитромбоцитарний препарат для лікування серцево-судинних захворювань. Спочатку використовуваний як протизапальний засіб, аспірин був відкритий у 1956 році для захисту від серцевих нападів. З часом він став найчастіше призначеним антитромбоцитарним препаратом для первинної профілактики. Антитромбоцитарний ефект аспірину пов'язаний з незворотним ацетилюванням ЦОГ-1 тромбоцитів, що перешкоджає надходженню арахідонової кислоти в активний центр і згодом пригнічує утворення TxA_2 та індуковану TxA_2 агрегацію тромбоцитів, тоді як дія ібупрофену є оборотною, лише перешкоджаючи доступу арахідонової кислоти до її сайту зв'язування ЦОГ-1 і таким чином забезпечуючи тимчасовий антитромбоцитарний ефект. *In vivo* аспірин швидко деацетилює з утворенням саліцилової кислоти, метаболіту з меншою активністю, який зв'язується з ЦОГ оборотним чином. У рекомендованих Європейським товариством кардіологів (ESC) терапевтично низьких дозах, від 75 до 100 мг на день, аспірин демонструє у 100–170 разів більшу ефективність проти шляхів, пов'язаних з ЦОГ-1, порівняно з його впливом на ЦОГ-2 у тромбоцитах. TxA_2 є дуже нестабільним і швидко гідролізується до фізіологічно стабільного неактивного метаболіту TxB_2 , і тому замість вимірювання активності ЦОГ-1 у тромбоцитах, вимірювання сироваткового тромбоксану TxB_2 широко використовується як сурогат, а також для визначення генерації TxA_2 та специфічних для ЦОГ-1 ефектів антитромбоцитарних препаратів, таких як аспірин. Вимірюючи TxB_2 , було виявлено, що деякі безрецептурні НПЗЗ, що використовуються пацієнтами для знеболення, такі як, наприклад, напроксен, можуть потенційно фармакодинамічно взаємодіяти з таким низьким рекомендованим рецептом аспірину для профілактики серцево-судинних захворювань, залежно від часу прийому кожного препарату. Супутнє застосування оборотних НПЗП, як інгібітори ЦОГ-1, таких як ібупрофен та напроксен, знижує антитромбоцитарну дію аспірину, тоді як неселективні НПЗП збільшують ризик як кровотечі, так і тромботичних подій при одночасному застосуванні з аспірином. Ця взаємодія не виявлена з селективними інгібіторами ЦОГ-2 («коксибами»), але ці препарати, тим не менш, збільшують ризик тромботичних ускладнень. Таким чином, окрім індивідуального впливу кожного НПЗП на тромбоцити, варто також оцінити їх

потенційну взаємодію з добре вивченою клінічною практикою антитромбоцитарної терапії не лише для лікування та/або профілактики серцево-судинних захворювань, але й в умовах хірургічного лікування, де вони зазвичай є корисними ліками з численними корисними ефектами [17].

Однак деякі агоністи, такі як тромбін та PAF, можуть активувати тромбоцити незалежно від ЦОГ. Наприклад, багато бактерій індукують агрегацію тромбоцитів аспірин-чутливим чином; проте бактерії, такі як *S. pneumoniae*, які взаємодіють з TLR-2, можуть активувати тромбоцити аспірин-незалежним чином. Таким чином, можливо, що під час кількох патологій, пов'язаних із запаленням, і особливо під час персистуючих інфекцій, включаючи вірусну інфекцію SARS-COV-2 [18], тромбоцити активуються незалежно від дії аспірину, і це може бути причиною підвищеного рівня смертності під час COVID-19 незалежно від призначення НПЗП. У цих випадках потрібні кращі антитромбоцитарні засоби, які діють також і через інші шляхи.

Беручи це до уваги, слід зазначити, що окрім класичних взаємодій НПЗП з тромбозапальними активаціями, опосередкованими ЦОГ, та з іншими препаратами, що беруть участь у цих шляхах, такими як аспірин, НПЗП також продемонстрували антитромбоцитарні властивості, впливаючи на кілька інших шляхів активації та агрегації тромбоцитів, таких як активація тромбоцитів, індукована тромбіном, колагеном, AA та АДФ, через їхні специфічні рецептори, як *in vitro/ex vitro*, так і *in vivo*. Таким чином, також варто вивчити перспективні наслідки та застосування такого антитромбоцитарного потенціалу НПЗП через їх вплив у кожному з цих шляхів, що беруть участь в активації та агрегації тромбоцитів, особливо в патологічних станах, коли відбуваються ці тромбозапальні прояви.

Ібупрофен є третім за поширеністю препаратом у світі, щорічне споживання якого становить близько 200 тонн. Його зазвичай призначають при таких станах, як артрит, знеболення та лікування лихоманки, оскільки, окрім протизапальної дії, він також проявляє жарознижувальні властивості та кілька інших плейотропних переваг. Наприклад, ібупрофен демонструє чітко виражені антитромбоцитарні ефекти. Кілька досліджень показали, що ібупрофен послаблює пригнічення тромбоцитів. *In vitro* було виявлено, що ібупрофен пригнічує АДФ-індуковану агрегацію тромбоцитів та синтез простагландинів, а також стимулює вироблення NO у мікромолярних концентраціях, водночас він також може дозозалежно пригнічувати агрегацію тромбоцитів, індуковану іншими агоністами тромбоцитів, включаючи AA, адреналін та колаген. Тим не менш, попереднє введення ібупрофену знешкодило пригнічувальний вплив аспірину на колаген-індуковану агрегацію тромбоцитів, але не вплинуло на антитромботичну ефективність ASP6537, високоселективного інгібітора ЦОГ-1 з кращою, ніж аспірин, здатністю нормалізувати баланс TXA2/PGI2, надаючи антитромботичний ефект без ульцерогенних побічних ефектів [19].

Аспірин та подібні сполуки пригнічують активацію та агрегацію тромбоцитів, опосередковану ЦОГ. Однак ці ефекти відсутні, коли в досліджуваній

групі присутні НПЗЗ. Більше того, НПЗЗ можуть перешкоджати вивільненню біоактивних сполук, що зберігаються в альфа-гранулах, таких як фактори росту та фактор 4 тромбоцитів, що призводить до значного порушення функції тромбоцитів. Подвійна агрегація тромбоцитів, індукована АА, та генерація ТхВ2 служать фармакологічно цільовими тестами функції тромбоцитів для НПЗЗ. Однак в окремому дослідженні ібупрофен помітно впливав на пригнічення агрегації аспірином, що вказує на те, що ібупрофен значно перешкоджає інгібуючій дії аспірину на тромбоцити. Більше того, як ібупрофен, так і напроксен перешкоджають доступу аспірину до його сайту зв'язування ЦОГ1, що, відповідно, зменшує ступінь пригнічення тромбоксану тромбоцитів, досяжного аспірином [20]. У профілактичних заходах проти тромбозу нейроваскулярного стента встановлено, що початок подвійної антитромбоцитарної терапії в гострій фазі (зазвичай триває від 1 до 6 місяців) з подальшою підтримуючою терапією одним препаратом ефективно запобігає рестенозу або ішемічним подіям. Використання двох антитромбоцитарних препаратів з різними механізмами забезпечує надійне пригнічення агрегації тромбоцитів: аспірин безперервно пригнічує агрегацію тромбоцитів протягом усього їхнього життя, тоді як клопидогрель досягає зниження тромбозу шляхом незворотного та неконкурентного пригнічення рецептора P2Y₁₂ АДФ-шляху.

Більше того, окрім своєї дії як агоніста тромбоцитів, ібупрофен також був здатний зменшувати вивільнення факторів росту з тромбоцитних запасів, таких як білок-попередник амілоїду та фактор росту нервів (NGF) і нейротрофічний фактор мозку (BDNF). Такі фактори росту, що секретуються тромбоцитами, пов'язані із нейродегенеративними розладами, пов'язаними із запаленням, такими як депресія та хвороба Альцгеймера, що робить тромбоцити особливо цікавими та може відігравати важливу роль у таких патологіях. Більш конкретно, інкубація тромбоцитів щурів Sprague-Dawley з ібупрофеном показала, що спонтанне вивільнення як NGF, так і BDNF по-різному змінювалося (зменшувалося) за часом, дозою та кальцієм, і таким чином ібупрофен також може мати нейропротекторні властивості при цьому впливі на тромбоцитарні фактори росту нервової системи.

Диклофенак (2-(2,6-дихлораніліно)фенілоцтова кислота) – це широко використовуваний НПЗЗ, який також продемонстрував певний антитромбоцитарний потенціал. Диклофенак, доступний у натрієвій або калієвій формах, використовується як знеболювальний засіб у людей, худоби та домашніх тварин для лікування запалення та болю [21]. Антитромбоцитарні ефекти диклофенаку включають кілька дій, таких як пригнічення агрегації тромбоцитів та зниження експресії Р-селектину, який служить індикатором активації тромбоцитів *in vivo*. Зниження агрегації тромбоцитів також спостерігалось у зразках плазми, збагаченої тромбоцитами (PRP), отриманих від осіб, які використовували диклофенак як НПЗЗ [20].

Більше того, застосування диклофенаку пацієнтам після операції аортокоронарного шунтування (АКШ) з використанням апарату штучного кровообігу (ШК) не порушувало функцію тромбоцитів і не спричиняло посилення кровотечі, тоді як спостерігалися нижчі рівні СРБ, що може свідчити про зниження запальної реакції після ШК. Таким чином, диклофенак може бути безпечним для застосування у пацієнтів, які перенесли операцію АКШ.

Кетопрофен (KET) (2-(3-бензоїлфеніл)пропіонова кислота) – це широко використовуваний НПЗЗ, відомий своєю безрецептурною доступністю та доступністю. Його зазвичай призначають для полегшення болю в м'язах та суглобах, а також для лікування таких станів, як артрит, подагра, ревматоїдний остеоартрит та запалення загалом. Кетопрофен продемонстрував помітну антитромбоцитарну дію переважно у тварин. Більш конкретно, лікування кетопрофеном собак, які страждають на артропатії з нормальним профілем гемостазу ($n = 21$), зменшило як АДФ-, так і адреналін-індуковану агрегацію тромбоцитів PRP собак, не впливаючи на зміну форми, значення часу затримки та характеристики кривої агрегації тромбоцитів. З іншого боку, терапевтичні дози кетопрофену у собак спричинили значне збільшення часу закриття тесту PFA-100 їхньої крові, який є маркером функції тромбоцитів, активації тромбоцитів та агрегації тромбоцитів, при використанні картриджа зі стимуляцією колагеном-адреналіном, що свідчить про те, що кетопрофен також впливає на гемостатичні властивості тромбоцитів. Таким чином, література є суперечливою щодо гемостазу та НПЗЗ, таких як кетопрофен, у собак, і це може пояснюватися різними препаратами, режимом дозування, популяцією тварин та первинними або вторинними тестами гемостатичної функції (тобто часом кровотечі зі слизової оболонки щоки, тромбоеластографією, протромбіновим часом, активованим частковим тромбопластиновим часом тощо).

Кетопрофен та інші НПЗП також продемонстрували зниження вироблення ТхВ2 як тромбоцитами, так і моноклеарними клітинами у людей [22] через помітне пригнічення ЦОГ тромбоцитів. Тим не менш, кетопрофен та інші НПЗП, похідні пропіонової кислоти, продемонстрували помітні побічні ефекти тромбоцитопенії, тому їх слід застосовувати з обережністю, особливо у пацієнтів з порушеною функцією тромбоцитів.

Більшість досліджень показали, що парацетамол має обмежений або відсутній антитромбоцитарний ефект порівняно з аспірином, тоді як деякі дослідження показали, що парацетамол має антитромбоцитарний ефект. Ще одним фактором, який також вивчався, є час та послідовність одночасного застосування НПЗЗ з парацетамолом, що, здається, відіграє вирішальну роль у впливі парацетамолу на тромбоцити, оскільки одночасне застосування НПЗЗ може як пригнічувати, так і посилювати активацію тромбоцитів залежно від конкретного НПЗЗ, що використовується [23].

У багатьох дослідженнях було оцінено протизапальні та анальгетичні властивості лікарських рослин і похідних від них фітохімічних сполук. Зокрема,

екстракти кори та терпеноїди *Combretum molle* виявили значний ефект проти карагенін-індукованого набряку лап у щурів. Аналогічно, сирий екстракт *Millettia versicolor* та ізольовані з нього речовини пригнічували ТРА-індукований набряк вуха та набряк лап у мишей, викликаний фосфоліпазою A2. Фітохімічні компоненти, отримані з *Millettia griffoniana*, *Erythrina addisoniae* та *Erythrina mildbraedii*, продемонстрували виражену протизапальну дію на експериментальних моделях набряку, тоді як сполуки з *Erythrina sigmoidea* показали активність проти ТРА-індукованого набряку вуха. На основі цих даних розділ зосереджується на сучасних літературних джерелах щодо лікарських рослин, їхніх екстрактів і фітохімічних речовин як потенційних аналгетиків і протизапальних засобів.

Огляд літератури показує, що більшість рослинних добавок, які потенційно впливають на згортання крові, здійснюють свій ефект через пригнічення активації та агрегації тромбоцитів [24, 25]. Повідомлялося, що ці антитромбоцитарні ефекти опосередковуються механізмами, що включають пригнічення утворення, вивільнення та/або дії ендогенних медіаторів, що активують/агрегують тромбоцити, складовими сполуками, присутніми в різних розглянутих рослинних продуктах.

Журавлина (*Vaccinium macrocarpon*) вважається корисною для профілактики та лікування інфекцій сечовивідних шляхів, анорексії, діабету, захворювань шлунка та захворювань крові, серед інших ефектів [24]. Добавки з журавлини доступні у вигляді концентрованих рідких екстрактів, таблеток та капсул. Ця трава є багатим джерелом певних видів фітохімічних речовин, включаючи флавоноїди, глікозиди, антоціани та тритерпеноїди. Також вона містить саліцилову кислоту, яка має схожість з аспірином. Існують ознаки того, що деякі з основних лікувальних властивостей журавлини походять від її антоціанового компонента.

Алое (*Aloe vera*) широко використовується як лікарська рослина протягом століть. Вважається, що різні компоненти трави відповідають за її заявлені терапевтичні переваги. Серед різних ідентифікованих сполук більше значення мають антрахінонові глікозиди, алоїнозиди, хризофанова кислота та саліцилати [25].

Пижма (*Tanacetum parthenium*) в основному використовують для лікування мігрені, артрити, шлунково-кишкових розладів, алергії та лихоманки [25]. Сесквітерпеновий лактон, партенолід, відповідає за більшу частину ефекту цієї трави. Ця сполука блокує синтез та/або вивільнення різних хімічних медіаторів, таких як простагландини, тромбосани, лейкотрієни, гістамін та серотонін, у тромбоцитах та деяких інших клітинах. Механізм цих ефектів трави включає пригнічення фосфоліпази A2 та метаболізму арахідонової кислоти.

Імбир (*Zingiber officinale*) широко використовується завдяки своїм лікувальним властивостям для полегшення/запобігання нудоті, блювоті, анорексії, серцево-судинних захворювань, бронхіту, артрити, гіперліпідемії, діабету тощо [24]. Як добавка, імбир доступний у формі рідких екстрактів/олії,

таблеток, капсул та чайних пакетиків. Летка олія імбиру складається з зінгіберену, бісаболону, шогоолу та гінгеролів, які, як повідомлялося, пригнічують агрегацію тромбоцитів шляхом пригнічення синтезу тромбоксану A2 (TXA2). Відповідно до цього, в одному дослідженні було показано, що відносно висока доза імбиру пригнічує агрегацію тромбоцитів у пацієнтів з ішемічною хворобою серця.

Висновки. Ефективність нестероїдних протизапальних препаратів (НПЗП) у контексті антитромбоцитарної терапії визнана, проте наявні дані потребують подальшої систематизації та оцінки. Дослідження останнього десятиліття зосереджені на антитромбоцитарних властивостях таких НПЗП, як ібупрофен, напроксен, диклофенак, кетопрофен та парацетамол. Усі зазначені препарати демонструють значний і багатогранний вплив на активацію, агрегацію та загальні функції тромбоцитів, а також на їх життєздатність у різних фізіологічних та патологічних станах.

Разом із тим, вплив цих препаратів на функції тромбоцитів досі не оцінений у повному обсязі. Зокрема, їхня дія щодо інших ключових тромбозапальних сигналів, які суттєво впливають на функціонування тромбоцитів при численних патологіях, залишається недостатньо вивченою.

Для обґрунтованого прогнозування та/або попередження ризику кровотеч, асоційованих із застосуванням фітотерапевтичних засобів, надзвичайно важливо, щоб клініцисти мали глибоке розуміння клінічної фармакології та потенційної токсичності природних препаратів. Набуті знання дозволяють не лише приймати обґрунтовані терапевтичні рішення, але й ефективно інформувати пацієнтів щодо потенційних користі та ризиків рослинних засобів.

Спостережуваний вплив НПЗП на специфічні агоністи тромбоцитів та їх рецептори може бути релевантним і для інших медіаторів, а також для кількох типів клітин та тканинних моделей. Крім того, використання клітинних моделей, що імітують тромбоцити, може сприяти дослідженню ефектів НПЗП на функцію тромбоцитів без прямого втручання у самі тромбоцити.

Література

1. Xiang, Q.; Pang, X.; Liu, Z.; Yang, G.; Tao, W.; Pei, Q.; Cui, Y. Progress in the Development of Antiplatelet Agents: Focus on the Targeted Molecular Pathway from Bench to Clinic. *Pharmacol. Ther.* 2019, 203, 107393.
2. Tsoupras, A.; Lordan, R.; Zabetakis, I. Inflammation and Cardiovascular Diseases. In *The Impact of Nutrition and Statins on Cardiovascular Diseases*; Elsevier: Amsterdam, The Netherlands, 2019; pp. 53–117. ISBN 978-0-12-813792-5.
3. Lordan, R.; Tsoupras, A.; Zabetakis, I. Platelet Activation and Prothrombotic Mediators at the Nexus of Inflammation and Atherosclerosis: Potential Role of Antiplatelet Agents. *Blood Rev.* 2021, 45, 100694.
4. Jourdi, G.; Lordkipanidzé, M.; Philippe, A.; Bachelot-Loza, C.; Gaussem, P. Current and Novel Antiplatelet Therapies for the Treatment of Cardiovascular Diseases. *Int. J. Mol. Sci.* 2021, 22, 13079.
5. Cattaneo, M. P2Y12 Antagonists. In *Platelets*; Elsevier: Amsterdam, The Netherlands, 2019; pp. 937–956. ISBN 978-0-12-813456-6.

6. Mahtta, D.; Bavry, A.A. α IIb β 3 (GPIIb-IIIa) Antagonists. In *Platelets*; Elsevier: Amsterdam, The Netherlands, 2019; pp. 957–971. ISBN 978-0-12-813456-6.
7. Rashid, G.; Khan, N.A.; Elson, D.; Rehman, A.; Tanzeelah; Ahmad, H.; Maryam, H.; Rais, A.; Usmani, M.S.; Babker, A.M.; et al. Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drugs and Biomarkers: A New Paradigm in Colorectal Cancer. *Front. Med.* 2023, 10, 1130710.
8. Schjerning, A.-M.; McGettigan, P.; Gislason, G. Cardiovascular Effects and Safety of (Non-Aspirin) NSAIDs. *Nat. Rev. Cardiol.* 2020, 17, 574–584.
9. Mehuys, E.; De Backer, T.; De Keyser, F.; Christiaens, T.; Van Hees, T.; Demarche, S.; Van Tongelen, I.; Boussery, K. Prevalence and Management of Drug Interactions between Nonsteroidal Anti-inflammatory Drugs and Antithrombotics in Ambulatory Care. *Br. J. Clin. Pharmacol.* 2022, 88, 3896–3902.
10. Ribeiro, H.; Rodrigues, I.; Napoleão, L.; Lira, L.; Marques, D.; Veríssimo, M.; Andrade, J.P.; Dourado, M. Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drugs (NSAIDs), Pain and Aging: Adjusting Prescription to Patient Features. *Biomed. Pharmacother.* 2022, 150, 112958.
11. Abrignani, M.G.; Gatta, L.; Gabrielli, D.; Milazzo, G.; De Francesco, V.; De Luca, L.; Francese, M.; Imazio, M.; Riccio, E.; Rossini, R.; et al. Gastroprotection in Patients on Antiplatelet and/or Anticoagulant Therapy: A Position Paper of National Association of Hospital Cardiologists (ANMCO) and the Italian Association of Hospital Gastroenterologists and Endoscopists (AIGO). *Eur. J. Intern. Med.* 2021, 85, 1–13.
12. Gumulka, P.; Dąbrowska, M.; Starek, M. Stability Study of Selected Coxibs Used in the Treatment of Rheumatoid Diseases in Various Drug Combinations. *Processes* 2023, 11, 2605.
13. Entsie, P.; Kang, Y.; Amofo, E.B.; Schöneberg, T.; Liverani, E. The Signaling Pathway of the ADP Receptor P2Y₁₂ in the Immune System: Recent Discoveries and New Challenges. *Int. J. Mol. Sci.* 2023, 24, 6709.
14. Willis Fox, O.; Preston, R.J.S. Molecular Basis of Protease-activated Receptor 1 Signaling Diversity. *J. Thromb. Haemost.* 2020, 18, 6–16.
15. Pennings, G.J.; Reddel, C.J.; Chen, V.M.; Gnanenthiran, S.R.; Kritharides, L. Perspective: Collagen Induced Platelet Activation via the GPVI Receptor as a Primary Target of Colchicine in Cardiovascular Disease. *Front. Cardiovasc. Med.* 2023, 9, 1104744.
16. Ozleyen, A.; Yilmaz, Y.B.; Donmez, S.; Atalay, H.N.; Antika, G.; Tumer, T.B. Looking at NSAIDs from a Historical Perspective and Their Current Status in Drug Repurposing for Cancer Treatment and Prevention. *J. Cancer Res. Clin. Oncol.* 2023, 149, 2095–2113.
17. Gurbel, P.A.; Bliden, K.P.; Zhu, J.; Troullos, E.; Centofanti, R.; Jarvis, S.; Venkataraman, P.; Tantry, U.S. Thromboxane Inhibition during Concurrent Therapy with Low-Dose Aspirin and over-the-Counter Naproxen Sodium. *J. Thromb. Thrombolysis* 2018, 45, 18–26.
18. Tsoupras, A.; Lordan, R.; Zabetakis, I. Thrombosis and COVID-19: The Potential Role of Nutrition. *Front. Nutr.* 2020, 7, 583080.
19. Sakata, C.; Suzuki, K.; Morita, Y.; Kawasaki, T. Additive Antithrombotic Effect of ASP6537, a Selective Cyclooxygenase (COX)-1 Inhibitor, in Combination with Clopidogrel in Guinea Pigs. *Eur. J. Pharmacol.* 2017, 798, 72–76.
20. Falcinelli, E.; Iannone, A.; Mezzasoma, A.M.; Amato, L.; Fierro, T.; Guglielmini, G.; Cagini, C.; Gresele, P. Inhibition of Platelet Function after Ocular Administration of Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drugs. *Thromb. Res.* 2019, 175, 1–5.
21. Alessandretti, I.; Rigueto, C.V.T.; Nazari, M.T.; Rosseto, M.; Dettmer, A. Removal of Diclofenac from Wastewater: A Comprehensive Review of Detection, Characteristics and Tertiary Treatment Techniques. *J. Environ. Chem. Eng.* 2021, 9, 106743.
22. Georgin, J.; Franco, D.S.P.; Da Boit Martinello, K.; Lima, E.C.; Silva, L.F.O. A Review of the Toxicology Presence and Removal of Ketoprofen through Adsorption Technology. *J. Environ. Chem. Eng.* 2022, 10, 107798.

23. Zia-Ur-Rahman QURESHI, M.A.; SAEED, T.Z.; SIAL, A. Anti-Platelet and Anti-Arthritic Activity of Orthocetamol (2-Acetamidophenol): An Ortho (O) Positional Isomer of Paracetamol. *Turk. J. Pharm. Sci.* 2015, 12, 315–326.
24. The Review of Natural Products, 7th ed. Wolters Kluwer Health, St. Louis, Missouri; 2012.
25. PDR . PDR for Herbal Medicines. 4. Montvale, NJ: Thomson Healthcare Inc.; 2007.

References

1. Xiang, Q., Pang, X., Liu, Z., Yang, G. (2019) Progress in the Development of Antiplatelet Agents: Focus on the Targeted Molecular Pathway from Bench to Clinic. *Pharmacol. Ther.*, 203, 107393. [in English].
2. Tsoupras, A., Lordan, R., Zabetakis, I. (2019) Inflammation and Cardiovascular Diseases. *In The Impact of Nutrition and Statins on Cardiovascular Diseases*, Elsevier: Amsterdam, The Netherlands, 53–117. [in English].
3. Lordan, R., Tsoupras, A., Zabetakis, I. (2021) Platelet Activation and Prothrombotic Mediators at the Nexus of Inflammation and Atherosclerosis: Potential Role of Antiplatelet Agents. *Blood Rev*, 45, 100694. [in English].
4. Jourdi, G., Lordkipanidzé, M., Philippe, A., Bachelot-Loza, C., Gaussem, P. (2021) Current and Novel Antiplatelet Therapies for the Treatment of Cardiovascular Diseases. *Int. J. Mol. Sci.*, 22, 13079. [in English].
5. Cattaneo, M. (2019) P2Y₁₂ Antagonists. *In Platelets*; Elsevier: Amsterdam, The Netherlands, 937–956. [in English].
6. Mahtta, D., Bavry, A.A. (2019) α IIb β 3 (GPIIb-IIIa) Antagonists. *In Platelets*; Elsevier: Amsterdam, The Netherlands, 957–971. [in English].
7. Rashid, G., Khan, N.A., Elson, D., Rehman, A., Tanzeelah (2023) Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drugs and Biomarkers: A New Paradigm in Colorectal Cancer. *Front. Med.*, 10, 1130710. [in English].
8. Schjerning, A.-M., McGettigan, P., Gislason, G. (2020) Cardiovascular Effects and Safety of (Non-Aspirin) NSAIDs. *Nat. Rev. Cardiol.*, 17, 574–584. [in English].
9. Mehuys, E., De Backer, T., De Keyser, F., Christiaens, T., Van Hees (2022) Prevalence and Management of Drug Interactions between Nonsteroidal Anti-inflammatory Drugs and Antithrombotics in Ambulatory Care. *Br. J. Clin. Pharmacol.*, 88, 3896–3902. [in English].
10. Ribeiro, H., Rodrigues, I., Napoleão, L., Lira, L., Marques, D. (2022) Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drugs (NSAIDs), Pain and Aging: Adjusting Prescription to Patient Features. *Biomed. Pharmacother.*, 150, 112958. [in English].
11. Abrignani, M.G., Gatta, L., Gabrielli, D., Milazzo, G., De Francesco, V. (2021) Gastroprotection in Patients on Antiplatelet and/or Anticoagulant Therapy: A Position Paper of National Association of Hospital Cardiologists (ANMCO) and the Italian Association of Hospital Gastroenterologists and Endoscopists (AIGO). *Eur. J. Intern. Med.*, 85, 1–13. [in English].
12. Gumułka, P., Dąbrowska, M., Starek, M. (2023) Stability Study of Selected Coxibs Used in the Treatment of Rheumatoid Diseases in Various Drug Combinations. *Processes.*, 11, 2605. [in English].
13. Entsie, P., Kang, Y., Amofo, E.B., Schöneberg, T., Liverani, E. (2023) The Signaling Pathway of the ADP Receptor P2Y₁₂ in the Immune System: Recent Discoveries and New Challenges. *Int. J. Mol. Sci.*, 24, 6709. [in English].
14. Willis Fox, O., Preston, R.J.S. (2020) Molecular Basis of Protease-activated Receptor 1 Signaling Diversity. *J. Thromb. Haemost.*, 18, 6–16. [in English].
15. Pennings, G.J., Reddel, C.J., Chen, V.M., Gnanenthiran, S.R., Kritharides, L. (2023) Perspective: Collagen Induced Platelet Activation via the GPVI Receptor as a Primary Target of Colchicine in Cardiovascular Disease. *Front. Cardiovasc. Med.*, 9, 1104744. [in English].

16. Ozleyen, A., Yilmaz, Y.B., Donmez, S., Atalay, H.N., Antika, G. (2023) Looking at NSAIDs from a Historical Perspective and Their Current Status in Drug Repurposing for Cancer Treatment and Prevention. *J. Cancer Res. Clin. Oncol.*, 149, 2095–2113. [in English].
17. Gurbel, P.A., Bliden, K.P., Zhu, J., Troullos, E. (2018) Thromboxane Inhibition during Concurrent Therapy with Low-Dose Aspirin and over-the-Counter Naproxen Sodium. *J. Thromb. Thrombolysis*, 45, 18–26. [in English].
18. Tsoupras, A., Lordan, R., Zabetakis, I. (2020) Thrombosis and COVID-19: The Potential Role of Nutrition. *Front. Nutr.*, 7, 583080. [in English].
19. Sakata, C., Suzuki, K., Morita, Y., Kawasaki, T. (2017) Additive Antithrombotic Effect of ASP6537, a Selective Cyclooxygenase (COX)-1 Inhibitor, in Combination with Clopidogrel in Guinea Pigs. *Eur. J. Pharmacol.*, 798, 72–76. [in English].
20. Falcinelli, E., Iannone, A., Mezzasoma, A.M., Amato, L. (2019) Inhibition of Platelet Function after Ocular Administration of Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drugs. *Thromb. Res.*, 175, 1–5. [in English].
21. Alessandretti, I., Riguetto, C.V.T., Nazari, M.T., Rosseto, M., Dettmer, A. (2021) Removal of Diclofenac from Wastewater: A Comprehensive Review of Detection, Characteristics and Tertiary Treatment Techniques. *J. Environ. Chem. Eng.*, 9, 106743. [in English].
22. Georgin, J., Franco, D.S.P., Da Boit Martinello, K., Lima, E.C., Silva, L.F.O. (2022) A Review of the Toxicology Presence and Removal of Ketoprofen through Adsorption Technology. *J. Environ. Chem. Eng.*, 10, 107798. [in English].
23. Zia-Ur-Rahman QURESHI, M.A., SAEED, T.Z., SIAL, A. (2015) Anti-Platelet and Anti-Arthritic Activity of Orthocetamol (2-Acetamidophenol): An Ortho (O) Positional Isomer of Paracetamol. *Turk. J. Pharm. Sci.*, 12, 315–326. [in English].
24. The Review of Natural Products: 7th ed. Wolters Kluwer Health, St. Louis, Missouri. [in English].
25. PDR . PDR for Herbal Medicines. 4. Montvale, NJ: Thomson Healthcare Inc. [in English].