

Abstract

L. M. Honcharuk,

L. D. Kushnir,

Ya. M. Teleki,

L. V. Mikulets,

*HSEI of Ukraine "Bukovinian State
Medical University", 2 Teatralna
sqr., Chernivtsi., 58000 Ukraine*

THE LATE EFFECTS OF PATHOGENETIC TREATMENT OF GASTRODUODENOPATHIES INDUCED BY NONSTEROIDAL ANTI-INFLAMMATORY DRUGS IN PATIENTS WITH OSTEOARTHRISIS

Rationale. In fact, osteoarthritis constitutes 70–80 % of the diseases in the structure of the rheumatic diseases. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs are commonly used as a basis of the osteoarthritis therapy. Over 90 % of the nonsteroidal anti-inflammatory drugs side effects comprise gastroduodenal complications. *Helicobacter pylori* is also a significant etiological factor causing the damage to the digestive tract. Therefore, the issues of the development of the pathogenetic treatment and prevention of the gastric and duodenal mucosal damage caused by NSAIDs administration in patients with osteoarthritis, are burning aspects of the advanced clinical medicine, substantiating the actuality of the conducted research.

Material and methods. 70 patients affected by osteoarthritis with *Helicobacter pylori*-associated gastroduodenopathy induced by nonsteroidal anti-inflammatory drugs were investigated. The investigated patients were divided depending on the diagnostic level of the digestive tract damage. Azoalbumin (low molecular weight protein), azocasein (high molecular weight protein) and azocol (collagen) lysis were detected. Subsequently, the patients were subdivided into the subgroups due to the treatment settings, in particular, the conventional eradication therapy in accordance with Maastricht consensus-2015 and conventional therapy + mucogen and amlodipine.

Results and discussion. It has been detected that gastroduodenopathies induced by nonsteroidal anti-inflammatory drugs in patients with osteoarthritis prevalently was associated with pain syndrome presence, and only in 31.43 % of patients with the different level of digestive tract damage this pain syndrome didn't manifest. Statistically, the patients who were administered diclofenac, more often suffered from pain syndrome. The increase of unlimited proteolysis has been observed. Use of mucogen in the complex therapy in the investigated patients led to the precise decrease in the proteolytic activity of blood plasma, in particular, the lysis intensity of low molecular weight protein in those patients decreased by 29.8 %, high molecular weight protein – by 31.8 % and in collagenolytic activity of blood – by 39.5 %. The decreased indexes of the proteolytic activity of blood plasma have been detected in 6 months after provided treatment in the groups which were supplementary given mucogen and amlodipine, in particular, the lysis of low molecular weight protein decreased in 33.13 % ($p < 0.05$), high molecular weight protein – in 31.25 % ($p < 0,05$) and in collagenolytic activity of blood in 25.00 % in the patients supplementary provided with mucogen and in 33.13 % ($p < 0.05$), 28.64 % ($p < 0.05$) and 21.42 % correspondingly in the patients who were supplementary given mucogen + amlodipine.

Conclusion. Use of mucogen in treatment and prophylaxis of Helicobacter pylori-associated gastroduodenopathies induced by nonsteroidal anti-inflammatory drugs in patients with osteoarthritis, assists to decrease in the development of gastroduodenopathy relapses, reduces the percentage of the pain manifestation, and induces stable remission with respect to the Helicobacter pylori infection.

Keywords: helicobacter pylori, pathogenesis, osteoarthritis, non-steroidal gastroduodenopathies, treatment, prevention.

Corresponding author: LudmylaHoncharuk@gmail.com

Резюме

Л. М. Гончарук,
Л. Д. Кушнір,
Я. М. Телекі,
Л. В. Мікулець,
ВДНЗ України «Буковинський державний медичний університет», Театральна площа, 2, м. Чернівці, 58000, Україна

ВІДАЛЕНІ НАСЛІДКИ ПАТОГЕНЕТИЧНОГО ЛІКУВАННЯ ГАСТРОДУОДЕНОПАТІЙ, ІНДУКОВАНИХ НЕСТЕРОЇДНИМИ ПРОТИЗАПАЛЬНИМИ ПРЕПАРАТАМИ, У ХВОРИХ НА ОСТЕОАРТРОЗ

В статті наведено результати дослідження клініко-патогенетичних особливостей, лікування та профілактики Helicobacter pylori-асоційованих гастродуоденопатій, індукованих нестероїдними протизапальними препаратами, у хворих на остеоартроз. На основі результатів дослідження було виявлено безсимптомне протікання гастродуоденопатій у 31,43 % обстежених хворих та достовірно частіші прояви больового синдрому при вживанні неселективних нестероїдних протизапальних препаратів. Встановлено зростання протеолітичної активності плазми крові у досліджуваних пацієнтів. Доведено ефективність використання мукогену та амлодипіну в комплексному лікуванні та профілактиці Helicobacter pylori-асоційованих гастродуоденопатій, індукованих нестероїдними протизапальними препаратами, у хворих на остеоартроз.

Ключові слова: helicobacter pylori, патогенез, остеоартроз, нестероїдні гастродуоденопатії, лікування, профілактика.

Резюме

Л. М. Гончарук,
Л. Д. Кушнір,
Я. М. Телекі,
Л. В. Мікулець,
ВГУЗ України «Буковинський державний медичний університет», Театральна площа, 2, г. Черновці, 58000, Україна

ОТДАЛЕННЫЕ ПОСЛЕДСТВИЯ ПАТОГЕНЕТИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ ГАСТРОДУОДЕНОПАТИЙ, ИНДУЦИРОВАННЫХ НПВП, У БОЛЬНЫХ ОСТЕОАРТРОЗОМ

В статье приведены результаты исследования клинико-патогенетических особенностей, лечения и профилактики Helicobacter pylori-ассоциированных гастродуоденопатий, индуцированных нестероидными противовоспалительными препаратами у больных остеоартрозом. На основе результатов исследования было выявлено бессимптомное протекание гастродуоденопатий в 31,43 % обследованных больных и достоверно чаще проявления болевого синдрома при употреблении неселективных нестероидных противовоспалительных препаратов. Установлено рост протеолитической активности плазмы крови в исследуемых пациентов. Доказана эффективность использования мукогена и амлодипина в комплексном лечении и профилактике Helicobacter pylori-ассоциированных гастродуоденопатий, индуцированных нестероидными противовоспалительными препаратами у больных остеоартрозом.

Ключевые слова: helicobacter pylori, патогенез, остеоартроз, нестероидные гастродуоденопатии, лечение, профилактика.

Автор, відповідальний за листування: LudmylaHoncharuk@gmail.com



Вступ

Остеоартроз (ОА) складає 70–80 % у структурі ревматичної захворюваності і за даними статистики понад 500 тис населення України страждає на дану хворобу [1]. В США на ОА хворіє понад 20 млн осіб [2]. В Європі розповсюдженість ОА варіює від 2,8 % населення в Румунії до 18,3 % у Венгрії [3]. Згідно рекомендацій EULAR 2013 і 2014 років необхідними завданнями лікування ОА є зменшення симптомів захворювання, покращення функціональної активності, уповільнення прогресування ОА, покращення якості життя пацієнта [4]. На сьогодні основою лікування ОА є нестероїдні протизапальні препарати (НПЗП). За частотою побічних реакцій НПЗП в Україні посідають друге місце [5]. Щорічно у світі випускається 500 млн. рецептів на дані ліки, щодня їх приймають близько 30 млн. людей, з них до 60 % людей похилого віку. Застосування НПЗП спричинює 20 % всіх побічних ефектів в Англії, 25 % – в США і понад 40 % – в Україні; при цьому 90 % становлять гастродуоденальні ускладнення [6].

Дискутабельним питанням залишається і доцільність проведення ерадикації *Helicobacter pylori* (Hр) при даній патології. Отже, розробка патогенетичного лікування та профілактики уражень слизової оболонки шлунка та дванадцятипалої кишки при прийомі НПЗП є однією із найбільш серйозних проблем сучасної клінічної медицини, що і обґрунтовує актуальність проведення даного дослідження.

Мета роботи: визначити клініко-патогенетичні особливості *Helicobacter pylori*-асоційованих гастродуоденопатій, індукованих нестероїдними протизапальними препаратами, у хворих на остеартроз, на підставі чого підвищити ефективність лікування та профілактики.

Матеріали і методи дослідження. Було обстежено 70 хворих на ОА із супутніми Hр-асоційованими гастродуоденопатіями (ГДП), індукованими НПЗП. Залежно від діагностованого ступеня ураження травного каналу (ТК) хворі поділялися наступним чином:

- група I – 40 пацієнтів із Hр-позитивним НПЗП-індукованим гастритом+дуоденітом,
- група II – 30 осіб із Hр-асоційованими ерозивно-виразковими ураженнями шлунка та дванадцятипалої кишки, індукованими НПЗП.

Контрольну групу склали 30 практично здорових осіб (ПЗО), репрезентативних за віком та статтю.

Всім хворим на початку та в кінці лікування для діагностики ГДП було проведено фіброгастродуоденоскопію (ФГДС) з прицільною біопсією за загальноприйнятою методикою за допомогою фіброгастродуоденоскопа «Olimpus». Наявність Hр визначали шляхом інвазивної експрес-діагностики інфекції за уреазною активністю біоптату, отриманого під час ендоскопічного дослідження слизової оболонки шлунка (СОШ) за допомогою діагностичних наборів ХЕЛ-ПЛ®-тест («АМА», Санкт-Петербург), морфологічними дослідженнями (забарвлення азур-ІІ-еозином) та за допомогою імунохроматографічного тесту на виявлення антигенів Hр у зразках фекалій (CerTest Biotec, S.L., Іспанія, «Фармаско»). Визначення протеолітичної активності плазми крові проводили за методом К.Н. Веремеєнко, О.П. Голобородько та ін. [7]. Метод ґрунтується на визначенні лізису азоальбуміну (низькомолекулярних білків), азоказеїну (виськомолекулярних білків) та азоколу (колагену).

Результати дослідження та їх обговорення. Найчастіше (65,71 %) пацієнти приймали неселективні НПЗП (препарати диклофенаку – наклофен, берлан, диклак, диклоберл, вольтарен). Селективними інгібіторами ЦОГ-2 лікувалися 31,4 % обстежених (мелоксикамом – 20,0 % та німесулідом – 11,4 %).

ГДП, спричинені НПЗП, у хворих на ОА переважно супроводжувалися наявністю больового синдрому. Зокрема, у 48 (68,57 %) обстежених були скарги на біль, тільки у 31,43 % пацієнтів із різним ступенем ураження ТК больовий синдром був відсутній. Із прийомом НПЗП пов'язано приблизно 58–80 % всіх виразок шлунка ДПК, які протікають безсимптомно та ускладнюються кровотечею і перфорацією [8]. Кровотечі, спричинені прийомом НПЗП, за даними літератури, спричиняють близько 400 тис. госпіталізацій на рік, при цьому смертність складає 5–10 % [9]. Приблизно у 30–50 % пацієнтів, що приймають НПЗП, виявляють ендоскопічні ураження шлунка і, досить часто, без клінічних проявів [10]. Больовий синдром турбував 57,5 % I групи та 83,3 % хворих II групи. Достовірно частіше больовий синдром турбував хворих, які приймали препарати диклофенаку порівняно із пацієнтами, що отримували мелоксикам та німесулід. У хворих, які отримували целекоксиб, больовий синдром був відсутній. Згідно даних літератури, із прийомом неселективних НПЗП, що здатні пригнічувати і ЦОГ-1 і ЦОГ-2, спостерігається ефективне зменшення

больового синдрому при запаленні, але й водночас має ризик виникнення ерозивного гастриту та шлунково-кишкової кровотечі. Фізіологічна роль болю полягає в розпізнаванні загрози тканинам організму і попереджує їх.

У хворих на ОА із НПЗП-індукованими ГДП спостерігали також зростання необмеженого протеолізу, що підтверджувалось достовірним підвищенням інтенсивності лізису низькомолекулярних білків (азоальбуміну), високомолекулярних білків (азоказеїну) та колагенолітичної активності крові (азоколу) у порівнянні з групою практично здорових осіб. Протеолітична система в нормі забезпечує неспецифічний розпад білків, підтримуючи фізіологічне функціонування органів та тканин організму. Можна стверджувати про виникнення порушень у діяльності протеїназно-інгібіторної системи плазми крові, що проявляється зростанням активності протеаз. Істотне збільшення інтенсивності необмеженого протеолізу в плазмі крові є наслідком надходження протеолітичних ензимів у системний кровотік, що спричинює глибокі порушення регуляції агрегатного стану крові за рахунок активації плазматичних факторів коагуляційного гомеостазу, фібринолізу і тромбоцитів на тлі ушкодження ендотеліальних клітин [11]. Зростання протеолітичної активності плазми крові зумовлює розвиток патологічних процесів у СО ТК та сприяє розвитку ЕВУ.

У хворих II групи лізис азоальбуміну, азоказеїну та азоколу достовірно зростали відповідно у 2,92 раза, 2,82 раза та 1,88 раза, а у хворих I групи досліджувані показники протеолітичної активності плазми крові підвищувались відповідно у 1,88 раза ($p < 0,05$), у 1,98 раза ($p < 0,05$) та у 1,36 раза ($p < 0,05$) порівняно із даними показниками у практично здорових.

Хворі із Нр-позитивними НПЗП-індукованими ГДП за призначеними схемами лікування були поділені на такі групи:

I група – 25 хворих, які на фоні базисної терапії ОА отримували потрійну антигелікобактерну терапію (АГТ) згідно з Маастрихтським консенсусом – 2015 (рабепразол 20 мг 2 р/добу, впродовж 28 днів, кларитроміцин 500 мг двічі на добу, впродовж 7 днів, амоксицилін 1000 мг 2 р/день, 7 днів).

II група – 23 пацієнта, які на тлі АГТ приймали ребаміпід («Мукоген», Macleods Pharmaceuticals Limited, номер реєстраційного посвідчення UA/5547/01/01) по 1 таблетці (100 мг) тричі на добу впродовж 4 тижнів.

III група – 22 хворих, яким до АГТ додавали ребаміпід по 1 таблетці тричі на добу та амлодипін (ВАТ «Київмедпрепарат», номер реєстраційного посвідчення UA 1586/01/01) по 1 таблетці (5 мг) на добу впродовж 4 тижнів.

Застосування ребаміпиду в комплексному лікуванні ГДП, індукованих НПЗП, у хворих на ОА, сприяло достовірному зниженню показників протеолітичної активності плазми крові (табл.1.), а саме зниження інтенсивності лізису низькомолекулярних білків у даних хворих було на 29,8 %, високомолекулярних білків – на 31,8 % та колагенолітичної активності крові на 39,5 %.

Препарат ребаміпід («Мукоген», Macleods Pharmaceuticals Limited), який підвищує вміст ендогенних простагландинів (ПГ) E2 та I2 в СОШ і тим самим підвищує регенераторну властивість слизової, забезпечує захист її від пошкоджуючих чинників. Мукоген стимулює секрецію бікарбонатів для підтримання градієнта рН, покращує кровообіг в СО і підсилює проліферацію клітин. Кількість поверхневого шлункового слизу під впливом лікування ребаміпідом підвищується на 160 %. Також мукоген пригнічує міграцію і активацію нейтрофілів, зменшує адгезію Нр до СОШ та не впливає на базальну і стимульовану шлункову секрецію хлористоводневої кислоти [12;13;14;15].

У хворих, які додатково отримували амлодипін, спостерігали більш ефективно зниження рівня лізису азоальбуміну (на 39,4 %), азоказеїну (на 45,9 %), азоколу (на 41,6 %), що свідчить про певний позитивний ефект амлодипіну на процеси протеолітичної активності плазми крові. В літературі є дані, щодо переваг використання амлодипіну у випадку необхідності комбінації антигіпертензивних засобів та НПЗП [16]. Також в літературі є відомості щодо здатності амлодипіну пригнічувати апоптоз ендотеліальних клітин та проявляти антиоксидантні властивості.

В I групі також покращувались показники протеолізу, проте дані зміни були менш суттєвими порівняно із основними групами. Так, рівень лізису азоальбуміну знижувався на 18,0 % ($p < 0,05$), рівень лізису азоказеїну – на 16,2 % ($p < 0,05$), однак дані показники були достовірно вищими порівняно із здоровими особами.



Таблиця 1 – Протеолітична активність плазми крові при *Helicobacter pylori* –позитивних гастродуоденопатіях, спричинених НІЗП, у хворих на остеоартроз в динаміці лікування (M ± m)

Показники, що вивчалися	АГТ (I група) n = 25		АГТ + мукоген (II група) n = 23		АГТ + мукоген + амлодипін (III група) n = 22		ПЗО n = 30
	до лік.	після лік. 1 міс.	до лік.	після лік. 1 міс.	до лік.	після лік. 1 міс.	
Рівень лізису азоальбуміну, мл/год	2,56 ± 0,16 p (зд) < 0,001	2,10 ± 0,14 p (зд) < 0,001 p (нл) = 0,035 p (M) = 0,026 p (M+A) = 0,002	2,45 ± 0,18 p (зд) < 0,001	1,72 ± 0,08 p (зд) < 0,001 p (нл) < 0,001	2,54 ± 0,21 p (зд) < 0,001	1,54 ± 0,08 p (зд) < 0,001 p (нл) < 0,001	1,08 ± 0,07
Рівень лізису азоказеїну, мл/год	3,70 ± 0,21 p (зд) < 0,001	3,10 ± 0,17 p (зд) < 0,001 p (нл) = 0,031 p (M) = 0,004 p (M+A) < 0,001	3,52 ± 0,23 p (зд) < 0,001	2,40 ± 0,15 p (зд) < 0,001 p (нл) < 0,001 p (M+A) = 0,029	3,68 ± 0,37 p (зд) < 0,001	1,99 ± 0,10 p (зд) = 0,004 p (нл) < 0,001	1,55 ± 0,10
Рівень лізису азоколу, мл/год	1,23 ± 0,09 p (зд) < 0,001	1,12 ± 0,05 p (зд) < 0,001 p (M) < 0,001 p (M+A) < 0,001	1,19 ± 0,10 p (зд) < 0,001	0,72 ± 0,05 p (нл) < 0,001	1,20 ± 0,08 p (зд) < 0,001	0,70 ± 0,08 p (нл) < 0,001	0,76 ± 0,06

Примітка: n – абсолютна кількість хворих; p (зд) – вірогідність розбіжності з групою практично здорових осіб; p (нл) – вірогідність розбіжності з групою до лікування; p (M) – вірогідність розбіжності з групою, де до АГТ додано у схему лікування мукоген; p (M+A) – вірогідність розбіжності з групою, де до АГТ додано у схему лікування мукоген та амлодипін.

Таблиця 2 – Протеолітична активність плазми крові при *Helicobacter pylori* – негативних гастродуоденопатіях, спричинених НПЗП, у хворих на остеоартроз після проведеного лікування через 6 місяців ($M \pm m$)

Показники, що вивчалися	АГТ (I група) n = 25		АГТ + мукоген (II група) n = 23		АГТ + мукоген + амлодипін (III група) n = 22		ПЗО n = 30
	після лік. 1 міс	після лік. 6 міс	після лік 1 міс.	після лік. 6 міс.	після лік. 1 міс.	після лік. 6 міс	
Рівень лізису азоальбуміну, мл/год	2,10 ± 0,14 p (зд) < 0,001	1,78 ± 0,09 p (зд) < 0,001 p (M) < 0,05 p (M+A) < 0,05	1,72 ± 0,08 p (зд) < 0,001	1,15 ± 0,09 p (л) < 0,05	1,54 ± 0,08 p (зд) < 0,001	1,03 ± 0,14 p (л) < 0,05	1,08 ± 0,07
Рівень лізису азоказеїну, мл/год	3,10 ± 0,17 p (зд) < 0,001	2,70 ± 0,18 p (зд) = 0,001 p (M) < 0,05 p (M+A) < 0,05	2,40 ± 0,15 p (зд) < 0,001	1,65 ± 0,07 p (л) < 0,001	1,99 ± 0,10 p (зд) = 0,004	1,42 ± 0,13 p (л) < 0,005	1,55 ± 0,10
Рівень лізису азоколу, мл/год	1,12 ± 0,05 p (зд) < 0,001	1,02 ± 0,06 p (M) < 0,05 p (M+A) < 0,05	0,72 ± 0,05	0,54 ± 0,05	0,70 ± 0,08	0,55 ± 0,06	0,76 ± 0,06

Примітка: n – абсолютна кількість хворих; p (зд) – вірогідність розбіжності з групою практично здорових осіб; p (л) – вірогідність розбіжності з групою після лікування 1 місяць; p (M) – вірогідність розбіжності з групою, де до АГТ додано у схему лікування мукоген; p (M+A) – вірогідність розбіжності з групою, де до АГТ додано у схему лікування мукоген та амлодипін

Віддалені наслідки лікування оцінювали через 6 місяців після проведеного лікування. На наявність больового синдрому рідше вказували хворі, що додатково отримували мукоген та амлодипін, проте дані не були достовірними. Так, на біль у животі через 6 місяців скаржилось 40,0 % хворих I групи, 26,0 % II групи та 22,7,0 % хворих III групи. Через 6 міс. після лікування Нр була відсутня у 72,0 % пацієнтів I групи та у 86,9 % хворих II групи ($p > 0,05$) та 90,9 % у хворих III групи ($p > 0,05$). Через 6 міс. після лікування за даними ФГДС у 20,0 % хворих I групи спостерігали наявність ерозивно-виразкового дефекту в шлунку. В групах хворих, що додатково отримували мукоген та амлодипін даних змін виявлено не було.

Через 6 місяців після проведеного лікування спостерігали тенденцію до зниження інтенсив-

ності лізису низькомолекулярних білків на 15,23 %, високомолекулярних білків – на 12,90 % та колагенолітичної активності крові на 8,92 % у хворих I групи в порівнянні із даними показниками після 1 місяця лікування (табл.2.). Спостерігали зниження показників протеолітичної активності плазми крові через 6 місяців після проведеного лікування у групах, що додатково отримували мукоген та амлодипін, зокрема знижувався лізис низькомолекулярних білків на 33,13 % ($p < 0,05$), високомолекулярних білків – на 31,25 % ($p < 0,05$) та колагенолітичної активності крові на 25,00 % у пацієнтів, що додатково отримували мукоген та на 33,13 % ($p < 0,05$), 28,64 % ($p < 0,05$) і 21,42 % відповідно у хворих, що додатково приймали мукоген+амлодипін.

Висновки

1. У 31,43 % обстежених пацієнтів встановлено безсимптомне протікання *Helicobacter pylori* асоційованих гастродуоденопатій, доведено зв'язок прояву больового синдрому із вживанням неселективних НПЗП, у хворих на ОА.

2. При Нр-асоційованих ГДП, спричинених НПЗП, у хворих на ОА спостерігається зростання необмеженого протеолізу, що підтверджувалось достовірним підвищенням інтенсивності лізису низькомолекулярних білків (азоальбуміну), високомолекулярних білків (азоказеїну) та колагенолітичної активності крові (азоколу)

3. Включення ребаміпіду та амлодипіну в комплексне лікування ГДП, спричинених

НПЗП, у хворих на ОА, дозволило суттєво покращити показники протеолітичної активності плазми крові. Поєднання мукогену та амлодипіну сприяє ефективнішому покращанню клініко-морфологічних параметрів, порівняно із АГТ.

4. Використання ребаміпіду та амлодипіну у віддаленні терміни лікування ГДП, індукованих НПЗП, у хворих на ОА, сприяло зниженню виникненню рецидивів ГДП, зменшенню відсотку проявів больового та більш стабільній ремісії щодо інфекції Нр. Проведені дослідження свідчать, про доцільність застосування мукогену та амлодипіну для профілактики ГДП, індукованих НПЗП, у хворих на ОА.

References (список літератури)

1. Babinets LS, Maevska TV [Osteoarthritis in the practice of a family doctor: selected questions of the clinic, pathogenesis, diagnosis and treatment]. *Zdorovya Ukraini simeyna meditsina*. 2016.,7 (318):42–43.
2. Denisyuk VI, Denisyuk EV [Osteoarthrosis: standarts of diagnostics and treatment according to recommendations of evidence-based medicine]. *Ukrayn'skiy medichniy chasopis*. 2012.,1 (87):91–95.
3. European Musculoskeletal Conditions Surveillance and Information Network. "Musculoskeletal Health in Europe: Report v5.0" 2012
4. Himion LV, Yashchenko O.B., Danilyuk S.V., Smolina L.O., Kicha N.V., Sityuk T.O. [Treatment of Osteoarthrosis: New Opportunities of Combination Therapy]. *Liki Ukraini*. 2015.,1(186):49–52.
5. Svintsitskiy AS, Kozak NP, Antonenko AV [Adaptation of gastric mucosa to nonsteroidal anti-inflammatory drugs]. *Ukrayn'skiy revmatologichniy zhurnal*. 2011.,46 (4):1–3.
6. Svintsitskiy AS [NSAID-gastropathy: the current state of the problem]. *Krim'skiy terapevtichniy zhurnal*. 2010.,2:279–285.
7. Veremeenko KN, Goloborodko OP, Kizim A.I. *Proteoliz v norme i pri patologii* [Proteolysis is normal and with pathologists]. K.: Zdorovya Publ., 1988. 198 p.
8. Imametdinova GR, Chichasova NV [Non-steroidal anti-inflammatory drugs in the treatment of joint diseases]. *Russkiy meditsinskiy zhurnal*. 2015.,25:1491–1495.



9. Nadler M, Eliakim R. The role of capsule endoscopy in acute gastrointestinal bleeding. *Ther. Adv. Gastroenterol.* 2014.,7:87–92.
10. Sostres C, Gargallo CJ, Lanas A. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs and upper and lower gastrointestinal mucosal damage. *Arthritis Res Ther.* 2013.,15(3):3.
11. Kuharchuk OL, Kebkalo AB. [Influence of transplantation of cord blood stem cells on plasma proteolytic intensity in guinea pigs with pancreatic necrosis]. *Eksperimentalna i klinichna meditsina.* 2009., 1:39–46.
12. Han X, Jiang K, Wang B, Zhou L, Chen X, Li S. Effect of rebamipide on the premalignant progression of chronic gastritis: a randomized controlled study. *Clin Drug Invest.* 2015., 35(10):665–673.
13. Nishizawa T, Nishizawa Y, Yahagi N, Kanai T, Takahashi M, Suzuki H. Effect of supplementation with rebamipide for Helicobacter pylori eradication therapy: a systematic review and meta-analysis. *J Gastroenterol Hepatol.* 2014., 29(4):20–24.
14. Park S, Park SY, Kim YG, Hong SM, Chon S, Oh S, Woo J, Kim SW, Kim YS, and Rhee SY. Effects of Rebamipide on Gastrointestinal Symptoms in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus. *Diabetes Metab J.* 2016.,40(3):240–247.
15. Kudur MH, Hulmani M. Rebamipide: A Novel Agent in the Treatment of Recurrent Aphthous Ulcer and Behcet's Syndrome. *Indian J Dermatol.* 2013.,58(5):352–354.
16. Ezhov MV. [Arterial hypertension and the use of nonsteroidal anti-inflammatory drugs: the benefit of amlodipine]. *Sistemnyie gipertenzii.* 2009.,1:23–26.

(received 27.10.2017, published online 09.01.2018)

(одержано 27.10.2017, опубліковано 09.01.2018)