

Опыт применения ингибиторов протонной помпы при кислотозависимых заболеваниях: предпочтения врачей и их обоснованность

Развитие гастроэнтерологии в эпоху доказательной медицины происходит огромными темпами. На сегодняшний день проведены широкомасштабные исследования и приняты консенсусы по диагностике и лечению большинства гастроэнтерологических заболеваний. Достижения современной фармакологии, а также медицины, основанной на доказательствах, позволили достичь поистине революционного успеха в лечении кислотозависимых заболеваний, вирусных гепатитов, предупреждении рака желудка, пищевода, существенный прогресс наблюдается также в лечении воспалительных заболеваний кишечника, хронического панкреатита. Но все ли настолько ясно и хорошо? Вот какой вопрос, напоминающий риторический, постоянно возникает у гастроэнтерологов, которые ежедневно общаются с пациентами, каждый из которых индивидуален. И подчас требуется немало сил и врачебного искусства, чтобы суметь найти правильный подход к лечению больного. Это касается как пациентов с органической патологией, когда известна причина жалоб, так и больных с функциональными заболеваниями, когда морфологический субстрат болезни выявить не удается. Так, синдром раздраженной кишки (СРК) является поводом для обращения пациента к гастроэнтерологу в 28-50% и к врачу общей практики в 12% случаев, а функциональная диспепсия выявляется у каждого третьего больного с жалобами со стороны верхних отделов желудочно-кишечного тракта [2].

Уровень плацебо-эффекта при лечении функциональной диспепсии может достигать 70%. Учитывая большое количество таких пациентов, можно объяснить, почему отечественная гастроэнтерология стала хорошим плацдармом для использования лекарственных средств без доказанной эффективности и, соответственно, появления рынка препаратов, эффект которых сравним с плацебо.

Достаточно часто в практике гастроэнтеролога встречается группа кислотозависимых заболеваний, к которым относятся пептические язвы желудка и двенадцатиперстной кишки, гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь (ГЭРБ).

Во всем мире распространенность ГЭРБ варьирует от 10% до 48%, пептических язв — от 7% до 15%. К тому же, кислотно-пептический фактор наряду с висцеральной гиперчувствительностью и нарушениями моторики играет одну из ведущих ролей в генезе симптомов при функциональной диспепсии [2].

По нашим данным, основанным на обследовании 7664 пациентов с помощью эзофагогастродуоденоскопии, пептические язвы двенадцатиперстной кишки встречаются у 18,5% пациентов, язвы желудка — у 3,1%, эрозии желудка — у 8,2%, рефлюкс-эзофагит — у 9,1%, пищевод Барретта — у 1,4% больных, а такие находки, как эритематозная гастропатия, эндоскопический вариант нормы и дуодено-гастральный рефлюкс в сумме составляют 40,5%.

В связи со значительной распространенностью кислотозависимых заболеваний в клинической практике на сегодняшний день остается чрезвычайно актуальным вопрос их лечения, краеугольным камнем которого является кислотосупрессивная терапия.

Потрясающий успех, достигнутый в вопросах медикаментозного подавления кислотопродукции, заживлении пептических язв и лечении ГЭРБ нашел свое отражение в фактической нецелесообразности хирургических вмешательств, направленных на снижение секреции желудочного сока, а также в общепринятом решении о том, что подавляющее большинство пациентов с симптомами ГЭРБ должны лечиться консервативно, не подвергаясь хирургическим вмешательствам. Естественно, остается значительное число нерешенных вопросов, касающихся лечения кислотозависимых заболеваний. Они включают тактику ведения больных с ГЭРБ, не отвечающих на лечение ингибиторами протонной помпы (ИПП), лечение больных с НЭРБ и изжогой, ведение больных с неварикозным кровотечением из верхних отделов желудочно-кишечного тракта, профилактика стресс-зависимых

кровотечений, лечение и профилактика НПВП-зависимых повреждений и оптимальное сочетание антисекреторных средств и антибиотиков для эрадикации *H. pylori*. В настоящее время исследуется большое число новых препаратов, способных усовершенствовать лечение кислотозависимых заболеваний. Некоторые из них (K^+ -конкурентные блокаторы кислотопродукции, антагонисты рецепторов гастринина) уже проходят клинические испытания, в то время как другие (такие как антигастриновая вакцина, лиганды H_2 -гистаминовых рецепторов и антагонисты рецепторов к гастрин рилизинг-пептиду) все еще находятся в доклинической фазе и требуют множества исследований. Особо привлекательным представлялся быстрый эффект K^+ -конкурентных блокаторов кислотопродукции — полная блокада секреции с первой дозы. Однако испытания II фазы одного из представителей этого класса (AZD0865) не показали преимуществ перед ИПП. Кроме того, быстрое развитие толерантности к этим препаратам, скорее всего, поставит их в ряд вспомогательных средств для совместного использования с ИПП с целью предотвращения гипергастринемии [21].

Таким образом, в нашей практике самыми лучшими ингибиторами кислотопродукции пока что остаются ИПП.

Возникает естественный вопрос: почему более полное подавление кислотности считается лучшим? Как сегодня относиться к антацидам, альгинатам и блокаторам H_2 -рецепторов гистамина? Многие отечественные гастроэнтерологи за годы своей практики уже наработали обоснованные, на их взгляд, эффективные схемы лечения кислотозависимых заболеваний с использованием этих препаратов. Бытует также мнение, что ИПП ничуть не лучше купируют изжогу, чем тот же фамотидин. Сразу следует сказать, что этому мнению во многом поспособствовало наличие на рынке «доступных по цене» генериков ИПП сомнительного качества с недостаточной эффективностью. В то время как достоверно доказано превосходство ИПП над H_2 -гистаминоблокаторами как по скорости купирования симптомов, так и по клиническим результатам, переносимости лечения и профилю безопасности [25]. Что же касается антацидов и альгинатов как безрецептурных быстродействующих препаратов для купирования симптомов, вызванных повреждающим действием кислоты, то еще Генвальские рекомендации 1999 года по лечению ГЭРБ указывают, что большинство пациентов их применяют вместе с коррекцией диеты еще до обращения к врачу, у части больных эффект от этих

мероприятий недостаточен [12]. Естественно, эти препараты являются наиболее приемлемым вариантом лечения в том случае, когда назначение ИПП противопоказано (беременность, идиосинкразия, аллергические реакции), но следует помнить, что продолжительность действия однократной дозы антацида, как правило, не превышает одного часа.

Таким образом, международные рекомендации, основанные на данных доказательной медицины и фармакоэкономики, говорят о том, что наиболее рациональным подходом к лечению кислотозависимых заболеваний является стратегия step down, то есть начинать лечение необходимо с наиболее эффективных препаратов — ИПП.

Много публикаций в научной литературе, в том числе и с нашей кафедры, было посвящено выбору препарата из группы ИПП. На рисунке представлены данные о том, как часто назначался тот или иной ИПП в клинике кафедры за последние 3 года.

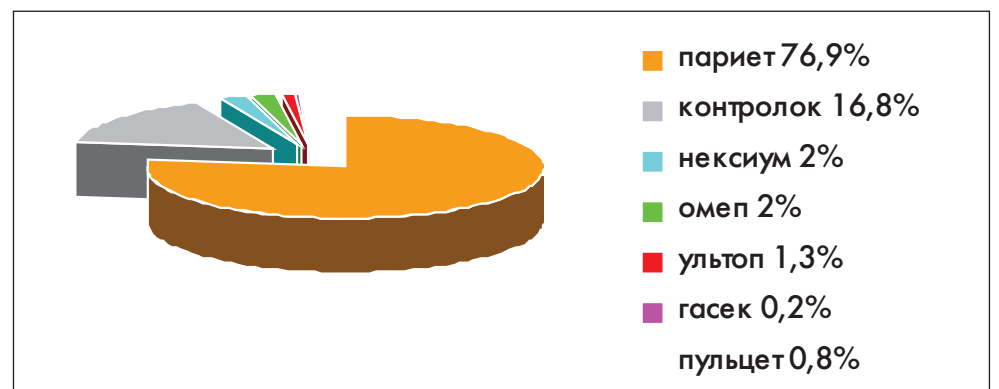


Рис. Применение ИПП с 2005 по 2008 год, n=5811 (собственные данные)

Во-первых, на этой диаграмме четко видно, что пальма первенства принадлежит оригинальным препаратам (95,7% от всех назначений ИПП). Среди них врачи отдают предпочтение оригинальному препарату рабепразола — Париету. Во многом этому поспособствовал негативный опыт использования генериков, когда реальный эффект был хуже ожидаемого, что также было подтверждено данными собственных сравнительных исследований эффективности оригинального и генерического рабепразола [3-5]. Следует отметить, что употребление термина «генерик» в отношении неоригинальных препаратов рабепразола не вполне корректно. Если обратиться к понятиям, в частности к определению из руководства ВОЗ, то оригинальный препарат — это препарат, впервые получивший разрешение на маркетинг (как правило, патентованный препарат) на основании документов, подтверждающих его эффективность, безопасность,

качество. По истечении срока патента любая фармацевтическая компания может получить право на производство собственной версии препарата, то есть на создание генерика. Естественно, что для компенсации огромных материальных затрат на создание и исследование препарата фирмы-разработчики поддерживают на это оригинальное лекарственное средство более высокие цены. Тогда как генерические препараты стоят намного дешевле. Если подходить к вопросу формально, то использование термина «генерик» в ряде случаев является ошибкой. Однако в Украине эта ошибка стала типичной. В руководстве ВОЗ (1999) под генерическим подразумевают лекарственный препарат, используемый в медицинской практике взаимозаменяемо с инновационным (оригинальным) препаратом, производящийся, как правило, без лицензии компании-разработчика и реализуемый после истечения срока действия патента или других исключительных прав. К сожалению, говорить о полной взаимозаменяемости генериков, присутствующих на фармацевтическом рынке Украины, не приходится. Таким образом, «генерики» рабепразола, формально являются всего лишь копиями Париета, поскольку в странах Европы Париет защищен патентом до 2012 года. Нами было показано, что, несмотря на более низкую розничную цену копий рабепразола, курс лечения пациентов с пептической язвой двенадцатиперстной кишки с их помощью обходится пациенту дороже, чем при использовании Париета [3].

А в случае ГЭРБ итоговые затраты на лечение с помощью оригинального и препарата-копии рабепразола сопоставимы, однако продолжительность терапии с помощью препарата-копии больше, а эффективность меньше [5]. Это можно объяснить более низким антисекреторным эффектом генерика [4]. Недостаточная эффективность имеющихся в Украине препаратов-копий рабепразола была показана и другими исследователями, а положительный клинический результат при назначении такого лекарственного средства возможен только при увеличении кратности приема до 2 раз в сутки. Однако даже такое дозирование согласно публикациям отечественных авторов позволяет достичь достаточного антисекреторного эффекта только к 14-20-му дню приема, в то время как применение Париета в дозе 20 мг один раз в сутки обеспечивает максимальную кислотосупрессию уже к 3-4-му дню лечения [1, 4, 17, 19, 26].

Приведенные выше данные о предпочтительном назначении гастроэнтерологами Париета можно объяснить данными о его преимуществах перед другими ИПП [6-11, 13]:

- в скорости наступления эффекта;
- в продолжительности удержания рН > 4 в течение суток;
- в особенностях метаболизма и взаимодействия с цитохромом P450, обуславливающих безопасность и низкий профиль межлекарственных взаимодействий;
- в предсказуемости эффекта (незначительное влияние генетического полиморфизма P450 на метаболизм рабепразола);
- в эффективности применения в схемах антихеликобактерной терапии.

В основном данные многоцентровых рандомизированных контролируемых исследований свидетельствуют, что все имеющиеся ИПП при кислотозависимых заболеваниях в сопоставимых дозах одинаково эффективно приводят к заживлению дефекта слизистой пищевода, желудка или двенадцатиперстной кишки к концу курса лечения [18-20, 22, 24].

В то же время для пациентов, получающих медикаментозную терапию, чрезвычайно важна скорость купирования симптомов. Клинические исследования, результаты которых приведены ранее, подтверждают позиционирование Париета как «самого быстродействующего ИПП». В лабораторных исследованиях было показано, что Париет оказывает более быстрое блокирование функции протонной помпы по сравнению с другими препаратами этой группы. В последствии высокая скорость наступления эффекта Париета была подтверждена и в клинических исследованиях. Так, Holtzman и соавт. провели многоцентровое двойное слепое исследование, сравнивающее эффект однократного приема 20 мг рабепразола и 40 мг/сут омепразола (20 мг 2 раза в сутки) пациентами (n=251) с эрозивной ГЭРБ [15]. На 3-й день лечения полное исчезновение изжоги отмечали 83,9% и 82,8% пациентов в группах рабепразола и омепразола соответственно. Однако через 7 дней лечения количество пациентов с интенсивной и очень интенсивной изжогой в группе, лечившейся рабепразолом, стало в 2 раза меньше, чем в группе, лечившейся омепразолом. Таким образом, рабепразол показал более высокую эффективность в скорости купирования симптомов рефлюкса у пациентов с эрозивной ГЭРБ.

Поскольку ИПП первой генерации (омепразол, лансопразол, пантопразол) обладают относительно медленным началом действия и могут требовать нескольких приемов для достижения максимума подавления кислотности и облегчения симптомов, это, возможно, лимитирует их применение для терапии ГЭРБ «по требованию». Препараты первой генерации ИПП могут также не обеспечить 24-часовой контроль кислотности, и ночные прорывы кислотопродукции могут иметь место даже в случае дозирования 2 раза в день. Таким образом, для терапии ГЭРБ, в особенности поддерживающей терапии «по требованию», предпочтительнее использовать рабепразол [23].

Проанализировав предпочтение врачей нашей клиники в отношении антисекреторных препаратов за 3 последних года, мы пришли к выводу, что гастроэнтерологи в большинстве случаев в полном соответствии с мировым опытом и строго доказанными научными данными рассматривают более быстрое и стойкое подавление кислотности как наиболее важный аспект в лечении кислотозависимых заболеваний, что выявляется в преимущественном назначении рабепразола. В свою очередь, большой опыт работы с этим препаратом, а также

собственные исследования с использованием 24-часового рН-мониторинга подтверждают высокую эффективность и безопасность этого препарата, а также предпочтительность Париета по сравнению с другими ИПП во многих клинических ситуациях.

Литература

1. Лопина О.Д., Маев И.В. Семейство ингибиторов протонного насоса слизистой оболочки желудка // Харьковська хірургічна школа № 4 (13), 2004, с.123-130.
2. Передерий В.Г., Ткач С.М., Марусанич Б.Н., Чернов А.Ю. Диспепсия как самостоятельный диагноз и неспецифический синдром: Монография. – Луганск, ОАО ЛОТ, 2006. – 340 с.
3. Передерий В.Г., Чернявский В.В. Медико-экономическая эффективность стандартных схем эрадикации *Н. pylori* с включением оригинального и генерического рабепразола // Здоров'я України – 2006, № 21/1, с. 28-29.
4. Передерий В.Г., Чернявский В.В., Пучков К.С., Чичула Ю.В. Сравнительная антисекреторная эффективность оригинального и генерического рабепразола по данным рН-мониторинга // Здоров'я України – 2006, № 8, с. 63-64.
5. Передерий В.Г., Чернявский В.В., Кузенко Ю.Г. Сравнительная фармакоэкономическая эффективность лечения больных с рефлюкс-эзофагитом оригинальным и генерическим рабепразолом // Здоров'я України – 2007, № 10 (167), – с. 28-29.
6. Симон В.А. Цитохром P450 и взаимодействие лекарственных веществ // Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол. – 2002, № 6, с. 25-30.
7. Adachi K. et al. CYP2C19 genotype status and intragastric pH during dosing with lansoprazole or rabeprazole // Aliment. Pharmacol. Ther. – 2000. – Vol. 14, N 10. – P. 1259-1266.
8. Armstrong D., James C et al. Oral rabeprazole vs. intravenous pantoprazole: a comparison of the effect on intragastric pH in healthy subjects // Aliment Pharmacol Ther.: 2007, #25(2), p. 185-196.
9. Barbra, C. Breiter J. et al. Rabeprazole for the prevention of recurrent erosive or ulcerative gastroesophageal reflux disease. European Journal of Gastroenterology & Hepatology. 2000;12: 889-97.
10. Bytzer P., Blum A., De Herdt D., Dubois D. Six-month trial of on-demand rabeprazole 10 mg maintains symptom relief in patients with non-erosive reflux disease. Aliment Pharmacol Ther. 2004; 20(2):181-188.
11. Dekkers C.P.M., Beker J.A., Thjodleifsson B. et al. Double blind comparison of rabeprazole 20 mg vs omeprazole 20 mg in the treatment of erosive or ulcerative gastro-oesophageal reflux disease. Aliment Pharmacol Ther 1999;13: 49-57.
12. Dent J., Brun J., Fendrick A.M., Fennerty M., Jassens J., Kahrlas P. et al. An evidence-based appraisal of reflux disease management – the Genval Workshop Report. // Gut 1999; 44 (suppl 2): S1-16.
13. Deviere J., Costamagna G., Neuhaus H., et al. Nonresorbable copolymer implantation for gastroesophageal reflux disease: a randomized sham-controlled multicenter trial. Gastroenterology. 2005; 128(3): 532-540.
14. Guidance of the use of proton pump inhibitors in the treatment of dyspepsia: NICE, UK: Technology Appraisal Guidance No7, 2000 (www.NICE.org.uk).
15. Holtmann G., Bytzer P., Blum A.L. Clinical efficacy of a standard dose rabeprazole and a high dose omeprazole for the relief of GERD symptoms. Gastroenterology 2001;120 (suppl 1): A435. Abstract 2220.
16. Katz P.O., Tutuian R.: Histamine receptor antagonists, proton pump inhibitors and their combination in the treatment of GERD. Best Pract Res Clin Gastroenterol 2001; 15: 371-384.
17. Klok R.M., Postma M.J., van Hout B.A., Brouwers J.R. Meta-analysis: comparing the efficacy of proton pump inhibitors in short-term use. Alimentary Pharmacology & Therapeutics. 2003;17(10):1237-1245.
18. Marian S. McDonagh, Pharm D. Drug Class Review on Proton Pump Inhibitors Final Report // Oregon Evidence-based Practice Center, July 2006, 96P.
19. Pantoflickova D., Dorta G. et al. Acid inhibition on the first day of dosing: comparison of four proton pump inhibitors // Aliment Pharmacol Ther 2003; Compendium: P. 3-10.
20. Sachs G., Shin J., Besancon M. The continuing development of gastric acid inhibitors. Aliment. Pharmacol. Ther., 1993, 7 Suppl. 1, 4012.
21. Scarpignato C., Pelosini I., Di Mario F. Acid suppression therapy: where do we go from here? // in Recent Advances in Gastrointestinal Pharmacology and therapeutics, 2006, p. 11-59.
22. Thomson A.B.R. Are the orally administered PPI equivalent? A comparison of lansoprazole, omeprazole, pantoprazole, and rabeprazole. // Curr Gastroenterol Rep 2000;2: 482-493.
23. Tytgat G.N. Shortcomings of the first generation proton pump inhibitors. Eur J Gastroenterol Hepatol 2001; 13(suppl 1): S29-S33.
24. Vakil N.B., Zuckerman S. Levine J.G., Nocturnal heartburn in patients with erosive esophagitis and its resolution with proton pump inhibitors. Gastroenterology. 2002;112(4 Suppl 1): p. A200, Abs S1291.
25. Van Pinxteren B., Numans M.E., Bonis P.A., Lau J. Short-term treatment with proton pump inhibitors, H₂-receptor antagonists and prokinetics for gastroesophageal reflux disease-like symptoms and endoscopy negative reflux disease // Cochrane Database Syst. Rev. – 2001. – № 4. – CD. 002095.
26. Warrington S., Baisley K. et al. Pharmacodynamic effects of single doses of rabeprazole 20 mg and pantoprazole 40 mg in patients with GERD and nocturnal heartburn // Aliment Pharmacol Ther.: 2007, #25(4), p. 511-517.

Новини

Длительное применение статинов и риск развития колоректального рака: результаты популяционного исследования

Ученые университета г. Манитоба (Канада) провели популяционное когортное исследование, целью которого была оценка влияния длительной терапии статинами на риск развития колоректального рака. Лиц, регулярно получавших статины по рецепту, наблюдали в течение длительного времени – до момента установления диагноза колоректального рака, миграции за пределы провинции, смерти или до декабря 2005 года.

Для определения риска развития колоректального рака после 5 лет регулярного применения статинов был проведен стратифицированный анализ. Модель многофакторной регрессии Пуассона использовали для внесения поправки на возможные источники погрешности, такие как возраст, пол, наличие сахарного диабета, воспалительных заболеваний кишечника, ишемической болезни сердца, проведение эндоскопического исследования нижних отделов желудочно-кишечного тракта, операций колоректальной резекции, применение нестероидных противовоспалительных препаратов, гормональная заместительная терапия у женщин, средний доход семьи.

Из 35 739 больных, регулярно получавших статины по рецепту, в анализ были включены результаты в среднем 5-летнего наблюдения за 10 287 пациентами (49% мужчин, 51% женщин), которые в течение 5 и более лет перед включением в исследование принимали эти препараты.

Многофакторный анализ показал, что относительный риск (ОР) развития колоректального рака у лиц, получавших статины по рецепту, по сравнению с теми, кому препараты данной группы не выписывали никогда (n=377,532), составил 1,13 (95% доверительный интервал (ДИ) 1,02-1,25). Риск колоректального рака при длительном применении статинов был сопоставим с риском у пациентов, которым никогда их не назначали (ОР=0,89; 95% ДИ 0,7-1,13). Отмечено статистически недостоверное уменьшение риска при регулярном длительном применении статинов в высоких дозах.

Авторы сделали вывод, что длительное регулярное применение статинов по принятым на сегодняшний день показаниям не предупреждает развитие колоректального рака. Потенциальные преимущества продолжительного приема статинов в высоких дозах требуют дальнейшего изучения.

Singh H. et al. Am J Gastroenterol. 2009 Dec; 104(12): 3015-23.

Эффективность цетуксимаба в комбинации с цисплатиной и доцетакселом у нелеченных пациентов с аденокарциномой желудка или пищеводно-желудочного перехода на поздних стадиях: результаты исследования DOCETUX

Результаты применения традиционных методов терапии при раке желудка на поздних стадиях остаются неудовлетворительными в отношении частоты ответа на терапию, продолжительности ответа, токсичности и увеличения общей выживаемости.

Целью исследования II фазы DOCETUX была оценка эффективности и безопасности цетуксимаба в комбинации с цисплатиной и доцетакселом в качестве терапии первой линии у больных с аденокарциномой желудка или пищеводно-желудочного перехода (Z-линии)

на поздних стадиях. Не леченные ранее пациенты с гистологически подтвержденной аденокарциномой желудка или пищеводно-желудочного перехода на поздних стадиях получали цетуксимаб внутривенно в стартовой дозе 400 мг/м² и затем 250 мг/м² один раз в неделю, цисплатину – 75 мг/м² внутривенно в 1-й день, доцетаксел – 75 мг/м² внутривенно в 1-й день и затем каждые 3 недели, максимальное количество циклов – 6. Затем поддерживающую терапию цетуксимабом проводили у больных с полным или частичным ответом на терапию или стабильным течением заболевания.

В исследовании приняли участие 72 пациента (81,9% – аденокарцинома желудка, 18,1% – пищеводно-желудочного перехода; локально распространенный рак – 4,2%, метастатический – 95,8%). Доля больных, выживших на терапию, составила 41,2% (95% ДИ 29,5-52,9), среднее время до прогрессирования заболевания – 5 месяцев (95% ДИ 3,7-5,4), среднее время выживания – 9 месяцев (95% ДИ 7-11). Наиболее частым проявлением токсичности химиотерапии 3-4 степени была нейтропения (44,4%). Ни одного случая смерти вследствие токсичности терапии не отмечено.

Таким образом, добавление цетуксимаба к традиционной схеме лечения колоректального рака желудка и пищеводно-желудочного перехода на поздних стадиях (цисплатина/доцетаксел) в качестве терапии первой линии повышает частоту ответа на терапию, однако эта комбинация не увеличивает время до прогрессирования заболевания и общую выживаемость. Токсичность химиотерапии цисплатиной/доцетакселом не увеличивается при добавлении цетуксимаба.

Pinto C. et al. Br J Cancer. 2009 Oct 20; 101(8): 1261-8.

Частота и предикторы рецидива неоплазии после абляции при пищеводе Барретта

Целью исследования американских ученых было определение частоты и факторов риска рецидива дисплазии/неоплазии после фотодинамической терапии при пищеводе Барретта. Для этого был проведен ретроспективный анализ результатов наблюдения проспективной когорты пациентов специализированного отделения пищевода Барретта клиники Мейо.

Всех пациентов обследовали в соответствии со стандартным протоколом, включающим эзофагогастродуоденоскопию и 4-квартантную биопсию через 1 см каждые три месяца после абляции. Рецидив регистрировали при наличии дисплазии любой степени или неоплазии после 2 эндоскопических исследований, проведенных ранее и не выявивших дисплазии.

Фотодинамическая терапия (с/без эндоскопической резекцией слизистой оболочки) была проведена 363 пациентам. Результаты лечения 261 из них были включены в окончательный анализ (44 выбыли из наблюдения, у 46 имела место резидуальная дисплазия после абляции, у 12 – не была выявлена дисплазия исходно). Показаниями для абляции были дисплазия низкой степени (53 пациента, 20%), дисплазия высокой степени (152 пациента, 58%) и внутрислизистый рак (56 пациентов, 21%). Средний период наблюдения составил 36 месяцев (межквартильный размах – 18-79 мес). Рецидив отмечен у 45 пациентов. Среднее время до рецидива составило 17 месяцев (межквартильный размах – 8-45 мес). Достоверными предикторами рецидива были пожилой возраст (ОР=1,04; p=0,029), наличие резидуального недиспластического пищевода Барретта (ОР=2,88; p=0,12) и курение (ОР=2,68; p=0,048).

Badreddine R.J. et al. Gastrointest Endosc. 2009 Dec 1.

Подготовила Наталья Мищенко