БЕСПЛАТНАЯ ПОДПИСКА

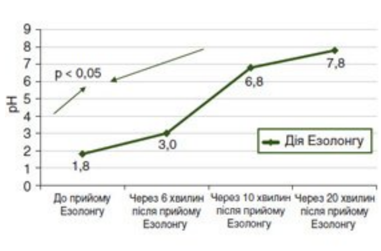
ЗАСЛАВСКИЙ Издательский дом. С любовью к врачам, с заботой о пациентах

15 ГІГАБАЙТ ДОДАТКОВО
КУПІТЬ СТАРТЕР, ОТРИМАЙТЕ 15 ГІГАБАЙТ ІНТЕРНЕТУ ТА КОРИСТАЙТЕСЬ, ЯК ХОЧЕТЕ

ЖУРНАЛ "ГАСТРОЭНТЕРОЛОГИЯ" ТОМ 53, №2, 2019

Вернуться к номеру

Кількісний аналіз швидкості антисекреторного ефекту комбінованого інгібітору протонної помпи Езолонг



Авторы: Степанов Ю.М.(1), Саленко А.В.(2)
(1) — ДУ «Інститут гастроентерології НАМН України», м. Дніпро, Україна
(2) — Державний заклад «Дніпропетровська медична академія МОЗ України», м. Дніпро, Україна

Рубрики: Гастроэнтерология

Разделы: Клинические исследования

Версия для печати

Резюме

Актуальність. Лікування кислотозалежних захворювань є актуальною проблемою сучасної гастроентерології, що зумовлюється значним поширенням цієї групи нозологій у структурі захворювань шлунково-кишкового тракту. Провідне місце в лікуванні цієї групи захворювань посідають інгібітори протонної помпи. Критеріями їх вибору є: час початку дії, вираженість і тривалість кислотосупресії, стійкість ефекту протягом доби, наявність різних дозувань препарату. Саме тому протягом останніх років перевага надається комбінованим препаратам. Нині в Україні використовується нова генерація комбінованих засобів, представником яких є Езолонг. Це лікарський засіб, який крім високоякісного езомепразолу (у дозуванні 20 або 40 мг) містить ще й антацид у вигляді натрію гідрокарбонату (1080 мг). Саме це поєднання робить даний препарат унікальним. Мета: визначити швидкість впливу комбінованого препарату Езолонг (езомепразол 40 мг + натрію гідрокарбонат 1080 мг) на стан шлункової кислотопродукції та ступінь її інгібування при використанні разової дози препарату. Матеріали та методи. Під спостереження було залучено 20 пацієнтів із різними формами хронічного гастродуоденіту. Рівень кислотопродукції оцінювався за допомогою внутрішньошлункового pH-моніторингу із застосуванням ацидографа АГ-1. Далі хворі отримували разову дозу Езолонгу (40 мг) і перебували під спостереженням протягом 3 годин. Результати. Проаналізувавши швидкість антисекреторної дії разової дози Езолонгу, виявили, що в більшості хворих (95 %) прийом даного препарату приводить до підвищення рівня інтрагастрального pH до гіпоацидних цифр (від 3,0 до 7,8), у деяких пацієнтів відзначаються навіть анацидні значення pH. Доведено, що для Езолонгу характерні швидкий початок дії (у середньому 6 хвилин) й вірогідне підвищення pH до вираженої гіпоацидності. Висновки. Прийом Езолонгу забезпечує активне, потужне й тривале пригнічення шлункової кислотопродукції, є ефективним і безпечним для лікування кислотозалежних захворювань.

Актуальность. Лечение кислотозависимых заболеваний является актуальной проблемой современной гастроэнтерологии, что обусловлено широким распространением этой группы нозологий в структуре заболеваний желудочно-кишечного тракта. Ведущее место в лечении этих заболеваний занимают ингибиторы протонной помпы. Критериями их выбора является время начала действия, выраженность и длительность кислотосупрессии, устойчивость эффекта в течение суток, наличие различных дозировок препарата. Именно поэтому в последние годы предпочтение отдается комбинированным препаратам. Сейчас в Украине используется новое поколение комбинированных средств, представителем которых является Эзолонг. Это лекарственное средство, которое кроме высококачественного эзомепразола (в дозировке 20 или 40 мг) содержит еще и антацид в виде натрия гидрокарбоната (1080 мг). Именно это сочетание делает данный препарат уникальным. Цель: определить скорость воздействия комбинированного препарата Эзолонг (эзомепразол 40 мг + натрия гидрокарбонат 1080 мг) на состояние желудочной кислотопродукции и степень ее ингибирования при использовании разовой дозы препарата. Материалы и методы. Под наблюдение было взято 20 пациентов с различными формами хронического гастродуоденита. Уровень кислотопродукции оценивался с помощью внутрижелудочного pH-мониторинга с применением ацидографа АГ-1. Далее больные получали разовую дозу Эзолонга (40 мг) и находились под наблюдением в течение 3 часов. Результаты. Проанализировав скорость антисекреторного действия разовой дозы Эзолонга, выявили, что у большинства больных (95 %) прием данного препарата приводит к повышению уровня интрагастрального pH до гипоацидных цифр (от 3,0 до 7,8), у некоторых пациентов отмечаются даже анацидные значения pH. Доказано, что для Эзолонга характерно быстрое начало действия (в среднем 6 минут) и достоверное повышение pH до выраженной гипоацидности. Выводы. Прием Эзолонга обеспечивает активное, мощное и длительное подавление желудочной кислотопродукции, является эффективным и безопасным при лечении кислотозависимых заболеваний.

Background. The treatment of acid-related diseases is an urgent problem of modern gastroenterology and is due to the wide spread of this group of nosologies in the structure of gastrointestinal pathology. Proton pump inhibitors play the leading role in the treatment of these diseases. The criteria for their choice is the time of onset of action, severity and duration of acid suppression, the stability of the effect during the day, the presence of different dosages of the drug. That is why, in recent years, preference is given to combined drugs. Now in Ukraine, a newer generation of combined drugs is used, one of them is Ezolong. This drug, which, in addition to high-quality esomeprazole (at a dosage of 20 or 40 mg), contains another active ingredient — an antacid in the form of sodium hydrocarbonate (1080 mg). It is this combination that makes this drug unique. The purpose of the study was to determine the speed of the effect of the combined drug Ezolong (esomeprazole 40 mg + sodium hydrocarbonate 1080 mg) on the state of gastric acid production and degree of its inhibition when using a single dose of the drug. Materials and methods. Twenty patients with various forms of chronic gastroduodenitis were taken under observation. The level of acid production was assessed using intragastric pH monitoring with AG-1 acidograph. Next, patients received a single dose of Ezolong (40 mg) and were under observation for 3 hours. Results. Analyzing the rate of antisecretory effect of a single dose of Ezolong, we found that in 95 % of patients this drug leads to an increase in intragastric pH to hypoacidic numbers (from 3.0 to 7.8), in some patients even anacidic pH values are observed. It is proved that Ezolong is characterized by a rapid onset of action (on average 6 minutes) and a significant increase in pH to severe hypoacidity. Conclusions. Ezolong administration provides active, powerful and long-lasting suppression of gastric acid production, it is effective and safe for the treatment of acid-related diseases.

Find your community today
Connect with new friendships, relationships and experiences on Facebook.

Ключевые слова

кислотозалежні захворювання; шлункова кислотопродукція; лікування; Езолонг; pH-моніторинг

кислотозависимые заболевания; желудочная кислотопродукция; лечение; Эзолонг; pH-мониторинг

acid-related diseases; gastric acid production; treatment; Ezolong; pH monitoring

doi: http://dx.doi.org/10.22141/2308-2097.53.2.2019.168980

ВСТУП

Актуальність проблеми лікування кислотозалежних захворювань (КЗЗ) зумовлена значним поширенням цієї групи нозологій у структурі захворювань шлунково-кишкового тракту. До них відносять гастроезофагеальну рефлюксну хворобу (ГЕРХ), пептичні виразки шлунка й дванадцятипалої кишки, симптоматичні ерозії й виразки, невиразкову диспепсію, гастропатію, зумовлену нестероїдними протизапальними засобами. Також до рідкісних причин КЗЗ належать стани з патологічною гіперсекрецією (синдром Золлінгера — Еллісона, гіперкальціємія, системний мастоцитоз, ідіопатична гіперсекреція).

Тривалий перебіг, затяжні загострення, а також ускладнення основного захворювання, що виникають досить часто, зумовлюють суттєве зниження якості життя цієї категорії пацієнтів.

Незважаючи на різний етіопатогенез, усі ці захворювання об’єднує одна спільна риса — залежність перебігу від продукування кислоти в шлунку. Гальмування кислотопродукції є основним напрямком лікувальної тактики й у більшості випадків дозволяє зменшити клінічні прояви й покращити об’єктивні показники.

Значним досягненням останніх десятиліть стало застосування інгібіторів протонної помпи (ІПП). Поява саме цієї групи препаратів дозволила значно підвищити ефективність лікування КЗЗ.

На сьогодні ІПП залишаються безумовними лідерами серед антисекреторних засобів. Розподіляються вони таким чином [1]:

1. Традиційні ІПП I покоління: омепразол, лансопразол.
2. Традиційні ІПП II покоління: пантопразол, рабепразол.
3. Препарати негайного вивільнення (ІПП + гідрокарбонат натрію).
4. Ізомерні форми ІПП: езомепразол.
5. Ізомерні форми ІПП із модифікованим двофазним пролонгованим вивільненням: декслансопразол.
6. Комбіновані препарати: ІПП + H_2-гістаміноблокатори.
7. Нові бензимідазолові й небензимідазолові ІПП (ілапразол, тенатопразол).
8. K^+-конкурентні блокатори кислоти (вонопразан).

Останні три групи на даний час не представлені в Україні.

Основою механізму їх дії є блокада H^+/K^+-АТФази (протонного насосу, або протонної помпи), що вбудована в апікальну мембрану парієтальних клітин. Протонний насос транспортує K^+-іони всередину клітини, а H^+-іони — назовні, що приводить до секреції соляної кислоти. ІПП належать до похідних бензимідазолу [2, 3]. Самі вони не є активними субстанціями, але при накопиченні в секреторних канальцях парієтальної клітини вони перетворюються в сульфонамідні похідні, що утворюють ковалентні зв’язки з SH-групами H^+/K^+-АТФази і таким чином гальмують активність даного ферменту. З огляду на механізм дії антисекреторна ефективність ІПП визначається:

1) станом H^+/K^+-АТФази (кількість активних помп, швидкість їх оновлення);
2) площею під кривою, що описує залежність концентрації препарату в крові від часу (AUC — area under curve);
3) функцією біодоступності й дозою.

Отже, при першому прийомі всіх традиційних ІПП зазвичай не досягається максимальний антисекреторний ефект, тому що інгібуються не всі молекули H^+/K^+-АТФази, а тільки ті, що знаходяться на секреторній мембрані. Коли інша частина, що знаходиться в цитоплазмі, а також знову синтезовані молекули H^+/K^+-АТФази з’являються на мембрані, то вони вступають у взаємодію з подальшими дозами ІПП, повністю реалізуючи антисекреторний ефект [4, 5]. Оскільки ІПП мають короткий період напіврозпаду, їх антисекреторний ефект розвивається порівняно повільно. У середньому до третього дня прийому ІПП заблокованими виявляються приблизно 70 % помп, тобто ці препарати не призначені для швидкого купірування симптомів.

Отже, для лікаря головними критеріями при виборі ІПП є: час початку дії, вираженість і тривалість кислотосупресії, стійкість ефекту протягом доби, наявність різних дозувань препарату, що можуть бути використані при проведенні підтримуючого лікування.

Саме ці умови диктують необхідність синтезу й упровадження в клінічну практику нових препаратів, здатних викликати швидке й тривале пригнічення кислотопродукції.

Підвищення ефективності ІПП можливе за рахунок додавання до їх складу компонентів, що стимулюють активацію протонних помп і збільшують швидкість досягнення ефекту.

Останніми роками у світі застосовуються комбіновані препарати, що містять ІПП і натрію гідрокарбонат [1, 6, 7]. Нині в Україні використовується нова генерація комбінованих засобів, представником яких є Езолонг. Це комбінований лікарський засіб, який крім високоякісного езомепразолу (у дозуванні 20 або 40 мг) містить ще й антацид у вигляді натрію гідрокарбонату (1080 мг). Саме це поєднання робить даний препарат унікальним.

Слід зазначити, що Езолонг — це перший комбінований ІПП, що є продуктом технології стереоселективного синтезу, він являє собою оптичний моноізомер (S-ізомер) у поєднанні з натрію гідрокарбонатом (антацидом).

Особливості хімічної структури езомепразолу визначають його високу біодоступність (64 % після першого прийому і 89 % — після повторного). Дана фармакологічна властивість обумовлює його більш високу клінічну ефективність, оскільки чим вище біодоступність препарату, тим більша його кількість досягає ферменту-мішені — H^+/K^+-АТФази, обумовлюючи більш потужну антисекреторну дію [8–10].

У механізмі дії Езолонгу важливу роль відіграє натрію гідрокарбонат, тому що перший етап його антисекреторного ефекту пов’язаний саме з антацидом.

Спочатку натрію гідрокарбонат взаємодіє із соляною кислотою шлункового соку й викликає її нейтралізацію. Утворений у реакції нейтралізації вуглекислий газ фізіологічно розтягує стінки шлунка, збуджує рецептори його слизової оболонки, посилює виділення гастрину, у результаті чого активується велика кількість протонних помп. Далі має виробитися велика кількість соляної кислоти, проте цього не відбувається, оскільки після натрію гідрокарбонату вступає в дію езомепразол, що блокує протонні помпи в момент їх максимальної активності. Отже, потенціюється дія ІПП.

Крім того, езомепразол повністю метаболізується цитохромом P450, але співвідношення метаболізму R- і S-ізомерів різниться. R-ізомер майже повністю метаболізується CYP2C19 (98 %), а 2 % метаболізуються за допомогою CYP3A4. Тоді як S-ізомер езомепразолу метаболізується CYP2C19 значно меншою мірою — 73 %, а 27 % метаболізуються за допомогою CYP3A4. Наслідком цього є більш низький кліренс езомепразолу. Тобто більша частка кожної дози езомепразолу залишається в кровотоці після метаболізму першого проходження, у результаті підвищується кількість препарату, що досягає H^+/K^+-АТФази парієтальних клітин шлунка. Такий метаболізм езомепразолу знижує залежність його ефективності від поліморфізму CYP2C19 [11, 12].

Переваги езомепразолу в лікуванні різних кислотозалежних захворювань порівняно з іншими ІПП підтверджені рядом клінічних досліджень. Наведені вичерпні докази більш високого, ніж в інших ІПП, кислотознижувального ефекту езомепразолу в лікуванні ГЕРХ, у тому числі з ерозивними пошкодженнями слизової оболонки стравоходу. Встановлено перевагу езомепразолу над пантопразолом у підтриманні тривалого стабільного терапевтичного рівня (pH вище від 4) кислотності [13–15].

Разом з цим ІПП відіграють провідну роль у проведенні антихелікобактерної терапії. Запорукою вдалої ерадикаційної терапії є ефективна кислотосупресія. Згідно з рекомендаціями V Маастрихтського консенсусу перевага віддається більш новим інгібіторам протонної помпи: рабепразолу й езомепразолу [6].

Найбільш ефективним для дослідження кислотознижувального ефекту є застосування інтрагастрального pH-моніторингу. Дані pH кожні 2, 4, 8 секунд замірюються й фіксуються в пам’яті. У результаті вдається отримати сумарну криву pH за час вимірювання, що, у свою чергу, дозволяє визначити ступінь кислотознижувального ефекту, початок дії препарату й тривалість його дії. Отже, інтрагастральний pH-моніторинг відповідає на питання, чи є ефективним даний антисекреторний препарат.

Метою даного дослідження було визначити швидкість впливу комбінованого препарату Езолонг (езомепразол 40 мг + натрію гідрокарбонат 1080 мг) на стан шлункової кислотопродукції й ступінь її інгібування при використанні разової дози препарату.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Під спостереження було залучено 20 пацієнтів із різними формами хронічного гастродуоденіту: 11 жінок і 9 чоловіків віком від 22 до 72 років, але переважну більшість становили особи середнього віку (65 %). Рівень кислотопродукції оцінювався за допомогою внутрішньошлункового pH-моніторингу із застосуванням ацидографа АГ-1. Далі хворі отримували разову дозу Езолонгу (40 мг) й перебували під спостереженням упродовж 3 годин.

Дані pH інтерпретувалися з урахуванням відповідних функціональних інтервалів (ФІ): ФІ 0 (анацидність) — при pH > 7,0; ФІ 1 (гіпоацидність виражена) — при pH = 3,6–6,9; ФІ 2 (гіпоацидність помірна) — при pH = 2,3–3,5; ФІ 3 (нормацидність) — при pH = 1,6–2,2; ФІ 4 (гіперацидність помірна) — при pH = 1,3–1,5; ФІ 5 (гіперацидність виражена) — при pH = 0,8–1,2. До уваги бралися мінімальне, максимальне й середнє значення pH.

Враховували також тривалість латентного періоду — час, що минав після прийому разової дози Езолонгу до моменту підвищення pH понад 4. Статистична обробка отриманих результатів проводилась за допомогою програми Excel. Розраховувалась середня арифметична величина (M), її похибка (m). Вірогідність різниці середніх величин оцінювали за критерієм Стьюдента, різницю вважали вірогідною при p < 0,05.

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ОБГОВОРЕННЯ

У результаті проведеного дослідження виявлено, що в залучених до дослідження хворих середнє значення мінімального pH перебувало в межах ФІ 4, тобто було на рівні помірної гіперацидності. У більшості пацієнтів (60 %) визначалася вихідна гіперацидність (ФІ 4–5), у решти хворих (40 %) вихідні дані pH були на рівні нормоацидності.

Проаналізувавши швидкість антисекреторної дії разової дози Езолонгу, виявили, що в 95 % хворих прийом даного препарату приводить до підвищення рівня інтрагастрального pH до гіпоацидних цифр (від 3,0 до 7,8), у деяких пацієнтів відзначаються навіть анацидні значення pH (рис. 1, 2).

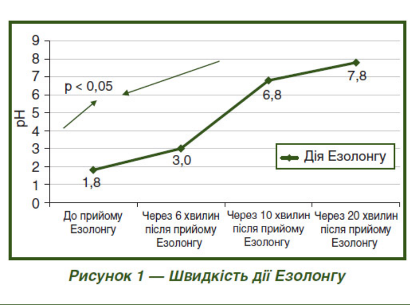


Рисунок 1 — Швидкість дії Езолонгу

Рисунок 2 — Приклад pH-грами зі швидкою антисекреторною дією Езолонгу (хворий А. прийняв 40 мг Езолонгу о 10:30)

Як видно з наведеного прикладу, прийом Езолонгу характеризується вираженим зниженням кислотоутворювальної функції шлунка й практично повною відсутністю латентного періоду, тобто він здатен діяти майже негайно.

Отже, зважаючи на отримані дані, слід зауважити, що разова доза Езолонгу (40 мг) у більшості хворих призводить до швидкого й стабільного підвищення pH, що проявляється миттєвим зникненням печії й суттєвим зменшенням інтенсивності больового синдрому.

Поряд із цим дуже важливим є аналіз середнього pH і середньої тривалості латентного періоду, оскільки в разі підвищення середнього pH більше від 4 створюються найсприятливіші умови для досягнення клініко-ендоскопічної ремісії. Із цією метою оцінювали динаміку pH шлунка при 3-годинному моніторуванні.

Зміни pH при прийомі разової дози Езолонгу протягом 3-годинного спостереження:

— середнє значення мінімального pH до прийому Езолонгу — (1,63 ± 0,08);

— середнє значення максимального pH після прийому Езолонгу — (6,80 ± 0,05);

— середнє значення мінімального pH після прийому Езолонгу — (3,8 ± 0,2);

— середня тривалість латентного періоду — (0,06 ± ± 0,02) год.

Аналіз показників середнього pH засвідчив, що в більшості пацієнтів (80 %) рівень середнього pH після прийому разової дози Езолонгу досяг вираженої гіпоацидності (ФІ 1), середнє значення мінімального pH відповідало ФІ 2 — помірній гіпоацидності. Лише в 1 (5 %) хворого вірогідного зниження pH не було отримано, що, імовірно, може бути проявом індивідуальної особливості реагування на ІПП.

Також привертає увагу миттєвий початок дії даного препарату. Середня тривалість латентного періоду дорівнює (0,06 ± 0,02) год.

ВИСНОВКИ

Згідно з отриманими нами даними, Езолонг є високоефективним засобом, якому притаманний негайний початок дії, стійкий і потужний антисекреторний ефект, що є необхідним для успішного лікування КЗЗ й обумовлює доцільність його застосування в клінічній практиці.

Конфлікт інтересів. Не заявлений.

Список литературы

1. *Ткач С.М. Дифференциальное применение ингибиторов протонной помпы при кислотозависимой патологии / С.М. Ткач // Здоров’я України. — 2016. — № 3. — С. 16-17.*

2. *Update on the pharmacogenomics of proton pump inhibitors / K. Hagymási, K. Müllner, L. Herszényi [et al.] // Pharmacogenomics. — 2011. — Vol. 12. — P. 873-888.*

3. *Mori H. Role of Acid Suppression in Acid-related Diseases: Proton Pump Inhibitor and Potassium-competitive Acid Blocker / H. Mori, H. Suzuki // J. Neurogastroenterology and Motility. — 2019. — Vol. 25(1). — P. 6-14. doi: 10.5056/jnm18139.*

4. *Mermelstein A.C. Proton pump inhibitor-refractory gastroesophageal reflux disease: challenges and solutions / A.C. Mermelstein, M.M. Chait // Clin. Exper. Gastroenterol. — 2018. — Vol. 11. — P. 119-134.*

5. *Jai Moo Shin. Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of the Proton Pump Inhibitors / Jai Moo Shin, Nayoung Kim // J. Neurogastroenterology and Motility. — 2013. — Vol. 19(1). — P. 25-35. https://doi.org/10.5056/jnm.2013.19.1.25.*

6. *Степанов Ю.М. Маастрихтский консенсус-5: аналитический обзор положений / Ю.М. Степанов, И.Я. Будзак // Гастроэнтерология. — 2017. — Т. 51, № 1. — С. 36-44.*

7. *Существующие и перспективные пути повышения эффективности антисекреторной терапии при гастроэзофагеальной рефлюксной болезни / С.М. Ткач // Здоров’я України. — 2013. — № 2. — С. 54-55.*

8. *Effect of concomitant use of clopidogrel and proton pump inhibitors after percutaneous coronary intervention / S. Banerjee, R.A. Weideman, M.W. Weideman [et al.] // Am. J. Cardiol. — 2011. — Vol. 107. — P. 871-878.*

9. *Современные достижения в диагностике и лечении рефрактерной формы гастроэзофагеальной рефлюксной болезни / В.Т. Ивашкин, И.В. Маев, А.С. Трухманов и др. // Терапевтический архив. — 2018. — № 8. — С. 4-12.*

10. *Recent safety concerns with proton pump inhibitors / J. Chen, Y.C. Yuan, G.I. Leontiadis [et al.] // J. Clin. Gastroenterol. — 2012. — Vol. 46. — P. 93-114.*

11. *The influence of CYP2C19 Genetic polymorphism on the Pharmacokinetics / D. Serrano, S. Torrado, S. Torrado-Santiago [et al.] // Curr. Drug Metab. — 2012. — Vol. 13(9). — P. 1303-1312.*

12. *Chaudhry A.S. Genetic polymorphism of CYP2C19 and therapeutic response to proton pump inhibitors / A.S. Chaudhry, R. Kochhar, K.K. Kohli // Indian J. Med. Res. — 2008. — Vol. 127(6). — P. 521-530.*

13. *American Gastroenterological Association Medical Position Statement on the Management of Gastroesophageal Reflux Disease // Gastroenterology. — 2008. — Vol. 135. — P. 1383-1391.*

14. *Esomeprazole Versus Other Proton Pump Inhibitors in Erosive Esophagitis: A Meta-Analysis of Randomized Clinical Trials / I.M. Gralnek, G.S. Dulai, M.B. Fennerty [et al.] // Clin. Gastroenterol. Hepatol. — 2006. — Vol. 4. — P. 1452-1458.*

15. *Евсютина Ю.В. Новый взгляд на проблему гастроэзофагеальной рефлюксной болезни, рефрактерной к лечению ингибиторами протонной помпы / Ю.В. Евсютина, А.С. Трухманов // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. — 2014. — № 5. — С. 4-9.*

30% 20% 22%

ПОХОЖИЕ СТАТЬИ

Огляд: езомепразол у лікуванні гастроезофагеальної рефлюксної хвороби
Авторы: Kalaitzakis Evangelos, Björnsson Einar — Відділ внутрішньої медицини, підрозділ гастроентерології та гепатології, госпіталь університету Салгренска, Гетеборг, Швеція
Газета «Новости медицины и фармации» Гастроэнтерология (537) 2015 (тематический номер)
Дата: 2015.06.04
Рубрики: Гастроэнтерология
Разделы: Справочник специалиста

Місце ГЕРХ у структурі кислотозалежних захворювань та фармакоекономічний аналіз антисекреторної терапії
Авторы: Г.В. Осьодло, Т.В. Куц, М.А. Калашніков, С.М. Прокопчук, О.В. Сапожнікова - Українська військово-медична академія МО України, м. Київ, Головний військово-медичний клінічний центр «ГВКГ» МО України, м. Київ
Газета «Новости медицины и фармации» Гастроэнтерология (419) 2012 (тематический номер)
Дата: 2012.10.15

Щодо ефективності застосування пантопразолу при кислотозалежних захворюваннях у дітей
Авторы: Шадрін О.Г. - ДУ «ІПАГ НАМН України», м. Київ, Україна; Єрмолаєв М.М., Левченко Ю.О. - Гастроцентр ОДКЛ, м. Харків, Україна
Журнал «Здоровье ребенка» 3 (71) 2016
Дата: 2016.07.12
Рубрики: Педиатрия/Неонатология
Разделы: Клинические исследования

Ингибиторы протонной помпы и риск межлекарственных взаимодействий
Авторы: Ткач С.М., Онищук Л.А. — Национальный медицинский университет имени А.А. Богомольца, г. Киев
Журнал "Гастроэнтерология" 2 (56) 2015
Дата: 2015.06.19
Рубрики: Гастроэнтерология
Разделы: Справочник специалиста

22% 25% 65% 20%

Вернуться к номеру

© Издательский дом Заславский, 1997-2019
Условия использования
bigmir)net 2413 3824