

Распространённость и способ предупреждения токсических воздействий нестероидных противовоспалительных препаратов

И.Л. Кляритская, О.Н. Крючкова, Халед Абу Газле, И.А. Вильцанюк

Кафедра терапии и семейной медицины Крымского государственного медицинского университета им. С.И. Георгиевского, Симферополь

Ключевые слова: НПВП, ulcerogenez, gastroduodenal'naya zona, De-Nol

Нестероидные противовоспалительные лекарственные средства относятся к большой фармакологической группе, которую составляют более 70 препаратов различной химической структуры, обладающих преимущественно противовоспалительным, анальгезирующим и жаропонижающим действием, широко применяющихся в современной клинической практике [2,4].

По данным ВОЗ, около 20% населения нашей планеты регулярно принимают нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) [1, 9]. У 70-80% при применении препаратов этой группы отмечается достоверно высокая терапевтическая эффективность [8]. Мировой объём продаж этих ЛС, применяемых только при остеоартрите, в 2001 году составил 1,6 млрд. долларов США, а по прогнозам на 2008 год достиг-

нет 4 млрд. долларов США [1].

На патологические процессы в организме НПВП влияют различными путями: подавляют синтез простагландинов (ПГ), ингибируя циклооксигеназный (ЦОГ) и липооксигеназный пути обмена; подавляют фагоцитоз, а также активность и продукцию свободных радикалов; ингибируют продукцию и высвобождение протеаз; непосредственно влияют на обмен веществ в хряще. Ведущим звеном механизма действия НПВП является угнетение синтеза ПГ, связанное с подавлением активности ЦОГ — ключевого фермента метаболизма арахидоновой кислоты. Продукты метаболизма последней — простагландины и лейкотриены — являются медиаторами воспаления. Молекулы арахидоновой кислоты образуются при высвобождении из клеточной мембраны фосфолипидов и метаболизируются под действи-

ем либо ЦОГ, либо липооксигеназы [5, 8].

Благодаря открытию J. Vane (1971; 1995) двух форм ЦОГ (простагландинсинтетазы) — ЦОГ-1 и ЦОГ-2 возникли новые представления о механизме действия НПВЛС. Было установлено, что именно ЦОГ-2 регулирует синтез ПГ, индуцированных различными воспалительными стимулами, в то время как активность ЦОГ-1 определяет продукцию ПГ, участвующих в нормальных физиологических клеточных реакциях, не связанных с развитием воспаления [9].

Нестероидные противовоспалительные препараты по праву относятся к числу наиболее востребованных лекарственных средств, применяемых в клинической практике. Применение НПВП направлено на решение 3 задач: снятие или существенное уменьшение боли, клинических

проявлений воспаления, скованности; улучшение или восстановление функционального состояния опорно-двигательного аппарата; снижение или ликвидация лабораторной активности воспалительного процесса. Выбор оптимального НПВП и его дозы проводится эмпирически с учётом индивидуальной чувствительности к нему, степени его эффективности и развития возможных побочных эффектов [10].

По силе противовоспалительного действия НПВП располагаются следующим образом [1, 2, 7]: индометацин > диклофенак > пироксикам > пирпрофен кетопрофен > напроксен > бутадион > ибупрофен > анальгин > аспирин.

По анальгетической активности [1, 2, 7]: диклофенак > индометацин > анальгин > пироксикам > пирпрофен > напроксен > ибупрофен > бутадион > аспирин > кетопрофен.

Последовательность НПВП с наименьшей вероятностью ульцерогенного действия следующая [1, 2, 7]: мовалис > месулид > ибупрофен > диклофенак > флурбипрофен > анальгин; со средней вероятностью – кетопрофен > пироксикам > напроксен > бутадион; с большой вероятностью – аспирин > индометацин > пирпрофен.

Известно, что одни НПВП ингибируют как ЦОГ-1, так и ЦОГ-2, а другие в 10-30 раз интенсивней подавляют ЦОГ-1, чем ЦОГ-2. В зависимости от влияния НПВП на ЦОГ и степени угнетения их функции была сформулирована классификация препаратов этой группы [4]. По способности НПВЛС в среднетерапевтических дозах избирательно блокировать ЦОГ-1 и ЦОГ-2 они были разделены на:

- Селективные ингибиторы ЦОГ-1 – ацетилсалициловая кислота (в низких дозах);

- Ингибиторы ЦОГ-1 и ЦОГ-2 – большинство современных НПВП;

- Селективные ингибиторы ЦОГ-2 – нимесулид, мелоксикам;

- Специфические ингибиторы ЦОГ-2 – целекоксиб.

Существует явная зависимость между степенью ингибции НПВП изоферментов ЦОГ и их побочными действиями. Частота развития побочных действий при использовании различных препаратов этой группы достаточно высокая и составляет от 23 до 63% [2]. Основные проявления осложнений при фармакотерапии НПВЛС можно условно разделить на следующие группы [1, 2]:

1. Осложнения со стороны пищеварительного тракта:

- Симптомы поражения верхних и нижних отделов желудочно-кишечного тракта (>10%);

- Эрозии и пептические язвы желудка (>10%);

- Поражения толстого и тонкого кишечника (5-10%).

2. Кардиоваскулярные осложнения (1-5%)

Артериальная гипертензия, периферические отёки, тромбозы – преимущественно для селективных ингибиторов ЦОГ-2.

3. Ототоксичность (5-10%)

Салицилаты, дифлунизал, редко при приёме других НПВЛС.

4. Гиперчувствительность (1-4%)

Бронхиальная астма, крапивница и коллапс.

5. Кожные симптомы (5-10%)

Зуд, неспецифическая сыпь, связанные с приёмом этой группы препаратов.

6. Печеночные симптомы (1-4%)

Обычно умеренное повышение уровня печеночных ферментов.

7. Неврологические симптомы (1-4%)

Обычно индометацин.

8. Нефротоксичность (1-4%)

Интерстициальный нефрит, нефротический синдром при приёме индометацина и фенопрофена.

Самыми частыми и серьёзными осложнениями являются побочные действия со стороны же-

лудочно-кишечного тракта: язвы желудка и 12-перстной кишки, перфорация, кровотечения и ряд других осложнений. Поражение желудочно-кишечного тракта стоят на первом месте среди побочных эффектов НПВП и развиваются преимущественно при длительном применении сильных ингибиторов ЦОГ-1 [5, 10]. Все эти проявления обусловлены угнетением синтеза простагландинов (ПГЕ₂ и ПГГ₁), которые оказывают гастропротективное влияние на слизистую оболочку желудка за счет снижения желудочной секреции соляной кислоты и увеличения синтеза цитопротекторных веществ. Диспептические жалобы пациентов на фоне эрозивных изменений слизистой оболочки желудка и двенадцатиперстной кишки, а также образовавшихся язв, перфораций и кровотечений у 34-46% пациентов связаны с изменением ЦОГ-1. Длительный приём НПВП вызывает бессимптомные энтеропатии с последующим развитием железодефицитной анемии и гипоальбуминемии.

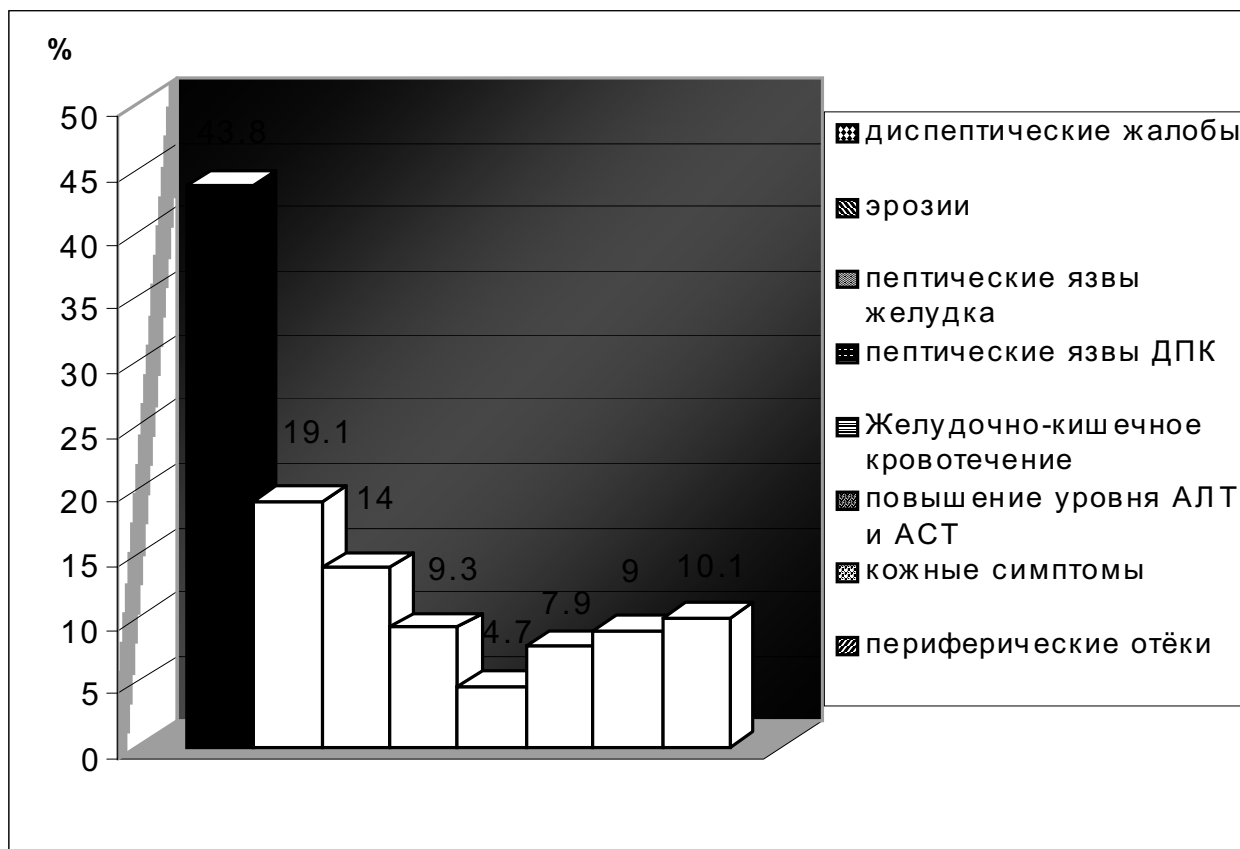
Максимальный риск возникновения язв отмечается преимущественно при продолжительной терапии НПВП в первый месяц приёма препарата [1]. В дальнейшем он снижается, вероятно, благодаря адаптационным механизмам, которые позволяют слизистой оболочке гастродуоденальной зоны противостоять повреждающему действию НПВП. У пациентов, которые относятся к группе риска по развитию осложнений со стороны желудочно-кишечного тракта на фоне лечения этой группой препаратов целесообразно сразу назначать ингибиторы ЦОГ-2 [5, 6]. К группе риска принято относить следующих пациентов:

- При необходимости длительного приёма «стандартных» НПВП в максимально рекомендуемых дозах;

- Возраст пациентов старше 65 лет;

- Наличие язвенных осложнений в анамнезе;

Структура побочных эффектов терапии НПВП у обследованных пациентов



· Приём лекарственных препаратов, увеличивающих риск осложнений (глюкокортикоиды, антикоагулянты);

· Наличие тяжёлых сопутствующих заболеваний.

Оптимальная тактика профилактики гастроинтестинальных осложнений, связанных с приёмом НПВП, заключается в приёме ингибиторов протонной помпы в среднетерапевтических дозах [1].

У больных ревматологическими заболеваниями перечисленные ПД встречаются значительно чаще, чем среди пациентов с другими заболеваниями. При ревматоидном артрите эти осложнения наблюдаются у каждых 13 из 1000 больных, при остеоартрите — у 7,3 на 1000 больных [2]. Абсолютная частота тяжёлых, требующих длительной госпитализации или потенциально смертельных поражений пищеварительного тракта (желудочно-кишечные кровоте-

чения и перфоративные язвы) у больных, получавших НПВП, относительно невысока (1-4% в год) [8]. Кроме того, увеличивается выявляемость ПД лекарственных средств вообще и при приёме НПВП в частности.

Цель исследования

-изучение частоты возникновения и структуры эрозивно-язвенных изменений слизистой оболочки верхних отделов пищеварительного тракта у пациентов, принимающих НПВП, а также оценка эффективности предложенного нами способа профилактики и лечения НПВП-гастропатий.

Материал и методы

Исследование проведено на базе ревматологического отделения РКБ им. Семашко. В него вошло 89 пациентов находящихся на стационарном лечении в

ревматологическом отделении в период с 2002 по 2005 год. Из них 51 женщина (средний возраст $43,7 \pm 4,2$ года) и 38 мужчин (средний возраст $48,1 \pm 6,4$ года). В исследование были включены пациенты с ревматоидным артритом, остеоартрозом и анкилозирующим спондилоартритом, получавшие комплексное лечение с использованием нестероидных противовоспалительных лекарственных средств.

При стандартном опросе и клинико-лабораторном исследовании выявлялись жалобы характерные для проявления побочных действий нестероидных противовоспалительных средств. Кроме того, выделяли группу риска по желудочно-кишечным осложнениям фармакотерапии НПВП. По показаниям проводилась фиброэзофагогастродуоденоскопия и быстрый уреазный тест или неинвазивная диагностика ^{13}C -мочевинным дыхательным тестом для оп-

ределения геликобактерного статуса. Все пациенты были разделены на две группы — основную и контрольную. В основной группе, наряду с лечением ревматологического заболевания, применяли, в случае необходимости, эрадикационную терапию и дальнейшее профилактическое лечение с использованием ингибитора протонной помпы (париет по 20 мг 2 раза) и препарата коллоидного висмута (Де-Нол по 1 таблетке 4 раза в день). В контрольной группе медикаментозных мероприятий, предупреждающих развитие побочных эффектов со стороны пищеварительного тракта, не применяли.

Результаты и их обсуждение

В перечень препаратов, которые наиболее часто использова-

лись в комплексном лечении обследованной группы больных входили мелоксикам — 27% (24 чел.), нимесулид — 10,1% (9 чел.), диклофенак — 20,2% (18 чел.), ибупрофен — 9% (8 чел.), индометацин — 18% (16 чел.), напроксен — 10,1% (9 чел.) и целкоксиб — 5,6% (5 чел.). Стаж лечения колебался от 1 до 11 месяцев и в среднем составил $4,5 \pm 2,1$ мес.

Среди 89 пациентов, включенных в исследование, у 39 человек (43,8%) наблюдались побочные эффекты в виде диспептических жалоб на тошноту, снижение аппетита, изжогу, боли в верхней части живота, вздутие и запоры, кожные проявления в виде неспецифических аллергических высыпаний, незначительные периферические отёки. Побочные эффекты со стороны желудочно-кишечного тракта наблюдались у пациентов со стажем приёма НПВП око-

ло $2,3 \pm 1,0$ мес., а такие проявления как аллергические высыпания возникали на протяжении первых двух недель. При детальном клинико-лабораторном обследовании регистрировалось бессимптомное повышение аминотрансфераз у 7 человек. При проведении ФЭГДС выявлялись эрозии (17 человек), язвы желудка (6 человек) и двенадцатиперстной кишки (4 человека). Кроме того, у 8 человек наблюдались кожные проявления в виде неспецифических высыпаний аллергического характера, а у 9 больных — периферические отёки. Количественная характеристика побочных эффектов представлена на рис. 1

У 13 пациентов (14,6%) наблюдалось несколько побочных эффектов. Артериальная гипертензия регистрировалась у 24 человек (34,8%), но она не расце-

Рис.2

Сравнительная оценка частоты побочных действий НПВП-терапии у пациентов принимающих монотерапию и комплексное лечение

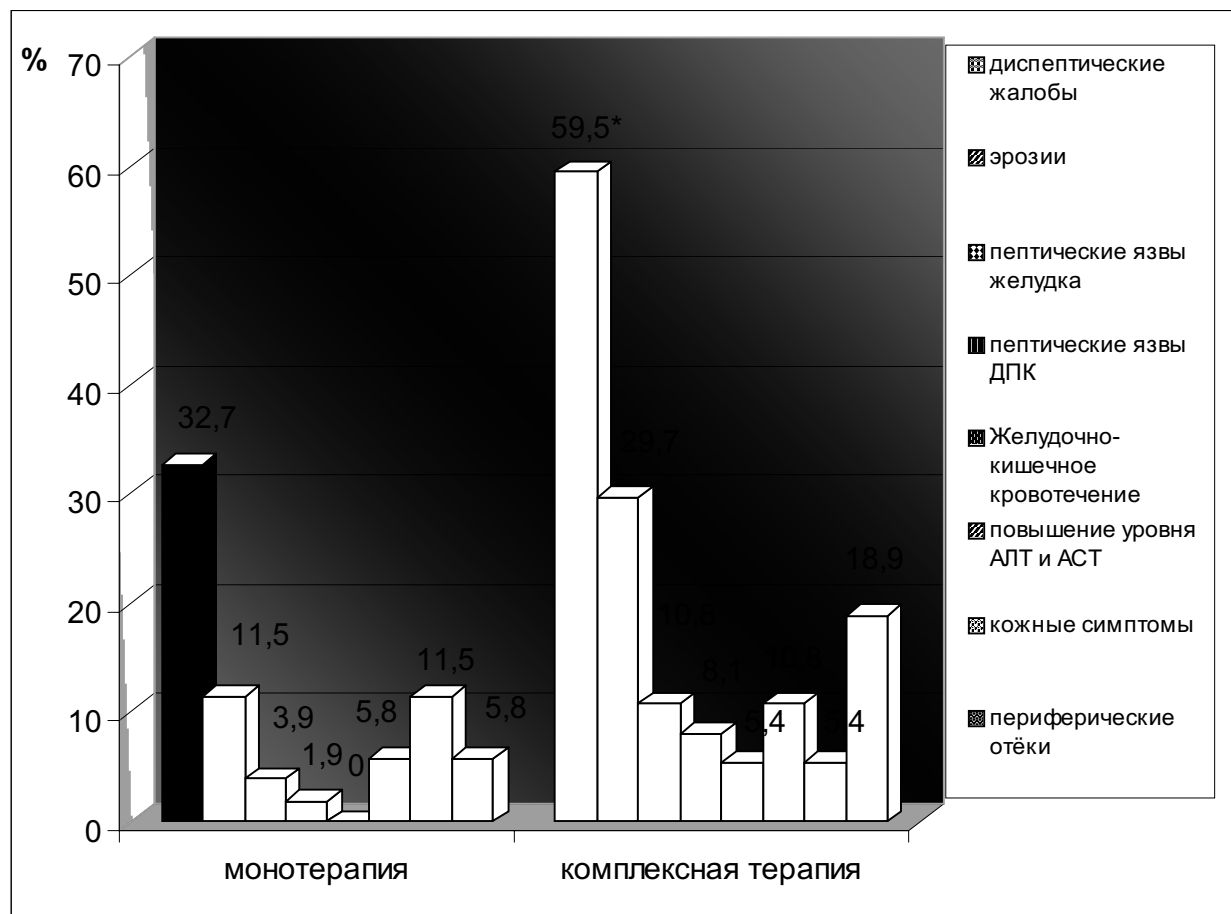


Табл. 1

Структура побочных эффектов у пациентов основной и контрольной групп через 2 недели от начала профилактических мероприятий

Побочный эффект	Группа исследования	Контрольная группа
Диспептические жалобы	2 (4,4%)	37 (86,1%)*
Эрозии	1 (2,2%)	16 (37,2%)*
Язвы желудка	0	6 (14%)*
Язвы 12-перстной кишки	0	4 (9,3%)*
Желудочно-кишечное кровотечение	0	2 (4,7%)*
Повышение уровня АЛТ и АСТ	4 (8,7%)	3 (7%)
Кожные симптомы	5 (10,9%)	3 (7%)
Периферические отеки	4 (8,7%)	5 (11,6%)

Примечание: * - достоверная разница с аналогичным показателем в основной группе ($p < 0,001$).

нивалась как побочный эффект НПВП терапии в связи с комбинированным лечением (применение глюкокортикостероидов) и предшествующим анамнезом.

При оценке результатов исследования выявлено, что структура основных системных поражений при моно- и комплексной терапии в случае побочных действий препаратов различается (рис. 2). В комплексную терапию, кроме НПВП включали глюкокортикостероиды, или препараты с цитотоксическим действием – метотрексат, азатиоприн, хлорамбуцил, циклофосфан, циклоспорин А. Количество пациентов принимавших комплексную терапию составило 37 человек (41,6 %).

Количество побочных эффектов при комплексной терапии НПВП и глюкокортикоидами несколько увеличивается, особенно возрастает ulcerогенное воздействие. Так, из 37 человек получавших комбинированное лечение у 26 больных зарегистрированы побочные эффекты (70,2%), что существенно выше ($p < 0,001$), чем в группе пациентов принимающих монотерапию – из 52 человек у 19 (36,5%) имели место различные побочные эффекты. При оценке структуры и частоты побочных эффектов также наблюдалось достоверно ($p < 0,001$) большее количество случаев развития диспептических проявлений, эрозий, пептических язв желудка и двенадцатиперстной кишки в группе, где применялась комплексная терапия.

В основной группе для профилактики побочных гастроинтестинальных эффектов НПВП-терапии применяли блокатор протонной помпы в среднетерапевтических дозах – париет по 20 мг один раз в сутки в сочетании с препаратом коллоидного висмута, Де-Нол по 1 таблетке три раза в сутки за 40 минут до еды и 1 таблетку вечером. Для повышения эффективности профилактических мероприятий у больных, с высоким риском развития медикаментозных поражений слизистой оболочки желудочно-кишечного тракта, применена комбинация антисекреторного воздействия и гастроцитопротекторного эффекта, что обеспечивает образование комплексов со слизью желудочного сока, которые более эффективны против ионов водорода, чем сама желудочная слизь; снижается активность пепсина; повышается количество и качество желудочной слизи; увеличивается продукция желудочного муцина; происходит образование хелатных соединений висмута и протеинов язвенного экссудата, которые защищают язвы и эрозии от дальнейшего разрушающего действия желудочного сока. В целом повышаются адаптационные и репаративные способности слизистой оболочки желудочно-кишечного тракта к токсическому и повреждающему воздействию различных медикаментозных средств, в частности нестероидных противовоспалительных препаратов, повышается эффективность профилактических мероприятий по предотвраще-

нию развития НПВП-индуцированных поражений слизистой оболочки желудка, улучшается результативность терапии эрозий и язв медикаментозного генеза, при отсутствии побочных явлений, а также обеспечивается их стойкая ремиссия.

Через 2 недели от начала профилактических мероприятий в основной группе наблюдалось достоверно меньшее количество ($p < 0,001$) пациентов с НПВЛС-гастропатиями по сравнению с контрольной группой, что представлено в таблице 1.

Представленные данные свидетельствуют о высокой эффективности профилактической схемы с использованием ингибитора протонной помпы и препарата коллоидного висмута, что выражается в достоверно более низком риске развития побочных эффектов у пациентов этой группы, по сравнению с контрольной группой, где профилактические мероприятия не проводились.

Выводы

1. При применении НПВП частота развития побочных эффектов у больных группы исследования составила 43,8%.

2. Применение комбинированной терапии достоверно увеличивает риск побочных эффектов ($p < 0,001$), особенно ulcerогенный эффект НПВП, по сравнению с монотерапией, что требует применения профилактических лечебных мероприятий (70,2% против 36,5%).

3. Профилактика НПВП-гастропатий при использовании блокатора протонной помпы париет по 20 мг один раз в сутки, в сочетании с препаратом коллоидного висмута, Де-Нол по 1 таблетке четыре раза в сутки эффективно предупреждает развитие медикаментозных поражений желудочно-кишечного тракта (2,2% против 65,2% в группе сравнения).

Литература

1. Викторов А.П. Безопасность современных нестероидных противовоспалительных лекарственных средств: между Сциллой и Харибдой? - В кн.: Материалы Украинской ревматологической школы. - К.: «Книга», 2003. - С. 114-139.
2. Дзяк Г.В. Нестероидные противовоспалительные препараты и поражения органов-мишеней. - В кн.: Материалы Украинской ревматологической школы. - К.: «Книга», 2003. - С. 37-49.
3. Каратеева А.Е., Насонова В.А. Распространенность, структура и факторы риска развития гастропатий, индуцированных нестероидными противовоспалительными препаратами // Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол. - 2000. - №4. - С. 34 - 39.
4. Коваленко В.Н. и соавт. Ревматические болезни: номенклатура, классификация, стандарты диагностики и лечения / Под ред. Проф. В.Н. Коваленко, проф. Н.М. Шубы. Киев, 2002. - 215 с.
5. Насонова Е.Л. «Стандартные» НПВП и ЦОГ-2 ингибиторы: достоинства и недостатки // Материалы научно-практической конференции «Новое в диагностике и лечении ревматических заболеваний». - Москва, 2002. - с. 22-30.
6. Насонова В.А. Терапия ингибиторами ЦОГ-2 - куда мы идем? // Материалы научно-практической конференции «Новое в диагностике и лечении ревматических заболеваний». - Москва, 2002. - с. 14-21.
7. Сучасна класифікація та стандарти лікування розповсюджених захворювань внутрішніх органів / За ред. Проф. Ю.М. Мостового. - Вінниця: ДК ДПФ, 2005. - 480 с.
8. Шуба Н.М. Результаты многоцентровых исследований, клиническая эффективность новых противовоспалительных средств. - В кн.: Материалы Украинской ревматологической школы. - К.: «Четверта хвиля», 2002. - С. 154-165.
9. Vane J.R. NSAID's. COX-2 inhibitions and the gut // *Lancet*. - 1995. - Vol. 346. - P. 1105-6.
- Hawkey C.J. non-steroidal anti-inflammatory drug gastropathy: causes and treatment // *Scand. J. Gastroenterol.* - 1996. - Vol. 222, suppl. - P. 12-17.

Розповсюдженість і спосіб попередження токсичного впливу нестероїдних протизапальних препаратів

Кляритська І.Л., Крючкова О.М., Халед Абу Газле,
Вільцанюк І.О.

Стаття присвячена досвіду обстеження 89 хворих з ревматологічними захворюваннями з метою вивчення частоти ерозивно-виразкових змін слизової оболонки верхніх відділів шлунково-кишкового тракту у пацієнтів, що лікуються нестероїдними протизапальними препаратами. Застосування комбінованої терапії суттєво підвищує ризик побічних ефектів ($p < 0,001$), особливо ульцерогенний ефект НПЗП, порівняно з монотерапією (70,2% проти 36,5%). Отримані дані свідчать про успішність застосованого способу медикаментозної профілактики даної патології з застосуванням інгібітора протонної помпи і препарату колоїдного вісмута.

Epidemiology and prophylaxis toxic influence of NSAIDS

I.L. Klyaritskaya, O.N. Kryuchkova, Khaled Abu Ghazle, I.A. Viltsanyuk

The article regards an investigation of 89 rheumatological patients treated with NSAIDS with upper gastrointestinal erosive and ulcer lesions. Combined therapy significantly increases risk of side effects, especially ulcerogenesis compare to monotherapy (70,2% against 36,5%). Our findings testify a success of proton pump inhibitors and colloid bismuth prophylactic use.

Условия публикации материалов в «Крымском терапевтическом журнале»

- 1) Статьи публикуются на русском, украинском и английском языках
- 2) Статья должна сопровождаться официальным направлением учреждения, в котором проведена данная работа, экспертным заключением, визой научного руководителя (на первой странице), заверенной круглой печатью (на первой странице).
- 3) Авторский оригинал статьи состоит из двух экземпляров: одного — на бумаге, другого — в электронной форме.
- 4) Объём текста публикуемых материалов не должен превышать:
 - a) оригинальные исследования — 8 с
 - b) обзор, лекция — 15 с
 - c) короткая информация, случай из практики — 3 с
- 5) Текст набирается в формате Microsoft Word for Windows без ручных переносов, шрифтом Times New Roman. Размер шрифта — 12 пт, через 2 интервала с полями слева 2,5 см, справа 2 см, сверху и снизу по 2 см,
- 6) В электронной форме статья должна быть представлена на отдельной дискете 3,5" а также 1 экземпляр распечатки. Для надёжности рекомендуется сохранять на дискете две копии файла одной статьи
- 7) В начале первой страницы обязательно указывается УДК, инициалы и фамилия авторов, полное название статьи, учреждение, из которого вышла работа, кафедра (клиника, отдел, лаборатория), где выполнена работа, с указанием научного звания, инициалов и фамилии руководителя; город.
- 8) К оригинальным и дискуссионным статьям прилагаются короткие резюме на английском, украинском и русском языках (полное название статьи, инициалы и фамилии авторов к резюме на каждом языке и текст не более 1/3 страницы). Резюме должно дополнять язык оригинала. Например, для статьи на русском языке резюме на украинском и английском языках
- 9) Ключевые слова обязательны.
- 10) Оригинальные статьи, содержащие результаты экспериментальных и клинических исследований авторов, должны иметь следующие разделы:
 - a) «Вступление»
 - b) «Цель работы»
 - c) «Материал и методы»
 - d) «Результаты и обсуждение»
 - e) «Выводы»
- 11) На первой странице указываются:
 - a) название статьи
 - b) фамилии и инициалы авторов (Инициалы-впередииамилии)
 - c) учреждение, где работают авторы
 - d) город
 - e) страна (для иностранцев)
 - f) ключевые слова
- 12) Иллюстрации
 - a) ВСЕ рисунки и графики должны быть выполнены так, чтобы они хорошо выглядели при чёрно-белой печати
 - b) Количество рисунков не должно быть более трёх
 - c) фотографии должны быть контрастными, рисунки — четкими, выполненными тушью
 - d) Рисунки принимаются в формате TIFF или JPEG с разрешением не менее 300 dpi.
 - e) графики и диаграммы исполнены тушью, либо на дискете в формате Microsoft Excel непосредственно в тексте. Диаграммы и графики должны быть чёрно-белыми
 - f) На обороте каждого иллюстрированного материала проставляется его номер, фамилия автора, помечается «вверх» и «вниз». Подписи к рисункам располагаются внизу рисунка в электронном варианте или на отдельном листе в рукописном варианте
 - g) Микрофотографии и рентгенограммы размером 5x8 см высылаются в двух экземплярах
- 13) Таблицы.

Текст таблицы набирается шрифтом Arial 8 пт. Обозначения таблицы и ее номера дается в правом верхнем углу. Название таблицы сверху посередине. В электронном варианте таблицы располагаются прямо в тексте.

Таблицы, выполненные с помощью табуляторов, рассматриваться не будут
- 14) Формулы.

Математические формулы должны быть тщательно проверены и четко вписаны черными чернилами. В формулах необходимо выделить:

 - a) большие и маленькие буквы (большие обозначаются 2-мя черточками внизу, маленькие 2-мя черточками сверху)
 - b) латинские и греческие буквы (латинские подчеркиваются синим карандашом, греческие обводятся красным). Они должны быть набраны шрифтом Symbol.
 - c) подстрочные и надстрочные буквы и цифры
- 15) Ссылки на литературу в тексте даются под номерами в квадратных скобках.
- 16) Список литературы оригинальных работ не должен превышать 15 источников, обзорных статей — 70 источников, располагаемых по алфавиту в соответствии с современными требованиями к цитированию.
- 17) Распечатка статьи подписывается автором, приводятся данные об авторе (авторах), адрес переписки и номер контактного телефона
- 18) Сокращение слов и терминов (за исключением общепринятых названий мер, физических, химических и математических величин) не допускается
- 18) В статьях следует использовать систему СИ и международные названия фармакологических препаратов. Торговые названия препаратов приводятся в разделе «Материал и методы».
- 19) Редакция оставляет за собой право сокращения и исправления присланных статей, а также их публикации в виде коротких сообщений и аннотаций.
- 20) Направление в редакцию работ напечатанных в других изданиях или отосланных в другие редакции не допускается
- 21) Авторы несут ответственность за научное и литературное редактирование поданного материала, цитат, ссылок
- 22) Рукописи, дискеты, рисунки, фотографии и другие материалы, присланные в редакцию, не возвращаются
- 23) Материалы, не соответствующие указанным требованиям публикаций в журнале, не рассматриваются и не возвращаются.