

Метотрексат и ингибиторы протонной помпы – имеется ли негативное фармакологическое взаимодействие?

А.Е. Каратеев, Ю.А. Ермакова, А.Н. Березюк, Е.С. Соловьева

ФГБУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой» РАМН, Москва, Россия

Nasonova Research Institute of Rheumatology, Russian Academy of Medical Sciences, Moscow, Russia

Контакты: Андрей Евгеньевич Каратеев
aekarateev@rambler.ru

Contacts: Andrei Karateev
aekarateev@rambler.ru

Поступила 16.09.13

Метотрексат (МТ) является препаратом первой линии для лечения ревматоидного артрита (РА). Однако он способен вызывать серьезные неблагоприятные реакции (НР) со стороны печени, почек, кроветворной системы и др., что требует тщательного контроля за состоянием пациента и динамикой лабораторных показателей. Ряд препаратов могут воздействовать на фармакокинетику МТ, повышая его токсичность. Теоретически, такое влияние могут оказывать ингибиторы протонной помпы (ИПП).

Цель исследования – оценить взаимосвязь между совместным приемом МТ, ИПП и риском развития лекарственных осложнений.

Материал и методы. Проведен ретроспективный анализ клинических симптомов и лабораторных показателей у 539 больных РА (средний возраст $52,5 \pm 14,6$ года; 86,8% женщин, 13,2% мужчин), получавших МТ в 2009–2011 гг. Из них выбраны 52 пациента, регулярно принимавших ИПП. Контрольную группу составили 104 больных, сопоставимых по полу, возрасту и проводимой терапии, не принимавших ИПП. Было проведено сравнение числа больных с повышением уровня аспартатаминотрансферазы (АСТ) и аланинаминотрансферазы (АЛТ), щелочной фосфатазы (ЩФ); анемией (уровня гемоглобина < 110 г/л у женщин и < 120 г/л у мужчин), лейкопенией ($< 4,0 \cdot 10^9$ /л), повышением уровня креатинина, а также протеинурией (качественное и количественное значение).

Результаты. Проведенный анализ не выявил достоверных различий между группами. Клинически выраженных НР МТ выявлено не было. Отношение шансов (ОШ) и 95% доверительный интервал (ДИ) для изменения лабораторных показателей составляют: АЛТ 1,35 (95% ДИ 0,22–8,32), АСТ 0,66 (95% ДИ 0,13–3,38), ЩФ 0,98 (95% ДИ 0,955–1,01), анемии 1,19 (95% ДИ 0,517–2,71), протеинурии 1,95 (95% ДИ 0,83–4,59; $p=0,17$). Небольшое повышение креатинина было отмечено лишь в одном случае в каждой группе.

Заключение. Полученные результаты не показали существенного повышения токсичности при совместном использовании низких доз МТ и ИПП у больных РА. Имелась тенденция к более частому развитию протеинурии при совместном использовании этих препаратов. Этот факт требует проведения дополнительных исследований.

Ключевые слова: метотрексат; ингибиторы протонной помпы; лекарственное взаимодействие.

Для ссылки: Каратеев АЕ, Ермакова ЮА, Березюк АН, Соловьева ЕС. Метотрексат и ингибиторы протонной помпы – имеется ли негативное фармакологическое взаимодействие? Научно-практическая ревматология. 2013;51(6):662–5.

METHOTREXATE AND PROTON PUMP INHIBITORS: ARE THERE ANY NEGATIVE PHARMACOLOGICAL EFFECTS? A.E. Karateev, Yu.A. Ermakova, A.N. Bereznyuk, E.S. Solov'eva

Methotrexate (MTX) is the first-line medication to treat rheumatoid arthritis (RA). However, it may have serious adverse effects (AE) on liver, kidneys, hematopoietic system, etc., thus requiring meticulous control over patient's condition and the dynamics of laboratory indicators. A number of drugs may affect MT pharmacokinetics and increase its toxicity. In theory, proton pump inhibitors (PPIs) may have this effect.

Objective. To assess the relationship between the coadministration of MT and PPIs and the risk for developing drug-induced complications.

Material and Methods. A retrospective analysis of clinical symptoms and laboratory indicators in 539 RA patients (median age, $52,5 \pm 14,6$ years; 86.8% females and 13.2% males) who received MTX in 2009–2011 was carried out. Fifty-two patients who received PPIs on a regular basis were included in the study. The control group consisted of 104 PPI-naïve patients comparable in terms of gender, age, and therapy. The numbers of patients with increased levels of aspartate aminotransferase (AST) and alanine aminotransferase (ALT), alkaline phosphatase (ALP); anemia (hemoglobin level < 110 g/l in females and < 120 g/l in males), leukopenia ($< 4,0 \cdot 10^9$ /l), elevated creatinine level, and proteinuria (qualitative and quantitative values) were compared.

Results. No significant intergroup differences were revealed. MTX showed no clinically manifested AE. The odds ratio (OR) and 95% confidence interval (CI) for changes in laboratory indicators were as follows: ALT 1.35 (95% CI 0.22–8.32), AST 0.66 (95% CI 0.13–3.38), ALP 0.98 (95% CI 0.955–1.01), anemia 1.19 (95% CI 0.517–2.71), and proteinuria 1.95 (95% CI 0.83–4.59; $p=0,17$). A small increase in the creatinine level was observed in one case for each group.

Conclusions. The results showed no significant increase in toxicity when low doses of MTX and PPIs were coadministered in RA patients. There was a trend towards more frequent proteinuria in patients who received both drugs. This fact requires further research.

Keywords: methotrexate; proton pump inhibitors; drug–drug interaction.

For references: Karateev AE, Ermakova YuA, Bereznyuk AN, Solov'eva ES. Methotrexate and proton pump inhibitors: are there any negative pharmacological effects? Rheumatology Science and Practice. 2013;51(6):662–5.

DOI: <http://dx.doi.org/10.14412/1995-4484-2013-662-5>

Метотрексат (МТ) – препарат первой линии для патогенетической терапии ревматоидного артрита (РА). МТ широко используется в клинической практике как в качестве монотерапии, так и в комбинации с другими базисными противовоспалительными или генно-инженерными биологическими препа-

ратами. В низких дозах (до 30 мг/нед), применяемых для лечения РА, МТ достаточно хорошо переносится и относительно редко вызывает серьезные неблагоприятные реакции (НР) [1]. Тем не менее в ряде случаев он способен вызывать потенциально опасные осложнения, прежде всего со стороны печени

и кроветворной системы, что требует тщательного и своевременного контроля состояния больных, получающих этот сильнодействующий препарат [2, 3].

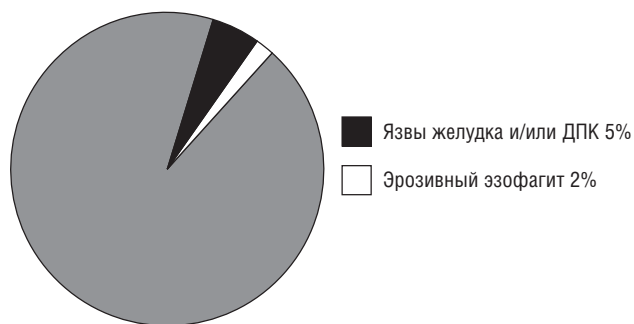
Имеется ряд лекарственных средств, способных влиять на фармакодинамику МТ и при совместном использовании усиливать его токсичность. К ним можно отнести ингибиторы протонной помпы (ИПП) – антисекреторные противоязвенные препараты, которые нередко назначают больным РА для купирования диспепсии и снижения риска развития патологии верхних отделов желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), связанной с приемом нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП).

В последнее время появились клинические данные, подтверждающие факт негативного взаимодействия МТ и ИПП [4]. И хотя данная проблема была отмечена в гематологической практике, где применяются значительно более высокие дозы МТ, чем при лечении РА, тем не менее она представляет несомненный интерес и для ревматологов.

Цель исследования – определить взаимосвязь между совместным приемом МТ, ИПП и риском развития НР.

Материал и методы

Мы провели ретроспективный анализ частоты развития патологии ЖКТ, печени, почек и кроветворной системы у больных с достоверным диагнозом РА, получавших лечение МТ, в зависимости от факта приема ИПП. Исследуемую группу составили 539 больных (средний возраст $52,5 \pm 14,6$ года; 86,8% женщин, 13,2% мужчин), не менее 1 мес принимавших МТ, находившихся на стационарном лечении в клинике ФГБУ «НИИР им. В.А. Насоновой» РАМН в период с 2009 по 2011 г. и прошедших эндоскопическое исследование верхних отделов ЖКТ (тотальная выборка). Среди них была выделена группа из 52 пациентов, которые на момент поступления в институт не менее 1 мес получали ИПП (эти данные фиксируются в протоколе эзофагогастродуоденоскопии – ЭГДС). В качестве контроля на каждого пациента, получавшего ИПП, были подобраны двое больных, не принимавших эти препараты и сопоставимых по полу и возрасту (соответствен-



Эндоскопическая патология у больных РА, получавших МТ

Таблица 1 Клиническая характеристика пациентов

Параметры	Группа ИПП (n=52)	Контроль (n=104)
Пол (Ж/М), n (%)	49 (94,2)/3 (5,8)	98 (94,2)/6 (5,8)
Средний возраст, годы, $M \pm m$	$57,2 \pm 14,8$	$60,1 \pm 10,2$
НПВП, n (%)	52 (100,0)	99 (95,2)
Амилоидоз почек, n (%)	3 (5,8)	3 (2,9)

но $n=104$). Материалом для анализа стали данные, внесенные в истории болезни за период пребывания в стационаре: демографические параметры, фармакологический анамнез, результаты лабораторных анализов (общий и биохимический анализ крови, общий анализ мочи), заключения ЭГДС.

Полученные данные были внесены в компьютерную базу для последующей статистической обработки. Приведенные в статье числовые значения представлены в виде $M \pm m$. Для оценки значимости отличия количественных параметров использован t-тест Стьюдента, для качественных параметров – точный тест Фишера, а также определенное отношение шансов (ОШ), которое представлено вместе с 95% доверительным интервалом (ДИ).

Результаты

Все пациенты получали МТ в дозе от 5 до 25 мг/нед (в среднем $12,46 \pm 3,85$ мг/нед) на протяжении от 1 мес до 28 лет (средняя длительность приема $42,1 \pm 42,08$ мес). Кроме этого, 316 (58,8%) больных получали глюкокортикоиды (ГК), средняя доза $5,2 \pm 4,8$ мг в эквиваленте преднизолона, 468 (85,7%) – НПВП, а 19 (3,5%) – низкие дозы аспирина. ИПП регулярно использовали 52 (9,6%) больных.

Исходно коморбидная патология ЖКТ отмечалась у существенной части больных: язвенный анамнез у 114 (21,2%), диспепсия у 225 (41,7%), признаки гастроэзофагеальной рефлюксной болезни (изжога, кислая отрыжка) – у 153 (28,4%).

Частота выявления клинически значимой патологии верхних отделов ЖКТ при проведении ЭГДС – язв желудка и/или двенадцатиперстной кишки (ДПК), а также эрозивного эзофагита – показана на рисунке. Как видно, эта патология была выявлена у относительно небольшого числа больных – у 5 и 2% соответственно.

Характеристика больных представлена в табл. 1.

Среди них преобладали женщины, лица старшего возраста; практически все больные получали НПВП. Амилоидоз почек – патология, способная существенно повлиять на их функцию, – выявлен у 3 больных в каждой из групп (различие недостоверно, $p=0,270$).

Мы сопоставили исследуемые группы по следующим параметрам: числу больных с повышением уровня аспаратаминотрансферазы (АСТ) и аланинаминотрансферазы (АЛТ), щелочной фосфатазы (ЩФ); анемией (уровень гемоглобина – $Hb < 110$ г/л у женщин и < 120 г/л у мужчин), лейкопенией ($< 4,0 \cdot 10^9$ /л), превышением уровнем креатинина лабораторной нормы, а также протеинурией (табл. 2). В основной и контрольной группах сравнивалось также содержание Hb в крови и белка в моче.

Существенных различий по таким параметрам, как повышение уровней АЛТ, АСТ, ЩФ, креатинина (отмечено лишь у двух пациентов), частоте развития анемии и уровню Hb , выявлено не было.

В то же время прослеживалась отчетливая тенденция к большей частоте развития протеинурии у пациентов, получавших МТ в комбинации с ИПП, по сравнению с теми, кто получал МТ без ИПП. Различие между этими показателями составило 9,8%; тем не менее оно оказалось статистически недостоверным, что может быть связано с относительно небольшим размером выборки. Аналогично, прослеживалась тенденция к более высокому уровню протеинурии в группе больных, получавших ИПП, хотя отличие и здесь было статистически незначимым.

Таблица 2 Сопоставление частоты изменения ряда лабораторных параметров у пациентов с РА, получавших и не получавших ИПП

Параметры	Группа ИПП	Контроль	ОШ (95% ДИ)
Повышение уровня АЛТ, п (%)	2 (3,8)	3 (2,9)	1,35 (0,22–8,32)
Повышение уровня АСТ, п (%)	2 (3,8)	6 (5,7)	0,66 (0,13–3,38)
Повышение уровня ЩФ, п (%)	0	2 (1,9)	0,98 (0,955–1,01)
Повышение уровня креатинина, п (%)	1	1	2,26 (0,138–36,9)
Анемия, п (%)	11 (20,8)	19 (18,1)	1,19 (0,517–2,71)
Уровень Hb у больных с анемией, г/л, М±m	101,3±7,59	102,4±9,49	–
Протеинурия, п (%)	12 (23,1)	14 (13,3)	1,95 (0,83–4,59)
Уровень протеинурии, мг/мл, М±m	0,305±0,289	0,12±0,04	–

Обсуждение

В настоящей работе мы не выявили статистически значимого повышения частоты появления лабораторных признаков, свидетельствующих о явном усилении негативного воздействия МТ на печень, почки и кроветворную систему у пациентов, получавших этот препарат в сочетании с ИПП. Тем не менее тенденция к нарастанию протеинурии является достаточно тревожной и заставляет в дальнейшем более тщательно наблюдать за пациентами, получающими комбинацию этих препаратов.

МТ метаболизируется в клетках печени, при этом его основной метаболит, 7-гидроксиметотрексат (7-ОН-МТ), как и большая часть неизмененного препарата, выводится почками [4–6]. Биотрансформация ИПП также происходит в гепатоцитах при участии цитохрома P450 (CYP2C19), что может приводить к конкурентному взаимодействию с МТ. Кроме того, ИПП за счет изменения pH мочи способны снижать почечный клиренс МТ и 7-ОН-МТ.

Имеется и другая «точка» взаимодействия этих препаратов. В последнее время среди наиболее важных механизмов трансмембранного переноса молекулы МТ обсуждается его связывание с особым лигандом — белком резистентности рака молочной железы. Согласно результатам недавних исследований ИПП могут нарушать этот процесс [4–6].

В конечном счете, негативное влияние ИПП на фармакокинетику МТ приводит к замедлению его выведения из организма и повышению концентрации в плазме. При этом риск развития серьезных лекарственных осложнений может возрастать. Так, в медицинской литературе представлены несколько случаев тяжелых НР, в частности, почечной недостаточности, развившихся на фоне одновременного приема высоких доз МТ и ИПП [6, 7].

Одним из наиболее крупных исследований фармакологического взаимодействия МТ и ИПП является работа японских ученых К. Suzuki и соавт. [8]. Исследуемую группу составили 74 больных онкологическими заболеваниями, получившие 171 курс высоких доз МТ (средняя курсовая доза 3500 мг/м²). Согласно полученным данным, ИПП существенно ухудшали фармакокинетику МТ. Так, среди больных, у которых отмечалось нарушение элиминации МТ, ИПП получали 31,7%, а среди лиц с нормальной элиминацией — лишь 13,8% ($p < 0,05$). Суммарно риск повышения плазменной концентрации МТ при использовании ИПП выше в 2,5 раза (ОШ 2,65; 95% ДИ 1,03–6,82). При этом важнейшим элементом негативного взаимодействия препаратов могло быть снижение трансмембранного транспорта МТ, который происходит с помощью BCRP.

Аналогичные данные были получены М. Joerger и соавт. [9], которые исследовали фармакокинетику МТ у 77 онкологических больных, 13 из которых одновременно получали ИПП. Через 24 и 48 ч после инфузии МТ его концентрация у больных, принимавших ИПП, была в 2–3 раза выше, чем у тех, кто не получал ИПП. Соответственно плазменная концентрация 7-ОН-МТ повысилась на 50–75%, а клиренс уменьшился на 27 и 39% [9].

Следует отметить, что основная информация о негативном влиянии ИПП на фармакокинетику МТ связана с использованием высоких доз последнего в онкологической практике. Данных о взаимодействии ИПП и низких доз МТ (которые применяются в ревматологической практике) очень мало, и они не столь однозначны. Например, М. Vakil и соавт. [10] исследовали фармакокинетику МТ у 27 больных РА, которые в течение не менее 3 мес принимали этот препарат в дозе 7,5–15 мг/нед и которым на 7 дней была назначена комбинация НПВП и ИПП (напроксен 500 мг + лансопразол 30 мг). Авторы не отметили негативного взаимодействия лекарств: нарастания концентрации в плазме и снижения элиминации МТ и его основного метаболита 7-ОН-МТ не было.

Однако основной орган фармакологического надзора США — Управление по контролю качества пищевых продуктов и лекарственных препаратов (FDA) — посчитал имеющуюся на сегодняшний день информацию достаточным основанием, чтобы дополнить инструкцию по использованию МТ предупреждением о возможном повышении токсичности этого препарата при сочетании с любыми представителями ИПП [11].

К такому же заключению пришли и канадские организаторы здравоохранения (Health Canada) [12]. В своем сообщении они оповестили врачей, что совместное использование ИПП и высоких доз МТ может увеличивать риск развития НР. Хотя такое взаимодействие четко не доказано, оно было определено как «очень вероятное» (very likely). Указывается, что решением проблемы могут стать использование ИПП в наименьших дозах на протяжении короткого времени или отмена этих препаратов у больных, которым планируется проведение химиотерапии, включающей высокие дозы МТ.

Следует отметить, что ИПП — далеко не единственный класс лекарственных препаратов, которые могут иметь негативное фармакологическое взаимодействие с МТ. Вероятно, более серьезные опасения должно вызывать совместное использование МТ и НПВП, что бывает очень часто. Так, подавляющее большинство пациентов, включенных в настоящее исследование, регулярно принимали НПВП.

Как известно, эти препараты, используемые при РА в качестве симптоматического обезболивающего средства, нередко вызывают серьезные НР со стороны пищеварительной, сердечно-сосудистой и мочевыделительной систем. Теоретически, НПВП способны замедлять клиренс МТ и тем самым повышать его токсичность. В инструкции по использованию МТ имеется специальное предупреждение о возможности подобного негативного взаимодействия [13].

Однако реальная клиническая практика не подтверждает значимость этой проблемы [14–16]. Имеется ряд фармакологических исследований, проведенных на группах здоровых добровольцев или пациентов, в которых изучалось взаимодействие низких доз МТ (7,5–25 мг/нед) и различных представителей группы НПВП. Практически все эти работы показали отсутствие серьезных нарушений фармакокинетики МТ и повышения риска клинически значимых НР при совместном использовании этого препарата и НПВП. Лишь одно исследование продемонстрировало определенное замедление клиренса МТ при его комбинации с максимальной дозой эторикоксиба (120 мг/сут), что, тем не менее, не сопровождалось клинически значимыми осложнениями [17–19].

ЛИТЕРАТУРА

- Насонов ЕЛ. Метотрексат. Перспективы применения в медицине. Москва: Филоматис; 2005. [Nasonov EL. Metotreksat. Perspektivy primeneniya v meditsine. Moscow: Filomatis; 2005.]
- Муравьев ЮВ, Елоева НВ, Лебедева ВВ, Насонов ЕЛ. Современная практика лечения метотрексатом ревматоидного артрита. Научно-практическая ревматология. 2012;53(4):96–7. [Muravyev YV, Eloyeva NV, Lebedeva VV, Nasonov EL. Current practice of methotrexate treatment for rheumatoid arthritis. Rheumatology Science and Practice. 2012;53(4):96–7.]. DOI: <http://dx.doi.org/10.14412/1995-4484-2012-1120>.
- Муравьев ЮВ. Практическое применение метотрексата при ревматоидном артрите. Клиническая фармакология и терапия. 2010;19(1):91–6. [Murav'ev YuV. Prakticheskoe primeneniye metotreksata pri revmatoidnom artrite. Klinicheskaya farmakologiya i terapiya. 2010;19(1):91–6.]
- www.SpecialtyPharmacytimes.com [Internet]. Horn J, Hansten P. Methotrexate and Proton Pump Inhibitors. Published Online: Monday, April 9, 2012. Available from: <http://www.pharmacytimes.com/publications/issue/2012/April2012/Methotrexate-and-Proton-Pump-Inhibitors>
- Mikkelsen TS, Thorn CF, Yang JJ, et al. PharmGKB summary: methotrexate pathway. Pharmacogenet Genomics. 2011 Oct;21(10):679–86. DOI: 10.1097/FPC.0b013e328343dd93.
- Ranchon F, Vantard N, Gouraud A, et al. Suspicion of drug-drug interaction between high-dose methotrexate and proton pump inhibitors: a case report – should the practice be changed? Chemotherapy. 2011;57(3):225–9. DOI: 10.1159/000327372. Epub 2011 May 18.
- Santucci R, Leveque D, Kemmel V, et al. Severe intoxication with methotrexate possibly associated with concomitant use of proton pump inhibitors. Anticancer Res. 2010 Mar;30(3):963–5.
- Suzuki K, Doki K, Homma M, et al. Co-administration of proton pump inhibitors delays elimination of plasma methotrexate in high-dose methotrexate therapy. Br J Clin Pharmacol. 2009 Jan;67(1):44–9. DOI: 10.1111/j.1365-2125.2008.03303.x. Epub 2008 Nov 17.
- Joerger M, Huitema AD, van den Bongard HJ, et al. Determinants of the elimination of methotrexate and 7-hydroxymethotrexate following high-dose infusional therapy to cancer patients. Br J Clin Pharmacol. 2006 Jul;62(1):71–80. DOI: <http://dx.doi.org/10.1111/j.1365-2125.2005.02513.x>.
- Vakily M, Amer F, Kukulka MJ, Andhivarohtai N. Coadministration of lansoprazole and naproxen does not affect the pharmacokinetic profile of methotrexate in adult patients with rheumatoid arthritis. J Clin Pharmacol. 2005 Oct;45(10):1179–86. DOI: <http://dx.doi.org/10.1177/0091270005280100>.
- Bezabeh S, Mackey AC, Kluetz P, et al. Accumulating evidence for a drug-drug interaction between methotrexate and proton pump inhibitors. Oncologist. 2012;17(4):550–4. DOI: 10.1634/theoncologist.2011-0431. Epub 2012 Apr 3.
- New Safety Information: Interaction of Proton Pump Inhibitors (PPIs) with Methotrexate. Information Update. 2012-157 October 19, 2012. Available from: http://www.hc-sc.gc.ca/ahc-asc/media/advisories-avis/_2012/2012_157-eng.php
- rlsnet.ru [интернет]. Метотрексат (Methotrexate): инструкция, применение и формула [доступ 17.09.2013]. Доступ по ссылке: http://www.rlsnet.ru/mnn_index_id_955.htm. [rlsnet.ru [internet]. Metotreksat (Methotrexate): instruksiya, primeneniye i formula [dostup 17.09.2013]. Available from: http://www.rlsnet.ru/mnn_index_id_955.htm
- Colebatch AN, Marks JL, van der Heijde DM, Edwards CJ. Safety of nonsteroidal antiinflammatory drugs and/or paracetamol in people receiving methotrexate for inflammatory arthritis: a Cochrane systematic review. J Rheumatol Suppl. 2012 Sep;90:62–73. DOI: 10.3899/jrheum.120345.
- Frenia ML, Long KS. Methotrexate and nonsteroidal antiinflammatory drug interactions. Ann Pharmacother. 1992 Feb;26(2):234–7.
- Ahern M, Booth J, Loxton A, et al. Methotrexate kinetics in rheumatoid arthritis: is there an interaction with nonsteroidal anti-inflammatory drugs? J Rheumatol. 1988 Sep;15(9):1356–60.
- Skeith KJ, Russell AS, Jamali F, et al. Lack of significant interaction between low dose methotrexate and ibuprofen or flurbiprofen in patients with arthritis. J Rheumatol. 1990 Aug;17(8):1008–10.
- Hübner G, Sander O, Degner FL, et al. Lack of pharmacokinetic interaction of meloxicam with methotrexate in patients with rheumatoid arthritis. J Rheumatol. 1997 May;24(5):845–51.
- Schwartz JI, Agrawal NG, Wong PH, et al. Examination of the effect of increasing doses of etoricoxib on oral methotrexate pharmacokinetics in patients with rheumatoid arthritis. J Clin Pharmacol. 2009 Oct;49(10):1202–9. DOI: 10.1177/0091270009338939.
- Colebatch AN, Marks JL, Edwards CJ. Safety of non-steroidal anti-inflammatory drugs, including aspirin and paracetamol (acetaminophen) in people receiving methotrexate for inflammatory arthritis (rheumatoid arthritis, ankylosing spondylitis, psoriatic arthritis, other spondyloarthritis). Cochrane Database Syst Rev. 2011 Nov 9;(11):CD008872. DOI: 10.1002/14651858.CD008872. pub2.