

Сравнение фармакокинетических свойств и эффективности действия ингибиторов протонной помпы

Н.А. Фельдшерова

Кафедра факультетской терапии СПб ГМУ им. акад. И.П. Павлова

В последние годы значительно повысилась роль ингибиторов протонной помпы в регуляции секреторных расстройств. Все они имеют вполне сходный механизм действия и метаболизируются в печени с участием изоферментов цитохромов P450 2C19 и 3A4. Существуют некоторые различия между отдельными ингибиторами протонной помпы по их способности взаимодействовать с другими лекарственными препаратами, обусловленные различиями в механизме ингибирования энзимов. Ингибиторы протонной помпы обладают сравнительно небольшим количеством неблагоприятных реакций.

Сравнительные исследования кислотоподавляющих свойств позволили предположить, что ланзопразол и пантопразол имеют сходную с омепразолом активность в мг на мг основания; однако рабепразол обладает большей в сравнении с омепразолом активностью. Рабепразол характеризуется более быстрым и мощным достижением максимального подавления секреции в сравнении с другими ингибиторами протонной помпы.

В сравнительных исследованиях с использованием ингибиторов протонной помпы при лечении рефлюкс-эзофагита, язвы двенадцатиперстной кишки и эрадикации *Helicobacter pylori* было показано незначительное различие эффективности использования различных ингибиторов протонной помпы в их стандартных дозировках. Однако при использовании рабепразола на некоторых этапах лечения пептической язвы отмечено более раннее и быстрое наступление лечебного эффекта по сравнению с другими препаратами данной группы. Ряд исследований в области лечения язвенной болезни желудка показал преимущества использования ингибиторов протонной помпы в дозах, превышающих стандартные суточные.

Ингибиторы протонной помпы широко применяются для лечения секреторных расстройств в течение последних 10 лет. В настоящее время широко активно используются омепразол (1989), ланзопразол (1995) и пантопразол (1997). В некоторых странах также используется рабепразол.

Эти препараты селективно и необратимо подавляют желудочную H+/K⁺-АТФазу - компонент «протонной помпы», который обеспечивает конечную fazу процесса секреции кислоты [1]. Таким образом, ингибиторы протонной помпы подавляют и базальную, и стимулированную секрецию кислоты в желудке, независимо от природы стимуляции париетальных клеток [1,2]. Клиническое использование препаратов включает лечение язвенной болезни желудка, рефлюкс-эзофагита, синдрома Золлингера-Эллисона и эрадикацию *Helicobacter pylori* как часть комбинированной терапии.

В данном обзоре сравниваются фармакокинетические, кислотоподавляющие свойства, сила действия, клиническая эффективность и токсичность препаратов, а также рассматриваются возможные лекарственные взаимодействия. В статью включены только исследования, напрямую сравнивающие два или более из этих препаратов, хотя некоторые из использованных данных не относятся к исследованиям, касающимся исключительно ингибиторов протонной помпы.

Структура и механизм действия. Ингибиторы протонной помпы являются замещенными производными бензимидазола. Они функционируют как пролекарства, накапливающиеся в канальцах париетальных клеток, где происходит

кислотозависимое преобразование пролекарства в тетрациклический плоский сульфенамид [3]. Сульфенамид затем включается ковалентно в ключевые цистеиновые группы протонной помпы, приводя к пролонгированному угнетению секреции кислоты в желудке [1,2]. Продукция кислоты протонной помпой может быть восстановлена эндогенным синтезом H+/K⁺-обменной АТФазы, длительность полужизни которой составляет около 50 ч. [1]. Кроме того, рабепразол отличается более быстрым по сравнению с другими препаратами превращением в активный сульфенамид и более быстрой диссоциацией под действием H+/K⁺-АТФазы, что в свою очередь приводит к более быстрому подавлению синтеза кислоты. [4,5]. Начальное поступление и накопление препарата в канальцах париетальной клетки зависит от уровня pH и рК для каждого препарата. pH канальца париетальной клетки равна 0,8, в то время как pH других отделов париетальной клетки, например лизосом, равна 4,5-5 [1-3]. Значительную роль в присоединении протона играет атом азота в пиридиновом кольце. Все четыре ингибитора протонной помпы обладают значением рК азота пиридина менее 4,5, что должно обеспечивать селективность препарата в отношении париетальных клеток. У пантопразола K азота пиридина несколько меньше (3,96), чем у омепразола (4,13) или ланзопразола (4,01), хотя не выявлено прямого влияния такого различия на клинические характеристики препарата [2]. pH для азота бензимидазольного кольца значительно ниже [1]. Препараты обладают высокими сходными уровнями активации при очень низкой pH; при pH близкой к нейтральной – (4-6) пантопразол более химически стабилен и слабее активируется, в то врем-

Таблица 1.

Фармакокинетика ингибиторов протонной помпы

Фармакокинетические параметры	Омепразол 20 мг (а)	Пантопразол 40 мг (б)	Ланзопразол 30 мг (в)	Рабепразол 20 мг (г)
AUC, мкг · ч/мл	0,2-1,2	2-5	1,7-5	0,8
C _{max} , мкг/мл	0,08-8	1,1-3,3	0,6-1,2	0,41
T _{max} , ч	1-3	2-4	1,3-2,2	3,1
T _{1/2} , ч	0,6-1	0,9-1,9	0,9-1,6	1
Клиренс, л·ч/кг	0,45	0,08-0,13	0,2-0,28	0,50
Vd, л/кг	0,31-0,34	0,13-0,17	0,39-0,46	
Биодоступность, %	35-65 (увеличение при повторном приеме)	Постоянно 57-100	Постоянно 80-91	Нет данных
Связывание с белком, %	95	98	97-99	95-98
Дозозависимость	Нелинейная	Линейная	Линейная**	Линейная

Из литературы: (а) [2, 7, 10, 15, 16, 18, 27, 62]; (б) [2, 6, 11, 15, 101]; (в) [2, 8, 10, 12, 13, 16, 92]; (г) [4].

AUC – площадь под кривой концентрации,

C_{max} – максимальная концентрация в плазме,

T_{max} – время для достижения максимальной концентрации,

T_{1/2} – время полувыведения,

Vd – видимый объем распределения.

** – нелинейная в некоторых исследованиях для доз меньше 20 мг и при в/в введении.

мя как рабепразол менее стабилен, чем другие два препарата [5-6]. Скорость преобразования пролекарства в активный сульфенамид для пантопразола медленнее [1,2]. Подавление секреции кислоты не всегда максимально после приема первой дозы препарата. Активация препарата, катализируемая кислотой, является необходимой и, таким образом, подавляются только активированные париетальные клетки, в то время как неактивные париетальные клетки (около 25% клеток) ускользают от первичного ингибирования [1]. Пантопразол и омепразол характеризуются постепенным увеличением ингибиторного эффекта в течение нескольких дней при повторном приеме препарата, а кислотоподавляющий эффект ланзопразола максимальен после приема первой дозы [7-8].

Ингибиторы протонной помпы обладают сходным механизмом действия: все они связываются с одним из участков альфа-субъединицы протонной помпы (возможно, цистein 813 на трубчатом цикле между трансмембранными доменами 5 и 6). Пантопразол также может связываться со смежным цистеином 822, а омепразол с цистеином 892. Ланзопразол и рабепразол связываются с дополнительными участками на цистеине 892 и цистеине 321 [9]. Пантопразол имеет большее сродство к участкам цистеинов 813/822, однако клиническое значение этих различий в настоящее время до конца не известно [1-2]. Все препараты являются кислото-неустойчивыми, таким образом, при их пероральном назначении они должны быть защищены от быстрого разрушения в желудке. Препараты быстро всасываются в двенадцатиперстной кишке.

Фармакокинетика. Сравнительная оценка основных фармакокинетических параметров ингибиторов протонной помпы представлена в табл. 1.

При изучении омепразола показана незначительная корреляция между максимальной концентрацией препарата в плазме (C_{max}) и уровнем подавления кислоты.

Максимальная концентрация препарата в плазме широко варьирует в зависимости от скорости прохождения по желудочно-кишечному тракту, высвобождения препарата и pH в двенадцатиперстной кишке [8]. Кроме того, существует зависимость кривой «концентрация-время» накопления препарата от степени подавления кислотности. Указанная характеристика значительно ниже для омепразола 20 мг (0,2-1,2 мкг · ч/мл) и рабепразола 20 мг (0,8 мкг · ч/мл) или 40 мг (1,0 мкг · ч/мл), чем для пантопразола 20 мг (2мкг · ч/мл) или 40 мг (4,6-4,9 мкг · ч/мл), или ланзопразола 30 мг (1,7-5 мкг · ч/мл) [8,11-12].

Все ингибиторы протонной помпы обладают коротким периодом полувыведения – около 1 ч., в результате чего их накопление маловероятно даже при условии резко сниженного клиренса [8-11,13]. Кроме того, продолжительность кислото-супрессивного эффекта сравнительно велика (48-72 ч.), т.к. связывание сульфенамида с H⁺/K⁺ АТФазой необратимо.

Ингибиторы протонной помпы значительно отличаются по биодоступности при пероральном приеме. Например, биодоступность омепразола при первоначальном приеме снижается на 35-40%, однако возрастает до 65% при повторном приеме [7,10]. Это может отражать улучшение абсорбции препарата при повышении pH желудочного сока и снижение степени разрушения кислотонеустойчивых препаратов в желудке. Напротив, пантопразол имеет постоянную биодоступность, равную приблизительно 77%, независимо от дозы препарата [11]. Ланзопразол также обладает постоянной высокой биодоступностью около 80-91% в терапевтической дозе, хотя показано снижение биодоступности при приеме менее 20 мг суточной дозы [8,13].

Для пантопразола и рабепразола существует линейная зависимость между дозой и концентрацией препарата в плазме после однократного и повторного приема [5,11,14,15]. Для омепразола кинетика дозозависима, но

Таблица 2.

Влияние различных условий на фармакокинетику препаратов

	Омепразол (а)	Пантопразол (б)	Ланзопразол (в)	Рабепразол (г)
Влияние приема пищи на абсорбцию	Минимально	Минимально	Снижение абсорбции, $\downarrow C_{max}, \downarrow F$	Минимально
Прием совместно с антацидом	Не меняется	Не меняется	Противоречивые результаты	—
Печеночная недостаточность	$\uparrow AUC +++, \uparrow T_{1/2} +++$	$\uparrow AUC +++, \uparrow T_{1/2} +++$	$\uparrow AUC +++, \uparrow T_{1/2} +++$	$\uparrow AUC +, \uparrow T_{1/2} +$
Почечная недостаточность	Не меняется	Противоречивые результаты	Противоречивые результаты	Не меняется [114]
Пожилой возраст	\downarrow Клиренс $\uparrow AUC, \uparrow T_{1/2}$	\downarrow Клиренс $\uparrow AUC$	\downarrow Клиренс $\uparrow AUC, \uparrow T_{1/2}$	—

Из исследований: (а) [6, 16, 18, 23]; (б) [6, 11, 15, 18, 19, 22, 23, 26, 62, 92, 101]; (в) [6, 8, 12, 16, 17, 20, 23, 25, 92]; (г) [24, 111].

(—) не тестировалось,

(+) небольшие изменения,

(++) большие изменения.

AUC – площадь под кривой концентрации,

C_{max} – максимальная концентрация в плазме,

T_{max} – время достижения максимальной концентрации,

$T_{1/2}$ – время полувыведения.

имеет нелинейную зависимость между увеличением максимальной концентрации в плазме и дозой препарата [7]. Для ланзопразола кривая увеличения максимальной плазменной концентрации препарата имеет линейный вид, и площадь под кривой зависит от принимаемой дозы [8].

Ингибиторы протонной помпы более чем на 95% связываются с белками плазмы, быстро метаболизируются в печени и обладают незначительным почечным клиренсом.

Фармакокинетика при различных состояниях. Сводные данные по фармакокинетике ингибиторов протонной помпы при различных состояниях представлены в табл.2. В ряде исследований отмечается, что прием пищи приводит к снижению абсорбции ланзопразола и уменьшению максимальной плазменной концентрации и биодоступности препарата [8, 12, 16, 17]. Подобное действие показано также для омепразола и пантопразола, но здесь оно имеет пограничное значение [15]. Совместное применение ланзопразола с антацидами несколько снижает его биоактивность, что отсутствует при применении омепразола и пантопразола [8, 18, 19].

Снижение функции почек не должно приводить к значительному изменению фармакокинетики препаратов в свете сказанного о преимущественном механизме выведения. Наряду с проведенными исследованиями, подтверждающими этот факт для трех более ранних препаратов, имеется ряд противоречивых исследований в отношении ланзопразола и пантопразола [11, 20–22]. Маловероятно, что эти незначительные эффекты имеют клиническую значимость.

Напротив, при исследовании кривых «концентрация–время» при снижении функции печени показано 7–9-кратное увеличение площади под кривой и возрастание времени полувыведения до 4–8 ч. для всех ингибиторов протонной помпы [20–24]. Это может потенциально отразиться на увеличении дозозависимых неблагоприятных реакций, хотя клинического подтверждения еще не по-

лучено. Маловероятно, что это приведет к значительному накоплению препаратов, т.к. они принимаются 1 раз в день. Кроме того, разумно в данной ситуации применять меньшие дозы препарата, т.к. желаемый терапевтический эффект будет достигнут при использовании меньшей терапевтической дозы. Как можно было ожидать, существует зависимость эффекта препарата от возраста пациента. Так, показано возрастание площади под кривой «концентрация–время» до 50–100% у пожилых пациентов [11, 25]. Клиренс препарата уменьшается с увеличением возраста, а время полувыведения увеличивается до 1,5 ч. [11, 26].

Около 3% людей относятся к популяции, характеризующейся медленным метаболизмом ингибиторов протонной помпы, сниженным клиренсом и увеличением времени полувыведения препарата, а также 5–10-кратным увеличением площади под кривой «концентрация–время». Исследования показали, что существует ко-сегрегация полиморфизма S-мефенитоина для ингибиторов протонной помпы в нормальной и медленно метаболизирующей популяции, что предполагает метаболизм через CYP 2C19 [4, 27–29].

Ферментативный метаболизм с участием цитохрома P450. Ингибиторы протонной помпы метаболизируются в печени с участием цитохрома P450 [18, 29–31]. Все четыре препарата метаболизируются с участием CYP 2C19 и 3A4 до различных соединений. Омепразол метаболизируется преимущественно CYP 2C19 (ответственен за 80% клиренса) с дозозависимым насыщением энзима и имеет низкое сродство к CYP 3A4, который может функционировать как высокоактивный энзим, что препятствует слишком высокой концентрации омепразола [31, 33]. Ланзопразол также метаболизируется с участием CYP 2C19 и 3A4, хотя значение каждого энзима в отдельности неясно [28, 31, 33]. Несмотря на то, что пантопразол также метаболизируется CYP 2C19 и 3A4, он отличается меньшим сродством к P450, а также впоследствии метаболизирует

Таблица 3.

Взаимодействие ингибиторов протонной помпы с другими препаратами при метаболизме с участием CYP 450

Энзим CYP450/исследование препарата	Омепразол (а)	Ланзопразол (б)	Пантопразол (в)	Рабепразол (г)
CYP 1A2 Теофиллин Кофеин	0 ↑Клиренс *	?↑Клиренс —	0 0	0 —
CYP 2C9 Фенитоин	↓Клиренс (на 15-20%)	0	0	0
S-Варфарин Карбамазепин Диклофенак Толбутамид	?↓ Клиренс (3%) ↓ Клиренс — ↑ AUC (на 10%)	0 — — —	0 0 0 —	0 — — —
CYP 2C19 Диазepam Мефенитоин R-Варфарин	↓ Клиренс (на 26-54%) ↓ Клиренс ↑конц.в 2 р.	0 — 0	0 0 0	0 — 0
CYP 2D6 Пропранолол Метопролол	0 0	0 —	— 0	— —
CYP 3A4 Нифедипин Циклоспорин Квинидин Лигнокайн Контрацептивы Эритромицин	?↓Клиренс 0 0 0 0 0	— — — — —	0 — — — 0	— — — — —

Из исследований: (а) [30,31,39-42,44,45,112]; (б) [18,30,31,47,48]; (в) [18,19,30,31,47,48]; (г) [4,43,49,51,52].

CYP – цитохром P450,

AUC – площадь под кривой концентрации,

(—) не исследовалось,

(?) результат неясен,

* - в больших дозах или у популяции с медленным метаболизмом,

0 – нет взаимодействий.

ся сульфотрансферазой, которая не насыщается и не является частью CYP системы [2,34-36].

В табл. 3 представлены данные исследований по изучению взаимодействия ингибиторов протонной помпы с другими препаратами, опосредованного через энзимы CYP450. Существуют данные о том, что омепразол и пантопразол могут быть слабыми индукторами CYP 1A1 и 1A2. Совместное назначение ланзопразола может приводить к ускорению метаболизма теофиллина (площадь под кривой «концентрация-время» снижается на 13%) [37-38]. Метаболизм кофеина ускоряется при применении больших доз омепразола, хотя практически не изменяется при низких дозах препарата у людей с высоким метаболизмом [39-42]. В настоящее время показано клиническое значение таких взаимодействий. CYP 3A4 индуцируется омепразолом и ланзопразолом в культуре гепатоцитов человека, однако не отмечено значительных взаимодействий между препаратами, метаболизирующимися с участием CYP 3A4 [31]. Пантопразол практически не влияет на индукцию энзима, а рабепразол не изменяет метаболизм теофиллина [19,43].

Омепразол подавляет CYP 2C9 и 2C19 и для людей с

фенотипом активного метаболизма доказано снижение клиренса диазепама, фенитоина, возможно, карбамазепина и S-варфарина при назначении омепразола [44,45]. Ланзопразол может ослаблять активность оральных контрацептивов, однако в других случаях не отмечено клинически значимого взаимодействия ланзопразола, пантопразола и рабепразола [19,43,46-49].

Ингибиторы протонной помпы могут изменять абсорбцию некоторых других препаратов за счет увеличения желудочной pH. Так, омепразол и рабепразол вызывают небольшое увеличение абсорбции дигоксина, подобные эффекты отмечены и для других ингибиторов протонной помпы [31,50-51]. Однако различие не является статистически достоверным для дигоксина в случае с пантопразолом [19]. Ингибиторы протонной помпы могут увеличивать абсорбцию кислотонеустойчивых антибиотиков, в том числе пенициллина V и эритромицина за счет увеличения pH желудочного сока. Рабепразол снижает абсорбцию кетоконазола, что приводит к снижению максимальной концентрации в плазме и площади под кривой «концентрация-время» для кетоконазола [52].

Таким образом, ингибиторы протонной помпы ак-

тивно метаболизируются с участием системы цитохрома Р450, и некоторые клинически значимые взаимодействия показаны для омепразола. Рабепразол имеет меньшее количество клинически значимых взаимодействий. Клинически значимые взаимодействия отсутствуют при применении пантопразола.

Эффективность действия

Исследования по изучению подавления секреции кислоты и рН. Первичный эффект ингибиторов протонной помпы заключается в подавлении секреции кислоты, уровень которой, как было показано, коррелирует со степенью выздоровления при рефлюкс-эзофагите (хорошее заживание происходит при уровне рН более 4 в течение 16 ч. в сутки) и пептической язве (заживание при $\text{рН} > 3$) [53]. Уровень подавления кислоты, возможно, лучший *in vivo* параметр сравнения силы ингибиторов протонной помпы. Омепразол, ланзопразол и пантопразол продаются в стандартных различных дозировках, и ряд исследований сравнивают их действие из расчета в мг на мг основания.

В ряде работ исследуется влияние ланзопразола на рН желудочного сока в сравнении с омепразолом. В трех исследованиях имеются указания на то, что ланзопразол в дозе 30 мг в сутки перорально увеличивает уровень рН желудочного сока более 3 продолжительнее, чем омепразол в дозе 20 мг, а в двух работах отмечено еще большее 24-часовое значение рН для ланзопразола [10,54,55]. В трех других исследованиях значительных изменений предельных значений рН при сравнении омепразола и ланзопразола не найдено, их результаты расходятся лишь при оценке отношения эффектов ингибиторов протонной помпы в дневное и ночное время [56-58].

В одном из исследований уровень желудочной рН был больше 3 в течение 76% времени при приеме ланзопразола в дозе 60 мг/сут. и 69% - для омепразола в дозе 40 мг/сут ($p=0,002$) [59]. Омепразол в дозе 40 мг значительно превосходит ланзопразол в дозе 30 мг по способности увеличивать рН более 5, но не более 3. Эти результаты показывают, что при сравнении омепразола и ланзопразола по силе действия из расчета мг на мг основания были сходными.

Два исследования сравнивают эквивалентные дозы (40 мг) омепразола и пантопразола. В одном из исследований не выявлено выраженных различий параметров рН [60], в другом - средняя ночная рН выше для пантопразола (3,4), чем для омепразола (1,7), но не было различий в других показателях рН [61]. Пантопразол в дозе 40 мг сравнивали с омепразолом в дозе 20 мг, в результате выявлено значительно большее значение дневной и 24-часовой рН при применении пантопразола в 1-й и 7-й дни приема, хотя не было различий в средненочной рН. При повторном применении обоих препаратов наблюдалось значительное возрастание внутрижелудочной рН [62]. При сравнении пантопразола и омепразола их активность была сходной из расчета в мг на мг основания.

В одном из исследований дневная, среднесуточная рН и процент времени, в течение которого уровень рН более 4, были значительно выше при применении ланзоп-

разола в дозе 30 мг, чем пантопразола в дозе 40 мг. Ночная рН была значительно выше при применении 30 мг ланзопразола 1 раз в сутки. Было также отмечено, что антисекреторный эффект больше при однократном приеме ланзопразола, чем пантопразола. Антисекреторная активность возрастает после 7-дневного применения препаратов по сравнению с однократным приемом [63].

Рабепразол в дозе 20 мг характеризовался более быстрым началом антисекреторного эффекта, чем омепразол в дозе 20 мг, с большим процентом времени, в течение которого уровень рН был более 3 и 4 в 1-й и 8-й дни применения [5].

В одном из исследований сравнивали воздействия трех препаратов на желудочную рН [64]. В соответствии со снижением силы действия препараты распределены следующим образом: ланзопразол в дозе 30 мг > омепразола в дозе 20 мг, ланзопразол в дозе 30 мг эквивалентен пантопразолу в дозе 40 мг, хотя рН была несколько выше при применении ланзопразола в дозе 30 мг. Однако исследуемая группа была невелика и статистическая оценка результатов не проводилась.

Таким образом, рассмотренные исследования предполагают, что омепразол, ланзопразол и пантопразол эквивалентны по силе действия. Однако в одной из работ наблюдалась большая кислотоподавляющая активность ланзопразола в дозе 30 мг в сравнении с пантопразолом в дозе 40 мг, т.е. ланзопразол более активен. В части исследований показана меньшая активность омепразола в дозе 20 мг в отношении рН по сравнению с двумя другими препаратами в стандартных дозах. Также показана большая активность рабепразола по сравнению с омепразолом из расчета в мг на мг основания. Значение таких различий может быть полностью оценено в клинических исследованиях.

Рефлюкс-эзофагит

Лечение. В табл. 3 представлены результаты исследований по оценке клинической эффективности препаратов в лечении рефлюкс-эзофагита. Есть несколько работ, сравнивающих ланзопразол и омепразол при лечении эзофагита. В исследованиях по сравнению эффективности ланзопразола в дозе 30 мг и омепразола в дозе 20 мг в шести из семи работ не найдено значимого различия в эндоскопической картине заживления дефекта после 4 и 8 недель лечения [65-70]. В одной работе эндоскопическая картина заживления через 4 недели лучше при применении ланзопразола в дозе 30 мг, однако не до конца освещены детали лечения [71]. В трех исследованиях имеется тенденция к более раннему субъективному улучшению при применении ланзопразола в дозе 30 мг по сравнению с омепразолом в дозе 20 мг [66,68,69]. При приеме ланзопразола в дозе 30 мг и омепразола в дозе 40 мг не было выявлено выраженных различий в скорости заживления язвенного дефекта и облегчения субъективной симптоматики [72].

Показано, что при лечении эзофагита ланзопразол в дозе 30 мг и омепразол в дозе 20 мг эффективнее ланзопразола в дозе 15 мг [66]. Не проводились исследования для выявления различия в эффективности пантоп-

Таблица 3.

Исследования по сравнительной эффективности ингибиторов протонной помпы при лечении рефлюкс-эзофагита

Исследования	Препарат, доза (мг/сут)	Длительность (недели)	Результат Излечение	Симптомы	Другое
Омепразол и ланзопразол					
Vcev и др.[65]	(60) Л30 О20	8	НЗ	НЗ	
Castel и др.[66]	(1284) Л15 Л30 О20 Плацебо	8	Л30=О20> Л15** Л,О>плацебо	Л30≥О20* Л,О>плацебо*	Тошнота Л15>О20, Л30 НР:Л30, О20>Л15
Corallo и др.[67a]	(145) Л30 О20	8	НЗ	НЗ	
Hatlebakk и др.[68]	(229) Л30 О20	4,8	НЗ	Л≥О @4 недели*	Гол.боль О>Л*
Mee и др.[69]	(604) Л30 О20	8	НЗ	Л≥О @3,7 дня*	
Cordova-Villabos и др.[70a]	(20) Л30 О20	4	НЗ	НЗ	
Sekiguchi и др.[71]	(68) Л30 О20	4	Л>О	—	
Mulder и др.[72]	(211) Л30 О40	8	НЗ	НЗ	
Carling и др.[77] (поддержание ремиссии)	(248) Л30 О20	48	НЗ (рецидив)	НЗ	
Омепразол и пантопразол					
Corinaldesi и др.[73]	(241) П40 О20	8	НЗ	НЗ	
Hotz и др.[74a]	(521) П40 О20	8	НЗ	НЗ	
Mossner и др.[75]	(286) П40 О20	4,8	НЗ	НЗ	
Омепразол и рабепразол					
Dekkers и др.[76]	(202) Р20 О20	4,8	НЗ	НЗ	↑АЛТ/АСТ О>Р* Метеоризм О>Р*
Омепразол и ланзопразол и пантопразол					
Jasperson и др. [78] (36) (поддержание ремиссии)	О40 Л60 Р80	4	О>П,Л**	О>П,Л**	

Примечание: в круглых скобках - число больных, * - $p<0,05$, ** - $p<0,01$, > - значительно превосходит сравниваемые препараты, \geq - значительно превосходит сравниваемые препараты по некоторым параметрам, «=» - сходная с другими препаратами эффективность, НЗ - нет значительных различий, Л - ланзопразол, О - омепразол, П - пантопразол, Р - рабепразол, а - только абстрактно, НР - число пациентов с неблагоприятными реакциями

разола в дозе 40 мг и омепразола в дозе 20 мг в лечении эзофагита [73-75].

В одном из исследований включавшем 202 пациента с рефлюкс-эзофагитом, эффективность рабепразола в дозе 20 мг была эквивалентна омепразолу в дозе 20 мг по эндоскопической картине и субъективной симптоматике после 4 и 8 недель лечения [76].

Поддержание ремиссии. При оценке поддержания ремиссии у пациентов с излеченным эзофагитом не наблюдалось различий между омепразолом в дозе 20 мг и ланзопразолом в дозе 30 мг [77]. Также не наблюдалось различий при применении рабепразола (10 мг/сутки) и омепразола (20 мг /сутки) для поддержания ремиссии у 243 больных в течение 52 недель. Частота рецидивов в обеих группах составила 5% [117].

Одно из небольших сравнительных исследований эффективности поддержания ремиссии омепразола в дозе 40 мг, ланзопразола в дозе 60 мг и пантопразола в дозе 80 мг, показало значительно большую эффективность омепразола [78]. Однако группа была небольшой по сравнению с другими исследованиями, не отметившими различий между омепразолом и ланзопразолом в стандартных дозах [77].

Язвенная болезнь

Язва желудка. Данные изучения эффективности ингибиторов протонной помпы при язве желудка представлены в табл. 4. Проводились три исследования по лечению язвы желудка с использованием ингибиторов протонной помпы [79-81]. Степень заживления дефекта

была более выраженной при применении ланзопразола в дозе 30 мг, чем при использовании омепразола в дозе 20 мг после 8 недель лечения ($p=0,04$), и была также несколько более значительной при применении ланзопразола через 4 недели лечения ($p=0,06$) [79]. Субъективное облегчение симптоматики также наблюдалось быстрее при применении ланзопразола (в среднем 6,6 дней в сравнении с 11 днями), как и общий процент пациентов с облегчением симптомов заболевания.

Заживление язвы желудка через 4 недели было более выраженным при использовании пантопразола в дозе 40 мг, чем при лечении омепразолом в дозе 20 мг, по данным анализа протоколов (87,7% в сравнении с 76,7%, $p=0,05$), но различие не было значительным при использовании предварительного анализа включенных в исследование пациентов (intention-to-treat analysis) [80]. Не наблюдалось статистически достоверных различий в скорости облегчения субъективной симптоматики, хотя отмечена несколько большая эффективность пантопразола.

При 6-недельном лечении 227 пациентов с активной язвой желудка омепразолом в дозе 20 мг или рабепразолом в дозе 20 мг не выявлено выраженных различий после 3 и 6 недель лечения, однако результаты показали большую активность рабепразола в отношении уменьшения частоты болей в желудке, тяжести ночной и дневной боли [81].

Существует ряд исследований по сравнению ингибиторов протонной помпы (из расчета мг на мг основания) при лечении язвы желудка, однако трудно сделать однозначные выводы относительно различий в силе и эффективности препаратов.

Язва двенадцатиперстной кишки. Ряд исследований сравнивает ланзопразол с омепразолом в лечении острой язвы двенадцатиперстной кишки [82–86]. Ни одна из этих работ не выявила статистически значимого различия в заживлении дефекта после 4 недель лечения, хотя в двух исследованиях показан лучший эффект ланзопразола в дозе 30 мг в сравнении с омепразолом в дозе 20 мг в течение 2 недель лечения [85, 86]. В одном из исследований прослеживается преимущество ланзопразола в отношении облегчения боли после 4-недельного лечения [84].

При сравнении эффекта воздействия ланзопразола в дозе 30 мг с омепразолом в дозе 40 мг на начальную скорость заживления язвы двенадцатиперстной кишки не было выявлено различий между препаратами [83]. В этой работе также проводилось сравнительное исследование действия ланзопразола в дозе 15 мг и 30 мг с омепразолом в дозе 20 мг для поддержания ремиссии. В результате в группе с ланзопразолом в дозе 30 мг в течение года не наблюдалось рецидива заболевания, в группе с ланзопразолом в дозе 15 мг – 3,3% и 3,5% в группе с омепразолом в дозе 20 мг, однако статистически достоверной разницы между тремя группами не отмечено.

Эти результаты соответствуют результатам по оценке эффективности воздействия препаратов на желудочную рН. Предполагают, что ланзопразол и омепразол обладают сходным по силе действием, однако применение ланзопразола в дозе 30 мг имеет некоторое преимущество по сравнению с омепразолом в дозе 20 мг. В ука-

занных дозировках ланзопразол обладает более быстрым началом действия в отношении исчезновения симптомов в острый период заболевания.

Как минимум три исследования сравнивают пантопразол в дозе 40 мг и омепразол в дозе 20 мг, и не отмечено различий в скорости заживления дефекта или купирования основных симптомов заболевания [87–89].

Недавно проведенное Европейское исследование сравнивало эффективность рабепразола в дозе 20 мг и омепразола в дозе 20 мг при лечении язвы двенадцатиперстной кишки, выявленная скорость заживления соответствует 69% и 62% после 2 недель, 98% и 93% после 4 недель лечения соответственно. У пациентов, получавших лечение рабепразолом, отмечалось наибольшее облегчение болевого синдрома в дневное время, по сравнению с теми, кто лечился омепразолом [90].

В исследованиях показано некоторое преимущество использования ланзопразола в дозе 30 мг или пантопразола в дозе 40 мг над омепразолом в дозе 20 мг по времени заживления дефекта при язвенной болезни. В отношении облегчения субъективной симптоматики показано большее преимущество использования рабепразола в дозе 20 мг по сравнению с омепразолом в дозе 20 мг, однако различия минимальны при лечении язвы двенадцатиперстной кишки. Эффективность действия пантопразола в дозе 40 мг и омепразола в дозе 20 мг оказалась сходной.

Эрадикация *H.pylori*. Ингибиторы протонной помпы успешно применяются в составе тройной терапии при эрадикации *Helicobacter pylori*. Интересно, что препараты обладают *in vitro* антибактериальной активностью, причем она максимальна у рабепразола [115], далее следуют ланзопразол, омепразол, пантопразол [91]. Однако показано, что антибактериальная активность препаратов минимальна и связана, в основном, со способностью ингибиторов протонной помпы увеличивать рН желудочного сока, что, в свою очередь, приводит к повышению эффективности антибиотиков.

Описано использование ингибиторов протонной помпы в составе тройной терапии [92–93]. Из девяти исследований, сравнивающих омепразол и ланзопразол, три склоняются в пользу ланзопразола, два – в пользу омепразола, а в четырех не выявлено преимущества одного из препаратов. В общем, тактика применения омепразола сходна с таковой при использовании ланзопразола в достижении эрадикации *H.pylori* [92–96].

Ряд исследований сравнивает пантопразол с другими ингибиторами протонной помпы. В одном из исследований, оценивавших лечение 278 пациентов с использованием кларитромицина, амоксициллина и омепразола, ланзопразола или пантопразола, не выявлено больших различий в степени эрадикации, хотя наилучший результат был при применении омепразола [97].

При сравнении эффективности рабепразола в дозе 20 мг, омепразола в дозе 20 мг и ланзопразола в дозе 30 мг, применявшихся в течение 1 недели, уровни излеченности были равны 88, 85, 84% соответственно [98]. При сравнении антихеликобактерной активности омепразола (40 мг/сутки), ланзопразола (60 мг/сутки) и рабепразола (40 мг/сутки) в комбинации с амоксициллином и кларитроми-

Таблица 4.

Сравнительные исследования эффективности ингибиторов протонной помпы при язвенной болезни

Исследование		Препарат и доза, мг/сут	Длительность, недели	Излечение	Симптомы	Другое
Язва желудка						
Florent и др. [79]	(126)	Л30 О20	8	Л>О*itt	Н3	
Witzel и др.[80]	(219)	П40 О20	8	П>О @ 4 недели*pp	Н3	
Dekkers и др.[81]	(227)	Р20 О20	3,6	Н3	P ≥ O**	
Дуоденальная язва						
Омепразол и ланзопразол						
Chang и др.[82]	(111)	Л30 О20	4	Н3	Н3	
Dobrilla и др.[83] -излечение язвы	(251)	Л30 О40	4	Н3	Н3	
-поддержание ремиссии	(218)	Л15 Л30 О20	52	Н3	Н3	
Ekstrom и др.[84]	(279)	Л30 О20	4	Н3	Л>О @ 4 недели*	↑АЛТ Л>O**
Petite и др.[85]	(144)	Л30 О20	4	Л>О @ 2 недели*	Н3	—
Louw и др.[86a]	(143)	Л30 О20	4	Л>О @ 2 недели*	—	
Омепразол и пантопразол						
Beker и др.[87]	(270)	П40 О20	4	Н3	Н3	
Rehner и др.[88]	(276)	П40 О20	2,4	Н3	Н3	
Italian group[89]	(96)	П40 О20	4	Н3	Н3	
Рабепразол и омепразол						
Dekkers и др.[90]	(205)	Р20 О20	2,4	Н3	P≥ O*	↑Гастрин P>O*

Примечание: в круглых скобках - число больных, * - $p<0,05$, ** - $p<0,01$, > - значительно превосходит остальные препараты, ? - значительно превосходит сравниваемые препараты по некоторым параметрам, Н3 - нет выраженных различий, Л - ланзопразол, О - омепразол, П - пантопразол, Р - рабепразол, а - только абстрактно, itt - предварительный анализ включенных в исследование пациентов, pp - только анализ протоколов

цином в течение недели, эффективность эрадикации была высока и составила 88% для омепразола, 91% для ланзопразола и 93% для рабепразола [116]. В одном из недавних исследований не было отмечено различий при применении различных ингибиторов протонной помпы [93].

Таким образом, в настоящее время не получено достаточных доказательств в пользу различий при использовании каждого из препаратов для эрадикации *H.pylori* в составе тройной терапии.

Неязвенная диспепсия

В одной работе проводилось сравнение эффективности ланзопразола в дозе 15 мг/сут и омепразола в дозе 10 мг/сут для лечения неязвенной диспепсии [99]. Ланзопразол приводил к более значительному облегчению симптомов диспепсии, чем омепразол, при 2-недельном курсе применения. При дальнейшем использовании препаратов (до 4 недель) значительных отличий не выявлялось, однако применение антацидов было реже в группе пациентов, принимавших ланзопразол.

Неблагоприятные реакции. Общие для всех ингибиторов протонной помпы неблагоприятные реакции включают головную боль, диарею, тошноту, срып и запоры, с частотой 1-3% [4,12,92,100,101]. Также наблюдается незначительное увеличение уровней аспартатаминотрансферазы (АСТ) и аланинаминотрансферазы (АЛТ). В большинстве работ частота неблагоприятных реакций не превышает 1-2%, не выявляется также различий между отдельными ингибиторами протонной помпы.

Серьезные неблагоприятные реакции не свойственны ингибиторам протонной помпы, однако имеются сообщения о возникновении гепатита при применении ланзопразола и омепразола, а также интерстициального нефрита, ассоциированного с омепразолом [102-104]. Нарушение зрения отмечено при использовании больших доз омепразола парентерально, а также при пероральном применении пантопразола [105]. Однако прочность связи нарушений зрения при применении омепразола в настоящее время обсуждается, и такое отличие препарата от других ингибиторов протонной помпы может объясняться более широким его использованием

[106]. Одно из когортных исследований потерпело неудачу в попытке показать связь зрительных расстройств с применением омепразола или других ингибиторов протонной помпы [107].

В связи с сильной антисекреторной активностью препаратов при их применении происходит увеличение концентрации сывороточного гастрин в 2-4 раза [10,108]. Степень возрастания одинакова для всех препаратов в стандартных дозах, хотя в одном из исследований выброс гастрин был больше при применении пантопразола, чем омепразола, а в другом – больше у ланзопразола, чем у омепразола через 5 и 10 минут после приема пищи [54,61,108]. Потенциально возможные отдаленные последствия длительной гипергастринемии являются предметом обсуждения [109-110]. Так, у некоторых пациентов омепразол применялся в течение 11 лет, однако и сейчас существует определенная настороженность в отношении применения ингибиторов протонной помпы в течение очень длительных сроков.

Заключение. Ингибиторы протонной помпы обладают сходным механизмом действия, однако рабепразол и пантопразол более селективны в отношении участков цистеина 813/822 протонной помпы. Рабепразол быстро превращается в активный сульфенамид и быстрее, чем другие препараты, диссоциирует из H^+/K^+ АТФазы, что приводит к более быстрому подавлению кислоты. Все ингибиторы протонной помпы обладают коротким периодом полувыведения и хорошей биодоступностью при пероральном применении. Биодоступность омепразола увеличивается при повторных приемах.

Все ингибиторы протонной помпы метаболизируются с участием CYP 2C19 и 3A4. Пантопразол имеет меньшее сродство к энзимам P450 и также метаболизируется сульфотрансферазой. Для пантопразола не отмечено

явных лекарственных взаимодействий. Омепразол и ланзопразол могут индуцировать CYP 1A1 и 1A2, омепразол может подавлять CYP 2C19, приводя к некоторым лекарственным взаимодействиям. Абсорбция ряда препаратов изменяется при изменении желудочной pH. Ослабление функций печени и пожилой возраст приводят к снижению клиренса препаратов, однако снижение функции почек практически не влияет на указанный параметр.

При сравнении омепразола и ланзопразола, омепразол и пантопразол не выявлено различий по силе действия между препаратами. В других исследованиях омепразол в дозе 30 мг сильнее подавляет секрецию, чем пантопразол в дозе 40 мг, а рабепразол активнее омепразола. У рабепразола скорость развития эффекта выше, чем у других препаратов.

В большинстве исследований не показано различий при применении препаратов в стандартных дозах для лечения рефлюкс-эзофагита, язвы двенадцатиперстной кишки. Ряд исследований показал более быстрое развитие эффекта в лечении язвы желудка при применении препаратов в дозах, превышающих стандартные. В дополнение, рабепразол характеризуется лучшим субъективным облегчением симптомов при лечении язвы желудка, чем омепразол в той же дозе. Степень эрадикации *H.pylori* является одинаковой при применении разных ингибиторов протонной помпы в составе тройной терапии.

В результате приведенных исследований очевидно, что применение рабепразола предпочтительнее других ингибиторов протонной помпы, т.к. он оказывает наиболее быстрый и стойкий антисекреторный эффект, что приводит к быстрому купированию клинической симптоматики (в первые сутки) и установлению оптимального для излечения уровня pH.

ЛИТЕРАТУРА

1. Scichs C., Shin J.M., Briving C., et al. The pharmacology of the gastric acid pump: the H^+/K^+ ATPase, *Annu Rev Pharmacol Toxicol* 1995; 35: 277-305.
2. Huber R., Kohl B. Scichs C.; et al. Review article: the continuing development of proton pump inhibitors with particular reference to pantoprazole. *Aliment Pharmacol Ther* 1995; 9: 363-78.
3. Sachs G., Shin J.M., Besancon M. et al. The continuing development of gastric acid pump inhibitors. *Aliment Pharmacol Ther* 1993; 7(Suppl. 1): 4-12.
4. Prakash A., Faulds D. Rabeprazole. *Drugs* 1998; 55: 261-7.
5. Williams M.P., Sercombe J., Hamilton M.I., et al. A placebo-controlled trial of the effects of 8 days of dosing with rabeprazole versus omeprazole on 24-h intragastric acidity and plasma gastrin concentrations in young healthy male subjects. *Aliment Pharmacol Ther* 1998; 12: 1079-89.
6. Parsons M.E. Pantoprazole, a new proton-pump inhibitor, has a precise and predictable profile of activity. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 1996; 8 (Suppl. 1): S15-20.
7. Andersson T., Andren K., Cederberg C., et al. Pharmacokinetics and bioavailability of omeprazole after single and repeated oral administration in healthy subjects. *Br J Clin Pharmacol* 1990; 29: 557-63.
8. Delhotal-Landes B., Petite J.P., Flouvat B. Clinical pharmacokinetics of lansoprazole, *Clin Pharmacokinet* 1995; 28: 458-70.
9. Besancon M., Simon A., Sachs G., et al. Sites of reaction of the gastric H^+/K^+ -ATPase with extracytoplasmic thiol reagents. *J Biol Chem* 1997; 272: 22 438-46. K)
10. Tolman K.G., Sanders S.W., Buchi K.N., et al. The effects of oral doses of lansoprazole and omeprazole on gastric pH. *J Clin Gastroenterol* 1997; 24:65-70.
11. Huber R., Hartmann M., Bliesath H., et al. Pharmacokinetics of pantoprazole in man. *Int J Clin Pharmacol Therapeut* 1996; 34:185-94.
12. Spencer C.M., Faulds D. Lansoprazole. A reappraisal of its pharmacodynamic and pharmacokinetic properties, and its therapeutic efficacy in acid-related disorders. *Drugs* 1994; 48:404-30.

13. Gerloff J., Mignot A., Barth H., et al. Pharmacokinetics and absolute bioavailability of lansoprazole. *Eur J Clin Pharmacol* 1996; 50: 293-7.
14. Reill L., Erhardt F., Heinzerling H., et al. Dose-response of pantoprazole 20, 40 and 80 mg on 24-hour intragastric pH, serum pantoprazole and serum gastrin in man. *Gastroenterology* 1994; 106 (Suppl.): A165 (Abstract).
15. Benet LZ, Zech K. Pharmacokinetics—a relevant factor for the choice of a drug? *Aliment Pharmacol Ther* 1994; 8 (Suppl. 1): 25-32.
16. Blum R.A. Lansoprazole and omeprazole in the treatment of acid peptic disorders. *Am J Health-Syst Pharm* 1996; 53: 1401-15.
17. Brummer R-J.M., Geerling B.J. Stockbrugger R.W. Initial and chronic gastric acid inhibition by lansoprazole and omeprazole in relation to meal administration. *Dig Dis Sci* 1997; 42:2132-7.
18. Andersson T. Pharmacokinetics, metabolism and interactions of acid pump inhibitors. Focus on omeprazole, lansoprazole and pantoprazole. *Clin Pharmacokinet* 1996; 31: 9-28.
19. Steinijans V.W., Huber R., Hartmann M., et al. Lack of pantoprazole drug interactions in man: an updated review. *Int J Clin Pharmacol Therapeut* 1996; 34(Suppl. 1): S31-50.
20. Delhotal-Landes B., Flouvat B., Duchier J., et al. Pharmacokinetics of lansoprazole in patients with renal or liver disease of varying severity. *Eur J Clin Pharmacol* 1993;45: 367-71.
21. Naesdal J., Andersson T., Bodemar G., et al. Pharmacokinetics of [¹⁴C] omeprazole in patients with impaired renal function. *Clin Pharmacol Ther* 1986; 40: 344-51.
22. Lins R.L., De Clercq I., Hartmann M., et al. Pharmacokinetics of the proton pump inhibitor pantoprazole in patients with severe renal impairment. *Gastroenterology* 1994; 106: A 126 (Abstract).
23. Danz-Neeff H., Brunner G. Comparative kinetic studies with the three proton pump inhibitors omeprazole, lansoprazole and pantoprazole in patients with complete liver cirrhosis. *Gastroenterology* 1996;110: A90 (Abslact).
24. Hoyumpa A.M., Trevino-Alanis H., Grimes I. et al. Rabeprozole: pharmacokinetics in patients with stable, compensated cirrhosis. *Clin Ther* 1999; 21: 691-701.
25. Flouvat B., Delhotal-Landes B., Cournot A. et al. Single and multiple dose pharmacokinetics of lansoprazole in elderly subjects. *Br J Clin Pharmacol* 1993; 36: 467-9.
26. Breuel H.P., Hartmann M., Bondy S., et al. Pantoprazole in the elderly: no dose-adjustment. *Gut* 1994; 35(Suppl. 4): A77 (Abstract),
27. Andersson T., Regardh C-G., Dahl-Puustinen M.L. Slow omeprazole metabolisers are also poor S-mephentoin hydroxylators. *Ther Drug Monit* 1990; 12: 415-6.
28. Sohn M.D., Kwon J-T. Kirn H-K. Influence of S-mephentoin phenotype on the lansoprazole metabolism. *Clin Pharmacol Ther* 1996; 59: 137(Abstract).
29. Tucker G.T. The interaction of proton pump inhibitors with cytochromes P450. *Aliment Pharmacol Ther* 1994; 8 (Suppl. 1): 33-8.
30. Unge P., Andersson T. Drug interactions with proton pump inhibitors. *Drug Safety* 1997; 16: 171-9.
31. Meyer U.A. Interaction of proton pump inhibitors with cytochrome P450: consequences for drug interactions. *Yale J Biol Med* 1996; 69: 203-9.
32. Andersson T., Miners J.O., Veronese M.E., et al. Identification of human liver cytochrome P450 isoforms mediating omeprazole metabolism. *Br J Clin Pharmacol* 1993; 36: 521-30.
33. Curi-Pedrosa R., Pichard L., Bonlils C., et al. Major implication of cytochrome P4503A4 in the oxidative metabolism of the antisecretory drugs omeprazole and lansoprazole in human liver microsomes and hepatocytes. *Br J Clin Pharmacol* 1993; 36: 156P,
34. Kromer S., Postius R., Riedal W.A., et al. BY 1023/SK & F 96022 INN pantoprazole, a novel gastric proton pump inhibitor, potently inhibits acid secretion but lacks relevant cytochrome P450 interactions. *J Pharmacol Exp Ther* 1990; 254:129-35.
35. Simon W.A., Budingen C., Eahr S., et al. The H⁺/K⁺-ATPase inhibitor pantoprazole (BYI 023/SK & F96022) interacts less with cytochrome P450 than omeprazole and lansoprazole. *Biochem Pharmacol* 1991; 42: 347-55.
36. Meyer U.A. Metabolic interactions of the proton-pump inhibitors lansoprazole, omeprazole and pantoprazole with other drugs. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 1996; 8(Suppl. 1): S21-5.
37. Kokufu T., Ihara N., Sugioka N., et al. Effects of lansoprazole on pharmacokinetics and metabolism of theophylline. *Eur J Clin Pharmacol* 1995; 48: 391-5.
38. Granneman G., Winters E.P. Locke C.S., et al. Lack of effect of concomitant lansoprazole on steady-state theophylline pharmacokinetics. *Gastroenterology* 1991;100: A75 (Abstract).
39. Rost K.L., Roots I. Accelerated caffeine metabolism after omeprazole treatment is indicated by urinary metabolite ratios: coincidence with plasma clearance and breath test. *Clin Pharmacol Ther* 1994; 55: 402-11.
40. Rizzo N., Padoin C., Palombo S., et al. Omeprazole and lansoprazole are not inducers of cytochrome P4501A2 under conventional therapeutic conditions. *Eur J Clin Pharmacol* 1996; 49: 491-5.
41. Rost K.L., Brosicke H., Brockmoller J., et al Increase of cytochrome P4501A2 activity by omeprazole: evidence by the ¹³C-[N-3-methyl]-caffeine breath test in poor and extensive metabolizers of S-mephentoin. *Clin Pharmacol Ther* 1992; 52:170-80.
42. Andersson T., Bergstrand R., Cederberg C., et al. Omeprazole treatment does not affect the metabolism of caffeine. *Gastroenterology* 1991;101: 943-7.
43. Humphries T.J., Nardi R.V., Spera A.C., et al. Coadministration of rabeprazole sodium (E3810) does not effect the pharmacokinetics of anhydrous theophylline or warfarin. *Gastroenlerology* 1996; 110: A138 (Abstract).
44. Gugler R., Jensen J.C. Omeprazole inhibits oxidative drug metabolism. Studies with diazepam and phenytoin in vivo and 7-ethoxycoumarin in vitro. *Gastroenterology* 1985; 89: 1235-41.
45. Prichard P.J., Walt R.P. Kitchingman G.K., et al. Oral phenytoin pharinacokinetics during omeprazole therapy. *Br J Clin Pharmacol* 1987; 24: 543-5.
46. Lefebvre R.A., Flouvat B., Karolcic-Tamisier S., et al. Influence of lansoprazole treatment on diazepam plasma concentrations. *Clin Pharmacol Ther* 1992; 52: 458-63.
47. Steinijans V.W., Huber R., Hartmann M. et al. Lack of pantoprazole drug interactions in man. *Int J Clin Pharmacol Ther* 1994; 32: 385-99.

48. Gugler R., Hartmann M., Rudi J., et al. Lack of interaction of pantoprazole and diazepam in man. *Gastroenterology* 1992; 102: A77 (Abstract).
49. Humphries T.J., Spera A.C., Laurent A.L., et al. Rabeprazole sodium (E381()), 20 mg daily does not affect the pharmacokinetics of phenytoin sodium in normal volunteers. *Am J Gastroenterol* 1996; 91: 1914 (Abstract).
50. Oosterhuis B., Jonkman J.H.G., Andersson T., et al. Minor effect of multiple dose omeprazole on the pharmacokinetics of digoxin after a single oral dose. *Br J Clin Pharmacol* 1991; 32: 569-72.
51. Humphries T.J., Spera A.C., Laurént A.L., et al. Coadministration of rabeprazole sodium (E3810) and digoxin results in a predictable interaction. *Am J Gastroenterol* 1996; 91: 1914 (Abstract).
52. Humphries T.J., Nardi R.V., Spera A.C., et al. Coadministration of rabeprazole sodium (E3810) and ketoconazole results in a predictable interaction with ketoconazole. *Gastroenterology* 1996; 110: A138 (Abstract).
53. Bell N.J.V., Burget D., Howden C.W., et al. Appropriate acid suppression for the management of gastroesophageal reflux disease. *Digestion* 1992; 51 (Suppl. 1): 59-67.
54. Bruley Des Varannes S., Levy P., Lartigue S., et al. Comparison of lansoprazole with omeprazole on 24-hour intragastric pH, acid secretion and serum gastrin in healthy volunteers. *Aliment Pharmacol Ther* 1994; 8: 309-14.
55. Blum R.A., Shi H., Karol M.D., et al. The comparative effects of lansoprazole, omeprazole and ranitidine in suppressing gastric acid secretion. *Clin Ther* 1997; 19: 1013-23.
56. Verdu E.P., Fraser R., Armstrong D., et al. Effects of omeprazole and lansoprazole on 24-hour intragastric pH in Helicohacter pylori -positive volunteers. *Scand J Gastroenterol* 1994; 29: 1065-9.
57. Geus W.P., Mulder P.G., Nicolai J.J., et al. Acid-inhibitory effects of omeprazole and tansoprazole in Helicohacter pylori-negative healthy subjects. *Aliment Pharmacol Ther* 1998; 12: 329-35.
58. Seennsalu R., Iwarzon M., Janczewska I., et al. Dose-response comparison of lansoprazole and omeprazole on 24-hour gastric acidity and plasma gastrin in healthy volunteers. *Gastroenterology* 1995; 108: A215 (Abstract).
59. Timmer W., Ripke H., Kleist P., et al. Effect of four lansoprazole dose levels and one dosage regimen of omeprazole on 24-hour intragastric pH in healthy subjects. *Meth Find Exp Clin Pharmacol* 1995; 17: 489-95.
60. Brunner G., Uanz-Nceff H., Athmann N., et al. Comparison of pantoprazole (40 mg SID) versus omeprazole (40 mg SIU) on intragastric pH and serum gastrin in healthy volunteers. *Can J Gastroenterol* 1997; 11 (Suppl. A): S2,
61. Koop H., Kuly S., Plug M., et al. Comparison of 24-h intragastric pH and 24-h gastrin profiles during therapy with the proton pump inhibitors pantoprazole and omeprazole. *Gut* 1994; 35 (Suppl. 4): A79(Abstract).
62. Hartmann M., Theiss U., Huber R., et al. Twenty-four-hour intragastric pH profiles and pharmacokinetics following single and repeated oral administration of the proton pump inhibitor pantoprazole in comparison to omeprazole. *Aliment Pharmacol Ther* 1996; 10: 359-66.
63. Florent C., Forestier S. Twenty-four-hour monitoring of intragastric acidity: comparison between lansoprazole 30 mg and pantoprazole 40 mg. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 1997; 9: 195-200.
64. Scholtz H.E., Meyer B.H., Luus H.G. Comparison of the effects of lansoprazole, omeprazole and pantoprazole on 24-hour gastric pH in healthy males. *SA Med J* 1995; 85: 91 5 (Abstract).
65. Vcev A., Stimac D., Vceva A., et al. Lansoprazole versus omeprazole in the treatment of reflux esophagitis. *Acta Med Croatica* 1997; 51: 171-4.
66. Castell D.O., Richter J.E., Robinson M., et al. Efficacy and safety of lansoprazole in the treatment of erosive reflux esophagitis. *Am J Gastroenterol* 1996; 91: 1749-57.
67. Corallo J., Vicari F., Eorestier S., et al. Lansoprazole in acute treatment of reflux esophagitis. *Gastroenterology* 1993; 104: A58(Abstract).
68. Hatlebakk J.G., Berstad A., Carling L., et al. Lansoprazole versus omeprazole in short-term treatment of reflux oesophagitis. *Scand J Gastroenterol* 1993; 28: 224-8.
69. Mee A.S., Rowley J.L., the Lansoprazole Clinical Research Group. Rapid symptom relief in reflux oesophagitis: a comparison of lansoprazole and omeprazole. *Aliment Pharmacol Ther* 1996; 10: 757-63.
70. Cordova-Villabos J.A., Ramirez-Barba E.J., Ramirez-Covarrubias J.C. Reflux esophagitis: a comparative study of lansoprazole and omeprazole as short-term therapy. Preliminary report. *Revista Gastroenterol Mexico* 1996; 61: 306-9.
71. Sekiguchi T., Horikoshi T., Nishioka T., et al. Clinical effect of proton pump inhibitors on oesophagitis [in Japanese]. *Nipp Rinsho* 1992; 50: 131-7.
72. Mulder C.J., Dekker W., Gerretsen M. Lansoprazole 30 mg versus omeprazole 40 mg in the treatment of reflux oesophagitis grade II, III and IVa (a Dutch multicenter trial). *Eur J Gastroenterol Hepatol* 1996; 8: 1101-6.
73. Corinaldesi R., Valentini M., Belaiche J., et al Pantoprazole and omeprazole in the treatment of reflux oesophagitis: a European multicenter study. *Aliment Pharmacol Ther* 1995; 9: 667-71.
74. Hotz J., Gangi A., Heinzerling H., Pantoprazole vs omeprazole ill acute reflux esophagitis. *Gastroenterology* 1996; 110: A136 (Abstract).
75. Mossner J., Holscher A.H., Herz R., et al. A double-blind study of pantoprazole and omeprazole in the treatment of reflux oesophagitis: a multicenter trial. *Aliment Pharmacol Ther* 1995; 9: 321-6.
76. Dekkers C.P.M., Beker J.A., Thjodleifsson B., et al. Double-blind, placebo-controlled 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.
77. Carling L., Axelsson C.K., Forssell H., et al. Lansoprazole and omeprazole in the prevention of relapse of reflux oesophagitis: a long-term comparative study. *Aliment Pharmacol Ther* 1998; 12: 985-90.
78. Jasperse D., Diehl K.L., Schoepfner H., et al. A comparison of omeprazole, lansoprazole and pantoprazole in maintenance treatment of severe reflux oesophagitis. *Aliment Pharmacol Ther* 1998; 12: 49-52.
79. Plorent C., Audigier J.C., Boyer J., et al. Efficacy and safety of lansoprazole in the treatment of gastric ulcer: a multicenter study. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 1994; 6: 1135-9.
80. Witzel L., Gutz H., Huttemann W., et al. Pantoprazole versus omeprazole in the treatment of acute gastric ulcers. *Aliment Pharmacol Ther* 1995; 9: 19-24.
81. Dekkers C.P.M., Beker J.A., Thjodleirsson B., et al. Comparison of rabeprazole 20 mg vs. omeprazole 20 mg in the treatment of gastric ulcer—a European multicenter study. *Aliment Pharmacol Ther* 1998; 12: 789-95.
82. Chang F-Y., Chiang C-Y., Tarn T-N., et al. Comparison of lansoprazole and omeprazole in the short-term management of duodenal ulcers in Taiwan. *J Gastroenterol Hepatol* 1995; 10: 595-601.

83. Dobrilla G., Piazzi L., Fiocca R. Lansoprazole versus omeprazole for duodenal ulcer healing and prevention of relapse: a randomized, multicenter, double-masked trial. *Clin Ther* 1999; 21:1321-32.
84. Ekstrom P., Carling L., Unge P., et al. Lansoprazole versus omeprazole in active duodenal ulcer. *Scand J Gastroenterol* 1995; 30:210-5.
85. Petite J-P., Slama J-L., Licht H., et al. Comparison of lansoprazole (30 mg) and omeprazole (20 mg) in the treatment of duodenal ulcer. *Gastroenterol Clin Biol* 1993; 17: 334-40.
86. Louw J.A., van Rensburg C., Simjee A.E.; et al. Lansoprazole versus omeprazole in duodenal ulcer healing. *Saf Med J* 1993; 83: 777.
87. Beker J.A., Porro G.B., Bigard M-A. et al. Double-blind comparison of pantoprazole and omeprazole for the treatment of acute duodenal ulcer. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 1995; 7: 407-10.
88. Rehner M., Rohner H.G., Schepp W. Comparison of pantoprazole versus omeprazole in the treatment of acute duodenal ulceration—a multicenter study. *Aliment Pharmacol Ther* 1995; 9:411-6.
89. Italian Group for the Study of Panloprazole. Efficacy and tolerability of pantoprazole vs. omeprazole in the treatment of duodenal ulcer. *Argoment Gastroenterol Clin* 1994; 7: 271-5.
90. Dekkers C.P.M., Beker J.A., Thjodleifsson B., et al. Comparison of rabeprazole 20 mg versus omeprazole 20 mg in the treatment of active duodenal ulcer: a European multicenter study. *Aliment Pharmacol Ther* 1999; 13: 179-86.
91. Dattilo M., Figura N. Helicobacter pylori infection, chronic gastritis, and proton pump inhibitors. *J Clin Gastroenterol* 1998; 27(Suppl. 1): S163-9.
92. Langtry H.D., Wilde M.I. Lansoprazole. An update of its pharmacological properties and clinical efficacy in the management of acid-related disorders. *Drugs* 19971 54: 473-5UU.
93. Pipkin G.A., Williamson R., Wood J.R. One-week clarithromycin triple therapy regimens for eradication of Helicobacter pylori. *Aliment Pharmacol Ther* 1998; 12: 823-37.
94. Mullhaupi B., Fluckiger T., Frohli P., et al. One week low dose triple therapies with lansoprazole or omeprazole are equally effective for H pylori eradication and ulcer healing. *Gastroenterology* 1996; 110: A202 (Abstract).
95. Spinzi G.C., Berti L., Bortoli A., et al. Comparison of omeprazole and lansoprazole in short-term triple therapy for Helicobacter pylori infection. *Aliment Pharmacol Ther* 1998; 12:433-S.
96. Catalano F., Privitera U., Branciforte G., et al. Omeprazole vs. two different doses of lansoprazole in triple therapy on H. pylori positive duodenal ulcer. *Gut* 1996; 39(Suppl. 2): A32(Abstract).
97. Rinaldi V., Zullo A., De Francesco V., et al. Helicobacter pylori eradication with proton pump inhibitor-based triple therapies and re-treatment with ranitidine bismuth citrate-based triple therapy. *Aliment Pharmacol Ther* 1999; 13: 163-8.
98. Miwa H., Ohkura R., Murai T., et al. Impact of rabeprazole, a new proton pump inhibitor, in triple therapy for Helicobacter pylori infection—comparison with omeprazole and lansoprazole. *Aliment Pharmacol Ther* 1999; 13: 741-6.
99. Jones R., Crouch S.L. Low-dose lansoprazole provides greater relief of heartburn and epigastric pain than low-dose omeprazole in patients with acid-related dyspepsia. *Aliment Pharmacol Ther* 1999; 13: 413-9.
100. Wilde M.I., McTavish D. Omeprazole. An update on its pharmacology and therapeutic use in acid-related disorders. *Drugs* 1994;48:91-132.
101. Fitton A., Wiseman L. Pantoprazole. A review of its pharmacological properties and therapeutic use in acid-related disorders. *Drugs* 1996; 51: 460-82.
102. Koury S.I., Stone C.K., La Charite D.D. Omeprazole and the development of acute hepatitis. *Eur J Emerg Med* 1998; 5: 467-9.
103. Viana de Miguel C., Alvarez Garcia M., Sanchez Sanchez A., et al. Lansoprazole-induced hepatitis [in Spanish]. *Med Clin (Bare)* 1997: 108: 599.
104. Yip D., Kovac S., Jardine M., et al. Omeprazole-induced interstitial nephritis, *J Clin Gastroenterol* 1997; 25: 450-2.
105. Schonholer P.S., Werner B. Ocular damage associated with proton pump inhibitors. *Br Med J* 1997; 314: 1805.
106. Lessell S. Omeprazole and ocular damage. Concerns on safety of drug are unwarranted. *Br Med J* 1998; 316: 67.
107. Garcia Rodriguez L.A., Mannino S., Wallander M.A., et al. A cohort study of the ocular safety of anti-ulcer drugs. *Br J Clin Pharmacol* 1996; 42: 213-6.
108. Londong W. Effect of pantoprazole on 24-h intragastric pH and serum gastrin in humans. *Aliment Pharmacol Ther* 1994; 8 (Suppl. 1): 39-46.
109. Yeomans N.D., Dent J. Personal review: alarmism or legitimate concerns about long-term suppression of gastric acid secretion? *Aliment Pharmacol Ther* 2000; 14: 267-271
110. Waldum H.L., Brenna E. Personal review: is profound acid inhibition safe? *Aliment Pharmacol Ther* 2000; 14: 1 5-22.
111. Yasuda S., Ohnishi A., Ogawa T., et al. Pharmacokinetic properties of E3810, a new proton pump inhibitor, in healthy male volunteers. *Int J Clin Pharmacol Ther* 1994; 32: 466-73.
112. Zomorodi K., Houston J.B. Diazepam-omeprazole inhibition interaction: an in vitro investigation using human liver microsomes. *Br J Clin Pharmacol* 1996; 42: 157-62.
113. Dammann H.G., Fuchs W., Richter G., et al. Lansoprazole versus omeprazole: influence on meal-stimulated gastric acid secretion. *Aliment Pharmacol Ther* 1997; II: 359-64.
114. Humphries T.J., Keane W.F., Peter J.V. et al. Rabeprozole: safety, tolerance and pharmacokinetics in patients with renal dysfunction// *Am. J. Gastroenterol.* - 1998.-Vol.93 - P. 1638.
115. Fujiyama K. et al. MIC90 rabeprazole vs. omeprazole against Helicobacter pylori // *Amer. J. Gastroenterol.* – 1994 – Vol. 89. – P. 1371. Abstract
116. Miwa H., Ohkura R., Murai T. et al. Impact of rabeprazole, a new proton pump inhibitor, in triple therapy for Helicobacter pylori infection – comparison with omeprazole and lansoprazole. // *Aliment. Pharmacol.Ther.*, 1999 – 13 (6) – P. 741-746.
117. Thjodleifsson B., Beker J., Dekkers C. et al. Rabeprazole versus omeprazole in preventing relapse of erosive or ulcerative gastroesophageal reflux disease: a double-blind multicenter, European trial. The Europe.