

Farmakodynamika, farmakokinetyka, interakcje z innymi lekami, toksyczność i skuteczność kliniczna inhibitorów pompy protonowej – czy różnice są istotne?

Pharmacodynamics, pharmacokinetics, drug interactions, toxicity and clinical efficacy of proton pump inhibitors – are the differences significant?

Paweł Petryszyn, Abdulhabib Annabhani, Leszek Paradowski

Katedra i Klinika Gastroenterologii i Hepatologii Akademii Medycznej we Wrocławiu

Przegląd Gastroenterologiczny 2008; 3 (1): 56–61

Słowa kluczowe: pompy protonowe, farmakokinetyka, interakcje leków, wynik leczenia

Key words: proton pumps, pharmacokinetics, drug interactions, treatment outcome.

Adres do korespondencji: lek. med. Paweł Petryszyn, Katedra i Klinika Gastroenterologii i Hepatologii, Akademia Medyczna, ul. Borowska 213, 50-556 Wrocław, e-mail: ppetryszyn@wp.pl

Streszczenie

Inhibitory pompy protonowej (omeprazol, lanzoprazol, pantoprazol, rabeprazol i esomeprazol) są powszechnie stosowane w leczeniu choroby refluksowej przełyku i innych schorzeń przewodu pokarmowego związanych z nadmiernym wydzielaniem kwasu żołądkowego. Cechuje je zasadniczo podobny mechanizm działania. Są one metabolizowane w wątrobie za pośrednictwem układu cytochromu P450 (CYP). Wszystkie są skuteczne i mogą być bezpiecznie stosowane. Różne tempo aktywacji, miejsca wiązania w obrębie H⁺/K⁺-ATP-azy, współdziałanie poszczególnych izoenzymów CYP zaangażowanych w ich metabolizm przekładać się mogą na interakcje z innymi lekami, toksyczność, początek działania i stopień zahamowania wydzielania HCl. Brak jednak podstaw, by twierdzić, że obserwowane różnice w skuteczności klinicznej są istotne.

Wprowadzenie

Inhibitory pompy protonowej stanowią jedną z grup leków najczęściej przepisywanych przez lekarzy rodzinnych [1]. Skutecznie i w znacząco większym stopniu w porównaniu z antagonistami receptora histaminowego H₂ obniżają wydzielanie żołądkowe HCl, znajdując tym samym zastosowanie w leczeniu schorzeń, związanych z nadmiernym wydzielaniem kwasu żołądkowego, takich jak choroba refluksowa przełyku, wrzodowa żołądka i dwunastnicy, eradykacja zakażenia *Helicobacter pylori*, uszkodzenia przewodu pokarmowego w wyniku zastosowania niesteroidowych leków przeciwzapalnych (NLPZ), w tym przypadku również w prewencji, zespół Zollingera-

Abstract

Proton pump inhibitors (omeprazole, lansoprazole, pantoprazole, rabeprazole, esomeprazole) are commonly used for the treatment of gastro-oesophageal reflux disease and other acid-related gastrointestinal disorders as well. They all have a broadly similar mechanism of action and are metabolised in the liver via cytochrome P450 (CYP). They all have proved to be highly effective and generally safe. Different activation rates, binding sites within the H⁺/K⁺-ATPase and contribution of each CYP isoenzyme in their metabolism may produce differences in the potential for drug interactions and toxicity as well as onset and level of acid suppression. However, there is very little evidence to state that the differences in clinical efficacy of the five proton pump inhibitors are significant.

-Ellisona, nieżyłakowe krwawienie z górnego odcinka przewodu pokarmowego, dyspepsja niewrzodowa.

Od 1989 r. w ślad za omeprazolem na rynek wprowadzono kolejne leki z tej grupy. Obecnie lekarze mogą wybierać spośród 5 różnych substancji czynnych, tj. omeprazolu, lanzoprazolu, pantoprazolu, rabeprazolu i esomeprazolu. Wszystkie są skuteczne i mogą być bezpiecznie stosowane. Niemniej jednak cechują się różnymi właściwościami fizykochemicznymi, profilem farmakokinetycznym i farmakodynamicznym, co w mniejszym lub większym stopniu przekłada się na stopień zahamowania wydzielania żołądkowego, początek działania, skuteczność kliniczną, toksyczność, możliwość interak-

cji z innymi lekami. Celem niniejszej pracy jest ocena porównawcza inhibitorów pompy protonowej pod względem powyższych parametrów, mająca ułatwić lekarzom wybór najbardziej odpowiedniego preparatu w poszczególnych sytuacjach klinicznych i wskazaniach.

Farmakodynamika

Inhibitory pompy protonowej są pochodnymi benzimidazolowymi, które zachowując się jak proleki, ulegają w kwaśnym przedziale komórek okładzinowych żołądka protonacji, tworząc postać aktywną – sulfonamid. Wiąże się on kowalencyjnie z grupami SH cystein H⁺/K⁺-ATP-azy, blokując transport jonów H⁺ do światła kanalika śródkomórkowego [2]. Stopień konwersji w postać aktywną zależy od stałej dysocjacji pK_a inhibitora jako słabej zasady oraz pH otoczenia. Wszystkie inhibitory pompy protonowej wykazują wysoki stopień aktywacji przy bardzo niskim pH, natomiast w warunkach pH=4–6 najbardziej stabilnym chemicznie i najwolniej ulegającym aktywacji jest pantoprazol, natomiast najmniej stabilnym i najszybciej ulegającym aktywacji rabeprazol [3, 4]. Po podaniu pierwszej dawki inhibitora pompy protonowej, zahamowanie wydzielania żołądkowego nie jest maksymalne. Szczególne warunki, w jakich dochodzi do akumulacji i aktywacji tych substancji, wymagające odczynu kwaśnego sprawiają, że pod ich wpływem zahamowaniu mogą ulec tylko te pompy, które aktywnie wydzielają jony H⁺. Przy podawaniu inhibitora pompy protonowej systematycznie przez kilka dni, wzrasta stopniowo biodostępność i zachodzi stopniowo silniejsze zahamowanie wydzielania żołądkowego [5].

Mechanizm działania wszystkich inhibitorów pompy protonowej jest wspólny. Wiążą się one z grupami SH cysteiny w pozycji 813 podjednostki α H⁺/K⁺-ATP-azy, omeprazol i esomeprazol dodatkowo z cysteiną 892, lanzoprazol i rabeprazol z cysteinami 892 i 321, natomiast pantoprazol z cysteiną 822. Cysteina 892 leży poza domeną transportującą jony H⁺, natomiast cysteina 822 położona jest głębiej w obrębie domeny transportującej i w odróżnieniu od cystein 813 i 321 niedostępna dla substancji redukujących [6, 7]. Sugeruje się, że wiązanie z cysteiną 822 jest konsekwencją wolnej aktywacji pantoprazolu [8]. Relatywnie krótkie i zbliżone osoczowe okresy półtrwania inhibitorów pompy protonowej (1–2 godz.) pozostają w kontraście z relatywnie długim okresem połowicznej aktywności pompy protonowej (54 godz.).

Czas, w jakim wydzielanie żołądkowe HCl osiąga połowę wartości sprzed okresu zahamowania, jest różny dla poszczególnych inhibitorów – poniżej 15 godz. dla lanzoprazolu, 28 godz. dla omeprazolu i 46 godz. dla pantoprazolu. Tempo powrotu wydzielania żołądkowego do stanu sprzed zahamowania zależy od syntezy *de novo* białek pompy protonowej, aktywacji dotąd nieaktywnych pomp,

reaktywacji pomp zablokowanych przez endogenne substancje redukujące, takie jak glutation, które rozrywając wiązanie kowalencyjne między inhibitorem a pompą, pozwalają na dysocjację tego pierwszego. W przypadku pantoprazolu wiążącego się z niedostępną dla substancji redukujących cysteiną 822 powrót wydzielania żołądkowego zależy praktycznie w całości od syntezy *de novo* białek pompy protonowej, co w praktyce klinicznej może się przekładać na dłuższe zahamowanie tego wydzielania i np. lepszą kontrolę objawów w nocy u chorych z refluksem żołądkowo-przetykowym [9, 10].

Farmakokinetyka

Inhibitory pompy protonowej cechują się podobnymi okresami półtrwania ($t_{1/2}$) i czasem, w jakim osiągają maksymalne stężenie w osoczu (T_{max}), różnią się natomiast pod względem owego stężenia (C_{max}) i pola powierzchni pod krzywą stężenie w osoczu–czas (ang. *area under the plasma concentration-time curve* – AUC). Ostatni parametr najlepiej koreluje ze stopniem hamowania wydzielania żołądkowego. Porównywanie AUC różnych leków jest jednak niewskazane. W przypadku omeprazolu i esomeprazolu AUC wzrasta nieliniowo wraz z podawaniem kolejnych dawek leku, podczas gdy dla lanzoprazolu, pantoprazolu i rabeprazolu związek ten ma charakter liniowy. Jest to wynikiem znaczącego hamowania przez omeprazol i esomeprazol izoenzymu 2C19 cytochromu P450 odpowiedzialnego za ich klirens. W tabeli I zestawiono podstawowe parametry farmakokinetyczne omeprazolu, lanzoprazolu, pantoprazolu i rabeprazolu [4, 10–16].

Inhibitory pompy protonowej podaje się doustnie w postaci kapsułek i tabletek dojelitowych, co chroni je przed degradacją w kwaśnym środowisku żołądka. Wchłanianie są w początkowym odcinku jelita cienkiego. W ponad 95% łączą się z białkami osocza i jako lipofilne z łatwością przechodzą przez błony komórkowe, w tym także do komórek okładzinowych. Są metabolizowane w wątrobie z udziałem układu cytochromu P450. Preparaty różnią się pod względem stopnia, w jakim ich metabolizm zależy od poszczególnych izoenzymów CYP. W metabolizmie omeprazolu i esomeprazolu uczestniczy przede wszystkim izoenzym CYP2C19, lanzoprazolu w porównywalnym stopniu izoenzymy CYP2C19 i CYP3A4, pantoprazol jest częściowo metabolizowany przez sulfotransferazę nienależącą do układu cytochromu P450, natomiast rabeprazol podlega głównie przemianom nieenzymatycznym i jest w najmniejszym stopniu zależny od CYP [11, 17, 18]. Omeprazol metabolizowany jest do 3 nieaktywnych metabolitów, tj. sulfonu omeprazolu, 5-hydroksyomeprazolu i 5-O-desmetylomeprazolu. R-enancjomer omeprazolu jest niemal wyłącznie metabolizowany *via* CYP2C19 do 5-hydroksyomeprazolu, podczas gdy esomeprazol będący S-enancjomerem omeprazolu jest w 73% metabolizowany

Tabela I. Profil farmakokinetyczny czterech stosowanych doustnie inhibitorów pompy protonowej
Table I. Pharmacokinetic profile of 4 orally administered proton pump inhibitors

Parametr	Omeprazol 20 mg	Lanzoprazol 30 mg	Pantoprazol 40 mg	Rabeprazol 20 mg
$t_{1/2}$ (godz.)	0,6–1	0,9–1,6	0,9–1,9	1
T_{max} (godz.)	1–3	1,3–2,2	2–4	3,1
C_{max} (µg/ml)	0,08–8	0,6–1,2	1,1–3,3	0,41
AUC (µg×godz./ml)	0,2–1,2	1,7–5	2–5	0,8
Cl (l×godz./kg)	0,45	0,2–0,28	0,08–0,13	0,5
biodostępność (%)	35→65 zmienna (zależna od dawki)	80–91	77	52
wiązanie z białkami osocza (%)	95	97–99	98	95–98
zależność od dawki	nieliniowa	liniowa	liniowa	liniowa

$t_{1/2}$ – okres półtrwania w osoczu, T_{max} – czas, w jakim lek osiąga maksymalne stężenie w osoczu, C_{max} – maksymalne stężenie leku w osoczu, AUC – pole powierzchni pod krzywą stężenie w osoczu-czas, Cl – klirens leku

via CYP2C19 do 5-O-desmetylomeprazolu (w 46%) i 5-hydroksyomeprazolu (w 27%) oraz w 27% via CYP3A4 do sulfonu omeprazolu. Stereoselektywny metabolizm omeprazolu sprawia, że całkowity klirens dla esomeprazolu jest niższy niż klirens dla R-omeprazolu, skutkując wyższymi stężeniami esomeprazolu w osoczu *in vivo*. Ponieważ AUC koreluje ze stopniem hamowania wydzielania żołądkowego, można przypuszczać, że esomeprazol będzie zapewniał lepszą kontrolę wydzielania HCl w porównaniu z mieszaniną racemiczną, jaką jest omeprazol [19, 20]. Oba enancjomery w tym samym stopniu hamują wydzielanie HCl w izolowanych gruczołach żołądkowych *in vitro* [21]. Międzyosobnicze różnice w zakresie aktywności metabolicznej cytochromu P450 determinowane są genetycznie, jak i przez czynniki środowiskowe (wpływ innych leków). Najlepiej poznany jest polimorfizm genetyczny izoenzymu CYP2C19. Osoby *dobrze metabolizujące* (ang. *extensive metabolisers*) cechuje wyższy w porównaniu z osobami *slabo metabolizującymi* (ang. *poor metabolisers*) klirens dla tych inhibitorów pompy protonowej, które są w znaczącym stopniu metabolizowane przy współdziałaniu tego izoenzymu (omeprazol, lanzoprazol, pantoprazol), co znajduje odzwierciedlenie w niższym ich stężeniu w osoczu i zmniejszonym hamowaniu wydzielania HCl [18]. Osoby *slabo metabolizujące* stanowią 3–5% rasy kaukaskiej [22]. Furuta i wsp. oceniali wpływ genotypu CYP2C19 na wydzielanie HCl po zastosowaniu pojedynczej dawki omeprazolu 20 mg u 15 zdrowych ochotników (5 homozygot *extensive metabolisers*, 4 heterozygot *extensive metabolisers* i 6 *poor metabolisers*). Genotyp CYP2C19 znacząco wpływał na średnie wartości śródżołądkowego pH, które wynosiły 2,14, 3,30 i 4,47 odpowiednio dla homozygot *extensive metabolisers*, heterozygot *extensive metabolisers* i *poor metabolisers*

($p=0,001$) [23]. Niższe wartości śródżołądkowego pH u *extensive metabolisers* w porównaniu z *poor metabolisers* obserwowano również po 8 dniach podawania lanzoprazolu w dawce 30 mg/dobę [24]. Stosując inhibitory pompy protonowej w praktyce klinicznej, nie znamy genotypu pacjenta. W przypadku braku reakcji pozostaje nam zwiększenie dawki lub zmiana stosowanego inhibitora na inny, mniej podatny na genetycznie uwarunkowaną międzyosobniczą zmienność aktywności metabolicznej cytochromu P450 [11].

Interakcje z innymi lekami

Długotrwałe stosowanie inhibitorów pompy protonowej w leczeniu przewlekłych schorzeń przewodu pokarmowego skojarzonych z nadmiernym wydzielaniem żołądkowym implikuje potencjalną możliwość interakcji z innymi przyjmowanymi równolegle lekami. Dwa najważniejsze mechanizmy tych interakcji to zahamowanie lub pobudzenie izoenzymów cytochromu P450 oraz hamowanie wydzielania żołądkowego i zmienione wchłanianie niektórych leków. Hamując izoenzym CYP2C19, omeprazol zmniejsza klirens dla diazepam i innych benzodiazepin, warfaryny i innych antagonistów witaminy K oraz cyklosporyny. Interakcje te mogą mieć znaczenie kliniczne. Lanzoprazol, pantoprazol i rabeprazol mają mniej udokumentowanych interakcji z innymi lekami w porównaniu z omeprazolem. Pantoprazol częściowo metabolizowany przez sulfotransferazę, nienależącą do układu cytochromu P450, ma najmniej udokumentowanych interakcji z innymi lekami w grupie najczęściej stosowanych inhibitorów pompy protonowej – omeprazolem, lanzoprazolem i pantoprazolem. Klarytromycyna, hamując izoenzym CYP3A4, zwiększa stężenie lanzoprazolu w osoczu. Inhibitory

Tabela II. Interakcje inhibitorów pompy protonowej z innymi lekami**Table II.** Interactions of proton pump inhibitors with other drugs

Mechanizm	Wpływ na stężenie leku w osoczu	Leki wchodzące w interakcje z inhibitorami pompy protonowej				
		omeprazol	lansoprazol	pantoprazol	rabeprazol	esomeprazol
hamowanie CYP	↑	alprazolam	warfaryna [†]	warfaryna [†]	cyklosporyna [†]	alprazolam
		chlordiazepoksyd			klarytromycyna	chlordiazepoksyd
		cisapryd			warfaryna [†]	cisapryd
		cyklosporyna [†]				diazepam [†]
		diazepam [†]				fenytoina [†]
		disulfiram				klonazepam
		fenytoina [†]				midazolam
		karbamazepina [†]				warfaryna [†]
		klarytromycyna				
		klonazepam				
		midazolam				
		warfaryna [†]				
		pobudzenie CYP	↓	kofeina	doustne środki antykoncepcyjne? [†]	–
	teofilina					
zmniejszenie wchłaniania jelitowego	↓	ampicylina	ampicylina	ampicylina	ampicylina	ampicylina
		atazanawir [†]	atazanawir [†]	atazanawir [†]	atazanawir [†]	atazanawir [†]
		indinawir ^{*†}	indinawir ^{*†}	indinawir ^{*†}	indinawir ^{*†}	indinawir ^{*†}
		itakonazol [†]	itakonazol [†]	itakonazol [†]	itakonazol [†]	itakonazol [†]
		ketokonazol [†]	ketokonazol [†]	ketokonazol [†]	ketokonazol [†]	ketokonazol [†]
	żelazo	żelazo	żelazo	żelazo	żelazo	
wzrost wchłaniania jelitowego	↑	digoksyna [†]	digoksyna [†]	digoksyna [†]	digoksyna [†]	digoksyna [†]

[†] interakcja może mieć znaczenie kliniczne, ?rozbieżne dane, *lek niedostępny w Polsce

pompy protonowej zmniejszają wchłanianie m.in. ketokonazolu, itakonazolu, indinawiru i soli żelaza, natomiast zwiększają digoksyny. Najistotniejsze opisywane w literaturze interakcje inhibitorów pompy protonowej z innymi lekami zestawiono w tabeli II [11, 25–31].

Toksyczność

Inhibitory pompy protonowej w 70% eliminowane są z ustroju w postaci nieaktywnych metabolitów z moczem, pozostała część jest wydalana z żółcią. Mając krótki okres półtrwania w osoczu i podawane z reguły raz dziennie, leki te nie kumulują się w organizmie. Zmniejszenie dawki należałoby rozważyć jedynie w zaawansowanej niewydolności wątroby. Stosowane zarówno krótko, jak i długo są dobrze tolerowane. Częstość działań niepożądanych związanych ze stosowaniem inhibitorów pompy protonowej nie przekracza łącznie 5%. Są to najczęściej ból głowy, brzucha, biegunka, nudności. Jedynie biegunka zależy

od dawki, czasu stosowania czy wieku pacjenta i wydaje się być spowodowana zmianami bakteryjnej flory jelitowej w rezultacie zahamowania wydzielania żółtkowego. U szczurów hipergastrynemia, będąca konsekwencją przewlekłego stosowania inhibitorów pompy protonowej, stosunkowo szybko prowadzi do rozrostu komórek enterochromofinopodobnych (ang. *enterochromaffin-like* – ECL) trzonu żołądka i rozwoju rakowiaka aż u 40% leczonych zwierząt. Zależny od dawki i czasu stosowania wzrost częstości występowania hipergastrynemii i hiperplazji komórek ECL obserwowano również u ludzi leczonych inhibitorami pompy protonowej od 6 mies. do 5 lat. Nie stwierdzono ognisk dysplazji czy nowotworu wywodzących się z komórek ECL w śluzówce żołądka, nie odnotowano też żadnego przypadku rozwoju rakowiaka. Przeciwwskazaniem do stosowania inhibitorów pompy protonowej jest wyłącznie udokumentowana nadwrażliwość na którykolwiek z preparatów [25, 28, 32–35].

Skuteczność kliniczna

Skutkiem działania inhibitorów pompy protonowej jest hamowanie żołądkowego wydzielania HCl. Parametrem – z jednej strony odzwierciedlającym stopień zahamowania tego wydzielania, natomiast z drugiej znajdującym zastosowanie kliniczne – jest czas w ciągu doby, w jakim śródożołądkowe pH przekracza określone wartości progowe. Udowodniono, że czas, w jakim śródożołądkowe pH przekracza wartość 4, koreluje dodatnio z odsetkiem wyleczeń w przypadku refluksowego zapalenia przełyku [36] oraz czas, w jakim pH przekracza wartość 3, wiąże się dodatnio z odsetkiem wyleczeń w przypadku wrzodu dwunastnicy [37]. Zasadniczo standardowe dawki terapeutyczne dostępnych inhibitorów pompy protonowej (omeprazol 20 mg, lanzoprazol 30 mg, pantoprazol 40 mg, rabeprazol 20 mg, esomeprazol 40 mg) są porównywalne pod względem skuteczności klinicznej, tj. siły hamowania wydzielania HCl. Zasadniczo porównywalne i zazwyczaj mniej skuteczne w porównaniu z dawkami standardowymi są potowy dawek, natomiast porównywalne i zazwyczaj bardziej skuteczne w porównaniu z dawkami standardowymi – podwójne dawki dostępnych inhibitorów pompy protonowej. Chociaż szczegółowa analiza porównawcza inhibitorów pompy protonowej w aspekcie siły działania i skuteczności klinicznej nie jest tematem niniejszego opracowania i wymaga starannie przeprowadzonego przeglądu systematycznego czy metaanalizy wielu badań, w których stosowano równoległe przynajmniej dwa różne inhibitory pompy protonowej, przedstawione zostaną ogólne wnioski dotyczące poszczególnych preparatów. W badaniach sugeruje się podobną skuteczność kliniczną lanzoprazolu i pantoprazolu w porównaniu z omeprazolem [4, 38, 39]. Podczas gdy zahamowanie wydzielania żołądkowego w przypadku standardowo dawkowanego omeprazolu było mniejsze niż w przypadku stosowania lanzoprazolu w dawce 30 mg i pantoprazolu w dawce 40 mg, zwiększenie dawki omeprazolu do 40 mg niwelowało tę różnicę [4, 40]. Obserwacje te dały podstawę teorii o biorównoważności inhibitorów pompy protonowej w przeliczeniu na 1 mg [41]. Florent i wsp. wykazali, że lanzoprazol w dawce 30 mg skuteczniej w porównaniu z pantoprazolem w dawce 40 mg hamował wydzielanie żołądkowe zarówno po podaniu pierwszej dawki, jak i po 7 dniach stosowania. W przypadku lanzoprazolu efekt przeciwwydzielniczy był maksymalny już po zastosowaniu pierwszej dawki, natomiast w przypadku pantoprazolu odnotowano znaczący wzrost aktywności przeciwwydzielniczej po 7 dniach stosowania [42]. Williams i wsp. udowodnili, że rabeprazol w dawce 20 mg cechuje się szybszym początkiem działania

w porównaniu z omeprazolem w dawce 20 mg. W pierwszym dniu stosowania stwierdzono znacząco mniejszą kwaśność soku żołądkowego, wyższe średnie wartości 24 godz. śródożołądkowego pH i dłuższy czas, w jakim śródożołądkowe pH przekroczyło wartości 4 i 3 w grupie przyjmującej rabeprazol. Po 8 dniach różnica była istotna statystycznie jedynie pod względem czasu, w jakim śródożołądkowe pH przekroczyło wartości 4 i 3 [43]. W badaniu Röhssa i wsp. czas w ciągu doby, w jakim śródożołądkowe pH przekroczyło wartość 4, był znacząco wyższy w grupie pacjentów z objawami choroby refluksowej przełyku leczonych esomeprazolem w dawce 40 mg w porównaniu z grupą leczoną omeprazolem w dawce 40 mg i wynosił odpowiednio 48,6 i 40,6% ($p < 0,001$). Esomeprazol w przeliczeniu na 1 mg silniej niż omeprazol hamował wydzielanie żołądkowe [44]. Autorzy jednego z przeglądów systematycznych podsumowali, że mimo obserwowanych w niektórych badaniach różnic w skuteczności klinicznej dostępnych inhibitorów pompy protonowej, brak jest wystarczających dowodów, by twierdzić, że są one istotne w populacji ogólnej [45]. Badania potwierdzają, że w porównywalnych dawkach mogą być stosowane zamiennie, nie tracąc na skuteczności czy tolerancji. Niektórzy pacjenci mogą je jednak rozróżniać i preferować określony preparat [46].

Piśmiennictwo

1. Barrison AF, Jarboe LA, Weinberg BM i wsp. Patterns of proton pump inhibitor use in clinical practice. *Am J Med* 2001; 111: 469-73.
2. Sachs G, Shin JM, Briving C i wsp. The pharmacology of the gastric acid pump: the H⁺,K⁺ ATPase. *Annu Rev Pharmacol Toxicol* 1995; 35: 277-305.
3. Kromer W, Kruger U, Huber R i wsp. Differences in pH-dependent activation rates of substituted benzimidazoles and biological in vitro correlates. *Pharmacology* 1998; 56: 57-70.
4. Stedman CA, Barclay ML. Review article: comparison of the pharmacokinetics, acid suppression and efficacy of proton pump inhibitors. *Aliment Pharmacol Ther* 2000; 14: 963-78.
5. Andersson T, Andrén K, Cederberg C i wsp. Pharmacokinetics and bioavailability of omeprazole after single and repeated oral administration in healthy subjects. *Br J Clin Pharmacol* 1990; 29: 557-63.
6. Besancon M, Simon A, Sachs G, Shin JM. Sites of reaction of the gastric H, K-ATPase with extracytoplasmic thiol reagents. *J Biol Chem* 1997; 272: 22438-46.
7. Shin JM, Sachs G. Differences in binding properties of two proton pump inhibitors on the gastric H⁺, K⁺-ATPase in vivo. *Biochem Pharmacol* 2004; 68: 2117-27.
8. Shin JM, Choo YM, Sachs G. Chemistry of covalent inhibition of the gastric (H⁺, K⁺)-ATPase by proton pump inhibitors. *J Am Chem Soc* 2004; 126: 7800-11.
9. Shin JM, Sachs G. Restoration of acid secretion following treatment with proton pump inhibitors. *Gastroenterology* 2002; 123: 1588-97.

10. Sachs G, Shin JM, Howden CW. Review article: the clinical pharmacology of proton pump inhibitors. *Aliment Pharmacol Ther* 2006; 23 (Suppl 2): 2-8.
11. Robinson M, Horn J. Clinical pharmacology of proton pump inhibitors: what the practising physician needs to know. *Drugs* 2003; 63: 2739-54.
12. Andersson T. Pharmacokinetics, metabolism and interactions of acid pump inhibitors. Focus on omeprazole, lansoprazole and pantoprazole. *Clin Pharmacokinet* 1996; 31: 9-28.
13. Huber R, Hartmann M, Bliesath H i wsp. Pharmacokinetics of pantoprazole in man. *Int J Clin Pharmacol Ther* 1996; 34: 185-94.
14. Landes BD, Petite JP, Flouvat B. Clinical pharmacokinetics of lansoprazole. *Clin Pharmacokinet* 1995; 28: 458-70.
15. Prakash A, Faulds D. Rabeprazole. *Drugs* 1998; 55: 261-7.
16. Andersson T, Röhss K, Bredberg E, Hassan-Alin M. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of esomeprazole, the S-isomer of omeprazole. *Aliment Pharmacol Ther* 2001; 15: 1563-9.
17. Touw DJ. Clinical implications of genetic polymorphisms and drug interactions mediated by cytochrome P-450 enzymes. *Drug Metabol Drug Interact* 1997; 14: 55-82.
18. Ishizaki T, Horai Y. Review article: cytochrome P450 and the metabolism of proton pump inhibitors-emphasis on rabeprazole. *Aliment Pharmacol Ther* 1999; (13 Suppl 3): 27-36.
19. Abelö, Andersson T, Bredberg U i wsp. Stereoselective metabolism by human liver CYP enzymes of a substituted benzimidazole. *Drug Metab Dispos* 2000; 28: 58-64.
20. Scarpignato C, Pelosini I, Di Mario F. Acid suppression therapy: where do we go from here? W: *Recent Advances in Gastrointestinal Pharmacology and Therapeutics*. Scarpignato C, Di Mario F (red.). Karger, Basel 2006; 11-73.
21. Erlandsson P, Isaksson R, Lorentzon P, Lindberg P. Resolution of the enantiomers of omeprazole and some of its analogues by liquid chromatography on a trisphenylcarbamoylcellulose-based stationary phase. The effect of the enantiomers of omeprazole on gastric glands. *J Chromatogr* 1990; 532: 305-19.
22. Goldstein JA. Clinical relevance of genetic polymorphisms in the human CYP2C subfamily. *Br J Clin Pharmacol* 2001; 52: 349-55.
23. Furuta T, Ohashi K, Kosuge K i wsp. CYP2C19 genotype status and effect of omeprazole on intragastric pH in humans. *Clin Pharmacol Ther* 1999; 65: 552-61.
24. Furuta T, Shirai N, Xiao F i wsp. Effect of high-dose lansoprazole on intragastric pH in subjects who are homozygous extensive metabolizers of cytochrome P4502C19. *Clin Pharmacol Ther* 2001; 70: 484-92.
25. Vanderhoff BT, Tahboub RM. Proton pump inhibitors: an update. *Am Fam Physician* 2002; 66: 273-80.
26. Humphries TJ, Merritt GJ. Review article: drug interactions with agents used to treat acid-related diseases. *Aliment Pharmacol Ther* 1999; 13 (Suppl 3): 18-26.
27. Meyer UA. Metabolic interactions of the proton-pump inhibitors lansoprazole, omeprazole and pantoprazole with other drugs. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 1996; 8 (Suppl 1): S21-5.
28. Labenz J, Petersen KU, Rösch W, Koelz HR. A summary of Food and Drug Administration-reported adverse events and drug interactions occurring during therapy with omeprazole, lansoprazole and pantoprazole. *Aliment Pharmacol Ther* 2003; 17: 1015-9.
29. Burger DM, Huguenin PW, Kroon FP i wsp. Pharmacokinetic interaction between the proton pump inhibitor omeprazole and the HIV protease inhibitor indinavir. *AIDS* 1998; 12: 2080-2.
30. Oosterhuis B, Jonkman JH, Andersson T i wsp. Minor effect of multiple dose omeprazole on the pharmacokinetics of digoxin after a single oral dose. *Br J Clin Pharmacol* 1991; 32: 569-72.
31. Ushiyama H, Echizen H, Nachi S, Ohnishi A. Dose-dependent inhibition of CYP3A activity by clarithromycin during Helicobacter pylori eradication therapy assessed by changes in plasma lansoprazole levels and partial cortisol clearance to 6beta-hydroxy-cortisol. *Clin Pharmacol Ther* 2002; 72: 33-43.
32. Konturek SJ, Gibiński K. Choroby żołądka i dwunastnicy. W: *Gastroenterologia i hepatologia kliniczna*. Konturek SJ (red.). Wydawnictwo Lekarskie PZWL, Warszawa 2006; 73-165.
33. Reilly JP. Safety profile of the proton-pump inhibitors. *Am J Health Syst Pharm* 1999; 56 (23 Suppl 4): S11-7.
34. Solcia E, Villani L, Luinetti O, Fiocca R. Proton pump inhibitors, enterochromaffin-like cell growth and Helicobacter pylori gastritis. *Aliment Pharmacol Ther* 1993; 7 (Suppl 1): 25-31.
35. Laine L, Ahnen D, McClain C i wsp. Review article: potential gastrointestinal effects of long-term acid suppression with proton pump inhibitors. *Aliment Pharmacol Ther* 2000; 14: 651-68.
36. Bell NJ, Burget D, Howden CW i wsp. Appropriate acid suppression for the management of gastro-oesophageal reflux disease. *Digestion* 1992; 51 (Suppl 1): 59-67.
37. Burget D, Chiverton SG, Hunt RH. Is there an optimal degree of acid suppression for healing of duodenal ulcers? A model of the relationship between ulcer healing and acid suppression. *Gastroenterology* 1990; 99: 345-51.
38. Verdú EF, Fraser R, Armstrong D, Blum AL. Effects of omeprazole and lansoprazole on 24-hour intragastric pH in Helicobacter pylori-positive volunteers. *Scand J Gastroenterol* 1994; 29: 1065-9.
39. Geus WP, Mulder PG, Nicolai JJ i wsp. Acid-inhibitory effects of omeprazole and lansoprazole in Helicobacter pylori-negative healthy subjects. *Aliment Pharmacol Ther* 1998; 12: 329-35.
40. Dammann HG, Fuchs W, Richter G i wsp. Lansoprazole versus omeprazole: influence on meal-stimulated gastric acid secretion. *Aliment Pharmacol Ther* 1997; 11: 359-64.
41. Kromer W, Horbach S, Lühmann R. Relative efficacies of gastric proton pump inhibitors: their clinical and pharmacological basis. *Pharmacology* 1999; 59: 57-77.
42. 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.
43. Williams MP, Sercombe J, Hamilton MI, Pounder RE. A placebo-controlled trial to assess 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.
44. Röhss K, Hasselgren G, Hedenström H. Effect of esomeprazole 40 mg vs omeprazole 40 mg on 24-hour intragastric pH in patients with symptoms of gastroesophageal reflux disease. *Dig Dis Sci* 2002; 47: 954-8.
45. McDonagh MS, Carson S. Drug Class Review on Proton Pump Inhibitors. Final Report. July 2006. Dostępne na: <http://www.ohsu.edu/drugeffectiveness/reports/final.cfm>.
46. Johnson M, Guilford S, Libretto SE; Collaborative GP Research Group. Patients have treatment preferences: a multicentre, double-blind, crossover study comparing rabeprazole and omeprazole. *Curr Med Res Opin* 2002; 18: 303-10.