

І.Г. Палій, д.м.н., професор, Вінницький національний медичний університет ім. М.І. Пирогова

Пантопразол — інгібітор протонної помпи з доведеною переносимістю, безпекою та ефективністю

Патологія шлунково-кишкового тракту в практиці терапевта, сімейного лікаря займає одну з провідних позицій. При цьому найбільш поширену групу пацієнтів гастроентерологічного профілю становлять хворі з так званими кислотозалежними захворюваннями (КЗЗ) органів травлення, у розвитку та підтримці яких істотну роль відіграє кислотно-пептичний фактор. Йдеться про такі захворювання, як виразкова хвороба шлунка та дванадцятипалої кишки (ДПК), гастроєзофагеальна рефлюксна хвороба, патологія шлунка, що спричинена прийомом нестероїдних протизапальних препаратів (НПЗП-гастропатія), функціональна диспепсія, симптоматичні виразки верхнього відділу травного тракту, синдром Золлінгера-Еллісона та ін. [4, 10, 13].

Об'єднання КЗЗ в особливу групу хвороб підкреслює не тільки важливу ланку їх патогенезу (гіперпродукцію соляної кислоти), а й провідне завдання терапії — зниження кислотопродукції [8].

Проблема діагностики та лікування КЗЗ у всьому світі є надзвичайно актуальною через істотний вплив цих патологій на якість життя пацієнтів і можливість розвитку ускладнень [1, 5, 6, 36].

Основною медикаментозної терапії КЗЗ є проведення кислотосупресивної терапії. За останні 30 років у ній відбулися істотні зміни, у значній мірі викликані появою фармакологічних засобів, що забезпечують ефективне пригнічення секреції соляної кислоти в шлунку. До 70-х років минулого століття це досягалось головним чином за рахунок застосування антацидів і холінолітиків, проте вже в 70-80-х рр. на фармакологічному ринку послідовно з'явилися два класи препаратів, що більш потужно пригнічують секрецію соляної кислоти: блокатори H_2 -рецепторів гістаміну та інгібітори протонної помпи (ІПП), серед яких безсумнівними лідерами є препарати з групи ІПП [7, 11, 15].

Протонна помпа — білок, вбудований в апікальну мембрану парієтальної клітини. Помпа здійснює обмін внутрішньоклітинних H^+ на позаклітинні K^+ . Це вимагає енергії, у зв'язку з чим відбувається гідролізація АТФ в АДФ, тому що протонна помпа — білок, який є АТФазою.

На сьогодні в практиці лікаря є п'ять основних ІПП — це омепразол, езомепразол, рабепразол, лансопразол і пантопразол. Усі вони є заміненими похідними бензimidазолу, які відрізняються радикалами в піридинових і бензimidазольному кільцях.

Ці препарати розрізняються за швидкістю настання і тривалістю антисекреторної дії, особливостями метаболізму, формою випуску (в капсулах; таблетках, покритих ентросолубільною оболонкою; у вигляді розчину для внутрішньовенного введення) [3, 48].

Після прийому всередину ІПП вивільнюються і всмоктуються в тонкій кишці. Діюча речовина накопичується в зонах із найбільш низькими значеннями рН: у ділянці секреторних каналців парієтальних клітин концентрація ІПП майже в 1000 разів перевищує таку в крові. У цих умовах відбувається протонування ІПП і вони перетворюються в активну форму — сульфенамід, який необоротно зв'язується із цистеїновим залишком H^+/K^+ -АТФази (протонної помпи) і блокує її функцію. Це супроводжується пригніченням базальної і стимульованої секреції соляної кислоти (незалежно від природи подразника). Кислотопродукція відновлюється у міру вбудовування нових синтезованих молекул H^+/K^+ -АТФази в мембрану парієтальних клітин [47].

Отже, усі ІПП мають однаковий механізм дії, що забезпечує схожість їх клінічних ефектів, при цьому кожен ІПП має особливості фармакокінетики, що визначають їх індивідуальні властивості [9, 44].

Зокрема, ІПП суттєво відрізняються за своєю біодоступністю. Так, біодоступність омепразолу дещо знижується в разі повторного прийому, езомепразолу — зростає, а пантопразолу, лансопразолу та рабепразолу — не змінюється протягом часу.

Усі ІПП в крові більш ніж на 95% зв'язані з білками плазми. Метаболізм ІПП відбувається головним чином у печінці за участю цитохрому P450, основними ізоферментами якого є CYP1A, CYP2C8-10, CYP2C19, CYP2D6 та CYP3A. Ключовими ізоферментами в деактивації ІПП є CYP2C19 і CYP3A4, що забезпечують процеси гідроксилування і деалкілування. Утворені метаболіти неактивні і виводяться з організму із сечею (на 80%). У цьому процесі виключення становить пантопразол, оскільки його метаболізм проходить без участі зазначених ізоферментів, а шляхом кон'югації (у першу чергу сульфатування), що забезпечує його незначний вплив на метаболізм інших лікарських препаратів. Із цим же, мабуть, пов'язана постійна величина його біодоступності після першого застосування [12, 17].

Найнижчою афінністю пантопразолу до системи цитохрому P450 серед ІПП можна пояснити менший потенціал його лікарських взаємодій порівняно з іншими ІПП [41]. Саме пантопразол слід рекомендувати хворим, які отримують декілька лікарських препаратів.

Нещодавно була виявлена і активно досліджується лікарська взаємодія ІПП та антиагреганта клопидогрелю, який широко застосовується в лікуванні хворих на ішемічну хворобу серця. У той самий час для зменшення ризику гастроінтестинальних ускладнень хворим, які отримують таку терапію, призначають ІПП. Клопидогрель є проліками, біоактивна яких опосередкована ізоферментами цитохрому P450, в основному CYP2C19. Тому прийом ІПП, що метаболізуються цим цитохромом, може знизити активність та антиагрегантний ефект клопидогрелю.

2009 року з'явилися дані, які свідчать про те, що одночасне використання клопидогрелю та ІПП значно підвищує ризик виникнення великих несприятливих серцево-судинних подій, до яких відносять інфаркт міокарда, нестабільну стенокардію, необхідність повторних коронарних втручань і коронарну смерть. FDA (Управління з контролю харчових продуктів і лікарських засобів США) опублікувало повідомлення про можливе зменшення ефекту клопидогрелю у разі прийому ІПП (омепразолу) та про небажаність

використання такої комбінації [21]. За необхідності використання ІПП у хворих, які приймають клопидогрель, рекомендовано віддавати перевагу пантопразолу [16, 21, 31, 38, 43].

Діапазон рН, за якого відбувається активація ІПП, зумовлений особливостями їх молекул. Так, швидкість активації пантопразолу у разі підвищення рН до 3 падає вдвічі і практично припиняється, якщо рН становить 4. Активність інших ІПП продовжується у випадку більш високого рН: швидкість утворення сульфенаміду езомепразолу і лансопразолу знижується удвічі лише у разі, якщо рН становить 4, а рабепразолу — за рівня рН 4,9. Ця особливість дозволяє розглядати пантопразол як препарат, селективний для парієтальних клітин шлунка, де рН досягає найбільш низьких значень. Фармакодинаміка пантопразолу не припускає можливості блокади H^+/K^+ -АТФази та H^+/Na^+ -АТФази клітин інших типів — білярного епітелію, гематоенцефалічного бар'єра, кишкового епітелію, ниркових каналців, епітелію рогівки, м'язів, імуннокомпетентних клітин, остеокластів, а також впливу на органели з кислим середовищем — лізосоми, нейросекреторні гранули та ендосоми, де рН становить 4,5-5,0. Вибірковість дії передбачає меншу ймовірність небажаних явищ, особливо у разі тривалого застосування [2, 3, 20, 23, 40, 45].

Крім вузького діапазону рН, за якого спостерігається активація препарату, відмінністю пантопразолу від інших ІПП є більш тривале зв'язування з протонною помпою внаслідок утворення ковалентного зв'язку з додатковим цистеїновим залишком (Cys 822). Тривалість дії ІПП залежить від швидкості регенерації «нових протонних помп», а не від тривалості перебування препарату в організмі. Як результат — період напіввиведення препарату не корелює з тривалістю антисекреторного ефекту, і після припинення прийому пантопразолу шлункова секреція відновлюється лише через 46 год (лансопразолу — через 15 год, рабепразолу й омепразолу — через 30 год), хоча середній термін напівжиття пантопразолу після його одноразового внутрішньовенного введення в дозі 40 мг становить близько однієї години [22, 41, 46].

Отже, накопичені до цього часу відомості дозволяють зробити висновок, що саме пантопразол може вважатися найбільш безпечним ІПП у випадку необхідності прийому декількох засобів для лікування захворювань, що перебігають синхронно [14, 37].

У жовтні 2012 року компанія Takeda Pharmaceutical International GmbH оголосила, що з моменту першого продажу (у 1994 році в Німеччині) у світі призначено більше одного мільярда курсів лікування препаратом пантопразол, який зараз є доступним більш ніж у 90 країнах



І.Г. Палій

у рецептурному й безрецептурному відпуску.

Протягом 17 років застосування пантопразолу тривала програма його клінічних досліджень. Основною метою було накопичення досвіду і розуміння дії лікарського препарату. Зовсім недавно, у квітні 2012 року, в журналі *Alimentary Pharmacology and Therapeutics* професор Бруннер і його команда з Ганноверської вищої медичної школи опублікували результати першого клінічного дослідження з оцінки довгострокової переносимості, безпеки та ефективності ІПП у пацієнтів із хронічними захворюваннями травної системи за 15-річний період призначення пантопразолу [18].

Дизайн дослідження був таким: після лікування гострого ураження верхніх відділів шлунково-кишкового тракту протягом 4-12 тиж пантопразолом пацієнтам було рекомендовано підтримуюче лікування цим препаратом протягом майже 15 років в одноцентровому комбінованому дослідженні (10-річне первинне дослідження, після якого слідувало 5-річне продовження дослідження), проведеному в Німеччині з 20 вересня 1990 року до 27 вересня 2007 року.

10-річне первинне дослідження. Пацієнтів віком 18-80 років з ендоскопічно підтвердженою виразковою хворобою шлунка і ДПК або рефлюкс-езофагітом включили в початкову 10-річне дослідження. Хворі, зараховані в гострий період дослідження, отримували пантопразол 40 мг один раз на день протягом 4-12 тиж. Ті, у кого спостерігалось ендоскопічно підтвержене виликування, починали підтримуючу терапію. Під час підтримуючої фази пантопразол призначався в добовій дозі 40 мг, яка могла бути скоригована на розсуд дослідника залежно від індивідуальних вимог пацієнта. Зокрема, дозування пантопразолу було зменшене до 20 мг/добу по закінченні 2 років, якщо лікування було підтримуючим, або воно збільшувалося до максимальної дози 120 мг/добу, якщо відбувався рецидив. Пацієнти, які відчували рецидиви, або продовжували прийом пантопразолу в більш високій дозі, або виключалися з дослідження залежно від рішення дослідника. Дозування пантопразолу знижувалося знову до 20 або 40 мг/добу, як тільки це дозволяла клінічна оцінка стану хворого.

Після з'ясування на початку 1990-х років ролі *H. pylori* у виникненні виразкової хвороби, до протоколу дослідження були внесені поправки, згідно з якими для всіх пацієнтів, які отримували підтримуючу терапію понад 5 років, був оцінений *H. pylori*-статус. Відповідно до цієї поправки при наявності показань проводилася ерадикаційна терапія.

5-річне розширення досліджень. Пацієнти, які завершили початкове 10-річне лікування пантопразолом, зараховувалися

Продовження на стор. 6.

І.Г. Палій, д.м.н., професор, Вінницький національний медичний університет ім. М.І. Пирогова

Пантопризол — інгібітор протонної помпи з доведеною переносимістю, безпекою та ефективністю

Продовження. Початок на стор. 5.

в розширене дослідження ще на додаткові 5 років, якщо вони не мали ускладнень виразкової хвороби, не мали змін стравоходу, викликаних системними захворюваннями і не мали синдрому Золлінгера-Еллісона. У 5-річному розширеному дослідженні пантопризол призначали в стандартній щоденній дозі 40 мг, при цьому індивідуальна доза коректувалася на базі терапевтичної дози, яка давалася в первинному 10-річному дослідженні.

Загальною метою комбінованого дослідження було спостереження переносимості, безпеки та ефективності 15-річного лікування пантопризолом пацієнтів з тяжким кислотно-пептичним захворюванням. Під час гострого періоду (періоду лікування) первинною кінцевою точкою було повне вилікування шлунково-кишкових уражень.

Первинною кінцевою точкою початкового 10-річного підтримуючого періоду був період між лікуванням шлунково-кишкових уражень та рецидивами, зумовленими як ендоскопічно діагностованою виразковою хворобою шлунка, так і рефлюкс-езофагітом, які виникли після лікування. Вторинними кінцевими точками були шлунково-кишкові симптоми (біль, печія, кисла відрижка, дисфагія і відчуття переповнення), які класифікувалися за 4-бальною шкалою (від 0 — немає скарг до 3 — багато скарг) кожні 4 тиж під час фази лікування та кожні 3 або 6 місяців протягом 10-річної підтримуючої фази. Упродовж 10-річного періоду фокус дослідження змінився і був зосереджений на кінцевих точках безпеки та переносимості.

Лабора́торні дослідження проводилися до початку лікування, кожні 4 тиж у гострій фазі дослідження (лікування), потім кожні 3 міс протягом 5 років і кожні 6 міс до кінця 15-річного підтримуючого періоду. Обстеження включали як гематологічні (гемоглобін, гематокрит, швидкість осідання еритроцитів, протромбін за Квіком, еритроцити, лейкоцити і тромбоцити), так і біохімічні дослідження (натрій, калій, кальцій, сечова кислота, креатинін, загальний білірубін, глутамат-оксалоацетат-транс-аміназа сироватки крові, сироваткова глутамат-піруват-транс-аміназа, лужна фосфатаза, гамма-глутамілтрансфераза, загальний холестерин і тригліцериди). Гастрин натщесерце визначався під час кожного відвідування в гострий період лікування й кожні 6 міс протягом перших 5 років підтримуючої терапії і наступні 12 міс з використанням радіоімунаналізу.

Ендоскопія (після голодування протягом 12 год) стравоходу, шлунка та ДПК поряд з біопсією виконувалася з 4-тижневими інтервалами протягом гострої фази лікування, а потім кожні 6 міс протягом перших 5 років підтримуючої фази і кожні наступні 12 міс до завершення 15-річного періоду дослідження. Наявність Н. руйогі визначалася гістологічним методом. Небажані явища реєструвалися як легкі, помірні або тяжкі під час кожного візиту.

Результати. Отримані дані продемонстрували, що щоденний прийом пантопризолу в підтримуючій терапії важких КЗЗ протягом 15 років був ефективним і добре переносимим, зокрема протягом дослідження збільшення ознак, пов'язаних

з ризиком розвитку раку шлунка, не спостерігалось.

Довготривала ефективність. Протягом 15-річної підтримуючої терапії симптоматична і ендоскопічна ремісія поряд з лікуванням рецидивуючої виразки або рефлюкс-езофагіту була досягнута за допомогою щоденного прийому пантопризолу в дозі 40-160 мг усіма пацієнтами, за винятком двох, які були виведені з дослідження. Більшість пацієнтів отримували лікування гострих уражень протягом 4 тиж, що узгоджується з даними ключових клінічних досліджень з оцінки ефективності пантопризолу. Ендоскопічно підтверджені рецидиви відбулися переважно протягом перших 5 років лікування, це вказує на те, що менш імовірно очікувати, що пацієнти, які перебувають у стані ремісії не менше 5 років, будуть мати рецидиви на більш пізніх стадіях хвороби. Крім того, автори зазначають, що застосування більш високих доз пантопризолу було ефективним в управлінні рецидивами. Необхідність переходу до інших видів кислотопрігнічної терапії не виникала, що узгоджується з даними, опублікованими іншими дослідниками [24, 41].

За результатами дослідження професора Бруннера і співавт., щоденна підтримуюча терапія пантопризолом протягом 15 років добре переноситься. Автори не виявили клінічно значущих змін лабораторних показників, а небажані явища, як вважали дослідники, пов'язані з пантопризолом, були рідкісними і майже не призводили до виключення пацієнтів із дослідження. Отримані результати підтвердили дані попередніх довгострокових досліджень, які демонстрували хорошу переносимість і безпеку пантопризолу у разі тривалої підтримуючої терапії [25, 30, 32, 34, 35, 42].

Занепокоєння тим, що глибоке пригнічення кислоти може призвести до гіпергастринемії, а в подальшому до гіперплазії ендокринних клітин і можливих передракових змін, присутнє в літературі з моменту початку терапії ІПП. Викладене вище базувалося на дослідженнях на тваринах, які демонстрували, що гіпергастринемія у разі використання високих доз ІПП призводила до гіперплазії ентерохромафіноподібних клітин у слизовій оболонці й розвитку карцинома шлунка майже у 30% самок шурів [33, 39].

Рівні гастрину натще, що спостерігаються в дослідженні професора Бруннера і співавт., узгоджуються з даними тривалого лікування омепразолом [26, 35], рабепразолом [25], лансопризолом [27] та попередньою довгостроковою оцінкою застосування пантопризолу [19, 42], яка показує, що тривала терапія ІПП, як правило, асоціюється з рівнями сироваткового гастрину, нижчими ніж 250 нг/л, і лише в рідкісних випадках — вищими ніж 500 нг/л [35].

Бардан і співавт. 2005 року [19, 42] продемонстрували, що після 5 років безперервного лікування пантопризолом середній рівень гастрину був лише в 1,5-2 рази вищий верхньої межі норми і не зростає протягом усього дослідження.

Отримані сучасні дані також показують сталість рівнів гастрину натще протягом усього дослідження після початкового помірного підвищення до рівнів, які не мають клінічної значущості, тим самим підтримуючи попередні результати [18]. У наведеному вище дослідженні

середні значення щільності ентерохромафіноподібних клітин у слизовій оболонці показували помірне початкове зростання протягом перших 3 років лікування, однак подальші зміни не спостерігалися протягом 15 років безперервного лікування пантопризолом ні в Н. руйогі-позитивних, ні в Н. руйогі-негативних пацієнтів.

Отже, отримані дані підтверджують, що, як і для інших ІПП [28, 29, 33], тривале лікування пантопризолом не пов'язано з підвищеним ризиком злоякісних новоутворень. Гістологічні дослідження як тіла шлунка, так і антрального відділу не виявили клінічно значущих несприятливих змін протягом 15 років безперервного лікування пантопризолом. Як для антрального відділу, так і для тіла більшість із досліджуваних параметрів показали тенденцію в бік поліпшення або незмінності, що свідчить про зменшення із часом явищ запалення.

Таким чином, перше клінічне дослідження з оцінки довготривалої переносимості, безпеки та ефективності ІПП у пацієнтів із хронічними захворюваннями травної системи за 15-річний період призначення пантопризолу показало, що щоденна підтримуюча терапія цим препаратом, яка охоплює період 15 років, є ефективною і добре переноситься за відсутності будь-яких ідентифікованих проблем безпеки.

Основна перевага отриманих результатів полягає в безперервному зборі даних про безпеку препарату протягом 15 років щоденного лікування пантопризолом — найдовшого терміну для аналізу будь-якого дослідження із застосуванням ІПП.

Література

- Бабий І.Л. К вопросу о терапии кислотозависимых заболеваний органов пищеварения у детей на современном этапе / И.Л. Бабий [и др.] // Педиатрия и педиатрия. — 2010. — № 1. — С. 132-135.
- Бордин Д.С. Безопасность лечения как критерий выбора ингибитора протонной помпы больному гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью / Д.С. Бордин // Consilium Medicum. — 2010. — Т. 12, № 8. — С. 77-81.
- Бордин Д.С. Что следует учитывать при выборе ингибитора протонной помпы больному ГЭРБ? / Д.С. Бордин // Медицинский альманах. — 2010. — № 1 (10). — С. 127-130.
- Васильев Ю.В. Кислотозависимые заболевания верхних отделов пищеварительного тракта. Что же это такое? / Ю.В. Васильев // Международный медицинский журнал. — 2011. — Т. 17, № 4. — С. 36-40.
- Демьяненко Д. Эффективность и безопасность в лечении кислотозависимых заболеваний / Д. Демьяненко // Здоров'я України XXI сторіччя. — 2008. — № 6. — С. 34-38.
- Ивашкин В.Т. Рациональная фармакотерапия заболеваний органов пищеварения: руководство для практикующих врачей / В.Т. Ивашкин, Т.Л. Лапина / Под общ. ред. акад. В.Т. Ивашкина. — М.: Литтера, 2003. — 1046 с.
- Исаков В.А. Безопасность ингибиторов протонного насоса при длительном применении / В.А. Исаков // Клиническая фармакология и терапия. — 2004. — № 1. — С. 26-32.
- Кислотозависимые заболевания / В.Г. Передерий, С.М. Ткач, Ю.Г. Кузенко, С.В. Скопиченко: монография. — К.: Тиса ЛТД, 2008. — 425 с.
- Пантопризол в терапии кислотозависимых заболеваний / Э.П. Яковенко, А.В. Яковенко, Ю.В. Илларионова и др. // Фарматека. — 2012. — № 2. — С. 45-50.
- Свінницький А.С. Диагностика та лікування поширених захворювань органів травлення / А.С. Свінницький. — Київ: ДЕГ ЛТД, 2004. — 240 с.
- Стандарты диагностики и лечения кислотозависимых и ассоциированных с Helicobacter pylori заболеваний (Четвертое московское соглашение) / Экспертная и клиническая гастроэнтерология. — 2010. — № 5. — С. 113-118.
- Ткач С.М. Цитохром P450 и метаболизм ингибиторов протонной помпы / С.М. Ткач, Ю.Г. Кузенко, Б.Н. Марусанчик // Сучасна гастроентерологія. — 2006. — № 1 (27). — С. 50-55.
- Харченко Н.В. Клиническая гастроэнтерология / Н.В. Харченко. — Київ: Здоров'я, 2000. — 446 с.
- Ших Е.В. Безопасность пантопризола с позиций лекарственного взаимодействия / Е.В. Ших, Д.А. Сычев // РЖГТК. — 2012. — Т. 22, № 5. — С. 4-12.
- Шербинина М.Б. Клинические аспекты использования ингибиторов протонной помпы при лечении кислотозависимых заболеваний / М.Б. Шербинина, Е.В. Закревская // Сучасна гастроентерологія. — 2009. — № 2. — С. 81-86.
- A population-based study of the drug interaction between proton pump inhibitors and clopidogrel / D.N. Juurlink, T. Gomes, D.T. Ko et al. // CMAJ. — 2009. — Vol. 180, № 7. — P. 713-718.

- Bardou M. Pantoprazole: from drug metabolism to clinical relevance / M. Bardou, J. Martin // Expert Opinion on Drug Metabolism & Toxicology. — 2008. — Vol. 4, № 2. — P. 471-483.
- Brunner G. Long-term, open-label trial: safety and efficacy of continuous maintenance treatment with pantoprazole for up to 15 years in severe acid-peptic disease / G. Brunner, C. Athmann, A. Schneider // Alimentary Pharmacology and Therapeutics. — 2012. — Vol. 36, № 1. — P. 37-47.
- Brunner G. Long-term therapy with pantoprazole in patients with peptic ulceration resistant to extended high-dose ranitidine treatment / G. Brunner, U. Harke // Alimentary Pharmacology & Therapeutics. — 1994. — Vol. 8, № 1. — P. 59-64.
- Cote G.A. Potential adverse effects of proton pump inhibitors / G.A. Cote, C.W. Howden // Current Gastroenterology Reports. — 2008. — Vol. 10, № 3. — P. 208-214.
- Cryer B. Management of patients with high gastrointestinal risk on antiplatelet therapy / B. Cryer // Gastroenterology Clinics of North America. — 2009. — Vol. 38, № 2. — P. 289-303.
- Dose linearity of the pharmacokinetics of the new H⁺, K⁺-ATPase inhibitor pantoprazole after single intravenous administration / H. Bliessath, R. Huber, H. Hartmann et al. // International Journal of Clinical Pharmacology & Therapeutics. — 1996. — Vol. 34, № 1. — P. 18-24.
- Effect of omeprazole, an inhibitor of H⁺, K⁺-ATPase, on bone resorption in humans / K. Mizunashi, Y. Furukawa, K. Katano, K. Abe // Calcified Tissue International. — 1993. — № 53. — P. 21-25.
- Fitton A. Pantoprazole. A review of its pharmacological properties and therapeutic use in acid-related disorders / A. Fitton, L. Wiseman // Drugs. — 1996. — № 51. — P. 460-482.
- Fujimoto K. Safety and efficacy of long-term maintenance therapy with oral dose of rabeprazole 10 mg once daily in Japanese patients with reflux esophagitis / K. Fujimoto, M. Hongo // Annals of Internal Medicine. — 2011. — № 50. — P. 179-188.
- Gastric endocrine cells and gastritis in patients receiving long-term omeprazole treatment / E. Solcia, R. Fiocca, N. Havu, A. Dalvag, R. Carlsson // Digestion. — 1992. — № 51. — P. 82-92.
- Gastric mucosa during treatment with lansoprazole: Helicobacter pylori is a risk factor for argyrophil cell hyperplasia / R. Eissele, G. Brunner, B. Simon, E. Solcia, R. Arnold // Gastroenterology. — 1997. — № 112. — P. 707-717.
- Genta R. M. Acid suppression and gastric atrophy: sifting fact from fiction / R. M. Genta // Gut. — 2009. — № 43. — P. 35-38.
- Graham D.Y., Genta R.M. Long-term proton pump inhibitor use and gastrointestinal cancer / D.Y. Graham, R.M. Genta // Current Gastroenterology Reports. — 2008. — № 10. — P. 543-547.
- Hirschowitz B.I. Long-term lansoprazole control of gastric acid and pepsin secretion in ZE and non-ZE hypersecretors: a prospective 10-year study / B.I. Hirschowitz, J. Simmons, J. Mohnen // Alimentary Pharmacology & Therapeutics. — 2001. — № 15. — P. 1795-1806.
- Impact of proton pump inhibitors on the effectiveness of clopidogrel after coronary stent placement: the clopidogrel Medco outcomes study / R.P. Kreutz, E.J. Stanek, R. Aubert et al. // Pharmacotherapy. — 2010. — Vol. 30, № 8. — P. 787-796.
- Lamberts R. Effects of very long (up to 10 years) proton pump blockade on human gastric mucosa / R. Lamberts, G. Brunner, E. Solcia // Digestion. — 2001. — № 64. — P. 205-213.
- Lamberts R. Morphological changes of the human gastric mucosa under long-term proton pump inhibitor therapy and their clinical relevance / R. Lamberts // Microscopy Research & Technique. — 2000. — № 48. — P. 357-366.
- Long-term omeprazole treatment in resistant gastroesophageal reflux disease: efficacy, safety, and influence on gastric mucosa / E.C. Klinkenberg-Knol, F. Nelis, J. Dent et al. // Gastroenterology. — 2000. — № 118. — P. 661-669.
- Long-term treatment with omeprazole for refractory reflux esophagitis: efficacy and safety / E.C. Klinkenberg-Knol, H.P. Festen, J.B. Jansen et al. // Annals of Internal Medicine. — 1994. — № 121. — P. 161-167.
- Moldin I.M. Acid related diseases / I.M. Moldin, G. Sachs // Biology and treatment // Schetztop-Verlag GmbH D-Konstanz, 1998. — P. 126-145.
- Moreira Dias L. Pantoprazole: a proton pump inhibitor / L. Moreira Dias // Clinical Drugs Investigation. — 2009. — Vol. 29, № 2. — P. 3-12.
- Norgard N.B. Drug-drug interaction between clopidogrel and the proton pump inhibitors / N.B. Norgard, K.D. Mathews, G.C. Wall // The Annals of Pharmacotherapy. — 2009. — Vol. 43, № 7. — P. 1266-1274.
- Omeprazole: its influence on gastric acid secretion, gastrin and ECL cells / H. Larsson, R. Hakanson, H. Mattsson et al. // Toxicologic Pathology. — 1988. — № 16. — P. 267-272.
- Omeprazole treatment diminishes intra- and extracellular neutrophil reactive oxygen production and bactericidal activity / K. Zedwitz-Liebenstein, C. Wensich, S. Patruta et al. // Critical Care Medicine. — 2002. — № 30. — P. 1118-1122.
- Pantoprazole: an update of its pharmacological properties and therapeutic use in the management of acid-related disorders / S.M. Cheer, A. Prakash, D. Faulds, H.M. Lamb // Drugs. — 2003. — № 63. — P. 101-133.
- Pantoprazole in severe acid-peptic disease: the effectiveness and safety of 5 years' continuous treatment / K.D. Bardhan, A.E. Bishop, J.M. Polak et al. // Digestive and Liver Disease. — 2005. — № 37. — P. 10-22.
- Pharmacodynamic evaluation of pantoprazole therapy on clopidogrel effects: results of a prospective, randomized, crossover study / J.L. Ferreira, M. Ueno, S.D. Tomasello et al. // Circulation: Cardiovascular Interventions. — 2011. — Vol. 4, № 3. — P. 273-279.
- Pharmacokinetic drug interaction profiles of proton pump inhibitors / H. Blume, F. Donath, A. Warnke, B.S. Schug // Drug Safety. — 2006. — Vol. 29, № 9. — P. 769-784.
- Sarkar M. Proton-pump inhibitor use and the risk for community-acquired pneumonia / M. Sarkar, S. Hennessy, Y.X. Yang // Annals of Internal Medicine. — 2008. — Vol. 149, № 6. — P. 391-398.
- Synthesis or rupture: duration of acid inhibition by proton pump inhibitors / G. Sachs, J.M. Shin, V. Pratha, D. Hogan // Drugs of Today. — 2003. — № 39. — P. 11-14.
- The gastric H,K-ATPase as a drug target: past, present, and future / G. Sachs, J.M. Shin, O. Vagin et al. // Journal of Clinical Gastroenterology. — 2007. — Vol. 41, № 2. — P. 226-242.
- Thomson A.B. Are the orally administered proton pump inhibitors equivalent? A comparison of lansoprazole, omeprazole, pantoprazole, and rabeprazole / A.B. Thomson // Current Gastroenterology Reports. — 2000. — Vol. 2, № 6. — P. 482-493.