

ФАРМАКОКИНЕТИКА, ПРОДОЛЖИТЕЛЬНОСТЬ АНТИСЕКРЕТОРНОГО ЭФФЕКТА ОМЕПРАЗОЛА И ЭЗОМЕПРАЗОЛА, ВЕРОЯТНЫЕ ПРИЧИНЫ ИХ ИЗМЕНЕНИЙ ПРИ ЯЗВЕННОЙ БОЛЕЗНИ ДВЕНАДЦАТИПЕРСТНОЙ КИШКИ

Сереброва С. Ю.¹, Стародубцев А. К.², Писарев В. В.³, Кондратенко С. Н.², Василенко Г. Ф.¹,
Добровольский О. В.⁴

¹ Институт клинической фармакологии НЦ ЭСМП Росздравнадзора

² Московская медицинская академия имени И. М. Сеченова

³ Научно-исследовательский институт витаминов

⁴ ЦКБ гражданской авиации

РЕЗЮМЕ

Между группами здоровых добровольцев и больных язвенной болезнью выявлены достоверные различия $C_{\max}$, $T_{\max}$, AUC_{0-t} , $AUC_{0-\infty}$, Cl , V_d омепразола и $C_{\max}$ эзомерпразола (Nexium®, AstraZeneca). При сравнении фармакокинетических параметров омепразола и эзомерпразола в обеих группах были достоверные различия $C_{\max}$, AUC_{0-t} , $AUC_{0-\infty}$, Cl , $T_{1/2}$. У больных, принимавших омепразол, время удержания желудочного pH было достоверно более низким, чем в других группах. Тест растворения обоих препаратов, моделирующий pHmax при высокоамплитудных колебаниях pH у больных язвенной болезнью показал возможность раннего частичного высвобождения омепразола, его последующей деградации в кислой среде и снижения биодоступности.

Ключевые слова: омепразол, эзомерпразол, фармакокинетика, кинетика растворения, дуоденогастральный рефлюкс.

SUMMARY

There were authentic distinctions between the groups of healthy volunteers and patients with a peptic ulcer disease in $C_{\max}$, $T_{\max}$, AUC_{0-t} , $AUC_{0-\infty}$, Cl , V_d of omeprazole and $C_{\max}$ of esomeprazole (Nexium®, AstraZeneca). When the pharmacokinetics of omeprazole and esomeprazole were compared in both groups, there were authentic distinctions in $C_{\max}$, AUC_{0-t} , $AUC_{0-\infty}$, Cl , $T_{1/2}$. The patients who had taken omeprazole the time of hypoacid condition was much shorter than in other groups. Disintegration test modeling pHmax for pH oscillation with large amplitude, that is typical for ulcer disease, demonstrated a possibility of early partial release of omeprazole, its acid-dependent degradation and reduction of its bioavailability.

Keywords: omeprazole, esomeprazole, pharmacokinetics, disintegration test, duodenogastric reflux.

Сегодня на российском фармацевтическом рынке широко представлены препараты, относящиеся к группе ингибиторов протонной помпы. Это самые эффективные и безопасные блокаторы желудочной кислотопродукции, высокая селективность которых обусловлена их уникальным свойством образовывать активную форму в сильнокислой среде секреторных канальцев париетальных клеток [1]. Наиболее современные ингибиторы протонной помпы, эзомерпразол и рабепразол, вызывают более продолжительную и выраженную блокаду образования HCl, чем представители предыдущих поколений данной фармакологической группы [2, 3]. Повышение эффективности S-изомера омепразола

по сравнению с его рацематической смесью связывают с особенностями метаболизма стереоизомеров. Известно, что S-изомер в меньшей степени подвержен биотрансформации с помощью CYP2C19 — изофермента, которому принадлежит основная роль в образовании неактивных метаболитов омепразола. Таким образом, уменьшение CYP2C19-зависимой биотрансформации омепразола приводит к повышению его биодоступности [2, 4].

Однако, несмотря на известный механизм действия и высокую клиническую эффективность при лечении кислотозависимых заболеваний пищевода, желудка и двенадцатиперстной кишки, ряд вопросов, касающихся фармакокинетики и особенностей

Таблица 1

ЗНАЧЕНИЯ РКА ПИРИДИНОВОГО И БЕНЗИМИДАЗОЛЬНОГО КОЛЕЦ ИНГИБИТОРОВ ПРОТОННОЙ ПОМПЫ [15]		
Ингибитор протонной помпы	pKa1	pKa2
Омепразол и эзомепразол	4,06	0,79
Лансопразол	3,83	0,62
Пантопразол	3,83	0,11
Рабепразол	4,53	0,62

реализации основного фармакодинамического эффекта различных блокаторов H^+/K^+ -АТФазы, остается открытым. Большая часть работ, посвященных фармакокинетике ингибиторов протонной помпы и продолжительности вызываемой ими блокады образования HCl, содержит данные, относящиеся к однократному приему препаратов здоровыми лицами или к четвертому и более дню применения у больных с кислотозависимыми заболеваниями. При этом материалы, касающиеся фармакокинетики эзомепразола, даже у здоровых добровольцев крайне скудны и полностью представлены в работах только одного авторского коллектива [5, 6]. В большинстве публикаций приведены лишь ссылки на этих авторов и отдельные фармакокинетические параметры.

Актуальность фармакокинетических исследований ингибиторов протонной помпы при различных кислотозависимых заболеваниях пищевода, желудка и двенадцатиперстной кишки определяется наблюдаемой в ряде случаев низкой антисекреторной активностью этих препаратов в первые дни терапии обострения язвенной болезни, а также недостаточной изученностью эффекта нарастающей биодоступности большинства блокаторов H^+/K^+ -АТФазы в течение нескольких дней с начала их курсового приема. Трудности изучения фармакокинетики препаратов у больных с желудочными и дуоденальными язвами обычно связаны с необходимостью быстрого начала лечения. Поэтому единичные исследования биодоступности ингибиторов протонной помпы при кислотозависимой патологии проводились у пациентов, не нуждающихся в срочном назначении фармакотерапии: с гастродуоденитом, гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью, ремиссией язвенной болезни. Данных по фармакокинетике этих препаратов при обострении язвенной болезни практически нет [7, 8, 9, 10, 11, 12, 13]. Таким образом, допускается, но не оценивается с фармакокинетической точки зрения наличие достаточно длительного периода низкой антисекреторной активности и клинической эффективности ингибиторов протонной помпы при лечении язвенной болезни, лидирующей по количеству смертельно опасных осложнений.

Установлено, что при обострении и неполной ремиссии язвенной болезни двенадцатиперстной кишки значительно снижается биодоступность лансопразола, что приводит к выраженному снижению продолжительности его антисекреторного эффекта в первые дни приема [9, 11]. Мы предполагаем, что в основе данного феномена лежит раннее высвобождение некислотоустойчивого ингибитора протонной помпы из кишечнорастворимой оболочки во время спонтанных колебаний желудочного pH, связанных с дуоденогастральным рефлюксом, с последующей деградацией препарата при восстановлении гиперацидности. Такие высокоамплитудные колебания pH характерны для большинства больных с дуоденальными язвами, а их отсутствие, по мнению ряда исследователей, свидетельствует о тяжелом торпидном течении язвенной болезни [14].

Целью настоящего исследования было сравнительное изучение фармакокинетики и продолжительности основного фармакодинамического эффекта омепразола и эзомепразола у здоровых добровольцев и больных с неполной ремиссией язвенной болезни двенадцатиперстной кишки в первые сутки приема препаратов и определение факторов, влияющих на биодоступность ингибиторов протонной помпы при данной патологии.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В сравнительном фармакокинетическом исследовании омепразола и эзомепразола (Nexium®, AstraZeneca, таблетки, покрытые оболочкой по 20 мг) участвовали по 10 здоровых добровольцев, принимавших омепразол (8 мужчин, 2 женщины в возрасте $33,1 \pm 5,1$ года) и эзомепразол (7 мужчин, 3 женщины в возрасте $33,6 \pm 5,6$ года), по 10 больных с неполной ремиссией язвенной болезни двенадцатиперстной кишки, принимавших омепразол (8 мужчин, 2 женщины в возрасте $32,9 \pm 6,9$ года) и эзомепразол (8 мужчин и 2 женщины в возрасте $30,7 \pm 6,9$ года). Не менее чем за 2 недели до включения в исследование все больные закончили прием препаратов,

контрольные ЭГДС подтвердили наличие «красных рубцов». Испытуемые принимали 20 мг омепразола или эзомепразола. Отбор проб крови для изучения концентраций исследуемых ингибиторов протонной помпы осуществлялся через 0,5, 1, 1,5, 2, 2,5, 3, 4, 6, 8 ч после приема каждого из препаратов. Одновременно проводилось монитирование pH в желудке. Концентрации омепразола и эзомепразола в плазме крови определялись методом высокоэффективной жидкостной хроматографии (ВЭЖХ) с УФ-спектрофотометрическим детектированием при длине волны 280 нм.

Полученные данные распределения исследуемых препаратов в плазме пациентов анализировали с помощью программы *M-IND*, рассчитывая модельно-независимые параметры: максимальную концентрацию C_{max} , время достижения максимальной концентрации T_{max} , площадь под фармакокинетической кривой от момента введения до момента отбора последней пробы крови AUC_{0-t} и от момента введения до бесконечности $AUC_{0-\infty}$, среднее время удержания препарата в организме MRT , период полуэлиминации $T_{1/2}$, объем распределения V_d . Рассчитывали также отношение $C_{max}/AUC_{0-\infty}$ (как характеристику скорости всасывания), относительную биодоступность (f , f') и относительную степень всасывания (f'') препаратов у больных с язвенной болезнью двенадцатиперстной кишки по сравнению со здоровыми добровольцами (по средним значениям $AUC_{0-\infty}$, AUC_{0-t} , C_{max} соответственно).

Для оценки вероятности частичного разрушения кишечнорастворимой оболочки и активации ингибиторов протонной помпы в желудке при дуоденогастральном рефлюксе проанализированы амплитуда и длительность спонтанных колебаний желудочного pH у здоровых добровольцев и больных язвенной болезнью двенадцатиперстной кишки. В исследовании участвовали 20 здоровых добровольцев, имевших высокую интенсивность желудочной кислотопродукции (12 мужчин и 8 женщин в возрасте $28,2 \pm 5,1$ года), 20 больных с обострением (10 мужчин и 10 женщин в возрасте $30,4 \pm 6,1$ года) и 20 пациентов (9 мужчин, 11 женщин в возрасте $30,1 \pm 7,4$ года) с ремиссией язвенной болезни двенадцатиперстной кишки (более 6 месяцев с момента последнего обострения). Применялась методика трехчасового монитирования pH с помощью телерадио-pH-метра и незафиксированной радиокапсулы. Перед исследованием радиокапсула калибровалась, пациент проглатывал ее, запивая 30 мл воды. Антенна телерадио-pH-метра фиксировалась на животе в эпигастральной области, больной принимал горизонтальное положение. Если происходило быстрое (в течение нескольких секунд) повышение или снижение pH с последующим возвращением к исходным цифрам, то записывались максимальное и следующее за ним минимальное зарегистрированные значения. Оценка самого вы-

сокого и следующего за ним самого низкого pH, так же как и время, в течение которого pH превышает уровни 3 и 4, формировало представление, создаются ли в желудке условия, при которых возможна последовательная активация пиридинового и бензимидазольного колец ингибиторов протонной помпы при приближении значений pH к уровню pK_{a1} и pK_{a2} .

Критерием выявления эпизода дуоденогастрального рефлюкса является спонтанное повышение pH в антральном отделе выше 5 [14]. В нашем случае радиокапсула фиксировала сигналы из различных отделов желудка, в том числе удаленных от антрального отдела, где рефлюксат мог не вызывать такого ощутимого защелачивания, поэтому мы регистрировали все эпизоды повышения — снижения pH.

Для оценки барьерной функции кишечнорастворимой оболочки при значениях pH, достигаемых во время эпизодов дуоденогастрального рефлюкса у большинства пациентов, проведен тест растворения омепразола и эзомепразола в средах со значениями pH = 3 и pH = 4. Растворение омепразола (6 капсул) и эзомепразола (6 таблеток) проводилось на тестере проверки растворимости DT600 (*Erweka*, Германия). Использовался аппарат «Лопастная мешалка», скорость вращения составляла 100 об/мин. Среда растворения — фосфатный буфер, pH = 3 и 4; V = 900 мл. Время отбора проб: 5, 10, 15, 20, 30, 45, 60 мин. Количественное определение омепразола и эзомепразола в растворе проводилось методом ВЭЖХ с УФ-детектированием, длина волны составляла 280 нм, скорость потока — 1 мл/мин. Подвижная фаза — (фосфатный буфер (pH = 7,6))/ацетонитрил в соотношении 2:3.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Динамика усредненных значений концентрации омепразола и эзомепразола в плазме крови здоровых добровольцев и пациентов с неполной ремиссией язвенной болезни двенадцатиперстной кишки после однократного перорального приема 20 мг одного из двух изучаемых препаратов, представлена соответственно на *рис. 1* и *2*. Продemonстрировано, что в отличие от эзомепразола профили фармакокинетических кривых омепразола у волонтеров и больных резко различаются.

Расчетные фармакокинетические параметры омепразола и эзомепразола представлены в *табл. 2*.

Представленные данные свидетельствуют, что у больных с неполной ремиссией язвенной болезни двенадцатиперстной кишки по сравнению со здоровыми добровольцами наблюдается достоверное изменение большинства фармакокинетических параметров омепразола. В то же время достоверного изменения параметров эзомепра-

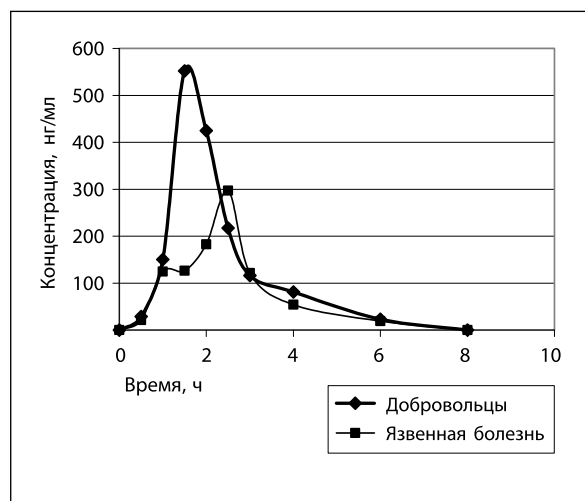


Рис. 1. Динамика средних значений концентрации омепразола в плазме крови здоровых добровольцев и больных с неполной ремиссией язвенной болезни после однократного приема 20 мг препарата

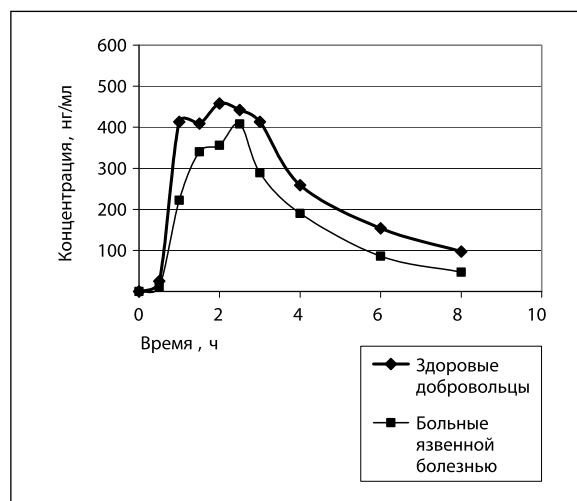


Рис. 2. Динамика средних значений концентрации эзомепразола в плазме крови здоровых добровольцев и больных с неполной ремиссией язвенной болезни после однократного приема 20 мг препарата

зола при язвенной болезни, за исключением C_{max} , мы не наблюдали. Относительная биодоступность омепразола у данной категории больных по сравнению с волонтерами снижена в большей степени, чем эзомепразола.

В обеих группах наблюдалось достоверное снижение AUC_{0-12} , $AUC_{0-\infty}$, $T_{1/2}$, повышение Cl_r , а у больных язвенной болезнью — и достоверное снижение C_{max} омепразола по сравнению с эзомепразолом. AUC омепразола как показатель, определяющий биодоступность препарата, у здоровых добровольцев имела более низкие значения, чем AUC эзомепразола у волонтеров и у больных язвенной болезнью.

Одновременное мониторирование желудочного pH показало, что у здоровых добровольцев после приема 20 мг омепразола повышение $pH \geq 3$ происходит через $1,9 \pm 0,5$ ч; у больных с неполной ремиссией язвенной болезни — через $1,3 \pm 0,5$ ч ($p > 0,05$). Время удержания $pH \geq 3$ у волонтеров превышает период 24-часового мониторирования pH (через 24 ч после приема препарата у всех здоровых добровольцев сохранялась гипоацидность). У больных язвенной болезнью время удержания $pH \geq 3$ составляет $6,2 \pm 1,1$ ч. После приема 20 мг эзомепразола повышение желудочного $pH \geq 3$ происходит через $1,7 \pm 0,7$ ч у здоровых добровольцев и через $1,4 \pm 0,5$ ч ($p > 0,05$) — у больных язвенной болезнью. Время удержания $pH \geq 3$ превышает период 24-часового мониторирования pH у волонтеров (через 24 ч после приема сохранялась гипоацидность). У больных язвенной болезнью время удержания $pH \geq 3$ составляет $17,3 \pm 3,7$ ч. Таким образом, у больных с неполной ремиссией язвенной болезни двенадцатиперстной кишки время защелачивания желудочного содержимого на фоне приема 20 мг эзомепразола достоверно выше ($p < 0,001$), чем на фоне приема 20 мг омепразола.

Трехчасовое мониторирование желудочного pH методом телерадио-pH-метрии с незафиксированной радиокапсулой показало, что динамика pH у всех пациентов, независимо от наличия или отсутствия патологии дуоденальной слизистой оболочки, была различной (наблюдалось повышение pH на 0,5–5,5 от исходного уровня). На фоне постепенного повышения pH, вызванного перемещением радиокапсулы по участкам ЖКТ с различной кислотностью, наблюдались эпизоды быстрого (в течение нескольких секунд) повышения или снижения pH с последующим его возвращением к исходному уровню. Резкое спонтанное повышение pH связано с забросом щелочного содержимого из двенадцатиперстной кишки (дуоденогастральный рефлюкс), а резкое снижение pH — с поступлением кислого содержимого вышележащих отделов гастродуоденального тракта.

Спонтанные изменения pH характеризовались различной амплитудой и продолжительностью. В случае возникновения дуоденогастрального рефлюкса учитывались максимальное (пиковое) и минимальное (после возвращения к исходным цифрам) pH. В случае спонтанного закисления содержимого в области нахождения капсулы учитывались зарегистрированное до этого эпизода значение pH и самый низкий pH при его снижении. При наличии нескольких эпизодов закисления или защелачивания регистрировалось самое низкое значение pH, возникающее после самого высокого.

Максимальные значения pH при спонтанных подъемах/снижениях pH составляли $4,6 \pm 1,0$ у больных с обострением язвенной болезни, $4,4 \pm 1,3$ — у больных с ремиссией ($p > 0,05$) и $4,2 \pm 1,3$ — у больных с гастритом ($p > 0,05$). Минимальные значения pH составляли $1,9 \pm 0,7$ у больных с обострением ЯБ,

Таблица 2

ФАРМАКОКИНЕТИЧЕСКИЕ ПАРАМЕТРЫ ОМЕПРАЗОЛА И ЭЗОМЕПРАЗОЛА У ЗДОРОВЫХ ДОБРОВОЛЬЦЕВ И БОЛЬНЫХ С НЕПОЛНОЙ РЕМИССИЕЙ ЯЗВЕННОЙ БОЛЕЗНИ (MEAN ± SE)						
Параметры	Омепразол		Эзомепразол		Сравнение фармакокинетических параметров омепразола и эзомепразола	
	волонтеры	язвенная болезнь	волонтеры	язвенная болезнь	волонтеры	язвенная болезнь
C_{max} , нг/мл	639,8 ± 98,5	299,0 ± 64,7***	780,0 ± 94,0	507,2 ± 75,4*		**
T_{max} , час	1,8 ± 0,1	2,3 ± 0,3*	2,2 ± 0,3	1,9 ± 0,2		
AUC_{0-t} , нг·ч/мл	946,6 ± 77,1	578,5 ± 26,5**	1977,1 ± 221,2	1389,2 ± 339,3	**	***
$AUC_{0-\infty}$, нг·ч/мл	998,3 ± 71,7	608,9 ± 44,4**	2366,2 ± 343,4	1573,1 ± 441,5	**	***
Cl _t , л/ч	20,8 ± 1,5	33,0 ± 2,5**	11,6 ± 1,5	21,4 ± 3,7	***	***
T _{1/2} , час	1,3 ± 0,1	1,1 ± 0,1	2,3 ± 0,2	1,8 ± 0,3	**	*
MRT, час	2,6 ± 0,2	2,7 ± 0,8	3,4 ± 0,3	3,1 ± 0,2		
V _d , л	41,4 ± 5,2	52,4 ± 2,3*	38,8 ± 6,5	47,3 ± 11,8		
$C_{max}/AUC_{0-\infty}$, 1/ч	0,63 ± 0,11	0,50 ± 0,05	0,41 ± 0,03	0,43 ± 0,05		
f		61,0%		66,5%		
f'		61,1%		70,3%		
f''		46,7%		65,0%		

* — $p < 0,05$; ** — $p < 0,01$; *** — $p < 0,001$.

2,8 ± 0,7 — у больных с ремиссией ($p < 0,01$) и 3,2 ± 0,8 ($p < 0,01$) — у больных гастритом.

Таким образом, во время дуоденогастрального рефлюкса у большинства здоровых добровольцев и больных язвенной болезнью двенадцатиперстной кишки независимо от фазы заболевания значения pH содержимого желудка достигают pK_a пиридиновых колец омепразола, лансопразола и практически достигают значений pK_a рабепразола. Во время последующего восстановления гиперацидности значения pH у большинства больных с обострением язвенной болезни приближаются к pK_a бензимидазольных колец омепразола, лансопразола и ра-

бепразола. pK_a — не pH, при котором начинается реакция, а pH, при котором протонируется половина бензимидазольных колец, поэтому у всех категорий пациентов возможно протонирование бензимидазольных колец изучаемых ингибиторов протонной помпы в просвете желудка, но наиболее выраженной эта реакция будет у больных с обострением язвенной болезни двенадцатиперстной кишки.

Поэтому актуальным было изучение кинетики растворения различных ингибиторов протонной помпы для оценки способности их кишечнорастворимых полимерных оболочек защищать препараты от воздействия желудочного содержимого. Доля

Таблица 3

ХАРАКТЕРИСТИКА СПОНТАННЫХ ПОДЪЕМОВ/СНИЖЕНИЙ pH У БОЛЬНЫХ С ГАСТРИТОМ, ОБОСТРЕНИЕМ И РЕМИССИЕЙ ЯЗВЕННОЙ БОЛЕЗНИ ДВЕНАДЦАТИПЕРСТНОЙ КИШКИ						
	Гастрит		Обострение язвенной болезни		Ремиссия язвенной болезни	
Количество пациентов, у которых наблюдались спонтанные подъемы/снижения pH	13 (65%)		16 (80%)		15 (75%)	
Количество пациентов, у которых подъем pH > 4 сохранялся более 5 минут	3 (15%)	40%	7 (35%)	70%	7 (35%)	50%
Количество пациентов, у которых подъем pH > 3 сохранялся более 5 минут	5 (25%)		7 (35%)		3 (15%)	
Всего	20		20		20	

Таблица 4

КОЛИЧЕСТВО РАСТВОРЕННЫХ ОМЕПРАЗОЛА И ЭЗОМЕПРАЗОЛА В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ВРЕМЕНИ ЭКСПОЗИЦИИ В СРЕДАХ С pH = 3 И pH = 4				
Время, мин	Количество препарата в растворе, %			
	омепразол		эзомеразол	
	при pH = 4	при pH = 3	при pH = 4	при pH = 3
5	4,67 ± 0,52	2,17 ± 0,75	—	—
10	8,13 ± 1,80	5,26 ± 0,48	0,41 ± 0,08 **	—
15	12,5 ± 0,92	3,81 ± 0,23	0,67 ± 0,06 ***	—
20	8,11 ± 1,53	3,01 ± 0,24	0,54 ± 0,07 **	—
30	3,76 ± 0,63	2,08 ± 0,54	0,51 ± 0,09 **	—
45	2,63 ± 0,59	0,81 ± 0,20	0,50 ± 0,06 **	—
60	1,21 ± 0,23	0,63 ± 0,11	0,48 ± 0,09 **	—

, * — соответственно $p < 0,01$ и $p < 0,001$ при сравнении количества растворенных омепразола и эзомеразола в среде с pH = 4.

омепразола и эзомеразола, обнаруживаемых при растворении в средах с pH = 3 и pH = 4 в зависимости от времени экспозиции, представлены в табл. 4.

Таким образом, при обоих значениях pH в растворе оказывается большее количество омепразола, чем эзомеразола, вне зависимости от времени экспозиции препаратов в среде растворения. Истинное количество препаратов, которое выходит в раствор при данных значениях pH, установить не представляется возможным, так как омепразол и эзомеразол в кислой среде неустойчивы. Таким образом, в условиях, моделирующих по уровню pH и длительности защелачивания динамику желудочного pH при дуоденогастральном рефлюксе, омепразол в большей степени, чем эзомеразол, высвобождается из кишечнорастворимой лекарственной формы.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

При язвенной болезни двенадцатиперстной кишки биодоступность и антисекреторный эффект эзомеразола в первые сутки применения снижены в меньшей степени, чем омепразола. Причиной изменений фармакокинетики сравниваемых ингибиторов протонной помпы являются связанные с дуоденогастральным рефлюксом колебания желудочного pH, высокая амплитуда которых может приводить к частичному высвобождению препаратов из кишечнорастворимой оболочки, что более характерно для омепразола, с последующей их активацией в просвете желудка.

ЛИТЕРАТУРА

1. Белоусов С. С., Муратов С. В., Ахмад А. М. Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь и дуоденогастральный рефлюкс. — Н. Новгород: Изд-во Нижегородской гос. мед. академии, 2005. — 120 с.
2. Васильев Ю. В. Омепразол в терапии гастроэзофагеальной рефлюксной болезни и язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки // РМЖ. — 2007. — Т. 15, № 4. — С. 233–236.
3. Витебский Я. Д. Основы клапанной гастроэнтерологии. — Челябинск: Южно-Уральское книжное изд-во, 1999. — 303 с.
4. Ивашкин В. Т., Лопина О. Д. Клеточные механизмы секреции соляной кислоты и ингибиторы протонного насоса. Профилактика и лечение хронических заболеваний верхних отделов желудочно-кишечного тракта/Под ред. В. Т. Ивашкина. — М.: МЕДпресс/информ, 2002. — С. 5–35.
5. Кондратенко С. Н. Фармакокинетические факторы абсорбции лекарственных препаратов: дис.... докт. фарм. наук. — М., 2003. — 287 с.
6. Кондратенко С. Н., Стародубцев А. К., Беякова Г. А. и др. ВЭЖХ определение, фармакокинетика и относительная биодоступность Омепразола-Акри // Химико-фармацевтич. журн. — 2002. — Т. 36, № 10. — С. 49–50.
7. Лапина Т. Л. Эзомеразол — первый блокатор протонной помпы — моноизомер: новые перспективы в лечении кислото-зависимых заболеваний // Клинич. фармакол. и тер. — 2002. — № 2. — С. 54–57.
8. Макаров Ю. С. Суточное интрагастральное pH-мониторирование в оценке вариантов клинического течения язвенной болезни двенадцатиперстной кишки и антисекреторной активности ингибиторов протонной помпы: дис.... канд. мед. наук. — М., 2004. — 132 с.
9. Охлобыстин А. В. Внутрижелудочная pH-метрия в оценке эффективности ингибиторов секреции HCl у больных язвенной болезнью двенадцатиперстной кишки: дис.... канд. мед. наук. — М., 1996. — 239 с.
10. Сацукевич В. Н., Сацукевич Д. В. Факторы риска осложнений гастродуоденальных язв. — М.: Либерея, 1999. — 416 с.
11. Сереброва С. Ю. Фармакокинетика и фармакодинамика лансопразола у пациентов с язвенной болезнью двенадцатиперстной кишки: дис.... канд. мед. наук. — М., 2002. — 146 с.
12. Ступин В. А., Силуянов С. В. Нарушения секреторной функции желудка при язвенной болезни // Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол. — 1997. — Т. 7, № 4. — С. 23.
13. Филимонов Р. М., Широкова К. И. О значении дуоденогастрального рефлюкса желчи при язвенной болезни двенадцатиперстной кишки у подростков // Клинич. мед. — 1981. — № 3. — С. 56–57.
14. Abelö A., Andersson T. B., Antonsson M. et al. Stereoselective metabolism of omeprazole by human cytochrome P450 enzymes // Drug. Metab. Dispos. — 2000. — Vol. 28, № 8. — P. 966–972.
15. Andersson T., Andren K., Cederberg C. et al. Pharmacokinetics and bioavailability of omeprazole after single and repeated administration in healthy subjects // Br. J. Clin. Pharmacol. — 1990. — Vol. 29. — P. 557–563.
16. Andersson T., Bergstrand R., Cederberg C. Influence of acid secretory status on absorption of omeprazole from enteric coated granules // Br. J. Clin. Pharmacol. — 1991. — Vol. 31. — P. 275–278.
17. Andersson T., Röhs K., Bredberg E. et al. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of esomeprazole, the S-isomer of omeprazole // Aliment. Pharmacol. Ther. — 2001. — Vol. 15. — P. 1563–1569.

18. Barclay M. L., Begg E. J., Robson R. A. *et al.* Lansoprazole pharmacokinetics differ in patients with oesophagitis compared to healthy volunteers // *Aliment. Pharmacol. Ther.* — 1999. — Vol. 13, № 9. — P. 1215–1219.
19. Hassan-Alin M., Andersson T., Bredberg E. *et al.* Pharmacokinetics of esomeprazole after oral and intravenous administration of single and repeated doses to healthy subjects // *Eur. J. Clin. Pharmacol.* — 2000. — Vol. 56. — P. 665–670.
20. Kendall M. J. Review article: esomeprazole — the first proton pump inhibitor to be developed as an isomer // *Aliment. Pharmacol. Ther.* — 2003. — Vol. 17, Suppl. 1. — P. 1–4.
21. Lindberg P., Keeling D., Fryklund J. *et al.* Review article: esomeprazole — enhanced bio-availability, specificity for the proton pump and inhibition of acid secretion // *Aliment. Pharmacol. Ther.* — 2003. — Vol. 17, № 4. — P. 481–488.
22. Marier J. F., Dubuc M. C., Drouin E. *et al.* Pharmacokinetics of omeprazole in healthy adults and in children with gastroesophageal reflux disease // *Ther. Drug. Monit.* — 2004. — Vol. 26, № 1. — P. 3–8.
23. Olbe L., Carlsson E., Lindberg P. A proton-pump inhibitor expedition: the case histories of omeprazole and esomeprazole // *Nature Reviews. Drug Discovery.* — 2003. — Vol. 2. — P. 132–139.
24. Pace F., Pallotta S., Casalini S. *et al.* A review of rabeprazole in the treatment of acidrelated diseases // *Therap. Clin. Risk Management.* — 2007. — Vol. 3, № 3. — P. 363–379.
25. Prichard P. J., Yeomans N. D., Mihaly G. W. *et al.* Omeprazole: a study of its inhibition of gastric pH and oral pharmacokinetics after morning or evening dosage // *Gastroenterology.* — 1985. — Vol. 88. — P. 64–69.
26. Roche V. F. The Chemically Elegant Proton Pump Inhibitors // *Am. J. Pharmac. Education.* — 2006. — Vol. 70, № 5. — Article 101. — P. 1–11.
27. Saiton T., Fukushima Y., Otsuka H. *et al.* Effects of rabeprazole, lansoprazole and omeprazole on intragastric pH in CYP2C19 extensive metabolizers // *Aliment. Pharmacol. Ther.* — 2002. — Vol. 16. — P. 1811–1817.