



# Inhibitori protonske pumpe u savremenoj kliničkoj praksi

Bjelović Miloš  
Klinika za digestivnu hirurgiju – Prva hirurška klinika, Klinički Centar Srbije u Beogradu  
Medicinski fakultet Univerziteta u Beogradu

**rezime** Do druge polovine dvadesetog veka komplikacije acidopeptičnog oštećenja sluznice gornjeg digestivnog trakta bile su najčešći klinički entitet u gastroenterologiji. Medjutim, uvođenje u kliničku primenu acidosupresivne terapije dramatično je promenilo klinički tok bolesti. Paleta inhibitora protonske pumpe (IPP) se stalno širi i to ne samo uvođenjem u kliničku praksu novih lekova, već i izomernih oblika već postojećih IPP, kombinovanjem sa natrijum bikarbonatom, itd. Ako je mehanizam delovanja ono što ih svrstava u istu grupu lekova, da li među IPP postoji klinički značajna razlika? Danas se zna da među IPP postoje razlike i to ne samo u formulaciji, već i u farmakodinamici, metabolizmu i profilu interakcije. Teme za diskusiju su: koliko to utiče na kliničku efikasnost, kakva je efikasnost u postizanju acidosupresije kada se kompariraju iste doze leka (mg/mg) i sigurnost u primeni. Na ukupan terapijski efekat utiču karakteristike svakog leka ponosob (jačina acidosupresivnog efekta, brzina aktivacije i započinjanja acidosupresije i trajanje acidosupresije) i interindividualne razlike među pacijentima. Medjutim kontekstualni okvir razlika je znatno širi od razlika u efikasnosti leka i obuhvata i razlike u stavu pružaoaca usluga i pacijenata (značajno za procenu adekvatne doze IPP pri zameni leka) i razlike u ceni leka.

Ključne reči: IPP, farmakokinetika, klinička efikasnost, interakcija lekova

## ISTORIJA

Do druge polovine dvadesetog veka komplikacije acidopeptičnog oštećenja sluznice gornjeg digestivnog trakta bile su najčešći klinički entitet u gastroenterologiji. Medjutim, uvođenje u kliničku primenu acidosupresivne terapije dramatično je promenilo klinički tok bolesti. James Blake je 1972. otkrio postojanje H<sub>2</sub>

receptora na površini parijetalne ćelije, a godinu dana kasnije Ganser i Forte otkirili su H<sup>+</sup>,K<sup>+</sup>-ATPazu. Prvi H<sub>2</sub> blokatori (Burimamid i Metimamid) sintetisani su 1974 godine, ali nisu doživeli značajniju kliničku primenu zbog retke ali teške toksičnosti<sup>1</sup>. Medjutim, veoma brzo, 1976. "Smith Kline and French laboratories" uveli u kliničku praksu Cimetidin. Paralelno sa razvojem H<sub>2</sub> blokatora, tekao je razvoj i inhibitora protonske pumpe (IPP). Prvi IPP koji je uveden u kliničke studije bio je Timoprazol. Veoma brzo (1975 godine) potvrđena je klinička efikasnost Timprozola, jer inhibira sekreciju kiseline nezavisno od stimulusa. Medjutim, studije na Timoprazolu otkrile su da primena leka prouzrokuje uvećanje štitaste žlezde zbog inhibicije preuzimanja joda, kao i atrofiju timusa. Derivat Timoprazola, Omeprazol, otkriven je 1979, i to je bio prvi lek nove klase acidosupresivnih lekova – inhibitora protonske pumpe (PPI), koji je doživeo kliničku primenu. Omeprazol je 1982. uveden u Fazu III kliničkih ispitivanja. Veoma brzo omeprazol je dokazao kliničku superiornost u odnosu na H<sub>2</sub> blokatore. Omeprazol je u kliničku praksu uveden u Evropi 1988. pod nazivom Losek, a dve godine kasnije u USA kao Prilosek. Već 1996. omeprazol je imao status jednog od najprodavanijih lekova. Do 2004., šitom sveta, omeprazol je koristilo više od 800 miliona ljudi<sup>2</sup>. Posle omeprazola, kliničku promociju doživeli su i ostali IPP i to Lansoprazol 1995, Pantoprazol 1997, Esomeprazol 2001 godine<sup>3</sup>... IPP i dalje imaju status najprodavanijih lekova u svetu, a trend propisivanja raste stabilno 10% godišnje u proteklih nekoliko decenija<sup>4</sup>.

Veoma brzo nakon uvođenja u kliničku praksu IPP su dokazali supeornost u odnosu na H<sub>2</sub>RA u svim indikacionim područjima. Acidosupresija koju prouzrokuju IPP je dugotrajnija od acidosupresije koju izazivaju H<sub>2</sub> blokatori<sup>5</sup>. IPP blokiraju preko 90% kisele želudačne sekrecije na dnevnom nivou. Pošto IPP suprimiraju stimuli-

sanu želudačnu sekreciju, acidosupresija je kompletna postprandijalno i posle duže primene nema tolerancije.<sup>6,7</sup>

Paleta IPP se stalno širi i to ne samo uvodjenjem u kliničku praksu novih lekova, već i izomernih oblika već postojećih IPP, kombinovanjem sa natrijum bikarbonatom, pakovanjem kao "Multiple Unit Pellet System" (MUPS) itd. Ako je mehanizam delovanja ono što ih svrstava u istu grupu lekova, da li među IPP postoji klinički značajna razlika? Danas se zna da među IPP postoje razlike i to ne samo u formulaciji, veći i u farmakodinamici, metabolizmu i profilu interakcije. Teme za diskusiju ostaju koliko to utiče na kliničku efikasnost, efikasnost u postizanju acidosupresije kada se kompariraju iste doze leka (mg/mg) i sigurnost u primeni.

### KLINIČKA EFIKASNOST IPP

Erozivni ezofagitis je verovatno najveći terapijski izazov koji se postavlja pred IPP. Edwards i saradnici su 2001. objavili sistematsku analizu kliničke efikasnosti IPP u terapiji erozivnog ezofagitisa (EE).<sup>8</sup> Poredjen je relativni rizik zarastanja erozija u toku 4 i 8 nedelja terapije uz standardne doze IPP (etalon za poredjenje bio je omeprazol 20mg). Zaključak analize je bio da nema značajne razlike između omeprazola, rabeprazola, lansoprazola i pantoprazola u zarastanju erozija u toku 4 i 8 nedelja, ali da je klinička efikasnost esomeprazola nešto bolja. U isto vreme Richter sa saradnicima objavio je rad u kome je definisao indikacije u kojima esomeprazol 40mg ima bolji klinički efekat od omeprazola 20mg.<sup>9</sup> To su samo pacijenti sa teškim erozivnim oštećenjem jednjaka (erozivni ezofagitis gradusa C i D po LA klasifikaciji). Kod pacijenata sa EE LA gradus A i B nije bilo klinički značajne razlike.

### KOMPARACIJA IPP U MG/MG ODNOSU

„WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology“ definiše ekvivalentne doze IPP kao: omeprazol 20mg, lansoprazol 30mg, pantoprazol 40mg i esomeprazol 30mg (<http://www.whocc.no/atcddd>) „Canadian Association of Gastroenterology“ definiše ekvivalentne doze IPP kao: omeprazol 20mg, lansoprazol 30mg, pantoprazol 40mg i esomeprazol 40mg.<sup>10</sup> Isti stav zauzima i RFZO Republike Srbije (<http://www.rfzp/rs>). Situaciju je dodatno zakomplikovala FDA („Food and Drug Administration“) koja je definisala različite standardne doze IPP za različite indikacije. Za zalečenje EE, na primer, FDA definiše ekvivalentne doze IPP kao: omeprazol 20mg, lansoprazol 30mg, pantoprazol 40mg i esomeprazol 20 ili 40mg (<http://www.pbm.va.gov/reviews/ppiabbreviatedreview.pdf>).

U pokušaju da rešimo konfuziju u doziranju IPP moramo se vratiti korak unazad. Primarni efekat IPP je acidosupresija u meri koja je potrebna, odnosno neophodna za rešavanje kliničkog problema. Za zalečenje EE potrebno je obezbediti da intragastrini pH>4 najmanje 16 sati u toku dana. Kada je u pitanju lečenje peptičnog ulkusa (PU) pred IPP se postavlja lakši zadatak, jer je cilj terapije da intragastrini pH bude veći od 3.<sup>11-14</sup>

Kirshheneir sa saradnicima analizirala je intragastrini pH kod zdravih volontera, pacijenata sa EE i infekcijom H. pylori i došla do interesantnih zaključaka. Doza IPP potrebna za postizanje ciljnog pH u želucu kod pacijenata sa H.pylori infekcijom treba da bude 5 puta manja, od doze potrebne za postizanje istog pH kod zdravih osoba. Nasuprot tome, doza IPP potrebna za postizanje ciljnog pH u želucu kod pacijenata sa EE treba da bude dva puta veća, od doze potrebne za postizanje istog pH kod zdravih osoba. Takođe, Kirshheneir i saradnici definisali su ekvivalentne doze IPP i to: omeprazol 1 (korišćen kao etalon za poredjenje), pantoprazol 0.23, lansoprazol 0.90 i esomeprazol 1.60.<sup>15</sup>

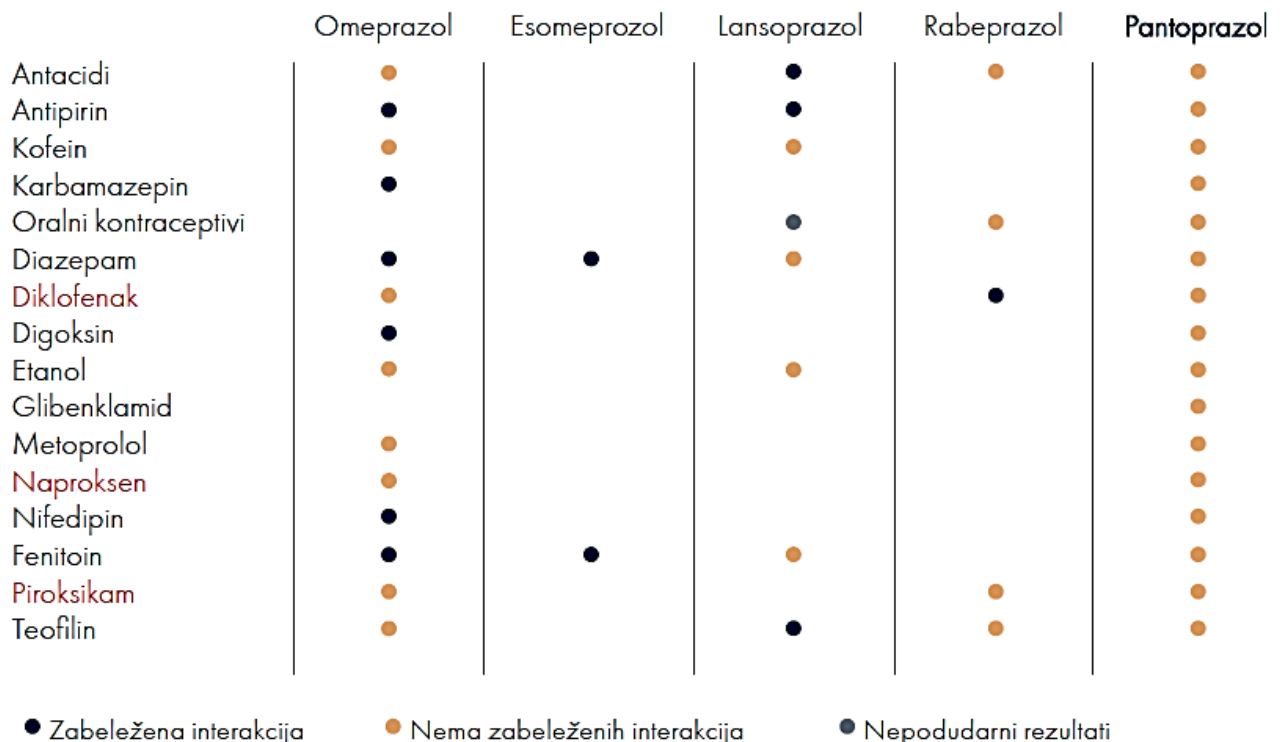
### FARMAKOKINETIKA IPP RELEVANTNIJA JE OD FARMAKODINAMIKE

IPP su derivati benzimidazola, po svojoj strukturi su slabe baze, unose se kao neaktivne supstance ("pro-drug") i acidolabilni su. Najčešća formulacija za peroralno unošenje je film tableta ili kapsula, jer je tako aktivna supstanca zaštićena od kiselog želudačnog sadržaja prilikom prolaska kroz želudac. Zato kapsule ili film tablete ne treba lomiti, sitniti i rastvarati u vodi, jer se aktivna supstanca izlaže kiselom želudanom sadržaju koji je inaktivira. Posle peroralnog uzimanja i prolaska kroz želudac IPP se resorbuju u duodenumu. Iz plazme IPP se transportuju u intracelularni kanalikul parijetalne ćelije gde se u kiseloj sredini (pH 1-2) neaktivana supstanca iz benzimidazolove strukture transformiše u aktivnu planarnu sulfonamidnu strukturu (aktivnu formu leka), koja ostvaruje efekat inhibišući protonsku pumpu. Akumulacija IPP unutar kanikula parijetalne ćelije zavisi od pH gradijenta i pK leka. Svi IPP imaju sličan i visok nivo aktivacije pri niskom pH, ali se nivo aktivacije menja sa porastom pH. Kada je pH blizu neutralnog (pH 4-6) pantoprazole je hemijski stabilniji i sporije se aktivira od ostalih IPP.<sup>16</sup> Tako je u uslovima neutralnog PH konverzija pantoprazola iz neaktivne forme leka ("pro-drug") u aktivnu sulfonamidnu formu leka spora.

Inhibicija lučenja kiseline nije kod svih IPP maksimalna posle prve doze leka. Kako je za inhibiciju sekrecije potrebna kiselinom pokrenuta aktivacija leka, samo aktivne parijetalne ćelije će biti inhibirane, dok će neaktivne parijetalne ćelije (a takvih je 25% ukupne ćelijske mase) izbeći inicijalnu inhibiciju. Pantoprazol i omeprazole pokazuju povećanje inhibitorne aktivnosti u toku nekoliko dana uzimanja, dok je acidosupresija koju uzrokuje lansoprazol maksimalna posle prve doze leka. Pantoflickova i saradnici poredili su IPP i potvrdili postojanje značajne razlike u aktivaciji i to tako što se rabeprazol i lansoprazol brže aktiviraju od ostalih IPP.<sup>17</sup>

Kada je značajna brzina delovanja?

Acidopeptično oboljenje gornjeg digestivnog trakta ima dve perspektive i to perspektivu pacijenta i perspektivu lekara. Pacijent je zabrinut zbog subjektivnih simptoma (bol, gorušica...), a lekar zbog epitelnog oštećenja i posledica epitelnog oštećenja. Brzina početka delovanja je važna, jer utiče na brzinu kupiranja simptoma. Kada je u pitanju lečenje gastroezofagealne refluksne



SLIKA 1 PROFIL INTERAKCIJE IPP

bolesti (GERB), brzina početka delovanja je značajna kod pacijenata koji lek uzimaju po potrebi. Ako je razlog za uzimanje leka u režimu primene po potrebi pojava simptoma, a lek se uzima samo nekoliko dana, onda je jasna potreba da lek ispuni puno dejstvo prvog dana uzimanja. Potreba za brzim početkom delovanja je od manjeg značaja u intermitentnom režimu uzimanja leka, a praktično bez značaja kod pacijenata koji lek uzimaju kontinuirano mesecima i godinama.

Brzina početka delovanja značajna je i kod pacijenata na kratkotrajnom (sedmodnevnom) režimu terapije h. pylori infekcije. U terapiji h. pylori infekcije antibiotik ima antibakterijski efekat. Značaj IPP je da zaštiti acidosenzitivne antibiotike kao što su amoksisilin i klaritromicin od agresivnog dejstva kiseline u želucu. Za postizanje stabilnosti Klaritromicina potrebno je postići intragastrični pH od 4. Što pre se postigne intragastrično pH od 4, pre će se postići stabilnost i efikasnost antibiotika<sup>18</sup>. Potreba za brzim početkom delovanja je od manjeg značaja u desetodnevnom terapijskom režimu, a praktično bez značaja kod pacijenata koji terapiju uzimaju 14 dana.

#### Dužina trajanja acidosupresije

IPP se vezuju za cisteine, transmembranske proteine i to kovalentnom vezom koja je vrsta i stabilna. Zato je poluvreme obnavljanja sekrecije kod većine IPP između 20 i 28 sati, što odgovara vremenu potrebnom za disocijaciju kovalentne veze sa protonске pumpe. Poluvreme aktivnosti lansoprazola je najkraće i iznosi samo 12.9 sati. Za razliku od drugih IPP, pantoprazol se pored cisteina

813 i 321 vezuje i za cistein 822 i to kovalentnom vezom koja je ireverzibilna. Poluvreme obnavljanja sekrecije posle pantoprazola iznosi 46 sati, a to je vreme potrebno za sintezu nove protonске pumpe<sup>3</sup>.

Kada je značajno vreme trajanja acidosupresije?

Trajanje acidosupresije od značaja je kod pacijenata sa noćnim probojem kiseline. U međusobnom poredjenju efekta IPP u terapiji noćnog proboja kiseline, Katz i saradnici pokazali su da je lansoprazol značajno manje efikasan od omeprazola. Takođe, pantoprazol je značajno efikasniji od ostalih IPP u kontroli noćnog proboja kiseline<sup>20</sup>.

#### METABOLIZAM IPP JE RAZLIČIT

Jedna od razlika među IPP je metabolički put. Svi IPP imaju deo zajedničkog metaboličkog puta preko enzima 2C19, koji je deo složenog CYP450 enzimskog sistema jetre. Neki od IPP, kao što su omeprazol, esomeprazol i pantoprazol dominantno se metabolišu preko ovog enzima, dok se lansoprazol balansirano metaboliše preko 2C19 i 3A4. Pantoprazol se delom metaboliše i preko sulfotransceraze, koja je nesaturabilni enzimski sistem jetre.

Metabolizam IPP preko CYP 2C19 je genetski determinisan. Osobe koje nemaju gene za kodiranje/sintezu enzima 2C19 spadaju u kategoriju onih koji slabo metabolišu IPP ("poor metabolizers"), pa je koncentracija i dužina delovanja IPP veća. Epidemiološki gledano, to je značajnije kod azijske rase gde je 40% populacije spada u kategoriju onih koji slabo metabolišu IPP ("poor

*metabolizers*”), nego kod kavkaske rase gde je procenat znatno manji i iznosi samo 2-6%.<sup>21</sup>

Pošto je poluvreme eliminacije IPP 1-1.5 sat, nije očekivano da će se čak i kod “*poor metabolizers*” lek akumulirati u organizmu. Sa druge strane, efekat acidosupresije kod ovih pacijenata može biti bolji (ali, nekontrolisano bolji), nego kod pacijenata koji uobičajeno metabolišu IPP. Genski polimorfizam 2C19 značajnije utiče na metabolizam omeprazola, nego lansoprazola, a posebno esomeprazola na koji genski polimorfizam ima najmanji efekat. Iako kod osoba koje slabo metabolišu IPP (“*poor metabolizers*”) postoje razlike u farmakokinetici IPP, one nemaju veliki uticaj na način doziranja.<sup>22</sup>

Medjutim, veća koncentracija i duže zadržavanje leka može da potencira interakciju IPP sa drugim lekovima, posebno onima koji se konkurentno metabolišu preko istog enzima (CYP2C19). Primer takve interakcije je blokada aktivacije klopidogrela kod istovremenog uzimanja omeprazola<sup>15</sup>.

#### PROFIL INTERAKCIJE IPP

Svi IPP imaju deo zajedničkog metaboličkog puta preko CYP450, saturabilnog enzimskog sistema jetre. Zbog kompetitivnog vezivanja za ovaj enzimski sistem, metabolizam drugih lekova može biti izmenjen. Omeprazol i Lansoprazol mogu indukovati enzimske komplekse CYP 1A1 i 1A2 i ubrzati metabolizam teofilina i kofeina. Omeprazol inhibira CYP 2C9 i 2C19 i time usporava klirens diazepama, fenitoina, karbamazepina i S-varfarina (Slika 1.)<sup>23</sup>. Lansoprazol može redukovati efekat oralnih kontraceptiva. Za razliku od ostalih IPP, pantoprazol se metaboliše i preko sulfotransferaze, nesaturabilnog enzimskog sistema jetre. Primena pantoprazola sa drugim lekovima, koji se metabolišu preko CYP450, ne utiče na metabolizam ovih lekova. Zato pantoprazol predstavlja najsigurniji IPP u komedikaciji<sup>3</sup>.

#### TOLERANCIJA NA IPP

Kao i drugi lekovi i IPP su podložni interindividualnim razlikama u toleranciji. Od neželjenih efekata najčešće se pominju bol u epigastrijum (3%), mučnina (3%), dijareja (3-4%), glavobolja (6%)... Cott i saradnici poredili su toleranciju na omeprazol i esomeprazol u toku 8 nedelja uzimanja terapije i zaključili da u toleranciji na ova dva leka nema značajne razlike<sup>24</sup>. Miller i saradnici su u međusobnoj komparaciji IPP analizirali učestalost neželjenih efekata i učestalost prekida terapije zbog značajnih neželjenih efekata i zaključili da pantoprazole ima veću učestalost neželjenih efekata od drugih IPP, ali da su neželjeni efekti pantoprazola retko razlog za prekid terapije<sup>25</sup>. Sa druge strane, esomeprazole ima najmanju učestalost neželjenih efekata, ali su isti često razlog za prekid terapije.

#### CENA LEKA

Cena IPP značajno utiče na stav pružaoca usluga, posebno u lečenju hospitalizovanih pacijenata kada se lek nabavlja javnim nabavkama u kojima cena predstavlja

opredeljujući faktor. Cena značajno utiče i na opredeljenje pacijenata kada je u pitanju izbor IPP, ali i na komplikansu. Iako se tolerancija spominje kao najčešći razlog prelaska sa jednog IPP na drugi, verovatno i cena leka ima u tome značajn udeo.

#### ZAKLJUČAK

IPP su efikasni inhibitori sekrecije kiseline i terapija izbora u lečenju acidopeptičnog oštećenja sluznice gornjeg digestivnog trakta. Na razlike između IPP značajnije utiče farmakokinetika nego farmakodinamika leka. Na ukupan terapijski efekat utiču karakteristike svakog leka ponaosob (jačina acidosupresivnog efekta, brzina aktivacije i započinjanja acidosupresije i trajanje acidosupresije) i interindividualne razlike među pacijentima. Medjutim kontekstualni okvir razlika je značajno širi od razlika u efikasnosti leka. Kirchheiner i saradnici su klinički značaj razlika definisali kroz tri grupe razlika<sup>15</sup>:

razlike u stavu pružaoca usluga i pacijenata (značajno za procenu adekvatne doze IPP pri zameni leka)

razlike u efikasnosti

razlike u ceni leka

#### SUMMARY

#### PROTON PUMP INHIBITORS IN THE CONTEMPORARY CLINICAL PRACTICE

Since the second half of the twenty century complications of the acid related disorders were common problem in gastroenterology. However, introduction of the proton pump inhibitors (PPIs), significantly changed clinical course of the diseases. Spectrum of PPIs is steadily growing in respect to discovering new drugs, new isomeric forms, new formulations like combination with sodium bicarbonate, etc. If the mechanism of action is key point that classifies the drugs in the same group, are there clinically significant differences between PPIs? Now we know that there are differences between PPIs in respect to formulation, pharmacodynamics, metabolism and profile of interaction. The dilemma is how much those differences influence clinical efficacy, effectiveness when comparing mg/mg doses, and safety. Overall clinical efficacy is influenced by the individual drug characteristic (i.e. efficacy in achieving acid suppression, onset and duration of action, etc.) and inter individual differences among patients. However, contextual frame is wider than clinical efficacy alone, and encounter differences in the attitude of the patient and healthcare providers (important for proper dose selection when switching to a different PPI), and cost of the drug for calculating the cost-effectiveness of individual PPIs.

Key words: PPIs, pharmacokinetics, clinical efficacy, drug interactions



## BIBLIOGRAFIJA

1. Robinson M, Horn J: Clinical pharmacology of proton pump inhibitors: what the practising physician needs to know. *Drugs* 2003, 63(24):2739-2754.
2. Madanick RD: Proton pump inhibitor side effects and drug interactions: much ado about nothing? *Cleve Clin J Med* 2011, 78(1):39-49.
3. Stedman CA, Barclay ML: Review article: comparison of the pharmacokinetics, acid suppression and efficacy of proton pump inhibitors. *Aliment Pharmacol Ther* 2000, 14(8):963-978.
4. Jones MI, Greenfield SM, Jowett S, Bradley CP, Seal R: Proton pump inhibitors: a study of GPs' prescribing. *Fam Pract* 2001, 18(3):333-338.
5. Colin-Jones DG: The role and limitations of H<sub>2</sub>-receptor antagonists in the treatment of gastro-oesophageal reflux disease. *Aliment Pharmacol Ther* 1995, 9 Suppl 1:9-14.
6. Wilder-Smith CH, Merki HS: Tolerance during dosing with H<sub>2</sub>-receptor antagonists. An overview. *Scand J Gastroenterol Suppl* 1992, 193:14-19.
7. Sandvik AK, Brenna E, Waldum HL: Review article: the pharmacological inhibition of gastric acid secretion—tolerance and rebound. *Aliment Pharmacol Ther* 1997, 11(6):1013-1018.
8. Edwards SJ, Lind T, Lundell L: Systematic review of proton pump inhibitors for the acute treatment of reflux oesophagitis. *Aliment Pharmacol Ther* 2001, 15(11):1729-1736.
9. Richter JE, Kahrilas PJ, Johanson J, Maton P, Breiter JR, Hwang C, Marino V, Hamelin B, Levine JG: Efficacy and safety of esomeprazole compared with omeprazole in GERD patients with erosive esophagitis: a randomized controlled trial. *Am J Gastroenterol* 2001, 96(3):656-665.
10. Armstrong D, Marshall JK, Chiba N, Enns R, Fallone CA, Fass R, Hollingworth R, Hunt RH, Kahrilas PJ, Mayrand S et al: Canadian Consensus Conference on the management of gastroesophageal reflux disease in adults - update 2004. *Can J Gastroenterol* 2005, 19(1):15-35.
11. Howden CW, Hunt RH: The relationship between suppression of acidity and gastric ulcer healing rates. *Aliment Pharmacol Ther* 1990, 4(1):25-33.
12. Bell NJ, Hunt RH: Role of gastric acid suppression in the treatment of gastro-oesophageal reflux disease. *Gut* 1992, 33(1):118-124.
13. Burget DW, 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(2):345-351.
14. Bjelović M, Sabljak P, Stojakov D, Vučelić D, Sokić-Milutinović A, Dunjić MS, Ebrahimi K, Veličković D, Špica B, Šljukić V et al: Treatment of gastrointestinal hemorrhage manifestation induced by nonsteroidal anti-inflammatory agents. *Acta Chir Iugosl* 2008, 55(4):17-21.
15. Kirchheiner J, Glatt S, Fuhr U, Klotz U, Meineke I, Seufferlein T, Brockmoller J: Relative potency of proton-pump inhibitors-comparison of effects on intragastric pH. *Eur J Clin Pharmacol* 2009, 65(1):19-31.
16. Kromer W, Kruger U, Huber R, Hartmann M, Steinijs VW: Differences in pH-dependent activation rates of substituted benzimidazoles and biological in vitro correlates. *Pharmacology* 1998, 56(2):57-70.
17. Pantoflickova D, Dorta G, Ravic M, Jornod P, Blum AL: Acid inhibition on the first day of dosing: comparison of four proton pump inhibitors. *Aliment Pharmacol Ther* 2003, 17(12):1507-1514.
18. Kita T, Tanigawara Y, Aoyama N, Hohda T, Saijoh Y, Komada F, Sakaeda T, Okumura K, Sakai T, Kasuga M: CYP2C19 genotype related effect of omeprazole on intragastric pH and antimicrobial stability. *Pharm Res* 2001, 18(5):615-621.
19. Katz PO, Hatlebakk JG, Castell DO: Gastric acidity and acid breakthrough with twice-daily omeprazole or lansoprazole. *Aliment Pharmacol Ther* 2000, 14(6):709-714.
20. Tutuian R, Castell DO: Nocturnal acid breakthrough - approach to management. *MedGenMed* 2004, 6(4):11.
21. 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.
22. Desta Z, Zhao X, Shin JG, Flockhart DA: Clinical significance of the cytochrome P450 2C19 genetic polymorphism. *Clin Pharmacokinet* 2002, 41(12):913-958.
23. Bjelovic M: Gastroezofagealna refluksna bolest. Prirunik za dijagnostiku i leenje. Beograd: Hemofarm AD; 2008.
24. Scott LJ, Dunn CJ, Mallarkey G, Sharpe M: Esomeprazole: a review of its use in the management of acid-related disorders in the US. *Drugs* 2002, 62(7):1091-1118.
25. Miner P, Jr., Katz PO, Chen Y, Sostek M: Gastric acid control with esomeprazole, lansoprazole, omeprazole, pantoprazole, and rabeprazole: a five-way crossover study. *Am J Gastroenterol* 2003, 98(12):2616-2620.