

## Kryteria optymalnego wyboru inhibitora pompy protonowej (IPP) dla chorych leczonych w oddziale intensywnej terapii (OIT)

### *Optimum choice criterium for proton pump inhibitors (PPI) in the intensive care unit (ICU) patients*

**Andrzej S. Banyś**

Klinika Anestezjologii i Intensywnej Terapii Kardiologicznej, I Katedra Kardiologii i Kardiochirurgii, Uniwersytet Medyczny w Łodzi

## Streszczenie

W pracy omówiono wskazania do stosowania IPP w OIT. Opisano mechanizmy działania, metabolizm, możliwość interakcji między IPP a niektórymi innymi lekami stosowanymi w IT a także kryteria optymalnego wyboru inhibitora pompy protonowej dla leczonych w OIT chorych. (*Farm Współ 2009; 2: 42-48*)

*Słowa kluczowe: inhibitory pompy protonowej (IPP), oddział intensywnej terapii (OIT), kryteria wyboru IPP*

## Summary

The indications for the use of proton pump inhibitors (PPI) in the intensive care unit (ICU) are presented. In addition mechanisms of its action, metabolism and possible interaction with some other drugs, and subsequent optimal criteria of choice for PPIs used in the ICU were described, as well. (*Farm Współ 2009; 2: 42-48*)

*Keywords: proton pump inhibitors (PPI), intensive care unit (ICU), choice of PPIs*

## Wstęp

**Inhibitory pompy protonowej (IPP)** należą do grupy leków często używanych w oddziałach pooperacyjnych i intensywnej terapii. Wskazania do ich stosowania w tym obszarze medycyny odnoszą się najczęściej do czterech sytuacji:

- Zapobieganie skutkom uogólnionego stresowego uszkodzenia błony śluzowej przewodu pokarmowego (Stress-Related Mucosal Disease) [1];
- Zapobieganie krwawieniom w związku ze stosowaniem intensywnej terapii przeciwzakrzepowej podczas niektórych procedur kardiologii inwazyjnej;
- Prewencja zachłystowego, chemicznego zapalenia płuc;
- Leczenie uzupełniające (komplementarne do metod endoskopowych) w przypadku ostrego krwawienia

z wrzodu trawiennego [2].

Najczęściej stosowaną w oddziałach intensywnej terapii formą dożylną tych leków jest omeprazol wraz z jego lewoskrętnym izomerem – esomeprazolem, pantoprazol, oraz sporadycznie (w Polsce) lanzoprazol.

## Kryterium klinicznej skuteczności

Żyjemy w dobie paradygmatu zwanego „medycyną opartą na wiarygodnych danych” (*evidence based medicine*). Jej zadaniem jest analiza jakościowa wszystkich dostępnych, poświęconych określonemu problemowi medycznemu danych literaturowych, wyselekcjonowaniu dowodów naukowych w postaci prac o wysokiej wiarygodności, podsumowanie ich przy użyciu odpowiednich metod analitycznych (metaanalizy) i wyciągnięcie wniosków, co do praktycznego zastosowania porównywanych produktów medycznych

(w tym przypadku leków z grupy PPI). Niestety, już pobieżny przegląd piśmiennictwa (PubMed) wskazuje, że tak naprawdę nie mamy zbyt wielu wymaganych przez EBM dowodów naukowych, co do zasadności stosowania leków z grupy PPI w interesujących nas wskazaniach. Leki tej grupy są powszechnie stosowane w wymienionych sytuacjach klinicznych poza oficjalnymi wskazaniami („*out of label*”). Jest to nadal częsta, zrozumiała i akceptowalna praktyka w chirurgii i intensywnej terapii, kiedy stosowanie pewnych leków jest wynikiem wieloletnich doświadczeń klinicznych, dotyczy leków o poznanym mechanizmie działania i farmakodynamice, a badania kliniczne są nieliczne i obejmują niewielkie populacje chorych. W tym wypadku „najlepszym dostępnym dowodem” jest często suma jednostkowych obserwacji klinicznych [3]. Dlatego w dalszych rozważaniach nie będziemy kontestować rzeczywistości i zastanawiać się nad tym, czy w danym wskazaniu stosować lek z grupy PPI, ale spróbujemy odpowiedzieć na pytania: który, oraz na jakich przesłankach należałoby się oprzeć, aby dokonać najbardziej racjonalnego wyboru? Niestety, brak dużych randomizowanych kontrolowanych badań nad skutecznością leków z grupy PPI w interesujących nas wskazaniach, jak również wiarygodnych badań porównujących poszczególnych przedstawicieli grupy PPI, nie ułatwia nam zadania.

Istnieją natomiast liczne badania porównawcze, dotyczące różnych inhibitorów pompy protonowej w chorobie wrzodowej a zwłaszcza w GERD. Ich analiza w postaci aktualnego przeglądu literatury i metaanaliz to materiał o wysokim stopniu wiarygodności [4], który wskazuje, że w przypadku choroby refluksowej kliniczna skuteczność wszystkich przedstawicieli omawianej grupy leków w dawkach równowagowych jest podobna, a przynajmniej brak istotnych dowodów, aby było inaczej [5]. Jeden z największych światowych autorytetów w tej dziedzinie prof. Irvin Modlin, w swojej monografii na temat chorób zależnych od nadmiernego wydzielania kwasu żołądkowego ujmuje ten problem następująco [6]:

*...”individual PPIs have slightly different profiles depending on patient populations and whether studies use data sets weighted with slow metabolisers or not – nevertheless there is so little variance as to make any difference not clinically meaningful.”*

Również nieliczne badania farmakodynamiczne poszczególnych leków istniejących w formie doustnej nie wskazują na istotną przewagę któregoś z nich,

jeśli chodzi o zdolność hamowania wytwarzania kwasu solnego w żołądku. Przez analogię do badań klinicznych w GERD i na podstawie niejednoznacznych, czasami sprzecznych, wyników porównań tych leków po podaniu dożylnym [7-9], należałoby przyjąć założenie, że z punktu widzenia głównego efektu farmakodynamicznego, leki z grupy PPI podane dożylnie w podobnych dawkach są równoważące, żaden nie wykazuje istotnej przewagi, a więc skuteczność nie może być kryterium różnicowania ich przydatności w praktyce klinicznej.

Cytowany powyżej [6] Prof. Modlin podkreśla, że spotykane niewielkie różnice w poszczególnych badaniach są wynikiem jedynie genetycznie uwarunkowanych różnic metabolizmu leków z grupy PPI. Z punktu widzenia praktyki klinicznej, fakt ten pozostaje dla nas nieprzydatny, bo nie potrafimy w codziennej praktyce klinicznej rozróżniać „szybkich” i „wolnych” metabolizerów *a priori*, przed zastosowaniem leku. Niemniej autor przytaczanej pracy wskazuje, że jeżeli w ogóle różnice istnieją, należy ich szukać w obszarach farmakogenetyki.

### **Co dzieje się z inhibitorami pompy protonowej po podaniu iv i co z tego wynika?**

W niniejszej pracy, dla uproszczenia, przyjęto założenie, że leki w intensywnej terapii są podawane drogą dożylną. Przy takim podejściu eliminujemy rozważania na temat różnic biodostępności poszczególnych preparatów podawanych drogą doustną, gdyż oczywistym jest, że wszystkie leki podawane dożylnie charakteryzują się pełną, czyli 100% biodostępnością. Na marginesie warto zaznaczyć, że najwyższą biodostępność po pojedynczej dawce doustnej posiada lanzoprazol i pantoprazol (odpowiednio 80 i 77%), a następnie esomeprazol i omeprazol (odpowiednio 64% i 35%) oraz 52% w przypadku rabeprazolu [10]. Może mieć to pewne znaczenie przy doraźnym doustnym stosowaniu tych leków.

Ponieważ rabeprazol i lanzoprazol nie występują w Polsce w formułacjach dożylnych, nasze dalsze rozważania ograniczymy do pantoprazolu, omeprazolu i esomeprazolu.

Gdy podamy dożylnie równe dawki wymienionych trzech preparatów to osiągniemy w surowicy porównywane ilości molowe pantoprazolu, omeprazolu i esomeprazolu. W przypadku dwóch ostatnich dokładnie

Tabela 1. Podstawowe parametry farmakokinetyczne IPP [10]

	Wiązanie z białkami (%)	Półokres trwania (h)	Objętość dystrybucji (L/kg)
Pantoprazol	98	1.0	0.15
Omeprazol	95	0.66	0.30
Esomeprazol	97	1.3	0.22

identyczne ilości molarne, gdyż racemat 50:50% izomerów R i S omeprazolu lub tylko czysty izomer S omeprazolu, oznacza dokładnie takie same liczby cząsteczek zawarte w molu substancji. O ile doustne stosowanie izolowanego lewoskrętnego izomeru S w przypadku esomeprazolu miałyby teoretycznie jakąś przewagę nad racematem RS (omeprazol), w postaci zwiększenia biodostępności leku, to w przypadku iniekcji i.v. tych leków, przewaga ta zupełnie znika.

Po przedostaniu się do krążenia, po podaniu dożylnym równych dawek leków, łączą się one niemal ze 100% skutecznością z białkami osocza. A następnie podlegają klirensowi i jednocześnie część z nich przechodzi do tkanek obwodowych proporcjonalnie do tzw. objętości dystrybucji. Kluczowe dla tych procesów wartości podstawowych parametrów kinetycznych dla omawianych preparatów przedstawia tabela 1.

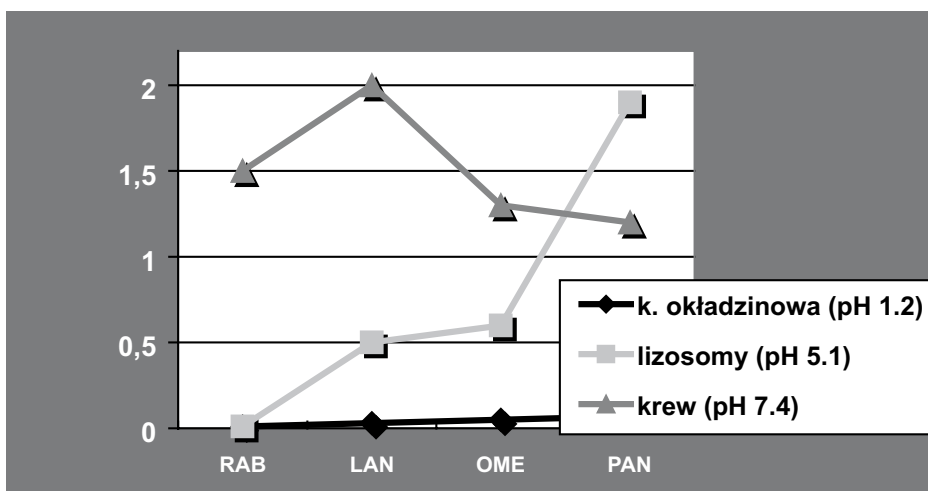
Widać wyraźnie, że omawiane inhibitory pompy protonowej charakteryzują się bardzo zbliżonymi parametrami kinetycznymi. Można więc powiedzieć, że najprawdopodobniej w stanie stacjonarnym podobne ilości leków będą przenikały do komórek okładzinowych, by tam podlegać dalszym procesom farmakologicznym.

### Aktywacja inhibitorów pompy protonowej w kwaśnym środowisku komórki okładzinowej żołądka

W komórce okładzinowej celem inhibitorów pompy protonowej jest kanałik wydzielniczy. Dopiero tam, w odpowiednio kwaśnym środowisku, leki te, będące we krwi (pH 7.4) związkami amfoterycznymi, tworzą aktywny biologicznie związek pierścieniowy. Tak więc w chwili podaży dożytnej, inhibitory pompy protonowej są pro-lekami i nabierają swych farmakologicznych właściwości dopiero w kwaśnym środowisku kanałika. Dlatego nie ma znaczenia, jaki izomer podajemy, gdyż powstający związek pierścieniowy nie wykazuje izomerii, a wytworzony z pro-leku R i S działa dokładnie tak samo.

Aktywowany związek pierścieniowy staje się prawdziwym „inhibitorem pompy protonowej” i łącząc się z ATP-azą wodorowo-potasową bardzo skutecznie blokuje ten enzym. W wyniku tego mniej jonów  $H^+$  zostaje wydzielonych do światła kanałika i kwasność soku żołądkowego zmniejsza się. Najbardziej trwale, niepozwalające na „szybką” reaktywację pompy protonowej, wyeliminowanie tego enzymu wywołuje pantoprazol [11,12]. Komórka okładzinowa odzyskuje zdolność produkcji protonów dopiero po re-syntezie nowych cząsteczek ATPazy [13]. Teoretycznie może to mieć takie znaczenie, że nawet gwałtowne odstawienie pantoprazolu nie powinno w tym przypadku powodować szybkiego, niekontrolowanego powrotu kwasności soku żołądkowego. Dodatkowo wysoka biodostępność doustna, pozwala bez niekorzystnych następstw szybko zamienić pantoprazol dożylny na doustny, kiedy tylko jest to możliwe i wskazane, bez ryzyka przejściowego spadku skuteczności [14,15].

Inhibitory pompy protonowej wpływają również wtórnie na objętość soku żołądkowego. Bezpośrednim pożądanym efektem farmakodynamicznym leczenia jest zatem nie tylko zmiana pH, ale także zmniejszenie ilości wydzielanych jonów w czasie, zależne od ich stężenia w soku i jego objętości. Ponieważ pH jest ujemnym logarytmem stężenia jonów  $H^+$ , nie odzwierciedla w sposób dokładny farmakodynamicznej istoty działania leków grupy PPI i jest bardzo słabym surogatem jako punkt końcowy, przy porównaniach siły działania poszczególnych przedstawicieli tej grupy [16]. To, co w istocie chcemy osiągnąć przy ich pomocy, to nie tyle wzrost pH, (choć oczywiście jest to najłatwiej klinicznie stwierdzalny efekt przy pomocy pH-metrii żołądkowej), co raczej spadek wydzielania jonów poniżej 10mEq/godzinę (GAO), zwłaszcza w sytuacji stymulacji pentagastryną (odpowiednik naturalnego stresu). Udowodniono, że GAO w teście stymulacyjnym silnie koreluje liniowo z objętością wydzielanego soku żołądkowego ( $r = 0.89$ ;  $p < 0.001$ ), ale nie z pH [16,17]. Dlatego z faktu różnic we wpływie na pH, o ile mierzone pH jest wyższe niż 2.5, nie należy wyciągać



Rycina 1. Stosunek półokresu aktywacji do półokresu trwania w surowicy, komórce okładzinowej i lizosomach tkanek (nerka) wybranych inhibitorów pompy protonowej [19]

wniośków co do klinicznej skuteczności inhibitorów pompy protonowej [17].

Znacznie ważniejszy, bo stanowiący o bezpieczeństwie leków, jest zakres pH aktywującego w odniesieniu do eliminacji leku z ustroju [18,19] (rycina 1).

Jedynie pantoprazol jest szybciej usuwany z ustroju niż aktywowany w niektórych strukturach poza żołądkiem, wykazujących wystarczająco kwaśne pH. Głównie dotyczy to nerek. Dzieje się tak, dlatego że aktywne formy inhibitorów pompy protonowej nie wykazują wysokiej wybiórczości enzymatycznej i mogą unieczynniać inne ATP-azy, w tym np. sodową (nerka), o ile znajdą odpowiednie dla siebie pH. W przypadku omeprazolu w porównaniu z pantoprazolem taka aktywacja poza komórką okładzinową jest 2-3 razy bardziej prawdopodobna, co może przekładać się na niepożądane działania w nerkach. Najmniej bezpieczny jest lansoprazol i może właśnie dlatego nie znalazł tak szerokiego zastosowania w intensywnej terapii, gdzie u hospitalizowanych pacjentów nader często mamy do czynienia z kwasicą metaboliczną, hipoksją tkankową, czy niewydolnością oddechową. Z tego punktu widzenia pantoprazol wydaje się być najbezpieczniejszym, przynajmniej teoretycznie, inhibitorem pompy protonowej w terapii chorych w stanie zagrożenia życia. Jest ponadto szybko eliminowany z ustroju a brak aktywności w innych tkankach poza komórką okładzinową sprawia, że można go uznać za jedyne, jak do tej pory, inhibitory pompy protonowej działające wybiórczo (działa tylko w śluzówce żołądka) [18].

## Farmakologia stanów zagrożenia życia – interakcje lekowe

*Jak często w intensywnej terapii dochodzi do niekorzystnych interakcji farmakologicznych? Oczywiście tego do końca nie wiemy. Badania z zakresu medycyny wewnętrznej wskazują, że w grupie chorych powyżej 55 r.ż., którzy oprócz leków z grupy PPI przyjmowali jednocześnie inne leki, w 11% dochodziło do niekorzystnych interakcji, a w dalszych 42%, istnienie takich interferencji można z dużym prawdopodobieństwem przyjąć [20].*

W intensywnej terapii silnie działające leki stosuje się zwykle dożylnie, w wysokich dawkach i często kojarzy się różne leki, o różnych mechanizmach działania, metabolizmie i z różnych grup terapeutycznych. W takich warunkach ryzyko niekorzystnych interakcji jest bardzo wysokie. Mało tego, niezmiernie rzadko jesteśmy w stanie wychwycić niekorzystną zmianę zdrowia pacjenta jako wynik interakcji, gdyż z racji samego ciężkiego stanu i nieprawidłowości funkcjonowania wielu narządów i organów, najczęściej objaw interakcji przypisujemy chorobie, a nie leczeniu. Jeszcze trudniej dostrzec brak spodziewanego efektu działania jakiegoś leku jako wyniku niekorzystnych oddziaływań międzylekowych.

Leki z grupy inhibitorów pompy protonowej różnią się znacznie między sobą, jeśli chodzi o potencjalne możliwości wchodzenia w niekorzystne interakcje, z innymi lekami używanymi w intensywnej terapii.

Ogólnie można powiedzieć, że metabolizm inhibitorów pompy protonowej w I fazie zależy od dwóch układów enzymów cytochromu P450 – CYP2C19 i CYP3A4. Enzymy te, poza niewielkimi ilościami w innych tkankach, znajdują się głównie w enterocytach i hepatocytach. Wiele innych leków poza inhibitorami pompy protonowej jest metabolizowanych przez te same enzymy, a wynik interakcji jest wynikiem ich kompetywnego hamowania. Stąd wysokie prawdopodobieństwo leków omawianej grupy do wchodzenia w niekorzystne interakcje lekowe. Poszczególne przedstawiciele grupy różnią się znacznie siłą hamowania w odniesieniu do poszczególnych enzymów z jednej strony, jak i „wrażliwością” na zahamowanie tych enzymów przez inne leki o większym powinowactwie [21,22].

Omeprazol jest tu dobrym przykładem, gdyż daje liczne i różnorodne interakcje. Jego główny szlak metaboliczny I fazy jest związany z CYP2C19, jak i CYP3A4, kiedy to najpierw ulega hydroksylacji w pozycji 5, a później pojawiają się pochodne sulfonowe. Stanowią one właściwy substrat dla fazy II – sprzęgania [23,24]. Jeśli z jakiegoś powodu zablokujemy szlak zależny od CYP3A4, to wówczas szlak CYP2C19 nie jest w stanie metabolicznie „kompensować” utraty metabolizmu zależnego od CYP3A4 i po prostu część leku nie osiąga II fazy sprzęgania, nie może być wydalona przez nerki i kumuluje zwiększając ekspozycję ustroju na lek. Omeprazol jako silny inhibitor CYP2C19 zmniejsza biotransformację licznych leków rozkładanych przez ten enzym: fenytoiny, warfaryny, pochodnych kumaryny [21]. W dwóch ostatnich przypadkach opisywana interakcja ma kliniczne znaczenie w postaci nieprawidłowości w koagulogramie [25].

Dokładna lista jest długa i obejmuje szereg innych potencjalnych interakcji [21], takich jak zahamowanie metabolizmu: diazepamu, metotreksatu, teofiliny, jeśli wymieniać tylko te ważniejsze związki stosowane w OIT.

Jeśli natomiast wraz z omeprazolem podajemy leki o silniejszym powinowactwie do CYP3A4, np. klaritromycyna lub ketokonazol, to wówczas nawet dwukrotnie zwiększamy biodostępność omeprazolu [26,27]. Z kolei omeprazol, hamując CYP3A4, przyczynia się do wzrostu stężenia simwastatyny [28].

Bardzo ciekawy jest opis złożonego przypadku interakcji, kiedy chory otrzymał jednocześnie omeprazol, klaritromycynę i atorwastatynę, w wyniku czego zaobserwowano wystąpienie ostrej rhabdomyolizy,

a więc rzadkiego, ale typowego, efektu niepożądanego dla całej klasy statyn, pomimo że atorwastatyna ma mniejszy potencjał do wywoływania uszkodzenia mięśni niż pozostałe leki tej grupy [29]. Można przypuszczać, że w tym przypadku omeprazol uruchomił sekwencję zdarzeń biochemicznych, prowadzących do znacznego wzrostu ekspozycji mięśni szkieletowych na atorwastatynę.

Klinicznie ważne są ostatnio opisywane przypadki interakcji omeprazolu i clopidogrelu [30-32]. Ma to szczególne znaczenie dla intensywnej terapii kardiologicznej, gdzie wykonuje się inwazyjne zabiegi na naczyniach wieńcowych, gdyż właśnie tu stosuje się bardzo często inhibitory pompy protonowej wraz z lekami przeciwzakrzepowymi i przeciwplatekocytowymi. Clopidogrel, nowoczesny i powszechnie stosowany w kardiologii interwencyjnej lek przeciwplatekowy, jest pro-lekiem, który do swojej aktywacji wymaga sprawnego układu enzymu CYP3A4 oraz w mniejszym zakresie CYP2C19. Jego zablokowanie przez omeprazol prowadzi do całkowitej utraty aktywności przeciwplatekowej, co może skończyć się zakrzepem w naczyniach wieńcowych poddanych procedurze balonowania czy stentowania lub zwiększać ryzyko zawału u chorych jednocześnie przyjmujących omeprazol i clopidogrel [30]. Wydaje się, że zwłaszcza pantoprazol, a do pewnego stopnia również esomeprazol, o ile nie mamy do czynienia z „wolnym metabolizerem”, są w tym przypadku bezpieczniejszą alternatywą [33,34].

**Metabolizm esomeprazolu** (lewoskrętnego enancjomeru omeprazolu), tylko w niewielkim stopniu różni się od metabolizmu racematu (racemat zawiera 50% formy R). Różnica polega na tym, że działanie esomeprazolu w większym stopniu zależy od sprawności systemu CYP3A4 w porównaniu do szlaku CYP2C19. Teoretycznie esomeprazol nieco słabiej będzie hamował metabolizm leków transformowanych za pomocą CYP2C19, ale silniej podlega wpływowi leków, które są inhibitorami enzymu CYP3A4 [21,35]. Szczególne obawy budzi podawanie w tym przypadku silnych inhibitorów CYP3A4 (niektóre makrolidy i leki przeciwgrzybicze), u tzw. „wolnych metabolizerów”, a więc u chorych (ok. 5-7% populacji), z genetycznie uwarunkowanym brakiem aktywności CYP2C19 [27].

**Pantoprazol** jest również metabolizowany przez CYP3A4 i CYP2C19. W porównaniu z innymi inhibitorami pompy protonowej charakteryzuje się bardzo słabym powinowactwem do tych enzymów. Przy sprzęganiu w fazie II nie wymaga tworzenia pochodnych

sulfonowych. Już 4-hydroksylowa pochodna ulega dalszej transformacji i wydalaniu przez nerki. Z tego też powodu lek ten może być uznany za niemal pozbawiony możliwości wchodzenia w niebezpieczne interakcje z innymi lekami [36]. Wykazano ponad wszelką wątpliwość brak interakcji pantoprazolu z: antypiryną, kofeiną, klaritromycyną, cyklosporyną, diazepamem, diklofenakiem, digoksyną, etanolem, glibenklamidem, lewotyroksyną, metoprololem, naproksenem, nifedypiną, fentoiną, pochodnymi kumaryny i warfaryną, naproksenem, takrolimusem i teofiliną [21]. Badania porównawcze dotyczące interakcji z diazepamem wykazały, że esomeprazol w porównaniu do pantoprazolu zwiększał o 28% biodostępność i maksymalne stężenie diazepamu a różnice te były wysoce statystycznie i klinicznie istotne (spowolnienie czasu reakcji, patologiczna senność) [37].

## Podsumowanie

Specyfika oddziałów intensywnej terapii, ze względu na hospitalizowanych tu chorych, będących często w stanie bezpośredniego zagrożenia życia, stwarza specjalne wymogi dla stosowanych w intensywnej terapii leków. Wysokie dawki silnie działających leków, terapia wielolekowa, kwasica metaboliczna, niedotlenienie, mechaniczna wentylacja, wstrząs, zaburzenia elektrolitowe, koagulologiczne, niewydolność serca, układu oddechowego, nerek, wątroby, sepsa i inne

stany zagrożenia, to niezwykle trudne sytuacje, z jakimi stykają się anesteziolodzy i lekarze innych specjalności pracujący w OIT. Wysokie wymagania stawiane używanym w OIT lekom dotyczą także tych z grupy PPI. Powinny to być leki w formułacji dożylniej, skuteczne, o szybkim, przewidywalnym czasie eliminacji, bezpieczne w stanach bezpośredniego zagrożenia życia, niewchodzące w interakcje z innymi używanymi w terapii stanów intensywnych lekami. Wydaje się, że jeśli chodzi o leki z grupy PPI takim racjonalnym wyborem staje się obecnie pantoprazol, skuteczny inhibitor pompy protonowej, pozbawiony ryzyka aktywacji w tkankach poza śluzówką żołądka, bezpieczny w niewydolności nerek i wątroby [38,39] o przewidywalnej liniowej kinetyce, niestwarzający ryzyka niedających się przewidzieć niekorzystnych interakcji z innymi używanymi w OIT lekami.

Adres do korespondencji:

Andrzej S. Banyś  
Klinika Anestezjologii i Intensywnej  
Terapii Kardiologicznej  
I Katedra Kardiologii i Kardiochirurgii  
Uniwersytetu Medycznego w Łodzi  
USK Nr 3 im. Dr. S. Sterlinga  
ul. Sterlinga 1/3; 91-425 Łódź  
Tel. (+48 22) 627 39 86  
E-mail: andrzej.banys@umed.lodz.pl

## Piśmiennictwo

1. Metz Stollman N, Metz DC. Pathophysiology and prophylaxis of stress ulcer in intensive care unit patients. *Journal of Critical Care* 2005; 20(1): 35-45.
2. Leontiadis GI, Sharma VK, Howden CW. Proton pump inhibitor treatment for acute peptic ulcer bleeding. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2006; Issue 1. Art. No.: CD002094. DOI: 10.1002/14651858.CD002094.pub3.
3. Stephen B. Science review: the use of proton pump inhibitors for gastric acid suppression in critical illness. *Critical Care* 2005; 9: 45-50.
4. Rys P, Wrzosek A, Landa K. The comparative analysis of efficacy and safety of omeprazole and pantoprazole based on head to head trials in patients with reflux esophagitis. *Ital J Public Health* 2005; 2: suppl 1: 188.
5. Klok RM, Postma MJ, van Hout BA, Brouwers JR. Meta-analysis: comparing the efficacy of proton pump inhibitors in short-term use. *Aliment Pharmacol Ther* 2003; 17: 1237-45.
6. Modlin IM, Sachs G. Acid related diseases. Biology and treatment. Second edition. Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins; 2004.
7. Lin HJ, Lo WC, Cheng YC, Perng CL. Effects of 3-day IV pantoprazole versus omeprazole on 24-hour intragastric acidity at 3 days in Chinese patients with duodenal ulcer: A single-center, prospective, randomized, comparative, pilot trial. *Clin Ther* 2006 Sep; 28(9): 1303-7.
8. Piccoli F, Ory G, Hadengue A, Beglinger C, Degen L. Effect of intravenous esomeprazole 40 mg and pantoprazole 40 mg on intragastric pH in healthy subjects. A prospective, open, randomised, two-way cross-over comparative study. *Arzneimittelforschung*. 2007; 57(10): 654-8.
9. Zhonglin Y, Sanren L, Huiji W. Effectiveness and safety of pantoprazole i.v. and omeprazole i.v. in the treatment of patients with peptic ulcer bleeding. *J Gastroenterol Hepatol* 2002; 17(Suppl. A257): 1.

10. Fock KM, Ang TL, Bee LC, Lee EJ. Proton Pump Inhibitors. Do Differences in Pharmacokinetics Translate into Differences in Clinical Outcomes? *Clin Pharmacokinet* 2008; 47 (1): 1-6.
11. Sachs G, Shin JM. The basis of differentiation of PPIs. *Drugs of Today* 2004; 40(suppl.): 9-14.
12. Shin JM, Sachs G. Differences in binding properties of two proton pump inhibitors on the gastric H<sup>+</sup>, K<sup>+</sup>-ATPase in vivo. *Biochem Pharmacol* 2004; 68(11): 2117-27.
13. Sachs G, Shin JM, Pratha V, Hogan D. Synthesis or rupture: Duration of acid inhibition by proton pump inhibitors. *Med Actual* 2003; 39(suppl.): 11-14.
14. Kearns GL, Blumer J, Schexnayder S, James LP, Adcock KG, Reed MD, et al. Single-dose pharmacokinetics of oral and intravenous pantoprazole in children and adolescents. *J Clin Pharmacol* 2008 Nov; 48(11): 1356-65. Epub 2008 Jul 29.
15. Bajaj JS, Dua KS, Hanson K, Presberg K. Prospective, randomized trial comparing effect of oral versus intravenous pantoprazole on rebleeding after nonvariceal upper gastrointestinal bleeding: a pilot study. *Dig Dis Sci* 2007 Sep; 52(9): 2190-4. Epub 2007 Apr 11.
16. Pratha VS, Lynn RB, Karlstadt RG, Burton MS, Hogan DL. Gastric pH above 2.5 is of limited use as a measure of acid inhibition. *Am J Gastroenterol* 2003; 98(suppl. 9): 24.
17. Pratha VS, Hogan DL, Lane JR, Williams PJ, Burton MS, Lynn RB, Karlstadt RG. Inhibition of Pentagastrin-Stimulated Gastric Acid Secretion by Pantoprazole and Omeprazole in Healthy Adults. *Digestive Diseases and Sciences* 2006; 51(1): 123-31.
18. Parsons ME. Pantoprazole, a new proton-pump inhibitor, has a precise and predictable profile of activity. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 1996; 8(Suppl 1): S15-S20.
19. Kromer W. The relationship between pH-selectivity, chirality and efficacy of gastric proton pump inhibitors. *Current Topics in Pharmacology* 2000; 5: 45-69.
20. Elewaut A, Imschoot J. *Gastroenterology* 2004; 126(4): Suppl 2: A310.
21. Blume H, Donath F, Warnke A, Schug BS. Pharmacokinetic drug interaction profiles of proton pump inhibitors. *Drug safety* 2006; 29(9): 769-84.
22. Meyer UA. Overview of enzymes of drug metabolism. *J Pharmacokinet Biopharm* 1996; 24: 449-59.
23. Howden CW. Clinical pharmacology of omeprazole. *Pharmacokinet* 1991; 20: 38-49.
24. Andersson T, Miners JO, Veronese ME, et al. Identification of human liver cytochrome P450 isoforms mediating omeprazole and bioavailability of omeprazole after single and repeated oral metabolism. *Br J Clin Pharmacol* 1993; 36: 521-30.
25. Sutfin T, Balmer K, Boström H, et al. Stereoselective interaction of omeprazole with warfarin in health men. *Ther Drug Monit* 2003; 56: 232-7.
26. Bottier Y, Tybring G, Gotharson E, et al. Inhibition of the sulfoxidation of omeprazole by ketoconazole in poor and extensive metabolizers of S-mephentoin. *Clin Pharmacol Ther* 1997; 62: 384-91.
27. Furuta T, Ohashi K, Kobayashi K, Iida I, Yoshida H, Shirai N, et al. Effects of clarithromycin on the metabolism of omeprazole in relation of CYP2C19 genotype status in humans. *Clin Pharmacol Ther* 1999; 66: 265-74.
28. Einarson TR, Metge CJ, Iskudjian M, Mukherjee J. An Examination of the Effect of Cytochrome P450 Drug Interactions of Hydroxymethylglutaryl-Coenzyme A Reductase Inhibitors on Health Care Utilization: A Canadian Population-Based Study. *Clin Ther* 2002; 24(12): 2126-36.
29. Sipe BE, Jones RJ, Bokhart GH. Rhabdomyolysis causing AV blockade due to possible atorvastatin, esomeprazole and clarithromycin interaction. *Ann Pharmacother* 2003; 37: 808-11.
30. Pezalla E, Day D, Pulliadhath I. Initial Assessment of Clinical Impact of a Drug Interaction Between Clopidogrel and Proton Pump Inhibitors. *J Am Coll Cardiol* 2008; 52: 1038-9.
31. Gilard M, Arnaud B, Cornily JC, Le Gal G, Lacutet K. Influence of Omeprazole on the Antiplatelet Action of Clopidogrel Associated With Aspirin The Randomized, Double-Blind OCLA (Omeprazole CLopidogrel Aspirin) Study. *J Am Coll Cardiol* 2008; 51(3): 256-60.
32. Gurbel PA, Lau WC. Omeprazole: a possible new candidate influencing the antiplatelet effect of lopidogrel. *J Am Coll Cardiol* 2008; 51(3): 261-3.
33. Siller-Matula JM, Spiel A, Lang I, Kreiner G, Christ G, Jilma B. Effects of pantoprazole and esomeprazole on platelet inhibition by clopidogrel. *Am Heart J* 2008 Jan; 157(1): 148.e1-5. Epub 2008 Nov 6.
34. Umemura K, Furuta T, Kondo K. The common gene variants of CYP2C19 affect pharmacokinetics and pharmacodynamics in an active metabolite of clopidogrel in healthy subjects. *J Thromb Haemost* 2008 Aug; 6(8): 1439-41. Epub 2008 Jun 4.
35. Lou HY, Chang CC, Sheu MT, Chen YC, Ho HO. Optimal dose regimens of esomeprazole for gastric acid suppression with minimal influence of the CYP2C19 polymorphism. *Eur J Clin Pharmacol* 2009 Jan; 65(1): 55-64. Epub 2008 Aug 27.
36. Steinijans VW, Huber R, Hartmann M, Zech K, Bliesath H, Wurstw W, et al. Lack of pantoprazole drug interactions in man: an updated review. *Int J Clin Pharmacol Ther* 1996; 34(6): 243-62.
37. Drewelow B, Schaffler K, Reitmeir P. Superior interaction profile of pantoprasole vs esomeprasole after single dose diazepam regarding pharmacodynamic (PD) and kinetic (PK) parameters. *Can J Gastroenterol* 2006; 20, Suppl A: 144.
38. Kliem V, Bahlmann J, Hartmann M, Huber R, Luhmann R, Wurst W. Pharmacokinetics of pantoprazole in patients with end-stage renal failure. *Nephrol Dial Transplant* 1998; 13: 1189-93.
39. Robinson M, Horn J. Clinical pharmacology of proton pump inhibitors: what the practising physician needs to know. *Drugs* 2003; 63(24): 2739-54.