

Blokátory protonové pumpy v terapii peptických lézí

prof. MUDr. Petr Dítě, Ph.D.¹, MUDr. Radek Kroupa, Ph.D.², MUDr. Ivo Novotný, CSc.³, MUDr. Martina Jelšíková⁴

¹Akademické centrum digestivní onkologie Lékařské fakulty Ostrava

²Interní gastroenterologická klinika, FN Brno

³Endoskopické oddělení, Masarykův onkologický ústav Brno

⁴Interní klinika, FN Ostrava

Terapie onemocnění, asociovaných s přítomností žaludeční kyseliny solné, prošla od r. 1910, kdy byla do klinické praxe uvedena poprvé antacida, bouřlivým vývojem.

V poslední době jsou nejúčinnějšími léky, z pohledu intenzity a doby suprese žaludeční kyseliny solné, nepochybně léky označené jako blokátory protonové pumpy. Jejich rozdělení na léky 1. a 2. generace vyjadřuje především změny v jejich farmakokinetice a farmakodynamice.

Léky jsou podány ve formě prodrugu a teprve v parietální buňce žaludeční sliznice jsou měněny na formu účinnou. Jejich metabolismus prostřednictvím jaterního cytochromu p450 je zdrojem možných lékových interakcí, které se jen minimálně týkají pantoprazolu, díky jeho metabolické konverzi na sulfát.

Výhodou léků je, že jejich sekreční funkce je potlačena blokací nitrobuněčné struktury, označené jako K-ATPáza (protonová pumpa) a ne zablokováním pouze některého z receptorů na povrchu parietální buňky, např. H₂ receptoru.

Mezi jednotlivými blokátory jsou, kromě možných interakcí, nepochybně rozdíly, např. pokud jde o rychlost nástupu supresorického účinku nebo dobu trvání suprese žaludeční kyseliny chlorovodíkové, ale vesměs platí, že všechny tyto léky jsou léky neobyčejně účinnými a bezpečnými. Vedlejší účinky, především při dlouhodobé medikaci, byly popsány, ale nejsou četné.

Klíčová slova: blokátory protonové pumpy, prodrug, K-ATPáza, lékové interakce, vedlejší účinky léčby PPI.

Proton pump inhibitors in peptic lesions therapy

The treatment of diseases related to the presence of gastric hydrochloric acid has gone through a tumultuous development since 1910 when antacids were first introduced in clinical practice.

Recently, the drugs referred to as proton pump inhibitors have undoubtedly been the most effective drugs in terms of the intensity and duration of suppression of gastric hydrochloric acid. Their division into first- and second-generation drugs mainly reflects the changes in their pharmacokinetics and pharmacodynamics.

The drugs are administered as a prodrug and only converted into an active form in the parietal cell of the gastric mucosa. Their metabolism through the hepatic cytochrome p450 is a source of possible drug interactions that only minimally involve pantoprazole, due to its metabolic conversion into sulphate.

An advantage of the drugs is that their secretory function is suppressed by blocking the intracellular structure, referred to as K-ATPase (proton pump), and not by blocking only some of the receptors on the surface of the parietal cell, e. g. the H₂ receptor.

In addition to possible interactions, the individual inhibitors clearly differ in terms of the rapidity of onset of the suppressor effect or the duration of suppression of gastric hydrochloric acid; however, it is generally true that all these drugs are exceedingly effective and safe. Side effects, particularly with long-term medication, have been reported, but are not numerous.

Key words: proton pump inhibitors, prodrug, K-ATPase, drug interactions, side effects of PPI treatment.

Med. praxi 2012; 9(11): 423–426

V historii studia a identifikace žaludeční kyseliny chlorovodíkové jsou počátky spojeny s nálezy a názory italského fyziologa Lazzaro Spallanzaniho (1729–1799) a francouzského badatele René de Réaumur (1683–1757). Spallanzani propagoval teorii chemické destrukce stravy a označil potravu dezintegrující substancí jako „gastric juice“ s tím, že v žaludku je neutrální prostředí, francouzský badatel poprvé hovořil o tom, že žaludeční šťáva je kyselé povahy (1). Prvenství v identifikaci přítomnosti kyseliny chlorovodíkové v žaludku patří Williamu Proutovi, který v r. 1823

přednesl v Royal Society of London výsledky svých bádání. Následovala celá řada badatelů, kteří různou měrou přispěli k identifikaci regulace žaludeční sekrece a k morfologii žaludeční sliznice. Mezi nimi je třeba uvést českého vědce J. E. Purkyně, který jako první popsal základní typy žaludečních žlázek pomocí světelného mikroskopu.

Když chorvatský vědec Dragutin (Carl) Schwarz v r. 1910 poprvé popsal úlohu kyseliny žaludeční při vzniku vředu svým tvrzením „Bez kyseliny není vředu“, zahájil tak nepochybně éru moderní terapie stavů asociovaných s žaludeční

kyselinou chlorovodíkovou, která u nich působí jako tzv. agresivní faktor. Stejný D. Schwarz tak poprvé popsal i léčebný efekt skupiny léků, označených jako antacida.

V současnosti jsou antacida používána především k rychlému ovlivnění symptomů jak vředové nemoci, tak pyrózy, avšak k hojení vředových lézí ani refluxní nemoci se nehodí, jejich dávkování se vyznačuje nízkou compliance, řadou vedlejších účinků a především doba suprese žaludeční kyseliny posuzována dle žaludečního pH je neobyčejně krátká (2).

Významným terapeutickým mezníkem bylo zavedení blokátorů histaminových receptorů žaludeční parietální buňky (H2 blokátory). Parietální buňka má na svém povrchu tři receptory – histaminový, muskarinový a gastrinový. Stimulace parietální buňky je tak zajištěna díky těmto receptorům, ale H2 blokátory blokují pouze jeden z receptorů. Tím lze vysvětlit menší supresivní efekt, který je obvykle posuzován dobou, po kterou je žaludeční pH vyšší než 4,0, než je tomu u blokátorů protonové pumpy (PPI).

V současné době jsou nejefektivnějšími léky z pohledu doby suprese a intenzity suprese žaludeční kyseliny solné, blokátory protonové pumpy (3). Chemický základ všech současných PPI je shodný – základem je benzimidazolový kruh a pyridinový kruh. Ale odlišnými jsou tzv. postranní specifické substituce, na základní kruhy navázané (4).

Po řadě dílčích neúspěchů byl v r. 1974 syntetizován preparát TIMOPRAZOL a následně v r. 1976 substance PICOPRAZOL. Jeho supresivní efekt byl již markantní, ale problémem byla jeho toxicita a především silný kancerogenní efekt. A tak až v r. 1978 byl syntetizován a úspěšně vyzkoušen v četných experimentálních a v klinických studiích preparát, který dnes známe pod označením OMEPRAZOL.

Na světovém trhu je řada molekul blokátorů protonové pumpy, kromě omeprazolu je to pantoprazol a lanzoprazol, označované jako tzv. prvogenerační preparáty, a rabeprazol s es-omeprazolem, o kterých se také hovoří jako o blokátorech protonové pumpy druhé generace.

Metabolismus všech blokátorů protonové pumpy je více či méně závislý na izoformách jaterního cytochromu P450 (CYP), CYP3A4 a CYP2C19. Tyto hem obsahující enzymy jsou abundantně exprimovány hepatocyty, v nichž jsou lokalizovány v endoplazmatickém retikulu, spolu s dalšími přídatnými proteiny. Zde CYP katalyzuje vícestupňovou oxidativní reakci, kdy jsou inaktivní xenobiotika měněny na aktivní skupiny podaného substrátu (5).

Právě odlišnost metabolismu PPI vysvětluje jejich rozdílné lékové interakce. Zřejmě nejvíce selektivním stran vztahu k cytochromu je pantoprazol, es omeprazol se metabolizuje z 1/3 přes CYP3A4 a zbytek přes CYP2C19, kde se ale metabolizuje řada dalších léků – např. antiagregans clopidogrel.

Při léčbě PPI jsou evidentní některé individuální zvláštnosti v reakci nemocných na léčbu. Existuje rozdílná odpověď nemocných na léčbu z pohledu četnosti refrakterních lézí, toto číslo

Tabulka 1. Efekt různých režimů antisekreční léčby (Katz a Tutuian)

Účinnost	Terapeutický režim
NEJVYŠŠÍ	PPI 2x denně a večerní aplikace H2 blokátoru
	PPI 2x denně
	PPI 1x ráno a H2 blokátor 1x večer
	PPI 1x ráno
NEJNIŽŠÍ	Vysoká dávka H2 blokátoru
	Standardní dávky H2 blokátoru

je menší obecně pro nemocné léčené PPI, než je tomu při léčbě H2 blokátory (6). Avšak malá skupina nemocných je charakterizována tzv. omeprazolovou rezistencí. Omeprazolová rezistence je definována jako neovlivnění žaludečního pH nad hodnotu 4,0 po 50 % celkového sledovaného času měření, které je obvykle uváděno jako interval 24 hodin. Pravděpodobnou příčinou tohoto stavu je defekt mutace pro cystein 813 a 822 (7). Stejně je třeba zmínit skutečnost, že u některých osob je lepší výsledek kombinační terapie PPI s blokátory H2 receptoru než např. vyšší dávka PPI. H2 blokátory jsou účinné při ovlivnění bazální žaludeční sekrece, ale méně účinné v ovlivnění žaludeční sekrece stimulované jídlem.

Na lékovém trhu je „nejmladším“ zástupcem PPI léků opticky pravotočivý izomer omeprazolu S-omeprazol, který se vyznačuje vysokým tzv. first pass efektem, tj. k cílovým buňkám se, po vstřebání a průchodu játry, účinná substance dostává ve významně vyšším množství vlastní účinné látky oproti jiným preparátům (8, 9).

Blokátory protonové pumpy jsou účinné především v ovlivnění postprandiální žaludeční sekrece, což v praxi znamená, že jejich aplikace je nejvhodnější a nejefektivnější nalačno 30–60 minut před prvním (ranním) jídlem. Samozřejmě, že u některých osob může být vhodné měnit dobu podávání léku v průběhu dne, avšak nic to nemění na tom, že je třeba lék podávat vždy před jídlem a ne s jídlem. Vysvětlením tohoto tvrzení je známý fakt, že množství protonových pump v parietální buňce je nejvyšší po dlouhodobém lačnění a pak i supresivní efekt, závislý na množství suprimovaných protonových pump, bude nejvyšší. Jednou denně podaná standardní dávka PPI (např. 20 mg omeprazolu nebo 30 mg pantoprazolu) inhibuje maximální výdej žaludeční kyseliny solné v 66 % po dobu až 5 dnů (10, 11). Avšak nástup suprese u blokátorů protonové pumpy je pomalejší než je tomu u H2 blokátorů. Proto z praktického důvodu se doporučuje začít léčbu PPI v dávce 2 x 1 kapsle denně po dobu prvních 2–3 dnů (11).

Hlavními indikacemi podávání blokátorů protonové pumpy jsou (12–18):

- Peptické vředové léze
- Gastroezofageální reflux
- Protekce sliznice žaludku a dvanáctníku proti poškození léky (především nesteroidní anti-revmatika)
- Zollinger-Ellisonův syndrom
- Eradikační léčba infekce *Helicobacter pylori*
- Jiné hypersekreční stavy

Blokátory protonové pumpy na světovém trhu:

- Omeprazol
- Pantoprazol
- Lanzoprazol
- Rabeprazol
- Es-omeprazol
- Tenatoprazol (klinické studie)

Všechny uvedené léky jsou podány jako prodrug ve formě perorální, intravenózní forma na našem trhu je u omeprazolu a pantoprazolu. Efekt všech těchto preparátů je realizován prostřednictvím ovlivnění funkce protonové pumpy, ale rozdílné vlastnosti díky chemické skladbě jsou v oblasti jejich farmakokinetiky, farmakodynamiky a lékových interakcí (19). Existuje řada studií, prokazujících z klinického hlediska, že při použití ekvivalentních dávek léků lze zaznamenat i jejich ekvivalentní účinnost (20, 21). Jako ekvivalentní dávka je udávána dávka 20 mg omeprazolu, 30 mg lanzoprazolu a 40 mg pantoprazolu, resp. 40 mg esomeprazolu. NICE (National Institute for Clinical Excellence) potvrdila, že nelze v obecné rovině potvrdit rozdíly mezi PPI blokátory, ale že v konkrétních případech jejich aplikace z pohledu speciálních klinických indikací je využití závislé na individuálním rozhodování se ordinujícího lékaře (22). Tzv. první generace blokátorů protonové pumpy se vyznačuje poměrně pomalým nástupem jejich ovlivnění struktury protonové pumpy a ne vždy dostatečně vysokým supresivním efektem v intervalu 24 hodin, což je jedním z vysvětlení jejich selhávání u osob s nočním refluxem (NAB). Dalším nedostatkem při jejich aplikaci jsou možné lékové interakce. Z pohledu existence lékových interakcí je nejméně interakcí prokázáno při podávání pantoprazolu (4).

Blokátory protonové pumpy druhé generace mají některé odlišnosti proti lékům generace první. Jednou z jejich výhod je tzv. first pass efekt, tj. po průchodu a metabolizování substance játry je vysoký podíl již aktivní substance transportován k cílovému orgánu, z čehož lze odvodit i vyšší terapeutický efekt léku (8, 22).

V budoucnu lze očekávat jednak objevení nových PPI molekul a zavedení nových galenických forem PPI. Jako slibné se ukazuje např. lansoprazol ODT forma (lansoprazole orally disintegrating tablets), zlepšující compliance léčby, jejich použití je možné i bez zapití tekutinou anebo u osob s poruchou polykání (24, 25). Tato forma léků se skládá z mikročastic a podobně jako tomu je např. u omeprazolu, patří mezi tzv. MUPS formy (multiple-unit pellet system). Na trhu je k dispozici DR-forma léků (delayed-release), kterou se vyznačuje např. pantoprazol nebo rabeprazol, jejich účinná substance je chráněna tzv. enteric-coated obalem. Smyslem je zajistit co nejvyšší resorpci podaného množství léku.

Opakem ODT formy lansoprazolu je forma IR omeprazolu (immediate-release), kdy lék je podán jako čistý, proti žaludeční kyselině solné nechráněný omeprazol, doplněný o sodium bikarbonát (26, 27). Vlastní galenickou formou jsou sáčky anebo forma žvýkačky s různou příchutí.

Nejnovějším blokátorem protonové pumpy na našem trhu se stává ESOMEPRAZOL. Nepochybnou výhodou esomeprazolu je precizní kontrola kyselé žaludeční sekrece, a to zřejmě díky velice rychlému first-pass efektu játry. Tím lze vysvětlit rychlý nástup účinku stran ovlivnění subjektivních příznaků. Randomizovaná studie porovnávající esomeprazol s pantoprazolem prokázala 24h ambulantním měřením intragastrického pH vyšší účinnost esomeprazolu podávaného *per os* 2x denně 40 mg než pantoprazolu 2x denně 40 mg. Esomeprazol byl schopen udržet intragastrické pH větší než 4 po dobu více jak 16 h denně (28). Dávka 40 mg esomeprazolu denně efektivně léčí refluxní chorobu jícnu, nebyly pozorovány výhody v dělení celkové dávky do více dílčích. Přítomnost *H. pylori* nemá na výsledky léčby po 8 týdnech vliv. Esomeprazol v dávce 40 mg denně je v rychlé úlevě od pyrózy u endoskopicky prokázané refluxní choroby jícnu účinnější než esomeprazol 20 mg, pantoprazol 40 mg a lansoprazol 30 mg denně. Po osmítýdenní léčbě nebyly mezi úlevou od symptomů nalezeny rozdíly mezi omeprazolem, pantoprazolem, lansoprazolem a esomeprazolem (29).

Esomeprazol v dávce 40 mg denně je účinnější v léčbě středně závažné až závažné erozivní

ezofagitidy (Los Angeles klasifikace C nebo D) než lansoprazol 30 mg denně. Také signifikantně více ulevuje od symptomů v porovnání s lansoprazolem (30).

Rovněž nástup suprese a intenzita suprese je rychlejší, resp. větší. U osob s erozivní ezofagitidou stupně A a B dle Los Angeles klasifikace, je stejně účinná dávka 40 mg esomeprazolu 1x denně jako tato dávka podávaná 2x denně.

Esomeprazol 20 mg nebo 40 mg denně zabránil u rizikových pacientů užívajících COX-2 selektivní i neselektivní antirevmatika vředové choroby signifikantně více v porovnání s placebem zabránění vzniku gastropatie (31).

Studie zahrnující populaci pacientů se žaludeční nebo duodenální vředovou chorobou a s kontinuální terapií COX-2 selektivními i neselektivními antirevmatiky prokázala vyšší účinnost esomeprazolu 40 mg nebo 20 mg denně na hojení vředů v porovnání s ranitidinem 150 mg dvakrát denně během osmítýdenní léčby.

Účinnost 20 mg a 40 mg esomeprazolu denně při šestiměsíčním podávání byla prokázána i u úlevy od gastrointestinálních symptomů (pyróza, bolest v epigastriu, dyskomfort) spojených s užíváním COX-2 selektivních i neselektivních antirevmatik. Esomeprazol byl signifikantně účinnější než placebo jak ve zmírnění symptomů, tak ve vlivu na kvalitu života (32).

Z tohoto krátkého hodnocení lze uzavřít, že esomeprazol bude jistým přínosem v léčbě acid related diseases především díky jeho rychlému nástupu účinku (vysoká suprese HCl i ovlivnění symptomů), významně vyšší efektivitě hojení těžších forem refluxní ezofagitidy (o cca 10 % oproti ostatním PPI) a precizní kontrole produkce žaludeční kyseliny chlorovodíkové (26). V ostatních indikacích, např. eradikace *H. pylori* nejsou výsledky použití esomeprazolu výrazně lepší.

Dlouhodobá léčba inhibitory protonové pumpy

Refluxní nemoc jícnu, vředová choroba gastroduodena a prevence poškození žaludeční sliznice vlivem nesteroidních antirevmatik jsou často indikací dlouhodobého podávání inhibitorů protonové pumpy. Potenciální rizika dlouhodobé suprimované tvorby kyseliny solné v žaludku jsou spojena s malabsorpcí určitých látek z potravy a jejich karencí, bakteriálním přerůstáním a zvýšeným výskytem infekcí nebo ovlivněním regulace proliferace buněk žaludeční sliznice. Individuální rizika jsou nízká, podklady pro jejich hodnocení pocházejí většinou z populačních studií. Na základě do-

stupných údajů lze identifikovat potenciálně rizikové skupiny nemocných (33). U pacientů s chronickou pangastritidou (nejčastěji *H. pylori*) může být potencován úbytek žlázek s přechodem do atrofie, byla pozorována hyperplazie enterochromaffin-like buněk v žaludeční sliznici a mírná hypergastrinémie (34). V poslední době je popisován zvýšený výskyt zcela benigních polypů z fundických žlázek právě ve vztahu k rozšíření antisekreční léčby (35). Vyšší výskyt jiných nádorů u lidí nebyl potvrzen.

Může rovněž docházet k omezené dostupnosti a vstřebávání anorganických forem železa, vápníku a hořčíku. Lze uvažovat o možném riziku léčby PPI pro vznik osteoporózy (a fraktur), převážně u postmenopauzálních žen, zvláště jsou-li asociovány i jiné rizikové faktory. Dle aktuálních dat nelze však spolehlivě stanovit, zda za mírně zvýšený výskyt fraktur je zodpovědné právě užívání inhibitorů protonové pumpy, nebo zda jde o jiné vlivy (36).

Dlouhodobý vzestup žaludečního pH oslabuje jednu z bariér oproti náporu mikroorganismů z okolního prostředí. Je diskutován zvýšený výskyt střevních infekcí včetně *Clostridium difficile*, i mimořádných zánětlivých stavů, např. pneumonie. Nepochybně však je antisekreční léčba jen jedním z faktorů ovlivňujících vznik infekce, společně se závažností jiných přítomných onemocnění a současně užívanou ostatní medikací (37).

Z pohledu dlouhodobých rizik a bezpečnosti není mezi jednotlivými blokátory protonové pumpy známý žádný rozdíl. I když přínos léčby mnohonásobně převažuje možná teoretická rizika, je rozumné uvažovat o správné indikaci a podávání co nejnižší účinné dávky.

Případná léčba on-demand blokátory protonové pumpy je možná, ale vždy je třeba vážít indikaci a benefit takového léčby.

Literatura

1. Aihara T, Nakamura E, Amagase K, Tomita K, Fujishita T, Furutani K, Okabe S. Pharmacological control of gastric acid secretion for the treatment of acid-related peptic disease: past, present, and future. *Pharmacol Ther* 2003; 98: 109–127.
2. Feurle GE. The action of antacids on serum gastrin concentrations in man. *Klin Wochenschr* 1977; 55: 1039–1042.
3. Andersson T. Pharmacokinetics, metabolism and interactions of acid pump inhibitors – focus on omeprazole, lansoprazole and pantoprazole. *Clin Pharmacokinet* 1996; 31: 9–28.
4. Tytgat GNJ. Shortcomings of the first-generation proton pump inhibitors. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2001; 13(suppl 1): S29–S33.
5. Rettie AE, Jones JP. Clinical and toxicological relevance of CYP2C9: drug-drug interactions and pharmacogenetics. *Annu Rev Pharmacol Toxicol* 2005; 45: 477–494.
6. Gisbert JP, Gonzalez L, Calvet X, Roque M, Gabriel R, Pajares JM. Proton pump inhibitors versus H2-antagonists: a meta-analysis of their efficacy in treating bleeding peptic ulcer. *Aliment Pharmacol Ther* 2001; 15: 917–926.

7. Leite L, Lambrecht N, Sachs G, Castell D, Lagerstrom P. Is omeprazole resistance due to mutations of cysteine 813 or 822 in the acid pump? *Gastroenterology* 1995; 108: A147.
8. Hassan-Alin M, Niazi M, Röhss K, Sthenoff H. Esomeprazole, the S-isomer of omeprazole, is optically stable in humans. *Gastroenterology* 2000; 118(suppl 2): A1244–A1245.
9. Lehmann F, Hildebrand P, Beglinger C. New molecular targets for treatment of peptic ulcer disease. *Drugs* 2003; 63: 1785–1797.
10. Sachs G, Shin JM, Briving C, Wallmark B, Hersey S. The pharmacology of the gastric acid pump: the H⁺, K⁺ ATPase. *Annu Rev Pharmacol Toxicol* 1995; 35: 277–305.
11. Wolfe MM, Sachs G. Acid suppression: optimizing therapy for gastroduodenal ulcer healing, gastroesophageal reflux disease, and stress-related erosive syndrome. *Gastroenterology* 2000; 118(suppl 1): S9–S31.
12. Bazzoli F, BianchiPorro G, Bianchi MG, Molteni M, Pazzato P, Zagari RM. Treatment of *H. pylori* infection. Indications and regimens: an update. *Dig. Liver Dis* 2002; 34: 70–83.
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: 345–351.
14. Geun WP. Are there indications for intravenous acid inhibition in the prevention and treatment of upper GI bleeding? *Scand J Gastroenterol* 2000; 35(suppl 232): 10–20.
15. Leodolter A, Kulig M, Brasch H, Meyer-Sabellek W, Willich SN, Malfertheiner P. A meta-analysis comparing eradication, healing and relapse rates in patients with *Helicobacter pylori* – associated gastric or duodenal ulcer. *Aliment Pharmacol Ther* 2001; 15: 1949–1958.
16. Leontiadis GI, Sharma VK, Howden CW. Systematic review and meta-analysis: proton-pump inhibitor treatment for ulcer bleeding reduces transfusion requirements and hospital stay – results from the Cochrane Collaboration. *Aliment Pharmacol Ther* 2005; 22: 169–174.
17. Metz DC, Jensen RT. Advances in gastric antisecretory therapy in Zollinger-Ellison. *Front Gastrointest Res* 1995; 23: 240–257.
18. Tytgat GNJ, Noach LA, Rauws EAJ. *Helicobacter pylori* infection and duodenal ulcer disease. *Gastroenterol Clin North Am* 1993; 22: 127–139.
19. Juurlink DN, Gomes T, Ko DT, et al. A population-based study of the drug interaction between proton pump inhibitors and clopidogrel. *CMAJ* 2009; 180(7): 713–718.
20. Miner PB 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: 2616–2620.
21. Thomson ABR. Are the orally administered proton pump inhibitors equivalent? A comparison of lansoprazole, omeprazole, pantoprazole, and rabeprazole. *Curr Gastroenterol Rep* 2000; 2: 482–493.
22. Guidance on the use of proton pump inhibitors in the treatment of dyspepsia: NICE, UK: Technology Appraisal Guidance No 7, 2000 (www.NICE.org.uk).
23. Tonini M, Vigneri S, Savarino V, Scarpignato C. Clinical pharmacology and safety profile of esomeprazole, the first enantiomerically pure proton pump inhibitor. *Dig Liver Dis* 2001; 33: 720–730.
24. Baldi F, Malfertheiner P. Lansoprazole fast disintegrating tablet: a new formulation for an established proton pump inhibitor. *Digestion* 2003; 67: 1–5.
25. Freston JW, Kukulka MJ, Lloyd E, Lee C. A novel option in proton pump inhibitor dosing: lansoprazole orally disintegrating tablet dispersed in water and administered via nasogastric tube. *Aliment Pharmacol Ther* 2004; 20: 407–411.
26. Anonymous. Omeprazole/antacid-powder suspension-Santarus: omeprazole/sodium bicarbonate powder-Santarus, SAN 05. *Drugs R&D* 2004; 5: 349–350.
27. Castell D. Review of immediate-release omeprazole for the treatment of gastric acid-related disorders. *Expert Opin Pharmacother* 2005; 6: 2501–2510.
28. Miehlke S, Madisch A, Kirsch C, Lindner F, Kuhlisch E, Laass M, Knott H, Morgner A, Labenz J. Intragastric acidity during treatment with esomeprazole 40 mg twice daily or pantoprazole 40 mg twice daily—a randomized, two-way crossover study. *Aliment Pharmacol Ther* 2005; 21(8): 963–967.
29. Zheng RN. Comparative study of omeprazole, lansoprazole, pantoprazole and esomeprazole for symptom relief in patients with reflux esophagitis. *World J Gastroenterol* 2009; 15(8): 990–995.
30. Fennerty MB, Johanson JF, Hwang C, Sostek M. Efficacy of esomeprazole 40 mg vs. lansoprazole 30 mg for healing moderate to severe erosive oesophagitis. *Aliment Pharmacol Ther* 2005; 21(4): 455–463.
31. Scheiman JM, Yeomans ND, Talley NJ, Vakil N, Chan FK, Tulassay Z, Rainoldi JL, Szczepanski L, Ung KA, Kleczkowski D, Ahlborn H, Naesdal J, Hawkey C. Prevention of ulcers by esomeprazole in at-risk patients using non-selective NSAIDs and COX-2 inhibitors. *Am J Gastroenterol* 2006; 101(4): 701–710.
32. Hawkey CJ, Talley NJ, Scheiman JM, Jones RH, Långström G, Naesdal J, Yeomans ND. NASA/SPACE author group. Maintenance treatment with esomeprazole following initial relief of non-steroidal anti-inflammatory drug-associated upper gastrointestinal symptoms: the NASA2 and SPACE2 studies. *Arthritis Res Ther* 2007; 9(1): R17.
33. Kroupa R, Dolina J. Rizika dlouhodobé antisekreční terapie. *Vnitř Lék* 2010; 56(2): 115–119.
34. Solcia E, Fiocca R, Villani L, et al. Hyperplastic, dysplastic and neoplastic ECL-like proliferation of the gastric mucosa. *Am J Surg Pathol* 1995; 19(Suppl 1): S1–7.
35. Zelter A, Fernández JL, Bilder C, et al. Fundic gland polyps and association with proton pump inhibitor intake: a prospective study in 1,780 endoscopies. *Dig Dis Sci* 2011; 56(6): 1743–1748.
36. Ngamruengphong S, Leontiadis GI, Radhi S, Dentino A, Nugent K. Proton pump inhibitors and risk of fracture: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *Am J Gastroenterol* 2011; 106(7): 1209–1218.
37. Bavishi C, Dupont HL. Systematic review: the use of proton pump inhibitors and increased susceptibility to enteric infection. *Aliment Pharmacol Ther* 2011; 34(11–12): 1269–1281.

Článek přijat redakcí: 25. 3. 2012

Článek přijat k publikaci: 31. 7. 2012

prof. MUDr. Petr Dítě, DrSc.
Akademické centrum digestivní
onkologie Lékařské fakulty Ostrava
Dvořákova 7, 701 03 Ostrava
petr.dite@osu.cz

