

Rabeprazol – blokátor protonové pumpy

2. generace

prof. MUDr. Petr Dítě, DrSc.¹, MUDr. Hana Nechutová, Ph.D.², MUDr. Pavel Svoboda, Ph.D.¹,
MUDr. Bohumil Kianička, Ph.D.², MUDr. Pavel Klvaňa¹, MUDr. Tomáš Kupka¹, doc. MUDr. Arnošt Martínek, CSc.¹

¹Interní klinika Fakultní nemocnice Ostrava, Akademické centrum gastroonkologie Lékařská fakulta Ostrava

²II. interní klinika FN u sv. Anny v Brně, LF MU Brno

Zavedení blokátorů protonové pumpy v osmdesátých letech minulého století v léčbě chorob, souhrnně označených jako onemocnění asociovaná s žaludeční kyselinou chlorovodíkovou, se stalo zásadním přelomem z pohledu efektivity terapie těchto chorob. V současné době jsou blokátory protonové pumpy děleny na léky 1. generace (omeprazol, lansoprazol, pantoprazol) a 2. generace, kam řadíme optický izomer omeprazolu-esomeprazol a rabeprazol. Na českém farmaceutickém trhu je nejmladším zástupcem blokátorů protonové pumpy rabeprazol. Rabeprazol patří, podobně jako ostatní blokátory protonové pumpy, k lékům bezpečným, jeho výhodou oproti lékům tzv. 1. generace je rychlý nástup suprese produkce žaludeční kyseliny a tím i rychlý nástup ovlivnění klinických symptomů. Doba účinné suprese žaludeční kyseliny solné je dlouhá, trvá 14–16 hodin, vedlejší příznaky léčby, jako je bolest hlavy nebo průjem, nejsou čtenější než 1,6 %. Klinické studie prokazují velmi dobrou účinnost u osob s GERD, rabeprazol jako součást schématu eradikace *H. pylori* není lepší než např. použití eradikačního schématu s omeprazolem. Dobrý terapeutický efekt byl popsán v terapii akutních krvácení z vředových lézí, primárně ošetřených endoskopicky, kdy rabeprazol perorálně podaný byl stejně efektivní jako i.v. aplikovaný omeprazol. Vzhledem k odlišnostem metabolismu rabeprazolu jaterním cytochromem CYP450 oproti jiným blokátorům protonové pumpy má rabeprazol méně lékových interakcí. Rabeprazol je lékem s vysokou terapeutickou účinností u nemocí asociovaných s přítomností žaludeční kyseliny chlorovodíkové.

Klíčová slova: blokátor protonové pumpy, gastroezofageální reflux, vředová nemoc, rabeprazol.

Rabeprazole: a second-generation proton pump inhibitor

The introduction in the 1980s of proton pump inhibitors in the treatment of diseases, collectively referred to as gastric acid-related diseases, became a major breakthrough in terms of treatment efficacy for these conditions. Currently, proton pump inhibitors are divided into first-generation drugs (omeprazole, lansoprazole, pantoprazole) and second-generation drugs that include esomeprazole, the optical isomer of omeprazole, and rabeprazole. Rabeprazole is the most recent of the proton pump inhibitors available at the Czech pharmaceutical market. As other proton pump inhibitors, rabeprazole is safe and its advantage, in comparison with first-generation drugs, is a rapid onset of suppression of gastric acid production and, thus, a rapid onset of improvement of clinical symptoms. The duration of active suppression of gastric hydrochloric acid is long, lasting 14–16 hours, and the rate of side effects of treatment, such as headache or diarrhea, is not higher than 1.6%. Clinical trials demonstrate a very good efficacy in persons with GERD; rabeprazole as part of *H. pylori* eradication schedule is not superior to, for instance, the use of eradication schedule with omeprazole. A good therapeutic effect has been described in the treatment of acute bleeding from ulcer lesions, primarily managed endoscopically, in which rabeprazole administered orally was as effective as omeprazole given intravenously. Due to the differences of rabeprazole metabolism by cytochrome P450 compared to other proton pump inhibitors, there are fewer drug interactions with rabeprazole. Rabeprazole is a drug with a high therapeutic efficacy for diseases related to the presence of gastric hydrochloric acid.

Key words: proton pump inhibitor, gastroesophageal reflux, ulcer disease, rabeprazole.

Interní Med. 2013; 15(5): 179–183

Úvod

V historii studia a identifikace žaludeční kyseliny chlorovodíkové jsou zásadními nálezy a názory italského fyziologa Lazzaro Spallanzaniho (1729–1799) a francouzského badatele René de Réaumur (1683–1757). Spallanzani propagoval teorii chemické destrukce potravy a potravy dezintegrující látku označil jako „gastric juice“ v chemicky neutrálním prostředí, de Réaumur již hovořil o kyselé povaze žaludeční substance. Když v r. 1824 anglický badatel William Prout (1) poprvé identifikoval v žaludku přítomnost kyseliny chlorovodíkové, přispěl tak

nejen významně k poznání fyziologických žaludečních funkcí, ale zahájil tím i řadu dalších studií o významu této kyseliny v patofyziologii stavů, dnes označovaných jako onemocnění asociovaná s žaludeční kyselinou (acid related disease). V historii studia procesů žaludeční sekrece a regulace se na objevech podílela celá řada významných vědců, a je zvláště příjemné konstatovat, že svými objevy významným dílem přispěl i český fyziolog Jan Evangelista Purkyně, který poprvé pomocí mikroskopie identifikoval buněčné struktury žaludeční sliznice.

Přítomnost žaludeční kyseliny chlorovodíkové je nezbytným předpokladem aktivace neaktivního žaludečního pepsinogenu na aktivní pepsin, který má zásadní roli ve štěpení bílkovin na polypeptidy a na jednoduché peptidy a podílí se na procesu vstřebávání železa a resorpce vitamínu B12, nepřímo ovlivňuje regulaci pankreatické sekrece (2).

V roce 1910 chorvatský němec Karl Dragutin Schwarz stanovil postulát, že bez kyseliny není vředu (3), když žaludeční kyselina působí jako rizikový faktor poškození žaludeční sliznice, avšak

pouhá přítomnost žaludeční kyseliny chlorovodíkové není příčinou vzniku vředové slizniční léze, pouze podmínkou. Tak tomu je v případě, že nastala dysbalance mezi tzv. agresivními faktory a faktory projektivními (produkce alkalického hlenu na sliznici žaludku, prokrvení sliznice a její integrity). V této situaci patří kyselina chlorovodíková mezi faktor agresivní.

Stejný Karl Dragutin Schwarz v r. 1910 poprvé použil v terapii vředové nemoci antacidum. V současnosti se změnila sice indikace a význam užití antacid, ale jeho objev byl zásadního významu. Významným terapeutickým mezníkem v léčbě nemocí asociovaných, nebo indukovaných přítomností žaludeční kyseliny solnou a pepsinem, bylo zavedení blokátorů histaminového receptoru na povrchu parietální buňky. Skupina léků, dnes známá jako H₂ blokátory je stále indikována, i když jejich terapeutická účinnost byla překonána zavedením léků, označených jako blokátory protonové pumpy. Tyto léky mají v současnosti nejvyšší supresivní potenciál na produkci žaludeční kyseliny chlorovodíkové, a to zabívením struktury označené jako H⁺K-ATPáza (lokalizované v žaludeční parietální buňce, nikoliv na jejím povrchu, jako je tomu u receptorů parietální buňky) (4).

Obecné vlastnosti blokátorů protonové pumpy

V současné době jsou blokátory protonové pumpy členěny na léky tzv. 1. generace, kam patří omeprazol, lansoprazol a pantoprazol a na blokátory 2. generace, kam je řazen es-omeprazol a rabeprazol (5).

Pro obě skupiny platí, že ireverzibilně blokuje protonovou pumpu (H⁺K-ATPáza) vytvořením kovalentní vazby mezi reaktivní formou léčiva a molekulou cysteinu na povrchu molekuly H⁺K-ATPázy. Blokátory protonové pumpy jsou podávány jako neaktivní prodrug a v kyselém prostředí na apikálním pólu parietální buňky dochází ke konverzi prodrugu na formu aktivní-reaktivní metabolit.

Obecně významnou roli v transformaci prodrugu do aktivní formy blokátoru proto-

nové pumpy hraje proces jaterní oxidace prostřednictvím cytochromu P450 2C19 (CYP2C19) a CYP3A4. Toto platí ovšem jen zčásti pro metabolismus rabeprazolu, který je eliminován procesem redukce přes tzv. non-enzymatickou cestu za vzniku rabeprazol-thioeteru a pouze částečně proběhne metabolismus prostřednictvím CYP2C19 a CYP3A4. Rabeprazol-thioeter je dále stereoselektivně reoxidován, především na (R)-rabeprazol. Tato skutečnost činí z rabeprazolu lék, který je méně ovlivňován genovým polymorfismem CYP2C18 a CYP3A4 (6).

Rabeprazol, podobně jako es-omeprazol, je lékem s rychlým nástupem terapeutického účinku (7) ve smyslu zablokování protonové pumpy a navíc jeho supresivní efekt je uváděn jako velmi dlouhý (8). Typickým a významným je tzv. first-pass metabolický efekt játry a rychlejší, než tomu je u prvé generace blokátorů protonové pumpy (9). Měřením nočního žaludečního a jícnového pH bylo zjištěno, že suprese kyseliny u tzv. NAB (noční reflex) je významnější po podání rabeprazolu 20 mg než při standardní dávce omeprazolu (20 mg) nebo pantoprazolu (40 mg) (10).

Supresivní efekt rabeprazolu na produkci žaludeční kyseliny chlorovodíkové, podobně jako ostatních blokátorů protonové pumpy, závisí na dávce podaného léčiva. Jestliže použijeme hodnocení při ekvivalentních dávkách léků a porovnáváme průměrné procentuální trvání žaludečního pH více než 4,0 v průběhu sledování 24-pH-metrií u zdravých dobrovolníků, jsou výsledky příznivé pro rabeprazol při jednorázovém i opakovaném podání léku a jsou shodné s výsledkem u es-omeprazolu (tabulka 1).

Blokátory protonové pumpy jsou účinné především v ovlivnění postprandiální žaludeční sekrece, proto jejich aplikace je nejvhodnější minimálně 30 minut před jídlem, kdy je největší počet protonových pump aktivován a následně blokátorem protonové pumpy zablokován.

Hlavními indikacemi blokátorů protonové pumpy je terapie těchto onemocnění:

- peptické vředy
- gastroezofageální reflux
- protekce sliznice žaludku a dvanáctníku před poškozením některými léky
- Zollinger-Ellisonův syndrom
- eradikační terapie infekce *H. pylori*
- jiné hypersekreční stavy

Na našem trhu je nejnovějším blokátorem protonové pumpy rabeprazol.

Rabeprazol

Rebeprazol ve formě tzv. enteric-coated tablet, má farmakokinetickou vlastnost, že po perorální aplikaci dosahuje plazmatického vrcholu (C_{max}) již za 1,6–5 hodin od podání léku, je detekován v plazmě již za 0,5 hod. po popodání. Rabeprazol patří k lékům s nejrychlejší resorbovatelností ze všech PPI. Biodostupnost při srovnání s podáním intravenózním je 52 %. Protože nedochází k akumulaci léku, nedochází ani k farmakokinetickým změnám při opakovaném podání léku. Současné podání antacid neovlivňuje resorpci rabeprazolu. Jeho resorpce je ale ovlivněna v případě, že je s lékem současně podávána strava s vysokým obsahem tuků. Více než 96 % rabeprazolu je po vstřebání vázáno na plazmatické bílkoviny.

U lidí jsou hlavními plazmatickými metabolity rabeprazolu thioeter a karboxylová kyselina. Oba metabolity nemají významnější antisekreční aktivitu. In vitro bylo prokázáno, že rabeprazol je metabolizován non-enzymatickou redukcí na formu thioeteru, ale rovněž je zčásti metabolizován v jaterním cytochromu CYP450 3A (CYP3A) na sulfonový metabolit a cytochromem CYP450 2C19 (CYP2C19) na desmethylerabeprazol. Rabeprazol je vyloučen močí především jako karboxylová kyselina anebo jako konjugát merkapturové kyseliny.

Farmakodynamickou charakteristikou pro rabeprazol je velmi rychlý nástup účinku, kdy kromě rychlé metabolické cesty játry je i významnou jeho velice rychlá rabeprazolová resorpce. Proto supresivní efekt léku dosahuje maxima již v rozmezí 2–4 hodin od podání, což vede i k rychlému nástupu ovlivnění klinických symptomů. Po podání 20 mg rabeprazolu je průměrný inhibiční efekt, měřený po dobu 24 hod. 88 %. Rovněž doba, kterou přetrvává zvýšení žaludečního pH nad 3,0, je významně prodloužena, a to na 65 %

Rabeprazol – klinická data

Většina klinických studií hodnotí efekt rabeprazolu u nemocných s GERD v terapii vředové

Tabulka 1. Ovlivnění žaludečního PH ekvivalentními dávkami blokátoru protonové pumpy

substance	dávka	průměrný čas PH vyšší 4,0 (v %)	citace
			(po podání jedné dávky)
OME	20	30,4	(9)
ESOME	40	43,1	(12)
PANTO	40	29,2	(11), (14)
LANZO	30	39,1	(13)
RABE	20	42,8	(12), (15)

nemoci a v eradikaci *Helicobacter pylori*, naopak nejsou dosud reprezentativní studie o roli rabeprazolu např. v prevenci léky indukovaných slizničních lézí.

Reprezentativní studie 2 449 osob s diagnózou refluxní nemoci gastroezofageální, hodnotící symptomové změny – denní a noční pyrózu, regurgitaci a dysfagii po 4týdenní terapii 20 mg rabeprazolu, prokázala významné ovlivnění všech sledovaných parametrů (16). Nejvíce pozitivně byl ovlivněn příznak noční pyrózy u 90,7 % léčených, denní pyrózy u 82,5 %, regurgitace u 77,6 % a dysfagie u 75,1 %. Léčba byla bezpečná, bez významnějších vedlejších příznaků, nejčastějšími vedlejšími příznaky terapie byl průjem, bolest hlavy a nauzea. Tyto příznaky udávalo 1,0–1,6 % léčených osob. Další významná studie, provedená na 1 392 nemocných s GERD a porovnávající efekt léčby rabeprazolu v dávce 20 mg a es-omeprazolu v dávce 40 mg denně, nenalezla statisticky významné rozdíly při hodnocení ovlivnění pyrózy a žaludeční regurgitace do jícnu (17). Jestliže však byla dávka rabeprazolu zvýšena na 40 mg denně, byl efekt, z pohledu ovlivnění symptomů, lepší u skupiny osob léčených rabeprazolem (18).

V r. 2012 publikovaná japonská studie hodnotící eradikaci *H. pylori* u 3789 nemocných s průkazem positivity infekce *H. pylori* a s vředem žaludečním, duodenálním anebo s nálezem jizvy po zhojené vředové lézi. Eradikace byla prováděna trojkombinací rabeprazolu v dávce pouze 10 mg, ampicilinu 2x denně 750 mg a 2x denně klaritromycinu 200 mg nebo 400 mg. Pro zajímavost lze zmínit, že resistance na klaritromycin v Japonsku je okolo 30 %. Eradikační terapie byla podávána po dobu 7 dnů a eradikační efekt byl dosažen v 80,7 % případů. (21).

Randomizovaná studie Parka a spol. hodnotila efekt 7denní eradikační terapie a terapie sekvenční (19). Hodnoceno bylo celkem 348 nemocných, kteří byli po dobu 7 dnů léčeni klasickou kombinací – 1x denně rabeprazol 20 mg, 1 000 mg ampicilinu a 500 mg klaritromycinu 2x denně, sekvenční léčba spočívala v 5denní aplikaci 20 mg rabeprazolu 1x denně, 1 000 mg amoxicilinu 2x denně a v následujících 5 dnech bylo pokračováno v rabeprazolu 20 mg a kombinaci 500 mg klaritromycinu a 500 mg metronidazolu 2x denně.

Ve skupině osob léčených standardní trojkombinací byla eradikace nalezena v 62,2 % a u skupiny léčených modifikací sekvenční terapie v 77,8 % ($p=0,002$). Obecně lze konstatovat, že eradikační terapie s použitím rabeprazolu

není zásadně lepší než při použití jiného blokátoru protonové pumpy.

Jestliže byl porovnán efekt rabeprazolu (20 mg denně) u 109 osob s nekrvácjícím vředem indukovaným podáváním aspirinu (100 mg denně) a u 109 s vředovou nekrvácjící lézí při podávání clopidogrelu (75 mg denně) po dobu 12 týdnů, byl zjištěn úspěch terapie vředové léze u 86,2 % osob s clopidogrelem a u 90 % osob ve skupině s aspirinem (20). V této souvislosti je otázkou, jak rabeprazol ovlivňuje v rámci cytochromu P450 jeho CYP2C19. Velmi dobře metodicky zpracovaná studie Furuta a spol. (21) prokázala, že rabeprazol u tzv. rychlých metabolizátorů významně ovlivňuje CYP2C19 a trombocytární funkci, ale u metabolizátorů pomalých (DM decreased metabolisers), není inhibice aktivity trombocytů významněji prokazatelná.

Perorálně podaný rabeprazol v dávce 20 mg 2x denně po dobu 3 dnů se ukázal stejně efektivní terapií jako i.v. podávaný omeprazol v dávce 40 mg po dobu 12 hodin u osob po předchozím endoskopickém ošetření krvácjících žaludečních lézí. U obou skupin léčených nebyl rozdíl v počtu hospitalizačních dnů, objemu podaných transfuzí nebo nutnosti chirurgické revize, rekurentní krvácení ve skupině s omeprazolem bylo u 15,4 % osob a ve skupině s rabeprazolem u 16,7 % (22).

Rabeprazol, jako blokátor protonové pumpy 2. generace má všechny znaky této skupiny léků, jeho nepochybnou výhodou je velmi rychlý nástup suprese žaludeční kyseliny a rychlé ovlivnění symptomů. Při hodnocení efektu za použití tzv. ekvivalentních dávek léku, nejsou výsledky s rabeprazolem v terapii gastroezofageálního refluxu odlišné při srovnání s efektem es-omeprazolu, oba léky mají vysokou terapeutickou efektivitu. Nepochybnou výhodou rabeprazolu je delší interval suprese žaludeční kyseliny chlorovodíkové, což z klinického pohledu může být využito v terapii tzv. nočního gastroezofageálního refluxu (NAB). Vztah rabeprazolu k ovlivnění aktivace efektu trombocytů prostřednictvím cytochromu CYP450 je dán tím, zda se jedná o rychlé anebo pomalé metabolizátory, u kterých rabeprazol nemá zásadní efekt v ovlivnění aktivity trombocytů. Eradikační terapie *H. pylori* s rabeprazolem nepřináší vyšší eradikační efekt při použití standardní trojkombinace, tj. některý z blokátorů protonové pumpy a 2 antibiotika po dobu 10 dnů, dobré výsledky byly popsány při použití tzv. sekvenční eradikační léčby, kdy jako blokátor protonové pumpy byl použit rabeprazol.

Rabeprazol v doporučených dávkách byl prokázán jako lék bezpečný.

Blokátory protonové pumpy patří nejen mezi jednu z nejvíce předepisovaných skupin léků, ale patří mezi léky, které při správné indikaci a při správném dávkování jsou léky neobyčejně efektivními. Mezi jednotlivými PPI existují nikoliv nevýznamné rozdíly v jejich farmakokinetice, farmakodynamických vlastnostech, metabolismu anebo v lékových interakcích. Jejich znalost a respektování těchto rozdílů patří mezi zásadní požadavky k docílení optimálního terapeutického efektu (23).

Závěr

Zavedení blokátorů protonové pumpy v osmdesátých letech minulého století v léčbě chorob, souhrnně označených jako onemocnění asociovaná s žaludeční kyselinou chlorovodíkovou, se stalo zásadním přelomem z pohledu efektivity terapie těchto chorob. V současné době jsou blokátory protonové pumpy děleny na léky 1. generace (omeprazol, lansoprazol, pantoprazol) a 2. generace, kam řadíme optický izomer omeprazolu – esomeprazol a rabeprazol.

Na českém farmaceutickém trhu je nejmladším zástupcem blokátorů protonové pumpy rabeprazol. Rabeprazol patří, podobně jako ostatní blokátory protonové pumpy, k lékům bezpečným, jeho výhodou oproti lékům tzv. 1. generace je rychlý nástup suprese produkce žaludeční kyseliny a tím i rychlý nástup ovlivnění klinických symptomů. Doba účinné suprese žaludeční kyseliny solné je dlouhá, trvá 14–16 hodin, vedlejší účinky léčby, jako je bolest hlavy nebo průjem, nejsou četnější než 1,6 %.

Klinické studie prokazují velmi dobrou účinnost u osob s GERD, rabeprazol jako součást schématu eradikace *H. pylori* není lepší než např. použití eradikačního schématu s omeprazolem. Dobrý terapeutický efekt byl popsán v terapii akutních krvácení z vředových lézí, primárně ošetřených endoskopicky, kdy rabeprazol perorálně podaný byl stejně efektivní jako i.v. aplikovaný omeprazol. Vzhledem k odlišnostem metabolismu rabeprazolu jaterním cytochromem CYP450 oproti jiným blokátorům protonové pumpy má rabeprazol méně lékových interakcí.

Rabeprazol je lékem s vysokou terapeutickou účinností u nemocí asociovaných s přítomností žaludeční kyseliny chlorovodíkové.

Literatura

1. Prout W. On the nature of the acid and saline matters usually existing in stomach of animals. Philos. Trans R Soc London, 1824; 114: 45–49.
2. Langley JN, Edkins JS. Pepsinogen and pepsin. J. Physiol. 1886; 7: 371–415.

3. Schwarz C. Über penetrierende Magen-und Jejunalgeschwüre Beitr.Klin.Chir. 1910; 67: 96–128.
4. Besanson M, Simon A, Sachs G, Shin JM. Sites of reaction of the gastrin H₂-ATPase with extracytoplasmic thiol reagents. J.Biol.Chem. 1997; 272: 22438–22446.
5. Suganai K. Rabeprazole: quest for the best PPI. J.Gastroenterol. 2002; 37: 233–234.
6. Miura M, Satoh S, Tada H, et al. Stereoselective metabolism of rabeprazole-thioether to rabeprazole by human liver microsomes. Eur.J.Clin. Pharmacol. 2006; 62: 113–117.
7. Yamano S, Matsushita HO, Yanagiwara S. Plasma concentration of Rabeprazole after 8-week administration in gastroesophageal reflux disease patients and intragastric pH elevation. J.Gastroenterol.Hepatol. 2008; 23: 534–540.
8. Pantoflickova D, Dorta G, Ravic M, et al. Acid inhibition on the first day of dosing: comparison of four proton pump inhibitors. ATP 2003; 17: 1507–1514.
9. Williams MP, Sercombe J, Hamilton MI, Pounder RE. A placebo-controlled trial to assess the effects of 8 days of dosing with rabeprazole versus omeprazole on 24-h intragastric acidity and plasma gastrin concentration in young healthy male subjects. ATP 1998; 12: 1079–1089.
10. Warrington S, Baisley K, Boyce M, et al. Effects of rabeprazole, 20 mg esomeprazole, 20 mg, on 24-h intragastric pH and serum gastrin in healthy subjects. APT 2002; 16: 1301–1306.
11. Norris V, Baisley K, Dunn K, et al. Combined analysis of free crossover clinical pharmacology studies of effects of rabeprazole and esomeprazole on 24-h intragastric pH in healthy volunteers. ATP 2007; 25: 501–510.
12. Warrington S, Baisley K, Dunn K, et al. Effects of single doses of rabeprazole 20mg and esomeprazole 40mg on 24-h intragastric pH in healthy subjects. Eur.J.Clin.Pharmacol. 2006; 62: 685–691.
13. Freston J, Chiu YL, Pan WJ, et al. Effects on 24-hour intragastric pH: a comparison of lansoprazole administered nasogastrically in apple juice and pantoprazole administered intravenously. A.J.Gastroenterol. 2001; 96: 2058–2065.
14. Tolman KG, Taubel J, Warrington S, et al. Comparison of the effects of single and repeated oral doses of lansoprazole and rabeprazole on ambulatory 24-hours intragastric pH in healthy volunteers. Clin.Drug Invest. 2006; 26: 21–28.
15. Armstrong D, James C, Camacho F, et al. Oral rabeprazole vs.intravenous pantoprazole: a comparison of the effect on intragastric pH in healthy subjects. APT 2007; 25: 185–197.
16. Cutler A, Robinson M, Murthy A, DeLemos B. Rabeprazole 20mg for erosive esophagitis-associated symptoms in a large, community-based study: additional results. Dig.Dis. Sci 2010; 55: 338–345.
17. Maiti R, Jaida J, Israel PL, et al. Rabeprazole and esomeprazole in mild-to-moderate erosive gastroesophageal reflux disease: A comparative study of efficacy and safety. J Pharm and Pharmacother. 2011; 2(3): 150–157.
18. Fujioka T, Aoyama N, Sakai K, et al. A large-scale nationwide multicentric prospective observational study of triple therapy using rabeprazole, ampicillin, and clarithromycin for Helicobacter pylori eradication in Japan.J.Gastroenterol. 2012; 47: 276–283.
19. Park HG, Jung MK, Jung JT, et al. Randomized clinical trial: a comparative study of 10-day sequential therapy with 7-day standard triple therapy for Helicobacter pylori infection in naive patients. APT 2012; 35: 56–65.
20. Luo JC, Huang KW, Leu HB, et al. Randomised clinical trial: rabeprazole plus aspirin is not inferior to rabeprazole plus clopidogrel for the healing of aspirin-related peptic ulcer. APT 2011; 34: 519–525.
21. Furuta T, Iwaki T, Umemura K. Influences of different proton pump inhibitors on the anti-platelet function of clopidogrel in relation to CYP2C19 genotypes. Brit.J.Clin. Pharmacol. 2010; 70(3): 383–392.
22. Tsai JJ, Hsu YC, Perng C. Oral or intravenous proton pump inhibitor in patients with peptic ulcer bleeding after successful endoscopic epinephrine injection. Brit.J.Clin. Pharmacol. 2009; 67(3): 326–332.
23. Martínek J, Lukáš M. Blokátory protonové pumpy „up to date.“ Gastroenterol.Hepatol. 2011; 10: 32–38.

Článek přijat redakcí: 1. 3. 2013

Článek přijat k publikaci: 7. 5. 2013

prof. MUDr. Petr Dítě, DrSc.

Interní klinika Fakultní nemocnice
Ostrava, Akademické centrum
gastroonkologie Lékařská fakulta Ostrava
17. listopadu 1790, 708 52 Ostrava-Poruba
pdite.epc@gmail.com

