

Классификатор УДК: 615.2

ПРЕПАРАТЫ ИНГИБИТОРОВ ПРОТОННОЙ ПОМПЫ: ПРОБЛЕМА ВЫБОРА

Аксенова Т. А.¹, Костина А. А.¹, Кулакова Д. А.¹

¹ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет», Нижний Новгород, e-mail: lina.kostina.97@mail.ru.

Аннотация:

В данной работе поднимается проблема снижения желудочной секреции при терапии кислотозависимых состояний. К рассмотрению выбраны препараты протонной помпы пяти поколений: Омерпазол, Эзомепразол, Пантопрозол, Рабепразол, Лансопрозол. По каждому из выбранных критериев будет выявлен наиболее оптимальный к применению препарат. В процессе исследования были изучены общие механизмы действия представленных препаратов, а также их побочные эффекты. Все препараты ингибиторов протонной помпы имеют одинаковый механизм действия, обусловленный особенностями их строения: липофильностью, кислотно-основными свойствами и неустойчивостью в кислой среде. Однако они различаются по биодоступности, времени полувыведения, времени достижения максимальной концентрации, способности к ингибированию изофермента CYP2C19. Таким образом, оказываемые эффекты этих препаратов будут отличаться. Анализ препаратов проводится по следующим критериям: показания к применению, наиболее оптимальные пути введения, активность в отношении *H. Pylori*, взаимодействие с другими препаратами, необходимости применения препаратов протонной помпы пролонгированного действия. В результате исследования и анализа фармакодинамики и фармакокинетики приведённых выше препаратов сделан вывод о наличии универсального препарата ингибитора протонной помпы по каждому из представленных критериев.

Ключевые слова: ингибиторы протонной помпы, Омепразол, Эзомепразол, Пантопрозол, *Helicobacter pylori*, антисекреторный эффект.

PROTON PUMP INHIBITOR PREPARATIONS: PROBLEM OF CHOICE

Aksenova T. A.¹, Kostina A. A.¹, Kulakova D. A.¹

¹Privolzhsky Research Medical University, Nizhny Novgorod, e-mail: lina.kostina.97@mail.ru

Abstract:

This paper raises the problem of reducing gastric secretion in the therapy of acid-dependent conditions. Proton pump preparations of five generations were selected for consideration: Omeprazole, Esomeprazole, Pantoprazole, Rabeprazole, Lansoprazole. According to each of the selected criteria, the most optimal drug for use will be identified. During the study, the general mechanisms of action of the submitted drugs, as well as their side effects, were studied. All proton pump inhibitor preparations have the same mechanism of action due to the peculiarities of their structure: lipophilicity, acid-basic properties and instability in an acidic environment. However, they differ in bioavailability, half-life, time to achieve maximum concentration, ability to inhibit the isoenzyme CYP2C19. Thus, the effects of these drugs will differ. Analysis of the preparations is carried out according to the following criteria: indications for use, the most optimal routes of administration, activity against *H. Pylori*, interaction in other preparations, the need for the use of long-acting proton pump preparations. As a result of the study and analysis of pharmacodynamics and pharmacokinetics of the above drugs, it was concluded that there is a universal drug of the proton pump inhibitor for each of the criteria presented.

Keywords: proton pump inhibitors, Omeprazole, Esomeprazole, Pantoprazole, *Helicobacter pylori*, antisecretory effect.

Введение:

Снижение желудочной секреции является одной из ключевых задач терапии кислотозависимых состояниях: язвенной болезни двенадцатиперстной кишки, хроническом гастрите, гастроэзофагеальной рефлюксной болезни. Для реализации данной задачи используются антацидные препараты, нейтрализующие кислоту в просвете желудка, и антисекреторные — тормозящие продукцию соляной кислоты. Ингибиторы H^+-K^+-ATP азы, или ингибиторы протонной помпы, стали новой группой препаратов, блокирующих образование соляной кислоты на уровне мембраны париетальных клеток.

Цель исследования: определить специфику подбора препаратов ингибиторов протонной помпы для пациентов в зависимости от особенностей течения заболевания, возраста, возможности совместного приёма препаратов разных групп и оптимального пути введения.

Материал и методы исследования: анализ особенностей действия и применения каждого поколения препаратов ингибиторов протонной помпы; сравнение исследуемых препаратов по представленным критериям; определение оптимального препарата ингибиторов протонной помпы в зависимости от особенностей течения заболевания и состояния здоровья пациента. Теоретической базой исследования послужили работы отечественных и зарубежных учёных в области препаратов ингибиторов протонной помпы.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ:

ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ

ИПП применяют для лечения язвы желудка и двенадцатиперстной кишки, ГЭРБ, функциональной диспепсии, а также при эрадикации *Helicobacter pylori*, в составе квадротройной терапии. Ингибиторы протонной помпы, после прохождения желудка, попадают в тонкую кишку, где растворяются, после чего по кровотоку поступают в печень, а затем проникают через мембрану в париетальные клетки слизистой оболочки желудка, где концентрируются в секреторных канальцах. Здесь, при кислом значении pH, ингибиторы протонной помпы необратимо исключают H^+/K^+-ATP азы из процесса секреции соляной кислоты. Чтобы продукция кислоты возобновилась, необходим синтез новых H^+/K^+-ATP аз. Половина H^+/K^+-ATP аз человека обновляется за 30-48 часов и этот процесс определяет продолжительность терапевтического действия препаратов [1,2,3]. ИПП пяти поколений различаются лишь шириной применения. Омепразол самый распространенный пероральный ИПП, поскольку имеет обширный список показаний. Эрадикация *Helicobacter pylori* при применении омепразола совместно с антибактериальными средствами сопровождается

быстрым устранением симптомов, высокой степенью заживления дефектов слизистой оболочки желудочно-кишечного тракта и длительной ремиссией язвенной болезни, что снижает вероятность таких осложнений, как кровотечения, и так же эффективно, как и постоянная поддерживающая терапия. Клинический опыт применения омепразола у детей ограничен. Применяется только в тяжелых случаях заболевания. Широкими показаниями обладает также и эзомепразол. рабепразол и пантопразол обладают более узкими показаниями, поэтому их применение ограничено.

Итак, исходя из спектра применения, препаратами выбора являются омепразол и эзомепразол.

ПУТИ ВВЕДЕНИЯ ИНГИБИТОРОВ ПРОТОННОЙ ПОМПЫ

ИПП в большинстве случаев принимаются перорально, однако существуют препараты парентерального (внутривенного) введения: омепразол (20 мг), эзомепразол (20 мг) и пантопразол (40 мг). ИПП парентерально применяются больными с язвенными кровотечениями в результате нарушения тромбообразования в условиях повышенной кислотности. Ингибирование секреции кислоты облегчает образование тромбов и угнетает фибринолиз. В 1992 г. были впервые опубликованы результаты плацебоконтролируемого исследования эффективности подавления кислотопродукции при парентеральном введении омепразола [4]. На фоне круглосуточного мониторирования интрагастрального pH и трехкратного исследования концентрации соляной кислоты в желудочном соке больным с неосложненными дуоденальными язвами дважды болюсно вводился омепразол по двум схемам: 80 мг утром + 40 мг вечером и 80 мг утром + 80 мг вечером. Результаты исследования позволили сделать вывод о том, что парентеральная форма омепразола является наиболее мощным ингибитором желудочной секреции. В 2003 г. лечебные возможности были расширены появлением в клинической практике парентеральной формы нового представителя ИПП – эзомепразола (Нексиум) [5]. Эзомепразол (Нексиум) является первым ИПП с достоверно доказанной эффективностью предупреждения рецидивов гастродуоденальных язвенных кровотечений, а также с доказанной безопасностью терапии. Пантопразол (Контролок) является еще одним представителем группы ИПП с недоказанной эффективностью, имеет лекарственную форму для парентерального введения (внутривенные болюсные инъекции, капельные и длительные постоянные инфузии) и обладает самым низким потенциалом взаимодействия с другими лекарствами, что позволяет применять его у больных, находящихся в ОИТР.

Делая вывод из вышеперечисленного, оптимальным препаратом для парентерального введения является Эзомепразол.

УРОВНИ pH СОЛЯНОЙ КИСЛОТЫ, ПРИ КОТОРОМ АКТИВИРУЮТСЯ ИПП РАЗЛИЧНЫХ ГРУПП

Все соединения этой группы быстро активируются при сильно кислой реакции среды (pH менее 3,0). При менее кислой среде (pH ~ 3,5-7,4) пантопразол химически более устойчив, чем омепразол или лансопразол, он в меньшей степени трансформируется в активную форму. Поэтому его ингибирующая способность при реакции от нейтральной до умеренно кислой приблизительно в 3 раза меньше, чем омепразола. Но клинический опыт применения омепразола у детей ограничен [18]. Рабепразол является наименее стабильным в кислотном окружении благодаря уровню pKa и поэтому легко активируется не только при низком, но и при достаточно высоком уровне pH, т. е. в слабокислой среде, в то время как активность других ИПП при повышении уровня pH снижается. [6]

Из вышесказанного следует, что пантопразол ограничен в применении у детей и пожилых людей, у которых часто наблюдается менее кислая среда в желудочном соке. Лансопразол и рабепразол в этом отношении более универсальны.

ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ ИПП С ДРУГИМИ ЛЕКАРСТВЕННЫМИ СРЕДСТВАМИ

Омепразол

При одновременном применении омепразола (в дозе 20 мг/сут) и дигоксина у здоровых добровольцев происходило увеличение биодоступности дигоксина. По результатам наблюдательных и клинических исследований были получены противоречивые данные о клинических последствиях ФК/ФД взаимодействия с омепразолом с точки зрения развития тяжелых сердечно-сосудистых событий, поэтому одновременное применение омепразола и клопидогрела не рекомендуется. Поскольку омепразол подвергается метаболизму в печени с участием изофермента CYP2C19, элиминация диазепам, варфарина (R-варфарина), цилостазола и фенитоина может замедляться. У некоторых пациентов сообщалось об увеличении содержания метотрексата в плазме крови при его одновременном применении с ингибиторами протонного насоса. Всасывание позаконазола, эрлотиниба, кетоконазола и итраконазола значительно снижается при совместном применении с омепразолом, и поэтому их клиническая эффективность может быть снижена. ЛС, индуцирующие изоферменты CYP2C19 и CYP3A4, такие как рифампицин и ЛС, содержащие зверобой продырявленный, при совместном применении с омепразолом могут приводить к снижению его концентрации в плазме крови за счет ускорения метаболизма. Совместное применение таких препаратов, как кларитромицин и вориконазол, может вызвать повышение концентрации омепразола в плазме крови. Проведение сопутствующего лечения вориконазолом приводит к увеличению

воздействия омепразола более чем в 2 раза [7].

Лансопразол

Лансопразол понижает (на 10%) клиренс теофиллина. Сукральфат на 30% уменьшает биодоступность. Антациды, содержащие алгелдрат и магния гидроксид, при одновременном приеме с лансопразолом могут уменьшать абсорбцию последнего. Лансопразол может изменять кислотозависимую абсорбцию лекарств, относящихся к группам слабых кислот (замедление) и оснований (ускорение). Тормозит всасывание ампициллина, дигоксина, кетоконазола, цианокобаламина, солей железа. При необходимости одновременного приема ингибиторов протонной помпы и клопидогрела, вместо лансопразола Американская ассоциация сердца рекомендует прием пантопразола. Одновременный приём лансопразола и цефтриаксона у некоторых пациентов увеличивает риск возникновения двунаправленной желудочковой тахикардии, которая способна приводить к внезапной смерти [8,9,10].

Пантопразол

Пантопразол может уменьшать кислотозависимую абсорбцию кетоконазола и других лекарственных средств. Совместим с препаратами, метаболизирующимися при участии ферментной системы цитохрома P450: феназепам, диазепам, дигоксин, теофиллин, карбамазепин, диклофенак, напроксен, пироксикам, фенитоин, варфарин, нифедипин, метопролол, этанол. При наличии у пациента сопутствующих патологий и необходимости приёма одновременно с ингибитором протонной помпы еще ряда лекарственных препаратов, рекомендуется среди ИПП выбирать пантопразол, потому что он имеет самую низкую аффинность к системе цитохрома P450 и поэтому пантопразол наименьшим образом влияет на большинство лекарственных препаратов [11,12,13].

Рабепразол

Рабепразол метаболизируется микросомальными печеночными изоферментами системы цитохрома P450. Отмечалось взаимодействие при одновременном приеме Рабепразола с препаратами, абсорбция которых зависит от кислотности содержимого желудка. У здоровых добровольцев прием рабепразола вызывал снижение концентрации кетоконазола в плазме крови на 33% и повышение минимальной концентрации дигоксина на 22%. Концентрации рабепразола и активного метаболита кларитромицина в плазме при одновременном приеме увеличиваются на 24 и 50% соответственно. Это повышает эффективность данной комбинации при эрадикации *Helicobacter pylori*. [14]

Эзомепразол

Изучение взаимодействия эзомепразола проводилось только у взрослых пациентов. Одновременное применение эзомепразола в дозе 20 мг/сут и дигоксина повышает биодоступность дигоксина на 10%. При одновременном применении эзомепразола и

некоторых антиретровирусных средств, таких как атазанавир и нелфинавир, отмечается снижение их концентрации в сыворотке крови. При одновременном применении эзомепразола и саквинавира (при сопутствующем лечении ритонавиром) было отмечено повышение концентрации саквинавира в сыворотке крови. Эзомепразол ингибирует CYP2C19 — основной изофермент, участвующий в его метаболизме. Одновременное применение эзомепразола с другими ЛС, в метаболизме которых принимает участие изофермент CYP2C19, такими как диазепам, циталоопрам, имипрамин, кломипрамин, фенитоин, может привести к повышению концентрации этих средств в плазме крови. При применении эзомепразола внутрь в дозе 40 мг у пациентов, получающих варфарин, время свертывания крови оставалось в пределах допустимых значений. Однако сообщалось о нескольких случаях клинически значимого повышения индекса МНО при одновременном применении варфарина и эзомепразола. У здоровых добровольцев одновременное применение внутрь эзомепразола в дозе 40 мг и цизаприда на 32% повышало величину AUC и на 31% увеличивало T_{1/2} цизаприда, C_{max} цизаприда в плазме крови при этом значительно не изменялась. Отмечалось фармакокинетическое/фармакодинамическое взаимодействие между клопидогрелом (нагрузочная доза 300 мг, затем поддерживающая доза 75 мг/сут) и эзомепразолом (40 мг/сут), которое приводило к снижению экспозиции активного метаболита клопидогрела в среднем на 40% и снижению максимального ингибирования АДФ-индуцированной агрегации тромбоцитов в среднем на 14%. У некоторых пациентов отмечали повышение концентрации метотрексата на фоне совместного применения с ингибиторами протонного насоса. При одновременном применении эзомепразола и такролимуса отмечалось повышение в сыворотке крови концентрации такролимуса. В метаболизме эзомепразола участвуют изоферменты CYP2C19 и CYP3A4. Совместное применение внутрь эзомепразола и кларитромицина, ингибитора изофермента CYP3A4 (500 мг 2 раза в сутки), приводит к двукратному увеличению AUC эзомепразола. ЛС, индуцирующие изоферменты CYP2C19 и CYP3A4, такие как рифампицин и препараты зверобоя продырявленного, при одновременном применении с эзомепразолом могут приводить к снижению концентрации эзомепразола в плазме крови за счет ускорения его метаболизма.

Все вышеперечисленное говорит о том, что пантопразол — самый универсальный препарата относительно данного критерия. Омепразол и эзомепразол взаимодействуют с большим количеством лекарственных веществ, что требует тщательного контроля лекарственных назначений и может ограничивать их применение. [15]

НЕОБХОДИМОСТЬ ПРИЁМА ИПП ПРОЛОНГИРОВАННОГО ДЕЙСТВИЯ

Выраженность антисекреторного эффекта всех ИПП коррелирует не с концентрацией в плазме крови, а с площадью под кривой концентрация-время (AUC), т. е. определяется количеством препарата, достигшим мишени. Поэтому отличие препаратов только в длительности действия, а не в скорости наступления эффекта. У эзомепразола она была меньшей, но, постепенно увеличиваясь, к 7-му приему она несколько превосходила показатель AUC пантопразола. Показатель AUC омепразола был наиболее низким у всех сравниваемых ИПП [5], что при приеме 1 раз в день может привести к возникновению такого состояния, как ночной кислотный прорыв — это ночное понижение pH ниже 4 продолжительностью не менее часа, которое встречается у 70 % пациентов, в том числе у здоровых. Поэтому омепразол следует назначать 2 раза в день, а препараты с наибольшим показателем AUC (пантопразол и эзомепразол) большинству больных достаточно принимать однократно. Отмечается, что для некоторого числа пациентов вышесказанное может быть отнесено и к лансопразолу, и рабепразолу [16].

Таким образом, для однократного применения препаратов ИПП подходят пантопрозол и эзомепразол. Но, при этом, все же следует учитывать то, что имеется значительный разброс продолжительности антисекреторного эффекта, как по разным ингибиторам протонного насоса, так и индивидуально от 1 до 12 суток. Поэтому, определение индивидуальных ритма приема и доз препаратов для каждого пациента индивидуально следует проводить под контролем внутрижелудочной pH-метрии.

АКТИВНОСТЬ ИПП ПРИ НАЛИЧИИ HELICOBACTER PYLORI

Уничтожение *Helicobacter pylori* у пациентов, которые долго принимают ИПП, предотвращает развитие атрофического гастрита. Чтобы повысить эффективность эрадикации, необходимо отдать предпочтение препарату с самым быстрым и длительным антисекреторным и, следовательно, высоким клиническим эффектом [17]. Самая высокая скорость начала антисекреторного действия рабепразола по сравнению с другими ИПП показана в ряде клинических исследований [18,19], что объясняется многочисленными свойствами препарата.

Таким образом, рабепразол имеет ряд отличительных характеристик среди других ИПП, что определяет целесообразность его выбора для проведения успешной эрадикации [20,21]:

1. Эффект рабепразола максимален после первого введения (препарат активируется в широком диапазоне pH 0,8–4,9).
2. Доза рабепразола ниже по сравнению с дозами других ИПП (наивысшая фармакологическая

активность).

3. Рабепразол надежно подавляет секрецию соляной кислоты, потому что его разрушение в печени не зависит от наличия полиморфизмов гена цитР450 – эффекты рабепразола предсказуемы.

4. Рабепразол безопасен для пациентов, принимающих несколько лекарственных препаратов одновременно [6].

ВЫВОД

Ингибиторы протонного насоса занимают сегодня ведущее место среди антисекреторных средств, применяются для терапии кислотозависимых состояний как у взрослых, так и у детей. Таким образом, исходя из спектра применения, препаратами выбора являются омепразол и эзомепразол. Оптимальным препаратом для парентерального введения является эзомепразол. В отношении взаимодействия с другими лекарственными средствами пантопразол – самый универсальный препарата относительно данного критерия. Омепразол и эзомепразол взаимодействуют с большим количеством лекарственных веществ, что требует тщательного контроля лекарственных назначений и может ограничивать их применение. Пантопразол ограничен в применении у детей и пожилых людей, у которых часто наблюдается менее кислая среда в желудочном соке. Омепразол, лансопразол и рабепразол в этом отношении более универсальны. Целесообразно выбирать рабепразол для проведения успешной эрадикации *Helicobacter pylori*.

Применение антисекреторных препаратов весьма индивидуально, и не всегда наиболее эффективный по данным литературы препарат окажется наиболее подходящим для конкретного пациента. При этом подбор препарата желательно проводить под контролем внутрижелудочного pH, оценивая его фармакологическую активность у постели больного. В связи с этим чем шире выбор препаратов, тем больше вероятность найти лекарственное средство, наиболее соответствующее индивидуальностям особенностям пациента.

Список литературы

1. Hoshikawa Y., Nikaki K., Sonmez S., Yazaki E., Sifrim D., Woodland P. Exacerbation of gastroesophageal reflux symptoms after discontinuation of proton pump inhibitors is not associated with increased esophageal acid exposure. OP232. UEG Journal, 2019, Vol .7(8S) iv. Abstract issue, p.126. Перевод на русский: Обострение симптомов гастроэзофагеального рефлюкса после отмены ингибиторов протонной помпы не связано с повышенным воздействием кислоты на пищевод.

2. Кучерявый Ю.А., Андреев Д.Н., Шабуров Р.И. Ингибиторы протонной помпы в практике врача-терапевта. Терапия. 2019; №5[31]:120–126.
3. Михеева О.М. Применение ингибиторов протонной помпы для лечения кислотозависимых заболеваний // Терапия. – 2016. - №2(6). С. 43-46.
4. Walt R.P., Reynolds J.R., Langman M.J. et al. Intravenous omeprazole rapidly raises intragastric pH // Lancet. – 1992. – Vol. 340. – P. 1062–1068.
5. Rohss K., Lind T., Wilder-Smith C. Esomeprazole (40 mg) provides more effective intragastric acid control than lansoprazole (30 mg), omeprazole (40 mg), pantoprazole (40 mg), rabeprazole (40 mg) in patients with gastrooesophageal reflux symptoms // Eur. J. Clin. Pharmacol. – 2004. – Vol. 60. – P. 531–539.
6. Казюлин А.Н., Гончаренко А.Ю. Выбор ингибитора протонной помпы при проведении эрадикационной терапии *Helicobacter pylori*. Маастрихт V // РМЖ. 2017. № 10. С. 712–717
7. Омепразол (Omeprazolium)//Регист лекарственных средств России, 2000-2021 [Электронный ресурс]. URL: https://www.rlsnet.ru/mnn_index_id_1680.htm (28.03.2021)
8. Лазебник Л.Б., Бордин Д.С, Машарова А.А. и др. Эффективность Лансоптола при ГЭРБ: результаты многоцентрового исследования «ЛИДЕР» // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. – 2010. – № 07. – 112–120.
9. Захарова Н.В. Лансопризол: особенности клинической фармакологии ИПП // Клиническая гастроэнтерология и гепатология. — 2008. — том 1. — № 3. — с. 205–211.
10. Осипенко М. Ф., Бикбулатова Е.А., Шакалите Ю.Д. Эффективность Лансоптола для купирования изжоги у больных НЭРБ // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. — 2009. — № 4.
11. Бондарева К.А., Шулешова А.Г., Данилов Д.В. Особенности терапии эрозивного эзофагита у пациентов с ишемической болезнью сердца. Кремлевская медицина. Клинический вестник. 2019; 2: 39-46.
12. Можина Т.Л. Эффективность и безопасность терапии кислотозависимых заболеваний ингибиторами протонной помпы: преимущества пантопризола // Гастроэнтерология. Огляд. – 2018. № 7 (428). С. 19-20.
13. Никода В.В., Бондаренко А.В., Кирюшин Д.Н. и др. Профилактика стресс-повреждений слизистой верхнего отдела желудочно-кишечного тракта у больных в раннем послеоперационном периоде // Анестезиология и реаниматология. 2012. № 2. С. 51–55.

14. Рабепразол (Rabeprazolum)//Регист лекарственных средств России, 2000-2021 [Электронный ресурс]. URL: https://www.rlsnet.ru/mnn_index_id_2809.htm (28.03.2021)
15. Эзомепразол (Esomeprazolum)//Регист лекарственных средств России, 2000-2021 [Электронный ресурс]. URL: https://www.rlsnet.ru/mnn_index_id_3090.htm (28.03.2021)
16. Бордин Д.С. Безопасность лечения как критерий выбора ингибитора протонной помпы больному гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью // Consilium Medicum. – 2010. – Том 12. – № 8. С. 77-81.
17. Лопина О.Д., Маев И.В. Семейство ингибиторов протонного насоса слизистой оболочки желудка // Харківська хірургічна школа. 2004. № 4. С. 123 [Lopina O.D., Maev I.V. Semejstvo ingibitorov protonnogo nasosa slizistoj obolochki zheludka // Harkivs'ka hirurgichna shkola. 2004. № 4. S. 123 (in Russian)].
18. Маев И.В., Андреев Д.Н., Кучерявый Ю.А., Дичева Д.Т., Заборовский А.В., Парцвания-Виноградова Е.В. Диагностика и лечение инфекции *Helicobacter pylori*: положения консенсуса Маастрихт V (2015 г.) // Архивъ внутренней медицины. 2017.
19. Маев И.В., Андреев Д.Н., Дичева Д.Е., Гончаренко А.Ю. Фармакотерапевтические аспекты применения ингибиторов протонной помпы // Медицинский вестник МВД. 2013. № 3(64). С. 9–14 [Maev I.V., Andreev D.N., Dicheva D.E., Goncharenko A.Ju. Farmakoterapevticheskie aspekty primenenija ingibitorov protonnoj pompy // Medicinskij vestnik MVD. 2013. № 3(64). S. 9–14 (in Russian)].
20. Блюме Х., Донат Ф., Варнке А., Шуг Б.С. Фармакокинетические лекарственные взаимодействия с участием ингибиторов протонной помпы // РМЖ. 2009. № 9. С. 622 [Bljume H., Donat F., Varnke A., Shug B.S. Farmakokineticheskie lekarstvennye vzaimodejstvija s uchastiem ingibitorov protonnoj pompy // RMZh. 2009. № 9. S. 622 (in Russian)].