**Ингибиторы протонной помпы: от фармакологический свойств к клинической практике**

Т.Л. Лапина

Клиника пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии им. В.Х. Василенко ММА им. И.М. Сеченова, Москва

Возможность наиболее мощного антисекреторного эффекта при лечении кислотозависимых заболеваний была реализована благодаря сравнительно новому классу лекарственных средств, непосредственно блокирующих Н+,К+-АТФазу - протонную помпу париетальной клетки. Эти препараты вошли в арсенал врача относительно недавно: первый ингибитор протонной помпы омепразол появился в 1988 г., затем были созданы лансопразол, пантопразол и рабепразол. Последней разработкой стал эзомепразол (2000 г.) - первый ингибитор протонной помпы, являющийся продуктом технологии стереоселективного синтеза и представляющий собой оптический моноизомер. Эзомепразол оказался чрезвычайно перспективным препаратом: благодаря специфике метаболизма, его антисекреторная эффективность превосходит таковую других ингибиторов протонной помпы. Рассмотрим фармакологические свойства этого класса препаратов, особенности эзомепразола и результаты клинических испытаний эзомепразола при гастроэзофагеальной рефлюксной болезни (ГЭРБ).

Ингибиторы протонной помпы являются производными бензимидазола. Они отличаются друг от друга структурой радикалов на пиридиновом и бензимидазольных кольцах. Механизм действия различных представителей этого класса одинаков, различия относятся, в основном, к фармакокинетике и фармакодинамике.

МЕХАНИЗМ ДЕЙСТВИЯ

Процесс секреции соляной кислоты париетальными клетками основан на трансмембранном переносе протонов и непосредственно осуществляется специфическим протонным насосом - Н+,К+-зависимой АТФазой. При активизации молекулы этого фермента встраиваются в мембрану секреторных канальцев париетальной клетки и за счет энергии АТФ переносят ионы водорода из клетки в просвет железы, обменивая их на ионы калия из внеклеточного пространства. Из цитозоля париетальной клетки (благодаря градиенту концентраций К+) выходят хлорид-ионы (Cl-), в результате чего в просвете секреторного канальца обкладочной клетки появляется соляная кислота. Благодаря функционированию Н+,К+-АТФазы создается существенный концентрационный градиент ионов водорода, и устанавливается значительная разница рН между цитозолем париетальной клетки (рН 7,4) и просветом секреторного канальца (рН~1). Ингибиторы протонной помпы являются слабыми основаниями, которые накапливаются в кислой среде секреторных канальцев париетальной клетки в непосредственной близости к молекуле-мишени. Там бензимидазолы претерпевают ряд изменений: происходит их протонирование и превращение в тетрациклический сульфенамид. Таким образом, из предшественника (пролекарства) они переходят в свою функциональную форму. Для активации бензимидазолов важны кислые значения рН, которые должны быть ниже рКа для азота пиридинового кольца (табл. 1) [17].

Табл. 1. Значения рКа различных ингибиторов протонной помпы

|  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
|   | Рабепразол | Омепразол | Эзомепразол | Лансопразол | Понтопразол |
| рКа | 5,0 | 4,13 | 4,13 | 4,01 | 3,96 |

Упоминавшиеся выше различия в структуре ингибиторов протонной помпы, касающиеся, главным образом, радикалов на пиридиновом кольце, определяют особые свойства отдельных представителей этого класса. Так, например, рабепразол за счет наиболее выигрышных значений рКа может превращаться в активную форму в более широком диапазоне рН, нежели омепразол, лансопразол или пантопразол; он переходит в сульфенамид быстрее, чем другие ингибиторы протонного насоса, что обусловливает быструю блокаду H+,K+-АТФазы. Благодаря значению рКа, накопление рабепразола в париетальной клетке десятикратно превосходит накопление других ингибиторов протонной помпы. Следует, правда, отметить, что клинического выигрыша это свойство не дает: концентрация ингибиторов протонной помпы в секреторных канальцах париетальной клетки в 1000 раз превосходит их концентрацию в крови; кроме того, значения рН в секреторных канальцах благоприятствуют быстрой активации этих препаратов.

Тетрациклический сульфенамид заряжен, поэтому не способен проникать через мембраны и не покидает кислого компартмента внутри секреторных канальцев париетальной клетки. В этой форме ингибиторы протонной помпы образуют прочные ковалентные связи с меркаптогруппами цистеиновых остатков Н+,К+-АТФазы, что блокирует конформационные переходы фермента, и он оказывается "выключенным из работы". Ингибирование Н+,К+-АТФазы замещенными бензимидазолами необратимо. Чтобы париетальная клетка вновь начала секрецию кислоты, необходим синтез новых протонных помп, свободных от связи с ингибитором. Продолжительность лекарственного эффекта определяется скоростью обновления протонных помп. Известно, что половина молекул Н+,К+-АТФазы обновляется у человека за 30-48 часов - это и обусловливает длительное подавление кислотной продукции. При первом приеме ингибитора протонной помпы антисекреторный эффект не бывает максимальным, так как не все молекулы Н+,К+-АТФазы активированы (встроены в секреторную мембрану) и частично могут находится в цитозоле. Когда эти молекулы, а также вновь синтезированные помпы появляются на мембране, они вступают во взаимодействие с последующими дозами препарата, и его антисекреторный эффект реализуется полностью [16].

Исходя из механизма действия, антисекреторная эффективность ингибиторов протонной помпы определяется: 1) состоянием Н+,К+-АТФазы (количество активных помп, скорость их обновления) и 2) площадью под кривой, описывающей зависимость концентрации препарата в крови от времени (AUC - area under curve), - функцией биодоступности и дозы.

ФАРМАКОКИНЕТИКА

Абсорбция и распределение

После приема внутрь всасывание ингибитора протонной помпы происходит в тонкой кишке (препараты энтеросолюбильны), и препарат попадает в кровоток. Он транспортируется к месту действия - париетальной клетке слизистой оболочки желудка и путем диффузии накапливается в просвете секреторных канальцев. Там происходит переход в активную форму - сульфенамид, благодаря чему становится возможным связывание с тиоловыми группами цистеина в составе протонной помпы и блокирование этого фермента. Ингибиторы протонной помпы распределяются, главным образом, внеклеточно и имеют небольшой объем распределения. Принципиальным свойством этого класса лекарственных препаратов является избирательное накопление в кислой среде секреторных канальцев париетальной клетки. Заряженные (протонированные) формы замещенных бензимидазолов проникают через биологические мембраны хуже, чем незаряженные, поэтому они концентрируются там, где рН ниже рК.

Биодоступность, метаболизм и элиминация

После всасывания в тонкой кишке любой ингибитор протонной помпы попадает в печень, где совершается так называемый метаболизм "первого прохождения". Метаболизм любого ингибитора протонной помпы осуществляется двумя изоферментами системы цитохрома Р450 - CYP2C19 и CYP3A4. Образующиеся метаболиты неактивны. Так, омепразол под действием CYP2C19 превращается в гидроксиомепразол, а под действием CYP3A4 - в сульфон. Затем гидроксиомепразол под действием CYP3A4, а сульфон под действием CYP2C19 превращаются в омепразол гидроксисульфон. Метаболиты выводятся почками и с калом (в соотношении 80:20 соответственно).

Из-за возможности мутации гена, кодирующего CYP2C19, в человеческой популяции существуют три группы людей с разным метаболизмом ингибиторов протонной помпы: 1) гомозиготы с интенсивным метаболизмом, 2) гетерозиготы (одна мутантная аллель) с промежуточным вариантом метаболизма и 3) гомозиготы (две мутантные аллели) с низкой скоростью метаболизма [25]. Период полувыведения, клиренс, AUC ингибиторов протонной помпы зависят от полиморфизма гена, кодирующего CYP2C19. Например, период полувыведения в группе людей с интенсивным метаболизмом составляет около 1 часа, у людей с низкой скоростью метаболизма - от 2 до 10 часов. Имеются исследования, свидетельствующие, что рабепразол менее других ингибиторов протонной помпы зависит от метаболизма, обусловленного CYP2C19, так как основной путь его превращений в организме - неферментный, с образованием тиоэфира рабепразола [11]. Однако появились данные об обычном влиянии полиморфизма CYP2C19 на показатели фармакокинетики рабепразола и его эффект на рН [10].

Рис. 1. Концентрация эзомепразола и омепразола в плазме [14]

Являясь первым ингибитором протонной помпы, созданным как моноизомер, эзомепразол существенно отличается по метаболизму от других препаратов этого класса. Стереоизомеры (соединения, молекулы которых имеют одинаковую последовательность химических связей атомов, но различное расположение этих атомов относительно друг друга в пространстве) могут отличаться по биологической активности. Для описания пары энантиомеров (стереоизомеров, молекулы которых относятся между собой как предмет и несовместимое с ним зеркальное изображение) существует общепринятая номенклатура, опирающаяся на расположение химических групп вокруг специального атома в молекуле (так называемого хирального центра). Пары оптических изомеров обозначаются как R (rectus, "правый или по часовой стрелке") и S (sinister, "левый или против часовой стрелки"). Эзомепразол - это S-изомер омепразола, единственный из имеющихся в настоящее время ингибиторов протонной помпы, существующий как чистый оптический изомер. Все другие представители этого класса являются смесью R- и S-изомеров в равной пропорции (рацемат). Важно отметить, что взаимодействие фермента и субстрата стереоселективно и метаболизм ингибиторов протонной помпы также стереоселективен. Эзомепразол полностью метаболизируется цитохромом Р450, но соотношение метаболизируемых разными его изоферментами R- и S-изомеров различно. R-изомер почти полностью метаболизируется CYP2C19 (98%; 5-гидрокси-метаболит - 94%, 5-О-десметил- метаболит - 4%). Только 2% R-изомера метаболизируется с помощью CYP3А4. Являющийся S-изомером эзомепразол метаболизируется CYP2C19 в значительно меньшей степени (73%). При этом 27% препарата превращается в 5-гидрокси-метаболит, а 46% - в 5-О-десметил- метаболит. Остальные 27% метаболизируются через CYP3А4 до сульфона [2]. Следствием этого является более низкий клиренс эзомепразола по сравнению с омепразолом и R-изомером (в 3 раза против R-изомера), что определяет его более высокую биодоступность. Иными словами, большая доля каждой дозы эзомепразола остается в кровотоке после метаболизма "первого прохождения", в результате, повышается количество препарата, достигающего Н+,К+-АТФазы париетальных клеток желудка. Вероятно, такой метаболизм эзомепразола может снизить зависимость его эффективности от полиморфизма CYP2C19.

Рис. 2. AUC Эзомепразола и омепразола в диапазоне доз

Показано, что AUC эзомепразола больше, чем при применении такой же дозы омепразола и R-изомера [3]. У больных ГЭРБ AUC на 5 день приема эзомепразола по 20 мг в сутки была на 80% больше, чем при применении омепразола в той же дозе. При приеме эзомепразола по 40 мг 1 раз в день (доза, признанная стандартной) его AUC на 5 день лечения составили 500% по отношению к таковой при приеме стандартной дозы омепразола (20 мг; рис. 1) [14]. Важно отметить, что именно для эзомепразола увеличение дозы препарата приводит к нелинейному повышению AUC, т.е. при повышении дозы этого препарата AUC возрастает более выражено, чем это происходит при повышении дозы, например, омепразола (рис. 2). Вероятно, эта нелинейная зависимость сыграла решающую роль при выборе стандартной дозы эзомепразола - 40 мг.

АНТИСЕКРЕТОРНЫЙ ЭФФЕКТ

Однократный прием ингибиторов протонной помпы обеспечивает дозозависимое подавление желудочной секреции. При повторном приеме этих препаратов их антисекреторный эффект возрастает в течение 4 дней и стабилизируется на 5-й день (см. раздел "Механизм действия").

Имеются данные о более выраженном антисекреторном эффекте эзомепразола в сравнении с другими ингибиторами протонной помпы [20]. Остановимся лишь на исследованиях, в которых сравнивалась эффективность одинаковых доз эзомепразола и другого ингибитора протонной помпы.

Andersson и соавт. (2000) оценивали действие 20 мг эзомепразола и 20 мг омепразола на кислотную продукцию, стимулированную пентагастрином, у здоровых добровольцев. В результате первого приема эзомепразол снижал кислотную продукцию на 31% более выражено, чем омепразол; на 5-й день антисекреторный эффект эзомепразола превышал таковой омепразола на 14% [3].

Rohss и соавт. (2002) сравнивали показатели суточной рН-метрии при приеме 40 мг эзомепразола и 40 мг омепразола в перекрестном исследовании у 130 больных с ГЭРБ. Как оказалось, эзомепразол обеспечивал более продолжительное поддержание рН выше 4,0. В первые сутки эзомепразол и омепразол обеспечивали такой уровень рН в течение соответственно 48,6% и 40,6% времени, на 5-е сутки - 68,4% и 62,0%. Превосходство эзомепразола над омепразолом являлось статистически значимым. Кроме того, при применении эзомепразола существенно меньшей была вариабельность индивидуальных ответов на проводимую терапию [19].

ЭЗОМЕПРАЗОЛ В ЛЕЧЕНИИ ГЭРБ

Ингибиторы протонной помпы - препараты выбора в лечении ГЭРБ. В первую очередь, это связано с их мощным атисекреторным эффектом, позволяющим контролировать интрагастральный и интраэзофагеальный рН в течение длительного времени [1,4,8,21]. Более выраженный, по сравнению с другими бензимидазолами, антисекреторный эффект эзомепразола делает этот препарат чрезвычайно перспективным с точки зрения лечения ГЭРБ. Применению эзомепразола при ГЭРБ посвящено несколько широкомасштабных исследований, проведенных на высоком методическом уровне. Важно подчеркнуть, что в них включались больные как с эрозивным эзофагитом, так и с эндоскопически негативной рефлюксной болезнью, т.е. эти исследования охватывали весь спектр ГЭРБ.

Лечение эрозивного эзофагита

Сравнительные исследования эффективности различных ингибиторов протонной помпы, проведенные до 2000 г., показали, что изученные препараты не обладают преимуществами внутри своего класса, хотя все они, безусловно, превосходят блокаторы Н2-рецепторов гистамина [7]. Вывод об одинаковой эффективности замещенных бензимидазолов был сделан и на основании мета-анализа этих работ [5].

Рис. 3. Влияние эзомепразола и омепразола на заживление рефлюкс-эзофагита различной степени тяжести [18]

Эзомепразол - единственный ингибитор протонного насоса, превзошедший омепразол и другие бензимидазолы по эффективности терапии ГЭРБ. В двух мультицентровых, двойных слепых исследованиях сравнивали эффективность эзомепразола (в стандартной дозе 40 мг) и омепразола (в стандартной дозе 20 мг) с точки зрения купирования симптомов и заживления рефлюкс-эзофагита. Тяжесть рефлюкс-эзофагита при включении больных в исследования оценивали в соответствии с критериями Лос-Анджелесской классификации этого заболевания [15]. Исследования проводились по сходным протоколам, в одно из них было включено 2425 пациентов [18], в другое - 1304 [13]. Эзомепразол оказался эффективнее омепразола и по купированию симптомов, и по заживлению эзофагита. Через 4 недели лечения, по данным Richter и соавт. [18], в группе эзомепразола больных с заживлением эзофагита было на 13% больше, чем в группе омепразола, а в исследовании Kahrilas и соавт. [13] - на 11%. Через 8 недель терапии таких больных в группах эзомепразола было больше на 10% и 7% соответственно. Принципиально важно, что терапевтический эффект эзомепразола в отношении заживления эзофагита проявлялся вне зависимости от его исходной тяжести. При этом более тяжелые формы эзофагита (степени B, C и D по Лос-Анджелесской классификации), лечение которых обычно является достаточно сложной проблемой, значительно лучше поддавались терапии эзомепразолом, чем омепразолом. Об этом свидетельствует возрастание превосходства эзомепразола над омепразолом по мере утяжеления эзофагита (рис. 3).

Рис. 4. Влияние эзомепразола и лансопразола на заживление рефлюкс-эзофагита различной степени тяжести [6]

Совсем недавно были опубликованы результаты исследования, включавшего 5241 больного ГЭРБ с эрозивным эзофагитом, в котором эзомепразол (40 мг) сравнивался с лансопразолом (стандартная доза 30 мг) [6]. Эзомепразол превзошел лансопразол по целому ряду параметров. Он быстрее и эффективнее купировал симптомы ГЭРБ (табл. 2); заживление пищеводных эрозий при применении эзомепразола также происходило быстрее и в большем проценте случаев. Более тяжелые формы эзофагита лучше поддавались терапии эзомепразолом, а эффективность лансопразола при более выраженном поражении пищевода снижалась (рис. 4).

Поддерживающая терапия ГЭРБ

Эзомепразол (20 мг - половина стандартной дозы) продемонстрировал высокую эффективность при применении в качестве поддерживающей терапии у больных, успешно прошедших курсовое лечение рефлюкс-эзофагита [12,24], результаты двух исследований, имевших сходный дизайн, представлены в таблице 3.

Табл. 2. Купирование изжоги с эрозивным эзофагитом при применении эзомепразола и лансапразола (4 недели лечения) [6]

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
|   | Эзомепразол | Лансопразол | Статистическаядостоверностьразличий |
| Полное купирование изжоги на 4 неделе лечения (% больных) | 62,9% | 60,3% | Достоверно |
| Дни без изжоги (%) | 72,5±30,5 | 70,9±30,8 | Не достоверно |
| Ночи без изжоги (%) | 87,1±21,2 | 85,8±21,7 | Достоверно |
| Время до первогоисчезновения дневной изжоги (дни) | 1 | 2 | Не достоверно |
| Время до стойкого исчезновения дневной изжоги (полная неделя без изжоги; дни) | 7 | 8 | Достоверно |
| Время до первогоисчезновения ночной изжоги (дни) | 1 | 1 | Не достоверно |
| Время до стойкого исчезновения ночной изжоги (полная неделя без изжоги; дни) | 1 | 2 | Достоверно |

 Лечение эндоскопически негативной ГЭРБ

С точки зрения совершенствования тактики поддерживающей терапии ГЭРБ, принципиальное значение имеют исследования эзомепразола при эндоскопически-негативной ГЭРБ в режиме по требованию. Продемонстрировано, что этот препарат, принимавшийся больными только в случае необходимости, обеспечивал лучшее качество жизни, чем у пациентов контрольной группы, получавших плацебо и имевших свободный доступ к антацидным препаратам. Так, доля больных, прекративших участие в исследовании из-за изжоги, в группе эзомепразола была значительно ниже, чем в группе плацебо - 14% и 51% соответственно. Пациенты, получавшие эзомепразол, в течение более длительного времени изъявляли желание продолжать участие в исследовании - в среднем 165 дней против 119 дней в группе плацебо [23]. Установлено, что для адекватного длительного контроля симптоматики эндоскопически-негативной ГЭРБ достаточно принимать 20 мг эзомепразола (половина стандартной дозы) 1 раз в 3 дня и даже реже [22,23].

Табл. 3. Эффективность эзомепразола в качестве поддерживающей терапии ГЭРБ

|  |  |
| --- | --- |
| Исследование | % больных в состоянии эндоскопической ремиссии через 6 месяцев лечения |
| Эзомепразол 20 мг | Плацебо |
| Vakil и соавт. [24] | 79% | 29% |
| Johnson и соавт.[12] | 93% | 29% |

Таким образом, клинические исследования убедительно свидетельствуют, что эзомепразол - первый ингибитор протонной помпы, разработанный как моноизомер, является перспективным средством терапии ГЭРБ как при наиболее тяжелых ее формах (эрозивный эзофагит), так и при неэрозивной рефлюксной болезни. Впервые мета-анализ сравнительных исследований эффективности различных ингибиторов протонной помпы позволил выявить среди них лидера в лечении ГЭРБ - им оказался эзомепразол [9].

**Список литературы**

Ивашкин В.Т., Трухманов А.С. Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь // В кн. "Болезни пищевода" под ред. В.Т. Ивашкина, А.С.Трухманова. - Москва, Триада-Х, 2000. - С. 56-68.

Abelo A, Andersson TB, Bredberg E, et al. Stereoselective metabolism by human liver CYP enzymes of a substituted benzimidazole. Drug Metab Dispos 2000;28:58-64.

Andersson T, Bredberg E, Sunzel M, et al. Pharmacokinetics and effect on pentagastrin stimulated peak acid output of omeprazole and its 2 optical isomers, S-omeprazole/esomeprasole and R-meprazole. Gastroenterology 2000;118:A1210.

Bell NJV, Burget D, Howden CW, et al. Appropriate acid suppression for the management of gastro-oesophageal reflux disease. Digestion 1992:51(suppl. 1):59-67.

Caro J, Salas M, Ward A, et al. Clin Ther 2001;23:998-1017.

Castell DO, Kahrilas PJ, Richter JE, et al. Esomeprazole (40 mg) compared with lansoprazole (30 mg) in the treatment of erosive oesophagitis. Amer J Gastroenterol 2002;97:575-83.

Chiba N, De Gara CJ, Wilkinson JM, et al. Speed of healing and symptom relief in grade II to IV gastroesophageal reflux disease: a meta-analysis. Gastroenterology 1997;112:1798-810.

Dent J, Brun J, Fendric AM, et al. An evidence-based apprisal of reflux disease management - the Genval Workshop Report. Gut 1999;44 (suppl. 2):S1-16.

Edwards SJ, Lind T, Lundell L. Systematic review of proton pump inhibitors for the acute treatment of reflux eosophagitis. Aliment Pharmacol Ther 2001;15:1729-36.

Horai Y, Kimura M, Furuie H, et al. Pharmacodynamic effects and kinetic disposition of rabeprazole in relation to CYP2C19 genotypes. Aliment Pharmacol Ther 2001;15:805-19.

Ishizaki T, Horai Y. Review article: cytochrome P450 and the metabolism of proton pump inhibitors - emphasis on rabeprazole. Aliment Pharmacol Ther 1999;13(suppl. 3):27-36.

Johnson DA, Benjamin SB, Vakil NB, et al. Esomeprazole once daily for 6 months is effective therapy for maintaining healed erosive eosophagitis and for controlling gastroesophageal reflux disease symptoms: a randomized, double-blind, placebo-controlled study of efficacy and safety. Am J Gastroenterol 2001;96:27-34.

Kahrilas PJ, Falk JV, Johnson DA, et al. Esomeprazole improves healing and symptom resolution as compared with omeprazole in reflux oesophagitis patients: a randomized controlled trial. Aliment Pharmacol Ther 2000;14:1249-58.

Lind T, Rydberg L, Kyleback A, et al. Esomeprazole provides improved acid control versus omeprazole in patients with symptoms of gastro-oesophageal reflux disease. Aliment Pharmacol Ther 2000;14:861-7.

Lundell L, Dent J, Bennett J, et al. Endoscopic assessment of oesophagitis: clinical and functional correlates and further validation of the Los Angeles classification. Gut 1999;45:172-80.

Modlin IM, Sachs G. Acid related diseases. Biology and treatment. Schnetztor-Verlag Gmbh Konstanz, 1998. 368 pp.

Olbe L. Proton pump inhibitors. Basel, Birkhauser Verlag, 1999.

Richter JE, Kahrilas PJ, Johanson J, et al. Efficacy and safety of esomeprazole compared with omeprazole in GERD patients with erosive oesophagitis: a randomized controlled trial. Am J Gastroenterol 2001;96:656-65.

Rohss K, Hasselgren G, Hedenstrom H. Effect of esomeprazole 40 mg vs omeprazole 40 mg on 24-hour intragastric pH in patients with symptoms of gastroesophageal reflux disease. Dig Dis Sci 2002;47:954-8.

Rohss K, Wilder-Smith CH, Claar-Nilsson C, et al. Esomeprazole 40 mg provides more effective acid control than standard doses of all other proton pump inhibitors. Gastroenterology 2001;120:A2140.

Spechler S. Epidemiology and natural history of gastro-oesophageal reflux disease. Digestion 1992;51(suppl. 1):24-9.

Talley NJ, Venables TL, Green JBR. Esomeprazole 40 mg and 20 mg is efficacious in the long-term management of patients with endoscopy-negative GERD: a placebo-controlled trial of "on-demand" therapy for 6 months. Gastroenterology 2000;118:A658.

Talley NJ, Lauritsen K, Tunturi-Hihnala H, et al. Esomeprazole 20 mg maintains symptom control in endoscopy-negative gastro-oesophageal reflux disease: a controlled trial of "on-demand" therapy for 6 months. Aliment Pharmacol Ther 2001;15:347-54.

Vakil NB, Shaker R, Johnson DA, et al. The new proton pump inhibitor esomeprazole is effective as a maintanence therapy in GERD patients with healed erosive eosophagitis: a 6-month, randomized, double-blind, placebo-controlled study of efficacy and safety. Aliment Pharmacol Ther 2001;15:927-35.

Yashida S, Horai Y, Tomono Y, et al. Comparison of the kinetic disposition and metabolism of E3810, a new proton pump inhibitor, and omeprazole in relation to S-mephetoin-4'-hydroxylation status. Clin Pharmacol Ther 1995;58:143-54.