

---

## ФАРМОКОДИНАМИКА ИНГИБИТОРОВ ПРОТОННОЙ ПОМПЫ

**Михалева Мария Владиславовна,**

Студентка Уральского государственного медицинского университета (Россия, г. Екатеринбург).

smart.mari2015@gmail.com

**Посохина Наталья Тимофеевна,**

Студентка Уральского государственного медицинского университета (Россия, г. Екатеринбург)

natalya.tiofeevna.www.ts1975@yandex.ru

### Аннотация

---

В работе представлена фармакодинамика и фармакокинетика различных ингибиторов протонной помпы (ИПП), с акцентом на их преимущества и недостатки

---

**Ключевые слова:** ингибиторы протонной помпы, фармакодинамический эффект, метаболизм, биодоступность, лекарственные взаимодействия

---

## PHARMACODYNAMICS OF PROTON PUMP INHIBITORS

**Mikhaleva Maria Vladislavovna,**

Student of the Ural State Medical University (Russia, Yekaterinburg)

**Natalia Timofeevna Posokhina,**

Student of the Ural State Medical University (Russia, Yekaterinburg)

---

### ABSTRACT

---

The work presents the pharmacodynamics and pharmacokinetics of various proton pump inhibitors (PPIs), with an emphasis on their advantages and disadvantages

---

**Keywords:** proton pump inhibitors, pharmacodynamic effect, metabolism, bioavailability, drug interactions

---

Цель: на основе научной литературы изучить особенности фармакокинетики и фармакодинамики ИПП различных поколений

Материалы и методы: Анализ и систематизация научных публикаций

Введение

Ингибиторы протонной помпы являются фармакологической группой, которая обладает максимальной антисекреторной активностью. Они показывают свою эффективность в лечении заболеваний верхних отделов ЖКТ, связанных с повышенной продукцией соляной кислоты париетальными клетками. [1]

В 2023 статистика по язвам желудка и 12-перстной кишки составила 49,4 случаев на 100 тыс. населения, при том большая часть случаев приходилась на взрослое население [2]. В связи с этим возникает важный вопрос, какие же препараты данной группы наиболее эффективны, основой сегодняшнего выбора будут детали ключевых фармакокинетических данных разных препаратов ИПП, поскольку ИПП обладают довольно трудный и сложный механизм действия, однако давным-давно и качественно применяются при лечении кислотозависимых заболеваний, пояснение того, как тот или иной препарат действует на больного, является на сегодняшний день одним из самых важных моментов.

Обзор результатов исследования и их обсуждение.

ИПП включают в себя бензимидазольный цикл, соединенный с пиридиновым кольцом через линкер, содержащий атом серы. Современные ингибиторы протонной помпы различаются радикалами, расположенными у бензимидазольного и пиридинового циклов, такие соединения называют замещенными бензимидазолами. Все препараты данной группы являются пролекарствами, переход в лекарство, представляющее собой циклический сульфенамид, происходит в кислой среде.

Все ингибиторы протонной помпы подразделяются на поколения:

К первому поколению относятся следующие препараты – Омепразол, Лансопразол

Второе поколение в свою очередь представлено Пантопразолом и Рабепразол

К третьему поколению относятся оптические изомеры – Эзомепразол, Декслансопразол

Роль ИПП в современной терапии: 1) приём ИПП повышает надежность рН-лабильных противобактериальных препаратов в кислой среде желудка, 2) показывают воздействие на транспорт антибиотиков с плазмы крови в желудочный секрет, 3) ИПП обладают личным противомикробным действием: такие препараты как, омепразол и эзомепразол обладают нелинейной макрокинетикой, что обуславливает нарастание концентрации к 5-му дню применения. [3]

Механизм действия различных ингибиторов протонной помпы одинаков, он ассоциируется с ковалентным связыванием с протонной помпой париетальных клеток желудка ( $H^+/K^+-ATPase$ ) и инактивацией ее. В свою очередь это способствует подавлению выработки кислоты, что приводит к повышению рН в желудке. Ингибиторы протонной помпы, замещенные бензимидазолами, обладают общим антисекреторным механизмом: они активируются в секреторных канальцах париетальной клетки благодаря кислой окружающей среде. Протонированные молекулы претерпевают превращение в активное сульфенамидное соединение (стадия, лимитирующая скорость) и в этом состоянии образуют ковалентные ингибирующие дисульфидные связи с экспонированными на поверхности цистеинами активной  $H^+/K^+-ATPase$  париетальной клетки.

Однако все препараты имеют свои особенности фармакокинетики и фармакодинамики.

Важное значение имеет продолжительность основного фармакодинамического эффекта ИПП, так как данная характеристика позволяет рационально подобрать препарат той или иной фармакологической группы при различных вариантах кислотозависимой патологии верхних отделов пищеварительного тракта. Установлена прямая связь между временем удержания внутрижелудочного  $pH > 4$  и частотой заживления дефектов слизистых оболочек верхних отделов ЖКТ. Активность антисекреторного эффекта

ингибиторов протонной помпы в большей мере обусловлен значениями  $pK_{a1}$  и  $pK_{a2}$  париетальных клеток. Чем выше значение  $pK_{a1}$ , тем быстрее осуществляется протонирование в пиридиновом кольце молекул ингибитора протонной помпы в цитозоле париетальной клетки с  $pH=7,4$ , и тем больше препарата может вступить протонирование в бензимидазольном кольце. Считается, что более низкие значения  $pK_{a2}$ , по сравнению с  $pH$  в секреторных канальцах париетальных клеток ( $pH=1,2$ ), обуславливают меньшую скорость протонирования в бензимидазольном кольце. Таким образом, в сильноокислой среде секреторных канальцев париетальных клеток быстрее активируется рабепразол, так как обладает самым высоким  $pK_a$  ( $\sim 5,0$ ,  $pH$ , при котором лекарственное средство становится протонированным на 50%), и, следовательно, молекула может активироваться при более высоких уровнях  $pH$  намного быстрее, чем другие ИПП, в свою очередь рабепразолу требуется 1,3 мин для полуактивации *in vitro*. Для лансопразола, омепразола и пантопразола время активации составляет с 2,0, 2,8 и 4,6 мин соответственно. При  $pH$  5,1 самым коротким периодом полувыведения обладает рабепразол, более длительным лансопразол, омепразол и пантопразол.[4]

Установлено снижение биодоступности лансопразола при обострении и неполной ремиссии язвенной болезни ДПК, что обуславливает снижение продолжительности его антисекреторного эффекта в первые дни приема. Авторы предполагают, что данный феномен обусловлен ранним высвобождением некислоустойчивого ИПП, в связи с дуоденогастральным рефлюксом, что приводит к спонтанным колебаниям желудочного  $pH$ , с последующей деградацией препарата.

В свою очередь, как мы выяснили, Рабепразол обладает самым высоким  $pK_a$ , что обуславливает его наиболее быструю активацию *in vitro*, по сравнению с другими ИПП, максимальная концентрация в плазме достигается в среднем в промежутке между 3 и 5 ч после приема. Его фармакокинетика -линейная, общая биодоступность составляет 52%. Рабепразол может абсорбироваться в высоких дозах, в связи с тем, что не имеет насыщаемого метаболизма первого прохождения. Прием пищи и антациды не влияют на биодоступность, пища может несколько задерживает всасывание рабепразола приблизительно на 2 ч и увеличивать кажущийся период полувыведения в связи с замедлением опорожнения желудка [5]. При последующих приемах рабепразол не накапливается, это обусловлено тем, что период полувыведения после первого применения составляет 1 час, а после многократного 1,5 часа. Большая часть рабепразола выводится с мочой и лишь 10% с калом.

#### Лекарственные взаимодействия

Важно отметить опосредованное взаимодействие  $CYP2C19$  между клопидогрелем и омепразолом или эзомепразолом, которое является клинически важным

Авторами статей были произведены ряд исследований, которые показали, что для омепразола характерен значительный потенциал лекарственных взаимодействий из-за его высокого сродства к  $CYP2C19$  и умеренного сродства к  $CYP3A4$ . Обратная ситуация складывается с пантопразолом, так как он обладает более низким потенциалом взаимодействия с другими лекарственными средствами. Для лансопразола и рабепразола также характерен более слабый потенциал лекарственных взаимодействий. Однако, важное значение имеют лишь несколько лекарственных взаимодействий, связанных с ингибиторами протонной помпы, рассмотрим одно из них.

Были проведены глобальные исследования в области лекарственного взаимодействия между некоторыми ИПП и клопидогрелем [6–12]. Которые как было сказано ранее, опосредованы  $CYP2C19$  и имеют первостепенное клиническое значение. Относительно свежие исследования показали ослабление положительного эффекта клопидогреля при одновременном применении с ИПП в целом, стратификация анализа показала, однако, что

важно отметить, такие эффекты отсутствовали у пациентов, получающих пантопразол [13, 14]. Также было проведено несколько исследований, в ходе которых было обнаружено, что длительный прием омепразола увеличивает общую экспозицию клопидогрела и снижает экспозицию активного метаболита [15]. Было выявлено сохранение эффектов не смотря на удвоение дозы клопидогрела и разделения приема препаратов на 12 часов. Однако замечено значительно уменьшение вышеперечисленных эффектов после замены омепразола на пантопразол [15].

Данные эффекты являются закономерными, так как клопидогрел активируется CYP2C19, ингибируемым омепразолом. Актуальность CYP2C19 обосновывается еще одним исследованием, показывающим, что при одновременном применении лансопразола с прасугрелом вышеперечисленные эффекты были минимальны, причем последний активировался в большей степени другими изоферментами CYP.

Лекарственные взаимодействия с лансопразолом более сложные для понимания, в связи с недостаточным количеством исследований. Однако, все же некоторые исследования имеются, которые показывают, что одновременный прием лансопразола с клопидогрелом не оказывало влияния на образование неактивного метаболита карбоновой кислоты клопидогреля. Тем не менее фармакологический эффект был снижен у пациентов, хорошо реагирующих на клопидогрел, что может являться следствием ингибирования активации клопидогрела через CYP2C19, но не имеет отношения к образованию производного карбоновой кислоты через эстеразы [16].

#### Полиморфизмы и фенотипы

Выделяют следующие фенотипы пациентов в зависимости от метаболизирующей активности: сверхбыстрый, быстрый, нормальный, средний и слабый метаболитатор. Наиболее распространенным полиморфизмом является CYP2C19 \*2, отвечающий за кодировку нефункционального белка [21]. Однако встречаются и другие полиморфизмы CYP2C19, наиболее распространенные из них являются \*3 и \*8. Слабые метаболитаторы - несут две копии аллелей без функции CYP2C19. Промежуточные метаболитаторы (IM) – гетерозиготны с одной копией бесполезного аллеля. Нормальными метаболитаторами CYP2C19 (NM) являются пациенты с двумя копиями дикого аллеля, который является самым распространенным вариантом в популяции. Однако лица содержащие один дикый аллель или же один аллель повышенной функции, такой как \*17, выступают быстрыми метаболитаторами (RM). В свою очередь пациенты с двумя копиями аллелей повышенной активности классифицируются как ультрабыстрые метаболитаторы (UM). Но важно заметить, что повышенная активность аллеля не компенсирует нефункциональный аллель, у пациентов с диплотипом, которым относятся к промежуточным метаболитаторам.

В последнее время стали выделять такое понятие как «вероятный промежуточный метаболитатор», такие диплотипы включают в себя пациентов несущих один дикый аллель и один аллель пониженной функции (\*1/\*9), или один аллель повышенной функции и один аллель пониженной функции(\*9/\*17), либо же два аллеля пониженной функции (\*9/\*9). Были внесены коррективы в статус «промежуточный метаболитатор CYP2C19», к которую относятся лица, несущие дикый аллель и аллель отсутствия функции((\*1/\*2, \*1/\*3) или один аллель повышенной функции и один аллель отсутствия функции(\*2/\*17, \*3/\*17). Стали выделять также «Вероятный слабый метаболитатор CYP2C19» -пациент, несущий аллель пониженной функции и аллель отсутствия функции (\*2/\*9, \*3/\*9). Слабым метаболитатором выступает лицо, несущее два бесполезных аллеля (\*2/\*2, \*3/\*3, \*2/\*3). «Неопределенный метаболитатор» – человек, несущий один или оба аллеля с неопределенной функцией (\*1/\*12, \*2/\*12, \*12/\*14)

Частота встречаемости в % распространенности полиморфных генов CYP2C19 представлено в таблице ниже.

Генотип/диплотип CYP2C19	Прогнозируемый фенотип CYP2C19	Европиоды	Афроамериканцы	Азиаты
17/17	Ультрабыстрый метаболитатор	5	4	-1
1/17	Быстрый метаболитатор	27	24	2-16
1/1	Нормальный метаболитатор	42	39	23-45
1/2, 1/3	Промежуточный метаболитатор	27	32	46-47
2/2, 2/3 и другие нефункциональные аллели	Слабый метаболитатор	3	4	12-15

Влияние CYP2C19 на фармакокинетику и фармакодинамику ИПП, зависит от метаболизм конкретного ингибитора протонной помпы. CYP2C19 практически не имеет влияния на метаболизм рабепразола, так как клиренс его является неферментативными, следовательно, практически независимым от CYP2C19.[22]

Если сравнить эти препараты между собой. Метаболизм рабепразола протекает неферментативным путем с образованием тиоэфира рабепразола, в меньшей степени метаболизируется изоферментами цитохрома P450 CYP2C19 с образованием диметила рабепрозол и CYP3A4 с образованием рабепразол сульфона.[19] . В свою очередь у омепразола существует 2 пути метаболизма:

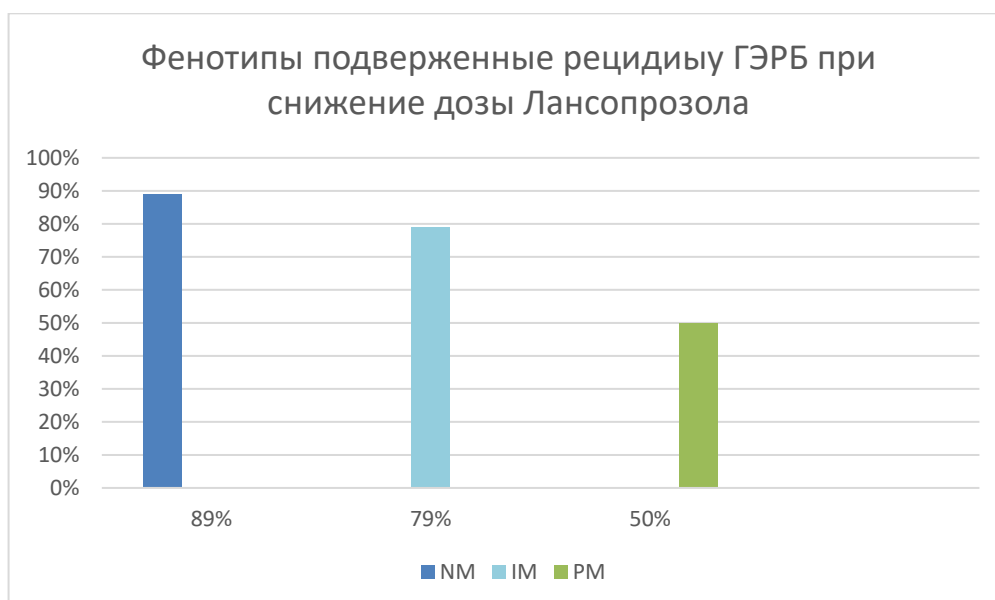
1) CYP2C19 обуславливает превращение в гидроксид омепразол, затем метаболизируется через CYP3A4 с образованием омепразола гидросульфона

2) CYP3A4 обуславливает превращение в сульфид и сульфон омепразол, затем через CYP2C19 происходит образование омепразол гидросульфона.

В связи с этим 70% введенной дозы эзомепразола гидролизуются изоферментом CYP2C19, в то время как для рабепразола эта доля составляет менее 20%. Исходя из этого можно сделать вывод, что рабепразол в меньшей степени зависит от CYP2C19 в своем метаболизме. Благодаря данной особенности рабепрозол приводит к глубокому и длительному подавлению секреции соляной кислоты [23].

Пациенты -нормальные метаболитаторы достигают внутрижелудочного pH 7,4 при приеме 30 мг лансопразола 4 р/сут [24]. При приеме рабепразола в дозировке 10 мг 4 р/сут удается достичь более длительного угнетения секреции соляной кислоты, с поддержанием значения pH >4, по сравнению с приемом разовой суточной дозы( 40мг) у лиц -нормальных метаболитаторов. В связи с коротким периодом полувыведения ИПП, можно говорить о том, что многократное введение препаратов в течении суток, способствует повышению их эффекта, однако возможно снижение комплаентности пациентов [25]. Можно сделать следующий вывод, что у лиц слыхых метаболитаторов и промежуточных метаболитаторов , для адекватного ингибирования синтеза соляной кислоты достаточно стандартного ежедневного введения ИПП , однако пациентам- нормальным метаболитаторам, ультрабыстрых метаболитаторов, быстрых метаболитаторам требуются более высокие дозы или же как альтернатива более частое введение ИПП, также альтернативным вариантом является употребление ИПП с минимальной зависимостью от метаболизма CYP2C19.

В ряде публикаций было отмечено, что снижения дозы лансопразола до 15 мг способствовало возникновению рецидивов ГЭРБ в фенотипах, приведенных в диаграмме. у 89% NM, 79% IM и 50% PM.



Кроме того, нормальные метаболизаторы имели более высокий риск рецидива ГЭРБ по сравнению с слабыми метаболизаторами [26].

Полученные данные подтверждают важность генотипирования CYP2C19 для подбора оптимальных дозировок ингибиторов протонной помпы в терапии ГЭРБ.

В настоящие дни в руководство по клиническому применению ИПП (по FDA) была внесена фармакогенетическая информация для того, в основе которой лежит влияние генотипа CYP2C19 на параметры фармакокинетики.

DPWG дает рекомендации по дозировке препаратов, метаболизм которых в большей степени зависит от CYP2C19, про которые мы говорили ранее.

Рекомендовано увеличить дозы у ультрабыстрых метаболизаторов и быстрых метаболизаторов на 400, 200 и 100–200% для пантопразола, лансопразола и омепразола соответственно [27]. Для препаратов, метаболизм которого в меньшей степени зависит от CYP2C19, которым является эзомепразол рекомендовано увеличение дозы на 50–100%. Однако отсутствовали рекомендаций для пациентов слабых метаболизаторов и промежуточных метаболизаторов. Относительно недавно появилось новое руководство CPIC, включающее обобщенные терапевтические рекомендации для омепразола, лансопразола, пантопразола, декслансопразола на основе генотипа CYP2C19 (данные представлены в таблице 2).

Табл.2

Фенотип	Значения фенотипических показателей	Рекомендации	Сила рекомендаций Омепразол, лансопразол, пантопразол	Сила рекомендации Декс лансопразол
Ультрабыстрый метаболизатор	Снижение плазменной концентрации ИПП по сравнению с NM; повышенный риск	Увеличьте начальную суточную дозу на 100%. Суточная доза может быть разделена на несколько приемов.	Необязательные	Необязательные

	терапевтической неудачи	Следите за эффективностью		
Быстрый метаболитизатор	Снижение плазменной концентрации и ИПП по сравнению с NM; повышенный риск терапевтической неудачи	Стандартная начальная суточная доза. Рассмотрите возможность увеличения дозы на 50–100% для лечения инфекции <i>H. pylori</i> и эрозивного эзофагита. Суточная доза может быть разделена на несколько приемов. Следите за эффективностью	Умеренные	Необязательные
Нормальный метаболитизатор	Нормальный метаболизм ИПП; могут иметь повышенный риск терапевтической неудачи по сравнению с PM	Стандартная начальная суточная доза. Рассмотрите возможность увеличения дозы на 50–100% для лечения инфекции <i>H. pylori</i> и эрозивного эзофагита. Суточная доза может быть разделена на несколько приемов. Следите за	Умеренные	Необязательные

		эффективностью		
Вероятнее всего, промежуточные метаболизатор	Вероятно, увеличилась концентрация ИПП в плазме по сравнению с NM; вероятен повышенный шанс эффективности и риск потенциальной токсичности	Стандартная начальная суточная доза. При длительной терапии (>12 нед.) и достижении эффективности и рассмотрите возможность снижения суточной дозы на 50% и следите за эффективностью	Необязательные	Необязательные
Промежуточные метаболизатор	Повышенная концентрация ИПП в плазме по сравнению с NM; повышенный шанс эффективности и риск потенциальной токсичности	Стандартная начальная суточная доза. При длительной терапии (>12 нед.) и достижении эффективности и рассмотрите возможность снижения суточной дозы на 50% и следите за эффективностью	Необязательные	Необязательные
Вероятнее всего, слабый метаболизатор	Вероятна повышенная концентрация ИПП в плазме по сравнению с NM; вероятен повышенный шанс эффективности и риск потенциальной токсичности	Стандартная начальная суточная доза. При длительной терапии (>12 нед.) и достижении эффективности и рассмотрите возможность снижения суточной дозы	Умеренные	Необязательные

		на 50% и следите за эффективностью		
Слабый метаболизатор	Повышенная концентрация ИПП в плазме по сравнению с НМ; повышенный шанс эффективности и риск потенциальной токсичности	Стандартная начальная суточная доза. При длительной терапии (>12 нед.) и достижении эффективности и рассмотрите возможность снижения суточной дозы на 50% и следите за эффективностью	Умеренные	Необязательные

#### Заключение:

1) Самым коротким временем активации обладает Рабепразол, более длительно лансапрозол, омепразол

2) генетический полиморфизм по метаболизирующему ферменту CYP2C19 действует на фармакокинетику и фармакодинамику ИПП, что меняет медицинскую результативность использования ИПП при разных заболеваниях ЖКТ, в свою очередь достоверные различия между медленными и быстрыми метаболиторами нужны для препаратов: омепразол и лансопрозол, в отличие от рабепразола.

3) Применение Лансапрозола при обострении язвенной болезни двенадцатиперстной кишки является не столь эффективным, в связи с снижением биодоступности, обусловленным дуоденогастральным рефлюксом

4) Рабепразол: обладает относительно хорошей биодоступностью, не изменой при приёме антацидов и продуктов питания; не вступает в межлекарственные взаимодействия, в связи с преобладанием неферментотивного пути

5) Лекарственные взаимодействия существуют между клопидогрелем и ИПП, а именно для омепразола и эзомепразола, тогда как для рабепразола имеются лишь ограниченные данные. В свою очередь лансопрозол и пантопрозол оказывают минимальное влияние на антитромбоцитарную активность клопидогрела [17]. Рабепразол обладает низким сродством к ряду изоферментов CYP, поэтому лекарственные взаимодействия, опосредованные CYP практически невозможны [18].

6) На основе современной литературе, доступной на сегодняшний день, можно сделать вывод, что полиморфизм гена CYP2C19 следует учитывать при применении всех ИПП, за исключением рабепразола, в связи с тем, что он меньше всего подвержен влиянию вариабельности CYP2C19. Следовательно, разделение суточной дозы рабепразола 10 мг на 2 приема по 5 мг не будет давать терапевтического преимущества в отношении

ингибирования кислоты по сравнению с однократным приемом 10 мг 1 р/сут независимо от генотипа CYP2C19 [20]

7) Рекомендации СПИС предназначены только для клиницистов и направлены на облегчения принятия решений, а также для определения вопросов для дальнейших исследований, однако слабо применимы к определенным нозологическим единицам, так как в них не учитывают все индивидуальные вариации среди пациентов.

#### Список литературы:

1. С.Ю. Сереброва, А.В. Соколов, Л.М. Красных, В.В. Смирнов Особенности фармакокинетики и фармакодинамики современных ингибиторов протонной помпы / С.Ю. Сереброва, А.В. Соколов, Л.М. Красных, В.В. Смирнов // CYBERLENINKA. – 2013. – № 4. – С. 1-5.
2. Язвенная болезнь и ее профилактика / [Электронный ресурс] // Управление Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека по Волгоградской области: [сайт]. – URL: <https://34.rospotrebnadzor.ru/content/281/14093/> (дата обращения: 28.04.2024).
3. М.В.Леонова ФАРМАКОГЕНЕТИКА ИНГИБИТОРОВ ПРОТОННОЙ ПОМПЫ / М.В.Леонова // CYBERLENINKA. – 2015. – № 17. – С. 1-7.
4. В.В. Цуканов Рабепразол в лечении кислотозависимых заболеваний / В.В. Цуканов // РМЖ. Медицинское обозрение. – 2023. – № 5. – С. 264-273.
5. Swan S.K., Hoyumpa A.M., Merritt G.J. Review article: the pharmacokinetics of rabeprazole in health and disease. *Aliment Pharmacol Ther.* 1999;13 Suppl 3:11–17. DOI: 10.1046/j.1365-2036.1999.00020.x
6. Loren Laine Proton pump inhibitor co-therapy with clopidogrel: is there GI benefit or cardiovascular harm? / Loren Laine // PubMed. – 2011. – № 3. – С. 769-772.
7. C S Kwok , Y K Loke Meta-analysis: the effects of proton pump inhibitors on cardiovascular events and mortality in patients receiving clopidogrel / C S Kwok , Y K Loke // PubMed. – 2010. – № 8. – С. 810-823.
8. Joao Paulo de Aquino Lima , James M Brophy The potential interaction between clopidogrel and proton pump inhibitors: a systematic review / Joao Paulo de Aquino Lima , James M Brophy // PubMed. – 2010. – № 8. – С. 81.
9. Eric R Bates , Wei C Lau, Dominick J Angiolillo Clopidogrel-drug interactions / Eric R Bates , Wei C Lau, Dominick J Angiolillo // PubMed. – 2011. – № 11. – С. 1251-1263.
10. pump inhibitors / Ryuichi Ogawa , Hirotoshi Echizen // PubMed. – 2010. – № 8. – С. 509-533.
11. Joan Chen , Yuhong Cathy Yuan, Grigorios I Leontiadis, Colin W Howden Recent safety concerns with proton pump inhibitors / Joan Chen , Yuhong Cathy Yuan, Grigorios I Leontiadis, Colin W Howden // PubMed. – 2012. – № 2. – С. 93-114.
12. Chun Shing Kwok , Yoon Kong Loke Effects of proton pump inhibitors on platelet function in patients receiving clopidogrel: a systematic review / Chun Shing Kwok , Yoon Kong Loke // PubMed. – 2012. – № 2. – С. 127-139.
13. P Michael Ho , Thomas M Maddox, Li Wang, Stephan D Fihn, Robert L Jesse, Eric D Peterson, John S Rumsfeld Risk of adverse outcomes associated with concomitant use of

- clopidogrel and proton pump inhibitors following acute coronary syndrome [ / P Michael Ho , Thomas M Maddox, Li Wang, Stephan D Fihn, Robert L Jesse, Eric D Peterson, John S Rumsfeld // PubMed. – 2009. – № 9. – С. 937-944.
14. David N Juurlink , Tara Gomes, Dennis T Ko, Paul E Szmitko, Peter C Austin, Jack V Tu, David A Henry, Alex Kopp, Muhammad M Mamdani A population-based study of the drug interaction between proton pump inhibitors and clopidogrel [Текст] / David N Juurlink , Tara Gomes, Dennis T Ko, Paul E Szmitko, Peter C Austin, Jack V Tu, David A Henry, Alex Kopp, Muhammad M Mamdani // PubMed. – 2009. – № 8. – С. 713-718.
15. D J Angiolillo , C M Gibson, S Cheng, C Ollier, O Nicolas, L Bergougnan, L Perrin, F P LaCreta, F Hurbin, M Dubar Differential effects of omeprazole and pantoprazole on the pharmacodynamics and pharmacokinetics of clopidogrel in healthy subjects: randomized, placebo-controlled, crossover comparison studies / D J Angiolillo , C M Gibson, S Cheng, C Ollier, O Nicolas, L Bergougnan, L Perrin, F P LaCreta, F Hurbin, M Dubar // PubMed. – 2011. – № 1. – С. 65-74.
16. David S Small , Nagy A Farid, Christopher D Payne, Govinda J Weerakkody, Ying G Li, John T Brandt, Daniel E Salazar, Kenneth J Winters Effects of the proton pump inhibitor lansoprazole on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of prasugrel and clopidogrel / David S Small , Nagy A Farid, Christopher D Payne, Govinda J Weerakkody, Ying G Li, John T Brandt, Daniel E Salazar, Kenneth J Winters // PubMed. – 2008. – № 4. – С. 475-484.
17. PLAVIX HIGHLIGHTS OF PRESCRIBING INFORMATION / PLAVIX [Электронный ресурс] // sanofi.ru – URL: <http://products.sanofi.us/plavix/plavix.html> (дата обращения: 08.05.2024).
18. L.B. Gerson, G Triadafilopoulos Proton pump inhibitors and their drug interactions: an evidence-based approach / L B Gerson, G Triadafilopoulos // PubMed. – 2001. – № 5. – С. 611-616.
19. СЫЧЕВ Д.А., РАМЕНСКАЯ Г.В., ИГНАТЬЕВ И.В., КУКЕС В.Г. Клиническая фармакогенетика : учебное. пособие для студентов медицинских вузов [Текст] / СЫЧЕВ Д.А., РАМЕНСКАЯ Г.В., ИГНАТЬЕВ И.В., КУКЕС В.Г. – . – Москва: , 2007 – 245 с.
20. Shane P Selvanderan 1, Matthew J Summers, Mark E Finnis, Mark P Plummer, Yasmine Ali Abdelhamid, Michael B Anderson, Marianne J Chapman, Christopher K Rayner, Adam M Deane Pantoprazole or Placebo for Stress Ulcer Prophylaxis (POP-UP): Randomized Double-Blind Exploratory Study [Текст] / Shane P Selvanderan 1, Matthew J Summers, Mark E Finnis, Mark P Plummer, Yasmine Ali Abdelhamid, Michael B Anderson, Marianne J Chapman, Christopher K Rayner, Adam M Deane // PubMed. – 2016. – № 10. – С. 50-1824.
21. S M De Morais , G R Wilkinson, J Blaisdell, U A Meyer, K Nakamura, J A Goldstein Identification of a new genetic defect responsible for the polymorphism of (S)-mephenytoin metabolism in Japanese / S M De Morais , G R Wilkinson, J Blaisdell, U A Meyer, K Nakamura, J A Goldstein // PubMed. – 1994. – № 6. – С. 8-594.
22. P W Y Lim, K L Goh, B C Y Wong CYP2C19 genotype and the PPIs--focus on rabeprazole / P W Y Lim, K L Goh, B C Y Wong // PubMed. – 2005. – № 20. – С. 8-22.

23. P W Y Lim, K L Goh Review article: efficacy and safety of rabeprazole in treating gastroesophageal reflux disease / P W Y Lim , K L Goh // PubMed. – 2004. – № 3. – С. 8-61.
24. T Furuta, N Shirai, F Xiao, K Ohashi, T Ishizaki Effect of high-dose lansoprazole on intragastric pH in subjects who are homozygous extensive metabolizers of cytochrome P4502C19 / T Furuta , N Shirai, F Xiao, K Ohashi, T Ishizaki // PubMed. – 2002. – № 5. – С. 92-484.
25. Jay P Bae , Paul P Dobesh, Donald G Klepser, Johnna D Anderson, Anthony J Zagar, Patrick L McCollam, Molly E Tomlin Adherence and dosing frequency of common medications for cardiovascular patients / Jay P Bae , Paul P Dobesh, Donald G Klepser, Johnna D Anderson, Anthony J Zagar, Patrick L McCollam, Molly E Tomlin // PubMed. – 2012. – № 3. – С. 46-139.
26. Hitomi Ichikawa, Mitsushige Sugimoto, Ken Sugimoto , Akira Andoh , Takahisa Furuta Rapid metabolizer genotype of CYP2C19 is a risk factor of being refractory to proton pump inhibitor therapy for reflux esophagitis / Hitomi Ichikawa, Mitsushige Sugimoto, Ken Sugimoto , Akira Andoh , Takahisa Furuta // PubMed. – 2016. – № 4. – С. 26-716.
27. J J Swen , M Nijenhuis, A de Boer, L Grandia, A H Maitland-van der Zee, H Mulder, G A P J M Rongen, R H N van Schaik, T Schalekamp, D J Touw, J van der Weide, B Wilffert, V H M Deneer, H-J Guchelaar Pharmacogenetics: from bench to byte--an update of guidelines / J J Swen , M Nijenhuis, A de Boer, L Grandia, A H Maitland-van der Zee, H Mulder, G A P J M Rongen, R H N van Schaik, T Schalekamp, D J Touw, J van der Weide, B Wilffert, V H M Deneer, H-J Guchelaar // PubMed. – 2011. – № 5. – С. 73-662.