

VOJENSKÉ ZDRAVOTNICKÉ LISTY

ROČNÍK LXII

PROSINEC 1993

ČÍSLO 6

616.33-002.44-008.6-085.7:615.73

OMEPRAZOL - INHIBITOR PROTONOVÉ PUMPY

Efektivní terapie vředové choroby gastroduodena, refluxní ezofagitidy a účinná kontrola žaludeční hypersekrece u gastrinomu

MUDr. Jan BUREŠ, CSc., MUDr. Stanislav REJCHRT, MUDr. Ján KOLESÁR, doc. RNDr. Miloš TICHÝ, CSc., MUDr. Jan KREJSEK, CSc.,
prof. MUDr. Vladimír PIDRMAN, DrSc.
II. interní klinika Fakultní nemocnice, Hradec Králové
(přednosta: prof. MUDr. Vladimír Pidrman, DrSc.)

Úvod a historické poznámky

Produkce kyseliny chlorovodíkové hraje zásadní roli v patogenezi vředové choroby gastroduodena, gastrinomu i refluxní choroby jícnu. V roce 1973 byl identifikován nový enzym v parietálních buňkách žaludeční sliznice. Jedná se o H^+/K^+ -ATPázu, konečný enzym žaludeční sekrece HCl, v současné době též označovaný jako "protonová pumpa" nebo "kyselinová pumpa" ("acid pump") (24). Na počátku sedmdesátých let byla syntetizována látka CMN 131, která mohutně inhibovala žaludeční sekreci tehdy neznámým efektem. Z této látky byl pak vyvinut timoprazol (1974) - první známý inhibitor protonové pumpy. Timoprazol však nebyl dostatečně specifický a látka nebyla pro antityreoideální efekt do klinické praxe uvedena. V roce 1976 byl po dalším výzkumu syntetizován příbuzný picoprazol. Po dalším vývoji a optimalizaci chemického složení byl v roce 1979 syntetizován a poté firmou Astra uveden na trh omeprazol (Losec), první klinicky využitelný inhibitor H^+/K^+ -ATPázy (13). Účinnost a bezpečnost omeprazolu byla ověřena ve více než 500 kontrolovaných studiích. V současné době je omeprazol registrován ve více než 60 zemích a bylo jím léčeno více než 10 milionů nemocných (13, 24, 25). Krátce po omeprazolu byl v Japonsku syntetizován další inhibitor protonové pumpy lansoprazol (3).

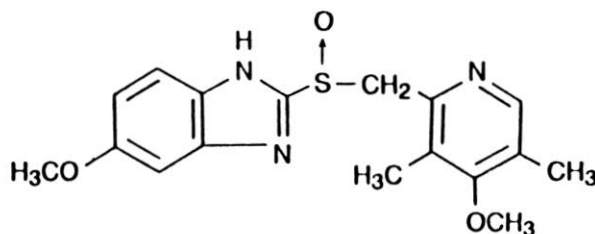
Cílem tohoto sdělení je podat stručný přehled o omepra-

zolu, dosud jediném inhibitoru H^+/K^+ -ATPázy, který je u nás k dispozici.

OMEPRAZOL

Chemická struktura

Omeprazol je substituovaný derivát benzimidazolu. Jedná se o lipofilní, slabě bazickou látku (pK_b 4,0) (6, 24).



Obr. 1 Omeprazol, substituovaný derivát benzimidazolu

Mechanismus účinku

Sekrece kyseliny chlorovodíkové parietálními buňkami žaludeční sliznice závisí na funkci protonové pumpy,

H⁺/K⁺-ATPázy. Tento enzym má dvě podjednotky:

α -podjednotka (111 kDa) katalyzuje hydrolýzu ATP a přenos iontů, menší β -podjednotka pravděpodobně slouží ke stabilizaci enzymu (13, 24). V klidovém stavu je H⁺/K⁺-ATPáza skladována v cytoplazmatických měchýřcích. Vezikuly neobsahují žádné kalium a vezikulární membrána je pro draslíkové ionty nepropustná, enzym je proto v neaktivním stavu. Po aktivaci parietálních buněk příslušným stimulem (chemickým, nervovým nebo hormonálním) se enzym posune na buněčnou membránu sekrečního kanálíku parietální buňky. Buněčná membrána je zvýšeně propustná pro kaliové ionty a sekrece HCl je zahájena. Poločas H⁺/K⁺-ATPázy je přibližně 18 hodin (6, 13, 24, 25).

Omeprazol inhibuje žaludeční sekreci inhibicí protonové pumpy. Po p. o. podání je vstřebáván z tenkého střeva a do žaludeční sliznice je transportován krevní cestou. Při pH 7 je nepolární a snadno přestupuje buněčnou membránou do cytoplazmy parietální buňky. Omeprazol sám je neaktivní, ale v kyselém prostředí sekrečního kanálíku je konvertován (redukován) na aktivní formu sulfenamid (6, 13, 24, 25). Sulfenamid se kovalentně váže na sulfhydrylové skupiny cysteinových zbytků na extracelulárním povrchu α -podjednotky protonové pumpy, a tak inhibuje aktivitu tohoto enzymu. Skutečnost, že omeprazol sám je neúčinný a v účinnou látku se mění specificky při velmi nízkém pH v sekrečním kanálíku parietální buňky, je velmi důležitá pro bezpečnost (neovlivňuje H⁺/K⁺-ATPázu ledvin ani tenkého střeva). Omeprazol, který nebyl vychytán parietálními buňkami, je rychle metabolizován v játrech (poločas volného omeprazolu je pouze 60 minut, poločas kovalentně vázaného přes 24 hodin) (6, 24, 25). Omeprazol je metabolizován v jaterním cytochromu P-450. Oba hlavní metabolity omeprazolu (sulfonovaný derivát a hydroxyomeprazol) jsou farmakologicky neaktivní, jsou dále metabolizovány a vylučovány močí (80 %) a žlučí (20 %) (13, 24, 25). Jedna denní dávka (20-40 mg) tlumí dostatečně žaludeční sekreci po celých 24 hodin. Po ukončení léčby omeprazolem se funkce protonové pumpy během 3-5 dnů obnovuje, aniž by došlo k následné hypersekreci (při rebound fenomenu). Standardní denní dávka 20 mg omeprazolu snižuje průměrnou 24hodinovou žaludeční sekreci o více než 80 % (13, 24).

Omeprazol neinhibuje sekreci vnitřního faktoru (intrinsic factor) a prakticky neovlivňuje vstřebávání vitamínu B₁₂. Mírně snižuje sekreci pepsinogenu. Omeprazol neovlivňuje tonus dolního jícnového svěrače ani rychlost žaludečního vyprazdňování (24).

Léčebné použití

Hlavními indikacemi pro podání omeprazolu jsou: vředová choroba žaludku a dvanáctníku, refluxní ezofagitida a Zollingerův-Ellisonův syndrom (6, 13).

U vředové choroby je obvyklá denní dávka omeprazolu 20 mg (LOSEC firmy ASTRA, 1 cps. 20 mg) (22). U dvanáctníkového vředu při dávkách 20, 30, 40 a 60 mg omeprazolu denně je po 2 týdnech zhojeno 63-79 %, 73-88 %, 93 %, resp. 100 % vředových lézí. Po 4 týdnech při

dávce 20 mg denně je zhojeno 97 % vředových lézí. U tzv. rezistentních duodenálních vředů (tj. nezhojených po dvou měsících terapie H₂-blokátory) bylo omeprazolem zhojeno během 4-8 týdnů 98 % lézí (6, 13, 22, 24, 25). K dispozici je nejméně 16 kontrolovaných randomizovaných studií (24) srovnávajících H₂-blokátory a omeprazol u vředové choroby duodena. V převážné většině studií je standardní dávka 20 mg omeprazolu účinnější při dvou-týdenní (až o 30 %) i při čtyřtýdenní léčbě (až o 19 %) oproti H₂-blokátorům (24). Pro vyšší dávky omeprazolu je rozdíl ještě výraznější. O standardním podávání 40 mg omeprazolu denně u dvanáctníkových vředů je diskutováno (21, 22, 27). Subjektivní obtíže u duodenálních vředů mizí po 2 týdnech léčby omeprazolem u 74 až 100 % nemocných (24). Relaps v průběhu prvního roku po léčbě omeprazolem je 7 % u *Helicobacter pylori* negativních a 83 % u *Helicobacter pylori* pozitivních nemocných (26).

U žaludečních vředů omeprazol (20 mg denně) během 4 týdnů zhojí 69-74 % vředů, během 6 týdnů 92-100 %. Při srovnání omeprazolu s H₂-blokátory u žaludečních vředů rozdíly v hojivosti nejsou tak výrazné jako u duodenálních vředů. Přesto podle většiny prací je omeprazol účinnější v dávce 40 mg/den při čtyřtýdenní a v dávce 20 mg/den při osmitýdenní léčbě než H₂-blokátory (6, 13, 22, 24, 25). U rezistentních žaludečních vředů je podávání omeprazolu (40 mg/den) účinnější než pokračování v léčbě H₂-blokátory (během 8 týdnů pak omeprazolem zhojeno 96 % těchto vředů) (24). Omeprazol je doporučován i v léčbě a prevenci žaludečních vředů indukovaných nesteroidními antirevmatiky (13). Obtíže po 2 týdnech léčby omeprazolem mizí u 80-100 % nemocných. Znovuvzplanutí žaludečních vředů (relaps rate) (35-47 % za 6 měsíců) se při léčbě omeprazolem a H₂-blokátory zásadně neliší. Relapsy jsou častější u prepylorických vředů a u kuřáků (14, 24, 25).

U refluxní ezofagitidy 20 mg, resp. 40 mg omeprazolu denně vede ke zhojení 67-82 % nemocných během 4 týdnů a u 78-82 % během 8 týdnů léčby. Výsledky jsou výrazně lepší oproti efektu H₂-blokátorů. Obtíže vymizely během 4 týdnů u 61-74 % pacientů léčených omeprazolem oproti 12-33 % léčených H₂-blokátory, pálení žáhy vymizelo u 82-94 % (oproti 31-55 % nemocných s H₂-blokátory) (24). Relapsy po vysazení léčby jsou časté (60 % za 3 měsíce, 80-90 % za 6 měsíců) a neliší se ve skupinách léčených omeprazolem a H₂-blokátorem. Zatímco u duodenálních vředů je omeprazol oproti H₂-blokátorům výrazně lepší a u žaludečních vředů lepší, u refluxní ezofagitidy je efekt srovnatelný (13, 24, 25).

Pro úspěšnou kontrolu hypersekrece u Zollingerova-Ellisonova syndromu je rozhodující dosáhnout poklesu sekrece HCl pod 10 mmol/h. Zde omeprazol výrazně předčí H₂-blokátory a je úspěšným u převážné většiny nemocných. Doporučené dávkování se pohybuje mezi 20-120 mg omeprazolu 1x až 3x denně. Dávka 2 x 60 mg je udávána již jako dostatečná ke kontrole hypersekrece (24). Řada nemocných se Zollingerovým-Ellisonovým syndromem užívá omeprazol ve vysokých dávkách pět i více roků. Omeprazol je u Zollingerova-Ellisonova syndromu lékem volby (13, 24, 25).

Vedlejší účinky a toxicita

Omeprazol (LOSEC firmy ASTRA) byl v kontrolovaných studiích podáván více než 19 000 osob. Výskyt vedlejších účinků je menší než 1 % a neliší se od účinků při podání placeba. Jsou popisovány mírné nebo přechodné epigastrické bolesti, bolesti hlavy, nevolnost, průjem, zácpa, plynatost. V několika případech byla popsána vyrážka. Nebyla zjištěna závislost mezi pozorovanými vedlejšími účinky a dávkou omeprazolu (13, 24, 25).

Omeprazol je metabolizován v jaterním cytochromu P-450. Může zpomalovat metabolismus některých léků (R-izomer warfarinu, fenytoin, diazepam, antipyrin, aminopyrin). Neovlivňuje však metabolismus, například propranololu či teofylinu. Vzhledem k prodloužené eliminaci fenytoinu (u nás Sodanton) a warfarinu (u nás Pelentan) musí být nemocní užívající tyto léky častěji kontrolováni (24).

Hlavní diskutovanou otázkou je bezpečnost omeprazolu ve vztahu k hypergastrinemii (event. karcinoidu). Protože uvolnění gastrinu antrálními G-buňkami je stimulováno vzestupem intragastrického pH, každý lék inhibující žaludeční sekreci vede k vzestupu plazmatické koncentrace gastrinu (gastrin vede k zmnožení enterochromafinních buněk). U krys samic (nikoliv ale například u myši) dlouhodobé podávání velkých dávek omeprazolu vedlo k vyššímu výskytu karcinoidu (při dvouletém podávání u 2 % při denní dávce 1,7 mg omeprazolu/kg hmotnosti a u 40 % při 140 mg/kg/den) (24). To vedlo k počátečnímu omezení doby podávání omeprazolu u lidí na 8 týdnů (Food and Drug Administration, USA), s výjimkou nemocných se Zollingerovým-Ellisonovým syndromem. Následující práce prokázaly, že antrektomie zabránila u krys zmnožení enterochromafinních buněk po omeprazolu (24, 25). Naproti tomu i. v. podání gastrinu u antrektomovaných krys a u neoperovaných zvířat podání H_2 -blokátorů a ciprofibrátu (hypolipidemikum, které snižuje žaludeční sekreci neznámým mechanismem) vedou k obdobnému efektu jako omeprazol, tedy k hyperplazii enterochromafinních buněk. Na základě těchto prací je uzavíráno, že výše popsaný efekt je způsoben hypergastrinemií, nikoliv přímo omeprazolem (25). Chronická hypergastrinemie může vést k hyperplazii enterochromafinních buněk. U nemocných s atrofickou gastritidou a achlorhydrií (bez ohledu, zda mají, nebo nemají perniciózní anémii) se karcinoid vyvine zhruba v 5 % případů. U některých pacientů je obtížné odlišit mezi pouhou hyperplazií a skutečným karcinoidem, protože po antrektomii u části osob žaludeční karcinoid vymizí a gastrinemie se normalizuje. Všichni nemocní se Zollingerovým-Ellisonovým syndromem mají výraznou hypergastrinemii a hyperplazii enterochromafinních buněk, pouze u 3 % těchto osob se vyvine karcinoid. Avšak 90 % pacientů s gastrinomem a současně s karcinoidem patří do skupiny syndromu mnohočetných endokrinních neoplazií (multiple endocrine neoplasia, "MEN" typ 1). U nemocných se Zollingerovým-Ellisonovým syndromem dlouhodobé podávání omeprazolu gastrinemii dále nezvyšuje a není spojeno s vyšším výskytem vedlejších účinků. Převážná část autorů se shoduje na

tom, že podávání omeprazolu je bezpečné (24, 25). Ve většině zemí je dlouhodobé podávání omeprazolu (déle než 1 rok) dosud standardně vyhrazeno pouze pro nemocné s gastrinomem. Joelson se spol. (17) podávali 859 nemocným omeprazol 6 let k prevenci relapsu vředové choroby gastroduodena a refluxní ezofagitidy (dříve vzdorující léčbě) a nepozorovali žádné závažné vedlejší účinky léčby (nezávažné se nelišily od těch při krátkodobém podávání omeprazolu nebo H_2 -blokátorů).

Omeprazol a *Helicobacter pylori*

Infekce *Helicobacter pylori* (dále HP) je považována za primární příčinu většiny případů chronické gastritidy (až v 80 %) a hraje hlavní roli v etiologii vředové choroby gastroduodena (za hlavní příčiny vředové choroby gastroduodena jsou považovány infekce HP, nesteroidní anti-revmatika a patologické hypersekreční stavy, jako např. gastrinom). Eradikace HP i snižuje počet relapsů (relaps rate), ale je spojena například i s menším rizikem opětovného krvácení u komplikované vředové choroby (16). O otázce vztahu HP a rakoviny žaludku je diskutováno. Z těchto důvodů se zdá být racionální HP eradikovat (14). V současné době je používána nejčastěji trojkombinace "triple therapy" s koloidním vizmutem, metronidazolem a tetracyklinem (případně amoxicilinem). Udávaná úspěšnost je až v 90 % případů (14). Tato léčba je spojena s řadou problémů, jako je nedostatečná compliance pacientů, vedlejší účinky léčby nebo rezistence HP na metronidazol (v Evropě 8-27 %, např. v Zaire až 84 %) (13, 14). Rezistence HP na metronidazol snižuje účinnost této léčebné trojkombinace (28, 30). Menší množství tablet snižuje frekvenci vedlejších účinků a zlepšuje compliance nemocných (15). Při úspěšné eradikaci poklesne frekvence relapsů u dvanáctníkového vředu pouze na 3 % za 9 měsíců (ve srovnání s 70-100 %, není-li eradikace dosaženo) (9, 23). Pokud dojde k reinfekci HP, pak zpravidla již v prvním roce. Později je riziko reinfekce mnohem menší (2). Riziko relapsu je větší při dlouhé době potřebné ke zhojení vředu, dlouhé anamnéze onemocnění, v mladém věku a při kouření. Naproti tomu bez vlivu na další prognózu jsou pohlaví, lokalizace a velikost vředu, užívání nesteroidních antirevmatik a geografická oblast, kde nemocný žije (11).

Omeprazol je proti HP účinný in vitro (29), avšak v monoterapii in vivo je jím možno dosáhnout pouze suprese (clearance), nikoliv eradikace (8). Omeprazol však vzestupem pH vytváří vhodné intragastrické prostředí pro hojení vředu a usnadňuje eradikaci HP antibiotiky. Řada antibiotik je pH-senzitivních, např. ampicilin je 10x účinnější při pH 7,5 než při pH 5,5 (13, 14). Dvoutýdenním podáváním omeprazolu (40 mg/den) a amoxicilinu (1/den) bylo dosaženo eradikace v 82-92 % (1, 4, 18, 20) a 18měsíční remise u 93 % nemocných (5). Výsledky jsou horší, pokud je dávka omeprazolu malá (20 mg) nebo léčba kratší než 2 týdny (19). Fiocca a spol. (12) dosáhli kombinací omeprazol, amoxicilin a metronidazol eradikace v 93,6 % případů. Někteří autoři dosáhli též dobrého efektu kombinací omeprazolu s clarithromycinem (makrolidové antibiotikum 3. generace) (10).

Vlastní zkušenosti s omeprazolem v léčbě vředové choroby gastroduodena

V roce 1991 jsme na 2. interní klinice FN v Hradci Králové provedli klinické zkoušení omeprazolu LOSEC firmy Astra pro SÚKL pro registraci léku v ČSFR (7). První vlastní zkušenosti z této léčby vředové choroby gastroduodena omeprazolem jsme publikovali v tomto časopise (7).

Počátkem roku 1993, tedy 1 rok po ukočení léčby Losecem, jsme všem nemocným rozeslali anonymní dotazník. V něm jsme se dotazovali na subjektivní obtíže před léčbou a po léčbě, nutná vyšetření a léčbu, kuřácké zvyky a změny hmotnosti. Dotazník vrátilo 29 ze 30 dotázaných. Překvapivě vysoký počet odpovědí (97 %) přičítáme jednak důkladné individuální psychoterapii při léčbě Losecem v roce 1991, dále pak osobnímu dopisu zaslánímu s dotazníkem každému nemocnému, jednoduše formulovanému dotazníku, jehož vyplnění bylo velmi jednoduché, a v neposlední řadě ofrankované obálce se zpáteční adresou, která byla ke každému dotazníku přiložena. Dotazník vrátili i rodiny čtyř nemocných, kteří v mezidobí zemřeli. Jeden nemocný zemřel na rakovinu žaludku, která byla u nás diagnostikována (a pro kterou byl nemocný ze sestavy předchozí studie vyřazen) (7), jedna nemocná zemřela na rakovinu plic a dva nemocní náhlou smrtí. K bližšímu rozboru bylo tedy k dispozici 25 dotazníků. Subjektivně efekt léčby Losecem hodnotilo jako výborný 18 osob (72 %), jako velmi dobrý 5 dotázaných a jako dobrý 2 osoby. V průběhu 1 roku po léčbě Losecem bylo zcela bez potíží 12 osob (48 %), 11 dotázaných (44 %) obtíže označilo jako výrazně menší a 2 osoby jako stejné. Devět nemocných přibralo v průběhu 1 roku po léčbě na váze 3-10 kg (prům. 5,8; medián 5,5 kg), jedna osoba aktivně zhubla o 6,5 kg, 15x se hmotnost nezměnila. Sedm pacientů bylo pro vředovou chorobu léčeno poprvé, u 18 osob se jednalo o recidivu onemocnění (vředová choroba trvala 2 roky až 37 let, v průměru 13 let). Z těchto 18 nemocných v průběhu roku 1991 (tedy 1 rok před léčbou Losecem) udalo celkem 13 osob 22 atak vředové choroby, zatímco v průběhu roku 1992 (tedy 1. rok po léčbě Losecem) pouze 4 osoby dohromady 4 ataky vředové choroby. Pro tento významný rozdíl není jednoznačné vysvětlení. Omeprazol vykazuje protihelikobakterovou aktivitu in vitro (29) a in vivo v monoterapii dosáhne suprese (clearance), nikoliv eradikace HP (8). Po skončení léčby Losecem v naší sestavě byl HP v biotickém vzorku z antra nalezen u 16/21 duodenálních a 3/6 žaludečních vředů (7). Asymptomatictí nemocní nebyli z etických důvodů rok po skončení léčby Losecem endoskopováni, nelze tedy bezpečně vyloučit asymptomatickou vředovou lézi klinicky němou (11). V literatuře je udávána časná recidiva ("relaps rate") vředové choroby, není-li dosaženo eradikace HP (70 až 100 % za 9-12 měsíců) (14, 15, 25). Přesto v naší sestavě recidivu subjektivních obtíží v průběhu 1 roku po léčbě Losecem udali pouze 4/18 nemocní (22 %).

Losec (omeprazol) firmy Astra

LOSEC, omeprazol švédské firmy Astra, byl v ČSFR

registrován od roku 1992. LOSEC je k dispozici v kapslích po 20 mg (1 bal. 14 cps., cena k 1. 3. 1993: 675 Kč) nebo v injekcích pro i. v. podání (1 amp., 10 ml 40 mg, cena k 1. 3. 1993: 380 Kč). Lék je plně hrazen Všeobecnou zdravotní pojišťovnou.

Závěr

Blokátory protonové pumpy jsou nejúčinnějšími dostupnými inhibitory kyselé žaludeční sekrece. Hlavními indikacemi pro jejich léčebné použití jsou refluxní ezofagitida a vředová choroba gastroduodena vzdorující běžné léčbě (např. H₂-blokátory). Blokátory protonové pumpy jsou lékem volby k potlačení žaludeční sekrece u nemocných se Zollingerovým-Ellisonovým syndromem. Omeprazol je nemocnými velmi dobře tolerován, výskyt nežádoucích účinků (do 1 %) se neliší od placeba. Krátkodobá léčba (do 12 týdnů) je bezpečná. Avšak ani při dlouhodobé terapii vysokými dávkami (u gastrinomu) nebyl prokázán kancerogenní či jiný závažný nežádoucí vedlejší účinek. LOSEC, omeprazol firmy Astra, je v České republice od roku 1993 registrován a je plně hrazen Všeobecnou zdravotní pojišťovnou.

Souhrn

Omeprazol je lék inhibující tzv. protonovou pumpu, H⁺/K⁺-ATPázu, enzym v parietální buňce žaludeční sliznice. Je nejúčinnějším známým inhibitorem žaludeční sekrece. Snižuje průměrnou 24hodinovou žaludeční sekreci o více než 80 %, a vytváří tak vhodné prostředí pro hojení peptických lézí. Hlavními indikacemi jsou vředová choroba gastroduodena, refluxní ezofagitida a Zollingerův-Ellisonův syndrom. Léčba inhibitory protonové pumpy je účinná a bezpečná. Nebyly pozorovány závažnější vedlejší účinky léčby. Autor ve sdělení předkládá literární přehled posledních poznatků o omeprazolu. LOSEC - omeprazol švédské firmy ASTRA - je v ČR od roku 1993 registrován a je plně hrazen Všeobecnou zdravotní pojišťovnou.

Literatura

1. ADAMEK, R. J. et al.: Modified combined omeprazole/ amoxicillin therapy regimen for eradication of H. pylori - a pilot study. *Ir. J. med. Sci.*, 161, 1992, suppl. 10, s. 90.
2. AXON, A. T. R.: The role of acid inhibition in the treatment of Helicobacter pylori infection. Emerging strategies in the management of acid-related diseases. International symposium. Paris, Astra 1993. s. 14.
3. BARRADELL, L. B. - FAULDS, D. - McTAVISH, D.: Lansoprazole. A review of its pharmacodynamic and pharmacokinetic properties and its therapeutic efficacy in acid-related disorders. *Drugs*, 44, 1992, s. 225-250.
4. BAYERDÖRFFER, E. et al.: High dose omeprazole treatment combined with amoxicillin eradicates Helicobacter pylori. *Eur. J. Gastroenterol. Hepatol.*, 4, 1992, s. 697-702.
5. BAYERDÖRFFER, E. et al.: Longterm follow-up after Helicobacter pylori eradication with combined omeprazole and amoxicillin treatment. *Ir. J. med. Sci.*, 161, 1992, suppl. 10, s. 89-90.
6. BRUNTON, L. L.: Agents for control of gastric acidity and treatment of peptic ulcers (s. 897 - 913). In: Goodman and Gilman's the Pharmacological Basis of Therapeutics (Ed. A. Goodman

- Gilman, T.W. Rall, A.S. Nies, P. Taylor), 8. vyd. New York, Pergamon Press 1990.
7. BUREŠ, J. et al.: Losec (omeprazol) v léčbě vředové choroby gastroduodena. Voj. zdrav. Listy, 59, 1992, č. 2/3, s. 59-63.
 8. CARIANI, G. - VANDELLI, A. - SANTINI, D.: Antral and body Helicobacter pylori status after short- and long-term omeprazole monotherapy. Europ. J. Gastroenterol. Hepatol., 4, 1992, s. 867-868.
 9. DOOLEY, C. P.: Helicobacter pylori infection and peptic ulcer disease. Curr. Opin. Gastroenterol., 9, 1993, s. 112-117.
 10. FERRINI, G. - LARCINESE, G. - SEMPERLOTTI, N.: Omeprazole + clarithromycin combined treatment in the cases of duodenal ulcer associated with Helicobacter pylori. Ir. J. med. Sci., 161, 1992, suppl. 10, s. 99.
 11. FESTEN, H. P. M.: Prevention of duodenal ulcer relapse by long-term treatment with omeprazole. Emerging strategies in the management of acid-related diseases. International symposium. Paris, Astra 1993. s. 22-23.
 12. FIOCCA, R. et al.: Helicobacter pylori eradication and sequential clearance of inflammation in duodenal ulcer patients treated with omeprazole and antibiotics. Ir. J. med. Sci., 161, 1992, suppl. 10, s. 93-94.
 13. Gastric acid secretion: From mystery to mechanism, mechanism to management. AB Astra 1992. 16 s.
 14. GRAHAM, D. Y.: Treatment of peptic ulcers caused by Helicobacter pylori. New Engl. J. Med., 328, 1993, s. 349-350.
 15. HENTSCHEL, E. et al.: Effect of ranitidine and amoxicillin plus metronidazole on the eradication of Helicobacter pylori and the recurrence of duodenal ulcer. New Engl. J. Med., 328, 1993, s. 308-312.
 16. HEPPS, K. S. et al.: Treatment of H. pylori reduces the rate of rebleeding in complicated peptic ulcer disease (abstract). Gastrointest. Endoscopy, 38, 1992, s. 234.
 17. JOELSON, S. et al.: Safety experience from long-term treatment with omeprazole. Digestion, 51, 1992, suppl. 1, s. 93-101.
 18. LABENZ, J. et al.: Amoxicillin plus omeprazole: a simple and effective therapeutic regimen to eradicate Helicobacter pylori. Europ. J. Gastroenterol. Hepatol., 5, 1993, s. 115-116.
 19. LABENZ, J. et al.: Efficacy of omeprazole and amoxicillin to eradicate HP. Amer. J. Gastroenterol., 87, 1992, s. 1271.
 20. LABENZ, J. et al.: Helicobacter pylori re-infection and clinical course of peptic ulcer disease in the first year post-amoxicillin/omeprazole treatment. Europ. J. Gastroenterol. Hepatol., 4, 1992, s. 893-896.
 21. LAURITSEN, K.: Optimal dose of omeprazole in duodenal ulcer. Europ. J. Gastroenterol. Hepatol., 5, 1993, s. 297-298.
 22. LAURITSEN, K. et al.: Omeprazole 20 or 40 mg daily for healing of duodenal ulcer? A double-blind comparative study. Eur. J. Gastroenterol. Hepatol., 4, 1992, s. 995-1000.
 23. MANNES, G. A. et al.: Decreased relapse rate after antibacterial treatment of Helicobacter pylori-associated duodenal ulcers. Munich duodenal ulcer trial. Europ. J. Gastroenterol. Hepatol., 5, 1993, s. 145-153.
 24. MATON, P. N.: Omeprazole. New Engl. J. Med., 324, 1991, s. 965-975.
 25. McTAVISH, D. - BUCKLEY, M. M. T. - HEEL, R. C.: Omeprazole. An updated review of its pharmacology and therapeutic use in acid-related disorders. Drugs, 42, 1991, s. 138-170.
 26. O'CONNOR, H. J.: The role of Helicobacter pylori in peptic ulcer disease. Emerging strategies in the management of acid-related diseases. International symposium. Paris, Astra 1993. s. 12.
 27. SAVARINO, V. et al.: Optimal dose of omeprazole in duodenal ulcer. Europ. J. Gastroenterol. Hepatol., 5, 1993, s. 296-297.
 28. VAN ZWET, A. A. et al.: Failure to eradicate Helicobacter pylori in patients with metronidazole-resistant strains. Europ. J. Gastroenterol. Hepatol., 5, 1993, s. 185-186.
 29. WILLEMS, V. - JANISCH, H. D. - LANGMAACK, H.: Omeprazole and ursodesoxycholic acid have selective activity against Helicobacter pylori. Ir. J. med. Sci., 161, 1992, suppl. 10, s. 88.
 30. XIA, H. et al.: Clinical efficacy of triple therapy in Helicobacter pylori-associated duodenal ulcer. Europ. J. Gastroenterol. Hepatol., 5, 1993, s. 141-144.
- Další literatura u autora.
- Klíčová slova: Inhibitor protonové pumpy; Inhibice žaludeční sekrece; Omeprazol; Léčba refluxní ezofagitidy, gastrinomu a vředové choroby gastroduodena.
- Část práce přednesena na semináři "Omeprazol (Losec) v terapii" v Praze 25. března 1993
- Do redakce došlo 10. 5. 1993