

ИСПОЛЬЗОВАНИЕ ИНГИБИТОРОВ ПРОТОННОЙ ПОМПЫ У ДЕТЕЙ

П.Л. Щербаков, *Федеральный научно-клинический центр физико-химической медицины Федерального медико-биологического агентства.*
М.Ю. Щербакова, *ООО «Биоинтер».*

Адрес для переписки: Петр Леонидович Щербаков, petersh@rcpcm.org

Ингибиторы протонной помпы (ИПП), или блокаторы H^+/K^+ -АТФазы, относятся к антисекреторным лекарственным препаратам и применяются при кислотозависимых заболеваниях желудка, двенадцатиперстной кишки и пищевода. Результатами ряда исследований подтверждена эффективность ИПП омепразола (Омеза*) у детей в возрасте старше четырех лет, страдающих язвой двенадцатиперстной кишки, вызванной инфекцией *Helicobacter pylori*.

Ключевые слова: ингибиторы протонной помпы, новорожденные, кислотозависимые состояния, омепразол.

USE OF PROTON PUMP INHIBITORS IN CHILDREN

P.L. Shcherbakov, *Federal Research and Clinical Center of Physico-Chemical Medicine, Federal Medical and Biological Agency.*

M.Yu. Shcherbakova, *LLC Biointer*

Contact person: Petr Leonidovich Shcherbakov, petersh@rcpcm.org

Proton pump inhibitors (PPI), or H^+/K^+ -ATPase inhibitors, belong to anti-secretory medicinal agents, which are used during acid-related diseases of the stomach, duodenum and esophagus. Results obtained in several studies confirmed efficacy of PPI omeprazole (Omez) in children older than four years suffering from duodenal ulcer caused by *Helicobacter pylori* infection.

Key words: proton pump inhibitors, neonates, acid-related conditions, omeprazole.

Последние три года в клинической практике значительно возросла частота назначения ингибиторов протонной помпы (ИПП) не только взрослым, но и детям. Как показал анализ баз данных министерств здравоохранения стран из четырех географических зон (12,9 млн взрослых и 1 млн 300 тыс. детей в возрасте до 12 месяцев), количество выписанных в 2004 г. рецептов на приобретение ИПП увеличилось в 7,5 раза по сравнению с 1999 г. [1]. Популярность ИПП обусловлена тем, что эти препараты ингибируют последнюю стадию секреции соляной кислоты внутри париетальной клетки независимо от стимула и в большинстве случаев для эффективного подавления кислотообразования могут использоваться всего один раз в сутки.

Фармакодинамика и фармакокинетика ИПП связаны с физиологией и структурой фермента, отвечающего за секрецию соляной кислоты в париетальных клетках, – H^+/K^+ -аденозинтрифосфатазы (H^+/K^+ -АТФаза). H^+/K^+ -АТФаза транспортирует ион водорода из цитоплазмы париетальной клетки в полость желудка через апикальную мембрану в обмен на ион калия, который она переносит внутрь клетки [2]. В спокойном состоянии H^+/K^+ -АТФаза, находящаяся в цитоплазме клеток, неактивна [3]. Активация секреции кислоты в желудке происходит под воздействием различных лигандов – ацетилхолина, гистамина или гастрина [3–5]. Секреция кислоты желудочного сока требует конформационных изменений в H^+/K^+ -АТФазе для обмена H^+ на K^+ . После того как лиганды связываются с париетальной клеткой и активируют внутриклеточные вторичные мессенджеры, H^+/K^+ -АТФаза связывает аденозин магния 5'-трифосфат ($MgATP$), который обеспечивает энергией процесс раскрытия секреторных каналцев в мембране париетальных клеток на верхушках микроворсинок [2,6–8]. АТФаза связывается с молекулами гидроксония (H_3O^+) внутри самой клетки, в то время как K^+ – в ее просвете. После связывания K^+ $MgATP$ вращает фермент таким образом, что K^+ оказываются внутри клетки, а H_3O^+ – в просвете. Чтобы сбалансировать секрецию H^+ из париетальной клетки в просвет кишечника, из базолатеральной части клетки выделяется HCO_3^- .

H^+/K^+ -АТФаза должна быть активирована в области микроворсинок. ИПП связывают ее и вызывают инактивацию либо блокируют H^+/K^+ -АТФазу [5–7,9,10]. АТФаза содержит 28 молекул цистеина (CYS) (цитозоли), десять из которых доступны для связывания активированными ИПП [5, 11]. Цитозоли расположены в пределах участков транспортирующих протонов внутри клетки (CYS321, 813 и 822) или со стороны просвета (CYS892) [5,12]. Активные молекулы ИПП связываются с

молекулами цистеинов (цитозолями) АТФазы с образованием дисульфидных связей, вызывая их блокировку. ИПП связываются с несколькими цитозолями протонного насоса. Скорость блокирования образования кислоты зависит от количества заблокированных цитозолей в протонных помпах париетальной клетки [3, 5]. Все ИПП связываются с поверхностно-расположенной цитозолью CYS813. Правда, она доступна не только ИПП, но и их антагонистам – восстановителям, таким как глутатион и дитиотреитол, которые могут высвобождать ИПП и реактивировать протонную помпу [12]. CYS822 расположена глубоко в шестом трансмембранном сегменте АТФазы и способна реагировать с теми ИПП, которые активируются медленнее, например пантопразолом и тенатопразолом. CYS822 относительно недоступна для восстановителей. Дисульфидные связи, создаваемые ИПП, постоянно инактивируют протонный насос [12].

Важную роль в активации и метаболизме различных лекарственных препаратов играют цитохромы CYP3A4 и CYP3A5 [13–16].

Изменчивость в конститутивной экспрессии ферментов, ответственных за биотрансформацию ИПП, определяет фармакогеномику и может влиять на стереоспецифичность их метаболизма, что было продемонстрировано на примере омепразола [17] и лансопразола [18]. Кроме того, из-за преобладания CYP3A и CYP2C19 в печени может значительно удлиняться время активации препарата в случае печеночной недостаточности. Как следствие, повышается системное воздействие (увеличение площади под фармакокинетической кривой) [19].

При выборе ИПП для лечения детей с кислотозависимыми состояниями в первую очередь обращают внимание на различия в биотрансформации ИПП, связанные с полиморфизмом химической формулы и способностью метаболизировать ферменты онтогенеза и сопутствующих патологий. Подробный обзор фармакокинетики ИПП у подростков и детей старшего возраста был опубликован до 2005 г. [3]. Анализ результатов более поздних исследований позволил обобщить данные о фармакокинетике ИПП, полученные на основании клинических исследований с участием новорожденных [20–22], детей младшего возраста (до двух лет) [23–26] и детей в возрасте от года до 16 лет [26–34]. Как показали результаты, фармакокинетика доступных ИПП не зависит от дозы или концентрации. Как уже отмечалось, любые различия в фармакокинетике ИПП – следствие онтогенетического воздействия на активность ферментов, ответственных за биотрансформацию ИПП [35].

Полученные данные свидетельствуют о низкой активности ферментов организма ребенка, в частности CYP2C19, в первые месяцы жизни [36]. Кроме того, подтверждены ранее обобщенные результаты эффективности омепразола и лансопразола у новорожденных [3]. В ходе исследований имела место тенденция к увеличению клиренса ряда ИПП (омепразола и лансопразола) с уменьшением возраста (в первые месяцы жизни) и отсутствием корреляции между возрастом и фармакокинетическими параметрами ИПП у детей более старшего возраста [3]. Особенности онтогенеза и активности цитохрома CYP2C19 необходимо учитывать, основываясь на метаболической активности ферментов, для выбора вида и дозы ИПП у новорожденных и младенцев в возрасте до двух месяцев.

До недавнего времени считалось, что у новорожденных и детей первых месяцев жизни, находящихся на грудном вскармливании, соляная кислота не вырабатывается или вырабатывается в незначительном количестве. Дело в том, что материнское молоко в силу химических свойств самостоятельно створаживается под воздействием амилазы и других ферментов. Между тем, как показали результаты исследований, желудочные железы недоношенных, рожденных на 24-й неделе гестации, способны вырабатывать достаточное количество кислоты для поддержания базальной кислотности желудка на уровне $pH < 4$. Однако относительный объем секретлируемой кислоты достигает уровня взрослых только через пять-шесть месяцев после рождения [37].

На первый взгляд может показаться, что для небольшого количества париетальных клеток требуется меньшая доза ИПП для ингибирования продукции соляной кислоты. Однако это не так. При сравнении доз ИПП в отношении ингибирования секреции кислоты (мэкв/ч) оказалось, что назначаемые младенцам дозы в 7–9 раз превышают дозы, которые обычно применяются у взрослых. Это лишний раз подтверждает, что фармакодинамика различных ИПП, используемых при лечении новорожденных и детей первых месяцев жизни, требует дальнейшего изучения.

Омез®* (омепразол) применяется при лечении язвы двенадцатиперстной кишки, вызванной инфекцией *Helicobacter pylori*, у детей в возрасте старше четырех лет, а также при терапии гастроэзофагеальной рефлюксной болезни у детей в возрасте старше двух лет

Из-за существовавших ранее ограничений на проведение клинических исследований лекарственных препаратов у новорожденных (доношенных и недоношенных) фармакодинамика ИПП, предназначенных для таких пациентов, подробно не изучалась. Последние исследования ИПП были инициированы благодаря появлению Акта о лучших лекарственных препаратах для детей (Best Pharmaceuticals for Children Act), который при наличии завершенных клинических исследований предусматривает расширение использования препаратов, рекомендованных FDA (Food and Drug Administration – Управление по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США) [38–41].

В двойном слепом рандомизированном перекрестном исследовании T.I. Otagi и соавт. оценивали эффективность омепразола 0,7 мг/кг один раз в сутки в течение десяти дней у новорожденных (родоразрешение на 34–40-й неделе) [42]. По результатам исследования, уровень pH пищевода и желудка имел тенденцию к увеличению уже после первой недели лечения. Продолжительность периода с уровнем pH желудка менее 4 была обратно пропорциональна концентрации омепразола в плазме, измеренной через два часа после введения дозы. В то же время пищеводные рефлюксы зарегистрированы в четырех случаях.

Многие клинические исследования эффективности ИПП у детей начали проводить только в ответ на письменные запросы FDA [43–45]. Некоторые исследования были подвергнуты критике из-за риска развития гипергастринемии. В частности, речь идет об исследованиях с участием детей, в ходе которых «обкатывали» период лечения с его последующим прекращением. Прекращение приема ИПП могло спровоцировать сильное раздражение желудка и активацию секреции желудочного сока. Кроме того, вопрос об эффективности ИПП у новорожденных остается спорным прежде всего из-за неопределенности в оценке рефлюкса и связанных с ним нарушений, таких как эзофагит, ларингит, аспирации. При подозрении на эзофагит у новорожденных эндоскопия с биопсией обычно не выполняется. Поэтому эффективность ИПП оценивается по динамике клинических проявлений.

Первоначально в письменных запросах FDA на изучение эффективности ИПП у новорожденных синдром обструктивного апноэ рассматривался как показатель симптоматического рефлюкса [38–41]. К сожалению, зондовые измерения pH в сочетании с апноэ показали низкую временную корреляцию между гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью и одышкой [46–48]. Результаты изучения скорости апноэ до и во время

лечения ИПП не выявили уменьшение одышки [49]. Позднее данное исследование было исключено из требований FDA у новорожденных, что позволило претендовать на использование ИПП в детской практике [50–53]. ИПП эффективны в лечении кислотозависимых заболеваний, в том числе ассоциированных с инфекцией *Helicobacter pylori*. Подтверждение тому – данные ряда исследований с участием детей в возрасте старше одного года.

Продолжительное ингибирование протонного насоса вызывает озабоченность среди гастроэнтерологов и регуляторов FDA. Длительное ингибирование секреции кислоты чревато изменениями в энтерохромаффинных клетках, дефицитом витамина B_{12} , развитием гипомагнемии, гипергастринемии, гиперплазии, карциноидных образований, некротического энтероколита, остеопороза, атрофического гастрита, а также ростом распространенности инфекций [54]. Эти проблемы изучались во взрослой популяции, но педиатрические исследования ограничены.

V. Tolia и K. Boyer [54] опубликовали результаты лечения кислотозависимых заболеваний ИПП в течение 32–47 месяцев у 133 детей в возрасте от 0,1 до 17,6 года. В большинстве случаев имел место двукратный режим приема препаратов. Согласно результатам, гиперплазия париетальных клеток отмечалась у 0–16% пациентов в течение периода наблюдения. Интересно, что при гистологическом исследовании нормальное состояние слизистой оболочки желудка регистрировалось значительно чаще, если период лечения превышал 48 месяцев или пациенты принимали более высокие дозы препаратов. Уровень гастрина при этом превышал 90 пг/мл у 73% детей, но уровень витамина B_{12} сохранялся в норме. Наилучшие показатели у детей до одного года отмечались при использовании омепразола и эзомепразола [1].

В последнее время на первый план выходят фармакоэкономические аспекты использования лекарственных препаратов. Не секрет, что стоимость оригинальных препаратов до окончания срока действия патента высока. Не все больные в состоянии приобрести дорогой оригинальный препарат. Учитывая высокую эффективность омепразола у детей первых месяцев жизни, следует обратить внимание на препарат Омез®* (компания «Д-р Реддис»), выпускаемый по рецептуре оригинального производителя и обладающий несомненными преимуществами в фармакоэкономическом плане. В инструкции по медицинскому применению препарата Омез®* содержатся показания для его назначения в педиатрической практике. Кроме того, Омез®* включен в Оранжевую книгу FDA, что дополнительно подтверждает его эффективность и безопасность.

Список литературы:

1. Barron J.J., Tan H., Spalding J. et al. Proton pump inhibitor utilization patterns in infants // *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.* 2007. Vol. 45. № 4. P. 421–427.
2. Heitzmann D., Warth R. No potassium, no acid: K⁺ channels and gastric acid secretion // *Physiology (Bethesda)*. 2007. Vol. 22. P. 335–341.
3. Litalien C., Theoret Y., Faure C. Pharmacokinetics of proton pump inhibitors in children // *Clin. Pharmacokinet.* 2005. Vol. 44. № 5. P. 441–466.
4. Gibbons T.E., Gold B.D. The use of proton pump inhibitors in children: a comprehensive review // *Paediatr. Drugs*. 2003. Vol. 5. № 1. P. 25–40.
5. Roche V.F. The chemically elegant proton pump inhibitors // *Am. J. Pharm. Educ.* 2006. Vol. 70. № 5. P. 101.
6. Shin J.M., Munson K., Vagin O., Sachs G. The gastric HKATPase: structure, function, and inhibition // *Pflugers Arch.* 2009. Vol. 457. № 3. P. 609–622.
7. Sachs G., Shin J.M., Vagin O. et al. The gastric H, K-ATPase as a drug target: past, present, and future // *J. Clin. Gastroenterol.* 2007. Vol. 41. Suppl. 2. P. S226–S242.
8. Schubert M.L. Gastric exocrine and endocrine secretion // *Curr. Opin. Gastroenterol.* 2009. Vol. 25. № 6. P. 529–536.
9. Kaplan J.H. Biochemistry of Na, K-ATPase // *Annu. Rev. Biochem.* 2002. Vol. 71. P. 511–535.
10. Sachs G., Shin J.M., Besancon M. et al. Topology and sites in the H, K-ATPase // *Ann. NY Acad. Sci.* 1992. Vol. 671. P. 204–216.
11. Besancon M., Simon A., Sachs G., Shin J.M. Sites of reaction of the gastric H, K-ATPase with extracytoplasmic thiol reagents // *J. Biol. Chem.* 1997. Vol. 272. № 36. P. 22438–22446.
12. Sachs G., Shin J.M., Howden C.W. Review article: the clinical pharmacology of proton pump inhibitors // *Aliment. Pharmacol. Ther.* 2006. Vol. 23. Suppl. 2. P. 2–8.
13. Li Y., Zhang W., Guo D. et al. Pharmacokinetics of the new proton pump inhibitor ilaprazole in Chinese healthy subjects in relation to CYP3A5 and CYP2C19 genotypes // *Clin. Chim. Acta.* 2008. Vol. 391. № 1–2. P. 60–67.
14. Perera M.A. The missing linkage: what pharmacogenetic associations are left to find in CYP3A? // *Expert Opin. Drug Metab. Toxicol.* 2010. Vol. 6. № 1. P. 17–28.
15. Hagymási K., Müllner K., Herszényi L., Tulassay Z. Update on the pharmacogenomics of proton pump inhibitors // *Pharmacogenomics*. 2011. Vol. 12. № 6. P. 873–888.
16. Hosohata K., Masuda S., Katsura T. et al. Impact of intestinal CYP2C19 genotypes on the interaction between tacrolimus and omeprazole, but not lansoprazole, in adult living-donor liver transplant patients // *Drug Metab. Dispos.* 2009. Vol. 37. № 4. P. 821–826.
17. Abelo A., Andersson T.B., Antonsson M. et al. Stereoselective metabolism of omeprazole by human cytochrome P450 enzymes // *Drug Metab. Dispos.* 2000. Vol. 28. № 8. P. 966–972.
18. Kim K.A., Kim M.J., Park J.Y. et al. Stereoselective metabolism of lansoprazole by human liver cytochrome P450 enzymes // *Drug Metab. Dispos.* 2003. Vol. 31. № 10. P. 1227–1234.
19. Stedman C.A., Barclay M.L. Review article: comparison of the pharmacokinetics, acid suppression and efficacy of proton pump inhibitors // *Aliment. Pharmacol. Ther.* 2000. Vol. 14. № 8. P. 963–978.
20. Omari T., Lundborg P., Sandstrom M. et al. Pharmacodynamics and systemic exposure of esomeprazole in preterm infants and term neonates with gastroesophageal reflux disease // *J. Pediatr.* 2009. Vol. 155. № 2. P. 222–228.
21. Zhang W., Kukulka M., Witt G. et al. Age-dependent pharmacokinetics of lansoprazole in neonates and infants // *Paediatr. Drugs*. 2008. Vol. 10. № 4. P. 265–274.
22. Ward R.M., Tammara B., Sullivan S.E. et al. Single-dose, multiple-dose, and population pharmacokinetics of pantoprazole in neonates and preterm infants with a clinical diagnosis of gastroesophageal reflux disease (GERD) // *Eur. J. Clin. Pharmacol.* 2010. Vol. 66. № 6. P. 555–561.
23. Faure C., Michaud L., Shaghghi E.K. et al. Intravenous omeprazole in children: pharmacokinetics and effect on 24-hour intragastric pH // *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.* 2001. Vol. 33. № 2. P. 144–148.
24. Omari T., Davidson G., Bondarov P. et al. Pharmacokinetics and acid-suppressive effects of esomeprazole in infants 1–24 months old with symptoms of gastroesophageal reflux disease // *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.* 2007. Vol. 45. № 5. P. 530–537.
25. Heyman M.B., Zhang W., Huang B. et al. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of lansoprazole in children 13 to 24 months old with gastroesophageal reflux disease // *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.* 2007. Vol. 44. № 1. P. 35–40.
26. Tammara B.K., Sullivan J.E., Adcock K.G. et al. Randomized, open-label, multicentre pharmacokinetic studies of two dose levels of pantoprazole granules in infants and children aged 1 month through <6 years with gastro-oesophageal reflux disease // *Clin. Pharmacokinet.* 2011. Vol. 50. № 8. P. 541–550.
27. Kearns G.L., Andersson T., James L.P. et al. Omeprazole disposition in children following single-dose administration // *J. Clin. Pharmacol.* 2003. Vol. 43. № 8. P. 840–848.
28. Andersson T., Hassall E., Lundborg P. et al. Pharmacokinetics of orally administered omeprazole in children. *International Pediatric Omeprazole Pharmacokinetic Group* // *Am. J. Gastroenterol.* 2000. Vol. 95. № 11. P. 3101–3106.
29. Li J., Zhao J., Hamer-Maansson J.E. et al. Pharmacokinetic properties of esomeprazole in adolescent

- patients aged 12 to 17 years with symptoms of gastroesophageal reflux disease: a randomized, open-label study // *Clin. Ther.* 2006. Vol. 28. № 3. P. 419–427.
30. Faure C., Michaud L., Shaghaghie E.K. et al. Lansoprazole in children: pharmacokinetics and efficacy in reflux oesophagitis // *Aliment. Pharmacol. Ther.* 2001. Vol. 15. № 9. P. 1397–1402.
 31. Kearns G.L., Blumer J., Schexnayder S. et al. Single-dose pharmacokinetics of oral and intravenous pantoprazole in children and adolescents // *J. Clin. Pharmacol.* 2008. Vol. 48. № 11. P. 1356–1365.
 32. Ward R.M., Kearns G.L., Tammara B. et al. A multicenter, randomized, open-label, pharmacokinetics and safety study of pantoprazole tablets in children and adolescents aged 6 through 16 years with gastroesophageal reflux disease // *J. Clin. Pharmacol.* 2011. Vol. 51. № 6. P. 876–887.
 33. Zannikos P.N., Doose D.R., Leitz G.J. et al. Pharmacokinetics and tolerability of rabeprazole in children 1 to 11 years old with gastroesophageal reflux disease // *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.* 2011. Vol. 52. № 6. P. 691–701.
 34. James L., Walson P., Lomax K. et al. Pharmacokinetics and tolerability of rabeprazole sodium in subjects aged 12 to 16 years with gastroesophageal reflux disease: an open-label, single- and multiple-dose study // *Clin. Ther.* 2007. Vol. 29. № 9. P. 2082–2092.
 35. Knebel W., Tammara B., Udata C. et al. Population pharmacokinetic modeling of pantoprazole in pediatric patients from birth to 16 years // *J. Clin. Pharmacol.* 2011. Vol. 51. № 3. P. 333–345.
 36. Koukouritaki S.B., Manro J.R., Marsh S.A. et al. Developmental expression of human hepatic CYP2C9 and CYP2C19 // *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 2004. Vol. 308. № 3. P. 965–974.
 37. Boyle J.T. Acid secretion from birth to adulthood // *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.* 2003. Vol. 37. Suppl. 1. P. S12–S16.
 38. Raczkowski V. Amendment № 1 for lansoprazole pediatric Written Request. US FDA Center for Drug Evaluation and Research, 2001 // www.fda.gov/downloads/Drugs/DevelopmentApprovalProcess/DevelopmentResources/ucm073483.pdf.
 39. Raczkowski V. Written Request for esomeprazole sodium. US FDA Center for Drug Evaluation and Research, 2001 // www.fda.gov/downloads/Drugs/DevelopmentApprovalProcess/DevelopmentResources/UCM150948.pdf.
 40. Raczkowski V. Written request for pantoprazole sodium. US FDA Center for Drug Evaluation and Research, 2001.
 41. Raczkowski V. Written request for lansoprazole. US FDA Center for Drug Evaluation and Research, 1999 // www.fda.gov/downloads/Drugs/DevelopmentApprovalProcess/DevelopmentResources/ucm073475.pdf.
 42. Omari T.I., Haslam R.R., Lundborg P., Davidson G.P. Effect of omeprazole on acid gastroesophageal reflux and gastric acidity in preterm infants with pathological acid reflux // *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.* 2007. Vol. 44. № 1. P. 41–44.
 43. Food and Drug Administration Amendments Act of 2007 // frwebgate.access.gpo.gov/cgi-bin/getdoc.cgi?dbname=110_cong_public_laws&docid=f:publ085.110.pdf.
 44. Best Pharmaceuticals for Children Act of 2002.
 45. Food and Drug Administration Modernization Act of 1997 // www.fda.gov/RegulatoryInformation/Legislation/FederalFoodDrugandCosmeticActFDCA/SignificantAmendmentstotheFDCA/FDAMA/Full-TextofFDAMAlaw/default.htm.
 46. Slocum C., Arko M., Di Fiore J. et al. Apnea, bradycardia and desaturation in preterm infants before and after feeding // *J. Perinatol.* 2009. Vol. 29. № 3. P. 209–212.
 47. Poets C.F. Gastroesophageal reflux: a critical review of its role in preterm infants // *Pediatrics.* 2004. Vol. 113. № 2. P. e128–e132.
 48. Peter C.S., Sprodowski N., Bohnhorst B. et al. Gastroesophageal reflux and apnea of prematurity: no temporal relationship // *Pediatrics.* 2002. Vol. 109. № 1. P. 8–11.
 49. Kimball A.L., Carlton D.P. Gastroesophageal reflux medications in the treatment of apnea in premature infants // *J. Pediatr.* 2001. Vol. 138. № 3. P. 355–360.
 50. Beitz J. Protonix Written Request. US FDA Center for Drug Evaluation and Research, 2007 // www.fda.gov/downloads/Drugs/DevelopmentApprovalProcess/DevelopmentResources/ucm121776.pdf.
 51. Beitz J. Protonix Amended Written Request. US FDA Center for Drug Evaluation and Research, 2006 // www.fda.gov/downloads/Drugs/DevelopmentApprovalProcess/DevelopmentResources/ucm121774.pdf.
 52. Beitz J. Lansoprazole Written Request-Amendment #4. US FDA Center for Drug Evaluation and Research, 2005 // www.fda.gov/downloads/Drugs/DevelopmentApprovalProcess/DevelopmentResources/ucm073521.pdf.
 53. Beitz J. Esomeprazole Written Request Amendment № 3. US FDA Center for Drug Evaluation and Research, 2005 // www.fda.gov/downloads/Drugs/DevelopmentApprovalProcess/DevelopmentResources/UCM150950.pdf.
 54. Tolia V., Boyer K. Long-term proton pump inhibitor use in children: a retrospective review of safety // *Dig. Dis. Sci.* 2008. Vol. 53. № 2. P. 385–393.

*Реклама.