

Peptik Ülser Tedavisinde Yeni Bir İlaç: Lansoprazol

A NEW DRUG IN THE TREATMENT OF PEPTIC ULCER DISEASE: LANSOPRAZOLE

Ali DEMİR*, Ahmet AYDIN*

*Doç.Dr.Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Gastroenteroloji Kliniği, İZMİR

Özet

Lansoprazol, parietal hücrelerin asit salgılayıcı mekanizmasının son aşamasında etkili olan bir proton pompa inhibitörüdür. Gastrik ve duodenal ülserlerde terapötik dozlarda verildiğinde, ranitidin ve famotidine kıyasla daha yüksek oranda iyileşme sağlanır. Duodenal ülserli hastalarda 30 mg/gün dozdaki lansoprazol, 20 mg/gün dozdaki omeprazol ile unikavese edildiğinde, lansoprazolün iki haftalık sürede ağrıyı daha fazla azalttığı ve daha/cızla iyileşme sağladığı, ancak 4. hafta sonundaki etkilerin benzer olduğu görülmüştür.

Helikobakter pilori (+) saptanan hastalarda lansoprazol ile amoksisilin, tinidazol, klaritromisin ve/veya metranidazol gibi antibakteriyel ajanlar kombine edildiğinde bakterinin %22-tiO oranında erdike edildiği görülür. Bazı çalışmaların sonuçlarına göre lansoprazol, *H. pilori*ye karşı omeprazole kıyasla daha etkilidir. Ancak vinç de bu konuda yeni çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

Lansoprazolün reflü özofajitinde ranitidinden daha etkili olduğu görülmüştür. Ayrıca reflü semptomlarını ranitidin ve omeprazole kıyasla daha kısa sürede giderdiği gösterilmiştir. *H₂* reseptör blokajına cevap vermeyen peptik ülser ve reflüks özofajiti ile Zollinger-Ellison sendromlu hastalarda etkili olduğu gösterilmiştir.

Lansoprazol klinik çalışmalarda iyi tolere edilir. Yan etkileri omeprazolün yan etkilerine benzer.

Sonuç olarak lansoprazol, asitle ilgili hastalıkların tedavisinde kullanılan yeni bir antisekretuar ilaçtır. Semptomları daha kısa sürede gidermesi ve daha kısa sürede etki göstermesi ile diğer antisekretuar ilaçlara alternatif teşkil etmektedir.

Anahtar Kelimeler: Peptik ülser, Lansoprazol

T Klin Gastroenterohepatoloji 1998, 9:1-6

Yazışma Adresi: Dr. Ali DEMİR

Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi
Gastroenteroloji Kliniği,
İZMİR

Summary

Lansoprazole is an effective acid pump inhibitor acting at the final enzymatic step of the acid secretory mechanism of parietal cell. When administered at therapeutic dosages, lansoprazole produced higher healing rates than ranitidine or famotidine in patients with gastric and duodenal ulcers. In comparison with omeprazole 20 mg/day, lansoprazole 30 mg/day produced duodenal ulcer healing more rapidly and reduced ulcer pain to a greater extent at 2 weeks, but overall healing rates were similar after 4 weeks of therapy.

Combination therapy with lansoprazole and antibacterial agents such as amoxicillin, tinidazole, clarithromycin and/or metronidazole appears to eradicate *H. pylori* in 22 to 80% of patients with this organism. Limited data also suggest that lansoprazole may have superior activity against *H. pylori* in comparison with omeprazole, although the clinical relevance of this preliminary finding requires further continuation.

Lansoprazole appears to be superior to ranitidine and comparable to omeprazole in treating reflux oesophagitis. Furthermore, lansoprazole has relieved reflux symptoms more quickly than either ranitidine or omeprazole. Preliminary data also indicate that lansoprazole may be effective in the treatment of peptic ulcer disease and reflux oesophagitis refractory to *H₂* receptor antagonists, and in patients with Zollinger-Ellison syndrome.

Lansoprazole is generally well tolerated in clinical trials. The incidence of adverse effects is similar to that of omeprazole in comparative studies.

Thus, lansoprazole may be considered as an alternative to existing antisecretory agents available for the treatment of acid-related disorders, particularly because it may provide more rapid healing and relief of symptoms.

Key Words: Peptic ulcer, Lansoprazole

T Klin J Gastroenterohepatol 1998, 9:1-6

Son yıllarda peptik ülser tedavisinde etki mekanizmaları birbirlerinden farklı olan çeşitli ilaçlar kullanılmaya başlandı. Mukoza komyeue ve sitoprotektif özelliklerle sahip sukalfat, *H₂* reseptör

blokerleri olarak bilinen ranitidin ve (amotidin ile H^+ -IC ATP ase enzim sistemi (proton pompası) bloken olan omeprazol bu ilaçların başında gelmektedir. Bu ilaçlar bütün dünyada olduğu gibi yurdumuzda da yaygın kullanım alanı bulmuşlardır (1-4). Lansoprazol ise yeni bir H^+ - K^+ ATP ase enzim sistemi blokeri olup, yakın zamanda ülkemizde de kullanıma sunulmuştur.

Proton pompası blokeri olarak bilinen ilk madde antiviral bir ajan olarak da bilinen CMN-132 derivatives idi. Daha sonraki yıllarda ise timporazol ve pikoprazol bulundu. Ancak yan etkilerinin çok fazla olması nedeniyle bu ilaçlardan hiçbiri kullanım alam bulamamıştır. Nihayet 1979 yılında omeprazol bulundu (5). Peptik ülser tedavisinde adeta yeni bir çığır açan bu ilacı, yine başka bir proton pompası blokeri ilaç olan lansoprazol takip etti.

Gastrik Asit Üretim Fizyolojisi

Mide asidi, özellikle fundus ve korpus bölümünde ve az miktarda da antrumda bulunan parietal hücreler tarafından salgılanır. Bu hücrelerden asit üretim ve sekresyonunu stimüle eden üç majör endojen faktör vardır. Bu faktörler; asetilkolin, histamin ve gastrindir (Şekil 1).

Nöral transmitter bir madde olan asetilkolin vagal efferent nöronlar tarafından salgılanır. Asetilkolin reseptörlerinin uyarılması, hücre içine Ca^{++} iyonlarının geçmesine neden olur. Hücre içindeki Ca^{++} birtakım intrasellüler fosforilasyon

reaksiyonlarını aktive ederek parietal hücre proton pompasının aktivasyonuna yol açar.

Histamin ise parakrin fonksiyon görenek asit sekresyonunu stimüle eder. Histamin ihtiva eden mast hücrelerine benzer hücreler midede lamina propria tabakasında parietal hücrelerin yanında bulunurlar. Bu hücrelerin uyarılması sonucu salgılanan histamin intersellüler alanda parietal hücrelere diffüze olur. Bu aşamadan sonra parietal hücre içinde oluşan ve bu hücreler tarafından asit sekresyonu ile sonlanan mekanizmalar iyi bilinmemektedir. Ancak histamin reseptörlerinin uyarılmasının, hücre içinde c-AMP düzeyini artırmak suretiyle birtakım fosforilasyon reaksiyonlarına neden olduğu ve neticede parietal hücre proton pompasının aktivasyonuna yol açtığı bilinmektedir.

Gastrinin parietal hücrelerden asit salgılanma mekanizması üzerine olan etki mekanizması ise bugün için iyi bilinmemektedir. Ancak yapılan son çalışmalar gastrinin spesifik reseptörüne bağlanarak membran fosfolipitlerinden olan inositol-trifosfat oluşumunu şümule ettiğini ve bu maddenin de endoplazmik retikulumdan Ca^{++} iyonunun salgılanmasına yol açmak suretiyle proton pompasını aktive ettiğini göstermiştir.

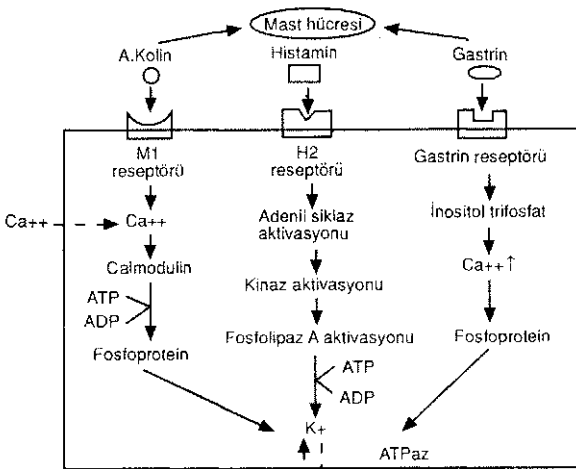
Antrumdaki D hücreleri ve mukoza arasındaki ince sinir liflerinde bulunan somatostatin parietal hücrelerin sekresyonunu azaltır. Ayrıca gastrin salgısını da inhibe eder.

Lansoprazol

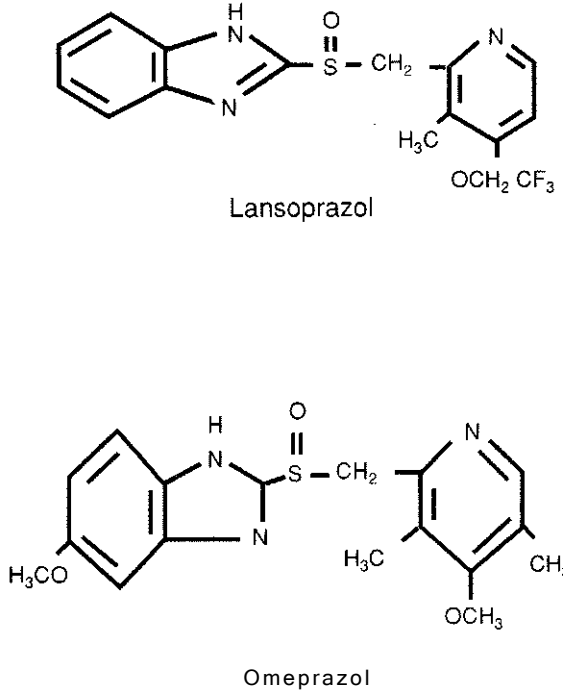
Lansoprazol, trifluoroetoksi grubunda bulunan benzimidazol türevi yeni bir ilaçtır. H^+ - K^+ ATP ase enzim sistemi üzerindeki etkisi omeprazolu andırır. Peptik ülser, Gastroözofajial Reflü Hastalığı, Zollinger-Ellison Sendromu ve H_2 reseptör blokerlerince dirençli vakalarda kullanılan bu ilaç, H_2 pilori üzerindeki antibakteriyel etkisinin omeprazole kıyasla daha yüksek olması ile dikkat çekmiştir (6-8).

1. Farmakokinetiği

Lansoprazol parietal hücrelerde sulfonamid türevlerine metabolize edilir. Ortaya çıkan metabolitler, H^+ - K^+ ATP ase enzim sisteminin siilfidril gruplarını inaktive eder. Böylece gastrik asit sekresyon mekanizmasının son aşamasında etkili olur. H^+ iyonunun lümen içine verilmesini en-



Şekil 1. Parietal hücrelerden asit sekresyonunun şematik görünümü.



Şekil 2. Proton pompası blokerlerinin kimyasal yapıları.

gelleterek asit sekresyonunu bloke eder. Ayrıca mukozal oksijen miktarını ve bikarbonat sekresyonunu arttırarak mukozal protektif etki gösterir (6,9).

Sağlıklı insanlarda tek veya multipl dozlarda verilen lansoprazol, normal sirkadian ritmi etkilemeksizin bazal ve maksimal asit sekresyonunu inhibe eder. 30 mg'lık tek doz ile gastrik asit sekresyonu %80-97 oranında azalır. Bir çalışmada 30 mg/gün verildiğinde, bir haftada gastrik asit sekresyonunu %90 azalttığı gösterilmiştir (7,10). H₂ reseptör blokerlerinin aksine; ilacın sabah veya akşam alınmasına bakılmaksızın, gün ve gece boyunca asit sekresyonu bloke edilir. Sadece bir tek çalışmada ilacın sabah verildiğinde gastrik pH düzeyinin akşam verilmesine kıyasla daha yüksek bulunduğu belirtilmektedir (1,11). Lansoprazol yemekten önce ve sonra verildiğinde gastrik asit sekresyonunu azaltıcı etkisi değişmez. Postprandial sindirim fiziyojisi ve gastrik boşalmayı etkilemez. Pepsin sekresyonunu inhibe edici etkisi, asit salgısını inhibe edici etkisine kıyasla daha azdır. Bu durum pepsin sekresyonu üzerindeki etkinin asit sekresyon blokajına sekonder olarak gelişmiş

olduğunu düşündürmektedir. Lansoprazol akşam verildiğinde, pepsin sekresyonunu bloke edici etkinin sabah verilene oranla daha fazla olduğu gösterilmiştir (8,12).

Peptik ülserli hastalarda lansoprazol, iki ay 30-60 mg/gün dozda verildiğinde serum gastrin düzeyinin yaklaşık iki misli arttığı gösterilmiştir. İlacın kesilmesinden 1-12 hafta sonra ise gastrin düzeyi bazal değerlere dönmüştür. Başka bir çalışmada ise aynı dozda lansoprazolün serum gastrin düzeyini dört haftada yaklaşık dört kat arttırdığı, ancak tedaviye devam edilmesine rağmen gastrin düzeyinin daha fazla yükselmediği gösterilmiştir. 2 ay süreyle 60 mg/gün verildiğinde, enterokromaffin benzeri hücre sayısında hiçbir değişiklik oluşturmamıştır. 30 ay gibi uzun bir süre 30-120 mg/gün lansoprazol alan tedaviye dirençli peptik ülser veya refluks özofajitli bazı hastalarda enterokromaffin benzeri hücrelerde hiperplazi gözlenmiştir. Ancak bu hastaların hiçbirinde displazik lezyon ya da karsinoma gelişmemiştir (1,10,11).

Lansoprazol, H. piloriye karşı antimikrobik etki gösterir. Bu etki koloidal bizmut sülsitrat ile aynı düzeyde olup, omeprazole kıyasla yaklaşık dört kat daha yüksektir. Lansoprazol, peptik ülserli hastalarda H. pilori'nin eradike edilmesi ve ülser nüksünün önlenmesi amacıyla kullanılır. Ancak peptik ülserli hastalarda genelde bizmut bileşikleri ve diğer antibakteriyel ajanlarla (Amoksilin, klaritromisin, metranidazol vb) birlikte verilmesi tercih edilir. Bu takdirde hem enfeksiyonun eradikasyon oranı yükselir, hem de ülser nüksü daha az görülür. H. pilori üreazı lansoprazol tarafından in vitro inhibe edilir (6,13-17).

Lansoprazol aside duyarlıdır. Bu nedenle enterik kaplı preparatlar içinde verilir. 30 mg'lık oral dozun alınmasından 1.5-2.2 saat sonra 0.75-2.2 mg/LTik maksimum serum konsantrasyonuna (C_{max}) erişilir. Multipl ilaç dozlarının alınması C_{max} değerini önemli düzeyde etkilemez. Bazı çalışmalara göre yemeklerle birlikte alındığında ilacın emilimi gecikir. C_{max} ve biyoyararlılık düzeyi etkilenir. Ancak bazı çalışmalarda ise biyoyararlılık düzeyinin değişmediği gösterilmiştir. Antiasitlerden sonra alınması biyoyararlılık düzeyini değiştirmez. Sirozlularda ilacın absorpsiyonu gecikir, böbrek yetmezliğinde ise değişmez (8,18,19).

Serumda lansoprazolün hidroksi-lansoprazol ve lansoprazol-sulfon diye iki metaboliti bulunur. 15-60 mgTık doz alındığında plazmadaki ilacın yarılanma süresi 1.3-1.7 saattir. Lansoprazol first-pass etki ile büyük ölçüde metabolize edilir. İlacın metabolitleri safra ve böbreklerle itrah edilir. Yaş ilerledikçe ilacın eliminasyon zamanı uzar. Şiddetli karaciğer hastalığı ve hafif böbrek yetmezliğinde de (kreatinin klirensi 2.4-3.6 L/h) ilacın eliminasyon zamanı uzamıştır. Daha ağır böbrek yetmezliği olan hastalarda (kreatinin klirensi 1.2 L/h'ın altında) ise eliminasyon zamanı normal bulunmuştur. Bu durum ilacın eliminasyonunun kreatin kürelisinden bağımsız olduğunu gösterir (6,18,20).

2. Terapötik Etkisi

Lansoprazol duodenal ülserlerde 4 hafta süreyle 30 mg/gün verildiğinde, ülser ve ülser semptomlarında %75 ile %100 oranında iyileşme görülmüştür. Benzer şekilde aynı dozda lansoprazol ile gastrik ülserlerde 4 haftada %50-%79, 8 haftada ise %87-%100 oranında iyileşme görülmüştür (21-23).

Duodenal ve gastrik ülserlerde, 30 mg/gün'lük dozda lansoprazol, 300 mg/gün'lük dozda ranitidin ve 40 mg/gün'lük dozda famotidin 4 hafta kullanılarak mukayese edilmiş, neticede lansoprazolün ülser iyileşmesi açısından her iki ilaca kıyasla daha etkili olduğu görülmüştür. Gastrik ülserde 30 mg/gün'lük dozdaki lansoprazol, 2x20 mg/gün dozda verilen famotidinden daha etkili bulunmuştur. Benzer şekilde ülser iyileşmesi açısından lansoprazol, duodenal ülserlerde de H₂ reseptör blokerlerine kıyasla daha etkili bulunmuştur. Ülser semptomlarındaki azalma açısından lansoprazol ile H₂ reseptör blokerleri arasında anlamlı fark bulunmamıştır. Ancak bazı çalışma sonuçlarına göre ise lansoprazol ülser semptomlarını H₂ reseptör blokerlerine kıyasla daha belirgin şekilde geriletmiştir (6,24-31).

Duodenal ve gastrik ülserlerde lansoprazol (30 mg/gün) ve omeprazolün (20 mg/gün) ülser iyileşmesine etkisi mukayese edildiğinde ise her iki ilacın etkinliği açısından anlamlı bir fark bulunmamıştır. Ancak bazı çalışma sonuçlarına göre, gerek ülser iyileşmesi ve gerekse ülser semptomlarının hafiflemesi açısından lansoprazol omeprazole kıyasla daha etkili bulunmuştur (8,32,33).

Gastrik ve duodenal ülserli hastalarda 4-8 hafta 15-30 mg/gün lansoprazol verildiğinde %12-40 vakada mide mukozasında bakterilerin kaybolduğu görülmüştür (6,34,35). Bir diğer çalışmada ise, duodenal ülserlerde 2-8 haftalık tedavi sonucunda bu oran 20 mg/gün omeprazol için %56. 30 mg/gün lansoprazol için ise %76 bulunmuştur (8,36). Ancak bu durum H. pilori enfeksiyonunun eradikasyonu anlamına gelmez. H. pilori eradikasyonu için bu ilaçları antibakteriyel ajanlarla birlikte vermek gerekir. Günümüzde bu amaçla omeprazol veya lansoprazol antibakteriyel ajanlarla birlikte, ikili veya üçlü ilaç tedavisi şeklinde verilmektedir. Amoksilin (1.5-2 gr/gün), metranidazol (750 mg/gün) ve klaritromisin (0.5-1 gr/gün) bu amaçla en sık kullanılan ilaçlardır. Lansoprazol (60 mg/gün: 6 hafta) amoksilinle (2 gr/gün: 10 gün) birlikte verildiğinde %70 H. pilori eradikasyonu sağladığı görülmüştür. Lansoprazol (30 mg/gün), klaritromisin (1.5 gr/gün) ile birlikte verildiğinde ise 2 haftada %47 oranında H. pilori eradikasyonu sağlanmış, eradikasyonla birlikte gastrik hücre proliferasyonunda bir gerileme gözlenmiştir. Kliniğimizde halen devam etmekte olan bir çalışmada, duodenal ülserli hastalarda bir hafta süreyle lansoprazol (30 mg/gün), amoksilin (2x1 gr/gün) ve klaritromisin (2x500 mg/gün) kombinasyonu kullanılmış, %93.3 H. pilori eradikasyonu sağlanmıştır. Peptik ülserli hastalarda lansoprazolün antibakteriyel ajanlarla birlikte verilmesi durumunda, ülserlerde nüks oranının da belirgin şekilde azaldığı bildirilmektedir (27,34-38).

Reflüks özofajitli hastalarda da lansoprazol etkili bulunmuştur. 2 hafta süreyle 30 mg/gün lansoprazol verildiğinde semptomların kısa sürede kaybolduğu ve endoskopik olarak %76 oranında iyileşme sağlandığı görülmüştür. Tedaviye 4 hafta devam edildiğinde bu oran %80-84 iken, 8 hafta devam edildiğinde %91-97 bulunmuştur. Lansoprazolün bu etkileri hem plaseboya, hem de 300 mg/gün'lük dozda ranitidine kıyasla daha üstün bulunmuştur. Lansoprazolün reflüks özofajitinde omeprazole karşı ise üstünlüğü görülmemiştir (39-41). H₂ reseptör blokerlerine dirençli peptik ülser ve reflüks özofajitli vakalarda da lansoprazol etkili bulunmuştur (6,42,43).

Lansoprazol, Zollinger-EUison Sendromu tespit edilen vakalarda da etkili bulunmuştur. Kontrollü çalışmalarda 15-180 mg/gün verildiğinde

bazal gastrik asit outputunu 10 mmol/h'in altına düşürdüğü ve bu vakalarda 20-160 mg/gün omeprazol kadar etkili olduğu gösterilmiştir (8,44).

3. Yan Etkileri

Lansoprazol, 15-60 mg/günlük dozlarda iyi tolere edilir. Ciddi bir yan etkisi söz konusu değildir. En sık gözlenen yan etkiler gastrointestinal sistemle (%9) ilgilidir. Diyare başta olmak üzere, karın ağrısı, bulantı ve kabızlık en sık rastlanan gastrointestinal şikayetlerdir. Başağrı (%4.7), kırgınlık (%1), den döküntüleri (%1.7) ve farinjit, rinit, öksürük gibi solunum sistemini ilgilendiren yan etkiler daha nadir görülür. Bu yan etkiler genelde ilacın kesilmesini gerektirmez. Ancak %1 vakada ilacın kesilmesine gerek duyulmuştur (45).

Lansoprazol kullanan hemen tüm hastalarda serum gastrin düzeyi yükselir. Karaciğer enzim düzeylerinde artış nadiren görülür. Hemoglobin, hematokrit, ürik asit ve idrar protein ekskresyonu ile ilgili yan etkiler seyrek gözlenir. İlacın uzun süre kullanılmasına ait ciddi bir yan etki bildirilmemiştir (6,45). Lansoprazol oral kontraseptif kullanılması durumunda da güvenle kullanılabilir. Oral kontraseptiflerin etkisi üzerine herhangi bir olumsuz etkisi bildirilmemiştir.

4. Doz ve Kullanım

Lansoprazol enterik kaplı granüller halinde piyasaya sürülmüştür. Genellikle sabahları aç karnına alınır. Lansoprazolün dozu ve kullanılma süresi ülkeden ülkeye farklı olmakla birlikte genellikle duodenal ülserlerde 15-30 mg/gün'lük dozda 4 hafta, gastrik ülser ve reflüks özofajitinde ise 30 mg/gün'lük dozda 8 hafta kullanılır. H₂ reseptör blokerlerine dirençli peptik ülser ve reflüks özofajitli vakalarda 30-60 mg/gün'lük dozda 8-12 hafta süreyle kullanıldığında etkili olduğu görülmüştür. Zollinger-Ellison sendromunda yüksek dozda kullanılan lansoprazolün dozu, gastrik asit outputu 10 mmol/h'in altına düşmesinden sonra azaltılır. Bu durum tedavinin etkinliğini azaltmaz (6,8,46).

KAYNAKLAR

- Demir A, Onat AO, Dönder E. Peptik ülser tedavisinde omeprazol. Türkiye Klinikleri Tıp Bilimleri Dergisi 1991; 11:490-6.
- Demir A, Onat AO, Ayhan O, Dönder E, Aytuğ N, Yıldırım A. Duodenum ülseri tedavisinde omeprazol ile famotidinin karşılaştırılması. Gastroenteroloji 1993; 4:1, 122-4.
- Aydın A, Ersöz G, Musoğlu A, Tunçyürek M, Çavuşoğlu H. Omeprasole based dual and triple therapies for eradication of helicobacter pilory. Gut 1996; 39 Suppl 3:141.
- Aydın A, Ersöz G, Yönetçi N, Akçiçek E, Battır Y, Tunçyürek M. H. pilori enfeksiyonunun tedavisinde kısa süreli omeprazol ve omeprazol+Amoksilin tedavilerinin etkinliği. T Klin Gastroenterohepatoloji 1995; 6:29-32.
- Ganser AL, Forte JG. K⁺ stimulated ATP-ase in purified microsomes of bullfrog oocyte cells. Biochim Biophys Acta 1973; 307:169-80.
- Spencer CM, Faulds D. Lansoprazole: A reappraisal of its pharmacodynamic and pharmacokinetic properties and its therapeutic efficacy in acid-related disorders. Drugs 1994; 48:3, 404-30.
- Nagata H, Satoh H, Kubo K. Possible mechanism for the inhibition of gastric H⁺ - K⁺ ATP ase by the proton pump inhibitor. AG 1749 J Pharmacol Exp Ther 1989; 248:799-805.
- Barradel LB, Fauls D, Me Tavish D. Lansoprazole. A review of its pharmacodynamic and pharmacokinetic properties and its therapeutic efficacy in acid related disorders. Drugs 1992; 44:225-50.
- inada I, Inatomi N, Satoh Ft. Effect of lansoprazole (AG-1749) on duodenal bicarbonate secretion in anesthetized rats. Jpn J Pharmacol Ther 1992; 20:4345-50.
- O.Müller P, Dammann HG, Leucht U. Human gastric acid secretion following repeated doses of AG-1749. Aliment Pharmacol Ther 1989; 3:193-8.
- Sanders SW, Tolman KG, Greski PA. The effects of lansoprazole, a new H⁺-K⁺ ATP ase inhibitor, on gastric pFI and serum gastrin. Aliment Pharmacol Ther 1992; 6:359-72.
- Tada M, Murakami A, Karita M. A study of gastric juice secretion-inhibitory effect of a proton pump inhibitor. AG1749 Rynsho-Seizinbyo 1991; 21:633-40.
- Suzuki M, Nakamura M, Mori M, Miura S, Tsluichiya M, Ishii H. Lansoprazole inhibits oxygen-derived free radical production from neutrophils activated by helicobacter pylori. J Clin Gastroenterol 1995; 20:93-6.
- Furuta T, Futami H, Arai H, Ffanai H, Kancko E. Effects of lansoprazole with or without amoxillin on ulcer healing: Relation to eradication of helicobacter pylori. J Clin Gastroenterol 1995; 20:2, 107-11.
- Nagata K, Satoh H, Tomoyuki I, Shimoyama T, Tamura T. Potent inhibitory action of the gastric proton pump inhibitor lansoprazole against urease activity of helicobacter pylori: Unique action selective for H. pylori cells. J Antimicrob Chemother 1993; 37:4, 769-74.
- Nagata K, Takagi E, Tsuda M, Nakazawa T, Sotoh H, Nakao M et al. Inhibitory action of lansoprazole and its analogs against helicobacter pylori: Inhibition of growth is not related to inhibition of urease. J Antimicrob Chemother 1995; 39:2, 567-70.

17. Graham DY, Lew GM, Klein PD. Effect of treatment of helicobacter pylori infection on the long-term recurrence of gastric or duodenal ulcer. *Ann Intern Med* 1992; 116:705-8.
18. Delhotal LB, Flouvat B, Duchier J. Pharmacokinetics of lansoprasole in patients with renal or liver disease of varying severity. *Eur J Clin Pharmacol* 1993; 45:367-71.
19. Flouvat B, Delhotal LB, Cournot A, Dellatolas F, Callebaut B. Single and multiple dose pharmacokinetics of lansoprasole in elderly subjects. *Br J Clin Pharmacol* 1993; 36:467-9.
20. Tateno M, Nakamura N. Phase I study of lansoprasole (AG 1749) antiulcer agent. *Rhinso Iyaku* 1993; 7:51-62.
21. Hawkey CJ, Long RG, Bardhan KD. Improved symptom relief and duodenal ulcer healing with lansoprasole, a new proton pump inhibitor, compared with ranitidine. *Gut* 1993; 34:1458-62.
22. Licht H, Andrieu J, Bognel JC, Bourvy M, Delas N et al. Lansoprasole versus ranitidine dans le traitement des ulcers duodenaires: resultants d'un essai multisen-trique controle, randomise, en double insur groupes paralleles. *Med ChirurgDig* 1990; 19(4):251-5.
23. Londong W, Bart H, Dammann HG, Hengels KJ, Kleinert R et al. Dose related healing of duodenal ulcer with the proton pump inhibitor lansoprasole. *Aliment Pharmacol Ther* 1991; 5:245-54.
24. Tsuji S, Kawano S, Higashi T, Mukuda T, Imaizumi T, Tatsumi T et al. Gastric ulcer healing and basic fibroblast growth factor: Effects of lansoprazole and famotidine. *J Clin Gastroenterol* 1995; 20:1-4.
25. Obara K, Kuwana T, Ishihata R, Kondo Y, Ejiri Y, Yokoyama K et al. Clinical effectiveness of lansoprazole in patients with gastric ulcers: Evaluation of quality of ulcer healing based on endoscopic ultrasonographic findings. *J Clin Gastroenterol* 1995; 20:2:36-9.
26. Ohashi T, Sakata J, Haraguchi Y, Eto T. Effect of lansoprazole on peptic ulcers. *J Clin Gastroenterol* 1995; 2:83-5.
27. Murakami M, Saita H, Takahashi Y, Kusaka S, Asagoe K, Dekigai H et al. Therapeutic effects of lansoprazole on peptic ulcers in elderly patients. *J Clin Gastroenterol* 1995; 2:79-82.
28. Poynard T, Lemaire M, Agostini H. Meta analysis of randomized clinical trials comparing lansoprazole with ranitidine or famotidine in the treatment of acute duodenal ulcer. *Eur J Gastroenterol-Hepatol* 1995; 7(7):661-5.
29. Hashimoto M, Hoshihara Y, Yamamoto T, Tanaka T, Kimura T, Igushi D et al. Effects of lansoprasole on mucosal regeneration in patients with gastric ulcers: evaluation using an electronic endoscope with a magnifying function. *J Clin Gastroenterol* 1995; 20:2, 59-61.
30. Okai T, Sawabu N, Songur Y, Motoo Y, Watanabe H. Comparison of lansoprazole and famotidine for gastric ulcer by endoscopic ultrasonography: a preliminary trial. *J Clin Gastroenterol* 1995; 2(2):32-5.
31. Sakagushi M, Ashida K, Umegaki E, Miyoshi H, Katsu K. Suppressive action of lansoprazole on gastric acidity and its clinical effect in patients with gastric ulcers: comparison with famotidine. *J Clin Gastroenterol* 1995; 2(2):27-31.
32. Petite JP, Slama JL, Licht H, Lemcrez M, Coste T, Andricu J et al. Lansoprazole and omeprazole in the treatment of duodenal ulcer: a multicentric double-blind comparative trial. *Gastroenterol Clin Biol* 1993; 17:334-40.
33. Florent CH, Forestier S, Joubert-Collin M. Lansoprasole versus omeprasole: efficacy and safety in acute gastric ulcer (abstract). *Gastroenterology* 1993; 104 Suppl, 80.
34. Lamouliatte H, Bernard PH, Cayla R. Effect of lansoprasole against helicobacter pylori in vivo (abstract). *Gastroenterology* 1992; 102:106.
35. Tamura K, Yamamoto A, Shinoyama N, Tanaka M. Clinical effect of AG 1749 on gastric ulcer: histological change of gastric mucosa and effect on helicobacter pylori. *Takuryo Chiryō* 1992; 18:4877-90.
36. Louw JA, Lucke M, Jacklewizk K. Helicobacter pylori suppression by the proton pump inhibitors: a class effect (abstract). *S Afr Med J* 1993; 83:784.
37. Verdu EF, Eraser R, Armstrong, Blum AL. Effects of omeprazole and lansoprazole on 24-hour intragastric pH in helicobacter pylori-positive volunteers. *Scand J Gastroenterol* 1994; 29:1065-69.
38. Kiyomizu T, Akamizu Y, Fujimori T. Eradication of helicobacter pylori and trends in serum antibody titres-clinical significance of serum antibody titres. *Shinyaku to Rinsho* 1994; 43:165-71.
39. Hatlebakk JG, Berstad A, Carling L, Svedberg LE, Unge P, Ekström P et al. Lansoprazole versus omeprazole in short-term treatment of reflux oesophagitis. *J Clin Gastroenterol* 1995; 20:2, 224-8.
40. Bardhan KD, Long R, Hawkey, CJ, Womsley KG, Brocklebank D et al. Lansoprasole, a new proton pump inhibitor, vs ranitidine in the treatment of reflux erosive esophagitis (abstract). *Gastroenterology* 1991; 100:30.
41. Benhaim MC, Evereuku M, Salducci J, Petite JP, Lemaire M. Lansoprasole and ranitidine: in treatment of reflux esophagitis: double blind comparative trial (abstract). *Gastroenterology* 1990; 98:20.
42. Feldman M, Hartord WV, Fisher RS. Treatment reflux esophagitis resistant to PL receptor antagonist with lansoprasole, a new H⁺-K⁺-ATP ase inhibitor: a controlled, double blind study. *Am J Gastroenterol* 1993; 88:1212-17.
43. Arakava T, Higuchi K, Fukuda T. F12 receptor antagonist refractory ulcer: its pathophysiology and treatment. *J Clin Gastroenterol* 1991; 13:129-33.
44. Metz DC, Prisegna JR, Ringham GL, Feigenbaum K, Koviack PD, Maton PN et al. Prospective study of efficacy and safety of lansoprazole in Zollinger-Ellison Syndrome: *Digestive Diseases and Sciences* 1993; 38:2:245-56.
45. Colin-Jones DG. Safety of lansoprasole. *Aliment Pharmacol Ther* 1993; 7:1, 56-60.
46. Fuchs W, Sennewald R, Klotz U. Lansoprazole does not affect the bioavailability of oral contraceptives. *Br J Clin. Pharmacol* 1994; 38:376-80.