

Tegoprazan: A new P-CAB for acid-related disorders

อ.นพ.ธนวัชร จีระตระกูล

สาขาวิชาโรคระบบทางเดินอาหาร ภาควิชาอายุรศาสตร์

คณะแพทยศาสตร์ศิริราชพยาบาล มหาวิทยาลัยมหิดล

วัตถุประสงค์

เมื่อศึกษาบทความนี้จบแล้ว ผู้อ่านสามารถ

1. อธิบายกลไกการหลังกรดในกระเพาะอาหารและบทบาทของ H^+/K^+ -ATPase ในการเกิดโรคที่เกี่ยวข้องกับกรดได้
2. อธิบายความแตกต่างเชิงกลไกและทางคลินิกระหว่าง potassium-competitive acid blockers (P-CABs) และ proton pump inhibitors (PPIs) ได้
3. อธิบายคุณสมบัติทางเภสัชวิทยา ประสิทธิภาพ และความปลอดภัยของยา tegoprazan ในการรักษาโรคที่เกี่ยวข้องกับการหลังกรดได้
4. ประยุกต์แนวทางการเลือกใช้ P-CABs อย่างเหมาะสมในเวชปฏิบัติปัจจุบันได้

บทคัดย่อ

โรคที่เกี่ยวข้องกับการหลังกรดในกระเพาะอาหาร เช่น gastroesophageal reflux disease (GERD), non-erosive reflux disease (NERD), peptic ulcer disease และการติดเชื้อ *Helicobacter pylori* เป็นภาวะที่พบบ่อยและส่งผลกระทบต่อคุณภาพชีวิตของผู้ป่วยอย่างมีนัยสำคัญ ปัจจุบัน proton pump inhibitors (PPIs) เป็นยาหลักในการรักษาโรคกลุ่มนี้มาเป็นเวลานาน อย่างไรก็ตาม ข้อจำกัดของ PPIs ได้แก่ การออกฤทธิ์ที่ล่าช้า ความแปรปรวนของประสิทธิภาพจาก CYP2C19 genetic polymorphism และการควบคุมกรดในช่วงกลางคืนที่ไม่สม่ำเสมอ ทำให้เกิดความต้องการทางการรักษาที่ยังไม่ได้รับการตอบสนอง

Potassium-competitive acid blockers (P-CABs) เป็นกลุ่มยาต้านการหลังกรดรุ่นใหม่ที่ออกฤทธิ์ผ่านการยับยั้งเอนไซม์ H^+/K^+ -ATPase โดยการจับกับตำแหน่ง potassium-binding site แบบผันกลับ ส่งผลให้สามารถออกฤทธิ์ได้อย่างรวดเร็ว และให้ผลการยับยั้งกรดตั้งแต่ขนาดยาครั้งแรก tegoprazan เป็น P-CABs รุ่นใหม่ที่มีข้อมูลสนับสนุนทั้งด้านเภสัชจลนศาสตร์ เภสัชพลศาสตร์ ประสิทธิภาพทางคลินิก และความปลอดภัย หลักฐานจากการศึกษาทางคลินิกแสดงให้เห็นว่า tegoprazan มีประสิทธิภาพไม่ด้อยกว่า PPIs ในการรักษา erosive esophagitis และ peptic ulcer disease มีประสิทธิภาพเหนือ placebo ในผู้ป่วย NERD และสามารถใช้เป็น acid suppressant ในสูตรการรักษา *H. pylori* โดยให้ผลการกำจัดเชื้อใกล้เคียงกับ PPI-based regimens นอกจากนี้ tegoprazan ยังมีความปลอดภัย และมีความเสี่ยงของ drug-drug interactions ต่ำ บทความนี้จะจึงมุ่งนำเสนอภาพรวมของบทบาทของ P-CABs โดยเฉพาะ tegoprazan และแนวทางการใช้ยาอย่างเหมาะสมในเวชปฏิบัติปัจจุบัน

คำสำคัญ

การหลังกรดในกระเพาะอาหาร, potassium-competitive acid blockers, proton pump inhibitors, tegoprazan, โรคที่เกี่ยวข้องกับกรดในกระเพาะอาหาร

บทนำ

โรคที่เกี่ยวข้องกับการหลังกรดในกระเพาะอาหาร (acid-related disease) หมายถึง โรคที่มีพยาธิสรีรวิทยาสัมพันธ์กับการหลังกรดจากกระเพาะอาหาร ได้แก่ โรคกรดไหลย้อน (gastroesophageal reflux disease; GERD), โรคแผลในกระเพาะอาหารและลำไส้เล็กส่วนต้น (peptic ulcer) และการติดเชื้อ *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) โรคเหล่านี้เป็นโรคที่พบบ่อยในเวชปฏิบัติ การรักษาหลักของโรคเหล่านี้มุ่งเน้นไปที่การลดหรือยับยั้งการหลังกรดในกระเพาะอาหาร ซึ่งเป็นปัจจัยสำคัญในการเกิดอาการของโรคและการอักเสบของเยื่อบุผิวภายในทางเดินอาหาร บทความนี้จะมุ่งเน้นถึงยาต้านการหลังกรดกลุ่มใหม่ คือ potassium competitive acid blockers (PCABs) โดยเฉพาะยาใหม่ คือ tegoprazan ทั้งในด้านข้อมูลทางเภสัชวิทยา และการใช้ทางคลินิก

การหลังกรดในกระเพาะอาหาร

การหลังกรดในกระเพาะอาหารเกิดขึ้นที่ parietal cell ซึ่งกระจายตัวอยู่บริเวณ fundus และ body ของกระเพาะอาหาร โดยกรดไฮโดรคลอริก (HCl) ถูกหลั่งเข้าสู่ gastric lumen ผ่านเอนไซม์ H^+/K^+ -ATPase (proton pump) กลไกดังกล่าวถือ

เป็นขั้นตอนสุดท้ายและเป็นขั้นตอนสำคัญที่สุดของการหลั่งกรด กระบวนการหลั่งกรดนี้ถูกควบคุมอย่างซับซ้อนผ่าน 3 ระบบหลัก ได้แก่ neural, paracrine และ endocrine pathways

Neural pathway ถูกกระตุ้นผ่านเส้นประสาทเวกัส ซึ่งหลั่ง acetylcholine (ACh) มากระตุ้น muscarinic M3 receptor บน parietal cell เกิดการเพิ่มระดับ intracellular calcium และกระตุ้นการทำงานของ H^+/K^+ -ATPase ขณะเดียวกัน ACh ยังสามารถกระตุ้น enterochromaffin-like (ECL) cell ให้หลั่ง histamine ทางอ้อมอีกด้วย

Paracrine pathway เกิดจากการหลั่ง histamine จาก ECL cell ซึ่งจับกับ H_2 receptor บน parietal cell กระตุ้น adenylate cyclase และเพิ่มระดับ cyclic AMP (cAMP) ส่งผลให้การทำงานของ H^+/K^+ -ATPase เพิ่มขึ้น โดย histamine ถือเป็นตัวกระตุ้นที่มีฤทธิ์แรงที่สุดต่อการหลั่งกรด

Endocrine pathway ถูกควบคุมโดย gastrin ซึ่งหลั่งจาก G cell บริเวณ antrum Gastrin ออกฤทธิ์ผ่าน cholecystikinin-2 (CCK_2) receptor ทั้งโดยตรงที่ parietal cell และโดยอ้อมผ่านการกระตุ้น ECL cell ให้หลั่ง histamine เพิ่มขึ้น โดยการทำงานร่วมกันของทั้งสาม pathways นี้ ทำให้เกิดการหลั่งกรดอย่างมีประสิทธิภาพในช่วงหลังรับประทานอาหาร ขณะเดียวกันร่างกายยังมีระบบยับยั้งการหลั่งกรด เช่น somatostatin และ prostaglandins เพื่อรักษาสสมดุลของกรดในกระเพาะอาหาร ความเข้าใจในกลไกการควบคุมการหลั่งกรดดังกล่าวจึงเป็นพื้นฐานสำคัญในการพัฒนายาที่ยับยั้งการหลั่งกรด^{1,2}

ยาที่ยับยั้งการหลั่งกรดในกระเพาะอาหาร

Histamine-2 receptor antagonists (H2RAs) เป็นยาที่ยับยั้งการหลั่งกรดรุ่นแรก ได้แก่ cimetidine ในปี ค.ศ. 1977, ranitidine ในปี ค.ศ. 1983 และ famotidine ในปี ค.ศ. 1986 ออกฤทธิ์ยับยั้ง H_2 receptor บน parietal cell ทำให้การหลั่งกรดในกระเพาะอาหารลดลง อย่างไรก็ตาม การยับยั้งการหลั่งกรดของ H2RAs จำกัดอยู่เพียง paracrine pathway ผ่าน histamine เท่านั้น ทำให้ประสิทธิภาพโดยรวมต่ำกว่ายาในกลุ่ม proton pump inhibitors (PPIs) นอกจากนี้ การใช้ต่อเนื่องเป็นระยะเวลานาน มักพบปรากฏการณ์ tachyphylaxis หรือการลดลงของประสิทธิภาพในการยับยั้งกรดภายในไม่กี่วันถึงสัปดาห์ ซึ่งอาจเกิดจากการเพิ่มจำนวนหรือความไวของ H_2 receptor รวมถึงมีการชดเชยการหลั่งกรดผ่าน pathways อื่น ๆ จึงทำให้บทบาทของ H2RAs ถูกแทนที่ด้วย PPIs^{2,3}

Proton pump inhibitors (PPIs) ได้แก่ omeprazole ในปี ค.ศ. 1988, lansoprazole ในปี ค.ศ. 1992, pantoprazole ในปี ค.ศ. 1995, rabeprazole ในปี ค.ศ. 1997 และ esomeprazole ซึ่งเป็น S-isomer ของ omeprazole ในปี ค.ศ. 2000 ยาเหล่านี้ถือเป็นยาหลักในการรักษาโรคที่เกี่ยวข้องกับการหลั่งกรดในกระเพาะอาหารในปัจจุบัน โดยออกฤทธิ์ผ่านการจับกับเอนไซม์ H^+/K^+ -ATPase แบบไม่ผันกลับ หลังจากถูกเปลี่ยนเป็น active sulfenamide ในสภาวะกรดของ secretory canaliculi ทำให้เกิดการสร้างพันธะโควาเลนต์กับ cysteine residue ของ H^+/K^+ -ATPase ส่งผลให้การหลั่งกรดลดลงอย่างมีประสิทธิภาพ กลไกดังกล่าวทำให้ PPIs สามารถยับยั้งการหลั่งกรดได้ดีกว่า H2RAs จึงถูกใช้เป็นยามาตรฐานการรักษาหลักในการรักษาโรคที่เกี่ยวข้องกับการหลั่งกรดของกระเพาะอาหารมาเป็นเวลานานกว่า 30 ปี^{2,4-6} อย่างไรก็ตาม ยาเหล่านี้ยังมีข้อจำกัดสำคัญหลายประการ ได้แก่ PPIs เป็น prodrug ที่ต้องเปลี่ยนเป็น active form ในสภาวะกรด ทำให้ต้องรับประทานก่อนอาหาร และมีการออกฤทธิ์ที่ล่าช้า โดยต้องรับประทานต่อเนื่อง 3-5 วันจึงจะได้ประสิทธิภาพในการยับยั้งการหลั่งกรดสูงสุด ทำให้ไม่เหมาะสำหรับการใช้แบบ on-demand หรือควบคุมอาการเฉียบพลัน และเนื่องจาก PPIs ไม่สามารถยับยั้ง proton pump ที่อยู่ในสภาวะ resting ได้อย่างสมบูรณ์ จึงทำให้การควบคุมกรดในตอนกลางคืนไม่เพียงพอ และพบภาวะ nocturnal acid breakthrough ได้บ่อย นอกจากนี้ ยังได้รับผลกระทบจาก CYP2C19 genetic polymorphism ทำให้ผู้ป่วยที่เป็น rapid metabolizers มีระดับยาในกระแสเลือดต่ำและตอบสนองต่อการรักษาได้ไม่ดี รวมถึงยังมีข้อกังวลเกี่ยวกับ drug-drug interactions ผ่าน CYP2C19 เช่น การลดระดับยา clopidogrel^{4,5,7}

Potassium-competitive acid blockers (P-CABs) ได้รับการพัฒนาขึ้นเพื่อตอบสนองต่อข้อจำกัดของ PPIs โดย P-CABs ที่ได้รับการนำมาใช้ทางคลินิก ได้แก่ revaprazan ในปี ค.ศ. 2005, vonoprazan ในปี ค.ศ. 2015 และ tegoprazan ซึ่งเริ่มใช้ในประเทศเกาหลีใต้ในปี ค.ศ. 2018 โดยอาศัยแนวคิดในการยับยั้งการหลั่งกรดที่ขั้นตอนปลายทางเช่นเดียวกับ PPIs แต่จับกับตำแหน่ง potassium-binding site ของเอนไซม์ H^+/K^+ -ATPase แบบผันกลับ ทำให้สามารถยับยั้งการแลกเปลี่ยนไอออน H^+ และ K^+ ได้โดยตรงโดยไม่จำเป็นต้องผ่านกระบวนการ acid activation ส่งผลให้ P-CABs มีการออกฤทธิ์เร็วตั้งแต่ dose แรก และสามารถควบคุมระดับกรดในกระเพาะอาหารได้อย่างมีประสิทธิภาพตั้งแต่วันแรก นอกจากนี้ ยังสามารถยับยั้ง proton pump ได้ทั้งในสภาวะ active และ resting และมีระยะเวลาในการออกฤทธิ์นาน ซึ่งช่วยลดการเกิด nocturnal acid breakthrough และเพิ่มความสามารถในการควบคุมกรดในช่วงเวลากลางคืนได้อย่างสม่ำเสมอ อีกทั้ง P-CABs ยังมีความคงตัวในสภาวะกรด จึงไม่

จำเป็นต้องรับประทานก่อนอาหาร และ P-CABs ถูกกำจัดหลักผ่านทาง CYP3A4 ซึ่งไม่ขึ้นกับ CYP2C19 ทำให้มีความแปรปรวนของประสิทธิภาพระหว่างผู้ป่วยจาก genetic polymorphism ต่ำ ส่งผลให้ P-CABs เป็นยาที่ช่วยแก้ไขข้อจำกัดของ PPIs^{4,7} คุณสมบัติและความแตกต่างของยาในกลุ่ม PCABs และ PPIs ดังแสดงในตารางที่ 1

ลักษณะ	P-CABs		PPIs
	Tegoprazan	Other P-CABs	
การออกฤทธิ์ต่อ proton pump	จับแบบแข่งขันและผันกลับได้ที่ H ⁺ /K ⁺ -ATPase โดยไม่ต้องเปลี่ยนเป็น active form		จับแบบไม่ผันกลับที่ H ⁺ /K ⁺ -ATPase โดยต้องเปลี่ยนเป็น active form ก่อนออกฤทธิ์
การยับยั้ง proton pump ที่สร้างใหม่	✓		✗
ขนาดยาที่ให้ผลเต็มที่	ให้ผลสูงสุดตั้งแต่ขนาดยาครั้งแรก		ต้องให้ยาซ้ำ 3-5 ครั้งจึงให้ผลสูงสุด
ระยะเวลาที่เริ่มการออกฤทธิ์	เร็ว (ภายใน 1 ชั่วโมง)	เร็ว (ภายใน 4 ชั่วโมง)	ช้า
ระยะเวลาการออกฤทธิ์	ครอบคลุมทั้งช่วงกลางวันและกลางคืน		ฤทธิ์เด่นในช่วงกลางวันมากกว่า
ผลของอาหาร	สามารถรับประทานได้ทุกเวลา ไม่ขึ้นกับมื้ออาหาร		รับประทานก่อนอาหาร 30-60 นาที
ครึ่งชีวิต (Half-life)	3.87-4.57 ชม. Active metabolite (M1): 9.92-10.24 ชม.	7-9 ชม.	0.5-2.1 ชม.
การกำจัดยา	CYP3A4	CYP3A4 (บางส่วนผ่าน CYP2B6, CYP2C19, CYP2C9 และ CYP2D6)	CYP2C19

ตารางที่ 1 คุณสมบัติและความแตกต่างของยาในกลุ่ม P-CABs และ PPIs^{4,7}

คำแนะนำในการใช้ P-CABs ในเวชปฏิบัติปัจจุบัน

American Gastroenterological Association (AGA) clinical practice update ปี ค.ศ. 2024⁸ ระบุว่า P-CABs มีบทบาทเด่นในโรคที่ต้องการการควบคุมกรดอย่างแรงและสม่ำเสมอ ได้แก่ การติดเชื้อ *H. pylori*, severe erosive esophagitis (EE), ผู้ป่วย GERD ที่ตอบสนองต่อ PPIs ไม่ดี และ ผู้ป่วย peptic ulcer ที่ตอบสนองต่อ PPIs ไม่ดี ดังแสดงในตารางที่ 2 ในทางกลับกัน P-CABs ไม่ควรถูกใช้ในภาวะที่อาการไม่ได้ขับเคลื่อนโดยกรดโดยตรง เช่น functional dyspepsia

ระดับคำแนะนำ	สถานการณ์ทางคลินิก
ควรใช้	<ul style="list-style-type: none"> การกำจัด <i>H. pylori</i>
อาจพิจารณาใช้	<ul style="list-style-type: none"> Healing และ maintenance of healing ใน erosive esophagitis (LA C/D EE) GERD ที่ยืนยันการวินิจฉัยแล้วว่ามีกรดจริงและไม่ตอบสนองต่อ PPI (PPI-refractory GERD) Peptic ulcer ที่ไม่ตอบสนองต่อ PPI
ยังไม่ชัดเจน แต่อาจมีประโยชน์ในบางกรณี	<ul style="list-style-type: none"> On-demand therapy สำหรับอาการ heartburn ลดภาวะเลือดออกซ้ำ ของ high-risk stigmata peptic ulcer หลังการรักษาด้วยการส่องกล้อง
โดยทั่วไปไม่ควรใช้	<ul style="list-style-type: none"> First-line therapy สำหรับ uninvestigated heartburn หรือ non-erosive GERD First-line therapy สำหรับ GERD ที่ไม่ใช่ LA C/D Erosive esophagitis First-line therapy หรือ prophylaxis ใน peptic ulcer

ตารางที่ 2 คำแนะนำการใช้ P-CABs ในเวชปฏิบัติ⁸

Tegoprazan ยาใหม่ในกลุ่ม P-CABs ที่ลดการหลังกรดได้อย่างรวดเร็วและยาวนาน

Tegoprazan มีโครงสร้างทางเคมีเป็น benzimidazole derivatives ซึ่งแตกต่างจาก P-CABs ส่วนใหญ่ที่เป็น sulfonylpyrrole derivatives ในด้านเภสัชจลนศาสตร์ (pharmacokinetics) tegoprazan มี oral bioavailability 86-100% และมีการดูดซึมอย่างรวดเร็ว โดยมีค่าเวลาที่ความเข้มข้นสูงสุดในกระแสเลือด (T_{max}) อยู่ที่ประมาณ 0.5-2 ชั่วโมง มีค่า elimination half-life ประมาณ 3-5 ชั่วโมง ซึ่งเพียงพอที่จะทำให้เกิดการยับยั้งการหลังกรดอย่างต่อเนื่องตลอด 24 ชั่วโมงเมื่อให้วันละครั้ง ยาถูกเผาผลาญหลักที่ตับผ่าน CYP3A4 โดยมีการขับออกทางไตในสัดส่วนเพียงเล็กน้อย (<6%)^{4,9}

ด้านเภสัชพลศาสตร์ (pharmacodynamics) tegoprazan สามารถเพิ่มระดับ intragastric pH ได้อย่างรวดเร็วภายใน 1 ชั่วโมงหลังรับประทานยา และให้ผลการยับยั้งการหลังกรดในระดับสูงตั้งแต่วันแรกของการรักษา นอกจากนี้ ยังสามารถยกระดับ

intra-gastric pH ให้อยู่ในช่วงที่เหมาะสม (pH >4 หรือ >6) ได้นานตลอด 24 ชั่วโมง รวมถึงในช่วงเวลากลางคืน ส่งผลให้ลดการเกิด nocturnal acid breakthrough และมีศักยภาพในการบรรเทาอาการ nighttime heartburn ได้อย่างมีประสิทธิภาพ ทำให้ tegoprazan เป็น P-CABs ที่มีลักษณะเด่นด้านการออกฤทธิ์เร็ว ออกฤทธิ์แรง และสม่ำเสมอ^{4,9}

จากการศึกษาแบบ randomized crossover study¹⁰ เปรียบเทียบผลของ tegoprazan, vonoprazan และ esomeprazole ต่อการควบคุมการหลั่งกรดในช่วงเวลากลางคืนในอาสาสมัครสุขภาพดี 16 ราย พบว่า tegoprazan สามารถยับยั้งการหลั่งกรดในช่วงเวลากลางคืนได้รวดเร็วกว่า vonoprazan และ esomeprazole รวมทั้งไม่พบการเกิด nocturnal acid breakthrough จากยาในกลุ่ม P-CABs และไม่ขึ้นกับ CYP2C19 genetic polymorphism นอกจากนี้ การศึกษา network meta-analysis¹¹ จาก 55 การศึกษา พบว่า ทั้ง vonoprazan และ tegoprazan เป็น P-CABs ที่มีประสิทธิภาพสูงสุดในการควบคุมการหลั่งกรดในช่วงเวลากลางคืนเมื่อเทียบกับ H2RAs หรือ PPIs โดยมีความน่าจะเป็นสะสม (surface under the cumulative ranking curve; SUCRA) มากกว่า 90%

การศึกษาทางคลินิกของ tegoprazan

Erosive esophagitis (EE)

จากการศึกษาแบบ randomized controlled trial (RCT) ในผู้ป่วย EE จำนวน 302 ราย สุ่มให้รับการรักษาด้วย tegoprazan 50 มก. วันละครั้ง, tegoprazan 100 มก. วันละครั้ง หรือ esomeprazole 40 มก. วันละครั้ง เป็นเวลา 8 สัปดาห์ พบว่า อัตราการหายของ EE ที่สัปดาห์ที่ 8 อยู่ที่ 98.9%, 98.9% และ 98.9% ตามลำดับ ซึ่งแสดงให้เห็นว่า tegoprazan ทั้งสองขนาดให้ผลการรักษาที่ไม่ด้อยกว่า (non-inferior) esomeprazole สำหรับการประเมินในระยะต้น พบว่า อัตราการหายของ EE ที่สัปดาห์ที่ 4 อยู่ที่ 91.3%, 93.4% และ 94.3% ตามลำดับ โดย tegoprazan ทั้งสองขนาดให้ผลการรักษาที่ไม่ด้อยกว่า esomeprazole เช่นกัน¹²

ในการรักษาต่อเนื่อง (maintenance therapy) หลังการหายของ EE จากการศึกษาระยะต้น RCT ในผู้ป่วย EE ระดับไม่รุนแรงที่มีการหายของรอยโรคจากการรักษาเริ่มต้นแล้ว จำนวน 351 ราย สุ่มให้รับการรักษาต่อเนื่องด้วย tegoprazan 25 มก. หรือ lansoprazole 15 มก. วันละครั้ง เป็นเวลา 24 สัปดาห์ พบว่า tegoprazan มีประสิทธิภาพในการคงสภาพการหายของ EE ที่ไม่ด้อยกว่า lansoprazole (90.6% vs 89.5%)¹³

นอกจากนี้ tegoprazan ยังสามารถควบคุมอาการแสบร้อนหน้าอกในช่วงการรักษาต่อเนื่องได้ดี และมี safety profile ใกล้เคียงกับ PPI มาตรฐาน สนับสนุนว่า tegoprazan ให้ผลการรักษาที่รวดเร็วและมีประสิทธิภาพเทียบเท่า PPI มาตรฐานตั้งแต่ระยะเริ่มต้นของการรักษา และสามารถใช้เป็นทางเลือกที่มีประสิทธิภาพในการรักษาต่อเนื่องเพื่อป้องกันการกลับเป็นซ้ำของ EE ในเวชปฏิบัติจริง

Non-erosive reflux disease (NERD)

การศึกษาแบบ RCT ในผู้ป่วย NERD จำนวน 324 ราย สุ่มให้ได้รับ tegoprazan 50 มก หรือ 100 มก. วันละครั้ง หรือ ยาหลอก เป็นระยะเวลา 4 สัปดาห์ ผลการศึกษา พบว่า tegoprazan ทั้งสองขนาดให้ผลการบรรเทาอาการได้ดีกว่า placebo อย่างมีนัยสำคัญ (42.5% vs 48.5% vs 24.2%) และมี safety profile ไม่แตกต่างจากกลุ่ม placebo¹⁴

Peptic ulcer

หลักฐานทางคลินิกของ tegoprazan ในการรักษา peptic ulcer มาจากการศึกษาแบบ RCT โดยรวบรวมผู้ป่วย gastric ulcer จำนวนทั้งหมด 306 ราย สุ่มให้รับการรักษาด้วย tegoprazan 50 มก. หรือ 100 มก. วันละครั้ง หรือ lansoprazole 30 มก. วันละครั้ง เป็นระยะเวลา 8 สัปดาห์ พบว่า อัตราการหายของแผลที่สัปดาห์ที่ 8 อยู่ที่ 94.8%, 95.0% และ 95.7% ตามลำดับ ซึ่งแสดงให้เห็นว่า tegoprazan ทั้งสองขนาดให้ประสิทธิภาพในการรักษาแผลที่ไม่ด้อยกว่า lansoprazole นอกจากนี้ อัตราการเกิดอาการไม่พึงประสงค์และความทนต่อยาของผู้ป่วยในทุกกลุ่มมีความใกล้เคียงกัน¹⁵

H. pylori infection

หลักฐานจากการศึกษาทางคลินิกที่มีอยู่ในปัจจุบันชี้ให้เห็นว่า การใช้ tegoprazan เป็น acid suppressant ในสูตรการรักษา Helicobacter pylori ให้ผลการกำจัดเชื้อที่ไม่แตกต่างหรือไม่ด้อยกว่า (non-inferior) การใช้ proton pump inhibitors (PPIs) ไม่ว่าจะเป็น standard triple therapy หรือ bismuth quadruple therapy โดยอัตราการกำจัดเชื้อที่รายงานจากการศึกษาต่าง ๆ อยู่ในระดับใกล้เคียงกันดังแสดงในตารางที่ 3

Study design	Therapeutic regimen	Eradication rate		Adverse drug event rate
		ITT	PP	
Retrospective study ¹⁶	Tegoprazan-based vs esomeprazole/sodium bicarbonate-based triple therapy (14 days)	78.6% vs 81.4%; p=0.313	85.5% vs 87.8%; p=0.339	28.0% vs 39.4%; p<0.001
Retrospective study ¹⁷	Tegoprazan-based vs rabeprazole-based triple therapy (14 days)	76.7% vs 75.4%; p>0.999	83.4% vs 83.5%; p>0.999	27.6% vs 25.8%; p=0.604
Phase III RCT ¹⁸	Tegoprazan-based vs lansoprazole-based triple therapy (7 days)	62.86% vs 60.57%; p=0.009	69.33% vs 67.33%; p=0.013	41.9% vs 39.3%; p=0.629
Retrospective study ¹⁹	Tegoprazan-based triple therapy with vs without bismuth tripotassium dicitrate (14 days)	82.9% vs 71.8%; p=0.029	95.8% vs 87.5%; p=0.027	29.2% vs 27.3%; p=0.742
RCT ²⁰	Tegoprazan-based vs lansoprazole-based BQT (bismuth-based quadruple therapy) (14 days)	80.0% vs 77.4%; p=0.0124	90.2% vs 82.4%; p=0.0003	39.1% vs 43.4%; p=0.5211

ตารางที่ 3 สรุปการศึกษาที่ใช้ tegoprazan ในการรักษาการติดเชื้อ *H. pylori*¹⁶⁻²⁰

ความปลอดภัยและอาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยา

ผลจากการศึกษาต่าง ๆ แสดงให้เห็นว่า tegoprazan มีความปลอดภัยและผู้ป่วยทนต่อยาได้ดี อาการไม่พึงประสงค์ที่พบบ่อย ได้แก่ อาการในระบบทางเดินอาหาร เช่น คลื่นไส้ ปวดท้อง ท้องเสีย อาการไม่สบายท้อง รวมถึงอาการปวดศีรษะ เวียนศีรษะ และการรบกวนการนอนหลับ โดยมีอุบัติการณ์การเกิดอาการไม่พึงประสงค์ (adverse events; AEs) ไม่แตกต่างจากยาในกลุ่ม PPIs นอกจากนี้ ยังไม่พบสัญญาณความเป็นพิษรุนแรงต่อตับจากการใช้ tegoprazan ในระยะสั้นถึงปานกลาง ที่สำคัญ tegoprazan ไม่ขึ้นกับ CYP2C19 และมีผลต่อเอนไซม์ CYP450 อย่างจำกัด ทำให้ความเสี่ยงการเกิด drug-drug interactions ต่ำกว่า PPIs อย่างไรก็ตาม ข้อมูลด้านความปลอดภัยในระยะยาวยังอยู่ระหว่างการติดตามในการศึกษาที่มีระยะมากกว่า 5 ปี⁴

สรุป

Tegoprazan เป็นยาในกลุ่ม P-CABs ที่ออกฤทธิ์ยับยั้งเอนไซม์ H⁺/K⁺-ATPase แบบผันกลับได้ ออกฤทธิ์ได้อย่างรวดเร็ว ตั้งแต่ dose แรก ไม่ต้องผ่านกระบวนการ acid activation และไม่ขึ้นกับ CYP2C19 genetic polymorphism ส่งผลให้การควบคุมการหลั่งกรดมีความสม่ำเสมอ หลักฐานทางคลินิกสนับสนุนประสิทธิภาพของ tegoprazan ในโรคที่เกี่ยวข้องกับกรดหลายภาวะ ได้แก่ EE ซึ่งให้ผลการหายของรอยโรคเทียบเท่า PPIs ทั้งระยะเริ่มต้นและการรักษาต่อเนื่อง, NERD ซึ่ง tegoprazan เป็น P-CABs ตัวแรก que แสดงประสิทธิภาพเหนือกว่ายาหลอกอย่างชัดเจน, peptic ulcer ที่ให้ผลการหายของแผลไม่ด้อยกว่า PPIs และการติดเชื้อ *H. pylori* ซึ่ง tegoprazan สามารถใช้เป็น acid suppressant ในสูตรการรักษาต่าง ๆ ได้โดยให้ผลการกำจัดเชื้อไม่แตกต่างหรือไม่ด้อยกว่า PPI-based regimens นอกจากนี้ ข้อมูลจากการศึกษาทางคลินิกและการทบทวนเชิงระบบชี้ว่า tegoprazan มี safety profile ที่ดี อาการไม่พึงประสงค์ส่วนใหญ่เป็นระดับไม่รุนแรง และมีความเสี่ยงของ drug-drug interactions ต่ำ ดังนั้น tegoprazan จึงเป็นทางเลือกใหม่ที่มีประสิทธิภาพและความปลอดภัย เหมาะสำหรับการรักษาโรคที่เกี่ยวข้องกับการหลั่งกรดในเวชปฏิบัติทางคลินิก

เอกสารอ้างอิง

1. Yao X, Forte JG. Cell biology of acid secretion by the parietal cell. *Annu Rev Physiol.* 2003;65:103-31.
2. Sachs G, Shin JM, Howden CW. Review article: the clinical pharmacology of proton pump inhibitors. *Aliment Pharmacol Ther.* Jun 2006;23 Suppl 2:2-8.
3. Kumar, Sumit, and Ganesh N. Sharma. H2 Histaminergic receptor mediated complications and ligands for therapeutic purpose. *World J Pharm Res.* 2022;11:386-396.
4. Wang W, Yaseen HS, Li X, et al. Tegoprazan: a novel, highly selective, and potent potassium-competitive acid blocker (P-CAB). *Eur J Clin Pharmacol.* 2025;81(8):1103-1117.
5. Bhatnagar MS, Choudhari S, Pawar D, Sharma A. Long-Term Use of Proton-Pump Inhibitors: Unravelling the Safety Puzzle. *Cureus.* 2024;16(1):e52773. Published 2024 Jan 23.
6. Shin JM, Sachs G. Pharmacology of proton pump inhibitors. *Curr Gastroenterol Rep.* Dec 2008;10(6):528-34.
7. Huang KZ, Weber HC. Potassium-competitive acid blockers and acid-related disorders. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes.* 2024;31(3):107-114.
8. Patel A, Laine L, Moayyedi P, Wu J. AGA Clinical Practice Update on Integrating Potassium-Competitive Acid Blockers Into Clinical Practice: Expert Review. *Gastroenterology.* Nov 2024;167(6):1228-1238.
9. Scarpignato C, Hunt RH. Potassium-competitive Acid Blockers: Current Clinical Use and Future Developments. *Curr Gastroenterol Rep.* Nov 2024;26(11):273-293.
10. Yang E, Kim S, Kim B, et al. Night-time gastric acid suppression by tegoprazan compared to vonoprazan or esomeprazole. *Br J Clin Pharmacol.* Jul 2022;88(7):3288-3296.
11. Zou S, Ouyang M, Cheng Q, Shi X, Sun M. Acid-suppressive drugs: A systematic review and network meta-analysis of their nocturnal acid-inhibitory effect. *Pharmacotherapy.* Feb 2024;44(2):171-183.
12. Lee KJ, Son BK, Kim GH, et al. Randomised phase 3 trial: tegoprazan, a novel potassium-competitive acid blocker, vs. esomeprazole in patients with erosive oesophagitis. *Aliment Pharmacol Ther.* Apr 2019;49(7):864-872.
13. Cho YK, Kim JH, Kim HS, et al. Randomised clinical trial: comparison of tegoprazan and lansoprazole as maintenance therapy for healed mild erosive oesophagitis. *Aliment Pharmacol Ther.* Jan 2023;57(1):72-80.
14. Kim SH, Cho KB, Chun HJ, et al. Randomised clinical trial: comparison of tegoprazan and placebo in non-erosive reflux disease. *Aliment Pharmacol Ther.* Aug 2021;54(4):402-411. doi:10.1111/apt.16477
15. Cho YK, Choi MG, Choi SC, et al. Randomised clinical trial: tegoprazan, a novel potassium-competitive acid blocker, or lansoprazole in the treatment of gastric ulcer. *Aliment Pharmacol Ther.* Sep 2020;52(5):789-797.
16. Park CH, Park JH, Jung YS. Comparative Efficacy of Tegoprazan vs Esomeprazole/Sodium Bicarbonate for the Treatment of Helicobacter pylori Infection. *Clin Transl Gastroenterol.* 2023;14(11):e00632. Published 2023 Nov 1.
17. Jung YS, Kim S, Kim HY, et al. Efficacy and Tolerability of 14-Day Tegoprazan- versus Rabeprazole-Based Triple Therapy for Eradication of Helicobacter pylori: A Real-World Evidence Study. *Gut Liver.* Sep 15 2023;17(5):711-721.
18. Choi YJ, Lee YC, Kim JM, et al. Triple Therapy-Based on Tegoprazan, a New Potassium-Competitive Acid Blocker, for First-Line Treatment of Helicobacter pylori Infection: A Randomized, Double-Blind, Phase III, Clinical Trial. *Gut Liver.* Jul 15 2022;16(4):535-546.
19. Cho JH. Bismuth add-on improves the efficacy of 2-week tegoprazan-based triple therapy for first-line Helicobacter pylori eradication: a real-world evidence study. *Expert Rev Anti Infect Ther.* Sep 2024;22(9):793-799.
20. Kim JS, Ko W, Chung JW, Kim TH. Efficacy of tegoprazan-based bismuth quadruple therapy compared with bismuth quadruple therapy for Helicobacter pylori infection: A randomized, double-blind, active-controlled study. *Helicobacter.* Jun 2023;28(3):e12977.