



ศูนย์การศึกษาต่อเนื่องทางเภสัชศาสตร์  
Center for Continuing Pharmaceutical Education

---

## บทความวิชาการสำหรับการศึกษาต่อเนื่อง

รหัส 1015-1-000-005-08-2563

หน่วยกิตการศึกษาต่อเนื่อง 2.5 หน่วยกิต

วันที่รับรองบทความ 13 สิงหาคม 2563

วันที่หมดอายุ 12 สิงหาคม 2564

เรื่อง

Vonoprazan: The new acid blocker

ผู้เขียน

อ.ภก.จิตติพล ตันติวิท

# Vonoprazan: The new acid blocker

อ.ภก.จิตติพล ตันติวิท

คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยบูรพา

## บทนำ

โรคในระบบทางเดินอาหารที่พบบ่อยในชีวิตประจำวัน ได้แก่ โรคแผลในกระเพาะอาหาร (Peptic ulcer disease: PUD) และ โรคกรดไหลย้อน (Gastroesophageal reflux disease: GERD) เป็นโรคที่มีสาเหตุหลักมาจากการหลั่งกรดในกระเพาะอาหารที่มากผิดปกติ (Acid-related diseases: ARDs)<sup>1</sup> การค้นพบ proton pump (H<sup>+</sup>, K<sup>+</sup>-ATPase) รวมไปถึงการคิดค้นยาในกลุ่ม proton pump inhibitors (PPIs) ซึ่งเป็นยาที่มีบทบาทสำคัญในการยับยั้งการหลั่งกรดในกระเพาะอาหารที่ขั้นตอนสุดท้ายก่อนที่กรดจะหลั่งออกมาส่งผลให้การรักษาโรคเหล่านี้เป็นไปอย่างมีประสิทธิภาพ<sup>2</sup> ทำให้ในปัจจุบันมีการใช้ยาในกลุ่ม PPIs กันอย่างแพร่หลายในการรักษาโรคต่างๆที่เกิดจากการหลั่งกรดในกระเพาะอาหารที่ผิดปกติ ได้แก่ PUD, GERD ดังที่ได้กล่าวมา รวมไปถึงโรคในระบบทางเดินอาหารส่วนบนจากการใช้ในกลุ่ม nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) และโรคในระบบทางเดินอาหารส่วนบนจากภาวะติดเชื้อ Helicobacter pylori (H. pylori) โดยใช้ควบคู่กับยาต้านจุลชีพ<sup>2,3</sup> โดยยาในกลุ่ม PPIs มีประสิทธิภาพที่ชัดเจนในการบรรเทาอาการ รักษาแผลในทางเดินอาหารส่วนบน รวมไปถึงการป้องกันการกลับเป็นซ้ำ รวมไปถึงป้องกันภาวะแทรกซ้อนต่างๆที่อาจเกิดในระบบทางเดินอาหารส่วนบน ได้<sup>4,5</sup> อย่างไรก็ตามยาในกลุ่ม PPIs ยังมีข้อจำกัดอยู่มากมายดังแสดงในตารางที่ 1

ตารางที่ 1 ข้อจำกัดของยาในกลุ่ม proton pump inhibitors ในปัจจุบัน<sup>6,7,8</sup>

การรับประทานยาควรต้องเป็นก่อนมื้ออาหาร
รูปแบบยา enteric coated
ระยะเวลาในการออกฤทธิ์ช้า (การยับยั้ง proton pump ถึง steady state ใช้เวลา 3-5 วัน)
Bioavailability ต่ำ
Metabolism เร็ว
ความแปรปรวนทางเภสัชพลศาสตร์และประสิทธิภาพทางคลินิกระหว่างบุคคลสูงเนื่องจาก polymorphism ของ cytochrome
ไม่สามารถยับยั้งการหลั่งกรดได้อย่างต่อเนื่อง

การหลังกรดสามารถกำเริบขึ้นได้ช่วงเวลากลางคืน
--

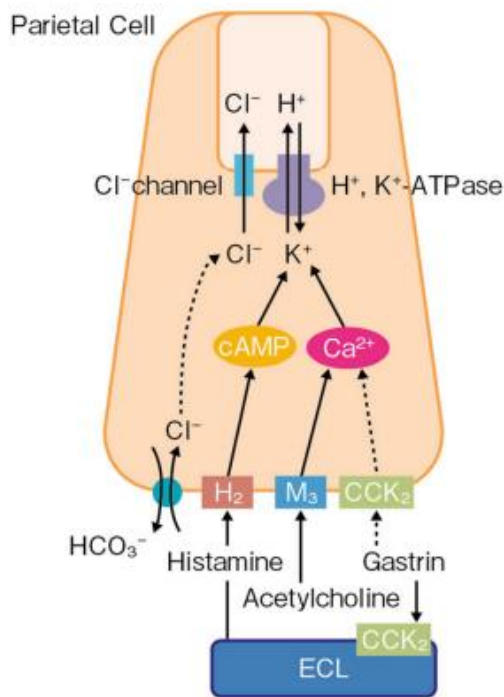
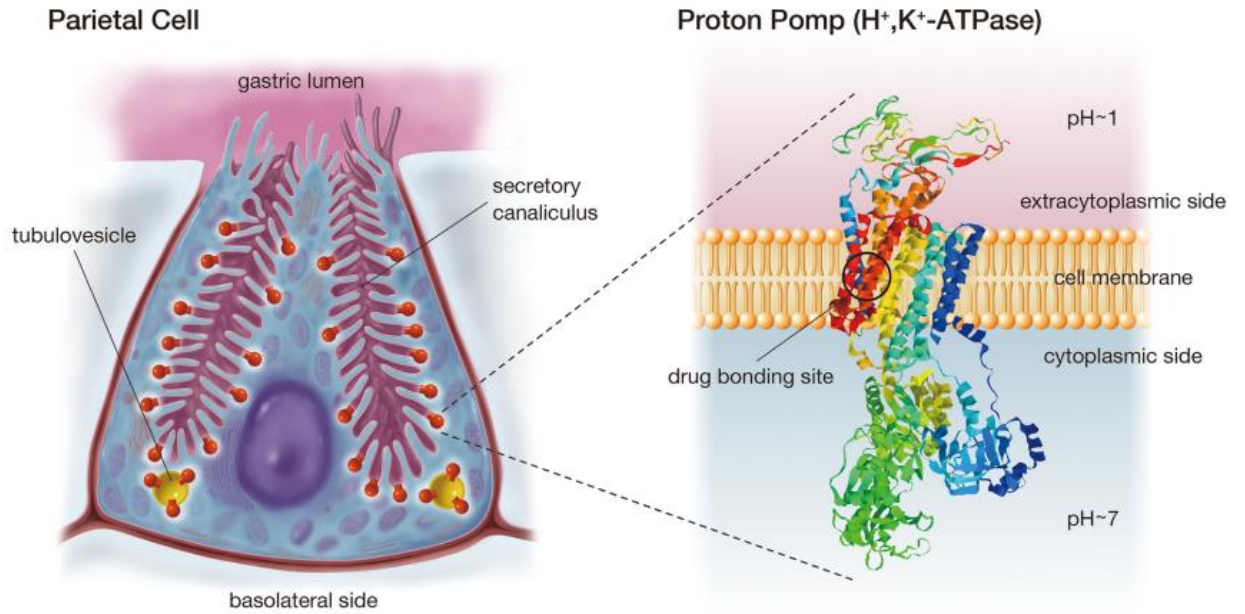
อันตรกิริยาระหว่างยา
----------------------

โดยพบว่าการตอบสนองต่อการใช้ยากลุ่ม PPIs ได้อย่างไม่เต็มประสิทธิภาพนั้นพบในผู้ป่วยที่เป็นโรค GERD ได้ถึงร้อยละ 10-40<sup>9</sup> นอกจากนี้ยังมีการศึกษาที่พบการเพิ่มความชุกของการคือยาด้านจุลชีพและการลดอัตราการกำจัดเชื้อ *H. pylori* ซึ่งสัมพันธ์กับการให้สูตรยาที่ประกอบด้วยยากลุ่ม PPIs<sup>10,11</sup> ดังนั้นในปัจจุบันจึงมีความพยายามในการคิดค้นยาที่ยับยั้งการหลังกรดที่มีประสิทธิภาพและสามารถเอาชนะข้อจำกัดของยากลุ่ม PPIs ได้แก่ (1) การออกแบบสูตรตำรับใหม่ของยากลุ่ม PPIs (2) ยากลุ่ม PPIs ตัวใหม่ ได้แก่ tenatoprazole, ilaprazole (3) ยาที่สามารถยับยั้ง proton pump โดยกลไกที่ต่างออกไปจากยากลุ่ม PPIs แบบเดิมซึ่งมีการยับยั้งแบบไม่ผันกลับ<sup>12</sup> ได้แก่ยากลุ่ม Potassium-competitive acid blocker(P-CAB) ซึ่งยาในกลุ่มนี้คือ vonoprazan fumarate หรือ TAK438 ซึ่งได้มีการรับรองการใช้ในประเทศญี่ปุ่นตั้งแต่ปี พ.ศ. 2558<sup>13,14</sup> โดยพบว่ายามีการออกฤทธิ์ที่ยาวนาน ร่วมกับสามารถยับยั้งการหลังกรดในกระเพาะอาหารได้อย่างรวดเร็วและมีประสิทธิภาพดี ดังนั้นในบทความนี้จะขอกล่าวถึงข้อมูลการใช้ยา vonoprazan ในทางคลินิกต่อไป

### เภสัชวิทยาของยา Vonoprazan

#### คุณสมบัติของยากลุ่ม Potassium-competitive acid blocker

กลไกการหลังกรดในกระเพาะอาหารเกิดขึ้นจากการกระตุ้น proton pump ผ่านทาง  $H^+,K^+$ -ATPase บริเวณ parietal cell ซึ่งเป็นจุดหลักในการยับยั้งการหลังกรดของยากลุ่ม PPIs โดย  $H^+$  จะถูกส่งออกสู่กระเพาะอาหาร(gastric lumen) เพื่อแลกเปลี่ยนกับ  $K^+$  เข้ามาในเซลล์ผ่านทาง  $H^+,K^+$ -ATPase ดังแสดงในรูปที่ 1

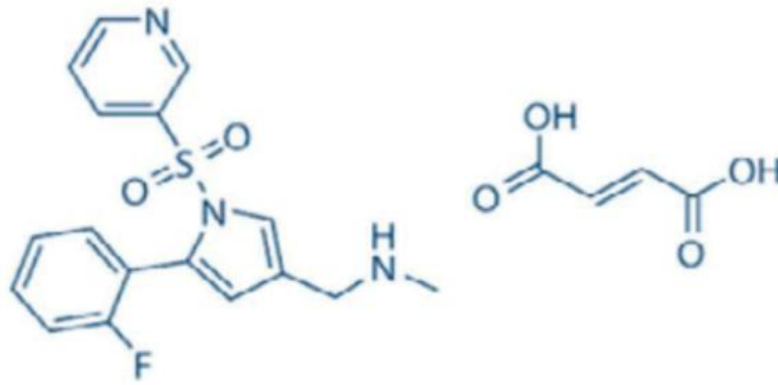


รูปที่ 1 กลไกการหลั่งกรดจาก parietal cell ในกระเพาะอาหาร<sup>15</sup>

หลังจากนั้นภายในเซลล์จะเกิดการเปลี่ยนแปลงโดย  $\text{HCO}_3^-$  จะถูกส่งออกไปเพื่อแลกเปลี่ยนให้  $\text{Cl}^-$  เข้าสู่ parietal cell ผ่านทาง channel บริเวณ basolateral membrane โดย  $\text{Cl}^-$  จะถูกส่งต่อออกสู่กระเพาะอาหาร โดยผ่านทาง Cl channel เพื่อรวมกับ  $\text{H}^+$  กลายเป็น Hydrochloric acid

ยาในกลุ่ม P-CAB เป็นสารประกอบที่มีความสามารถในการยับยั้ง  $H^+,K^+$ -ATPase โดยการยับยั้งเป็นแบบจำเพาะเจาะจงและแข่งขันแบบผันกลับที่  $K^+$  site<sup>16,17</sup> เมื่อเปรียบเทียบกับยาในกลุ่ม PPIs ซึ่งจับกับ  $H^+,K^+$ -ATPase แบบไม่ผันกลับ ยาในกลุ่ม P-CAB อาจจะมีข้อได้เปรียบทางเภสัชวิทยามากกว่า ประเด็นแรกคือยาในกลุ่มนี้มีคุณสมบัติในการละลายไขมันดี และมีค่า pKa ที่สูงกว่ายาในกลุ่ม PPIs ทำให้ยาเหล่านี้ถูกดูดซึมเข้าสู่ร่างกายได้ดีกว่าและไปอยู่ตรงบริเวณ secretory canalicula ของ parietal cells ซึ่งบริเวณนี้จะมีความเป็นกรดสูงทำให้ยาถูก protonated และออกฤทธิ์ได้ในปริมาณที่สูงกว่า หลังจากนั้นต่อมา ยาในกลุ่ม P-CAB จะจับกับ potassium site ที่  $H^+,K^+$ -ATPase อย่างรวดเร็วและยับยั้งการทำงานของ proton pump function โดยเข้าไปแทนที่  $K^+$  จาก phosphorylated proton pump ทำให้เกิดการยับยั้ง potassium dependent dephosphorylation ของ  $H^+,K^+$ -ATPase<sup>18</sup> จุดเด่นอีกอย่างของยาในกลุ่ม P-CAB คือยาสามารถทนต่อกรดทำให้ยาไม่ถูกสลายในภาวะ pH ที่เป็นกรดภายใน gastric lumen ทำให้ยาไม่จำเป็นต้องทำในรูปแบบ enteric coated<sup>19</sup> นอกจากนี้หลังจากการให้ยาในกลุ่ม P-CABs ทางรับประทาน ยาสามารถขึ้นสู่ระดับสูงสุดได้อย่างรวดเร็ว ส่งผลให้เกิดการยับยั้ง  $H^+,K^+$ -ATPase ได้อย่างรวดเร็วในช่วง mid-cycle ของ proton pump โดยไม่จำเป็นต้องให้ proton pump ถูกกระตุ้นให้พร้อมทำงาน ซึ่งยาในกลุ่ม PPIs จะออกฤทธิ์ได้ก็ต่อเมื่อ proton pump อยู่ในสภาวะพร้อมทำงานแล้วเท่านั้น<sup>20</sup> จากข้อมูลดังกล่าวมาจะเห็นได้ว่ายาในกลุ่ม P-CAB สามารถออกฤทธิ์ยับยั้งการหลั่งกรดและเพิ่ม pH ในกระเพาะอาหารได้รวดเร็วกว่ายาในกลุ่ม PPIs โดยยาสามารถออกฤทธิ์ยับยั้งการหลั่งกรดได้อย่างเต็มที่ภายในการให้ยารั้งแรก<sup>21</sup> นอกจากนี้ยาในกลุ่ม P-CAB สามารถออกฤทธิ์ควบคุม pH ในกระเพาะอาหารได้ต่อเนื่องตลอด 24 ชั่วโมงได้ดีกว่ายาในกลุ่ม PPIs จะเห็นได้ว่ายาในกลุ่ม P-CAB มีข้อมูลการออกฤทธิ์ที่ดี อย่างไรก็ตามในกระบวนการพัฒนายาในกลุ่มนี้เพื่อใช้ทางคลินิกพบว่ามีปัญหาอยู่หลายประการ ได้แก่ ประสิทธิภาพยังไม่ดี ยังออกฤทธิ์ได้ไม่นานตามที่ต้องการ และมีรายงานการเกิดพิษต่อตับ<sup>22-24</sup> ในปัจจุบันจึงมีเพียงยาตัวเดียวเท่านั้นในกลุ่ม P-CAB ที่มีการนำมาใช้ทางคลินิกคือ vonoprazan

Vonoprazan เป็นยาในกลุ่ม P-CAB ซึ่งเป็นอนุพันธ์ของ pyrrole ที่มีความทนกรด ดังแสดงในรูปที่ 2 ส่งผลให้ยาสามารถออกฤทธิ์ได้อย่างรวดเร็วและออกฤทธิ์ได้ยาวนานในการยับยั้งการหลั่งกรดในกระเพาะอาหาร การออกฤทธิ์ยับยั้ง proton pump จะเป็นแบบผันกลับซึ่งจะแข่งกับ  $K^+$  ในการจับ potassium binding domain บริเวณ luminal surface ของ  $H^+,K^+$ -ATPase<sup>25</sup>



## รูปที่ 2 แสดงสูตรโครงสร้างของยา Vonoprazan

ความแตกต่างทางเภสัชวิทยาของยา vonoprazan กับยากลุ่ม PPIs แสดงได้ดังตารางที่ 2

ตารางที่ 2 สรุปความแตกต่างของ Vonoprazan กับยากลุ่ม PPIs<sup>8,26,27</sup>

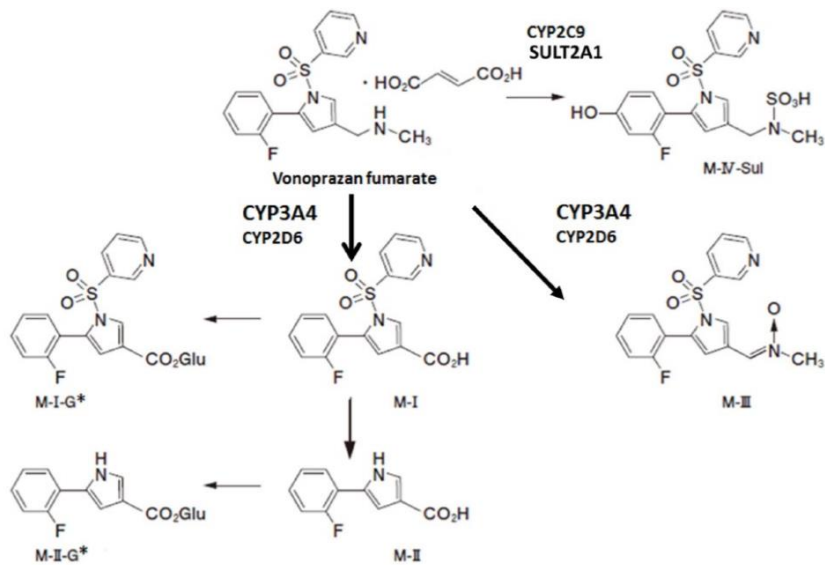
	Vonoprazan	PPIs
กลไกการออกฤทธิ์	ยับยั้งการทำงานโดยตรง แข่งจับ potassium binding site ของ H <sup>+</sup> ,K <sup>+</sup> -ATPase สร้างพันธะ ionic ยับยั้งแบบผันกลับ	Active form ในรูป sulphenamide สร้างพันธะ covalent ยับยั้ง H <sup>+</sup> ,K <sup>+</sup> -ATPase แบบไม่ผันกลับ
H <sup>+</sup> ,K <sup>+</sup> -ATPase ที่ถูกยับยั้ง	ทั้ง resting และ active	เฉพาะ active
Dissociation rate จาก H <sup>+</sup> ,K <sup>+</sup> -ATPase	ช้า	เร็ว
ระยะเวลาในการออกฤทธิ์สูงสุด	ตั้งแต่ dose แรก	หลังจากให้ไปประมาณ 3-5 วัน
ปริมาณยาใน parietal cell	100,000 เท่าเทียบกับ plasma	1,000 เท่าเทียบกับ plasma
ความทนต่อกรด	ทนต่อกรด	ไม่ทนต่อกรด
ค่าครึ่งชีวิต	9 ชั่วโมง	0.5-2.1 ชั่วโมง
pKa	9.06	3.8-5.0
CYP2C19 polymorphism	ไม่มี	มี
เวลาในการบริหารยา	ก่อนหรือหลังอาหาร	ก่อนอาหาร

เภสัชพลศาสตร์ของยา Vonoprazan

Vonoprazan เป็นเบสอ่อนซึ่งมีค่า pKa สูงถึง 9.3 เมื่อยาสัมผัสกับสถานะที่เป็นกรดจะถูก protonate ได้ทันที นอกจากนี้ยามีความทนต่อภาวะกรดที่ pH 2-3 ได้ ทำให้มีการสะสมของยาได้ปริมาณมากภายในบริเวณ canalicula ของ parietal cells ซึ่งยาในรูปที่ถูก protonate จะออกฤทธิ์ยับยั้ง proton pump<sup>25,28</sup> ยามีความจำเพาะเจาะจงกับการจับ H<sup>+</sup>, K<sup>+</sup> ATPase<sup>29</sup> และสามารถออกฤทธิ์ยับยั้งการหลั่งกรดได้แม้อยู่ในสถานะที่กระเพาะอาหารมีความเป็นกลาง ยามีความสามารถในการสะสมใน proton pump ทั้งในสภาวะพักและสภาวะที่ถูกกระตุ้น ซึ่งคุณสมบัตินี้ดีกว่า lansoprazole ซึ่งมีการสะสมเฉพาะใน proton pump ที่ถูกกระตุ้นเท่านั้น<sup>30,31</sup> และยังพบว่าเกิดการเกิด dissociation ของยา vonoprazan จาก proton pumps เกิดได้ช้า ทำให้ยามีความสามารถในการยับยั้งการหลั่งกรดได้นาน โดยยามีค่า dissociation half-life อยู่ที่ 7.5 ชั่วโมง จะเห็นได้ว่ายา vonoprazan สามารถยับยั้งการหลั่งกรดในกระเพาะอาหารได้ดีและสามารถออกฤทธิ์อยู่ได้นาน ผลการศึกษา in vivo ในอาสาสมัครสุขภาพดีแสดงให้เห็นว่าการให้ vonoprazan รับประทานแบบ single dose นั้นแสดงประสิทธิภาพในการหลั่งกรดในกระเพาะอาหารได้ดีและสามารถออกฤทธิ์อยู่ได้นานกว่าการให้ยาในกลุ่ม PPIs<sup>13,28,32-36</sup> โดยมีการศึกษาพบว่า vonoprazan ชนิดรับประทาน 20 มก.สามารถเพิ่ม pH ในกระเพาะอาหารมากกว่า 4 ได้ภายใน 4 ชั่วโมงและผลนี้คงอยู่ไปจนถึง 24 ชั่วโมงหลังรับประทานยา<sup>13</sup> นอกจากนี้การศึกษาในอาสาสมัครสุขภาพดีชาวญี่ปุ่นพบว่าเมื่อเทียบกับยา esomeprazole 20 มก. รับประทานวันละ 2 ครั้งเป็นเวลา 7 วันพบว่า vonoprazan 20 มก. รับประทานวันละ 2 ครั้งเป็นเวลา 7 วันจะมีความสามารถในการรักษา pH ภายในกระเพาะอาหารให้มากกว่า 5 ได้ตลอดเวลาในสัดส่วนที่มากกว่า (vonoprazan 99%, esomeprazole 84%)<sup>36</sup> แสดงให้เห็นว่าประสิทธิภาพของยา vonoprazan ในการควบคุมการหลั่งกรดในกระเพาะอาหารนั้นเกิดได้เร็วกว่าและยาวนานกว่ายาในกลุ่ม PPIs

### **เภสัชจลนศาสตร์ของยา Vonoprazan**

เนื่องจากยา vonoprazan มีความทนต่อกรดในกระเพาะอาหาร จึงสามารถให้ได้ในรูปแบบยาเม็ดรับประทานชนิดออกฤทธิ์เร็วได้<sup>37</sup> จากการศึกษา phase 1 ในอาสาสมัครสุขภาพดีชาวญี่ปุ่นและอังกฤษพบว่า plasma concentration–time profiles ของยา vonoprazan ทุกขนาดที่ทำการทดสอบเป็น rapid absorption model โดยมี median Tmax 2 ชั่วโมง เมื่อรับประทานยาขณะท้องว่างและยามีค่าครึ่งชีวิตประมาณ 9 ชั่วโมง และไม่พบความแตกต่างในข้อมูลทางเภสัชจลนศาสตร์เมื่อเทียบระหว่างอาสาสมัครชาวญี่ปุ่นและอาสาสมัครที่ไม่ใช่ชาวญี่ปุ่น<sup>13,34</sup> ยา vonoprazan มีการกำจัดทางตับเป็นหลักโดยอาศัยกระบวนการ oxidation, and sulfation โดยผ่าน CYP3A4, CYP2B6, CYP2C19, CYP2D6, และ nonCYP enzyme คือ SULT2A1<sup>38-39</sup> เป็นหลักดังแสดงในรูปที่ 3



รูปที่ 3 แสดง metabolic pathway ของยา vonoprazan<sup>40</sup>

ยาในกลุ่ม PPIs มีผลทางเภสัชจลนศาสตร์และผลทางคลินิกที่แตกต่างกันไปในผู้ป่วยแต่ละคน เนื่องจากการเกิด CYP2C19 gene polymorphisms<sup>41</sup> แต่ผลนี้กลับไม่พบในยา vonoprazan ทำให้เภสัชจลนศาสตร์และผลทางคลินิกค่อนข้างคงที่และแน่นอนในผู้ป่วย ซึ่งยืนยันจากการศึกษาในอาสาสมัครสุขภาพดีและผู้ป่วยโรค GERD พบว่าเภสัชจลนศาสตร์และเภสัชพลศาสตร์ของยา vonoprazan ไม่ถูกผลกระทบจาก CYP 2C19<sup>13,33-36,42</sup> เนื่องจากยา vonoprazan ถูกขับออกทาง CYP 3A4 เป็นหลัก การใช้ยาที่มีผลต่อ CYP 3A4 ร่วมกับ vonoprazan จึงควรใช้อย่างระมัดระวัง อย่างไรก็ตามในการศึกษา phase 1 ซึ่งมีการใช้ยา clarithromycin ซึ่งเป็น potent CYP3A4 inhibitor แบบ multiple dose ร่วมกับ vonoprazan singledose 40 มก. พบว่าไม่มีการเปลี่ยนแปลงทางเภสัชจลนศาสตร์ของยา vonoprazan อย่างมีนัยสำคัญทางคลินิก<sup>43</sup> จึงไม่มีข้อแนะนำในการปรับขนาดยา vonoprazan เมื่อใช้ร่วมกับ clarithromycin

### การศึกษาประสิทธิภาพทางคลินิกของยา Vonoprazan

#### การรักษาหลอดอาหารอักเสบและป้องกันกำเริบเป็นซ้ำของหลอดอาหารอักเสบจากโรคกรดไหลย้อน

การศึกษาใน phase 2 เปรียบเทียบยา vonoprazan 5-40 มก. รับประทานวันละครั้งเทียบกับยา lansoprazole 30 มก. รับประทานวันละครั้งพบว่า vonoprazan มีประสิทธิภาพที่ดีสำหรับโรค erosive esophagitis โดยเห็นได้จากการที่ยา vonoprazan สามารถคงสถานะ pH ในกระเพาะอาหารให้มากกว่า 4 ได้นานกว่า 24 ชั่วโมง<sup>42</sup> โดยยา vonoprazan ขนาด 20 และ 40 มก. นั้น สามารถรักษาสภาวะหลอดอาหารทะลุได้เกือบสมบูรณ์ในผู้ป่วยที่มี high grade erosive esophagitis (Los Angeles classification C/D) โดยใช้เวลา



ประมาณ 4 สัปดาห์ ในขณะที่การใช้ยา lansoprazole ที่ 4 สัปดาห์มีประสิทธิภาพในการรักษาเพียงร้อยละ 87 จากผลการศึกษาดังกล่าวได้มีการศึกษาใน phase 3 ต่อโดยใช้ยา vonoprazan 20 มก.เปรียบเทียบกับยา lansoprazole 30 มก. โดยเป็นการศึกษาแบบ non-inferiority โดยรักษาแบบ intensive โดยใช้ระยะเวลา 8 สัปดาห์ จากนั้นให้การรักษาแบบ maintenance ต่อเป็นระยะเวลา 52 สัปดาห์ จากการศึกษาพบว่า vonoprazan มีประสิทธิภาพไม่ด้อยกว่า lansoprazole ในเรื่องอัตราการรักษาที่ 8 สัปดาห์(99% จากยา vonoprazan เทียบกับ 95.5% จากยา lansoprazole)<sup>44</sup> แต่การศึกษาแบบ post hoc พบว่าในกลุ่มที่เป็น severe esophagitis(Los Angeles classification C/D) ประสิทธิภาพในการรักษาจากยา vonoprazan จะสูงกว่ายา lansoprazole อย่างมีนัยสำคัญ (98.7% จากยา vonoprazan เทียบกับ 87.5% จากยา lansoprazole; p=0.0337) อย่างไรก็ตามในแง่ของการบรรเทาอาการของโรคนั้นไม่มีความแตกต่างกันจากการใช้ยาทั้งสองตัว

อีกหนึ่งการศึกษาได้เปรียบเทียบการใช้ยา vonoprazan 10-20 มก.เทียบกับยา lansoprazole 15 มก. เพื่อเป็นการรักษาแบบ maintenance เพื่อป้องกัน recurrence erosive esophagitis เป็นเวลา 24 สัปดาห์ พบว่า ยา vonoprazan มีประสิทธิภาพเหนือกว่ายา lansoprazole<sup>45</sup>

นอกจากนี้ยังมีการศึกษาพบว่ายา vonoprazan สามารถนำมาใช้รักษา esophagitis ที่มีกรดคือต่อยาก ลุ่ม PPIs ได้<sup>46-48</sup>

มีการศึกษาถึงการใช้ยา vonoprazan เพื่อควบคุมอาการจาก Non erosive reflux disease(NERD) เมื่อเทียบกับยาหลอกพบว่า vonoprazan ทั้งขนาด 10 และ 20 มก. ไม่มีประสิทธิภาพเหนือกว่ายาหลอกในการ ควบคุมอาการหรือจำนวนวันที่ไม่มีอาการ<sup>49</sup> แต่อย่างไรก็ตามยา vonoprazan สามารถลดความรุนแรงของ อาการได้ดีกว่ายาหลอกและใน subgroup ที่มี minimal mucosal change จากการส่องกล้องพบว่า vonoprazan สามารถควบคุมอาการได้ดีกว่ายาหลอก และมีการศึกษาแบบย้อนหลังโดยมีกลุ่มจำนวนประชากรไม่มาก พบว่า vonoprazan สามารถควบคุมอาการได้เพียง 75% ในผู้ป่วย erosive esophagitis และ 60% ในผู้ป่วย NERD เท่านั้น<sup>50</sup> และในกลุ่มผู้ป่วยที่ไม่ตอบสนองต่อการใช้ยากลุ่ม PPIs ยา vonoprazan สามารถควบคุม อาการได้เพียง 50%<sup>51</sup> อย่างไรก็ตามการศึกษาเหล่านี้แสดงให้เห็นว่ายา vonoprazan สามารถควบคุมอาการ ได้ในผู้ป่วยที่ไม่ตอบสนองต่อการใช้ยากลุ่ม PPIs<sup>52</sup> หรือควบคุมอาการได้ดีกว่าเมื่อเทียบกับยากลุ่ม PPIs<sup>50</sup> จะเห็นได้ว่าประเด็นสำคัญของการควบคุมอาการจากโรคเหล่านี้อาจไม่ใช่เพียงการควบคุมการหลั่งกรด เพียงอย่างเดียว ซึ่งอาจจะมีปัจจัยอื่นที่สัมพันธ์กับอาการของโรคอย่างเช่น การทำงานของระบบประสาท ส่วนกลางที่ผิดปกติ หรือระบบประสาทและกล้ามเนื้อบริเวณหลอดอาหารที่มีความไวผิดปกติ เป็นต้น<sup>53-54</sup>

## การรักษาโรคแผลในกระเพาะอาหารและลำไส้เล็กส่วนต้น

มีการศึกษาแบบ randomized controlled trial<sup>55</sup> ถึงการใช้ยา vonoprazan 20 มก.ต่อวัน เมื่อเปรียบเทียบกับยา lansoprazole 30 มก.ต่อวัน โดยใช้ระยะเวลาในการรักษา 8 สัปดาห์ สำหรับ gastric ulcer ในผู้ป่วย gastric ulcer พบว่ามีอัตราการหายของแผลที่ 8 สัปดาห์ประมาณ 93.5% ซึ่งไม่ด้อยไปกว่ายา lansoprazole ซึ่งมีอัตราการหายของแผลประมาณ 93.8% การศึกษาเดียวกันได้ทำในผู้ป่วย duodenal ulcer ด้วย พบว่าอัตราการหายของแผลที่ 6 สัปดาห์จากยา vonoprazan เป็น 95.5% และอัตราการหายของแผลที่ 6 สัปดาห์จากยา vonoprazan เป็น 98.8% ซึ่งไม่ผ่าน noninferiority margin ทั้งนี้อาจเป็นไปได้จากกลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับยา vonoprazan มีการหยุดยาก่อนสิ้นสุดการศึกษาในสัดส่วนที่เยอะกว่า

## การป้องกันการเกิดแผลซ้ำในผู้ป่วยที่ได้รับยากลุ่ม NSAIDs

การศึกษา phase 3 multicenter ได้ศึกษาถึงประสิทธิผลของยา vonoprazan 10 หรือ 20 มก.ต่อวัน เปรียบเทียบกับยา lansoprazole 15 มก. ต่อวัน ในการป้องกันการกลับเป็นซ้ำของแผล peptic ulcer จากการใช้ยากลุ่ม NSAIDs โดยผู้ป่วยมีความจำเป็นต้องใช้ยากลุ่ม NSAIDs ต่อ โดยการศึกษาเป็นแบบ non inferiority พบว่าผู้ป่วยที่ใช้ยาทั้ง 2 กลุ่มมีอัตราการกลับเป็นซ้ำของ peptic ulcer จากการใช้ยากลุ่ม NSAIDs ที่สัปดาห์ที่ 24 ในสัดส่วนที่ไม่ต่างกัน โดยกลุ่มผู้ป่วยที่ใช้ยา vonoprazan มีอัตราการกลับเป็นซ้ำของ peptic ulcer น้อยกว่ากลุ่มที่ใช้ยา lansoprazole เล็กน้อย ซึ่งแสดงให้เห็นว่าการใช้ยา vonoprazan มีประสิทธิภาพไม่ด้อยไปกว่ายากลุ่ม PPIs ในการป้องกันการกลับเป็นซ้ำของ peptic ulcer จากการใช้ยากลุ่ม NSAIDs<sup>56,57</sup>

นอกจากนี้ยังมีการศึกษาที่รายงานถึงประสิทธิผลที่ดีกว่าของยา vonoprazan เมื่อเทียบกับยา lansoprazole อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ในการป้องกันการเกิด peptic ulcer จากการใช้ยา low dose aspirin ในผู้ป่วยที่เคยเกิด peptic ulcer มาก่อน( $p=0.0129$ )<sup>58,59</sup>

ยา vonoprazan สามารถใช้ร่วมกับ low dose aspirin หรือยากลุ่ม NSAIDs ได้อย่างปลอดภัยโดยไม่มีอันตรกิริยาระหว่างยาที่สำคัญทางคลินิก<sup>60</sup>

## การกำจัดเชื้อ H.Pylori

การกำจัดเชื้อ H.pylori จำเป็นต้องใช้ยาด้านจุลชีพอย่างน้อย 2 ชนิดร่วมกับการใช้ยับยั้งการหลั่งกรดเพื่อให้ได้ pH ภายในกระเพาะอาหารเกิน 5 เพื่อที่จะเร่งให้เชื้อ H.Pylori มีการแบ่งตัวเพิ่มจำนวนมากขึ้น ซึ่งส่งผลให้เชื้อมีความไวต่อยาด้านจุลชีพเพิ่มขึ้น<sup>61,62</sup>

มีการศึกษาแบบย้อนหลังมากมายในประเทศญี่ปุ่นซึ่งแสดงให้เห็นว่า vonoprazan มีประสิทธิภาพเหนือกว่ายาในกลุ่ม PPIs เมื่อใช้เป็น first line ใน triple therapy โดยการศึกษาแสดงให้เห็นว่า vonoprazan มีประสิทธิภาพเหนือกว่า lansoprazole และ rabeprazole ในด้านของอัตราการกำจัดเชื้อเมื่อวิเคราะห์ทั้งแบบ intention to treat และแบบ per protocol<sup>63,64</sup> อย่างไรก็ตามการศึกษาเหล่านี้เป็นแบบ single center ต่อมาได้มีการศึกษา retrospective เป็น multicenter โดยมีการใช้ vonoprazan 20 มก. เทียบกับ lansoprazole 30 มก., rabeprazole 10 มก., esomeprazole 20 มก. หรือ omeprazole 20 มก. คู่กับยาต้านจุลชีพคือ amoxicillin 750 มก. และ clarithromycin 200 หรือ 400 มก. รับประทานวันละ 2 ครั้ง พบว่าประสิทธิภาพในการกำจัดเชื้อของกลุ่มที่ได้รับยา vonoprazan คือ 87.2% ในขณะที่กลุ่มซึ่งได้ยาในกลุ่ม PPIs พบว่ามีประสิทธิภาพในการกำจัดเชื้อ 72.4% ซึ่งประสิทธิภาพในการกำจัดเชื้อของทั้ง 2 กลุ่มแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ( $p < 0.01$ )<sup>65</sup> ต่อมาเมื่อมีการศึกษาแบบ prospective ซึ่งพบผลไปในทิศทางเดียวกันคือกลุ่มที่ได้รับ vonoprazan ในสูตร triple therapy มีประสิทธิภาพในการกำจัดเชื้อที่สูงกว่า<sup>66,67</sup>

ต่อมาได้มีการศึกษาแบบ Randomised controlled trial phase 3 ที่ยืนยันประสิทธิภาพของยา vonoprazan ในการกำจัดเชื้อ H.pylori โดยนำผู้ป่วยที่เป็น gastric ulcer และ duodenal ulcer ซึ่งพบผลบวกต่อเชื้อ H.Pylori โดยพบว่าการใช้ยา vonoprazan แบบ triple therapy คู่กับยา amoxicillin 750 มก. รับประทานวันละ 2 ครั้ง และยา clarithromycin 200 หรือ 400 มก. รับประทานวันละ 2 ครั้ง มีประสิทธิภาพไม่ด้อยไปกว่าการใช้ยาในกลุ่ม PPIs แบบ triple therapy<sup>68</sup> โดยประสิทธิภาพของ vonoprazan based triple therapy ในการกำจัดเชื้ออยู่ที่ 92.6% และประสิทธิภาพของ lansoprazole based triple therapy ในการกำจัดเชื้ออยู่ที่ 75.9% นอกจากนี้ยังมีการศึกษาแบบเดียวกันในผู้ป่วยที่เป็น gastritis จาก H.Pylori พบว่าการใช้ vonoprazan based triple therapy นั้นมีอัตราการกำจัดเชื้อที่สูงกว่า PPI based triple therapy อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติทั้งการวิเคราะห์แบบ intention to treat และ per protocol<sup>69</sup>

มีการรายงานเพิ่มเติมว่ายา Vonoprazan มีประสิทธิภาพต่อเชื้อ H.Pylori ที่คือต่อยา clarithromycin ด้วย ในการศึกษาพบว่าอัตราการกำจัดเชื้อของ vonoprazan based triple therapy อยู่ที่ 76.1% และประสิทธิภาพของ PPIs based triple therapy ในการกำจัดเชื้ออยู่ที่ 40.2%<sup>70</sup> ซึ่งการศึกษาของ Kasunari และคณะ<sup>68</sup> และ Noda และคณะ<sup>66</sup> ซึ่งมี subgroup ของเชื้อที่คือต่อ clarithromycin ร่วมด้วย พบว่าประสิทธิภาพของ vonoprazan based triple therapy เมื่อเทียบกับ PPI based triple therapy นั้นเป็นไปได้ในทิศทางเดียวกัน ซึ่งกลไกที่อธิบายได้คือ clarithromycin ไปยับยั้ง CYP 3A4 ทำให้ระดับยาของยา vonoprazan สูงขึ้น ส่งผลให้ประสิทธิภาพในการยับยั้งการหลั่งกรดของยา vonoprazan มีมากขึ้นซึ่งสามารถเสริมประสิทธิภาพของยา

amoxicillin ได้<sup>71</sup> การศึกษาล่าสุดพบว่าหากเพิ่มขนาดยา clarithromycin จาก 400 เป็น 800 มก. และใช้ร่วมกับ vonoprazan และ amoxicillin จะสามารถเพิ่มอัตราการกำจัดเชื้อจาก 86.7% ได้เป็น 97.8%<sup>72</sup>

ยา vonoprazan ยังมีประสิทธิภาพถึงแม้จะใช้ในสูตร second line ซึ่งมีการเปลี่ยนยาต้านจุลชีพจาก clarithromycin เป็น metronidazole อย่างไรก็ตามพบว่าประสิทธิภาพของ vonoprazan ไม่ได้เหนือกว่าในการกำจัดเชื้อเมื่อเทียบกับยากลุ่ม PPIs ซึ่งยืนยันจากการศึกษาผู้ป่วย 50 คนของ Kasunari และคณะ<sup>68</sup> และการศึกษาของ Yamada และคณะ<sup>67</sup> อย่างไรก็ตามการศึกษาของ Sato และคณะ<sup>73</sup> ในผู้ป่วย 92 คน ได้ใช้ยา vonoprazan 40 มก. ร่วมกับ amoxicillin 1500 มก. และ metronidazole 500 มก. รับประทานวันละ 2 ครั้ง ในผู้ป่วยติดเชื้อ H.pylori ซึ่งล้มเหลวต่อการรักษาด้วยยาสูตรแรก พบว่ามีอัตราการกำจัดเชื้อได้สูงถึง 92.3% และยังมีการศึกษาการใช้ยา vonoprazan แบบ salvage therapy ในผู้ป่วยที่ล้มเหลวต่อการรักษาด้วย rabeprazole-amoxicillin-sitafloxacin พบว่ายามีประสิทธิภาพดี<sup>74</sup> นอกจากนี้ Kousaku และคณะ<sup>75</sup> ได้รายงานถึงความประสบความสำเร็จจากการใช้ยา vonoprazan based triple therapy ในผู้ป่วยที่ล้มเหลวจากการรักษาด้วยสูตร PPI based triple therapy มาแล้วถึง 3 ครั้ง จากข้อมูลดังกล่าวแสดงให้เห็นว่าการใช้ยา vonoprazan มีประสิทธิภาพในการรักษาเกิน 90% หากใช้ร่วมกับสูตรที่เป็น second line แต่ประสิทธิภาพในการกำจัดเชื้อนั้นไม่ได้แตกต่างอย่างมีนัยสำคัญเมื่อเทียบกับสูตรที่มียากลุ่ม PPIs อยู่

ในผู้ป่วยที่มีประวัติแพ้ยา penicillin พบว่าการใช้ยา vonoprazan เมื่อเปรียบเทียบกับยากลุ่ม PPIs (lansoprazole, rabeprazole) ร่วมกับกับยา clarithromycin และ metronidazole พบว่ากลุ่มที่ได้ยา vonoprazan มีประสิทธิภาพในการกำจัดเชื้อเหนือกว่ากลุ่มที่ได้ยากลุ่ม PPIs อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ<sup>76</sup>

มีการศึกษา meta-analysis ซึ่งรวมผลจาก 10 การศึกษาแสดงให้เห็นว่าอัตราการกำจัดเชื้อ H.pylori อยู่ที่ 87.9% ในกลุ่มผู้ป่วยที่ได้ vonoprazan based triple therapy และ 72.8% ในกลุ่มผู้ป่วยที่ได้ PPI based triple therapy ซึ่งแสดงให้เห็นว่า vonoprazan based triple therapy มีประสิทธิภาพที่เหนือกว่า PPI based triple therapy<sup>77</sup>

โดยสรุปแล้ว vonoprazan มีประสิทธิภาพที่ดีกว่ายากลุ่ม PPIs ในการรักษาการติดเชื้อ H.pylori เมื่อใช้กับยาต้านจุลชีพในการรักษาแบบ first-line ทั้งการติดเชื้อที่ไวหรือคือต่อยา clarithromycin นอกจากนี้ยา vonoprazan ยังมีประสิทธิภาพที่ดีกว่าหากนำมาใช้ร่วมกับ clarithromycin และ metronidazole ในผู้ป่วยที่แพ้ penicillin อย่างไรก็ตามเมื่อนำยา vonoprazan มาใช้กับยาต้านจุลชีพในการรักษาแบบ second-line ไม่พบว่าประสิทธิภาพในการรักษาแตกต่างกันเมื่อเทียบกับการใช้ยากลุ่ม PPIs<sup>78</sup> ข้อมูลทั้งหมดที่มีจนถึงปัจจุบัน

พบว่ามีการใช้ขนาดยา vonoprazan และระยะเวลาที่ใช้ในการรักษาภาวะติดเชื้อ H.pylori ใกล้เคียงกันในหลายการศึกษา และมีการเปรียบเทียบกับยาลดการหลั่งกรดกลุ่ม PPIs เท่านั้น<sup>79,80</sup> นอกจากนี้การศึกษาล้วนใหญ่เป็นข้อมูลจากประเทศญี่ปุ่น ดังนั้นควรต้องมีการศึกษาเพิ่มเติมในหลายประเทศเพื่อหาขนาดยา vonoprazan ที่เหมาะสม ระยะเวลาที่เหมาะสม และยาต้านจุลชีพที่ควรเลือกใช้คู่กับยา vonoprazan ต่อไป

### อาการไม่พึงประสงค์ของยา Vonoprazan

จากการศึกษาความปลอดภัยของยา vonoprazan ในการศึกษา phase 1 ในอาสาสมัครสุขภาพดีพบว่ายามีความปลอดภัยในทุกขนาดที่ทำการศึกษาเมื่อเทียบกับยาหลอกและยากลุ่ม PPIs<sup>34,35</sup> ต่อมาในการศึกษา phase 3 โดย Murakami และคณะ<sup>68</sup> ซึ่งให้ vonoprazan ในการรักษาภาวะติดเชื้อ H. pylori ร่วมกับยาต้านจุลชีพ พบว่าอัตราการเกิดอาการไม่พึงประสงค์ที่ไม่แตกต่างกันเมื่อเทียบกับยา vonoprazan กับยา lansoprazole นอกจากนี้พบว่ากลุ่มที่ใช้ยา lansoprazole เมื่อเปลี่ยนมาใช้ยา vonoprazan เป็น second line แบบ open label ก็ไม่พบอาการไม่พึงประสงค์ใดๆ อย่างไรก็ตามพบระดับ gastrin เพิ่มขึ้นจากการใช้ยา vonoprazan ซึ่งเมื่อหยุดยา vonoprazan แล้วระดับ gastrin ได้กลับมาสู่ระดับปกติก่อนเริ่มยา

การศึกษาข้อมูลความปลอดภัยของยา vonoprazan ในผู้ป่วยโรค erosive esophagitis พบว่ายามีความปลอดภัยและผู้ป่วยสามารถทนต่อยาได้ที่ขนาด 5, 10, 20, 40 mg วันละครั้งเป็นเวลา 8 สัปดาห์ และขนาด 10, 20 mg วันละครั้งเป็นเวลา 52 สัปดาห์<sup>42,44</sup> อย่างไรก็ตามพบระดับ gastrin ในเลือดสูงกว่าในกลุ่มที่ได้รับยา vonoprazan เมื่อเทียบกับยา lansoprazole<sup>42</sup> แต่หลังหยุดยาระดับ gastrin ในเลือดได้กลับมาสู่ค่าปกติก่อนเริ่มยาในผู้ป่วยทั้งสองกลุ่ม

มีรายงานการเกิด erythema multiforme ในผู้ป่วย 1 รายจากการใช้ยา vonoprazan ซึ่งทำการรักษาโดยการใช้ยา steroid ชนิดรับประทาน<sup>81</sup> นอกจากนี้จากการศึกษาแบบย้อนหลังโดย Suzuki และคณะ<sup>63</sup> พบว่ากลุ่มผู้ป่วยที่ใช้ vonoprazan มีอุบัติการณ์ของการเกิดผื่นเยื่อที่มากกว่ากลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับยากลุ่ม PPIs แต่ผื่นไม่ส่งผลกระทบต่ออาการหยุดยาหรือการเข้ารับการรักษาในโรงพยาบาล

พิษต่อตับเป็นอีกประเด็นหนึ่งที่น่าสนใจสำหรับการใช้ยากลุ่มนี้ อย่างไรก็ตามในการศึกษา vonoprazan พบว่ายังไม่พบความผิดปกติต่อตับ แต่เป็นการศึกษาการใช้ยาเพียงระยะเวลา 4-8 สัปดาห์เท่านั้น

<sup>13,34,35,42,44,55,60,71</sup> ยังคงต้องรอการศึกษาผลต่อตับจากการใช้ยาระยะยาวต่อไป

อาการไม่พึงประสงค์ที่เกิดจากการยับยั้งการหลั่งกรดด้วยยากลุ่ม PPIs ได้แก่ การติดเชื้อจากการเจริญเติบโตของแบคทีเรียที่มากเกินไป, การดูดซึมวิตามินบี 12, แคลเซียม, แมกนีเซียม, เหล็ก ผิดปกติ การเกิดมะเร็งในกระเพาะอาหาร<sup>82</sup> ยังไม่มีรายงานในยา vonoprazan ตอนนี้ เนื่องจากยังไม่มีข้อมูลการใช้ยาในระยะยาว ซึ่งคงต้องมีการติดตามข้อมูลความปลอดภัยระยะยาวจากการใช้ยา vonoprazan ต่อไป

### การใช้ Vonoprazan ในเวชปฏิบัติ

ยา vonoprazan มีจำหน่ายในประเทศไทยในชื่อการค้า Vocinti ยาเป็นรูปแบบ tablet โดยมีขนาดความแรง 10 mg และ 20 mg ซึ่งมีข้อบ่งใช้ที่ได้รับการรับรองดังต่อไปนี้<sup>83</sup>

- Gastric/duodenal ulcer or reflux esophagitis: ใช้ขนาดยา 20 มก. รับประทานวันละครั้งเป็นระยะเวลา 8 สัปดาห์สำหรับ gastric ulcer หรือ 6 สัปดาห์สำหรับ duodenal ulcer สำหรับการรักษา reflux esophagitis ใช้ระยะเวลาประมาณ 4-8 สัปดาห์ ขึ้นกับการตอบสนองต่อยาของผู้ป่วย
- Maintenance therapy for repeatedly relapsing reflux esophagitis: ใช้ขนาดยา 10 มก. รับประทานวันละครั้ง หากการตอบสนองต่อยาของผู้ป่วยไม่ดีสามารถปรับขนาดขึ้นไปได้เป็น 20 มก. รับประทานวันละครั้ง
- Suppression of recurrence of gastric/duodenal ulcers associated with low-dose aspirin or non-steroidal anti-inflammatory drug therapy: ใช้ขนาดยา 10 มก. รับประทานวันละครั้ง
- Adjunct to H.Pylori eradication: ใช้ขนาดยา 20 มก. รับประทานวันละครั้งร่วมกับ amoxicillin และ clarithromycin หรือ amoxicillin ร่วมกับ metronidazole เป็นเวลา 7 วัน

### บทสรุป

ยากลุ่ม PPIs ยังเป็นยายับยั้งการหลั่งกรดที่ยังมีการใช้อย่างแพร่หลายอยู่จนถึงปัจจุบันเนื่องจากยาประสิทธิภาพคุ้มค่าตามราคา สามารถหาได้ง่ายตามสถานบริการสุขภาพระดับต่างๆ อย่างไรก็ตามยากลุ่ม PPIs ยังมีข้อจำกัดอยู่หลายอย่างทำให้ต้องมีการพัฒนายากลุ่ม P-CAB ขึ้นมาซึ่งยับยั้งการหลั่งกรดโดยแย่ง potassium จับกับ potassium binding domain ตรง proton pump แบบจำเพาะเจาะจงและผันกลับได้โดยประสิทธิภาพจะขึ้นกับขนาดยา ในปัจจุบันยากลุ่ม P-CAB ที่มีการใช้ทางคลินิกยังมีเพียงแค่ vonoprazan โดยพบว่า vonoprazan มีค่า pKa ที่สูงกว่ายากลุ่ม PPIs ทำให้ยามีความคงตัวในสถานะที่เป็นกรดได้ดีกว่ายากลุ่ม PPIs ส่งผลให้ยามีความเข้มข้นสูงตรงบริเวณ parietal cells ซึ่งเป็นส่วนที่สำคัญในการหลั่งกรดบริเวณ

กระเพาะอาหาร ที่สำคัญคือคุณสมบัติในการยับยั้งการหลั่งกรดของ vonoprazan ไม่จำเป็นต้องรอให้ proton pump พร้อมทำงาน จากคุณสมบัติที่ผ่านมาทำให้ vonoprazan ดูเหมือนจะมีข้อมูลทางเภสัชวิทยาที่เหนือกว่ายาในกลุ่ม PPIs ในแง่ของการออกฤทธิ์ที่รวดเร็ว ประสิทธิภาพในการยับยั้งการหลั่งกรด และการออกฤทธิ์ที่ยาวนาน โดยเฉพาะการออกฤทธิ์ยับยั้งการหลั่งกรดช่วงกลางคืน รวมไปถึงยาไม่ถูกกระทบโดย polymorphism ของ CYP ทำให้ยาไม่มีเรื่องความแปรปรวนในด้านประสิทธิภาพ ซึ่งจากข้อมูลการศึกษาทางคลินิกกับกลุ่มโรค ACD ต่างๆพบว่ายา vonoprazan มีประสิทธิภาพที่ดีกว่ายาในกลุ่ม PPIs อย่างมีนัยสำคัญ รวมถึงยังมีข้อมูลด้านความปลอดภัยเบื้องต้นที่ค่อนข้างดี อย่างไรก็ตามข้อมูลความปลอดภัยในระยะยาว ยังคงต้องมีการศึกษาต่อไป

### เอกสารอ้างอิง

1. Mejia A, Kraft WK. Acid peptic diseases: pharmacological approach to treatment. *Expert Rev Clin Pharmacol* 2009;2:295–314.
2. Sachs G. Proton pump inhibitors and acid-related diseases. *Pharmacotherapy* 1997 ;17(1):22–37.
3. Savarino V, Dulbecco P, de Bortoli N, et al. The appropriate use of proton pump inhibitors (PPIs): need for a reappraisal. *Eur J Intern Med* 2017 ;37:19–24.
4. Kahrilas PJ, Shaheen NJ, Vaezi MF, American Gastroenterological Association I, Clinical P, Quality Management C. American Gastroenterological Association Institute technical review on the management of gastroesophageal reflux disease. *Gastroenterology* 2008 ; 135(4):1392–1413, 413 e1–e5.
5. Martinucci I, de Bortoli N, Savarino E, et al. Optimal treatment of laryngopharyngeal reflux disease. *Ther Adv Chronic Dis* 2013 ;4 (6):287–301.
6. Savarino V, Di Mario F, Scarpignato C. Proton pump inhibitors in GORD: an overview of their pharmacology, efficacy and safety. *Pharmacol Res* 2009;59(3):135–153.
7. Scarpignato C, Pelosini I, Di Mario F. Acid suppression therapy: where do we go from here? *Dig Dis* 2006;24(1–2):11–46.
8. Martinucci I, Blandizzi C, Bodini G et al. Vonoprazan fumarate for the management of acid-related diseases. *Expert Opin Pharmacother* 2017;18(11):1145-1152.

9. Hershcovici T, Fass R. Management of gastroesophageal reflux disease that does not respond well to proton pump inhibitors. *Curr Opin Gastroenterol* 2010;26(4):367–378.
10. Graham DY, Fischbach L. Helicobacter pylori treatment in the era of increasing antibiotic resistance. *Gut* 2010 ;59(8):1143–1153.
11. Mégraud F. The challenge of Helicobacter pylori resistance to antibiotics: the comeback of bismuth-based quadruple therapy. *Therap Adv Gastroenterol* 2012;5(2):103–109.
12. Dutta U, Armstrong D. Novel pharmaceutical approaches to reflux disease. *Gastroenterol Clin North Am* 2013 ;42(1):93–117.
13. Jenkins H, Sakurai Y, Nishimura A, et al. Randomised clinical trial: safety, tolerability, pharmacokinetics and pharmacodynamics of repeated doses of TAK-438 (vonoprazan), a novel potassium-competitive acid blocker, in healthy male subjects. *Aliment Pharmacol Ther* 2015 ;41(7):636–648.
14. Garnock-Jones KP. Vonoprazan: first global approval. *Drugs* 2015 ;75(4):439–443.
15. Otake K, Sakurai Y, Nishida H et al. Characteristics of the Novel Potassium-Competitive Acid Blocker Vonoprazan Fumarate (TAK-438) *Adv Ther* 2016;33(7):1140-57.
16. Munson KB, Sachs G. Inactivation of H<sup>+</sup>,K<sup>+</sup>-ATPase by a K<sup>+</sup>-competitive photoaffinity inhibitor. *Biochemistry* 1988;27 (11):3932–3938.
17. Mendlein J, Sachs G. Interaction of a K<sup>(+)</sup>-competitive inhibitor, a substituted imidazo[1,2a]pyridine, with the phospho- and dephosphoenzyme forms of H<sup>+</sup>, K<sup>(+)</sup>-ATPase. *J Biol Chem* 1990;265(9):5030–5036.
18. Parsons ME, Keeling DJ. Novel approaches to the pharmacological blockade of gastric acid secretion. *Expert Opin Investig Drugs* 2005;14(4):411–421.
19. Andersson K, Carlsson E. Potassium-competitive acid blockade: a new therapeutic strategy in acid-related diseases. *Pharmacol Ther* 2005;108(3):294–307.
20. Wurst W, Hartmann M. Current status of acid pump antagonists (reversible PPIs). *Yale J Biol Med* 1996;69(3):233–243.
21. Simon WA, Herrmann M, Klein T, et al. Soraprazan: setting new standards in inhibition of gastric acid secretion. *J Pharmacol Exp Ther* 2007 ;321(3):866–874.



22. Ene MD, Khan-Daneshmend T, Roberts CJ. A study of the inhibitory effects of SCH 28080 on gastric secretion in man. *Br J Pharmacol* 1982 ;76(3):389–391.
23. Dent J, Kahrilas PJ, Hatlebakk J, et al. A randomized, comparative trial of a potassium-competitive acid blocker (AZD0865) and esomeprazole for the treatment of patients with nonerosive reflux disease. *Am J Gastroenterol* 2008 ;103(1):20–26.
24. Kim H-K, Park S-H, Cheung D-Y, et al. Clinical trial: inhibitory effect of revaprazan on gastric acid secretion in healthy male subjects. *J Gastroenterol Hepatol* 2010;25(10):1618–1625.
25. Shin JM, Inatomi N, Munson K, et al. Characterization of a novel potassium-competitive acid blocker of the gastric H<sub>2</sub>K-ATPase, 1-[5(2-fluorophenyl)-1-(pyridin-3-ylsulfonyl)-1H-pyrrol-3-yl]-N-methylmethanamine monofumarate (TAK-438). *J Pharmacol Exp Ther* 2011;339(2):412–420.
26. Scarpignato C, Hunt RH. Editorial: towards extended acid suppression--the search continues. *Aliment Pharmacol Ther* 2015;42(8):1027-9.
27. Yang X, Li Y, Sun Y et al. Vonoprazan: A Novel and Potent Alternative in the Treatment of Acid-Related Diseases. *Dig Dis Sci* 2018 ;63(2):302-311.
28. Hori Y, Imanishi A, Matsukawa J, et al. 1-[5-(2-Fluorophenyl)-1(pyridin-3-ylsulfonyl)-1H-pyrrol-3-yl]-N-methylmethanamine monofumarate (TAK-438), a novel and potent potassium-competitive acid blocker for the treatment of acid-related diseases. *J Pharmacol Exp Ther* 2010 Oct;335(1):231–238.
29. Matsukawa J, Kogame A, Tagawa Y, et al. Radiographic localization study of a novel potassium-competitive acid blocker, vonoprazan, in the rat gastric mucosa. *Dig Dis Sci* 2016 ;61(7):1888–1894.
30. Matsukawa J, Hori Y, Nishida H, et al. A comparative study on the modes of action of TAK-438, a novel potassium-competitive acid blocker, and lansoprazole in primary cultured rabbit gastric glands. *Biochem Pharmacol* 2011;81(9):1145–1151.
31. Scott DR, Munson KB, Marcus EA, et al. The binding selectivity of vonoprazan (TAK-438) to the gastric H<sup>+</sup>, K<sup>+</sup>-ATPase. *Aliment Pharmacol Ther* 2015;42(11–12):1315–1326.

32. Hori Y, Matsukawa J, Takeuchi T, et al. A study comparing the antisecretory effect of TAK-438, a novel potassium-competitive acid blocker, with lansoprazole in animals. *J Pharmacol Exp Ther* 2011;337(3):797–804.
33. Arikawa Y, Nishida H, Kurasawa O, et al. Discovery of a novel pyrrole derivative 1-[5-(2-fluorophenyl)-1-(pyridin-3-ylsulfonyl)-1Hpyrrol-3-yl]-N-methylmethanamine fumarate (TAK-438) as a potassium-competitive acid blocker (P-CAB). *J Med Chem* 2012;55(9):4446–4456.
34. Sakurai Y, Nishimura A, Kennedy G, et al. Safety, tolerability, pharmacokinetics, and pharmacodynamics of single rising TAK-438 (vonoprazan) doses in healthy male Japanese/non-Japanese subjects. *Clin Transl Gastroenterol* 2015;6:e94.
35. Sakurai Y, Mori Y, Okamoto H, et al. Acid-inhibitory effects of vonoprazan 20 mg compared with esomeprazole 20 mg or rabeprazole 10 mg in healthy adult male subjects—a randomised openlabel cross-over study. *Aliment Pharmacol Ther* 2015;42 (6):719–730.
36. Kagami T, Sahara S, Ichikawa H, et al. Potent acid inhibition by vonoprazan in comparison with esomeprazole, with reference to CYP2C19 genotype. *Aliment Pharmacol Ther* 2016;43 (10):1048–1059.
37. Echizen H. The first-in-class potassium-competitive acid blocker, vonoprazan fumarate: pharmacokinetic and pharmacodynamic considerations. *Clin Pharmacokinet* 2016;55(4):409–418.
38. Kogame A, Takeuchi T, Nonaka M, et al. Disposition and metabolism of TAK-438 (vonoprazan fumarate), a novel potassium-competitive acid blocker, in rats and dogs. *Xenobiotica* 2017 ;47 (3):255–266.
39. Yamasaki H, Kawaguchi N, Nonaka M, et al. In vitro metabolism of TAK-438, vonoprazan fumarate, a novel potassium-competitive acid blocker. *Xenobiotica* 2016;1–8.
40. Sugano K. Vonoprazan fumarate, a novel potassium-competitive acid blocker, in the management of gastroesophageal reflux disease: safety and clinical evidence to date. *Ther Adv Gastroenterol* 2018;11:1-14.
41. Furuta T, Shirai N, Sugimoto M, et al. Influence of CYP2C19 pharmacogenetic polymorphism on proton pump inhibitor-based therapies. *Drug Metab Pharmacokinet* 2005;20(3):153–167.

42. Ashida K, Sakurai Y, Nishimura A, et al. Randomised clinical trial: a dose-ranging study of vonoprazan, a novel potassium-competitive acid blocker, vs. lansoprazole for the treatment of erosive oesophagitis. *Aliment Pharmacol Ther* 2015 ;42(6):685–695.
43. Jenkins H, Jenkins R, Patat A. Effect of multiple oral doses of the potent CYP3A4 inhibitor clarithromycin on the pharmacokinetics of a single oral dose of vonoprazan: a phase I, open-label, sequential design study. *Clin Drug Investig* 2017 ;37(3):311–316.
44. Ashida K, Sakurai Y, Hori T, et al. Randomised clinical trial: vonoprazan, a novel potassium-competitive acid blocker, vs. lansoprazole for the healing of erosive oesophagitis. *Aliment Pharmacol Ther* 2016; 43: 240–251.
45. Pharmaceuticals and Medical Devices Agency of Japan. Drug approval review for vonoprazan fumarate (in Japanese), the Pharmaceuticals and Medical Devices Agency of Japan, [http://www/pmda.go.jp/](http://www.pmda.go.jp/) (2014, accessed 6 May 2019).
46. Iwakiri K, Sakurai Y, Shiino M, et al. A randomized, double-blind study to evaluate the acid-inhibitory effect of vonoprazan (20 mg and 40 mg) in patients with proton-pump inhibitor-resistant erosive esophagitis. *Therap Adv Gastroenterol* 2017; 10: 439–451.
47. Hoshino S, Kawami N, Takenouchi N, et al. Efficacy of vonoprazan for proton pump inhibitor-resistant reflux esophagitis. *Digestion* 2017; 95: 156–161. 47
48. Yamashita H, Kanamori A, Kano C, et al. The effects of switching to vonoprazan, a novel potassium-competitive acid blocker, on gastric acidity and reflux patterns in patients with erosive esophagitis refractory to proton pump inhibitors. *Digestion* 2017; 96: 52–59.
49. Kinoshita Y, Sakurai Y, Shiino M, et al. Evaluation of the efficacy and safety of vonoprazan in patients with nonerosive gastroesophageal reflux disease: a phase III, randomized, double-blind, placebo-controlled, multicenter study. *Curr Ther Res Clin Exp* 2016; 81–82: 1–7.
50. Asaoka D, Nagahara A, Hojo M, et al. Efficacy of a potassium-competitive acid blocker for improving symptoms in patients with reflux esophagitis, non-erosive reflux disease, and functional dyspepsia. *Biomed Rep* 2017; 6: 175–180.

51. Okuyama M, Nakahara K, Iwakura N, et al. Factors associated with potassium-competitive acid blocker non-response in patients with proton pump inhibitor-refractory gastroesophageal reflux disease. *Digestion* 2017; 95: 281–287.
52. Koike T, Saito M, Kikuchi H, et al. Vonoprazan reduces the GERD symptoms in the symptom index positive PPI-refractory NERD. *J Gastroenterol Hepatol* 2016;31:21.
53. Chey WD. Endoscopy-negative reflux disease: concepts and clinical practice. *Am J Med* 2004; 117: 36S–43S.
54. Hachem C and Shaheen NJ. Diagnosis and management of functional heartburn. *Am J Gastroenterol* 2016; 111: 53–61.
55. Miwa H, Uedo N, Watari J et al. Randomised clinical trial: efficacy and safety of vonoprazan vs. lansoprazole in patients with gastric or duodenal ulcers – results from two phase 3, non-inferiority randomised controlled trials. *Aliment Pharmacol Ther* 2017; 45: 240–252.
56. Mizokami Y, Ashida K, Soen S, et al. Tu1054 TAK-438 versus lansoprazole 15 mg for secondary prevention of peptic ulcers associated with non-steroidal anti-inflammatory drug (NSAID) therapy: results of a Phase 3 trial. *Gastroenterology* 2014;146:S739.
57. Mizokami Y, Oda K, Funao N et al. Vonoprazan prevents ulcer recurrence during long-term NSAID therapy: randomised, lansoprazole-controlled non-inferiority and single-blind extension study. *Gut* 2018;67(6):1042-1051.
58. Kawai T, Ashida K, Mizokami Y, et al. Tu1055 TAK-438 versus lansoprazole 15 mg for secondary prevention of peptic ulcers associated with low-dose aspirin therapy: results of a Phase 3 trial [Abstract]. *Gastroenterology* 2014;146:S739.
59. Kawai T, Oda K, Funao O et al. Vonoprazan prevents low-dose aspirin-associated ulcer recurrence: randomised phase 3 study. *Gut* 2018;67:1033–1041.
60. Sakurai Y, Shiino M, Horii S, et al. Pharmacokinetic drug–drug interactions between vonoprazan and low-dose aspirin or nonsteroidal anti-inflammatory drugs: a Phase 2, open-label, study in healthy Japanese men. *Clin Drug Invest* 2017;37:39–49.
61. Sachs G, Scott DR, Wen Y. Gastric infection by *Helicobacter pylori*. *Curr Gastroenterol Rep* 2011;13(6):540–546.

62. Sugimoto M, Furuta T, Shirai N, et al. Evidence that the degree and duration of acid suppression are related to *Helicobacter pylori* eradication by triple therapy. *Helicobacter* 2007;12(4):317–323.
63. Suzuki S, Gotoda T, Kusano C, Iwatsuka K, Moriyama M. The efficacy and tolerability of a triple therapy containing a potassium-competitive acid blocker compared with a 7-day PPI-based low-dose clarithromycin triple therapy. *Am J Gastroenterol* 2016;111:949–956.
64. Shinozaki S, Nomoto H, Kondo Y, et al. Comparison of vonoprazan and proton pump inhibitors for eradication of *Helicobacter pylori*. *Kaohsiung J Med Sci* 2016;32:255–260.
65. Shichijo S, Hirata Y, Niikura R, et al. Vonoprazan versus conventional proton pump inhibitor-based triple therapy as first-line treatment against *Helicobacter pylori*: a multicenter retrospective study in clinical practice. *J Dig Dis* 2016;17:670–675.
66. Noda H, Noguchi S, Yoshimine T, et al. A novel potassium-competitive acid blocker improves the efficacy of clarithromycin-containing 7-day triple therapy against *Helicobacter pylori*. *J Gastrointest Liver Dis* 2016;25:283–288.
67. Yamada S, Kawakami T, Nakatsugawa Y, et al. Usefulness of vonoprazan, a potassium ion-competitive acid blocker, for primary eradication of *Helicobacter pylori*. *World J Gastrointest Pharmacol Ther* 2016;7:550–555.
68. Murakami K, Sakurai Y, Shiino M, Funao N, Nishinura A, Asaka M. Vonoprazan, a novel potassium-competitive acid blocker, as a component of first-line and second-line triple therapy for *Helicobacter pylori* eradication: a phase III, randomised, double-blind study. *Gut* 2016;65:1439–1446.
69. Maruyama M, Kubota D, Miyajima M, et al. Tu2083 A randomized controlled trial comparing the first-line eradication rate using vonoprazan or PPI for *Helicobacter pylori* infectious gastritis [Abstract]. *Gastroenterology* 2016;150:S1269–S1269.
70. Matsumoto H, Shiotani A, Katsumata R, Fujita M, Nakato R, Murao T. *Helicobacter pylori* Eradication with proton pump inhibitors or potassium-competitive acid blockers: the effect of clarithromycin resistance. *Dig Dis Sci* 2016;61:3215–3220.

71. Sakurai Y, Shiino M, Okamoto H, Nishimura A, Nakamura K, Hasegawa S. Pharmacokinetics and safety of triple therapy with vonoprazan, amoxicillin, and clarithromycin or metronidazole: a Phase 1, open-label, randomized, crossover study. *Adv Ther* 2016;33:1519–1535.
72. Yamasaki T, Owari M, Amano Y, et al. High dose CAM with vonoprazan (P-CAB) plus AMX regimen is the strongest H. pylori eradication triple therapy regimens to improve success rate of CAM based regimens. *J Gastroenterol Hepatol* 2016;31:61.
73. Sato Yu, Yamamoto K, Onishi Y, et al. Efficacy of the vonoprazan (VPZ)-based second line therapy for Helicobacter pylori (HP) eradication. *J Gastroenterol Hepatol* 2016;31:67.
74. Okimoto K, Arai M, Kasamatsu S, et al. Su1027 efficacy of sitafloxacin-based triple therapy for eradication-refractory Helicobacter pylori and salvage therapy with the new potassium-competitive acid blocker vonoprazan [Abstract]. *Gastroenterology* 2016;150:S447–S447.
75. Kawashima K, Ishihara S, Kinoshita Y. Successful eradication of Helicobacter pylori infection with vonoprazan-based triple therapy after failure of PPI-based triple therapy. *Dig Liver Dis* 2016;48:688–689.
76. Ono S, Kato M, Nakagawa S, Mabe K, Sakamoto N. Vonoprazan improves the efficacy of Helicobacter pylori eradication therapy with a regimen consisting of clarithromycin and metronidazole in patients allergic to penicillin. *Helicobacter* 2017;22:e12374.
77. Jung YS, Kim EH, Park CH. Systematic review with meta-analysis: the efficacy of vonoprazan-based triple therapy on Helicobacter pylori eradication. *Aliment Pharmacol Ther* 2017;46:106–114.
78. Dong SQ, Singh TP, Wei X, Yao H, Wang HL. A Japanese population-based meta-analysis of vonoprazan versus PPI for Helicobacter pylori eradication therapy: is superiority an illusion? *Helicobacter* 2017;22.
79. Fraser AG. Editorial: replacing standard proton pump inhibitors with vonoprazan may breathe new life into triple therapy for Helicobacter pylori. *Aliment Pharmacol Ther* 2017;46:550–551.

80. Jung YS, Kim EH, Park CH. Editorial: replacing standard proton pump inhibitors with vonoprazan may breathe new life into triple therapy for *Helicobacter pylori*-authors' reply. *Aliment Pharmacol Ther* 2017;46:551–552.
81. Kamiya K, Nishio E, Horio A, et al. Erythema multiforme caused by triple therapy with amoxicillin, clarithromycin and vonoprazan for *Helicobacter pylori*. *J Dermatol* 2016;43(3):340–341.
82. Johnson DA, Katz PO, Armstrong D, et al. The safety of appropriate use of over-the-counter proton pump inhibitors: an evidencebased review and Delphi consensus. *Drugs* 2017;77:547–561.
83. National drug information. 2019. VOCINTI On-line. Available from Internet, [http://ndi.fda.moph.go.th/drug\\_detail/index/?ndrug=1&rctype=1C&rcno=6115050&lpvncd=10&cntpcd=%E0%B8%99%E0%B8%A21&lcno=2600224&licensee\\_no=224/2526](http://ndi.fda.moph.go.th/drug_detail/index/?ndrug=1&rctype=1C&rcno=6115050&lpvncd=10&cntpcd=%E0%B8%99%E0%B8%A21&lcno=2600224&licensee_no=224/2526), accessed 6 May 2019.