

## Vonoprazan ทางเลือกใหม่ในการรักษาโรคที่สัมพันธ์กับกรด

### Vonoprazan: A New Treatment Option for Acid-related Diseases

ศรีสมบัติ นวนพรัตน์สกุล, ภ.บ., วท.ม., ภ.ด.

คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยศิลปากร

e-mail: Nawanopparatsak\_s@su.ac.th

Srisombat Nawanopparatsakul,

B.Pharm., M.S., Ph.D.

Faculty of Pharmacy, Silpakorn University

e-mail: Nawanopparatsak\_s@su.ac.th

#### บทคัดย่อ

โรคที่สัมพันธ์กับกรดเป็นโรคที่พบบ่อย รบกวนการดำรงชีวิตของผู้ป่วยและเป็นปัญหาทางสาธารณสุข แนวทางการรักษาในปัจจุบันมีการใช้ยายับยั้งการหลั่งกรดเพื่อรักษาที่ต้นเหตุของการเกิดโรค โดยยาที่มีประสิทธิภาพดีและแนะนำให้ใช้คือยากลุ่มยับยั้งปั๊มโปรตอน ซึ่งในระยะหลังพบว่ามีประสิทธิภาพในการรักษาลดลงและมีข้อจำกัดหลาย ๆ อย่าง เช่น ยาไม่ทนต่อกรดในกระเพาะอาหาร มีฤทธิ์ยับยั้งเอนไซม์ hydrogen/potassium adenosine triphosphatase ( $H^+/K^+$ -ATPase) ได้เฉพาะในภาวะที่ถูกกระตุ้น ให้ผลการรักษาแตกต่างกันในผู้ป่วยบางกลุ่มที่มีความแตกต่างในทางพันธุกรรม ไม่สามารถควบคุมอาการในตอนกลางคืนได้ รวมถึงมีอาการข้างเคียงในระยะยาว เช่น ลดการดูดซึมวิตามินบี 12 และ แมกนีเซียม เป็นต้น จึงมีความพยายามในการพัฒนายายับยั้งการหลั่งกรดเพื่อลดข้อจำกัดต่าง ๆ โดยยายับยั้งการหลั่งกรดที่ออกมาล่าสุดคือยาในกลุ่ม potassium competitive acid blocker ชื่อว่า vonoprazan โดยมีข้อดีคือ ออกฤทธิ์ได้เร็ว และนาน มีความทนต่อกรดในกระเพาะอาหาร อาหารไม่รบกวนการดูดซึมยา และสามารถควบคุมอาการในตอนกลางคืนได้ จึงเป็นทางเลือกใหม่ในการรักษาโรคที่สัมพันธ์กับกรด แต่ยังคงรอผลการศึกษาในระยะยาวต่อไป

#### Abstract

Acid-related disease is a common, public health problem that interferes with the livelihoods of patients. The most effective and recommended drugs to inhibit acid secretion in the current guideline are proton pump inhibitors. It is later found to be less effective as well as to have other limitations such as gastric acid-lability, inhibition of  $H^+/K^+$ -ATPase enzyme only in stimulated state, and variable effects in patients with genetic differences. They are also unable to control symptoms during the night. In addition, long-term side effects such as reduction of the absorption of vitamin B12 and magnesium are observed. Therefore, efforts have been made to develop anti-acid secretion drugs to reduce these limitations. The most recent class of acid secretion inhibitors is the potassium competitive acid blocker, vonoprazan. The drug has advantages of rapid and long-acting. It is gastric acid-resistant. Food does not interfere with drug absorption, and drug can control nighttime symptoms. It is thus a new alternative for the treatment of acid-related diseases. However, long term study awaits investigation.

### คำสำคัญ:

โรคที่สัมพันธ์กับกรด ยายับยั้งการหลั่งกรด โวโนพราซาน  
ยายับยั้งโปรตอนปั๊ม

### การอ้างอิงบทความ:

ศรีสมบัติ นวนพรัตน์สกุล. Vonoprazan ทางเลือกใหม่ในการรักษาโรคที่สัมพันธ์กับกรด. วารสารเภสัชกรรมโรงพยาบาล. 2564; 31(2):88-98.

### Keyword:

acid-related diseases, antisecretory drugs, vonoprazan, potassium competitive acid blocker

### Citation:

Nawanopparatsakul S. Vonoprazan: a new treatment option for acid-related diseases. Thai J Hosp Pharm. 2021;31(2):88-98.

### วัตถุประสงค์เชิงพฤติกรรมที่ผู้อ่านจะได้รับหลังจากการอ่านบทความ

1. อธิบายบทบาทของ vonoprazan ในการรักษาโรคที่สัมพันธ์กับกรด
2. อธิบายข้อมูลทางเภสัชวิทยา การศึกษาทางคลินิกและความปลอดภัยของยา vonoprazan ได้
3. ประยุกต์ใช้ vonoprazan ในการเป็นทางเลือกใหม่ในการรักษาโรคที่สัมพันธ์กับกรดได้

### บทนำ

โรคที่สัมพันธ์กับกรด เช่น โรคแผลในทางเดินอาหารทั้งที่เกิดจากสาเหตุอื่นและเกิดจากการติดเชื้อแบคทีเรียเฮลิโคแบคเตอร์ไพโรไล (*Helicobacter pylori*, *H. pylori*) โรคกรดไหลย้อน เป็นต้น เป็นโรคที่พบบ่อย มีผลรบกวนการดำรงชีวิตของผู้ป่วย และเป็นปัญหาทางสาธารณสุขทำให้มีการใช้ยาเกินความจำเป็น สาเหตุสำคัญของอาการเกิดโรคที่สัมพันธ์กับกรดคือ มีการหลั่งกรดที่สร้างจากเซลล์ในกระเพาะอาหารมากเกินไป ทำให้เกิดพยาธิสภาพของโรคที่สัมพันธ์กับกรด ดังนั้นการรักษาด้วยยายับยั้งการหลั่งกรดจึงมีประสิทธิภาพดีและได้ผลในการรักษาเนื่องจากการรักษาที่ต้นเหตุของโรค<sup>1-2</sup> เป้าหมายในการรักษาของโรคที่สัมพันธ์กับกรดคือ รักษาโรคต่าง ๆ ที่เกิดขึ้น บรรเทาอาการและป้องกันการกลับเป็นซ้ำรวมถึงภาวะแทรกซ้อนต่างๆการวิเคราะห์เชิงอนุมานแสดงให้เห็นว่าการรักษาค่าเฉลี่ยความเป็นกรดต่าง (pH) ในกระเพาะอาหารให้มากกว่าหรือเท่ากับ 3 เป็นเวลา 18-20 ชั่วโมงต่อวัน มีความเหมาะสมในการรักษาโรคแผลในลำไส้เล็ก นอกจากนี้ในผู้ป่วยโรคกรดไหลย้อนที่มีหลอดอาหารอักเสบเป้าหมายในการรักษาคือ ทำให้ pH ในกระเพาะอาหารมากกว่าหรือเท่ากับ 4 และการกำจัดเชื้อ *H. pylori* การรักษาที่แนะนำมีเป้าหมายคือ ทำให้ pH ในกระเพาะอาหารมากกว่าหรือเท่ากับ 5 เพื่อ

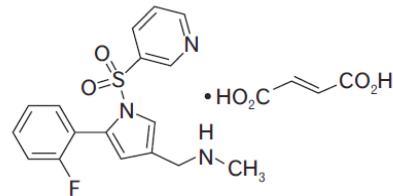
เร่งให้เชื้อเปลี่ยนสถานะจากระยะพักเป็นระยะเจริญเติบโตทำให้เชื้อไวต่อยาต้านจุลชีพเพิ่มขึ้น<sup>2-3</sup>โดยยายับยั้งการหลั่งกรดกลุ่มแรกที่น่ามาใช้ในการรักษาโรคที่สัมพันธ์กับกรดคือ ยาในกลุ่มต้านตัวรับฮิสตามีนชนิดที่สอง (Histamine receptor 2 antagonists, H<sub>2</sub>RA) ซึ่งมีข้อดีกว่ายาลดกรด (antacids) คือ มีระยะเวลาการออกฤทธิ์นานกว่า ประสิทธิภาพดีกว่าและสามารถใช้ในการรักษาและป้องกันโรคที่สัมพันธ์กับกรดได้ แต่หลังจากใช้ในการรักษาไประยะหนึ่งพบข้อจำกัดของยาในกลุ่ม H<sub>2</sub>RAs นี้ เช่น มีระยะเวลาการออกฤทธิ์สั้น ผู้ป่วยต้องรับประทานยาบ่อย มีการเหนียวทำให้เกิดการแพ้หรือติดต่อยาหลังได้รับยา ประสิทธิภาพไม่เพียงพอในการบรรเทาอาการกรดไหลย้อนและการกำจัดเชื้อ *H. pylori* รวมถึงทำให้เกิดอาการไม่พึงประสงค์ต่าง ๆ ได้ ทำให้มีการนำมาใช้ในการรักษาลดลง ต่อมามีการพัฒนายาในกลุ่มยับยั้งการทำงานของโปรตอนปั๊ม (proton pump inhibitors, PPIs) ซึ่งมีประสิทธิภาพในการยับยั้งการหลั่งกรดได้ดีกว่ายาในกลุ่ม H<sub>2</sub>RAs โดยยับยั้งที่เอนไซม์ H<sup>+</sup>/K<sup>+</sup>-ATPase ซึ่งเป็นขั้นตอนสุดท้ายของการสร้างกรดในกระเพาะอาหาร จึงมีการใช้ยาในกลุ่ม PPIs ในการรักษาโรคที่สัมพันธ์กับกรดในทางคลินิกอย่างแพร่หลายมาหลายสิบปีและเป็นยาชนิดแรกที่ถูกเลือกให้ใช้ในการรักษาโรคที่สัมพันธ์กับกรดในแนวทางการรักษาต่าง ๆ แต่อย่างไรก็ตามเมื่อนำ

ยาในกลุ่ม PPIs มาใช้ในการรักษาไประยะหนึ่ง พบว่าไม่สามารถยับยั้งการหลั่งกรดได้เพียงพอในผู้ป่วยทุกราย เนื่องจากมีข้อจำกัดบางอย่างเช่นต้องใช้เวลา 3 - 5 วันที่ยาจะถึงระดับที่ให้ฤทธิ์ในการยับยั้งเอนไซม์สูงสุด การมีความแตกต่างของ CYP2C19 polymorphism ส่งผลต่อเภสัชจลนศาสตร์และเภสัชพลศาสตร์ของยาในกลุ่ม PPIs ทำให้ส่งผลต่อประสิทธิภาพในการรักษาของยาในกลุ่ม PPIs และเกิดความแปรปรวนระหว่างบุคคลในการตอบสนองต่อการรักษา นอกจากนี้ยังมีรายงานว่าประสิทธิภาพในการยับยั้งการหลั่งกรดไม่ค่อยสมบูรณ์ โดยเฉพาะการควบคุมอาการของโรคที่สัมพันธ์กับกรดในช่วงเวลากลางคืน นอกจากนี้ยาในกลุ่ม PPIs ไม่มีความคงตัวในสภาวะกรด สามารถถูกทำลายโดยกรดในกระเพาะอาหารได้ ดังนั้นการให้ยาในกลุ่ม PPIs ยาจึงอยู่ในรูป prodrug และในรูปแบบที่ป้องกันการแตกตัวในกระเพาะอาหาร เมื่อยามีการดูดซึมที่ลำไส้เล็กและกระจายไปยัง parietal cell ของกระเพาะอาหารซึ่งเป็นอวัยวะเป้าหมายในการออกฤทธิ์และมีสภาวะกรด ยาถูกเปลี่ยนเป็นเมแทบอลิต์ที่ออกฤทธิ์จับกับเอนไซม์ H<sup>+</sup>/K<sup>+</sup>-ATPase ที่ parietal cell ของกระเพาะอาหารทำให้ออกฤทธิ์ยับยั้งการหลั่งกรดได้ และเพื่อให้ยาออกฤทธิ์ได้ดีวิธีการให้ยาจึงให้รับประทานยาก่อนอาหารเพื่อให้ยาออกฤทธิ์ได้ดีในช่วงที่ปั๊มโปรตอนทำหน้าที่หลั่งกรด ซึ่งต้องอาศัยความร่วมมือจากผู้ป่วยในการรับประทานยา รวมถึงการเกิดปฏิกิริยาต่อกันระหว่างยากับยาอื่นด้วย จึงมีแนวคิดในการพัฒนายาเพื่อให้การรักษามีประสิทธิภาพมากขึ้นและมีข้อจำกัดต่าง ๆ ลดลง ปัจจุบันยายับยั้งการหลั่งกรดในกลุ่มล่าสุดออกมาคือ ยาในกลุ่ม Potassium Competitive Acid Blockers (P-CAB) มีประสิทธิภาพในการยับยั้งการหลั่งกรดได้ดีกว่ายายับยั้งการหลั่งกรดกลุ่มอื่นๆ vonoprazan เป็นยาในกลุ่ม P-CAB ที่ได้รับการพัฒนาขึ้นมาและประเทศญี่ปุ่นยอมรับให้ใช้ vonoprazan ในเดือนกุมภาพันธ์ พ.ศ. 2558<sup>2-5</sup>

**ข้อมูลของยา vonoprazan**

**ชื่อสามัญ:** vonoprazan

**ชื่อทางเคมี:** pyrole derivative (1-[5-(2-fluorophenyl)-1-(pyridin-3-ylsulfonyl)-1H-pyrrol-3-yl]-N-methylmethanamine fumarate<sup>2</sup> (รูปที่ 1)



รูปที่ 1 สูตรโครงสร้างของ vonoprazan<sup>2</sup>

**สูตรโมเลกุล:** C<sub>17</sub>H<sub>16</sub>FN<sub>3</sub>O<sub>2</sub>S.C<sub>4</sub>H<sub>4</sub>O<sub>4</sub>

**รูปแบบยา:** ยาเม็ดรับประทานชนิดออกฤทธิ์เร็ว

**กลไกการออกฤทธิ์:**

P-CAB มีความจำเพาะเจาะจงในการแย่ง K<sup>+</sup> ในการจับกับเอนไซม์ H<sup>+</sup>/K<sup>+</sup>-ATPase ทำให้ออกฤทธิ์ยับยั้งการหลั่งกรดได้ การจับกับเอนไซม์เป็นการจับด้วยพันธะอิกอนิกแบบผันกลับได้ และสามารถจับกับเอนไซม์ได้ทั้งในสภาวะพักและสภาวะถูกกระตุ้น ความเป็นกรดไม่มีผลต่อการออกฤทธิ์ของยา<sup>2,4</sup> vonoprazan แสดงฤทธิ์ยับยั้งการหลั่งกรดหลังให้ยาในขนาดแรก เมื่อให้ vonoprazan 20 มิลลิกรัม ในวันที่ 1 พบว่า pH ที่มากกว่า 4 ในตอนกลางคืนสูงกว่าการให้ esomeprazole 20 มิลลิกรัม หรือ rabeprazole 10 มิลลิกรัม (ตารางที่ 1) เมื่อให้ vonoprazan 20 มิลลิกรัม สามารถเพิ่ม pH ในกระเพาะอาหารเป็น 7 ภายใน 4 ชั่วโมง ด้วยการที่ยาออกฤทธิ์เร็วจึงสามารถใช้ในการรักษาอาการกรดไหลย้อนที่เป็นทันทีได้และลดความเป็นกรดในกระเพาะอาหารในช่วงกลางคืนได้ ยามีผลทำให้ค่า pH ภายในกระเพาะอาหารมากกว่า 4 ตลอด 24 ชั่วโมง การออกฤทธิ์ต่อเนื่องทำให้ค่า pH คงที่ตลอดวันและเปปซินไม่สามารถถูกกระตุ้นได้ ดังนั้น vonoprazan จึงเป็นยาที่มีการยับยั้งการหลั่งกรดอย่างแรง การออกฤทธิ์เร็ว คงที่ และออกฤทธิ์นานและฤทธิ์ยับยั้งการหลั่งกรดไม่ด้อยกว่ายากกลุ่ม PPIs<sup>2-4</sup>

ข้อมูลยา (Drug Monograph)

### เภสัชจลนศาสตร์ของยา

Vonoprazan มีค่า pKa (acid dissociation constant) เท่ากับ 9.37 ซึ่งสูงกว่ายาในกลุ่ม PPIs และยา กลุ่ม P-CAB ตัวอื่น ๆ ทำให้ยาสามารถเข้าสู่เซลล์ที่หลังกรดได้อย่างรวดเร็วและสามารถกระจายตัวยานในปริมาณสูงได้เป็นระยะเวลานาน ยาถูก protonate และมีความคงตัวดี จึงสามารถให้ยาในรูปแบบยาเม็ดรับประทานชนิดออกฤทธิ์เร็ว<sup>2</sup> vonoprazan ถูกดูดซึมเร็วจากทางเดินอาหาร ออกฤทธิ์ได้เร็ว เวลาที่ความเข้มข้นสูงสุดน้อยกว่า 2 ชั่วโมง

หลังให้ยาโดยการรับประทาน ค่าครึ่งชีวิตของ vonoprazan ประมาณ 6.85 ชั่วโมง อาหารไม่มีผลต่อการดูดซึมยา<sup>2,4,8</sup> คนที่มีความแตกต่างทางพันธุกรรมของ CYP2C19 ไม่พบว่ามีผลต่อความแตกต่างของค่าทางเภสัชจลนศาสตร์ vonoprazan มีความชอบจับกับเอนไซม์ทำให้เกิดการยับยั้งเอนไซม์ในทุกภาวะ vonoprazan ถูกเปลี่ยนแปลง (metabolize) ด้วยกระบวนการออกซิเดชันและซัลเฟชัน โดยเอนไซม์ที่ตับ CYP3A4 เป็นหลักและบางส่วนผ่าน CYP2B6, CYP2C19, CYP2D6 และ nonCYP enzyme

**ตารางที่ 1** ความแตกต่างของ vonoprazan และยากลุ่มยับยั้งการทำงานของปั๊มโปรตอน (proton pump inhibitors, PPIs)<sup>2-7</sup>

คุณสมบัติ	Vonoprazan	PPI
ความคงตัวในสภาวะกรด	คงตัวดีกว่า	คงตัวน้อย
Prodrug	ไม่มี	ต้องถูกเปลี่ยนเป็น sulfonamide ก่อนออกฤทธิ์
ค่าลอการิทึมลบของค่าคงที่การแยกกรด	9.37	3.8-5.0
การจับกับเอนไซม์ H <sup>+</sup> /K <sup>+</sup> -ATPase	แย่ง K <sup>+</sup> จับกับ K <sup>+</sup> binding site ด้วยพันธะอิกอนิกแบบผันกลับได้	sulfonamide จับกับเอนไซม์ด้วยพันธะโควาเลนต์ ยับยั้งแบบไม่ผันกลับ
การจับกับ H <sup>+</sup> /K <sup>+</sup> -ATPase	ทั้งระยะพักและระยะถูกกระตุ้น	เฉพาะระยะถูกกระตุ้น
ค่าครึ่งชีวิต (ชั่วโมง)	6.85±0.80	0.5-2.1
อิทธิพลของ CYP2C19 polymorphism	ไม่มีผล	มีผล
อาหารส่งผลต่อการดูดซึม	ไม่มีผล	มีผล
เวลาการให้ยา	ก่อนหรือหลังอาหาร	ก่อนอาหาร
การออกฤทธิ์ยับยั้งการหลังกรดสูงสุด	หลังจากให้ยาครั้งแรก	ต้องให้ยาหลายครั้ง
เวลากดการหลังกรดสูงสุดหลังการให้ยา (วัน)	1	3-5
ความสามารถในการกดการหลังกรดตอนกลางคืน (%)	67.9±28.3 เทียบกับ 12.9±10.9 เมื่อใช้ esomeprazole 84.3±20.3 เทียบกับ 15.3±13.3 เมื่อใช้ rabeprazole	
อัตราในการกำจัดเชื้อ <i>H. pylori</i> (%)	92.6	75.9 เมื่อใช้ lansoprazole
อัตราการหายของผู้ป่วยกรดไหลย้อนที่มีหลอดอาหารอักเสบ	88.0-96.0	53.9-82.6 เมื่อใช้ lansoprazole

คือ SULT2A ได้เป็น 5-(2-fluorophenyl)-1-(pyridin-3-ylsulfonyl)-1H-pyrrole-3-carboxylic acid (M-I) และถูกเปลี่ยนสภาพต่อได้ 5-(2-fluorophenyl)-1H-pyrrole-3-carboxylic acid (M-II) แล้วเกิด conjugate กับ glucuronic acid และขับถ่ายออกจากร่างกายทั้งในรูปแบบเดิมและเมแทบอลิต์ โดยขับออกทางปัสสาวะ (ร้อยละ 67.8) และอุจจาระ (ร้อยละ 31.1) ควรระมัดระวังการให้ยาในผู้ป่วยโรคไตเนื่องจากการกำจัดยาลดลง อาจทำให้มีระดับยาในเลือดสูงขึ้นได้และการล้างไตไม่สามารถช่วยเร่งการกำจัดยาออกไปได้<sup>3,8-12</sup>

### ปฏิกริยาระหว่างยา

การให้ vonoprazan มีผลทำให้ pH ในกระเพาะอาหารสูงขึ้น ส่งผลต่อการดูดซึมของยาและชีวประสิทธิผลของยาบางชนิด เช่น atazanavir, nelfinavir เป็นต้น vonoprazan ถูกเปลี่ยนสภาพโดยเอนไซม์ CYP3A4 เป็นหลัก ดังนั้นควรระมัดระวังการให้ vonoprazan ร่วมกับยาที่มีฤทธิ์เหนี่ยวนำหรือยับยั้ง CYP3A4 การใช้ vonoprazan ในสูตรที่มี clarithromycin ร่วมกับ amoxicillin ในการกำจัดเชื้อ *H. pylori* ทำให้ระดับยา vonoprazan สูงขึ้นแต่ไม่จำเป็นต้องปรับขนาดยาของ vonoprazan<sup>8-9</sup> มีการศึกษา ใน in vitro พบว่า vonoprazan ยับยั้งการทำงานของเอนไซม์ CYP2B6, CYP2C19 และ CYP3A4/5 นอกจากนี้ vonoprazan ยังแสดงผลเหนี่ยวนำเล็กน้อยต่อ CYP1A2 และน้อยมากต่อ CYP2B6 และ CYP3A4/5 การที่ vonoprazan มีผลต่อการทำงานของเอนไซม์ต่าง ๆ นั้นยังไม่ชัดเจนการศึกษาที่เพียงพอว่าจะมีผลทางคลินิกอย่างไร ดังนั้นการให้ vonoprazan ร่วมกับ CYP substrate ดังกล่าวจึงควรมีความระมัดระวังเนื่องจากอาจเพิ่มโอกาสในการเกิดปัญหาทางคลินิกได้<sup>13</sup>

### การรักษาโรคกรดไหลย้อน

ยาที่เลือกใช้เป็นอันดับแรกในปัจจุบันทุกแนวทางการรักษาคือ ยาในกลุ่ม PPIs มีรายงานทางระบาดวิทยาพบว่าร้อยละ 25-40 ของผู้ป่วยมีการติดต่อยาหรือตอบสนองต่อการรักษาด้วยยาในกลุ่ม PPIs เพียงเล็กน้อย

สาเหตุอาจเกิดจากการที่ยาในกลุ่ม PPIs ไม่มีประสิทธิภาพเพียงพอในการยับยั้งการหลั่งกรด การศึกษาทางคลินิกของ vonoprazan ส่วนใหญ่จะทำการศึกษาเปรียบเทียบประสิทธิภาพในการรักษาที่ไม่ต่อยกว่ายาในกลุ่ม PPIs การศึกษาประสิทธิภาพการรักษาโรคกรดไหลย้อนที่มีหลอดอาหารอักเสบ ทำการศึกษาในผู้ป่วย 409 คน ให้ vonoprazan 20 มิลลิกรัมต่อวัน เปรียบเทียบกับ lansoprazole 30 มิลลิกรัมต่อวัน เป็นเวลา 8 สัปดาห์ ผลการศึกษาพบร้อยละการหายคือร้อยละ 99 และ 95 ในผู้ป่วยที่ได้รับ vonoprazan และ lansoprazole ตามลำดับ<sup>14,15</sup> vonoprazan มีประสิทธิภาพการรักษาดีในผู้ป่วยโรคกรดไหลย้อนที่ติดต่อยาในกลุ่ม PPIs<sup>4</sup> สามารถยับยั้งการหลั่งกรดได้ดี โดยวัดค่าเฉลี่ย pH 4 holding time ratio (HTR) ซึ่งหมายถึงร้อยละของเวลาในช่วง 24 ชั่วโมง ที่มีค่า pH ในกระเพาะอาหาร = 4 และ esophageal pH = 4 พบว่า HTR ที่สัปดาห์ที่ 2 มีค่าร้อยละ 100.0 และ 99.9 ตามลำดับเมื่อผู้ป่วยได้รับ vonoprazan 40 มิลลิกรัมต่อวัน และร้อยละ 96.5 และ 98.4 ในผู้ป่วยที่ได้รับ vonoprazan 20 มิลลิกรัมต่อวัน ตามลำดับ แสดงให้เห็นว่า vonoprazan มีประสิทธิภาพดีในการยับยั้งการหลั่งกรดในผู้ป่วยที่ติดต่อยาในกลุ่ม PPIs<sup>16</sup> ยังมีการศึกษา vonoprazan ในการยับยั้งการหลั่งกรดในผู้ป่วยโรคกรดไหลย้อนที่มีหลอดอาหารอักเสบที่ติดต่อยาในกลุ่ม PPIs โดยผู้ป่วยได้รับ vonoprazan 20 มิลลิกรัมต่อวัน 4 สัปดาห์ และ vonoprazan 10 มิลลิกรัมต่อวัน ต่อไปอีก 8 สัปดาห์ในผู้ป่วยที่หายแล้ว พบอัตราการบรรเทาอาการในสัปดาห์ที่ 4 เท่ากับ ร้อยละ 88.9 และอัตราการหายในสัปดาห์ที่ 8 เท่ากับ ร้อยละ 73.3 และมีการศึกษาผู้ป่วยโรคกรดไหลย้อนที่ติดต่อการรักษาด้วย PPIs เมื่อได้รับ vonoprazan 20 มิลลิกรัมต่อวัน พบว่ายาสสามารถบรรเทาอาการโรคกรดไหลย้อนได้อย่างมีประสิทธิภาพ และผู้ป่วยมีคุณภาพชีวิตดีขึ้น<sup>1,16-19</sup> สรุปได้ว่า vonoprazan มีประสิทธิภาพไม่ต่อยกว่ายาในกลุ่ม PPIs ในการรักษาผู้ป่วยโรคกรดไหลย้อนที่มีหลอดอาหารอักเสบและมีประสิทธิภาพดีในผู้ป่วยที่ติดต่อยาในกลุ่ม PPIs จึงเป็นทางเลือกใหม่ในการรักษาผู้ป่วยโรคกรดไหลย้อนที่มี

หลอดอาหารอักเสบ และผู้ป่วยโรคกรดไหลย้อนที่ติดต่อยาในกลุ่ม PPIs

### การรักษา nonerosive reflux disease (NERD)

ในการศึกษาเปรียบเทียบผลการรักษา NERD ของ vonoprazan กับยาหลอก เมื่อเปรียบเทียบจำนวนวันที่ไม่มีอาการแสบร้อนกลางอกในกลุ่มที่ได้รับ vonoprazan 10 มิลลิกรัมต่อวัน หรือ 20 มิลลิกรัมต่อวัน กับกลุ่มที่ได้รับยาหลอกพบว่าไม่มีความแตกต่างกัน แต่พบว่า vonoprazan ช่วยลดความรุนแรงจากการเกิดอาการแสบร้อนกลางอกได้ดีกว่ายาหลอก<sup>19-20</sup> และมีการศึกษาประสิทธิภาพของ vonoprazan ในการรักษาอาการของโรคกรดไหลย้อนในผู้ป่วย NERD และ NERD ที่ติดต่อยาในกลุ่ม PPIs พบว่าผู้ป่วยที่ได้รับ vonoprazan มีระดับความพึงพอใจและคุณภาพชีวิตดีขึ้น<sup>21</sup> นอกจากนี้มีการประเมินประสิทธิภาพของ vonoprazan ในผู้ป่วย NERD ที่ติดต่อยาในกลุ่ม PPIs โดยวัดค่า pH ภายในกระเพาะอาหาร พบ pH < 4 เท่ากับ ร้อยละ 53.7 ในกลุ่มที่ได้รับ rabeprazole 20 มิลลิกรัมต่อวัน และร้อยละ 19.8 ในกลุ่มที่ได้รับ vonoprazan 20 มิลลิกรัมต่อวัน vonoprazan จึงมีประสิทธิภาพในผู้ป่วยหลอดอาหารอักเสบที่ติดต่อยาในกลุ่ม PPIs<sup>22</sup> ดังนั้น vonoprazan จึงมีประสิทธิภาพดีในการรักษาผู้ป่วย NERD และผู้ป่วยที่ติดต่อยาในกลุ่ม PPIs

### การรักษาแผลในทางเดินอาหาร

มีการศึกษาเพื่อประเมินประสิทธิภาพในการรักษาแผลในทางเดินอาหารของ vonoprazan 20 มิลลิกรัม วันละครั้ง เปรียบเทียบกับ lansoprazole 30 มิลลิกรัม วันละครั้ง ในการรักษา 8 สัปดาห์ (การศึกษาแผลในกระเพาะอาหาร) และ 6 สัปดาห์ (การศึกษาแผลในลำไส้เล็ก) ในผู้ป่วย 857 คน ผลการศึกษาพบว่าอัตราการหายของแผลที่ 8 สัปดาห์ในกลุ่มที่ได้รับ vonoprazan ร้อยละ 93.5 และในกลุ่มที่ได้รับ lansoprazole ร้อยละ 93.8 แสดงให้เห็นว่า vonoprazan มีประสิทธิภาพไม่ด้อยกว่า lansoprazole ในการรักษาแผลในกระเพาะ

อาหาร อัตราการหายของแผลที่ 6 สัปดาห์ในกลุ่มที่ได้รับ vonoprazan ร้อยละ 95.5 และในกลุ่มที่ได้รับ lansoprazole ร้อยละ 98.3 แสดงให้เห็นว่าไม่มีความแตกต่างกันในประสิทธิภาพในการรักษาแผลในลำไส้เล็ก<sup>23</sup> มีการศึกษาอื่นให้ผลในการรักษาเช่นเดียวกันคือไม่มีความแตกต่างในประสิทธิภาพการรักษาของ vonoprazan และ lansoprazole<sup>24</sup>

### การป้องกันการเกิดแผลในทางเดินอาหารซ้ำในผู้ป่วยที่ได้รับแอสไพรินขนาดต่ำและยาแก้ปวดกลุ่ม nonsteroidal anti-inflammatory drugs

จากการที่ยาแก้ปวดกลุ่ม nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) ทำให้เกิดแผลในทางเดินอาหาร และเพิ่มความเสี่ยงของภาวะแทรกซ้อนต่าง ๆ ที่ตามมา ปัจจัยเสี่ยงต่าง ๆ เช่น ประวัติของการเกิดแผลในทางเดินอาหาร ยา NSAIDs ที่ใช้ร่วมกันมากกว่า 2 ชนิด การใช้ร่วมกับยาต้านการแข็งตัวของเลือด ผู้ป่วยเคยมีประวัติแผลในทางเดินอาหารที่มีเลือดออกอายุมากกว่า 70 ปี และการติดเชื้อ *H. pylori* เป็นต้น การใช้ยาในกลุ่ม PPIs ร่วมกับ NSAIDs ช่วยลดความเสี่ยงในการเกิดแผลในทางเดินอาหาร ในผู้ป่วยที่ต้องใช้ NSAIDs เป็นเวลานาน มีการศึกษาเปรียบเทียบแบบ noninferiority ในผู้ป่วยที่ได้รับ vonoprazan 10 และ 20 มิลลิกรัม และ lansoprazole 15 มิลลิกรัม วันละครั้ง ในการป้องกันการกลับเป็นซ้ำของแผลในกระเพาะอาหาร พบว่าไม่มีความแตกต่างกันในอัตราการกลับเป็นซ้ำของแผลในทางเดินอาหาร แสดงว่า vonoprazan มีประสิทธิภาพไม่ด้อยกว่า lansoprazole ในการป้องกันการกลับเป็นซ้ำของแผลในทางเดินอาหารจากการใช้ยาในกลุ่ม NSAIDs<sup>25</sup> นอกจากนี้ยังมีการศึกษาพบว่า vonoprazan 10 มิลลิกรัมต่อวัน มีประสิทธิภาพดีกว่า lansoprazole 15 มิลลิกรัมต่อวัน ในการป้องกันการเกิดแผลในทางเดินอาหารจากการใช้แอสไพรินในขนาดต่ำ พบการเกิดการกลับเป็นซ้ำของแผลในทางเดินอาหารในกลุ่ม lansoprazole ร้อยละ 5.5 และกลุ่ม vonoprazan ร้อยละ 3.3<sup>26</sup> และไม่มี การเกิดปฏิกิริยาระหว่าง vonoprazan กับแอสไพริน

ขนาดต่ำหรือ NSAIDs กล่าวได้ว่า vonoprazan สามารถป้องกันการกลับเป็นซ้ำของแผลในทางเดินอาหารที่เกิดจากการใช้ NSAIDs หรือแอสไพรินในขนาดต่ำ โดยอาจเกิดจาก vonoprazan สามารถควบคุมระดับความเป็นกรดได้สูงและนานกว่ายาในกลุ่ม PPIs ทำให้ลดการสร้างกรดที่ไปทำลายเยื่อเมือกได้<sup>9</sup>

### การรักษาแผลในทางเดินอาหารจากการติดเชื้อแบคทีเรีย *H. pylori*

แนวทางการรักษาแผลในทางเดินอาหารที่เกิดจากการติดเชื้อ *H. pylori* ในปัจจุบันมีหลักการเลือกใช้ยายับยั้งการหลั่งกรด 1 ชนิดร่วมกับยาต้านจุลชีพ 2 ชนิดเป็นทางเลือกแรกในการรักษา เรียกว่าสูตรยา triple therapy ยายับยั้งการหลั่งกรดที่นิยมใช้ในสูตรยา triple therapy คือยาในกลุ่ม PPIs แต่ปัจจุบันมีแนวโน้มปัญหาในการเกิดเชื้อดื้อยาทำให้อัตราความสำเร็จในการกำจัดเชื้อลดลง<sup>2,4,27</sup> โดยในการกำจัดเชื้อต้องการความเป็นกรดในกระเพาะอาหารมากกว่า 5 เพื่อให้ *H. pylori* เข้าสู่ระยะเจริญเติบโต ทำให้เชื้อไวต่อยาต้านจุลชีพเพิ่มขึ้น จึงมีความพยายามในการศึกษาเพื่อพัฒนา ยาหรือสูตรยาเพื่อเพิ่มอัตราการกำจัดเชื้อ โดยเพิ่มขนาดยา PPIs หรือเปลี่ยนชนิดของยาต้านจุลชีพ และพบว่า vonoprazan มีบทบาทในการเพิ่มอัตราการกำจัดเชื้อ มีการศึกษาเปรียบเทียบการให้ PPI-based triple กับ vonoprazan-based triple โดยศึกษาในผู้ป่วย 661 คน ที่ได้รับยาสูตร triple therapy พบอัตราการกำจัดเชื้อสูงในกลุ่มที่ได้รับ vonoprazan 20 มิลลิกรัม (ร้อยละ 83) เทียบกับ lansoprazole 30 มิลลิกรัม (ร้อยละ 67) และ rabeprazole 10 มิลลิกรัม (ร้อยละ 67)<sup>28-31</sup> นอกจากนี้ vonoprazan ยังมีรายงานในการกำจัดเชื้อที่ติดต่อกับ clarithromycin มีการศึกษาในผู้ป่วย 420 ราย อัตราการกำจัดเชื้อที่ติดต่อกับ clarithromycin ในผู้ป่วยที่ได้รับ vonoprazan คือ ร้อยละ 76.1 เทียบกับ ร้อยละ 40.2 ในผู้ป่วยที่ได้รับ PPIs (amoxicillin 750 มิลลิกรัม clarithromycin 200 มิลลิกรัม และ PPIs ในขนาดมาตรฐาน หรือ vonoprazan 20 มิลลิกรัม) แสดงให้เห็นว่า vono-

prazan มีประสิทธิภาพดีกว่า PPIs กลไกอาจเกิดจากการที่ clarithromycin ออกฤทธิ์ยับยั้ง CYP3A4 ทำให้เพิ่มระดับของ vonoprazan และฤทธิ์การยับยั้งกรดของ vonoprazan ช่วยเพิ่มประสิทธิภาพของ amoxicillin<sup>32-34</sup> สำหรับผู้ป่วยที่แพ้ยาในกลุ่มเพนนิซิลลิน vonoprazan ช่วยในการกำจัดเชื้อโดยมีการศึกษาเปรียบเทียบประสิทธิภาพของยา 4 สูตรเป็นเวลา 7 วัน คือ clarithromycin-metronidazole-PPI, clarithromycin-metronidazole-vonoprazan, metronidazole-sitafloxacin-PPI และ metronidazole-sitafloxacin-vonoprazan ยาสูตรผสมของ vonoprazan ร่วมกับ clarithromycin-metronidazole ให้ผลการกำจัดเชื้อดีกว่าสูตรที่มี PPIs อย่างมีนัยสำคัญ (ร้อยละ 92.9 และ ร้อยละ 46.2 ตามลำดับ) แต่การกำจัดเชื้อไม่แตกต่างกันระหว่าง vonoprazan และ PPIs ในกลุ่มที่ให้ metronidazole-sitafloxacin<sup>35</sup> สูตรยาที่ใช้ในการรักษาการติดเชื้อที่มี vonoprazan มีประสิทธิภาพสูงในแง่ของการกำจัดเชื้อ *H. pylori* เมื่อเทียบกับการรักษาด้วย PPIs โดยเฉพาะในผู้ป่วยติดเชื้อสายพันธุ์ที่ติดต่อกับคลาริโทรไมซินหรือผู้ป่วยที่แพ้ยาเพนนิซิลลิน รวมถึงผู้ป่วยที่มีความแตกต่างของเภสัชพันธุศาสตร์ นอกจากนี้ยังมีปัจจัยอื่น ๆ ที่มีผลในการเลือกสูตรในการรักษา เช่น ความร่วมมือของผู้ป่วย ความคุ้มค่าในการรักษาและความปลอดภัยในการรักษา เป็นต้น<sup>36</sup> สรุปได้ว่า vonoprazan เหนือกว่า PPIs ในการกำจัดเชื้อทั้งที่ไวหรือดื้อต่อคลาริโทรไมซิน และได้ผลดีในผู้ป่วยที่แพ้เพนนิซิลลิน ดังนั้น vonoprazan-based triple therapy จึงเป็นทางเลือกในการกำจัดเชื้อ ซึ่งควรทำการศึกษาต่อไปเกี่ยวกับขนาดยาที่เหมาะสม ระยะเวลาในการให้ยาและส่วนประกอบของ vonoprazan-based therapy ต่อไป

### ข้อบ่งใช้

Vonoprazan ใช้ในการรักษาโรคแผลในกระเพาะอาหารและลำไส้เล็กส่วนต้น โรคหลอดอาหารอักเสบจากกรดไหลย้อน ป้องกันการเกิดแผลในทางเดินอาหารจากการกินแอสไพรินหรือ NSAIDs ให้ร่วมกับยาสูตรการ

รักษามาตรฐานในการรักษาแผลในทางเดินอาหารจากการติดเชื้อแบคทีเรีย *H. pylori*<sup>2,4,37</sup>

### ขนาดยาและวิธีการให้ยา

ขนาดยาสำหรับผู้ป่วยผู้ใหญ่ คือ vonoprazan 20 มิลลิกรัม วันละครั้ง โดยให้ 8 สัปดาห์สำหรับแผลในกระเพาะอาหาร และ 6 สัปดาห์สำหรับแผลในลำไส้เล็ก โรคกรดไหลย้อนที่มีหลอดอาหารอักเสบ ให้ 4-8 สัปดาห์ ขึ้นกับการตอบสนองต่อยาของผู้ป่วยโดยให้ยาขนาด 10 มิลลิกรัม รับประทานวันละครั้งหากการตอบสนองต่อยาของผู้ป่วยไม่ดีขึ้น สามารถปรับขนาดขึ้นไปเป็น 20 มิลลิกรัมได้ ขนาดที่ใช้ป้องกันการกลับเป็นซ้ำของแผลในทางเดินอาหารขณะใช้แอสไพรินขนาดต่ำ และ NSAIDs คือ 10 มิลลิกรัม วันละครั้ง

ในผู้ป่วยสูงอายุหากต้องให้ยาให้ติดตามหน้าที่การทำงานของตับและไตในขณะที่ใช้ยา ยังไม่มีข้อมูลการใช้ยาในเด็กอายุน้อยกว่า 18 ปี และควรติดตามหน้าที่การทำงานของตับและไตในผู้ป่วยโรคตับหรือโรคไตที่ใช้ยานี้<sup>2,4,37</sup>

### อาการไม่พึงประสงค์และความเป็นพิษ

ยาในกลุ่ม P-CAB ที่ทำการศึกษาในระยะแรกมีข้อจำกัดเนื่องจากเมื่อให้ระยะเวลาหนึ่งเกิดอาการพิษต่อตับในผู้ป่วย จึงมีการพัฒนายาและ vonoprazan เป็นยาในกลุ่ม P-CAB ที่มีการศึกษาในด้านความปลอดภัยและผู้ป่วยสามารถทนยาได้<sup>8,10,15-16</sup> อาการไม่พึงประสงค์ของ vonoprazan ไม่แตกต่างจากยาหลอกและยาในกลุ่ม PPIs อาการไม่พึงประสงค์ที่พบได้แก่ ท้องเสีย อาหารไม่ย่อย ปวดศีรษะและปวดท้อง การอักเสบของทางเดินหายใจส่วนบน ทางเดินอาหารอักเสบ และผื่นแพ้ยา เป็นต้น โดยมีระดับอ่อนหรือปานกลาง ยังไม่มีรายงานอาการข้างเคียงที่อันตรายถึงชีวิต การให้ vonoprazan 4-8 สัปดาห์ไม่มีผลเปลี่ยนแปลงระดับ alanine transaminase (ALT) และ aspartate transaminase (AST)<sup>8-9,15-16,23,33</sup> ไม่มีผลเปลี่ยนแปลงสัญญาณชีพ คลื่นไฟฟ้าหัวใจ ไม่มีผลต่อระบบเลือด เมื่อใช้ vonoprazan เป็นเวลานานอาจพบอาการข้างเคียงเช่น การมีแกสตริน

ในเลือดสูง โรคปอดอักเสบ การเจริญเติบโตอย่างผิดปกติของแบคทีเรียในลำไส้เล็ก การติดเชื้อ *Clostridium difficile*<sup>2,10,15-16</sup> มีการศึกษาติดตามความปลอดภัยของยา vonoprazan เปรียบเทียบกับ PPIs พบว่ากลุ่มที่ได้รับ vonoprazan เกิดผื่นแพ้ยา การทำงานของตับผิดปกติและลำไส้อักเสบ ความผิดปกติของตับและผิวหนังพบทั้งในกลุ่มที่ได้รับ PPIs และ vonoprazan ในขณะที่อาการข้างเคียงต่อโรคปอดไม่พบในกลุ่มที่ได้รับ vonoprazan<sup>38</sup> ดังนั้นควรศึกษาและติดตามความปลอดภัยในระยะยาวต่อไป

### ข้อห้ามใช้

ห้ามใช้ยาในผู้ป่วยที่มีประวัติแพ้ยาหรือส่วนประกอบของยา และผู้ป่วยที่กำลังได้รับ atazanavir หรือ nelfinavir ยังไม่มีข้อมูลการศึกษาในสตรีตั้งครรภ์ และมารดาที่ให้นมบุตร ดังนั้นจึงไม่แนะนำให้ใช้ในผู้ป่วยกลุ่มนี้ ยกเว้นแพทย์พิจารณาแล้วเห็นว่ามีความประโยชน์มากกว่าโทษ และให้หลีกเลี่ยงการให้นมบุตร<sup>2,4,37</sup>

### สรุป

Vonoprazan เป็นยาที่ยับยั้งการหลั่งกรดกลุ่ม P-CAB มีประสิทธิภาพในการรักษาโรคที่สัมพันธ์กับกรดไม่ด้อยกว่ายาในกลุ่ม PPIs โดยเฉพาะการควบคุมอาการในเวลากลางคืนและไม่มีความแตกต่างในประสิทธิภาพของผู้ป่วยที่มีความแตกต่างของ CYP2C19 genotype ข้อดีของ vonoprazan เมื่อเปรียบเทียบกับ P-CAB ชนิดแรก ๆ ที่ออกมาคือ ทนต่อกรดในกระเพาะอาหาร มีความสามารถในการจับกับเอนไซม์  $H^+/K^+$ -ATPase ดี และจับกับเอนไซม์ได้ทั้งในระยะพักและระยะถูกกระตุ้น จึงออกฤทธิ์ได้เร็วและนาน มีการศึกษาทางคลินิก vonoprazan ออกฤทธิ์อย่างแรงในการยับยั้งการหลั่งกรดในการรักษาโรคที่เกี่ยวข้องกับกรด รวมทั้ง โรคกรดไหลย้อนที่มีหลอดอาหารอักเสบ การป้องกันการกลับเป็นซ้ำของ NSAIDs ที่เหนี่ยวนำให้เกิดแผลในทางเดินอาหาร และการติดเชื้อแบคทีเรีย *H. pylori* มีรายงานความปลอดภัยและผู้ป่วยทนยาได้ หลังจากการใช้ติดต่อกันนาน 1 ปี แต่ต้องรอข้อมูลการศึกษาความปลอดภัยในระยะยาวต่อไป



## เอกสารอ้างอิง

1. 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.
2. Oshima T, Miwa H. Potent potassium-competitive acid blockers: a new era for the treatment of acid-related diseases. *J Neurogastroenterol Motil.* 2018;24(3):334-40.
3. Inatomi N, Matsukawa J, Sakurai Y, Otake K. Potassium-competitive acid blockers: advanced therapeutic option for acid-related diseases. *Pharm Ther* 2018;168:12-22.
4. Yang X, Li Y, Sun Y, Zhang M, Guo C, Mirza IA. Vonoprazan: a novel and potent alternative in the treatment of acid-related diseases. *Dig Dis Sci.* 2018; 63(2):302-11.
5. Rawia P, Sunkara T, Ofosu A, Gaduputi V. Potassium-competitive acid blockers- are they the next generation of proton pump inhibitors? *World J Gastrointest Pharmacol Ther.* 2018;9(7):63-8.
6. Mori H, Suzuki H. Role of acid suppression in acid-related diseases: proton pump inhibitor and potassium-competitive acid blockers. *J Neurogastroenterol Motil.* 2019;25(1):6-14.
7. Scott DR, Marcus Ea, Sachs G. Vonoprazan: marked competition for PPIs? *Dig Dis Sci.* 2016; 61(7):1783-4.
8. Jenkins H, Sakurai Y, Nishimura A. 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;41:636-48.
9. Sakurai Y, Shiino M, Horii S. 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.
10. Kagami T, Sahara S, Ichikawa H. Potent acid inhibition by vonoprazan in comparison with esomeprazole, with reference to CYP2C19 genotype. *Aliment Pharmacol Ther.* 2016; 43:1048-59.
11. Echizen H. The first-in-class potassium-competitive acid blocker, vonoprazan fumarate: pharmacokinetic and pharmacodynamic considerations. *Clin Pharmacokinet.* 2016; 55:409-18.
12. Wei-min Kong, Bin-bin Sun, Zhong-jian Wang, Xiao-ke Zheng, Kai-jing Zhao, Yang Che, et al. Physiologically based pharmacokinetic-pharmacodynamic modeling for prediction of vonoprazan pharmacokinetics and its inhibition on gastric acid secretion following intravenous/oral administration to rats, dogs and humans. *Acta Pharmacologica Sinica.* 2020; 41:852-65.
13. Wang Y, Changxiong W, Shuanghu W, Quan Z, Dapeng D, Jihua S, et al. Cytochrome P450-based drug-drug interactions of vonoprazan in vitro and in vivo. *Front Pharmacol.* 2020;11(53):1-9.
14. Ashida K, Sakurai Y, Nishimura A. 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;42:685-95.
15. Ashida K, Sakurai Y, Hori T. Randomised clinical trial: vonoprazan, a novel potassium competitive acid blocker vs lansoprazole for the healing of erosive oesophagitis. *Aliment Pharmacol Ther.* 2016;43:240-51.
16. Hanada Y, Hoshino S, Hoshikawa Y. Su1120 efficacy of vonoprazan on PPI-resistant reflux esophagitis [Abstract]. *Gastroenterology.* 2016;150:S475.
17. Tabuchi M, Minami H, Akazawa Y, Ashida M. Use of vonoprazan for management of systemic sclerosis-related gastroesophageal reflux disease. *Biomedical report.* 2021;14:25.
18. Shinozaki S, Osawa H, Hayashi Y, Sakamoto H, Miura Y, Lefor AK. Vonoprazan treatment improves gastrointestinal symptoms in patients with gastroesophageal reflux disease. *Kaohiung J Med Sci.* 2017;33:616-22.
19. Iwakiri K, Umegaki E, Hiramatsu N. Su1119 a phase

- 3, randomized, double-blind, multicenter study to evaluate the dose-response relationships of acid-inhibitory effect of vonoprazan (20 mg, 40 mg) in patients with proton pump inhibitor-resistant erosive esophagitis [Abstract]. *Gastroenterology*. 2016;150:S475.
20. Kinoshita Y, Sakurai Y, Shiino M, Kudou K, Nishimura A, Miyagi T. 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;81:1-7.
21. Niikura R, Yamada A, Hirata Y, Hayakawa Y, Takahashi A, Shinozaki T. Efficacy of vonoprazan for gastroesophageal reflux symptoms in patients with proton pump inhibitor-resistant non-erosive reflux disease. *Intern Med*. 2018;57:2443-50.
22. Koike T, Saito M, Kikuchi H, Norita K, Kanno T and Hatta W. Vonoprazan reduces the GERD symptoms in the symptom index positive PPI-refractory NERD. *J Gastroenterol Hepatol*. 2016;31:21.
23. Miwa H, Uedo N, Watari J, Mori Y, Sakurai Y, Takanami Y. 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;45:240-52.
24. Marabotto E, Ziola S, Savarino V. Vonoprazan fumarate for the treatment of gastric ulcers: a short review on emerging data clinical and experimental *gastroenterology* 2020;13:99-104.
25. Mizokami Y, Oda K, Funao N. Vonoprazan prevents ulcer recurrence during long-term NSAID therapy: randomised, lansoprazole-controlled non-inferiority and single-blind extension study. *Gut* 2018;67(6):1042-51.
26. Kawai T, Oda K, Funao O. Vonoprazan prevents low-dose aspirin-associated ulcer recurrence: randomised phase 3 study. *Gut* 2018;67(6):1033-41.
27. Sugimoto M, Furuta T, Shirai N. Evidence that the degree and duration of acid suppression are related to *Helicobacter pylori* eradication by triple therapy. *Helicobacter* 2007;12(4):317-23.
28. 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;111:949-56.
29. Shinozaki S, Nomoto H, Kondo Y. Comparison of vonoprazan and proton pump inhibitors for eradication of *Helicobacter pylori*. *Kaohsiung J Med Sci*. 2016;32:255-260.
30. Shichijo S, Hirata Y, Niikura R. 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;17:670-5.
31. Noda H, Noguchi S, Yoshimine T. A novel potassium-competitive acid blocker improves the efficacy of clarithromycin-containing 7-day triple therapy against *Helicobacter pylori*. *J Gastrointest Liver Dis*. 2016;25:283-8.
32. 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;46:106-14.
33. 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;33:1519-35.
34. Miftahussurur M, Putra BP, Yamaoka Y. The potential benefits of vonoprazan as *Helicobacter pylori* infection therapy. *Pharmaceuticals*. 2020;13:276-89.
35. 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:DOI: 10.1111/hel.12374.

36. Sugimoto M, Yamaoka Y. Role of vonoprazan in *Helicobacter pylori* eradication therapy in Japan. *Front Pharmacol.* 2019;9:1-15.
37. Graham DY. Update on the use of vonoprazan: a competitive acid blocker. *Gastro.* 2018;154:462-6.
38. Kambara H, Hosohata K, Nakatsuji T, Ueno S, Oyama S, Inada A, et al. Safety profile of vonoprazan compared with proton pump inhibitors: insight from a pharmacovigilance study. *Pharmazie.* 2020;75:527-30.