



โวโนพราซาน ยาใหม่ในการยับยั้งกรด: ประสิทธิภาพและความปลอดภัย

ธีรภัทร จินตนาธรรม¹, นรมน โกศลวิตร¹, สมณ อนุตราชวัลย์², สมชาย สุริยะไกร¹,
ชลดา จัดประกอบ³, อุษา ศรีปัญญาวิชัย², ธีระ ฤทธิรอด^{1,3*}

¹คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยขอนแก่น

²ฝ่ายเภสัชกรรม โรงพยาบาลศรีนครินทร์ คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยขอนแก่น

³โครงการจัดตั้งคณะเภสัชศาสตร์ วิทยาลัยนครราชสีมา จังหวัดนครราชสีมา

Vonoprazan, New Drug for Acid Inhibition: Efficacy and Safety

Teerapat Jintanatham¹, Norramon Gosalavit¹, Samon Anutchatchaval²,
Somchai Suriyakrai¹, Chonlada Judprakob³, Usa Sripanyawich², Theera Rittirod^{1,3*}

¹Faculty of Pharmaceutical Sciences, Khon Kaen University

²Pharmacy Section, Srinagarind Hospital, Faculty of Medicine, Khon Kaen University

³Nakhornratchasima College, Nakhonratchasima Province

Received: 19 April 2024 /Review: 25 April 2024 /Revised: 20 November 2024/

Accepted: 21 November 2024

บทคัดย่อ

เมื่อกล่าวถึงยาที่ใช้ในการรักษาแผลเป็บติก โรคแผลในกระเพาะอาหารที่ไม่ซับซ้อน ภาวะแทรกซ้อนของแผลในกระเพาะอาหาร หรือกรดไหลย้อน กลุ่มของยาที่นิยมใช้ในการรักษา และได้รับการยอมรับอย่างแพร่หลาย คือยาในกลุ่ม proton pump inhibitors (PPIs) แต่อาจมีข้อจำกัดบางประการ หรือเกิดผลข้างเคียงในผู้ป่วยบางราย ในปัจจุบันจึงได้มีการพัฒนายากลุ่มใหม่ๆ เช่น ยากลุ่ม potassium-competitive acid blockers (P-CABs) vonoprazan (VZN) จัดเป็นยาในกลุ่ม P-CABs ได้รับการขึ้นทะเบียนในประเทศไทยเมื่อปี พ.ศ. 2557 วางตลาดในประเทศไทยเมื่อปี พ.ศ. 2558 และได้รับการขึ้นทะเบียนในประเทศไทยเมื่อปี พ.ศ. 2561 เพื่อช่วยในการรักษา และป้องกันโรคที่เกิดจากการหลั่งกรดเกินในกระเพาะอาหาร ยา VZN ถูกเมแทบอลิซึมด้วย CYP3A4 เป็นหลัก ซึ่งแตกต่างจากยากลุ่ม PPIs ที่จะถูกเมแทบอลิซึมด้วย CYP2C19 เป็นหลัก ทำให้ยา VZN อาจส่งผลข้างเคียงขึ้นในผู้ป่วยที่มีความผิดปกติของเอนไซม์ CYP3A4 ได้ และเมื่อเปรียบเทียบกับในแง่อื่นๆ พบว่า VZN นั้น มีข้อได้เปรียบอยู่มาก เช่น ความทนต่อการดื้อ หรือระยะเวลาในการออกฤทธิ์ของยา รวมไปถึงประสิทธิภาพในการรักษาโรคกรดไหลย้อนประสิทธิภาพการรักษาแบบ triple therapy โดยใช้ยา VZN ร่วมกับยาปฏิชีวนะ เพื่อศึกษาอัตราในการกำจัด *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) และประสิทธิภาพในการรักษาแผลกระเพาะอาหารเนื่องจากการใช้ยา พบว่าให้ผลดี อีกทั้งในผู้ป่วยที่มีการสูบบุหรี่ เมื่อใช้ VZN จะไม่เกิดผลกระทบต่อการกำจัดเชื้อ *H. pylori* รวมไปถึงยังมีความปลอดภัย และมีผลข้างเคียงไม่แตกต่างกับยากลุ่ม PPIs

คำสำคัญ: แผลเป็บติก, ภาวะแทรกซ้อนของแผลในกระเพาะอาหาร, กรดไหลย้อน, *H. pylori*, โวโนพราซาน

*Corresponding author: Theera Rittirod, E-mail: theera@kku.ac.th

Abstract

When discussing medications for the treatment of peptic ulcers, uncomplicated gastric ulcers, complications of gastric ulcers, or gastroesophageal reflux disease (GERD), the commonly used and widely accepted class of drugs is proton pump inhibitors (PPIs). However, there are some limitations and potential side effects associated with PPIs for certain patients. Currently, new classes of drugs are being developed, such as potassium-competitive acid blockers (P-CABs). vonoprazan (VZN) is a drug within the P-CABs category that was approved in Japan in 2014 and became available for use in Japan in 2015. It was approved in Thailand in 2018, for the treatment and prevention of conditions caused by excessive gastric acid secretion. VZN is primarily metabolized by CYP3A4, which differs from PPIs that are primarily metabolized by CYP2C19. Therefore, VZN can cause adverse effects in patients with abnormalities of CYP3A4. When comparing other aspects, VZN has several advantages, including acid resistance and a longer duration of action, as well as effectiveness in treating GERD. The effectiveness of VZN in triple therapy, used in combination with antibiotics to assess the eradication rate of *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) and the treatment of gastric ulcers, has shown favorable results. Additionally, in patients who smoke, VZN does not affect the eradication rate of *H. pylori* and demonstrates safety with side effects comparable to those of PPIs.

Keywords: peptic ulcers, complications of stomach ulcers, gastroesophageal reflux disease, *H. pylori*, vonoprazan

บทนำ

แผลเพ็ปติก (peptic ulcer, PU) คือ แผลที่อยู่บริเวณ กระเพาะอาหาร (gastric ulcer, GU) และแผลบริเวณลำไส้เล็ก ส่วนต้น (duodenal ulcer, DU) ซึ่งมีสาเหตุมาจากกรด ในกระเพาะอาหารที่ทำลายเยื่อบุทางเดินอาหาร โดยอาการ ของโรค คือ คลื่นไส้ อาเจียน ปวดท้อง แสบร้อนกลางอก เป็นต้น และสาเหตุหลัก คือ การใช้ยา nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) พบว่าผู้ป่วยที่รับประทาน NSAIDs ติดต่อกันนานกว่า 1 เดือน จะทำให้เกิด PU ร้อยละ 15-30^{1,2} และการติดเชื้อ *Helicobacter pylori* (*H. pylori*)³ ซึ่งอุบัติการณ์ในคนไทยอยู่ที่ร้อยละ 30-40 และการ ติดเชื้อ *H. pylori* เป็นสาเหตุให้เกิด PU ที่ร้อยละ 10-15⁴ โดยอุบัติการณ์ของโรคแผลในกระเพาะอาหารที่ไม่ซับซ้อน (uncomplicated PU) และอุบัติการณ์ของภาวะแทรกซ้อน ของแผลในกระเพาะอาหารหรือ ulcer complications ในคน ไทยอยู่ที่ 1 ต่อ 1,000 รายต่อปี และ 0.7 ต่อ 1,000 รายต่อปี ตามลำดับ⁵ ในส่วนของโรคกรดไหลย้อน (gastroesophageal reflux disease, GERD) เกิดจากการที่กรดที่อยู่บริเวณกระเพาะ อาหารทะลักออกมาที่หลอดอาหาร ซึ่งอาจทำให้เกิดหลอดอาหาร อักเสบและพัฒนาความรุนแรงขึ้นได้⁶ ซึ่งมีการศึกษาพบว่า หากปล่อยไว้นาน อาจส่งผลให้เกิดการพัฒนาไปเป็นมะเร็ง หลอดอาหาร หรือการติดเชื้อบริเวณปอดได้⁷ ซึ่งปัจจุบัน ยาที่ นิยมใช้รักษาโรคเหล่านี้ คือยาในกลุ่ม proton-pump inhibitors (PPIs) ซึ่งถูกยอมรับอย่างแพร่หลาย ซึ่งยาในกลุ่ม PPIs นั้น มีประสิทธิภาพในการรักษา GU และ DU อยู่ที่ร้อยละ 84 และ 87 ตามลำดับ⁸ แต่ก็มีข้อบ่งชี้ข้างเคียงได้แก่ โรคสมองจากตับ ภาวะขาดวิตามินบี12 โรคกระดูกพรุน และภาวะไตวาย เฉียบพลัน เป็นต้น⁹ นอกจากนี้ยังมีข้อจำกัดในเรื่องของเวลา ในการรับประทานและความคงตัวของยาดังกล่าว^{10,11} ยา vonoprazan (VZN) เป็นยาที่อยู่ในกลุ่ม potassium-competitive acid blockers (P-CABs) เริ่มถูกใช้ในประเศญี่ปุ่นเมื่อปี พ.ศ. 2558 ส่วนในประเทศไทยถูกรับรองเมื่อปี พ.ศ. 2561 สำหรับการรักษา และป้องกันโรคที่เกิดจากการหลั่งกรดเกินในกระเพาะ¹² นอกจากนี้ ยา VZN ยังถูกรับรองสำหรับใช้ในประเทศสหรัฐอเมริกา ในปี พ.ศ. 2565¹³ ยาหลายชนิดรวมไปถึงยาในกลุ่ม PPIs นั้น มีเอนไซม์ CYP2C19 ทำหน้าที่เมแทบอลิซึมยา แต่พบว่า ความแปรผันทางพันธุกรรมของเอนไซม์ (CYP2C19 polymorphism) ทำให้ส่งผลต่อการรักษา หรือเกิดอาการ ข้างเคียง/อาการพิษจากยา แต่ในขณะที่ VZN นั้นจะถูก เมแทบอลิซึมผ่านทาง CYP3A4 เป็นหลัก จึงไม่เกิดผลกระทบ ดังกล่าว¹⁴ โดยบทความนี้จะกล่าวถึงคุณสมบัติต่างๆ รวมทั้ง ประสิทธิภาพ และความปลอดภัยของยา VZN โดยเปรียบเทียบ

กับกลุ่มยามาตรฐานที่ใช้กันในปัจจุบันคือ ยาในกลุ่ม PPIs ซึ่งเป็น ที่นิยม และมีความสามารถในการแข่งขันของการรักษาที่คล้ายกับยา VZN

ข้อบ่งใช้และขนาดที่ใช้ของยา VZN¹⁵

DU รับประทานที่ขนาด 20 มิลลิกรัม (มก.) วันละ 1 ครั้ง เป็นระยะเวลาสูงสุด 6 สัปดาห์

GU รับประทานที่ขนาด 20 มก. วันละ 1 ครั้ง เป็นระยะ ระยะเวลาสูงสุด 8 สัปดาห์

หลอดอาหารอักเสบและมีแผล หรือ erosive esophagitis (EE) รับประทานที่ขนาด 20 มก. วันละ 1 ครั้ง เป็นระยะเวลาสูงสุด 4 สัปดาห์ หากจำเป็น อาจรักษาต่อ จนถึง 8 สัปดาห์ ส่วนขนาดของการรักษาแบบประคับประคอง (maintenance of healing) อยู่ที่ 10-20 มก. วันละ 1 ครั้ง

การป้องกันการเกิด NSAIDs-associated PU รับประทานที่ขนาด 10 มก. วันละ 1 ครั้ง

ใช้ร่วมกับยาปฏิชีวนะเพื่อกำจัด *H. pylori* โดย รับประทานที่ขนาด 20 มก. วันละ 2 ครั้ง

เปรียบเทียบเภสัชจลนศาสตร์ระหว่างยา VZN และ PPIs

จากการศึกษาเภสัชจลนศาสตร์ของยา VZN พบว่ายา VZN สามารถถูกดูดซึมได้ดีหลังจากรับประทาน¹⁶ และมีความ คงตัวในสถานะที่เป็นกรดมากกว่า 8 ชั่วโมง ดังนั้น ยา VZN จึงไม่มีความจำเป็นที่จะต้องทำในรูปแบบ enteric coating เหมือนกับยาในกลุ่ม PPIs¹⁰ ค่าครึ่งชีวิตของยา VZN อยู่ที่ 6-9 ชั่วโมง และมี T_{max} อยู่ที่ 1.5-2 ชั่วโมง¹⁷ ระยะเวลาที่ใช้ในการ ออกฤทธิ์ของยา VZN รวดเร็ว และออกฤทธิ์ได้นาน¹⁸ ยา VZN สามารถยับยั้งได้ทั้ง proton pump ที่ active และ inactive ต่างจากยาในกลุ่ม PPIs ที่สามารถยับยั้งได้เพียง proton pump ที่ active¹⁹ และในเรื่องของการออกฤทธิ์ ยา VZN นั้น ก็ไม่จำเป็นที่จะต้องอาศัยความเป็นกรดเมื่อเทียบกับยาในกลุ่ม PPIs ที่ต้องอาศัยความเป็นกรดในการออกฤทธิ์^{16,19} ยา VZN จะถูกเปลี่ยนแปลงในตับโดย enzyme ที่ใช้หลัก คือ CYP3A4 และที่เฝ้าระวังคือ CYP2B6, CYP2C19 และ CYP2D6^{20,21} โดยมียาน้อยที่ถูกลดการขับออกโดยไม่เปลี่ยนรูปทางปัสสาวะ¹⁷ ซึ่งต่างจากยาในกลุ่ม PPIs เพราะยา VZN จะไม่ได้รับผลกระทบ จากการการทำงานของ CYP2C19 เนื่องจากถูกเปลี่ยนแปลง ผ่าน CYP3A4 เป็นหลัก^{17,22}

เปรียบเทียบเภสัชพลศาสตร์ระหว่างยา VZN และ PPIs

จากการศึกษาทางเภสัชพลศาสตร์ของยา VZN พบว่า เมื่อยา VZN ถูกดูดซึม ยาจะเข้าไปสะสมที่ parietal cells อย่างรวดเร็ว ในขณะที่ PPIs ต้องใช้เวลา 3-5 วัน ในการ

ให้ไปถึงจุดสูงสุดและคงที่ในการออกฤทธิ์ยับยั้งการหลั่งกรด^{23,24} ยา VZN ขนาด 20 มก. สามารถเพิ่มระดับ pH ได้ถึง 7 เพียงใช้เวลาแค่ 4 ชั่วโมง¹⁷ การออกฤทธิ์ที่รวดเร็วนี้เหมาะสำหรับการรักษาอาการ GERD ตามความเหมาะสม²⁵ นอกจากนี้ ยังพบว่าค่าเฉลี่ยของ pH ตลอดทั้งคืนหลังจากรับประทานยา VZN ขนาด 20 มก. ใน 1 วันนั้น มีค่ามากกว่า 4 ซึ่งสูงกว่าการรับประทานยา esomeprazole (EPZ) 20 มก. หรือยา rabeprazole (RPZ) 10 มก.²⁶ ซึ่งที่ pH นี้ ถูกคงไว้ตลอดทั้งวัน หลังจากรับประทาน pepsin ที่ถูกสร้างโดย chief cells จึงไม่สามารถถูกกระตุ้นได้ ดังนั้น ยา VZN จึงเป็นตัวยับยั้งกรดที่ดี เนื่องจากการออกฤทธิ์ที่รวดเร็ว เสถียร และมีการออกฤทธิ์ที่นาน^{16,17,26-29}

เปรียบเทียบกลไกการออกฤทธิ์ของยา VZN กับ PPIs

การศึกษากลไกการออกฤทธิ์ พบว่า ยา VZN ทำงานโดยจับที่ $H^+/K^+-ATPase$ แบบแข่งขันกับ K^+ บน parietal cell เพื่อป้องกันไม่ให้ hydrogen ion ถูกขับออกมาบริเวณกระเพาะอาหาร จึงเกิดการยับยั้งการหลั่งกรด ต่างจากยาในกลุ่ม PPIs ที่ทำงานโดยใช้พันธะ covalent จับและยับยั้ง $H^+/K^+-ATPase$ บนเซลล์ที่หลั่งกรดโดยการลดการผลิตของกรด ทำให้สูญเสียความสามารถในการทำงานไป จึงทำให้ลดการหลั่งกรดโดยยา VZN นั้นจะมีข้อได้เปรียบในเรื่องการไม่ถูกผลกระทบจากการหลั่งกรด ซึ่งหมายความว่ายา VZN นั้น จะรับประทานเวลาใดก็ได้ ก่อนหรือหลังอาหารก็ได้ ต่างจากยาในกลุ่ม PPIs ที่ต้องทานก่อนอาหารเท่านั้น เพื่อที่จะให้ได้มีประสิทธิภาพในการออกฤทธิ์สูงสุด¹¹

เปรียบเทียบประสิทธิภาพของ VZN และ PPIs ในการรักษา GERD

การศึกษาประสิทธิภาพในการรักษา GERD ของยา VZN พบว่า อัตราการรักษาหลอดอาหารอักเสบขั้นรุนแรงหรือ severe esophagitis ของยา VZN ที่ขนาด 20 มก. นั้น ให้ผลการรักษาอยู่ที่ร้อยละ 96 ซึ่งสูงกว่ายา lansoprazole (LPZ) ที่ขนาด 30 มก. ซึ่งให้ผลการรักษาที่ร้อยละ 82.6 ที่ระยะเวลา 2 สัปดาห์และมีการศึกษาระยะยาวที่เปรียบเทียบประสิทธิภาพการรักษาของยา VZN กับยา LPZ เพื่อการรักษาหลอดอาหารอักเสบจากกรดไหลย้อน ในผู้ป่วยที่หลอดอาหารอักเสบขั้นรุนแรง หรือมีภาวะเอนไซม์ CYP2C19 ทำงานผิดปกติร่วมด้วย โดยผลพบว่า ยา VZN นั้นมีประสิทธิภาพในการรักษาที่ดีกว่ายา LPZ และการรักษาระยะยาวของยา VZN น้อยกว่าร้อยละ 10 จะกลับมาเป็นซ้ำ²⁵ นอกจากนี้ ยังพบว่า ยา VZN ไม่ได้ด้อยกว่ายาในกลุ่ม PPIs ในด้านของการรักษา

erosive esophagitis (EE) ดังนั้น ยา VZN อาจจะเป็นตัวเลือกใหม่ในการรักษาหรือบรรเทาอาการ GERD โดยเฉพาะอย่างยิ่งในผู้ที่ไม่ตอบสนองต่อยาในกลุ่ม PPIs ทั้งนี้ ยังไม่พบการศึกษาที่รายงานเกี่ยวกับผลที่เกิดขึ้นหลังจากหยุดยา เช่น rebound hypersecretion เป็นต้น^{30,31}

เปรียบเทียบประสิทธิภาพของ VZN และ PPIs ในการรักษา drug-induced PU

การศึกษาประสิทธิภาพในการรักษา drug-induced PU โดยการใช้ยา VZN เทียบกับ LPZ เพื่อป้องกันการกลับมาเป็น low-dose aspirin-associated PU ที่ 24 สัปดาห์ พบว่า อัตราการกลับมาเป็น PU อยู่ที่ร้อยละ 0.5, 1.5, และ 2.8 สำหรับการใช้ VZN 10 มก., VZN 20 มก., และ LPZ 15 มก. ตามลำดับ นอกจากนี้ ยังมีการศึกษาแบบ post hoc analyses เพิ่มเติม พบว่า ยา VZN 10 มก. ทำให้อัตราการกลับมาเป็น PU ช้าต่ำกว่า LPZ 15 มก. อย่างมีนัยสำคัญ และอัตราการเกิดภาวะเลือดออกในทางเดินอาหารสำหรับผู้ที่ใช้ LPZ มีอัตราที่สูงกว่า VZN ทั้ง 2 ขนาด³² ซึ่งสอดคล้องกับการศึกษาของ Mizokami Y และคณะ ที่พบว่ายา VZN มีประสิทธิภาพไม่ด้อยไปกว่า LPZ³³

เปรียบเทียบประสิทธิภาพของ VZN และ PPIs ในการกำจัด *H. pylori*

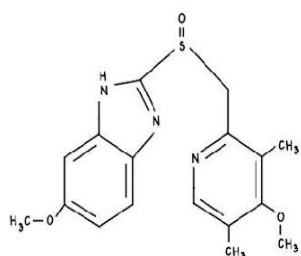
ในปัจจุบัน การรักษาจากการติดเชื้อ *H. pylori* คือการรักษาแบบ triple therapy โดยการใช้ยาปฏิชีวนะ อย่างน้อย 2 ชนิด รับประทานร่วมกับยาในกลุ่ม PPIs³⁴ โดย Sakurai และคณะ ได้ทำการศึกษาผลย้อนหลัง (retrospectively analysis data) จาก first-line treatment (VZN หรือ PPIs ร่วมกับ clarithromycin 200 มก. และ amoxicillin 750 มก. สองครั้งต่อวัน เป็นเวลา 7 วัน) และ second-line treatment (VZN หรือ PPIs ร่วมกับ metronidazole 250 มก. และ amoxicillin 750 มก. สองครั้งต่อวัน เป็นเวลา 7 วัน) พบว่า ใน first-line treatment VZN จะให้ผลในการกำจัดเชื้อที่สูงกว่าการใช้ยาในกลุ่ม PPIs อย่างมีนัยสำคัญ อีกทั้งการสูบบุหรี่ ยังไม่ส่งผลกระทบต่ออัตราการกำจัดเชื้อเมื่อใช้ยา VZN ในขณะที่ส่งผลลดการอัตราการกำจัดเชื้อในยาในกลุ่ม PPIs แต่ใน second-line treatment VZN-based triple therapy กำจัดเชื้อได้ไม่แตกต่างจาก PPI-based triple therapy จึงสรุปได้ว่า VZN อาจมีประสิทธิภาพที่เหนือกว่ายาในกลุ่ม PPIs ใน first-line therapy โดยเฉพาะในกลุ่มผู้ป่วยที่มีการสูบบุหรี่ อย่างไรก็ตาม ยังคงควรมีข้อระวังเนื่องจากอาจก่อให้เกิดผลข้างเคียงอื่นนอกเหนือจากที่พบบ่อยในทั้ง VZN และ PPIs คือ ท้องเสีย/

ถ่ายเหลว ได้แก่ เบื่ออาหาร, ปวดศีรษะ ไข้ และ hematuria³⁵ นอกจากนี้ จากผลการวิเคราะห์ meta-analysis ของ randomized controlled trial (RCT) studies โดย Lyu และคณะ ที่เป็นการศึกษาเปรียบเทียบประสิทธิผล และความปลอดภัย ต่ออัตราการกำจัด *H. pylori* ระหว่าง VZN-based และ PPIs-based triple therapy พบว่า อัตราการกำจัดเชื้อเมื่อใช้ VZN-base triple therapy (ร้อยละ 91.4) นั้นสูงกว่า PPIs-based triple therapy (ร้อยละ 74.8) เมื่อเป็น first-line และเกิดผลข้างเคียงต่ำกว่า PPIs-based triple therapy (ร้อยละ 32.7 เทียบกับ ร้อยละ 40.5)³⁶ และจากการทบทวนวรรณกรรมของการศึกษาแบบ RCT ของ Shehryar และคณะ ที่ทำการศึกษาที่เกี่ยวข้องกับผู้ป่วยที่ติดเชื้อ *H. Pylori* พบว่า VZN มีประสิทธิภาพสูงกว่า PPIs (ร้อยละ 95.8 เทียบกับ ร้อยละ 69.6) อย่างมีนัยสำคัญ ในอีกการศึกษา RCT พบว่า ผลข้างเคียงเช่น อาการท้องร่วง คลื่นไส้ และผื่นผิวหนัง เกิดขึ้นในร้อยละ 32.7 ของผู้ที่รับประทาน VZN ขณะที่พบในร้อยละ 40.5 ของผู้ที่รับประทาน PPIs แล้วยกจากนี้ VZN ยังแสดงให้เห็นว่ามีความคุ้มค่ามากกว่า PPIs ในด้านต้นทุนอีกด้วย³⁷

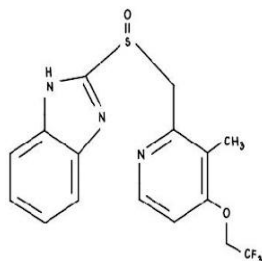
เปรียบเทียบความปลอดภัยและความทนต่อยาในการใช้ยา VZN และ PPIs

จาก systematic review and meta-analysis พบว่า ความปลอดภัยของยา VZN มีความใกล้เคียงกับ PPIs โดย VZN ไม่ด้อยกว่า PPIs ในการรักษา GERD แต่เมื่อทำ subgroup analysis ในกลุ่มผู้ป่วย severe erosive esophagitis พบว่า VZN ผลการรักษาดีกว่า PPIs³⁸ ส่วนการศึกษาเกี่ยวกับการกำจัด *H. pylori* พบว่า แผนการรักษาที่มียา VZN เป็นส่วนประกอบ มีความปลอดภัยที่เท่ากับหรือดีกว่าแผนการรักษาที่มี PPIs³⁹ และนอกจากนี้ ยังพบว่าคนไข้สามารถทนต่อยา VZN ได้ดีเมื่อเทียบกับ PPIs⁴⁰ คนไข้ที่ใช้ยา VZN นั้นมี gastrin serum, pepsinogen I และ pepsinogen II ที่สูงกว่าคนไข้ที่ใช้ PPIs³³ และการยับยั้งการหลั่งกรดที่มากเกินไป ก็อาจส่งผลต่อการเจริญเติบโตของเชื้อแบคทีเรียในทางเดินอาหาร เหนี่ยวนำให้เกิดอาการท้องเสียที่เกี่ยวข้องกับเชื้อแบคทีเรีย เยื่อช่องท้องอักเสบ รบกวนการดูดซึม ทำให้เกิดภาวะโลหิตจาง ภาวะแมกนีเซียมต่ำ และภาวะแคลเซียมต่ำได้⁴¹ และมีหลายการศึกษาที่พบว่ายา VZN มีผลข้างเคียงที่ต่ำกว่าหรือเท่ากับ PPIs โดยผลข้างเคียงส่วนใหญ่อยู่ในระดับต่ำถึงปานกลาง และไม่ส่งผลถึงชีวิต^{11,36,37,42} แต่ก็ควรติดตามอาการข้างเคียงต่าง ๆ ที่อาจจะเกิดขึ้นจากยาอย่างต่อเนื่อง

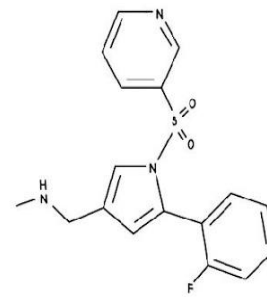
ความแตกต่างทางโครงสร้างระหว่าง VZN และ PPIs และความจำเพาะต่อ CYP3A4



Omeprazole



Lansoprazole



Vonoprazan

รูปที่ 1 โครงสร้างของยาในกลุ่ม PPIs เช่น omeprazole (OPZ) และ LPZ และ VZN

เมื่อพิจารณาจากโครงสร้างในรูปที่ 1 สามารถสังเกตได้ว่า VZN มีความแตกต่างจากยาในกลุ่ม PPIs คือ มีการเปลี่ยนโครงสร้างจาก sulfoxide เป็น sulfonyl pyrrole อีกทั้งยังมีการเปลี่ยนตำแหน่งของ amine group ซึ่งเพิ่มความเสถียรของโครงสร้าง โดย Seger และคณะ ได้กล่าวถึงบทบาทของ amine group ในการออกแบบยาในยุคปัจจุบัน เพื่อใช้ในการคาดการณ์ผลิตภัณฑ์ที่ได้จากการเมแทบอลิซึมโดยเอนไซม์ cytochrome 450 หรือ CYP450 รวมไปถึงหลีกเลี่ยงการเป็น

พิษจากเมแทบอลิซึมที่เกิดขึ้น ซึ่ง CYP450 นั้นเป็นเอนไซม์หลักที่ใช้ในกระบวนการเมแทบอลิซึมสารเคมีในสิ่งมีชีวิต⁴⁷ Sevrioukova และ Poulos ได้ให้คำอธิบายว่า “CYP450 เป็นโครงสร้างของ heme - thiolate protein ที่มีความหลากหลาย” เช่น CYP3A4 ถือเป็นหนึ่งใน isoform ซึ่งสามารถพบได้ในตับ และระบบทางเดินอาหาร เมื่ออ้างถึงการจับโมเลกุลของออกซิเจนกับ heme group ในเมตเลียดแดง การจับของออกซิเจนจะกระตุ้นปฏิกิริยาให้เกิดการเหนี่ยวนำ

(CYP1A2), bupropion (CYP2B6), tolbutamide (CYP2C9), dextromethorphan (CYP2D6), midazolam (CYP3A4), และ chlorzoxazone (CYP2E1)] ร่วมกับการพิจารณาผลต่อการยับยั้งของยา VZN ต่อ probe drug ได้ร้อยละ 50 (inhibitory concentration ที่ร้อยละ 50 หรือ IC50) และเปรียบเทียบกราฟทางเภสัชจลนศาสตร์ ระหว่าง VZN และกลุ่มควบคุม ต่อ probe drug ซึ่งจากผลการทดลองข้างต้น เมื่อพิจารณาร่วมกับค่า IC50 พบว่า VZN มีผลยับยั้งโดยตรง ต่อ CYP3A4 (IC50 = 22.48 μ M), CYP2C9 (IC50 = 18.34 μ M), CYP2D6 (IC50 = 3.62 μ M) และ CYP2B6 (IC50 = 3.68 μ M) แต่ไม่มีผลต่อ CYP1A2 และ CYP2E1 จึงกล่าวได้ว่า VPZ ถูกเมแทบอลิซึมผ่าน CYP3A4 เป็นหลัก⁴⁸

จากการรวบรวมข้อมูลของยา VZN เทียบกับยาในกลุ่ม PPIs สามารถสรุปได้ดังตารางที่ 1

หัวข้อเปรียบเทียบ	VZN	PPIs	เอกสารอ้างอิง
ประเภทของยา	P-CABs	PPIs	-
ครึ่งชีวิต (ชั่วโมง)	9	0.5-2.1	Yang และคณะ ³¹
C _{max} (μmol/L)	10 มก. 9.7 ± 0.0061 20 มก. 25.0 ± 0.016	OPZ 20 มก. 0.23–23.2 LPZ 30 มก. 1.62–3.25 EPZ 40 มก. 2.1–2.4 RPZ 20 มก. 1.14	Miftahussurur และ คณะ ⁴¹
AUC(μmol.h/L)	10 มก. 60.1 ± 0.026 20 มก. 160.3 ± 0.11	OPZ 20 มก. 0.58–3.47 LPZ 30 มก. 4.60–13.5 EPZ 40 มก. 4.2 RPZ 20 มก. 2.22	Miftahussurur และ คณะ ⁴¹
ค่า pKa	9.06	3.8-5.0	Yang และคณะ ³¹
ระยะเวลาเริ่มออกฤทธิ์ของยา	เร็ว	ช้า	Veererathinakumar และคณะ ⁴⁹
prodrug	ไม่เป็น	เป็น	Yang และคณะ ³¹
การถูกกระตุ้นด้วยกรด	ไม่จำเป็นต้องอยู่ในสภาวะกรดในการออกฤทธิ์	ต้องใช้สภาวะกรดในการออกฤทธิ์	Miftahussurur และคณะ ⁴¹
Stady-state (maximum) (วัน)	1	3-4	Veererathinakumar และคณะ ⁴⁹

ตารางที่ 1 การเปรียบเทียบความแตกต่างระหว่างยา VZN กับ PPIs (ต่อ)

หัวข้อเปรียบเทียบ	VZN	PPIs	เอกสารอ้างอิง
กลไกการออกฤทธิ์	จับที่ H ⁺ /K ⁺ -ATPase แบบแข่งขันกับ K ⁺ บนเซลล์ที่มีการหลั่งกรด ป้องกันไม่ให้ hydrogen ion ถูกขับออกมา	จับและยับยั้ง H ⁺ /K ⁺ -ATPase บนเซลล์ที่หลั่งกรดโดยการลดการผลิตของกรด ทำให้ H ⁺ /K ⁺ -ATPase เกิดการสูญเสียความสามารถในการทำงานไป จึงทำให้ลดการหลั่งกรด	Dai และคณะ ¹¹
ความคงตัวในกรด	คงตัวในสภาวะกรด	ไม่คงตัวในสภาวะกรด	Yang และคณะ ³¹
การสร้างพันธะ	พันธะไอออนิก (ย้อนกลับได้)	พันธะโคเวเลนต์ (ย้อนกลับไม่ได้)	Yang และคณะ ³¹
H ⁺ ,K ⁺ -ATPase	ยับยั้งได้ทั้งสภาวะกระตุ้นและสภาวะพัก	ยับยั้งได้เฉพาะสภาวะกระตุ้น	Yang และคณะ ³¹
main P450 metabolizer	CYP3A4	CYP2C19	Miftahussurur และคณะ ⁴¹
ความแปรผันทางพันธุกรรมของ CYP2C19	ไม่มีผลต่อการใช้ยา	มีผลต่อการใช้ยา	Yang และคณะ ³¹
enteric-coated	ไม่จำเป็น เพราะทนกรด	จำเป็น เพราะไม่ทนกรด	Veererathinakumar และคณะ ⁴⁹
เวลาในการบริหารยาเพื่อประสิทธิภาพสูงสุด	ก่อนหรือหลังอาหารก็ได้	ก่อนอาหาร	Yang และคณะ ³¹
อัตราการกำจัด <i>H. pylori</i> (%)	87.9	72.8	Jung และคณะ ⁵⁰
การรักษาหลอดอาหารอักเสบและมีแผล (%)	99.0	95.5	Shehryar และคณะ ³⁷
อัตราการหายของโรคกรดไหลย้อนในหลอดอาหารแบบรุนแรง (%)	92.6	LPZ 30 มก. 75.9	Oshima และคณะ ²⁵
pH>4 holding time ratio (%)	10 mg 38.4–43.1 20 mg 62.7–63.3	OPZ 20 มก. 30.4 LPZ 30 มก. 39.1 EPZ 40 มก. 43.1 RPZ 20 มก. 42.8	Miftahussurur และคณะ ⁴¹

VZN: vonoprazan; LPZ: lansoprazole; OPZ: omeorazole; EPZ: esomeorazole; RPZ: rabeprazole; P-CABs: potassium-competitive acid blockers; PPIs: proton pump inhibitors; C_{max}: maximum concentration; AUC: area under the curve

สรุป

ยา VZN มีความคงตัวในสภาวะที่เป็นกรด และไม่ต้องอาศัยสภาวะกรดในการออกฤทธิ์ ส่งผล VZN ไม่ต้องทำในรูปแบบ enteric coating เหมือนกับ PPIs โดยยา VZN จะถูกเปลี่ยนแปลงในตับโดย CYP3A4 เป็นหลักต่างจาก PPIs ที่ถูกเปลี่ยนแปลงในตับโดย CYP2C19 ทำให้ VZN ไม่ได้รับผลกระทบจากความแปรผันทางพันธุกรรมของ CYP2C19 ยา VZN จะเข้าไปสะสมที่ parietal cells อย่างรวดเร็ว ในขณะที่ PPIs ต้องใช้เวลา 3-5 วัน เพื่อให้ระดับยาคงที่ในการออกฤทธิ์ยับยั้งกรด และพบว่า การรับประทานยา VZN 20 มก. ทำให้ค่าเฉลี่ย pH ตลอดทั้งคืนสูงกว่าการรับประทาน EPZ 20 มก. หรือ RPZ 10 มก. สำหรับการรักษา GERD พบว่า VZN ให้ผลการรักษาดีกว่า LPZ พบอัตราการกลับมาเป็นซ้ำน้อยกว่าร้อยละ 10 และยังสามารถออกฤทธิ์ได้อย่างมีประสิทธิภาพในผู้ที่ไม่ทนต่อยาในกลุ่ม PPIs สำหรับการรักษา drug-induced PU พบว่า VZN ทำให้อัตราการกลับมาเป็นซ้ำ และอัตราการเกิดภาวะเลือดออกในทางเดินอาหารต่ำกว่าการใช้ LPZ สำหรับการรักษารักษา *H. pylori*-induced PU ทั้ง first-line และ second-line พบว่า VZN จะให้ผลในการกำจัดเชื้อที่สูงกว่ายาในกลุ่ม PPIs อีกทั้งการสูบบุหรี่ ยังไม่ส่งผลกระทบต่ออัตราการกำจัดเชื้อเมื่อใช้ยา VZN ด้านความปลอดภัย พบว่า VZN มีความปลอดภัยใกล้เคียงหรือดีกว่ากับยาในกลุ่ม PPIs และผู้ป่วยสามารถทนต่อยาได้ดี อย่างไรก็ตามยังมีการศึกษาที่ขัดแย้งกันเกี่ยวกับระดับของ gastrin serum, pepsinogen I และ pepsinogen II จึงแนะนำให้ติดตามระดับของ parameter เหล่านี้ในผู้ป่วยที่ได้รับ VZN และการยับยั้งการหลั่งกรดที่มากเกินไปอาจส่งผลต่อการเจริญเติบโตของเชื้อแบคทีเรีย และรบกวนการดูดซึมได้

เอกสารอ้างอิง

1. Ban MC. Management of NSAIDs-induced gastrointestinal injury. 2009 [Cited Apr 2, 2024]. Available from: <https://shorturl.at/KuFMg>
2. Chitapanarak T. Prevention of peptic ulcers caused by NSAID use. Acid related diseases awareness series. 2017 [Cited Apr 2, 2024]. Available from: <https://www.takeda.com/siteassets/media/th-th/gi/e-publication/pdf/pdf-ct-8.pdf>
3. MAYO clinic. Peptic ulcer. 2022 [Cited Apr 1, 2024]. Available from: <https://shorturl.at/Zi1WY>

4. Vilaisorn R. Peptic ulcer. Wongkarnpat. 2016 [Cited Apr 2, 2024]. Available from: <https://www.takeda.com/siteassets/media/th-th/gi/e-publication/pdf/pdf-ct-9.pdf>
5. Lin KJ, García Rodríguez LA, Hernández-Díaz S. Systematic review of peptic ulcer disease incidence rates: do studies without validation provide reliable estimates? *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2011;20(7):718-28. doi:10.1002/pds.2153.
6. Grossi L, Ciccaglione AF, Marzio L. Esophagitis and its causes: Who is “guilty” when acid is found “not guilty”? *World J Gastroenterol* 2017;23(17):3011-6. doi:10.3748/wjg.v23.i17.3011.
7. Healthline. Can acid reflux cause life threatening complications?. 2020 [Cited Apr 2, 2024]. Available from: <https://www.healthline.com/health/can-acid-reflux-kill-you>
8. Scally B, Emberson JR, Spata E, Reith C, Davies K, Halls H, et al. Effects of gastroprotectant drugs for the prevention and treatment of peptic ulcer disease and its complications: a meta-analysis of randomised trials. *Lancet Gastroenterol Hepatol* 2018;3(4):231-41. doi:10.1016/S2468-1253(18)30037-2.
9. Yibirin M, De Oliveira D, Valera R, Plitt AE, Lutgen S. Adverse effects associated with proton pump inhibitor use. *Cureus* 2021;13(1):e12759. doi:10.7759/cureus.12759.
10. Otake K, Sakurai Y, Nishida H, Fukui H, Tagawa Y, Yamasaki H, et al. Characteristics of the novel potassium-competitive acid blocker vonoprazan fumarate (TAK-438). *Adv Ther* 2016;33(7):1140-57. doi:10.1007/s12325-016-0345-2.
11. Dai Y, Liu B, Shen X, Huang L. Progress in the study of vonoprazan fumarate vs. proton pump inhibitors in the treatment of gastroesophageal reflux disease. *Yangtze Med* 2023;7(2):95-104.
12. Continuing Education Center for Pharmaceutical Sciences, Pharmacy Council. Vonoprazan in the treatment of gastroesophageal reflux disease. 2024 [Cited Feb 20, 2024]. Available from: https://ccpe.pharmacycouncil.org/index.php?option=article_detail&subpage=article_detail&id=1171

13. Howden CW, Cook EE, Swallow E, Yang K, Guo H, Pelletier C, et al. Real-world outcomes associated with vonoprazan-based versus proton pump inhibitor-based therapy for *Helicobacter pylori* infection in Japan. *Therap Adv Gastroenterol* 2023;16:17562848231168714. doi:10.1177/17562848231168714.
14. Tassaneeyakul W. Pharmacogenetics. 2009. [Cited Apr 2, 2024]. Available from: <https://thaiscience.info/Journals/Article/SRMJ/10463826.pdf>
15. Lexicomp. Lexi-drugs multinational / vonoprazan. 2024. [Cited Feb 20, 2024]. Available from: Lexicomp application.
16. Hori Y, Matsukawa J, Takeuchi T, Nishida H, Kajino M, Inatomi N. 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. doi:10.1124/jpet.111.179556.
17. Jenkins H, Sakurai Y, Nishimura A, Okamoto H, Hibberd M, Jenkins R, 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):636-48. doi:10.1111/apt.13121.
18. Shin JM, Inatomi N, Munson K, Strugatsky D, Tokhtaeva E, Vagin O, et al. Characterization of novel potassium-competitive acid blocker of the gastric H,K-ATPase, 1-[5-(2-Fluorophenyl)-1-(pyridine-3-ylsulfonyl)-1H-pyrrol-3-yl]-N-methyl-methanamine monofumarate (TAK-438). *J Pharmacol Exp Ther* 2011;339(2):412-20. doi:10.1124/jpet.111.185314.
19. Scot DR, Munson KB, Marcus EA, Lambrecht NW, Sachs G. The binding selectivity of vonoprazan (TAK-438) to the gastric H⁺, K⁺-ATPase. *Aliment Pharmacol Ther* 2015;42(11-12):1315-26. doi:10.1111/apt.13414.
20. Yamasaki H, Kawaguchi N, Nonaka M, Takahashi J, Morohashi A, Hirabayashi H, et al. In vitro metabolism of TAK-438, vonoprazan fumarate, a novel potassium-competitive acid blocker. *Xenobiotica* 2017;47(12):1027-34. doi:10.1080/00498254.2016.1203505.
21. Yoneyama T, Teshima K, Jinno F, Kondo T, Asahi S. A validated simultaneous quantification method for vonoprazan (TAK-438F) and its 4 metabolites in human plasma by the liquid chromatography tandem mass spectrometry. *J Chromatogr B Analyt Technol Biomed* 2016;1015-1016:42-9. doi:10.1016/j.jchromb.2016.01.051.
22. Sakurai Y, Nishimura A, Kennedy G, Hibberd M, Jenkins R, Okamoto H, 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(6):e94. doi:10.1038/ctg.2015.18
23. Andersson K, Carlsson E. Potassium-competitive acid blockade: a new therapeutic strategy in acid-related diseases. *Pharmacol Ther* 2005;108(3):294-307. doi:10.1016/j.pharmthera.2005.05.005.
24. Williams MP, Sercombe J, Hamilton MI, Pounder RE. A placebocontrolled trial to assess the effects of 8 days of dosing with rabeprazole versus omeprazole on 24-h intragastric acidity and plasma gastrin concentrations in young healthy male subjects. *Aliment Pharmacol Ther* 1998;12(11):1079-89. doi:10.1046/j.1365-2036.1998.00418.x.
25. 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):334-44. doi: 10.5056/jnm18029.
26. Sakurai Y, Mori Y, Okamoto H, Nishimura A, Komura E, Ariki T, 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 open-label cross-over study. *Aliment Pharmacol Ther* 2015;42(6):719-30. doi:10.1111/apt.13325.

27. Arikawa Y, Nishida H, Kurasawa O, Hasuoka A, Hirase K, Inatomi N, et al. Discovery of a novel pyrrole derivative 1-[5-(2-fluorophenyl)-1-(pyridin-3-ylsulfonyl)-1H-pyrrol-3-yl]-N-methylmethanamine fumarate (TAK-438) as a potassium-competitive acid blocker (P-CAB). *J Med Chem* 2012;55(9):4446-56. doi:10.1021/jm300318t
28. Hori Y, Imanishi A, Matsukawa J, Tsukimi Y, Nishida H, Arikawa Y, 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;335(1):231-8. doi:10.1124/jpet.110.170274.
29. Kagami T, Sahara S, Ichikawa H, Uotani T, Yamade M, Sugimoto M, et al. Potent acid inhibition by vonoprazan in comparison with esomeprazole, with reference to CYP2C19 genotype. *Aliment Pharmacol Ther* 2016;43(10):1048-59. doi:10.1111/apt.13588.
30. Sugano K. Vonoprazan fumarate, a novel potassium-competitive acid blocker, in the management of gastroesophageal reflux disease: safety and clinical evidence to date. *Therap Adv Gastroenterol* 2018;11:1756283X17745776. doi:10.1177/1756283X17745776.
31. Yang X, Li Y, Sun Y, Zhang M, Guo C, Mirza IA, et al. Vonoprazan: a novel and potent alternative in the treatment of acid-related diseases. *Dig Dis Sci* 2018;63(2):302-11. doi:10.1007/s10620-017-4866-6.
32. Kawai T, Oda K, Funao N, Nishimura A, Matsumoto Y, Mizokami Y, et al. Vonoprazan prevents low-dose aspirin-associated ulcer recurrence: randomised phase 3 study. *Gut* 2018;67(6):1033-41. doi:10.1136/gutjnl-2017-314852.
33. Mizokami Y, Oda K, Funao N, Nishimura A, Soen S, Kawai T, 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):1042-51. doi:10.1136/gutjnl-2017-314010.
34. Keeratchananont S. The dangers of helicobacter pylori infection in the stomach and how to treat it. [Cited 2024 Mar 27]. Available from: [https://wongkarnpat.com/upfilesym/Eisai 4p.pdf](https://wongkarnpat.com/upfilesym/Eisai%204p.pdf)
35. Sakurai K, Suda H, Ido Y, Takeichi T, Okuda A, Hasuda K, et al. Comparative study: vonoprazan and proton pump inhibitors in *Helicobacter pylori* eradication therapy. *World J Gastroenterol* 2017;23(4):668-75. doi:10.3748/wjg.v23.i4.668.
36. Lyu QJ, Pu QH, Zhong XF, Zhang J. Efficacy and safety of vonoprazan-based versus proton pump inhibitor-based triple therapy for *Helicobacter pylori* eradication: a meta-analysis of randomized clinical trials. *Biomed Res Int* 2019;2019:9781212. doi:10.1155/2019/9781212.
37. Shehryar M, Ahmad RU, Kareem HK, Khan L, Ashraf MF, Hassan A, Saeed S, Tareen HK, Nazir DA, Ashraf MA. Efficacy, safety and cost-effectiveness of vonoprazan vs Proton Pump Inhibitors in reflux disorders and H. pylori eradication: a literature review. *Ann Med Surg (Lond)* 2022;82:104760. doi:10.1016/j.amsu.2022.104760.
38. Cheng Y, Liu J, Tan X, Dai Y, Xie C, Li X, et al. Direct comparison of the efficacy and safety of vonoprazan versus proton-pump inhibitors for gastroesophageal reflux disease: a systematic review and meta-analysis. *Dig Dis Sci* 2021;66(1):19–28. doi:10.1007/s10620-020-06141-5
39. Dong SQ, Singh TP, Wei X, Yao H, Wang HL. Review: a Japanese population-based meta-analysis of vonoprazan versus PPI for *Helicobacter pylori* eradication therapy: Is superiority an illusion? *Helicobacter* 2017;22(6). doi:10.1111/hel.12438.
40. Echizen H. The first-in-class potassium-competitive acid blocker, vonoprazan fumarate: pharmacokinetic and pharmacodynamic considerations. *Clin Pharmacokinet* 2016;55(4):409-18. doi:10.1007/s40262-015-0326-7.
41. Miftahussurur M, Pratama Putra B, Yamaoka Y. The potential benefits of vonoprazan as *Helicobacter pylori* infection therapy. *Pharmaceuticals (Basel)* 2020;13(10):276. doi:10.3390/ph13100276.

42. Shinozaki S, Kobayashi Y, Osawa H, Sakamoto H, Hayashi Y, Lefor AK, et al. Effectiveness and safety of vonoprazan versus proton pump inhibitors for second-line *Helicobacter pylori* eradication therapy: systematic review and meta-analysis. *Digestion* 2021;102(3):319-25. doi:10.1159/000504939.
43. Otyepka M, Berka K, Anzenbacher P. Is there a relationship between the substrate preferences and structural flexibility of cytochromes P450? *Curr Drug Metab* 2012;13(2):130-42. doi:10.2174/138920012798918372.
44. Sevrioukova IF, Poulos TL. Understanding the mechanism of cytochrome P450 3A4: recent advances and remaining problems. *Dalton Trans* 2013;42(9):3116-26. doi:10.1039/c2dt31833d.
45. Dundee J. The mechanism of oxygen binding, cooperativity in hemoglobin: a tutorial. [Cited Mar 23, 2024]. Available from: <https://community.middlebury.edu/~sontum/chemistry/students/dundee/index.html>
46. Nakatani K, Ishikawa H, Aono S, Mizutani Y. Identification of essential histidine residues involved in heme binding and Hemozoin formation in heme detoxification protein from *Plasmodium falciparum*. *Sci Rep* 2014;4:6137. doi:10.1038/srep06137.
47. Seger ST, Rydberg P, Olsen L. Mechanism of the N-hydroxylation of primary and secondary amines by cytochrome P450. *Chem Res Toxicol* 2015;28(4):597-603. doi:10.1021/tx500371a.
48. Wang Y, Wang C, Wang S, Zhou Q, Dai D, Shi J, et al. Cytochrome P450-based drug-drug interactions of vonoprazan *in vitro* and *in vivo*. *Front Pharmacol* 2020;11:53. doi:10.3389/fphar.2020.00053.
49. Manimekalai K, Codi RS, Veerathinakumar NK, Ananth V. Potassium-competitive acid blocker: a newer target in the treatment of acid peptic disorder. *SBV Basic Clinical and Applied Health Science* 2023;6(2): 33–8. doi:10.5005/jp-journals-10082-03182
50. Jung YS, Kim EH, Park CH. Systematic review with meta-analysis: the efficacy of vonoprazan-based triple therapy on *Helicobacter pylori* eradication. *Ailment Pharmacol Ther* 2017;46(2):106–14. doi:10.1111/apt.14130.