

Key Highlights on the Management of Acid-Related Diseases

SPEAKER:

Prof. Somchai Leelakusolvong, M.D.

President of Gastroenterological Association of Thailand,
 Siriraj Hospital

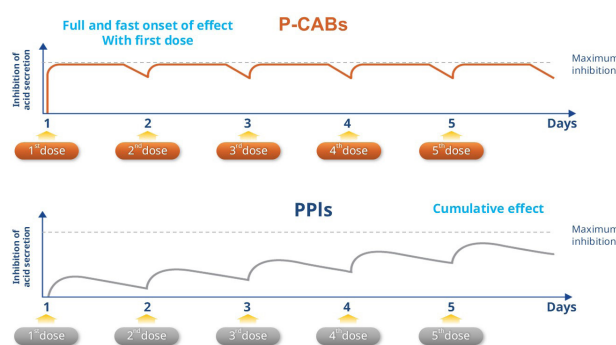


บทบาทของ P-CABs ในการรักษา Acid-Related Diseases (ARDs) และข้อมุดความปลอดภัยของยาในระยะยาว โดยยากลุ่ม P-CABs ในประเทศไทยที่จะกล่าวถึงคือ vonoprazan ซึ่งมีคุณสมบัติดังต่อไปนี้ คือ vonoprazan มีลักษณะการ binding แบบ ionic และ reversible มีความคงตัวในสภาวะกรด ค่าครึ่งชีวิตยาวประมาณ 9 ชั่วโมง ไม่เป็น prodrug มี metabolism ส่วนใหญ่ผ่าน CYP3A4-5 สามารถยับยั้งการทำงานของ proton pump ได้ทั้งใน active phase และ resting phase สามารถรับประทานก่อนหรือหลังมื้ออาหารได้ และให้ประสิทธิภาพสูงสุดได้ตั้งแต่ dose แรกที่รับประทาน ในขณะที่ PPIs มีลักษณะการ binding แบบ covalent และ irreversible ไม่คงตัวในสภาวะกรด ค่าครึ่งชีวิตสั้นกว่าโดยทั่วไปไม่เกิน 5 ชั่วโมง ต้องอาศัยการจับกับ hydrogen เป็น sulphenamide

form จึงจะไปยับยั้ง proton pump ได้ จึงถือเป็น prodrug ซึ่งต้องผ่านการ absorb ที่ proximal small bowel ก่อนจึงจะทำงานได้ ยับยั้งการทำงานของ proton pump ได้เฉพาะที่อยู่ใน active phase เท่านั้น ส่วนใหญ่ประมาณ 3 ใน 5 จะมี metabolism ผ่าน CYP2C19 ที่เหลือเป็น CYP3A4-5 หรือ non-enzymatic pathway ในบางตัว ทั้งนี้ PPI จำเป็นต้องรับประทานก่อนอาหาร รวมถึงต้องรับประทาน PPI ซ้ำไประยะหนึ่งก่อนจึงจะได้ full effect

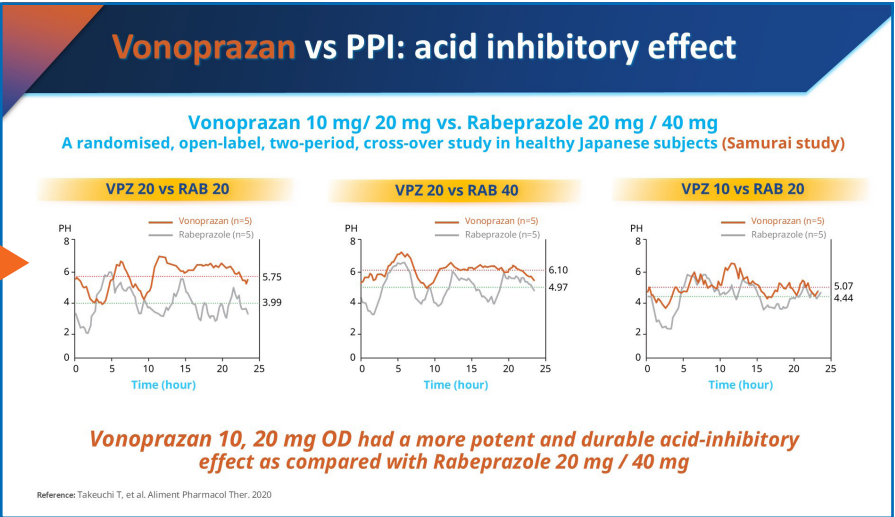
จากภาพจำลอง acid inhibition effect ของ vonoprazan กับ PPI พบว่า vonoprazan สามารถให้ maximum acid inhibition ได้ตั้งแต่ dose แรกที่รับประทาน ในขณะที่ PPI ต้องรับประทานไป 4-5 วัน จึงจะได้ maximum acid inhibition (ดังรูปที่ 1) จึงเป็นเหตุผลหนึ่งที่ทำให้สามารถลดระยะเวลาการใช้ vonoprazan ในการกำจัดเชื้อ *H. pylori* ได้สั้นลงกว่าการใช้ PPI

Time course of acid inhibition by P-CABs and PPIs

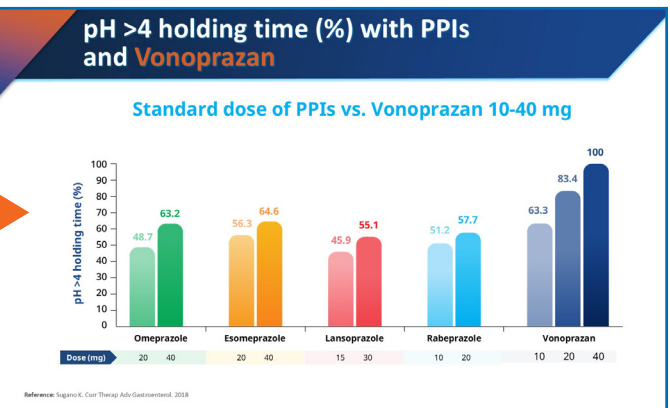


Reference: Hunt RH & Scarpignato C. Curr Treat Options Gastroenterol. 2018

มีการศึกษาเปรียบเทียบ acid inhibitory effect ของ vonoprazan ขนาด 10 และ 20 มิลลิกรัม กับ rabeprazole ขนาด 20 และ 40 มิลลิกรัม วันละครั้งในอาสาสมัครสุขภาพดี (SAMURAI Study) พบว่าค่าเฉลี่ยของระดับ pH ในกลุ่มที่ได้รับ rabeprazole คือ 3.90-4.97 ส่วนกลุ่มที่ได้รับ vonoprazan มีค่าเฉลี่ยของระดับ pH อยู่ที่ 5.07-6.10 ซึ่งสูงกว่า แสดงให้เห็นถึงความแรงในการยับยั้งการหลั่งกรดได้ดีกว่า rabeprazole (ดังรูปที่ 2)



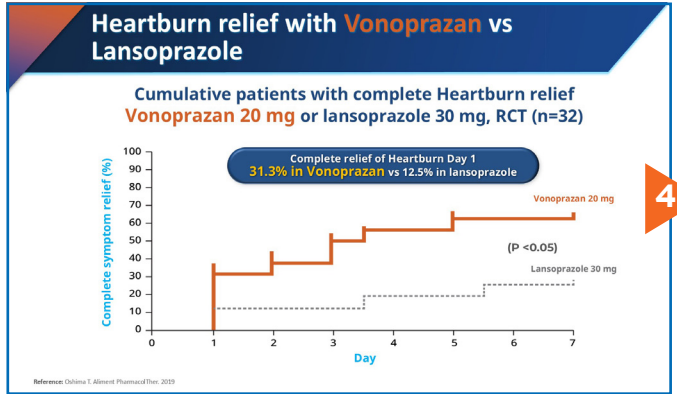
เมื่อทำการศึกษาถึงระยะเวลาที่มี pH มากกว่า 4 (pH above 4 holding time) ของ vonoprazan ที่ขนาด 10, 20 และ 40 มิลลิกรัม เปรียบเทียบกับ PPIs ขนาดมาตรฐาน พบว่า vonoprazan ทุกขนาดสามารถให้ระยะเวลาที่มี pH มากกว่า 4 ได้สูงกว่า PPI ทุกตัว (ดังรูปที่ 3)



วัตถุประสงค์ในการรักษา ARDs แต่ละโรคต้องการ gastric pH ที่แตกต่างกัน ได้แก่ Duodenal Ulcer (DU) ต้องมี pH มากกว่า 3 โดยใช้เวลาในการรักษา (healing) 3-4 สัปดาห์, Reflux Esophagitis (EE) ต้องมี pH มากกว่า 4 โดยใช้เวลาในการรักษา (healing) ประมาณ 8 สัปดาห์ ส่วน Helicobacter pylori (H. pylori) ต้องการ pH มากกว่า 5 ซึ่งเป็นเป้าหมายเพื่อใช้ในการกำจัดเชื้อ

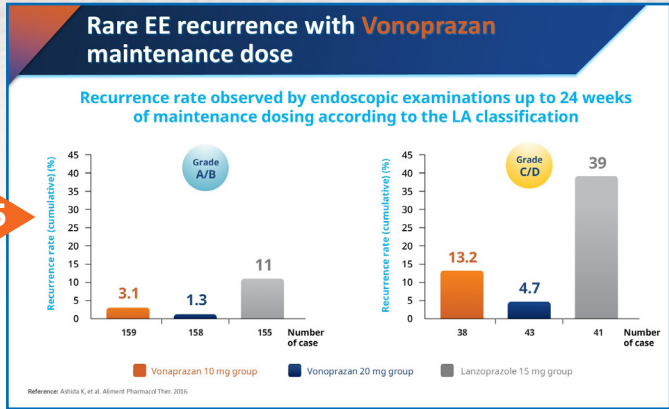
การใช้ vonoprazan ใน Reflux Esophagitis

ข้อมูลจากการศึกษาแบบ non-inferiority trial เพื่อเปรียบเทียบ vonoprazan 20 มิลลิกรัม กับ lansoprazole 30 มิลลิกรัม ในการควบคุมอาการ heartburn ในผู้ป่วย 32 ราย พบว่าที่ Day 1 vonoprazan สามารถควบคุมอาการ heartburn ได้มากกว่า (31.3%) กลุ่มที่ได้รับ lansoprazole (12.5%) อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ $p < 0.05$ (ดังรูปที่ 4) นอกจากนี้แล้วมีการศึกษาถึงอัตราการหายจากอาการ heartburn (resolution rate) โดยเทียบกับ PPIs พบว่า odd ratio (OR) ที่ Day 1 และ Day 7 เท่ากับ 17% และ 39% ตามลำดับ ซึ่งมีความแตกต่างกันอย่างชัดเจน



การศึกษาถึงผลต่อการควบคุม EE ณ เวลา 4 และ 8 สัปดาห์ พบว่ายังมีความรุนแรงของโรคมากขึ้น (severe grades) ประสิทธิภาพของ PPI ต่อการ healing จะยิ่งน้อยลง ดังตัวอย่าง esomeprazole อย่างไรก็ตามการศึกษาระสิทธิภาพของ vonoprazan และ lansoprazole ใน EE ชนิดที่มีความรุนแรงน้อย (mild grades) ให้ผลไม่แตกต่างกันแต่ vonoprazan จะให้ผลดีกว่า lansoprazole อย่างชัดเจนในกรณีที่เป็นชนิดที่มีความรุนแรงมาก (severe Grades C/D)

การศึกษา Maintenance study ของ vonoprazan 10 และ 20 มิลลิกรัม เทียบกับ lansoprazole 15 มิลลิกรัม ดูผล ณ เวลา 24 สัปดาห์ พบอัตราการเป็นซ้ำ (recurrence rate) ในกลุ่มที่ได้รับ vonoprazan น้อยกว่ากลุ่มที่ได้รับ lansoprazole ในกลุ่มผู้ป่วยที่มีความรุนแรงน้อย (mild Grades A/B) โดยจะพบความแตกต่างที่ชัดเจนในกลุ่มผู้ป่วยที่มีความรุนแรงมาก (severe Grades C/D)



กล่าวคือ 13% ในผู้ที่ได้รับ vonoprazan เทียบกับ 39% ในผู้ที่ได้รับ lansoprazole (ดังรูปที่ 5)

การศึกษาในผู้ป่วย EE จำนวน 1,024 ราย ของ Lorence Laine ที่มีการตีพิมพ์ในปี 2023 โดยเปรียบเทียบการใช้ vonoprazan 20 มิลลิกรัม กับ lansoprazole 30 มิลลิกรัม เป็นเวลา 8 สัปดาห์ (acute phase) หลังจากนั้นจะมีการสุ่มผู้ป่วยเป็น 3 กลุ่มให้ได้รับ vonoprazan 10, 20 มิลลิกรัม และ lansoprazole 15 มิลลิกรัม ต่อไปอีก 6 เดือน (maintenance phase) ผลการศึกษาใน acute phase พบว่า vonoprazan 20 มิลลิกรัม มีความแตกต่างกับ lansoprazole 30 มิลลิกรัม หรือมี therapeutic gain เท่ากับ 8.7% ในทุกกลุ่มความรุนแรง (all grades) และเท่ากับ 20% ในกลุ่มที่มีความรุนแรงมาก (severe grades C/D) ส่วนผลใน maintenance phase ณ เวลา 6 เดือน พบว่า vonoprazan ทั้ง 10 และ 20 มิลลิกรัม ให้ผลดีกว่ากลุ่มที่ได้รับ lansoprazole 15 มิลลิกรัม นอกจากนี้มีการศึกษา Maintenance study โดยรวบรวมจากสามการศึกษา พบว่า ณ เวลา 6 เดือน ทั้ง vonoprazan 10 และ 20 มิลลิกรัม ให้ผลดีกว่า lansoprazole 15 มิลลิกรัม เช่นกัน

การศึกษาในผู้ป่วย EE Grade C/D จำนวน 9,267 ราย ที่มีการรวบรวมจาก RCT 13 การศึกษาพบ treatment failures ช่วง acute phases ในกลุ่มที่ได้รับ vonoprazan เพียง 6% เทียบกับ 21% ในกลุ่มที่ได้รับ PPI ซึ่งเมื่อพิจารณาจากกราฟจะเห็นว่าทั้งประสิทธิภาพและความปลอดภัยของ vonoprazan 20 มิลลิกรัม นั้นดีกว่า esomeprazole 40 มิลลิกรัม ส่วนการศึกษา maintenance phases ในผู้ป่วย 1,834 ราย พบ treatment failures ในกลุ่มที่ได้รับ vonoprazan เท่ากับ 21% เทียบกับ 30% ในกลุ่มที่ได้รับ PPI และเมื่อพิจารณาจากกราฟจะเห็นว่าทั้งประสิทธิภาพและความปลอดภัยของ vonoprazan นั้นดีกว่า PPI เช่นกัน

สำหรับในประเทศไทยอ้างอิงจาก Thailand guideline 2020 for medical management of gastroesophageal reflux diseases ได้มีการระบุถึงการให้ P-CAB ใน Statement 19 ว่า P-CAB มีประสิทธิภาพดีไม่ด้อยไปกว่า PPI ในการ healing and maintenance healed EE และ P-CAB มีแนวโน้มที่มีอัตราการ heal EE ได้ดีกว่า PPI โดยเฉพาะในผู้ป่วยที่มี severe EE

กล่าวโดยสรุปการใช้ vonoprazan ใน GERD สามารถใช้บรรเทาอาการ heartburn ตั้งแต่ dose แรก มีประโยชน์ในผู้ป่วย erosive esophagitis ชนิดที่มีความรุนแรงมาก (LA Grade C/D) รวมถึงพบอัตราการเป็นซ้ำได้น้อยกว่า 10%

การใช้ vonoprazan ในการกำจัดเชื้อ H. pylori

จากการศึกษาของ นพ.รัฐกร พบความชุกของเชื้อ H. pylori ในประเทศไทย 28.2% โดยพบมากที่สุด ในภาคตะวันออกเฉียงเหนือและน้อยสุดในภาคใต้ การกำจัดเชื้อ H. pylori นั้นต้องการภาวะที่มี intragastric pH มากกว่า 5 เนื่องจากที่ภาวะนี้จะทำให้ H. pylori แบ่งตัวมากขึ้น และมีความไวต่อยาปฏิชีวนะ โดยเฉพาะ amoxicillin และ clarithromycin ได้ดีขึ้น

ในปัจจุบัน Maastricht VI/Florence consensus report นำเสนอแนวทางการใช้สูตรยาเพื่อกำจัดเชื้อ H. pylori โดยพิจารณาจากการดื้อต่อยา clarithromycin ว่ามากหรือน้อยกว่า 15% เป็นเกณฑ์ โดย first-line แนะนำให้ใช้ bismuth quadruple therapy หรือ clarithromycin triple therapy (หากการดื้อต่อยา clarithromycin มีน้อยกว่า 15%) หรือ non-bismuth quadruple therapy หรือ concomitant therapy (หากการดื้อต่อยา clarithromycin มีมากกว่า 15%) ทั้งนี้ได้มีการระบุใน Statement 9 ว่าการใช้ P-CAB ร่วมกับยาปฏิชีวนะในสูตรกำจัดเชื้อ H. pylori ให้ผลดีกว่า หรือไม่ด้อยไปกว่า การใช้ PPI based triple therapy สำหรับใช้เป็น first-line หรือ second-line และให้ผลดีกว่าในผู้ป่วยที่มีการดื้อต่อยาปฏิชีวนะ

การศึกษาทางคลินิกในประเทศไทยโดย พญ.วโรชา พบว่าการให้ vonoprazan based แบบ dual therapy 14 วัน และ vonoprazan based แบบ triple therapy 14 วัน ให้ผลการกำจัดเชื้อ H. pylori ค่อนข้างต่ำ แต่เมื่อเพิ่มขนาดของ vonoprazan เป็น 60 มิลลิกรัมต่อวัน แบบ triple therapy 7 วัน และเมื่อเพิ่ม bismuth ในสูตรยาสำหรับการรักษา 14 วัน พบว่าสามารถให้อัตราการกำจัดเชื้อ H. pylori ได้สูงกว่า 90% ส่วนการศึกษาแบบ Meta-analysis โดยรวบรวมจาก 9 การศึกษา (รวมการศึกษาในประเทศไทย โดย นพ.เฉลิมรัฐ) เปรียบเทียบการใช้ vonoprazan กับ PPI ในการกำจัดเชื้อ H. pylori สำหรับ first-line therapy พบว่า vonoprazan based ให้อัตราการกำจัดเชื้อได้สูงกว่า 90% ในขณะที่สูตรยาที่ใช้ PPI based ให้ผลประมาณ 80% ส่วนการใช้ P-CAB ใน second และ third-line therapy ยังคงต้องการข้อมูลเพิ่มเติม ทั้งนี้ ACG Clinical Practice Guideline ซึ่งตีพิมพ์ในปี 2024 กล่าวถึงแนวทางการใช้ยากำจัดเชื้อ H. pylori ในผู้ป่วย โดยแนะนำให้ใช้ P-CAB แบบ triple therapy ในกลุ่มผู้ป่วยที่ไวต่อยาปฏิชีวนะ และใช้ P-CAB แบบ dual therapy ในกลุ่มผู้ป่วยที่ยังไม่เคยได้รับการรักษามาก่อน ดังแสดงในตารางที่เป็นช่องสีเหลือง (suggested) (ดังรูปที่ 6)

ACG Clinical Guideline: Treatment of *Helicobacter pylori* Infection

ACG Clinical Practice Guideline

Treatment of *H. pylori* Infection in North America

Regimen	Treatment Naive	Treatment-Experienced (Salvage)		Penicillin Allergy
		Empiric	Proven antibiotic sensitivity	
Optimized Bismuth Quadruple	☑☑☑	☑☑	☑☑	☑☑☑*
Rifabutin Triple	☑☑	☑☑	☑☑	
Vonoprazan Dual	☑☑	?	?	
Vonoprazan Triple			☑☑	
Levofloxacin Triple			☑☑	

☑☑☑ Recommended ☑☑ Suggested ? May be considered when other treatments are not options

* When Bismuth Quadruple Therapy not an option, consider referral for formal penicillin allergy testing and/or desensitization

Chey WD, et al. The American Journal of GASTROENTEROLOGY 2024

6

กล่าวโดยสรุปการใช้สูตรยา vonoprazan based นั้นให้ผลอัตราการกำจัดเชื้อ *H. pylori* ที่ดีกว่า PPI based สามารถใช้ระยะเวลาในการรักษาสั้นกว่าจาก 14 วันเป็น 7-10 วัน ส่วนการใช้แบบ dual therapy ยังคงต้องการข้อมูลการศึกษาเพิ่มเติม

การใช้ vonoprazan ในผู้ป่วย Peptic ulcer diseases

ผลการศึกษา multicenter, randomized non-inferiority trial จากโรงพยาบาลศิริราช ในผู้ป่วยที่มีภาวะเลือดออกทางเดินอาหารส่วนต้น (UGIB) โดยให้ vonoprazan ขนาด 20 มิลลิกรัม รับประทานวันละ 2 ครั้งเป็นเวลา 3 วัน ตามด้วย 20 มิลลิกรัม วันละครั้งต่ออีก 28 วัน เปรียบเทียบกับการให้ pantoprazole ชนิดฉีดเป็นเวลา 3 วัน ตามด้วย omeprazole 20 มิลลิกรัม รับประทานวันละ 2 ครั้งต่ออีก 28 วัน พบว่า vonoprazan ให้ผลดีกว่า PPI อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติในแง่ของการเกิด rebleeding ภายใน 30 วัน รวมถึง secondary end points ซึ่งได้แก่ bleeding ณ เวลา 3, 7 วัน, mortality และ rescue therapy ในกลุ่มที่ได้รับ vonoprazan เกิดน้อยกว่า PPI อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ

ความปลอดภัยของ vonoprazan

ข้อมูลจาก systemic review, meta-analysis รวบรวมจาก 77 การศึกษาพบว่า adverse events ของ vonoprazan ไม่ต่างจาก PPI และอยู่ในเกณฑ์ที่ยอมรับได้ โดยข้อมูลเป็นเวลา 2 ปี จากการใช้ vonoprazan 10, 20 มิลลิกรัมและ lansoprazole 15 มิลลิกรัม พบว่าระดับ serum gastrin เพิ่มขึ้นในทุกกลุ่ม และลดลงได้เมื่อหยุดยา นอกจากนี้ยังมีการศึกษาถึงความปลอดภัยระยะยาว 5 ปี ของการใช้ vonoprazan ขนาด 20 มิลลิกรัม และ lansoprazole 30 มิลลิกรัม ในผู้ป่วย EE (ดังรูปที่ 7) ผลคือไม่พบ neoplastic/dysplastic of epithelial cells ทั้งสองกลุ่ม, พบอุบัติการณ์การเกิด parietal protrusion/hyperplasia, foveolar hyperplasia,

G-cell hyperplasia และ ECL-cell hyperplasia ในกลุ่มที่ได้รับ vonoprazan สูงกว่ากลุ่ม lansoprazole แต่ไม่มีนัยสำคัญทางสถิติ

Vonoprazan: 5-Y Long-term safety

Histopathology	Vonoprazan (%)	Lansoprazole (%)
Neoplastic/dysplastic of epithelial cells	0	0
Parietal cell protrusion/hyperplasia	93.6	78.9
Foveolar hyperplasia	4.6	3.5
G-cell hyperplasia	85.3	70.2
ECL-cell hyperplasia	1.8	1.8

7

• For the effect on gastric mucosa of maintenance treatment with vonoprazan for 260 weeks (5 years), the incidences of protrusion/hyperplasia of wall cells and hyperplasia of G cells were consistently high after the start of the maintenance phase in both groups. The incidence of hyperplasia of crypt epithelial cells was low during the maintenance phase in both groups; however, it tended to be higher in the vonoprazan group than in the lansoprazole group.
 • The incidence of proliferation of endocrine cells was low during the maintenance phase in both groups but increased at Week 260 of the maintenance phase. On the other hand, malignant alteration by central assessment was not observed during the period from the start of the healing phase to Week 260 of the maintenance phase in both vonoprazan and lansoprazole groups.
 • Regarding the safety, incidences of TEAEs and serious TEAEs in the maintenance phase were comparable to those in the lansoprazole group.

Reference: Perrotin et al. BMC Gastroenterology (2023) 23:139

อย่างไรก็ตามการใช้ vonoprazan ส่วนใหญ่มักเป็นการใช้ระยะสั้นเท่านั้น ยกเว้นใน maintenance EE และ prevention of peptic ulcer ในผู้ป่วยที่มีการใช้ NSAIDs/ASA ระยะยาว

vonoprazan มีข้อบ่งชี้ดังรูปที่ 8 โดย AGA clinical practice update 2024 แนะนำว่า vonoprazan ควรใช้ในการรักษา *H. pylori* อาจใช้ใน severe EE ในผู้ที่รักษาด้วย PPI ไม่ได้ผล (PPI failure) และในผู้ป่วย peptic ulcer ที่ดื้อต่อการรักษาด้วย PPI (refractory to PPI)

Vonoprazan indication

Indication	Dose		Number of daily doses	Treatment period
	10 mg	20 mg		
Gastric ulcer	-	✓	Once	Up to 8 weeks
Duodenal ulcer	-	✓	Once	Up to 6 weeks
Reflux esophagitis	-	✓	Once	Usually up to 4 weeks
Maintenance of healing of reflux esophagitis	✓	(if needed) ✓	Once	-
Suppression of recurrence of DU or DU during treatment with low dose aspirin	✓	-	Once	-
Suppression of recurrence of GU or DU during treatment with NSAIDs	✓	-	Once	-
Adjuvant treatment of <i>H.pylori</i> eradication	-	✓	Twice	At 7 days

8

ในประเทศไทยข้อบ่งชี้ของ vonoprazan ที่ได้รับการอนุมัติแล้วได้แก่ reflux esophagitis (all grades), gastric ulcer, duodenal ulcer, *H. pylori* infection, prevention of recurrent ulcer of NSAIDs and low dose aspirin และ maintenance of EE

Disclaimer:

This content is provided for HCPs only.
 Copyright©2025 Takeda (Thailand) Limited. All rights reserved. Takeda and Takeda logo are registered trademarks of Takeda Pharmaceutical Company Limited.

