

<https://doi.org/10.31146/1682-8658-ecg-212-4-86-92>

Калий-конкурентные ингибиторы протонной помпы — состояние и перспективы использования

Ортенберг Э. А., Ляпина М. В., Дороднева Е. Ф.

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Тюменский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (625023, Тюмень, ул. Одесская, д. 54, Россия)

Для цитирования: Ортенберг Э. А., Ляпина М. В., Дороднева Е. Ф. Калий-конкурентные ингибиторы протонной помпы — состояние и перспективы использования. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2023;212(4): 86–92. DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-212-4-86-92

✉ Для переписки:

**Ортенберг Эдуард
Анатольевич**

edort72@gmail.com

Ортенберг Эдуард Анатольевич, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой клинической фармакологии и доказательной медицины

Ляпина Мария Витальевна, к.м.н., доцент кафедры факультетской терапии

Дороднева Елена Феликсовна, д.м.н., профессор, профессор кафедры факультетской терапии

Резюме

Цель. Суммировать оценки влияния использования калий-конкурентных ингибиторов протонной помпы в алгоритмах фармакотерапии пациентов с язвенной болезнью, ГЭРБ на результаты лечения.

Материал и методы. Проанализированы наиболее масштабные (как правило) публикации последнего пятилетия, посвященные рассматриваемой проблеме. Поиск проводился по ключевым словам в информационной базе Pubmed (ncbi.nlm.nih.gov).

Выводы. Калий-конкурентные кислотные блокаторы (К-ККБ), по сравнению с «традиционными» препаратами этого класса (ингибиторы протонной помпы) обладают преимуществами с клинических и фармакоэкономических позиций как при язвенной болезни (в частности, в рамках эрадикационной терапии), так и при гастро-эзофагальной рефлюксной болезни. Подтверждение этих данных в условиях использования К-ККБ у пациентов РФ представляется целесообразным.

Ключевые слова: вонопрозан, тегопрозан, калий-конкурентные кислотные блокаторы, эрадикационная терапия, ГЭРБ

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

EDN: PYUUED





Competitive proton pump inhibitors — status and Prospects of use

E. A. Ortenberg, M. V. Lyapina, E. F. Dorodnyeva

Tyumen State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation, Tyumen, Russia (54, Odesskaya st., Tyumen, 625023, Russia)

For citation: Ortenberg E. A., Lyapina M. V., Dorodnyeva E. F. Competitive proton pump inhibitors — status and Prospects of use. *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2023;212(4): 86–92. (In Russ.) DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-212-4-86-92

✉ *Corresponding author:*

Edward A.

Ortenberg

edort72@gmail.com

Edward A. Ortenberg, PhD, MD, Prof., head of the Department of Clinical Pharmacology; ORCID: 0000-0002-7359-0238.

Maria V. Lyapina, PhD, assistant professor at the Department of faculty therapy; ORCID: 0000-0002-9608-2746, Researcher ID: N-8462-2016, Scopus Author ID: 57189620652, SPIN: 4530-5626

Elena F. Dorodnyeva, PhD, MD, Prof., professor at the Department of faculty therapy; ORCID: 0000-0001-7203-5729, Researcher ID: D-7613-2015, Scopus Author ID: 7801395576

Summary

Purpose. To summarize the estimates of the effect of the use of potassium-competitive proton pump inhibitors in pharmacotherapy algorithms for patients with peptic ulcer disease, GERD on treatment outcomes.

Material and methods. The most large-scale (as a rule) publications of the last five years devoted to the problem under consideration are analyzed. The search was carried out by keywords in the Pubmed information database (ncbi.nlm.nih.gov).

Findings. Potassium-competitive acid blockers (P-CABs), in comparison with «traditional» drugs of this class (proton pump inhibitors), have advantages from a clinical and pharmacoeconomic point of view both in peptic ulcer disease (in particular, as part of eradication therapy) and in gastro-esophageal reflux disease. Confirmation of these data in the conditions of use of K-CCB in patients of the Russian Federation seems appropriate.

Keywords: vonoprazan, tegoprazan, potassium-competitive acid blockers, eradication therapy, GERD

Conflict of interest. Authors declare no conflict of interest.

«Классические» ингибиторы протонной помпы (ИПП – омепразол и его многочисленные аналоги) уже более 40 лет составляют основу противокислотной терапии, в первую очередь, при язвенной болезни и ГЭРБ. Вместе с тем, примерно 10 лет назад в отечественной литературе появились первые упоминания [1] о благоприятных возможностях использования ИПП, отличающихся по механизму ингибирующего эффекта от традиционных средств этой группы, а с клинической точки зрения – оказывающих более быстрый и стабильный противокислотный эффект и лишенных ряда негативных свойств классических препаратов. В англоязычной литературе они достаточно давно обозначаются аббревиатурой (P-CABs) – калий-конкурентные кислотные блокаторы (К-ККБ).

Основной массив данных о К-ККБ (рандомизированные плацебо-контролируемые исследования – РКИ, метаанализы, систематизированные обзоры) представлен в литературе последнего пятилетия и знакомство с ним может дать практическим врачам пищу для размышлений. В настоящее время эта группа представлена главным образом препаратами вонопразан (В) и тегопразан (Т) (а также их комбинациями с антибиотиками в рамках

эрадикационной терапии), кроме того, ряд аналогов проходит различные фазы клинических испытаний. Первый препарат этой группы ревопразан не продемонстрировал преимуществ перед ИПП и практически не используется [2], а информация о недавно полученном фексупразане сводится пока к единичным сообщениям [3].

Все «классические» ИПП ковалентно связывают цистеин 813 α-субъединицы желудочной H⁺-K⁺-АТФазы, что ведет к блокаде этого фермента. Омепразол, кроме того, способен блокировать цистеин 892, а пантопризол – цистеин 822 на экстрацитоплазматической поверхности энзима. Ингибирование при этом возможно только в кислой среде, в которой эти пролекарства переходят в активную форму (активация протонной помпы), а полный эффект наступает после применения нескольких последовательных доз.

К-ККБ, в свою очередь, образуют с компонентами протонной помпы (калий-связывающим доменом) ионные связи вне зависимости от внутрипротоковой pH, обратимо блокируя присоединение ионов калия к местам связывания в париетальной клетке. Их эффект проявляется полностью уже после применения первой дозы, давая им преимущество

перед ИПП, например, в таких ситуациях, как тяжелый эрозивный эзофагит и НПВС-зависимые эрозии и язвы [4].

В обзоре [5], посвященном, в первую очередь, использованию В, подчеркивается, что, в отличие от ряда ИПП, в чей метаболизм вовлечен цитохром P450 (CYP) 2C19, фармакогенетический полиморфизм которого может изменять клиническую эффективность этих средств, влияние CYP 2C19 на К-ККБ не распространяется и адекватное снижение секреции достигается практически у всех пациентов. Существенным преимуществом является и длительность эффекта одной дозы К-ККБ – порядка 24 часов, что препятствует ночным «прорывам» кислотности, наблюдаемым при использовании ИПП [6,7]. Например, в первой фазе клинических испытаний В на здоровых добровольцах (Япония, Великобритания) интрагастральный pH был выше 4 уже через 4 часа после введения препарата и поддерживался в течение 24 часов. pH выше 5 сохранялся в течение суток при 7-дневном введении 40 мг В практически у 100% испытуемых [8]. Это представляется особенно существенным, поскольку эрадикационная эффективность амоксициллина и кларитромицина (в отличие от метронидазола) напрямую зависит от степени снижения кислотности [9].

В одном из первых метаанализов (22 РКИ), где сравнивали терапевтический эффект В в дозах 10 и 20 мг в день с «линейкой» ИПП при ГЭРБ (финальная эндоскопическая оценка – через 6 месяцев), сделано заключение, что вторая из доз В оказывает существенно более выраженное действие, чем любой из препаратов сравнения (лансо-, рабе-, эзомепразол) [10].

Эти свойства, очевидно, стали основанием для недавнего включения В в алгоритмы как стартовой, так и поддерживающей терапии, в частности, в Китае для лечения как ГЭРБ, так и язвенной болезни [11], а также при тяжелом рефлюкс-эзофагите в последнем варианте клинических рекомендаций лечения ГЭРБ в Японии [12].

Недавний анализ 7 РКИ [13], включавших 1168 пациентов азиатского региона (в основном – Япония, а также Корея и Таиланд) продемонстрировал достоверное преимущество К-ККБ (практически – в 573 случаях – использовался В) в схемах эрадикационной терапии в сравнении с ИПП (оме-, лансо-, рабе-, эзомепразол, всего 575 случаев) при оценке результатов как у пациентов, включенных в исследование (intention to treat), так и завершивших его; в последнем варианте соотношение уровня эрадикации составило 89.0% vs. 74.2%; RR = 1.14, 95% CI – 1.03–1.26, $p < 0.01$). Курс лечения составлял 7 дней. Разницы в числе и тяжести нежелательных реакций (НР) между группами не выявлено, но уровень досрочного прекращения участия в исследовании в группе К-ККБ был ниже. Авторы подчеркивают такие преимущества эрадикационного режима, включающего К-ККБ, как быстрое наступление эффекта, длительное подавление кислотности с меньшей индивидуальной вариабельностью и минимальное влияние характера диеты. Следует отметить, что при использовании резервных вариантов эрадикации (salvage therapy) с включением

метронидазола либо ситафлоксацина вместо кларитромицина, достоверность различий в эффективности между группами нивелировались.

Последнее утверждение не подтверждается данными метаанализа [14], выполненного несколько раньше в Японии (6664 участника в 1 проспективном и 15 ретроспективных обсервационных исследованиях), где эрадикационная эффективность В и нескольких представителей группы ИПП сравнивалась при использовании именно метронидазола (в сочетании с амоксициллином) как препарата «второй линии» и была достоверно в пользу В (OR 1.51, 95% CI 1.27–1.81, $p < 0.001$). Высокая оценка сочетания В и современных схем антибиотикотерапии (в частности, фторхинолона 4 поколения ситафлоксацина в качестве эрадикационной терапии 3 линии) дана и другими исследователями [15, 16, 17].

Кроме того, в РКИ 3 фазы (642 участника, период наблюдения 24 недели) В в дозах как 10, так и 20 мг «не хуже» лансопразола предотвращал рецидивирование пептической язвы, возникавшей на фоне длительного приема НПВС (нестероидных противовоспалительных средств) [18], что подтвердилось в дальнейшем и для других ИПП [19].

Постепенно растут предпосылки использования К-ККБ не только в восточных регионах мира. Так, В РКИ 3 фазы, проведенном в исследовательских центрах США и Европы (1024 ранее нелеченных пациента с инфекцией *H. pylori*, подтвержденной позитивным ^{13}C уреазным дыхательным тестом) сравнивали эрадикационную эффективность традиционной тройной терапии (лансопразол – 30 мг, амоксициллин – 1000 мг, кларитромицин – 500 мг дважды в день) с аналогичным режимом, где вместо лансопразола в комбинацию был включен В (20 мг), а также с «двойной» терапией: В 20 мг – 2 раза плюс амоксициллин 1000 мг – 3 раза в день. Курс лечения во всех группах составил 14 дней.

При этом как тройная, так и двойная терапия комбинациями, содержащими В, привели к достоверно более высокому уровню эрадикации, в сравнении со стандартной терапией: соответственно, 80,8%, 77,2%, 68,5%; для тройной терапии 95% CI = 5.7–18.8; $P < 0.001$, для двойной – 95% CI = 1.9–15.4; $P = 0.013$). У пациентов с штаммами *H. pylori*, устойчивыми к кларитромицину, разница в пользу В была еще более яркой: тройная терапия – 65,8%, двойная – 69,6%, в то время как в группе лансопразола – 31,9%, соответственно, для двух режимов 95% CI составила 17.7–48.1; $P < 0.001$ и 20.5–52.6; $P < 0.001$. По числу возникших НР, как и в предыдущей работе, существенной разницы не обнаружено [20].

В РКИ (1024 участника с эрозивным эзофагитом из США и стран Европы, 111 центров) пациенты первые 8 недель получали 20 мг В либо 30 мг лансопразола в день однократно с последующей эндоскопической оценкой. Затем 878 участников с зафиксированным заживлением эрозий подвергали повторной рандомизации на три группы: В – 10 либо 20 мг или лансопразол 15 мг в течение 24 недель также с последующей эндоскопией. В обеих фазах исследования (лечебной и поддерживающей) В продемонстрировал достоверно более высокую

эффективность, причем в наибольшей степени (разница в пользу В – 15.7%; 95% CI – 2.5%–28.4%; $P < 0.001$) – при выраженном поражении пищевода (С и D согласно Лос-Анджелесской классификации) [21]. Правда, обнаружение *H. pylori* и наличие пищевода Баррета были критериями исключения из исследования, кроме того, на фоне приема В отмечено повышение уровня сывороточного гастрина.

Видимо, выявленная высокая эффективность В стимулировала проведение метаанализа (3 РКИ, включивших 1519 участников, в основном – США, а также Япония и Пакистан и 2 исследования иного дизайна, всего 1852 пациента), оценившего эффективность «двойной» эрадикационной терапии (В + амоксициллин) в сравнении с традиционными вариантами «тройной» терапии – В либо ИПП плюс амоксициллин и кларитромицин. Финальный уровень излечения в основной группе составил 88.5% (95% CI: 83.2–93.8%) – «не хуже», чем в тройной терапии, включавшей В и достоверно лучше, чем в группе ИПП ($RR = 1.15$, 95% CI: 1.05–1.25, $p = 0.001$). В случае наличия кларитромицин-резистентных штаммов *H. pylori* двойная терапия превосходила по эффективности тройную терапию, включавшую В (86.7% vs. 71.4%, $RR = 1.20$, 95% CI: 1.03–1.39, $p = 0.02$), достоверно уступая ей в отношении штаммов, чувствительных к кларитромицину (83.0% vs. 92.8%, $RR = 0.90$, 95% CI: 0.85–0.95, $p = 0.0002$). Число НР при двойной терапии было в целом ниже, чем при тройной, в частности, достоверно ($p = 0.01$) – в отношении возникновения диареи. Авторы считают, что двойная терапия на основе В – предпочтительный вариант при резистентности к кларитромицину [22] и даже предлагают её в качестве комбинации «первой линии» [23].

Более скромная активность К-ККБ (в основном – В), в сравнении с ИПП (лансопразол, эзомепразол и др.) зарегистрирована в другом недавнем метаанализе (7023 участника в 19 РКИ, 17 из которых проведены в Азиатском регионе; при оценке уровня эрадикации сравнивались РКИ с аналогичным дизайном – тройная либо квадротерапия): оба режима в одинаковой степени влияли на симптоматику ГЭРБ и эндоскопически верифицированные уровни заживления язв желудка и ДПК. Правда, В, в случае первичного использования, обеспечивал достоверно более высокий уровень эрадикации *H. pylori* ($RR 1.13$; 95% CI 1.04–1.22), в сравнении с ИПП [24]. Стоит отметить, что длительность курса лечения как К-ККБ, так и ИПП у включенных в анализ пациентов колебалась от 7 дней до 8 недель в зависимости от нозологии. Существенной разницы в числе НР между сравниваемыми режимами не наблюдалось.

Вместе с тем, использование режима, включающего В, наряду с «альтернативными» антибиотиками (тетрациклин, рифамбутин, фторхинолоны последних генераций) оценивается как оптимальная стратегия фармакотерапии рефрактерной инфекции *H. pylori* [25, 26].

В ряде экспериментальных и клинических исследований [27–31] сравнивали способность В и других антисекреторных средств предотвращать отделенные (обычно – на протяжении 4 либо 8 недель) кровотечения после эндоскопического рассечения

слизистой желудка для удаления опухолей либо полипов. В одном из них (метаанализ, включивший 1043 пациента) соотношения шансов (OR – odds ratio) возникновения кровотечения между группами В и ИПП равнялось 0.46 (95% CI: 0.25–0.86, $P = 0.015$), то есть, практически – в 2 раза реже. Высокая достоверность различий сохранялась и при сочетании В либо ИПП с цитопротектором ребамипидом (стимулятор образования простагландинов). При этом H_2 -блокаторы достоверно уступали как В, так и ИПП [29]. Аналогичные результаты, правда, с контролем через 2 недели, получены и в другом метаанализе близкого дизайна и числа участников [30], а также у пациентов, получавших на фоне данного вмешательства антитромботическую терапию [31].

Вместе с тем, по данным других работ сравнительно небольшого объема [32, 33] сроки заживления и размер рубца, в случае образования язвы после такого рассечения, фиксируемые через 4 и 8 недель приема, были примерно одинаковыми (близко к 100%) при применении ребамипида в сочетании как с В, так и с эзомепразолом, а также при прямом сравнении В с рабепразолом. Об отсутствии разницы в эффективности В и лансопразола в этой ситуации свидетельствуют и данные недавно опубликованного метаанализа (5 РКИ и ретроспективных исследований) [34].

Как упомянуто выше, в большинстве работ отмечена высокая степень безопасности В, особенно при кратковременном использовании. Вместе с тем, его длительное применение может сопровождаться гипергастринемией, в редких случаях – провоцировать развитие пневмонии, избыточного роста микрофлоры в тонком кишечнике, возникновение инфекции *C. difficile*, назофарингита, диареи, запоров, гастроэнтерита, экземы. Большинство этих осложнений (суммарно – порядка 5%), классифицировались как легкие [35]. В недавнем систематическом обзоре, целенаправленно посвященном вопросу безопасности В, включившем 10 исследований с 4100 участниками [36], также отмечен в целом её благоприятный профиль в случаях лечения эрозивного эзофагита, пептической язвы желудка либо ДПК, а также НПВС-ассоциированных повреждений желудка. В использовался как для стартовой, так и для поддерживающей терапии. Серьезные НР фиксировались реже, чем в 2% случаев, поражений печени не было. Авторы считают, что В безопаснее ИПП, в частности, лансопразола.

Наконец, в одной из недавних работ исследования фармакоэкономические аспекты использования В в сравнении с ИПП (рабепразол, эзомепразол) у пациентов с эрозивным эзофагитом с использованием Марковской модели. Рассмотрен вариант как стартового использования В, так и стратегии «step up» – применение В при неэффективности ИПП – и сделано заключение об экономической эффективности именно первого подхода – соответственно, 36, 41 и 77 тысяч иен на страховой случай [37]. Аналогичные заключения сделаны ранее в работе, где в качестве препарата сравнения использовался лансопразол. При этом справедливо оговорено, что фармакоэкономические оценки могут существенно отличаться в зависимости от

особенностей системы здравоохранения конкретной страны [38].

Большинство РКИ, посвященных Т, разработанному существенно позже В [39], выполнены в Корее («родине» препарата) одним и тем же исследовательским коллективом в рамках 3 фазы. Например, в многоцентровом РКИ (306 пациентов с язвенной болезнью желудка, получавших один раз в сутки в течение 8 недель Т в дозах 50 и 100 мг либо лансопразол – 30 мг с эндоскопическим контролем заживления язвы) все три режима оказались практически равноэффективными (95%) и сопоставимыми по числу и выраженности нежелательных эффектов (в основном – диспепсические расстройства). Степень повышения уровня гастрина в группах была идентичной и возвращалась к исходному уровню после окончания курса лечения, то есть Т показал себя не хуже (non-inferior), чем лансопразол в качестве противоязвенного средства [40].

Годом ранее в РКИ с аналогичным дизайном Т сравнивали с эзомепразолом (40 мг один раз в день) у пациентов с эрозивным эзофагитом степени А-Д по Лос-Анжелесской классификации. В отношении обеих доз Т было сделано аналогичное заключение – «не хуже», причем эффект всех трех режимов лечения оказался близким к 100% [41]. При этом в обоих упомянутых исследованиях эффективность меньшей и большей доз Т оказалась практически идентичной.

В дальнейшем в РКИ [42] сравнивали эффективность эрадикации *H. pylori* с использованием 7-дневного курса тройной терапии, где Т (50 мг) либо лансопразол (30 мг) сочетали с амоксициллином и кларитромицином в общепринятых дозах. Режим с Т оказался равноэффективным («не хуже»), соответственно, 69,3 и 67,3%. При этом в случае резистентности *H. pylori* к кларитромицину использование Т каких-либо заметных преимуществ не создавало. Влияния полиморфизма CYP2C19

либо различий в ингибирующих концентрациях антибиотиков на конечный результат в обеих группах также не выявлено, различий в переносимости режимов не было.

В РКИ небольшого объема эта же группа исследователей сравнила противокислотную эффективность Т (50 мг) с таковой В (20 мг) и эзомепразола (50 мг) у 16 здоровых субъектов при однократном введении на ночь путем длительной регистрации интрагастрального pH. Эффект всех трех препаратов определяли у каждого испытуемого («перекрестный» дизайн). Предварительно у участников определяли метаболизирующую активность CYP2C19. После введения Т интрагастральный pH повышался до уровня 4,0 быстрее, чем при других режимах – соответственно, через 1 и 4 часа; процент времени поддержания такого уровня pH на протяжении ночи (с 22,00 до 10,00 следующего дня) составлял для Т – 66%, для В – 60,5%, для эзомепразола – 36,1% – достоверно ниже, чем для К-ККБ. Длительность и уровень подавления кислотности для групп Т и В не зависел от фенотипа CYP2C19, в отличие от группы эзомепразола, где такая тенденция наблюдалась [43]. Примерно равная лансопразолу эффективность и безопасность Т обнаружена в недавно опубликованном РКИ и при поддерживающей терапии у пациентов с эрозивным эзофагитом нетяжелого течения [44].

Таким образом, представленные данные подтверждают целесообразность использования К-ККБ, в первую очередь, В, как альтернативного ИПП варианта противокислотной терапии, в частности, в рамках эрадикационной терапии второй линии при устойчивости к кларитромицину. Вместе с тем, их эффективность установлена, в основном, для жителей Японии и Кореи, что предполагает целесообразность ее дальнейшего подтверждения при использовании у пациентов других регионов мира [45], в том числе – России.

Литература | References

1. Maev I.V., Andreev D.N., Dicheva D.E., Goncharenko A. Yu. Pharmacotherapeutic aspects of the use of proton pump inhibitors. *Medical Bulletin of the Ministry of Internal Affairs*. 2013; 3(64): 9–14. (In Russ.)
Маев И. В., Андреев Д. Н., Дичева Д. Е., Гончаренко А. Ю. Фармакотерапевтические аспекты применения ингибиторов протонной помпы. *Медицинский вестник МВД*. 2013; 3(64): 9–14.
2. Mori H., Suzuki H. Role of Acid Suppression in Acid-related Diseases: Proton Pump Inhibitor and Potassium-competitive Acid Blocker. *J Neurogastroenterol Motil*. 2019; 25(1): 6–14. doi: 10.5056/jnm18139.
3. Lee K.N., Lee O.Y., Chun H.J. et al. Randomized controlled trial to evaluate the efficacy and safety of fexuprazan compared with esomeprazole in erosive esophagitis. *World J Gastroenterol*. 2022; 28(44):6294–6309. doi: 10.3748/wjg.v28.i44.6294.
4. Engevik A.C., Kaji I., Goldenring J.R. The Physiology of the Gastric Parietal Cell. *Physiol Rev*. 2020; 100(2): 573–602. doi: 10.1152/physrev.00016.2019.
5. Kiyotoki S., Nishikawa J., Sakaida I. Efficacy of Vonoprazan for *Helicobacter pylori* Eradication. *Intern Med*. 2020; 59(2): 153–161. doi: 10.2169/internalmedicine.2521–18.
6. Shibli F., Kitayama Y., Fass R. Novel Therapies for Gastroesophageal Reflux Disease: Beyond Proton Pump Inhibitors. *Curr Gastroenterol Rep*. 2020; 22(4):16. doi: 10.1007/s11894-020-0753-y.
7. Leowattana W., Leowattana T. Potassium-competitive acid blockers and gastroesophageal reflux disease. *World J Gastroenterol*. 2022; 28(28): 3608–3619. doi: 10.3748/wjg.v28.i28.3608.
8. 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. doi: 10.1111/apt.13121.
9. Sugimoto M., Yamaoka Y. Role of Vonoprazan in *Helicobacter pylori* Eradication Therapy in Japan. *Front Pharmacol*. 2018; 9: 1560. doi: 10.3389/fphar.2018.01560.
10. Miwa H., Igarashi A., Teng L. et al. Systematic review with network meta-analysis: indirect comparison of the efficacy of vonoprazan and proton-pump inhibitors for maintenance treatment of gastroesophageal reflux disease. *J Gastroenterol*. 2019; 54(8): 718–729. doi: 10.1007/s00535-019-01572-y.

11. New drug approved for market in China in 2019: TAK-438, Vonoprazan fumarate [Internet]. Available from: <https://www.chinazerchem.com/news/characteristics-of-food-additives-27520879.html>
12. Iwakiri K., Fujiwara Y., Manabe N. et al. Evidence-based clinical practice guidelines for gastroesophageal reflux disease 2021. *J Gastroenterol.* 2022; 57(4): 267–285. doi: 10.1007/s00535-022-01861-z.
13. Zhang M., Pang M., Zhang M. Efficacy and safety of potassium-competitive acid blockers versus proton pump inhibitors as *Helicobacter pylori* eradication therapy: a meta-analysis of randomized clinical trials. *Clinics (Sao Paulo).* 2022; 77: 100058. doi: 10.1016/j.clin-sp.2022.100058.
14. Shinozaki S., Kobayashi Y., Osawa H. 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: 319–325. doi: 10.1159/000504939.
15. Kim S.Y., Chung J.-W. Best *Helicobacter pylori* Eradication Strategy in the Era of Antibiotic Resistance. *Antibiotics (Basel).* 2020; 9(8): 436. doi: 10.3390/antibiotics9080436.
16. Mori H., Suzuki H. Update on quinolone-containing rescue therapies for *Helicobacter pylori* infection. *World J Gastroenterol.* 2020; 26(15): 1733–1744. doi: 10.3748/wjg.v26.i15.1733.
17. Wang S.-W., Yu F.-J., Kuo F.-C. et al., Rescue therapy for refractory *Helicobacter pylori* infection: current status and future concepts. *Therap Adv Gastroenterol.* 2023;16:17562848231170941. doi: 10.1177/17562848231170941.
18. 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. doi: 10.1136/gutjnl-2017-314010.
19. Marabotto E., Ziola S., Savarino V. et al. Vonoprazan Fumarate for the Treatment of Gastric Ulcers: A Short Review on Emerging Data. *Clin Exp Gastroenterol.* 2020; 13: 99–104. doi: 10.2147/CEG.S228352.
20. Chey W.D., Mégraud F., Laine L. et al. Vonoprazan Triple and Dual Therapy for *Helicobacter pylori* Infection in the United States and Europe: Randomized Clinical Trial. *Gastroenterology.* 2022; 163: 608–619.
21. Laine L., DeVault K., Katz P et al. Vonoprazan Versus Lansoprazole for Healing and Maintenance of Healing of Erosive Esophagitis: A Randomized Trial. *Gastroenterology.* 2023;164(1):61–71. doi: 10.1053/j.gastro.2022.09.041.
22. Zhang W.-L., Lin B.-S., Li Y.-Y et al. Efficacy and Safety of Vonoprazan and Amoxicillin Dual Therapy for *Helicobacter pylori* Eradication: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Digestion.* 2023;1–13. doi: 10.1159/000529622.
23. Suzuki S., Gotoda T., Kusano C., et al. Seven-day vonoprazan and low-dose amoxicillin dual therapy as first-line *Helicobacter pylori* treatment: a multicentre randomised trial in Japan. *Gut.* 2020;69:1019–1026. doi: 10.1136/gutjnl-2019-319954.
24. Simadibrata D. M., Syam A. F., Lee Y. Y. A comparison of efficacy and safety of potassium-competitive acid blocker and proton pump inhibitor in gastric acid-related diseases: A systematic review and meta-analysis. *J Gastroenterol Hepatol.* 2022; 37(12): 2217–2228. doi: 10.1111/jgh.16017.
25. Yang X., Li, Sun Y. et al. Vonoprazan: A Novel and Potent Alternative in the Treatment of Acid-Related Diseases. *Gastroenterology.* 2023;164(1):61–71. doi: 10.1053/j.gastro.2022.09.041.
26. Xu X., He C., Zhu Y. Treatment of refractory *Helicobacter pylori* infection: A new challenge for clinicians. *Front Microbiol.* 2022; 13: 998240. doi: 10.3389/fmicb.2022.998240.
27. Hirai A., Takeuchi T., Takahashi Y., et al. Comparison of the Effects of Vonoprazan and Lansoprazole for Treating Endoscopic Submucosal Dissection-Induced Artificial Ulcers. *Dig Dis Sci.* 2018;63(4):974–81. doi: 10.1007/s10620-018-4948-0.
28. He H.-S., Li B.-Y., Chen Q.-T. et al. Comparison of the Use of Vonoprazan and Proton Pump Inhibitors for the Treatment of Peptic Ulcers Resulting from Endoscopic Submucosal Dissection: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Med Sci Monit.* 2019; 25: 1169–1176. doi: 10.12659/MSM.911886.
29. Jiang X., Li J., Xie J. et al. Histamine2-Receptor Antagonists, Proton Pump Inhibitors, or Potassium-Competitive Acid Blockers Preventing Delayed Bleeding After Endoscopic Submucosal Dissection: A Meta-Analysis. *Front Pharmacol.* 2019;10:1055. doi: 10.3389/fphar.2019.01055.
30. Martin, Zhou Y., Meng C.-X. et al. Vonoprazan vs proton pump inhibitors in treating post-endoscopic submucosal dissection ulcers and preventing bleeding A meta-analysis of randomized controlled trials and observational studies. *Medicine (Baltimore).* 2020; 99(9): e19357. doi: 10.1097/MD.00000000000019357.
31. Hidaka Y., Imai T., Inaba T. et al. Efficacy of vonoprazan against bleeding from endoscopic submucosal dissection-induced gastric ulcers under antithrombotic medication: A cross-design synthesis of randomized and observational studies. *PLoS One.* 2021; 16(12): e0261703. doi: 10.1371/journal.pone.0261703.
32. Ichida T., Ueyama S., Eto T. et al. Randomized Controlled Trial Comparing the Effects of Vonoprazan Plus Rebamipide and Esomeprazole Plus Rebamipide on Gastric Ulcer Healing Induced by Endoscopic Submucosal Dissection. *Intern Med.* 2019; 58(2):159–166. doi: 10.2169/internalmedicine.1146-18.
33. Komori H., Ueyama H., Nagahara A. et al. A prospective randomized trial of a potassium competitive acid blocker vs proton pump inhibitors on the effect of ulcer healing after endoscopic submucosal dissection of gastric neoplasia. *J Int Med Res.* 2019; 47(4):1441–1452. doi: 10.1177/0300060519828514.
34. Miao T., Zhang Y., Bai L. et al. Vonoprazan vs. Lansoprazole for the treatment of endoscopic submucosal dissection induced gastric ulcer: a systematic review and meta-analysis. *Rev Esp Enferm Dig.* 2023; 115(4):168–174. doi: 10.17235/reed.2022.8863/2022.
35. 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):334–344. doi: 10.5056/jnm18029.
36. Moraes-Filho J.P., Domingues G., Chinzon D. et al. Vonoprazan in the management of gastric/peptic ulcers: a systematic review of safety data. *Prz Gastroenterol.* 2022; 17(4): 266–273. doi: 10.5114/pg.2022.112777.
37. Zhang M., Xiao Y., Chen M. The role of vonoprazan in patients with erosive esophagitis. *Therap Adv Gastroenterol.* 2022; 15: 345–358. doi: 10.1177/17562848221122623.
38. Habu Y. Vonoprazan versus Lansoprazole for the Initial Treatment of Reflux Esophagitis: A Cost-effectiveness Analysis in Japan. *Intern Med.* 2019; 58(17): 2427–2433. doi: 10.2169/internalmedicine.2535-18.

39. Scarpignato C, Hunt RH. Editorial: potassium-competitive acid blockers for acid-related diseases-tegoprazan, a new kid on the block. *Aliment Pharmacol Ther.* 2019;50(8):960–962. doi: 10.1111/apt.15480.
40. Cho Y.K., Choi M., Choi S. C. et al. Randomised clinical trial: tegoprazan, a novel potassium-competitive acid blocker, or lansoprazole in the treatment of gastric ulcer. *Aliment Pharmacol Ther.* 2020;52(5):789–797. doi: 10.1111/apt.15865.
41. Lee K.J., Son B.K., Kim G. H. et al. Randomised phase 3 trial: tegoprazan, a novel potassium-competitive acid blocker, vs. esomeprazole in patients with erosive oesophagitis. *Aliment Pharmacol Ther.* 2019; 49(7): 864–872. doi: 10.1111/apt.15185.
42. Choi Y.J., Lee Y. C., Kim J. M. et al. Triple Therapy-Based on Tegoprazan, a New Potassium-Competitive Acid Blocker, for First-Line Treatment of *Helicobacter pylori* Infection: A Randomized, Double-Blind, Phase III, Clinical Trial. *Gut Liver.* 2022; 16(4): 535–546. doi: 10.5009/gnl220055.
43. Yang E., Kim S., Kim B. et al. Night-time gastric acid suppression by tegoprazan compared to vonoprazan or esomeprazole. *Br J Clin Pharmacol.* 2022; 88(7): 3288–3296. doi: 10.1111/bcp.15268.
44. Cho Y. K., Kim J. H., Kim H. S. et al. Randomised clinical trial: comparison of tegoprazan and lansoprazole as maintenance therapy for healed mild erosive oesophagitis. *Aliment Pharmacol Ther.* 2023; 57(1): 72–80. doi: 10.1111/apt.17255.
45. Miftahussurur M., Putra B. P., Yamaoka Y. The Potential Benefits of Vonoprazan as *Helicobacter pylori* Infection Therapy. *Pharmaceuticals (Basel).* 2020; 13(10): 276. doi: 10.3390/ph13100276.