

钾竞争性酸阻断剂替戈拉生治疗酸相关疾病的研究进展

卿 岚^{1,2}, 白 雪^{1,2}, 朱路阳^{1,2}, 赵 媛^{2*}, 延 华²

¹西安医学院研工部, 陕西 西安

²陕西省人民医院老年病院西院一病区, 陕西 西安

收稿日期: 2024年7月1日; 录用日期: 2024年7月26日; 发布日期: 2024年8月2日

摘 要

替戈拉生作为一种新型的钾竞争性酸阻断剂, 能够高选择性的通过抑制H⁺/K⁺ ATP酶, 阻断H⁺-K⁺交换, 有效减少胃酸分泌, 同时能有效地克服质子泵抑制剂的不足, 在治疗许多酸相关疾病中显示出良好的效果。本文对其药理学、临床应用研究进展及安全性加以总结。

关键词

替戈拉生, 质子泵抑制剂, 酸相关疾病

Progress of Potassium-Competitive Acid Blocker Tegoprazan in the Treatment of Acid-Related Diseases

Lan Qing^{1,2}, Xue Bai^{1,2}, Luyang Zhu^{1,2}, Yuan Zhao^{2*}, Hua Yan²

¹Department of Graduate Work, Xi'an Medical University, Xi'an Shaanxi

²Ward One, Department of Geriatric, West Hospital of Geriatric Hospital, Shanxi Provincial People's Hospital, Xi'an Shaanxi

Received: Jul. 1st, 2024; accepted: Jul. 26th, 2024; published: Aug. 2nd, 2024

Abstract

As a novel potassium-competitive acid blocker, tegoprazan can highly selectively block H⁺-K⁺ ex-

*通讯作者。

文章引用: 卿岚, 白雪, 朱路阳, 赵媛, 延华. 钾竞争性酸阻断剂替戈拉生治疗酸相关疾病的研究进展[J]. 临床医学进展, 2024, 14(8): 117-122. DOI: 10.12677/acm.2024.1482189

change by inhibiting H^+/K^+ ATPase, effectively reduce gastric acid secretion, and at the same time can effectively overcome the deficiencies of proton pump inhibitors, showing good results in the treatment of many acid-related diseases. This paper summarises the progress of its pharmacology, clinical application research and safety.

Keywords

Tegoprazan, Proton Pump Inhibitors, Acid-Related Diseases

Copyright © 2024 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

酸相关性疾病(acid-related diseases, ARDs)是由一类由胃酸分泌过多或对胃酸特别敏感而引起的一类消化道疾病,主要包括胃食管反流病(gastro esophageal reflux disease, GERD)、消化性溃疡(peptic ulcer disease, PUD) [1], 卓艾氏综合征和部分功能性消化不良等。抑制胃酸分泌是治疗这类疾病的主要措施,近年来抑酸剂研发不断进步,上世纪 60 年代发现胃壁细胞内存在着可以促进胃酸分泌的组胺 H_2 受体,随后 70 年代第一个抑酸药组胺 H_2 受体拮抗剂西咪替丁问世并用于治疗酸相关疾病[2],但被发现其作用时间短、复发率高、出现快速耐药现象影响疗效。80 年代质子泵抑制剂(proton pump inhibitors, PPI)的问世,以更强抑酸作用成为胃食管反流病等其他酸相关疾病的主要治疗手段,但仍具有一定的局限性,如起效缓慢、活化后起作用[3],抑制夜间胃酸的效果差[4],黏膜愈合率低、受进食影响、依从性差[5]。钾竞争性酸阻断剂(potassium competitive acid blocker, P-CAB)问世后,以其快速起效、首剂全效、疗效不受基因型和餐食影响、临床疗效和安全性高等特点[6],受到了广泛的重视,于 2020 年被写入中国胃食管反流病专家共识并与 PPI 同时成为推荐的首选抑酸药物[7]。目前,全球已有三款 P-CAB 获批上市,瑞伐拉生、伏诺拉生以及替戈拉生(tegoprazan),其中替戈拉生于 2018 年在韩国被批准用于治疗胃食管反流病(GERD)、侵蚀性食管炎(EE)和非侵蚀性反流病(NERD)等胃肠道疾病[8] [9],目前在中国已获批反流性食管炎和十二指肠溃疡适应症,对于幽门螺杆菌根除适应症目前已完成研究。本文拟对替戈拉生的药理学、临床应用和安全性的研究进展进行总结分析。

2. 药理学

2.1. 作用机制

研究表明胃体和胃底壁细胞分泌胃酸是通过 H^+/K^+ -ATP 酶泵的作用实现,此酶表面存在 E1 和 E2 两个构象,E1 构象对 H^+ 亲和性高, K^+ 亲和性低,而 E2 构象相反。E1 构象获取 H^+ 后为 E1 (H^+)构象,ATP 水解磷酸化并转化为 E2~P (H^+),后脱去 H^+ 绑定 K^+ ,完成 H^+/K^+ 交换后成为 E2~P (K^+),再去磷酸化成为 E2 (K^+)进入胞质中脱去 K^+ 同时转变为 E1,通过重复以上构象之间的转变循环维持胃酸分泌。替戈拉生在小肠吸收进入血液循环后聚集在分泌小管内,在强酸环境中快速质子化,通过氢键和静电相互作用,与 K^+ 竞争 H^+/K^+ -ATP 酶上 E2 型离子结合位点,从而抑制该酶的构象改变[5],阻断 H^+ 与 K^+ 交换,达到抑制胃酸分泌的作用。由于其能同时抑制细胞内静息和激活两种状态的 H^+/K^+ -ATP 酶,且在酸环境中相对稳定,与 H^+/K^+ -ATP 酶解离缓慢能长期停留等特点发挥持续抑酸作用。

2.2. 药物代谢动力学

相比于 PPI 来说, 替戈拉生的优势也很突出。首先, 替戈拉生起效快、吸收迅速, 一项标准化、开放标签、3 期 6 序交叉研究[10]夜间分别给予受试者替戈拉生 50 mg、伏诺拉生 20 mg、艾司奥美拉唑 40 mg, 监测基线(给药前 1 天)及给药后(第 1、8、15 天)12 小时胃内 pH 值, 结果显示替戈拉生抑制胃酸分泌的速度快, 约 1 小时即达到平均胃内 $\text{pH} > 4$, 而伏诺拉生或艾司奥美拉唑达到此值则需要 4 小时。我国一项单中心、随机、双盲、安慰剂对照研究[6]将纳入的 38 名健康受试者随机分为替戈拉生(50 mg, 100 mg 和 200 mg)三组, 结果显示替戈拉生的血药浓度 $T_{\max}$ 中位值为 0.5 小时, 半衰期($t_{1/2}$)为 3.87~4.57 小时, 替戈拉生及其代谢物(M1)的 $C_{\max}$ 、AUC 随着剂量的增加而增加, 蓄积指数(R_{ac})无统计学差异。

其次替戈拉生代谢吸收不受进食的影响。PPI 需要酸激活转化为亚磺酰胺活性形式才可达到活化状态[11], 因而需要餐后服用在胃酸中激活。在韩国开展的一项 1 期、随机、两期交叉研究[12], 将 24 名健康男性受试者按 1:1 随机分配到空腹给药组和进食给药组, 分别给予替戈拉生 200 mg, 并在给药前后采集连续血液样本、测定 24 小时胃内 pH 值进行药代动力学和药效学分析, 结果显示两种条件下的 AUCs 以及 $t_{1/2}$ 大致相当, AUC_{0-last} 的 90%CI 均在生物等效性范围内(0.8~1.25), 且进食条件下胃内 pH 增加缓慢, 药效学参数 24 小时胃酸抑制时间(整体酸度的抑制)以及 24 小时平均和中位 pH, 均无统计学差异, 也进一步说明进食不会影响替戈拉生的吸收速度, 因此可灵活给药, 方便患者的同时也能增强患者的依从性。

同时抑酸作用持续时间长, 一项队列研究[13]比较了不同剂量替戈拉生(50 mg、100 mg)和泮托拉唑三联疗法 7 天胃内 pH 值, 结果显示在治疗的第 1 天($\text{pH} > 4$ 的时间百分比: 50 mg 替戈拉生 96.45%, 100 mg 替戈拉生 97.38%, 泮托拉唑 69.25%)和第 7 天($\text{pH} > 4$ 的时间百分比: 50 mg 替戈拉生 99.25%, 100 mg 替戈拉生 100%, 泮托拉唑 69.25%), 不同剂量的替戈拉生治疗组在 24 小时内 pH 值维持在 6 以上的时间百分比均明显高于泮托拉唑组, 证实替戈拉生高效抑酸且作用持久。

此外, 相较于其他的 P-CAB 以及 PPI, 替戈拉生对夜间胃酸有强抑制作用, 一项研究[10]比较了替戈拉生、伏诺拉生以及艾司奥美拉唑的夜间抑酸效果, 纳入了 19~65 岁、体重 ≥ 45 kg、BMI: 17.5~30.5 kg/m^2 、未感染幽门螺杆菌的 19 例受试者, 夜间分别给予替戈拉生 50 mg, 伏诺拉生 20 mg, 艾司奥美拉唑 40 mg, 在基线和每次给药后连续监测胃内 pH 值, 结果显示夜间替戈拉生及伏诺拉生的胃内 pH 始终维持在 4 以上, 艾司奥美拉唑则降至 4 以下, 且替戈拉生的夜间抑酸作用时间略长于伏诺拉生, 无统计学意义, 但显著长于艾司奥美拉唑组, 有显著差异。

3. 替戈拉生在治疗 ARDs 中的应用进展

3.1. 胃食管反流病

胃食管反流病(GERD)是临床上最常见的胃肠道疾病之一, 影响着全世界数百万人, 全球患病率约为 13% [14]。过去的二十年中, 中国的 GERD 患病率从 6.0%升至 10.6%, 且常见于 40~60 岁的人群[15]。GERD 形成机制是食管下端括约肌功能失调, 胃内容物反流到食管而导致烧心和非心源性胸部不适症状, 包括非糜烂性反流病(non erosive reflux disease, NERD)及糜烂性食管炎(erosive esophagitis, EE)。PPI 及 P-CAB 均是治疗胃食管反流病及其相关症状的首选[7], 但 PPI 具有一定的局限性, 包括症状缓解不足, 起效缓慢, 胃酸抑制时间短[4]。替戈拉生具有快速起效和保持长期控制胃 pH 值的能力[10], 在一项 3 期双盲、安慰剂对照、多中心研究中[16], 324 名韩国 NERD 患者被随机分为 50 mg、100 mg 替戈拉生和安慰剂 3 组, 观察 4 周治疗期的最后 7 天主要症状(烧心和反流)完全消退的患者比例, 结果显示不同剂量替戈拉生组的胃灼热完全消退率和无胃灼热天数的比例均显著高于安慰剂组($P < 0.05$), 为患者提供了有效和持续的症状缓解。在治疗 EE 方面, 根据 Lee 等人的研究[17], 50 或 100 mg 的替戈拉生 4 周疗法与 40

mg 艾司奥美拉唑 8 周疗法效果相当, 且三组患者 8 周累计内镜黏膜愈合率均达 98.9%, 烧心和反流症状均得到显著改善, 因此得出替戈拉生对于 EE 的疗效不劣于艾司奥美拉唑。

3.2. 消化性溃疡

消化性溃疡(PUD)是全球的常见病, 在一般人群中的终身患病率为 5%~10%, 每年的发病率为 0.1%~0.3% [18]。Cho 等人研究[19], 306 名胃溃疡患者随机分三组: 替戈拉生 50 mg 组, 100 mg 组和兰索拉唑 30 mg 组, 观察治疗开始后 8 周内内镜检查确诊的溃疡愈合患者的比例, 结果显示在第 4 周愈合率分别为 90.6%, 91.9%和 89.2%, 在第 8 周愈合率分别为 88.94%、93.92%和 85.50%, 得出不同剂量的替戈拉生在 4 周和 8 周的溃疡愈合中都不劣于兰索拉唑。一项荟萃分析也再次证实了其能显著促进溃疡黏膜愈合, 缓解相关症状[20]。

4. 幽门螺杆菌感染

幽门螺杆菌(*Helicobacter pylori*, HP)是慢性胃炎、消化性溃疡病和胃肿瘤的主要病因之一。据统计 2022~2022 年之间全球幽门螺杆菌的患病率为 43% [21]。一项随机、双盲、对照、多中心研究[22]评估基于 50 mg 替戈拉生与 30 mg 兰索拉唑三联疗法的幽门螺杆菌根除率($n = 350$), 结果显示替戈拉生组和兰索拉唑组幽门螺杆菌根除率分别为 62.86%和 60.57%, 说明基于替戈拉生的三联疗法与基兰索拉唑的三联疗法具有等效性。另一项回顾性研究[23]分析了在 381 例幽门螺杆菌初治患者中, 接受替戈拉生治疗的根除率 88.3%和兰索拉唑治疗的幽门螺杆菌根除率 82.8% ($P = 0.151$), 提示替戈拉生可作为幽门螺杆菌感染的抑酸剂选择。韩国[24]的一项研究也进一步证实了替戈拉生可作为一线根除方案。

5. 其他疾病

对于其他的胃肠道疾病, 例如炎症性肠病(inflammatory bowel disease, IBD), 据报道 IBD 的发病率和患病率在全球范围逐年增长, 横跨亚洲、北美和欧洲, 然而, 其病因尚不完全清楚, 多归因于由宿主的遗传易感性导致的肠道出现异常免疫应答和屏障功能障碍。此外, 研究发现某些药物也与其发生有关, 包括口服避孕药、非甾体抗炎药、利妥昔单抗和抗生素[25]。一项动物研究[26]结果显示替戈拉生可通过增强肠上皮屏障完整性、增加 Tregs 细胞水平和调节肠道微生物群的组成来改善肠道炎症。

6. 安全性

多项研究[6] [13] [16] [27]均表明替戈拉生安全性高, 发生药物相关不良事件少, 报道的药物相关不良事件常为是胃肠道相关症状, 包括腹部不适、腹泻和恶心, 可后续自行缓解, 对肝肾功无明显影响。

对于需长期服用阿司匹林、氯吡格雷等抗血小板药物的患者, 通常给予 PPI 预防可能出现的胃肠道出血, 但由于抗血小板药物与 PPI 都是经过 CYP2C19 代谢, 两种药物同时使用会降低抗血小板药物的效果, Meta 分析表明[28] [29]氯吡格雷联用 PPIs 可使心血管不良事件的发生率增加, 而替戈拉生相关研究[30]评估其与伏诺拉生或艾司奥美拉唑相比对 CYP2C19 底物的药代动力学的影响, 结果显示替戈拉生可以与 CYP2C19 底物同时使用, 相互不受影响。

在致癌性方面, 一项研究[31]评估替戈拉生在 SD 大鼠和 CD-1 小鼠中的致癌风险, 大鼠替戈拉生治疗长达 94 周, 雄性剂量为每日 6 mg/kg 和雌性每日 15 mg/kg (基于 AUC 计算, 约为人临床推荐剂量下暴露量的 7 倍和 5 倍)结果显示胃肠内神经内分泌细胞肿瘤发生率增加, 在小鼠 104 周实验中, 替戈拉生雄性剂量每日 30、100、300 mg/kg 和雌性每日 15、60、100 mg/kg 组织病理学结果为上皮增生、腺体单核细胞浸润和肝小叶中心性肝细胞肥大。

替戈拉生肝毒性低,一项研究[32]比较了现有的 6 种 PPI 与替戈拉生的肝毒性,终点包括中毒性肝病、肝炎、肝衰竭、肝移植和其他肝病,通过数据分析结果显示替戈拉生与六种常规 PPI 相比,总体肝毒性风险降低了 27%,有更低的肝毒性。

7. 结论

替戈拉生是一种新的钾竞争性酸阻断剂,因其有效、持久的抑酸作用,在酸相关疾病的治疗中起重要作用。但仍然需要指出的是:新药目前的研究暂局限于治疗胃食管反流病、胃溃疡、幽门螺杆菌根除等消化系疾病,其是否对于胃肠道外的疾病有作用,仍需进一步的研究。

基金项目

陕西省自然科学基金面上项目(2022JM-586)。

参考文献

- [1] Domingues, G., Chinzon, D., Moraes-Filho, J., Senra, J., Perrotti, M. and Zaterka, S. (2023) Potassium-Competitive Acid Blockers, a New Therapeutic Class, and Their Role in Acid-Related Diseases: A Narrative Review. *Gastroenterology Review*, **18**, 47-55. <https://doi.org/10.5114/pg.2022.116673>
- [2] Shim, Y.K. and Kim, N. (2017) The Effect of H₂ Receptor Antagonist in Acid Inhibition and Its Clinical Efficacy. *The Korean Journal of Gastroenterology*, **70**, 4-12. <https://doi.org/10.4166/kjg.2017.70.1.4>
- [3] Sachs, G., Shin, J.M. and Howden, C.W. (2006) Review Article: The Clinical Pharmacology of Proton Pump Inhibitors. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics*, **23**, 2-8. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2036.2006.02943.x>
- [4] Leowattana, W. and Leowattana, T. (2022) Potassium-Competitive Acid Blockers and Gastroesophageal Reflux Disease. *World Journal of Gastroenterology*, **28**, 3608-3619. <https://doi.org/10.3748/wjg.v28.i28.3608>
- [5] Piche, T. and Galmiche, J.P. (2005) Pharmacological Targets in Gastro-Oesophageal Reflux Disease. *Basic & Clinical Pharmacology & Toxicology*, **97**, 333-341. https://doi.org/10.1111/j.1742-7843.2005.pto_273.x
- [6] He, J., Cao, G., Yu, J., Wang, J., Cheng, N., Wu, J., et al. (2020) Safety, Tolerability and Pharmacokinetics of Single Ascending and Multiple Oral Doses of Tegoprazan in Healthy Chinese Subjects. *Clinical Drug Investigation*, **41**, 89-97. <https://doi.org/10.1007/s40261-020-00986-4>
- [7] 梁笑楠, 战蓉蓉, 张晓岚. 《2020 年中国胃食管反流病专家共识》解读[J]. 河北医科大学学报, 2021, 42(8): 869-871.
- [8] Inatomi, N., Matsukawa, J., Sakurai, Y. and Otake, K. (2016) Potassium-Competitive Acid Blockers: Advanced Therapeutic Option for Acid-Related Diseases. *Pharmacology & Therapeutics*, **168**, 12-22. <https://doi.org/10.1016/j.pharmthera.2016.08.001>
- [9] Takahashi, N. and Take, Y. (2017) Tegoprazan, a Novel Potassium-Competitive Acid Blocker to Control Gastric Acid Secretion and Motility. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, **364**, 275-286. <https://doi.org/10.1124/jpet.117.244202>
- [10] Yang, E., Kim, S., Kim, B., Kim, Y., Park, S.S., et al. (2022) Night-Time Gastric Acid Suppression by Tegoprazan Compared to Vonoprazan or Esomeprazole. *British Journal of Clinical Pharmacology*, **88**, 3288-3296. <https://doi.org/10.1111/bcp.15268>
- [11] Fujimori, S. (2020) Gastric Acid Level of Humans Must Decrease in the Future. *World Journal of Gastroenterology*, **26**, 6706-6709. <https://doi.org/10.3748/wjg.v26.i43.6706>
- [12] Han, S., Choi, H.Y., Kim, Y.H., Nam, J.Y., Kim, B., Song, G.S., et al. (2021) Effect of Food on the Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of a Single Oral Dose of Tegoprazan. *Clinical Therapeutics*, **43**, 1371-1380. <https://doi.org/10.1016/j.clinthera.2021.06.007>
- [13] Ghim, J., Chin, M.C., Jung, J., Lee, J., Kim, S., Kim, B., et al. (2021) Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Tegoprazan Coadministered with Amoxicillin and Clarithromycin in Healthy Subjects. *The Journal of Clinical Pharmacology*, **61**, 913-922. <https://doi.org/10.1002/jcph.1805>
- [14] Nirwan, J.S., Hasan, S.S., Babar, Z., Conway, B.R. and Ghori, M.U. (2020) Global Prevalence and Risk Factors of Gastro-Oesophageal Reflux Disease (GORD): Systematic Review with Meta-Analysis. *Scientific Reports*, **10**, Article No. 5814. <https://doi.org/10.1038/s41598-020-62795-1>
- [15] Lu, T., Li, S., Zhang, J. and Chen, C. (2022) Meta-Analysis on the Epidemiology of Gastroesophageal Reflux Disease

- in China. *World Journal of Gastroenterology*, **28**, 6410-6420. <https://doi.org/10.3748/wjg.v28.i45.6410>
- [16] Kim, S.H., Cho, K.B., Chun, H.J., Lee, S.W., Kwon, J.G., Lee, D.H., *et al.* (2021) Randomised Clinical Trial: Comparison of Tegoprazan and Placebo in Non-Erosive Reflux Disease. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics*, **54**, 402-411. <https://doi.org/10.1111/apt.16477>
- [17] Lee, K.J., Son, B.K., Kim, G.H., Jung, H., Jung, H., Chung, I., *et al.* (2019) Randomised Phase 3 Trial: Tegoprazan, a Novel Potassium-Competitive Acid Blocker, Vs. Esomeprazole in Patients with Erosive Oesophagitis. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics*, **49**, 864-872. <https://doi.org/10.1111/apt.15185>
- [18] Lanás, A. and Chan, F.K.L. (2017) Peptic Ulcer Disease. *The Lancet*, **390**, 613-624. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(16\)32404-7](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(16)32404-7)
- [19] Cho, Y.K., Choi, M., Choi, S.C., Lee, K.M., Kim, T.O., Park, S., *et al.* (2020) Randomised Clinical Trial: Tegoprazan, a Novel Potassium-Competitive Acid Blocker, or Lansoprazole in the Treatment of Gastric Ulcer. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics*, **52**, 789-797. <https://doi.org/10.1111/apt.15865>
- [20] Ouyang, M., Zou, S., Cheng, Q., *et al.* (2024) Comparative Efficacy and Safety of Potassium-Competitive Acid Blockers vs. Proton Pump Inhibitors for Peptic Ulcer with or without *Helicobacter pylori* Infection: A Systematic Review and Network Meta-Analysis. *Pharmaceuticals*, **17**, 698. <https://doi.org/10.3390/ph17060698>
- [21] Li, Y., Choi, H., Leung, K., Jiang, F., Graham, D.Y. and Leung, W.K. (2023) Global Prevalence of *Helicobacter pylori* Infection between 1980 and 2022: A Systematic Review and Meta-Analysis. *The Lancet Gastroenterology & Hepatology*, **8**, 553-564. [https://doi.org/10.1016/s2468-1253\(23\)00070-5](https://doi.org/10.1016/s2468-1253(23)00070-5)
- [22] Choi, Y.J., Lee, Y.C., Kim, J.M., Kim, J.I., Moon, J.S., Lim, Y.J., *et al.* (2022) 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 and Liver*, **16**, 535-546. <https://doi.org/10.5009/gnl220055>
- [23] Kim, J.Y., Lee, S., Kim, H., Kim, J.H., Sung, I. and Park, H.S. (2021) Efficacy of Seven-Day Potassium-Competitive Acid Blocker-Based First-Line *Helicobacter pylori* Eradication Therapy Administered with Bismuth. *Yonsei Medical Journal*, **62**, 708-716. <https://doi.org/10.3349/ymj.2021.62.8.708>
- [24] Kim, J.S., Ko, W., Chung, J. and Kim, T.H. (2023) Efficacy of Tegoprazan-Based Bismuth Quadruple Therapy Compared with Bismuth Quadruple Therapy for *Helicobacter pylori* Infection: A Randomized, Double-Blind, Active-Controlled Study. *Helicobacter*, **28**, e12977. <https://doi.org/10.1111/hel.12977>
- [25] Nakase, H., Uchino, M., Shinzaki, S., Matsuura, M., Matsuoka, K., Kobayashi, T., *et al.* (2021) Evidence-Based Clinical Practice Guidelines for Inflammatory Bowel Disease 2020. *Journal of Gastroenterology*, **56**, 489-526. <https://doi.org/10.1007/s00535-021-01784-1>
- [26] Son, M., Park, I.S., Kim, S., Ma, H.W., Kim, J.H., Kim, T.I., *et al.* (2022) Novel Potassium-Competitive Acid Blocker, Tegoprazan, Protects against Colitis by Improving Gut Barrier Function. *Frontiers in Immunology*, **13**, Article ID: 870817.
- [27] Mermelstein, J., Mermelstein, A.C., and Chait, M.M., (2020) Tegoprazan to Treat Gastroesophageal Reflux Disease. *Drugs of Today*, **56**, 715-721. <https://doi.org/10.1358/dot.2020.56.11.3202811>
- [28] Hu, W., Tong, J., Kuang, X., Chen, W. and Liu, Z. (2018) Influence of Proton Pump Inhibitors on Clinical Outcomes in Coronary Heart Disease Patients Receiving Aspirin and Clopidogrel: A Meta-Analysis. *Medicine*, **97**, e9638. <https://doi.org/10.1097/md.00000000000009638>
- [29] Pang, J., Wu, Q., Zhang, Z., Zheng, T., Xiang, Q., Zhang, P., *et al.* (2019) Efficacy and Safety of Clopidogrel Only vs. Clopidogrel Added Proton Pump Inhibitors in the Treatment of Patients with Coronary Heart Disease after Percutaneous Coronary Intervention. *IJC Heart & Vasculture*, **23**, Article ID: 100317. <https://doi.org/10.1016/j.ijcha.2018.12.016>
- [30] Yang, E., Ji, S.C., Jang, I. and Lee, S. (2023) Evaluation of CYP2C19-Mediated Pharmacokinetic Drug Interaction of Tegoprazan, Compared with Vonoprazan or Esomeprazole. *Clinical Pharmacokinetics*, **62**, 599-608. <https://doi.org/10.1007/s40262-023-01228-4>
- [31] Kim, M., Kim, B., Lee, J., Kim, D., Song, G.S., Williams, S.D., *et al.* (2023) Carcinogenicity Assessment of Tegoprazan in Sprague-Dawley (crl:cd) Rats and ICR (crl:cd1) Mice. *Regulatory Toxicology and Pharmacology*, **142**, Article ID: 105424. <https://doi.org/10.1016/j.yrtph.2023.105424>
- [32] Kim, M., Im, Y., Lee, J., Kim, E., Yeom, S.W. and Kim, J.S. (2023) Comparison of Hepatotoxicity of Tegoprazan, a Novel Potassium-Competitive Acid Blocker, with Proton Pump Inhibitors Using Real-World Data: A Nationwide Cohort Study. *Frontiers in Medicine*, **9**, Article ID: 1076356. <https://doi.org/10.3389/fmed.2022.1076356>