



프로톤펌프억제제와 칼륨경쟁적 위산분비억제제의 적절한 처방

박종규

울산대학교 의과대학 강릉아산병원 내과학교실

Optimal Use of Proton Pump Inhibitors and Potassium-competitive Acid Blockers

Jong Kyu Park

Department of Internal Medicine, Gangneung Asan Hospital, University of Ulsan College of Medicine, Gangneung, Korea

A variety of proton pump inhibitors (PPIs) have been developed in Korea since the introduction of omeprazole (the first PPI) in 1989. PPIs have served as the basic therapeutic approach for the management of gastric acid-related diseases for 30 years and remain among the most widely used drugs. Recently, potassium-competitive acid blockers (PCABs) have been developed both in Korea and abroad, demonstrating superior or non-inferior effects compared to existing PPIs in treating gastroesophageal reflux disease or *Helicobacter pylori* eradication, among others. Indications vary based on the various types and dosages of PPIs and PCABs, and several factors, including patients' underlying disease, safety profile, particularly with regard to drug-drug interactions, and types of formulations of PPIs and PCABs need to be considered prior to prescribing these medications. In this article, we discuss the criteria for reimbursement of various PPIs and PCABs in Korea, along with considerations for prescribing these drugs based on patients' underlying diseases. (Korean J Helicobacter Up Gastrointest Res 2023;23:180-187)

Key Words: Proton pump inhibitors; Potassium-competitive acid blocker; Reimbursement

서 론

프로톤펌프억제제(proton pump inhibitor, PPI)는 위산 관련 질환에서 치료의 근간이 되는 약제이다. 1989년 최초의 PPI 인 omeprazole이 출시된 이후로 lansoprazole (1995), pantoprazole (1997), rabeprazole (1999)이 각기 다양한 장점을 지니고 개발되었다.¹ 이후 위산억제 효과를 증가시키기 위해 이성질체 개량신약들이 개발되었는데, 대표적으로 기존 omeprazole의 S-이성질체(S-enantiomer)인 esomeprazole이 있으며, lansoprazole의 경우 R-이성질체인 dexlansoprazole이 이중 방출 제형(dual delayed release formation)으로 개발되었고, pantoprazole도 S-이성질체인 S-pantoprazole이 개발되었다.^{2,3} 기존 PPI의 단점인 1~2시간의 짧은 반감기의 한계를 극복하여 4~6시간의 긴 반감기를 가진 ilaprazole이 국내에서 개발되기도 하였다.⁴

칼륨경쟁적 위산분비억제제(potassium-competitive acid blocker, PCAB)는 2005년 rebaprazan이 국내에서 세계 최초로 제

품으로 출시되었고, 최근에 vonoprazan, tegoprazan, fexuprazan 이 국내와 일본에서 개발되어 위식도역류질환이나 *Helicobacter pylori* 제균치료 등에서 기존의 PPI에 비해 우수하거나 비열등한 효과를 보이고 있다.^{5,6}

본고에서는 다양한 PPI와 PCAB의 국내 급여기준과 이러한 약제를 처방할 때 기저 질환에 따라 고려해야 할 사항을 논하고자 한다.

본 론

1. PPI와 PCAB의 국내 급여기준

1) PPI

PPI는 위식도역류질환, 위궤양, 십이지장궤양, 의인성 위궤양(atrogenic ulcer), *H. pylori*의 제균, 비스테로이드소염제 유발 위궤양 및 십이지장궤양, Zollinger-Ellison 증후군 등 위산 관련 질환에 대한 적응증을 가지고 있다. PPI에 대한 국내 건강보험 급여는 위식도역류질환은 8주(통상 4주 복용 후에도 치유되지 않는 경우 추가로 4주 더 복용한다), 위궤양은 8주, 십이지장궤양은 4주, 의인성 위궤양은 8주, *H. pylori* 제균 요법에는 2가지 항균제와 병용 요법으로 1주로 허가되어 있다. 위식도역류질환의 장기간 유지요법이나 비스테로이드소염제 투

Received: July 22, 2023 Revised: August 18, 2023 Accepted: August 24, 2023

Corresponding author: Jong Kyu Park

Department of Internal Medicine, Gangneung Asan Hospital, University of Ulsan College of Medicine, 38 Bangdong-gil, Sacheon-myeon, Gangneung 25440, Korea
Tel: +82-33-610-3949, Fax: +82-33-641-8130, E-mail: sajahoooo@naver.com

Copyright © 2023 Korean College of Helicobacter and Upper Gastrointestinal Research

© The Korean Journal of Helicobacter and Upper Gastrointestinal Research is an Open-Access Journal. All articles are distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-Commercial License (<https://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/>) which permits unrestricted non-commercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

여와 관련된 소화성 궤양의 예방 목적으로 지속적으로 투여하는 경우 표준용량의 절반용량으로 허가된다. 그러나 PPI의 종류에 따라 허가사항에 차이가 있으며, 같은 성분의 PPI라도 용량이나 제품에 따라 허가사항에 차이가 있을 수 있어 주의를 요한다(Table 1). PPI 중 흔하게 사용하고 있는 esomeprazole, dexlansoprazole은 위궤양과 십이지장궤양 치료에 대한 허가사항이 없으며, pantoprazole 20 mg, S-pantoprazole 10 mg도 위궤양과 십이지장궤양 치료에 대한 허가사항이 없다. 의인성 위궤양에 대해서는 2018년 보건복지부 고시 제2018-58호에서 PPI 사용에 대한 요양급여를 인정하였다. 경구제로 omeprazole, pantoprazole, lansoprazole, rabeprazole, esomeprazole, S-pantoprazole, ilaprazole이 인정되었고, 주사제로 omeprazole, pantoprazole, esomeprazole이 경구 섭취가 제한되는 기간 동안 40~80mg/day 용량으로 최대 3일 동안 급여를 인정받았다. 고시 제2022-111호에서는 *H. pylori* 감염이 있는 환자에서 1) 소화성 궤양, 2) 저등급 mucosa associated

lymphoid tissue (MALT) 림프종, 3) 조기 위암 절제술 후, 4) 특발성 혈소판 감소성 자반증뿐만 아니라 5) 위선종의 내시경 절제술 후를 추가적으로 확대하여 요양급여를 인정하였고, 제균요법으로 사용되는 PPI에는 omeprazole, pantoprazole (20 mg 제외), lansoprazole, rabeprazole (5 mg 제외) esomeprazole, ilaprazole이 요양급여가 인정된다. 허가사항 범위를 초과하여 1) 위암의 가족력, 2) 위축성 위염, 3) 기타 진료상 제균요법이 필요하여 환자가 투여에 동의한 경우, 4) *H. pylori* 감염이 음성인 저등급 MALT 림프종 환자에게 제균요법으로 투여하는 경우에는 약값 전액을 환자가 부담토록 하고 있다. PPI의 주사제 중에서 omeprazole, pantoprazole 주사제는 1) 소화성 궤양으로 인한 위장관 출혈일 경우 경구투여가 불가능한 경우에 1일 80 mg씩 3일 이내 인정되고, 2) 십이지장궤양, 위궤양, 역류성 식도염, Zollinger-Ellison 증후군일 경우 경구투여가 불가능하고 H2 수용체 길항 주사제(H2 receptor antagonist, H2RA) 투여에도 효과가 없는 경우에 1일 40 mg씩 3일

Table 1. Ministry of Food and Drug Safety Approved Indications for PPI and PCAB Prescriptions in Korea

Name of drugs	ERD	NERD	Maintenance ^a	GU	DU	Iatrogenic ulcer	<i>H. pylori</i> eradication	NSAID ulcer ^b	ZES
Omeprazole 10 mg	O	O	O	O	O	O	O	O	O
Omeprazole 20 mg	O	O	O	O	O	O	O	O	O
Pantoprazole 20 mg	O	O	O	X	X	O	X	O	X
Pantoprazole 40 mg	O	O	X	O	O	O	O	X	O
Lansoprazole 15 mg	O	O	O	O	O	O	O	O	O
Lansoprazole 30 mg	O	O	O	O	O	O	O	O	O
Rabeprazole 10 mg	O	O	O	O	O	O	O	X	O
Rabeprazole 20 mg	O	O	O	O	O	O	O	X	O
Esomeprazole 20 mg	O	O	O	X	X	O	O	O	O
Esomeprazole 40 mg	O	O	O	X	X	O	X	O	O
Dexlansoprazole 30 mg	O	O	O	X	X	X	X	X	X
Dexlansoprazole 60 mg	O	O	O	X	X	X	X	X	X
S-pantoprazole 10 mg	X	O	O	X	X	O	X	X	X
S-pantoprazole 20 mg	O	O	X	O	O	O	X	X	X
Ilaprazole 10 mg	O	X	X	O	O	O	O	X	X
Tegoprazan 25 mg	O	O	O	O	X	X	O	X	X
Tegoprazan 50 mg	O	O	X	O	X	X	O	X	X
Fexuprazan 40 mg	O	X	X	X	X	X	X	X	X
Vonoprazan 10 mg	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Vonoprazan 20 mg	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Rebaprazan 100 mg	X	X	X	O	O	X	X	X	X
Rebaprazan 200 mg	X	X	X	O	O	X	X	X	X

DU, duodenal ulcer; ERD, erosive reflux disease; GU, gastric ulcer; *H. pylori*, *Helicobacter pylori*; NERD, non-erosive reflux disease; NSAID, non-steroidal anti-inflammatory drug; PCAB, potassium-competitive acid blocker; PPI, proton pump inhibitor; ZES, Zollinger-Ellison syndrome.

^aMaintenance therapy of gastroesophageal reflux disease.

^bProphylaxis of NSAID-associated ulcer.

이내 인정된다. 3) 조혈모세포이식 시 시행되는 고용량의 항암 방사선치료 후 경구제 투여가 불가능하고 심한 속쓰림 등의 소화성 궤양 및 역류성 식도염 증상이 있는 경우, 1일 투여용량은 허가사항 범위 내에서 투여하고, 투여기간은 2주 이내 투여 시 인정한다. 4) 소화성 궤양으로 인한 위장관 출혈 환자 중 활동성 출혈 또는 재출혈 고위험군인 경우에 초회 80 mg을 일시 주입 후 8 mg/h 3일간 지속 점적 투여한 경우 인정된다. Esomeprazole 주사제는 식도염이 있는 역류성 식도질환 및 식도 역류에 따른 증상이 심한 경우 경구투여가 불가능하고 H2RA 주사제 투여에도 효과가 없으면 1일 40 mg씩 3일 이내 인정되고, omeprazole, pantoprazole 주사제의 인정기준 중 3), 4)에 해당되는 경우 요양급여가 인정된다. 통상 PPI는 1일 1회 투여가 인정되고 있으나 rabeprazole은 중증의 점막 손상이 확인된 미란성 위식도역류질환 환자에서 8주간 투여 후에도 치료되지 않는 경우 추가로 8주간 10 mg 또는 20 mg을 1일 2회 경구 투여할 수 있다. Pantoprazole과 S-pantoprazole은 다른 치료법에 반응이 없을 경우 두배로 증량하여 각각 1일 80 mg, 40 mg을 사용할 수 있다.

2) PCAB

최근에 출시된 PCAB의 경우 요양급여의 인정범위가 계속 확대될 것으로 생각되며 2023년 7월 현재 기준으로 tegoprazan은 1) 미란성 위식도역류질환의 치료와 비미란성 위식도역류질환의 치료로 4주간 경구투여 후 치료되지 않으면 4주 더 투여할 수 있으며, 2) 미란성 위식도역류질환의 치료 후 유지요법(25 mg에 한함), 3) 위궤양 치료의 경우 8주, 4) 소화성 궤양 및 만성 위축성 위염 환자에서의 *H. pylori* 제균을 위한 항생제 병용요법으로 7일간 경구투여를 인정받았다(고시 제2022-312호). Fexuprazan은 2022년에 출시된 약제로 현재 미란성 위식도역류질환의 치료에 최대 8주 투여를 인정받았다(고시 제2023-23호). Fexuprazan 10 mg에 한해 급성위염 및 만성위염의 위점막 병변개선에 2주간 경구투여가 가능하다. Vonoprazan은 미란성 위식도역류질환의 치료로 최대 8주, 치료 후 유지요법과 위궤양 치료 8주, 비스테로이드 소염진통제 투여 시 소화성 궤양 재발 방지에 경구투여를 허가 받았으나 아직 국내에서 시판되지 않고 있으며, 국내 급여목록에는 등재되지 않았다. Rebaprazan은 2005년 국내에서 개발된 최초의 PCAB이지만 간독성으로 인하여 위식도역류질환의 치료 적응증을 획득하지 못하였고 현재는 위궤양, 십이지장 궤양의 단기치료와 급성 위염 및 만성위염 치료에서 인정받고 있다.

국내에서는 궤양용제 및 소화기관용약제 병용 시 각 약제 계열별로 공격인자억제제, 방어인자증강제, 증상개선제를 1종씩 인정하고 있다. 따라서 PPI와 H2RA, PCAB 중 1종만 인정된다. 그러나 PPI로 24시간 동안 충분히 산 억제가 되지 않는 야

간 산 과다분비 증상이 있거나, PPI 투여로 증상 호전이 없는 경우에는 PPI를 투여하면서 H2RA를 취침 시 1회 병용하는 것을 인정한다. 다만 PCAB과 H2RA의 병용투여는 인정되지 않는다.

3) PPI와 PCAB의 선택

PCAB의 허가 받은 적응증 중 미란성 위식도역류질환에서 국내에서 사용 가능한 tegoprazan과 fexuprazan의 경우 PPI와 비교한 국내 무작위 배정 연구에서 두 약제 모두 PPI 대비 비열등함을 보였으나 우월한 결과를 보여주지는 못했다.⁵ Vonoprazan의 연구와 달리 국내에서는 중증의 미란성 위식도역류질환이 드물고, esomeprazole의 치유율이 높아 유의미한 차이를 보이지 못하였다.^{5,7,8} 그러나 중증의 미란성 위식도역류질환에서 tegoprazan의 점막 치유율이 100%를 보여, 중증의 미란성 위식도역류질환에서는 PPI보다 PCAB을 우선적으로 사용할 수 있다. 또한 PPI보다 더 긴 반감기를 갖고 빠른 위산억제능을 나타내는 PCAB에서 야간위산돌파에 더 효과적인 것으로 보고되므로^{9,10} 야간증상이 있는 위식도역류질환에서도 PPI보다 PCAB을 우선적으로 사용할 수 있겠다. *H. pylori* 제균치료에서 tegoprazan 기반 3제요법은 lansoprazole 기반 3제요법과 비슷한 제균율을 보였고, clarithromycin 내성이나 CYP2C19 다형성에 따른 제균율에서 유의한 차이는 없었다.¹¹ 따라서 국내에서는 *H. pylori* 제균치료에서 3제요법으로 PCAB을 우선적으로 추천할 만한 근거는 아직 부족하다.

2. 특수상황에서의 약물투약 시 고려사항

1) 만성 간질환

간질환 환자, 특히 간경변증 환자에서는 약물에 대한 약동학의 변화로 PPI의 사용에 주의가 필요하다. PPI는 대부분 CYP2C19에 의해 대사가 되고 일부 CYP3A4에 의해 대사가 된다. CYP2C19은 간기능의 저하 시 다른 cytochrome P450보다 민감하게 활성도가 감소되는 것으로 알려져 있는데,¹² 이러한 CYP2C19의 활성도 감소는 PPI의 약동학에 영향을 준다. Lansoprazole의 경우 정상인에 비해 간경변 환자에서 혈중 약물농도-시간 곡선하 면적(area under the plasma level-time curve, AUC)이 4배 더 증가하였고, 약물의 반감기도 정상인에서 1.5시간인 것에 비해 간경변 환자에서는 6~7시간으로 증가하였다.¹³ Pantoprazole 역시 간경변 환자에서 정상인보다 AUC가 5~7배 높았으며, 정상인에서 반감기는 1시간이었지만 간경변 환자에서는 7~8시간으로 연장되었다.^{14,15} 반면에 esomeprazole은 Child-Turcotte-Pugh (CTP) A, B 환자에서는 정상인과 비교하여 약동학에 큰 차이를 보이지 않았으며, CTP C 환자에서만 약물 농도의 AUC와 반감기가 두 배 정도 증가하였고,¹⁶ omeprazole의 AUC는 CTP A 환자에서 정상인에 비해

약간 더 증가되었고, CTP B, C 환자에서는 약 두 배 정도 증가하였으며, 반감기는 정상인에서 1시간인 반면 간경변 환자에서는 2~4시간으로 증가하였다.^{17,18} Rabeprazole은 간경변 환자에서 정상인에 비해 혈중 농도의 AUC가 두 배 정도 증가하였다. 반감기는 1시간에서 4시간으로 연장되었다. 정리하면 간경변 환자에서 lansoprazole과 pantoprazole의 약동학이 가장 많은 변화를 보였고, esomeprazole이 가장 적은 변화를 보였다. 이것은 esomeprazole이 다른 PPI들보다 CYP2C19의 유전적 다형성에 영향을 적게 받기 때문으로 생각된다.¹⁹ 따라서 간경변 환자에서 lansoprazole과 pantoprazole은 CTP 등급과 무관하게 사용하지 않는 것이 추천되고, CTP A, B 환자에서는 esomeprazole과 omeprazole, rabeprazole을 사용할 수 있으며, CTP C환자에서는 esomeprazole이 추천되지만 20 mg을 초과하지 않도록 한다.

간질환 환자에서 PPI 처방 시 주의해야 할 다른 점은 감염의 위험이다. PPI는 장내세균의 변화를 일으켜 소장 세균 과증식 (small intestinal bacterial overgrowth)이나 세균전위(bacterial translocation)를 유발한다.²⁰ 이는 간경변 환자에서 자발성 세균성 복막염 및 다른 감염의 원인이 될 수 있으며, 메타분석에서도 간경변 환자에서 PPI의 사용과 자발성 세균성 복막염의 유의미한 상관관계가 확인 되었다.^{21,22} 하지만 분석에 포함된 연구들 간에 이질성이 높은 단점이 있고, 국내 연구와 다기관 전향적 연구에서는 PPI의 사용이 자발성 세균성 복막염의 위험성을 증가시키지 않았다.^{23,24} 간경변 환자에서 PPI의 사용이 간성혼수의 위험성을 증가시킬 수 있는데,^{25,26} 한 환자-대조군 연구에서는 PPI의 용량과 비례하여 간성혼수와 외의 연관성을 보고하였고, 간성 혼수의 위험성은 pantoprazole, lansoprazole, omeprazole, esomeprazole 순으로 높았다.²⁷ 하지만 간성혼수와 PPI간에 연관성을 보이지 않은 연구도 보고되었다.²⁴ 사망률에 대한 연구에서도 PPI의 사용이 간경변 환자의 사망률을 증가시키는 것으로 보고되었고,^{26,28} 최근 대규모 연구에서도 PPI의 사용이 비대상성 간경변의 발생과 사망률을 증가시켰지만²⁹ 그렇지 않은 연구도 있다.³⁰ 따라서 PPI의 사용이 감염이나 간성혼수, 사망률의 위험성을 높일 수 있지만 상반되는 결과들도 있어 향후 더 많은 연구가 필요하다. 현재 간경변 환자에서 PPI의 장기간 사용에 따른 사망률이나 감염율 등을 알아보기 위해 2021년 4월부터 전향적, 다기관 무작위 배정 이중맹검 위약 대조 연구가 진행중에 있다.³¹

간경변 환자에서는 PPI의 약동학의 변화로 혈중 농도가 높게 유지될 수 있고, 장내세균 변화로 감염이나 간성혼수, 사망의 위험성이 증가될 가능성이 있을 수 있으므로 간경변 환자에서는 이러한 부작용을 모니터링하면서 PPI를 신중하게 투여해야 한다.

PCAB의 초기 제품은 반복적인 투여 시 간독성이 발생하여 상용화되지 못했지만,³² vonoprazan, tegoprazan, fexuprazan은 장기간 사용에도 PPI에 비해 간수치의 의미 있는 상승은 관찰되지 않았다.^{8,33,34} 최근 vonoprazan을 복용하는 환자에서 이상 사례의 빈도와 유형을 알아본 77개의 연구에 대한 메타분석에서 vonoprazan은 PPI와 비교하여 간수치의 차이를 보이지 않았다.³⁵ 간경변 환자에서의 PCAB에 대한 연구는 보고되지 않았지만, PCAB의 대부분이 CYP3A4에 의해 대사가 되고, CYP3A4의 활성도는 간질환 환자에서 30~50%정도 감소되는 것으로 보고되고 있어² 간경변 환자에서 PCAB의 혈중 농도가 증가할 수 있겠다. 아직 연구가 부족하지만 PPI와 마찬가지로 장내세균의 변화를 일으킬 수 있으므로 주의가 필요할 것으로 생각된다.³⁶

2) 만성 신질환

PPI는 간에서 주로 CYP2C19에 의해 대사되기 때문에 신기능 장애가 있는 경우 용량을 조절할 필요는 없다. 그러나 1992년 omeprazole에 의한 급성 간질성 신염(acute interstitial nephritis, AIN)이 보고된 이후,³⁷ 조직 검사로 확인된 AIN을 분석한 연구에서 12%가 PPI에 의해 발생하였고,³⁸ 성향점수 매칭(propensity score matching)을 시행한 인지기반 연구에서도 PPI 복용군에서 급성 신손상이나 AIN이 3 배 정도 증가하였다.³⁹ PPI에 의해 유발되는 AIN의 기전으로 개체 특이적 반응(idiosyncratic reaction)이 제시되고 있다. 또한 PPI를 복용하는 환자 코호트를 전향적으로 조사한 연구에서 만성 신질환의 발생이 1.5 배 정도 증가하였고, 하루 한 번 복용하는 경우보다 두 번 복용하는 경우 위험성이 더 증가되었다.⁴⁰ 최근 메타분석에서도 PPI의 사용이 급성 신손상을 증가시켰으며, 특이 아시아인나 유럽인에 비해 북아메리카인에서 더 높은 위험성을 보였다.⁴¹ 그러나 동시 투여 약제나 동반 질환, 환자의 선택 시 다양한 편견이 작용할 수 있어 명확한 인과관계를 밝히기는 어렵다. 그럼에도 불구하고 PPI의 사용이 신질환을 유발하거나 악화시킬 수 있음을 인지해야 한다.

PCAB과 신질환에 대한 연구는 제한적인데 최근 vonoprazan의 신손상에 대한 연구가 발표되었다. Vonoprazan을 사용한 환자에서 AIN의 위험성이 2.4 배 정도 증가하였고, AIN 발병까지 기간도 평균 25일 정도로 PPI와 비슷하게 신손상을 유발하였다.⁴² 따라서 더 많은 연구가 축적될 때까지 PCAB을 사용하는 환자에서도 신기능에 대한 감시가 필요하다.

3) 심뇌혈관질환

PPI와 클로피도그렐을 병용 투여 시 주요 심혈관 사건(major adverse cardiovascular events, MACE)의 발생을 증가시킬 수 있다는 우려가 있다. 클로피도그렐은 전구약물(prodrug)로 CYP2C19에 의해 활성화되어 혈소판 응집 억제 작용을 나타내는데, PPI

도 같은 효소인 CYP2C19에 의해 대사되기 때문에 서로 경쟁적으로 작용하여 클로피도그렐의 항혈소판 효과를 감소시킬 수 있다는 가정이다. 따라서 PPI 중 omeprazole보다 CYP2C19에 영향이 적은 lansoprazole, pantoprazole, rabeprazole이 클로피도그렐과 병용 투여 시 추천되기도 하고, 클로피도그렐과 PPI의 반감기가 1~2시간으로 짧기 때문에 두 약제를 시간차를 두고 복용하는 방법도 제시되었다.^{43,44} 그러나 클로피도그렐과 PPI의 동시 투여로 MACE의 위험률이 증가되었다는 보고도 있지만, 영향을 주지 않는다는 연구도 많다. 클로피도그렐과 PPI의 상호 작용을 본 유일한 무작위 대조군 연구인 COGENT 연구에서는 고위험의 심혈관 환자에서 omeprazole과 클로피도그렐을 같이 복용하더라도 MACE를 증가시키지 않았으며, 오히려 PPI가 출혈과 위장관 합병증을 예방하는 데 효과적이었음을 보고하였다.⁴⁵ 2018년 아시아 태평양 합의회에서는 항혈소판제를 사용하는 환자에서 위장관 출혈 예방을 위해 PPI를 사용하도록 권고하였고, PPI의 종류에 따른 차이를 두지 않았다.⁴⁶

PPI는 외파린의 약물 대사와 청소율을 감소시켜 프로트롬빈 시간(prothrombin time)을 증가시킬 수 있다. 외파린은 주로 CYP2C9에 의해 대사가 되는데 PPI는 CYP2C19의 억제뿐만 아니라 CYP2C9의 활성화에도 관여할 수 있다.⁴⁷ Omeprazole은 pantoprazole에 비해 CYP 활성화에 더 큰 영향을 주는 것으로 알려져 있으며,⁴⁸ 한 관찰연구에서 외파린 복용 환자에서 국제표준화비율(international normalized ratio, INR)이 6 이상 증가되는 경우가 esomeprazole 복용 환자에서 2 배, lansoprazole 복용 환자에서는 1.5 배 더 높게 나타났다.⁴⁹ 그러나 건강인을 대상으로 한 이중맹검, 무작위 연구에서는 dexlansoprazole이 외파린의 약물 최고 농도 및 AUC와 INR에 영향을 주지 않았다.⁵⁰ 따라서 외파린을 복용하는 환자에서 dexlansoprazole을 사용해 볼 수 있지만 아직까지는 외파린과 PPI를 동시에 복용하는 경우 주의가 필요하다.

최근 심방세동이나 폐색전증, 정맥혈전증 환자에서 비-비타민 K 길항 응고제(non-vitamin K antagonist oral anticoagulant, NOAC)의 사용이 증가되고 있다. 리바록사반과 아픽사반은 CYP3A4에 의해 대사되기 때문에 CYP3A4의 억제나 유도기 이들 약제의 혈중 농도에 영향을 미칠 수 있다.⁵¹ 따라서 NOAC에 대한 PPI의 영향은 적지만, CYP3A4에 의해 대사되는 PCAB에는 영향을 받을 수 있다. PCAB과 NOAC과의 약물 상호작용에 대한 연구는 아직 없지만, 생체 내 및 시험관 내 연구에서 vonoprazan이 CYP3A4, CYP2C9을 억제한다는 결과를 보면 PCAB과 NOAC, PCAB과 외파린 간의 약물 상호 작용의 가능성을 열어 두어야 하겠다.⁵²

4) 고령 환자

평균 수명의 증가로 국내 고령 인구의 비율이 빠르게 증가하

고 있다. 국가통계포털 자료를 보면 2023년 5월 우리나라 65세 이상의 고령자는 전체 인구의 18.4%인데, 이는 1년 전보다 약 1% 증가한 수치이고, 10년 전인 2013년 5월에 12%였던 것에 비해 상당히 증가하였음을 알 수 있다. 고령 환자는 동반 질환이 많고 여러 약물을 동시에 투약 받는 경우가 흔하다. 국내 건강보험 자료를 바탕으로 65세 이상의 고령 환자 32만명을 분석한 연구에서 6개 이상, 11개 이상, 21개 이상의 약제를 동시 복용하는 비율이 각각 86%, 45%, 3%로 고령 환자의 대다수가 다제약물 복용자임을 알 수 있다.⁵³ 따라서 이러한 고령환자에서는 약물 상호작용을 고려하여 PPI를 처방하여야 한다. PPI 중 약물 상호작용에 대한 연구는 omeprazole과 pantoprazole에서 가장 많이 이루어졌다.³¹ omeprazole은 PPI 중 약물 상호작용의 빈도가 가장 많은 것으로 알려져 있으며, esomeprazole은 연구된 바는 적지만 omeprazole과 크게 다르지 않을 것으로 간주된다. pantoprazole은 다른 PPI에 비해 약물 상호작용이 거의 발생하지 않았다. Lansoprazole과 dexlansoprazole은 omeprazole과 pantoprazole처럼 많이 조사된 것은 아니지만 주요한 약물 상호작용은 보고되지 않았다. Rabeprazole의 약물 상호작용에 대한 연구는 많지 않아 잘 알려져 있지 않으나, rabeprazole이 비효소 경로를 통해 대사되기 때문에 CYP 동종효소에 대한 영향이 적어 CYP매개 약물 상호작용 가능성은 적을 것으로 여겨진다.²⁷ 동등 용량에서는 임상적 효능 측면에서 PPI 간에 차이가 거의 없기 때문에 노인과 같이 다제약물 복용자에서는 이러한 약물 상호작용의 차이가 PPI를 처방하는 데 중요하게 고려해야 할 부분이다. 따라서 omeprazole이나 esomeprazole보다 다른 약물과 상호작용의 가능성이 적은 pantoprazole, lansoprazole, rabeprazole이 고령환자에서 추천되며, 특히 pantoprazole은 다른 약제에 비해 연구가 많이 되어 있고 대부분의 약물과 약물 상호작용이 없는 것으로 보고되고 있어 다제약물 복용자에서 우선적으로 추천할 만하다.

Vonoprazan은 주로 CYP3A4에 의해 대사가 되며, 부분적으로 CYP2C19, CYP2B6, CYP2D6에 의해서도 대사가 된다.⁵⁴ 초기 연구에서는 vonoprazan이 CYP2C19에 영향을 주지 않는 것으로 보고하였으나⁵⁵ 후속 연구에서는 CYP2C19을 억제하는 결과를 보여 다른 약제와 약물상호작용의 가능성을 보여주었다.⁵⁶ Vonoprazan의 약물상호작용을 본 연구에서 vonoprazan이 CYP3A4, CYP2C9, CYP2D6, CYP2B6을 억제할 수 있어 이러한 cytochrome 효소로 대사되는 약제와 vonoprazan 간의 약물상호작용을 보고하였다.⁵² Venlafaxine은 CYP3A4 기질로서 vonoprazan과 약물상호작용이 보고되었으며,⁵⁷ HMG CoA 환원효소 억제제인 atorvastatin은 CYP3A4와 OATP1B 기질 중 하나로 국내 연구에서 atorvastatin은 vonoprazan과 약물상호작용을 보였으나 tegoprazan과는 약물상호작용을 나

타내지 않았다.⁵⁸ PCAB도 PPI와 마찬가지로 다양한 cytochrome 효소에 영향을 줄 수 있어 많은 약제를 복용하는 고령의 환자에서는 주의해서 투약해야 한다.

고령 환자에서 투약 시 고려해야 하는 다른 사항으로 삼킴곤란이나 연하곤란의 빈도가 15~22%로 높다는 것이다. 특히 시설이나 요양원에 있는 고령 환자의 40~60%가 식이섭취에 어려움이 있다고 한다.⁵⁹ 따라서 다양한 원인으로 알약을 삼키기 어려운 노인 환자의 경우 구강붕해정을 사용해볼 수 있다. 일반 정제와 달리 구강붕해정은 구강내에서 타액으로 10초~1분 내로 붕해되어 구강점막을 통해 흡수되어 빠른 작용을 나타낼 수 있다.⁶⁰ PPI 중에는 lansoprazole이, PCAB 중에는 tegoprazan이 구강붕해정 제형으로 출시되었고 fexuprazan도 구강붕해정을 개발 중이다.

5) 경관식이 환자

PPI는 위를 통과할 때 위산에 의해 쉽게 분해되는 단점이 있다. 따라서 장용코팅 기술을 적용하거나 탄산수소나트륨 성분과 복합제로 만들어 위산을 중화시켜 PPI가 위산으로부터 분해되는 것을 막는다. PPI는 물 등의 액체와 함께 정제를 삼켜야 하고 씹거나 부수어서 복용하면 이러한 장용코팅에 손상을 줄 수 있어 약효가 떨어질 수 있다. 예외적으로 Nexium[®]의 경우 esomeprazole의 외부를 장용코팅을 한 펠릿(pellet)이 약 2,000여개가 뭉쳐있는 형태로 있기 때문에 정제를 삼킬 수 없는 경우 비탄산수에 붕해시켜 복용할 수 있다. 한편 PCAB은 위산에 의해서 분해되지 않아 장용코팅이 필요 없기 때문에 약효가 빠르게 나타난다는 장점이 있고,⁶¹ 분할정 또는 산제로 투약이 가능할 것으로 생각되고 이에 대한 안정성 연구가 이루어지고 있다. 따라서 경관식을 필요로 하는 환자에서 Nexium[®]을 붕해시켜서 주입하거나 향후 안정성 연구를 바탕으로 PCAB을 산제로 투약할 수 있겠다.

결 론

PPI와 PCAB은 다양한 종류와 용량만큼 요양급여의 인정 기준도 종류와 용량에 따라 다르게 적용되고, 기저 질환에 따라 처방 시 고려해야 할 사항도 많다. PPI는 최근 의인성 위궤양과 *H. pylori* 재균치료에서 요양급여가 확대되었다. PCAB은 국내에서 최근 개발되어 활발하게 임상연구가 진행되고 있어 향후 허가사항의 범위가 점차 확대될 것으로 생각된다. 기저질환이 있는 환자에서는 기저질환에 의한 PPI와 PCAB의 약동학의 변화가 발생할 수 있고, 반대로 이러한 약제에 의해 기저질환이 악화될 수 있어 최소한의 영향이 있는 약제를 선택하여야 한다. 고령 환자는 다제약물 복용자가 많고 삼킴곤란이 있는 환자가 많아 약물 상호작용을 최소화할 수 있는 약물과 구강붕해정 혹

은 산제가 가능한 약제를 고려해야한다. PPI와 PCAB은 가장 많이 사용하고 있는 약제이기에 적응증과 허가사항을 정확히 이해하고 기저질환에 따른 적절한 약제를 선택하는 것이 최소한의 부작용으로 최대한의 효과를 얻는 방법이 될 수 있다.

AVAILABILITY OF DATA AND MATERIAL

The datasets generated or analyzed during the study are available from the corresponding author on reasonable request.

CONFLICT OF INTEREST

There is no potential conflict of interest related to this work.

ORCID

Jong Kyu Park  <https://orcid.org/0000-0002-5474-6794>

FUNDING STATEMENT

None.

ACKNOWLEDGMENTS

None.

REFERENCES

- Shi S, Klotz U. Proton pump inhibitors: an update of their clinical use and pharmacokinetics. *Eur J Clin Pharmacol* 2008;64: 935-951.
- Skrzydło-Radomańska B, Radwan P. Dexlansoprazole - a new-generation proton pump inhibitor. *Prz Gastroenterol* 2015;10:191-196.
- Cho YK, Choi MG, Park H, et al. Efficacy of S-pantoprazole 10 mg in the symptom control of non-erosive reflux disease: a phase III placebo-controlled trial. *J Neurogastroenterol Motil* 2021;27:223-230.
- Song IJ, Kim HK, Lee NK, Lee SK. Prospective single arm study on the effect of ilaprazole in patients with heartburn but no reflux esophagitis. *Yonsei Med J* 2018;59:951-959.
- Lee KJ, Son BK, Kim GH, et al. Randomised phase 3 trial: tegoprazan, a novel potassium-competitive acid blocker, vs. esomeprazole in patients with erosive oesophagitis. *Aliment*

- Pharmacol Ther 2019;49:864-872.
6. Chey WD, Mégraud F, Laine L, López LJ, Hunt BJ, Howden CW. Vonoprazan triple and dual therapy for *Helicobacter pylori* infection in the United States and Europe: randomized clinical trial. *Gastroenterology* 2022;163:608-619.
 7. Ashida K, Sakurai Y, Nishimura A, et al. Randomised clinical trial: a dose-ranging study of vonoprazan, a novel potassium-competitive acid blocker, vs. lansoprazole for the treatment of erosive oesophagitis. *Aliment Pharmacol Ther* 2015; 42:685-695.
 8. Lee KN, Lee OY, Chun HJ, et al. Randomized controlled trial to evaluate the efficacy and safety of fexuprazan compared with esomeprazole in erosive esophagitis. *World J Gastroenterol* 2022;28:6294-6309.
 9. 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;88:3288-3296.
 10. Han S, Choi HY, Kim YH, et al. Comparison of pharmacodynamics between tegoprazan and dexlansoprazole regarding nocturnal acid breakthrough: a randomized crossover study. *Gut Liver* 2023;17:92-99.
 11. Choi YJ, Lee YC, Kim JM, 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;16:535-546.
 12. Rodighiero V. Effects of liver disease on pharmacokinetics. An update. *Clin Pharmacokinet* 1999;37:399-431.
 13. Delhotal-Landes B, Flouvat B, Duchier J, Molinie P, Dellatolas F, Lemaire M. Pharmacokinetics of lansoprazole in patients with renal or liver disease of varying severity. *Eur J Clin Pharmacol* 1993;45:367-371.
 14. Ferron GM, Preston RA, Noveck RJ, et al. Pharmacokinetics of pantoprazole in patients with moderate and severe hepatic dysfunction. *Clin Ther* 2001;23:1180-1192.
 15. Huber R, Hartmann M, Bliesath H, Lühmann R, Steinijans VW, Zech K. Pharmacokinetics of pantoprazole in man. *Int J Clin Pharmacol Ther* 1996;34(1 Suppl):S7-S16.
 16. Sjövall H, Björnsson E, Holmberg J, Hasselgren G, Röhss K, Hassan-Alin M. Pharmacokinetic study of esomeprazole in patients with hepatic impairment. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2002;14:491-496.
 17. Kumar R, Chawla YK, Garg SK, et al. Pharmacokinetics of omeprazole in patients with liver cirrhosis and extrahepatic portal venous obstruction. *Methods Find Exp Clin Pharmacol* 2003;25: 625-630.
 18. McKee RF, MacGilchrist AJ, Garden OJ, Forrest JA, Carter DC. The anti-secretory effect and pharmacokinetics of omeprazole in chronic liver disease. *Aliment Pharmacol Ther* 1988;2:429-437.
 19. Schwab M, Klotz U, Hofmann U, et al. Esomeprazole-induced healing of gastroesophageal reflux disease is unrelated to the genotype of CYP2C19: evidence from clinical and pharmacokinetic data. *Clin Pharmacol Ther* 2005;78:627-634.
 20. Lombardo L, Foti M, Ruggia O, Chiecchio A. Increased incidence of small intestinal bacterial overgrowth during proton pump inhibitor therapy. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2010;8:504-508.
 21. Khan MA, Kamal S, Khan S, Lee WM, Howden CW. Systematic review and meta-analysis of the possible association between pharmacological gastric acid suppression and spontaneous bacterial peritonitis. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2015;27:1327-1336.
 22. Yu T, Tang Y, Jiang L, Zheng Y, Xiong W, Lin L. Proton pump inhibitor therapy and its association with spontaneous bacterial peritonitis incidence and mortality: a meta-analysis. *Dig Liver Dis* 2016;48:353-359.
 23. Kim JH, Lim KS, Min YW, et al. Proton pump inhibitors do not increase the risk for recurrent spontaneous bacterial peritonitis in patients with cirrhosis. *J Gastroenterol Hepatol*;32:1064-1070.
 24. Terg R, Casciato P, Garbe C, et al.; Study Group of Cirrhosis Complications of the Argentine Association for the Study of Liver Disease. Proton pump inhibitor therapy does not increase the incidence of spontaneous bacterial peritonitis in cirrhosis: a multicenter prospective study. *J Hepatol* 2015;62:1056-1060.
 25. Cole HL, Pennycook S, Hayes PC. The impact of proton pump inhibitor therapy on patients with liver disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2016;44:1213-1223.
 26. Nardelli S, Gioia S, Ridola L, Farcomeni A, Merli M, Riggio O. Proton pump inhibitors are associated with minimal and overt hepatic encephalopathy and increased mortality in patients with cirrhosis. *Hepatology* 2019;70:640-649.
 27. Tsai CF, Chen MH, Wang YP, et al. Proton pump inhibitors increase risk for hepatic encephalopathy in patients with cirrhosis in a population study. *Gastroenterology* 2017;152:134-141.
 28. Dultz G, Piiiper A, Zeuzem S, Kronenberger B, Waidmann O. Proton pump inhibitor treatment is associated with the severity of liver disease and increased mortality in patients with cirrhosis. *Aliment Pharmacol Ther* 2015;41:459-466.
 29. Mahmud N, Serper M, Taddei TH, Kaplan DE. The association between proton pump inhibitor exposure and key liver-related outcomes in patients with cirrhosis: a veterans affairs cohort study. *Gastroenterology* 2022;163:257-269.e6.
 30. Mandorfer M, Bota S, Schwabl P, et al. Proton pump inhibitor intake neither predisposes to spontaneous bacterial peritonitis or other infections nor increases mortality in patients with cirrhosis and ascites. *PLoS One* 2014;9:e110503.
 31. Wehmeyer MH, Horvatits T, Buchholz A, et al.; STOPPIT-trial group. Stop of proton-pump inhibitor treatment in patients with liver cirrhosis (STOPPIT): study protocol for a prospective, multicentre, controlled, randomized, double-blind trial. *Trials* 2022;23:302.
 32. Park JK. Role of potassium-competitive acid blockers in *Helicobacter pylori* eradication. *Korean J Helicobacter Up Gastrointest Res* 2017;17:20-25.
 33. 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;164:61-71.

34. Cho YK, Kim JH, Kim HS, et al. Randomised clinical trial: comparison of tegoprazan and lansoprazole as maintenance therapy for healed mild erosive oesophagitis. *Aliment Pharmacol Ther* 2023;57:72-80.
35. Xu W, Bai Z, Shang Y, Wang J, Wong Y, Qi X. Incidence and type of adverse events in patients taking vonoprazan: a systematic review and meta-analysis. *Therap Adv Gastroenterol* 2023;16:17562848231167858.
36. Hu Y, Xu X, Ouyang YB, et al. Altered gut microbiota and short-chain fatty acids after vonoprazan-amoxicillin dual therapy for *Helicobacter pylori* eradication. *Front Cell Infect Microbiol* 2022;12:881968.
37. Ruffenach SJ, Siskind MS, Lien YH. Acute interstitial nephritis due to omeprazole. *Am J Med* 1992;93:472-473.
38. Muriithi AK, Leung N, Valeri AM, et al. Biopsy-proven acute interstitial nephritis, 1993-2011: a case series. *Am J Kidney Dis* 2014;64:558-566.
39. Antoniou T, Macdonald EM, Hollands S, et al. Proton pump inhibitors and the risk of acute kidney injury in older patients: a population-based cohort study. *CMAJ Open* 2015;3:E166-E171.
40. Lazarus B, Chen Y, Wilson FP, et al. Proton pump inhibitor use and the risk of chronic kidney disease. *JAMA Intern Med* 2016;176:238-246.
41. Han CT, Islam MM, Poly TN, Lu YC, Lin MC. A meta-analysis of proton pump inhibitor use and the risk of acute kidney injury: geographical differences and associated factors. *J Clin Med* 2023;12:2467.
42. Ishida M, Tsuchiya M, Naito J, et al. Vonoprazan-associated nephrotoxicity: extensive real-world evidence from spontaneous adverse drug reaction reports. *Kidney Int* 2022;102:666-668.
43. Ogilvie BW, Yerino P, Kazmi F, et al. The proton pump inhibitor, omeprazole, but not lansoprazole or pantoprazole, is a metabolism-dependent inhibitor of CYP2C19: implications for co-administration with clopidogrel. *Drug Metab Dispos* 2011;39:2020-2033.
44. Furuta T, Iwaki T, Umemura K. Influences of different proton pump inhibitors on the anti-platelet function of clopidogrel in relation to CYP2C19 genotypes. *Br J Clin Pharmacol* 2010;70:383-392.
45. Bhatt DL, Cryer BL, Contant CF, et al.; COGENT Investigators. Clopidogrel with or without omeprazole in coronary artery disease. *N Engl J Med* 2010;363:1909-1917.
46. Sung JJ, Chiu PW, Chan FKL, et al. Asia-Pacific working group consensus on non-variceal upper gastrointestinal bleeding: an update 2018. *Gut* 2018;67:1757-1768.
47. Sauvet P, Schouler L. [Omeprazole and liver functions]. *Rev Med Interne* 1992;13:359-363. French.
48. Humphries TJ, Merritt GJ. Review article: drug interactions with agents used to treat acid-related diseases. *Aliment Pharmacol Ther* 1999;13 Suppl 3:18-26.
49. Teichert M, van Noord C, Uitterlinden AG, et al. Proton pump inhibitors and the risk of overanticoagulation during acenocoumarol maintenance treatment. *Br J Haematol* 2011;153:379-385.
50. Wu AH. Drug metabolizing enzyme activities versus genetic variances for drug of clinical pharmacogenomic relevance. *Clin Proteomics* 2011;8:12.
51. Mueck W, Kubitz D, Becka M. Co-administration of rivaroxaban with drugs that share its elimination pathways: pharmacokinetic effects in healthy subjects. *Br J Clin Pharmacol* 2013;76:455-466.
52. Wang Y, Wang C, Wang S, et al. Cytochrome P450-based drug-drug interactions of vonoprazan in vitro and in vivo. *Front Pharmacol* 2020;11:53.
53. Kim HA, Shin JY, Kim MH, Park BJ. Prevalence and predictors of polypharmacy among Korean elderly. *PLoS One* 2014;9:e98043.
54. Echizen H. The first-in-class potassium-competitive acid blocker, vonoprazan fumarate: pharmacokinetic and pharmacodynamic considerations. *Clin Pharmacokinet* 2016;55:409-418.
55. Kagami T, Furuta T. Response to "CYP-mediated drug-drug interaction is not a major determinant of attenuation of anti-platelet function of clopidogrel by vonoprazan". *Clin Pharmacol Ther* 2018;104:33-34.
56. Funakoshi R, Tomoda Y, Kudo T, Furihata K, Kusuhara H, Ito K. Effects of proton pump inhibitors, esomeprazole and vonoprazan, on the disposition of proguanil, a CYP2C19 substrate, in healthy volunteers. *Br J Clin Pharmacol* 2019;85:1454-1463.
57. Chen F, Jiang H, Xu J, et al. In vitro and in vivo rat model assessments of the effects of vonoprazan on the pharmacokinetics of venlafaxine. *Drug Des Devel Ther* 2020;14:4815-4824.
58. Hwang S, Ko JW, Lee H, et al. Co-administration of vonoprazan, not tegoprazan, affects the pharmacokinetics of atorvastatin in healthy male subjects. *Front Pharmacol* 2021;12:754849.
59. Aslam M, Vaezi MF. Dysphagia in the elderly. *Gastroenterol Hepatol (N Y)* 2013;9:784-795.
60. Baldi F, Malfertheiner P. Lansoprazole fast disintegrating tablet: a new formulation for an established proton pump inhibitor. *Digestion* 2003;67:1-5.
61. Spechler SJ. Refractory gastroesophageal reflux disease and functional heartburn. *Gastrointest Endosc Clin N Am* 2020;30:343-359.