

PPI제제와 Prokinetics 제대로 사용하기

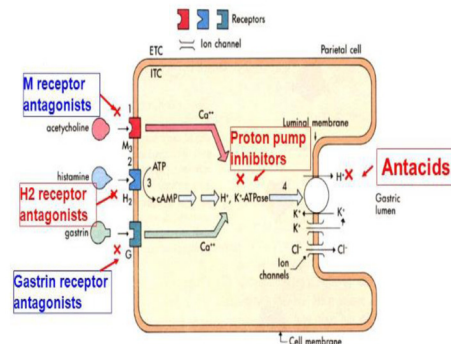
이 준 형
일산백병원

연수강좌

PPI 작용기전

- 위산 분비 세가지 경로
 - histamine 에 의해 히스타민2 수용체 (histamine2 receptor , H2 Rc)가 활성화 됨
 - acetylcholine 에 의해 무스카린3 수용체 (muscarinic3 receptor, M3 Rc)가 활성화 됨
 - gastrin 에 의해 CCK2 수용체가 활성화 됨
- 세가지 경로의 활성화를 통해서 위산 분비의 최종 단계인 proton pump 가 작동

PPI 작용기전



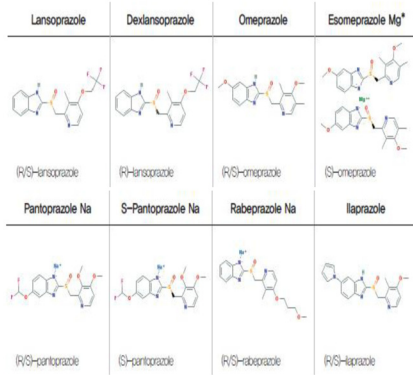
Current indications of proton pump inhibitor (PPI) therapy

Clinical setting	PPI dose and duration
GERD	
Erosive Esophagitis (A/B)	Standard dose PPI therapy for 8-12 weeks
Erosive Esophagitis (C/D)	Double dose PPI therapy for 8-12 weeks
NERD	Standard dose PPI therapy for 4-8 weeks
Long-term Management (both GERD and NERD)	Standard (or half) dose PPI maintenance (continuous, intermittent or on-demand, depending on clinical characteristics of the patient)
Barrett's Esophagus	Long-term individually-tailored PPI therapy
Extra-digestive GERD	Standard or double-dose PPI therapy for at least 12 weeks
Eosinophilic Esophagitis	Standard or double dose PPI therapy for 8-12 weeks
<i>H. pylori</i> Eradication	Double dose, twice daily, PPI therapy for 7-14 days (in combination with antimicrobials)

Current indications of proton pump inhibitor (PPI) therapy

Clinical setting	PPI dose and duration
Non <i>H. pylori</i> -related PU disease	Standard dose PPI therapy for 4-8 weeks
Zollinger-Ellison Syndrome	High-dose (eventually twice daily) long-term PPI therapy
Stress Ulcer Prophylaxis in patients with risk factors	Standard PPI therapy by intravenous route only during ICU stay
Dyspepsia	
Uninvestigated Dyspepsia in Patients younger than 45 yrs	Standard or half-dose empiric PPI therapy for 4 weeks
Functional Dyspepsia (EPS phenotype)	Standard or half dose PPI therapy for 4-8 weeks
NSAID-gastropathy	
Prevention of gastro-duodenal lesions and events	Standard or half-dose PPI therapy, starting from the very first dose of NSAID in patients at GI risk
PU Bleeding	Intravenous bolus of 80 mg of the available injectable PPIs, followed by 8 mg/h for 72 hours

Generation of PPI

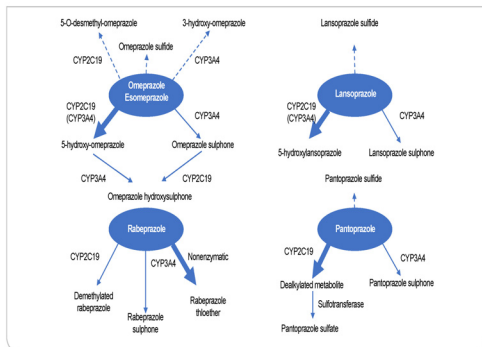


Comparison of pharmacokinetics and pharmacodynamics of PPIs

Parameters	Omeprazole 20 mg/day	Pantoprazole 40 mg/day	Lansoprazole 30 mg/day	Rabeprazole 20 mg/day	Esomeprazole 40 mg/day	Ilaprazole 10 mg/day
C_{max} (µg/ml)	0.08 - 0.8	1.1 - 3.3	0.6 - 1.2	0.41	1.6	NA*
T_{max} (h)	1 - 3	2 - 4	1.3 - 2.2	3.1	1.5	3.4 - 3.7
AUC (µg h/ml)	0.2 - 1.2	2 - 5	1.7 - 5	0.8	3.9	1.8 - 2.2
$t_{1/2}$ (h)	0.6 - 1	0.9 - 1.9	0.9 - 1.6	1	1.2	8.1 - 10.1
Metabolism by CYP2C19	++	++	++	+	++	-
Metabolism by CYP3A4	+	+	++	+	+	++
Nonenzymatic metabolism	-	-	-	++	-	+
% Time pH > 4 [†]	49.16	41.94	47.98	50.53	58.43	68.9
Mean 24-h pH [‡]	3.54	3.33	3.56	3.70	4.04	4.8

Nicola S. et al. The pharmacokinetics of lansoprazole for gastro-esophageal reflux treatment. Expert Opin. Drug Metab. Toxicol. (2013) 9(10):1381-1389

Metabolic Pathways of PPIs



17. Mearin S and Ponce F. Expert Rev. Gastroenterol. Hepatol. 2012;6:433-438

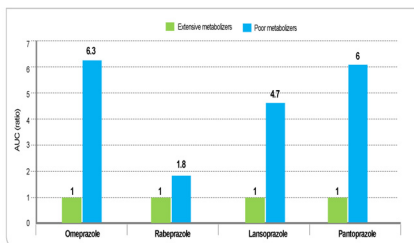
pKa values of PPIs

- PPI는 혈액과 같은 중성 pH에서는 수소화되지 않다가 자체의 pKa보다 낮은 pH를 가진 산성 환경에 들어가면 수소를 얻어 활성화 됨
- PPI를 지속적으로 사용하여 위내 환경이 약산으로 변하면 활성이 떨어질 수 있음

Proton pump inhibitor	pKa1	pKa2
Omeprazole/esomeprazole	4.06	0.79
Lansoprazole	3.83	0.62
Pantoprazole	3.83	0.11
Rabeprazole	4.53	0.62
Ilaprazole	5.10	

Genetic Variations in CYP2C19 Effect on PPI AUC

• Single Dose Studies



Comparison of the mean values for area under the plasma concentration-time curve after one oral dose of omeprazole, rabeprazole, lansoprazole and pantoprazole in extensive metabolizers versus poor metabolizers.

*AUC expressed as the ratio of extensive metabolizers (reference value 1.0); poor metabolizers

Mearin S and Ponce F. Expert Rev. Gastroenterol. Hepatol. 2012;6:433-438

Long-term side effects of PPI

Potential adverse effect	Relative risk	Absolute excess risk
Chronic kidney disease	10% to 20% increase	0.1% to 0.3% per patient/year
Dementia	4% to 80% increase	0.07% to 1.5% per patient/year
Bone Fracture	30% to 4-fold increase	0.1% to 0.5% per patient/year
Myocardial infarction	No association in RCTs	
Small intestinal bacterial overgrowth	2-fold to 8-fold increase	Unable to calculate
Campylobacter or Salmonella infection	2-fold to 6-fold increase	0.03% to 0.2% per patient/year
Spontaneous bacterial peritonitis	50% to 3-fold increase	3% to 16% per patient/year
Clostridium difficile infection	No risk to 3-fold increase	0% to .09% per patient/year
Pneumonia	No association in RCTs	
Micronutrient deficiencies	60% to 70% increase	0.3% to 0.4% per patient/year
Gastrointestinal malignancies	No association in RCTs	

Risks and Benefits of Long-term Use of PPI - American Gastroenterological Association

Gastroenterology 2017;152:706-715

AGA CLINICAL PRACTICE UPDATE: EXPERT REVIEWS

The Risks and Benefits of Long-term Use of Proton Pump Inhibitors: Expert Review and Best Practice Advice From the American Gastroenterological Association

Daniel E. Freedberg,¹ Lawrence S. Kim,² and Yu-Xiao Yang³

¹Division of Digestive and Liver Diseases, Columbia University Medical Center, New York, New York; ²South Denver Gastroenterology, P.C., Littleton, Colorado; ³Division of Gastroenterology, Perelman School of Medicine, University of Pennsylvania, Philadelphia, Pennsylvania

BACKGROUND & AIMS: The purpose of this review is to evaluate the risks associated with long-term use of proton pump inhibitors (PPIs), focusing on long-term use of PPIs for three common indications: gastroesophageal reflux disease (GERD), Barrett's esophagus (BE), and chronic dyspepsia. The same period the number of studies reporting on PPI-related adverse effects also doubled (Figure 1). Many PPIs are inappropriately prescribed, but this review focuses on PPIs prescribed long-term for three common conditions: gastro-

Risks and Benefits of Long-term Use of PPI- AGA

- 1 : GERD 및 산 관련 합병증 (부식성 식도염 또는 소화기 협착)을 앓고 있는 환자는 단기 치유 및 장기 증상 조절을 위해 PPI를 사용한다.
- 2 : 단기 PPI에 호전된 합병증이 없는 GERD 환자는 PPI를 중단하거나 감량한다.
- 3 : Barrett식도가 있으면서 증상이 있는 GERD 환자는 장기간 PPI를 복용한다.
- 4 : Barrett식도를 가진 무증상 환자는 장기 PPI를 고려한다.
- 5 : NSAID 사용에 따른 궤양 관련 출혈의 위험이 높은 환자는 NSAID를 계속 복용하는 경우 PPI를 사용한다.

Risks and Benefits of Long-term Use of PPI- AGA

- 6 : 장기 PPI의 투여량은 주기적으로 재평가되어 가장 낮은 유효 PPI 용량을 처방한다.
- 7 : 장기 PPI 사용자는 감염을 방지하기 위해 정기적으로 Probiotics를 사용하지 않는다.
- 8 : 장기 PPI 사용자는 영양권장량(RDA)이상으로 칼슘, 비타민 B12 또는 마그네슘 섭취를 일상적으로 늘릴 필요 없다.
- 9 : 장기 PPI 사용자는 정기적으로 골밀도, 혈청 크레아티닌, 마그네슘 또는 비타민 B12를 검사하거나 모니터링할 필요 없다.
- 10 : 특정 PPI 제형을 잠재적인 위험도 차이에 따라 선정해서는 안된다.

Deprescribing PPI

- 약 줄이기, 약 끊기
- Can Fam Physician. 2017 May;63(5):354-364.



Clinical Practice Guidelines

Deprescribing proton pump inhibitors

Evidence-based clinical practice guideline

Barbara Farrell PhD MPH RDSP, Kevin Pottie MD CCFP MCCP FCFP, Wade Thompson, Taline Boghossian MD, Lisa Pizzola MD, Farah Joy Rashid MD, Carlos Rojas-Fernandez PhD, Kate Walsh MD, Vivian Welch MD, Paul Moayyedi MD PhD FRCP

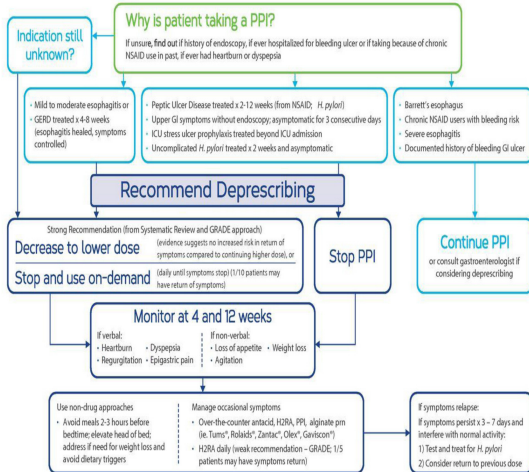
Deprescribing PPI

- 많은 환자들이 권장 치료 기간을 넘기고 계속해서 PPI를 복용하고 있으며 이로 인해 해로울 수 있으며 경제적으로도 손해가 될 수 있다.
- PPI deprescribing (용량 감량, 중단, 필요 시 투약으로 전환)에 대한 체계적 검토 결과 성인에서 PPI deprescribing이 중요한 임상적인 위해가 있다는 근거가 없다.
- 최소 4 주간의 PPI 치료 후 상부 위장 증상이 호전된 성인에서 PPI deprescribing을 권장

Deprescribing PPI

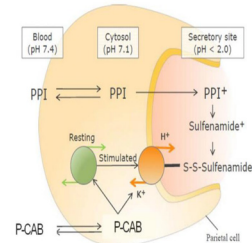
- Recommendations
- 최소 4 주간의 PPI 치료 후 상부 위장 증상이 호전된 성인에서 PPI deprescribing을 권장한다.
- 용량 감량, 중단, 필요 시 투약[on-demand (as needed)]으로 전환 (strong recommendation, low-quality evidence)
- 대안: PPI 대신 H2RA 고려 (weak recommendation, moderate-quality evidence)

Figure 1 Proton Pump Inhibitor (PPI) Deprescribing Algorithm



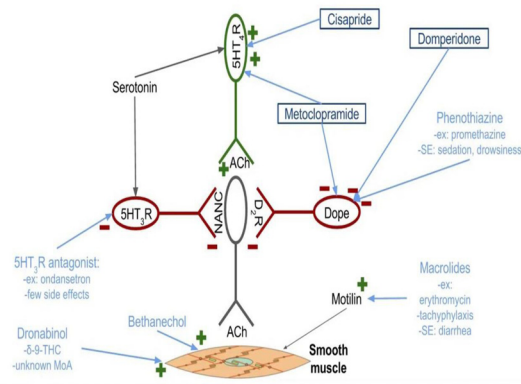
P-CAB (Potassium-competitive acid blocker)

- 프로토펙트의 칼륨 결합부위에 가역적으로 경쟁적 결합
- 프로토펙트의 활성화 여부 상관없음
- 빠른 작용시간
- 주로 CYP3A4에서 대사, CYP2C19 유전자형에 따른 영향 적음
- 음식섭취와 상관없음



Otake K. et al. Characteristics of the Novel Potassium-Competitive Acid Blocker Vonoprazan Fumarate (TAK-438); Adv Ther. 2016 Jul 33(7):1140-57

Mechanism of prokinetics



5-HT₄ 수용체 작용제

- 5-HT는 중추신경계에 작용하는 신경전달물질로 장의 장크롬친화성 세포에서 합성, 저장, 분비
- 5-HT₄ 수용체 활성화는 장신경에 수축력을 증가시키고 연동반사를 자극
- 5-HT₄ 수용체 작용제는 콜린성신경세포 말단에 존재하는 5-HT₄ 수용체를 자극하여 아세틸콜린 분비를 증가시켜 평활근을 수축

Cisapride	<ul style="list-style-type: none"> • 비선택적 5-HT₄ 수용체 작용제, 부분적으로 약한 5-HT₃ 수용체 길항 효과 • 의 수축력과 하부식도 조임근 압력을 증가시키며 위 내용물 배출시간을 촉진시키고 대장 통과시간을 단축 • 칼륨통로에 직접 작용하여 QT간격 연장으로 인한 부정맥 및 심인성 급사의 우려로 퇴출
Mosapride	<ul style="list-style-type: none"> • Benzamide 유도체로 5-HT₄ 수용체 부분 작용 효과, 대사물은 5-HT₃ 길항 효과 • 심부작용 보고가 없음
Prucalopride	<ul style="list-style-type: none"> • Benzofurancarboxamide 계열의 선택적 5-HT₄ 수용체 작용제 • Prucalopride는 총 위장 통과 시간 및 대장 통과 시간을 단축시키고 자발성 장 운동을 증가시켜 변비 증상을 개선

도파민 수용체 길항제

- 상부 위장관 운동기능 장애, 특히 기능성 소화불량, 구토, 여러 원인에 의한 위 내용물 정체 및 당뇨병성 위 마비 등에 사용
- 도파민의 수용체는 D₁~D₅ 알려짐. 위장관 운동 촉진 효과는 주로 D₂ 수용체 차단에 의해
- 일부 도파민 D₂수용체 길항제는 도파민의 아세틸콜린 분비억제 효과를 억제하여 위 평활근의 수축을 자극함
- 추체외로징후와 고프로락틴혈증(여성형 유방, 유즙 분비, 무월경, 발기부전 등) 등 부작용 우려

Metoclopramide	<ul style="list-style-type: none"> • Substituted benzamide로 가장 오래된 도파민 D₂ 수용체 길항제 • 식도, 위의 수축력 증가 및 항구토 기능 • 경구제, 주사제 • 추체외로 징후, 고프로락틴혈증 우려
Domperidone	<ul style="list-style-type: none"> • 말초 도파민 D₂ 수용체 길항제 • 위 내용물 배출 촉진으로 기능성 소화불량에 효과적(메타분석 연구) • 혈액 뇌 장벽을 통과하지 않아 추체외로징후가 드물고, metoclopramide에 비해 부작용이 적어 비교적 안전
Levosulpiride	<ul style="list-style-type: none"> • 선택적으로 도파민 D₂ 수용체를 억제하고 5-HT₄ 수용체에 작용 • 혈액 뇌 장벽을 통과로 추체외로징후와 고프로락틴혈증 우려
Itopride	<ul style="list-style-type: none"> • 도파민 D₂ 수용체 길항제 효과와 아세틸콜린 에스테라제 억제 효과 • 기능성 소화불량, 역류성 식도염

모틸린 수용체 작용제

- 모틸린은 내인성 펩타이드 호르몬의 일종
- 십이지장 점막에서 분비되며 평활근 세포나 콜린성 신경원에 분포하는 모틸린 수용체를 자극하여 평활근 세포의 수축을 유발
- Erythromycin이 대표적인 약물, clarithromycin, azithromycin 등

Erythromycin	<ul style="list-style-type: none"> • 매크로라이드계 항생제로 장신경과 평활근에 있는 모틸린 수용체에 작용하여 위장관 운동을 자극 • 이동성 위장관 복합 운동을 유발하여 위장관 운동을 촉진 • 위 내용물 배출시간을 단축시켜 위 마비환자에서 증상을 개선 • 콜린성 신경을 자극하여 하부식도 조임근 압력을 증가 • 음식 섭취 후 위 이완을 감소시켜 장기 투여시 빠른 내성을 보여 치료 효과가 떨어짐 • 투여시 약제에 의한 구역, 구토 등의 증상이 발생 가능
--------------	--

Functional dyspepsia: ROME IV criteria

- 진단 전 최소 6개월 이전에 증상이 있었으며, 최근 3개월 이내에 증상이 진단 기준에 부합

- **불쾌한 식후 포만감**
(Bothersome postprandial fullness)
- **불쾌한 조기 만족감**
(Bothersome early satiation)
- **불쾌한 상복부 통증**
(Bothersome epigastric pain)
- **불쾌한 상복부 속쓰림**
(Bothersome epigastric burning)



병력청취,
진찰 및 검사에서
증상을 일으킬만한
기질적 질환의
증거가 없어야 함.

불쾌함(Bothered): 일상생활을 하는데 있어 1점부터 5점까지의 불편감 점수 중에 적어도 2점 이상인 경우

Functional dyspepsia: ROME IV subtype

식후 불편감 증후군
(Postprandial Distress Syndrome, PDS)

상복부 통증 증후군
(Epigastric Pain Syndrome, EPS)

6개월 전에 시작되어 3개월 이상 지속되는
**식후 포만감 또는 조기 만복감이
 1주일에 3일 이상 있는 경우**

6개월 전에 시작되어 3개월 이상 지속되는
상복부 통증 또는 상복부 속쓰림 증상이
1주일에 1일 이상 있는 경우

- 기능성 소화불량이란 “과민성 장증후군”이나 “위식도역류질환” 등과 동반할 수 있음
- 구도가 있는 경우 다른 기질적 질환 의심
- 식후 불편감 증후군(PDS)의 경우 식사의 관련성을 더 강조
- 헬리코박터 파일로리 제균 치료 6-12개월 후 증상이 호전된 경우 헬리코박터 파일로리 연관 소화불량증으로 따로 분류하고, 제균 이후에도 소화불량 증상이 지속되는 경우나 증상이 재발하는 경우 기능성 소화불량으로 진단

Functional dyspepsia: Clinical guideline

Korean J Gastroenterol Vol. 57 No. 2, 67-82
DOI: 10.4366/kgj.2011.57.2.67

SPECIAL REVIEW

KjG

J Gastroenterol (2005) 50:125–139
DOI 10.1007/s00535-004-1022-3



The Japanese Society
of Gastroenterology

Evidence-based clinical practice guidelines for functional dyspepsia

기능성 소화불량증 치료에 관한 임상진료지침

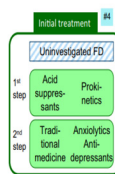
자심봉¹, 정혜경¹, 민병준², 최기돈³, 이종철², 강병우⁴, 이상민⁵, 대한소화기기능성질환·운동학회
 1) 연세대학교 의과대학 내과학교실, 2) 이화여자대학교 의과대학내과학교실, 3) 성균관대학교 의과대학 내과학교실, 4) 울산대학교 의과대학 내과학교실, 5) 건양대학교 의과대학 내과학교실, 6) 연세대학교 의과대학 내과학교실

- 2011

- 위장관운동 촉진제는 치료에 효과적이다. (권고: 높음/증거수준:중등도)

- 2015

- Prokinetics are effective for controlling symptoms in patients with FD. [Recommendation 1 (91 %), evidence level A].

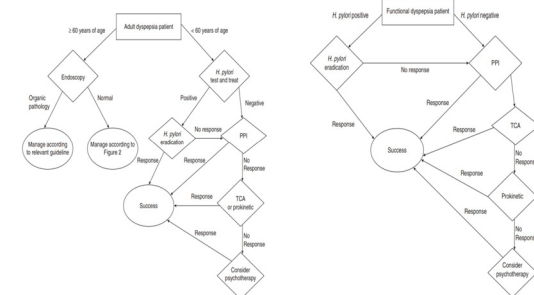


Functional dyspepsia: Clinical guideline

ACG and CAG Clinical Guideline: Management of
Dyspepsia

- 2017

Paul M. Hargrett, MD, ChB, PhD, MPH, FRCG*, Brian E. Lacy, MD, PhD, FRCG*, Christopher N. Andrews, MD*, Robert A. Enos, MD*, Colin W. Howden, MD, FRCG* and Nimish Vakil, MD, FRCG*



Functional dyspepsia: Treatment

