소화성 궤양의 약물치료

오정환

가톨릭대학교 의과대학 성바오로병원 내과학교실

Pharmacological Therapy of Peptic Ulcer

Jung Hwan Oh

Department of Internal Medicine, St. Paul's Hospital, The Catholic University of Korea, College of Medicine, Seoul, Korea

Peptic ulcer disease is one of the most commonly encountered diseases. Despite the decrease of *Helicobacter pylori* infection, the use of aspirin and non-steroidal anti-inflammatory drugs has increased in recent years. Peptic ulcer bleeding is a common emergency associated with high mortality. As an adjunct to endoscopic treatment, acid suppression with proton pump inhibitors (PPIs) is important in the management of peptic ulcer bleeding. A high dose intravenous PPI is effective in reducing rebleeding and the need for surgery. However, data about non-high dose intravenous PPIs are limited. In addition, novel PPIs are focused in this review, since progress has been made regarding new PPIs. (**Korean J Helicobacter Up Gastrointest Res 2014;14:13-17**)

Key Words: Peptic ulcer; Peptic ulcer hemorrhage; Proton pump inhibitors; Therapy

서론

국내 자료에 의하면, 소화성 궤양은 1995년에 18.0%, 2000년에 19.1%, 2005년에 20.2%로 증가 추세이다.¹ 과거에 비해 *Helicobacter pylori* 관련 위궤양은 감소하는 추세이지만,² 아스피린과 non-steroidal anti-inflammatory drugs를 많이 복용하기 때문에 소화성 궤양은 임상에서 여전히 쉽게 만나는 문제이다.³ 상부위장관 출혈의 가장 중요한 원인인 소화성 궤양 출혈은 내시경의 발전과 지혈방법의 개발에도 여전히 높은 사망률을 보이고 있다. 사망률을 줄이기 위해 내시경 치료와 함께 내시경 치료 후의 약물치료가 중요하다.

기존 양성자펌프억제제(proton pump inhibitor, PPI)는 작용시작 시간이 느리고, 반감기가 짧고, CYP2C19 유전자 다형성에 따라 약효가 영향을 받고, 식전에 먹어야 하는 불편감 등이 있어, 그것을 해결하기 위해 새로운 PPI가 개발되고 있다.

본고를 통해 소화성 궤양 출혈의 내시경 치료 후 PPI 치료의 투여용량과 투여경로에 대한 연구 결과를 알아보고자 한다. 또한, 새로운 위산분비억제 약제 즉, 새로운 PPI, 기존 PPI와 다른 물질들의 복합체와 potassium competitive acid blockers

에 대해 알아보고자 한다.

본론

1. 소화성 궤양 출혈의 약물치료-내시경 치료 후

H₂ 수용체 길항제(H₂-receptor antagonist, H₂RA)는 약제 내성이 빠르게 일어나기 때문에 궤양 출혈의 치료로 잘 사용되지 않는다. 궤양 출혈 시 내시경 치료 후에 PPI를 사용하고 있다. PPI 사용의 목적은 위산을 충분히 높여 혈액응고를 촉진하고, 펩신과 위산의 효과를 감소시키는 것이다. 소화성 궤양 출혈에 대한 내시경 치료 후 적절한 PPI 용량은 무엇인지, 투여방법에 따른 효과 차이가 있는지에 대해 최근 연구를 분석으로 답을 하고자 한다.

1) 소화성 궤양 출혈 내시경 치료 후 적절한 PPI 용량은?

2009년 메타 분석에서 고용량 PPI (정주 PPI 후 72시간 동안 지속적인 PPI 주입)가 재출혈과 수술과 사망률을 낮췄다.⁴ 이런 결과를 바탕으로 2010년 서양 합의에서는 내시경 치료 후 재출혈 위험성이 높은 병변에 대해 고용량 PPI를 쓰도록 하고 있다.⁵ 아시아인을 포함한 16개의 나라에서 시행한 연구에서 고용량 정주 esomeprazole이 72시간 동안 재출혈을 낮추었고, 30일까지도 임상적으로 효과가 있음을 보였다.⁶ 이러한 사실을 바탕으로, 2011년 아시아태평양 합의에서도 내시경 치료 후 고용량 PPI의 효과에 대해서 높은 증거수준으로 인정하였다.⁷

그러나, 아시아인은 위 벽세포(parietal cell)가 적고, H₂py-

Received: February 4, 2014 Accepted: February 10, 2014

Corresponding author: Jung Hwan Oh

Department of Internal Medicine, St. Paul's Hospital, The Catholic University of Korea, College of Medicine, 180, Wongsan-ro, Dongdaemun-gu, Seoul 130-709, Korea
Tel: +82-2-958-2114, Fax: +82-2-968-7250, E-mail: oj@ catholic.ac.kr

Copyright © 2014 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 (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/3.0>) which permits unrestricted non-commercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

lori 감염이 많고, PPI의 대사가 느린 표현형을 가진 자가 상대적으로 많아 PPI의 효과가 상대적으로 좋기 때문에,⁸ 소화성 궤양 출혈을 내시경으로 치료받은 모든 환자에게 고용량 PPI가 꼭 필요하겠느냐는 의문이 있다. 최근 연구에서 고용량 PPI가 재출혈률과 사망률을 의미있게 줄이지 못한다는 결과를 보고하고 있다.⁹⁻¹² 2010년 메타분석에서 7개 무작위 대조연구(randomized controlled trial, RCT) (n=1,157)를 분석한 결과, 고용량 PPI 투여가 고용량이 아닌 PPI 투여(경구포함)보다 내시경 치료 후에 재출혈률, 수술 치료율, 사망률을 의미있게 줄이지 못했다.⁹ 다른 메타분석에서, 9개 연구(n=1,342)를 분석한 결과, 저용량 PPI가 고용량 PPI만큼의 효과가 있었다.¹⁰ 또한, 2013년 Cochrane 메타분석에서, 2000년부터 2010년까지 내시경으로 확진된 소화성 궤양 출혈을 대상으로 한 22개의 RCT를 분석하였다. 지역차이나 투여경로, 용량에 상관없이 사망률과 재출혈률, 수술적 치료율, 추가 내시경 치료 등의 인자에 영향을 미치지 않아, 고용량이 저용량보다 반드시 좋다고 단정지어 말할 수는 없다.¹¹ 대만의 RCT에서도, 201명을 대상으로 고용량의 pantoprazole과 표준용량 pantoprazole (40 mg/일)을 통하여 재출혈 여부를 비교한 결과, PPI 용량과 재출혈률과는 관계가 없음을 보여주었다.¹²

고용량이 아니면, 어떻게 주어야 효과적으로 위산분비를 억제시킬 것인가는 분명치 않다. 2009년 메타분석에서 저용량 정주 PPI가 위약군과 치료하지 않은 군에 비해 재출혈을 낮추었지만,⁴ 그것이 고용량과 비교하여 어떤 차이가 있는지 국내 연구 결과가 있어 소개한다. 국내 연구에서 고용량 정주 pantoprazole과 40 mg+4 mg/hr pantoprazole이 하루 1번 40 mg 정주 pantoprazole보다는 위산분비억제와 재출혈률 면에서 효과적이었다.¹³ 다른 국내 연구에서 pantoprazole을 하루에 한번 주는 것은 CYP2C19의 표현형에 따라 위산분비억제가 영향을 받았다. PPI를 하루 2번 주었을 때, 그런 표현형에 관계없이 위산분비를 효과적으로 억제하였으며, 그 효과는 고용량과 비슷하였다.¹⁴ 그러므로, 우리나라에서는 위산분비억제 측면에서는 최소한 하루에 2번 이상 주는 것이 효과적이며, 2번 이상을 주는 것이 고용량과 비슷한 효과를 기대할 수 있겠다. 그러나, 위산분비억제가 pH 6 이상으로 유지된다 하더라도 실제 임상에서 재출혈이 일어날 수 있기 때문에 재출혈에 대한 고용량과 저용량의 임상연구가 필요하겠다. 아시아태평양 합의에서도 저용량 정주 PPI에 대해서 아직 결론을 내리지 못하고 있다. 우리나라의 보험기준을 살펴보면, 2014년 2월 보험기준에서 pantoprazole 정주와 esomeprazole 정주에 대해 다음과 같이 고시하고 있다. 첫째, 소화성 궤양으로 인한 위장관 출혈 환자 중 활동성 출혈(active bleeding) 또는 재출혈(rebleeding) 고위험군인 경우에 초회 80 mg을 일시(bolus) 주입 후 8 mg/hr 3일간

지속점적(continuous infusion) 투여 시 인정하고, 둘째, 소화성 궤양으로 인한 위장관 출혈 시 경구투여가 불가능한 경우에 1일 80 mg씩 3일 이내 인정한다. 우리나라의 보험에서는 서양과 마찬가지로 고용량의 정주 PPI를 인정하고 있다. 재출혈 위험도가 높지 않은 병변을 가진 소화성 궤양 환자에서는 하루에 2번의 PPI는 허가하고 있다.

2) 경구투여는 정주투여만큼 효과적인가?

아시아 2개 연구에서 내시경 치료 후 고용량 경구 PPI를 투여함으로 재출혈의 위험도를 감소시켰다는 보고가 있다. 인도 연구에서 omeprazole 40 mg를 하루 2번, 5일 동안 경구 복용했을 때 재출혈률이 위약군은 21%였고, omeprazole 투여군은 7%로 감소하였다.¹⁵ 이란 연구에서 omeprazole 20 mg를 하루 4번, 5일 동안 경구 복용했을 때 재출혈이 위약에 비해 50% 정도 감소하였음을 보여주었다.¹⁶ 이것은 보통 표준 용량의 4배 정도 용량이 재출혈을 줄이는 경구 고용량이 될 수 있음을 시사한다. 또한 PPI 종류와 투여경로에 따른 연구가 인도에서 시행되었는데, omeprazole, pantoprazole, rabeprazole을 고용량 정주와 고용량 경구투여(표준용량의 4배)를 비교하였을 때 위내 pH가 모두 6 이상으로, 투여경로와 PPI 종류에 따른 위산 분비억제 차이는 없었다.¹⁷ 이에 따라, 2011년 아시아태평양 합의에서는 고용량의 정주 PPI는 물론이고 경구 PPI 투여도 서양과는 달리 효과가 있다고 하였다.⁷ 최근 메타분석연구에서도, 경구투여가 정주투여와 비교하여 재출혈률과 사망률에 차이가 없었다.¹⁸ 그 메타분석은 2006년에서 2012년까지 6개의 무작위 대조군을 비교한 것으로 미국, 터키, 이란, 대만, 한국의 연구를 종합하여 615명을 대상으로 분석하였다. 경구투여도 정주투여만큼 위산분비를 억제한다는 배경하에 경구투여도 효과적이라는 결과이지만, 개방표지시험(open-label trials)도 포함하였고, 표본수가 많지 않아 이 결과를 모든 상황에 적용하기에는 무리가 있다. 재출혈률이 높지 않은 내시경 소견을 보였을 때는 우리나라에서 경구투여도 효과적일 수 있겠다.

적절한 약물 투여 경로와 최대한 효과를 내는 데 필요한 용량은 여전히 불확실하다. 서양에서는 경구와 고용량이 아닌 정주 PPI가 효과가 떨어진다고 하지만, 아시아에서는 위험인자를 선별해서 적용하면 효과적일 가능성이 높다. 경구투여나 정주투여나 약물의 용량을 얼마나 하느냐도 중요하지만, 기존의 동반질환을 평가하는 것 또한 중요하다. 이런 사실을 보여주는 한 연구에서는 Rockall score 6 미만의 경우에는 고용량이 아닌 정주 pantoprazole이 고용량 정주 pantoprazole만큼 효과적인 것을 보여주었다.¹⁹ 위험도를 평가하여 저위험군에게는 저용량 PPI도 효과적이라는 것이다. 2013년 메타분석에서 3개 이상의 동반질환이 있는 환자에서 발생하는 소화성 궤양 출혈은 사망 위험도를 더욱 높였다(상대 위험도: 3.46).²⁰ 또한 간질환, 신장

질환, 암질환을 가지고 있는 자가 심장혈관, 폐질환, 당뇨병을 가진 군보다 위험도가 더 높았다(4.04~6.33 vs. 2.39, 2.45, 1.63). 이렇게 환자에 따라 위험도를 평가하여 고용량과 저용량을 결정하는 맞춤형 치료를 하는 것이 불필요한 PPI 사용을 막는 좋은 방법이겠다.

2. 새로운 위산분비억제 약제

기존의 PPI는 전구약물(prodrug)으로 위산에 불안정적이며, 작용시간이 느리다. 소장에서 흡수 후에 빠르게 대사되어 반감기가 1~1.5시간 정도이다. 비가역적으로 작용하지만 새로이 생성되는 양성자펌프를 막을 수는 없다. 위산분비억제를 빠른 시간에 이루지 못하고, 최대효과를 기대하려면 5일 정도가 필요하며, 아침 식전 복용하는 불편함도 있다. 이러한 단점들을 해소하고 빠른 작용 효과를 나타내는 것에 새로운 약의 초점이 모아지고 있다.

1) Novel proton pump inhibitors

Tenatoprazole은 imidazopyridine 유도체로 기존 PPI가 benzimidazole 유도체인 것과 다르며, 7~8시간의 긴 반감기를 가지고 있다. Tenatoprazole (40 mg/일)은 건강인을 대상으로 한 연구에서 esomeprazole보다 야간 위산 조절에 효과적이었다.²¹ 또한, 복용시간과 음식 섭취와 상관없었고,²² 용량이 높을수록 위산억제가 더 강하게 되는 용량에 비례한 효과를 보였다.²³

Ilaprazole은 benzimidazole 유도체이나, 기존 PPI와 비교하여 반감기가 길고, 상대적으로 CYP2C19 유전자다형성에 영향을 받지 않는다.²⁴ 위궤양과 십이지장궤양을 대상으로 한 RCT에서, ilaprazole (5, 10 mg/일)은 omeprazole만큼 효과적이었다.²⁵ 십이지장궤양을 대상으로 한 RCT에서 ilaprazole (10 mg/일)은 omeprazole에 비해 안전하고 효과적이었다.²⁶ 이 연구에서 가슴쓰림을 가진 환자들의 증상도 ilaprazole과 omeprazole이 90% 이상 호전시켜 위식도역류질환에 대한 ilaprazole의 사용을 기대해 본다. 위산억제 측면에서, *H. pylori* 음성의 건강한 사람을 대상으로 한 연구에서 ilaprazole (20 mg/일)은 omeprazole보다 24시간 평균 위 내 pH를 높였다.²⁷

Dexlansoprazole modified release은 lansoprazole의 광학 이성체(enantiomer)로 pH 5.5와 6.8에서 이중지연방출(dual delayed release) 작용을 한다. 그것을 통해 약이 오랫동안 흡수되도록 하여 혈청 내 농도를 지속적으로 유지할 수가 있다. 가장 큰 장점은 식사와 상관없이 약의 효과를 지속할 수 있는 것이다. 2009년 미국 Food and Drug Administration에 승인을 받아 위식도역류질환에 사용하고 있다. 국내에서 시판되어 사용되고 있으나, 소화성 궤양에는 허가를 받지 못하였다.

2) Combinations of PPI with other agents

Zegerid (omeprazole/sodium bicarbonate)는 omeprazole과 sodium bicarbonate가 섞여있는 제형으로 장용피복(enteric coating) 없이 씹어서 복용하는 immediate-release PPI이다. Sodium bicarbonate는 위산 pH를 높여 omeprazole 복용 후 작용할 때까지의 증상 완화를 도와준다. Sodium bicarbonate가 위산을 높이므로 gastrin과 양성자펌프를 활성화시켜, 저녁에 자기 전에 복용해도 약의 효과가 좋았다.²⁸ 최근 연구에서, 중증 미란성 식도염(LA 분류 C, D) 환자를 대상으로 omeprazole/sodium bicarbonate를 식전에 복용한 것과 자기 전에 복용(복용 후 음식물 섭취 없었음)한 것의 식도염 치유율과 증상호전을 비교했을 때 두 군 사이에 큰 차이가 없어, 취침 전에 음식과 상관없이 약을 복용해도 효과적이었다.²⁹

VECAM (omeprazole/succinic acid)은 약 복용 후 음식을 먹는 부담감을 극복하기 위해, 한 캡슐 안에 벽세포에서 양성자펌프를 활성화시키는 물질을 생각하게 되었다. Succinic acid는 위산분비를 일으키는 것으로, 포유류와 비포유류에 모두 있는 내부 분자(endogenous molecule)이다. Omeprazole/succinic acid의 결합은 음식섭취와는 무관하게 충분한 위산분비억제를 기대할 수 있다. 건강한 사람을 대상으로 한 연구에서 VECAM 40 mg과 20 mg은 omeprazole 20 mg보다 주로 야간에 위산 pH를 4 이상으로 유지시키는 비율이 높았다.³⁰

PPI와 H₂RA 복합 제형이 개발되고 있다. Nocturnal acid breakthrough를 해결하려는 시도로, omeprazole과 famotidine이 함께 있는 OX17 연구가 진행 중이다. Tenatoprazole과 H₂RA 복합제도 특허를 받았다.³¹

3) Potassium competitive acid blockers

다음 세대의 위산분비억제제로 potassium-competitive acid blocker가 있다. 이 약제는 활성화된 벽세포에 존재하는 H⁺/K⁺-ATPase의 K⁺ 결합부위에 경쟁적으로 결합하여 H⁺의 교환과정을 방해함으로써 위산분비를 줄이는 위산펌프길항제(acid pump antagonist)이다. 약제가 가역적이고 경쟁적이므로, 위산분비를 빠르게 억제하고, 오랫동안 그 효과를 나타낼 수 있다. PPI가 작용을 나타내려면 양성자펌프의 활성화를 위해 식전에 복용해야 하는 것에 반해, 양성자펌프를 활성화시킬 필요가 없어 식후에 복용해도 문제없다. PPI와는 다르게 효과 지속시간은 반감기와 직접적인 관련이 있다. 이렇게 효과적인 약동학, 약역학 성질을 가지고 있으나, 대부분이 임상연구에서 기존의 PPI보다 효과적인 결과를 보여주지 못하고 있다. 그 중 revaprazan은 국내에서 사용되고 있다. Soraprazan은 동물 모델에서는 위산분비억제 효과가 있었음을 보여 주었으나, 임상 연구는 진행되지 않고 있다.

Revaprazan에 대해 살펴보면, 건강한 사람을 대상으로 한

Table 1. Novel Agents for Improved Acid Inhibition

Drug	Modification	Action
Tenatoprazole	S-enantiomer, modified imidopyridine	Prolonged half life
Ilaprazole	Modified benzimidazole	Increased acid suppression and duration of action compared with omeprazole
Dexlansoprazole	R-enantiomer, dual release	Increased area under plasma concentration-time curve
VECAM	Omeprazole+succinic acid	Faster absorption, more effective acid suppression
Zegerid	Omeprazole+sodium bicarbonate	Faster onset of activity, increased absorption
Revaprazan	Potassium-competitive acid blockers	Higher pKa

연구에서 revaprazan은 빠르고 효과적으로 위산분비를 억제하였다.³² 국내에서는 십이지장궤양, 위염, 위궤양에 대한 임상연구가 있었다.³³⁻³⁵ 또한 내시경적 점막 박리술로 인한 인위적인 위궤양 치유 효과에 있어 rabeprazole과 유사하였다.³⁶ 아직까 지 국내에서 위식도역류질환 관련 질환에는 허가를 받지 못했다. 새로운 위산분비억제제를 Table 1에 정리하였다.

결 론

결론적으로, 소화성 궤양 출혈환자에서 활동성 출혈이 있거나 재출혈의 위험성이 높은 경우에는 현재 보험에서 고시하고 있는 대로 고용량 정주 PPI로 치료하는 것이 좋겠다. 간질환, 신장질환 등의 동반 질환이 있는 경우에는 예후가 좋지 않기 때문에 더욱더 주의를 기울여야 한다. 적정 투여량에 대해서는 위험도를 평가하여 고위험군과 저위험군에 따라 적정 투여량을 달리하는 연구가 필요하다. 또한, 새롭게 개발된 경구 PPI가 작용시작시간이 빠르고, 반감기가 길고, 위산분비억제효과가 좋으므로 출혈이 없는 소화성 궤양의 치료뿐 아니라, 소화성 궤양 출혈의 치료에도 사용될 수 있기를 기대한다.

REFERENCES

- Kim JI, Kim SG, Kim N, et al; Korean College of *Helicobacter* and Upper Gastrointestinal Research. Changing prevalence of upper gastrointestinal disease in 28 893 Koreans from 1995 to 2005. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2009;21:787-793.
- Chung IS, Kim BW. Peptic ulcer diseases in Korea. *Korean J Helicobacter Up Gastrointest Res* 2012;12:19-22.
- Sung JJ, Kuipers EJ, El-Serag HB. Systematic review: the global incidence and prevalence of peptic ulcer disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2009;29:938-946.
- Laine L, McQuaid KR. Endoscopic therapy for bleeding ulcers: an evidence-based approach based on meta-analyses of randomized controlled trials. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2009; 7:33-47.
- Barkun AN, Bardou M, Kuipers EJ, et al; International Consensus Upper Gastrointestinal Bleeding Conference Group. International consensus recommendations on the management of patients with nonvariceal upper gastrointestinal bleeding. *Ann Intern Med* 2010;152:101-113.
- Sung JJ, Barkun A, Kuipers EJ, et al; Peptic Ulcer Bleed Study Group. Intravenous esomeprazole for prevention of recurrent peptic ulcer bleeding: a randomized trial. *Ann Intern Med* 2009;150:455-464.
- Sung JJ, Chan FK, Chen M, et al; Asia-Pacific Working Group. Asia-Pacific Working Group consensus on non-variceal upper gastrointestinal bleeding. *Gut* 2011;60:1170-1177.
- Leontiadis GI, Sharma VK, Howden CW. Systematic review and meta-analysis: enhanced efficacy of proton-pump inhibitor therapy for peptic ulcer bleeding in Asia--a post hoc analysis from the Cochrane Collaboration. *Aliment Pharmacol Ther* 2005;21:1055-1061.
- Wang CH, Ma MH, Chou HC, et al. High-dose vs non-high-dose proton pump inhibitors after endoscopic treatment in patients with bleeding peptic ulcer: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Arch Intern Med* 2010; 170:751-758.
- Wu LC, Cao YF, Huang JH, Liao C, Gao F. High-dose vs low-dose proton pump inhibitors for upper gastrointestinal bleeding: a meta-analysis. *World J Gastroenterol* 2010;16:2558-2565.
- Neumann I, Letelier LM, Rada G, et al. Comparison of different regimens of proton pump inhibitors for acute peptic ulcer bleeding. *Cochrane Database Syst Rev* 2013;6:CD007999.
- Chen CC, Lee JY, Fang YJ, et al. Randomised clinical trial: high-dose vs. standard-dose proton pump inhibitors for the prevention of recurrent haemorrhage after combined endoscopic haemostasis of bleeding peptic ulcers. *Aliment Pharmacol Ther* 2012;35:894-903.
- Choi KD, Kim N, Jang IJ, et al. Optimal dose of intravenous pantoprazole in patients with peptic ulcer bleeding requiring endoscopic hemostasis in Korea. *J Gastroenterol Hepatol* 2009;24: 1617-1624.
- Oh JH, Choi MG, Dong MS, et al. Low-dose intravenous pantoprazole for optimal inhibition of gastric acid in Korean patients. *J Gastroenterol Hepatol* 2007;22:1429-1434.
- Javid G, Masoodi I, Zargar SA, et al. Omeprazole as adjuvant therapy to endoscopic combination injection sclerotherapy for treating bleeding peptic ulcer. *Am J Med* 2001;111:280-284.
- Kaviani MJ, Hashemi MR, Kazemifar AR, et al. Effect of oral omeprazole in reducing re-bleeding in bleeding peptic ulcers: a

- prospective, double-blind, randomized, clinical trial. *Aliment Pharmacol Ther* 2003;17:211-216.
17. Javid G, Zargar SA, U-Saif R, et al. Comparison of p.o. or i.v. proton pump inhibitors on 72-h intragastric pH in bleeding peptic ulcer. *J Gastroenterol Hepatol* 2009;24:1236-1243.
 18. Tsoi KK, Hirai HW, Sung JJ. Meta-analysis: comparison of oral vs. intravenous proton pump inhibitors in patients with peptic ulcer bleeding. *Aliment Pharmacol Ther* 2013;38:721-728.
 19. Liang CM, Lee JH, Kuo YH, et al. Intravenous non-high-dose pantoprazole is equally effective as high-dose pantoprazole in preventing rebleeding among low risk patients with a bleeding peptic ulcer after initial endoscopic hemostasis. *BMC Gastroenterol* 2012;12:28.
 20. Leontiadis GI, Molloy-Bland M, Moayyedi P, Howden CW. Effect of comorbidity on mortality in patients with peptic ulcer bleeding: systematic review and meta-analysis. *Am J Gastroenterol* 2013;108:331-345; quiz 346.
 21. Galmiche JP, Bruley Des Varannes S, Ducrotté P, et al. Tenatoprazole, a novel proton pump inhibitor with a prolonged plasma half-life: effects on intragastric pH and comparison with esomeprazole in healthy volunteers. *Aliment Pharmacol Ther* 2004;19:655-662.
 22. Thomson AB, Cohen P, Fichoux H, et al. Comparison of the effects of fasting morning, fasting evening and fed bedtime administration of tenatoprazole on intragastric pH in healthy volunteers: a randomized three-way crossover study. *Aliment Pharmacol Ther* 2006;23:1179-1187.
 23. Hunt RH, Armstrong D, Yaghoobi M, James C. The pharmacodynamics and pharmacokinetics of S-tenatoprazole-Na 30 mg, 60 mg and 90 mg vs. esomeprazole 40 mg in healthy male subjects. *Aliment Pharmacol Ther* 2010;31:648-657.
 24. de Bortoli N, Martinucci I, Giacchino M, et al. The pharmacokinetics of ilaprazole for gastro-esophageal reflux treatment. *Expert Opin Drug Metab Toxicol* 2013;9:1361-1369.
 25. Ho KY, Kuan A, Zaño F, et al. Randomized, parallel, double-blind comparison of the ulcer-healing effects of ilaprazole and omeprazole in the treatment of gastric and duodenal ulcers. *J Gastroenterol* 2009;44:697-707.
 26. Wang L, Zhou L, Lin S, Hu H, Xia J. A new PPI, ilaprazole compared with omeprazole in the treatment of duodenal ulcer: a randomized double-blind multicenter trial. *J Clin Gastroenterol* 2011;45:322-329.
 27. DU YQ, Guo WY, Zou DW, et al. Acid inhibition effect of ilaprazole on *Helicobacter pylori*-negative healthy volunteers: an open randomized cross-over study. *J Dig Dis* 2012;13:113-119.
 28. Castell D. Review of immediate-release omeprazole for the treatment of gastric acid-related disorders. *Expert Opin Pharmacother* 2005;6:2501-2510.
 29. Orbelo DM, Enders FT, Romero Y, et al. Once-daily omeprazole/sodium bicarbonate heals severe refractory reflux esophagitis with morning or nighttime dosing. *Dig Dis Sci* 2014. [Epub ahead of print]
 30. Chowdhury Y, Atarot T, Pratha VS, Fass R. The effect of once daily omeprazole and succinic acid (VECAM) vs once daily omeprazole on 24-h intragastric pH. *Neurogastroenterol Motil* 2012; 24:426-431.
 31. Dutta U, Armstrong D. Novel pharmaceutical approaches to reflux disease. *Gastroenterol Clin North Am* 2013;42:93-117.
 32. Kim HK, Park SH, Cheung DY, et al. Clinical trial: inhibitory effect of revaprazan on gastric acid secretion in healthy male subjects. *J Gastroenterol Hepatol* 2010;25:1618-1625.
 33. Chung IS, Choi MG, Park SH, et al. Revaprazan (Revanex(R)), a novel acid pump antagonist, for duodenal ulcer: results of a double-blind, randomized, parallel, multi-center phase III clinical trial. *Korean J Gastrointest Endosc* 2005;31:17-24.
 34. Choi MG, Park SH, Kim SK, et al. Phase III clinical trial of Revaprazan (Revanex(R)) for gastritis. *Korean J Gastrointest Endosc* 2006;33:212-219.
 35. Chang R, Chung IS, Park SH, et al. Phase III clinical trial of Revaprazan (Revanex(R)) for gastric ulcer. *Korean J Gastrointest Endosc* 2007;34:312-319.
 36. Kim YG, Jang BI, Kim TN. A matched case-control study of a novel acid-pump antagonist and proton-pump inhibitor for the treatment of iatrogenic ulcers caused by endoscopic submucosal dissection. *Gut Liver* 2010;4:25-30.