

# تازه‌های پاتوفیزیولوژی و نحوه برخورد با بیماری ریفلاکس: نقش داروهای پروکینتیک (Prokinetics)

دکتر قدرت‌الله منتظری \*

## مقدمه :

نشانه‌های بالینی ریفلاکس یا برگشت مواد اسیدی معده به مری (GERD) در ۲۰ تا ۴۰ درصد افراد نرمال دیده می‌شود. در اغلب موارد علائم جزئی و گذراست ولی در گروه کوچکی از بیماران علائم مداوم و مزمن می‌شود. اغلب قریب به اتفاق افراد با دارو قابل‌معالجه هستند ولی تعداد معدودی نیاز به جراحی خواهند داشت. در این مقاله پیشرفت‌های جدید در مورد پاتوفیزیولوژی و چگونگی مراقبت از بیماران ریفلاکسی به دقت مورد بررسی قرار می‌گیرد.

## پاتوفیزیولوژی بیماری ریفلاکس:

ریفلاکس غیرطبیعی به علت یک یا چند فاکتور زیر اتفاق می‌افتد:

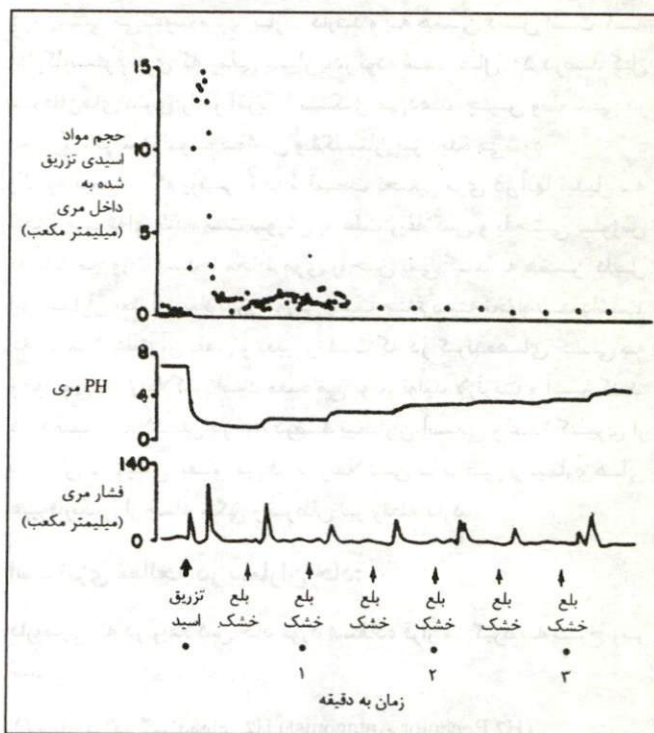
### ۱) ناتوانی سدهای ضد ریفلاکسی:

تونوس انقباضی اسفنکتر تحتانی مری در جلوگیری از برگشت مواد اسیدی معده به مری از اهمیت ویژه‌ای برخوردار است. علائم ریفلاکس خصوصاً در بیمارانی که اسفنکتر تحتانی آنها هیپوتون است شدیدتر است. فشارسنجی نشان داده است که افت گذرای تونوس درپچه تحتانی مری یا به عبارتی شل شدن گذرای آن موجب ریفلاکس می‌شود. جدیداً پیشنهاد می‌شود که التهاب کاردیا به علت میکرب H-Pylori می‌تواند ازوفازیت شدیدتری ایجاد کند. این موضوع بی‌شبهت به ایجاد زخم اثنی‌عشر با التهاب آنتر معده توسط همین میکرب نیست پایک‌های (CRUS) دیافراگم به عنوان عامل ضد ریفلاکس عمل می‌کند. این عمل در حالت زور و فشار به احشا اهمیت خاص دارد. تصور می‌شود با ازدیاد سن، تون پایک‌های دیافراگم کم می‌شود و ریفلاکس را در میانسالان و سالخوردگان به وجود می‌آورد. چین‌های مخاط واقع در قسمت زیرین مری و زاویه هیس (زاویه بیرونی و حاده بین قسمت تحتانی مری و فوقانی معده) موانع دیگری هستند که از برگشت اسید معده به مری ممانعت می‌کنند. محل اتصال مری به معده در حفره شکمی قرار دارد و به عبارتی بخشی از LES (اسفنکتر تحتانی مری) در حفره شکمی و بخشی در قفسه سینه قرار دارد و می‌دانیم که این دو بخش با هم اختلاف فشار دارند. همین اختلاف فشار عاملی در بسته شدن درپچه است و در مواقعی مثل زور زدن که فشار داخل حفره شکمی بالا می‌رود به علت قرار داشتن محل اتصال مری به معده در حفره شکمی این فشار به قسمت تحتانی درپچه منتقل می‌گردد و فشار درپچه بالا می‌رود و موانع ریفلاکس می‌شود. وجود هرنی هیاتال (Hiatal Hernia) با جا به جایی موجب افزایش ریفلاکس می‌شود.

### ۲) پاک شدن ناقص مواد ریفلاکسی:

هنگامی که ریفلاکس صورت گرفت، آسیبی که به مخاط وارد می‌شود بستگی به قدرت مکانیسم‌های پاک‌کننده مری دارد. این مکانیسم‌ها به دو طریق عمل می‌کنند، دسته اول حجم مواد ریفلاکس شده را کاهش می‌دهند و به اصطلاح آن را جاروب می‌کنند (که آن را مکانیسم کاهش دهنده حجم می‌نامند) و دسته دوم به طور شیمیائی اسید موجود در مری را خنثی می‌سازند (که آن را مکانیسم شیمیائی می‌نامند) مکانیسم‌های کاهش‌دهنده حجم راه جاذبه زمین (نیروی ثقل) و حرکات پرستالتیکی تشکیل می‌دهند. حرکات پرستالتیکی نوع اول و دوم در پاک کردن مری مؤثر هستند. حرکات نوع اول، همان موج انقباضی است که با باز شدن اسفنکتر فوقانی شروع می‌شود و به صورت موجی پرستالتیکی از اسفنکتر فوقانی تا اسفنکتر تحتانی ادامه می‌یابد و مواد غذایی را به داخل معده منتقل می‌سازد. حرکات نوع دوم در واقع همان موج انقباضی پرستالتیکی نوع اول است که به جای شروع از اسفنکتر فوقانی از نواحی پائین‌تر، مثلاً از میانه مری آغاز می‌شود. حرکات نوع دوم یا به عبارتی موج انقباضی نوع دوم باعث پاک کردن موارد ترشحات ریفلاکسی داخل مری و راندن آنها به معده می‌شود. در بیمار GERD، پاک شدن اسید به طور چشمگیری طولانی مدت می‌شود. در این موارد همچنین موج‌های نوع اولی که شکل غیرپرستالتیک (نوع اسپاستیک) دارند به میزان بیشتری بروز می‌کنند و نیز آستانه شروع امواج پرستالتیکی نوع دوم در مقایسه با فرد طبیعی افزایش نشان می‌دهد (به عبارتی کمتر بروز می‌کند). بررسی‌های رادیونوکلئید نشان داده است که در فرد دچار فتق مری (هرنی‌هیاتال) زمان پاک شدن مری طولانی می‌شود. درواقع اسید ریفلاکسی، در حفره فتق باقی می‌ماند و تنها هنگامی که درپچه تحتانی شل و باز شد خارج می‌گردد به عبارت دیگر حفره فتق محبوس کننده اسید می‌شود. پاک کردن شیمیائی با خنثی شدن اسید توسط بی‌کربنات بزاق و

ترشحات مروی صورت می‌گیرد. نشان داده شده است که اگر ترشحات بزاق وارد مری نشوند (به خارج از مری ریخته شوند) PH در حد زیر ۴ باقی می‌ماند و خنثی شدن اسید موجود در مری در حد چشمگیری کاهش می‌یابد.



تصویر شماره ۱: اثرات تخلیه بزاق دهان (مانعت از دسترسی مخاط مری به بزاق) در پاک شدن شیمیائی و اسید و تخلیه حجمی اسید در مری

### ۳) ماهیت تهاجمی و آزارنده مواد ریفلاکسی:

گرچه اسید ماده مهمی در ایجاد ضایعات مری محسوب می‌شود ولی همراه با صفرا، لطمات آن نسبت به اسید و پپسین به تنهایی، به مراتب بیشتر است. برخی از غذاها مثل آب لیمو، محصولات گوجه فرنگی و قهوه در بیماران ریفلاکسی مشکلات بیشتری به وجود می‌آورد. ریفلاکس طولانی در ۱۰ تا ۱۵ درصد بیماران مری بارت (Barret) را سبب می‌شود. در حال حاضر شواهد کافی جهت دخالت نقش صفرا در ایجاد مری بارت وجود دارد.

### ۴) ضعف مکانیسم دفاعی مخاط مری:

سد دفاعی مخاط مری با مکانیسم انتقال مواد توسط سلول مخاط مری و گردش خون در مری هر یک در دفاع مخاط مری هنگام برخورد با اسید نقش دارند. گیرنده‌های فاکتور رشد اپی تلیوم (Epithelium) در مخاط مری وجود دارد و در التهاب مخاط مری به تعداد آنها افزوده می‌شود که خود دلیلی بر نقش این فاکتور در حفظ سلامت مخاط مری است. تماس طولانی مدت مخاط مری با اسید سبب کاهش آنزیم  $Na^+/K^+ ATP ase$

می‌شود و این امر سبب می‌شود که سلول قادر به دفع سدیم نباشد و در نتیجه با تورم و نکروز از بین می‌رود.

### ۵) تأخیر در تخلیه معده:

تأخیر تخلیه معده در ۴۰ درصد بیماران ریفلاکس وجود دارد. این حالت همیشه در حد چشمگیری نیست و اهمیت آن به درستی روشن نشده است، در هر صورت به نظر عده‌ای از محققان از بین عوامل معدی ریفلاکس، مهمترین عامل محسوب می‌شود. اگرچه همه بیماران ریفلاکس این مشکل را ندارند ولی در آنهایی که این عارضه وجود دارد چون مری مدت بیشتری با PH زیر ۴ در تماس است بنابراین ضایعات بیشتری خواهد داشت.

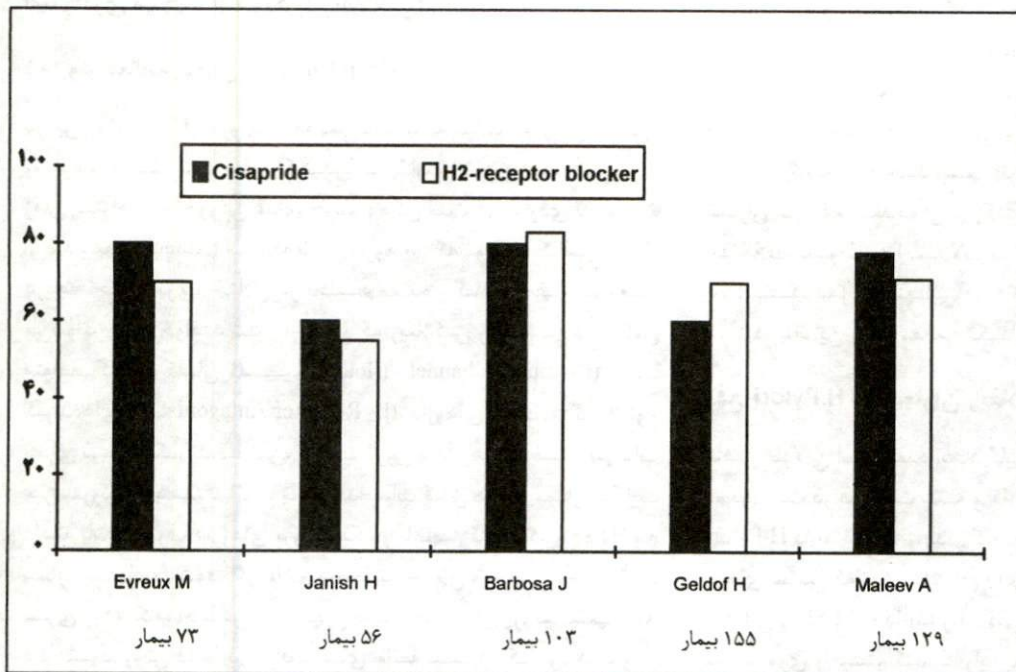
### ۶) کشش (Tension) دیواره مری:

عامل جدیدی که به تازگی به وجود آن پی برده شد کشش فشار تنه مری در مقابل با اسید است. Sifirm با فشارسنجی نشان داد که چگونه ایجاد یک منطقه پر فشار در تنه مری به صورت مصنوعی (Artificial Higher Pressure Zone) APHZ، موجب انبساط دریچه تحتانی مری می‌شود. در افراد نرمال شل شدن دریچه تحتانی مری اگر به علت بلع نباشد با تغییرات اندک فشار این قسمت از تنه مری که اصطلاحاً منطقه پرکشش تنه مری نامیده می‌شود، همراه می‌شود. به هر حال، ریفلاکس به علت شل شدن دریچه تحتانی مری می‌دهد و تنها لحظاتی بعد فشار تنه مری افزایش می‌یابد و ممانع ورود اسید به مری می‌شود. بنابراین اسیدی شدن محیط مری (که در پی ریفلاکس ایجاد می‌شود) و علت آن شل شدن گذرای دریچه تحتانی مری است، افزایش کشش دیواره مری را در پی خواهد داشت. به این ترتیب، اسید تنها با قسمتهای تحتانی مری تماس پیدا می‌کند. گفتنی است که همین ریفلاکس در بیماران ریفلاکسی برعکس افراد عادی موجب کاهش فشار در تنه مری می‌شود، در این حال مری حالت باز به خود می‌گیرد و به این ترتیب اسید با قسمت‌های بالاتر مری تماس حاصل خواهد کرد. به طور خلاصه، زمانی که ریفلاکس به علت کاهش دریچه تحتانی مری به وجود می‌آید. در افراد طبیعی فشار در ناحیه APHZ ثابت می‌ماند و یا افزایش می‌یابد در صورتی که همین پدیده در افراد ریفلاکسی موجب افت فشار این منطقه از مری می‌شود.

### ۷) اعصاب دریافتی ممانعتی (Inhibitory Innervation):

منطقه‌ای است که تصور شود، افزایش قدرت انقباضی (Contractility) در افراد نرمال جلوگیری کننده از ریفلاکس، و کاهش آن، تشدید کننده ریفلاکس است. می‌دانیم که در موتیلیتی مری، توازن و تعدل بین دو دسته اعصاب ممانعتی و اعصاب تحریکی، دخالت دارد. اعصاب تحریکی اعصاب کولینرژیک هستند و اعصاب ممانعتی از طریق نیتریک اکساید عمل می‌کنند. بیماران ریفلاکسی در اعصاب تحریکی دچار اختلال هستند،





تصویر شماره ۳: درصد بیماری که با مصرف سیزاپراید و یا مهارکننده گیرنده H2 بهبود یافته‌اند.

پاک کردن اسید مری همه به عنوان علل ریفلاکس محسوب می‌شوند. به استثنای برخی از بیماران مری بارت، ترشح زیادی اسید معده فقط در تعداد کمی از بیماران ریفلاکسی وجود دارد. بنابراین اختلال موتیلیتی (و نه ترشح اسید) به عنوان عامل اصلی ریفلاکس در نظر گرفته می‌شود. وجود گرفتاری‌های دیگری که ناشی از اختلالات موتیلیتی اند مانند سیری زودرس، تجمع گاز در شکم و استفراغ خود گواه دیگری بر این مدعاست. مشتقات بنزامید (Benzamides) به نام متوکلوپرامید (Metoclopramid) و سیزاپراید (Cisapride) داروهایی هستند که بیشترین مصرف را در این موارد دارند. بیماران سیزاپراید را بهتر از متوکلوپرامید تحمل می‌کنند و علائم دوپامینرژیک (Dopaminergic) آن نیز کمتر است. این داروها با بالا بردن فشار درجه تحتانی مری و ازدیاد دامنه انقباضات مری، کار مری را بهبود می‌بخشند همچنین باعث افزایش ترشح بزاق می‌شوند. این داروها با بالا بردن دامنه انقباضات آنترو و توازن و هماهنگی انقباضات آنتروودودنال (Anterodoudenal) موجب تخلیه معده می‌شوند. در مطالعات مختلف عملکرد سیزاپراید در ۲۰ تا ۷۰ درصد بیماران از دارونما بهتر بوده است. (تصویر شماره ۲) توانایی سیزاپراید در از بین بردن علائم ریفلاکس برابر با مهارکننده گیرنده‌های H2 بوده است. (تصویر شماره ۳) علائمی که به داروهای پروکینتیک جواب می‌دهند عبارتند از: علائم شبانه و نیز علائمی که به اختلالات موتیلیتی مربوط می‌شوند مانند نفخ، احساس پری، رگورژیتاسیون، سیری زود هنگام و استفراغ. استفاده از هر دو داروی مهارکننده گیرنده‌های H2 مثل رانیتیدین و سیزاپراید ریفلاکس اسید را در مقایسه با رانیتیدین تنها در حد چشمگیری پایین می‌آورد.

#### (۱) مهار کننده گیرنده‌های H2:

بیست سال تجربه نشان داده است که این دسته از داروها بی‌خطرند و از شایعترین داروهایی هستند که در درمان ریفلاکس داده می‌شوند. بیست درصد از بیمارانی که به متخصص دستگاه گوارش مراجعه می‌کنند عوارض حاصل از ریفلاکس نظیر زخم، تنگی و متاپلازی بارت دارند. معمولاً مهار کننده H2 در این گروه از بیماران در اکثر موارد موجب بهبودی نمی‌شود. همچنین دوزاژ استاندارد که برای معالجه زخم معده و اثنی عشر معمولاً به کار می‌رود در کمتر از ۵۰ درصد موارد می‌تواند طی شش ماه ازوفاژیت آروزو را درمان کند. با مصرف دوزاژ بالای این دارو، بعد از سه ماه رقم بهبودی به ۶۵ تا ۷۵ درصد افزایش می‌یابد.

#### (۲) متوقف کننده پمپ پروتن:

برای بهبودی کامل ازوفاژیت PH مری در بیشترین اوقات باید بالاتر از ۴ نگهداشته شود. فقط متوقف کننده پمپ پروتن این توانایی را دارد. در مطالعات بزرگ پیش‌نگر، بهبودی تا حد ۹۰ درصد به دست آمده است. امپرازول (Ompersazole) و لانسوپرازول (Lansoprazole) هر دو در معالجه ازوفاژیت همراه زخم و از بین بردن علائم بالینی بر داروهای مهارکننده گیرنده‌های H2 برتری دارند. در بیمارانی که با علائم ازوفاژیت همراه زخم، علائم آتپیک با تنگی مری مراجعه می‌کنند و یا آنهایی که به داروهای مهارکننده گیرنده H2 جواب نمی‌دهند مصلحت است از ضدپمپ پروتن استفاده شود.

#### (۳) داروهای پروکینتیک:

کندی تخلیه معده، پایین بودن فشار درجه تحتانی مری و اختلال در

## استراتژی موجود بر خورد با ریفلاکس:

### ۱ - روش معالجه پلکانی بالا رو (Step Up)

است و علائم مختلف در افراد مختلف به وجود می‌آورد بعید به نظر می‌رسد که این روش کارساز باشد. استفاده درازمدت ضدپمپ پروتی گران تمام می‌شود. اثرات نامطلوب در فیزیوپاتولوژی معده به وجود می‌آورد و در برطرف کردن علائمی که مربوط به ترشح زیاد اسید نیست اثری ندارد. علائم در ۳۰ تا ۴۰ درصد بیماران علی‌رغم استفاده از مهارکننده گیرنده H2 برطرف نمی‌شود و به مشکلات مربوط به اختلالات موتیلیتی کمکی نمی‌کند. داروهای پروکینتیک نیز به تنهایی در ۳۰ تا ۳۵ درصد موارد موفقیت‌آمیز نیستند. بنابراین روش معالجه تک‌دارویی توصیه نمی‌شود.

### رفع H. Pylori در بیماران ریفلاکسی:

کاهش طولانی اسید معده ایجاد گاستریت آتروفیک را شدت می‌بخشد و ممکن است در قسمت بدنه و کاردیای معده در آنهایی که عفونت H-Pylori دارند التهاب را بدتر کند و به نوبه خود از طریق حساس کردن راه‌های عصبی که نقش ماشه‌ای (Tigger) در شل کردن گذرای اسفنکتر تحتانی (TLESRs) دارند، ریفلاکس را شدت دهد و زمان تماس اسید با مخاط مری را بیشتر کند. بنابراین مصلحت است H-Pylori در کسانی که نیاز به کاهش مزمن اسید معده دارند درمان شود.

### روش‌های جدید:

استفاده از داروهایی که شل شدن گذرای اسفنکتر تحتانی مری یعنی TLESR (Transient-LES-Relaxation) را تخفیف دهد از روش‌های جدید درمان است. داروهایی که در تئوری قادر به انجام این کار می‌باشند شامل موارد زیر است: ۱ - متوقف کننده آنزیم سازنده‌های نیوتریک اکساید ۲ - آنتاگونیست‌های کلیسیستوکینین (CholecystokininA) ۳ - آنتی کولینرژیک‌ها. برای استفاده بالینی داروهای فوق تحقیقات وسیعی در دست اقدام است.

### معالجه بیماران مبتلا به ازوفازیت ریفلاکسی شدید حاد مزمن:

چون GERD یک بیماری مزمن و عودکننده است و ۲۰ درصد بیماران دچار ضایعات حاصل از آن می‌شوند، بنابراین تعداد زیادی از آنها نیاز به معالجه درازمدت دارند. اقدامات درمانی عبارتند از: معالجه عود، ادامه معالجات نگهدارنده و جراحی درمان گاه‌به‌گاه بیمارانی که از خود علائم خفیف عود را بروز می‌دهند و ازوفازیت درجه اول را دارند لازم است. التیام ازوفازیت با استفاده از مهارکننده H2 و یا داروی پروکینتیک در ۴۰ تا ۶۰ درصد موارد و با استفاده از پمپ پروتن تا ۸۰ درصد موارد حاصل می‌شود. استفاده از دوزاز بالای مهارکننده H2 اثر مفیدتری در معالجه ندارد چون این دارو میزان اسید بعد از مصرف غذا را به حد کافی کاهش نمی‌دهد و ممکن است مقاومت دارویی (Tachyphylaxis) ایجاد کند.

در این روش ابتدا از دارو استفاده نمی‌شود بلکه تغییر در روش زندگی روزمره مورد نظر است. نظیر نکشیدن سیگار، بالا آوردن سر تخت در زمان استراحت و نخوردن غذای چرب. ممکن است در مواردی به ندرت از ضداسید (Antacid) استفاده شود. داروهایی که موجب کاهش فشار دریچه تحتانی مری، اختلال در تخلیه معده و کاهش مقاومت معده می‌شوند حذف خواهند شد. داروهایی که ریفلاکس را بدتر می‌کند شامل متوقف کننده کانال کلسیم (Caldium Channel Blouer)، ضد گیرنده‌های  $\beta_2$  ( $\beta_2$  Receptor Antagonist)، داروهای ضدافسردگی از نوع تری سیکلیک، تئوفیلین، پروژسترون و داروهای ضد التهاب غیراستروئیدی هستند. اگر با انجام اقدامات فوق هنوز بیمار شکایت داشته باشد مصرف داروهای پروکینتیک و یا مهارکننده گیرنده H2 به بیمار پیشنهاد می‌شود. اگر علائم مربوط به اختلال موتیلیتی مانند: نفخ، سیری زود هنگام، احساس پری، تهوع باشد، داروهای پروکینتیک باید داده شود. روش فوق در مراقبت‌های اولیه بیماران کاربرد دارد و در بیمارانی که زخم و یا ضایعات دیگری به علت ریفلاکس دارند استفاده از آن مصلحت نیست. به جز بالا بردن سر تخت بیمار در زمان استراحت و خوابیدن، شواهد قابل اطمینان اندکی وجود دارد که کم کردن وزن و رژیم غذایی و امثال اینها را در درمان مؤثر بدانیم. به طور کلی عده‌ای از بیماران نمی‌توانند در دراز مدت این دستورات را رعایت نمایند و ممکن است اعتقاد خود را به درمان‌های بعدی از دست بدهند.

### ۲ - روش معالجه پلکانی پایین‌رو (Step Down)

این روش بهترین شکل درمان بیماران پیشرفته است. معالجه با ضد پمپ هیدروژن شروع شده، سپس از مهارکننده گیرنده H2 و یا پروکینتیک به عنوان یک داروی نگهدارنده در دراز مدت استفاده می‌شود. اگر شرایط اجازه دهد می‌توان مثل قبل از تغییر در روش زندگی و یا ضداسید استفاده کرد. خوبی این روش در مطالعات آشکار شده است. بیماران با درمان فوق سریع بهبودی حاصل می‌کنند و ضایعه به سرعت التیام می‌یابد. به همین دلیل است که بیماران از تغییر داروهای قوی مثل ضدپمپ هیدروژن به داروهای ضعیف‌تر نظیر مهارکننده گیرنده H2 از خود تردید نشان می‌دهند. استفاده از مهارکننده گیرنده H2 همراه یک داروی پروکینتیک راه‌حلی برای این نوع بیماران است. زمانی که با استفاده کافی دارو علائم فروکش کرده باشد می‌توان بازم دارو را کاهش داد.

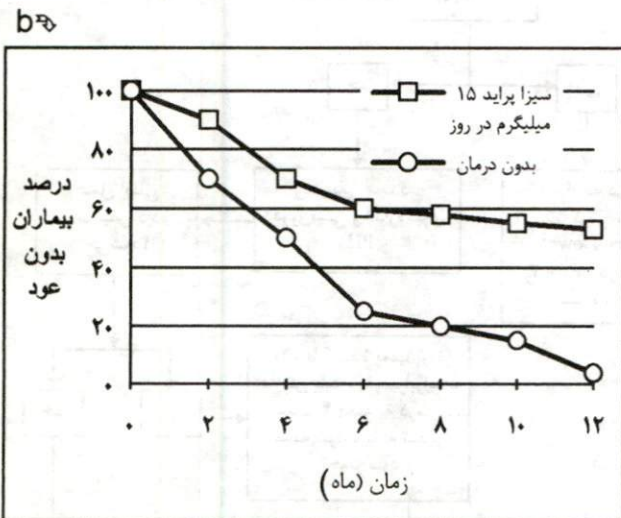
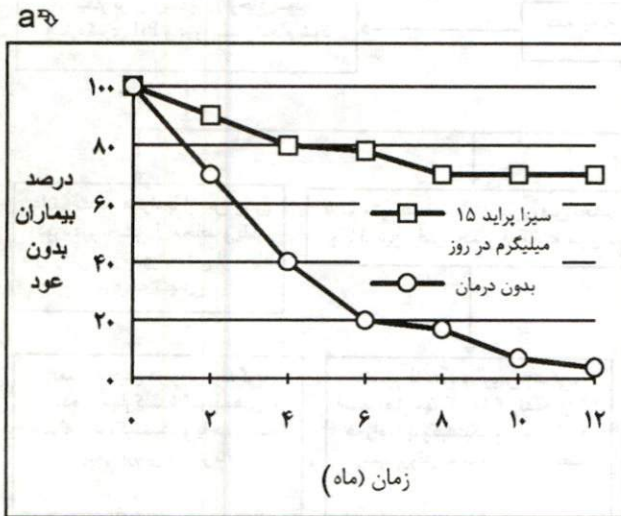
### ۳ - معالجه تک دارویی:

در این روش پزشک برای تمام بیماران ریفلاکسی از یک دارو استفاده می‌کند. با توجه به این که GERD یک بیماری مزمن

امپرازول یکبار در روز تا بهبودی استفاده کردند. سپس به پنج گروه تقسیم شدند:

- ۱ - سیزاپراید ۱۰ میلی گرم سه بار در روز.
- ۲ - رانتیتیدین ۱۵۰ میلی گرم سه بار در روز.
- ۳ - امپرازول ۲۰ میلی گرم یک بار در روز.
- ۴ - رانتیتیدین ۱۵۰ میلی گرم سه بار در روز به اضافه سیزاپراید ۱۰ میلی گرم سه بار در روز.

تصویر شماره ۴



(a) ملاحظه عود با درون‌بینی در بیمارانی که در آغاز با ازوفازیت درجه ۱ مراجعه کردند و گروهی با امپرازول و گروه دیگر با امپرازول همراه با سیزاپراید درمان شدند.  
 (b) ملاحظه عود با درون‌بینی در بیمارانی که در آغاز با ازوفازیت درجه ۲ مراجعه کردند ولی گروهی با امپرازول و گروه دیگر با امپرازول همراه با سیزاپراید درمان شدند.

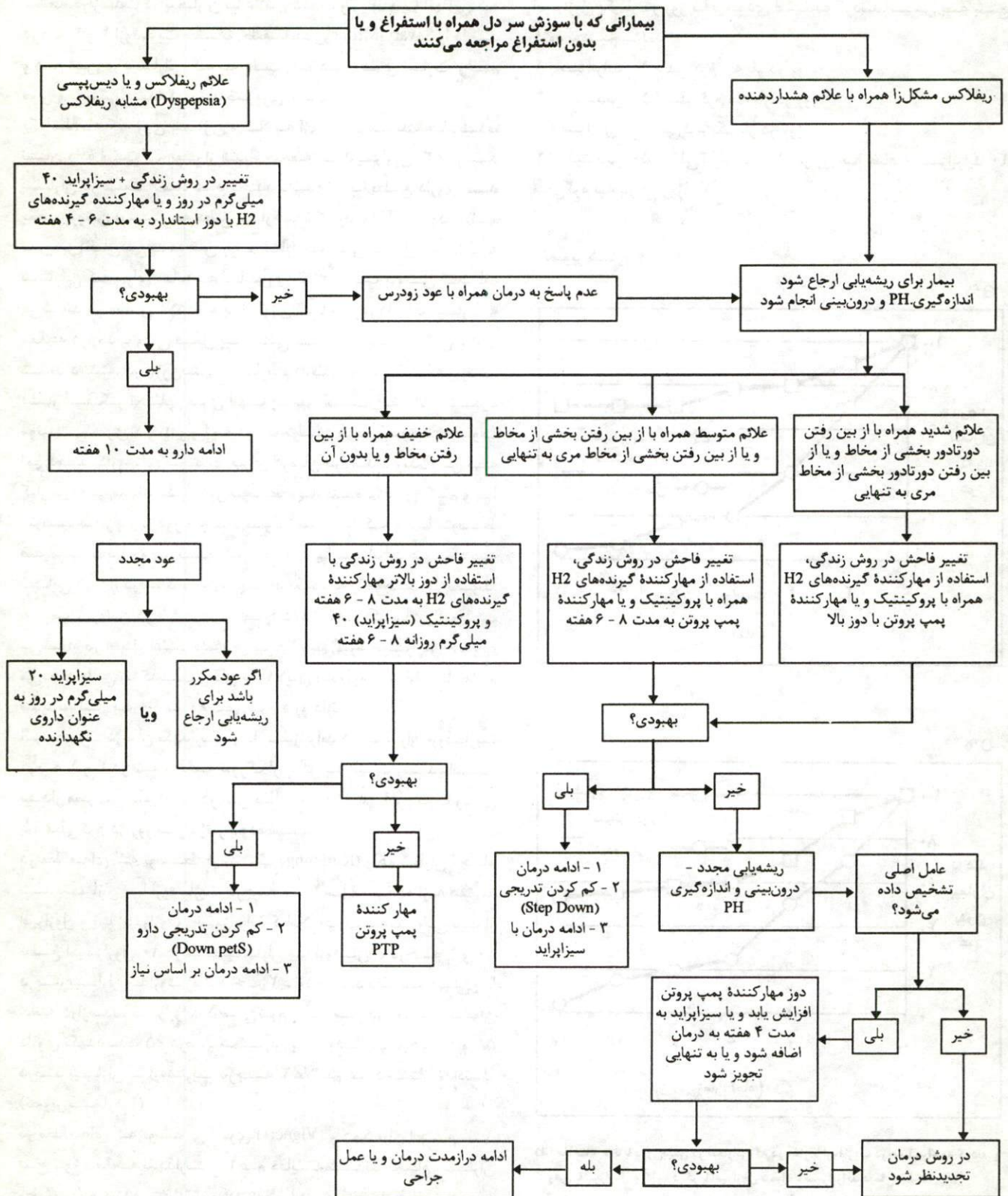
معالجه درازمدت در بیماران با علائم شدید و زیاد و یا آنهایی که درجه ۳ و ۴ ازوفازیت مطابق طبقه‌بندی Savary-Miller را دارند و همچنین در بیمارانی که به علت ریفلاکس، مری بارت، زخم مری و یا تنگی پیدا کرده‌اند ضروری است.

یک مطالعه که روی بیماران مبتلا به ازوفازیت شدید انجام شده، نشان داده است که بعد از التیام ضایعه با امپرازول، ۸۲ درصد بیماران در مدت ۶ ماه عود مجدد داشته‌اند. با قطع داروی ضد پمپ پروتن (نسبت به قطع مهارکننده گیرنده H2) عود علائم سریعتر اتفاق می‌افتد. این روند شاید به این دلیل است که بیمارانی که برای معالجه با داروی ضد پمپ پروتن انتخاب می‌شوند در اصل علائم و پاتولوژی شدیدتری دارند. نیاز به معالجه درازمدت وقتی قابل پیش‌بینی است که این بیماران علائم شدید داشته، در درون‌بینی ازوفازیت دارند، علائم شبانه دارند، فشار اسفنکتر تحتانی مری آنها پایین است، اشکالات شدید موتیلیتی مری دارند و یا به دوز معمولی مهارکننده H2 جواب نمی‌دهند. داروهای متعددی برای درمان درازمدت ریفلاکس به کار برده می‌شوند نظیر دوز متوسط مهارکننده H2، دوز کم و یا متوسط سیزاپراید. دوز متوسط سوکرالفیت، دوز کم و یا متوسط ضدپمپ پروتن، مهارکننده گیرنده H2 و یا سیزاپراید هر یک به تنهایی در ۶۰ درصد موارد بهبود یکساله را موجب می‌شوند. ضدپمپ پروتن در ۸۵ درصد موارد بهبودی یکساله را موجب می‌شود. در اوایل اغلب بیماران با ۲۰ میلی‌گرم امپرازول جواب می‌دهند ولی با گذشت زمان به دلایل نامعلوم، بیماران با علائم شدیدتر، نیاز به ۴۰ تا ۶۰ میلی‌گرم دارو دارند.

اثر مطلوب درمان نگهدارنده با سیزاپراید در بیماران ازوفازیت درجه ۱ و ۲ در سه مطالعه بزرگ اروپائی به اثبات رسیده است. مقدار مصرفی سیزاپراید در این مطالعات ۲۰ میلی‌گرم بوده ولی ۱۵ میلی‌گرم در روز نیز مؤثر بوده است.

در مطالعه‌ای که توسط کیمینگ (Kimming) و همکاران انجام شد بیماران با ازوفازیت درجه ۱ و ۲ با استفاده از ۸ هفته امپرازول و یا امپرازول و سیزاپراید کاملاً خوب شدند، ولی بعد از قطع امپرازول ۹۰ درصد بیماران با ازوفازیت درجه ۱ و ۸۰ درصد بیماران با ازوفازیت درجه ۲ عود مجدد داشتند. ولی با ادامه درازمدت سیزاپراید ۵ میلی‌گرم سه بار در روز به عنوان داروی نگهدارنده، ۶۵ درصد بیماران با ازوفازیت درجه ۱ و ۵۸ درصد بیماران با ازوفازیت درجه ۲ علائم عود نشان ندادند. (تصویر شماره ۴)

در مطالعه‌ای که توسط ویگنری (Vigneri) و همکاران انجام شد پنج نوع معالجه نگهدارنده با هم مقایسه شدند. تمام بیماران مطابق طبقه‌بندی Savary - Miller با درون‌بینی، ازوفازیت درجه ۱ و ۲ داشتند. تمام بیماران به مدت ۸ - ۴ هفته از ۴۰ میلی‌گرم



۵ - امپرازول ۲۰ میلی گرم به اضافه سیزاپراید ۱۰ میلی گرم سه بار در روز. درون بینی در ۶ ماه و ۱۲ ماه انجام شد. جدول شماره ۱ درصد بیماران بهبود یافته را در یک سال نشان می دهد. استفاده از مهارکننده H2 و یا سیزاپراید در ۸۰ درصد موارد ولی استفاده از ضد پمپ پروتن با پروکینتیک در ۹۵ درصد موارد موفق بوده است. این مطالعه نشان می دهد که امپرازول به تنهایی و یا همراه سیزاپراید اثر مطلوب تری نسبت به رانیتیدین به تنهایی و یا رانیتیدین همراه سیزاپراید دارد.

جدول شماره ۱: تعداد بیماران بدون عود تا ۱۲ ماه

بیماران بدون عود تا ۱۲ ماه	درصد	تعداد	تعداد کل بیماران	داروی داده شده	گروه درمان
۵۴	۱۹	۳۵	۳۵	سیزاپراید ده میلی گرم ۳ بار در روز	۱
۴۹	۱۷	۳۵	۳۵	رانیتیدین ۱۵۰ میلی گرم ۳ بار در روز	۲
۸۰	۲۸	۳۵	۳۵	امپرازول ۲۰ میلی گرم روزانه	۳
۶۶	۲۳	۳۵	۳۵	رانیتیدین ۱۵۰ میلی گرم ۳ بار در روز همراه با سیزاپراید ۱۰ میلی گرم ۳ بار در روز	۴
۸۹	۳۱	۳۵	۳۵	امپرازول ۲۰ میلی گرم روزانه همراه با سیزاپراید ۱۰ میلی گرم ۳ بار در روز	۵

### نقش پروکینتیک در سال ۱۹۹۶:

چون GERD در اصل بیماری اختلال حرکات ماهیچه است، از این رو استفاده از داروهای پروکینتیک کاملاً منطقی به نظر می رسد. بر اساس اطلاعات جدید، داروهای پروکینتیک در بیماران ریفلاکس با شرایط زیر توصیه می شود:

- ۱ - برای درمان علائم بیمارانی که با علائم ریفلاکس یا چیزی شبیه آن مراجعه می کنند و درمان آمپریک و بر اساس علائم بالینی نیاز دارند.
- ۲ - استفاده آن در بیماران GERD با شدت کم و یا متوسط.
- ۳ - به عنوان داروهای نگهدارنده در بیماران با GERD با شدت کم و یا متوسط.
- ۴ - به عنوان داروی همراه با مهارکننده گیرنده های H2 و پمپ پروتن.

### بیماری ناشی از ریفلاکس مروی (GERD):

#### توصیه روش های مراقبت و درمان:

بیمارانی که با علائم معمولی ریفلاکس و بدون علائم هشداردهنده به پزشک مراجعه می کنند، مصلحت است که شرایط زندگی خود را تغییر دهند و دارو دریافت نکنند. علائم هشداردهنده می تواند دیسفاژی، استفراغ، خونریزی، کم خونی و کاهش وزن باشد که در حقیقت هشدار بر وجود بیماری مهم زمینه ای است.

درمان اولیه می تواند استفاده از مهارکننده گیرنده H2 و یا سیزاپراید باشد. مدت درمان بایستی ۸ - ۶ هفته به طول انجامد و در صورت عدم پاسخ به درمان و یا برگشت علامت، بیمار باید برای علت یابی به بیمارستان فرستاده شود. درون بینی یک کار ضروری است، چون با انجام آن تشخیص به اثبات می رسد و شدت بیماری مشخص و وجود بیماری بارت (Barret) معلوم می شود. علائم بالینی غیرکلاسیک همراه با درون بینی نرمال نیاز به اندازه گیری PH و فشارسنجی دارد. علائم و

یافته های درون بینی راه خوبی برای انتخاب درمان است. به تمام بیماران تغییر روش زندگی پیشنهاد می شود. بیماران با علائم کم و بدون از بین رفتن مخاط را می توان با دوز بالاتر مهارکننده H2 و یا ۴۰ میلی گرم سیزاپراید در روز درمان کرد.

بیماران با علائم متوسط و از بین رفتن موضعی مخاط را می توان با مهارکننده گیرنده H2 و سیزاپراید و یا ضدپمپ پروتن به مدت ۸ - ۶ هفته درمان کرد.

بیماران با علائم شدید و از بین رفتن مخاط دورتادور (Circumferential Breaks) و یا عوارض ناشی از ریفلاکس را می توان با داروهای ضدپمپ پروتن ۲ بار در روز و یا مخلوطی از مهارکننده گیرنده H2 و سیزاپراید درمان کرد.

با از بین رفتن علامت می توان داروها را کم و سپس قطع کرد. از بین رفتن علائم بالینی و یا برگشت سریع علائم نیاز به بررسی مجدد با درون بینی و اندازه گیری PH دارد. دوز بالاتر ضد پمپ پروتن همراه و یا بدون سیزاپراید در این گونه موارد اکیداً توصیه می شود و بعد از تخفیف علائم، درمان نگهدارنده با سیزاپراید باید ادامه یابد.

جراحی فقط برای بیمارانی که با درمان نگهدارنده کافی بهبود نمی یابند و یا در جوانی که حاضر به مصرف طولانی مدت دارو نیستند انجام می پذیرد.

\* - استادیار دانشگاه علوم پزشکی تهران - بیمارستان دکتر شریعتی - بخش جوارش

مخفف های لاتین که در این متن به کار برده شده اند:

LES = Lower Esophageal Sphincter  
GERD = Gastro-Esophageal-Reflux-Disease  
TLESR = Transient Lower Esophageal Sphincter Relaxation  
AHPZ = Artificial High Pressure Zone

مأخذ:

Guido N.J. Tytgat, Jozef Janssens, James C. Reynolds and Martin Wienbeck  
European Journal of Gastroenterology 1996, 8: 603-611