

文章编号: 1672-3384 (2009) -04-0018-04

胃食管反流病的药物治疗策略

【作者】 王少峰 周春华

江苏省苏州大学附属第二医院 (苏州 215004)

【摘要】 胃食管反流病发病率和复发率高,影响患者的生活质量,尤其是对于质子泵抑制剂(PPI)难治性胃食管反流病患者。其治疗包括4个方面:改变生活方式、药物治疗、内镜和手术治疗。本文综述国内外对该病的药物治疗策略。

【关键词】 胃食管反流病; 药物治疗; 质子泵抑制剂

【中图分类号】 R571; R969.3

【文献标识码】 A

胃食管反流病(gastroesophageal reflux disease, GERD)是指胃内容物反流引起不适症状和(或)并发症的一种疾病^[1]。包括反流性食管炎(reflux esophagitis, RE)、非糜烂性反流病(non-erosive reflux disease, NERD)及Barrett食管(BE)^[2]。其中NERD患者于内镜下无食管炎表现,故又称为内镜阴性的胃食管反流病。除烧心和反流典型症状外,GERD常伴有胸痛和睡眠障碍,并且与慢性咳嗽、慢性喉炎、支气管哮喘等食管外疾病密切相关。GERD并发症有上消化道出血、食管狭窄及食管腺癌^[3]。近年来随着生活方式和饮食结构的改变,GERD已成为我国常见胃肠道疾病之一。北京、上海两地流行病学调查结果提示^[4]:烧心、反酸等症状发病率为8.97%,食管24h pH监测证实有异常反流的GERD患病率为5.77%,反流性食管炎为1.92%。在过去数十年里,GERD的治疗方案不断发展。2007年中华医学会消化病学分会制定了《胃食管反流病治疗共识意见》,提到GERD的治疗目标是缓解症状、治愈食管炎、提高生活质量、预防复发和并发症^[5]。其治疗包括4个方面:改变生活方式、药物治疗、内镜和手术治疗。其中药物治疗在GERD治疗中具有极其重要的地位。本文主要介绍一下GERD治疗的主要药物及治疗策略。

1 治疗药物

1.1 抑制胃酸药物

1.1.1 质子泵抑制剂(proton pump inhibitor, PPI) PPI作为 $H^+ - K^+ - ATP$ 酶的抑制剂,作用于泌酸的最后环节,也是最关键环节,抑酸作用远较乙酰胆碱、胃泌素、 H_2 受体拮抗剂强。目前国内已有奥美拉唑(omeprazole, OM)、埃索美拉唑(esomeprazole, Eso)、雷贝拉唑(rabepazole, Rab)、兰索拉唑(lansoprazole, Lan)、泮托拉唑(pantoprazole, Pan)及新上市的艾普拉唑(ilarazole)。其标准剂量分别为20mg、20mg、10mg、30mg、40mg、5mg。奥美拉唑是R型和S型两种光学异构体的混合物(1:1),该药80%代谢产物由肾脏排出,其代谢产物排出受肾功能影响,但由于代谢产物不具备奥美拉唑的药理作用,所以肾功能不全者不必减量,其吸收速度明显受食物影响,故宜空腹服用。埃索美拉唑是单一的S型异构体,其在肝内的内生清除率较R型低,故生物利用度和血药浓度较奥美拉唑的R型高,药效高而持久。埃索美拉唑全部由肝脏细胞色素P450酶代谢,其中大部分依靠多形性的CYP2C19代谢,剩余部分依靠CYP3A4代谢,肾功能不全与轻中度肝损时不需减量,严重肝损患者需酌情减量。雷贝拉唑在PPI中解离系数最大,起效最快,且抑酸作用强,比奥美拉唑强3倍。其代谢以非肝细胞细胞色素P450酶系为主,因此与其他药物间相互影响相对较小,合并重度肝损病人应用PPI时可选用雷贝拉唑,此外为迅速缓解GERD

症状亦可考虑使用雷贝拉唑。艾普拉唑亦属苯并咪唑化合物,其抗酸活性比奥美拉唑高2~3倍,半衰期比奥美拉唑长2~3倍。一项在GERD病人的临床研究提示10mg和20mg的艾普拉唑比20mg的埃索美拉唑能够产生更显著和持久的抑酸效果^[6]。研究提示其在肝脏中可能主要经CYP3A及部分经CYP2C19代谢^[7]。

目前正在临床研究的替那拉唑(tenatoprazole),其半衰期达7h,抑酸持续时间更长,是个比较有前途的治疗酸相关疾病的药物。Galmiche等^[8]在健康志愿者中比较替那拉唑和埃索美拉唑,观察其在48h内的抑酸效果,前者总的抑酸效果和控制夜间胃内pH较后者好。应用替那拉唑后夜间酸突破(nocturnal acid breakthrough)持续时间显著减少,提示其在夜间酸控制上更具优势。新近研发的奥美拉唑速释制剂(immediate-release omeprazole, IR-OME)起效更快,其组成成分碳酸氢钠可以快速中和胃酸,充分激活质子泵,抑酸效果强。P. O. KATZ等^[9]比较睡前服用IR-OME、兰索拉唑、埃索美拉唑的效果,发现IR-OME抑酸更快,且减少夜间酸突破,尤其对夜间有烧心症状的GERD病人更有效。 K^+ 竞争性胃酸抑制剂(potassium competitive acid blockers, P-CAB)是一类正在开发新型抑酸药物,主要通过 K^+ 可逆性竞争结合 $H^+ - K^+ - ATP$ 酶而抑制胃酸分泌,其对激活状态 and 静止状态的质子泵均有抑制作用,这点与PPI不同。在药理研究中P-CAB首剂后即显示快速的最大效果,而经典PPI则需数天才达到稳态效果,此类药物尚未正式应用于临床。

1.1.2 H_2 受体拮抗剂(histamine-2 receptor antagonist, H_2RA) 因较PPI抑酸能力弱,且易产生耐药, H_2RA 应用渐少,但其价格相对较低,且可用于有夜间酸突破的病人,在GERD治疗中仍有一定地位。西咪替丁属第一代,雷尼替丁为第二代长效 H_2 受体拮抗剂,作用比西咪替丁强5~8倍,且不易透过血脑屏障,不良反应少。法

莫替丁属第三代,其作用比雷尼替丁大6~10倍,作用时间长。

1.2 胃肠动力调节剂

此制剂通过促动力和改善食管下括约肌(lower esophageal sphincter, LES)的功能以治疗GERD。主要药物有甲氧氯普胺(metoclopramide)、多潘立酮(domperidone)、莫沙必利(mosapride)及依托必利(itopride)。甲氧氯普胺为多巴胺受体拮抗剂,可以使LES压力升高,促进胃排空。一般剂量为5~10mg,每日3次。可进入血脑屏障,易引起锥体外系反应。多潘立酮属外周多巴胺受体拮抗剂,具有促进食管蠕动和胃排空,协调胃窦和十二指肠运动,防止上消化道反流,调节幽门收缩等药理作用。一般剂量为10~20mg,每日3次。其不易通过血脑屏障,故中枢神经系统不良反应少。莫沙必利是一种新型的5-羟色胺(5-HT)受体激动剂,可以激活分布在胃肠道肌层的5-HT受体,刺激胃肠道胆碱能神经元的活动,不良反应少。一般剂量为5mg,每日3次。伊托必利是一种新型的消化道促动力药,具有多巴胺 D_2 受体阻断剂及乙酰胆碱酯酶抑制剂的双重作用,通过刺激内源性乙酰胆碱释放并抑制乙酰胆碱水解,可增加胃的内源性乙酰胆碱,引起胃肠平滑肌收缩,增强胃肠的正向动力,抑制反流。一般剂量为50mg,每日3次。该药安全性好,不良反应少,患者能长期耐受。

γ -氨基丁酸B受体激动剂巴氯芬可抑制迷走神经信号传入、中枢孤束核与迷走神经背核间信号传递以及迷走神经信号传出,强力抑制LES松弛,从而明显减少胃食管反流次数,Vela等^[10]发现巴氯芬能够减少餐后酸和非酸反流及相关的症状。同样,Koek等^[11]证明巴氯芬能有效地减少十二指肠反流和相关的PPI抵抗性症状,但是有头晕和嗜睡的中枢不良反应,限制了其在临床上的应用。XP19986是个R-巴氯芬的前体药物,是其活性立体异构体,临床试验结果提示在GERD病人中该药耐受性很好且能减少反流事件的数目及

相关的烧心症状,但是还需要更多的研究^[12]。不同于巴氯芬的药有 AZD9343 和 AZD3355^[13],这些药物减少一过性 LES 松弛的潜力与巴氯芬相当,与巴氯芬相比,这些药物作用于外周神经系统,使得它们有望成为治疗 GERD 的药物。

1.3 抗酸药物

该类药物有氢氧化镁、三硅酸镁、氢氧化铝凝胶、复方氢氧化铝片、铝碳酸镁、铝碳酸钙、碳酸钙等,其中铝碳酸镁的研究和应用较多。铝碳酸镁是氢氧化镁、碳酸盐和水化合物,是具有独特网状结构的大分子物质,可加强胃内碳酸氢盐“储池”,缓冲胃酸 pH 至 3~5 之间。既可中和胃酸,又可在酸性环境下选择性结合胃内胆汁酸,当结合的胆汁酸进入肠内碱性环境时又可将胆汁酸释放出来,不影响胆酸的肠肝循环。

2 药物治疗策略

2.1 治疗目标

NERD 的治疗目标是消除症状和提高生活质量,RE 的治疗目标是治愈食管炎,防治并发症和复发。Barrett 食管的治疗目标是减轻腺上皮的不典型增生,预防癌变。

2.2 药物选择

在抑酸剂的选择中,首先考虑使用 PPI。 H_2RA 仅适用于轻至中度 GERD 治疗,其治疗反流性食管炎愈合率为 50%~60%,烧心症状缓解率为 50%,且 4~6 周后大部分患者会出现药物耐受,长期疗效不佳。RE 和 NERD 的治疗首选 PPI,GERD 食管外表现患者的治疗也仍以 PPI 为主。当抑酸药物治疗效果不佳时,考虑联合应用促动力药物,特别是伴有胃排空延迟的患者。单独应用促动力药物一般效果不佳。黏膜保护剂也一般不单独用于 GERD 的治疗。

2.3 治疗疗程

GERD 的治疗包括初始与维持治疗两个阶段。维持治疗是用最小的剂量达到长期治愈的目的。目前维持治疗方法有 3 种:维持原剂量或减量、

间歇用药、按需治疗。治疗应个体化,一般对于症状频繁发作的患者可考虑予以标准剂量的 PPI,症状控制后即可考虑减量,而对于症状发作不频繁的患者一开始即可考虑按需治疗。多项研究结果表明 PPI 治疗糜烂性食管炎的内镜下 4、8 周愈合率分别为 80% 和 90% 左右,应用 PPI 标准剂量,疗程为 8 周,以使病损愈合,再用半量或减量维持,如症状复发则需全量维持。因 PPI 对 NERD 症状疗效不如糜烂性食管炎,治疗疗程应不少于 8 周,病人症状好转后可采取按需治疗。但是有食管外表现的患者对现有的治疗效果反应相对较差,需要增加 PPI 的剂量及延长疗程。对于 BE 伴有糜烂性食管炎及反流症状者,建议采用大剂量 PPI 治疗,并长期维持治疗。

2.4 难治性 GERD (refractory GERD patient)

尽管 PPI 疗效很好,仍有一小部分 GERD 病人治疗无效。所谓的 PPI-难治的 GERD (PPI-refractory GERD) 指经过较高剂量 PPI 治疗后胃内容物反流引起的症状和(或)膜病变仍然无好转^[14]。所谓的较高剂量 PPI 是使用双倍 PPI 标准剂量的时间至少达 12 周。此时需要进一步仔细询问病史和进行上消化道内镜检查以证实或排除 GERD 的诊断。GERD 需要和临床上一些疾病如功能性消化不良、反刍综合征、吞气症、失迟缓症、嗜酸性食管炎、卓-艾综合征等进行鉴别。若诊断 GERD 无误,需考虑到以下几个方面:①患者依从性可能比较差,可能会担心药物的不良反应或者是不愿意吃药。此外应确认病人于餐前服 PPI,这样才能达到最好的药效。②可能存在夜间酸突破,夜间酸突破是指病人服用 PPI 1 日 2 次时整个夜晚时间至少有 1h 胃内 pH < 4^[15]。已表明夜间酸突破发生在超过 70% 的接受 PPI 治疗病人中,可通过晚上加用 H_2RA 来减少。在 Barrett 食管病人中,可以通过选择 PPI 1 日 2 次基础增加 H_2RA 达到酸抑制最优化。③基因的多态性,除了 Rab 外所有 PPI 在肝脏通过特异的细胞色素系

统 CYP2C19 代谢。编码 CYP2C19 的基因变异(杂合或纯合),对 PPI 代谢的将会减慢,这会导致药物在人群中有效性的不同,也就是说代谢差的人药物半衰期长因而酸抑制效果就大^[16]。然而基因变异仅可以解释部分药物应答的变异。真正的 PPI 抵抗极其罕见并且被认为是质子泵变异所致^[17]。④非酸反流和内脏高敏感。最近的研究表明微量的酸反流可以导致烧心和反流,其与由酸反流引起的很难区分^[18]。在严重反流病人中,应用 PPI 改变反流物的酸度并不减少病人因胃内容物大量反流引起的不适,这些病人食管对由反流引起的扩张高敏感性在症状的产生中亦有一定的作用^[19]。尽管已经充分抑酸,在弱酸反流相关症状持续存在时,可以应用小剂量的三环类抗抑郁药以降低高敏感性。

【参考文献】

- [1] Vakil N, van Zanten SV, Kahrilas P, et al. Global Consensus Group. The Montreal definition and classification of gastroesophageal reflux disease: a global evidence-based consensus. *Am J Gastroenterol*, 2006, 101 (8): 1900-1920
- [2] 许国铭. 胃食管反流病的研究进展. *基础医学和临床*, 2003, 23: 27-29
- [3] 莫剑忠. 胃食管反流病的食管外表现和并发症. *中华老年多器官疾病志*, 2004, 3 (3): 175-177
- [4] 潘国宗, 许国铭, 郭慧平, 等. 北京上海胃食管反流症状的流行病学调查. *中华消化杂志*, 1999, 19: 223-226
- [5] 中华医学会消化病学分会胃肠动力学组. 胃食管反流病治疗共识意见. *现代消化及介入诊疗*, 2008, 13 (1): 71-72
- [6] Periclou AP, Goldwater R, Lee SM, et al. A comparative pharmacodynamic study of IY-81149 versus omeprazole in patients with gastroesophageal reflux disease. *Clin Pharmacol Ther*, 2000, 68: 304-311
- [7] Scarpignato C, Pelosini I, Di Mario F. Acid suppression therapy: where do we go from here? *Dig Dis*, 2006, 24: 11-46
- [8] J. P. Galmiche, S. Sacher - Huvelin, S. Bruley Des Varannes, et al. A comparative study of the early effects of tenatoprazole 40 mg and esomeprazole 40 mg on intragastric pH in healthy volunteers. *Aliment Pharmacol Ther*, 2005, 21: 575-582
- [9] P. O. KATZ, F. K KOCH, E. D. BALLARD et al. Comparison of the effects of immediate-release omeprazole oral suspension, delayed-release lansoprazole capsules and delayed-release omeprazole capsules on nocturnal gastric acidity after bedtime dosing in patients with night-time GERD, symptoms. *Aliment Pharmacol Ther*, 2007, 25: 197-205
- [10] Vela MF, Tutuian R, Katz PO, et al. Baclofen decreases acid and non-acid post-prandial gastro-oesophageal reflux measured by combined multichannel intraluminal impedance and pH. *Aliment Pharmacol Ther*, 2003, 17: 243-251
- [11] Koek GH, Sifrim D, Lerut T, Janssens J, et al. Effect of the GABA (B) agonist baclofen in patients with symptoms and duodeno-gastro-oesophageal reflux refractory to proton pump inhibitors. *Gut*, 2003, 52: 1397-1402
- [12] Castell D, Gerson LB, Hirota WK, et al. R-Baclofen pro-drug Xp19986 decreases reflux episodes and is well tolerated in GERD patients. *Gastroenterology*, 2008, 132: A486
- [13] Lehmann A, Branden L, Carlsson A, et al. AZD3355, a novel GABAB receptor agonist inhibits transient lower esophageal sphincter relaxation in the dog (abstract). *Gastroenterology*, 2008, 134: A49-50
- [14] Albert J, Bredenoord, Andre' J, Smout. Refractory gastroesophageal reflux disease. *Eur J Gastroenterol Hepatol*, 2008, 20: 217-223
- [15] Peghini PL, Katz PO, Bracy NA, et al. Nocturnal recovery of gastric acid secretion with twice-daily dosing of proton pump inhibitors. *Am J Gastroenterol*, 1998, 93: 763-767
- [16] Egan LJ, Myhre GM, Mays DC, et al. CYP2C19 pharmacogenetics in the clinical use of proton-pump inhibitors for gastro-oesophageal reflux disease: variant alleles predict gastric acid suppression, but not oesophageal acid exposure or reflux symptoms. *Aliment Pharmacol Ther*, 2003, 17: 1521-1528
- [17] Leite LP, Johnston BT, Just RJ, et al. Persistent acid secretion during omeprazole therapy: a study of gastric acid profiles in patients demonstrating failure of omeprazole therapy. *Am J Gastroenterol*, 1996, 91: 1527-1531
- [18] Bredenoord AJ, Weusten BL, Curvers WL, et al. Determinants of perception of heartburn and regurgitation. *Gut*, 2005, 55: 313-318
- [19] Mittal RK. Measuring esophageal distention by high-frequency intraluminal ultrasound probe. *Am J Med*, 2003, 115 (Suppl 3A): S130-S136