

ĐIỀU TRỊ LOÉT DẠ DÀY / LOÉT TÁ TRÀNG

Võ Thị Mỹ Dung
mydungvothi@ump.edu.vn

MỤC TIÊU

1. Trình bày thuốc giảm tác động phá hủy của a-xít
2. Trình bày thuốc sucralfate, bismuth
3. Trình bày điều trị loét trù *H.pylori*
4. Trình bày kiểm tra và đánh giá sau điều trị
5. Trình bày nguyên tắc điều trị và phòng ngừa

ĐẠI CƯƠNG

K25.9: Loét dạ dày

K26.9: Loét tá tràng

K27.9: Loét dạ dày-tá tràng

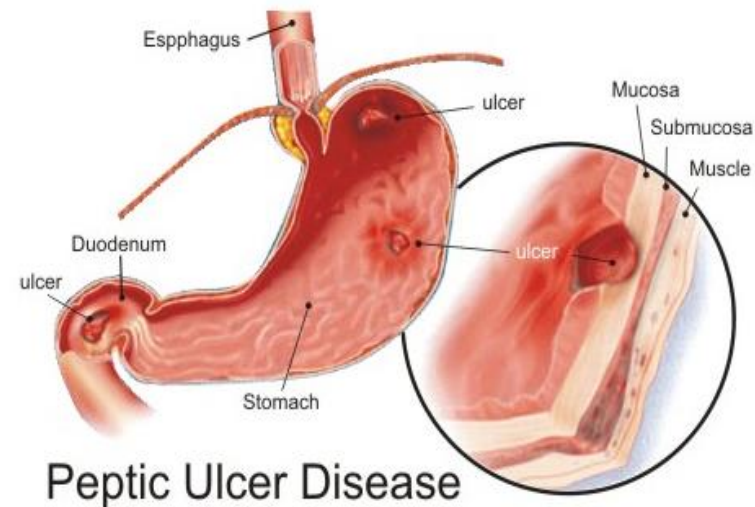
K29.5: Viêm dạ dày

K29.8: Viêm tá tràng

K29.9: Viêm dạ dày-tá tràng

ĐẠI CƯƠNG

- LDD: phần đứng, thành sau, tiền môn vị
- LTT: loét HTT # 90% LTT, sau môn vị 1-3 cm thành trước, thành sau
- 3-4 LTT / 1 LDD
- 4% LDD kèm LTT
- Tỷ lệ tử vong do LDD/LTT ~1/100000
- Tỷ lệ tử vong do xuất huyết do LTT ~ 5%

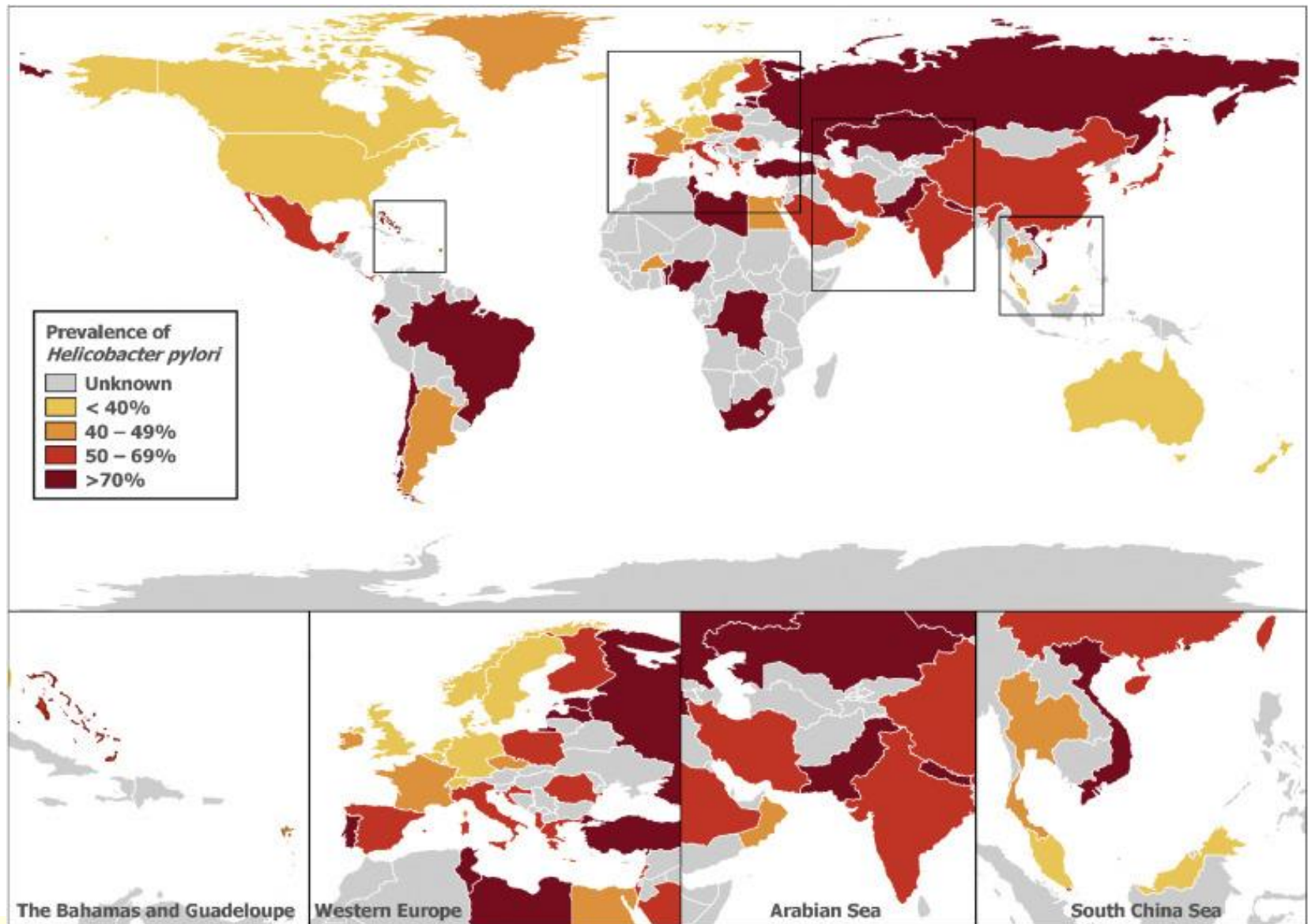


DỊCH TỄ

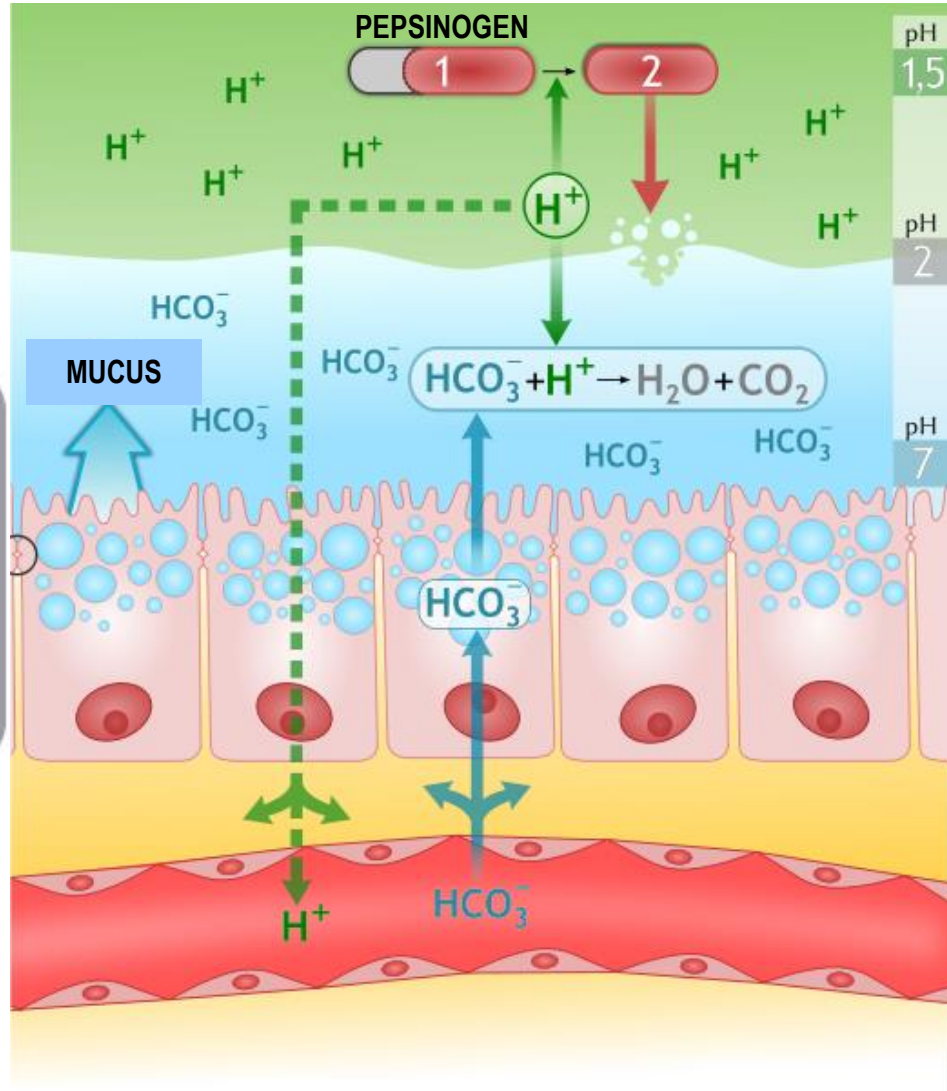
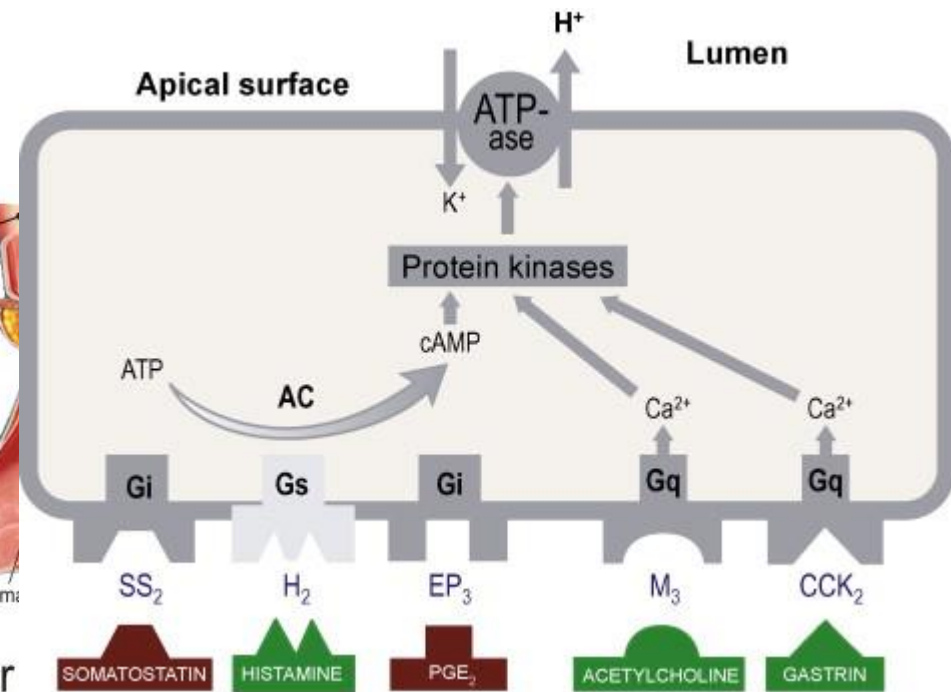
- Tại Mỹ, ~ 4,6 triệu người bị LDD/LTT / năm
- Nhiễm *H. pylori* chiếm 90% trường hợp LTT, 70%-90% trường hợp LDD. Tỷ lệ người nhiễm *H pylori* và bệnh LDD/LTT tăng theo độ tuổi
- Tỷ lệ LTT giảm trong 3-4 thập kỷ qua
- Tỷ lệ LDD không biến chứng giảm, tỷ lệ LDD có biến chứng và phải nhập viện không đổi
- Tỷ lệ bệnh trước đây ♂ >> ♀, hiện: ♂ # ♀
- Tỷ lệ bệnh suốt đời ♂ 11-14%, ♀ 8-11% (Medscape 2020)
- Tỷ lệ mới mắc bệnh LDD/LTT ở những người nhiễm *H. pylori* # 1% mỗi năm, cao hơn 6-10 lần so với những người không bị nhiễm (UpToDate 2020)

Tỷ lệ hiện nhiễm *H.pylori* trên thế giới

Hooi JKY. Global Prevalence of *H.pylori* Infection. Gastroenterology 2017;153:420–429



BỆNH SINH



YẾU TỐ PHÁ HỦY –YẾU TỐ BẢO VỆ

1910 Schwarz DK – No acid, ~~no~~ ulcer

1955 Davenport H, Code C, Scholer J
Gastric mucosal barrier

1970s Vane JR, Robert A, Jacobson E
PGs & gastric cytoprotection

1983 Warren R, Marshall B

The discovery of *H. pylori* in gastric mucosa

2005 *Nobel Prize in Medicine*

Căn nguyên và bệnh đi kèm

- Nhiễm trùng: *Helicobacter pylori*, herpes simplex virus, cytomegalovirus, *Helicobacter heilmannii*, nhiễm trùng hiếm gặp (tuberculosis, syphilis, mucormycosis,...)
- Thuốc NSAID và aspirin, bisphosphonate, clopidogrel, corticosteroid, sirolimus, KCl, spironolactone, mycophenolate mofetil, hóa trị

Căn nguyên và bệnh đi kèm

- Tăng tiết a-xít do nội tiết hoặc chất trung gian: **bướu tiết gastrin** (hội chứng Zollinger-Ellison), bệnh mastocytosis, bệnh tăng sinh tủy tăng bạch cầu ái kiềm, cường năng tế bào G hang vị
- Hậu phẫu: cắt hang vị, post-gastric bypass
- Suy mạch máu, do sử dụng cocaine
- Cơ học: nghẽn tắc tá tràng (tuyến tụy hình khuyên)
- Xạ trị
- Bệnh do thâm nhiễm: sarcoidosis, bệnh Crohn

Căn nguyên và bệnh đi kèm

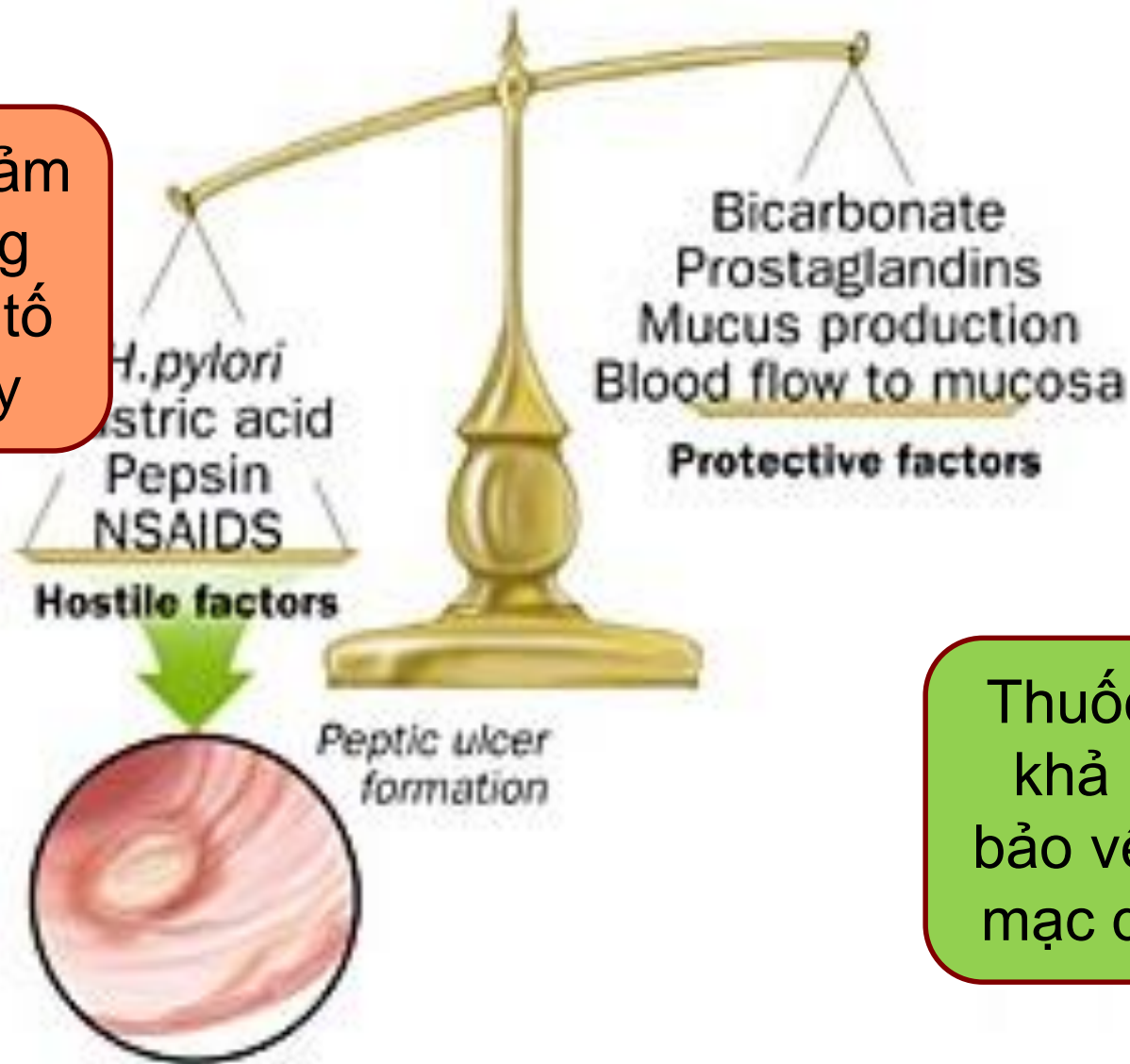
Loét kèm bệnh mạn mất bù hoặc suy đa cơ quan cấp

- Loét do stress (bệnh nhân nằm ICU)
- Xơ gan
- Ghép tạng
- Suy thận
- Bệnh phổi tắc nghẽn mạn (do hút thuốc)

ĐIỀU TRỊ

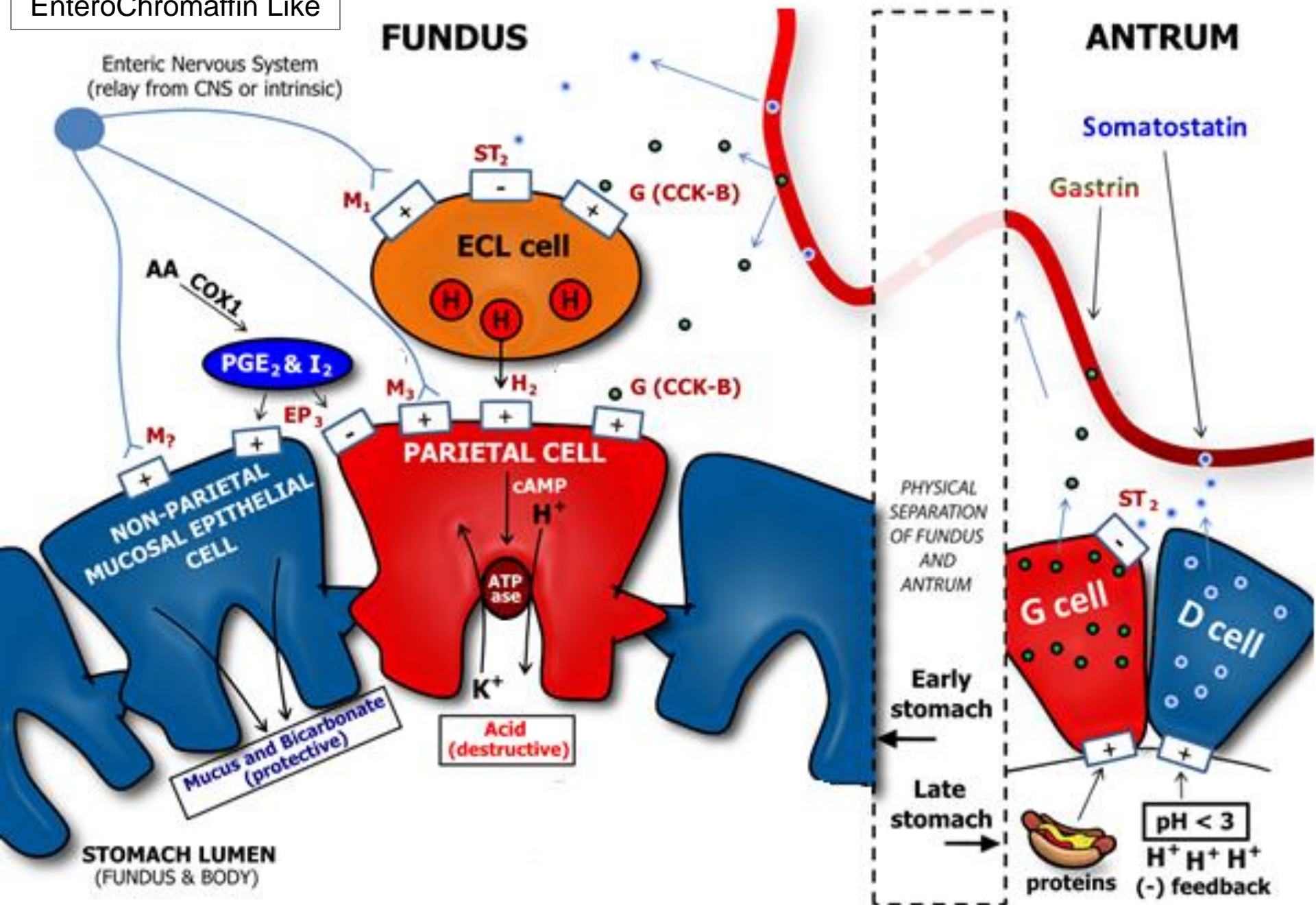


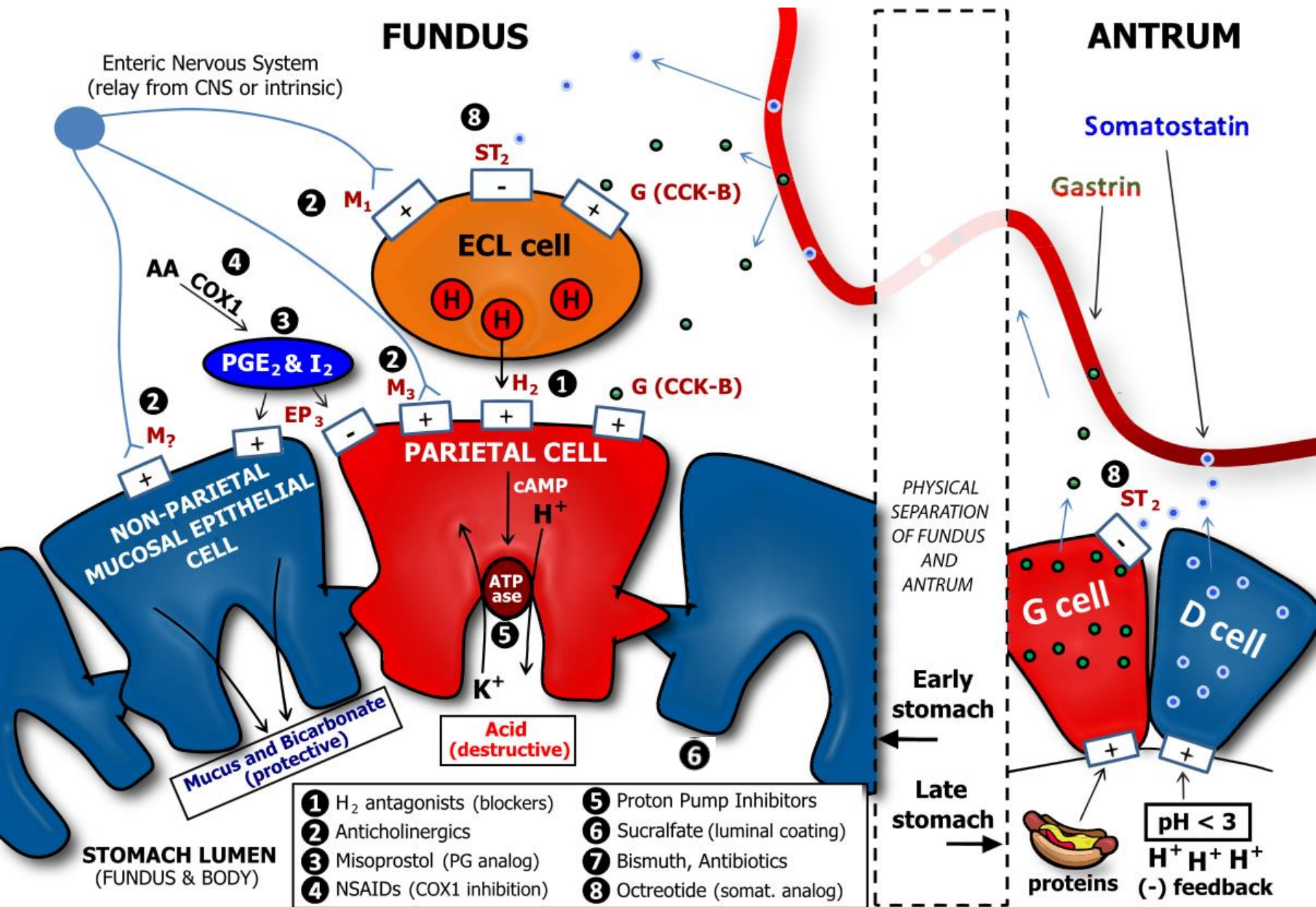
Thuốc giảm
tác động
của yếu tố
phá hủy



Thuốc tăng
khả năng
bảo vệ niêm
mạc dạ dày

EnteroChromaffin Like





THUỐC

1. Thuốc ↓ tác động của a-xít
 - a. Antacid không hòa tan trung hòa acid
 - b. Anti H₂ ức chế thụ thể Histamin H₂
 - c. Thuốc ức chế bơm Proton
 - d. Thuốc ức chế thụ thể choline
2. Thuốc ↑ bảo vệ niêm mạc
3. Điều trị phối hợp
4. Điều trị diệt trừ *H. pylori*



BN nam, 45 tuổi, bệnh thận mạn (creatinine máu 4 mg/dl), bệnh tim thiếu máu cục bộ, đang điều trị amlodipin, aspirin, clopidogrel. Dung tích hồng cầu 30%. Nội soi: viêm hang môn vị, 2 ổ loét hang vị. Thuốc nào sau đây sử dụng mà không có chống chỉ định hoặc không cần điều chỉnh liều?

- A. Anti histamine H2
- B. Pantoprazole
- C. Sucralfate
- D. Bismuth

THUỐC GIẢM TÁC ĐỘNG CỦA A-XÍT

- Antacid không hòa tan
- Kháng thụ thể histamine 2
- Ức chế bơm proton
- Ức chế thụ thể cholin

ANTACID KHÔNG HÒA TAN

- Aluminum hydroxide – $\text{Al}(\text{OH})_3$
Alternagel, Amphojel, Alu-tab
- Aluminum phosphate
Gasterin gel, Phosphalugel, Stafos
- Magnesium hydroxide: Mag-Ox 400
- Phối hợp $\text{Al}(\text{OH})_3$ & $\text{Mg}(\text{OH})_2$
Maalox
Gamaxcin, Varogel, Gelusil, Mylanta

ANTACID KHÔNG HÒA TAN

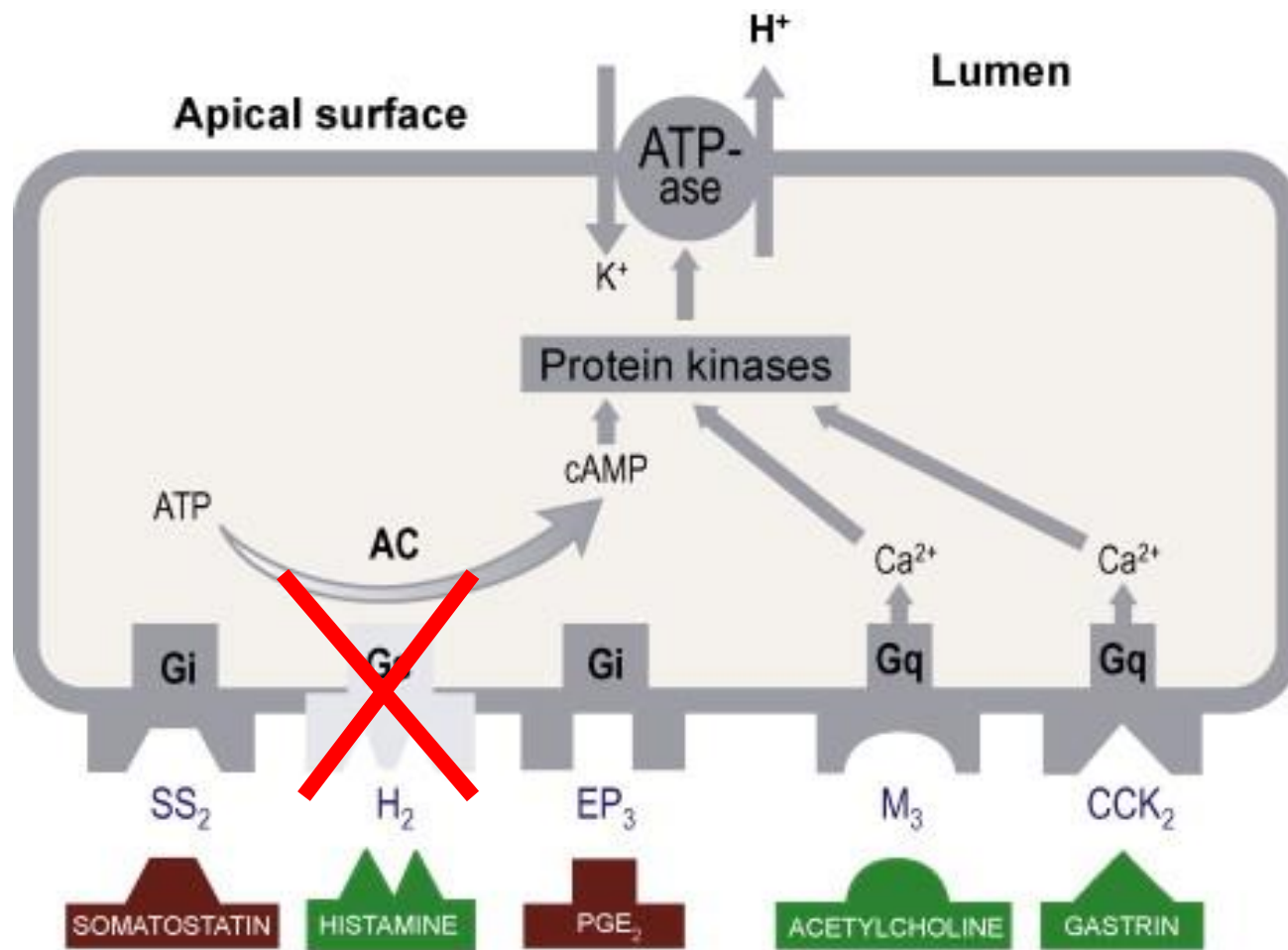
- Tác động dược học
 - Trung hòa a-xít dạ dày
 - \uparrow pH dạ dày, hành tá tràng
 - ức chế phân giải protein của pepsin
 - không tráng niêm mạc
 - \uparrow trương lực cơ vòng thực quản dưới
 - Ion Al ức chế sự co cơ trơn
 - ức chế làm trống dạ dày

ANTACID: TÁC DỤNG PHỤ

- Antacid Mg
 - Tiêu chảy
 - ↑ Mg máu / suy thận
- Antacid Al
 - Bón
 - Tích tụ Al máu, xương, TKTU'
 - Loãng xương, ↓ phosphate máu
- ↑ a-xit phản ứng ngược phụ thuộc liều
- Hội chứng sữa – kiềm

H2 BLOCKERS: H2 antagonists

ức chế thụ thể Histamin H2



H2 BLOCKERS: H2 antagonists

ức chế thụ thể Histamin H2

- 1960: Cimetidine 800-1200 mg/ ngày
- 1981: Ranitidine 150-300 mg/ ngày
- 1981: Famotidine 20-40 mg/ ngày
- 1987: Nizatidine 150-300 mg/ ngày

Các thuốc ức chế H2 cạnh tranh với histamine ở các thụ thể H2 của các tế bào thành, do đó làm giảm sản xuất axit hydrochloric. Thuốc được hấp thu nhanh, đạt đến mức cao nhất trong máu từ 1-3 giờ, ức chế axit kéo dài vài giờ

H2 BLOCKERS: H2 antagonists

ức chế thụ thể Histamin H2

- Tác động dược học
 - ức chế histamine tại thụ thể H2 cạnh tranh thuận nghịch
 - ức chế tiết dịch lúc đói & ban đêm
 - ức chế tiết dịch do thức ăn, insulin, cà phê, pentagastrine, betazole
- Chống chỉ định
 - tăng nhạy cảm

H2 BLOCKERS: H2 antagonists

ức chế thụ thể Histamin H2

- Nồng độ đạt tối đa trong máu sau uống 1-3 giờ
- Cimetidine ức chế các enzyme P450 CYP1A2, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1, CYP3A4
- Ranitidine ức chế CYP ít hơn cimetidine
- Famotidine tác động không đáng kể trên CYP
- Nizatidine >90% được bài tiết qua nước tiểu trong vòng 12 giờ; # 60% ở dạng không đổi

Chức năng thận giảm: Điều chỉnh liều anti histamin H2

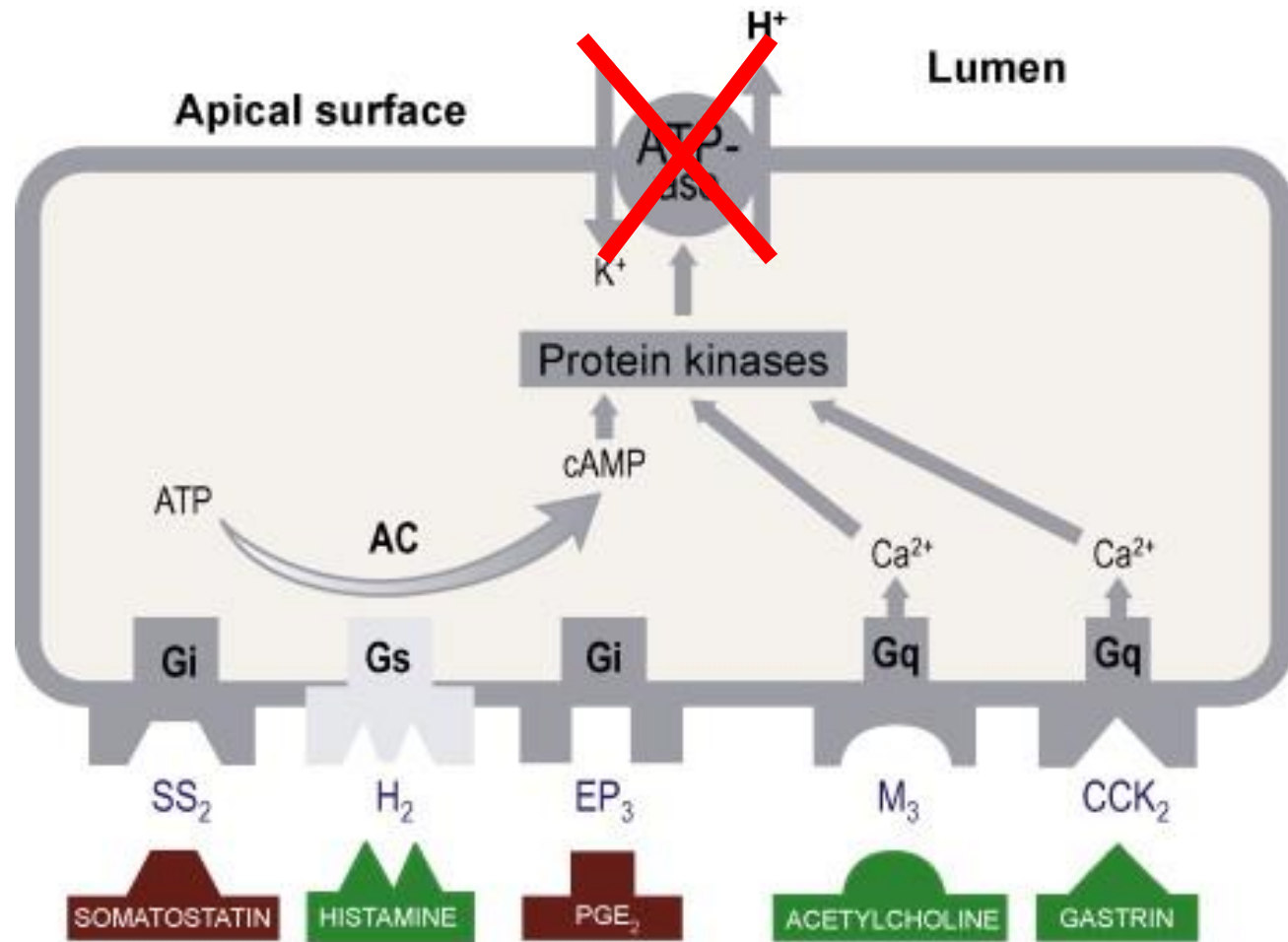
H2 BLOCKERS: H2 antagonists

ức chế thụ thể Histamin H2

- Tác dụng phụ
 - nhức đầu, chóng mặt, lẫn lộn
 - buồn ngủ, mất ngủ, ảo giác
 - buồn nôn, nôn, tiêu chảy, bón
 - ↓ tiểu cầu, rụng tóc, ban, đau khớp
 - nữ hóa vú, bất lực, giảm khoái cảm

Tháng 9/2019, FDA cảnh báo về các đợt thu hồi ranitidine.
18/12/2019 FDA cảnh báo về việc thu hồi tự nguyện thuốc ranitidine (150 và 300 mg) của công ty Dược Glenmark, do có thể chứa nồng độ **N-nitrosodimethylamine** (NDMA) không được chấp nhận

THUỐC ỨC CHẾ BƠM PROTON



Men H^+,K^+ ATPase – 1970s

- Bơm proton trong tế bào thành
- Cấu trúc bơm proton gồm
 - Chuỗi alpha: 1033 hoặc 1034 amino acid là các cysteine đóng vai trò chính trong hoạt động men
 - Chuỗi beta: 291 amino acid

■ PPI liên kết tại cysteine 813

- Omeprazole liên kết tại cysteine 813 và 892.
- Lansoprazole liên kết tại cysteine 813 và 321.
- Pantoprazole, tenatoprazole liên kết tại cysteine 813 và 822.
- Rabeprazole gắn với cysteine 813, 892, 321

THUỐC ỨC CHẾ BƠM PROTON

■ Benzimidazoles

- 1989: Omeprazole 20-40 mg/ ngày 3
- 1991: Lansoprazole 15-30 mg/ ngày 4
- 1994: Pantoprazole 20-40 mg/ ngày 2
- 1999: Rabeprazole 10-20 mg/ ngày 5
- 2001: Esomeprazole 20-40 mg/ ngày
- 2009: Dexlansoprazole

■ Imidazopyridines

- Tenatoprazole 1

Độ ổn định a-xít từ cao đến thấp nhất *,**

** Shin JM, et al 2008. The gastric H⁺K-ATPase: Structure, function, and inhibition. *Pflügers Archiv - European Journal of Physiology* 457 3: 609–22.

* Shin JM, et al 1993. "The site of action of pantoprazole in the gastric H⁺/K⁺-ATPase". *Biochimica et Biophysica Acta* 1148 2: 223–33.

Pharmacokinetic & Pharmacodynamic characteristics of PPIs

Yu LY. Adv Ther 2017 May;34(5):1070-1086. Epub 2017 Apr 20

Agent	Ome	Lan	Pan	Rabe	Eso
Dosage	20	30	40	20	40
Protein binding (%)	96	97–99	98	95–98	97
Bioavailabiliy	30–40	91	77	52	64–90
Metabolism by	CYP2C19 > CYP3A4	CYP2C19 = CYP3A4	CYP2C19 > CYP3A4	CYP2C19 = CYP3A4	CYP2C19 > CYP3A4
AUC (μmol h/l)	1.04–2.23	6.52–8.96	5.22–14.9	4.37–4.79	3.88–4.32
t _{1/2} (h)	0.5–1	1.96–4.21	0.55–2.17	1.76–2.4	0.83–1.2
T _{max} (h)	0.5–3.5	1.49–3.28	1.1–3.1	2–5	1–3.5
Urinary excretion	77%	14–23%	71–80%	90%	80%
Time of pH > 4	49.16%	47.98%	41.94%	50.53%	58.43%
Mean pH (24 h)	3.54	3.56	3.33	3.7	4.04

Dược động học của PPI ở người lớn

Thuốc	Liều thử nghiệm	Thời gian đạt đỉnh (giờ)	Cmax (µg/mL)	AUC ₀₋₂₄ (mg•h/L)	T _{1/2} (giờ)	pKa
Omeprazole (viên nang phóng thích chậm)	20 mg 1 lần/ngày	0.5-3.5	0.7	3.3	0.5-3	4.0
Lansoprazole	30 mg 1 lần/ngày	1.5-3	0.5-1.0	3.2	0.9-1.5	4.0
Pantoprazole	40 mg 1 lần/ngày	2-2.5	2.5	5.0	1 (3.5-10 giờ ở người CYP2C19 chuyển hóa kém)	3.9
Rabeprazole	20 mg 1 lần/ngày	2-5	0.4-0.48	0.9	1-2	5.0
Esomeprazole	20 mg 1 lần/ngày	1-1.6	2.1 (µmol/L)	4.2 (µmol•h/L)	1.2-2.5	4.0
Dex-lansoprazole	30 mg 1 lần/ngày	1-2 (đỉnh 1) 4-5 (đỉnh 2)	0.7	3.3	1-2	Not available

Độ khả dụng sinh học của PPI

Omeprazole	45% (liều đầu), hấp thu tăng sau nhiều liều; sinh khả dụng khác nhau tùy dạng thuốc
Lansoprazole	85% (khi uống lúc bụng đói), hấp thu bị giảm ~50% khi uống kèm với thức ăn
Pantoprazole	77%
Rabeprazole	52%
Esomeprazole	64% (liều đầu), 90% (sau nhiều liều khi uống lúc bụng đói); độ sinh khả dụng ↓ ~50% khi uống kèm thức ăn
Dexlansoprazole	Hấp thu mức độ tương tự khi bụng đói và ăn

Chuyển hóa và thải trừ PPI

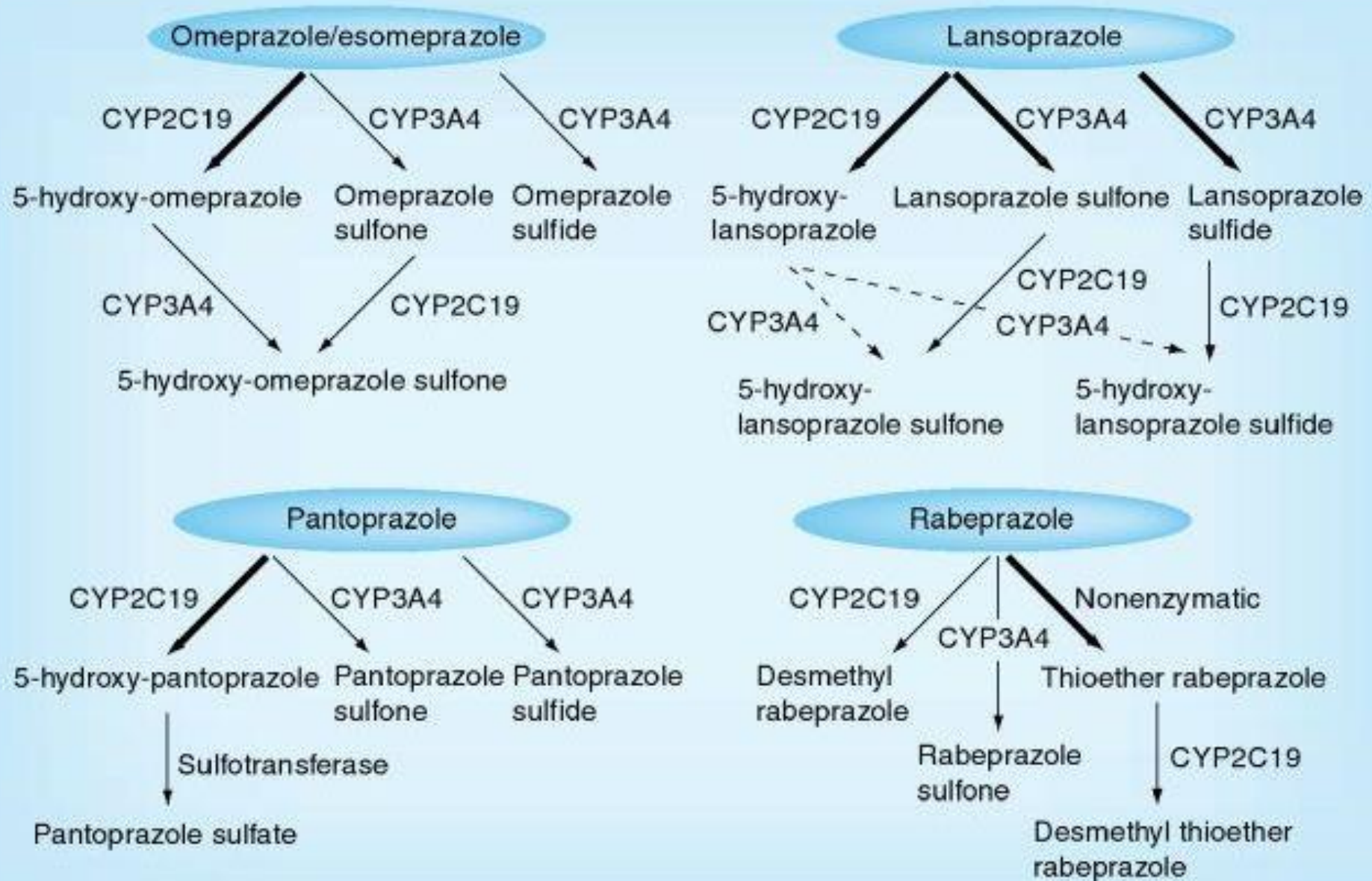
Omeprazole	Gan: CYP2C19* và 3A4; những sản phẩm chuyển hóa (không hoạt động) được thải trừ trong phân qua mật và trong nước tiểu
Lansoprazole	
Pantoprazole	
Rabeprazole	
Esomeprazole	
Dexlansoprazole	

* Chuyển hoá thuốc qua enzym CYP2C19 gan đa hình; nồng độ PPI tuần hoàn (AUC₀₋₂₄) có thể tăng 2-12 lần ở bệnh nhân chuyển hóa kém hoặc trung gian (hầu hết bệnh nhân).
15-20% người gốc châu Á kiểu hình CYP2C19 chuyển hóa kém

THUỐC ỨC CHẾ BƠM PROTON

- ức chế giai đoạn cuối sản xuất a-xít
- ức chế không hồi phục bơm proton
- hấp thu nhanh
- đạt nồng độ cao nhất /máu sau uống 1-3 giờ
- chuyển hóa chủ yếu ở gan
- thời gian bán hủy 60-90 phút
- tác động ức chế a-xít kéo dài >24 giờ
- tác động tăng khi dùng liều lặp lại
- hoạt tính huyết thanh trở lại sau ngừng thuốc 1-5 ngày

The CYP isoenzymes participating in the metabolism of PPI




Tác dụng phụ do sử dụng PPI?

THERAPY IN PRACTICE



The Clinician's Guide to Proton Pump Inhibitor Related Adverse Events

Evan Elias¹ · Laura E. Targownik¹ 

© Springer Nature Switzerland AG 2019

Table 1 Reported adverse events associated with proton pump inhibitor use

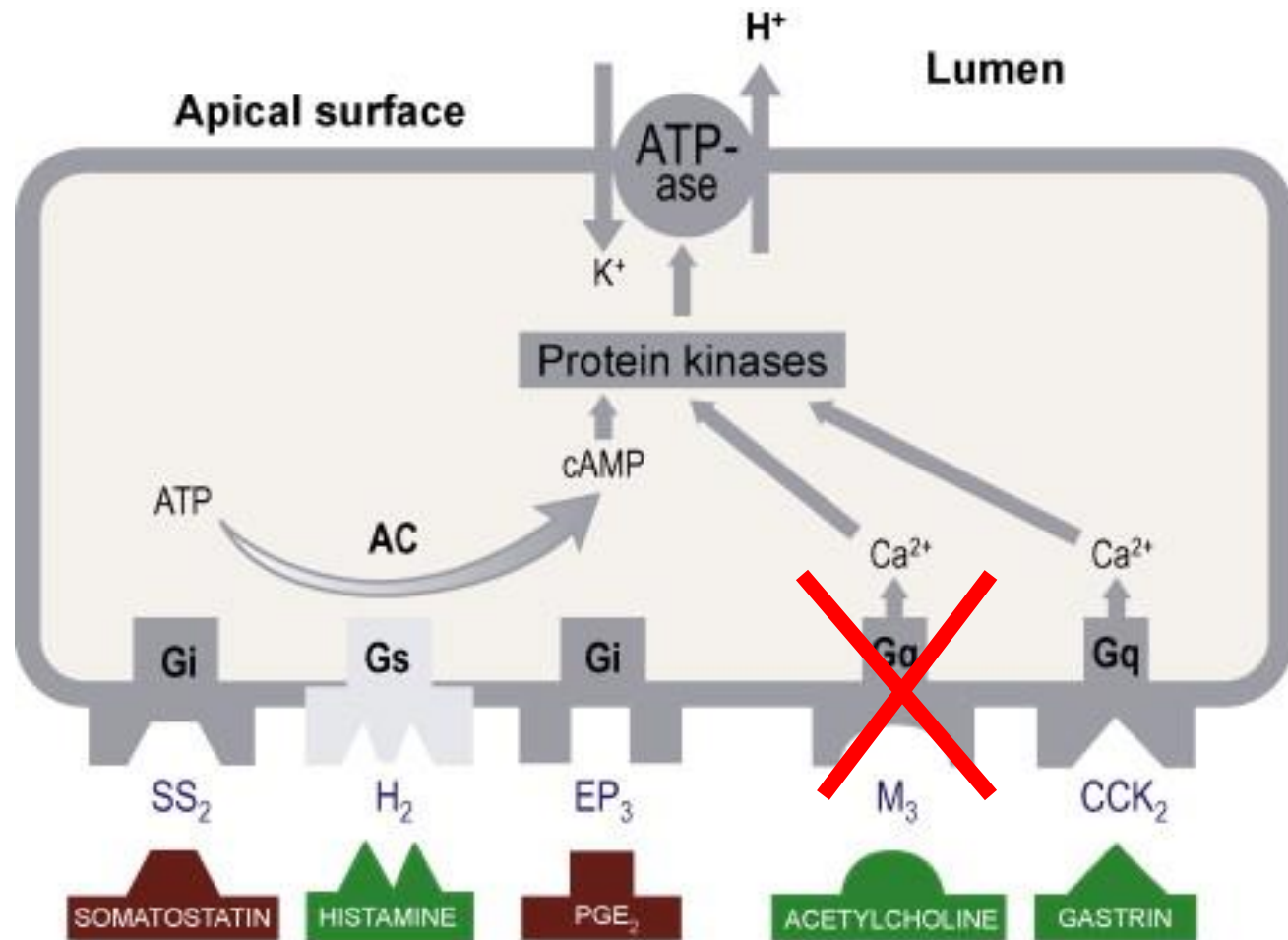
Adverse effect	Effect size	Biological mechanism
Alteration of the gastric microbiome	NA	Increased growth of non- <i>H. pylori</i> organisms in the alkalinized gastric environment 200-fold increase in CFU counts of culturable bacteria after two weeks of use [9]
Small intestinal bacterial overgrowth	OR 2.22 (1.33–3.68) [19]	Increased survival of ingested organisms in alkalinized gastric environment
<i>C. difficile</i> infection	OR 1.99 (1.73–2.30) [25]	Alteration of colonic microbiome with PPI use
Recurrent <i>C. difficile</i> infection	OR 1.54 (1.04–2.28) [27]	Increase in taxa associated with antibiotic use and <i>C. difficile</i> infection
Other enteric bacterial infections	OR 3.33 (1.84–6.02) [28]	Increased survival of ingested organisms in alkalinized gastric environment
Spontaneous bacterial peritonitis	OR 2.17 (1.46–3.23) [30]	Effects of increased gastric pH and altered colonic flora may be particularly important in cirrhotics due to their inherent immune dysfunction
Gastric cancer	SIR 1.61 (1.51–1.71) [45]	Atrophic gastritis develops in 31% of of <i>H. pylori</i> -positive subjects treated with PPIs Difficult to separate effects of <i>H. pylori</i> from those of PPIs
Fundic gland polyps	OR 2.46 (1.42–4.27) [48]	The pathogenesis of fundic gland polyps is unclear making it difficult to speculate on the mechanism of PPI effect
Microscopic colitis–Lymphocytic colitis	AOR 3.37 (3.08–3.69) [55]	Impaired colonic epithelial barrier function resulting from altered colonic microbiome and PPI effect on the colonic H ⁺ K ⁺ ATPase
Microscopic colitis–Collagenous colitis	AOR 7.04 (6.55–7.56) [55]	Risk further increased when PPIs used in combination with NSAIDs [56]
Pneumonia	RR 1.22 (0.99–1.52) [60]	GERD itself may predispose to pneumonia by retrograde movement of gastric contents and aspiration into the lungs Potential for larger bacterial inoculum due to altered gastric microbiome No increased risk of pneumonia among PPI users for non-GERD indications[63]

Table 1 Reported adverse events associated with proton pump inhibitor use

Adverse effect	Effect size	Biological mechanism
Vitamin B12 deficiency	OR 1.65 (1.58–1.73) [65]	Gastric acid required to cleave vitamin B12 from dietary protein Suppression of acid production may also impair parietal cell production of intrinsic factor required for vitamin B12 absorption
Iron deficiency	OR 1.55 (1.46–1.64) [67]	Iron released from ingested food and oxidized to the more absorbable ferric form by gastric acid
Magnesium deficiency	OR 1.43 (1.06–1.93) [75]	Altered activity of TRPM 6 and 7 cation channels responsible for intestinal magnesium transport Greater effect when PPIs used in combination with diuretics
Calcium	NS [81]	pH effect. Calcium absorption impaired when fasting but not in the fed state [78]
Osteoporosis	RR 1.26 (1.16–1.36) [85]	Modest association lacking a biologically plausible mechanism
Vertebral fracture	RR 1.58 (1.38–1.82) [85]	No significant PPI effect on calcium absorption.
Any fracture	RR 1.33 (1.15–1.54) [85]	No PPI effect on bone mineral density or 3D bone structure [86]
Myopathy	NA	Data limited to case reports No clear mechanism
Dementia	OR 0.99 (0.94–1.04) [93]	Vitamin B12 deficiency and altered activity of pH-dependent proteases involved in amyloid-B plaque production in the brain are hypothesized
Acute interstitial nephritis	OR 5.16 (2.21–12.05) [98]	Idiosyncratic allergic reaction
Acute kidney injury	RR 1.61 (1.16–2.22) [101]	Aside from acute interstitial nephritis, mechanisms are largely theoretical
Chronic kidney disease	RR 1.22 (1.14–1.30) [102]	Chronic hypomagnesemia and elevated dimethylarginine levels have been proposed
Impaired clopidogrel efficacy	HR 0.99 (0.68–1.44) [118]	Hazard ratio for cardiovascular events Competitive inhibition of CYP2C19 metabolism of clopidogrel to its active metabolite
Impaired drug absorption	Variable	Altered timing of pH-dependent drug release, solubility, and kinetics
Overall mortality	HR 1.16 (1.13–1.18) [150]	Consequence of the adverse effects outlined above

HR hazard ratio, *NA* not applicable, *NS* not significant, *OR* odds ratio, *RR* relative risk, *SIR* standardized incidence ratio

THUỐC ỨC CHẾ THỤ THỂ CHOLINE



THUỐC ỨC CHẾ THỤ THỂ CHOLINE

- ức chế các thụ thể acetylcholine có tác dụng muscarine ở tế bào thành
- không có tác dụng liền sẹo nhanh
- tác động kháng muscarinic M_1 & M_2
 - Banthine: 20-30mg x 3 lần/ngày
 - Probanthine: 20-30mg x 3 lần/ngày
- tác động ức chế M (chủ yếu M_1)
 - Pirenzepine: 20-30mg x 3 lần/ngày

THUỐC ỨNG CHẾ THỤ THỂ CHOLINE

- Chống chỉ định
 - Tăng nhãn áp
 - Bướu lành tiền liệt tuyến
 - Hẹp môn vị

THUỐC TĂNG BẢO VỆ NIÊM MẠC

- Sucralfate
- Misoprostol
- Bismuth
- Rebamipide

SUCRALFATE

■ Sucralfate

- phức hợp của sucrose sulfat nhôm
- không ảnh hưởng cung lượng dạ dày
- không ảnh hưởng nồng độ a-xít dạ dày
- được hoạt hóa trong môi trường a-xít
- **không dùng trong suy thận**, do một lượng nhỏ nhôm được hấp thu vào máu
- không phối hợp với antacid nhôm

SUCRALFATE

- Cơ chế tác động
 - nhanh chóng tác động với HCl
 - chất giống như hồ dính, nhầy, đặc
 - đệm a-xít, gắn kết bề mặt ổ loét
 - bảo vệ ổ loét không bị tác động của pepsin, a-xít, mật
 - kích thích sản xuất prostaglandin E2

SUCRALFATE

- Thời gian – Liều – Tác dụng phụ
 - hấp thu: rất ít qua đường tiêu hóa
 - thời gian tác động tùy thuộc thời gian thuốc tiếp xúc với nơi tổn thương
 - thời gian thuốc gắn kết ổ loét 6 giờ
 - liều cấp: 1g x 4 lần/ngày lúc bụng đói
 - liều duy trì: 1g x 2 lần/ngày
 - tác dụng phụ: táo bón

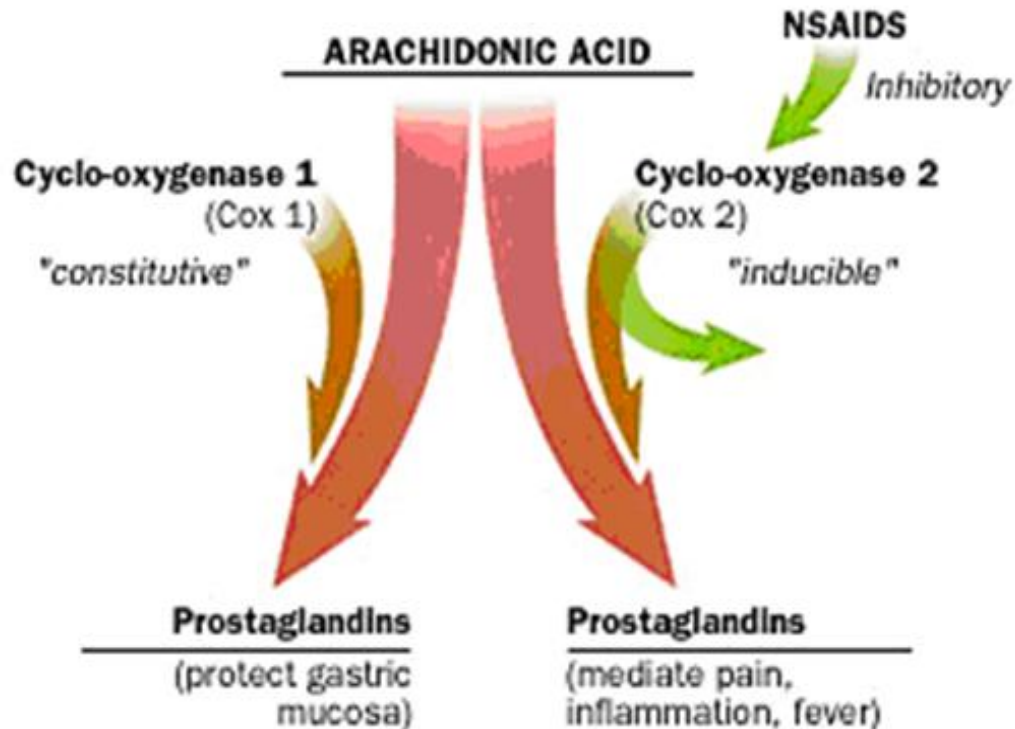
- BN nữ, 45 tuổi; 1 tháng nay đau hạ vị quặn cơn, tiêu lỏng 3-5 lần ngày chưa điều trị; 5 ngày nay bị trật và bong gân cổ chân trái gây đau chân nhiều, điều trị Ibuprofen + Paracetamol (NSAID). Tiền căn: cách đây 6 tháng bị loét dạ dày đã điều trị khỏi. Để giảm nguy cơ bị loét dạ dày do thuốc NSAID, thuốc nào sau đây được chỉ định sử dụng cho bệnh nhân này?

- A. Hydroxide Mg
- B. Anti histamine H2
- C. Misoprostol
- D. Pantoprazole

MISOPROSTOL

- Chỉ định khi dùng NSAID cho những BN
 - nguy cơ cao bị biến chứng của loét dạ dày
 - nguy cơ cao loét dạ dày
 - tiền căn loét dạ dày
- Mục đích sử dụng misoprostol
 - ↓ nguy cơ LDD do thuốc NSAID

- NSAID ức chế tổng hợp prostaglandin
↓ tiết nhầy & bicarbonate → tổn thương niêm mạc



- Misoprostol: prostaglandin E1 tổng hợp

MISOPROSTOL

- Misoprostol: prostaglandin E1 tổng hợp
 - ức chế tiết acid của tế bào thành do **ức chế thụ thể G-protein** của adenylate cyclase → ↓ nồng độ **AMPc** nội bào và ↓ hoạt động của bơm proton tế bào thành
 - bảo vệ niêm mạc dạ dày: liều thấp kích thích **↑ tiết chất nhầy** và **↑ lưu lượng máu** niêm mạc → **↑ tính toàn vẹn niêm mạc**

MISOPROSTOL

- Chống chỉ định
 - dị ứng prostaglandin
 - có thai
- Tác dụng phụ
 - đau bụng 7 – 20%
 - tiêu chảy 13 – 40%
 - buồn nôn 3%
 - gây quái thai trong 3 tháng đầu thai kì
 - tăng co thắt cơ tử cung

BISMUTH

■ Cơ chế tác động

- pH dạ dày <5 thuốc kết tủa thành vi tinh thể bismuth oxychloride & bismuth citrate tạo nối chelate bền vững, **hình thành màng bảo vệ che phủ vết loét**, ngăn cản tác động của H^+ & pepsine
- Gắn với glycoprotein của màng nhầy tạo phức hợp ngăn cản sự trào ngược của H^+ , **không ảnh hưởng đến sự trao đổi ion H^+**
- ↑ bicarbonate tá tràng, ↑ tiết nhầy, ↑ tiết PGE2 & ↑ hoạt động của prostaglandin

BISMUTH

■ Cơ chế tác động

- Có tác dụng diệt khuẩn trực tiếp
 - Gắn vào màng của vi khuẩn
 - Ức chế enzyme của vi khuẩn: urease, catalase, lipase, phospholipase
 - Ức chế tổng hợp ATP của vi khuẩn
 - Hóa không bào khiến vi khuẩn mất khả năng bám dính niêm mạc
- Giảm khả năng kích hoạt pepsine của pentagastrine

BISMUTH

■ Hấp thu – Chống chỉ định

- Tác động tại chỗ là chủ yếu
- Hấp thu qua đường tiêu hóa lượng rất nhỏ, tùy thuộc liều ban đầu & đạt đỉnh sau 4 tuần. Với liều điều trị 480 mg/ngày, nồng độ bismuth máu trung bình ~ 7 ng/ml, nồng độ báo động 50-100 ng/ml
- **Chống chỉ định: suy thận nặng**

BISMUTH

- Liều bismuth subcitrat
 - Loét: 120 mg (4 lần), 240 mg (2 lần) /ngày
 - Điều trị *H pylori*: 120-300 mg, 4 lần /ngày
 - Uống trước bữa ăn hoặc sau ăn 2 giờ
 - Thời gian 4 tuần, có thể kéo dài 8 tuần
- Tương tác
 - ↓ hấp thụ sắt, calci, tetracyclin
 - Omeprazol ↑ hấp thu bismuth gấp 3 lần

ĐIỀU TRỊ PHỔI HỢP

THUỐC CHỐNG CO THẮT

- Thuốc chống co thắt
 - Atropin
 - Spasmaverin, Nospa
 - Buscopan
- Chống chỉ định
 - Xuất huyết tiêu hóa
 - Tăng nhãn áp
 - Bướu lành tiền liệt tuyến

THUỐC AN THẦN

- Valium Seduxen 5-10 mg/ ngày
- Librax
- Tranxene

VITAMIN

- B1, B6: ↓ co thắt môn vị
- A: ↑ bảo vệ niêm mạc dạ dày
- C, U: ↑ liền sẹo ổ loét

ĐIỀU TRỊ TIỆT TRỪ *H.pylori*

YÊU CẦU CỦA THUỐC ĐIỀU TRỊ *H.pylori*

- Đạt hiệu quả diệt trừ >80%
- Đơn giản, an toàn
- Dung nạp tốt, ít tác dụng phụ

ĐIỀU TRỊ ĐẠT HIỆU QUẢ CAO

- Dùng thuốc ức chế toan mạnh qua cơ chế thể dịch & $T_{1/2}$ chậm → thường chọn PPI
- Kháng sinh: ít nhất 2 loại trở lên
 - chọn KS ít bị phá hủy trong acid/dạ dày
 - có tác dụng hiệp đồng
 - lưu lại trong dạ dày càng lâu càng tốt
 - có khả năng kháng thuốc thấp

Anti-*H. pylori* strain activity of various PPIs in vitro

Yu LY. Adv Ther 2017 May;34(5):1070-1086. Epub 2017 Apr 20

PPIs	MIC (μg/ml)		Range (μg/ml)
	50%	90%	
Omeprazole	25.00	50.00	12.50–50.00
Lansoprazole	6.25	12.50	3.13–12.50
Rabeprazole	0.25	1.00	0.16–1.00
Esomeprazole	16.00	32.00	8.00–32.00
Pantoprazole	50.00	100	25.00–100

MIC: minimal inhibitory concentration

LỰA CHỌN ĐIỀU TRỊ TIỆT TRỪ *H.pylori*

- Phác đồ chọn hàng đầu
 - Phác đồ bốn thuốc có bismuth hoặc
 - PPI, clarithromycin, amoxicillin, metronidazole
- Khi phác đồ hàng đầu thất bại, phác đồ cứu vãn tránh các kháng sinh đã sử dụng
 - Nếu đã điều trị hàng đầu có clarithromycin → phác đồ bốn thuốc có bismuth hoặc phác đồ cứu vãn levofloxacin
 - Nếu đã điều trị hàng đầu 4 thuốc có bismuth, phác đồ cứu vãn clarithromycin / levofloxacin

Điều trị nhiễm *H.pylori* lần đầu

Phác đồ	Thuốc	Liều	Thời gian	FDA
3 thuốc	PPI (liều chuẩn hoặc liều gấp đôi) Clarithromycin (500 mg) Amoxicillin (1 g) hoặc Metronidazole (500 mg X 3 lần/ngày)	2 lần/ngày	14 ngày	(+)
4 thuốc	PPI (liều chuẩn) Bismuth subcitrate (120–300 mg) hoặc subsalylate (300 mg) Tetracycline (500 mg) Metronidazole (250 mg 4 lần/ngày) (500 mg 3 đến 4 lần/ngày)	2 lần/ngày 4 lần/ngày 4 lần/ngày	10–14	(–)
4 thuốc	PPI (liều chuẩn) Clarithromycin (500 mg) Amoxicillin (1 g) Nitroimidazole (500 mg)*	2 lần/ngày	10–14	(–)

* Metronidazole hoặc Tinidazole

Điều trị nhiễm *H.pylori* lần đầu

Phác đồ	Thuốc	Liều	Thời gian	FDA
Nối tiếp	PPI (liều chuẩn) + Amoxicillin (1 g)	2 lần/ngày	5–7	(–)
	PPI, Clarithromycin (500 mg) + Nitroimidazole (500 mg)*	2 lần/ngày	5–7	
Lai	PPI (liều chuẩn) + Amoxicillin (1 g)	2 lần/ngày	7 ngày	(–)
	PPI, Amox, Clarithromycin (500 mg) + Nitroimidazole (500 mg)*	2 lần/ngày	7 ngày	
Levofloxacin	PPI (liều chuẩn)	2 lần/ngày	10–14	(–)
	Levofloxacin (500 mg)	1 lần/ngày		
	Amoxicillin (1 g)	2 lần/ngày		
Levofloxacin nối tiếp	PPI (liều chuẩn/ liều gấp đôi) + Amox (1 g)	2 lần/ngày	5–7	(–)
	PPI, Amox, Levofloxacin (500 mg 1 lần/ngày) + Nitroimidazole (500 mg)*	2 lần/ngày	5–7	
LOAD	Levofloxacin (250 mg)	1 lần/ngày	7–10	(–)
	PPI (liều gấp đôi)	1 lần/ngày		
	Nitazoxanide (500 mg)	2 lần/ngày		
	Doxycycline (100 mg)	1 lần/ngày		

Điều trị cứu vãn nhiễm *H.pylori*

Phác đồ	Thuốc	Liều	Thời gian	FDA
4 thuốc Bismuth	PPI (liều chuẩn)	2 lần/ngày	14 ngày	(–)
	Bismuth subcitrate (120–300 mg) hoặc subsalicylate (300 mg)	4 lần/ngày		
	Tetracycline (500 mg)	4 lần/ngày		
	Metronidazole (500 mg)	3–4 lần/ngày		
3 thuốc Levofloxacin	PPI (liều chuẩn)	2 lần/ngày	14 ngày	(–)
	Levofloxacin (500 mg)	1 lần/ngày		
	Amoxicillin (1 g)	4 lần/ngày		
4 thuốc	PPI (liều chuẩn)	2 lần/ngày	10–14	(–)
	Clarithromycin (500 mg)	2 lần/ngày		
	Amoxicillin (1 g)	2 lần/ngày		
	Nitroimidazole (500 mg) *	2–3 lần/ngày		

Điều trị cứu vãn nhiễm *H.pylori*

Phác đồ	Thuốc	Liều	Thời gian	FDA
3 thuốc Rifabutin	PPI (liều chuẩn)	2 lần/ngày	10 ngày	(–)
	Rifabutin (300 mg)	1 lần/ngày		
	Amoxicillin (1 g)	2 lần/ngày		
2 thuốc liều cao	PPI (liều chuẩn đến liều gấp đôi)	3–4 lần/ngày	14 ngày	(–)
	Amoxicillin (1 g, 3 lần/ngày hoặc 750 mg, 4 lần/ngày)	3–4 lần/ngày		

BN nam, 45 tuổi, bệnh thận mạn (creatinine máu 4 mg/dl), bệnh tim thiếu máu cục bộ, đang điều trị amlodipin, aspirin, clopidogrel. Dung tích hồng cầu 30%. Nội soi: viêm hang môn vị, loét hang vị 2 ổ. CLO test (+). Điều trị *H.pylori* lần đầu trên bệnh nhân này nên chọn phác đồ nào?

- A. Omeprazole Tetracycline Metronidazole Bismuth
- B. Lansoprazole Amoxicillin Levofloxacin
- C. Pantoprazole Amoxicillin Metronidazole
- D. Rabeprazole Amoxicillin Clarithromycin

THỜI GIAN ĐIỀU TRỊ

Thời gian sử dụng **kháng sinh** diệt trừ *H.pylori*
10 ngày – 14 ngày

Thời gian sử dụng **thuốc ức chế a-xít** điều trị
lành loét

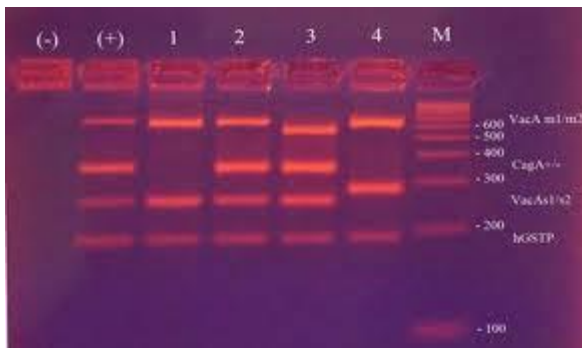
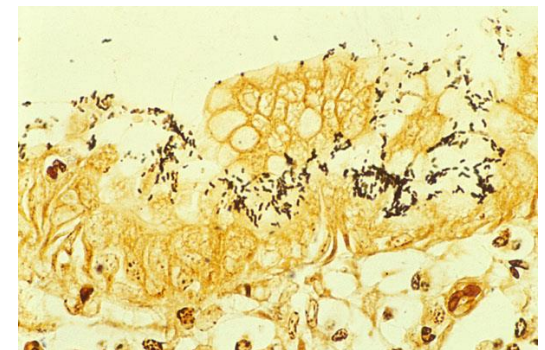
Loét dạ dày: 12 tuần

Loét tá tràng: 8 tuần

KIỂM TRA *H.pylori* SAU ĐIỀU TRỊ

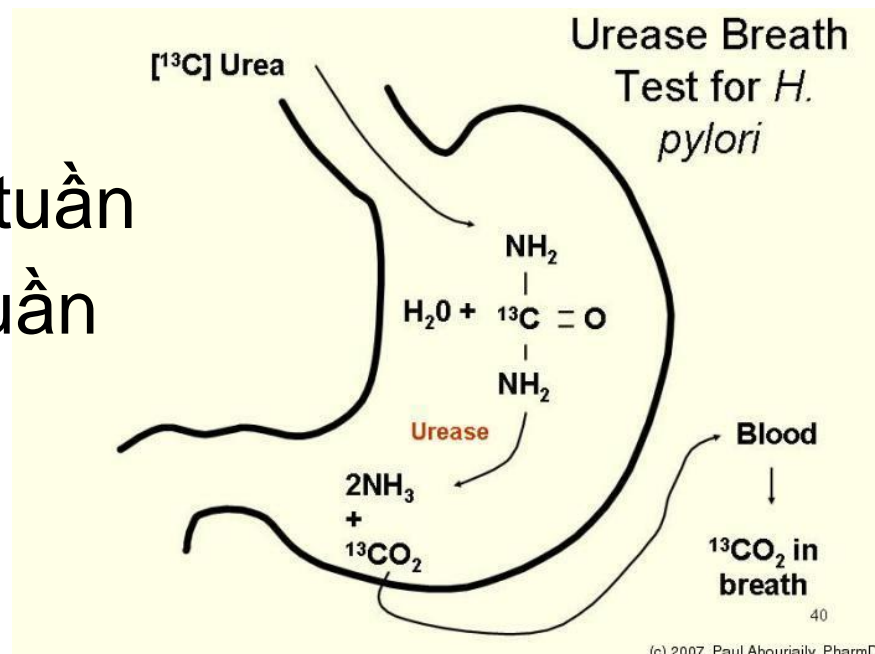
Tỉ lệ diệt trừ thành công <80%

- Thử nghiệm urease nhanh: ngưng kháng sinh 4 tuần, PPI 2 tuần
- Khảo sát mô học
- Nuôi cấy
- PCR: định typ *H.pylori*



KIỂM TRA *H.pylori* SAU ĐIỀU TRỊ

- HTCD *H.pylori*: không có giá trị
- Tìm kháng nguyên trong phân
- Thở Urea (C^{13})
ngưng kháng sinh 4 tuần
ngưng thuốc PPI 2 tuần



BN nam, 45 tuổi, bệnh thận mạn (creatinine máu 4 mg/dl), bệnh tim thiếu máu cục bộ, đang điều trị amlodipin, aspirin, clopidogrel. Dung tích hồng cầu 30%. Nội soi: viêm hang môn vị, loét hang vị 2 ổ. CLO test (+). Sau khi điều trị, kiểm tra tiệt trừ *H.pylori* bằng cách nào?

- A. Huyết thanh chẩn đoán
- B. CLO test
- C. Thở Urea C¹³
- D. Thở Urea C¹⁴

NỘI SOI KIỂM TRA LÀNH LOÉT SAU ĐIỀU TRỊ

- Loét dạ dày

Nội soi kiểm tra sau 8 tuần điều trị

BN nam, 45 tuổi, bệnh thận mạn (creatinine máu 4 mg/dl), bệnh tim thiếu máu cục bộ, đang điều trị amlodipin, aspirin, clopidogrel. Nghiện thuốc lá. Nội soi: hang vị viêm, ổ loét 2 cm; CLO test (+). Sau điều trị 8 tuần, nội soi: loét hang vị 1 cm. Trên bệnh nhân này, loét dạ dày chậm lành là do yếu tố nào?

- A. Bệnh thận mạn
- B. Bệnh tim thiếu máu cục bộ
- C. Nghiện thuốc lá
- D. Loét ác tính

LOÉT TRỞ

Loét không lành sau điều trị

NGUYÊN NHÂN

- Không tuân thủ dùng thuốc
- Tiếp tục hút thuốc lá, nhiễm *H.pylori*, sử dụng kháng viêm NSAID /aspirin,
- Loét ác tính, nhất là loét dạ dày
- Loét thủng bít vào gan, tụy
- Hội chứng tăng tiết a-xít: Zollinger-Ellison
- Loét do bệnh không liên quan tiết a-xít
bệnh Crohn, amyloidosis, lymphoma

ĐIỀU TRỊ NGOẠI KHOA

LOÉT KHÔNG BIẾN CHỨNG ???

Trong y văn

- Nổi vị tràng: tái phát cao 30-50%
- Cắt dạ dày: tái phát thấp 3%, nhiều biến chứng
- Cắt thần kinh X: tái phát 10%

LOÉT CÓ BIẾN CHỨNG

- Xuất huyết tiêu hóa điều trị nội thất bại
- Thủng ổ loét
- Hẹp môn vị
- Ung thư dạ dày
- Viêm tụy cấp do thủng ổ loét vào tụy

NGUYÊN TẮC ĐIỀU TRỊ

- Điều trị lành loét
- Điều trị diệt trừ *H.pylori*
- Thay đổi lối sống
- Phòng ngừa

THAY ĐỔI LỐI SỐNG

- Thức ăn trung hòa dịch vị 30-60 phút
- Ăn nhiều bữa ăn nhỏ trong ngày
- Bữa ăn tối không muộn & no quá
- Ngưng rượu
- Ngưng hút thuốc
Hút thuốc làm loét khó lành & dễ tái phát
- Thuốc: NSAID, corticoid, reserpine...
- Nhập viện? → Loại bỏ stress

PHÒNG NGỪA

- Không hút thuốc/ Ngừng hút thuốc
- Tiết chế rượu bia
Không uống rượu bia lúc bụng đói
- Bệnh nhân có tiền căn loét, cần sử dụng NSAID nên được kiểm tra *H.pylori*, nếu có nhiễm *H.pylori* nên điều trị diệt trừ
- Tránh sử dụng aspirin, ibuprofen, NSAID kéo dài
- Nếu sử dụng aspirin thường xuyên vì bệnh tim mạch, cần bảo vệ dạ dày tránh loét

- BN nữ, 45 tuổi, 5 ngày nay bị trật và bong gân cổ chân trái gây đau chân nhiều, điều trị Ibuprofen (NSAID) liều cao. Tiền căn: cách đây 6 tháng bị loét dạ dày đã điều trị khỏi. Bệnh nhân này thuộc nhóm nguy cơ nào bị tổn thương đường tiêu hóa do thuốc NSAID??

- A. Nguy cơ thấp
- B. Nguy cơ trung bình
- C. Nguy cơ cao

Table 1. Patients at increased risk for NSAID GI toxicity*High risk*

1. History of a previously complicated ulcer, especially recent
2. Multiple (>2) risk factors

Moderate risk (1–2 risk factors)

1. Age >65 years
2. High dose NSAID therapy
3. A previous history of uncomplicated ulcer
4. Concurrent use of aspirin (including low dose) corticosteroids or anticoagulants

Low risk

1. No risk factors

H. pylori is an independent and additive risk factor and needs to be addressed separately (see text and recommendations).

Bệnh nhân có nguy cơ bị tổn thương đường tiêu hóa do NSAID

High risk: Nguy cơ cao

1. Tiền căn loét có biến chứng, nhất là mới xảy ra
2. Nhiều hơn 2 yếu tố nguy cơ

Moderate risk: NC trung bình 1 – 2 yếu tố nguy cơ

1. Tuổi >65
2. Điều trị NSAID liều cao
3. Tiền căn bị loét không có biến chứng
4. Sử dụng đồng thời aspirin, corticosteroid, kháng đông

Low risk: Nguy cơ thấp

Không có yếu tố nguy cơ

H. pylori is an independent and additive risk factor
and needs to be addressed separately

Table 4. Recommendations for Prevention of NSAID-Related Ulcer Complications

<i>Cardiovascular risk</i>	<i>Gastrointestinal risk*</i>	<i>Recommendation</i>
		<i>American College of Gastroenterology²²</i>
Low	Low	NSAID
	Moderate	NSAID plus PPI or misoprostol (Cytotec)
	High	Alternative therapy if possible, or COX-2 inhibitor plus PPI or misoprostol
High	Low	Naproxen plus PPI or misoprostol
	Moderate	Naproxen plus PPI or misoprostol
	High	Avoid NSAID and COX-2 inhibitor; alternative therapy

COX-2 = cyclooxygenase-2; NSAID = nonsteroidal anti-inflammatory drug; PPI = proton pump inhibitor.

*—Risk factors for peptic ulcers from NSAID use include older age; use of high-dose NSAID; use of aspirin, anticoagulants, or corticosteroids; and history of ulcer. Low risk = no risk factors; moderate risk = 1 or 2 risk factors; high risk = > 2 risk factors or history of previous complicated ulcer.

Information from references 22 and 24.

BN nam, 45 tuổi, bệnh thận mạn (creatinine máu 4 mg/dl), bệnh tim thiếu máu cục bộ, đang điều trị amlodipin, aspirin, clopidogrel. Dung tích hồng cầu 30%. Tiền căn: polyp dạ dày tăng sản đã sinh thiết trọn cách nay 2 năm. Vì sao người bệnh này có chỉ định kiểm tra nhiễm *H.pylori*?

- A. Bệnh thận mạn
- B. Thiếu máu (dung tích hồng cầu 30%)
- C. Sử dụng aspirin
- D. Tiền căn polyp dạ dày tăng sản

Chỉ định điều trị và kiểm tra *H.pylori*

Tất cả những bệnh nhân có thử nghiệm *H.pylori* (+)
CẦN ĐƯỢC ĐIỀU TRỊ

Bệnh nhân nào nên thử nghiệm *H.pylori*?

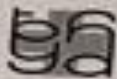
1. Loét dạ dày hoặc loét tá tràng hoạt động, tiền căn LDD/LTT (trừ khi đã điều trị nhiễm *H.pylori*), lymphoma dạng MALT, tiền căn cắt ung thư dạ dày sớm qua nội soi nên thử nghiệm *H.pylori*. Thử nghiệm (+): điều trị
2. Tuổi <60, rối loạn tiêu hóa, không triệu chứng báo động nên thử nghiệm không xâm lấn *H.pylori*. Thử nghiệm (+): điều trị

Chỉ định điều trị và kiểm tra *H.pylori*

3. Khi nội soi dạ dày bệnh nhân bị chứng khó tiêu nên thử nghiệm *H.pylori*. Thử nghiệm (+): điều trị
4. Bệnh nhân sử dụng aspirin liều thấp, lâu dài thử nghiệm *H.pylori* để xác định nguy cơ chảy máu do loét. Thử nghiệm (+) nên điều trị tiết trừ
5. Bệnh nhân có triệu chứng điển hình của **bệnh trào ngược dạ dày thực quản**, không có tiền căn loét dạ dày tá tràng, **không cần thử nghiệm nhiễm *H.pylori***. Tuy nhiên, nếu thử nghiệm (+), cần điều trị

Chỉ định điều trị và kiểm tra *H.pylori*

6. Bắt đầu điều trị NSAID lâu dài nên thử nghiệm *H.pylori*. Thử nghiệm (+): điều trị
7. Thiếu máu thiếu sắt không rõ nguyên nhân nên thử nghiệm *H.pylori*. Thử nghiệm (+): điều trị
8. Người lớn bị ban xuất huyết giảm tiểu cầu vô căn nên thử nghiệm *H.pylori*. Thử nghiệm (+): điều trị
9. Không đủ bằng chứng ủng hộ thử nghiệm thường quy và điều trị *H.pylori* ở người không triệu chứng có tiền căn gia đình bị ung thư dạ dày hoặc viêm dạ dày tăng lymphocyte, polyp dạ dày tăng sản và chứng tăng sản



TOA THUỐC

Phòng khám Xương khớp

Danh sách bác sĩ:

PGS.TS.BS. Đỗ Phước Hồng
PGS.TS.BS. Nguyễn Anh Tuấn
PGS TS BS Cao Thị
PGS TS BS Bùi Hồng Thiệu Khanh
(Phụ trách Phòng khám)
TS.BS. Nguyễn Thế Luyện
TS BS Võ Thành Toàn
TS BS Phạm Quang Vinh
TS.BS. Hoàng Đức Thái
TS.BS. Lê Ngọc Quyền
TS.BS. Trương Mạnh Khôi
ThS.BS. Vũ Bá Cường
ThS.BS. Nguyễn Thành Nhân
ThS.BS. Vũ Xuân Thành
ThS.BS. Nguyễn Đức Thành
ThS.BS. Dương Đình Triết
ThS.BS. Văn Đức Minh Lý
ThS BS Mai Thanh Việt
ThS BS Lê Tường Viên
ThS BS Trần Nguyễn Phương
ThS BS Nguyễn Phúc Thịnh
ThS BS Cao Bá Hương
ThS BS Quách Khang Hy
ThS BS Nguyễn Ngọc Thôi
ThS BS Hoàng Nguyễn Anh Tuấn
KSKKI Nguyễn Trung Hiếu

Họ tên : **TRẦN THỊ TUYẾT NGÀ N.**

Giới tính: Nữ, Năm sinh: 1976

Địa chỉ :

Sinh hiệu: Tần số tim: 85 L/ph, Huyết áp: 124/80 mmHg

Chẩn đoán : ĐAU LƯNG (M54) / THEO DÕI THOÁT VỊ ĐĨA ĐỆM CỘT SỐNG
THẤT LƯNG (M51.2)

- | | |
|---|---------|
| 1. Dexibuprofen (Nalgidon 400mg) | 28 viên |
| Ngày uống 2 lần, mỗi lần 1 viên , sau ăn sáng, chiều | |
| 2. Tizanidine (Synadine 4mg) | 28 viên |
| Ngày uống 2 lần, mỗi lần 1 viên , sau ăn sáng, chiều | |
| 3. Mecobalamin (Hancetax 500mcg) | 28 viên |
| Ngày uống 2 lần, mỗi lần 1 viên , sau ăn sáng, chiều | |
| 4. Poltrapa 325mg/37.5mg | 28 viên |
| Ngày uống 2 lần, mỗi lần 1 viên , sau ăn sáng, chiều | |
| 5. Pregabalin (Dalfusin 75mg) | 28 viên |
| Ngày uống 2 lần, mỗi lần 1 viên , trưa, tối trước khi ngủ | |
| 6. Hornol | 28 viên |
| Ngày uống 2 lần, mỗi lần 1 viên , sau ăn sáng, chiều | |
| 7. Diclofenac (Dobutane spray 1% 60ml) | 1 chai |
| xịt vào vùng đau ngày 3 lần, lần 2-3 nhát | |

1. Bệnh nhân này có chỉ định kiểm tra *H.pylori*?

2. Bệnh nhân này có chỉ định điều trị phòng ngừa
tổn thương dạ dày do thuốc NSAID?

Take home message

- Thuốc ức chế thụ thể Histamin H₂
- Thuốc ức chế bơm proton
- Thuốc tăng cường bảo vệ niêm mạc dạ dày
- Điều trị tiệt trừ *H. pylori*
- Kiểm tra, đánh giá sau điều trị
- Nguyên tắc điều trị, phòng ngừa

Võ Thị Mỹ Dung

mydungvothi@ump.edu.vn