

VIÊM LOÉT DẠ DÀY TÁ TRÀNG

ĐỊNH NGHĨA VÀ DỊCH TỄ

Burning epigastric pain exacerbated by fasting and improved with meals is a symptom complex associated with peptic ulcer disease (PUD)

Loét tá tràng thường gặp hơn loét dạ dày với tỉ lệ = 4:1. Loét tá tràng gặp 90% ở hành tá tràng, cách môn vị 1-3 cm, thường ở thành trước và thành sau. Trong loét dạ dày, 4% trường hợp có kèm loét tá tràng.

Tỉ lệ loét tá tràng và dạ dày đều giảm trong thời gian qua, nhưng tỉ lệ loét dạ dày có biến chứng không giảm.

SƠ LƯỢC VỀ CẤU TẠO NIÊM MẠC DẠ DÀY:

- Dạ dày có 4 vùng: tâm vị, đáy vị, thân vị, hang-môn vị; mỗi vùng chứa một loại tuyến đặc trưng khác nhau. Tâm vị chỉ chứa <5% tuyến dạ dày (*gastric gland*) nhưng chủ yếu chứa các tế bào tiết nhầy và tế bào nội tiết. Thân vị và đáy vị chứa khoảng 75% tuyến dạ dày, có cổ tuyến chứa tế bào tiết nhầy, có tế bào thành, tế bào chính, tế bào *enterochromaffin* và tế bào *enterochromaffin-like*.

Hang môn vị thì có chứa các tế bào G tiết gastrin.

- **Tế bào thành**: tiết dịch vị và yếu tố nội tại; thông qua các hệ thống ống túi nội bào, các vi nhung mao ở màng đỉnh (những vi nhung mao này ngấn khi tế bào thành không hoạt động, sẽ dài khi tế bào thành hoạt động), và bơm **H⁺-K⁺-ATPase** nằm ở hệ thống ống túi nội bào và vi nhung mao

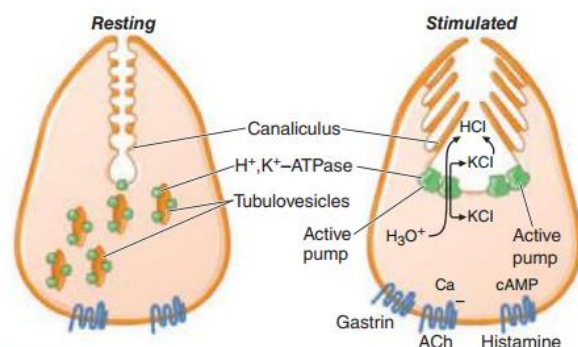


FIGURE 348-2 Gastric parietal cell undergoing transformation after secretagogue-mediated stimulation. cAMP, cyclic adenosine monophosphate. (Adapted from SJ Hersey, G Sachs: *Physiol Rev* 75:155, 1995.)

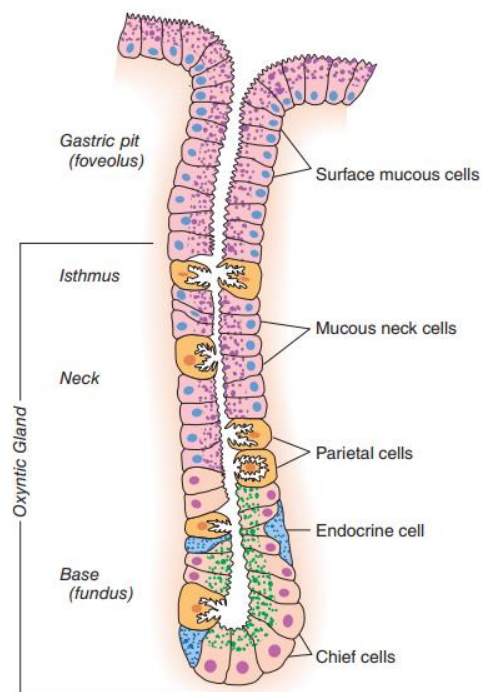


FIGURE 348-1 Diagrammatic representation of the oxyntic gastric

- **Tế bào chính (Chief cells)** tiết ra **pepsinogen**, trong pH của dạ dày sẽ biến đổi thành pepsin.

- Lớp niêm mạc dạ dày được bảo vệ khỏi sự phá hủy bởi acid dạ dày nhờ hàng rào **chất nhày dạ dày ruột non (gastroduodenal mucosal defense)**, hàng rào này có ba lớp: trước niêm mạc, niêm mạc và sau niêm mạc.

+ **Trước niêm mạc**: Gồm lớp chất nhầy, là lớp carbonate-phospholipid, giúp trung hòa dịch vị và tạo một môi trường pH thích hợp ở bề mặt niêm mạc.

+ **Lớp niêm mạc:** Là bề mặt niêm mạc, chế tiết ra carbonate, chế tiết chất nhầy, có các kênh vận chuyển ion, các liên kết chặt. Ngoài ra, lớp bề mặt niêm mạc còn chế tiết các protein shock nhiệt để bảo vệ dạ dày khỏi những tổn thương về nhiệt độ, các chất độc oxy hóa và các tổn thương do stress; các peptides trefoil và các cathelicidins đóng vai trò quan trọng trong việc bảo vệ và tái tạo niêm mạc dạ dày. Các hóa chất trung gian đóng vai trò quan trọng: EGF, TGF- α , FGF, VEGF. Quá trình hồi phục của niêm mạc dạ dày còn có sự đóng góp của prostaglandins. Một điều thú vị nữa là khi các tác nhân phá hủy được lớp trước niêm mạc, khi phá hủy lớp niêm mạc thì các tế bào biểu mô dạ dày sẽ tạo thành một bờ viền xung quanh để giới hạn vùng tổn thương.

+ **Lớp dưới niêm:** Đóng vai trò quan trọng nhất là các vi mạch, giúp cung cấp HCO_3^- , cung cấp oxy và dinh dưỡng để phá hủy các sản phẩm phụ độc hại.

- **Prostaglandins** đóng một vai trò khá quan trọng trong việc tái tạo niêm mạc dạ dày cũng như trong quá trình viêm ở dạ dày. Prostaglandins là sản phẩm chuyển hóa của arachidonic acid thông qua men phospholipase A_2 và cyclooxygenase (COX). Có hai loại COX: **COX-1 có ở các tế bào nội mô, thận, dạ dày, tiểu cầu**, giúp quá trình **tăng sinh và tân sinh tế bào**, đảm bảo chức năng; còn **COX-2 được kích hoạt bởi quá trình viêm và được tổng hợp ở đại thực bào, leukocytes, fibroblasts, and synovial cells**. Các thuốc NSAIDs tác động ức chế lên thụ thể của COX-2 nên ngăn cản quá trình viêm, tuy nhiên, nó có thể ức chế COX-1 dẫn tới giảm quá trình tân sinh và giảm chức năng của các tế bào nếu trên nên dẫn tới loét dạ dày, rối loạn chức năng thận,... Tuy nhiên, thuốc chọn lọc COX-2 lại làm gia tăng nguy cơ bệnh tim mạch như nhồi máu cơ tim nên hiện giờ đã bị FDA cấm sử dụng trên thị trường (ví dụ như *valdecoxib* và *rofecoxib*).

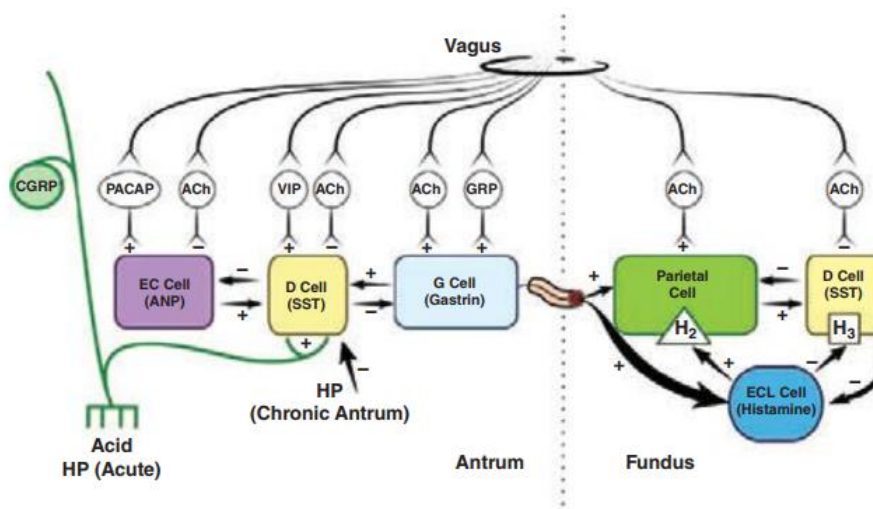


FIGURE 348-5 Regulation of gastric acid secretion at the cellular level. ACh, acetylcholine; ANP, atrial natriuretic peptide; CGRP, calcitonin gene-related peptide; EC, enterochromaffin; ECL, enterochromaffin-like; GRP, gastrin-releasing peptide; PACAP, pituitary adenylate-cyclase activating peptide; SST, somatostatin; VIP, vasoactive intestinal peptide.

SINH LÝ BỆNH CỦA LOÉT DẠ DÀY:

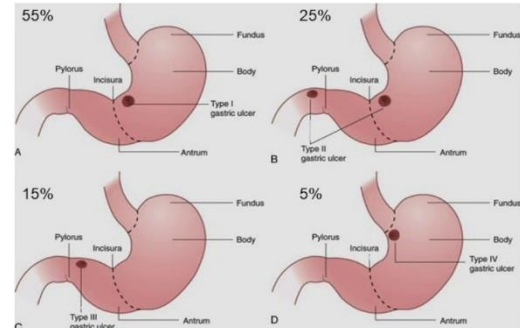
- **Vết loét** được định nghĩa là sự phá vỡ của **lớp niêm mạc > 5 mm** và sâu tới lớp **dưới niêm mạc**.

- *Helicobacter pylori* và sử dụng thuốc NSAIDs là nguyên nhân **hàng đầu** gây loét dạ dày tá tràng, ngoài ra còn có COPD, suy giảm chức năng thận, sử dụng thuốc lá, tuổi già, **≥ 3 lần đi khám bác sĩ trong năm**, bệnh mạch vành, đái tháo đường, stress.

- Loét dạ dày được chia làm 4 loại: (Daintree-Johnson)

- Loại I: Xảy ra ở thân vị, acid thấp
- Loại II: Xảy ra ở hang vị, môn vị, acid trung bình
- Loại III: xảy ra ở 3cm của môn vị, acid cao
- Loại IV: xảy ra ở tâm vị, acid thấp.
- Loại V: Liên quan đến thuốc (như NSAIDs), có thể bất kỳ vị trí nào.

Daintree Johnson Classification



- **Loét kháng trị:** Là loét dạ dày không lành sau 12 tuần, loét tá tràng không lành sau 8 tuần điều trị.

- BAO và MAO dạ dày:

- BAO – basal acid output:
 - OR = 3.5 đối với loét tá tràng nếu tăng.
 - **> 15 ml/giờ là đối tượng nguy cơ cao**
- MAO – maximal acid output:
 - OR = 7 đối với loét tá tràng.

1. *Helicobacter pylori*:

Helicobacter pylori là

Hp gây viêm loét dạ dày có hai nhóm cơ chế chính là **bản thân vi khuẩn** và **yếu tố di truyền**. Vi khuẩn Hp mang **gene Cag A** sẽ là **vi khuẩn mang độc lực**. Ở viêm dạ dày cấp, vi khuẩn này **ức chế trực tiếp bơm $H^+-K^+-ATPase$ thông qua cơ chế phụ thuộc Cag A** nên giảm nồng độ acid được tiết ra ở niêm mạc dạ dày, đồng thời **urease** được tạo ra bởi vi khuẩn nằm trong dịch acid tạo ra NH_3 phá hủy các tế bào biểu mô.

- **Khi viêm mạn tính,**

(1) nếu HCl tăng tiết thì viêm loét hang vị chiếm ưu thế, hay

(2) nếu giảm tiết HCl thì tình trạng viêm teo dạ dày ở bờ cong vị chiếm ưu thế (xem hình bên, Figure 348-8).

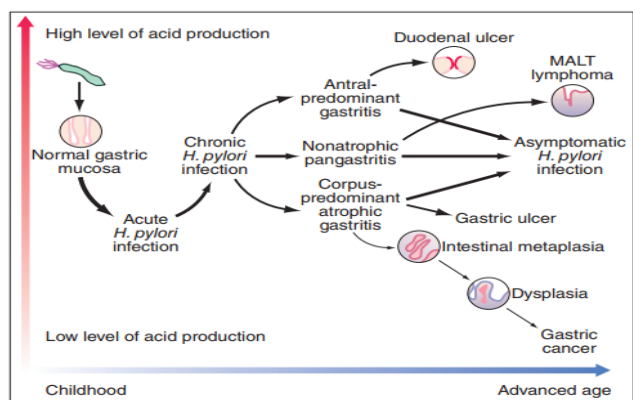


FIGURE 348-8 Natural history of *H. pylori* infection. MALT, mucosal-associated lymphoid tissue. (Used with permission from S Suerbaum, P Michetti: *N Engl J Med* 347:1175, 2002.)

- Hp còn tạo men proteases và phospholipases làm phá hủy các chất ở lớp chất nhầy => phá hủy thành phần bảo vệ trước niêm mạc.
- Hp tạo hóa ứng động cho neutrophils và monocytes => góp phần phá hủy niêm mạc dạ dày.
- Hp trình diện yếu tố kết dính OMPs like Bab A => VK kết dính với tế bào biểu mô dạ dày.
- Hp tồn tại ở 2 dạng chính là: dạng xoắn khuẩn và dạng cầu khuẩn (coccoid). Dạng xoắn khuẩn được cho là dạng gây nhiễm, còn dạng cầu khuẩn là dạng tiềm ẩn của Hp ở môi trường khắc nghiệt hơn. Dạng xoắn khuẩn sản xuất urease, mucolytics... còn dạng cầu khuẩn thì hình như không. Do đó, để chẩn đoán chính xác nhiễm Hp thì cần phải ngưng *antacids*, *kháng sinh* một khoảng thời gian.
- Để lý giải về việc tại sao Hp có liên quan tới loét tá tràng, vẫn còn nhiều giả thiết và chưa giải thiết nào được chứng minh là đúng hoàn toàn: yếu tố đặc biệt của vi khuẩn là *DU-promoting gene A (dupA)*, chuyển sản dạ dày ở tá tràng, nhiễm trùng Hp môn vị.
- Tuy liên quan đến loét dạ dày có cơ chế xác định hơn, nhưng chỉ khoảng 70% loét dạ dày có Hp (+) còn tới 95% loét tá tràng có Hp (+). Có đến 85% nhiễm Hp dạ dày không có triệu chứng.

2. NSAIDs:

- **15-30%** bệnh nhân sử dụng thuốc NSAIDs thường xuyên có loét dạ dày tá tràng, trong đó loét dạ dày gặp nhiều hơn loét tá tràng.
- Không có liều nào an toàn tuyệt đối cho dạ dày, ngay cả một liều aspirin 75 mg/day đã có thể có tổn thương dạ dày.
- Bệnh và các yếu tố đi kèm làm gia tăng tình trạng bệnh là: sử dụng corticoid, sử dụng liều cao hoặc nhiều loại NSAIDs, tuổi cao, tiền căn bị loét, sử dụng thuốc kháng đông đi kèm, hoặc dùng clopidogrel, bệnh nặng xảy ra đồng thời.

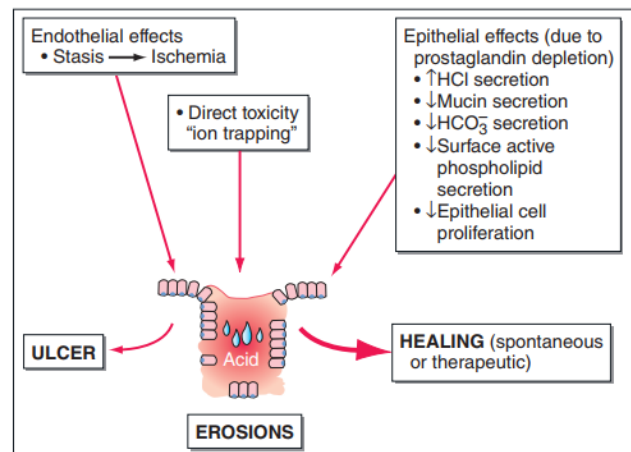


FIGURE 348-9 Mechanisms by which nonsteroidal anti-inflammatory drugs may induce mucosal injury. (Adapted from J Scheiman et al: J Clin Outcomes Management 3:23, 1996. Copyright 2003 Turner White Communications, Inc., www.turner-white.com. Used with permission.)

- **Sinh lý bệnh:** NSAIDs và aspirin đều là những acid yếu và tan trong lipid, nên có thể dễ dàng di chuyển qua lớp chất nhầy đến lớp niêm mạc và phá hủy niêm mạc. Quan trọng hơn là tác dụng lên trên thụ thể COX-1 gây giảm khả năng tăng sinh niêm mạc dạ dày.
- Ngoài ra, người ta còn thấy sự liên quan giữa NSAIDs và H.pylori. NSAIDs góp phần phá hủy lớp HCO₃⁻ bảo vệ niêm mạc dạ dày, làm cho Hp dễ dàng phát triển hơn.

Nguy cơ tổn thương đường tiêu hóa do NSAIDs

Nguy cơ cao	Nguy cơ trung bình (≤ 2 YTNC)	Nguy cơ thấp
-------------	-------------------------------	--------------

– Tiền căn loét có biến chứng, đặc biệt mới xảy ra. – ≥ 3 yếu tố nguy cơ bên cạnh.	(1) Tuổi > 65. (2) NSAIDs liều cao. (3) Loét không có biến chứng (4) Dùng đồng thời Apsirin, corticoid, kháng đông	Không có yếu tố nguy cơ
--	---	-------------------------

3. Không liên quan tới NSAIDs và *H.pylori*:

- **Hút thuốc lá:** Làm giảm tốc độ hồi phục, giảm đáp ứng với điều trị và gia tăng các biến chứng của loét dạ dày tá tràng như thủng dạ dày. Hút thuốc làm thay đổi khả năng tổng xuất của dạ dày, giảm tiết carbonate, tăng nguy cơ nhiễm HP và tạo ra các gốc tự do độc hại tế bào.

- **Gene:** Nghiên cứu cho thấy người nhóm máu O có nguy cơ nhiễm HP cao, có thể do HP thích bám vào antigen nhóm máu O.

- **Bệnh đồng mắc:**

+ **Bệnh đồng mắc có mối liên hệ cao:** (1) tuổi cao, (2) bệnh phổi mạn tính, (3) suy thận mạn, (4) xơ gan, (5) sỏi thận, (6) thiếu alpha 1 – antitrypsin, (7) *systemic mastocytosis*.

+ **Bệnh đồng mắc có thể có liên quan:** (1) cường giáp, (2) bệnh mạch vành, (3) đa hồng cầu, (4) viêm tụy mạn, (5) uống rượu bia, (6) béo phì, (8) ≥ 3 lần khám bác sĩ một năm.

- **Rượu:** Sử dụng rượu ở nồng độ cao làm giảm tiết acid, nếu độ cồn < 10% sẽ không làm tổn thương niêm mạc.

- **Chấn động tâm lý:** loét tá tràng vì tăng tiết acid cơ bản.

- **Phỏng toàn thân:** Loét Curling.

- **Chấn thương/bướu não:** Loét Cushing.

- Các nghiên cứu cho thấy không có mối liên hệ giữa chế độ món ăn (cà phê, bia, sữa, cay) làm tăng nguy cơ loét dạ dày tá tràng.

TABLE 348-1 CAUSES OF ULCERS NOT CAUSED BY <i>HELICOBACTER PYLORI</i> AND NSAIDs	
Pathogenesis of Non-Hp and Non-NSAID Ulcer Disease	
Infection	
	Cytomegalovirus
	Herpes simplex virus
	<i>Helicobacter heilmannii</i>
Drug/Toxin	
	Bisphosphonates
	Chemotherapy
	Clopidogrel
	Crack cocaine
	Glucocorticoids (when combined with NSAIDs)
	Mycophenolate mofetil
	Potassium chloride
Miscellaneous	
	Basophilia in myeloproliferative disease
	Duodenal obstruction (e.g., annular pancreas)
	Infiltrating disease
	Ischemia
	Radiation therapy
	Eosinophilic infiltration
	Sarcoidosis
	Crohn's disease
	Idiopathic hypersecretory state

Abbreviations: Hp, *H. pylori*; NSAIDs, nonsteroidal anti-inflammatory drugs.

LÂM SÀNG:

1. Bệnh sử:

Đau bụng: **Cơ đau điển hình** của bệnh nhân có viêm loét dạ dày – tá tràng là đau vùng thượng vị, kiểu nóng rát, râm ran, hay cảm giác xót bụng. Một vài đặc điểm lâm sàng để phân biệt GU và DU là: DU có đau thường xảy ra *sau khi ăn 90 phút đến 3 giờ*, và giảm đau sau khi ăn hay sử dụng thuốc antacids, **hai phần ba** số người bị DU có những **cơn đau khiến phải tỉnh giấc khi ngủ (thường từ giữa đêm đến 3 giờ sáng)**, đây là một triệu chứng phân biệt quan trọng, tuy nhiên lại có 1/3 số người có triệu chứng trên mà thuộc nhóm NUD (*functional/essential dyspepsia*). Ngoài ra, bệnh nhân bị GU thường bị đau sau khi ăn, hay buồn nôn và nôn hơn bệnh nhân có DU. Cơ chế của cơn đau bụng chưa được hiểu rõ, có thể là do acid kích thích các thụ thể hóa học ở tá tràng và làm nó nhạy cảm hơn với các acid mật và pepsin, cũng có thể do thay đổi khả năng di động của dạ dày tá tràng. (GU: loét dạ dày, DU: loét tá tràng)

Đau do viêm loét dạ dày thường đau thượng vị lệch trái. Còn đau do viêm loét tá tràng thường đau thượng vị lệch phải, hạ sườn phải, có thể lan sau lưng.

Phân biệt đau do loét dạ dày, loét tá tràng	
Loét dạ dày	Loét tá tràng
Thượng vị lệch trái	Thượng vị lệch phải, HSP, lan sau lưng.
Đau âm ỉ cả ngày, tăng lên khi ăn	Đau tăng khi đói, sau ăn 2-3h.
Giảm đau ít khi dùng antacids	Giảm đau rõ rệt khi dùng antacids, sau ăn
	30-80% đau về đêm,

- Buồn nôn, nôn.
- Khó tiêu: (dyspepsia: cũng có một nghĩa nữa là cơn đau)
- Ợ nóng, cảm giác nóng rát sau xương ức.
- Triệu chứng của thiếu máu, sụt cân.
- Nếu cơn đau còn tăng hơn khi ăn, hay buồn nôn và nôn ra thức ăn chưa tiêu hóa gợi ý một tình trạng tắc nghẽn đường thoát dạ dày.
- Nếu cơn đau dai dẳng, nhưng đột này lại không giảm khi uống antacids hay sau khi ăn hoặc lan ra sau lưng thì nghi ngờ có thủng vết loét (có thể đến tụy, nguyên văn: *penetrating ulcer (pancreas)*).
- Một vài bệnh nhân vô BN với bệnh cảnh của các biến chứng của loét dạ dày tá tràng như: đau bụng dữ dội của thủng dạ dày do loét; ói ra máu, tiêu phân đen do xuất huyết tiêu hóa,...
- Bình thường, tổn thương ở tá tràng thường là loét tá tràng, còn tổn thương ở dạ dày thường gặp viêm dạ dày hơn loét dạ dày, nên chẩn đoán phân biệt với nhau thường là loét tá tràng, viêm dạ dày.

2. Khám:

- Có thể có **ấn đau vùng thượng vị**, đề kháng vùng thượng vị, tuy nhiên những dấu hiệu này không đặc hiệu.
- Khám lâm sàng có ích cho việc tìm những biến chứng của viêm loét dạ dày tá tràng, như: *mất nước nhịp tim nhanh, hạ huyết áp tư thế* do ói hay chảy máu vết loét, *dấu ọc ạch* trong hẹp môn vị,...

3. Chẩn đoán xác định:

a. Sử dụng X-quang cản quang với Barium:

- Có độ nhạy và độ đặc hiệu >80%, nhưng giảm đối với những vết loét < 5mm.

b. Nội soi dạ dày:

- Nội soi dạ dày có độ nhạy và độ đặc hiệu cao nhất để chẩn đoán viêm loét dạ dày tá tràng và biến chứng.
- Chẩn đoán Hp bằng Clo test = Campylobacter-like organism test hay còn gọi là **Rapid urease Test**.
 - Một mẫu mô được lấy, ngâm vào dung dịch urea và chất chỉ thị màu, NH₃ sinh ra, đổi màu dung dịch sang hồng thì mẫu dương tính.

c. Các test khác: Có độ nhạy và độ đặc hiệu cao, >90-95%.

- **Huyết thanh miễn dịch:** Giúp ích trong chẩn đoán, nhưng không giúp theo dõi hiệu quả của việc điều trị.

- **Test hơi thở với C¹³ và C¹⁴:** Hiệu quả trong việc chẩn đoán và theo dõi điều trị, tuy nhiên nguy cơ tiếp xúc với phóng xạ mức độ nhẹ.

- **Kháng nguyên của HP trong phân:** Rẻ tiền, tiện lợi. Có thể dùng để theo dõi điều trị, nhưng không hiệu quả bằng test hơi thở.

- **Xét nghiệm CIM** = current infection marker:

- Sử dụng kháng nguyên CIM, để phát hiện kháng thể IgG, giúp dự đoán có IgG hay không, nếu có thì có rất nhiều khả năng đang nhiễm Hp dạng hoạt động.
- Độ nhạy: 96%, độ đặc hiệu: 92%.

Lưu ý: Trước khi làm xét nghiệm, cần cho bệnh nhân ngưng sử dụng Bismuth ít nhất 4 tuần, kháng sinh ít nhất 4 tuần, và ngừng sử dụng PPIs ít nhất 2 tuần.

4. Biến chứng:

Test	Sensitivity/ Specificity, %	Comments
Invasive (Endoscopy/Biopsy Required)		
Rapid urease	80–95/95–100	Simple, false negative with recent use of PPIs, antibiotics, or bismuth compounds
Histology	80–90/>95	Requires pathology processing and staining; provides histologic information
Culture	—/—	Time-consuming, expensive, dependent on experience; allows determination of antibiotic susceptibility
Noninvasive		
Serology	>80/>90	Inexpensive, convenient; not useful for early follow-up
Urea breath test	>90/>90	Simple, rapid; useful for early follow-up; false negatives with recent therapy (see rapid urease test); exposure to low-dose radiation with ¹⁴ C test
Stool antigen	>90/>90	Inexpensive, convenient

Abbreviation: PPIs, proton pump inhibitors.

a. Xuất huyết dạ dày tá tràng:

- **Biến chứng thường gặp nhất**, ở khoảng 15% bệnh nhân có loét dạ dày tá tràng.
- Những người từ 60 tuổi trở lên và những người có sử dụng thuốc NSAIDs có nguy cơ tăng lên.
- Tỷ lệ tử vong từ 5-10%, có tới 80% người tử vong do suy đa cơ quan, biến chứng hô hấp, và các yếu tố ác tính khác.
- Có tới 20% người xuất huyết dạ dày tá tràng mà không có bất cứ một triệu chứng báo hiệu báo trước nào.

b. Thủng dạ dày tá tràng:

- **Biến chứng thường gặp thứ hai**, ở khoảng 6-7% bệnh nhân loét dạ dày tá tràng.
- Tá tràng thường thủng về phía sau gây viêm tụy cấp; còn dạ dày thường thủng về bên trái, ảnh hưởng đến thùy trái của gan
- Đôi khi còn có lỗ dò dạ dày – kết tràng.

c. Tắc nghẽn đường ra dạ dày:

- Là biến chứng hiếm gặp nhất, thường thứ phát do phát triển viêm và phù vùng môn vị do loét, có thể chữa lành bằng cách giải quyết ổ loét.
- Ngày xưa, loét dạ dày, loét tá tràng là nguyên nhân thường gặp nhất của hẹp môn vị hay hẹp đường thoát dạ dày tá tràng. Hiện nay nhờ hiệu quả điều trị nên giảm dần rồi.

d. Viêm tụy cấp:

- Xảy ra khi ổ loét ở mặt sau hành tá tràng hoặc dạ dày thủng rò vào tụy, phá hủy nhu mô tụy.

5. Chẩn đoán phân biệt:

- NUD: *functional dyspepsia*, đau bụng chức năng, nhưng người này có những cơn đau bụng ở thượng vị nhưng không có bất cứ ổ loét nào. Cơ chế chưa rõ.
- Trào ngược dạ dày thực quản.
- Khối u dạ dày.
- Bệnh mạch máu, bệnh gan tụy mật, bệnh Crohn dạ dày tá tràng.
- Nhồi máu cơ tim cấp thành dưới.
- Viêm túi mật, sỏi túi mật cấp.

ĐIỀU TRỊ:

Chia làm 2 nhóm thuốc:

(1) Tác động vào yếu tố phá hủy:

- Giảm tác động của acid: PPIs, anti-H2, Antacid, ức chế thụ thể cholin.

- Tiệt trừ *Helicobacter pylori*: Kháng sinh, bismuth.

(2) Tăng khả năng bảo vệ niêm mạc dạ dày:

1. Tác động vào yếu tố phá hủy:

- Trung hòa acid: Đây là thuốc không hòa tan.
 - Nhôm (hydroxide, phosphate): Gây táo bón, tăng Al máu ở suy thận,...
 - Magnesium (hydroxide): Gây tiêu chảy, tăng Mg máu ở suy thận.
 - Maalox kết hợp cả 2.
 - Trung hòa acid, không tráng dạ dày, ức chế phân giải protein của pepsine, **tăng trương lực cơ thắt thực quản dưới** (nên GERD dùng cũng được).
 - Thời gian tác dụng: Nhanh sau 5-10 phút => giảm đau nhanh.
 - Thời gian dùng: 1 giờ trước ăn, 2 giờ sau ăn, và trước ngủ 1 h => 7 gói/ngày.
 - Phosphalugel 1 gói x 7, trước ăn 1 giờ, sau ăn 2h, và trước ngủ 1h.
 - Phối hợp PPIs tốt hơn.
- Ức chế H₂: Cimetidine, Ranitidine, Famotidine, Nizatidine.
 - Ức chế tiết dịch dạ dày lúc đói, ban đêm, do thức ăn, cà phê, insulin, vào buổi tối.
 - Phối hợp với PPIs thì uống vào buổi tối.
 - Cimetidine 800 mg 1-2 viên (u) trước ngủ.
 - Ranitidine 150 mg 1-2 viên (u) trước ngủ (bị thu hồi nên cần chú ý)
 - Cần điều chỉnh liều ở BN có chức năng thận giảm.
 - Tác dụng phụ: Nhức đầu, chóng mặt, ảo giác, buồn ngủ, buồn nôn, tiêu chảy, táo bón...

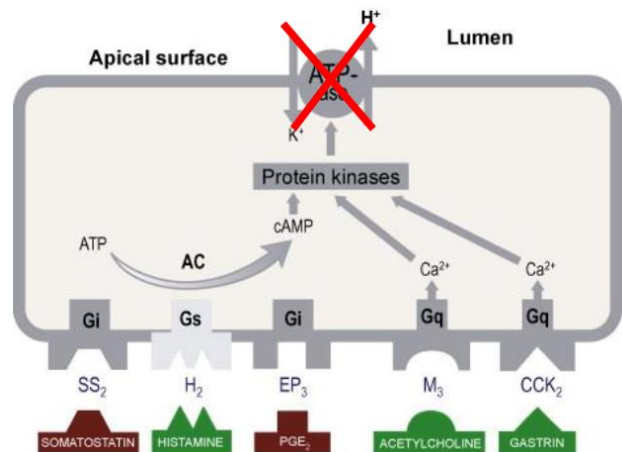


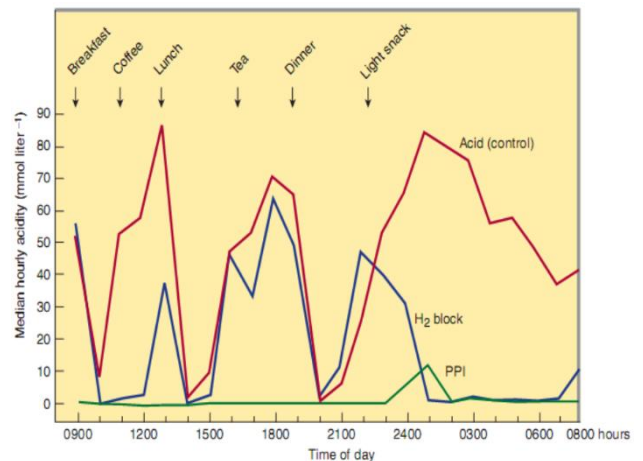
TABLE 62-1 Clinical comparisons of H₂-receptor blockers.

Drug	Relative Potency	Dose to Achieve > 50% Acid Inhibition for 10 Hours	Usual Dose for Acute Duodenal or Gastric Ulcer	Usual Dose for Gastroesophageal Reflux Disease	Usual Dose for Prevention of Stress-Related Bleeding
Cimetidine	1	400-800 mg	800 mg HS or 400 mg bid	800 mg bid	50 mg/h continuous infusion
Ranitidine	4-10	150 mg	300 mg HS or 150 mg bid	150 mg bid	6.25 mg/h continuous infusion or 50 mg IV every 6-8 h
Nizatidine	4-10	150 mg	300 mg HS or 150 mg bid	150 mg bid	Not available
Famotidine	20-50	20 mg	40 mg HS or 20 mg bid	20 mg bid	20 mg IV every 12 h

- PPIs:

- Lansoprazole và Esomeprazole bị giảm hấp thu 50% khi ăn, còn **Pantoprazole không bị ảnh hưởng bởi bữa ăn**. Nên mới có khuyến cáo dùng vào buổi sáng, trước ăn 30-60 phút (đương nhiên 1 phần vì tác dụng kéo dài 1 ngày).
- Liều: Ome = Esome 20 mg, Pantoprazole 40 mg, Lansoprazole 30 mg.
- Chuyển hóa **chủ yếu ở gan**. Tương tác thuốc thì *pantoprazole* ít tương tác nhất.
- Ức chế hoàn toàn bơm proton, cần **khoảng 1-5 ngày (Lợi thôi)** bao nhiêu để ức chế hoàn toàn, sau khi ngưng thì cũng cần 1-5 ngày để trở lại như thường.
- Tuy nhiên, vẫn còn **10% bơm hoạt động**, đó là các bơm chịu trách nhiệm vào buổi tối.

Agent	Ome	Lan	Pan	Rabe	Eso
Dosage	20	30	40	20	40
Protein binding (%)	96	97–99	98	95–98	97
Bioavailability	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



- Esomeprozole ức chế bơm proton mạnh nhất, có thời gian pH > 4 lâu nhất và có độ pH trung bình cao nhất. Pantoprazole có tác dụng yếu nhất về 2 tiêu chí trên.
- Vì sao T_{1/2} ngắn mà lại dùng 1 lần mỗi ngày? Vì PPIs là ức chế không hồi phục, nên sẽ ức chế toàn bộ bơm proton khi vô máu rồi.
- Tác dụng phụ: Thiếu vitamin B12 (do acid thủy phân V.B12 từ protein ăn vào, tế bào thành tiết yếu tố nội tại), thiếu Fe (giảm acid, giảm oxy hóa ferrous sang ferric để hấp thu), thiếu magnesium, vi khuẩn ruột non tăng sinh quá mức, tăng nguy cơ nhiễm *Clostridium difficile*...

- Thuốc ức chế thụ thể acetylcholine:

- Không có tác dụng liền sẹo nhanh, tác dụng lên M1 và M2 receptors.
- Chống chỉ định: tăng nhãn áp, buồn nôn tiền liệt tuyến, hẹp môn vị.
- Banthine 20-30 mg x 3 (u); Probanthine 20-30 mg x 3 (u).

2. Thuốc bảo vệ niêm mạc dạ dày:

- Sucrafate: không hấp thu qua tiêu hóa

- **Không dùng với suy thận (vì một lượng nhỏ nhuôm bị hấp thu)**, không dùng chung với antacids chứa nhuôm (phosphalugel).
- Tác dụng với HCl => màng nhầy => bao phủ vết loét **tối 6h**, kích thích sản xuất PGE2.

- Liều tải: Sucrafate 1 g 1 gói x 4 lúc đói.
- Liều duy trì: Sucrafate 1 g 1 gói x 2 lúc đói.
- Tác dụng phụ: táo bón.
- Không ảnh hưởng đến cung lượng dạ dày, nồng độ acid.
- **Bismuth:** Hấp thu qua đường tiêu hóa rất nhỏ.
 - pH < 5, bismuth thành chelate => bao phủ niêm mạc, màng che phủ bảo vệ vết loét.
 - Ngăn trào ngược H⁺, tăng bicarbonate tá tràng, tăng tiết nhầy, tăng PGE2 và hoạt động của prostaglandin.
 - Diệt khuẩn trực tiếp.
 - **Chống chỉ định: suy thận nặng**
 - Bismuth subcitrat 120 mg x 4 hoặc 120 mg x 2, uống trước ăn hoặc sau ăn 2h.
 - Dùng trong điều trị Hp phải dùng liều cao: 120 mg x 4.
 - Giảm hấp thụ sắt, calcium. Omeprazole tăng hấp thụ bismuth lên 3 lần.
- Misoprostol:
 - Chỉ định: Giảm nguy cơ loét dạ dày do dùng NSAIDs ở những BN:
 - Nguy cơ cao biến chứng của loét dạ dày.
 - Nguy cơ cao loét dạ dày.
 - Tiền căn loét dạ dày.
 - Bản chất là *Prostaglandin E2*.
 - Chống chỉ định: dị ứng với prostaglandin, có thai.
 - Tác dụng phụ: Đau bụng, tiêu chảy, nôn ói.

- Rebamipide:

3. Thuốc chống co thắt – tăng nhu động:

- Metoclopramide:
- Itopride.
- Nospa
- Buscopan:
- Bổ sung vitamin B1, B6, A, C, U.

4. Điều trị loét trừ Hp

Nguyên tắc để đạt hiệu quả điều trị cao (>80%):

- Ức chế bơm proton mạnh: PPIs.
- Phối hợp kháng sinh: ≥ 2 loại kháng sinh, có tác dụng hiệp đồng, kháng thuốc thấp.
- Kháng sinh ít bị phá hủy trong acid, lưu lại trong dạ dày càng lâu càng tốt.

Các phác đồ điều trị

- Phác đồ hàng đầu:

- 4 thuốc có bismuth: PPIs, Bismuth, tetracycline, metronidazole hoặc
- 3 thuốc: PPIs, clarithromycin, amoxicillin **hoặc** metronidazole. (Phác đồ duy nhất FDA chấp nhận), thời gian 14 ngày.

– Phác đồ cứu vãn:

- Tùy thuộc vào phác đồ trước đó đã lựa chọn là gì.
- Nếu lựa chọn 1 trong 2 phác đồ ban đầu, thì có thể đổi sang phác đồ còn lại, hoặc
- Phác đồ có **levofloxacin**: Levofloxacin, PPIs và amoxicillin. Thời gian 14 ngày.

– Thời gian sử dụng:

- Kháng sinh: hầu hết 10-14 ngày.
- PPIs: kéo dài hơn. Thời gian dùng để lành loét.
 - Loét dạ dày: 12 tuần.
 - Loét tá tràng: 8 tuần.

Đánh giá điều trị

Các test có thể thực hiện:

- Nội soi dạ dày làm Clo test, khảo sát mô học, cấy, PCR.
 - **Nội soi lại sau 8 tuần điều trị ở BN loét dạ dày.**
- Không xâm lấn: Kháng nguyên trong phân, test hơi thở, CIM.
- Ngưng kháng sinh ít nhất 4 tuần, PPIs ít nhất 2 tuần.
- Loét tá tràng không cần nội soi lại.

Loét không lành/Hp vẫn (+):

- Vi khuẩn kháng thuốc.
- Không tuân thủ dùng thuốc.
- Vẫn còn sử dụng **thuốc lá, dùng NSAIDs, aspirin.**
- Loét ác tính.
- Loét thủng bít.
- Hội chứng Zollinger-Ellison (bướu tiết gastrin).

Regimen	Drugs (doses)	Dosing frequency	Duration (days)	FDA approval
Clarithromycin triple	PPI (standard or double dose)	BID	14	Yes ^a
	Clarithromycin (500 mg)			
	Amoxicillin (1 grm) or Metronidazole (500 mg TID)			
Bismuth quadruple	PPI (standard dose)	BID	10–14	No ^b
	Bismuth subcitrate (120–300 mg) or subsalicylate (300 mg)	QID		
	Tetracycline (500 mg)	QID		
	Metronidazole (250–500 mg)	QID (250)		
		TID to QID (500)		
Concomitant	PPI (standard dose)	BID	10–14	No
	Clarithromycin (500 mg)			
	Amoxicillin (1 grm)			
	Nitroimidazole (500 mg) ^c			
Sequential	PPI (standard dose)+Amoxicillin (1 grm)	BID	5–7	No
	PPI, Clarithromycin (500 mg)+Nitroimidazole (500 mg) ^c	BID	5–7	
Hybrid	PPI (standard dose)+Amox (1 grm)	BID	7	No
	PPI, Amox, Clarithromycin (500 mg), Nitroimidazole (500 mg) ^c	BID	7	
Levofloxacin triple	PPI (standard dose)	BID	10–14	No
	Levofloxacin (500 mg)	QD		
	Amox (1 grm)	BID		
Levofloxacin sequential	PPI (standard or double dose)+Amox (1 grm)	BID	5–7	No
	PPI, Amox, Levofloxacin (500 mg QD), Nitroimidazole (500 mg) ^c	BID	5–7	
LOAD	Levofloxacin (250 mg)	QD	7–10	No
	PPI (double dose)	QD		
	Nitazoxanide (500 mg)	BID		
	Doxycycline (100 mg)	QD		
BID, twice daily; FDA, Food and Drug Administration; PPI, proton pump inhibitor; TID, three times daily; QD, once daily; QID, four times daily. ^a Several PPI, clarithromycin, and amoxicillin combinations have achieved FDA approval. PPI, clarithromycin and metronidazole is not an FDA-approved treatment regimen. ^b PPI, bismuth, tetracycline, and metronidazole prescribed separately is not an FDA-approved treatment regimen. However, Pylera, a combination product containing bismuth subcitrate, tetracycline, and metronidazole combined with a PPI for 10 days is an FDA-approved treatment regimen. ^c Metronidazole or tinidazole.				

Bảng 1 Phác đồ điều trị Hp lần đầu

Regimen	Drugs (doses)	Dosing frequency	Duration (Days)	FDA approval
Bismuth quadruple	PPI (standard dose)	BID	14	No ^a
	Bismuth subcitrate (120–300 mg) or subsalicylate (300 mg)	QID		
	Tetracycline (500 mg)	QID		
	Metronidazole (500 mg)	TID or QID		
Levofloxacin triple	PPI (standard dose)	BID	14	No
	Levofloxacin (500 mg)	QD		
	Amox (1 gm)	BID		
Concomitant	PPI (standard dose)	BID	10–14	No
	Clarithromycin (500 mg)	BID		
	Amoxicillin (1 gm)	BID		
	Nitroimidazole (500 mg)	BID or TID		
Rifabutin triple	PPI (standard dose)	BID	10	No
	Rifabutin (300 mg)	QD		
	Amox (1 gm)	BID		
High-dose dual	PPI (standard to double dose)	TID or QID	14	No
	Amox (1 gm TID or 750 mg QID)	TID or QID		

BID, twice daily; FDA, Food and Drug Administration; PPI, proton pump inhibitor; TID, three times daily; QD, once daily; QID, four times daily.
^aPPI, bismuth, tetracycline, and metronidazole prescribed separately is not an FDA-approved treatment regimen. However, Pylera, a combination product containing bismuth subcitrate, tetracycline, and metronidazole combined with a PPI for 10 days is an FDA-approved treatment regimen.

Bảng 2 Phác đồ cứu vãn Hp

Phẫu thuật**Thay đổi lối sống****Phòng ngừa****Khi nào nên được xét nghiệm Hp**

- Triệu chứng đường tiêu hóa: gợi ý loét dạ dày-tá tràng, rối loạn tiêu hóa, nên xét nghiệm Hp. Dương tính thì điều trị.
- Nội soi dạ dày ở BN khó tiêu => clo test luôn => dương tính thì điều trị.
- Sử dụng aspirin kéo dài, bắt đầu điều trị NSAIDs kéo dài => thử nghiệm Hp. Dương tính thì điều trị.
- Thiếu máu thiếu sắt không rõ nguyên nhân, xuất huyết giảm tiểu cầu vô căn => XN Hp. Dương tính thì điều trị.
- GERD mà không có triệu chứng loét, không có tiền căn thì không cần xét nghiệm. Tuy nhiên, nếu có lỗ nội soi, hay xét nghiệm dương tính thì nên điều trị.

5. Dự phòng loét dạ dày tá tràng ở bệnh nhân sử dụng NSAIDs.**Các yếu tố nguy cơ:**

- Tuổi: > 65 tuổi.
- Sử dụng NSAIDs liều cao.
- Tiền căn loét dạ dày – tá tràng không biến chứng.
- Sử dụng đồng thời aspirin (kể cả liều thấp), corticosteroids, và/hoặc thuốc kháng đông.

Chia làm 3 nhóm nguy cơ:

- **Nguy cơ cao:**

- Tiền căn loét dạ dày – tá tràng có biến chứng, hoặc
- Có > 2 yếu tố nguy cơ kể trên.
- **Nguy cơ trung bình:** Có 1 – 2 yếu tố nguy cơ kể trên.
- **Nguy cơ thấp:** Không có yếu tố nguy cơ nào.
- HP(+) cần lựa chọn phác đồ riêng.

Lựa chọn thuốc giảm đau và thuốc dự phòng, bên cạnh yếu tố nguy cơ loét, còn dựa trên yếu tố nguy cơ tim mạch thấp hay cao.

- Lựa chọn: Misoprostol hoặc PPI.
- **Naproxen** ở những BN nguy cơ trung bình để giảm đau.
- Xem xét thay đổi phương pháp điều trị ở BN nguy cơ loét cao.

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.