

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

Loét dạ dày tá tràng nghi do Hp (+): không điều trị Hp loét lành lâu hơn

kiểm tra phải đánh giá (1) loét và (2) Hp

mã ICD khác nhau: loét (tổn thương qua cơ niêm)

loét ddt tiến triển = có khả năng ung thư hóa # biến chứng K dạ dày

Nếu chẩn đoán lâm sàng không rõ giữa loét dạ dày vs loét tá tràng (vì triệu chứng không đặc hiệu) -> mới dùng dịch tể (loét TT >> loét DD)

chẩn đoán sơ bộ: loét tá tràng

** Nếu đau thượng vị lệch phải (âm ỉ, vì loét luôn hiện diện +/- thỉnh thoảng đau quặn là do tăng co bóp) -> loét tá tràng*

** đau dạ dày: thường sau ăn no -> căng áp suất -> đau : đau khi no + lệch trái + không xuyên lan*

** tá tràng: đau kho đói: không có lớp mucin nên đau khi dạ dày tổng suất xuống -> đau khi đói + lệch phải + có tính xuyên lan*

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

*Đau đói: chẩn đoán sb là loét tá tràng
phân biệt loét tá tràng + dạ dày (100 người 4 người có loét dạ dày và tá tràng)*

đau 2 nơi -> Sb là loét tá tràng

đau no: SB là viêm dạ dày PB loét dạ dày

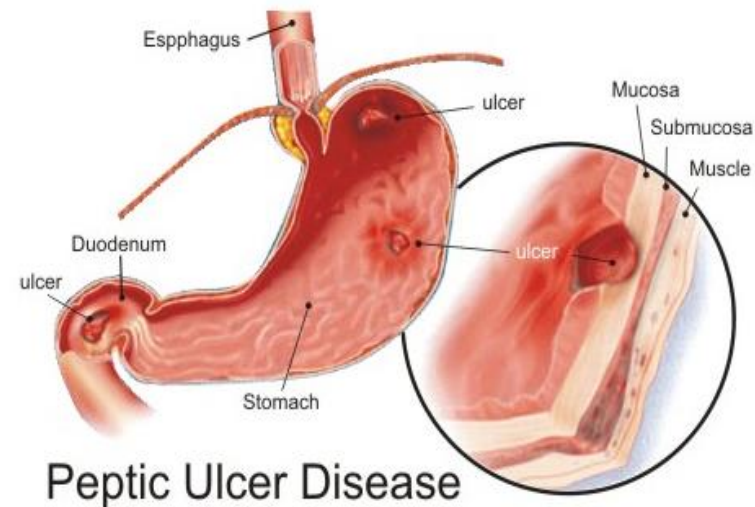
(vì viêm dạ dày thường gặp hơn)

viêm tá tràng thường không đơn thuần

mà thường đi kèm loét 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

- ~ 4,5 triệu người Mỹ bị LDD/LTT / năm
- Tỷ lệ mới bị LTT ↓ trong 3-4 thập niên qua
- Tỷ lệ LDD không có biến chứng ↓
- Tỷ lệ LDD có biến chứng không đổi, nghi ngờ ác tính nếu loét dạ dày kéo dài
- Tỷ lệ bệnh trước đây ♂ >> ♀, hiện: ♂ # ♀
- Tỷ lệ bệnh suốt đời ♂ 11-14%, ♀ 8-11%
- Tỷ lệ nhiễm *H. pylori* suốt đời 20%
- Tỷ lệ tiết trừ *H. pylori* thành công <80%

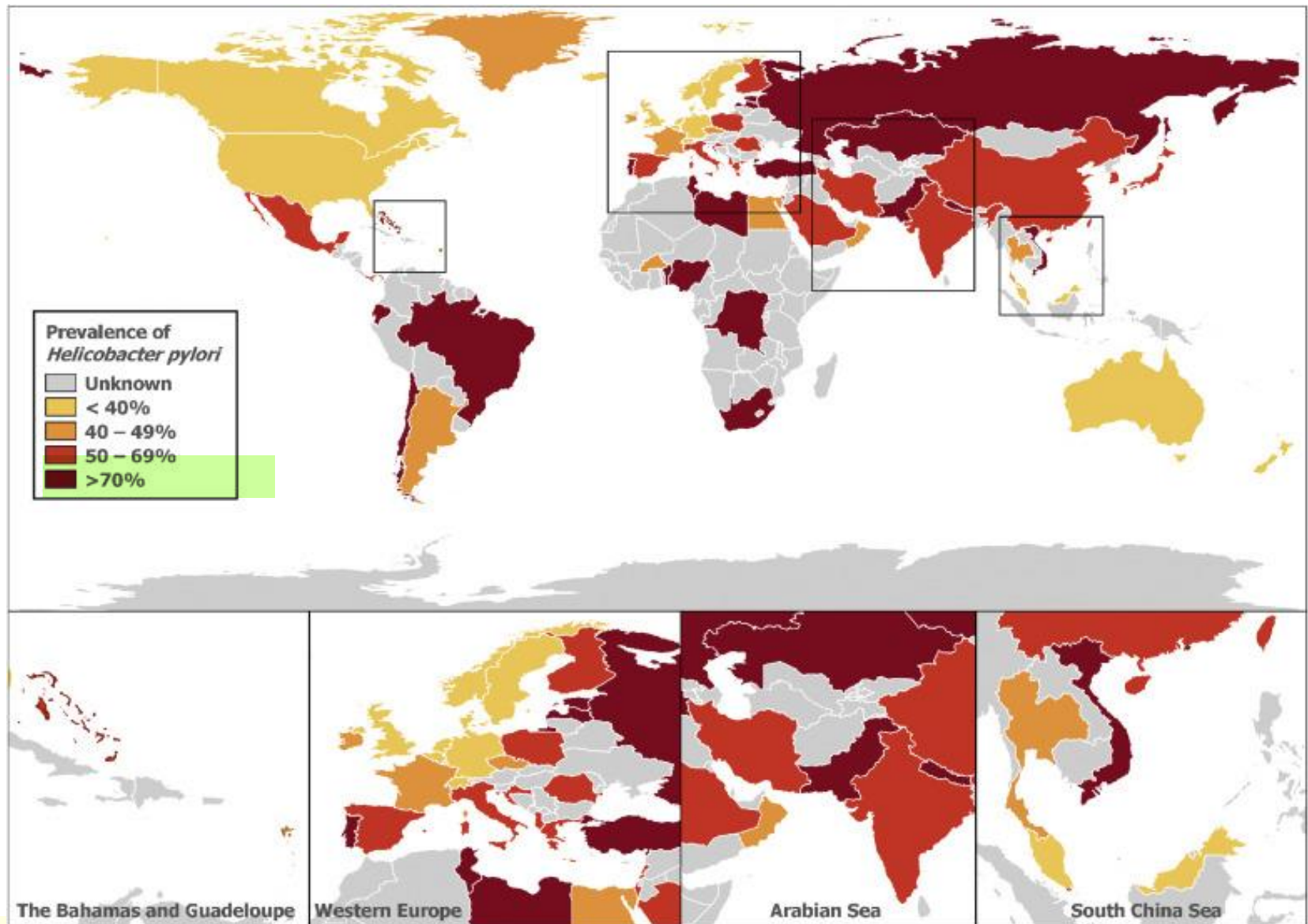
hiện nay
NAM = NỮ

tỷ lệ bệnh suốt đời -> 11+-3
nam 11+3
nữ 11-3

*Hp là yếu tố thuận lợi
chẩn đoán sb: viêm loét dạ dày tá tràng, không được ghi VLDDTT do HP vì không có triệu chứng gợi ý
Hp
chẩn đoán XD: loét dạ dày có nhiễm Hp
điều trị tiết trừ Hp <80% -> phải kiểm tra lại
test Huyết thanh chẩn đoán ở VN >70% (cô Nghiên cứu >90%)*

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

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



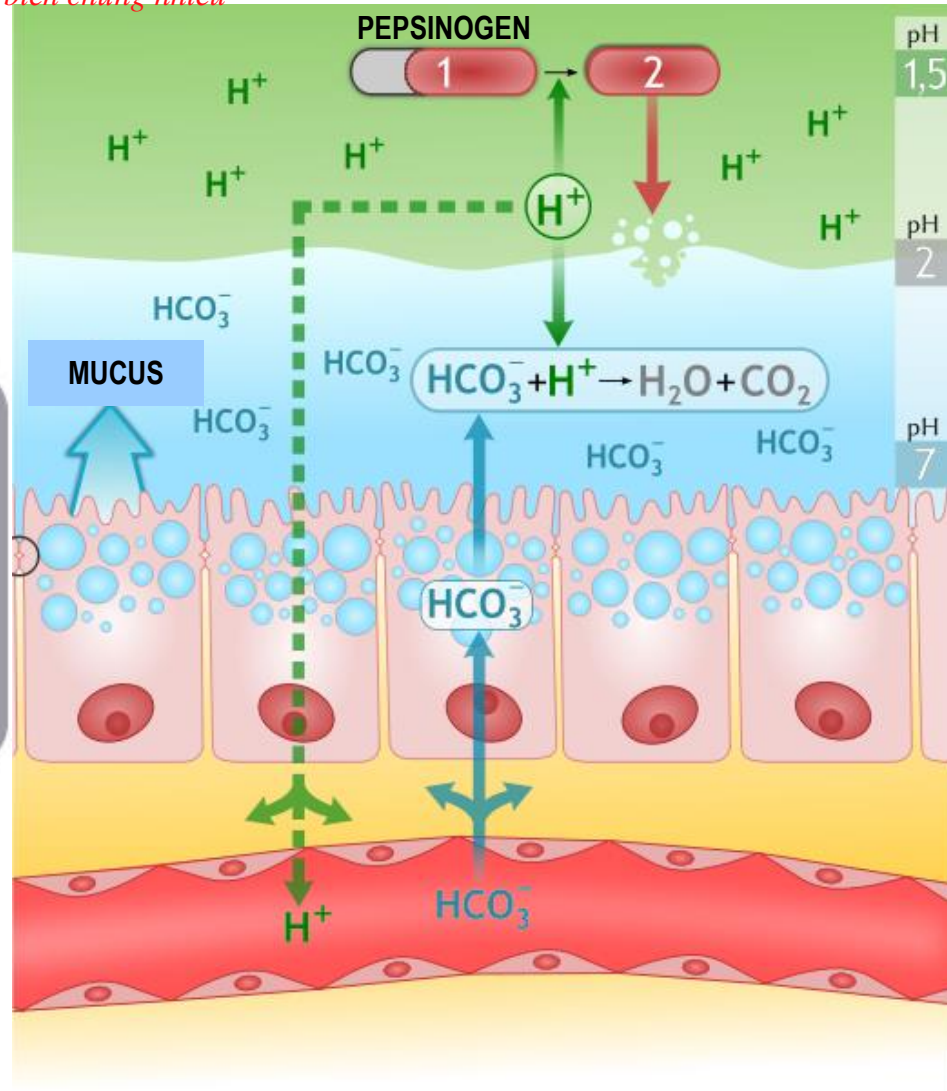
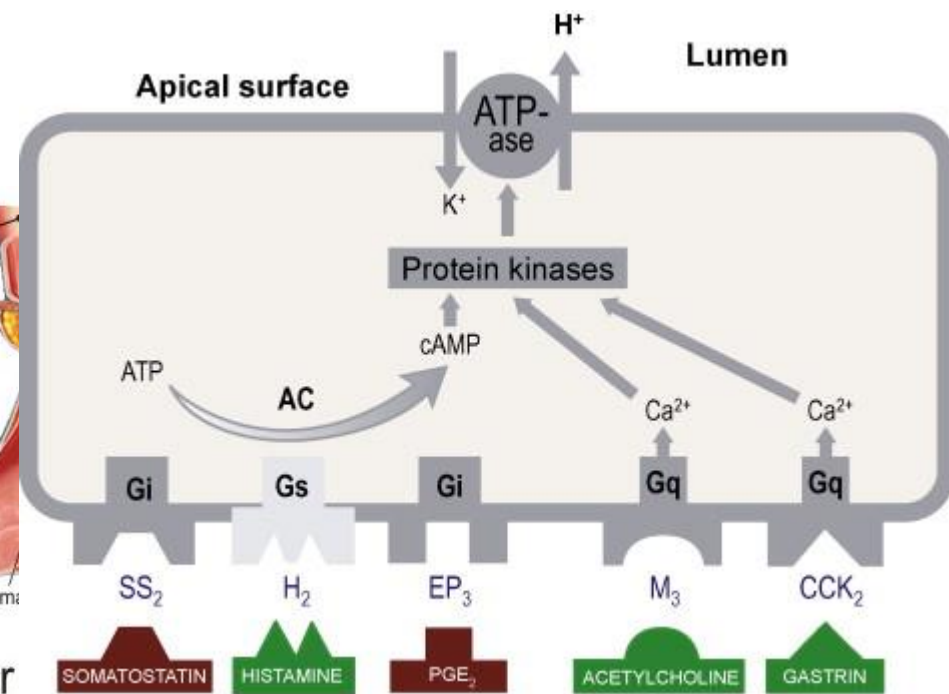
loét : tổn thương qua lớp cơ niêm -> vào lớp dưới niêm
viêm: chỉ khu trú trong lớp niêm

BỆNH SINH

somatostatin: thuốc chính trong viêm tụy cấp, võ giãn TMTQ, dùng lâu biến chứng nhiều

HCl: yếu tố phá hủy

hàng rào bảo vệ niêm mạc: mucin HCO_3^- => trung hòa acid



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, kể cả aspirin liều thấp, 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 dạ dày/tá tràng vô căn

- Loét dạ dày/tá tràng không nhiễm *Helicobacter pylori*, không sử dụng NSAID

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

- Loét do stress (bệnh nhân nằm ICU)

Xơ gan

xơ gan thường có loét do 4 cơ chế sau

(1): tăng áp cửa -> tăng áp lực mạch máu -> bệnh dạ dày do TAC (flow kém)

(2): thiếu máu - nuôi dưỡng niêm mạc thiếu -> dễ bị tổn thương

(3): xơ gan -> kiềm máu (do NH3) -> tổn thương niêm mạc (ngay cả NH3 cũng tác động trực tiếp niêm mạc)

(4): giảm bổ thể -> giảm IL -> dễ nhiễm trùng

Ghép tạng

Suy thận

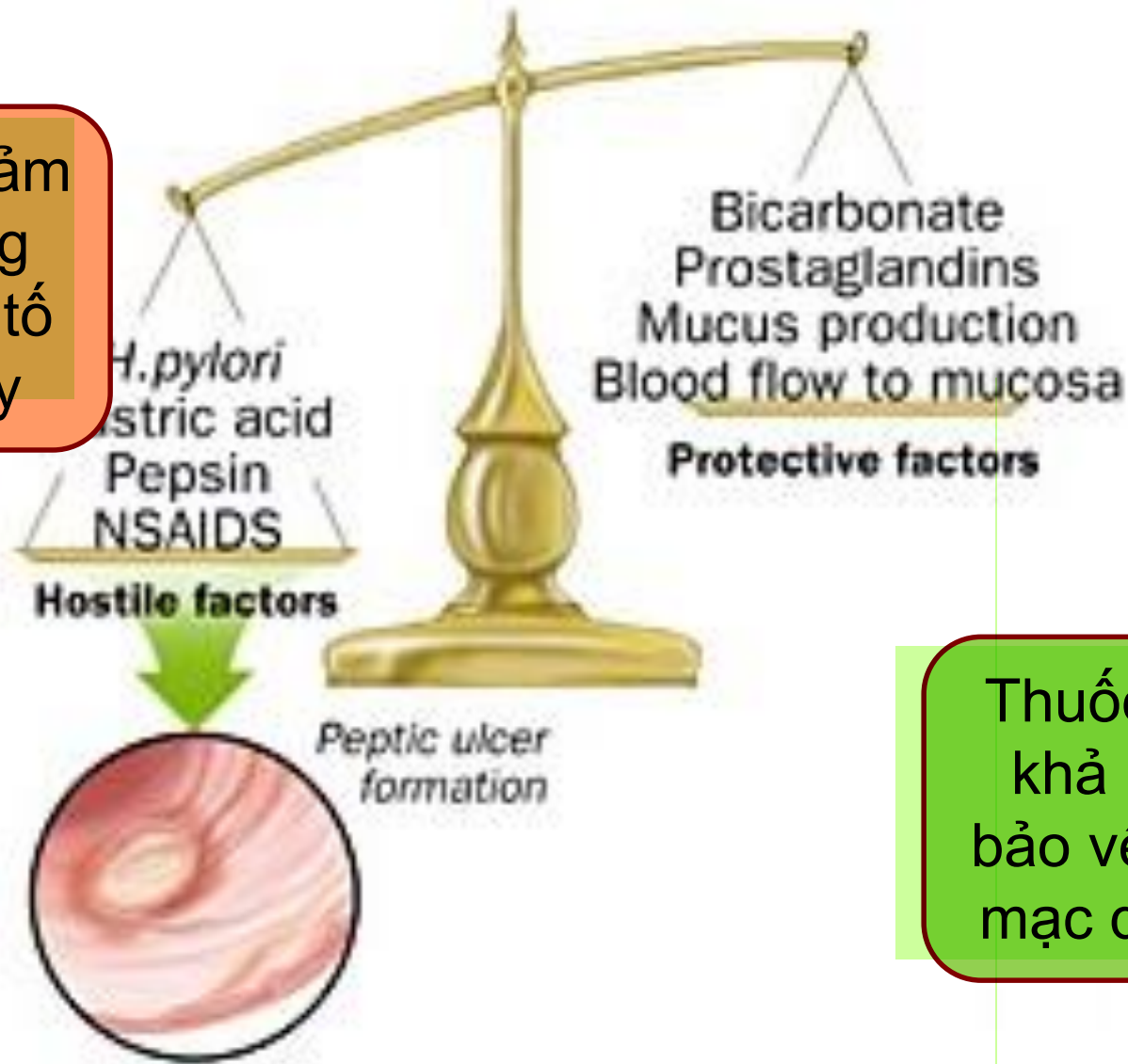
Bệnh phổi tắc nghẽn mạn (do hút thuốc)

Xơ gan đau bụng -> gan to căng bao Glibsson, hoặc loét dạ dày...

ĐIỀU TRỊ

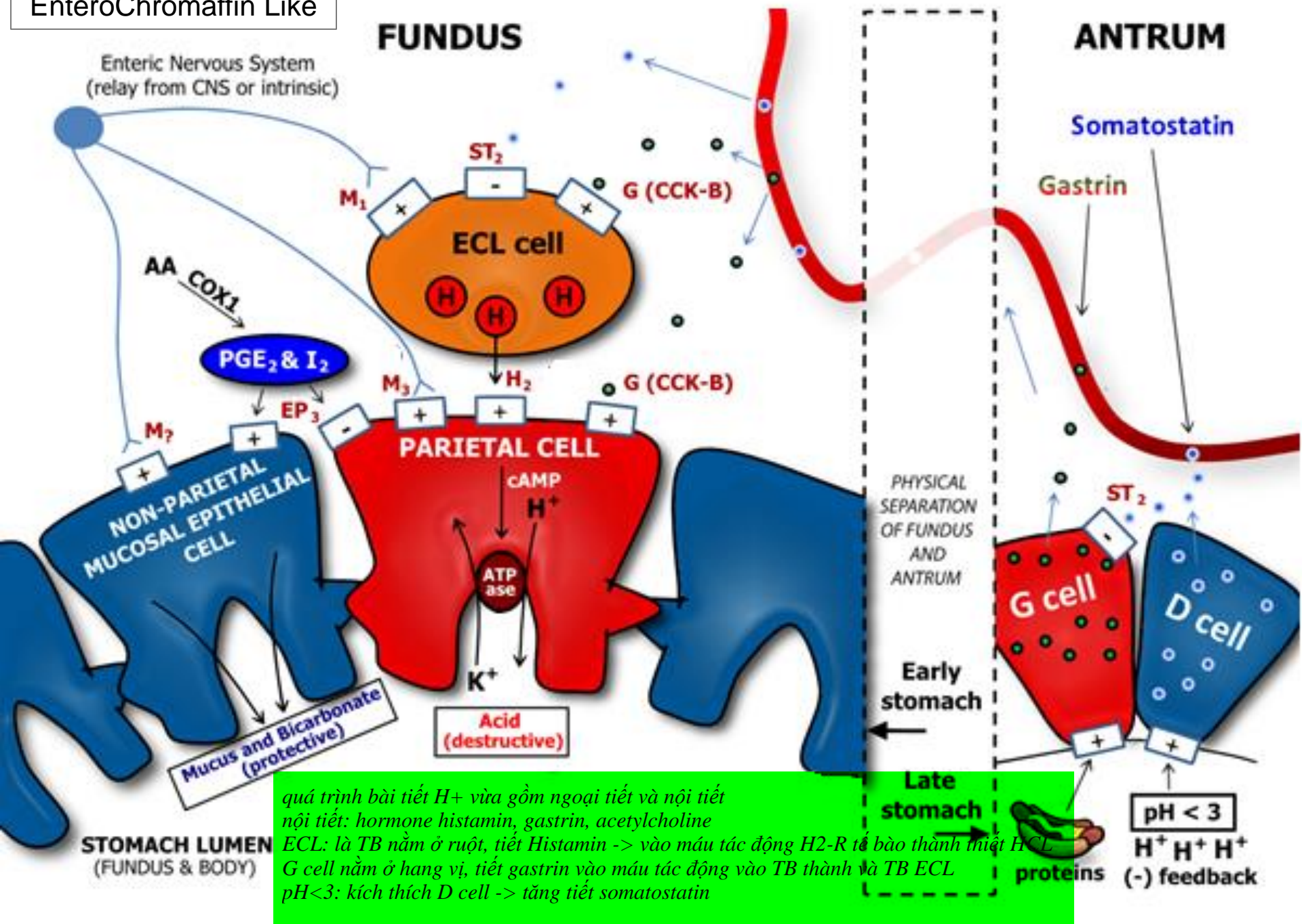


Thuốc giảm
tác động
của yếu tố
phá hủy

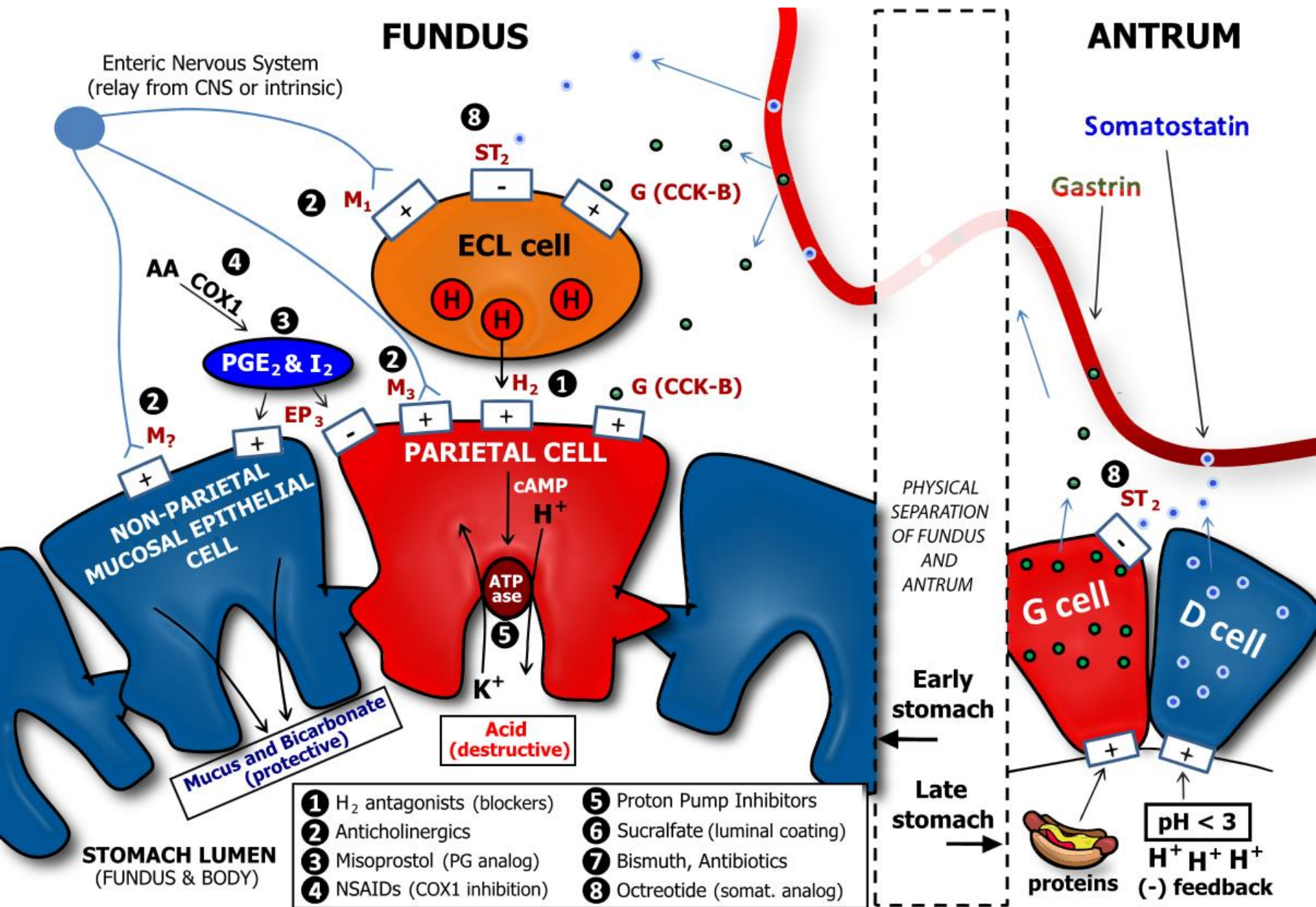


Thuốc tăng
khả năng
bảo vệ niêm
mạc dạ dày

EnteroChromaffin Like



quá trình bài tiết H⁺ vừa gồm ngoại tiết và nội tiết
 nội tiết: hormone histamin, gastrin, acetylcholine
 ECL: là TB nằm ở ruột, tiết Histamin -> vào máu tác động H₂-R tế bào thành tiết HCl
 G cell nằm ở hang vị, tiết gastrin vào máu tác động vào TB thành và TB ECL
 pH<3: kích thích D cell -> tăng tiết somatostatin



Antacid gồm 2 nhóm: hòa tan và không hòa tan
điều trị loét chỉ dùng **nhóm không hòa tan**
nhóm hòa tan không điều trị vì gây suy thận

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 tốt nhất
- 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. Hydroxide Mg
- B. Anti histamine 2
- C. Pantoprazole**
- D. Sucralfate
- E. Bismuth

bệnh thận mạn

* Mg Al -> CCD

* anti H2 -> giảm liều

* Bismuth -> giảm liều

* PPI dùng ok

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 – Al(OH)_3
Alternagel, Amphojel, Alu-tab
- Aluminum phosphate
Gasterin gel, Phosphalugel, Stafos
- Magnesium hydroxide: Mag-Ox 400
- Phối hợp Al(OH)_3 & Mg(OH)_2

Maalox

Al gây táo bón
Mg gây tiêu chảy
Gamaxcin, Varogel, Gelusil, Mylanta

-> tùy BN mà chọn thuốc

Bn táo bón -> dùng Mg(OH)_2

BN tiêu chảy -> dùng Al

không có gì -> phối hợp Mg Al

*do đó cần phải *lọc qua các cơ quan* trong bệnh án*

ANTACID KHÔNG HÒA TAN

- Tác động dược học
 - Trung hòa a-xít dạ dày
 - ↑ pH dạ dày, hành tá tràng
 - Ức chế phân giải protein của pepsin
 - không tráng niêm mạc gây chướng hơi - đầy bụng -> cần hỏi bệnh sử
 - ↑ trương lực cơ vòng thực quản dưới
 - Ion Al ức chế sự co cơ trơn
 - Ức chế làm trống dạ dày

trung hòa giảm đau sau 5-10 phút

giảm đau = antacid (+) -> nghỉ dạ dày tá tràng

không hòa tan -> ngày dùng 7 lần mới có khả năng lành loét: trước ăn 1h + sau ăn 2h, 3 cử thêm 1 liều trước tối 1 gói = 7 gói

** liều cao bất tiện*

trùng hòa acid + ppI -> mục đích giảm đau nhanh cho BN (tác dụng ngay)

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 ✓

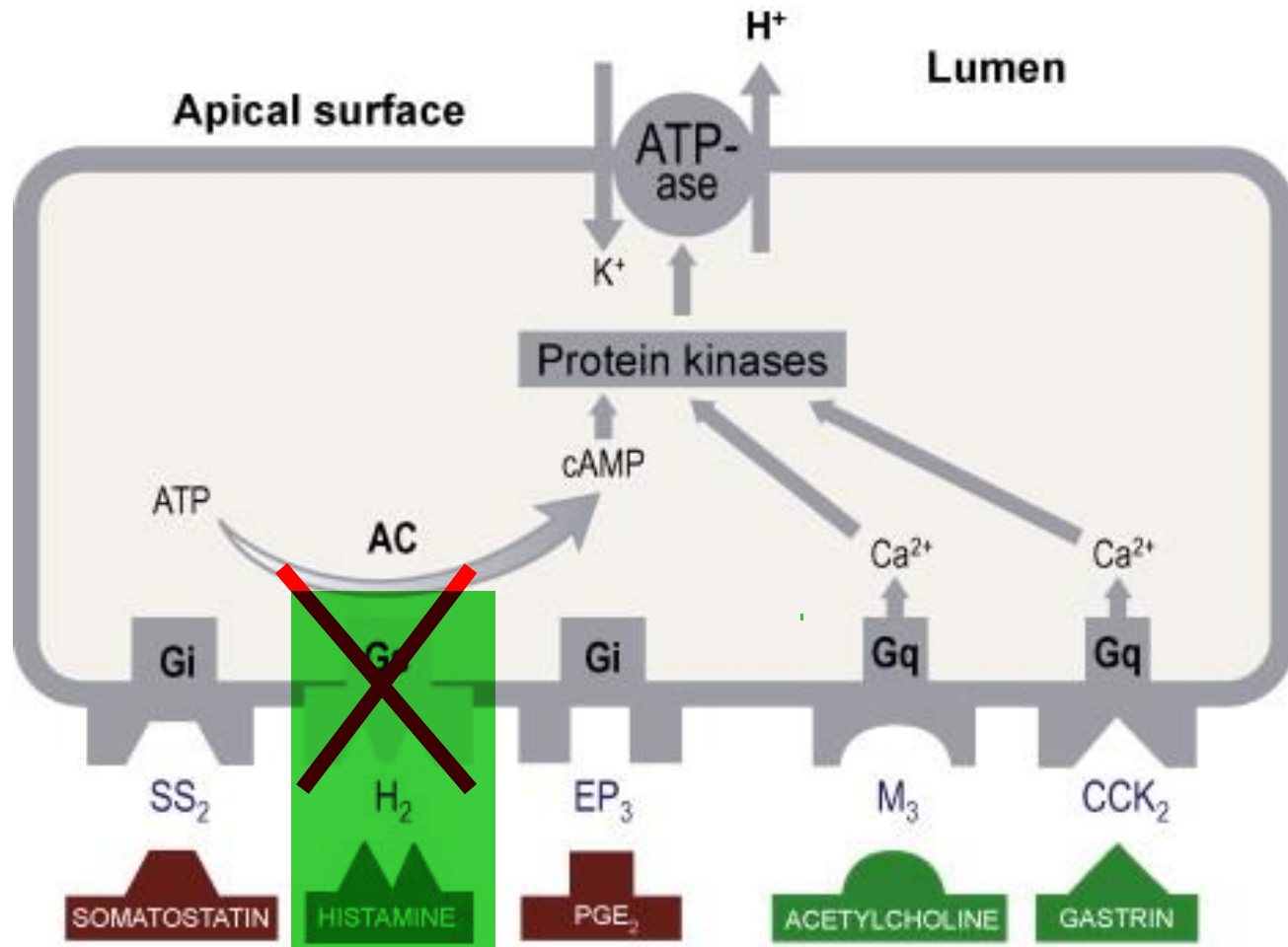
■ ↑ a-xit phản ứng ngược phụ thuộc liều ✓

■ Hội chứng sữa – kiềm

tăng nguy cơ sỏi thận

ANTI H2

ức chế thụ thể Histamin H2



ANTI H2

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

thuốc số 2 - 4 giống nhau = ibersartan 150-300 mg..ngày

ANTI H2

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

ANTI H2

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

ANTI H2

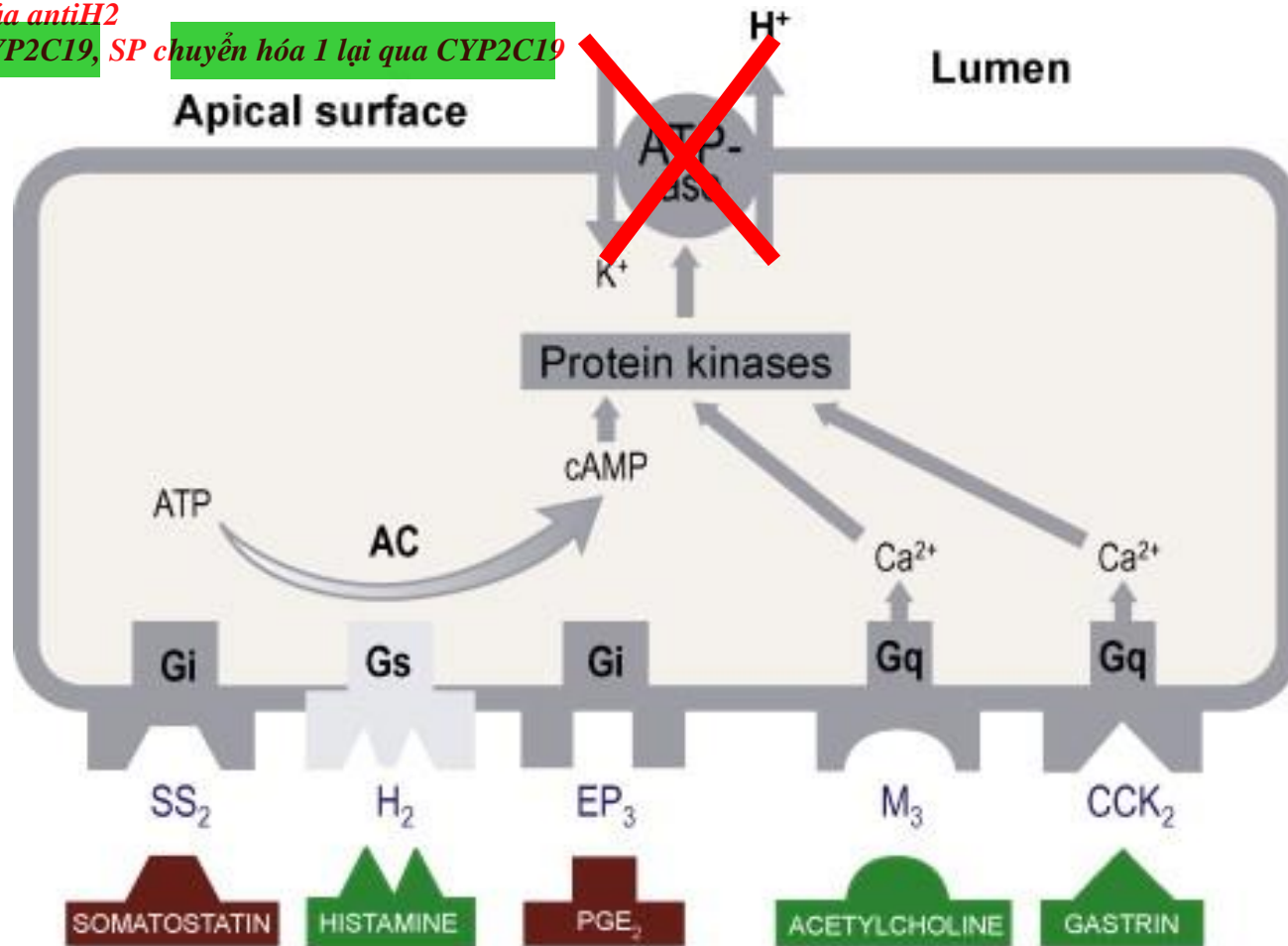
ức chế thụ thể Histamin H2

■ 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

THUỐC ỨC CHẾ BƠM PROTON

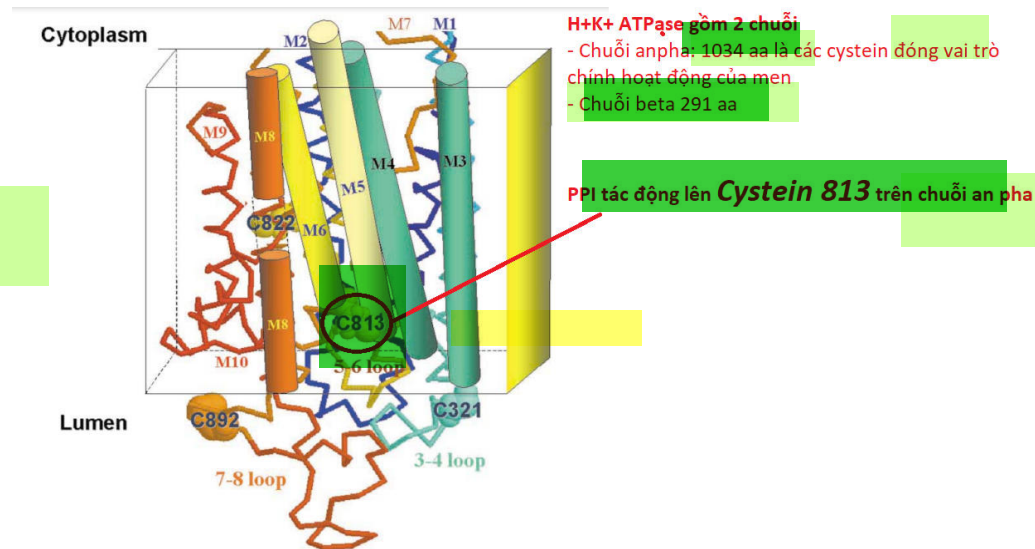
ức chế kênh ATPase vĩnh viễn
ức chế cạnh tranh của antiH2
Rabeprazole: ít qua CYP2C19, SP chuyển hóa 1 lại qua CYP2C19



Men H^+,K^+ ATPase – 1970s

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

- PPI tác động lên cysteine 813



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

Panto > Ome > Lanso > Rabe
độ hấp thu tùy thuộc từng người

■ Imidazopyridines

- Tenatoprazole *chưa có hàng*

1

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

** Shin JM, et al 2008. The gastric HK-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.

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 | <i>nhớ độ khả dụng -> cách dùng</i> <i>Lanso, Eso -> trước ăn</i> 77% |
| Rabeprazole | <i>Ome: liều đầu thấp, liều sau tăng dần => ít được lựa chọn</i> <i>Rabe/Panto không liên quan bữa ăn</i> 52% <i>Rabe hàng chính hãng 60K/yên</i> |
| Esomeprazole | <i>PPI thải qua mật và nước tiểu -> không CCĐ trên BN suy thận</i> 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).

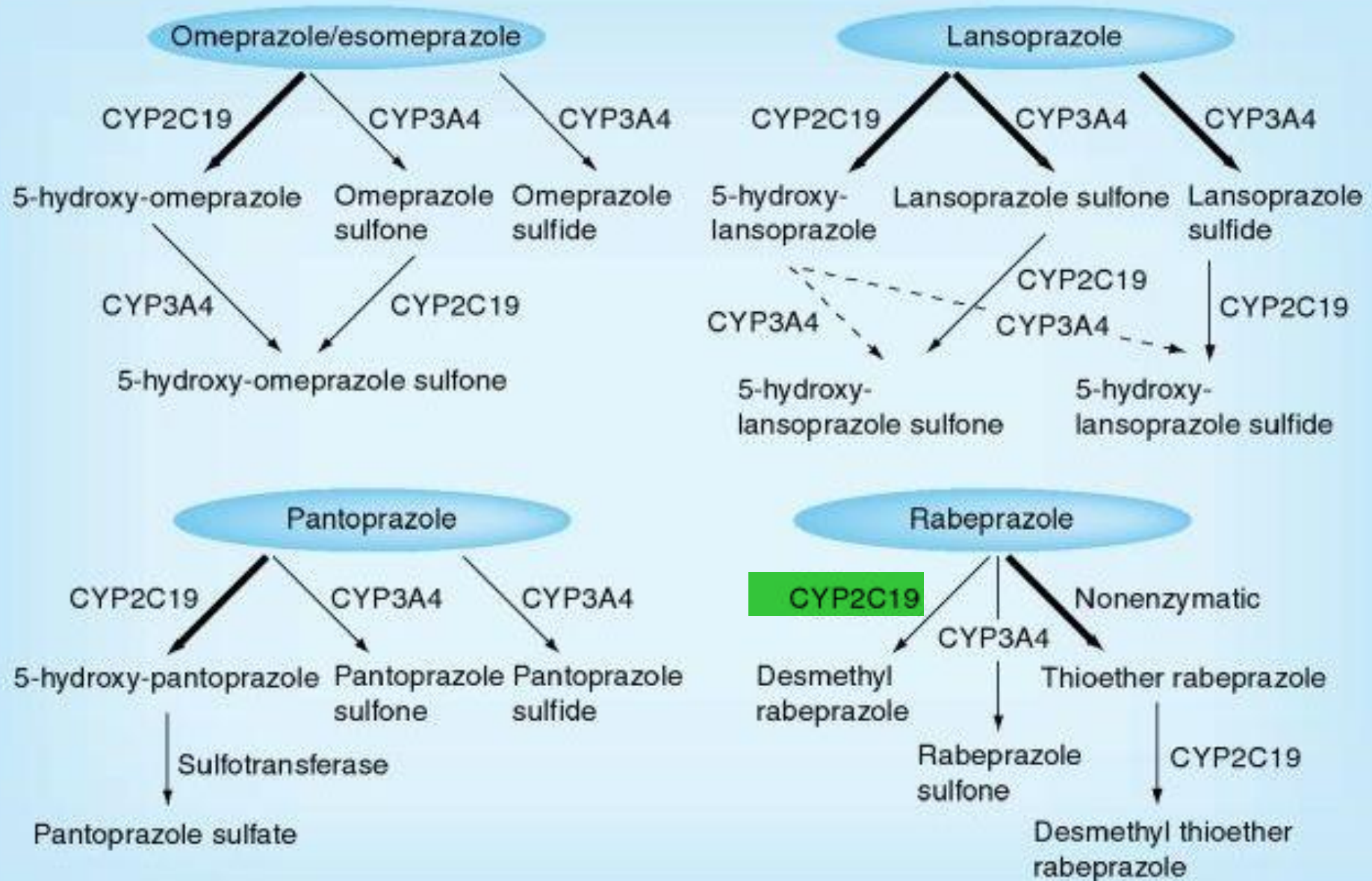
15-20% người gốc châu Á kiểu hình CYP2C19 chuyển hóa kém

THUỐC ỨC CHẾ BƠM PROTON

- ức chế giai đoạn cuối sản xuất a-xít máu chốt là kênh proton mà
- ức chế không hồi phục bơm proton bám vĩnh viễn kênh này # anti H2 -> cạnh tranh thuận nghịch
- hấp thu nhanh uống trước ăn 30 min là ok
- đạt nồng độ cao nhất /máu sau uống 1-3 giờ tương tự anti H2 -> Cm cao nhất trong máu sau 1-3h
- chuyển hóa chủ yếu ở gan đặc trưng -> do đó có thể dùng cho suy thận
- thời gian bán hủy 60-90 phút bán hủy ngắn - nhưng tác động ức chế kéo dài > 24h
- 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 ngưng thuốc 1-5 ngày

kiểm tra HP cần ngưng PPI 2 tuần

The CYP isoenzymes participating in the metabolism of PPI



Tác dụng phụ do sử dụng PPI dài hạn ?

| | |
|----------------------------------|--|
| <p>Nhiễm trùng do giảm toan</p> | <p>Viêm đại tràng <i>Clostridium difficile</i></p> <p>Nhiễm trùng đường ruột</p> <p>Viêm phúc mạc nhiễm khuẩn nguyên phát</p> <p>Bệnh não gan</p> <p>Viêm phổi cộng đồng</p> <p><i>xơ gan không nên dùng PPI (LS thường dùng chống loét stress)</i> <i>theo cô Midu: xơ gan mạn rồi có gì đâu mà stress</i></p> |
| <p>Giảm hấp thu do giảm toan</p> | <p>Gãy xương</p> <p>Thiếu vitamin B12</p> <p>Hạ magne máu</p> <p>Thiếu sắt</p> <p><i>rebound -> pH cao -> kích thích Gastrin tăng lên: tăng tiết H⁺ bù trừ, ngoài ra Gastrin kích thích tăng sinh biểu mô dạ dày -> nguy cơ K dạ dày</i></p> |
| <p>Tăng gastrin máu do PPI</p> | <p>Tăng sản/chuyển sản dạ dày</p> <p>Tăng tiết acid rebound</p> |
| <p>Tác dụng phụ khác</p> | <p>Bệnh thận và tổn thương thận cấp</p> <p>Chứng mất trí</p> |

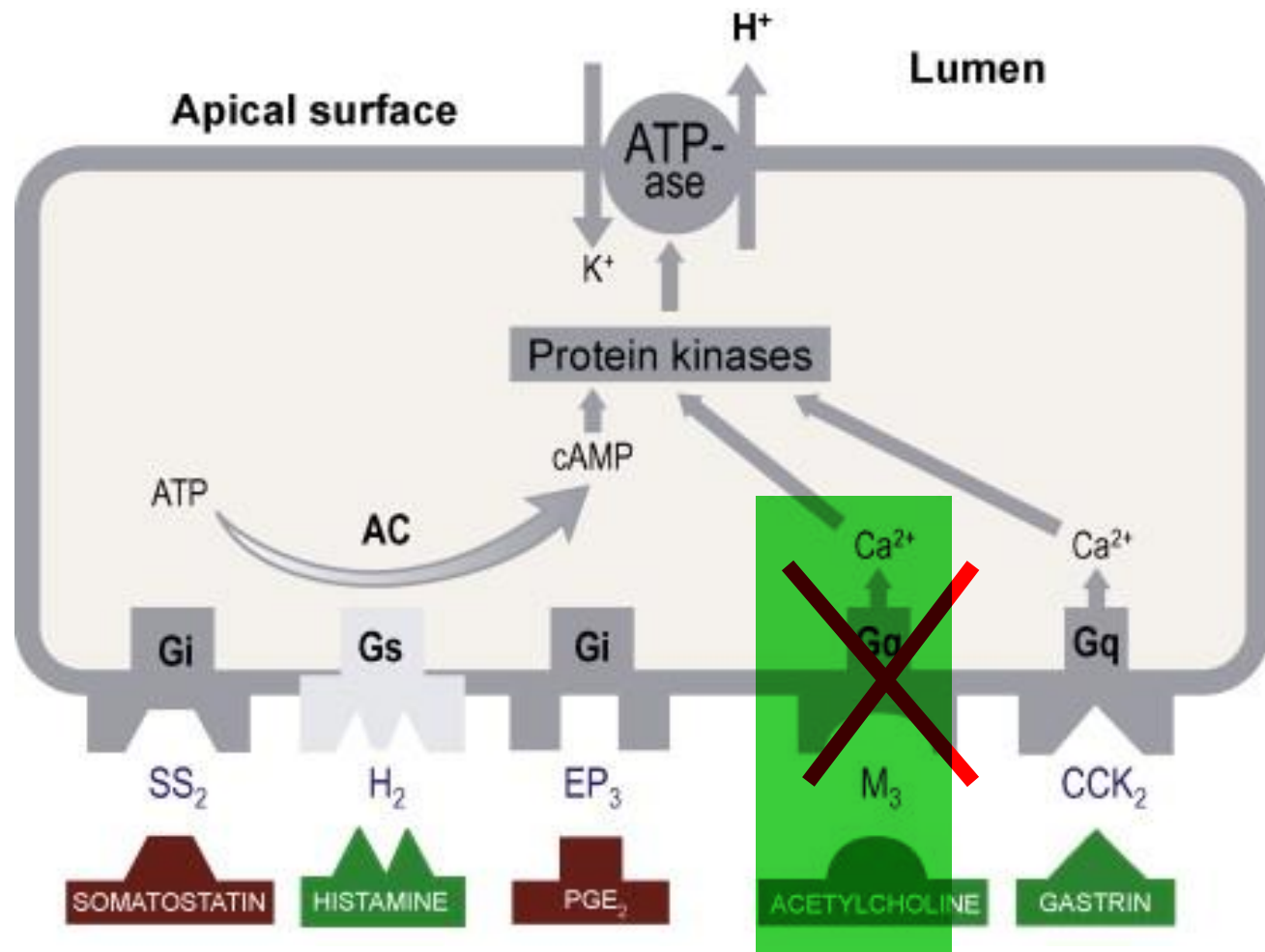
*Haastrup PF et al. Side Effects of Long-Term Proton Pump Inhibitor Use: A Review.

*Basic Clin Pharmacol Toxicol. 2018 Aug;123(2):114-121

Adverse events of Long-term PPI Use

| Unrelated to acid inhibition | Related to acid inhibition |
|-------------------------------------|---------------------------------------|
| Allergic reaction to drug chemicals | Pneumonia |
| Collagenous colitis | Gastrointestinal infection |
| Acute interstitial nephritis | Gastric carcinoid tumor |
| Chronic kidney disease | Gastric fundic mucosal hypertrophy |
| Drug interaction | Changes in gut microbiome |
| Dementia | Small intestinal bacterial overgrowth |
| Cerebral ischemic diseases | Iron deficiency |
| Ischemic cardiac diseases | Bone fracture |
| | Vitamin B12 deficiency |
| | Hypomagnesemia |
| | Gastric fundic gland polyps |
| | Gastric cancer |
| | Colon cancer |
| | Spontaneous bacterial peritonitis |
| | Hepatic encephalopathy |
| | Drug interaction |

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

*ức chế M_3 : không lành loét
chỉ giảm triệu chứng thôi
ít hiệu quả*

THUỐC ỨNG CHỐNG 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 *chưa phê duyệt FDA, thuốc của Nhật UMC đang dùng*

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

*tráng ổ loét, gắn kết 6h -> ngày dùng 4 lần (tần công phủ 24h)
Duy trì thường sẽ kết hợp thuốc khác -> ngày dùng 2 lần
Suy thận: không dùng Al và Mg*

SUCRALFATE

■ Thời gian – Liều – Tác dụng phụ

- hấp thu: rất ít qua đường tiêu hóa

vì nó là thuốc tráng
niêm mạc -> ít hấp
thu qua 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 do có thành phần nhôm

1 mình thuốc không lành loét

- 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?

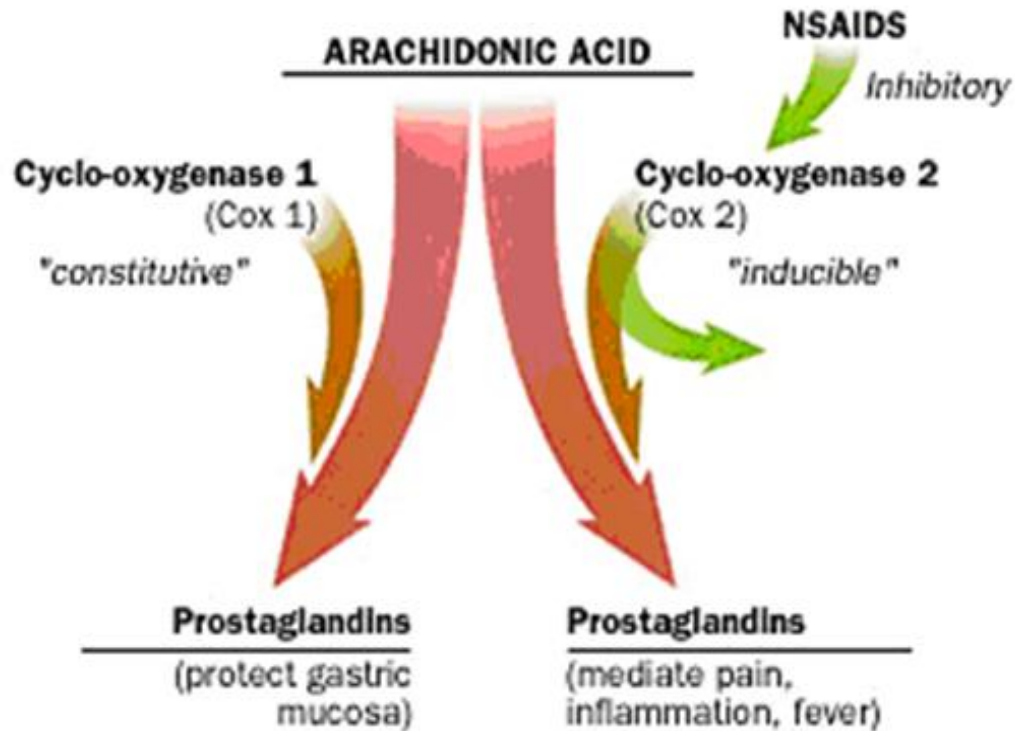
- A. Hydroxide Mg
- B. Anti histamine H2
- C. Misoprostol
- ☒ D. Pantoprazole

đau hạ vị - tiêu chảy -> không nên dùng Miso
đau khớp -> ko nên dùng Anti H2

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
thông tin thứ 2 là cAMP
 - 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

1 - tác động vào Gs tế bào thành

2- liều thấp -> kích thích nhầy, tăng tiết chất nhầy, tăng lưu lượng máu niêm mạc, tăng 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

giảm sắt - calci - tetra

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

vitamin nào tăng liền sẹo ổ loét: CU
vitamin giảm co thắt môn vị : B1 B6
tăng bảo vệ niêm mạc dạ dày: A

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

đa số không đáp ứng

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

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) | 2 lần/ngày | 14 ngày | (+) |
| | Clarithromycin (500 mg) | | | |
| | Amoxicillin (1 g) hoặc Metronidazole (500 mg X 3 lần/ngày) | | | |
| 4 thuốc | PPI (liều chuẩn) | 2 lần/ngày | 10–14 | (–) |
| | Bismuth subcitrate (120–300 mg) hoặc subsalicylate (300 mg) | 4 lần/ngày | | |
| | Tetracycline (500 mg) | 4 lần/ngày | | |
| | Metronidazole (250 mg 4 lần/ngày) (500 mg 3 đến 4 lần/ngày) | | | |
| 4 thuốc | PPI (liều chuẩn) | 2 lần/ngày | 10–14 | (–) |
| PCAM | Clarithromycin (500 mg) | | | |
| | Amoxicillin (1 g) | | | |
| | Nitroimidazole (500 mg)* | | | |
| | * 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 (+). Thuốc nào sau đây không nên phối hợp với phác đồ điều trị *H.pylori* có bismuth?

☒ A. Omeprazole

B. Esomeprazole

C. Lansoprazole

D. Pantoprazole

E. Rabeprazole

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

kháng sinh diệt trừ Hp -> 2 tuần
PPI điều trị loét -> 12 tuần/ 8 tuần

KIỂM TRA *H.pylori* SAU ĐIỀU TRỊ

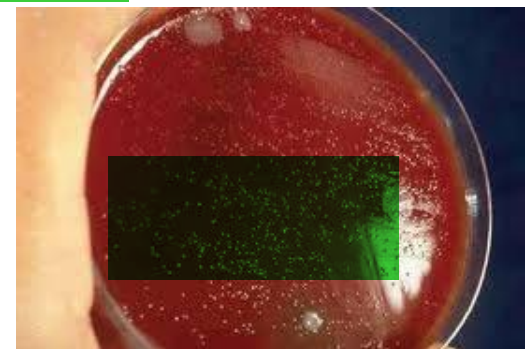
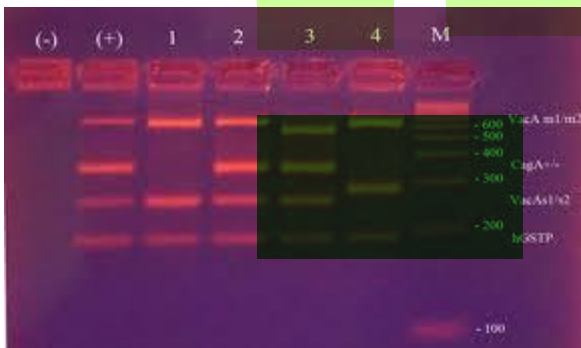
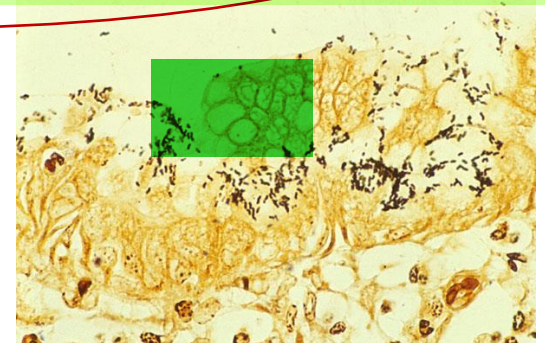
Tỉ lệ tiết trừ thành công <80%

- Thử nghiệm urease nhanh:
ngưng kháng sinh 4 tuần, PPI 2 tuần

- Khảo sát mô học

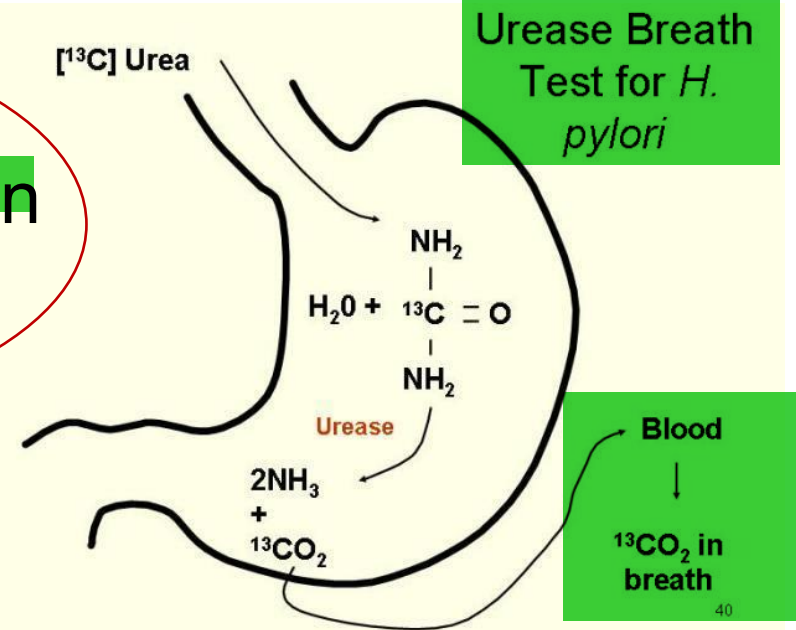
- Nuôi cấy

- PCR: định typ *H.pylori*



KIỂM TRA *H.pylori* SAU ĐIỀU TRỊ

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



(c) 2007, Paul Abourjaily, PharmD

tóm lại kiểm tra Hp sau điều trị
nếu dựa vào men UREASE

* CLO test (thử nghiệm urease nhanh) qua nội soi

* Thở Urea (C^{13})

-> cần ngưng PPI : 2 tuần

còn lại KS - Bismuth 4 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

vì nguy cơ có thể có K -> phải nội soi làm clo test

C. Thở Urea (C^{13}) dùng C^{13} nếu là loét tá tràng

D. Thở Urea (C^{14})

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 môn 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 có rượu bia caphe ???
chỉ có thuốc lá, NSAIDs, ASA, Hp

- 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 = viêm loét đại tràng
 - 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 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 môn vị viêm, ổ loét 2 cm. CLO test (+). Nếu sử dụng thuốc NSAID liều cao, 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

(1) tuổi < 65

(2) tiền căn loét - có (do đang bị loét)

(3) ASA+ clopidogrel

(4) NSAIDs sắp dùng tính luôn

-> 3 tiêu chí -> 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 |

Thấp Thấp: dùng NSAIDs bình thường
Cao Cao: đổi thuốc thôi
Còn lại: NSAIDs + PPI/misoprotol

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 gia đình: cha bị ung thư dạ dày. 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 cha bị ung thư dạ dày

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 loét
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

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