



MỘT SỐ LOẠI THUỐC TRONG ĐIỀU TRỊ BỆNH TRÀO NGƯỢC DẠ DÀY THỰC QUẢN (GERD)



Ds Nguyễn Minh Quý – Bệnh viện đa khoa Gia Lâm – Tháng 12/2023

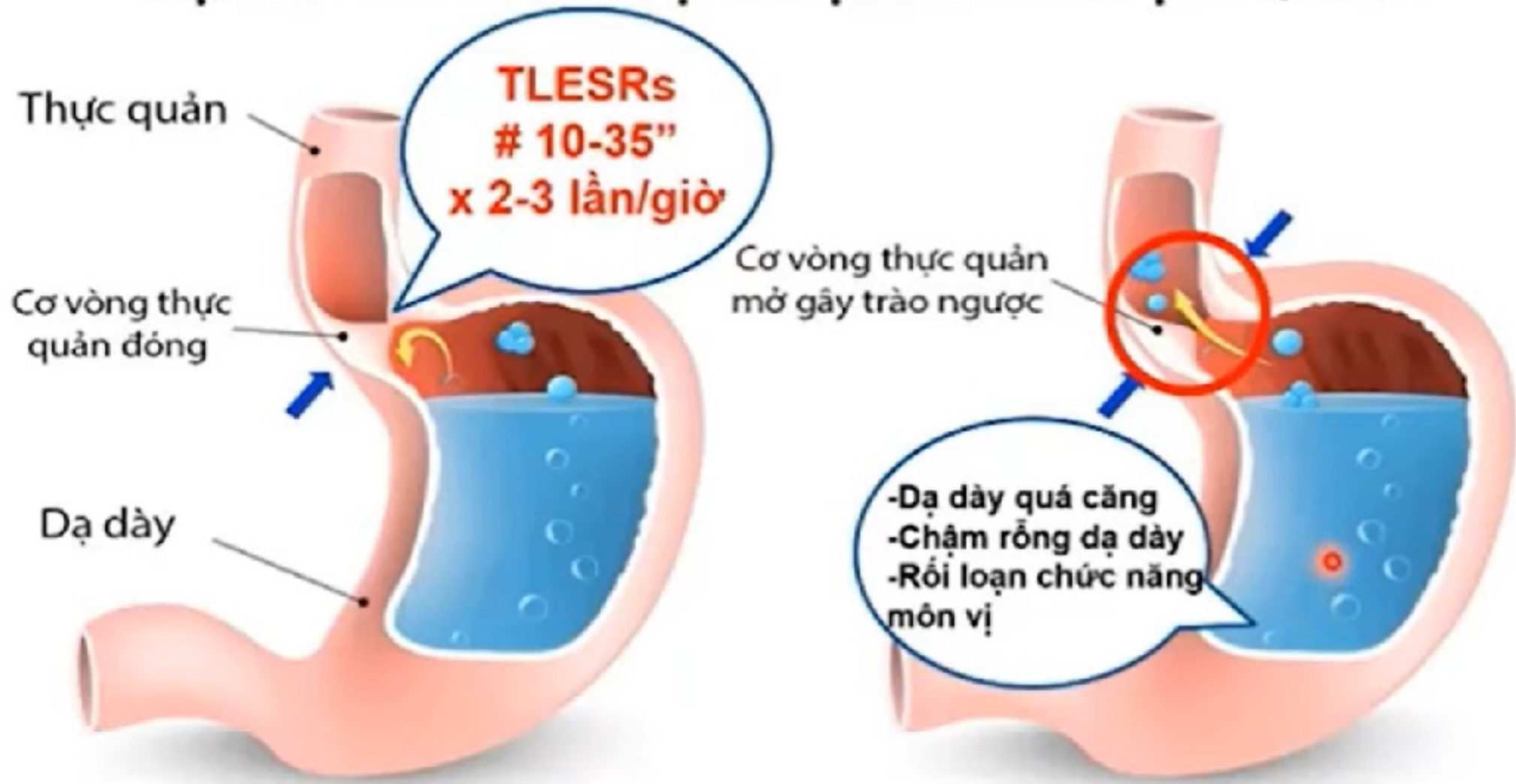


ĐỊNH NGHĨA BỆNH TRÀO NGƯỢC DẠ DÀY- THỰC QUẢN (GERD)

World Gastroenterology Organisation Global Guidelines 2017

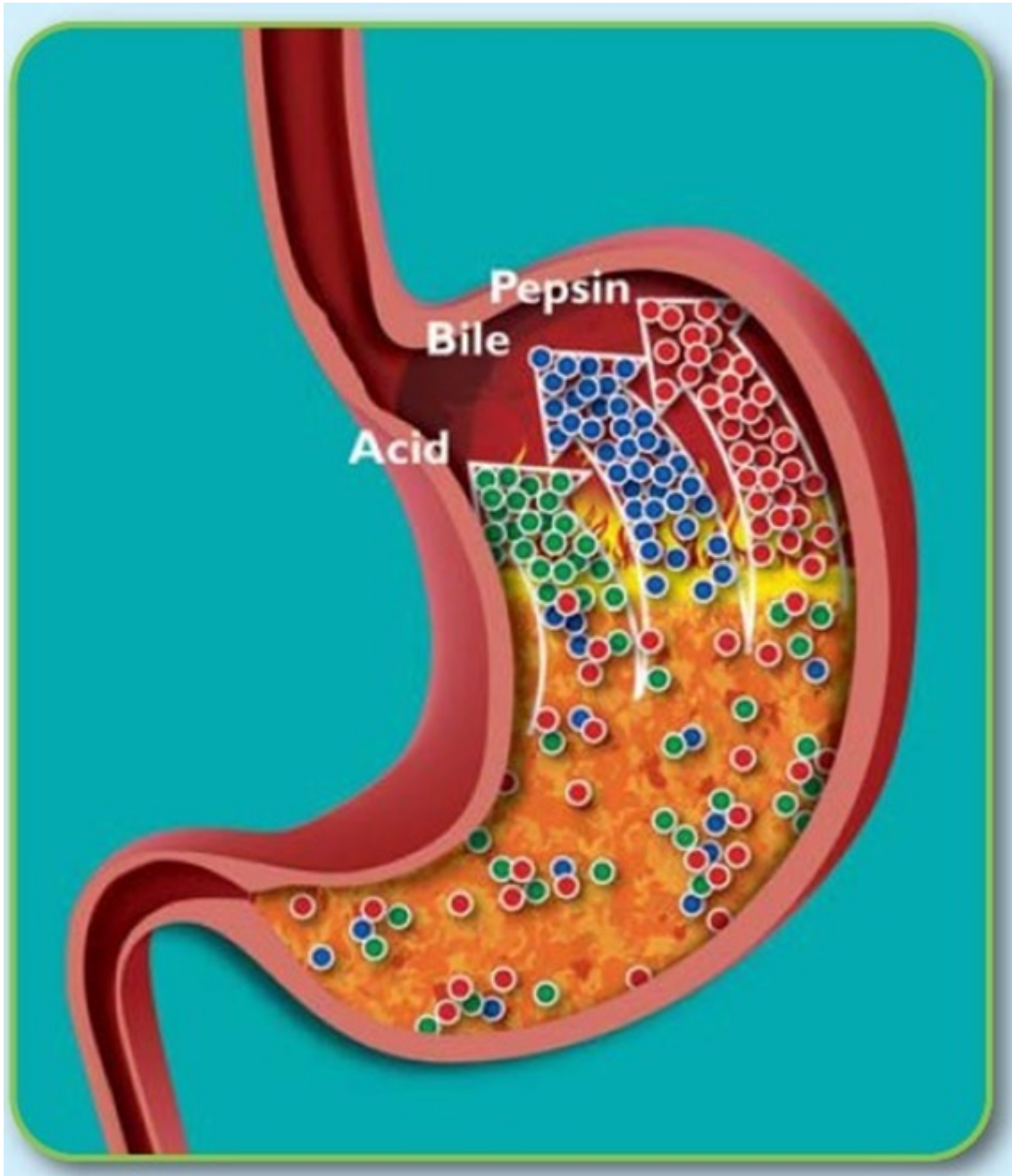
Bệnh trào ngược dạ dày thực quản (GERD) được định nghĩa là khi các triệu chứng khó chịu làm ảnh hưởng đến **chất lượng sống, gây tổn thương hoặc biến chứng** do các chất trong dạ dày trào ngược vào thực quản, hầu họng và/hoặc đường hô hấp.

BỆNH TRÀO NGƯỢC DẠ DÀY - THỰC QUẢN



DẠ DÀY KHỎE MẠNH

TRÀO NGƯỢC DẠ DÀY



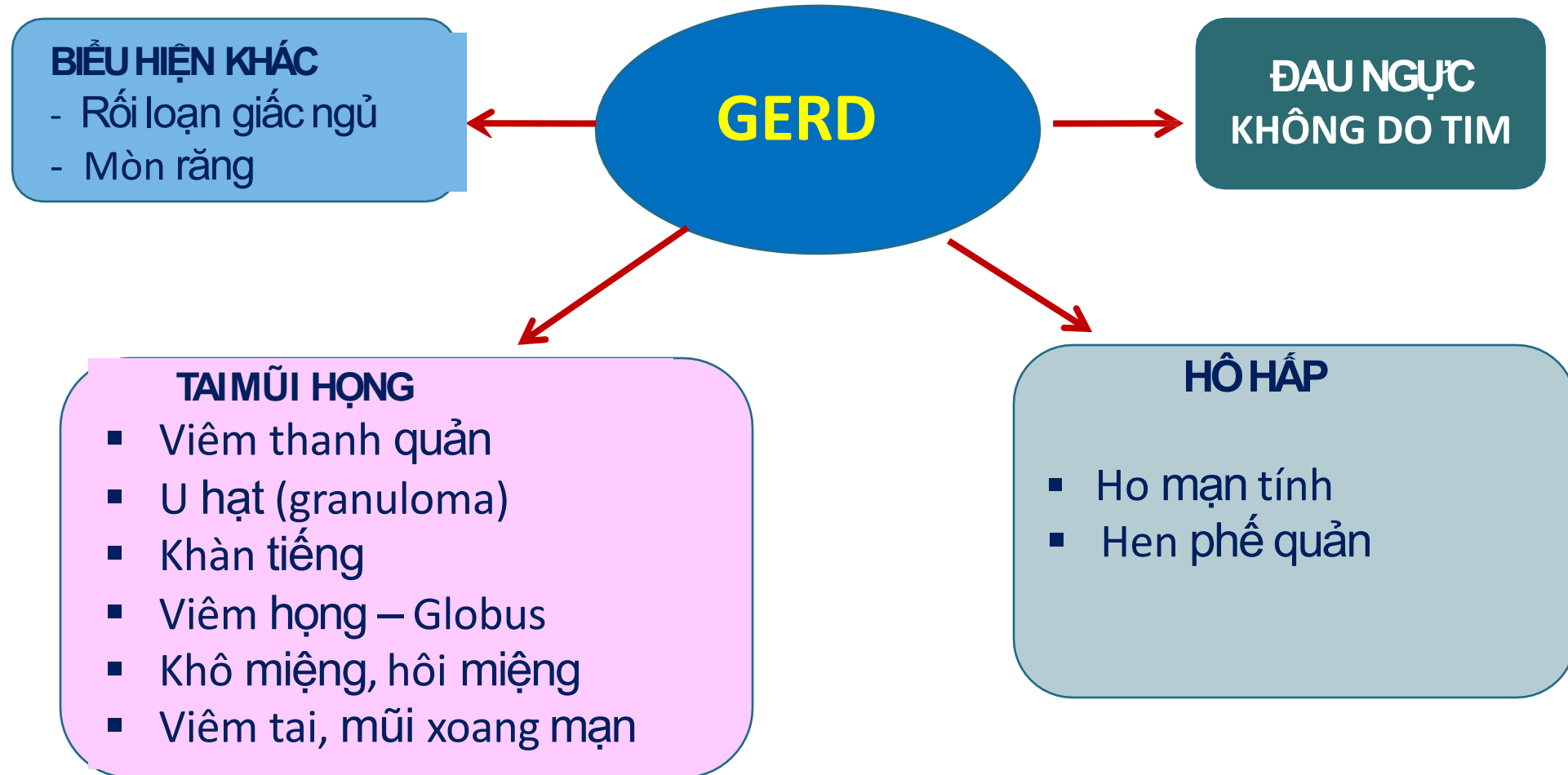
**DỊCH TRÀO NGƯỢC CHỨA
ACID, ACID MẬT, PEPSIN.**

**CẢ 3 ĐỀU CÓ THỂ GÂY TỔN
THƯƠNG THỰC QUẢN.**

CHẨN ĐOÁN GERD

- Chưa có tiêu chuẩn vàng để chẩn đoán GERD
- Chẩn đoán chủ yếu dựa vào triệu chứng ợ nóng (heartburn), ợ trớ, ợ chua...
- **Ợ NÓNG:** cảm giác đau, nóng rát sau xương ức, có thể di chuyển lên trên cổ thường xảy ra sau ăn hoặc cúi người ra trước
- Hỏi bệnh sử: Nên để bệnh nhân tự mô tả triệu chứng để nhận định triệu chứng ợ nóng.

BIỂU HIỆN ĐA DẠNG CỦA GERD NGOÀI THỰC QUẢN



NHỮNG DẤU HIỆU VÀ TRIỆU CHỨNG THƯỜNG GẶP CỦA GERD CŨNG NHƯ CÁC YẾU TỐ NGUY CƠ ĐỂ DỰOẠC SĨ CÓ THỂ TƯ VẤN CHO BỆNH NHÂN?

NHỮNG DẤU HIỆU VÀ TRIỆU CHỨNG THƯỜNG GẶP CỦA GERD 2,4,5



Ợ nóng: cảm giác nóng rát và đau ở ngực, thường là sau khi ăn và có thể nặng hơn về đêm



Ợ trớ: thức ăn hoặc dịch lỏng chua trào ngược lên cổ họng hoặc miệng



Đau họng, khó nuốt, cảm giác vướng ở cổ



Cảm nhận vị đắng hoặc vị chua trong miệng

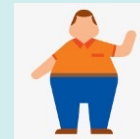


Hơi thở có mùi



Đầy hơi

CÁC YẾU TỐ LÀM TĂNG NGUY CƠ HOẶC LÀM NẶNG THÊM GERD 2,3,6,7



Béo phì



Mang thai



Uống rượu bia, trà, cà phê



Sử dụng thuốc: kích thích β , ức chế α , chẹn kênh calci, kháng cholin, an thần, progesteron, aspirin, NSAIDs



Ăn thức ăn nhiều chất béo, đồ chiên, rán



Hút thuốc



ĐIỀU TRỊ GERD

Giảm nhẹ triệu chứng
.....
**Nâng cao chất lượng
cuộc sống**

Ngừa biến chứng
.....



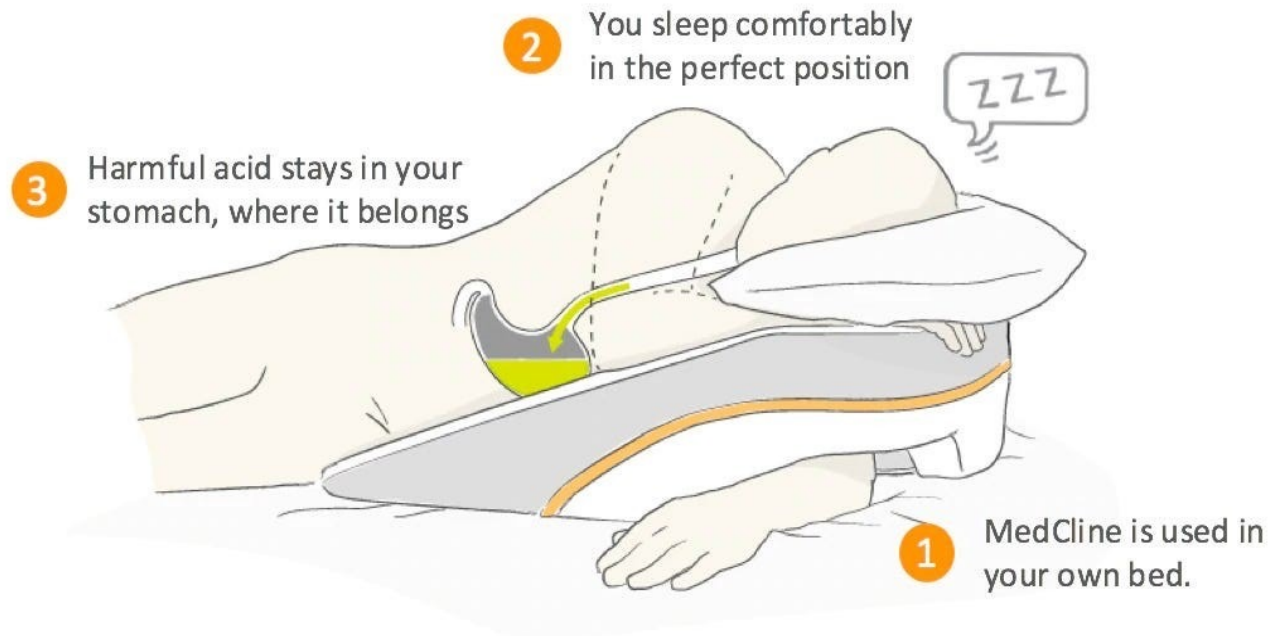
**Làm lành tổn thương
trong viêm thực quản**
.....

Ngừa tái phát
.....

Thay đổi lối sống

Giảm cân được khuyến cáo ở những BN GERD có thừa cân hoặc mới vừa tăng cân.

Nâng cao đầu giường làm giảm các cơn trào ngược với thải trừ acid thực quản nhanh hơn và ít triệu chứng trào ngược hơn so với nằm đầu bằng



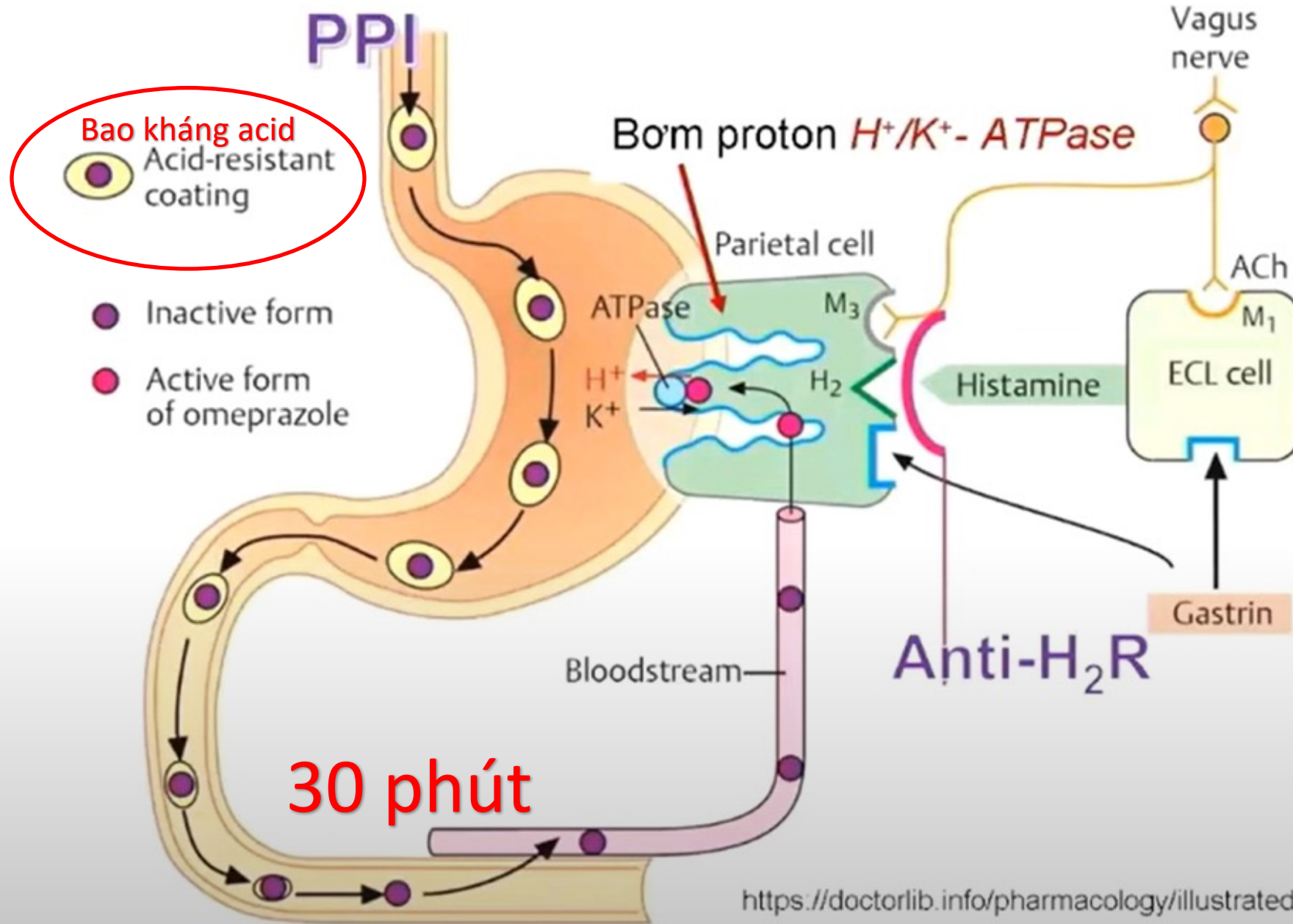
CÁC THUỐC ỨC CHẾ BƠM PROTON (PPI)













THỂ HỆ I: OMEPRAZOLE, LANSOPRAZOLE, PANTOPRAZOLE

THỂ HỆ II: RABEPRAZOLE, ESOMEPRAZOLE

Vị trí tác động của các thuốc kháng tiết acid dịch vị (PPI/Anti-H₂R)



Đường dùng khuyến cáo

	Uống trực tiếp	Phân tán trong nước	Bơm qua ống thông dạ dày	Tiêm tĩnh mạch	Truyền tĩnh mạch	Bột cốm cho trẻ em
Omeprazole	✓	✓ 	✓ 	✓ 	✓ 	
Esomeprazole	✓	✓ 	✓ 	✓	✓	✓
Lansoprazole	✓					
Dexlansoprazole	✓	✓ 	✓ 			
Pantoprazole	✓			✓	✓	
Rabeprazole	✓			✓ 		

Dược động học

○ Hấp thu

Không bền trong môi trường acid -> cần lớp bao tan trong ruột

Hấp thu tốt, nhanh chóng

Sinh khả dụng bị ảnh hưởng bởi thức ăn

○ Chuyển hóa

Chịu tác động của men CYP2C19, 3A4

Tính đa hình của CYP2C19 ảnh hưởng đến điều trị, đặc biệt ở dân số Châu Á

Cần chỉnh liều trên BN suy gan

$T_{1/2}$ 1~3 giờ

○ Phân bố

Gắn với protein >95%

Tiền chất phân bố đến tế bào thành, tích tụ ở khe tiết acid (canaliculus)

○ Thải trừ

Chất chuyển hóa mất hoạt tính được thải trừ qua phân và nước tiểu

Các thông số dược động

Thuốc	Sinh khả dụng (PO)	Thời gian đạt nồng độ đỉnh (giờ)	Thời gian bán thải (giờ)	pK _a
Dexlansoprazole	Hấp thu tương đương giữa khi đói và no	1-2 (đỉnh 1) 4-5 (đỉnh 2)	1-2	4,0
Esomeprazole	64% (liều đơn) 90% (sau khi dùng nhiều liều nếu uống lúc đói, hấp thu giảm 50% khi dùng với thức ăn)	1-1,6	1,2-2,5	4,0
Lansoprazole	85% (nếu uống lúc đói, hấp thu giảm 50% khi dùng với thức ăn)	1,5-3	0,9-1,5	4,0
Omeprazole	45% (liều đơn) Khác biệt giữa các biệt dược, tăng khi sử dụng nhiều liều	0,5-3,5	0,5-3	4,0
Pantoprazole	77%	2-2,5	1 (tăng đến 3,5-10 tiếng ở người chuyển hóa chậm)	3,9
Rabeprazole	52%	2-5	1-2	5

Khó khăn của việc uống thuốc

American Journal of Gastroenterology
© 2005 by Am. Coll. of Gastroenterology
Published by Blackwell Publishing

ISSN 0902-0270
doi: 10.1111/j.1572-0241.2005.41564.x

Primary-Care Physicians' Perceptions and Practices on the Management of GERD: Results of a National Survey

William D. Chey, M.D., F.A.C.G., John M. Inadomi, M.D., Anna M. Booher, M.D., Virender K. Sharma, M.D., A. Mark Fendrick, M.D., and Colin W. Howden, M.D., F.A.C.G.

University of Michigan Health System, Ann Arbor, Michigan; Mayo Clinic, Scottsdale, Arizona; Northwestern University Feinberg School of Medicine, Chicago, Illinois

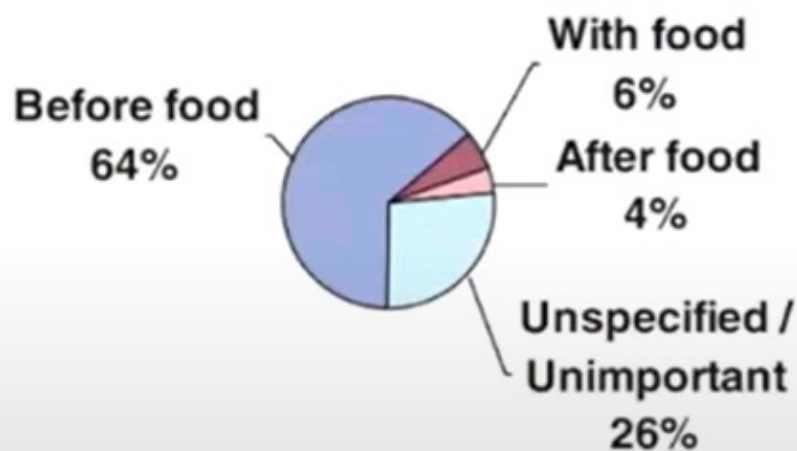


Figure 1. Respondents' answers to the following question: "Do you instruct patients to take a PPI in any particular relationship with meals?"

- KQ từ 1 khảo sát với 1.046 BS chăm sóc sức khỏe ban đầu (Primary-care physician) ở Mỹ, 2005: **36%** BS cung cấp hướng dẫn không chính xác về cách uống PPI.¹
- **38%** BN báo cáo họ không được BS dặn phải uống PPI trước khi ăn⁷
- **66%** BN thấy khó nhớ khi uống PPI 30 phút trước bữa ăn.²

- Sự hấp thu và sinh khả dụng của một số PPI bị giảm khi được uống trong bữa ăn:
 - Omeprazole uống cùng với bữa ăn: AUC giảm 43-53% so với uống khi đói.³
 - Esomeprazole uống 15 phút trước bữa ăn nhiều dầu mỡ: AUC giảm 44%, Cmax giảm 66% so với uống khi đói.⁴
 - Lansoprazole uống cùng bữa ăn: AUC giảm 53%, Cmax giảm 61%.^{5,6}

Nhu cầu không được đáp ứng liên quan đến khiếm khuyết về dược động học PPI

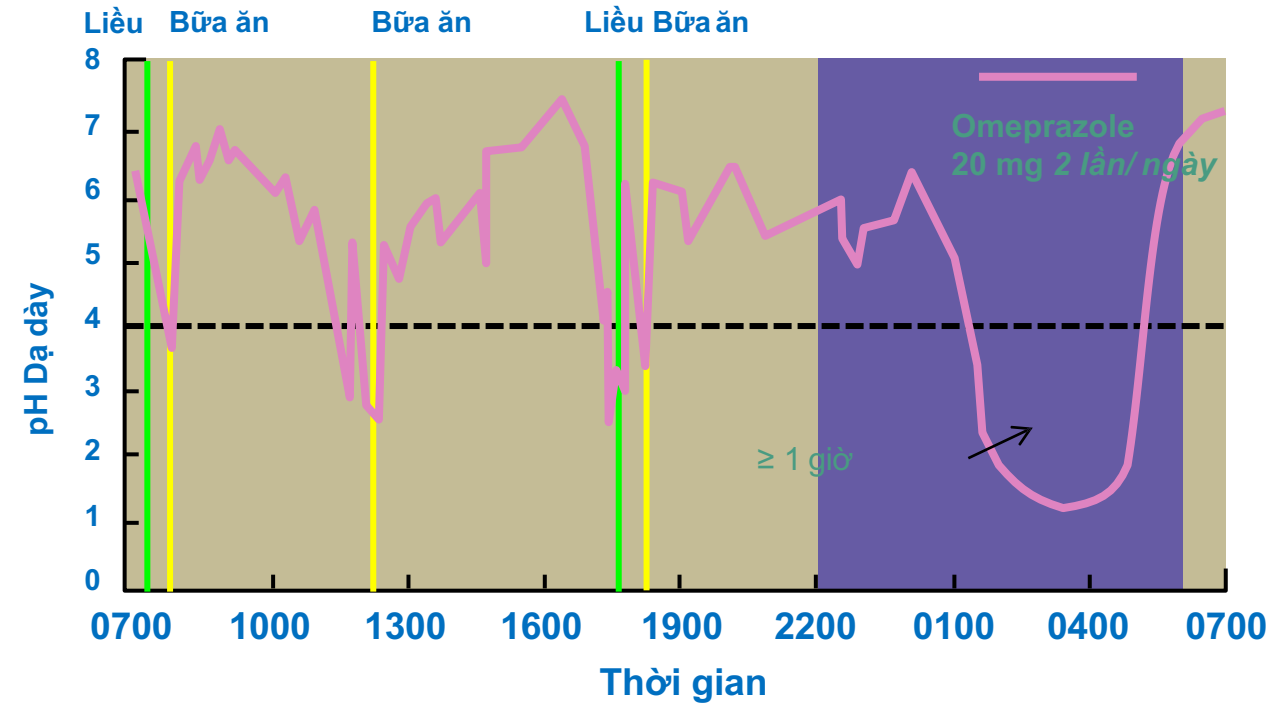
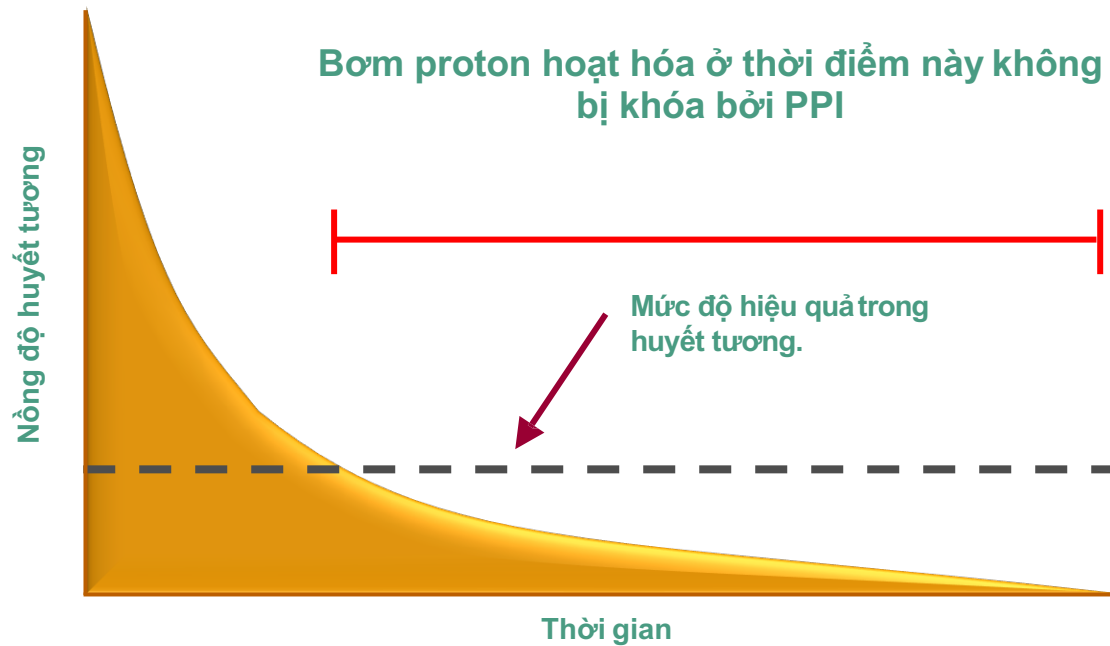
- Thời gian bán hủy và hoạt động ngắn.
- Dùng trước bữa ăn
- Cơ bùng phát acid nửa đêm, cần sử dụng liều 2 lần/ ngày.

Yêu cầu cho
PPI



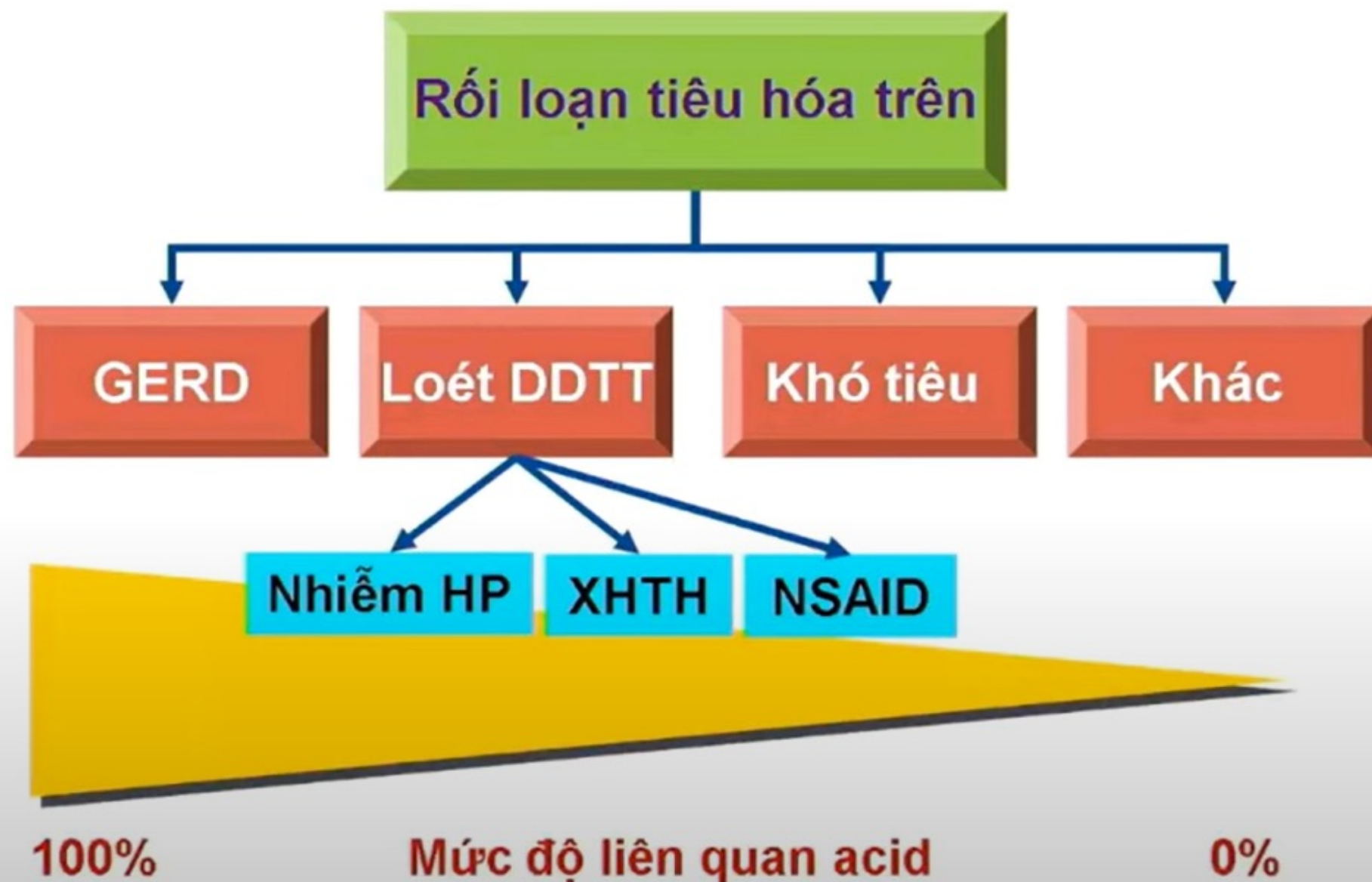
- Kiểm soát và điều trị triệu chứng tốt hơn.
- Yêu cầu liều thấp hơn.
- Liều dùng linh hoạt, không phụ thuộc bữa ăn.

Cơ bùng phát acid ban đêm



1. Sachs G. *Pharmacotherapy*. 1997.
2. Peghini et al, *Am J Gastroenterol* 1998

Bệnh tiêu hóa liên quan acid dạ dày



THUỐC ỨC CHẾ BƠM PROTON (PPIs)

- PPI là thuốc điều trị GERD hiệu quả nhất do ức chế acid mạnh và kéo dài.
- Đợt điều trị **PPI 8 tuần** là điều trị được lựa chọn để giảm triệu chứng và lành viêm thực quản trào ngược. (*Strong recommendation, high level of evidence*).
- PPI liều chuẩn nên dùng **1 lần/ngày** trước bữa ăn đầu tiên trong ngày. (*Strong recommendation, moderate level of evidence*).
- PPI có thể làm giảm triệu chứng ở 57-80% BN viêm thực quản trào ngược và 50% BN NERD.
- PPI liều chuẩn làm lành viêm thực quản trào ngược > 85% BN GERD

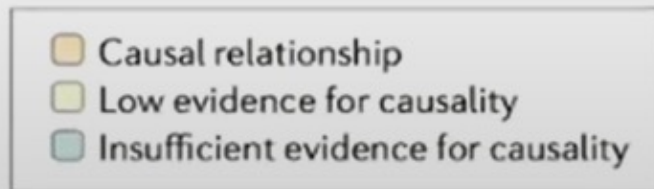
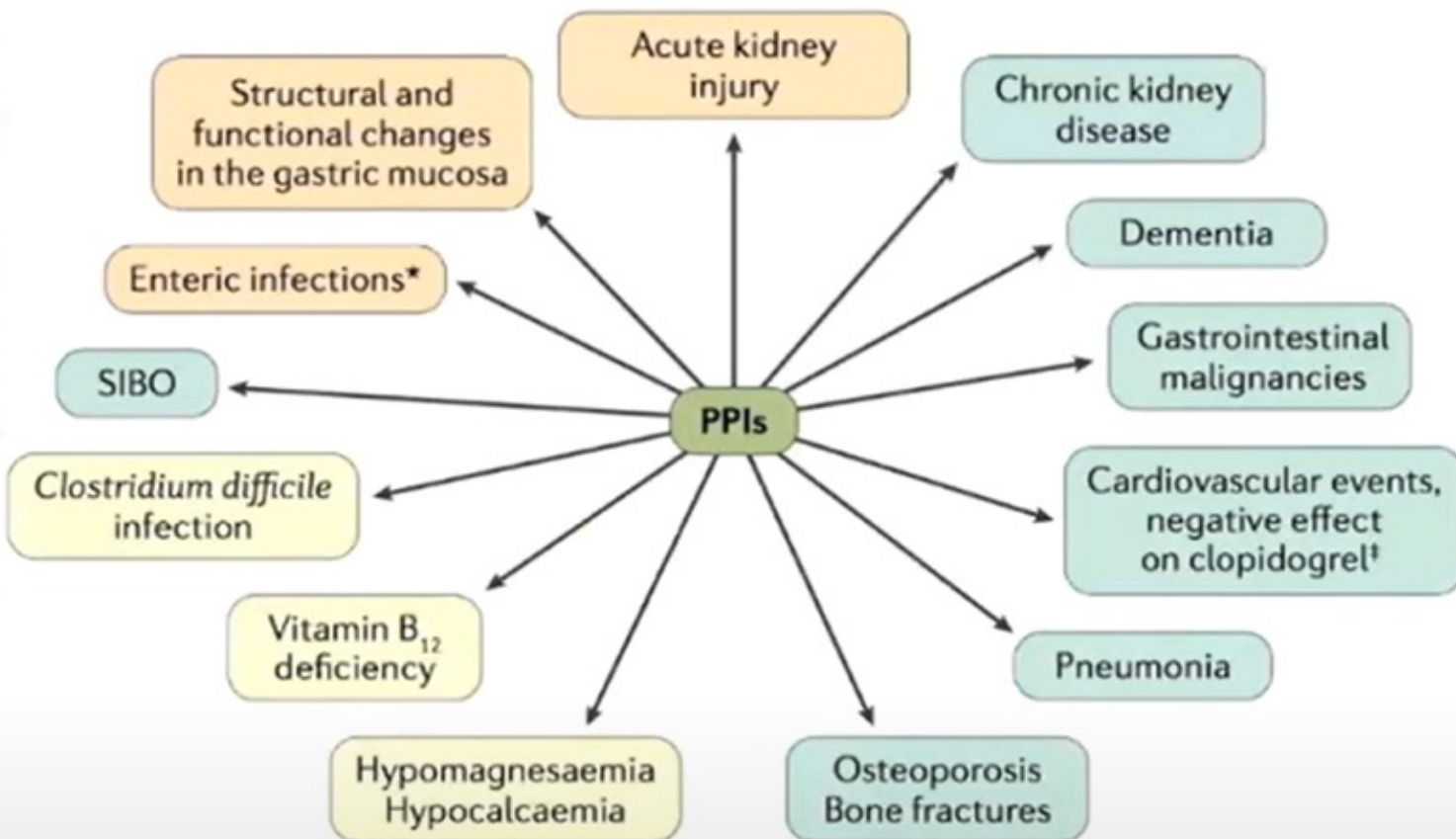
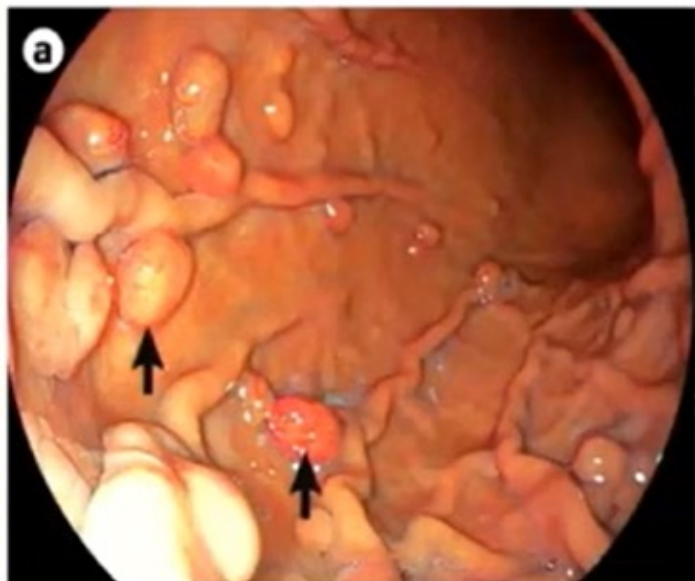
PPIs TRONG ĐIỀU TRỊ GERD

- Nếu BN chỉ đáp ứng 1 phần với điều trị 1 lần/ngày, điều chỉnh thời gian sử dụng thuốc và/hoặc dùng thuốc 2 lần/ngày **nên xem xét ở BN có triệu chứng về đêm** (*Strong recommendation, low level of evidence*)
- **Điều trị duy trì PPI** khi BN còn triệu chứng sau khi ngưng PPI và BN có biến chứng như viêm thực quản trào ngược LA C/D và thực quản Barrett (*Strong recommendation, moderate level of evidence*).
- Ở BN cần điều trị PPI lâu dài nên dùng liều thấp nhất có hiệu quả bao gồm **điều trị theo nhu cầu** hoặc **điều trị ngắt quãng** (*Conditional recommendation, low level of evidence*).

TỐI ƯU HÓA VIỆC ỨNG DỤNG CHẾ TIẾT ACID

- Chia liều chuẩn PPI làm 2 lần có thể tăng kiểm soát acid dạ dày, kiểm soát tốt hơn pH dạ dày ban đêm nhưng có thể giảm tuân thủ điều trị
- Kiểm soát tuân thủ điều trị của bệnh nhân (46% bệnh nhân uống đúng)
- Hướng dẫn sử dụng PPI đúng cách (uống trước ăn 30-45 phút)
- Có thể tăng liều điều trị: PPI x 2 lần/ngày nếu chưa đáp ứng với liều chuẩn hoặc khi GERD kháng trị hoặc GERD có biểu hiện ngoài thực quản
- Đổi sang một PPI khác (có thể liên quan chuyển hóa CYP2C19)

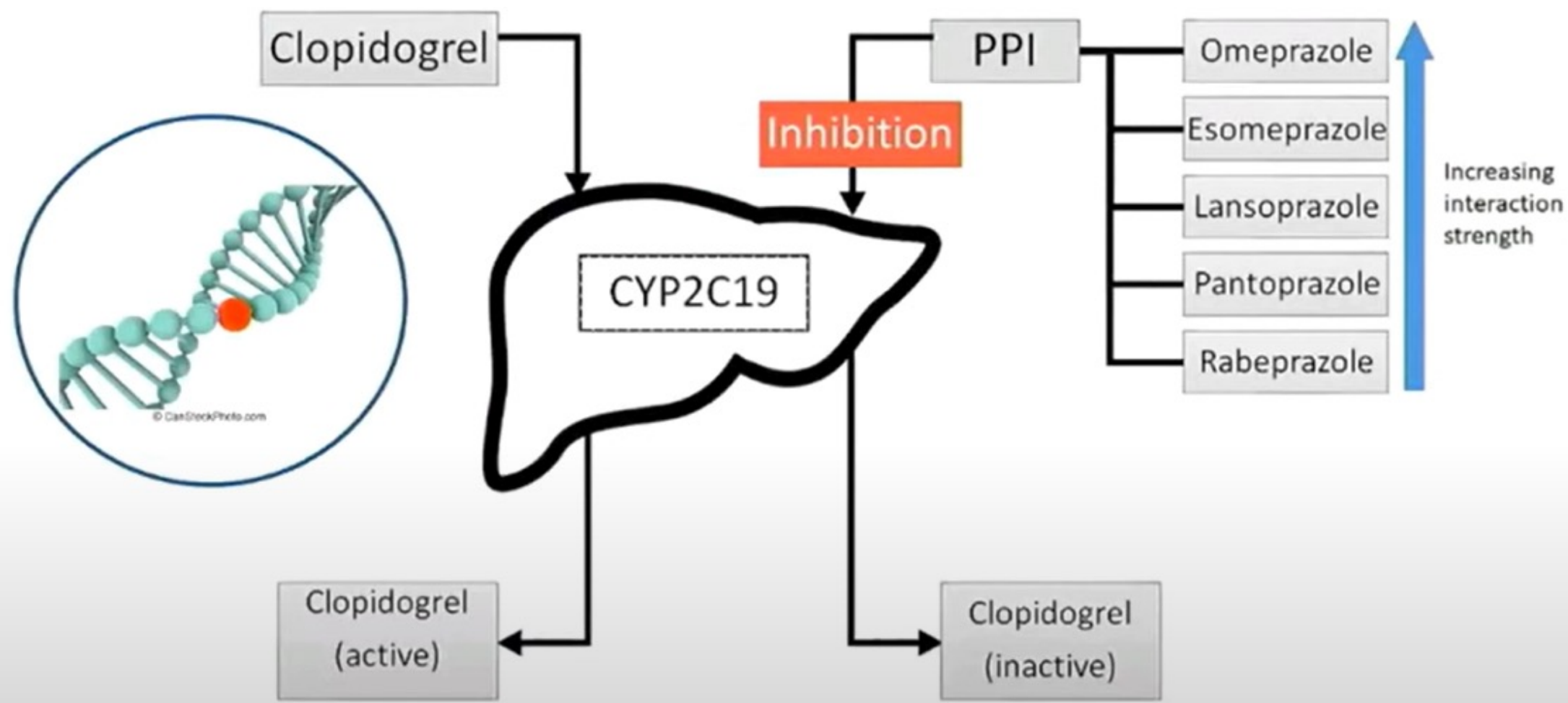
Tác dụng phụ



Tương tác thuốc: **cơ chế**



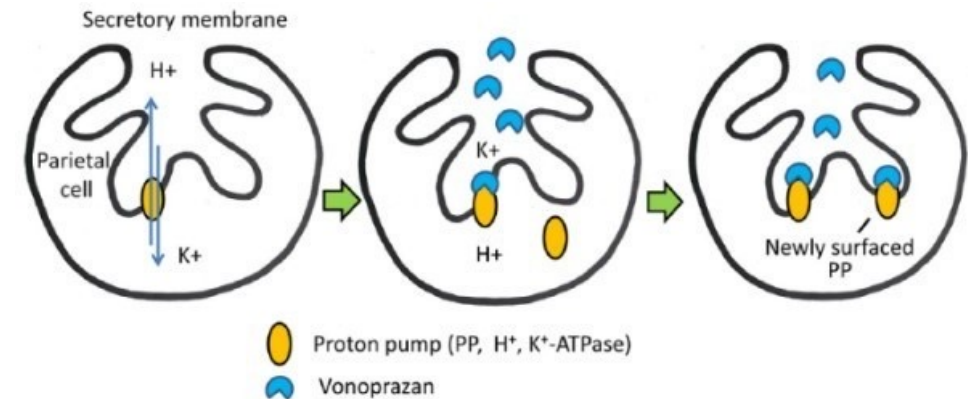
Cơ chế tương tác giữa PPI và Clopidogrel qua trung gian CYP2C19



PPI- proton pump inhibitor;
CYP2C19- Cytochrome P450 2C19 hepatic enzyme

Thuốc ức chế acid mới: ức chế acid cạnh tranh kênh kali (P-CABs)

- Bao gồm **Vonoprazan** và **tegoprazan** (chấp thuận ở Nhật và Hàn Quốc)
- Các dữ liệu không thấy lợi ích thêm vào của nhóm thuốc này trong điều trị GERD kháng trị.



VAI TRÒ CỦA PROKINETIC TRONG ĐIỀU TRỊ GERD

Prokinetics là nhóm thuốc làm tăng nhu động thực quản và dạ dày. Prokinetics hoạt động tại thụ thể 5-hydroxytryptamine (5-HT) 4, dopamine 2 (D2), motilin và ghrelin.

- **Tác dụng trên chức năng vận động thực quản và tăng làm trống dạ dày:**
 - **Domperidone** hiệu quả kiểm soát triệu chứng đầy bụng, khó tiêu, thận trọng không dùng lâu dài và ở BN lớn tuổi. có bệnh tim mạch, tránh các thuốc gây tương tác...
 - **Mosapride** hiệu quả trong điều trị khó tiêu, lưu ý tác dụng phụ gây tiêu chảy
 - **Itopride** ức chế sự dẫn TQ dưới thoáng qua nhưng không tác dụng trên áp lực của cơ thắt, ít tác dụng phụ

PHỐI HỢP PPI và PROKINETIC

- Tăng hấp thu PPI ($\uparrow C_{max}$, AUC)
- Tăng hiệu quả trong kiểm soát triệu chứng trên BN GERD đề kháng PPI

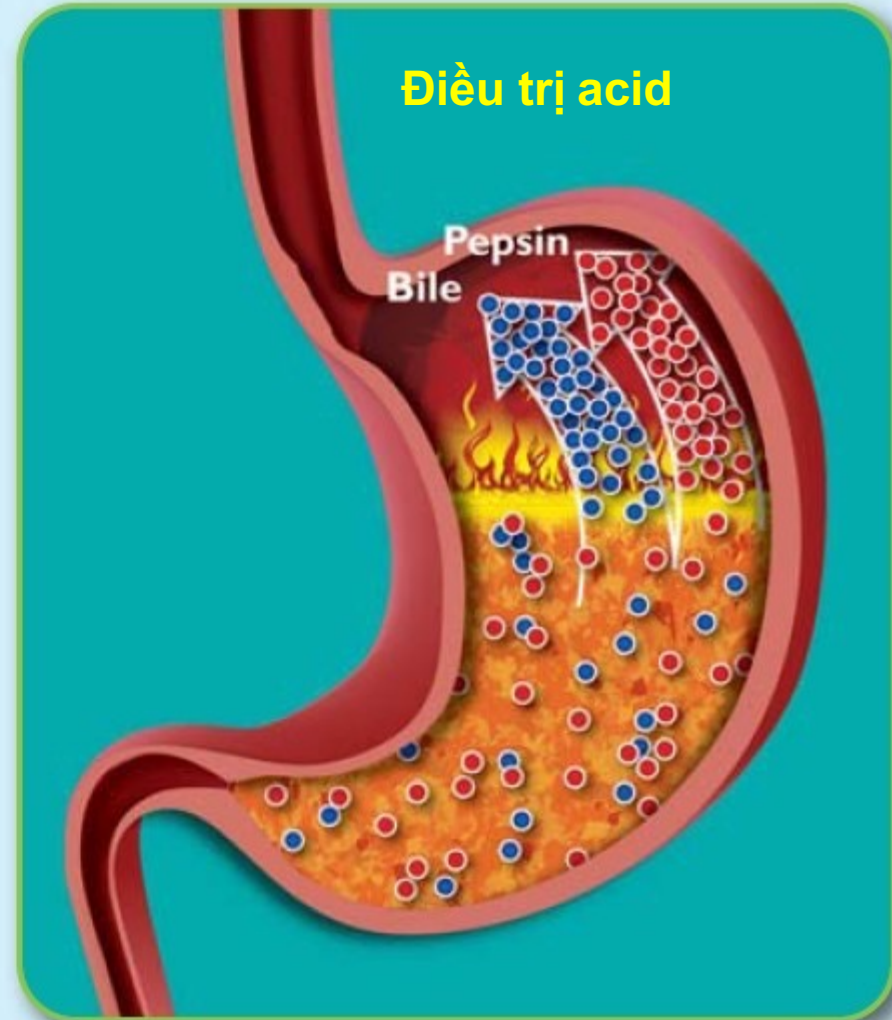
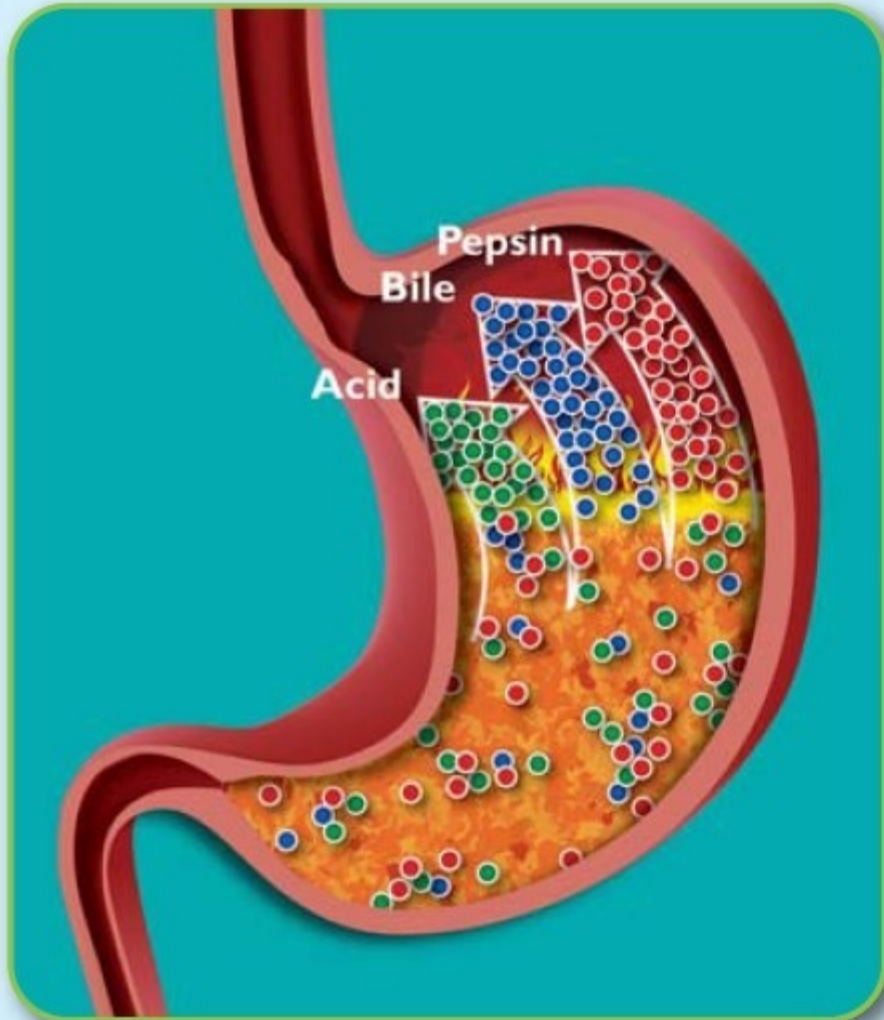
*Arai K., et al Digestion 2008;78:67–71; Masaki M. et al Journal of Gastroenterology and Hepatology 23 (2008) 746–751

Original Article | Published: 10 June 2020

The treatment efficacy of adding prokinetics to PPIs for gastroesophageal reflux disease: a meta-analysis

Kết luận: Thêm prokinetic vào PPI **cải thiện triệu chứng so với đơn trị liệu PPI, do đó có thể nâng cao chất lượng cuộc sống của bệnh nhân GERD.** Tuy nhiên, điều trị kết hợp dường như không có tác dụng đáng kể trong việc chữa lành niêm mạc.

Điều trị bằng thuốc trung hoà acid hoặc giảm tiết acid không ngăn được tác hại của pepsin và các acid mật



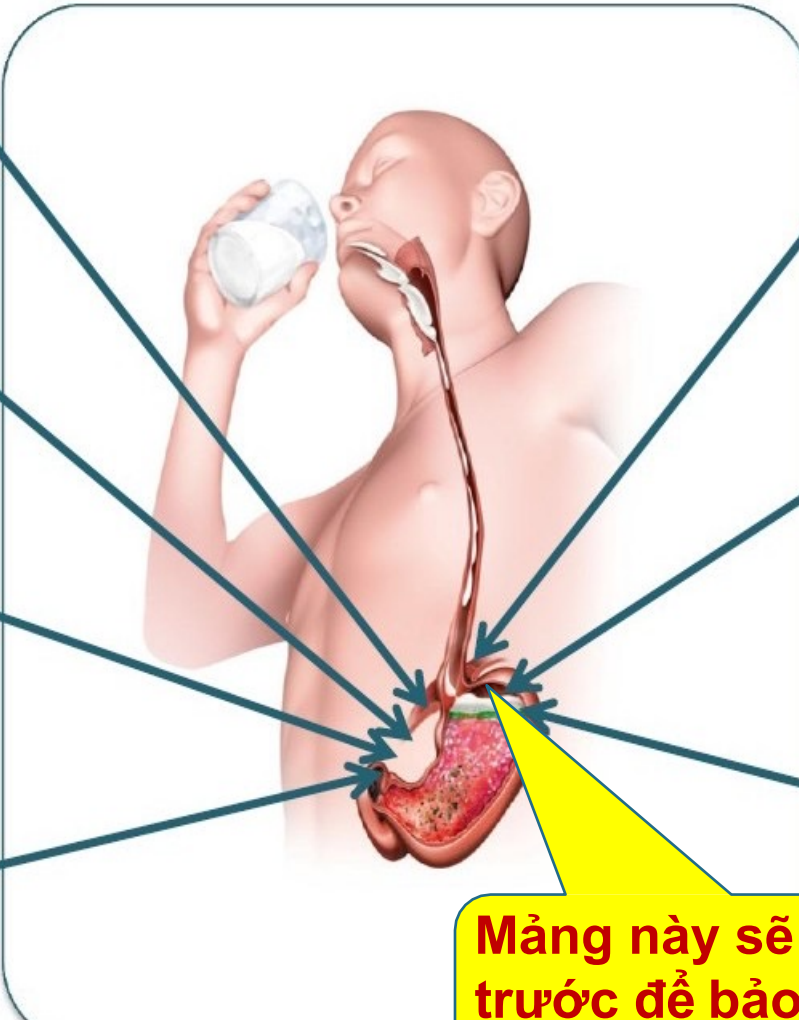
Alginate tạo lớp màng ngăn vững chắc, có tính nhầy, găn như trung tính

Sodium alginate + HCl
→ Alginate acid + NaCl

Sodium bicarbonate + HCl
→ CO₂ + H₂O + NaCl

Alginate acid + CO₂
→ Màng alginate

Calcium carbonate + HCl
→ Ca⁺⁺ + Cl⁻ + CO₂ + H₂O

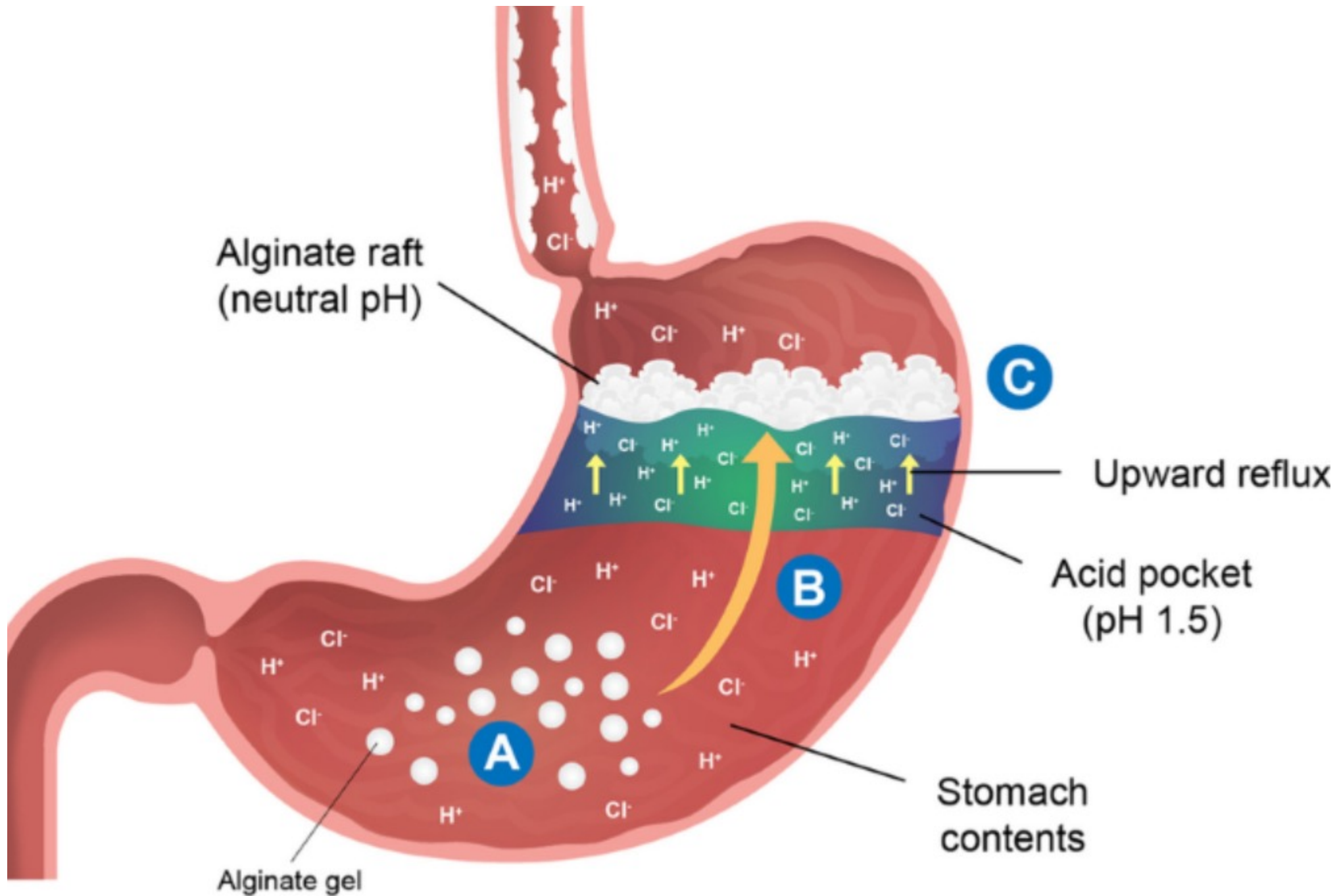


Alginate lỏng đi vào trong dạ dày dạng nguyên vẹn

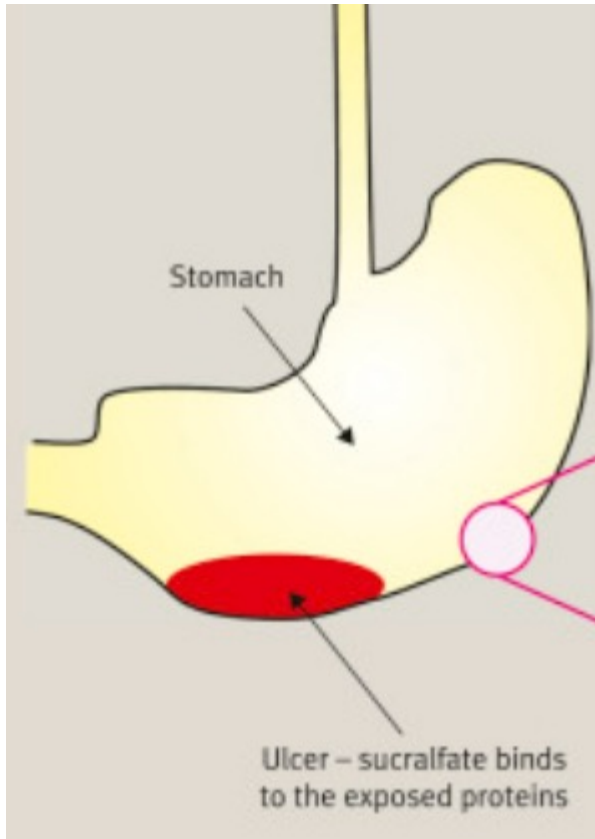
Acid dạ dày làm kết tủa acid alginate và tạo ra CO₂ để hình thành màng nổi

Ca⁺⁺ kết nối làm cho màng này bền vững hơn

Màng này sẽ trào lên trước để bảo vệ thực quản, nhất là khi ngủ



Sucralfate



- Gắn kết với mô viêm để tạo hàng rào bảo vệ
- Ngăn chặn sự khuếch tán của acid dạ dày và pepsin xuyên qua niêm mạc thực quản
- Ức chế tác dụng bào mòn của pepsin và dịch mật
- Sucralfate kích thích tiết yếu tố tăng trưởng giúp lành ổ loét và tăng tiết nhầy và bicarbonate
- Sucralfate cũng hiệu quả tương đương như H₂RA và alginate + antacids để kiểm soát triệu chứng GERD trên BN viêm thực quản trào ngược

Simon, B. Am. J. Med. 83, 43–47

Laitinen, S. Scand. J. Gastroenterol. 20, 229–232

THANK YOU

The image features the words "THANK YOU" in a large, bold, sans-serif font. Each letter is filled with a different color and has a white outline. The letters are held up by various hands and forearms, suggesting a group of people. The background is a solid, light blue color. The hands are positioned below the letters, with some wearing watches or having tattoos. The overall composition is clean and celebratory.