

VIÊM LOÉT DẠ DÀY TÁ TRÀNG.

I- ĐẠI CƯƠNG – DỊCH TỄ:

1) Đại cương

- Loét dạ dày tá tràng là những vết loét ở niêm mạc dạ dày hoặc tá tràng, sâu xuống lớp cơ niêm (Định nghĩa Harrison: là tổn thương bề mặt sâu ≥ 5 mm, sâu xuống lớp dưới niêm). Các ổ loét thường có đường kính từ 3mm đến vài cm.
- PUD gồm GU và DU, pyloric là lỗ môn vị, antrum là vùng hang-môn vị.

2) Dịch tễ học:

- Tỷ lệ mới bị LTT giảm trong 3-4 thập niên qua, tỷ lệ loét dạ dày (không biến chứng giảm, có biến chứng không đổi).
- Giới tính: Trước đây nam $\gg$ nữ; hiện nay tỷ lệ nam và nữ tương đương, tỷ lệ bệnh suốt đời (nam 11-14%, nữ 8-11%). (Sách điều trị: Nam 65%, nữ 35%)
- Loét tá tràng thường gặp hơn loét dạ dày (cứ 3-4 case loét tá tràng có 1 case loét dạ dày); và 4% loét DD kèm loét tá tràng.
- Tuổi thường gặp là 30-50 tuổi.
- Tỷ lệ nhiễm H.p suốt đời là 20%, tỷ lệ này tăng theo tuổi (ở người trẻ tỷ lệ này là 10%).
- Harrison: Loét dạ dày thường xảy ra trẻ hơn DU, ít phổ biến hơn DU, nam $>$ nữ (thật ra là do triệu chứng GU thường im lặng, chỉ phát hiện sau biến chứng, nếu mô xác thì tỷ lệ GU và DU là giống nhau).

II- SINH BỆNH HỌC

- Mất cân bằng yếu tố bảo vệ- phá hủy (Xem sinh lý).
 - ◊ Yếu tố phá hủy: Aspirin; NSAIDs, nhiễm H.pylori, rượu bia, muối mật, a.xít, pepsin.
 - ◊ Yếu tố bảo vệ: liên kết chặt chẽ giữa các tế bào, chất nhầy, dòng máu của niêm mạc, quá trình phục hồi tế bào và tái sinh biểu mô; PG; NO.
- PU chủ yếu ở dạ dày và tá tràng, tỷ lệ: vùng quanh lỗ môn vị $>$ đường cong nhỏ $>$ tâm vị (do trào ngược). PU ở đường cong lớn thường ác tính
- Loét tá tràng:
 - ◊ Thường xảy ra ở hành tá tràng ($>95\%$), khoảng 90% nằm trong vòng 3cm từ lỗ môn vị, kích thước thường < 1 cm (giant ulcer 3-6cm).
 - ◊ Nguyên nhân chính là Hp và NSAIDs, có cả tình trạng tăng tiết acid (có liên quan với H.pylori) và giảm tiết HCO_3^- (vai trò chính là do H.pylori).
- Loét dạ dày:
 - ◊ Thường xuất hiện ở phần bờ cong nhỏ, vùng hang môn vị, vùng tiền môn vị.
 - ◊ Thường ác tính và nên được sinh thiết. GU lành tính hiếm, thường tìm thấy ở phần xa giữa vùng hang môn vị. GU lành tính cũng liên quan đến viêm dạ dày vùng hang môn vị. GU liên quan với NSAID thường không liên quan đến viêm dạ dày hoạt động mà có chứng cứ của “chemical gastropathy”.
 - ◊ Được phân loại dựa theo vị trí: Type I (thân vị và liên quan đến sản xuất a.cid dạ dày thấp), Type II (hang-môn vị, sản xuất a.cid dạ dày thay đổi từ thấp tới bình thường); Type III (xảy ra trong khoảng 3cm của môn vị và thường kèm DU, a.cid dạ dày cao), Type IV (xảy ra ở tâm vị, liên quan đến a.cid dạ dày thấp).
- Dạng viêm dạ dày có liên quan đến nguy cơ hình thành bệnh: Viêm ưu thể ở hang vị dễ tiến triển thành loét tá tràng, viêm toàn bộ dạ dày (đặc biệt là viêm dạ dày mạn teo đa ổ) có khuynh hướng tiến triển thành ung loét và ung thư biểu mô tuyến dạ dày $\rightarrow$ Lý giải vì sao cùng là nhiễm Hp nhưng loét tá tràng thường hiếm khi tiến triển thành ung thư dạ dày)

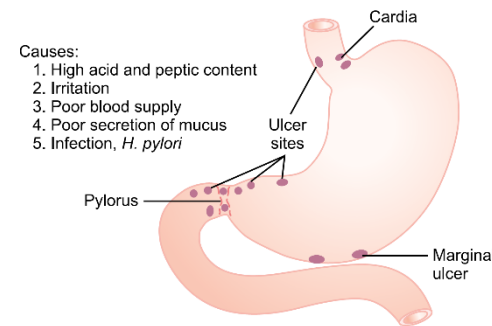


Figure 66-1

Peptic ulcer. H. pylori, Helicobacter pylori.

III- NGUYÊN NHÂN:

1) Acid dạ dày:

BAO (basal acid output) là cung lượng acid cơ bản; MAO (maximal acid output) là cung lượng acid tối đa. BAO tăng đi kèm với tỉ số chênh 3.5, MAO đi kèm với tỉ số chênh 7 với sự phát triển loét tá tràng. Đặc biệt nguy cơ cao khi BAO >15 mEq/giờ.

2) Helicobacter pylori:

-Cư trú ở dạ dày hơn 50% dân số thế giới. Là nguyên nhân của: loét dạ dày tá tràng, ung thư biểu mô tuyến, lymphoma dạ dày. Điều trị Hp giúp giải quyết triệt để nhiều trường hợp loét dạ dày tá tràng và có khả năng phòng ngừa tiên phát nguy cơ bị loét dạ dày tá tràng và ung thư dạ dày.

-Hp là xoắn khuẩn Gram âm vi ái khí có chiên mao, đa số sống trong chất nhầy, 1 số ít bám dính bề mặt niêm mạc. Tồn tại dưới 2 dạng: dạng hoạt động có khả năng gây bệnh và tiết urease, dạng cầu khuẩn là dạng tồn tại trong điều kiện thuận lợi và không tiết men. Trong môi trường acid dạ dày, tồn tại dạng nào tùy vào pH môi trường: pH 3-4.5 (sao chép gen), pH <2 (vẫn tồn tại), pH >7 (chuyển thành dạng cầu khuẩn và ngưng hoạt động hoàn toàn $\rightarrow$ Và đây là dạng điều trị tiết trừ thành công cao nhất).

-Có trên 300 chủng loại Hp được chia làm 3 nhóm: Không độc, có độc tính vừa (sinh loét, viêm), có độc tính mạnh (gây ung thư như

lymphoma, adenocarcinoma).

-Yếu tố môi trường: vệ sinh kém, nhiễm Hp chủ yếu ở trẻ em, có vai trò của di truyền trong bệnh viêm loét DD-TT do Hp gây ra.

-Nguồn lây truyền là nước bị nhiễm, người là kí chủ chính, đường lây truyền: phân-miệng, miệng-miệng (tìm thấy trong nước bọt và cao răng), dạ dày-miệng.

a) Những đặc tính của Hp:

- Hình dạng xoắn và chiên mao: giúp Hp di chuyển nhanh chóng (từ lòng dạ dày pH 1-2 tới bề mặt niêm mạc pH 6-7).
- Men urease: giúp thủy phân urê thành NH_3 tạo môi trường đệm (quan trọng nhất), cung cấp nguồn nitrogen để Hp tổng hợp protein,.
- Các yếu tố giúp bám dính (Adhesins) tạo điều kiện vi khuẩn bám vào biểu mô dạ dày.
- Lipopolysaccharide (LP): là glycolipid màng (tương tự các vi khuẩn khác), gọi là nội độc tố, kích thích phóng thích các cytokine → Làm mất toàn vẹn niêm mạc dạ dày, ức chế bài tiết nhầy, kích thích bài tiết pepsinogen.
- Các protease và phospholipases do Hp sản xuất phân hủy phức hợp glycoprotein lipid của chất nhầy niêm mạc.
- Cag A (kháng nguyên gây độc tế bào) và pic B : Được mã hóa ở vùng đặc hiệu trên bộ gen vi khuẩn, gọi là đảo gây bệnh. Một số chủng có mang gen này và là chủng có độc lực cao vì đáp ứng viêm cao hơn (tính viêm càng cao nguy cơ loét và ung thư càng cao), tỉ lệ chủng mang Cag A ở châu Á là 90%, ở phương Tây là 60-80%. Vai trò khác: hoạt hóa và kết tập bạch cầu. Chủng vi khuẩn mã hóa cag-PAI có thể đưa Cag A vào tế bào kí chủ, gây tổn thương tế bào thêm và hoạt hóa con đường tế bào, tham gia sản xuất cytokine.
- OpiA (protein viêm màng ngoài): cũng tăng đáp ứng viêm và vai trò hoạt hóa và kết tập bạch cầu như Cag A. Chủng Hp vừa có Cag A vừa có Opi A gây đáp ứng viêm mạnh hơn có 1 trong 2.
- Vac A (độc tố tế bào gây hiện tượng không bào hóa): tất cả các chủng Hp đều mang gen Vac A, nhưng chỉ 50% sản xuất được protein VacA hoàn chỉnh, vai trò chưa rõ, có thể làm tăng tính thấm màng tế bào để cung cấp nhiều dinh dưỡng hơn cho vk.
- Protein shock nhiệt: vai trò chưa rõ.

b) Như vậy chúng sẽ có những khả năng sau:

- Cư trú:
 - ◊ Di chuyển trong chất nhầy từ vùng pH acid tới vùng pH trung tính: hình dạng xoắn và chiên mao.
 - ◊ Sống được trong môi trường acid: Tiết men urease là đặc tính quan trọng nhưng không phải là cơ chế duy nhất (Hp vẫn có thể tồn tại dù không tiết men urease).
 - ◊ Bám dính trên bề mặt niêm mạc dạ dày: Các Adhesins.
- Gây độc:
 - ◊ Làm mất toàn vẹn niêm mạc, ức chế bài tiết nhầy, kích thích bài tiết pepsinogen: LP.
 - ◊ Phân hủy lớp nhầy: protease, phospholipases.
 - ◊ Hoạt hóa và kết tập bạch cầu: Cag A, OpiA.
 - ◊ Gây đáp ứng viêm của niêm mạc dạ dày: CagA, pic B, OpiA.

c) Bệnh sinh của Hp:

- Đáp ứng miễn dịch không thải ra được vì: vi khuẩn có khả năng gây hiện tượng điều hòa xuống trên hệ thống miễn dịch của ký chủ, không những không tiết trừ được (gây bệnh mạn tính) mà còn tổn thương thêm. Trong biểu mô dạ dày người bị nhiễm Hp, nồng độ cytokine tăng cao gồm: IL 1alpha/beta, IL-2, IL-6, IL-8, yếu tố hoại tử bướu alpha, IFN.
- Nhiễm Hp sẽ: Thường không có biểu hiện lâm sàng. Nhiễm Hp thực sự có liên quan đến viêm dạ dày hoạt động, nhưng chỉ có 15% tiến triển thành loét dạ dày – tá tràng thực sự, ung thư biểu mô tuyến, lymphoma. Nguy cơ người nhiễm thành các bệnh này cao hơn 3 lần so với người không nhiễm (Cụ thể: loét tá tràng tăng 3-6 lần, lymphoma dạ dày tế bào B tăng 6-50 lần, ung thư biểu mô tuyến dạ dày tăng 3-8 lần, viêm thực quản trào ngược giảm còn 0.2-0.6 lần). Hp có sản xuất CagA có khả năng bảo vệ người bệnh khỏi bệnh trào ngược dạ dày thực quản và biến chứng của nó (do Hp làm thiếu toan dạ dày).
- Hp là nguyên nhân của: 90-95% loét tá tràng, 60% viêm dạ dày, 60-70% loét dạ dày, 80% ung thư dạ dày.
- 3 yếu tố (chủng, đặc điểm di truyền của ký chủ, yếu tố môi trường) quyết định diễn tiến bệnh ở người nhiễm:
 - ◊ Chủng sản xuất CagA, VacA, BabA, SabA: nguy cơ gây loét và ung thư biểu mô tuyến cao hơn.
 - ◊ Ký chủ: người đa hình thái di truyền dễ bị thiếu toan và ung thư dạ dày.
 - ◊ Môi trường: Tăng nguy cơ (hút thuốc lá, ăn mặn), giảm nguy cơ (ăn nhiều vitamin C và các chất chống oxy hóa).
- Nhiễm Hp **nguy cơ cao loét tá tràng hơn loét dạ dày**: Acid dạ dày tăng cao (gastrin và pepsinogen cao, trong khi somatostatin giảm) và bài tiết HCO_3 của tá tràng giảm (đã được chứng minh là do Hp và điều trị Hp làm thay đổi hoàn toàn khiếm khuyết này), kết hợp với 1 số yếu tố khác như thời gian làm trống dạ dày nhanh → Một lượng acid tổng thoát vào đầu tá tràng (giảm khả năng bảo vệ) gây loét tá tràng (và cũng do đó, 95% loét tá tràng là ở phần hành tá tràng).

3) Kháng viêm nonsteroid:

- 30% người lớn sử dụng NSAIDs có tác dụng phụ trên dạ dày ruột. Những yếu tố làm tăng nguy cơ loét tá tràng khi sử dụng NSAIDs: tiền sử đã loét dạ dày – tá tràng trước đó, người lớn tuổi, nữ, dùng liều cao hoặc phối hợp nhiều NSAIDs, sử dụng NSAID kéo dài, sử dụng đồng thời với corticoid/ kháng đông, bệnh đi kèm nặng.
- Tác hại của NSAIDs trên dạ dày:

◊ Tác động tại chỗ: Bản chất acid của thuốc, làm giảm tính kỵ nước của dịch nhầy và giảm sản xuất chất nhầy trong dạ dày.

◊ Tác động toàn thân: Giảm tổng hợp PG do ức chế men COX-1.

- Nghiên cứu cho thấy không có sự khác biệt đáng kể về tỉ lệ nhiễm H.p giữa dùng và không dùng NSAIDs.

4) Bướu tiết gastrin và Tăng canxi máu:

a) Bướu tiết gastrin (hội chứng Zollinger –Ellison):

- Hội chứng ZE gồm: loét dạ dày tá tràng (thường nhiều ổ loét), tăng tiết acid dạ dày lượng lớn, bướu tế bào sản xuất gastrin. Hội chứng chiếm 0.1% trong loét dạ dày – tá tràng. Có ¼ bệnh nhân hội chứng ZE có hội chứng đa tân sinh type I (MEN I).
- Bướu tiết gastrin: 50% ở tụy, 20% ở tá tràng, nơi khác (dạ dày, hạch bạch huyết quanh tụy, gan, buồng trứng, mạc treo ruột non).
- 75% bệnh nhân có triệu chứng xảy ra từng đợt. **Nghĩ đến khi:** Loét nặng khó chữa, nội soi hoặc chụp X-quang thấy phì đại các nếp dạ dày (Điều trị nội: “loét mặt sau tá tràng”), bệnh nhân có tiền căn tiêu chảy mạn (tiêu chảy nước hoặc mỡ do acid từ u bất hoạt lipase của tụy) hoặc trào ngược dạ dày thực quản; tăng Canxi máu do cường phó giáp
- Đo nồng độ gastrin huyết thanh lúc đói > 200 pg/ml (nếu đang điều trị PPI thì ngừng ít nhất 2 tuần trước khi đo) và BAO >15mEq/giờ.

b) Tăng Canxi máu:

Tăng Canxi máu liên quan trực tiếp đến tăng tiết acid dạ dày ở bệnh nhân hội chứng Z-E và MEN I (do Canxi kích thích trực tiếp phóng thích gastrin từ bướu gastrin). Giải quyết tình trạng tăng Canxi máu bằng cách cắt tuyến cận giáp.

5) Khác:

a) Gen:

- Các yếu tố về gen đóng vai trò quan trọng trong bệnh sinh loét dạ dày – tá tràng. Tỉ lệ loét dạ dày tá tràng trong những người thân hàng thứ nhất nhiều gấp 3 lần bình thường. Hơn 20% BN loét tá tràng có tiền sử gia đình bệnh.
- Mọi quan hệ không chắc chắn giữa loét tá tràng và nhóm máu O. Bệnh nhân không tiết kháng nguyên ABO trong nước bọt và dịch vị có nguy cơ cao hơn.

b) Hút thuốc:

Có mối tương quan mạnh giữa hút thuốc là và tỉ lệ mới bị loét dạ dày – tá tràng, tử vong, biến chứng, tái phát, chậm lành bệnh. Tỉ lệ bị loét dạ dày tá tràng tăng 2 lần. Hút thuốc làm niêm mạc tăng nhạy cảm, giảm yếu tố bảo vệ niêm mạc, tạo môi trường thuận lợi hơn đối với nhiễm Hp, sự xâm nhập ở hàng vị của H.p dày đặc hơn. Hút thuốc lá kết hợp với Hp làm tăng nguy cơ tái phát của loét dạ dày tá tràng.

c) Chấn động tâm lý:

- Các chấn động nặng có thể gây loét như: phỏng, chấn thương thần kinh trung ương, phẫu thuật, bệnh nội khoa trầm trọng.
- Các tổn thương làm tăng nguy cơ loét thứ phát: bệnh toàn thân nặng, nhiễm trùng, hạ HA, suy hô hấp, đa chấn thương.
- Loét Cushing: Là loét dạ dày cấp đi kèm với chấn thương não hoặc TALNS. Các bệnh cảnh này kích thích nhân X tăng tiết AcH gây tăng tiết acid dạ dày. Diễn hình là ổ loét sâu, đơn độc dễ thủng. Ngoài dạ dày có thể loét ở thực quản đoạn thấp và phần đầu tá tràng.
- Loét Curling: là loét tá tràng cấp thường gặp ở BN bị phỏng nặng gây giảm thể tích huyết tương, tỉ lệ 10%, nhất là trẻ em.

d) Rượu và chế độ ăn:

- Không tổn thương niêm mạc ở nồng độ rượu dưới 10%, rượu 5% kích thích tiết acid vừa phải, nồng độ cao làm giảm bài tiết acid.
- Không có bằng chứng cho thấy chế độ ăn đặc biệt nào gây bệnh loét dd tá tràng nên thay đổi chế độ ăn là không cần thiết.

e) Những yếu tố căn nguyên bổ sung:

Những tình trạng có thể đi kèm với loét dạ dày tá tràng: Xơ gan, COPD, viêm dạ dày (dị ứng, tăng Eos, Henoch Schlein, các viêm dạ dày dạng hạt khác (sarcoid, histiocytosis, X, lao)), nhiễm (Cytomegalovirus, nhiễm khác: ESB, HIV, H.heilmannii, HSV, cúm, giang mai, candida albicans, histoplasmosis, mucormycosis, giun tròn), bệnh mảnh ghép tấn công ký chủ, bệnh dạ dày do (tăng ure máu, chất ăn mòn, mật), bệnh Celiac, bệnh tự miễn, bệnh Crohn, hóa trị (5FU, MTX, cyclophosphamide), tia xạ tại chỗ, sử dụng cocain cứng (gây co mạch cục bộ, giảm lưu lượng máu và có thể gây tổn thương niêm mạc).

- Xơ gan dạ dày dễ bị tổn thương do:
 - ◊ Nồng độ histamin máu cao do suy gan.
 - ◊ Dễ nhiễm trùng do suy gan.
 - ◊ Dinh dưỡng dạ dày kém do thiếu máu.
 - ◊ Tăng áp cửa làm xung huyết tĩnh mạch ở dạ dày.

IV- CHẨN ĐOÁN:

1) Lâm sàng: Nghi ngờ bệnh khi bệnh nhân có khó chịu và đau thượng vị.

a) Chẩn đoán:

- Tiền sử: đã bị loét dạ dày tá tràng, nhiễm Hp, uống NSAIDs, hút thuốc lá..
- Bệnh sử:

- ◇ Thường không thể phân biệt giữa loét dạ dày và tá tràng trên lâm sàng, các triệu chứng mang tính gợi ý. Chỉ 20-25% có triệu chứng gợi ý khi phát hiện bệnh, bệnh nhân đến khám vì các triệu chứng báo động. Loét dạ dày do NSAID có thể không triệu chứng (nhất là bệnh nhân lớn tuổi).
- ◇ Đau thượng vị (còn cao khi đói hoặc nóng rát sau ăn) là triệu chứng chung, đau điển hình xuất hiện theo kiểu đau liên tục suốt ngày, tăng sau ăn (loét dạ dày) hoặc khi đói (với loét tá tràng). Đau lan ra sau lưng gợi ý loét dạ dày thủng vào gây viêm tụy cấp.
- ◇ Các yếu tố có thể gợi ý chẩn đoán: Thời gian đau (loét dạ dày: đau ngay sau ăn; loét tá tràng: đau 2-3 giờ sau bữa ăn), yếu tố làm giảm (loét tá tràng: thức ăn hoặc antacid làm giảm đau, đau tăng khi đói; loét dạ dày thuốc chỉ làm giảm đau rất ít, đau tăng khi ăn no); loét tá tràng thường khiến bệnh nhân thức giấc vào ban đêm hơn (30-80% loét tá tràng có, 30-40% loét dạ dày có, 20-40% bệnh nhân bị chứng khó tiêu không loét có).
- ◇ Các biểu hiện khác có thể gặp: khó tiêu (ợ hơi, chướng bụng, căng bụng, khó dung nạp thức ăn béo), tiết nước bọt nhiều, ợ nóng, khó chịu vùng ngực, buồn nôn và nôn (sau nôn dễ chịu hơn), xuất huyết tiêu hóa, triệu chứng thiếu máu (mệt mỏi, khó thở), triệu chứng của thủng ruột.
- ◇ Những “dấu hiệu báo động” khiến bệnh nhân khám tiêu hóa: thiếu máu, tiêu phân đen, mau no, sụt cân, nuốt đau hoặc nuốt khó tăng dần, nôn tái đi tái lại, tiền sử gia đình bị ung thư đường tiêu hóa.
- Khám thực thể:
Ít dấu hiệu lâm sàng và không đặc hiệu, gồm: đau thượng vị (nhẹ), đau ¼ trên P gợi ý căn nguyên đường mật (hoặc hiếm hơn là loét dạ dày tá tràng), tiếng óc ách (biến chứng hẹp môn vị).

b) Chẩn đoán phân biệt:

Không đáp ứng với điều trị loét dạ dày tá tràng thông thường nên nghĩ đến chẩn đoán khác (vì triệu chứng của bệnh là không đặc hiệu) và phải nội soi hoặc chụp X-quang bụng.

- Chứng khó tiêu không loét hoặc khó tiêu chức năng: Là chẩn đoán loại trừ ở BN đau thượng vị mạn và không có bệnh thực thể. Chứng khó tiêu kiểu loét (bệnh nhân chủ yếu đau là đau thượng vị), chứng khó tiêu vận động (bệnh nhân có triệu chứng đầy bụng sau ăn).
- Bệnh Crohn: có thể khu trú ở tá tràng và hồi tràng, nhưng hiếm gặp Crohn khu trú dạ dày.
- Bệnh khác: ACS, phình động mạch chủ bụng, viêm đường mật, viêm túi mật, sỏi mật, viêm thực quản, viêm dạ dày cấp/mạn, viêm dạ dày ruột, GERD, viêm gan virus.

2) Cận lâm sàng:

-Làm để chẩn đoán phân biệt (nếu cần) và thường là làm CTM, CN gan, amylase và lipase. Nếu đáp ứng điều trị tốt không cần làm.

-Công thức máu và Fe huyết thanh giúp phát hiện thiếu máu → Nếu có cần nội soi để loại trừ các nguyên nhân mất máu mạn đường tiêu hóa.

-Bệnh nhân khó chữa (không lành ≥ 8 tuần) hoặc tái phát nên: Xét nghiệm H.p, định lượng gastrin và calci máu để tìm bước gastrin và bệnh đa tân sinh (MEN); khảo sát aci dạ dày xem có phải loét do tăng tiết acid dạ dày không (BAO > 10 mEq/giờ).

a) Chẩn đoán loét dạ dày tá tràng.

- X-quang dạ dày tá tràng cản quang: Là phương pháp CD loét dạ dày tá tràng phổ biến và được chấp nhận
 - ◇ Ưu: ít xâm lấn.
 - ◇ Nhược: độ nhạy và độ đặc hiệu kém để xác định tổn thương ở niêm mạc hoặc phân biệt lành hay ác. Khó đọc trong trường hợp có biến dạng giải phẫu (do phẫu thuật trước đó) hoặc sẹo (do viêm mạn). Tỷ lệ âm giả 30% và dương giả 10%.
- Nội soi thực quản dạ dày tá tràng: Là phương pháp trực tiếp và chính xác nhất để chẩn đoán.

b) Chẩn đoán H.pylori:

-Gồm 2 nhóm: XN xâm lấn (xét nghiệm urease nhanh dựa trên mẫu mô sinh thiết – CLO test, giải phẫu bệnh, nuôi cấy) và XN không xâm lấn (huyết thanh chẩn đoán, xét nghiệm hơi thở C13/C14, kháng nguyên trong phân), PCR có thể làm trên mẫu mô sinh thiết (xâm lấn) hoặc làm trên mẫu phân (không xâm lấn)

-Khảo sát mô học mẫu sinh thiết nhuộm eosin và hematoxylin chuẩn ở vùng hang vị trong khi nội soi là tiêu chuẩn vàng để chẩn đoán H.pylori.

-XN có thể dùng để theo dõi điều trị gồm: CLO test, thử nghiệm hơi thở, tìm kháng nguyên trong phân (4 tuần sau điều trị).

-XN có thể dùng ở trẻ em gồm: thử nghiệm hơi thở, tìm kháng nguyên trong phân.

-Các lưu ý trước khi làm xét nghiệm: Ngưng kháng sinh và Bismuth ít nhất 4 tuần, ngưng PPI ít nhất 2 tuần. Với XN tìm kháng nguyên trong phân phải ngưng kháng sinh ít nhất 8 tuần mới đánh giá chính xác được hiệu quả điều trị.

- Xét nghiệm urease nhanh dựa trên mẫu mô sinh thiết (CLO test – campylobacter like organism, cũng gọi là RUT test – Rapid urease test).

◇ Nguyên tắc: mẫu mô sinh thiết được đặt trong kit thử màu vàng chứa urê và chất chỉ thị pH. Nếu có H.p trong mẫu mô, urease của vi khuẩn sẽ thủy phân urê trong kit tạo NH₃ làm chất chỉ thị pH trong kit chuyển sang màu hồng cánh sen. Tại thời điểm 3h, độ nhạy là 90%, độ đặc hiệu là 95%.

◇ Ưu: Nhanh, đơn giản, rẻ tiền.

◇ Nhược: Một số kit thử cần thời gian đọc 24h.

- Thử nghiệm hơi thở C13/C14 (UBT: urease breath test)
 - ◊ Nguyên tắc: bệnh nhân uống viên thuốc/dung dịch chứa urê mang phân tử đánh dấu (C13/C14), nếu bị nhiễm Hp, men sẽ thủy phân urê đưa vào, giải phóng Carbon đánh dấu và nó sẽ được hấp thu vào máu và thải ra ngoài theo đường hô hấp. Bệnh nhân được yêu cầu thổi hơi vào bong bóng và khí trong hơi thở sẽ được đưa vào máy để định lượng CO₂ (C13/14).
 - ◊ Ưu: Đơn giản cho bệnh nhân, kết quả nhanh (20 phút), là thử nghiệm chính xác nhất để chẩn đoán (Ss và Sp là 95%), có thể đánh giá điều trị và dùng ở trẻ em.
 - ◊ Nhược: Đắt tiền, C14 mang liều phóng xạ thấp.
- Nuôi cấy:
 - ◊ Ưu: Cho phép làm kháng sinh đồ.
 - ◊ Nhược: tốn thời gian, đắt tiền, vi khuẩn khó mọc.
- Định type H.pylori: Nhiều phương pháp như giải trình tự, PCR, lai phân tử với mẫu dò đặc hiệu. PCR đã dùng thành công để phát hiện và phân type CagA và vacA trực tiếp từ mẫu sinh thiết. Độ nhạy 64%, độ đặc hiệu 80%.
- PCR chủ yếu dùng để nghiên cứu, ưu điểm là giúp phân biệt được tình trạng tái nhiễm và tái phát.
- Huyết thanh chẩn đoán: ELISA IgG Anti H.pylori.
 - ◊ Nguyên tắc: Tìm kháng thể H.pylori, độ nhạy 85%, độ đặc hiệu 79%. Xét nghiệm dương tính nghĩa là từng nhiễm H.p.
 - ◊ Ưu: đơn giản.
 - ◊ Nhược: IgG giảm dần sau 6-12 tháng hoặc có thể hơn sau khi vi khuẩn bị diệt → Không đánh giá được điều trị triệt để; không phân biệt được nhiễm trong quá khứ hay đang nhiễm. Một số kết quả không chính xác.
- Tìm kháng nguyên trong phân: Chính xác hơn tìm kháng thể, ít tốn kém hơn thử urea. Giá trị chẩn đoán: độ nhạy 91%, độ đặc hiệu 93%. Được dùng để đánh giá hiệu quả điều trị diệt trừ sau 4 tuần, có thể dùng ở trẻ em.

❏ Thử nghiệm kích thích Secretin:

- Cần thiết nếu không thể chẩn đoán hội chứng Zollinger -Ellison dựa vào nồng độ gastrin trong máu. Giúp phân biệt hội chứng Z-E với các bệnh lý khác có tình trạng gastrin máu cao (điều trị PPI, suy thận, hẹp môn vị).
- Nguyên tắc: Kích thích tụy bằng tiêm Secretin, nếu 1 tụy bình thường sẽ đáp ứng bằng cách tăng tiết dịch tụy (thành phần chủ yếu là bicarbonat), trong hội chứng Z-E thì tụy bị u gastrin nên khi kích thích tụy u cũng sẽ tiết nhiều Gastrin.
- Cách làm: Bệnh nhân cần nhịn ăn 12h (dạ dày trống giảm biến chứng của thủ thuật này), cho 1 tube qua mũi vào tới tá tràng, chích Secretin đường tĩnh mạch, rút dịch tiết từ tá tràng trong 1-2h rồi đem xét nghiệm gastrin.
- Chẩn đoán thành lập khi: nồng độ gastrin > 200 pg/ml.

3) Biến chứng:

- Ung thư dạ dày: Cần nghi ngờ bệnh ác tính nếu loét dạ dày kéo dài không lành.
 - ◊ Loét dạ dày có nguy cơ ung thư dạ dày, nguy cơ là 2% trong 3 năm đầu. Yếu tố nguy cơ quan trọng là nhiễm H.p, viêm teo dạ dày, nhiễm H.p đi kèm viêm teo dạ dày.
 - ◊ Nhiễm Hp có thể gây ra lymphoma dạ dày hoặc lymphoma dạng MAT (bình thường niêm mạc dạ dày không có mô lympho, chính việc nhiễm Hp khiến tế bào lympho thâm nhập và tạo thành đám hoặc nang lympho).
- Xuất huyết tiêu hóa: Loét tá tràng có 5-20% gây XHTH và là nguyên nhân thường gặp nhất của XHTH, nam > nữ, 75-80% trường hợp XH tự ngừng.
- Thủng: Thường gặp ở người lớn tuổi điều trị NSAIDs kinh niên, thường gặp ở loét dạ dày > loét tá tràng. Tỷ lệ nam > nữ, 15% bệnh nhân tử vong do thủng ổ loét. Dấu hiệu hơi tự do trong ổ bụng chiếm 70%, 5-10% loét dạ dày tá tràng bị thủng vào xoang bụng 5-10% thủng vào các cơ quan kế cận (tụy là cơ quan thường gặp nhất).
- Hẹp môn vị: Tỷ lệ <5% bị biến chứng hẹp môn vị, thường gặp hơn ở loét tá tràng. Lâm sàng: buồn nôn, nôn, đầy bụng, dấu óc ách. Cận lâm sàng: thiếu máu, albumin huyết thanh thấp, kiềm hóa tăng kali máu. Chẩn đoán bằng khảo sát quang tuyến, thấy bóng dạ dày to kèm mực nước hơi. Nội soi là phương pháp tốt nhất đánh giá hẹp môn vị sau khi giải áp dạ dày 12-24h.

V- ĐIỀU TRỊ

1) Nguyên tắc điều trị:

- Dùng thuốc ức chế HCl, loại bỏ các yếu tố phá hủy, tăng cường yếu tố bảo vệ.
- Điều trị nguyên nhân (Đặc biệt là H.pylori và việc sử dụng NSAIDs).
- Cần phối hợp:
 - ◊ Chế độ ăn uống, làm việc, nghỉ ngơi hợp lý.
 - ◊ Chế độ điều trị bằng thuốc đúng đắn.

2) Chiến lược:

- Thuốc điều trị:
 - ◊ PPI là thuốc đầu tay (ức chế bài tiết acid vượt trội, thời gian tác dụng kéo dài, cải thiện triệu chứng nhanh). Các loại PPI ở liều chuẩn có hiệu quả như nhau → Chọn loại nào rẻ nhất.

- ◊ Antacid, PG; Sucrafate không được khuyến cáo dùng thường quy.
- Nếu đồng nhiễm Hp:
 - ◊ Kháng tiết cũng nằm trong chiến lược điều trị Hp → Khởi động sớm ngay từ đầu phác đồ điều trị Hp (nếu nhiễm) giúp tiết kiệm được chi phí.
 - ◊ Nếu loét dạ dày: Cần điều trị duy trì kháng tiết từ 4-6 tuần sau khi dứt đợt điều trị tiết trừ Hp.
 - ◊ Nếu loét tá tràng:
 - Ổ loét nhỏ: Không cần điều trị kháng tiết duy trì.
 - Ổ loét lớn hoặc có biến chứng (VD: XH tiêu hóa; không thể ngừng sử dụng NSAID): Cần ĐT kháng tiết duy trì.
- Sinh thiết và nội soi kiểm tra:
 - ◊ Loét tá tràng thường lành tính → Lần nội soi đầu (thường không cần sinh thiết); Không cần nội soi lại để kiểm tra hiệu quả lành vết loét.
 - ◊ Loét dạ dày thường ác tính (đặc biệt ở bờ cong lớn)
 - Cần sinh thiết nhiều mẫu ở bờ và đáy ổ loét (đặc biệt là ở vùng thân vị và phình vị);
 - Phải nội soi dạ dày **kiểm tra lại sau 8-12 tuần điều trị để** đánh giá hiệu quả lành loét → Nếu không lành hoàn toàn phải sinh thiết lại (70% loét ác tính điều trị vẫn giảm kích thước ổ loét nhưng không lành hoàn toàn).
- Lưu ý các yếu tố cản trở lành loét và tăng loét tái phát: vẫn còn Hp (Hp kháng thuốc), sử dụng NSAIDs, hút thuốc lá.
- 90% loét dạ dày tá tràng lành hoàn toàn với phương pháp điều trị kinh điển.

3) Ức chế HCl:

a) Nguyên tắc:

- Sự thành lập HCl và điều hòa bài tiết HCl (Xem bài sinh lý tiêu hóa), vài điểm chính liên quan:
 - ◊ Kênh H-K-ATPase đóng vai trò đích trong việc bơm H⁺ ra lòng tiểu quản nội bào.
 - ◊ Các yếu tố kích thích bài tiết HCl: Acetylcholin (gắn vào thụ thể M3); Gastrin (gắn vào thụ thể CCKb); Histamin (gắn vào thụ thể H2)
 - ◊ Các yếu tố ức chế bài tiết HCl: Somatostatin (ức chế tiết Gastrin).
- Do đó, để làm giảm độ acid của dịch vị cần:
 - ◊ Trung hòa lượng HCl đã tiết ra rồi → Dùng antacid.
 - ◊ Ức chế các yếu tố kích thích → Anticholinergic; thuốc kháng thụ thể H2
 - ◊ Ức chế trực tiếp kênh H-K-ATPase.

b) Thuốc ức chế bơm proton (PPI):

- Gồm: Omeprazole; lansoprazole; pantoprazole; rabeprazole; esomeprazole. Các thuốc ở dạng viên (Ome; panto; esome có thêm dạng đường tĩnh mạch).
- Đặc điểm tác dụng trên bệnh:
 - ◊ Nhóm mạnh nhất, ức chế kéo dài (chủ yếu hiện tượng ức chế không hồi phục bơm proton > T1/2 dài).
 - ◊ Chỉ tác động tới tế bào đích → ít tác dụng phụ).
 - ◊ Ức chế giai đoạn cuối cùng của việc tạo acid → không cần phối hợp với nhóm khác.
 - ◊ Cần nhiều bơm proton hoạt động để PPI có hiệu quả.
- Đặc điểm khác:
 - ◊ Tương quan tác dụng và liều:
 - Hiện tượng chậm tác dụng trong 4-7 ngày đầu (do các bơm proton được ức chế dần dần; và **thuốc tăng tính khả dụng sinh học những ngày sau**) → Liều cao và nhiều lần giúp kiểm soát acid nhanh chóng.
 - Khả năng kháng tiết khác nhau tùy vào bệnh nhân, nhưng liều chuẩn thì thường ổn định. Dùng PPI 2 lần/ngày kháng tiết tốt hơn 1 lần/ngày.
 - ◊ Hấp thu:
 - Dễ bị phá hủy vào bất hoạt trong môi trường acid → Sx ở dạng các vi hạt bọc ruột (enteric-coated granules). Các hạt này bị hòa tan khi pH > 6 → Khi đi qua dạ dày mới phóng thích, khi đó thuốc sẽ đi được vào máu mà không bị hủy.
 - Hấp thu nhanh, thời gian bán hủy 60-90 phút, Nên dùng trước ăn 30' – 1h.
 - Tác dụng khi dùng qua sonde dạ dày, tĩnh mạch ⇔ sử dụng đường uống.
 - ◊ Chuyển hóa:
 - Theo con đường CYP-P450 và CYP2-C19.
 - Khoảng an toàn rộng → Thực tế không cần phải chỉnh liều ở BN suy gan, suy thận.
 - Hoạt tính huyết thanh trở lại sau ngưng thuốc 1-5 ngày.
 - ◊ Tương tác thuốc:
 - Các thuốc tráng niêm mạc dạ dày: sucralfate, antacid → Dùng cách 1 giờ.
 - Kháng đông, clopidogrel (và các thuốc cùng chuyển hóa theo con đường CYP2-C19) → Dùng cách 12h so với PPI
 - VitB12; Fe; Ca, thyroxin hấp thu cần pH acid dạ dày.

- Liều:
 - ◊ Omeprazole; Rabeprazole: 20 mg/ngày.
 - ◊ Lansoprazole: 30 mg/ngày.
 - ◊ Pantoprazole; Esomeprazole: 40 mg/ngày.
- Chống chỉ định: Tăng nhạy cảm
- Tác dụng phụ: nhức đầu, tiêu chảy.

c) **Antacid:**

- Thường là hợp chất vô cơ có tính base yếu. Thuốc gồm 2 loại: Antacid hòa tan, Antacid không hòa tan.
- Antacid hòa tan bản chất là muối NaHCO_3 và $\text{Ca}(\text{HCO}_3)_2$, chính do việc hòa tan sẽ làm cơ thể hấp thu Na, Ca, HCO_3^- → Gây ra nhiều tác dụng phụ như quá tải thể tích, kiềm chuyển hóa, tăng Canxi máu => Do đó, ngày nay không dùng.
- Antacid không hòa tan:
 - Đặc điểm:
 - ◊ Bản chất là hydroxit của Al và Mg, có thể ở dạng phosphat, carbonat, trisilicate.
 - ◊ Có khả năng trung hòa HCl trong 2-3 giờ, không gây xuất tiết thứ phát. Ion Al ức chế sự co cơ trơn (ức chế làm trống dạ dày)
 - ◊ Tác dụng phụ: Muối Al (táo bón, giảm hấp thu phosphat, loãng xương); Muối Mg (tiêu chảy, nhuận trường, tăng Mg/suy thận)
 - Do tác dụng phụ nên thuốc thường ở dạng phối hợp các loại antacid mới nhau:
 - ◊ $\text{Al}(\text{OH})_3 + \text{Mg}(\text{OH})_2 = \text{Maalox}$.
 - ◊ Gelox, Gastropulgite: kết hợp với các chất có tính dính cao và che bọc nhẹ niêm mạc.
 - ◊ Maalox Plus; Mylanta II; Gelusil II: Kết hợp che bọc niêm mạc với chất chống đầy hơi (simethicon).
 - ◊ Alumina; Kremil's: Kết hợp với thuốc giảm tiết, giảm đau.
 - Có 3 dạng thuốc trên lâm sàng: dạng gel (tốt nhất) → dạng bột → viên nén.
 - Cách dùng:
 - ◊ Uống sau ăn 1-2 giờ, hoặc trước ăn 15-30 phút.
 - ◊ Liều trung bình 3-4 lần/ngày vào 3 bữa ăn chính và trước khi đi ngủ. Tối đa 6 lần/ngày.
 - ◊ Thời gian dùng: 6-8 tuần.

d) **Thuốc ức chế thụ thể H_2 :**

- Có 4 loại: cimetidine; ranitidine; famotidine; nizatidine. Trong đó, cimetidine là thuốc yếu và có nhiều tác dụng phụ và tương tác thuốc nhất.
- Đặc điểm tác dụng:
 - ◊ Ngăn cản xuất tiết dịch vị do (thức ăn, insulin, cà phê, pentagastrin, betazole) và xuất tiết dịch vị lúc đói và ban đêm. Thuốc đạt nồng độ tối đa trong máu sau uống 1-3 giờ, thời gian ức chế kéo dài từ 5-7 giờ.
 - ◊ Khi dùng đường uống, cần H^+ để hoạt hóa → Không uống chung với antacid, nên cách nhau 2-3 giờ.
- Đặc điểm khác:
 - ◊ Hấp thu: Tốt qua đường uống, không bị cản trở do thức ăn; Cả 4 thuốc đều qua hàng rào máu não, nhau, sữa mẹ.
 - ◊ Chuyển hóa: 70% đào thải dạng nguyên vẹn qua thận; (nizatidine > 90% bài tiết qua nước tiểu) 15-20% liên kết với protein huyết tương; Được chuyển hóa qua gan (nhau thai, sữa mẹ).
 - ◊ Tương tác thuốc: Làm giảm chuyển hóa (nghĩa là làm tăng tác dụng) của một số thuốc có chuyển hóa qua gan. Ví dụ như: kháng đông (warfarin; acenocoumarol) - tăng tác dụng kháng đông; Bzd (Tăng nguy cơ ngủ gà); Nifedipine (tăng tác dụng hạ áp, nhịp tim nhanh). Không dùng với nhóm phenytoin (chống chỉ định).
 - ◊ Cimetidine ức chế các enzyme P450 CYP1A2, CYP2C0, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1, CYP3A4; Ranitidine ức chế CYP ít hơn cimetidine, Famotidine tác động không đáng kể trên CYP
 - ◊ Tác dụng phụ: Nữ tính hóa tạm thời ở nam; nguy cơ suy thận (người già, bệnh thận tiềm ẩn); Viêm gan do thuốc (tăng AST, ALT); bệnh thận mô kẽ, bệnh mạch máu dị ứng; Khác (nhức đầu, chóng mặt, lảo đảo, buồn ngủ, mất ngủ, ảo giác, buồn nôn/nôn, tiêu chảy/bồn, giảm tiểu cầu, rụng tóc, ban, đau khớp, giảm khoái cảm/bất lực)
- CCĐ: phụ nữ có thai, cho con bú, suy gan, suy thận, dùng chung các nhóm thuốc có tương tác (phenytoin là CCĐ tuyệt đối).
- Liều: Cimetidin (400-600 mg * 2 lần/ngày) → Ranitidin = Nizatidin (Mạnh gấp 5-10 lần, nghĩa là 150mg * 2 lần/ngày); Famotidine (Mạnh gấp 20 lần → 20mg * 2 lần/ngày).

4) **Tăng cường yếu tố bảo vệ:**

a) **Dẫn xuất của Prostaglandin:**

- Cơ chế của thuốc:
 - ◊ Sinh lý: PG (PG E2 và PG I2) đóng vai trò trung tâm trong bảo vệ/sửa chữa → điều khiển sự tiết nhầy và HCO_3^- , ức chế sự bài tiết của tế bào thành, vai trò quan trọng trong duy trì dòng máu niêm mạc và sự hồi phục tế bào biểu mô
 - ◊ Thuốc giúp:
 - Tăng tổng hợp và giải phóng PG tại chỗ trên niêm mạc dạ dày; ức chế các chất khử PG.
 - Tăng kích thích mô hạt giúp lành sẹo.

- Thuốc được dùng phối hợp với actacid khi BN phải dùng NSAID hoặc aspirin kéo dài hoặc BN có nguy cơ cao loét DD khi dùng NSAID.
- Liều dùng:
 - ◊ Nhóm Misoprostol (Cytotec) (là tổng hợp của PG E2 ở dạng methyl ester hóa): 20 mcg * 4 lần/ngày.
 - ◊ Nhóm Enprotil (Gardin) (là PG tổng hợp có tác dụng kéo dài hơn Misoprostol): 35mcg * 2 lần/ngày.
- Tác dụng phụ:
 - ◊ Chống chỉ định: Phụ nữ có thai ; phụ nữ cho con bú, phụ nữ trong tuổi sinh đẻ (vì Kích thích co bóp tử cung (sẩy thai, sinh non), gây quái thai 3 tháng đầu mang thai).
 - ◊ Khác: tiêu chảy, chướng/đầy bụng.

b) Nhóm sucralfate:

- Là phức hợp saccharoz + sulfate + Al(OH)₃.
- Cơ chế tác dụng:
 - ◊ Bám dính và che phủ lên bề mặt niêm mạc dạ dày: Khi thuốc ở môi trường dạ dày, giải phóng polyanion Al; Polyanion bám dính và che phủ niêm mạc, đặc biệt là có ái lực cao với ổ loét → Tăng khả năng bảo vệ đáy ổ loét.
 - ◊ Khác: Giảm yếu tố gây hại (liên kết và làm mất hoạt tính của pepsin và acid mật); tăng cường yếu tố bảo vệ (kích thích niêm mạc bài tiết PG, chất nhầy và sự tăng sinh tế bào).
- Liều dùng: 1g * 4 lần/ngày; kéo dài trong 6-8 tuần.
- Thuốc cần sự có mặt của H⁺ (để giải phóng polyanion) → Dùng lúc đói, không dùng chung với antacid; anti H₂; PPI.
- Tác dụng phụ: Táo bón.

c) Nhóm Bismuth:

- Cơ chế: Chất keo có tính dính như sucralfate (tạo thành các vi thể che phủ vết loét, ngăn cản tác động của H⁺ và pepsin), nhưng có khả năng hợp đồng với kháng sinh (làm tăng khả năng diệt trừ vi khuẩn đường ruột). Dùng đơn độc có khả năng ức chế H.p (không có khả năng diệt).
- Liều: 300-600mg * 3-4 lần/ngày, dùng lúc đói (vì cần H⁺).
- Tác dụng phụ: Táo bón, lưỡi đen, phân đen.
- Chống chỉ định: suy thận nặng.

d) Nhóm cam thảo (caveds):

- Cơ chế: giúp tăng tiết nhầy, ức chế các chất khử PG.
- Tác dụng phụ: Tương tự aldosterol (giữ muối và nước).
- CCĐ: tăng HA, suy tim, suy gan, suy thận.

5) Điều trị H.pylori:

a) Yêu cầu của thuốc điều trị:

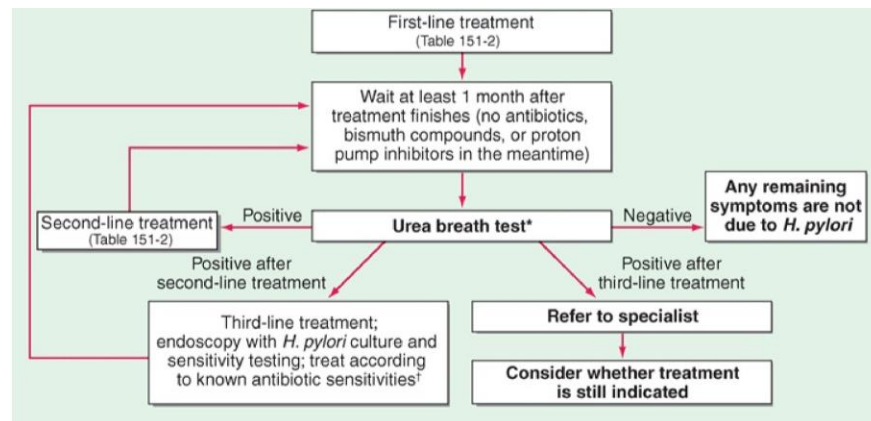
- Đạt hiệu quả diệt trừ H.p cao (>80%), muốn vậy cần:
 - ◊ Thuốc ức chế toan mạnh và thời gian bán hủy chậm để chuyển Hp từ xoắn khuẩn hoạt động sang cầu khuẩn không hoạt động → PPI là nhóm tối ưu.
 - ◊ Kháng sinh: Kết hợp từ 2 loại trở lên, có tác dụng hiệp đồng, ít bị hủy bởi môi trường acid dạ dày, thời gian ở lại dạ dày càng lâu càng tốt (tất nhiên là dùng đường uống), khả năng kháng thuốc thấp (Lưu ý: cùng 1 nhóm kháng sinh có thể đề kháng chéo với nhiều chủng H.p).
- Đơn giản, an toàn, ít tác dụng phụ, dung nạp tốt.

b) Chiến lược điều trị:

- Theo Harrison):

First-line treatment → chờ tối thiểu 1 tháng sau điều trị (không KS, không bismuth; không PPI trong thời gian chờ) → Test hơi thở (hoặc các XN khác có thể đánh giá kết quả điều trị, thời gian chờ tùy yêu cầu của XN)

 - ◊ Nếu âm tính → Vậy nếu còn bất cứ triệu chứng gì thì không phải là do H.p.
 - ◊ Nếu dương tính, khởi động Second-line treatment. Chờ tương tự, làm lại test hơi thở
 - ◊ Nếu vẫn dương tính sau secon-line treatment → Khởi động third-line treatment (là nội soi và cấy Hp làm kháng sinh đồ, điều trị theo kháng sinh đồ).
- Bổ sung (từ điều trị nội khoa):
 - ◊ Cần kiểm tra vì hiệu quả diệt trừ thường < 80% và nếu Hp còn sẽ làm tiên lượng BN không tốt và nguy cơ lây nhiễm.



◇ Cần đặc biệt lưu ý ở người đã từng bị các biến chứng do loét hoặc có bệnh nội khoa nặng.

◇ Các XN có thể dùng để kiểm tra hiệu quả điều trị: CLO test, thử nghiệm hơi thở, tìm kháng nguyên trong phân (Ngưng kháng sinh và Bismuth ít nhất 4 tuần, ngưng PPI ít nhất 2 tuần. Với XN tìm kháng nguyên trong phân phải ngưng kháng sinh ít nhất 8 tuần mới đánh giá chính xác được hiệu quả điều trị).

❏ Các phác đồ điều trị:

• **Theo Harrison:**

Regimen (Duration)	Drug 1	Drug 2	Drug 3	Drug 4
Regimen 1: OCM (7–14 days) ^a	Omeprazole ^b (20 mg bid)	Clarithromycin (500 mg bid)	Metronidazole (500 mg bid)	—
Regimen 2: OCA (7–14 days) ^a	Omeprazole ^b (20 mg bid)	Clarithromycin (500 mg bid)	Amoxicillin (1 g bid)	—
Regimen 3: OTM (14 days) ^c	Omeprazole ^b (20 mg bid)	Bismuth subsalicylate (2 tabs qid)	Tetracycline HCl (500 mg qid)	Metronidazole (500 mg tid)
Regimen 4 ^d : sequential (5 days + 5 days)	Omeprazole ^b (20 mg bid)	Amoxicillin 1 g bid		
	Omeprazole ^b (20 mg bid)	Clarithromycin (500 mg bid)	Tinidazole (500 mg bid)	
Regimen 5 ^e : OAL (10 days)	Omeprazole ^b (20 mg bid)	Amoxicillin (1 g bid)	Levofloxacin (500 mg qid)	

(b): Omeprazole có thể được thay bằng bất cứ PPI nào có liều tương đương, và trong phác đồ 1-2 có thể dùng **"ranitidine bismuth citrate 400mg"** thay thế

◇ Bệnh nhân đã tiếp xúc với Macrolide rồi thì không nên chọn Clarithromycin.

◇ Bệnh nhân dị ứng với amox rồi thì chọn phác đồ 1 hoặc 3.

• **Theo Washiton có các phác đồ sau:**

Standard là phác đồ 3 thuốc, gồm 2 kháng sinh (Clarithromycin; Amox; metronidazole) + PPI điều trị từ 7-14 ngày. Clari và Amox là first line; Từng tiếp xúc với Macrolide rồi thì Metro + Amox là first line (Kháng với Clari thường chưa kháng với Metro).

• **Bệnh học nội khoa có các phác đồ sau:**

◇ Phác đồ 3 thuốc, dùng trong 7-14 ngày:

◦ Được khuyến cáo sử dụng đầu tay, nhưng tỉ lệ diệt trừ thành công hiện nay đã thấp hơn 80%.

◦ Có 4 nhóm thuốc được sử dụng là: PPI + amoxicillin + clarithromycin/levofloxacin/metronidazole; Hoặc PPI + Clarithromycin + levofloxacin

◇ Phác đồ 4 thuốc, dùng trong 14 ngày: PPI + metronidazole + tetracycline + bismuth. Có thể dùng để điều trị ở BN dị ứng PNC

◇ Phác đồ điều trị theo thứ tự gồm 2 pha:

◦ Pha dẫn nhập (5 ngày): PPI + Amox

◦ Pha diệt khuẩn (5 ngày): PPI + clarithromycin + tinidazole

◇ Phác đồ điều trị nối tiếp gồm 2 pha:

◦ PPI + amox (7 ngày)

◦ PPI + clarithromycin + metronidazole (7 ngày).

◇ Liệu pháp lai ghép gồm 2 pha:

◦ PPI + Amox (5 ngày) (Amox dùng liều cao 1g*3lần/ngày).

◦ PPI + Amox + Clarithromycin + Metronidazole (9 ngày).

◇ Phác đồ cứu vãn (>= 2 lần tiết trừ)

• **Liều thuốc:**

◇ PPI tương tự ở trên (Omeprazole - Rabepazole: 20 mg/ngày; Lansoprazole: 30 mg/ngày; Pantoprazole - Esomeprazole: 40 mg/ngày) và tất cả đều chia làm 2 lần/ngày

◇ Kháng sinh: Amox (1g * 2 lần/ngày hoặc 3lần/ngày trong phác đồ lai ghép); Bismuth 524 mg * 4 lần/ngày; Clarithromycin và Tinidazole (500mg * 2 lần/ngày); Metronidazole (250 mg * 4 lần/ngày); Levofloxacin 250mg * 2 lần/ngày).

• **Lưu ý:**

◇ Clarithromycin là macrolide thế hệ mới; Ưu điểm phù hợp là ở lâu tổ chức – bị hủy bởi acid nhưng thường dùng dạng bao tan; Thải qua gan.

◊ Levofloxacin là phân nhóm Quinolone thế hệ 3 hoặc Fluoroquinolone hoặc Quinolone hô hấp; Ưu điểm là diệt vi khuẩn Gram âm mạnh; thải qua thận; chống chỉ định: phụ nữ mang thai.

◊ Metronidazole là dẫn xuất của imidazole

6) Điều trị ở người dùng NSAIDs:

a) Bệnh nhân bị loét DD-TT khi đang sử dụng NSAIDs:

- Nên xem xét ngưng khi điều trị loét DD-TT.
- Nếu không ngưng được (VD: sau nhồi máu cơ tim phải dùng aspirin liều thấp), PPI là thuốc kháng tiết duy nhất có khả năng giúp lành vết loét, tuy nhiên dù là PPI gấp đôi liều chuẩn cũng không ngăn ngừa được hoàn toàn nguy cơ loét tái phát và biến chứng do loét

b) Phòng ngừa loét DD-TT ở BN sử dụng NSAIDs:

- BN cần sử dụng NSAIDs dài hạn → Cần điều trị tiết trừ H.p (vì nếu nhiễm sẽ tăng nguy cơ lên 6 lần). Phối hợp PPI sau điều trị tiết trừ vẫn cần thiết vì tỉ lệ tiết trừ thất bại còn cao và vì thực tế BN cũng thường được điều trị kèm với các NSAIDs khác.
- Yếu tố nguy cơ tiêu hóa:
 - ◊ Tuổi (slide 65, sách là 70)
 - ◊ Tiền căn loét DD-TT (có/không biến chứng)
 - ◊ Nhiễm Hp; Sử dụng NSAIDs liều cao, sử dụng đồng thời nhiều loại NSAID (kể cả aspirin liều thấp và nhóm ức chế COX-2); Sử dụng kháng đông, corticoid.
- Các mức độ nguy cơ về tiêu hóa:
 - ◊ Nguy cơ cao: Tiền căn loét DD-TT có biến chứng, có kèm các thuốc làm tăng nguy cơ khác (aspirin liều thấp, corticoid, kháng đông); hoặc Có ≥ 3 YTNC tiêu hóa.
 - ◊ Nguy cơ thấp: Không có YTNC.
 - ◊ Nguy cơ trung bình: Các trường hợp còn lại (nghĩa là 1 hoặc 2 YTNC không phải thuộc nhóm nguy cơ cao).
- Chiến lược phòng ngừa loét ở BN phải sử dụng NSAIDs:

		Nguy cơ tiêu hóa		
		Thấp	Trung bình	Cao
Nguy cơ tim mạch	Thấp	NSAID ít gây loét và rẻ nhất	NSAID + PPI/misoprostol	Ức chế COX2 chọn lọc + PPI/misoprostol
	Cao	Naproxen + PPI/misoprostol		Tránh dùng NSAIDs (kể cả ức chế COX2 chọn lọc)
Nguy cơ tim mạch là các trường hợp cần điều trị aspirin liều thấp lâu dài nhằm mục đích phòng ngừa tiên phát hoặc thứ phát các biến chứng tim mạch.				

7) Chế độ ăn uống – làm việc – nghỉ ngơi

a) Chế độ ăn uống:

- Giải thích: Thức ăn vào dạ dày có tác dụng trung hòa dịch vị từ 30-60p. Sữa cũng là 1 chất đệm yếu; Mỡ làm tăng tiết muối mật; Buổi ăn tối trễ sẽ gây tăng cân, tăng đường huyết, tăng trào ngược dạ dày... Rượu sẽ phá hủy các yếu tố bảo vệ niêm mạc ở nồng độ cao; Nicotin trong thuốc lá làm tăng rối loạn CN vận động của dạ dày tá tràng làm tăng rối loạn tuần hoàn tại mô (chưa loét thì tăng nguy cơ loét, đã loét thì khó lành; đã lành thì dễ tái phát).
- Lời khuyên:
 - ◊ Chia thành nhiều bữa nhỏ trong ngày, không nên để quá đói hay quá no. Ăn thức ăn mềm, dễ tiêu hóa, ít mỡ, ít chất kích thích (làm tăng tiết dịch vị); Không ăn bữa ăn cuối ngày gần giấc ngủ;
 - ◊ Khi cơn đau xuất hiện: Nên ăn 1 ít hoặc uống 1 ly sữa nhỏ.
 - ◊ Bỏ rượu và thuốc lá, giảm stress trong công việc
 - ◊ Xem xét sự cần thiết của các thuốc có thể gây hại

b) Chế độ nghỉ ngơi và làm việc:

Stress gây tăng tiết acid dạ dày, do đó, tránh làm việc căng thẳng, làm việc – nghỉ ngơi – sinh hoạt hợp lý.

8) Điều trị phối hợp:

- Thuốc chống co thắt (atropin, spasmaverin, nospa, buscopan). Chống chỉ định: hẹp môn vị, xuất huyết tiêu hóa, tăng nhãn áp, bướu lành tiền liệt tuyến
- An thần: Vilium (Seduxen) 5-10mg/ngày; Librax; Tranxene
- Vitamin:
 - ◊ B1, B6: giảm co thắt môn vị
 - ◊ A: tăng bảo vệ niêm mạc dạ dày.
 - ◊ C, U: tăng liền sẹo ổ loét.

9) Loét trợt (loét kháng trị):

- Định nghĩa: Là loét dạ dày không lành sau 12 tuần và loét tá tràng không lành sau 8 tuần điều trị.
- Nguyên nhân:
 - ◊ Thường gặp: Không tuân thủ điều trị tốt; Hút thuốc lá; Tình trạng nhiễm H.pylori (Nếu KQ xét nghiệm lần đầu âm tính, cần cân nhắc giá trị của XN và các YT làm sai lệch kết quả); Có sử dụng NSAIDs (BN tự ý dùng hoặc đang phải dùng); Và cần thận trọng loét ác tính.
 - ◊ Ít gặp: Loét đã thủng bít vào các tạng trong ổ bụng (gan, tụy); tình trạng tăng bài tiết acid (hội chứng Zollinger – Ellison hoặc các trường hợp tăng tiết acid tiên phát khác); Loét không liên quan tình trạng tiết acid (thiếu máu dạ dày-ruột cục bộ, bệnh Crohn's, amyloidosis; lymphoma; viêm dạ dày ruột có tăng bạch cầu ái toan; nhiễm trùng như CMV-lao) (các TH này cần sinh thiết để CĐ)
- Điều trị: 90% sẽ lành nếu điều trị với PPI liều cao trong 8 tuần (VD: omeprazole 80mg/ngày; lansoprazole 60mg/ngày).

10) Điều trị ngoại khoa:

- Điều trị loét: 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%).
- Điều trị biến chứng của loét: XHTH khi điều trị nội khoa thất bại, thủng ổ loét, hẹp môn vị, K hóa.

VI- TIỀN LƯỢNG, PHÒNG NGỪA.

1) Tiên lượng:

- Tiên lượng tốt nếu giải quyết được nguyên nhân cơ bản (tiệt trừ Hp thành công, tránh sử dụng NSAIDs).
- Tiệt trừ Hp thường thành công và điều này làm thay đổi diễn tiến bệnh, giảm tỉ lệ loét từ 60-90% còn 10-20% (hiện nay tỉ lệ loét tái phát cao hơn gợi ý loét không do Hp tăng). Loét do NSAID, tỉ lệ thủng mới 0.3%/năm, tỉ lệ hẹp môn vị 0.1%/năm. Vừa loét dạ dày và tá tràng, tỉ lệ biến chứng trong tất cả các nhóm tuổi khoảng 1-2% /vết loét/năm.
- Tỉ lệ tử vong do loét dạ dày tá tràng khoảng 1/100000 ca. Tỉ lệ tử vong do XH do loét tá tràng khoảng 5%.

2) Phòng ngừa:

- Tránh béo phì (béo phì có liên quan đến bệnh), giảm chấn động tâm lý có lẽ có lợi.
- Phòng ngừa cấp 1 loét do NSAID: tránh sử dụng NSAID khi không cần thiết, sử dụng acetaminophen hoặc salicylate nonacetylated nếu được, sử dụng liều thấp nhất và chuyển sang loại ít độc hơn (thế hệ mới hoặc ức chế chọn lọc COX-2) (ở bệnh nhân không có bệnh tim mạch vì ức chế chọn lọc COX-2 tăng nguy cơ bệnh tim mạch).
- Cân nhắc điều trị phòng ngừa đối với những bệnh nhân: Loét do NSAID mà cần phải điều trị kinh niên NSAID mỗi ngày, bệnh nhân trên 60 tuổi, bệnh nhân có tiền sử loét hoặc biến chứng XHTH, bệnh nhân sử dụng corticoid hoặc kháng đông đồng thời, hoặc bệnh nhân có bệnh nội khoa nặng đồng thời.
- Phác đồ làm giảm nguy cơ loét dạ dày tá tràng do NSAID gồm : thuốc đồng phân PG hoặc thuốc PPI.

VII- THẮC MẮC

- 1** Quá đói hay quá no thì sao? Ăn tối quá muộn liên quan gì?
- 2** Tại sao sách nói dùng PPI 2 lần tốt hơn 1 lần 1 ngày, slide là tác động ức chế acid kéo dài > 24h.