

# LOÉT DẠ DÀY – TÁ TRÀNG DO THUỐC CHỐNG VIÊM KHÔNG STEROIDI



## **TÓM TẮT:**

CÁC THUỐC CHỐNG VIÊM KHÔNG STEROID, BAO GỒM ASPIRIN LIỀU THẤP, NẪM TRONG NHỮNG THUỐC ĐƯỢC SỬ DỤNG PHỔ BIẾN NHẤT VÀ CÓ LIÊN QUAN ĐẾN TỔN THƯƠNG NIÊM MẠC ĐƯỜNG TIÊU HÓA. TRƯỚC KHI KÊ ĐƠN, CẦN ĐÁNH GIÁ CÁC YẾU TỐ NGUY CƠ TRÊN TIÊU HÓA CỦA BỆNH NHÂN NHƯ TUỔI CAO, TIỀN SỬ LOÉT DẠ DÀY - TÁ TRÀNG. CÁC BỆNH NHÂN NGUY CƠ CAO CÓ THỂ CẦN THÊM CÁC CHỈ ĐỊNH ĐỂ GIẢM NGUY CƠ LOÉT TIÊU HÓA. SỬ DỤNG THUỐC ỨC CHẾ BƠM PROTON HÀNG NGÀY LÀ PHƯƠNG PHÁP HIỆU QUẢ NHẤT GIÚP GIẢM NGUY CƠ LOÉT DO CÁC THUỐC CHỐNG VIÊM KHÔNG STEROID.

**LÊ THỊ QUỲNH GIANG, LƯƠNG ANH TÙNG** (Biên dịch)  
Đại học Dược Hà Nội

Loét dạ dày - tá tràng là một loại tổn thương niêm mạc đường tiêu hóa trên, mở rộng từ lớp cơ niêm đến các lớp sâu hơn của thành ruột. Có hai yếu tố nguy cơ chính của loét dạ dày - tá tràng là *Helicobacter pylori* và các thuốc chống viêm không steroid (NSAID). NSAID bao gồm aspirin liều thấp nằm trong số các thuốc được sử dụng phổ biến nhất. Các thuốc này có hiệu quả tốt và đã được sử dụng từ lâu trong thực hành lâm sàng, nhưng có nguy cơ gây loét dạ dày - tá tràng, dẫn đến các biến chứng nghiêm trọng, thậm chí gây tử vong. Do được sử dụng phổ biến, các độc tính trên tiêu hóa liên quan đến NSAID và aspirin cần được cân nhắc trong thực hành lâm sàng.

### CƠ CHẾ TÁC DỤNG

Tác dụng điều trị của NSAID gián tiếp thông qua ức chế sinh tổng hợp prostanooid. Sau khi tế bào bị tổn thương, các enzym cyclo-oxygenase (COX) chuyển hóa acid arachidonic tạo ra các dẫn chất của prostanooid.

Có hai loại COX khác nhau: COX-1 có mặt ở nhiều loại tế bào bao gồm tế bào nội mô, biểu mô đường tiêu hóa, tiểu cầu và hoạt động liên tục; COX-2 chỉ có mặt ở một số mô và được cảm ứng bởi phản ứng viêm. Tác dụng chống viêm và giảm đau của NSAID là do ức chế COX-2. Các độc tính trên dạ dày và thận của các thuốc này liên quan đến ức chế COX-1. Khả năng ức chế COX-1 và COX-2 thay đổi giữa các thuốc trong nhóm NSAID.

### LOÉT VÀ NSAID

Loét dạ dày - tá tràng được ghi nhận là một biến chứng của việc sử dụng NSAID. Ức chế COX-1 trên tiêu hóa dẫn đến giảm tiết prostaglandin và tác dụng bảo vệ tế bào niêm mạc dạ dày, do đó niêm mạc dễ bị tổn thương hơn. Ức chế COX-2 cũng có thể có vai trò trong tổn thương niêm mạc.

### Các yếu tố nguy cơ

Độc tính trên tiêu hóa của NSAID, bao gồm aspirin liều thấp, gia tăng ở bệnh nhân có các yếu tố nguy cơ, bao gồm tuổi cao (>65 tuổi), tiền sử loét dạ dày - tá tràng, bệnh tim, dùng đồng thời với các thuốc ức chế kết tập tiểu cầu, corticosteroid hay thuốc chống đông. Bên cạnh đó, NSAID liều cao làm tăng nguy cơ gặp các biến chứng ở đường tiêu hóa trên. Sử dụng NSAID kéo dài và nhiễm *H. pylori* cũng làm tăng nguy cơ độc tính trên tiêu hóa.



**LOÉT DẠ DÀY - TÁ TRÀNG ĐƯỢC GHI NHẬN LÀ MỘT BIẾN CHỨNG CỦA VIỆC SỬ DỤNG NSAID. ỨC CHẾ COX-1 TRÊN TIÊU HÓA DẪN ĐẾN GIẢM TIẾT PROSTAGLANDIN VÀ TÁC DỤNG BẢO VỆ TẾ BÀO NIÊM MẠC DẠ DÀY, DO ĐÓ NIÊM MẠC DỄ BỊ TỔN THƯƠNG HƠN.**

Chỉ có 0,4% trong số các bệnh nhân sử dụng NSAID kéo dài và không có yếu tố nguy cơ gặp các biến cố bất lợi nghiêm trọng. Tuy nhiên, ở những bệnh nhân có nhiều yếu tố nguy cơ, tỷ lệ này tăng lên đến 9%. Trước khi kê đơn cho bệnh nhân có các yếu tố nguy cơ, luôn cân nhắc đến các lựa chọn thay thế cho NSAID.

### Sử dụng loại NSAID nào?

Tất cả NSAID đều có độc tính trên tiêu hóa ở các mức độ khác nhau. Dữ liệu tổng hợp lớn từ các thử nghiệm có đối chứng với giả dược cho thấy tất cả các NSAID được đánh giá bao gồm các thuốc ức chế COX-2, diclofenac, ibuprofen và naproxen đều có liên quan đến tăng nguy cơ tổn thương tiêu hóa. Tuy nhiên, nguy cơ này thay đổi giữa các thuốc. Nguy cơ tương đối gặp các biến chứng đường tiêu hóa trên của aceclofenac, celecoxib và ibuprofen là thấp (<2). Diclofenac,

meloxicam và ketoprofen có nguy cơ trung bình (2-4), trong khi naproxen, indomethacin và diflunisal có nguy cơ tương đối cao hơn (4-5). Các thuốc có nguy cơ tương đối cao nhất là piroxicam (7,4) và ketorolac (11,5).

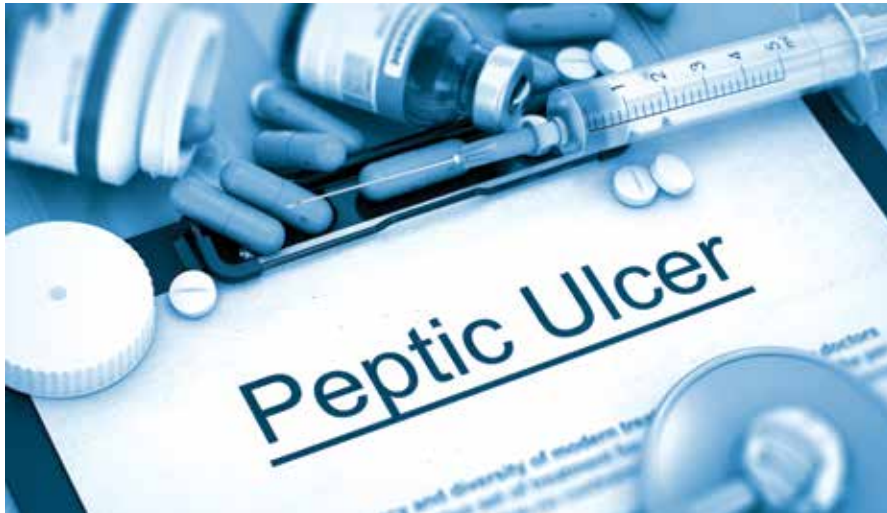
Các thuốc có tác dụng chọn lọc trên COX-2 cao hơn COX-1 có ít độc tính trên tiêu hóa hơn. Dữ liệu tổng hợp cho thấy nguy cơ tuyệt đối hàng năm dự kiến gặp biến chứng đường tiêu hóa trên của các thuốc ức chế COX-2 thấp hơn naproxen và ibuprofen. Tuy nhiên, các thuốc ức chế COX-2 có liên quan đến tăng nguy cơ biến cố tim mạch. Có ít bằng chứng cho thấy diclofenac liều thấp liên quan đến tăng nguy cơ biến chứng trên tim mạch. Tuy nhiên, để tránh các biến chứng tim mạch có thể xảy ra, nên sử dụng NSAID liều thấp nhất có hiệu quả và trong thời gian ngắn nhất có thể.

### ASPIRIN LIỀU THẤP

Aspirin liều thấp thường được kê đơn để làm giảm các biến cố huyết khối tim mạch và mạch máu não. Bệnh nhân sử dụng aspirin liều thấp thường là người cao tuổi và có khả năng dùng kèm các thuốc chống kết tập tiểu cầu hoặc thuốc chống đông, làm tăng nguy cơ xuất hiện độc tính trên tiêu hóa. Nguy cơ tương đối của độc tính trên tiêu hóa như chảy máu cao gấp 4 lần ở bệnh nhân nguy cơ cao. Phân tích gộp các thử nghiệm lâm sàng ngẫu nhiên có đối chứng trên 57.000 bệnh nhân sử dụng aspirin liều thấp cho thấy nguy cơ tương đối là 2 đối với biến cố bất lợi đáng chú ý trên tiêu hóa như chảy máu. Trên bệnh nhân có tiền sử chảy máu do loét, cần cân nhắc dự phòng loét thứ phát bằng thuốc ức chế bơm proton. Thay thế aspirin bằng liệu pháp kháng tiểu cầu khác không được khuyến cáo.

### CÁC CHIẾN LƯỢC GIẢM ĐỘC TÍNH TRÊN TIÊU HÓA

Cần thận trọng để giảm thiểu các tác dụng không mong muốn đã biết. Trước khi kê đơn, cần xem xét tiền sử y khoa



để đánh giá nguy cơ độc tính trên tiêu hóa, bao gồm khai thác thông tin của bệnh nhân về việc sử dụng thuốc không kê đơn aspirin và NSAID. Cần cân nhắc trong việc lựa chọn loại NSAID và thời gian điều trị. Bệnh nhân cần được thông báo và nhận thức được các tác dụng không mong muốn nghiêm trọng tiềm tàng của thuốc.

#### **Thuốc ức chế bơm proton (PPI)**

Các PPI làm giảm tiết acid dạ dày bằng cách ức chế kênh H<sup>+</sup>/K<sup>+</sup>-ATPase. Các thuốc này thường được sử dụng giúp làm lành vết loét dạ dày, tá tràng. Trong một thử nghiệm lâm sàng ngẫu nhiên mù đôi, sử dụng PPI liều tiêu chuẩn có hiệu quả trong làm lành vết loét và ngăn ngừa tái phát tổn thương dạ dày - tá tràng trên bệnh nhân sử dụng NSAID. Các PPI có hiệu quả tốt hơn một chút trong ngăn ngừa loét tá tràng so với loét dạ dày.

Một phân tích gộp gần đây đánh giá các chiến lược hiện tại để dự phòng độc tính trên tiêu hóa đã chỉ ra rằng việc phối hợp thuốc ức chế chọn lọc COX-2 với PPI làm giảm biến cố loét (RR 0,07; 95% CI 0,02-0,18). Đây là chiến lược hiệu quả để giảm nguy cơ biến chứng loét, tiếp đến

là sử dụng thuốc ức chế chọn lọc COX-2 đơn độc hoặc kết hợp một NSAID không chọn lọc với một PPI. Do được dung nạp tương đối tốt, các PPI được coi là liệu pháp điều trị hiệu quả trong giảm thiểu nguy cơ trên tiêu hóa do NSAID.

#### **Thuốc kháng thụ thể H<sub>2</sub>**

Các thuốc kháng thụ thể H<sub>2</sub> được dung nạp tốt tương tự PPI. Tuy nhiên, phân tích dữ liệu tổng hợp cho thấy dùng thuốc kháng thụ thể H<sub>2</sub> liều đơn hàng ngày không có tác dụng ngăn ngừa loét dạ dày liên quan đến NSAID, hiệu quả dự phòng loét dạ dày và tá tràng khi so sánh với giả dược chỉ được ghi nhận khi sử dụng liều gấp đôi thuốc kháng thụ thể H<sub>2</sub> (tối thiểu ranitidin 300 mg/lần dùng 2 lần/ngày).

#### **Misoprostol**

Misoprostol là một chất tương tự prostaglandin E<sub>1</sub>, có tác dụng bảo vệ dạ dày nhờ ức chế tiết acid dạ dày và pepsin, đồng thời tăng cường sức đề kháng của niêm mạc dạ dày. Tác dụng này phần lớn phụ thuộc vào liều. Phân tích dữ liệu tổng hợp chỉ ra rằng misoprostol có hiệu quả trong dự phòng loét dạ dày (74%) và tá tràng (53%) so với giả dược. Tuy nhiên,

hiệu quả lâm sàng của misoprostol bị hạn chế nhiều bởi các tác dụng không mong muốn trên tiêu hóa bao gồm co cứng cơ, đau bụng và tiêu chảy, do đó misoprostol là thuốc lựa chọn hàng ba sau 2 nhóm thuốc trên.

#### ***Helicobacter pylori* và NSAID trong loét dạ dày - tá tràng**

Xét nghiệm *H. pylori* để dự phòng loét trên bệnh nhân không có triệu chứng cần được đánh giá trong từng trường hợp cụ thể và không được khuyến cáo thực hiện thường quy. Tuy nhiên, xét nghiệm và phác đồ kháng sinh diệt trừ *H. pylori* được khuyến cáo trên bệnh nhân có tiền sử loét dạ dày - tá tràng trước khi sử dụng aspirin liều thấp hoặc NSAID.

#### **KẾT LUẬN**

Sử dụng kéo dài NSAID bao gồm cả aspirin liều thấp có liên quan đến tổn thương niêm mạc đường tiêu hóa. Bệnh nhân có nhiều yếu tố nguy cơ như tiền sử loét dạ dày - tá tràng, tuổi cao, sử dụng đồng thời corticosteroid và các thuốc chống đông, sử dụng NSAID liều cao và kéo dài là những đối tượng có nguy cơ cao nhất gặp độc tính nghiêm trọng trên tiêu hóa. Với bệnh nhân có nhiều yếu tố nguy cơ, bác sĩ cần đánh giá các nguy cơ này trước khi kê đơn NSAID và thực hiện các chiến lược giảm thiểu nguy cơ.

Các biện pháp đơn giản như sử dụng liều thấp nhất và trong thời gian ngắn nhất có thể sẽ giúp ngăn ngừa một phần của độc tính của NSAID. Thuốc ức chế chọn lọc COX-2 cũng làm giảm nguy cơ gặp các biến cố bất lợi trên tiêu hóa so với NSAID không chọn lọc. Sử dụng PPI dung nạp tốt hơn so với misoprostol. Trước khi kê đơn NSAID, có thể dự phòng bằng PPI cho những bệnh nhân có tiền sử loét dạ dày - tá tràng và bệnh nhân đang sử dụng liệu pháp kháng tiểu cầu kép hoặc thuốc chống đông. ♦