

## TIẾP CẬN CHẨN ĐOÁN VÀ ĐIỀU TRỊ LOÉT DẠ DÀY DÀI DẰNG

*Loét dạ dày dài dằng được định nghĩa là các vết loét không lành hoàn toàn sau 8-12 tuần điều trị thuốc kháng tiết chuẩn. Nguyên nhân thường gặp nhất gây loét dài dằng là nhiễm *Helicobacter pylori* và dùng thuốc kháng viêm nonsteroid (NSAIDs). Sử dụng đồng thời từ hai phương pháp trở lên để chẩn đoán *H pylori* được khuyến cáo để làm tăng độ nhạy. Test huyết thanh học có thể hữu ích trên bệnh nhân hiện tại đang dùng thuốc ức chế bơm proton (PPIs) hoặc nghi ngờ kết quả âm tính giả, vì chúng không chịu ảnh hưởng của việc dùng PPI. Ngưng sử dụng NSAID khi có thể. Test hoạt động cyclooxygenase tiểu cầu có thể xác định việc dùng NSAIDs hoặc aspirin bị che giấu. Hút thuốc lá có thể làm chậm lành vết loét. Do đó, bệnh nhân hút thuốc nên được khuyến khích bỏ thuốc. Hội chứng Zollinger-Ellison (ZES) hiếm gặp nhưng là nguyên nhân quan trọng gây loét dài dằng. Nồng độ gastrin huyết tương khi đói nên được kiểm tra khi nghi ngờ ZES. Nếu loét dài dằng mặc dù đã điều trị đủ liều trình PPI chuẩn, liều thuốc có thể tăng gấp đôi và xem xét dùng dạng khác của PPI.*

### GIỚI THIỆU

Loét dạ dày trước đây được xem là bệnh lý mạn tính tái phát. Tuy nhiên, đột phá trong điều trị loét dạ dày sau khi khám phá ra vai trò của tác nhân *Helicobacter pylori* và thuốc ức chế bơm proton (PPIs) – tác dụng chống bài tiết acid mạnh mẽ.

Tuy nhiên, do những tiến bộ của y học cho phép bệnh nhân bệnh nặng sống lâu hơn và vì tăng số lượng người lớn tuổi dùng thuốc NSAIDs, tại bệnh viện của chúng tôi tăng số lượng ca loét dạ dày (PUD) do nhiều nguyên nhân khác nhau.

PPI là thuốc tác động chống bài tiết acid mạnh mẽ được dùng trong điều trị loét dạ dày. Tuy nhiên, một số loét dạ dày không lành hoàn toàn dù đã điều trị PPI. Loét kháng trị được định nghĩa là loét không lành hoàn toàn dù đã điều trị thuốc chống bài tiết acid dạ dày chuẩn trong 8-12 tuần. Bệnh nhân loét kháng trị nhìn chung được cho là do nhiễm *H pylori* dai dẳng hoặc các chủng kháng trị, và những ổ loét này thường do dùng NSAID, kích thước lớn, ác tính, không đáp ứng với thuốc, hoặc tình trạng tăng bài tiết acid.

### TIẾP CẬN VÀ CHẨN ĐOÁN

#### Guidelines chẩn đoán của Hàn Quốc

Gần đây guidelines của Hàn Quốc trong điều trị loét dạ dày không xuất huyết khuyến cáo các bước điều trị loét dài dằng. Bước đầu tiên là tuân thủ dùng thuốc. Nếu vết loét không lành với liều chuẩn của thuốc chống bài tiết acid, liều có thể tăng gấp đôi và tiếp tục điều trị thêm 6-8 tuần. Bước thứ hai, nên đánh giá tình trạng nhiễm *H pylori*. Kết quả âm tính giả nên nghi ngờ khi test *H pylori* vết loét âm tính. Thứ ba, bác sĩ lâm sàng nên xác nhận với bệnh nhân ngừng sử dụng thuốc NSAIDs. Nhiều bệnh nhân không nhận ra các thuốc điều trị cảm lạnh và đau đầu chứa NSAIDs, nên điều quan trọng là tham vấn không dùng các thuốc chứa NSAIDs. Thứ tư, bác sĩ lâm sàng nên check là bệnh nhân đã bỏ hút thuốc lá. Thứ năm, điều quan trọng phải xác định là liệu có tiền sử gia đình gastrinoma, hội chứng Zollinger-Ellison, hoặc MEN type 1; các triệu chứng thứ phát bao gồm tiêu chảy mạn tính hoặc tăng canxi máu do cường tuyến cận giáp, nên xét nghiệm đánh giá tình trạng tăng tiết acid. Thứ sáu, khả năng bệnh lý ác tính đi căn hoặc nguyên phát, nhiễm trùng các tác nhân như CMV, dùng crack cocaine, hoặc bệnh lý ruột viêm vùng dạ dày-tá tràng. Khoảng 90% loét dài dằng sau 8 tuần điều trị PPI; tuy

nhiên, điều trị thêm hay tiếp tục điều trị có thể cần thiết trong 10% các trường hợp, và điều trị phẫu thuật cũng có thể được xem xét.

## **Tình trạng lâm sàng**

### ***Nhiễm *H pylori* dai dẳng***

Loét dạ dày trước đây được xem là bệnh lý mạn tính tái phát vì hơn 60% loét tái phát nếu không điều trị được nguyên nhân. Nhiều phương pháp được dùng để phát hiện *H pylori* trong dạ dày, bao gồm cấy, RUT (rapid urease tests), UBT (urea breath tests), mô bệnh học, và test kháng nguyên trong phân. Tỷ lệ tái phát gần đây giảm sau khi điều trị tích cực các trường hợp loét *H pylori* dương tính. Tuy nhiên, test âm tính giả, dẫn đến bỏ lỡ cơ hội điều trị chuẩn. Việc dùng kháng sinh, bismuth và PPIs làm giảm số lượng *H pylori* và có thể gây kết quả âm tính giả trong nhiều phương thức chẩn đoán bao gồm RUT, UBT, test kháng nguyên trong phân cũng như cấy và mô bệnh học. Bởi vì PPIs giảm số lượng *H pylori* và cũng cải thiện mô học vùng hang vị, nên ngoài sinh thiết vùng hang vị, khuyến cáo sinh thiết vùng thân vị. Trong một số trường hợp, khuyến cáo sử dụng từ 2 phương pháp trở lên đồng thời để đưa ra chẩn đoán. Không khó để xác định tình trạng nhiễm *H pylori* trong lần nội soi đầu tiên. Tuy nhiên, việc xác định trở nên khó sau điều trị PPI. Trong những trường hợp điều trị thất bại hoặc kết quả âm tính giả, test huyết thanh học có thể được sử dụng, vì nó không chịu ảnh hưởng của việc dùng PPI trước đó.

### ***NSAIDs và các thuốc gây loét***

NSAIDs làm chậm lành vết loét do cạnh kiệt prostaglandin – đóng vai trò quan trọng trong duy trì và bảo vệ niêm mạc dạ dày. NSAIDs là tác nhân thường gây loét dạ dày, nhưng cũng có thể gây loét tá tràng. NSAIDs gần đây mới nổi lên là tác nhân chính gây loét dạ dày tăng theo tuổi do tăng sử dụng NSAIDs, cũng như giảm tỷ lệ mắc *H pylori* – trước đây được cho là tác nhân chính gây loét dạ dày. Lựa chọn điều trị loét trong trường hợp này là ngừng thuốc, tuy nhiên đau làm cho việc ngừng sử dụng thuốc trở nên khó khăn. Hơn thế nữa, nhiều bệnh nhân không ý thức được họ đang dùng NSAIDs. Một số báo cáo test hoạt động cyclooxygenase (COX) tiểu cầu có thể xác nhận việc dùng NSAIDs hoặc aspirin che giấu. Ức chế COX-2 chọn lọc được cho là giảm tác dụng phụ của NSAIDs lên dạ dày-tá tràng. Tuy nhiên, chậm lành vết loét ở bệnh nhân dùng ức chế COX-2 tương đương với bệnh nhân dùng NSAIDs. Việc dùng ức chế COX-2 cũng hạn chế do tăng nguy cơ biến chứng tim mạch.

Ngoài NSAIDs, nhiều thuốc khác bao gồm KCl, bisphosphonates, clopidogrel, hóa chất điều trị ung thư, và mycophenolate mofetil có thể gây loét dạ dày.

### ***Hút thuốc lá***

Hút thuốc lá là yếu tố quan trọng gây loét dai dẳng. Hút thuốc lá làm giảm tổng hợp prostaglandin và giảm chức năng bảo vệ niêm mạc dạ dày. Hút thuốc lá cũng làm giảm đáng kể dòng máu đến niêm mạc dạ dày. Loét dạ dày thường gặp ở người hút thuốc lá hơn do tăng gastrin, tăng acid dạ dày và giảm tiết bicarbonate. Nhiều nghiên cứu cho thấy thuốc lá có thể gây chết tế bào niêm mạc, ức chế tân tạo tế bào, giảm tưới máu niêm mạc dạ dày, và gián đoạn

hệ miễn dịch tại niêm mạc. Do đó bệnh nhân hút thuốc lá nên được khuyến khích bỏ thuốc vì tiếp tục hút thuốc sẽ làm chậm lành vết loét dạ dày.

### **Crack cocaine**

Cocaine block quá trình tái hấp thu (reuptake) tiền synapse của norepinephrine và dopamine, và hoạt động như các chất cường giao cảm mạnh. Nó cũng làm tăng sản xuất endothelin và giảm sản xuất NO. Hít crack cocaine thúc đẩy thiếu máu cục bộ mô thông qua cơ chế co tiểu động mạch niêm mạc. Quá trình này lặp lại sau mỗi lần hít, dẫn đến loét dạ dày và ruột. Mặc dù khó khai thác được bệnh sử chính xác từ bệnh nhân, nhưng các trường hợp này nên được xem xét khi có loét dai dẳng không tìm được nguyên nhân.

### **Hội chứng Zollinger-Ellison**

ZES được định nghĩa là sự hiện diện của u neuroendocrine tiết gastrin gây tăng tiết acid dạ dày ; nó thường biểu hiện bệnh lý loét dạ dày, dyspepsia, trào ngược dạ dày thực quản, đau bụng và tiêu chảy. Dấu ấn của bệnh lý này là tăng gastrin máu trong sự hiện diện pH dạ dày thấp.

ZES là bệnh lý hiếm gặp, nhưng là một trong những nguyên nhân quan trọng nhất gây loét dai dẳng. Loét không lành hoàn toàn sau điều trị thuốc chống bài tiết chuẩn và nhanh chóng tái phát sau khi ngưng điều trị. Tiêu chảy có thể do tăng tiết acid và có thể cải thiện khi dùng thuốc chống bài tiết. Trong khi niêm mạc dạ dày tương đối bình thường, các nếp gấp dạ dày phì đại. Hội chứng này đặc trưng với nhiều vết loét dưới duodenal bulb. Do khối u tăng tiết gastrin, nên nồng độ gastrin huyết tương lúc đói cao trên 1000 pg/mL hoặc basal acid outputs (BAOs) cao trên 15 mEq/giờ gợi ý sự hiện diện của ZES. Bởi vì dùng thuốc kháng tiết làm tăng nồng độ gastrin trong máu, nên các thuốc này phải ngừng trước khi đo. Tuy nhiên, có thể khó để ngừng thuốc kháng tiết trong những trường hợp loét dai dẳng. Nguyên nhân thường gặp nhất gây tăng gastrin là ZES và viêm teo niêm mạc dạ dày có giảm tiết acid dịch vị (hypochlohydria). Tăng gastrin vừa phải trên 400 pg/mL gây khó khăn trong chẩn đoán ZES vì mức này cũng được tìm thấy trong viêm teo niêm mạc dạ dày có giảm tiết acid dịch vị, tăng gastrin do cơ chế feedback ngược từ sự giảm tiết acid dịch vị. Trong trường hợp này, tiết id dịch vị nên được kiểm tra. Nếu nghi ngờ ZES mặc dù gastrin tăng vừa phải, test secretin có thể hữu ích. Đặc điểm lâm sàng cũng giúp phân biệt các bệnh lý này: tăng tiết acid, phì đại thành dạ dày, loét tá tràng đa ổ, và tăng số lượng tế bào thành là đặc điểm điển hình của ZES, trong khi giảm tiết acid dịch vị, teo niêm mạc dạ dày và giảm số lượng tế bào thành trên mô bệnh học là đặc trưng của viêm teo niêm mạc dạ dày.

Test kích thích secretin là cách tốt nhất để chẩn đoán gastrinoma. Lấy máu đo nồng độ gastrin huyết thanh nên được làm ngay trước khi truyền secretin TM và sau đó 1, 2, 5, 10, 15 và 30 phút sau đó. ZES được chẩn đoán dựa vào nồng độ gastrin huyết thanh tăng  $\geq 120$  pg/mL. Gastric acid output test rất phức tạp, tuy nhiên pH  $> 2$  là không phù hợp với ZES.

Bệnh nhân được chẩn đoán với ZES phải được xét nghiệm để xác định xem khối u có thuộc MEN type 1.

Gastrinoma được điều trị với thuốc đàn áp sự tăng bài tiết acid và sự tăng trưởng khối u. Phẫu thuật cắt bỏ là lựa chọn điều trị. PPIs là điều trị tốt nhất tình trạng tăng tiết acid trong u tiết gastrin, và nên được dùng đủ liều để đàn áp BAO dưới 10 mEq/giờ.

### **Loét khổng lồ**

Loét khổng lồ được định nghĩa là ổ loét dạ dày trên 3 cm hoặc loét tá tràng trên 2 cm. Vì loét khổng lồ cần nhiều thời gian để lành, thường đáp ứng đủ tiêu chuẩn của loét dai dẳng. Nhìn chung, loét lớn cần nhiều thời gian để lành hơn so với ổ loét nhỏ.

### **Bệnh toàn thân (Crohn, bệnh lý viêm mạch)**

Khoảng 0.3% đến 5% các trường hợp bệnh Crohn liên quan đến đường tiêu hóa trên.

### **Nhiễm trùng**

Nhiễm các tác nhân như lao, giang mai, strongyloidiasis, CMV hoặc HSV, và mucormycosis có thể gây loét dai dẳng. Nên chẩn đoán và điều trị các thuốc chống lại tác nhân đặc hiệu hơn là điều trị PPI.

*Ngoài ra các nguyên nhân khác bao gồm : thiếu máu cục bộ ruột, xạ trị, bệnh lý ác tính.*

### **Điều trị loét dai dẳng**

#### **Điều trị nguyên nhân**

#### **Thuốc chống bài tiết**

Thuốc chống bài tiết được dùng để cải thiện tình trạng loét hiện tại, bất kể do nguyên nhân gì. Trong khi có nhiều thuốc điều trị loét, PPIs vẫn là thuốc tác động mạnh nhất. Nếu loét dai dẳng sau khi đã hoàn tất liệu trình điều trị chuẩn PPI, liều thuốc có thể tăng gấp đôi và điều trị một dạng khác của PPI có thể được xem xét.

#### **Điều trị phẫu thuật**

Phẫu thuật điều trị trong loét dai dẳng giảm đáng kể trong thời đại có PPI ; tuy nhiên, phẫu thuật vẫn cần thiết theo từng trường hợp. Nếu không phải tình huống cấp cứu, phẫu thuật nên chọn lọc cẩn thận dựa vào sự tuân thủ điều trị và sự mong mỏi thay đổi hành vi của bệnh nhân.