# Chương 15. THUỐC HỆ TIÊU HÓA

MỤC TIÊU HỌC TẬP

1. Trình bày được các nhóm thuốc điều trị loét dạ dày – tá tràng và vai trò mỗi nhóm thuốc trong điều trị.

2. Trình bày được chỉ định dùngcủa các nhóm thuốc *nhuận tràng và tẩy, các thuốc điều trị bệnh tiêu chảy, thuốc giúp tiêu hóa.*

3. Trình bày được công thức cấu tạo, tính chất lý hóa, định tính, định lượngcác thuốc: *Nhôm hydroxyd gel; cimetidine, famotidine, ranitidine; omeprazole, pantoprazole; bismuth subsalicylat; bisacodyl; ORS (oresol); loperamid, diphenoxylat HCl; pancreatin.*

## THUỐC ĐIỀU TRỊ LOÉT DẠ DÀY-TÁ TRÀNG

### 1.1 Nguyên nhân gây loét DD - TT

- Tự phát: Sự tăng tiết acid dịch dạ dày do nhiều nguyên nhân: Thần kinh căng thẳng, lao động trong điều kiện khắc nghiệt, yếu tố di truyền v.v…

- Do tác dụng phụ của thuốc: Một số thuốc có tác dụng phụ gây loét dạ dày-tá tràng, điển hình là dùng thuốc corticoid, NSAID trong thời gian dài.

*- Helicobacter pylori*: Cả 2 căn nguyên đều có nhiễm *Helicobacter pylori*, vi khuẩn tiết enzym phá huỷ lớp màng nhầy tá tràng- dạ dày.

(*Helicobacter pylori*, viết tắt *H. pylori*, loại vi khuẩn yếm khí do 2 nhà khoa học Úc là Marshall và Warren phát hiện năm 1983)

### 1.2. Điều trị loét DD - TT

Phối hợp 3 loại thuốc:

 ***(1). Diệt H. pylori:*** Amoxicillin, clarithromycin, thuốc d/c 5-nitroimidazol.

 ***(2). Hạn chế tiết HCl dạ dày:***

 - Kháng histamin trên thụ thể H2: Cimetidin, famotidin...

 - Ức chế bơm proton: Omeprazol, lansoprazol,...

 ***(3). Trung hòa acid và bao vết loét ở niêm mạc dạ dày:*** Antacid, sucralfat...

Thuốc (1) là đặc hiệu; thuốc (2) và (3) là thuốc hỗ trợ điều trị.

### 1.3. Phác đồ điều trị loét DD – TT

**Công thức 1:**

 Amoxicillin: Uống 1.0 g/lần; 2 lần/24 h

 Omeprazol: 20 mg/lần/24 h. Uống vào lúc 9-10 giờ đêm.

 Gastropulgite (antacid): Uống 1 gói/lần; 1-2 lần/24 h.

**Công thức 2:**

 Clarithromycin: Uống 500 mg/lần; 2 lần/24 h

 Metronidazol: Uống 500 mg/lần; 2 lần/24 h

 Omeprazol: 20 mg/lần/ngày. Uống vào lúc 9-10 giờ đêm.

 Gastropulgite (antacid): Uống 1 gói/lần; 1-2 lần/24 h.

***Đợt điều trị:***

- Thuốc kháng khuẩn và thuốc giảm tiết HCl: Uống đợt 21-28 ngày.

- Antacid: Uống 7-10 ngày đầu đợt điều trị.

**Kit thuốc điều trị viêm loét dạ dày-tá tràng:**

 **Bd. HAPYL** **Bd.** **TROXIPE:** *H. pylori* kit

*Mỗi vỉ có: Mỗi vỉ có:*

 Clarithromycin 250 mg 2 viên Clarithromycin 250 mg 2 viên

 Secnidazole 500 mg 2 viên Tinidazole 500 mg 2 viên

 Lansoprazol 30 mg 2 viên Pantoprazole 40 mg 2 viên

 Hộp 7 vỉ, mỗi ngày uống 1 vỉ. Hộp 7 vỉ, mỗi ngày uống 1 vỉ.

### 1.4. Các nhóm thuốc điều trị loét dạ dày – tá tràng

#### 1.4.1. Antacid và thuốc bảo vệ niêm mạc dạ dày

 - Hợp chất Al: Nhôm hydroxid, sucralfat, kaolin, đất sét v.v…

 - Hợp chất Mg: Mg(OH)2, MgCO3, MgO...

 - Hỗn hợp Al và Mg: F-MA 11 (Al hydroxyd + MgCO3) (Bd Kremil-S);

 Magaldrat (Al, Mg hydroxid),…

 - Bismuth citrat (salicylat, subnitrat...); NaHCO3, CaCO3…

***Tác dụng:***

- Tính kiềm, trung hoà acid dịch vị; làm se niêm mạc.

 - Sucralfat: Kết hợp với protein ở vết loét tạo lớp bao bảo vệ.

***Phối hợp antacid:***

 Thường phối hợp ≥ 2 loại antacid cho 1 lần uống để đạt mục đích:

 (1). Kết hợp thuốc tác dụng nhanh vơí thuốc tác dụng chậm, *ví dụ:*

 Phối hợp Al(OH)3 phát huy chậm với Mg(OH)2 phát huy nhanh.

 (2). Chất này khắc phục tác dụng phụ của chất kia, *ví dụ:*

 Muối Mg gây đi lỏng kết hợp muối Al gây táo bón (se niêm mạc).

 (3). Giảm liều từng antacid riêng lẻ.

***Tương tác thuốc:*** Antacid làm giảm hấp thu thuốc dùng đồng thời. Vì vậy khi áp dụng phác đồ chữa viêm dạ dày, cần uống thuốc đặc hiệu trước antacid 1-2 h.

**\* Hợp chất nhôm:**

**NHÔM HYDROXYD**

***Công thức:*** Al(OH)3

***Dạng dược dụng:*** Nhôm hydroxyd khô và nhôm hydroxyd gel.

***NHÔM HYDROXYD KHÔ***

***Điều chế:*** Phản ứng phèn nhôm với natri carbonat, tạo Al(OH)3.

***Tính chất:*** Bột vô định hình màu trắng, vị chát.

 Khó tan trong nước; tan trong acid và kiềm hydroxyd (lưỡng tính).

***Định tính:***

 1. Hòa tan vào HCl 10% và NaOH 10% đều cho dung dịch trong.

 2. Tạo phức màu đỏ với alizarin:

***Định lượng:*** Phương pháp complexon áp dụng cho Al3+, ví dụ theo BP:

 *D.d.1:* Hòa tan 0,8 g vào 10 ml HCl loãng; thêm nước thành 50 ml.

 *D.d. 2:* Lấy 10 ml d.d.1 vào bình nón 500 ml; thêm NH4OH loãng đến tủa nhẹ; thêm từng giọt HCl loãng đến tan tủa. Thêm nước đến 20 ml.

*Chuẩn độ:*

 - Thêm 25 ml EDTA dinatri 0,1 M vào bình định lượng; thêm 10 ml đệm

amoni acetat. Đun sôi, làm nguội; thêm 50 ml ethanol + 3 ml

dithizon 0,025% /ethanol tuyệt đối: Màu xanh lơ-lục nhạt.

- Chuẩn độ EDTA dinatri dư bằng ZnSO4 0,1 M → màu tím-đỏ nhạt.

Hàm lượng Al2O3 phải nằm trong khoảng 47,0 -60,0%.

***Tác dụng:*** Trung hoà acid dịch vị, làm se niêm mạc dạ dày.

Tăng pH dịch tiêu hóa nhưng chưa đủ ức chế hoạt động của pepsin.

 Lượng Al nhỏ hấp thu, thải qua nước tiểu dạng nhôm phosphat.

***Chỉ định:***

 *- Phối hợp điều trị loét dạ dày- tá tràng:* Phối hợp với muối Mg.

Người lớn uống 0,95-3,60 g/lần (xem Bd. Gastropulgite:).

 *- Mức phosphat/máu cao:* Uống vào giữa 2 bữa ăn và lúc đi ngủ:

Người lớn: 0,5-1,8 g/lần; 3-6 lần/24 h; kết hợp chế độ ăn kiêng phosphat.

*Dạng bào chế:* Biệt dược GASTROPULGITE: *Mỗi gói thuốc bột chứa:*

 **Attapulgite Mormoiron** hoạt hóa 2,50 g

 **Gel nhôm hydroxyd** và **magnesi carbonat** sấy khô: 0,50 g

 *Tá dược:* Dịch chiết cam thảo, saccarin natri, vaniline… vđ

***Tác dụng KMM:*** Săn niêm mạc ruột gây táo bón.

Giảm mức phosphat /máu → nguy cơ gây loãng xương.

***Thận trọng:*** Người có mức phosphat /máu thấp; loãng xương, còi xương.

***Bảo quản:*** Để nơi khô mát.

****SUCRALFAT**

***Công thức:*** Phức đường-nhôm.

**R** = SO3[Al2(OH)x (H2O)y]

C12HmAl16OnS8 (khoảng n = 75; m = 54)

*Tên KH:* α-D-glucopyranosid phức nhôm.

Là muối nhôm sulfat basic kết hợp với đường mía.

***Tính chất:*** Bột màu trắng. Không tan trong nước.

Lưỡng tính (tan trong các dung dịch acid và kiềm).

***Tác dụng:*** Liên kết với protein dịch rỉ chỗ loét tạo ra lớp keo bảo vệ.

***DĐH:*** Sau uống thuốc tập trung ở dạ dày, ruột.

Tỷ lệ nhỏ nhôm hấp thu tạo Al phosphat và thải qua nước tiểu.

***Chỉ định:*** Loét dạ dày-tá tràng (phối hợp). Uống trước ăn 1 giờ và lúc đi ngủ:

Người lớn: 1 g/lần; có thể 4 lần /24 h.

*Dạng bào chế:* Viên 1 g; Hỗn dịch uống 0,5 và 1 g/5 ml.

***Tác dụng KMM:*** Gây táo bón; mệt mỏi, khô miệng.

***Thận trọng:*** Người thiểu năng thận; mức phosphat/máu thấp; loãng xương.

***Bảo quản:*** Đựng trong bao bì kín; tránh chất kiềm.

**\* Hợp chất Mg:**

***Dược dụng:*** Magnesi hydroxyd (oxid, carbonat,...)

**MAGNESI HYDROXYD**

***Công thức:*** Mg(OH)2

***Điều chế:*** Phản ứng MgCl2 với NaOH.

***Tính chất:*** Bột mịn màu trắng; hút chậm khí CO2 trong không khí.

Khó tan trong nước, ethanol; tan trong acid loãng.

***Định tính:***

 1. D.d./HCl loãng, thêm NH4OH đến tủa nhẹ; thêm NH4Cl đến tan tủa. Thêm Na2HPO4: Tủa magnesi phosphat màu trắng.

 Mg++ + HPO42- + NH4OH → ↓ MgNH4PO4 + H2O

 2. Thêm 0,2 ml d.d. titan vàng 0,1% vào dung dịch Mg++ trung tính:

 Màu đỏ đục → tủa màu đỏ.

***Định lượng:*** Phương pháp complexon áp dụng cho Mg++.

***Tác dụng:*** Trung hoà acid trong dịch dạ dày theo phản ứng:

Mg(OH)2 + 2HCl → MgCl2 + 2H2O

Muối magnesi giữ nước, uống liều cao gây nhuận- tẩy, đi lỏng.

***DĐH:*** Mg++ kết hợp phosphat và carbonat ở ruột tạo muối khó tan, kém hấp thu.

***Chỉ định:*** Loét dạ dày-tá tràng.

 Phối hợp với nhôm hydroxyd và các antacid khác, ví dụ:

*Biệt dược:*MAALOX PLUS.*Thành phần 1 viên (gói):*

**Nhôm hydroxyd** 225 mg

**Magnesi hydroxyd** 200 mg

Tá dược vđ 1 viên (gói)

***Bảo quản:*** Tránh tiếp xúc với không khí.

**Đọc thêm: BISMUTH SALICYLATE**

*Tên khác:* Bismuth salicylat basic

***Công thức:***

C7H5BiO4 ptl: 362,1 (Phức Bi hydroxyd với acid salicylic)

***Tính chất:*** Tinh thể mịn hình lăng trụ.

Không tan trong nước; tan trong dung dịch kiềm.

***Tác dụng:*** Sau uống, thủy phân ở dạ dày tạo bismuth oxyclorid và acid salicylic, phát huy tác dụng:

- Bismuth oxyclorid bao phủ ổ loét dạ dày-tá tràng.

- Acid salicylic kìm hãm vi khuẩn ruột.

***Dược ĐH:*** Gần như không hấp thu ở ruột; thải trừ theo phân.

***Chỉ định:***

 - Loét dạ dày-tá tràng do *H. pylori:* Phối hợp với kháng sinh (amoxycillin….).

Người lớn uống 0,5-0,6 g/lần; có thể tới 8 lần/24 h.

 - Đi lỏng: Người lớn uống liều như trên; cứ 30 phút - 1 giờ uống 1 lần.

***Tác dụng KMM:***

Bismuth phản ứng với H2S ở ruột thành bismuth sunfid (màu đen) nhuộm đen khoang miệng, lưỡi và phân; làm biến màu răng; có thể gây táo bón.

Tích lũy bismuth độc với thận; uống kéo dài gây ù tai.

***Chống chỉ định:*** Người thiểu năng thận. Hạn chế sử dụng.

***Bảo quản:*** Để ở nhiệt độ phòng.

#### 1.4.2. Thuốc hạn chế tiết acid dạ dày

1.4.2.1. Thuốc đối kháng histamin trên thụ thể H2

 (*Gọi tắt:* Thuốc kháng thụ thể H2)

***Tác dụng:*** Cạnh tranh với histamin trên thụ thể H2 làm giảm tiết HCl.

**Bảng 15.1.** *Danh mục thuốc kháng histamin thụ thể H2*

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| *Tên thuốc* | *Đường dùng* | *LD trị loét dạ dày* |
| Cimetidine  | Uống, tiêm IV | 0,3-0,6 g/lần; 2 lần/24 h |
| Famotidine  | Uống, tiêm IV | 20-40 mg/lần/24 h |
| Nizatidine  | Uống, truyền | 300 mg/lần/24 h |
| Ranitidine  | Uống | 300 mg/lần/24 h |

***Tác dụng KMM:***

Cimetidine (chất đầu): Ức chế mạnh enzym chuyển hóa ở gan.

Thuốc thế hệ sau cimetidine ít ảnh hưởng tới gan hơn.

1.4.2.2. Thuốc ức chế bơm proton

***- Bơm proton:*** Enzym H+/K+-ATPase *(Hydrogen/Kali Adenosin triphosphat)*

*******Chức năng:* Điều hòa trao đổi ion ở tế bào bìa niêm mạc cuối dạ dày, điều tiết lượng HCl dịch dạ dày.

***- Thuốc ức chế bơm proton:***

*Công thức chung:*

 (D/c benzimidazol)

*Tác dụng:*

Ức chế tế bào bìa cuối dạ dày làm giảm tiết HCl.

**Bảng 15.2.** *Công thức các**thuốc ức chế bơm proton*

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| *Tên thuốc* | *R1* | *R2* | *R3* | *R4* |
| Omeprazole | -OMe | -Me | -OMe | -Me |
| Esomeprazole(\*) | >> | >> | >> | >> |
| Lansoprazole | -H | -Me | -O-CH2CF3 | -H |
| Pantoprazole | -OCHF2 | -OMe | -OMe | -H |
| Rabeprazole  | -H | -Me | -O-(CH2)3OMe | -H |

*Ghi chú: (\*) Esomeprazole là đồng phân của omeprazole.*

**Bảng 15.3.** *Danh mục thuốc ức chế bơm proton*

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| *Tên thuốc* | *Đường dùng* | *Chỉ định-liều dùng* |
| Loét DD-TT | Trào ngược TQ |
| Omeprazole  | Uống  | 20-40 mg/24 h | 20 mg/lần/24 h |
| Esomeprazole-Mg | Uống | 20-40 mg/24 h | 40 mg/lần/24 h |
| Lansoprazole | Uống | 30 mg/lần/24 h | 15-30 mg/lần/24 h |
| Pantoprazole | Uống | 40 mg/lần/24 h | 20-40 mg/lần/24 h |
| Rabeprazole natri | Uống  | 20 mg/lần/24 h | 20 mg/lần/24 h |

*Chỉ định chung:*

- Chứng trào ngược thực quản: Uống đơn độc.

- Viêm loét dạ dày-tá tràng: Phối hợp trong phác đồ điều trị.

*Tác dụng KMM:*

- Liên kết cytocrom P 450 gan giảm chức năng chuyển hóa của gan.

- Kháng androgen: Đàn ông dùng thuốc kéo dài sẽ suy giảm tình dục.

**\* Một số thuốc:**

**CIMETIDINE**

*Biệt dược:* Tagamet; Peptol

***Công thức:***

C10H16N6S ptl: 252,3

*Tên KH:* 2-Cyano-1-methyl-3-[2-

 -[[(5-methylimidazol-4-yl)-

 -methyl] thio] ethyl] guanidin

***Tính chất:*** Bột kết tinh màu trắng, mùi khó chịu; không bền trong không khí.

 Tan trong acid loãng, alcol; khó tan trong nước, cloroform, ether.

***Định tính:*** Hấp thụ UV: λMAX 218 nm (0,001%/acid sulfuric loãng).

 Phổ IR hoặc sắc ký, so với cimetidin chuẩn.

***Định lượng:*** Acid-base/CH3COOH khan; HClO4 0,1 M; đo điện thế.

***Tác dụng:*** Kháng với histamin trên thụ thể H2, giảm tiết HCl dạ dày.

***Chỉ định:***

 *- Loét dạ dày-tá tràng:* Phối hợp antacid và thuốc diệt *H. pylori.*

Người lớn uống 300-600 mg/lần; 2 lần/24 h (sáng và lúc đi ngủ).

Khi cần tiêm IV, truyền 300 mg/6-8 h.

Với người bệnh tim-mạch truyền an toàn hơn tiêm IV.

 *- Trào ngược thực quản:* Người lớn uống 800 mg/lần; 2 lần/24 h; đợt < 8 tuần.

***Tác dụng KMM:*** Xem phần chung.

***Chống chỉ định:*** Người thiểu năng gan.

***Bảo quản:*** Tránh ánh sáng.

**RANITIDINE HYDROCLORID**

***Công thức:***

C13H22N4O3S .HCl

ptl: 350,9

*Tên KH:* N,N-Dimethyl-5-[2-(1-methylamino-2-nitrovinylamino)

 ethylthiomethyl] furfurylamine

***Tính chất:*** Bột kết tinh trắng hoặc hơi vàng nhạt. Kém bền trong không khí.

Dễ tan trong nước, methanol; khó tan trong ethanol.

***Định tính:***

- Hấp thụ UV: λMAX 229 và 315 nm (0,001%/nước).

- Phản ứng ion Cl-.

 - Phổ IR hoặc sắc ký, so với ranitidin .HCl chuẩn.

***Định lượng:*** Acid-base/ethanol 96%; NaOH 0,1 M; đo điện thế.

***Tác dụng:*** Phong bế thể H2 giảm tiết HCl dịch dạ dày. Hiệu lực > cimetidin.

SKD uống 50%; t1/2 2 h.

***Chỉ định:***

 *- Loét dạ dày-tá tràng:* Người lớn uống 150 mg/lần; 2 lần/24 h;

*hoặc* uống buổi tối liều đơn 300 mg.

Khi cần tiêm IM, IV: 50 mg/6-8 h; pha loãng thành 20 ml.

 *- Trào ngược thực quản:* Uống 75 mg/lần/24 h.

*Dạng bào chế:* Viên 75; 150 và 300 mg; Thuốc tiêm 50 mg/2 ml.

***Thận trọng:*** Phụ nữ mang thai và trong kỳ cho con bú.

***Bảo quản:*** Tránh ánh sáng.

**Tự đọc: FAMOTIDINE**

***Công thức:***

 C8H15N7S3

 ptl: 337,5

*Tên KH:* 3-[[[2-[(Diaminoethylene)

amino]thiazol-4-yl]methyl]sulphanyl]-N'- sulphamoylpropanimidamide

***Tính chất:*** Bột kết tinh màu trắng ánh vàng. Khó tan trong nước, ethanol; dễ tantrong acid acetic đặc và các acid vô cơ loãng.

***Tác dụng:*** Kháng histamin trên thụ thể H2 giảm tiết HCl dạ dày.

***Dược ĐH:*** Sinh khả dụng uống 40%; t1/2 2,5-4 h.

***Chỉ định:***

 *- Loét dạ dà-tá tràng:* Phối hợp với thuốc diệt *H. pylori.*

Người lớn uống lúc đi ngủ đêm 20-40 mg.

 *- Trào ngược thực quản:* Người lớn uống *hoặc* tiêm IV 20 mg/lần/6 h.

*Dạng bào chế:* Viên 20 và 40 mg; Hỗn dịch uống 400 mg/50 ml;

Lọ 20 mg bột đông khô pha tiêm, kèm ống nước cất 5 ml.

***Tác dụng KMM:*** Xem phần chung, mức độ thấp hơn cimetidin.

***Thận trọng:*** Thiểu năng gan.

***Bảo quản:*** Tránh ánh sáng.

****OMEPRAZOL**

*Biệt dược:* Losec; Prilosec

***Công thức:***

C17H19N3O3S ptl: 345,4

*Tên KH:* 5-Methoxy-2-

-[[(4-methoxy-3,5-dimethylpyridin-

-2-yl)methyl] sulfinyl]-1*H*-benzimidin

***Tính chất:*** Bột kết tinh màu trắng; biến màu do ánh sáng.

Khó tan trong nước; dễ tan trong alcol.

Lưỡng tính. Phân hủy nhanh ở pH acid, bền với kiềm- (muối natri bền).

***Định tính:*** Hấp thụ UV: λMAX 276 và 305 nm (NaOH 0,1 M).

 Phổ IR hoặc sắc ký, so với omeprazol chuẩn.

***Định lượng:*** Acid-base /nước-ethanol 96%; NaOH 0,1 M; đo điện thế.

***Tác dụng:*** Ức chế bơm proton làm giảm tiết HCl vào dịch dạ dày.

***DĐH:*** Sinh khả dụng uống 60%. t1/2 0,5-3 h.

***Chỉ định:***

 *- Loét dạ dày-tá tràng nhiễm H. pylori:* Phối hợp trong phác đồ.

Người lớn uống 20-40 mg/lần/24 h. Trẻ em uống 0,7-1,4 mg/kg/24 h.

 Có thể tiêm IV omeprazol natri (lọ bột pha tiêm).

 *- Trào lưu thực quản:* Uống đơn độc cùng liều trên.

*Dạng bào chế:* Viên bao tan trong ruột 10; 20 và 40 mg;

Lọ bột omeprazol natri pha tiêm 40 mg, kèm ống nước cất 10 ml.

***Tác dụng KMM:*** Uống thuốc có thể đau đầu, buồn ngủ, mệt mỏi.

***Bảo quản:*** Tránh ánh sáng.

**Tự đọc: LANSOPRAZOLE**

*Biệt dược:* Lanzor; Prevacid

***Công thức:*** C16H14F3N3O2S ptl: 369,4

*Tên KH:* 2-[[[3-Methyl-4-(2,2,2-

trifluoethoxy)pyridin-2-yl]methyl]

sulfinyl]-1*H*-benzimidazol

***Tính chất:*** Bột kết tinh màu trắng;

biến màu do ánh sáng.

Tan ít trong nước; tan trong methanol.

Không bền trong pH acid dạ dày (dùng viên bao tan trong ruột).

***Tác dụng:*** Thuốc ức chế bơm proton, tương tự omeprazol.

***DĐH:*** Sinh khả dụng uống 80%. t1/2 1-2 h.

***Chỉ định:*** Tương tự omeprazol. Người lớn uống 15-30 mg/lần/24 h.

*Dạng bào chế:* Viên bao tan trong ruột 15 và 30 mg.

***Tác dụng KMM:*** Tương tự omeprazol (ảnh hưởng gan…), mức độ nhẹ hơn.

***Bảo quản:*** Tránh ánh sáng.