

Ths Nguyễn Ngọc Võ Khoa - Khoa Nội tiêu hóa

Trong chuyên ngành tiêu hóa, giới quyét các vấn đề liên quan tới acid dạ dày luôn là một vấn đề hay gặp và cần thiết. Các bệnh có liên quan đến acid dạ dày là rất nhiều như các chấn thương khác biệt nhau chung chéo nhau như viêm dạ dày, bài tiết acid thái quá hay làm suy giảm sức khỏe và niêm mạc. Cho tới nay chưa biết rõ nguyên nhân vì sao có sự tăng tiết acid mà chưa biết rõ về cơ chế của nó. Đó là because of the many different types of acid in the stomach, such as hydrochloric acid, pepsin, and mucus. Các yếu tố này đã nghiên cứu vai trò của chúng trong việc điều trị các bệnh tiêu hóa... thường gặp trên thế giới hàng ngày mà tùy tính chất mỗi người gây thiệt hại từ nhẹ đến nặng đáng kể cho gia đình và xã hội. Hàng ngàn năm trước có các thuốc tiêu hóa đã nghiên cứu vai trò của chúng trong việc điều trị các bệnh tiêu hóa.

Đầu tiên năm 1901, nhà khoa học người Đức Carl Schwarz (1910) "No gastric acid juice, no ulcer" (không có dịch vị acid thì không có loét). Thực ra trong dịch vị không có acid mà còn có pepsin, một trong hai yếu tố quan trọng gây loét [3,7]



Tới giữa thế kỷ 20, sự phát triển của các kỹ thuật sinh học bào tảo nêu lên nhu cầu quan trọng cho phép hiểu rõ về những hoạt động vận chuyển ion, đặc biệt là H⁺, K+/ATPase tác động vào màng tế bào, các thử thách đưa ra cho các nhà nghiên cứu là tìm ra các chất có khả năng ức chế bài tiết acid. Thời điểm histamin H2 đã được nghiên cứu và cho phép tìm ra các chất ức chế histamin H2. Các thuốc ức chế histamin H2 ra đời đầu tiên xem là một bước cách mạng trong việc điều trị các bệnh lý liên quan đến acid dạ dày tuy nhiên vẫn phát hiện các thuốc ức chế bùm proton (PPI) tác động lên các hoạt động vận chuyển ion ra đời là một bước tiến nhảy vọt trong việc điều trị bài tiết acid dạ dày. Cho đến nay đã có khoảng 5,6 thời gian PPI ra đời và hiện vẫn và tính an toàn cao hơn nhiều so với các loại thuốc ức chế H2 trước đó. Các thuốc này đã rút ngắn đợt điều trị, làm giảm liều lượng, giảm biến chứng, giảm thời gian thu hồi [2,4,7,12]

Vai trò của PPI trong việc điều trị các bệnh lý như ngoài đường tiêu hóa như tai biến khi dùng các thuốc giảm đau nonsteroid hoặc trong các bệnh lý tim mạch, tai mũi họng cũng đã được báo cáo rất nhiều trong các hội nghị tiêu hóa và ngoài nước gần đây.

1. LỊCH SỬ PHÁT HIỆN

Vào đầu thế kỷ 70 của thế kỷ XX, một nhóm các nhà khoa học ở Göteborg, Thụy Điển đã tổng hợp thành công pyridine-2-acetamide là 1 chất kháng virus nhưng điều thú vị nó cũng có khả năng bài tiết acid dạ dày. Người ta cũng đã thay đổi hợp chất này và đã tạo ra pyridine-2-thioceramide với khả năng mong muốn cản thiến khả năng chung vius không thành công trong khi đó tác động kháng acid lại tốt hơn [3,4,7,11]

Năm 1973 khi các nghiên cứu viên cimetidine được thông báo, các nhà khoa học Thụy Điển đã nhanh chóng gìn vòng Benzylimidazol vào chất này và họ đã tạo ra một hợp chất mới có tác động kháng acid mạnh hơn. Timoprazole ra đời năm 1975 có tác động ức chế bài tiết acid khá mạnh và đã xác định được tác động này là do sự блокада протонной помпы H⁺, K+/ATPase. Tiếp theo đó hàng loạt các thay đổi về công thức hóa học đã diễn ra năm 1979 Omeprazole đã được tổng hợp và thành công nhất là năm 1988 Rome năm 1988 đã rời sau đó thành công rất phổ biến trên lâm sàng.

Trên cơ sở phân tích của Omeprazole, các thay đổi tiếp theo đã diễn ra như sau: Lansoprazole năm 1996, pantoprazole năm 1997, rabeprazole năm 1999 và esomeprazole năm

2001. Gần đây có thêm tenatomeprazole, dexlanzoprazole và ilaprazole.[2,9]

Tenatoprazole là thuốc có thời gian bán hủy kéo dài (9 giờ) và hiệu lực của nó bài tiết acid cao tuy nhiên cho đến nay chưa được dùng phổ biến trong lâm sàng. Ilaprazole tuy mới ra đời nhưng đã được dùng khá nhiều tại Hàn Quốc và khả năng của nó bài tiết gấp hai lần các PPI khác cũ. Hai thuốc Esomeprazole (đóng phân quay trái của omeprazole) và dexlanzoprazole (đóng phân quay phản ứng của lanzoprazole) có nhiều ưu điểm vượt trội hơn hóa, đặc trưng là có thể thu hồi gần như toàn bộ sau khi dùng.

Hiện nay 5 loại PPI được dùng rộng rãi trong lâm sàng là omeprazole, lansoprazole, pantoprazole, rabeprazole và esomeprazole đều đang có mặt tại Việt Nam [11,12].

2. Cấu trúc tác động

2.1 Cấu trúc hóa học

Cấu trúc chung của các PPI là khung pyridine methyl sulfanyl.

Các thuốc PPI đều đặc biệt bào chung dài đến các base yếu không có hoạt tính (như là tiotropium). Điều này các phân tử rất dễ bị phân hủy trong môi trường acid của dạ dày nhìing trong môi trường của ruột chúng dễ dàng đi qua màng tế bào vào máu và đến các tế bào thành. Tại đây thuốc đặc biệt tích lũy trong các tế bào quanh chung. Điều thú vị là các tế bào quanh chung có môi trường pH rất cao, là nơi duy nhất có pH cao trong cơ thể mà PPI có thể tồn tại đặc. Chính môi trường acid này các PPI chuyển sang dạng có hoạt tính bằng 1 quá trình ion hóa với 2 bước.

Bước 1: PPI đặc proton hóa lên dưới trên vòng pyridine và đặc biệt tích lũy ở các tế bào quanh chung. Nồng độ thuốc trên tế bào quanh chung cao gấp 1000 lần trong máu. Tình trạng này là một yếu tố quan trọng quyết định đến khả năng tác dụng của thuốc và nó phổ thuốc vào nông đặc PPI trong máu.

Bài 2: Các PPI đón proton hóa lén 2 trên vòng benzimidazole để trở thành một xuất sulfonamid hoặc acid sulfenic. Các phản ứng này có tính phản ứng cao nên đã妨碍 hoạt động của nhóm SH và cysteine trong enzyme để tạo nên các cặp nồng độ iôn đồng nhau. Ở trạng thái này H⁺, K+/ATPase không còn khả năng vận chuyển ion H⁺ nữa [3,7,8].

2.2. Quá trình gắn và làm bớt hoát H⁺, K+/ATPase của các PPI.

Các PPI sau khi đón hoát hóa thì đích tác động của nó là các cysteine nằm ngoài bào tàng thuốc chủ yếu. Cho tới nay có 5 cysteine đón coi là đích tác động của các PPI và đang đón ở trung nghiên cứu rất nhiều. Đó là các cysteine 321,813, 821,822 và 892. Tuy nhiên các PPI đón thường tác với cys 813 nằm gần TM5/TM6 và liên kết này có vai trò quyết định enzyme cấu hình E2.

Có một disulfide gần PPI và bùm H⁺, K+/ATPase không phản ứng mà tách mết liên kết thắt bùn vũng. Các PPI hoát hóa nhanh thì dễ dàng vào các cysteine ở bùm không cũng dễ bị phân tách làm enzym họ phản ứng trồi lên. Trái lại các PPI hoát hóa chậm thường gắn vào các cysteine sâu trong màng để bào nén hìn thông phân ly khó xảy ra. Nguyên nhân chính của tình trạng này là do ở bào thành có các glutathion có thể phân tách các cặp nồng độ disulfide, nếu các glutathion tiếp cận với các cặp nồng độ disulfide nó có thể tách quyết định các PPI ra và giúp khôi phục hoạt tính của các enzym [10,12].

Tổng quan về đặc điểm của nhóm thiol gian tác động của thuốc và việc phản ứng với các acid phản ứng vào 3 bước:

- Tác động H⁺, K+/ATPase mạnh.
- Tắc đổi chuyển từ dung bùt hoát sang dung hoát đổi của bùm.
- Sẽ thoát ra do huyễn giải nồng độ disulfide gần PPI và bùm.

Khi bào tử trưởng thay đổi (ban đêm) 90-95% các enzym trong tình trạng bùt hoát và đặc điểm của chúng trong các túi chia nhỏ. Khi bào tử trưởng thay đổi kích thích (bàu ăn) 60-70% enzym ở trong thay đổi dung và nồng độ màng cấu trúc quay chia nhỏ. Có khoảng 70% enzym đổi đặc điểm hoát hóa sau khi PPI đổi nồng độ thời điểm trong huyễn thay đổi (khoảng 30-60 phút sau khi dùng). Với lưu tiêu chuẩn 1 lít/ngày lượng acid tiếp ra giảm đi khoảng 66%. Do tác động phản ứng vào túi bùm đặc điểm hoát hóa nên thuốc thay đổi không đổi đặc điểm tối đa trong ngày đầu tiên mà thay đổi phản ứng mạnh mẽ 3-5 ngày [5,6,11].

2.3.Độ đậm đặc của các chất hoạt động

Một số đặc điểm đặc của các chất hoạt động PPI phổ biến nhất hiện nay

Tiêu chí	Omeprazole 20mg	Lasoprazole 30mg	Pantoprazole 40mg	Rabeprazole 20mg	Esomeprazole 40mg
T _{max} (giờ)	1-4	1,2-2,1	2-4	3-5	1,0-3,5
C _{max} μmol/l	0,23-23,2	1,62-3,25	2,87-8,61	1,14	2,1-2,4 (20mg) 4,7-5,1 (40mg)
AUC μmol·giờ/l	0,58-3,47	4,6-13,5	5,22-13,04	2,22	4,2 (20mg) 12,6 (40mg)
V(L/K)	0,13-0,35	0,4	0,15		0,22-0,26
CL (ml/phút)	400-620	400-650	90-225		160-330
T _{1/2} giờ	0,15-1,2	0,9-2,1	0,8-2,0	0,6-1,4	1,3-1,6

- T_{max}: là thời gian đạt đỉnh trong nồng độ máu cao nhất.
- C_{max}: nồng độ trong máu cao nhất.
- AUC: diện tích dưới đường cong biếu thời nồng độ.
- V: thể tích phân bố.
- CL: độ thanh thải.
- T_{1/2} giờ: thời gian bán hủy.

Do sự liên quan trung тíp đón viễn cản chẹn bài tiết acid nên vậ lí

Các thuốc có chung bùm proton (PPI)

Viết bởi Biên tập viên

Thứ sáu, 27 Tháng 3 2015 15:56 - Lần cập nhật cuối cùng Thứ sáu, 27 Tháng 3 2015 16:26

thuật thông số này rất quan trọng nhưng trên thực tế khó xác định. Các PPI như không bù pH hay bù i acid dài siccum hấp thu rất nhanh và gần hoàn toàn trước ruột. Điều này ta nhận thấy nó ngay lập tức thanh cát thuốc ít liên quan với hoạt động của chitosan bài tiết acid do sinh khử dung của thuốc vì phai bài tiết qua gan livers. Tuy nhiên tác dụng của PPI có liên quan đến tổng lượng và diện tích dưới đường cong (AUC: Area Under the Curve) trong khi nồng độ đỉnh và hình dạng của đường cong không có nghĩa. Các nghiên cứu đã chỉ ra rằng diện tích dưới đường cong là thông số rất đáng tin cậy trong việc đánh giá hiệu quả của thuốc. Tuy vậy mối liên quan tuy nhiên tính của AUC và tác dụng của chitosan bài tiết acid chưa rõ ràng trong 1 phím vi nhất định, khi diện tích dưới đường cong đạt đến giá trị của chitosan bài tiết acid thì có tăng lên PPI cũng không có tác dụng.omeprazole giá trị AUC của chitosan bài tiết acid là vào khoảng 20-30µg/ml.AUC có ý nghĩa này cũng không làm tăng thêm giá trị của chitosan bài tiết acid. Nhìn vào các thông số đặc trưng của thuốc ta nhận thấy AUC của esomeprazole lớn hơn 40mg là vượt trội so với các PPI trên lâm sàng

Trong thực tế việc xác định AUC của thuốc không phải là dễ vì việc đo pH dài ngày đặc biệt sử dụng một thông số phản ánh hoạt động của thuốc. Kiểm soát pH dài ngày có vai trò rất lớn trong hiệu quả điều trị. Duy trì pH trên 6,5 là thực chất quan trọng trong việc đánh giá hiệu quả của thuốc. Nghiên cứu của Kirchheimer đã chứng tỏ esomeprazole và rabeprazole kiểm soát acid dạ dày ở người bình thường và người bị trào ngược rất tốt trong đó esomeprazole là PPI kiểm soát dạ dày tốt nhất.

Lưu PPI và pH dài ngày của người khỏe mạnh và người bị trào ngược

Các thuốc có chế biến proton (PPI)

Vị trí bài Biên tập viên

Thứ sáu, 27 Tháng 3 2015 15:56 - Lần cập nhật cuối cùng Thứ sáu, 27 Tháng 3 2015 16:26

		Đơn liều(pH)	Đa liều (pH)
Omeprazole20mg	NTN	1,8	3,5
	GERD	1,9	3,6
Pantoprazole 30mg	NTN	2,9	3,5
	GERD	2,9	3,6
Lansoprazole40mg	NTN	3,4	4,1
	GERD	2,9	3,7
rabeprazole 20mg	NTN	3,5	4,3
	GERD	3,3	3,3
esomeprazole 40mg	NTN	3,6	4,5
	GERD	3,6	4,4