

Các thuốc ức chế bơm proton (PPI)

Viết bởi Biên tập viên

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

Ths Nguyễn Ngọc Võ Khoa - Khoa Nội tiêu hóa

Trong chuyên ngành tiêu hóa, giới quyệt 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 loét què nhèng cơ chế sinh bệnh khác biệt nhèng chế chế chéo nhau đến đến số bài tiết acid thái quá hay làm suy giảm số bệo viêm mệc. Cho tới nay chế chế a biệt rõ nguyên nhân vì sao có số tăng tiết acid mà chế biệt rõ hệu què chế chế a nó. Đó là biệt u hiệ nhèng bệnh phè biệt u hiệ nhèng nay nhè loét dạ dày tá tràng, trào ngược dạ dày thực què, rệi loệ tiêu hóa... thèng gặp trên thực tế hàng ngày mà tùy tính chế chế tính chế chế a nó số gây thiệt hại i tẻn kém đáng kể cho gia đình và xã hệi. Tẻ hàng ngàn năm trè các thệy thực chế chế đã nghĩ tới vai trò chế chế a dạ chệ chua gây bệnh dạ dày và chế chế bệnh bệnh các chế chế trung hòa acid.

Đều thè kể 19 ngèi ta thèng biệt đến câu nói nệi tiệng chế chế a Schwarz (1910) " No gastric acid juice, no ulcer" (không có dạ chệ acid thì không có loét). Thực ra trong dạ chệ vè không chế chế có acid mà còn có pepsin, một trong hai yệu tẻ quan trệng gây loét [3,7]



Từ giữa thập kỷ 20, sự phát triển của các kỹ thuật sinh học tế bào tạo nên những tiến bộ quan trọng cho phép hiểu rõ hơn về những vận chuyển ion, đặc biệt là H^+ , K^+ /ATPase tác động ở màng tế bào, các thụ thể điều chỉnh các vận chuyển này ở các đối tượng tế bào, cơ chế tác động của các chất ức chế bài tiết acid. Thụ thể histamin H_2 đã được nghiên cứu kỹ và cho phép tìm ra các chất đối kháng đặc hiệu. Các thuốc đối kháng thụ thể H_2 ra đời được xem là một cuộc cách mạng trong việc điều trị các bệnh lý liên quan đến acid dạ dày tuy nhiên sự phát hiện các thuốc ức chế bơm proton (PPI) tác động lên các vận chuyển vận chuyển ion ra đời là một bước tiến nhảy vọt trong việc điều trị bài tiết acid dạ dày. Cho tới nay đã có khoảng 5,6 thập kỷ thuốc PPI ra đời với hiệu quả và tính an toàn cao hơn nhiều so với các loại thuốc ức chế H_2 trước đó. Các thuốc này đã rút ngắn đợt điều trị, làm giảm liên số loét, giảm biến chứng, giảm thời gian phục hồi [2,4,7,12]

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

1. LỊCH SỬ PHÁT HIỆN

Vào đầu thập kỷ 70 của thập kỷ XX, một nhóm các nhà khoa học ở Gorteborg, Thụy Điển đã tổng hợp được pyridine -2- acetamid là 1 chất kháng virus nhưng điều thú vị nó cũng ức chế bài tiết acid dạ dày. Ngay khi ta cố gắng thay đổi hợp chất này và đã tạo ra pyridine-2-thioceramide với khả năng mong muốn của thiophene kháng virus nhưng không thành công trong khi đó tác động kháng acid lại tốt hơn [3,4,7,11]

Năm 1973 khi các nghiên cứu về cimetidine được thông báo, các nhà khoa học Thụy Điển đã nảy ra ý tưởng nhúng vòng Benzylimidazol vào chất này với hy vọng 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 bất hoạt enzyme H^+ , K^+ /ATPase. Tiếp theo đó hàng loạt các thay đổi về công thức hóa học được đưa ra năm 1979 Omeprazole đã được tổng hợp và được giới thiệu rộng rãi tại hội nghị tiêu hóa toàn thế giới ở Rome năm 1988 đời sau đó được sử dụng rất phổ biến trên lâm sàng.

Trên cơ sở phân tử của Omeprazole, các thay đổi tiếp theo đã đưa đến sự ra đời của Lansoprazole năm 1996, pantoprazole năm 1997, rabeprazole năm 1999 và esomeprazole năm

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

Tenatoprazole là thuốc có thời gian bán hủy kéo dài (9 giờ) và hiệu quả ức chế 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 ức chế bài tiết giống như các PPI thế hệ cũ. Hai thuốc Esomeprazole (được phân quay trái của omeprazole) và dexlanzaprazole (được phân quay phải của lansoprazole) có hiệu quả tương đương với một chuyển hóa, được dùng hàng ngày và hiệu quả điều trị nên được xếp là các PPI thuốc thế hệ mới.

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 CHỨC TÁC ĐỘNG

2.1 Cấu trúc hóa học

Cấu trúc cơ bản của các PPI là khung pyridine methyl sulfanyl.

Các thuốc PPI đều được bào chế dưới dạng các base yếu không có hoạt tính (đều là tiền chất). Thông qua các phân tử trung gian phân hủy trong môi trường acid của dạ dày như trong môi trường của ruột chúng dễ dàng đi qua màng tế bào vào máu và đến các tế bào thành. Tại đây thuốc được tích lũy trong các tiểu quản cholesteryl. Điều thú vị là các tiểu quản cholesteryl có môi trường pH rất cao, là nơi duy nhất có độ pH cao trong cơ thể mà PPI có thể tồn tại được. Chính nhờ môi trường acid này các PPI chuyển sang dạng có hoạt tính bằng 1 quá trình ion hóa với 2 bước

Bước 1: PPI được proton hóa liên tiếp trên vòng pyridine và được tích lũy ở các tiểu quản cholesteryl. Nhờ đó thuốc trên tiểu quản cholesteryl có pH cao gấp 1000 lần trong máu. Tình trạng này là một yếu tố quan trọng quyết định đến khả năng tác động của thuốc và nó phụ thuộc vào nồng độ PPI trong máu.

Các thuốc ức chế bơm proton (PPI)

Viết bởi Biên tập viên

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

Bức 2: Các PPI được proton hóa lên 2 trên vòng benzimidazole tạo thành dẫn xuất sulfonamid hoặc acid sulfenic. Các phức hợp của lưu huỳnh này có tính phản ứng cao nên đã kết hợp với nhóm SH của cysteine trong enzyme để tạo nên các cầu nối disulfide bền vững. Trong trạng thái này H^+ , K^+ /ATPase bị bất hoạt không còn khả năng vận chuyển ion H^+ nữa [3,7,8]

2.2. Quá trình gắn và làm bất hoạt H^+ , K^+ /ATPase của các PPI.

Các PPI sau khi được proton hóa thì đích tác động của nó là các cysteine nằm ngoài bào tương thu hút chu vi. Cho tới nay có 5 cysteine được coi là đích tác động của các PPI và đang được tập trung nghiên cứu rất nhiều. Đó là các cysteine 321,813, 821,822 và 892. Tất cả các PPI đều tương tác với cys 813 nằm giữa TM5/TM6 và liên kết này có vai trò cơ chế enzyme của cấu trúc E2.

Cầu nối disulfide giữa PPI và bơm H^+ , K^+ /ATPase không phải là một mối liên kết chặt chẽ bền vững. Các PPI hoạt hóa nhanh thì dễ gắn vào các cysteine nhưng một bơm như cũng dễ dàng phân tách làm enzym hoạt tính trở lại. Trái lại các PPI hoạt hóa chậm thì việc gắn vào các cysteine sâu trong màng tế bào nên việc phân ly khó xảy ra. Nguyên nhân của tình trạng này là do tế bào thành có các glutathion có thể phân tách các cầu nối disulfide, nếu các glutathion tiếp cận với các cầu nối disulfide nó có thể tách được các PPI ra và giúp khôi phục lại hoạt tính của các enzyme [10,12]

Tổng số vận chuyển trên người ta nhận thấy thời gian tác động của thuốc và việc phức hợp bài tiết acid phốt pho thuốc vào 3 yếu tố:

- Thời gian hấp thu H^+ , K^+ /ATPase mới.
- Tốc độ chuyển từ dạng bất hoạt sang dạng hoạt động của bơm.
- Sự thoát ức chế do hình thành cầu nối disulfide giữa PPI và bơm.

Khi tế bào ở trạng thái nghỉ (ban đêm) 90-95% các enzyme trong tình trạng bất hoạt và được chứa trong các túi chứa tiết. Khi tế bào ở trạng thái kích thích (bữa ăn) 60-70% enzyme ở trạng thái hoạt động và nằm ở màng của tiểu bào quan chứa tiết. Có khoảng 70% enzyme được proton hóa sau khi PPI được uống để đi vào trong huyết tương (khoảng 30-60 phút sau khi dùng). Với liều tiêu chuẩn 1 lần/ngày liều acid tiết ra giảm đi khoảng 66%. Do tác động phức tạp vào tế bào bơm được proton hóa nên thuốc thường không đạt tác động tối đa trong ngày đầu tiên mà thường phải mất từ 3-5 ngày [5,6,11]

Các thuốc ức chế bơm proton (PPI)

Vị trí bài Biên tập viên

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

2.3.Đặc điểm dược động học

Một số đặc điểm dược động học của 5 thuốc PPI phổ biến nhất hiện nay

Tiêu chí	Omeprazole 20mg	Lasoprazole 30mg	Pantoprazole 40mg	Rabeprazole 20mg	Esomeprazole 40mg
Tmax (giờ)	1-4	1,2-2,1	2-4	3-5	1,0-3,5
Cmax 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
T1/2 giờ	0,15-1,2	0,9-2,1	0,8-2,0	0,6-1,4	1,3-1,6

- Tmax: là thời gian đạt đến nồng độ máu cao nhất.
- Cmax: nồng độ trong máu cao nhất.
- AUC: diện tích dưới đường cong biểu thị nồng độ.
- V thể tích phân bố.
- CL: độ thanh thải.
- T1/2 giờ: thời gian bán hủy.

Do sự ức chế PPI gắn với enzyme có liên quan trực tiếp đến việc ức chế bài tiết acid nên với lí

Các thuốc ức chế bơm proton (PPI)

Vị trí bài Biên tập viên

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

thuyết thông số này rất quan trọng nhưng trên thực tế khó xác định. Các PPI đều không bị phân hủy bởi acid dạ dày nên được hấp thu rất nhanh và gần như hoàn toàn tại ruột. Ngược lại ta nhận thấy nồng độ huyết thanh của thuốc ít liên quan với hoạt động ức chế bài tiết acid do sinh khả dụng của thuốc thấp vì phải bài tiết qua gan lần đầu. Tuy nhiên tác động của PPI có liên quan đến nồng độ liều và diện tích dưới đường cong (AUC: Area Under the Curve) trong khi nồng độ đỉnh và hình dạng của đường cong không có nhiều ý nghĩa. Các nghiên cứu đã chứng minh 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 tuyến tính của AUC và tác động ức chế bài tiết acid chưa xảy ra trong 1 phạm vi nhất định, khi diện tích dưới đường cong đạt đến giá trị ức chế bài tiết acid tối đa thì có tăng liều PPI cũng không có tác động. omeprazole giá trị AUC ức chế bài tiết acid tối đa là vào khoảng 20-30µg/ml. AUC có vượt ngưỡng này cũng không làm tăng thêm giá trị ức chế bài tiết acid. Nhìn vào các thông số dược động học ta nhận thấy AUC của esomeprazole liều 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 vậy đo pH dạ dày được sử dụng như một thông số phản ánh hoạt động của thuốc. Khiếm soát pH dạ dày có vai trò rất lớn trong hiệu quả điều trị. Duy trì pH trên 6,5 là thước đo quan trọng trong việc đánh giá hiệu quả của thuốc. Nghiên cứu của Kirchheiner đã chứng minh esomeprazole và rabeprazole khiếm soát acid dạ dày với nồng độ bình thường và nồng độ bất thường ngấm rất tốt trong đó esomeprazole là PPI khiếm soát dạ dày tốt nhất.

Liều PPI và phân bố dạ dày của người khỏe mạnh và người bị trào ngược

Các thuốc ức chế bơm proton (PPI)

Vit B12 Biên tập viên

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

	Đơn liều(pH)	Đa liều (pH)
Omeprazole 20mg	NTN 1,8	3,5
	GERD 1,9	3,6
Pantoprazole 30mg	NTN 2,9	3,5
	GERD 2,9	3,6
Lansoprazole 40mg	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

Được biên tập và kiểm tra bởi: [Tên người biên tập] - Ngày: 27/03/2015. Nội dung này chỉ mang tính chất tham khảo và không thay thế cho ý kiến của bác sĩ. Mọi thắc mắc xin vui lòng liên hệ với phòng dược lâm sàng.