

# CẬP NHẬT CHẨN ĐOÁN VÀ ĐIỀU TRỊ KHÓ TIÊU CHỨC NĂNG (FUNCTIONAL DYSPEPSIA)



TS. BSCK II. Trần Thị Khánh Tường  
Trưởng ĐHYK Phạm Ngọc Thạch



# ĐẶT VẤN ĐỀ

- Tần suất FD 10-30% [1], châu Á : 8-23% [2]
  - Ảnh hưởng chất lượng cuộc sống
  - Gánh nặng về kinh tế, xã hội : 18,4 tỷ USD năm 2009 [3]
  - Một số cơ chế bệnh sinh mới → có nhiều thuốc mới → điều trị vẫn còn là một thách thức [4]
- Cập nhật chẩn đoán và điều trị FD theo Rome IV

1. Mahadeva S, Goh KL. World J Gastroenterol 2006;12:2661–2666.
2. Ghoshal UC, et al. J Neurogastroenterol Motil 2011, 17:235–244
3. Lacy BE et al. Aliment Pharmacol Ther. 2013 Jul;38(2):170-7
4. Ford AC, et al. Curr Opin Gastroenterol. 2013 Nov; 29(6):662-8



# ROME IV -2016

**Table 1.** Functional Gastrointestinal Disorders

## A. Esophageal Disorders

- |                             |                          |
|-----------------------------|--------------------------|
| A1. Functional chest pain   | A4. Globus               |
| A2. Functional heartburn    | A5. Functional dysphagia |
| A3. Reflux hypersensitivity |                          |

## B. Gastroduodenal Disorders

- |   |  |
|---|--|
| B1. Functional dyspepsia                  | B3. Nausea and vomiting disorders            |
| B1a. Postprandial distress syndrome (PDS) | B3a. Chronic nausea vomiting syndrome (CNVS) |
| B1b. Epigastric pain syndrome (EPS)       | B3b. Cyclic vomiting syndrome (CVS)          |
| B2. Belching disorders                    | B3c. Cannabinoid hyperemesis syndrome (CHS)  |
| B2a. Excessive supragastric belching      | B4. Rumination syndrome                      |
| B2b. Excessive gastric belching           |  |

## C. Bowel Disorders

- |   |  |
|---|--|
| C1. Irritable bowel syndrome (IBS)        | C2. Functional constipation                  |
| IBS with predominant constipation (IBS-C) | C3. Functional diarrhea                      |
| IBS with predominant diarrhea (IBS-D)     | C4. Functional abdominal bloating/distension |
| IBS with mixed bowel habits (IBS-M)       | C5. Unspecified functional bowel disorder    |
| IBS unclassified (IBS-U)                  | C6. Opioid-induced constipation              |

## D. Centrally Mediated Disorders of Gastrointestinal Pain

- D1. Centrally mediated abdominal pain syndrome (CAPS)  
D2. Narcotic bowel syndrome (NBS)/  
  Opioid-induced GI hyperalgesia

## E. Gallbladder and Sphincter of Oddi (SO) Disorders

- E1. Biliary pain
- |                                      |
|--------------------------------------|
| E1a. Functional gallbladder disorder |
| E1b. Functional biliary SO disorder  |
- E2. Functional pancreatic SO disorder

## F. Anorectal Disorders

- |  |                                       |
|--|---------------------------------------|
| F1. Fecal incontinence                     | F2c. Proctalgia fugax                 |
| F2. Functional anorectal pain              | F3. Functional defecation disorders   |
| F2a. Levator ani syndrome                  | F3a. Inadequate defecatory propulsion |
| F2b. Unspecified functional anorectal pain | F3b. Dyssynergic defecation           |

## G. Childhood Functional GI Disorders: Neonate/Toddler

- |                                    |                             |
|------------------------------------|-----------------------------|
| G1. Infant regurgitation           | G5. Functional diarrhea     |
| G2. Rumination syndrome            | G6. Infant dyschezia        |
| G3. Cyclic vomiting syndrome (CVS) | G7. Functional constipation |
| G4. Infant colic                   |                             |

## H. Childhood Functional GI Disorders: Child/Adolescent

- |  |                                      |
|--|--------------------------------------|
| H1. Functional nausea and vomiting disorders   | H2a1. Postprandial distress syndrome |
| H1a. Cyclic vomiting syndrome (CVS)            | H2a2. Epigastric pain syndrome       |
| H1b. Functional nausea and functional vomiting | H2b. Irritable bowel syndrome (IBS)  |
|  | H2c. Abdominal migraine              |
| H1b1. Functional nausea                        | H2d. Functional abdominal pain – NOS |
| H1b2. Functional vomiting                      | H3. Functional defecation disorders  |
| H1c. Rumination syndrome                       | H3a. Functional constipation         |
| H1d. Aerophagia                                | H3b. Nonretentive fecal incontinence |
| H2. Functional abdominal pain disorders        |                                      |
| H2a. Functional dyspepsia                      |                                      |



---

## B. Gastroduodenal Disorders

---

### B1. Functional dyspepsia

B1a. Postprandial distress syndrome (PDS)

B1b. Epigastric pain syndrome (EPS)

### B2. Belching disorders

B2a. Excessive supragastric belching

B2b. Excessive gastric belching

---

### B3. Nausea and vomiting disorders

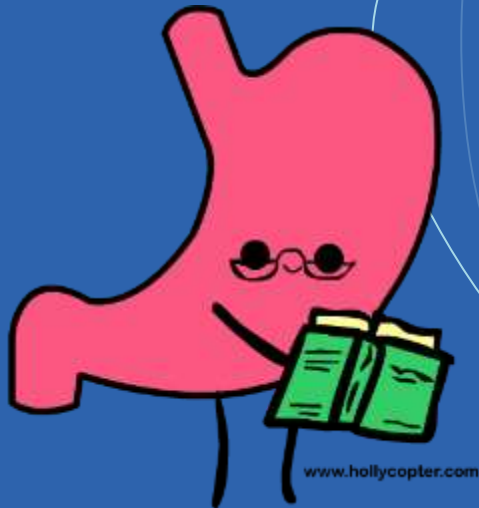
B3a. Chronic nausea vomiting syndrome (CNVS)

B3b. Cyclic vomiting syndrome (CVS)

B3c. Cannabinoid hyperemesis syndrome (CHS)

### B4. Rumination syndrome

# CHẨN ĐOÁN



[www.hollycopter.com](http://www.hollycopter.com)



# CHẨN ĐOÁN

## KẾT HỢP

- Loại trừ các NN khó tiêu khác  
**Lưu ý dấu hiệu báo động**
- Tiêu chuẩn Rome IV



# Nguyên nhân khó tiêu

## 1. KHÓ TIÊU CHỨC NĂNG

## 2. KHÓ TIÊU THỰC THỂ (25% \*)

### • TQ DD TT

- Viêm, loét (<10%)

- GERD

- K TQ / DD (< 1%)

- Liệt DD

- Bệnh thâm nhiễm DD

### • RUỘT

- IBS

- Bệnh ruột do TMCB

### • GAN MẬT TỤY

- Sỏi mật

- Viêm gan, xơ gan, K gan

- Viêm tụy, K tụy

### • KST

**Giardia, Strongyloides**

### • BỆNH TOÀN THÂN

**ĐTĐ**, RL tuyến giáp, cận giáp, bệnh mô liên kết

### • THUỐC

**NSAIDs, UCMC, UC Canci, corticosteroids**, Kali, digitalis, sắt, theophylline, KS (ampillin, erythromycin), niacin, gemfibrozil, narcotics, colchicine, quinidine, estrogens, levodopa



# Dấu hiệu báo động trong khó tiêu

- ✓ Khó tiêu mới khởi phát > 40 tuổi (tần suất K TH trên cao), > 45 (trung bình), > 50 tuổi (thấp)
- ✓ Tiền căn gia đình có ung thư đường tiêu hóa
- ✓ Sụt cân không giải thích được
- ✓ Xuất huyết tiêu hóa
- ✓ Nuốt khó tiến triển
- ✓ Thiếu máu thiếu sắt không giải thích được
- ✓ Ói dai dẳng hay tái đi tái lại
- ✓ Vàng da

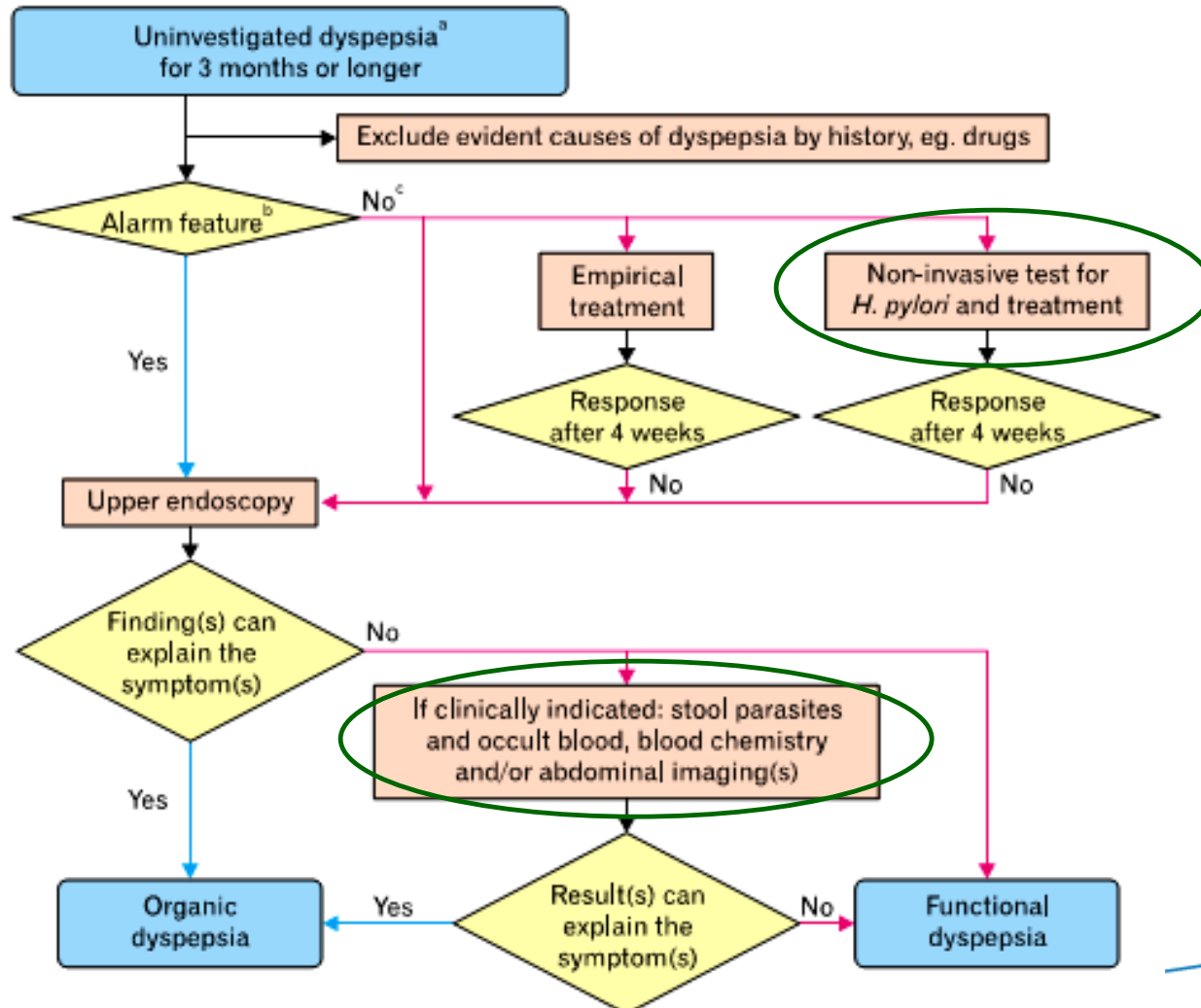




# Tiếp cận BN bị khó tiêu lần đầu

- Tập hợp các TC → thuộc đường TH trên
- Loại trừ dấu hiệu báo động
- Loại trừ do thuốc (NSAIDs)
- Nếu có TC trào ngược điển hình → CĐ GERD → sử dụng PPI
- Chẩn đoán HP (test hơi thở/KN phân) và diệt trừ HP cho BN **không** dấu hiệu báo động
- Nội soi đ/v BN có dấu hiệu báo động hay BN > 45 tuổi

# Asian Consensus Report on Functional Dyspepsia



# Management of *Helicobacter pylori* infection—the Maastricht V/Florence Consensus Report (11-2016)

---

*Statement 2:* A test-and-treat strategy is appropriate for uninvestigated dyspepsia. This approach is subject to regional *H. pylori* prevalence and cost-benefit considerations. It is not applicable to patients with alarm symptoms or older patients.

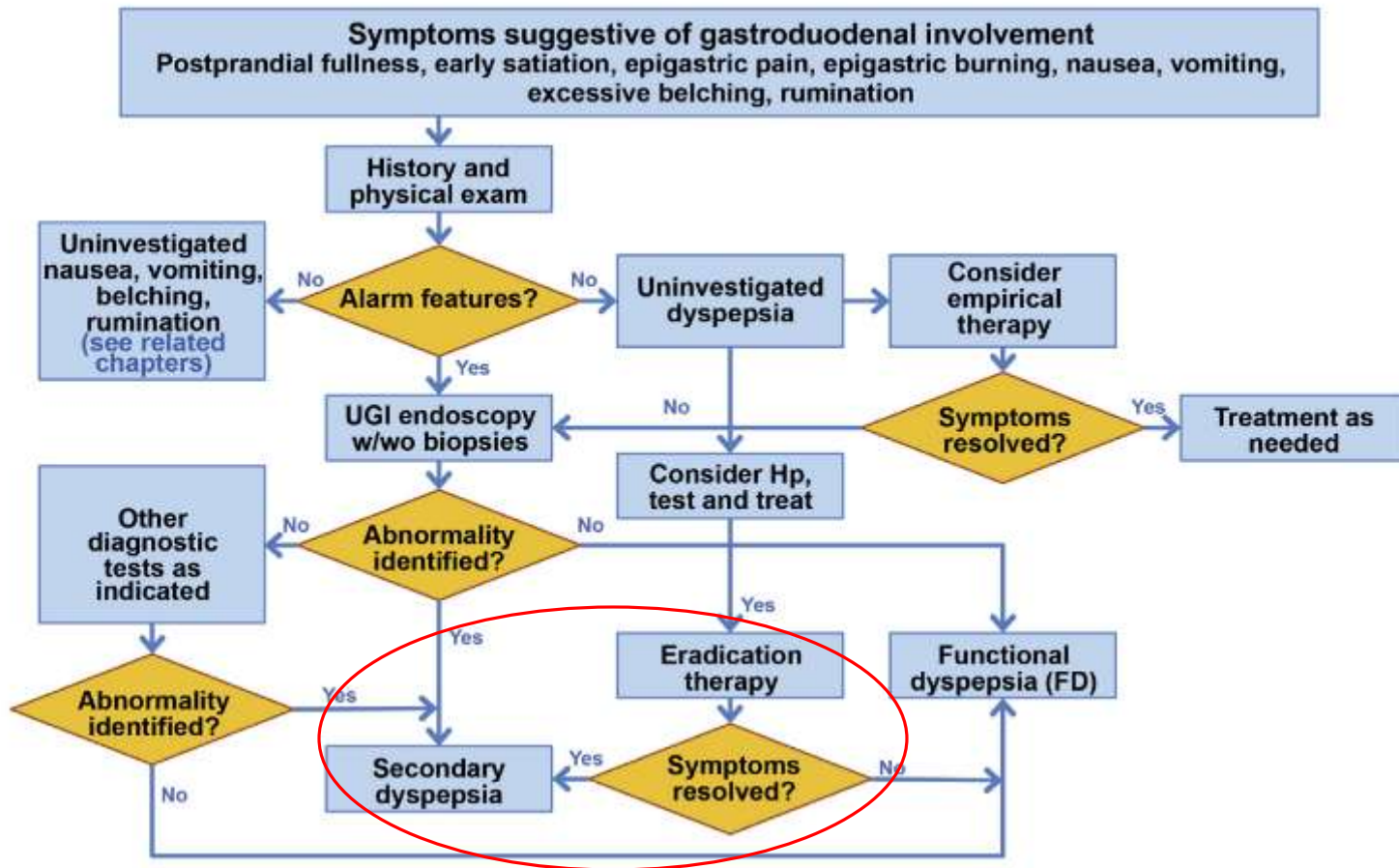
**Level of evidence: high**

**Grade of recommendation: strong**

---



# ROME IV



# TIÊU CHUẨN CHẨN ĐOÁN (ROME IV)

## B1. Functional Dyspepsia

### Diagnostic criteria

1. One or more of the following:
  - a. **Bothersome** postprandial fullness
  - b. **Bothersome** early satiation
  - c. **Bothersome** epigastric pain
  - d. **Bothersome** epigastric burning

### AND

2. No evidence of structural disease (including at upper endoscopy) that is likely to explain the symptoms

<sup>a</sup>Must fulfill criteria for B1a. PDS and/or B1b. EPS.

<sup>b</sup>Criteria fulfilled for the last 3 months with symptom onset at least 6 months before diagnosis.



# PHÂN NHÓM FD (ROME IV)

## B1a. Postprandial Distress Syndrome

### Diagnostic criteria

Must include one or both of the following at least 3 days per week:

1. Bothersome postprandial fullness (ie, severe enough to impact on usual activities)
2. Bothersome early satiation (ie, severe enough to prevent finishing a regular-size meal)

No evidence of organic, systemic, or metabolic disease that is likely to explain the symptoms on routine investigations (including at upper endoscopy)

<sup>a</sup>Criteria fulfilled for the last 3 months with symptom onset at least 6 months before diagnosis.

### Supportive remarks

- Postprandial epigastric pain or burning, epigastric bloating, excessive belching, and nausea can also be present
- Vomiting warrants consideration of another disorder
- Heartburn is not a dyspeptic symptom but may often coexist
- Symptoms that are relieved by evacuation of feces or gas should generally not be considered as part of dyspepsia

Other individual digestive symptoms or groups of symptoms, eg, from gastroesophageal reflux disease and the irritable bowel syndrome may coexist with PDS



# PHÂN NHÓM FD (ROME IV)

## B1b. Epigastric Pain Syndrome

Diagnostic criteria<sup>a</sup>

Must include at least 1 of the following symptoms at least 1 day a week:

1. Bothersome epigastric pain (ie, severe enough to impact on usual activities)

AND/OR

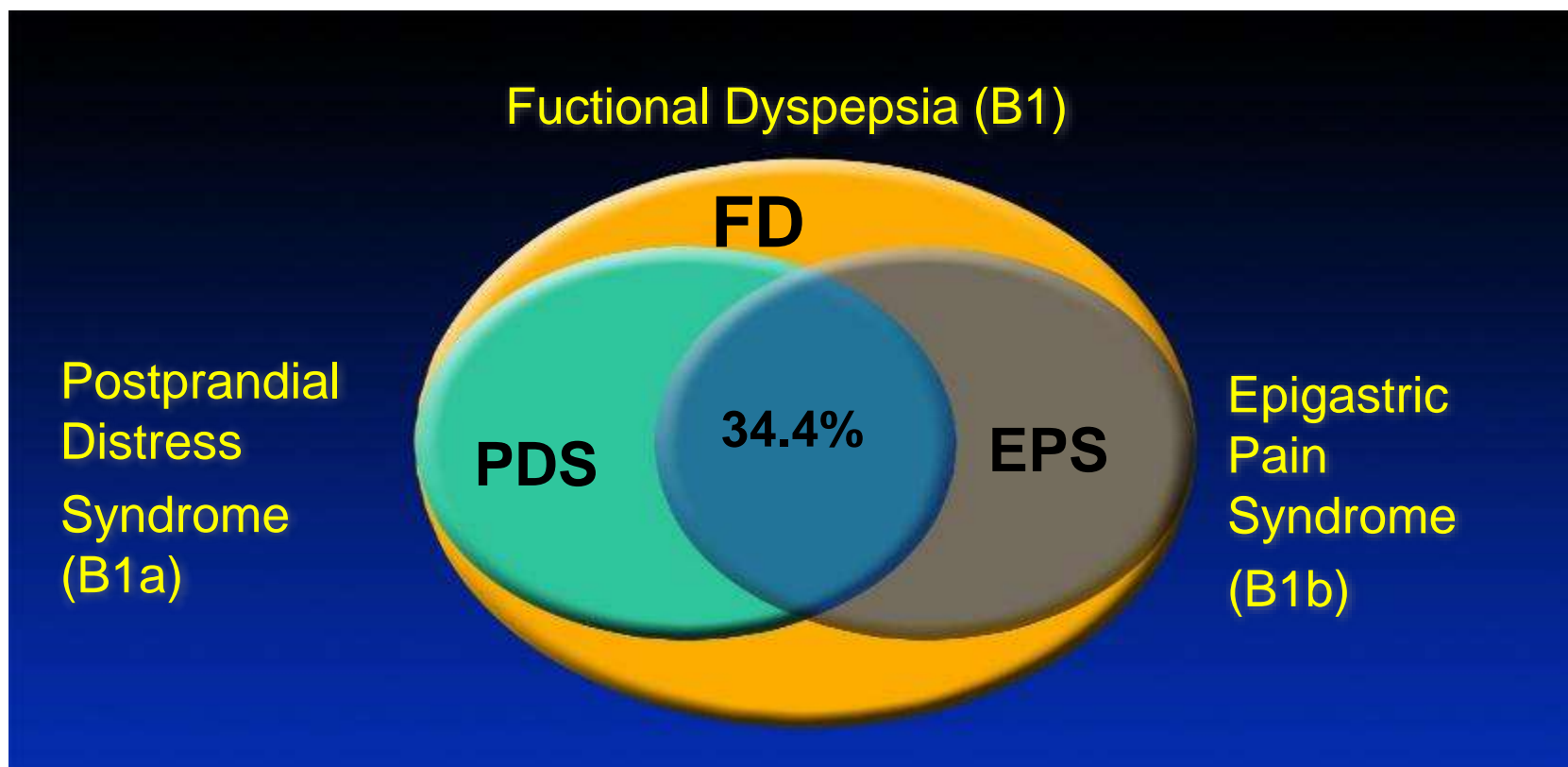
2. Bothersome epigastric burning (ie, severe enough to impact on usual activities)

No evidence of organic, systemic, or metabolic disease that is likely to explain the symptoms on routine investigations (including at upper endoscopy).

<sup>a</sup>Criteria fulfilled for the last 3 months with symptom onset at least 6 months before diagnosis

Supportive remarks

1. Pain may be induced by ingestion of a meal, relieved by ingestion of a meal, or may occur while fasting
2. Postprandial epigastric bloating, belching, and nausea can also be present
3. Persistent vomiting likely suggests another disorder







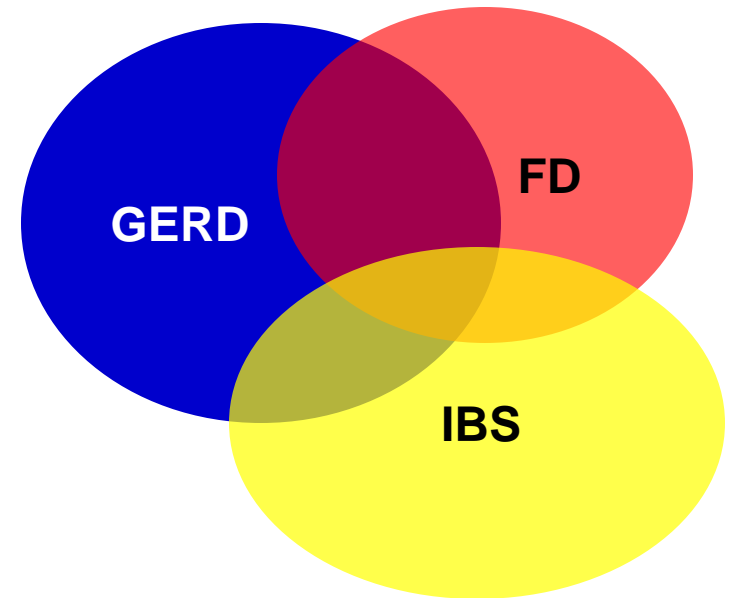
# Overlap of FGIDs

Overlaps being found in 46.9 % of patients with GERD, 47.6 % of patients with FD, and 34.4 % of patients with IBS, and there was a worse health-related quality-of-life score in the overlap groupings

Kaji M, Fujiwara Y, Shiba M, et al.. J Gastroenterol Hepatol. 2010;25(6):1151-6

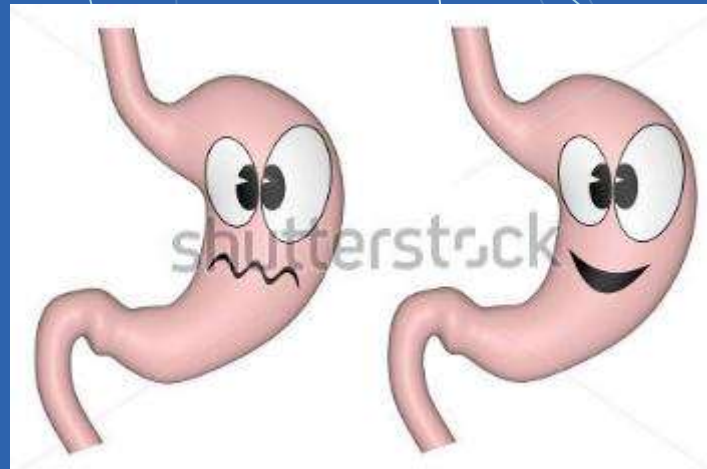
Among individuals meeting the criteria of one or more of the conditions GERD, FD and IBS, 30.7% had overlap between two or all three conditions

Rasmussen S. Scand J Gastroenterol. 2015 Feb;50(2):162-9

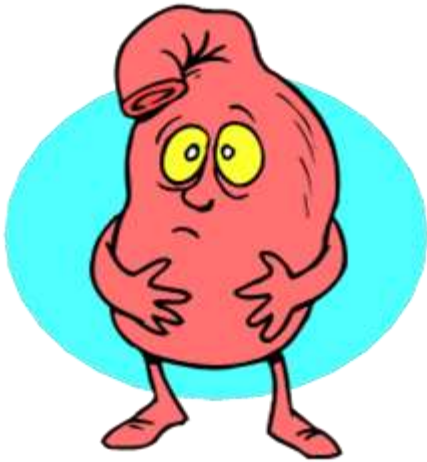


# ĐIỀU TRỊ

CƠ CHẾ BỆNH SINH  
ĐIỀU TRỊ THEO CƠ CHẾ BỆNH SINH



# CƠ CHẾ BỆNH SINH (ROME IV)



1. Chậm làm trống DD
2. Giảm khả năng chữa của DD
3. Tăng nhạy cảm DDTT
4. Nhiễm H. Pylori
5. Viêm TT mức độ nhẹ, tăng tính thấm niêm mạc và kháng nguyên thức ăn
6. Yếu tố môi trường
7. Yếu tố tâm lý

# 1. CHẬM LÀM TRỐNG DD



- Chậm làm trống DD xảy ra khoảng từ 25 % đến 35 % bệnh nhân FD
- Làm trống dạ dày nhanh chóng không thường gặp, xảy ra < 5 % trường hợp.
- Sự tương quan giữa chậm làm trống DD và các TC khó tiêu (đầy bụng, buồn nôn, nôn...) vẫn chưa rõ ràng
- Chậm làm trống DD nặng ở BN liệt DD liên quan chặt chẽ với nôn và chán ăn, nhưng có thể không TC

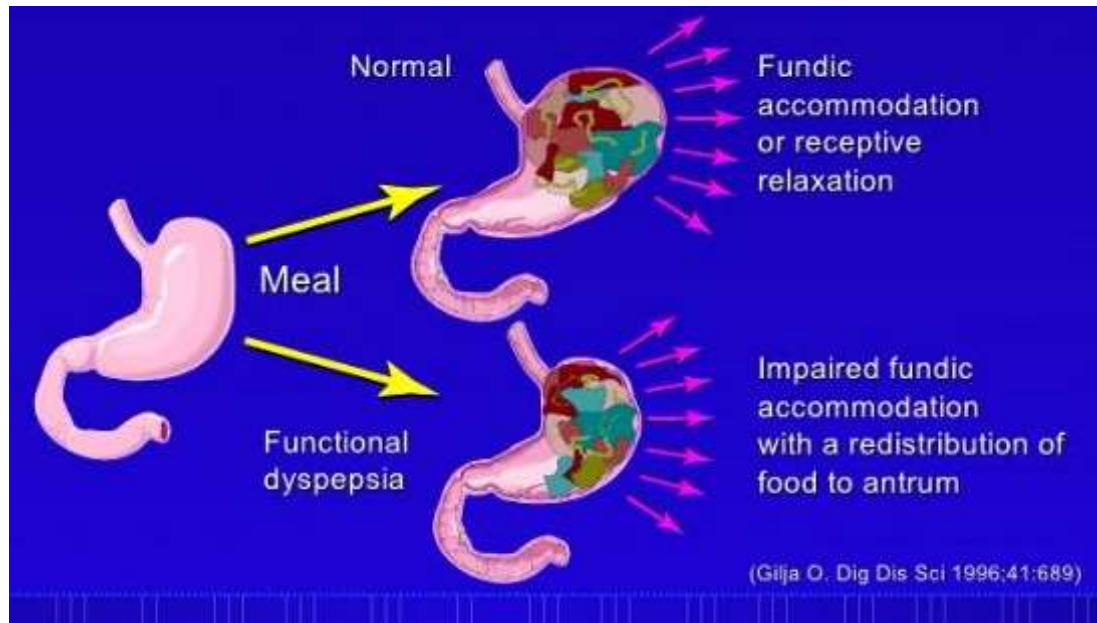


# CHẬM LÀM TRỎNG DD

**Table 2.** Prevalence of Delayed Emptying and Relationship With Symptoms in Functional Dyspepsia in Literature Studies

Study	n	Prevalence of delayed emptying (%)	Correlation
Wegener et al., 1989 <sup>20</sup>	43	30	No correlation
Jian et al., 1989 <sup>21</sup>	28	59	No correlation
Talley et al., 1989 <sup>22</sup>	32	30	No correlation
Waldron et al., 1991 <sup>23</sup>	50	42	No correlation
Klauser et al., 1993 <sup>24</sup>	69	35	No correlation
Scott et al., 1993 <sup>25</sup>	75	28	No correlation
Stanghellini et al., 1996 <sup>7</sup>	343	34	Associated with female sex, postprandial fullness, vomiting
Ma et al., 1997 <sup>27</sup>	344	30	Not studied
Perri et al., 1998 <sup>28</sup>	304	33	Associated with postprandial fullness, nausea, and vomiting
Sarnelli et al., 2003 <sup>11</sup>	392	23	Associated with postprandial fullness, nausea, and vomiting
Talley et al., 2001 <sup>29</sup>	551	24	No correlation

## 2. GIẢM KHẢ NĂNG CHỨA DD



- Giảm khả năng dẫn DD đối với bữa ăn gặp khoảng 1/3 bệnh nhân FD, và khả năng gặp nhiều hơn ở BN bị khó tiêu sau nhiễm trùng
- Sự tương quan giữa giảm khả năng chứa DD và TC khó tiêu (no sớm...) vẫn chưa rõ ràng

# GIẢM KHẢ NĂNG CHỨA DD

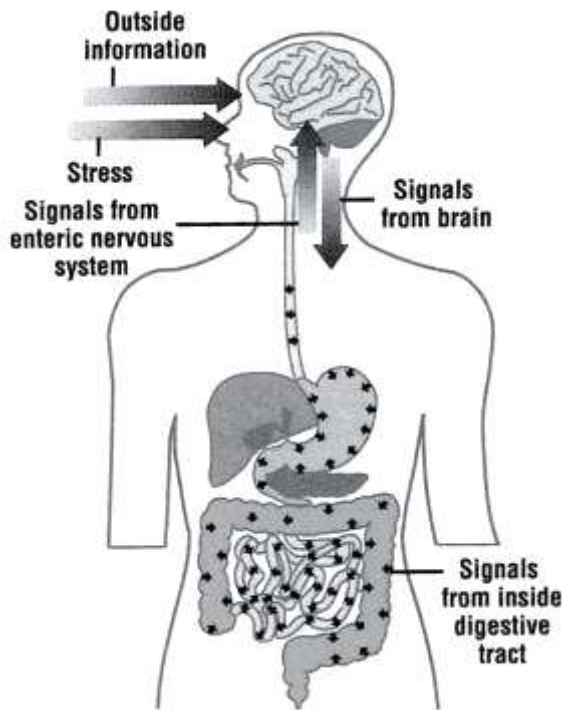
**Table 3.** Prevalence of Impaired Accommodation and Relationship With Symptoms in Functional Dyspepsia in Literature Studies

Study	n	Technique	Prevalence of impaired accommodation (%)	Correlation
Tack et al., 1998 <sup>8</sup>	40	Barostat	40	Early satiety, weight loss
Kim et al., 2001 <sup>35</sup>	32	Single-photon emission computed tomography	40	Weight loss <sup>a</sup>
Boeckxstaens et al., 2002 <sup>36</sup>	44	Barostat	40	No correlation
Piessevaux et al., 2003 <sup>37</sup>	40	Scintigraphy	50	Early satiety

<sup>a</sup>The symptom of early satiety was not assessed in this study.

# 3. TĂNG NHẠY CẢM DD - TT

Tăng nhạy cảm: đối với căng dãn, acid và các chất kích thích khác trong lòng đường TH (lipid...) \*



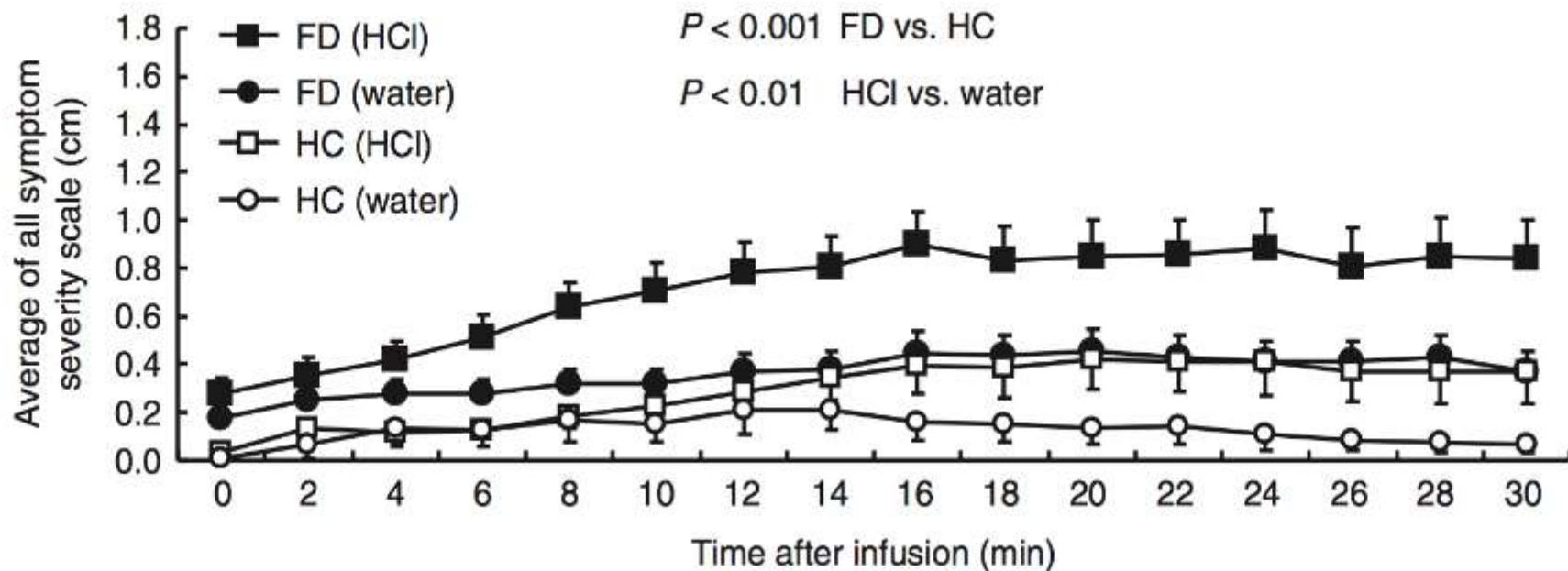
**Table 4.** Prevalence of Hypersensitivity to Gastric Distention and Relationship With Symptoms in Functional Dyspepsia in Literature Studies

Study	n	Prevalence of hypersensitivity (%)	Correlation
Mertz et al., 1998 <sup>46</sup>	24	66	No correlation
Rhee et al., 2000 <sup>47</sup>	64	50	No correlation
Tack et al., 2001 <sup>9</sup>	160	34	Pain, belching, weight loss
Boeckxstaens et al., 2002 <sup>36</sup>	44	48	No correlation

\* Stanghellini et al, Gastroenterology 2016; 150: 1380-1392



# Generation of dyspeptic symptoms by direct acid and water infusion into the stomachs of functional dyspepsia patients and healthy subjects.



# Evaluation of Duodenal Hypersensitivity to Acid Using Transnasal Endoscopy

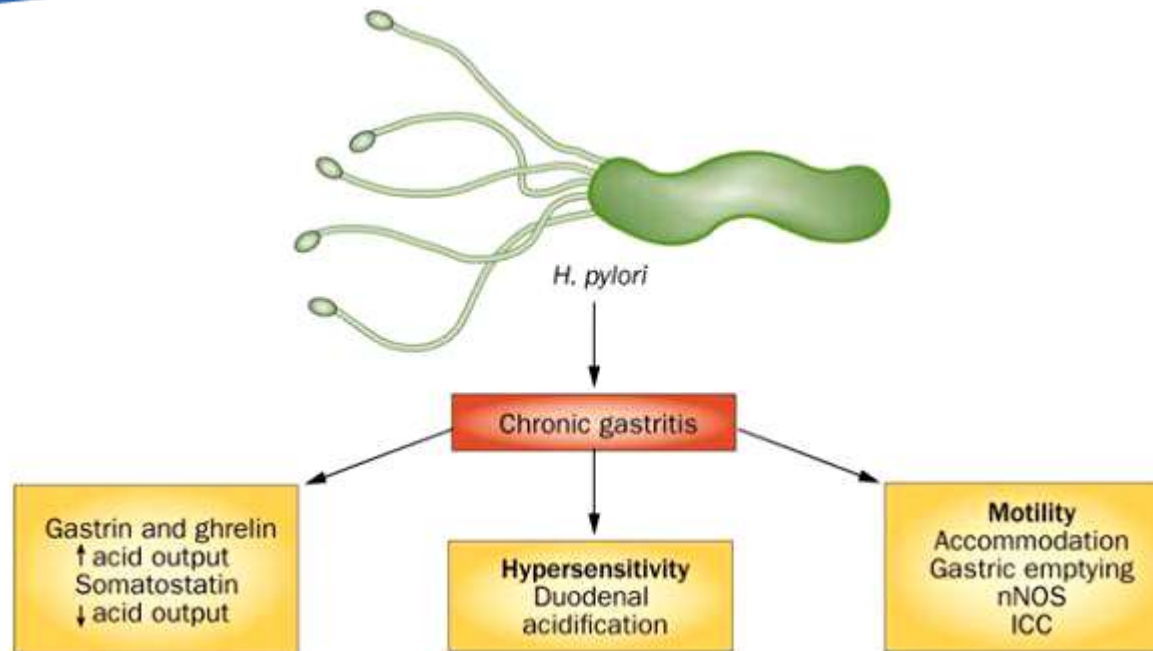
Symptoms	Maximum severity scale (mm) (Mean ± SEM)		
	Patients with FD	Healthy volunteers	P-value
Heavy feeling in the stomach	25.5 ± 4.4	5.9 ± 2.0	<0.001 *
Nausea or feeling sick	14.4 ± 4.3	4.4 ± 1.9	0.036 *
Bloating	39.1 ± 5.1	14 ± 3.5	<0.001 *
Belching	20.0 ± 4.9	9.6 ± 6.3	0.254
Cramping pain in the stomach	19.4 ± 5.0	5.4 ± 2.7	0.017 *
Dull pain in the stomach	21.8 ± 5.0	4.5 ± 2.3	0.003 *
Prickling pain in the stomach	12.9 ± 4.1	4.8 ± 2.2	0.084
Tickling or tingling in the throat	9.7 ± 3.2	0.6 ± 0.6	0.008 *
Sour or bitter taste	8.9 ± 3.1	0.6 ± 0.6	0.011 *
Feeling that something is stuck in the throat	18.6 ± 4.3	1.9 ± 1.1	<0.001 *
Burning sensation in the chest	10.6 ± 3.6	3.1 ± 2.0	0.073
Early satiety	35.6 ± 5.3	9.0 ± 3.9	<0.001 *

Maximum severity on the 100-mm visual analogue scale after infusion of 0.1 mol/L hydrochloric acid (HCl) between healthy volunteers and patients with FD.

\*P < 0.05, 2-sided non-paired *t* test

Table 2. Maximum severity scales between healthy volunteers and patients with FD

# 4. NHIỄM *H. pylori*



The efficacy of eradication therapy was seen **in all symptom subtypes of FD**, but was more marked in Asian than Western patients.

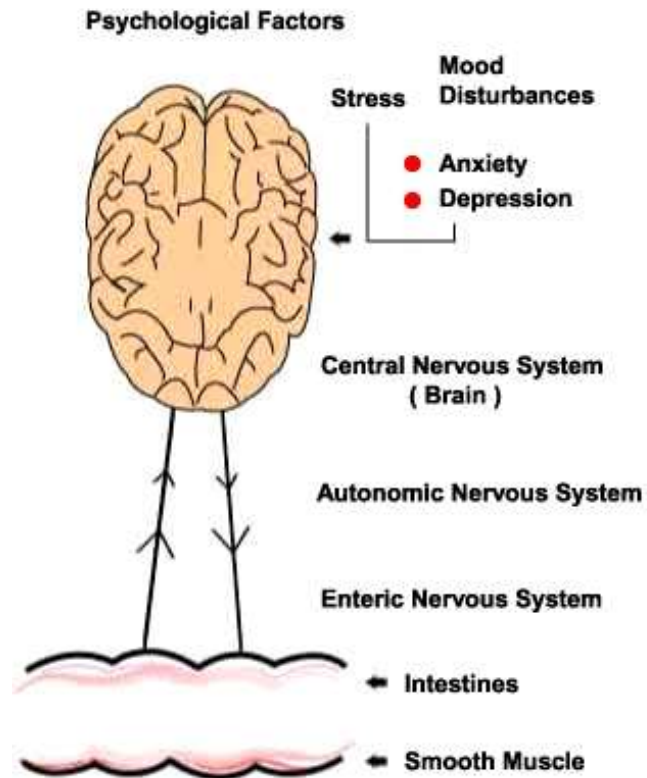
→ Alterations in most of the major guidelines throughout the world → ***H. pylori*** eradication in patients with FD if they test positive for this bacterium.

## 5. VIÊM TÁ TRÀNG MỨC ĐỘ NHẸ

- Viêm TT gặp trên 40% bệnh nhân bị FD (tăng eosinophils ở TT, tăng kết cụm eosinophil và quá trình mất hạt tiếp giáp với dây thần kinh) [1]
- Tăng eosinophils ở TT liên quan đến các triệu chứng của FD như cảm giác no sớm và đau [2]
- Phá vỡ rào cản và tăng tính thấm TT cũng được ghi nhận [3]
- Nhiễm trùng, stress, tiếp xúc với axit tá tràng, hút thuốc, và dị ứng thực phẩm đều liên quan đến sinh bệnh học của viêm niêm mạc TT và thay đổi tính thấm của TT [4]

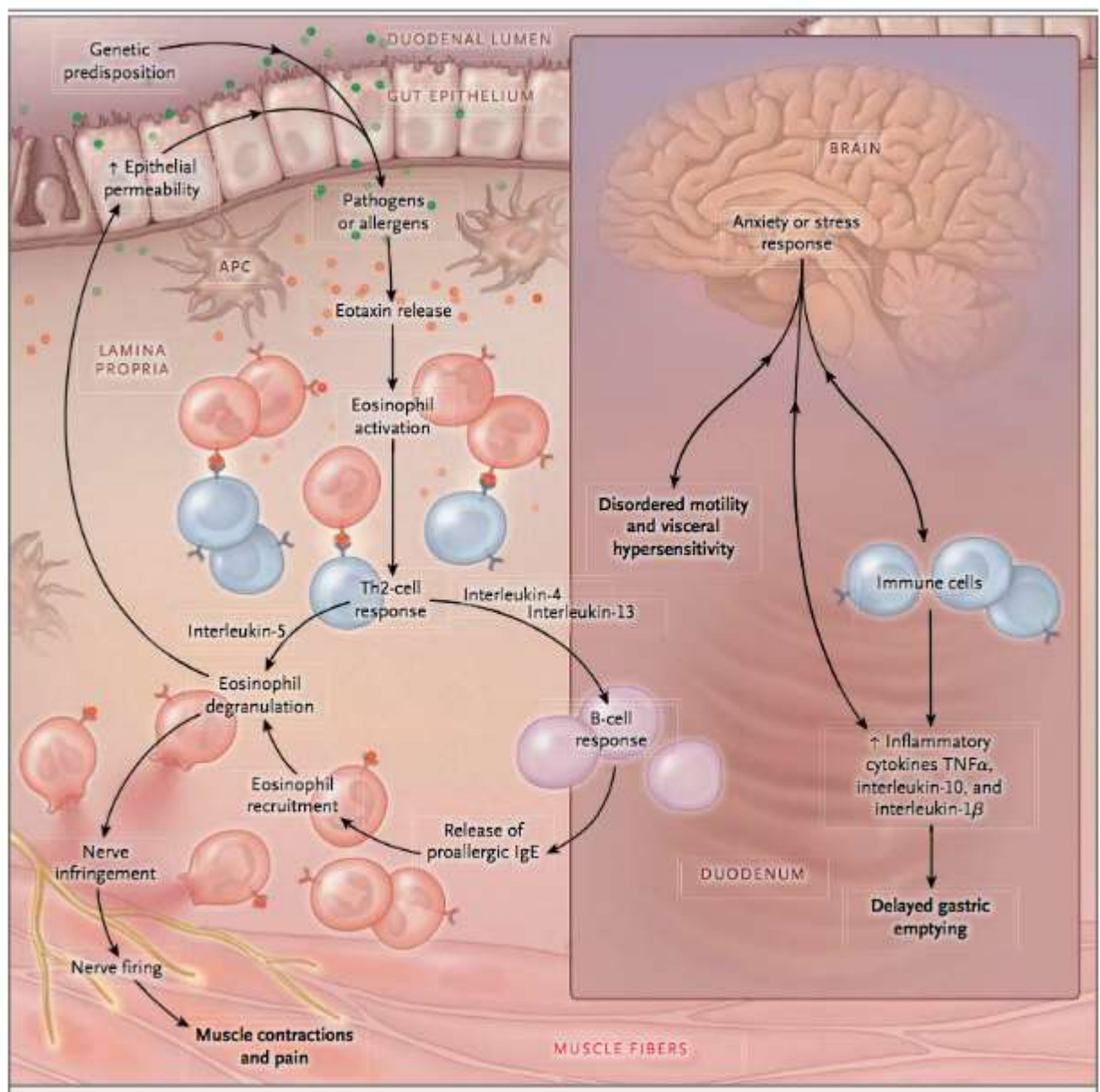
1. Walker MM, Aggarwal KR, Shim LS, et al. J Gastroenterol Hepatol 2014; 29:474-9.
2. Talley NJ, Walker MM, Aro P, et al. Clin Gastroenterol Hepatol 2007;5:1175-83.
3. Vanheel H, Vicario M, Vanuytsel T, et al. IGut 2014;63:262-71.
4. Talley NJ, Ford AC. Functional dyspepsia. N Engl J Med 2015;373:1853–1863.

# 6. YẾU TỐ TÂM LÝ



- FD có tần suất trầm cảm và lo âu cao hơn so với nhóm chứng [1] và khó tiêu thực thể [2]
- Mức độ rối loạn tâm lý tương quan với mức độ nặng khó tiêu [3]
- Meta-analysis: xác định mối liên quan giữa lo âu, trầm cảm và FD [4]

1. Chen TS, Luo JC, Chang FY. Eur J Gastroenterol Hepatol 2010;22:75-80
2. Mahadeva S, Goh KL. J Gastroenterol Hepatol 2011;26(suppl 3):49-52.
3. Mujakovic S, de Wit NJ, van Marrewijk CJ, et al. Aliment Pharmacol Ther 2009; 29:580-588
4. Henningsen P, Zimmermann T, Sattel H. Psychosom Med 2003; 65:528–533.





# 7. YẾU TỐ MÔI TRƯỜNG

- Nhiễm trùng cấp có thể khởi phát các TC của đường TH trên ở 10-20% BN bị nhiễm → FD, IBS sau nhiễm trùng.
- Đặc tính của tác nhân gây NT và yếu tố gen dễ bị mắc bệnh của cá nhân bị NT có khả năng điều hoà nguy cơ bị HC tiêu hoá sau NT (post-infectious digestive syndromes).

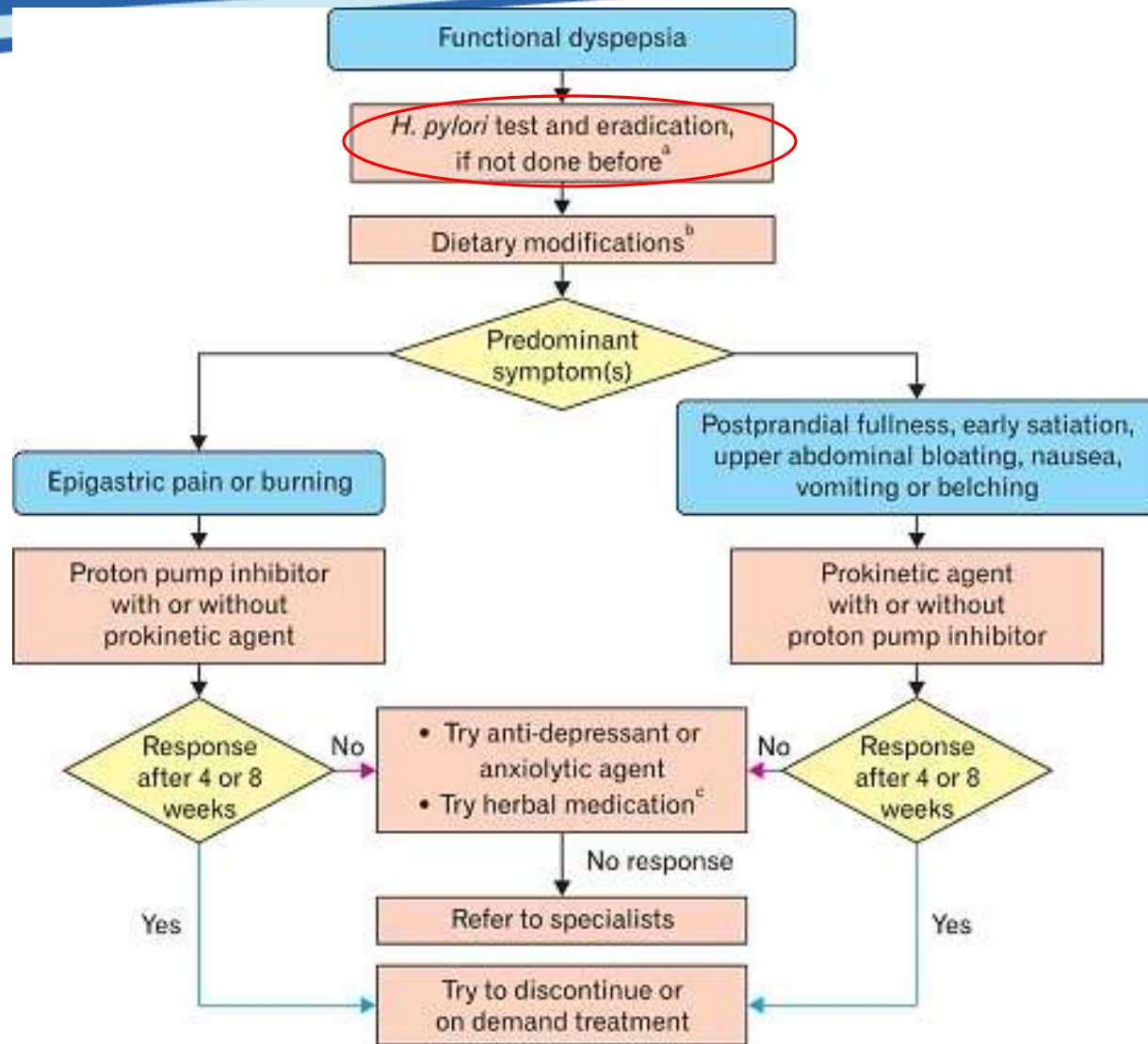


# CÁC LIỆU PHÁP ĐIỀU TRỊ

CƠ CHẾ BỆNH SINH	LIỆU PHÁP ĐIỀU TRỊ
1. Chậm làm trống DD	Prokinetics
2. Giảm khả năng chứa của DD	Thuốc dẫn đáy vị
2. Tăng nhạy cảm DD TT	Kháng tiết acid Kháng cảm thụ đau (?)
3. Nhiễm H. Pylori	Diệt trừ H. Pylori
4. Yếu tố tâm lý	Chống trầm cảm 3 vòng Liệu pháp tâm lý
6. Viêm TT thông qua eosinophils	Thuốc điều trị HPQ: montelukast, a cysLT receptor antagonist



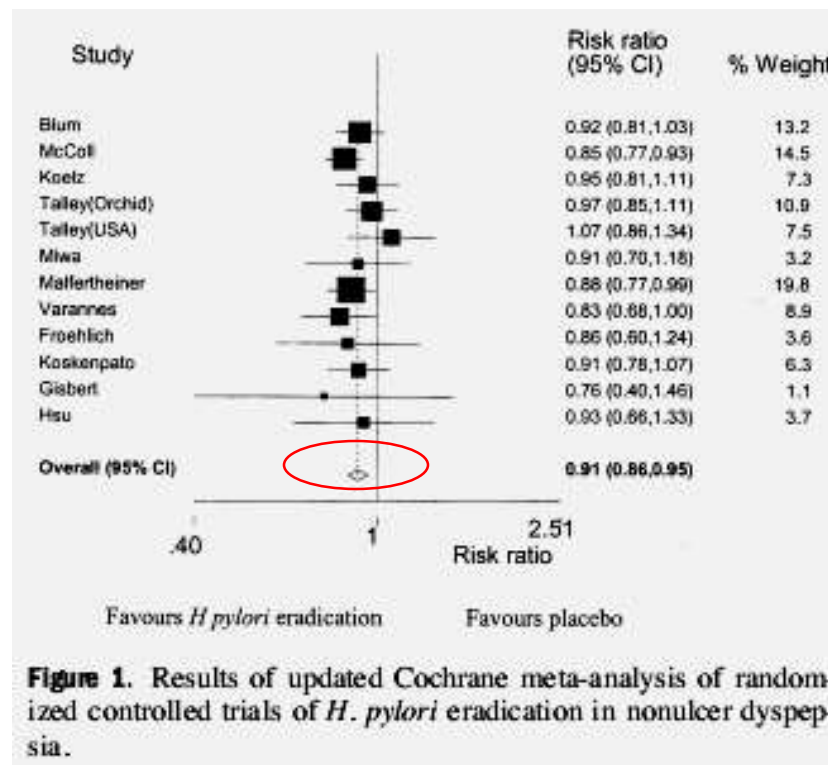
# Asian Consensus Report on Functional Dyspepsia





# DIỆT TRỪ H. pylori

- Diệt trừ H Pylori có hiệu quả khiêm tốn nhưng có ý nghĩa thống kê (NNT: 14, RRR: 10%) \*
- BN châu Á bị FD có cơ hội cải thiện triệu chứng nhiều hơn so với BN phương Tây, gấp 13 lần sau khi diệt trừ H.pylori \*\*



\* Cochrane Database Syst Rev. 2006 Apr 19;(2):CD002096

\*\* Gwee KA, Eur J Gastroenterol Hepatol. 2009 Apr;21(4):417-24.



# Effect of Helicobacter pylori Eradication on Functional Dyspepsia

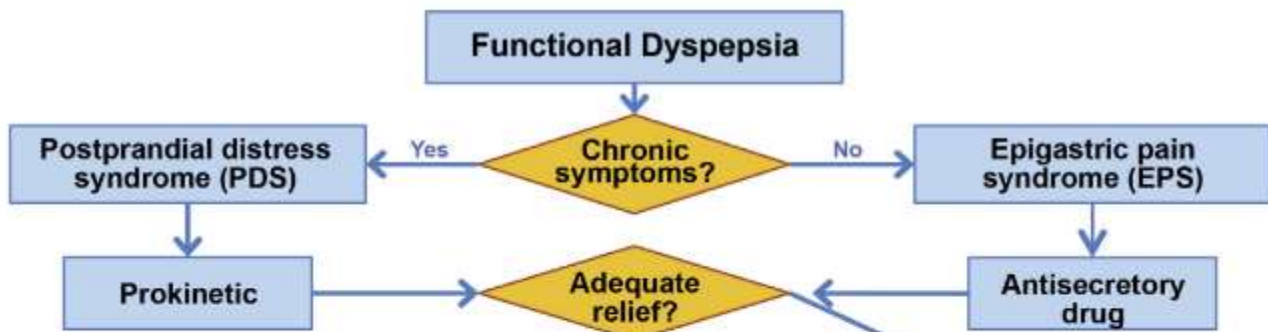
## Factors Predicting Symptoms Improvement in Functional Dyspepsia

	Non-responders at 1 year (n = 21)	Responders at 1 year (n = 70)	Univariate <i>P</i> -value	Multivariate <i>P</i> -value	Adjusted OR (95% CI) <sup>a</sup>
Age (mean ± SD, yr)	52.4 ± 15.0	52.9 ± 11.8	0.870	0.891	1.00 (0.94-1.06)
Gender (n [%])					
Female	19 (29.7)	45 (70.3)			
Male	2 (7.4)	25 (92.6)	0.028	0.062	10.65 (0.89-127.46)
BMI (mean ± SD, kg/m <sup>2</sup> )	21.7 ± 2.7	24.2 ± 3.2	0.002	0.225	1.20 (0.89-1.61)
IBS (n [%])					
No	18 (22.8)	61 (77.2)			
Yes	3 (25.0)	9 (75.0)	1.000	0.056	14.94 (0.94-238.23)
NP follow-up or NP medication (n [%])					
No	13 (17.3)	62 (82.7)			
Yes	8 (50.0)	8 (50.0)	0.009	0.145	0.25 (0.04-1.62)
Responses at 3 months (n [%])					
Non-responder	15 (60.0)	10 (40.0)			
Responder	6 (9.1)	60 (90.9)	< 0.001	< 0.001	28.90 (5.29-157.82)
<i>H. pylori</i> eradication (n [%])					
<i>H. pylori</i> persistent	9 (37.5)	15 (62.5)			
<i>H. pylori</i> eradicated	12 (17.9)	55 (82.1)	0.087	0.042	5.81 (1.07-31.59)

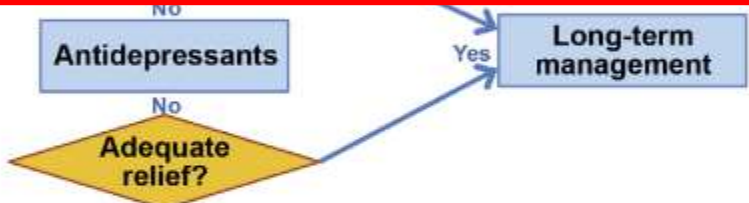


# ĐIỀU TRỊ THEO ROME IV

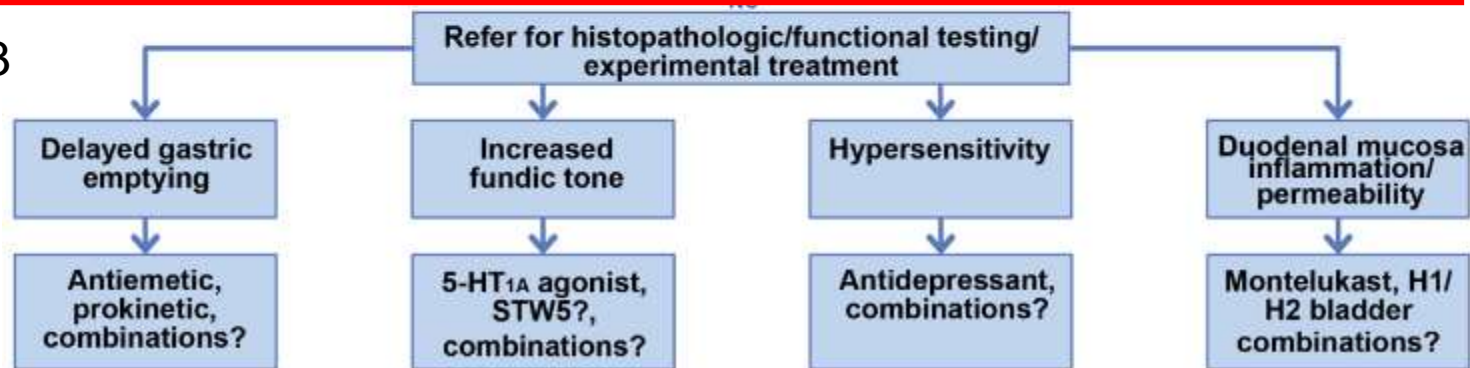
Bước 1



Bước 2



Bước 3





# BƯỚC 1: THUỐC KHÁNG TIẾT

## PPIs

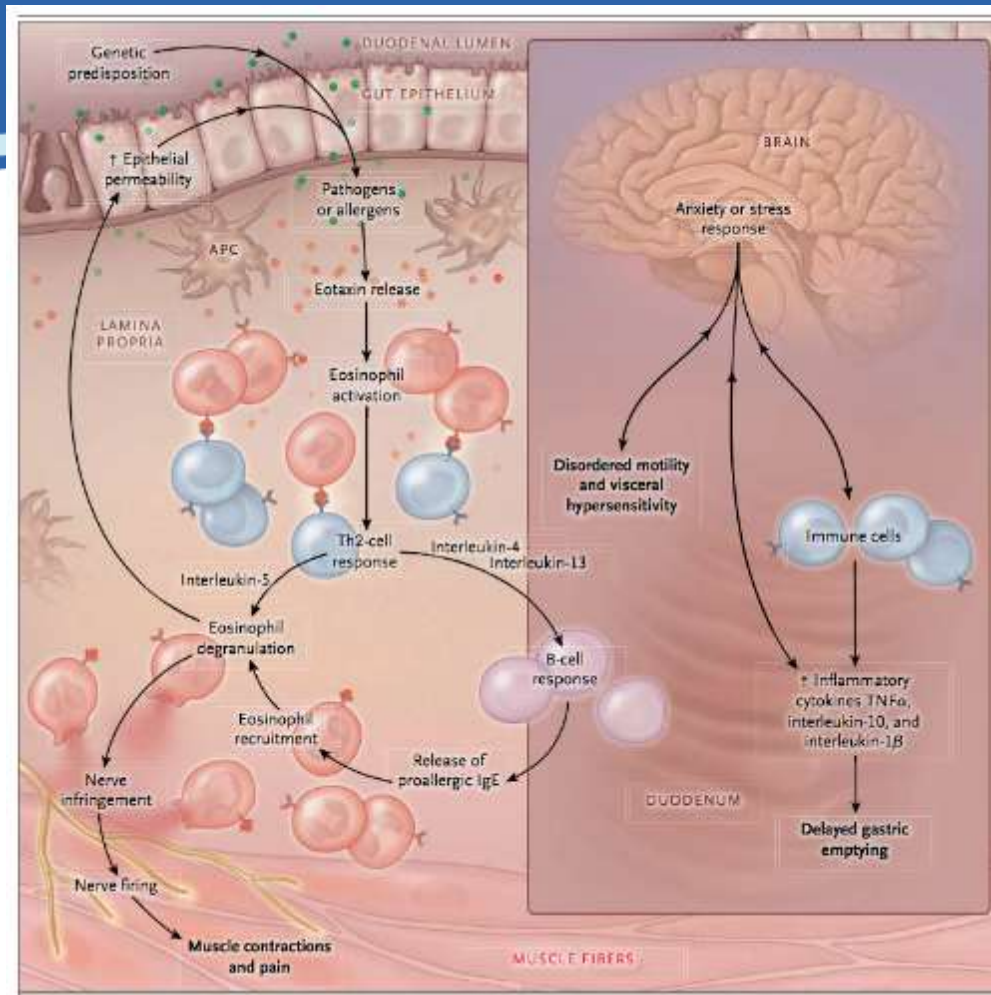
- Acid không tăng trong FD
- FD: tăng nhạy cảm với acid ở DD và TT
- Liệu pháp điều trị chính, hiệu quả hơn ở nhóm EPS
- Meta analysis: giảm TC NNT=15, RRR 10,3% \*

## H2 receptor antagonists

- Meta analysis: NNT=7, RRR 23% \*\*, hầu hết NC thiết kế kém và xếp nhầm GERD vào FD

\* Wang WH, Huang JQ, Zheng GF, et al. Clin Gastroenterol Hepatol 2007; 5:178

\*\* Moayyedi P, Soo S, Deeks J, et al. Cochrane Database Syst Rev 2006; :CD001960.



Independent of acid-related effects, proton pump inhibitors may reduce duodenal eosinophils and H2 blockers may work via antihistamine effects (via mast cell recruitment in a subset of patients with functional dyspepsia).



# BƯỚC 1: PROKINETICS

PHÂN LOẠI	THUỐC	CƠ CHẾ HOẠT ĐỘNG
Muscarinic agonist	Bethanachol	Kích thích receptor M (1-5), không receptor N
<b>Anticholinesterase</b>	Neostigmine <b>Acotiamide*</b> (anticholinesterase và antagonist M1,2) <b>Itopride</b>	Ức chế thoái biến ACh
<b>D2 receptor antagonist</b>	Metoclopramide Domperidome <b>Itopride</b>	Tăng phóng thích ACh
Motilin agonist	Erythromycin, ABT-229	Hoạt hóa receptor Motilin của cơ trơn và TK
<b>5-HT<sub>4</sub> agonist</b>	Metoclopramide Cisapride <b>Mosapride</b>	Kích thích receptor 5-HT <sub>4</sub>

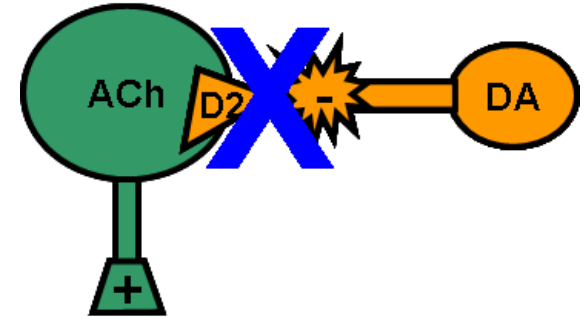


# VAI TRÒ CỦA PROKINETICS TRONG ĐIỀU TRỊ FD

	Trials	n	NNT	RRR
<b>Prokinetics</b>	19	3178	<b>6</b>	<b>33%;</b> 95% CI 18% - 45%
H(2)RAs	12	2183	7	23%; 95% CI 8% - 35%
PPIs	10	3347	14	13%; 95% CI 4% - 20%



# METOCLOPRAMIDE



- Prokinetics và chống nôn
  - Có thể qua được hàng rào máu não
  - Nhiều tác dụng phụ: **loạn động chậm**, RL tương lực kiểu ngoại tháp, ngủ gà, tăng prolactin máu.
- 2009 : FDA Requires Boxed Warning and Risk Mitigation Strategy for Metoclopramide-Containing Drugs → < 12 wks
- Metoclopramide: 5 - 10 mg x 3 / ngày trước ăn 30-60 p và trước ngủ trong 4 tuần đối với BN thất bại với các liệu pháp khác



# DOMPERIDOME

- Prokinetics và chống nôn, không qua hàng rào máu não
  - Domperidone so với placebo trong điều trị FD:  
OR = 7.0, 95% CI 3.6-16 <sup>1</sup>
  - **Tăng prolactin, nữ hóa tuyến vú, chảy sữa, vô kinh, bất lực**
  - **Domperidone : nguy cơ kéo dài QT và rối loạn nhịp**
    - ▶ Nguy cơ đột tử: OR = 3.7, 95%CI: 1.7 - 8.1 <sup>2</sup>  
> 30mg/ ngày → adjusted OR = 11.4; 95% CI 1.99, 65.2
    - ▶ Nguy cơ đột tử hay RLNT nặng so với PPI: OR = 1.44, 95%CI: 1.1 -1.9, không thuốc OR = 1.6, 95%CI: 1.3 – 2 <sup>3</sup>
- Lưu ý BN có nguy cơ cao : QTc kéo dài, RLĐG, bệnh tim (ST...)

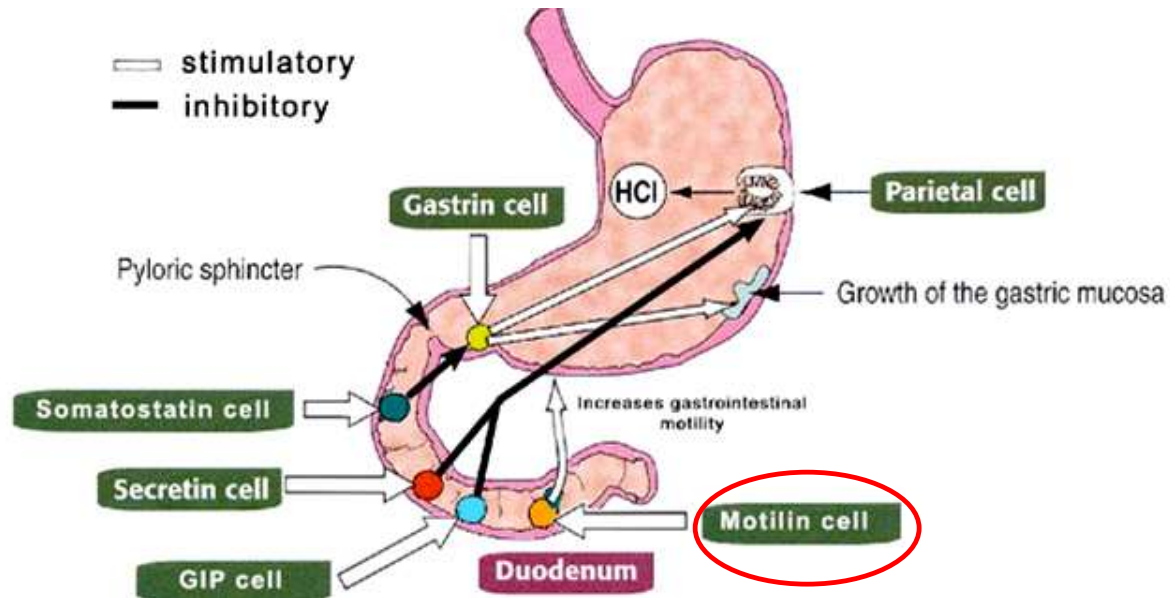
1. Veldhuyzen van Zanten SJ, Jones MJ, Verlinden M, Talley NJ. Am J Gastroenterol 2001; 96:689
2. van Noord C et al. Drug Saf 2010; 33 (11): 1003-1014.
3. Johannes CB et al. Pharmacoepidemiol Drug Saf 2010; 19 (9): 881-888.

# ITOPRIDE THERAPY FOR FUNCTIONAL DYSPEPSIA: A META-ANALYSIS

- Compared with control groups, itopride had superior RR values of 1.11 [95%CI: (1.03, 1.19),  $P = 0.006$ ], 1.21 [95%CI: (1.03, 1.44),  $P = 0.02$ ], and 1.24 [95%CI: (1.01, 1.53),  $P = 0.04$ ] for global patient assessment, postprandial fullness, and early satiety, respectively. For the Leeds Dyspepsia Questionnaire score, the weighted mean deviation was -1.38 [95%CI: (-1.75, -1.01),  $P < 0.01$ ].
- The incidence of adverse effects was similar in the itopride and control groups.

**CONCLUSION: Itopride has good efficacy in terms of global patients assessment, postprandial fullness, and early satiety in the treatment of patients with FD and shows a low rate of adverse reactions. Itopride can greatly improve FD syndromes-score.**

# MOTILIN RECEPTOR AGONISTS



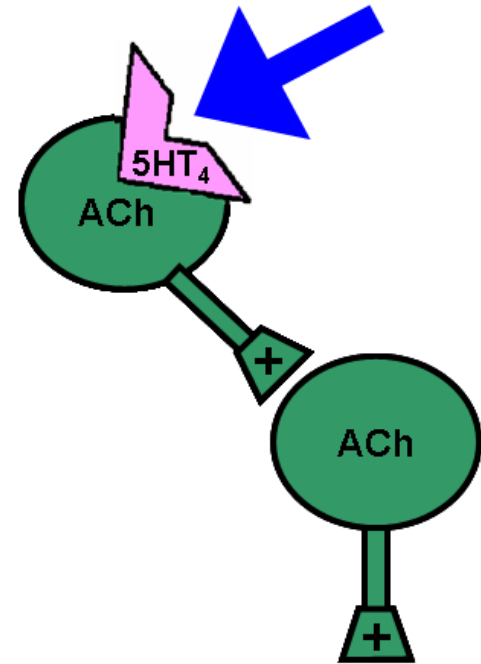
- Erythromycine thường dùng điều trị liệt DD, đường chích.
- Erythro, ABT-229 (Alemcinal): không hiệu quả so với placebo trên FD <sup>1</sup>
- ABT-229 liều cao làm nặng hơn triệu chứng của FD <sup>2</sup>

1. Moayyedi P, Soo S, Deeks J, et al. Cochrane Database Syst Rev 2006;18:CD001960

2. Talley NJ. Aliment Pharmacol Ther. 2000 Dec;14(12):1653-61

# 5-HT<sub>4</sub> RECEPTOR AGONISTS

- Cisapride, Tegaserod : hiệu quả nhưng đã rút khỏi thị trường vì các biến cố tim mạch.
- **Mosapride**
- Mới: Renzapride, Prucalopride, ATI-7505 và TD-5108 chủ yếu nghiên cứu trong ĐT IBS thể bón.



# A randomized controlled Multi-center clinical trial on mosapride in the treatment of functional dyspepsia

## RESULTS:

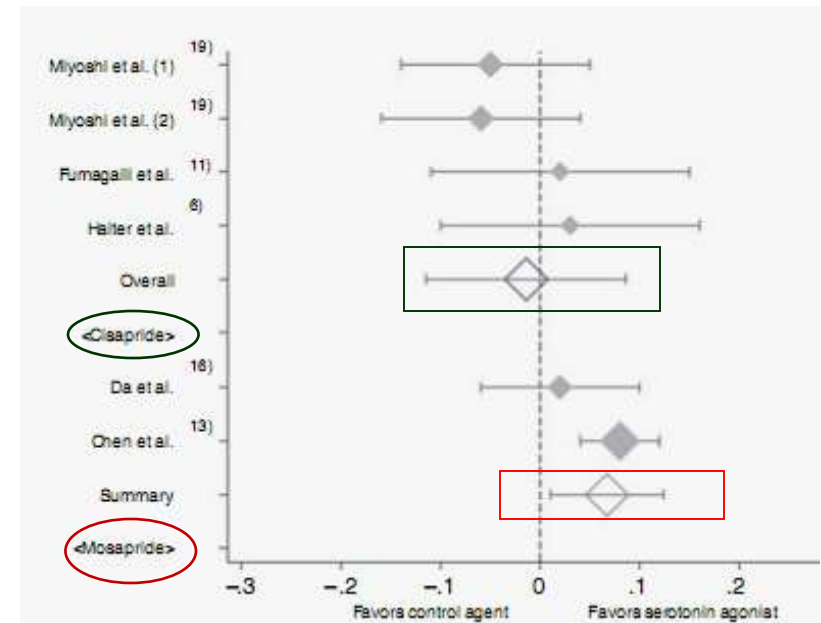
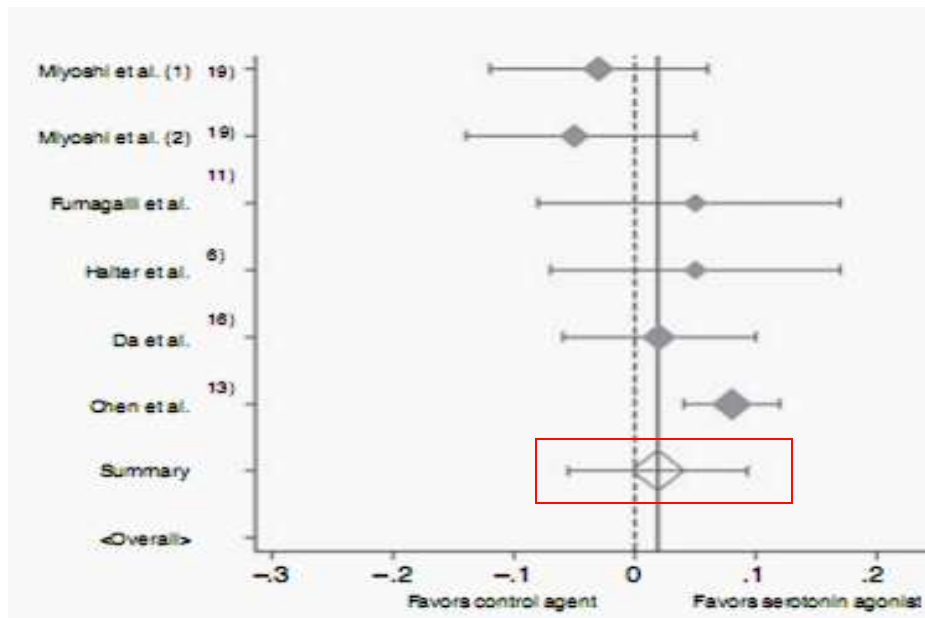
- Control : domperidone (4 wks)
- The total efficacy rates in **early satiety** and **abdominal distension** were **84.5%** and **90.1%** in mosapride after the **2 weeks** of treatment.
- Mosapride seemed to be more effective in improving symptoms of **belching** and **heartburn** than that in controls ( $P < 0.05$ ).
- **In 4 weeks**, the total efficacy in improving symptoms of **abdominal distention** and **belching** showed more effective in mosapride than that in controls ( $P < 0.05$ ).

## CONCLUSION:

**Mosapride was safe and effective in improving the symptoms and gastric empty of functional dyspepsia.**

# Treatment of functional dyspepsia with serotonin agonists: A meta-analysis of randomized controlled trials

Five studies, 467 subjects : serotonin agonist arm, and 322 : a control arm



The serotonin agonists cisapride or mosapride shows similar results to those of treatment with dopamine antagonist and opiate agonist.

Mosapride has a 6.7% greater probability of producing a response compared with control agents (95% CI: 0.010–0.124; P = 0.021), whereas no significant effect is observed with cisapride.



# CÁC ĐẶC TÍNH CỦA MOSAPRIDE

- **Tác dụng đồng vận chọn lọc trên thụ thể 5-HT<sub>4</sub>**  
Tác dụng chọn lọc trên đường tiêu hóa
- **Hiệu quả tốt ở đường tiêu hóa trên**  
Hiệu quả trong điều trị khó tiêu chức năng
- **Ít ảnh hưởng trên khoảng QT**  
Không có tác dụng phụ nặng trên nhịp tim
- **Không có tác dụng ức chế thụ thể dopamine-D<sub>2</sub>**  
Không có triệu chứng ngoại tháp
- **Có thể sử dụng trước hoặc sau bữa ăn**  
Thuận tiện cho sự tuân thủ khi dùng chung với các thuốc khác



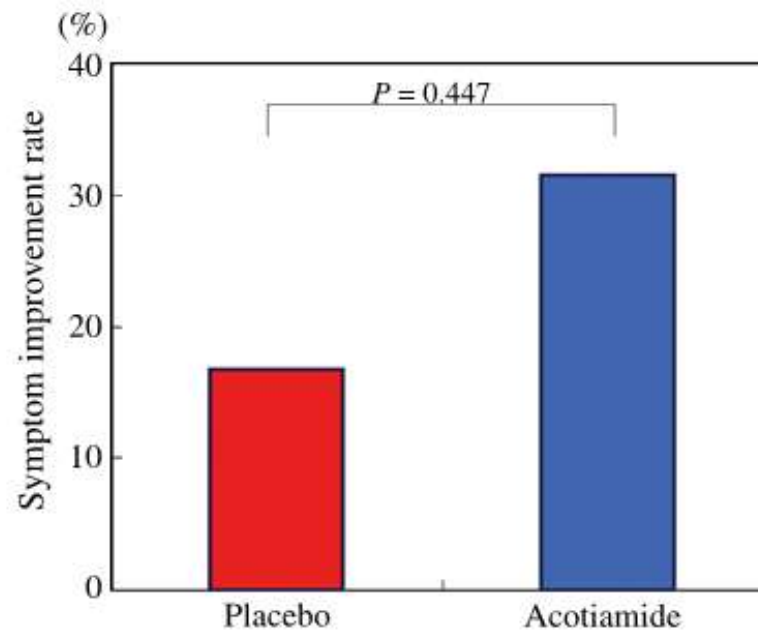
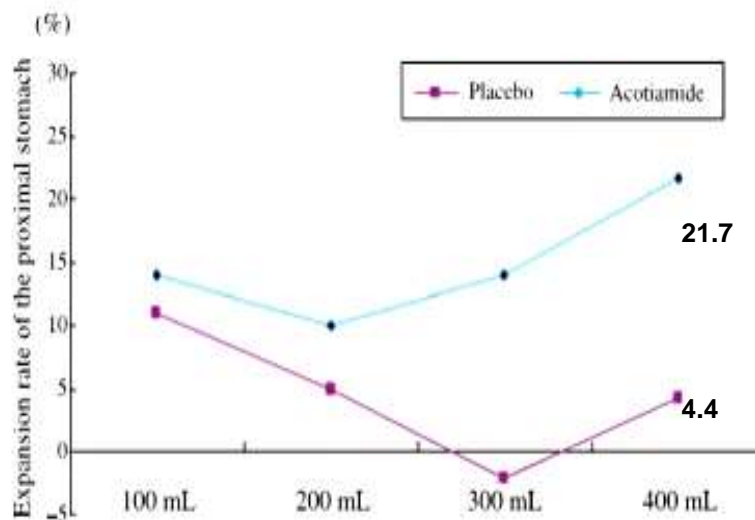


# ACOTIAMIDE

- Muscarinic ( M1, M2) receptor antagonist và ức chế Acetylcholinesterase → tăng vận động DD và khả năng chứa của DD
- Hiệu quả trên HC khó chịu sau ăn, không hiệu quả trên HC đau thượng vị
- Liều 100 mg x 3 lần/ ngày



# ACOTIAMIDE





## BƯỚC 2: CHỐNG TRẦM CẢM

- Có 2 RCT lớn chứng minh hiệu quả của thuốc chống trầm cảm 3 vòng (TCA) trong điều trị FD
  - ▶ 107 BN kháng trị với PPI+Prokinetics → imipramine (50 mg / ngày so với placebo trong 12 tuần <sup>2</sup>
  - ▶ 400 BN điều trị với amitriptyline hay escitalopram trong 12 tuần, t/d 6 tháng <sup>3</sup>
    - nên bắt đầu liều thấp uống trước ngủ amitriptyline 10 mg, desipramine 25 mg hay trazodone 25 mg tăng liều sau vài ngày, thường 2-3 lần/ngày
- Không có bằng chứng hiệu quả của SSRIs (venlafaxine) trong FD <sup>3</sup>

1. Wu JC, Cheong PK, Chan Y, et al. Gastroenterology 2011; 140 (Suppl 1):S50.

2. Talley NJ, Locke GR 3rd, Herrick LM, et al. Contemp Clin Trials 2012; 33:523–533

3. van Kerkhoven LA, Laheij RJ, Aparicio N, et al. Clin Gastroenterol Hepatol 2008; 6: 746–52.



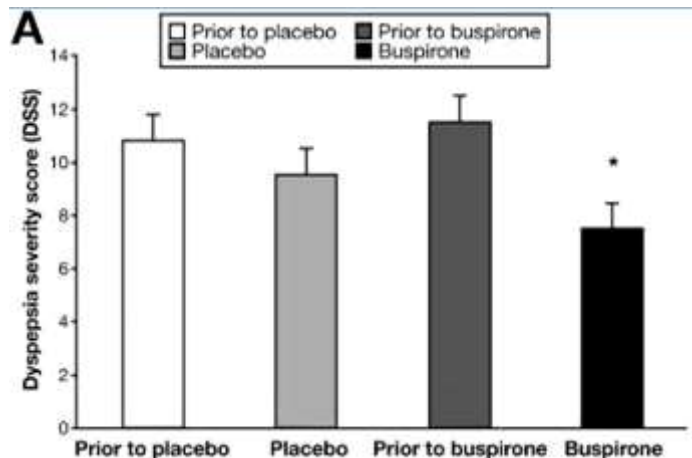
## BU'ỚC 3: GIÃN ĐÁY VỊ

- Acotiamide
- 5-HT<sub>1A</sub> receptor agonists: tandospirone and **bupirone**
- 5HT<sub>1B/D</sub> receptor agonist: sumatriptan
- The herbal product STW-5 and rikkunshito.

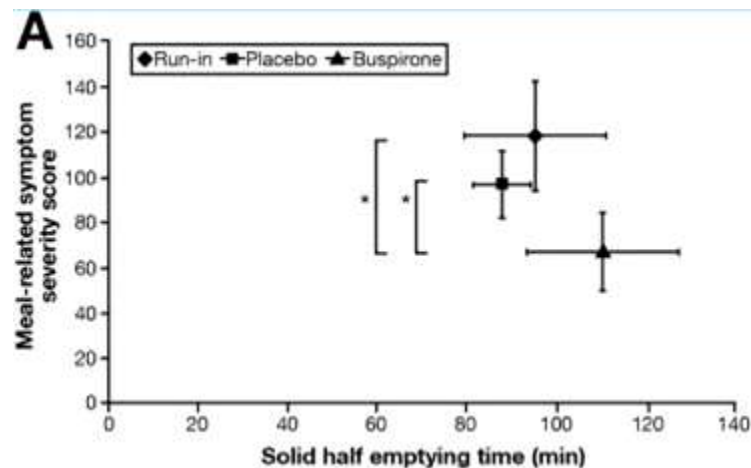


# BUSPIRONE

- ▶ 5-HT<sub>1A</sub> receptor agonist
- ▶ 10mg x 3 /day x 4 wks



Buspirone significantly reduced the overall severity of symptoms of dyspepsia and individual symptoms of postprandial fullness, early satiation, and upper abdominal bloating, whereas placebo had no significant effect



Buspirone did not alter the rate of gastric emptying of solids

Buspirone significantly increased gastric accommodation, compared with placebo ( $229 \pm 28$  vs  $141 \pm 32$  mL, respectively;  $P < .05$ ).



## BƯỚC 3: THUỐC ĐT HPQ

Từ cơ chế viêm TT thông qua eosinophils có hay không có liên quan đến mast cells cho thấy:

Thuốc điều trị HPQ: montelukast và cysLT receptor antagonist giúp ổn định eosinophils và histamine H1 antagonist có nhiều hứa hẹn nhưng cần nhiều NC thêm



# KẾT LUẬN

- Chẩn đoán FD cần có sự kết hợp loại trừ các NN thực thể với tiêu chuẩn Rome IV
- Diệt trừ H Pylori là một trong những bước tiếp cận đầu tiên trên BN bị khó tiêu chưa khảo sát
- Theo ROME IV: Điều trị FD theo 3 bước, bước đầu tiên vẫn là PPI và prokinetics.
- Trong các prokinetics, Mosapride là một chọn lựa hợp lý hiện nay ở nước ta do hiệu quả tốt và an toàn.