

HỘI CHỨNG NÔN CHU KỲ Ở TRẺ EM

TS.BS Nguyễn Thị Việt Hà

BM Nhi ĐHY Hà Nội

Nôn chu kỳ (Cyclic vomiting syndrome - CVS) ở trẻ em lần đầu tiên được mô tả bởi tác giả Samuel Gee vào năm 1882. Đây là một bất thường chức năng mạn tính chưa biết rõ nguyên nhân đặc trưng bởi các đợt nôn kịch phát tái diễn gây ảnh hưởng đến chất lượng cuộc sống của trẻ và đòi hỏi bệnh nhân phải thường xuyên tới khám tại các cơ sở y tế. Việc chẩn đoán nôn chu kỳ không dễ dàng do thiếu các xét nghiệm khẳng định và chu kỳ nôn có thể không điển hình. Trẻ bị nôn chu kỳ có thể tới khám các bác sỹ chuyên khoa tiêu hóa, thần kinh hay tâm thần. Cho đến nay, chưa xác định được phương pháp nào là chuẩn trong việc tiếp cận trẻ bị nôn chu kỳ để từ đó có thể quản lý, theo dõi người bệnh cho hợp lý. Các liệu pháp điều trị được khuyến cáo bao gồm thay đổi lối sống, dự phòng bằng thuốc và điều trị cấp cứu khi trẻ nôn nhiều

1. Sinh lý bệnh học hội chứng nôn chu kỳ

Nguyên nhân và cơ chế bệnh sinh hội chứng nôn chu kỳ cho đến nay vẫn chưa được hiểu biết rõ ràng. Tuy nhiên dựa trên các bằng chứng khoa học, trực não ruột được xem là có liên quan đến hội chứng nôn chu kỳ.

Nôn chu kỳ được cho là có liên quan đến bệnh đau nửa đầu được Cơ chế liên quan đến chứng đau nửa đầu. Trong một nghiên cứu, tỷ lệ trẻ bị nôn chu kỳ có các thành viên trong gia đình mắc chứng đau nửa đầu cao hơn so với nhóm chứng (82% so với 14%). 28% trẻ bị hội chứng nôn chu kỳ mắc chứng đau nửa đầu sau khi triệu chứng nôn giảm. Khoảng 80% bệnh nhân

nôn chu kỳ có tiền sử gia đình bị chứng đau nửa đầu đáp ứng tốt với các thuốc điều trị đau nửa đầu.

Đột biến DNA ty thể (mtDNA) cũng có vai trò trong cơ chế bệnh sinh của CVS. Boles và cộng sự đã chứng minh rằng 86% trẻ em bị nôn chu kỳ và bệnh thần kinh cơ có tiền sử đau nửa đầu ở phía mẫu hệ. Ở trẻ em mắc hội chứng nôn chu kỳ, 2 đột biến đa hình mtDNA (16519T và 3010A) gặp với mức độ nặng và tần suất cao cho thấy mối liên quan giữa các đột biến và xu hướng mắc nôn chu kỳ. Đột biến DNA ty thể dẫn đến thiếu sinh năng lượng tế bào và/hoặc tăng phản xạ ức chế vùng dưới đồi dẫn đến phản xạ nôn.

Các đột biến đa hình 16519T gặp ở nhóm trẻ mắc nôn chu kỳ nhiều gấp 6 lần so với nhóm chứng. Đột biến đa hình 3010A làm tăng khả năng mắc nôn chu kỳ cao gấp 17 lần so với nhóm mang đột biến. Các đột biến đa hình mtDNA có thể là nguyên nhân gây ra các triệu chứng hoặc các bất thường chức năng cho trẻ và các thành viên trong gia đình. Khác biệt với các nghiên cứu trên trẻ em, một nghiên cứu nhỏ trên người lớn cho thấy hội chứng nôn chu kỳ ở người lớn không liên quan đến các đột biến đa hình, gợi ý nguyên nhân do sự khác biệt về di truyền.

Cường giao cảm và rối loạn chức năng tự động cũng có vai trò trong cơ chế bệnh sinh của hội chứng nôn chu kỳ. Một số nghiên cứu đánh giá sự thay đổi của hệ thống thần kinh tự động trong hội chứng nôn chu kỳ. Nghiên cứu của Rashed và To đã chứng minh rằng có tình trạng cao điện thế trên các bản ghi điện tâm đồ ở trẻ mắc hội chứng nôn chu kỳ. Kasawinah và cộng sự đã báo cáo việc sử dụng thành công dexmedetomidine - chất kháng alpha2-adrenergic trong điều trị hội chứng nôn chu kỳ. Trong một nghiên cứu nhỏ trên 6 trẻ bị nôn chu kỳ, tất cả các bệnh nhân đều có biểu hiện sự rối loạn

chức năng tự động giao cảm ảnh hưởng chủ yếu tới hệ thống vận mạch và bài tiết mồ hôi. Các triệu chứng xuất hiện trong quá trình thử nghiệm độ nghiêng trên một nửa số trẻ cho thấy vai trò của sự cường giao cảm và rối loạn chức năng tự động trong cơ chế bệnh sinh của hội chứng nôn chu kỳ.

Để đánh giá mối liên quan này với rối loạn chức năng tự động, một nghiên cứu cắt ngang được thực hiện với bộ câu hỏi được dùng cho 21 bệnh nhân mắc nôn chu kỳ (3 trẻ em) và 46 bệnh nhân bị đau nửa đầu. 2 nhóm bệnh nhân có cùng các bệnh lý đi kèm, ở nhóm bệnh nhân nôn chu kỳ, 38% bệnh nhân có tình trạng đau mỗi cơ xương, buồn ngủ, có vấn đề về trí nhớ và cảm xúc. 47% có tình trạng khó chịu khi thay đổi tư thế, khó tiêu chức năng gặp ở 9,5% và 24% có biểu hiện đau theo vùng phức tạp. Hạn chế của nghiên cứu này là các kết quả ghi nhận không được chứng minh bằng khám lâm sàng hoặc các xét nghiệm đặc hiệu. Tuy nhiên sự khó chịu khi thay đổi tư thế có ý nghĩa trong lâm sàng để cân nhắc sử dụng các thuốc như fludrocortisone và beta-blockers trong điều trị cho những bệnh nhân này

2. Triệu chứng lâm sàng và tiêu chuẩn chẩn đoán nôn chu kỳ ở trẻ em

Nôn chu kỳ (CVS) là rối loạn chức năng mạn tính có tính chu kỳ gồm các đợt nôn kịch phát không thể kiềm chế xen kẽ các đợt trẻ hoàn toàn bình thường. Bệnh được chẩn đoán dựa trên tiêu chuẩn về lâm sàng kết hợp với xét nghiệm, chẩn đoán hình ảnh và nội soi. Trẻ bị bệnh thường có triệu chứng điển hình là nôn ở một thời điểm với một khoảng thời gian và triệu chứng cố định. Trẻ thường bị nôn nhiều lần (nhiều nhất là 6 lần/giờ), nôn ra mật (83% trường hợp), và thường dẫn đến kiệt sức trong các đợt nôn. Trong giai đoạn nôn nặng trẻ có tình trạng mất nước nặng đòi hỏi phải được bù

nước bằng đường tĩnh mạch. Các triệu chứng đi kèm như da tái, mệt, chán ăn, buồn nôn, nôn khan, đau bụng, đau đầu và sợ ánh sáng có thể gây nhầm lẫn trong phân biệt các chu kỳ của bệnh với các nguyên nhân khác như đau bụng cấp tính và các bệnh khác về rối loạn ý thức. Các chu kỳ nôn thường bắt đầu vào buổi sáng sớm (như từ 3–4 giờ sáng hoặc sau khi thức giấc) và thường khởi phát sau các thay đổi tâm sinh lý (như sinh nhật, đi nghỉ, sự kiện ở trường) và rối loạn thực thể (như nhiễm trùng, thiếu ngủ và giai đoạn tâm thần). CVS thường bắt đầu ở lứa tuổi rất nhỏ và các triệu chứng nôn có thể giảm nhẹ trở thành bệnh đau nửa đầu ở tuổi vị thành niên. Bệnh thường mắc ít hơn ở tuổi trưởng thành.

Theo tiêu chuẩn Rome III, trẻ được chẩn đoán nôn chu kỳ khi có đủ hai tiêu chuẩn sau:

- Có ít nhất hai đợt nôn và buồn nôn khó kiểm soát kéo dài trong vài giờ hoặc vài ngày
- Sau mỗi đợt nôn, trẻ trở về trạng thái bình thường trong vài tuần đến vài tháng

Tuy nhiên nếu chỉ dựa vào hai tiêu chuẩn này theo tiêu chuẩn Rome III, khá nhiều trường hợp sẽ bị chẩn đoán nhầm. **Hội tiêu hóa, gan mật và dinh dưỡng Bắc Mỹ (North American Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition - NASPGHAN) đưa ra tiêu chuẩn chẩn đoán nôn chu kỳ ở trẻ em như sau:**

- Có 5 chu kỳ trong một khoảng thời gian bất kỳ được đánh giá hoặc có 3 chu kỳ trong 6 tháng.
- Chu kỳ buồn nôn/nôn kéo dài 1h – 10 ngày và diễn ra cách nhau ít nhất 1 tuần .
- Tính chất bệnh và triệu chứng đặc thù với từng bệnh nhân .

- Nôn ít nhất 4 lần/giờ trong tối thiểu 1 giờ.
- Trở lại tình trạng sức khỏe bình thường giữa các đợt bệnh.
- Không mắc các rối loạn khác.

Trẻ được chẩn đoán nôn chu kỳ khi đáp ứng đầy đủ tất cả những tiêu chuẩn trên.

Bảng 1. Đặc điểm các triệu chứng trong nôn chu kỳ ở trẻ em và người lớn

Đặc điểm	Trẻ em	Người lớn
Tuổi xuất hiện	4,8 tuổi (sớm nhất là 6 ngày)	35 tuổi (muộn nhất là 73 tuổi)
Tần suất	2-4 tuần/đợt	3 tháng/đợt
Thời gian nôn trung bình	1-2 ngày (1-10 ngày)	6 ngày (1-21 ngày)
Xuất hiện vào buổi sáng	42%	50%
Tính chu kỳ	99%	85%
Tiền triệu	72%, 1,5 giờ trước khi xuất hiện triệu chứng	93%
Biểu hiện lâm sàng	Buồn nôn, chán ăn, xanh xao	Buồn nôn
Có thể ăn trở lại được	Sau 6 giờ	Sau 24 giờ
Yếu tố làm giảm nôn	Ngủ sâu	Tắm hoặc xông hơi (56%)
Yếu tố làm gia tăng nôn	Stress (47%), nhiễm trùng (31%)	Chu kỳ kinh nguyệt (57%), lo lắng

Tình trạng kèm theo	Lo lắng	
Nôn	Mức độ nôn mạnh nhất có thể 6 lần/giờ, nôn ra mật (81%)	Mức độ nôn mạnh nhất có thể 8,5 lần/giờ
Triệu chứng toàn thể	Xanh xao, tăng tiết nước bọt, bơ phờ	Khát dữ dội (33%)
Tiêu chứng tiêu hóa	Chán ăn, buồn nôn, tiêu chảy, đau bụng	Đau bụng, tiêu chảy
Triệu chứng thần kinh	Nhức đầu, sợ ánh sáng, sợ tiếng động, đau bụng	Kích thích, lú lẫn
Tiến triển tự nhiên	=28% diễn biến tới hội chứng đau nửa đầu	
Tiền sử gia đình	82%	57%
Biến chứng	Mất nước, viêm thực quản	Mất nước, viêm thực quản, phẫu thuật bụng (18%)
Trạng thái bệnh	14-25 nghỉ học mỗi năm	32% vô hiệu hóa hoàn toàn

3. Tiếp cận chẩn đoán nôn chu kỳ

3.1. Đánh giá lâm sàng

Tùy thuộc và các triệu chứng lâm sàng khác ngoài triệu chứng nôn quy trình chẩn đoán sẽ được thực hiện khác nhau. Tiếp cận một trẻ bị nôn có tính chất chu kỳ cần xác định xem trẻ thuộc vào nhóm nào trong số 3 nhóm sau:

- Nôn do các bất thường tại đường tiêu hóa
- Nôn do các bất thường ngoài đường tiêu hóa

- Nôn chu kỳ

Không có chỉ số sinh hóa nào là đặc hiệu cho hội chứng nôn chu kỳ, tài liệu hướng dẫn tiếp cận chẩn đoán hội chứng nôn chu kỳ của trẻ em của Hội tiêu hóa, gan mật và dinh dưỡng Bắc Mỹ đưa ra khuyến cáo cho các bác sĩ lâm sàng cần khai thác tiền sử, bệnh sử và khám lâm sàng phát hiện các dấu hiệu cảnh báo như sau để từ đó có thể đề xuất các xét nghiệm phù hợp:

- Nôn ra mật, đầy bụng và/hoặc đau bụng dữ dội.
- Nôn tăng lên do bệnh tái diễn, biếng ăn và/hoặc ăn thức ăn giàu protein
- Bất thường khi khám thần kinh như thay đổi trạng thái thần kinh rõ rệt, bất thường vận động của mắt, phù gai thị, rối loạn vận động và/hoặc rối loạn đi lại (mất điều hòa vận động)
- Các chu kỳ nôn tiến triển ngày càng nặng hơn hoặc lặp lại liên tục hoặc trở thành mạn tính.

Trẻ cần được gửi khám các chuyên khoa thần kinh và nội tiết nếu có các biểu hiện lâm sàng sau:

- Biểu hiện lâm sàng trước 2 tuổi (nôn chu kỳ hoặc các tình trạng bệnh kèm theo).
- Nôn tăng lên do bệnh tái diễn, khi đói hoặc ăn thức ăn giàu protein
- Bất kỳ một sự bất thường nào về thần kinh như mất điều hòa, rối loạn trương lực cơ, dáng đi bất thường; chậm phát triển tâm thần; co giật hoặc bệnh não cấp tính (thờ ơ, khó chịu, lú lẫn, rối loạn tâm thần, hoặc trạng thái tinh thần không ổn định)
- Các xét nghiệm sinh hóa có các biểu hiện bất thường nghi ngờ bệnh lý rối loạn chuyển hóa như hạ đường máu, toan chuyển hóa, kiềm hô hấp hoặc tăng amoniac máu

Trẻ cần được các chuyên gia tâm lý đánh giá nếu có các biểu hiện kèm theo sau đây: đang có tình trạng hoảng loạn, lo âu, rối loạn ăn uống, căng thẳng để từ đó trẻ được kiểm soát trạng thái tâm lý hợp lý

3.2. Các xét nghiệm chẩn đoán

3.2.1. Xét nghiệm máu và nước tiểu

- Không có xét nghiệm đặc hiệu để chẩn đoán nôn chu kỳ. Khi trẻ có triệu chứng nôn kèm theo các tiêu chuẩn hoặc các triệu chứng khác như đề cập ở trên, thì có nhiều khả năng trẻ sẽ được chẩn đoán nôn chu kỳ. Khó khăn và thách thức với các bác sỹ là đánh giá trên từng bệnh nhân cụ thể các nguyên nhân đặc thù và mức độ nghiêm trọng của bệnh khác nhau để từ đó đưa ra các xét nghiệm chẩn đoán và biện pháp điều trị phù hợp.
- Để đánh giá trẻ nôn do các nguyên nhân tại đường tiêu hóa trẻ cần được làm các xét nghiệm sau:
 - Công thức máu, tốc độ máu lắng
 - Chức năng gan: SGOT, SGPT
 - Men tụy: pancreatic amylase và lipase
 - Chức năng thận: urea, creatinine, tổng phân tích nước tiểu, chỉ số calci/creatinin niệu
- Sàng lọc các nguyên nhân gây nôn do bệnh lý nội tiết chuyển hóa:
 - Phân tích khí máu
 - Điện giải đồ, đường máu
 - Lactic acid, ammonia, amino acids
 - Hormon: adrenocorticotropic hormone (ACTH), và hormone chống bài niệu (ADH).
- Xét nghiệm nước tiểu: ceton niệu, các acid hữu cơ, chỉ số ester/carnitine tự do....

Các xét nghiệm chuyển hóa và nội tiết nên được làm trong giai đoạn trẻ có nôn nhiều để phát hiện các rối loạn liên tục (ví dụ như rối loạn oxy hóa acid béo) hoặc rối loạn dị hợp (ví dụ, thiếu hụt transcarbamylase ornithine một phần). Các xét nghiệm máu và nước tiểu nên được làm trước khi truyền các dung dịch có chứa glucose và các thuốc điều trị khác.

- Với trẻ nữ ở lứa tuổi vị thành niên cần hỏi về chu kỳ kinh nguyệt và kiểm tra beta human chorionic gonadotropin (beta-hCG).

3.2.2. Chẩn đoán hình ảnh

- Để đánh giá nguyên nhân nôn tại đường tiêu hóa, trẻ cần được làm các xét nghiệm sau:
 - o Chụp lưu thông thực quản dạ dày
 - o Nội soi dạ dày tá tràng
 - o Siêu âm ổ bụng
 - o Chụp CT ổ bụng
 - o Đánh giá thời gian làm rỗng dạ dày
- Đánh giá nôn do các nguyên nhân thần kinh hoặc bệnh lý tai mũi họng: CT hoặc MRI sọ não
- Bệnh lý thận: siêu âm hoặc CT

3.3. Tiếp cận bệnh nhân nôn chu kỳ với các triệu chứng cấp cứu kèm theo

3.3.1. Nôn ra mật, đau bụng dữ dội và/hoặc nôn ra máu

Mặc dù nôn ra mật hay đau bụng là biểu hiện thường gặp ở trẻ bị nôn chu kỳ, các bệnh lý ngoại khoa và không ngoại khoa cũng có thể có triệu chứng tương tự. Những bệnh lý này bao gồm xoắn ruột, tắc ruột sau mổ, u nang ống mật chủ, tắc đoạn nối bể thận –niệu quản hay viêm tụy cấp. Khi trẻ bị nôn ra mật hoặc có các biểu hiện nặng đi kèm trẻ cần được làm các xét

nghiệm thăm dò bệnh lý đường tiêu hóa như xét nghiệm máu hoặc chẩn đoán hình ảnh. Nếu các xét nghiệm không đưa ra chẩn đoán khác, trẻ có thể được tiến hành điều trị nôn chu kỳ.

Nôn chu kỳ thường đi kèm với nôn ra máu. Tuy nhiên nếu trẻ nôn ra máu với số lượng ít, trẻ không cần thiết phải làm nội soi dạ dày tá tràng do ý nghĩa chẩn đoán không nhiều. Trường hợp trẻ có nôn máu nhiều hoặc có các biểu hiện nặng chỉ điểm cho các rối loạn đặc trưng (nhiễm khuẩn tiêu hóa, dị ứng, viêm hoặc bệnh tiêu hóa) trẻ cần được nội soi tiêu hóa.

3.3.2. Nôn tăng lên khi có bệnh tái diễn, biếng ăn và/hoặc ăn nhiều protein

Nôn do rối loạn chuyển hóa như rối loạn oxy hóa acid béo, chu trình ure, chất hữu cơ, chuyển hóa amino acid và chuyển hóa năng lượng ti lạp thể do giảm dị hóa bị kích hoạt bởi các bệnh cấp tính, biếng ăn hoặc ăn nhiều protein. Rối loạn chuyển hóa không đặc hiệu là một cấp cứu y khoa do có nhiều nguy cơ gây tàn tật và tử vong ở người bệnh nếu không có điều trị phù hợp. Nếu nghi ngờ rối loạn chuyển hóa, trẻ cần được làm xét nghiệm máu, nước tiểu ngay lập tức và hội chẩn các chuyên gia về rối loạn chuyển hóa.

Trẻ cần được đo nồng độ ammoniac sau bữa ăn nhiều chất đạm hoặc lúc đói nếu nghi ngờ thiếu enzym chuyển hóa chu trình ure. Nên nghĩ đến rối loạn chuyển hóa ure nếu amoniac huyết thanh $\geq 150\mu\text{m/L}$ khi không có triệu chứng rõ rệt ở trẻ. Thiếu amino acid và acid hữu cơ thường gặp ở trong ngày đầu sau sinh nhưng thiếu enzyme bán phần thường diễn biến âm thầm cho đến khi bệnh tăng nặng với các biểu hiện lâm sàng bao gồm cả nôn chu kỳ. Nhiễm toan chuyển hóa với anion gap tăng, đa ceton, rối loạn oxy hóa acid béo, thiếu tổng hợp acylcoenzyme A và/hoặc dị ứng mùi bất thường đều có thể là nguyên nhân gây ra nôn ở trẻ em. Phần trẻ mắc bệnh có tình

trạng chậm phát triển nhưng một số ít vẫn có thể bình thường.

Để chẩn đoán những rối loạn này trẻ cần được tiến hành làm xét nghiệm amino acid huyết thanh và phân tích acid hữu cơ niệu. Các xét nghiệm nên được làm trong giai đoạn bệnh cấp tính và trước khi truyền đường để tăng độ nhạy của xét nghiệm. Trẻ cần được hội chẩn với các chuyên gia về bệnh lý chuyển hóa nếu có kết quả bất thường trên các xét nghiệm sàng lọc vì ở một số bệnh nhân, nôn chu kỳ có thể là một triệu chứng của bệnh về chuyển hóa, bệnh do đột biến DNA ty thể.

3.3.3. Nôn kèm theo các triệu chứng thần kinh bất thường

Các triệu chứng về rối loạn thần kinh khu trú hoặc tiến triển cũng như mới xuất hiện như mất điều hòa, cử động mắt bất thường, phù gai thị, rối loạn vận động, bất thường dáng đi hoặc mới xuất hiện thay đổi nhân cách không phải là triệu chứng điển hình của nôn chu kỳ. Trẻ cần được đánh giá để phát hiện các bệnh lý thần kinh hoặc chuyển hóa. Nếu bệnh nhân có nôn đi kèm biểu hiện rối loạn thần kinh khu trú tiến triển hoặc lan tỏa, cần tiến hành chụp MRI sọ não. Nếu trẻ nôn kèm theo các triệu chứng như co giật hoặc nghi ngờ co giật, trẻ cần được làm điện não đồ. Thay đổi trạng thái tâm thần là biểu hiện khó xác định nhất vì trẻ bị nôn chu kỳ thường có tình trạng ý thức khác nhau trong các chu kỳ bệnh mà cha mẹ thường mô tả là “nửa tỉnh nửa mê” ở những trẻ có triệu chứng hôn mê, lơ mơ, lãnh đạm, mất phương hướng và/hoặc khó đánh thức. Trong nôn chu kỳ, trẻ vẫn không mất phương hướng và có thể phản ứng chính xác với các yêu cầu trong khi đó bệnh nhân bị rối loạn thần kinh cấp tính hay rối loạn chuyển hóa ở não thường mất phương hướng, bối rối, giận dữ không kiểm chế và/hoặc khó đánh thức. Trong trường hợp có ammonia máu tăng cao, có thể quan sát được sự thay đổi trạng thái tâm thần nhanh chóng và/hoặc có các rối loạn

tâm thần. Khi nghi ngờ các triệu chứng thần kinh là do bệnh lý chuyển hóa, trẻ cần được làm các xét nghiệm sàng lọc bao gồm cả định lượng amino acid huyết thanh và định lượng acid hữu cơ niệu ở giai đoạn đầu của chu kỳ nôn.

4. Chẩn đoán phân biệt

4.1. Bệnh lý đường tiêu hóa

- Trào ngược dạ dày thực quản
- Viêm loét dạ dày tá tràng
- Bệnh ruột viêm: Bệnh Crohn, viêm loét đại tràng
- Tắc ruột do rối loạn sự quay cuộn của ruột
- Hội chứng giả tắc ruột mãn tính
- Sỏi túi mật
- U nang ống mật chủ
- Viêm tụy mạn tính

4.2. Bệnh lý thần kinh

- Động kinh thể bụng kèm theo nôn
- Đau nửa đầu kèm theo nôn
- Viêm xoang mạn tính
- Các khối u não: u tiểu não, u tế bào thần kinh đệm
- Dị tật Chiari
- Hội chứng Riley-Day

4.3. Nôn do bệnh lý thận

- Ứ nước bể thận cấp tính do tắc nghẽn đoạn nối bể thận – niệu quản
- Sỏi thận

4.4. Nôn do bệnh lý nội tiết - chuyển hóa

- Thiếu hụt chu trình urea
- Rối loạn oxyhoas acid béo

- Rối loạn chuyển hóa porphyrin
- Bệnh Addison
- Bệnh tiểu đường có nhiễm ceton
- U tủy thượng thận

4.5. Nôn do bệnh lý tâm thần

- Hội chứng Munchausen
- Lo âu
- Trầm cảm
- Biếng ăn do nguyên nhân tâm thần

5. Tiếp cận điều trị nôn chu kỳ

5.1. Tiếp cận chung

Giai đoạn lâm sàng của CVS có thể chia một cách đơn giản thành các chu kỳ nôn và chu kỳ bình thường khi trẻ trở lại bình thường hoặc ở trạng thái sức khỏe khi chưa có CVS (4). Chu kỳ nôn được chia thành giai đoạn tiền nôn khi mà trẻ mắc bệnh đến thời điểm bắt đầu nôn, giai đoạn nôn, và giai đoạn hồi phục lúc này trẻ ngừng nôn và trở lại tình trạng sức khỏe trước khi nôn (53). Mỗi giai đoạn có phương pháp điều trị khác nhau. Ở chu kỳ bình thường, tránh các yếu tố kích thích được xác định có thể làm giảm các chu kỳ nôn xuống. Cần tiến hành điều trị giảm cơn trong giai đoạn tiền nôn hoặc nôn càng sớm càng tốt. Trong giai đoạn nôn, các biện pháp hỗ trợ tại nhà hoặc tại bệnh viện cần tập trung vào giảm cơn buồn nôn, nôn hoặc đau bụng. Nếu điều trị giảm cơn không thành công hoặc các chu kỳ nôn diễn ra thường xuyên và/hoặc nặng hơn, cần sử dụng các biện pháp phòng bệnh để ngăn chặn đợt bệnh.

Quản lý CVS đòi hỏi chế độ điều trị cho từng cá nhân phù hợp với các giai đoạn lâm sàng, tần suất và mức độ nặng, hậu quả của bệnh cần được cân

nhắc với phản ứng phụ của việc điều trị. Hai phương pháp điều trị dự phòng chính là dự phòng và điều trị bằng thuốc giữa các chu kỳ nôn, can thiệp hỗ trợ khi bị nôn.

5.2. Các biện pháp dự phòng

Trong giai đoạn bình thường, việc thay đổi lối sống như tránh kích thích quá mức, kiệt sức (như,biếng ăn, ốm),thiếu ngủ, ăn thức ăn kích thích (như sô cô la, phó mát), chu kỳ kinh nguyệt và say xe có thể làm giảm tần suất bị nôn. Nếu chu kỳ nôn diễn ra thường xuyên (ví dụ,trong 1 – 2 tháng), nghiêm trọng đến mức thường xuyên phải nhập viện hay nghỉ học và/hoặc thất bại trong điều trị giảm cơn, điều trị dự phòng được khuyến cáo.

Do sợ và đề phòng chu kỳ nôn trong tương lai có thể kích thích các chu kỳ nôn, sử dụng hướng dẫn dự phòng giúp giảm tần suất nôn. Hướng dẫn này bao gồm xác nhận đợt nôn không tự suy giảm và trẻ có biểu hiện tăng dần theo độ tuổi và có khả năng quản lý chặt chẽ trẻ mắc bệnh.

5.2.1. Thay đổi lối sống

Dù chưa có thử nghiệm lâm sàng nào được báo cáo về tác động của lối sống đến các đợt nôn, nhóm chuyên gia thống nhất rằng thay đổi lối sống giảm tần suất nôn ở trẻ bị nôn chu kỳ. Fleisher báo cáo rằng 70% bệnh nhân phản hồi với chuyên gia tư vấn rằng dù không dùng thuốc điều trị họ vẫn giảm tần suất nôn do thay đổi lối sống (55). Kết quả này có thể do các yếu tố đã biết và/hoặc do giảm căng thẳng (thường là yếu tố kích thích gây nôn) do những chuẩn đoán dương tính, hiểu biết có sẵn về bệnh và tương tác với bác sỹ điều trị. Do cha mẹ trẻ bệnh thường xuyên quan tâm đến các tác dụng phụ của biện pháp dự phòng, thay đổi lối sống thường được khuyến nghị đầu tiên và thường làm chậm hoặc không phải sử dụng

thuốc hàng ngày. Một thử nghiệm lâm sàng trong thời gian ngắn để đánh giá tác động của lối sống trong 1 – 2 tháng hoặc 1 – 2 chu kỳ nôn điển hình ở trẻ bệnh có thể được tiến hành đồng thời với các xét nghiệm nhằm loại bỏ các nguyên nhân thực thể của nôn.

5.2.2. Tránh các kích thích

Ghi lại cẩn thận các chu kỳ nôn, thời gian bắt đầu và kết thúc, các loại thức ăn hàng ngày và các hoạt động có khả năng kích thích nôn có thể giúp xác định các yếu tố kích thích tiềm tàng ở ¾ trẻ bị bệnh (4,56). Điều quan trọng là gia đình phải nhận ra được rằng các chu kỳ nôn có thể khởi phát bởi các nhiễm trùng thông thường, các hoạt động gây kích thích như sinh nhật, kỳ nghỉ, thiếu ngủ và/hoặc khi gắng sức quá mức.

Tránh ăn các thức ăn kích thích như sô cô la, phó mát hoặc thức ăn kích ứng có thể làm giảm tần suất của chu kỳ. Trong một nghiên cứu nhỏ, 7 - 8 trẻ em được ghi lại các thức ăn nhạy cảm như thịt bò, đậu tương và lòng trắng trứng giúp ta biết thêm về chế độ ăn cho trẻ bệnh (57). Một số ví dụ về các loại thực phẩm có thể gây bệnh đau nửa đầu như phó mát, sô cô la, xúc xích, chất tạo ngọt aspartame, bột ngọt, nghiện cafe, và rượu vang (vang đỏ và bia) (56). Dù chế độ ăn mở rộng cần tránh các thức ăn kích thích hoặc thức ăn gây dị ứng, bệnh nhân có thể thử bỏ các loại thức ăn riêng biệt hoặc các thành phần hóa chất thường ăn để tránh các chất gây kích ứng nôn. Cần sa được sử dụng trong điều trị nôn mạn tính và trong hóa trị liệu hoặc một số trẻ vị thành niên tự điều trị. Tuy vậy, nghiên cứu trên nhiều bệnh nhân nôn chu kỳ trưởng thành cho thấy cần sa làm cho chu kỳ nôn nhiều nặng hơn và việc ngưng sử dụng làm giảm các chu kỳ nôn (58).

5.2.3. Bổ sung Carbonhydrate

Bổ sung Carbonhydrate làm tăng thêm năng lượng nếu có hoạt động đòi hỏi nhiều năng lượng. Các nghiên cứu quan sát cho thấy biếng ăn rút ngắn thời gian giữa các chu kỳ và ngược lại ăn nhiều giúp phòng chống nôn dù thiếu các bằng chứng về hạ đường huyết (12). Hơn nữa, đáp ứng nhanh với truyền dextrose đường tĩnh mạch có thể thấy trong các cơn cấp tính (4). Khi tiền sử của bệnh nhân cho thấy biếng ăn làm giảm thời gian các chu kỳ nôn thì ăn bổ sung carbonhydrate được khuyến cáo giữa các bữa chính, trước hoạt động thể lực và khi ngủ.

5.2.4. Biện pháp giảm đau đầu

Giả sử trẻ bị nôn chu kỳ đã từng mắc bệnh đau nửa đầu, việc thay đổi lối sống làm giảm tình trạng đau nửa đầu là cần thiết. Các biện pháp bao gồm ngủ đủ (tránh thiếu ngủ, ngủ không ngon giấc), tập luyện aerobic, ăn đủ (tránh bỏ bữa), duy trì nồng độ nước trong cơ thể phù hợp và sử dụng ít (30mg/ngày) hoặc không dùng café.

5.3. Tiếp cận chung thuốc điều trị dự phòng

5.3.1. Điều trị dự phòng nôn chu kỳ

Trẻ ≤ 5 tuổi

Antihistamines: cyproheptadine (lựa chọn 1) 0,25-0,5 mg/kg/ngày uống một hay nhiều lần.

- Tác dụng phụ: thèm ăn, tăng cân, giảm đau.

- Chế phẩm: pizotifen (có ở Anh, Canada).

b-Blockers: propranolol (lựa chọn 2)

- Propranolol 0.25 - 1.0 mg/kg/ngày, thường uống 10 mg/lần.

- Theo dõi điều trị: Nhịp tim lúc nghỉ ở mức ≥ 60 nhịp/phút

- Tác dụng phụ: giảm tỉnh táo, giảm sức chịu đựng.

- Chống chỉ định: hen, đái đường, đau tim, trầm cảm.
- Ngừng thuốc: sử dụng giảm dần 1 - 2 tuần trước khi dừng.
- Thuốc b-blocker propranolol có tác dụng trung bình và được khuyến cáo là lựa chọn 2 ở trẻ mọi lứa tuổi. Cần theo dõi nhịp tim lúc nghỉ ngơi để tránh rối loạn nhịp tim chậm (< 60 nhịp/phút) và nếu dùng sử dụng propranolol cần sử dụng giảm dần từ 1 – 2 tuần.

Trẻ trên 5 tuổi

Tricyclic: amitriptyline (lựa chọn số 1)

Amitriptyline: bắt đầu 0,25 – 0,5 mg/kg/ngày, tăng 5–10 mg theo tuần cho đến mức 1.0–1.5 mg/kg.

Tác dụng phụ: táo bón, giảm đau, loạn nhịp tim, thay đổi hành vi(đặc biệt ở trẻ nhỏ).

Thuốc chống suy nhược tricyclic có hiệu quả trung bình đến tốt và là lựa chọn hàng đầu ở nhóm trẻ trên 5 tuổi (5,11,12,64). Kinh nghiệm lâm sàng chỉ ra rằng thuốc có tác dụng tốt hơn nếu được dùng ở đủ hàm lượng (1.0 mg/kg/ngày và đôi khi là 1.5–2.0 mg/kg/ngày) trong ít nhất 4 tuần. Để làm giảm tác dụng phụ, nên sử dụng 1 liều thuốc vào buổi tối 0.25–0.5 mg/kg/ngày (như liều phụ) và tăng dần 5 – 10mg. Nguy cơ loạn nhịp thất thường giảm nếu kiểm soát tốt khoảng QTc (duy trì ≤ 460 mili giây) trước và sau khi dùng thuốc (69). Nếu tricyclic có hiệu quả nhưng trẻ không thể dùng được thuốc uống, amitriptyline có thể là giải pháp thay thế. Một chế phẩm của amitriptyline, nortriptyline ở dạng lỏng hoặc viên có thể được dùng nếu cần. Nhưng hiện chưa có nghiên cứu nào về việc sử dụng chế phẩm này. Dù các kinh nghiệm về dược chất cho thấy thuốc hiệu quả ở trẻ nhỏ, nhóm chuyên gia không khuyến cáo sử dụng thuốc ở trẻ ít tuổi vì tần suất của tác dụng phụ và nguy cơ dùng quá liều.

b-Blockers: propranolol (lựa chọn 2) xem phần trên.

Các thuốc khác

Chống co giật: phenobarbital.

Phenobarbital 2 mg/kg/ngày.

Tác dụng phụ: giảm đau, rối loạn nhận thức.

Thuốc bổ sung:

L-carnitine: 50-100 mg/kg/ngày.

Coenzyme Q₁₀: 10 mg/kg/ngày.

Carnitine (thường được kê với liều 50– 100mg/kg-1/ngày-1, với trẻ lớn là 1g/liều), là một dưỡng chất tác dụng như chất đồng vận chuyển giúp các acid béo vào ti thể, có thể giúp các bệnh nhân có nghi ngờ thiếu năng ti thể hay rối loạn chuyển hóa và có tiền sử có tác dụng phụ với các thuốc khác (71). Một đồng chất với ti thể nữa, coenzyme Q (thường được kê 5–10 mg/kg/ngày, với trẻ lớn là 100 mg/liều) cũng được nhiều chuyên gia quan tâm nhưng hiện chưa có bằng chứng về hiệu quả của thuốc. Dù chưa có y văn đề cập, thuốc tránh thai với liều estrogen thấp có thể được dùng điều trị bệnh nhân nữ bị tăng CVS (khi vào chu kỳ kinh) (72). Kinh nghiệm cho thấy châm cứu ở màng ngoài tim có thể giảm bớt cơn CVS (73). Điều trị tâm lý đặc biệt là giảm căng thẳng có thể là điều trị kết hợp tốt (74).

Trước khi sử dụng điều trị hàng ngày, bác sỹ cần phải cân nhắc độ tuổi của trẻ, tình trạng lâm sàng và tâm sinh lý, liều lượng, và tác dụng phụ của thuốc. Cần sử dụng từ liều thấp và tăng dần nhằm quan sát tác dụng phụ nếu có. Nguyên tắc là liều thấp có thể đủ để điều trị với nhiều trường hợp và làm giảm tác dụng không mong muốn.

5.3.2. Điều trị hỗ trợ

Điều trị hỗ trợ trong giai đoạn cấp tính bao gồm giảm các kích thích từ môi trường (ví

đủ nơi ở tối, yên tĩnh), thay các loại dịch, bổ sung điện giải và năng lượng, sử dụng chất giảm nôn (có hoặc không chất giảm đau) để giảm nôn và cung cấp thuốc giảm đau (53).

Một số chuyên gia gợi ý rằng truyền dextrose tĩnh mạch hàm lượng lớn (D₁₀ 0.45muối). Nếu trẻ được can thiệp trong giai đoạn sau và trẻ thiếu các chất điện giải, nhóm chuyên trách khuyến cáo sử dụng dung dịch NaCl 0.9% thông qua bộ phận tiếp nối song song chữ “Y” với D₁₀. Tăng anion gap (>18–20 mEq/L) có thể là biểu hiện thiếu nước trầm trọng hoặc mất bù chuyển hóa. Hàm lượng catabolism sau 2 – 3 ngày và/hoặc lượng protein bổ sung có thể kéo dài cơn nôn. Cần phải nhắc nhở cha mẹ trẻ cung cấp đủ chất dinh dưỡng và 1.5 g protein/ kg/ngày

Nôn có chu kỳ thường ít xảy ra do mất bù chuyển hóa trong bệnh ti thể và thường gắn liền với nhiễm toan chuyển hóa với anion gap (toan lactic), tăng đường huyết (kháng insulin) và/hoặc rối loạn đa chức năng. Với những bệnh nhân này, cần theo dõi hàm lượng đường huyết (ví dụ, 8–12 mg glucose/kg/phút) có hay không có đồng thời insulin, kiểm soát nhiễm acid và tìm lời khuyên của các bác sỹ chuyên môn

5.3.2. Điều trị hỗ trợ

- Truyền dung dịch, điện giải và dinh dưỡng: đường 10% với muối 0,45% và KCl với tốc độ duy trì 1,5 ml/kg/giờ
- Nếu trẻ không hấp thu thức ăn trong 3-5 ngày, tiến hành cung cấp dinh dưỡng ngoại biên ruột với 1,5g aminoacid/kg/ngày và đơn vị năng lượng 55-70 kcal/kg/ngày.
- Chất chống nôn (5HT₃): Ondansetron 0,3 – 0,4 mg/kg/liều đường tĩnh mạch mỗi 4-6 h (20g).
- Thuốc an thần:

+ Diphenhydramine: 1,0- 1,25 mg/kg/liều đường tĩnh mạch mỗi 6 h.

+ Lorazepam 0,05 – 0,1 mg/kg/liều đường tĩnh mạch mỗi 6 h.

Tác dụng phụ: khó thở, ảo giác.

+ Chlopromazine: 0,5 – 1 mg/kg/liều mỗi 6h + diphenhydramine đường tĩnh mạch.

Tác dụng phụ: rối loạn trương lực cơ nếu chỉ dùng Chlopromazine.

- Đau thượng vị: viên nén acid H₂RAs hay PPIs (truyền tĩnh mạch ranitidine, pantoprazole).

- Điều trị biến chứng cụ thể:

Bù nước và điện giải.

Toan chuyển hóa: điều trị theo nguyên nhân.

SIADH: hạn chế nước.

Nôn ra máu: H₂RAs hay PPIs đường tĩnh mạch.

Gây sút cân: dinh dưỡng đường sonde hoặc tĩnh mạch.

5.3.3. Điều trị cắt cơn:

Thuốc chống đau nửa đầu (triptan).

Sumatriptan: 20mg khí dung khi bắt đầu nôn.

Tác dụng phụ: đau cổ, co động mạch vành.

Chống chỉ định: đau nửa đầu do động mạch nền.

5.3.4. Hồi phục và ăn lại:

Chất chống nôn 5HT₃ là thuốc điều trị hỗ trợ hơn là thuốc điều trị giảm cơn qua đường uống (dạng lỏng, viên, hay hòa tan), đường hậu môn (do hãng dược phẩm bào chế), và đường tĩnh mạch (12,22,62). Thuốc có hiệu quả tốt ở liều cao, các chuyên gia khuyến nghị liều 0.3 – 0,4mg/kg và tăng dần lên 20 mg/kg. Liều an toàn ở mức 32 mg đã được báo cáo ở nhiều trẻ dùng thuốc. Granisetron cũng sử dụng truyền tĩnh mạch nhưng có ít thông tin về việc sử

dụng trong điều trị CVS. Thuốc an thần pro- methazine (kháng H1) và prochlorperazine(đối kháng D2) được sử dụng rộng rãi vì có hiệu quả khi so với ondansetron (22% và 58%, $P < 0.05$) (4).

Khi thuốc an thần không kiểm soát được cơn buồn nôn ở trẻ, các chuyên gia khuyến cáo sử dụng thuốc giảm đau. Theo nhiều chuyên gia trong điều trị đau nửa đầu, ngủ có thể là cách duy nhất làm giảm nôn nhưng thường không làm ngăn lại chu kỳ nôn. Biện pháp điều trị kết hợp hiệu quả hiện được biết đến nhiều nhất là sử dụng ondansetron và lorazepam. Biện pháp khác là dùng chlorpromazine và diphenhydramine đồng thời, nhưng biện pháp này có ít hiệu quả hơn thuốc an thần và giảm đau (4,53).

5.3.5. Điều trị các biến chứng khác

Các cơn đau bụng thông thường có thể nặng lên và cần được điều trị giảm đau. Sau thăm khám thực thể, kể cả khi trẻ đang đau nặng, bụng vẫn mềm khi khám. Để giảm đau, chuyên gia bắt buộc sử dụng H2RAs (ví dụ ranitidine) đường tĩnh mạch và ketorolac, sau đó là morphine hay hydromorphone (79,80). Nếu đau ở vùng thượng vị và trẻ bị khó tiêu, kiểm soát truyền tĩnh mạch qua receptor đối kháng H2 hoặc chất ức chế bơm proton có thể cần thiết để giảm đau (53). Cao huyết áp có thể gặp trong CVS thể phụ Sato. Có thể sử dụng ức chế nhanh ACE trong giai đoạn nôn, bởi vì huyết áp sẽ trở về bình thường sau nôn.

Biến chứng chính của CVS trong đợt cấp tính là mất nước, điện giải bao gồm bài tiết không kiểm soát antidiuretic hormone, rối loạn chuyển hóa acid, nôn ra máu do sa ruột hay Hội chứng Mallory-Weiss, viêm thực quản mãn tính và giảm cân (53). Nếu bệnh nhân có bài tiết antidiuretic hormone đi kèm giảm Natri huyết, giảm nồng độ osmol huyết thanh và tăng tỷ trọng ure (dù được bù nước đầy đủ), không được phép bổ sung nước cho người bệnh. Bởi

vì rối loạn chuyển hóa acid có thể gây ra những hậu quả giảm lưu lượng máu, nhiễm trùng, nhiễm độc lacticacid và xê tôn do thiếu năng ti thể và tăng thông khí phổi (nhiễm kiềm hô hấp). Xét nghiệm điện giải, pH và ceton niệu và lấy khí máu động mạch giúp chẩn đoán đúng tình hình. Nôn ra máu là hậu quả thường gặp của sa ruột trong đó bệnh nhân nôn chất đỏ sẫm. Thường tình trạng này sẽ tự hết mà không cần can thiệp (81). Nếu không hết nôn ra máu và/hoặc ảnh hưởng đến dấu hiệu sống của người bệnh, truyền nước và nội soi. Viêm thực quản mức độ trung bình có thể cần can thiệp bằng acid nén. Chậm phát triển ở trẻ có thể là hậu quả của các chu kỳ nôn thường xuyên và/hoặc kéo dài nếu không được bổ sung dinh dưỡng đầy đủ. Sử dụng đường mũi hay truyền dinh dưỡng ngoại biên ruột có thể cung cấp năng lượng cho trẻ.