

THUỐC ỨC CHẾ BƠM PROTON: CÂN NHẮC SỬ DỤNG TRONG THỜI GIAN DÀI

DS. CKI. Nguyễn Thị Thanh Thúy

Kể từ khi thuốc ức chế bơm proton thế hệ đầu tiên được giới thiệu vào năm 1989, nhóm thuốc này đã trở thành lựa chọn đầu tay trong điều trị chứng trào ngược dạ dày thực quản (GERD) và những rối loạn liên quan đến việc tiết acid dịch vị. PPIs là nhóm thuốc tiềm năng cho thấy được việc giảm đáng kể sự tiết acid dịch vị bằng việc gắn kết không thuận nghịch lên bơm H⁺/K⁺ adenosine triphosphatase, hay còn gọi là bơm proton có trong các tế bào viền của dạ dày. Nhìn chung, nhóm thuốc này đạt doanh thu cao nhất tại Mỹ, xấp xỉ 10 tỉ đô la vào năm 2012.

PPIs được chứng minh là có hiệu quả và an toàn trong điều trị GERD, điều trị loét dạ dày tá tràng, và giảm thiểu tỉ lệ mắc các chứng bệnh tại dạ dày có liên quan đến việc sử dụng thuốc kháng viêm non steroid (NSAIDs), trở thành một thuốc được kê đơn nhiều nhất. Hiệu quả tuyệt vời và độc tính thấp của nhóm thuốc này dẫn đến việc chấp thuận sử dụng thuốc này như là thuốc OTC (không kê đơn) lần đầu tiên vào năm 2003, mang lại cho bệnh nhân lựa chọn thay thế các nhóm thuốc trung hòa acid dịch vị (antacids) và nhóm thuốc kháng H₂ trong việc tự dùng thuốc điều trị chứng ợ nóng và những triệu chứng có liên quan khác. Những yếu tố này cũng góp phần gây ra sự lạm dụng thuốc cũng như sử dụng thuốc không đúng cách, các bác sĩ thường kê đơn thuốc này trong thời gian dài thậm chí là suốt đời và nhiều bệnh nhân thì sử dụng thuốc này như một thuốc OTC vượt ra ngoài tầm liệu trình khuyến cáo mà không hề có bất kỳ sự giám sát nào.

Qua nhiều năm, bắt đầu có nhiều mối quan tâm đến những tác động bất lợi liên quan đến liệu trình điều trị dài ngày. Một trong những mối quan tâm bao gồm việc làm tăng lượng gastrin trong máu (hiện tượng tăng tiết acid hồi ứng – canhgiacduoc.org), sự gia tăng các trường hợp nhiễm khuẩn như viêm phổi, chứng sa sút trí tuệ, và những tương tác thuốc có thể xảy ra. Từ năm 2010, FDA đã đưa ra một số khuyến cáo an toàn có liên quan đến những tác động đáng kể khi sử dụng PPIs với liệu trình dài ngày: gia tăng nguy cơ gãy xương, hạ Magie huyết, tiêu chảy có liên quan đến khuẩn *Clostridium difficile*, sự thiếu hụt vitamin B12, viêm thận kẽ cấp tính (AIN), các rối loạn trên da, hội chứng Lupus ban đỏ hệ thống. Dược sĩ đóng vai trò quan trọng trong việc đảm bảo sử dụng thuốc một cách hợp lý (Bảng 1), nhấn mạnh đến liều dùng và việc tự giám sát điều trị trong suốt buổi tư vấn. Dược sĩ cần giám sát những tác động bất lợi, đặc biệt trong những trường hợp bắt buộc phải sử dụng trong thời gian dài. Những tương tác thuốc đáng kể nên được xem xét nhằm giảm thiểu đến mức tối đa với cả thuốc kê đơn và thuốc không kê đơn.

BẢNG 1: THUỐC ỨC CHẾ BƠM PROTON

Thuốc kê đơn	OTC
Dexlansoprazole (Dexilant)	
Esomeprazole (Nexium)	Prevacid 24h
Lansoprazole (Prevacid)	Nexium 24h ^a
Omeprazole (Prilosec)	Prilosec OTC
Pantoprazole (Protonix)	Zegerid (dạng kết hợp của PPI với ột thuốc trung hòa acid- antacid)
Rabeprazole (Aciphex)	

^a *Sẵn có dạng thuốc biệt dược gốc và thuốc generic*

SỰ TĂNG CAO BẤT THƯỜNG LƯỢNG GASTRIN TRONG MÁU

Sự kháng tiết acid dịch vị có thể dẫn đến sự tăng cao lượng gastrin trong máu. Trường hợp này có thể là do chứng tăng tiết acid dội ngược sau khi dùng thuốc PPI, bệnh nhân có lẽ sẽ phải trải qua các triệu chứng nặng nề, nghiêm trọng hơn của trào ngược dạ dày- thực quản. Thời gian sử dụng thuốc này có thể ít nhất là 8 tuần. Để tránh được tình trạng trên PPIs nên được cân nhắc giảm liều một cách từ từ. Ngoài ra, sự tăng cao lượng Gastrin trong máu có thể gây ra chứng phì đại các tế bào viêm và tăng sinh các tế bào tiết Histamin. Những tác động trên có thể làm tăng nguy cơ ung thư dạ dày, nhưng mối liên quan này mới chỉ dừng lại ở những quan sát trên invitro. Tuy nhiên, một nghiên cứu gần đây đã đưa ra mô tả về trường hợp ung thư tế bào biểu mô thần kinh gây ra bởi tình trạng tăng cao quá tải lượng Gastrin trong máu do sử dụng PPI trên 15 năm. Mặc dù vậy nhưng tỉ lệ bằng chứng như vậy thì chưa đủ thuyết phục để đưa ra kết luận rằng liệu việc sử dụng PPIs có làm gia tăng nguy cơ ung thư hay không.

Viêm phổi

Việc sử dụng PPI có liên quan đến việc làm tăng nguy cơ bùng phát bệnh viêm phổi mắc phải tại cộng đồng (CAP). Sự kháng tiết acid dẫn đến làm tăng pH dạ dày, điều này dẫn đến sự sinh trưởng quá mức của khuẩn non-*Helicobacter pylori* trong dịch vị, niêm mạc dạ dày và tá tràng. Điều này có thể có khả năng dẫn đến việc hít các vật nhỏ (microaspiration) và nhiễm khuẩn quần cư tại phổi. PPIs cũng làm suy giảm cơ chế bảo vệ của hệ miễn dịch. Tuy nhiên với những bằng chứng hiện tại thì chưa đủ để đưa ra kết luận cuối cùng. Liệu pháp điều trị này không nên được tiếp tục trên những bệnh nhân có bệnh lý viêm phổi nếu được chỉ định. Điều quan trọng là phải đảm bảo rằng chắc chắn bệnh nhân có thể nằm trong nhóm có nguy cơ mắc viêm phổi tại cộng đồng hay không, bao gồm những người có suy giảm miễn dịch, người cao tuổi, hút thuốc lá, những người mắc chứng viêm phổi tắc nghẽn mãn tính

(COPD), hen phế quản, mắc dịch cúm hằng năm và được khuyến cáo chủng ngừa vaccin phế cầu.

Nhiễm khuẩn C difficile

Acid dạ dày là cơ chế bảo vệ quan trọng chống lại những tác nhân gây bệnh cư trú tại dạ dày và đường tiêu hóa. Gần đây, đã có một vài mối quan tâm liên quan đến việc tăng tỉ lệ viêm đại tràng do C difficile trên những bệnh nhân sử dụng PPIs, nhiều nghiên cứu khác nhau đã chỉ ra việc tăng nguy cơ nhiễm khuẩn C difficile. Việc gia tăng này một phần do pH dạ dày tăng cao hơn, điều này có thể dẫn đến sự tăng cao một lượng lớn khuẩn có hại. Việc chậm trễ quá trình tháo rỗng của dạ dày có thể làm tăng nguy cơ phơi nhiễm với vi khuẩn. Sử dụng PPIs nên được thận trọng trên nhóm bệnh nhân có nguy cơ cao nhiễm khuẩn C difficile bao gồm bệnh nhân có suy giảm miễn dịch, người cao tuổi, bệnh nhân nội trú và những bệnh nhân phải điều trị bằng kháng sinh phổ rộng, cân nhắc sử dụng kháng H2 thay thế.

Gãy xương

Phát hiện từ những nghiên cứu dịch tễ đã đưa ra gợi ý về việc tăng nguy cơ gãy xương hông, cột sống, cổ tay trên những bệnh nhân sử dụng liều cao và/ hoặc điều trị trong thời gian dài. Mối quan hệ nhân quả được đề cập giữa sự kháng tiết acid dịch vị và việc giảm hấp thu một số khoáng chất như canxi trong chế độ ăn hàng ngày, cụ thể là có thể làm giảm đến 41% sự hấp thu canxi sau liệu trình 14 ngày điều trị bằng omeprazole. Mặc dù những phát hiện từ những nghiên cứu khác nhau còn chưa được nhất quán, tuy nhiên đã có đủ bằng chứng để có thể đưa ra khuyến cáo về việc bổ sung thông tin trên nhãn bao bì của PPI bao gồm những thông tin về “khả năng làm tăng nguy cơ gãy xương hông, xương cổ tay và cột sống”. Do sự không nhất quán nên việc dự phòng loãng xương hoặc kiểm tra định kỳ mật độ xương thường không được khuyến cáo cho những bệnh nhân phải điều trị trong thời gian dài với PPIs. Một tỉ lệ mắc và tử vong đáng kể do gãy xương được đưa ra, đặc biệt là gãy xương hông, do vậy cần cân nhắc giữa lợi ích và những nguy cơ trong điều trị khởi đầu bằng liều cao và/ hoặc thời gian trị liệu dài trên nhóm bệnh nhân có nguy cơ cao, nên sử dụng với liều thấp nhất có hiệu quả và thời gian trị liệu ngắn nhất nhằm làm giảm nguy cơ xuống mức thấp nhất. Khi sử dụng các chế phẩm bổ sung canxi kết hợp với liệu trình điều trị bằng PPI, dạng citrat nên được cân nhắc sử dụng hơn là dạng carbonate nhằm đạt mức sinh khả dụng tối đa.

Chứng hạ magie huyết

Tuy hiếm gặp, nhưng chứng hạ magie huyết có liên quan đến việc sử dụng PPI và có thể đe dọa đến tính mạng. Những triệu chứng có thể gặp bao gồm yếu cơ và chuột rút, tetani cơ cứng cơ, co giật, rối loạn nhịp và tụt huyết áp. Bệnh nhân có thể có những biểu hiện thứ phát như hạ canxi và kali máu. Tính từ năm 2006 đã có gần 30 ca được báo cáo, tuy nhiên những bệnh nhân sử dụng PPI thì nguy cơ xuất hiện cơn hạ magie máu thường tăng cao hơn 40%. Tuy nhiên khi dùng thuốc, nồng độ

magie trở lại mức bình thường trong vòng 1- 2 tuần, nhưng có thể tái diễn trong vài ngày sau khi bắt đầu tái điều trị bằng PPI. Hầu hết các ca bệnh được ghi nhận đều có liên quan đến việc điều trị bằng PPIs từ 5 năm trở lên. Nồng độ magie huyết thanh nên được kiểm tra trước khi bắt đầu điều trị dài ngày và cần được theo dõi định kỳ sau đó. Thận trọng khi sử dụng đồng thời với nhóm thuốc khác có thể làm giảm nồng độ magie, như digoxin và thuốc lợi tiểu.

Thiếu hụt vitamin B12

Đã có một vài dữ liệu đưa ra mối liên quan giữa liệu trình điều trị dài ngày bằng PPI và sự thiếu hụt vitamin B12, đặc biệt ở người cao tuổi. Việc giảm hấp thu vitamin B12 có thể do sự viêm dạ dày tá tràng và sự thiếu hụt acid dịch vị, thúc đẩy sự phát triển quá mức của vi khuẩn cho phép sự tăng cường hấp thu cobalamin. Kết quả từ những nghiên cứu chưa thực sự nhất quán và dường như không có ý nghĩa về mặt lâm sàng. Hầu hết các bệnh nhân được cung cấp chế độ dinh dưỡng bình thường không cho thấy sự thiếu hụt vitamin B12 đáng kể. Việc kiểm tra lượng vitamin B12 định kỳ nên được cân nhắc trên những bệnh nhân cao tuổi hoặc những bệnh nhân suy dinh dưỡng phải điều trị dài ngày bởi nhóm bệnh nhân này thuộc nhóm nguy cơ cao có sự thiếu hụt vitamin B12.

Viêm thận kẽ cấp tính

Đã có một vài ca được báo cáo có liên quan đến việc sử dụng PPI làm tiến triển bệnh viêm thận kẽ cấp tính. Đây là một loại phản ứng dị ứng (quá mẫn) kiểu dịch thể và qua trung gian tế bào có thể biểu hiện ngay sau những ngày đầu điều trị và 18 tháng sau đó. Một khi ngưng sử dụng PPI, hầu hết các bệnh nhân đều có thể tự hồi phục. Bệnh nhân cũng nên được giáo dục về những triệu chứng của AIN, bao gồm nôn, buồn nôn, mệt mỏi, sốt và tiểu ra máu. Sự khởi phát thường âm thầm, nên ngưng điều trị bằng PPI nếu bệnh tiến triển nghiêm trọng.

Chứng mất trí, sa sút trí tuệ

Dữ liệu gần đây đưa ra mối liên quan giữa sử dụng PPI và chứng sa sút trí tuệ. Xét trên phương diện sinh học, PPIs có thể làm tăng sản và thoái giáng amyloid và gắn kết với tau. Việc có khả năng làm giảm nồng độ vitamin B12 và một số dưỡng chất khác cũng có một vai trò trong việc làm tăng nguy cơ mắc chứng sa sút trí tuệ này. Những nghiên cứu quan sát chỉ ra mối liên quan này tuy nhiên nguyên nhân của mối liên quan này vẫn chưa được làm rõ.

Hội chứng lupus ban đỏ hệ thống cấp

Hội chứng Lupus ban đỏ gây ra bởi thuốc (DILE) – một hội chứng giống Lupus thường xảy ra sau khi dùng thuốc. Hội chứng Lupus ban đỏ do thuốc là dạng phổ biến nhất của DILE. Bệnh lý này được mô tả bởi những thương tổn hình vòng khuyên và nốt nhú hình vảy trên da, đặc trưng bởi những vùng cơ thể tiếp xúc trực tiếp với ánh sáng mặt trời, bao gồm cổ, lưng, vai và gót chi trên. Trong số những ca được báo cáo thì có một số trường hợp liên quan đến PPI. Hầu hết bệnh nhân thường chỉ

có những thương tổn biểu hiện trên da, hiện diện trong bất kỳ thời điểm nào có thể bắt đầu từ một tuần và trong suốt 4 năm của liệu trình điều trị. Trung bình các biểu hiện này đều biến mất sau khoảng 3 tháng ngưng thuốc, có thể không hoặc điều trị giảm triệu chứng nếu cần. Mặc dù hiếm gặp tuy nhiên việc đảm bảo chắc chắn rằng bệnh nhân có những kiến thức cơ bản nhất về tác dụng không mong muốn này thật sự rất quan trọng, đặc biệt những người có nguy cơ cao tiến triển thành SCLE, bao gồm phụ nữ trong độ tuổi sinh đẻ, những người có tiền sử dị ứng thuốc hoặc có mắc SCLE trước đó, da tăng nhạy cảm ánh sáng, phơi nhiễm với tia cực tím và có tiền sử gia đình mắc bệnh này.

Tương tác thuốc

Có rất nhiều tương tác thuốc đáng kể (nghiêm trọng) có liên quan đến nhóm thuốc PPI do nhóm thuốc này có khả năng làm giảm một cách đột ngột việc sản xuất acid dịch vị và làm tăng pH dạ dày. Với những thuốc cần môi trường acid cho sự hấp thu thì có thể làm giảm sinh khả dụng đường uống trên những bệnh nhân điều trị bằng PPIs. Một số ví dụ về những thuốc có thể bị ảnh hưởng và làm giảm hiệu quả điều trị bao gồm itraconazole, ketoconazole, isoniazid, chế phẩm bổ sung sắt đường uống và nhiều thuốc ức chế protease. Nếu như không thể sử dụng liệu pháp thay thế, bệnh nhân được khuyến nên uống những thuốc này ngay sau khi kết thúc khoảng thời gian cho một liều PPI và nên theo dõi tính phù hợp đáp ứng với liệu pháp. Nhiều nghiên cứu chỉ ra rằng PPIs có thể ức chế một số enzyme chuyển hóa thuốc (cytochromes) ở gan, làm tăng thêm mối lo ngại về những tương tác thuốc có thể xảy ra. Gần đây, sự tập trung chú ý vào khả năng ức chế tiềm tàng CYP2C19 của PPIs và những tác động nghiêm trọng đến tiền thuốc clopidogrel liên quan đến sự chuyển đổi thành dạng có hoạt tính của nó. Về mặt lý thuyết, tương tác thuốc nêu trên có thể làm giảm tác dụng chống ngưng tập tiểu cầu của clopidogrel và dẫn đến việc làm tăng nguy cơ xuất hiện những biến cố tim mạch có thể xảy ra. Tuy nhiên ý nghĩa trên lâm sàng của tương tác này vẫn chưa thực sự rõ ràng bởi thử nghiệm lâm sàng ngẫu nhiên mù đôi, có kiểm soát đã được chứng minh là không có tác dụng bất lợi nghiêm trọng nào được quan sát khi sử dụng PPIs kèm theo clopidogrel.

Kết luận

PPIs được cải tiến trong điều trị các bệnh lý liên quan đến rối loạn tiết acid. Có bằng chứng mạnh mẽ ủng hộ hiệu quả tốt và an toàn tổng quan của nhóm thuốc này. Tuy nhiên điều này cũng dẫn đến việc lạm dụng thuốc và sử dụng thuốc bất hợp lý. Khi sử dụng một cách hợp lý, trên hầu hết bệnh nhân, nhóm thuốc này mang lại những lợi ích tổng quan đáng kể hơn hẳn so với những nguy cơ tiềm tàng của nó. Hầu hết một phần hai trong tổng số bệnh nhân sử dụng PPI thì không hề có chỉ định một cách rõ ràng. Gần như tất cả những tác dụng không mong muốn nghiêm trọng có liên quan đến việc sử dụng PPIs đều có biểu hiện trên nhóm bệnh nhân điều trị trong thời gian dài. Điều này đặc biệt quan trọng cần lưu ý, tuy nhiên hầu hết những nghiên cứu đã công bố đều chỉ là những quan sát đơn thuần mà chưa hề chỉ ra nguyên

nhân của những mối liên quan này. Dược sĩ có vai trò quan trọng trong việc đảm bảo việc sử dụng thuốc một cách hợp lý và có hiệu quả nhằm làm giảm tình trạng lạm dụng thuốc PPI. Từ liệu trình điều trị hiệu quả và dự phòng thích hợp, dược sĩ có thể đảm bảo việc sử dụng thuốc PPI được tuân thủ theo những chỉ định phù hợp bằng việc sử dụng liều thấp nhất có hiệu quả với thời gian trị liệu ngắn nhất có thể.

NHỮNG THÔNG TIN CẦN THIẾT CHO BỆNH NHÂN

Nhóm thuốc ức chế bơm proton

Việc kê đơn nhóm thuốc ức chế bơm proton được chứng minh là có hiệu quả và an toàn trong điều trị chứng bệnh trào ngược dạ dày- thực quản. Kết quả là một số thuốc OTC được chấp thuận, mang đến sự lựa chọn khác cho những chứng bệnh như chứng ợ nóng; tuy nhiên, những chế phẩm này thỉnh thoảng bị lạm dụng và sử dụng không đúng cách.

PPIs là nhóm thuốc gì?

PPIs là nhóm thuốc có tác dụng hỗ trợ làm giảm lượng acid dịch vị. Nhiều trường hợp bệnh lý thông thường có thể sử dụng nhóm thuốc này bao gồm chứng ợ nóng và sử dụng trong điều trị và dự phòng loét dạ dày.

Những loại PPI sẵn có trên thị trường? Sử dụng có cần được kê đơn hay không?

Hiện nay có sẵn 6 loại thuốc PPI bao gồm: dexlansoprazole (Dexilant), esomeprazole (Nexium), lansoprazole (Prevacid), omeprazole (Prilosec), pantoprazole (Protonix), and rabeprazole (Aciphex). Tất cả nhóm thuốc trên đều bắt buộc phải được kê đơn. Cũng có một số thuốc có thể sử dụng mà không cần phải được kê đơn cả dạng brand name và generic (thuốc biệt dược), bao gồm Prevacid 24h, Nexium 24h, Prilosec OTC, and Zegerid (dạng thuốc phối hợp giữa PPI với một thuốc trung hòa acid dịch vị).

PPIs nên được sử dụng như thế nào?

Bệnh nhân cần được đảm bảo chắc chắn là đọc nhãn hoặc bao bì sản phẩm và tuân theo chỉ dẫn về cách sử dụng. Tuy nhiên nhìn chung, những thuốc này đều được uống mỗi ngày một lần, uống 30- 60 phút trước bữa ăn sáng.

Những tác dụng không mong muốn liên quan đến việc sử dụng PPIs?

PPIs nhìn chung được hấp thu tốt. Những tác dụng không mong muốn được báo cáo là thường gặp nhất bao gồm đau đầu, tiêu chảy, nôn và buồn nôn. Một số báo cáo đưa ra những tác dụng phụ nghiêm trọng hơn có thể xảy ra bao gồm bệnh thận, gãy xương, nhiễm khuẩn và sự thiếu hụt vitamin, tuy nhiên những tác dụng này thường rất hiếm gặp và nhìn chung thường có liên quan đến việc sử dụng trong thời gian dài (sử dụng trên 1 năm).

PPIs có an toàn khi dùng kèm với các thuốc khác?

PPIs có thể giảm hiệu quả điều trị của một số thuốc do làm giảm sự hấp thu của những thuốc đó tại dạ dày. Hãy chắc chắn rằng đã đọc tờ hướng dẫn sử dụng thuốc một cách cẩn thận, cần tham khảo ý kiến của dược sĩ trước khi sử dụng thuốc khác bao gồm cả thuốc kê đơn và không kê đơn, và kể cả các chế phẩm bổ sung vitamin và khoáng chất.

Bạn nên sử dụng PPIs trong thời gian bao lâu?

Các thuốc OTC không nên sử dụng trên 2 tuần trừ khi được chỉ định bởi bác sĩ. Bạn không nên tự ý dừng thuốc một cách đột ngột nếu không có chỉ dẫn của bác sĩ, trừ khi bạn có dấu hiệu như ợ nóng và những triệu chứng khác có liên quan.

*Tài liệu tham khảo (Dược thư Việt Nam 2022, Câu lạc bộ Dược lâm sàng Đại học Y Dược Huế)