

trợ đến tận khi bệnh nhân có thể tự thở. Bệnh nhân cần được an thần hoàn toàn.

**Đào ngược tác dụng phong bế thần kinh - cơ:** Có thể làm mất tác dụng phong bế thần kinh - cơ do pancurium bằng cách dùng một thuốc ức chế cholinesterase như neostigmin 2,5 mg, thường phối hợp với atropin 1,2 mg để phong bế tác dụng phụ trên muscarinic của thuốc ức chế cholinesterase.

*Cập nhật lần cuối: 2017.*

## PANTOPRAZOL

**Tên chung quốc tế:** Pantoprazole.

**Mã ATC:** A02BC02.

**Loại thuốc:** Thuốc ức chế tiết acid dạ dày thuộc nhóm ức chế bơm proton.

**Dạng thuốc và hàm lượng**

Thuốc dùng dưới dạng muối natri nhưng hàm lượng tính theo pantoprazol.

Viên nén bao tan trong ruột: 20 mg, 40 mg.

Viên nang bao tan trong ruột: 40 mg.

Cốm bao tan trong ruột pha hỗn dịch: 20 mg, 40 mg.

Bột đông khô pha tiêm: Lọ 40 mg.

**Dược lực học**

Pantoprazol là một benzimidazol đã gắn các nhóm thế, có cấu trúc và tác dụng tương tự như omeprazol.

Pantoprazol là tiền thuốc, cần được hoạt hóa trong môi trường acid. Sau khi hấp thu vào cơ thể, thuốc đi tới tế bào thành của niêm mạc dạ dày và tích lũy tại tiểu quản tiết acid của tế bào. Tại đây, thuốc được hoạt hóa trong môi trường acid và tạo liên kết hóa trị bền vững, không hồi phục với  $H^+/K^+/ATPase$  là enzym có vai trò tiết proton  $H^+$  vào trong lòng dạ dày. Quá trình tiết acid chỉ phục hồi khi bơm proton mới được tạo thành, nhờ vậy thuốc có tác dụng kéo dài 24 giờ, mặc dù nửa đời thải trừ của thuốc tương đối ngắn. Do ức chế tiết giai đoạn cuối cùng của sự bài tiết acid dạ dày, thuốc có hiệu quả giảm tiết acid do mọi nguyên nhân, bao gồm cả giảm tiết acid dạ dày nền.

Trong vòng 2,5 giờ sau khi cho người khỏe mạnh uống 40 mg pantoprazol, bài tiết acid của dạ dày bị ức chế khoảng 51%. Nếu uống ngày một lần 40 mg trong 7 ngày thì sự ức chế này lên tới 85%. Bài tiết acid dạ dày trở lại bình thường trong vòng 1 tuần sau khi ngừng pantoprazol và không thấy có hiện tượng tăng tiết dội ngược. Sau khi tiêm tĩnh mạch, tác dụng chống tiết acid của pantoprazol kéo dài 24 giờ. Sau khi tiêm tĩnh mạch 1 liều trong khoảng 20 - 120 mg pantoprazol cho người khỏe mạnh, tác dụng của thuốc bắt đầu trong vòng 15 - 30 phút và mức độ tiết acid dạ dày tích lũy trong 24 giờ phụ thuộc liều dùng với khoảng liều 20 - 80 mg. Mức độ ức chế tiết acid đạt tối ưu trong vòng 2 giờ sau khi tiêm tĩnh mạch 80 mg pantoprazol. Mức độ ức chế tiết acid không tăng thêm khi tăng liều tới 120 mg.

Pantoprazol có tác dụng kìm hãm vi khuẩn *Helicobacter pylori* ở người bệnh loét dạ dày tá tràng và/hoặc viêm thực quản trào ngược bị nhiễm vi khuẩn này. Phối hợp điều trị pantoprazol với thuốc kháng sinh có thể diệt trừ *H. pylori* kèm theo lành ổ loét và thuyên giảm bệnh lâu dài.

**Dược động học**

Pantoprazol hấp thu nhanh, nồng độ trong huyết tương đạt cao nhất sau khi uống khoảng 2 - 2,5 giờ. Với dạng viên bao tan trong ruột, sinh khả dụng đường uống khoảng 77%, không phụ thuộc dùng 1 liều duy nhất hay nhiều liều. Khoảng 98% pantoprazol

gắn vào protein huyết tương, thể tích phân bố của thuốc khoảng 11 - 23,6 lít ở người lớn. Pantoprazol chuyển hóa chủ yếu ở gan, phần lớn là nhờ isoenzym CYP2C19 của cytochrom P450 để thành desmethylpantoprazol, một phần nhỏ được chuyển hóa bởi CYP3A4, CYP2D6 và CYP2C9. Các chất chuyển hóa được đào thải chủ yếu qua nước tiểu (80%), phần còn lại qua mật vào phân. Nửa đời thải trừ của pantoprazol khoảng 1 giờ, kéo dài ở người suy gan; nửa đời thải trừ ở người xơ gan là 3 - 6 giờ.

**Chỉ định**

Loét dạ dày - tá tràng. Phối hợp với kháng sinh để điều trị loét trừ *Helicobacter pylori* ở bệnh nhân loét dạ dày tá tràng.

Dự phòng loét dạ dày, tá tràng do dùng thuốc chống viêm không steroid.

Trào ngược dạ dày - thực quản.

Tăng tiết dạ dày bệnh lý (hội chứng Zollinger - Ellison).

**Chống chỉ định**

Quá mẫn với thuốc.

**Thận trọng**

Trước khi dùng pantoprazol hoặc các thuốc ức chế bơm proton khác, phải loại trừ khả năng bị ung thư dạ dày hoặc thực quản vì thuốc có thể che lấp các triệu chứng và làm chậm chẩn đoán ung thư.

Dùng thuốc ức chế bơm proton kéo dài có thể gây viêm teo dạ dày hoặc tăng nguy cơ nhiễm khuẩn (như viêm phổi mắc phải tại cộng đồng).

Có thể tăng nguy cơ tiêu chảy do *Clostridium difficile* khi dùng các thuốc ức chế bơm proton, đặc biệt ở người bệnh có một hoặc nhiều yếu tố nguy cơ nhiễm *Clostridium difficile*.

Khi dùng các thuốc ức chế bơm proton, đặc biệt với liều cao (nhiều lần/ngày) và kéo dài ( $\geq 1$  năm), có thể làm tăng nguy cơ gãy xương chậu, xương cổ tay hoặc cột sống do loãng xương. Cơ chế của hiện tượng này chưa được giải thích, nhưng có thể do giảm hấp thu calci không hòa tan do tăng pH dạ dày. Khuyến cáo dùng liều thấp nhất có tác dụng trong thời gian ngắn nhất có thể, phù hợp với tình trạng lâm sàng. Những bệnh nhân có nguy cơ gãy xương do loãng xương nên dùng đủ calci và vitamin D, đánh giá tình trạng xương và điều trị nếu cần.

Hạ maginesi huyết (có hoặc không có triệu chứng) hiếm khi gặp ở người bệnh dùng thuốc ức chế bơm proton kéo dài (ít nhất 3 tháng hoặc trong hầu hết các trường hợp dùng kéo dài trên 1 năm).

**Thời kỳ mang thai**

Chưa có nghiên cứu đầy đủ khi dùng pantoprazol trên người trong thời kỳ mang thai. Dữ liệu hiện có về sử dụng pantoprazol trên phụ nữ mang thai cho thấy thuốc không gây dị tật bẩm sinh hay gây độc với thai nhi/trẻ sơ sinh. Để đảm bảo an toàn, chỉ sử dụng pantoprazol trong thời kỳ mang thai khi thực sự cần thiết.

**Thời kỳ cho con bú**

Pantoprazol có phân bố vào sữa mẹ với nồng độ rất thấp, khoảng bằng 0,14% nồng độ cao nhất trong máu mẹ. Kinh nghiệm hạn chế cho thấy sử dụng pantoprazol cho phụ nữ đang cho con bú không làm tăng nguy cơ trên trẻ sơ sinh. Cân nhắc lợi ích, nguy cơ khi sử dụng thuốc cho phụ nữ đang cho con bú.

**Tác dụng không mong muốn (ADR)**

Nhìn chung, pantoprazol dung nạp tốt cả khi điều trị ngắn hạn và dài hạn. Các thuốc ức chế bơm proton làm giảm độ acid dạ dày, có thể tăng nguy cơ nhiễm khuẩn đường tiêu hóa.

**Thường gặp**

Toàn thân: mệt, chóng mặt, nhức đầu.

Da: ban da, mày đay.

Tiêu hóa: khô miệng, buồn nôn, nôn, đầy hơi, đau bụng, táo bón,

ia cháy, polyp tuyến đáy vị.

Cơ khớp: đau cơ, đau khớp.

*Ít gặp*

Toàn thân: suy nhược, choáng váng, chóng mặt, mất ngủ.

Da: ngứa, ban đỏ.

Gan: tăng enzym gan.

*Hiếm gặp*

Toàn thân: toát mồ hôi, phù ngoại biên, tình trạng khó chịu, phản vệ, thay đổi cân nặng.

Da: ban dát sần, trứng cá, rụng tóc, viêm da tróc vảy, phù mạch, hồng ban đa dạng.

Tiêu hóa: viêm miệng, ợ hơi, rối loạn tiêu hóa.

Mắt: nhìn mờ, chóng sợ ánh sáng.

Thần kinh: ngủ gà, tình trạng kích động hoặc ức chế, ù tai, nhảm lẫn, ảo giác, dị cảm, trầm cảm.

Máu: tăng bạch cầu ưa acid, giảm bạch cầu hạt, giảm bạch cầu, giảm tiểu cầu.

Nội tiết: liệt dương, bất lực ở nam giới.

Tiết niệu: đái ra máu, viêm thận kẽ.

Gan: viêm gan vàng da, tăng bilirubin, bệnh não ở người suy gan, tăng lipid máu (triglycerid, cholesterol).

Rối loạn điện giải: giảm natri huyết.

### Hướng dẫn cách xử trí ADR

Pantoprazol thường dung nạp tốt. Đau bụng, tiêu chảy, nhức đầu, mệt mỏi thường hết khi tiếp tục điều trị, rất ít khi phải ngừng thuốc. Cần phải theo dõi các triệu chứng như nhìn mờ, trầm cảm, viêm da, đái ra máu, phát ban, liệt dương... Nếu kéo dài phải ngừng thuốc hoặc chuyển sang thuốc khác.

### Liều lượng và cách dùng

Pantoprazol được dùng dưới dạng muối natri: 11,28 mg pantoprazol natri tương đương với 10 mg pantoprazol.

#### Cách dùng

Đường uống: Thuốc cần được uống trước bữa ăn khoảng 1 giờ. Vì pantoprazol bị phá hủy ở môi trường acid nên phải dùng dưới dạng viên bao tan trong ruột. Khi uống pantoprazol phải nuốt cả viên, không được bẻ, nhai làm vỡ viên thuốc. Phải tuân thủ cả đợt điều trị.

Đường tiêm: Có thể dùng pantoprazol đường tiêm tĩnh mạch cho bệnh nhân nặng, bị loét dạ dày tá tràng, trào ngược dạ dày thực quản hoặc bị hội chứng Zollinger Ellison.

Có thể tiêm tĩnh mạch chậm trong ít nhất 2 phút hoặc truyền tĩnh mạch trong vòng 15 phút (hoàn nguyên lọ 40 mg pantoprazol với 10 ml dung dịch natri clorid 0,9%, pha loãng với 100 ml dịch truyền. Dịch truyền có thể là dung dịch tiêm natri clorid 0,9%, dextrose 5% hoặc dung dịch Ringer lactat).

#### Liều dùng

Người lớn:

*Loét dạ dày - tá tràng:* Uống 40 mg, mỗi ngày một lần trong 2 - 4 tuần đối với loét tá tràng và 4 - 8 tuần đối với loét dạ dày lành tính. Đề tiết trừ *H. pylori*, phối hợp pantoprazol với 2 kháng sinh trong phác đồ điều trị 3 thuốc hoặc 4 thuốc trong 10 - 14 ngày. Pantoprazol uống 40 mg, 2 lần mỗi ngày vào buổi sáng và tối.

*Dự phòng loét đường tiêu hóa do thuốc chống viêm không steroid,* uống 20 mg, ngày một lần.

*Bệnh trào ngược dạ dày - thực quản:* Uống 20 - 40 mg, mỗi ngày một lần vào buổi sáng trong 4 tuần, có thể tăng tới 8 tuần nếu cần thiết. Để lành viêm loét thực quản, điều trị có thể được phép kéo dài đến 16 tuần.

Điều trị duy trì có thể tiếp tục với 20 tới 40 mg mỗi ngày. Một cách khác, với các triệu chứng hay tái diễn, có thể dùng phác đồ 20 mg mỗi ngày theo nhu cầu.

*Tình trạng tăng tiết acid bệnh lý trong hội chứng Zollinger - Ellison:* Liều khởi đầu là uống 80 mg mỗi ngày sau đó điều chỉnh theo yêu cầu, có thể lên tới 240 mg mỗi ngày. Nếu liều hàng ngày lớn hơn 80 mg thì chia làm 2 lần.

Suy gan nặng, cần xem xét giảm liều pantoprazol hoặc dùng cách ngày. Có thể dùng liều uống hoặc tiêm tĩnh mạch tối đa là 20 mg/ngày hoặc uống 40 mg, cách 1 ngày 1 lần. Liều trên 40 mg/ngày chưa được nghiên cứu ở người bệnh suy gan. Phải theo dõi các enzym gan trong quá trình điều trị. Nếu thấy tăng, phải ngừng thuốc. Suy thận: Đa số các nghiên cứu đều không thấy sự thay đổi về dược động học của pantoprazol. Không khuyến cáo phải điều chỉnh liều ở nhóm bệnh nhân này. Tuy nhiên chỉ nên dùng liều uống đến tối đa là 40 mg/ngày.

Trẻ em:

*Trào ngược dạ dày thực quản:*

Trẻ từ 15 - 40 kg: 20 mg/ngày.

Trẻ trên 40 kg: 40 mg/ngày.

### Tương tác thuốc

Pantoprazol được chuyển hóa qua gan nhờ hệ thống enzym cytochrom P450, chủ yếu nhờ CYP2C19, một phần nhỏ hơn nhờ CYP3A4, CYP2D6 và CYP2C9, tuy nhiên không thấy có tương tác nào có ý nghĩa lâm sàng giữa pantoprazol với các thuốc như carbamazepin, cafein, diazepam, diclofenac, digoxin, ethanol, glibenclamid, metoprolol, naproxen, nifedipin, phenytoin, piroxicam, theophyllin và thuốc tránh thai uống.

Giống như các thuốc ức chế bơm proton khác, pantoprazol có thể làm giảm hấp thu một số thuốc hấp thu phụ thuộc vào pH dạ dày như ketoconazol, itraconazol, ampicilin dạng este, muối sắt. Không có tương tác giữa pantoprazol với các antacid khi uống cùng.

Có thể tăng nguy cơ hạ magnesi huyết khi dùng pantoprazol cùng các thuốc cũng gây hạ magnesi như thuốc lợi tiểu thiazid hoặc lợi tiểu quai. Kiểm tra nồng độ magnesi trước khi bắt đầu dùng thuốc ức chế bơm proton và định kỳ sau đó.

Digoxin: Hạ magnesi huyết do dùng kéo dài thuốc ức chế bơm proton làm cơ tim tăng nhạy cảm với digoxin, có thể làm tăng nguy cơ độc với tim của digoxin. Ở người bệnh đang dùng digoxin, kiểm tra nồng độ magnesi trước khi bắt đầu dùng thuốc ức chế bơm proton và định kỳ sau đó.

Pantoprazol làm tăng nồng độ của methotrexat và chất chuyển hóa, có thể làm tăng độc tính của methotrexat. Nhà sản xuất khuyến cáo có thể cân nhắc tạm ngừng pantoprazol khi cần sử dụng methotrexat liều cao.

Sucralfat: Ức chế hấp thu và làm giảm sinh khả dụng của thuốc ức chế bơm proton. Dùng các thuốc ức chế bơm proton ít nhất 30 phút trước khi dùng sucralfat.

Warfarin: Tăng INR và thời gian prothrombin khi dùng warfarin đồng thời với thuốc ức chế bơm proton, có thể gây chảy máu bất thường và tử vong. Theo dõi INR và thời gian prothrombin khi dùng đồng thời pantoprazol và warfarin.

### Quá liều và xử trí

Chưa có triệu chứng quá liều nào được biết ở người. Các liều tới 240 mg được tiêm trong 2 phút bằng đường tĩnh mạch mà vẫn dung nạp tốt.

Trường hợp quá liều mà có những dấu hiệu ngộ độc trên lâm sàng, thì áp dụng cách điều trị triệu chứng.

*Cập nhật lần cuối: 2019.*