

**RABEPRAZOL**

**Tên chung quốc tế:** Rabeprazole.

**Mã ATC:** A02BC04.

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

**Dạng thuốc và hàm lượng**

Viên nén bao tan trong ruột: 10 mg, 20 mg.

Viên nang tan trong ruột: 10 mg, 20 mg.

**Được lực học**

Rabeprazol là một benzimidazol đã gắn các nhóm thế, có cấu trúc và tác dụng tương tự như omeprazol, pantoprazol, esomeprazol. Rabeprazol là tiền thuốc, cần được hoạt hóa trong môi trường acid. Sau khi hấp thu vào cơ thể, thuốc đi tới tế bào thành dạ dày và tích lũy tại tiêu 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 phục hồi với H<sup>+</sup>/K<sup>+</sup>/ATPase, hệ enzym có vai trò tiết proton H<sup>+</sup> vào trong lòng dạ dày. Quá trình tiết acid dạ dày chỉ hồi phục sau 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 giai đoạn cuối cùng của sự tiết acid dạ dày, thuốc có hiệu quả giảm tiết acid do mọi nguyên nhân, bao gồm cả giảm tiết acid dạ dày nên. Rabeprazol 20 mg đường uống có tác dụng ức chế tiết acid dạ dày mạnh và hiệu quả, đạt hiệu quả tối đa sau 2 - 4 giờ và kéo dài tới 48 giờ. Tác dụng ức chế tiết acid ổn định sau khoảng 3 ngày dùng thuốc và trở lại bình thường sau khi ngừng thuốc 2 - 3 ngày.

Các thuốc ức chế bơm proton có tác dụng ức chế nhưng không diệt trừ được *Helicobacter pylori* nên phải phối hợp với các kháng sinh (như amoxicilin, tetracyclin và clarithromycin) mới có thể diệt trừ hiệu quả vi khuẩn này.

**Được động học**

Rabeprazol hấp thu nhanh, nồng độ đỉnh trong huyết tương đạt được tại thời điểm 3,5 giờ sau khi uống thuốc. Sinh khả dụng đường uống của viên nén bao tan trong ruột rabeprazol thấp, khoảng 52% do thuốc bị chuyển hóa qua gan lần đầu. Sinh khả dụng không thay đổi nhiều khi dùng một liều duy nhất hay liều lặp lại. Rabeprazol gắn gần 97% với protein huyết tương. Thuốc chuyển hóa chủ yếu qua con đường khử không enzym và một phần ít hơn được chuyển hóa cytochrom P450 (CYP2C19 và CYP3A4). Ở nồng độ huyết tương thử nghiệm, rabeprazol không gây cảm ứng hoặc ức chế CYP3A4. Các chất chuyển hóa thải trừ chủ yếu qua nước tiểu (gần 90%), phần còn lại thải trừ qua phân. Nửa đời thải trừ của rabeprazol khoảng 1 giờ, tăng ít nhất 2 - 3 lần ở bệnh nhân suy gan, tăng 1,6 lần ở những người có enzym CYP2C19 chuyển hóa chậm và tăng 30% ở người già.

**Chỉ định**

Bệnh trào ngược dạ dày - thực quản có hoặc không có viêm thực quản, loét hoặc trầy xước.

Loét dạ dày tá tràng cấp tính.

Phối hợp với kháng sinh để điều trị diệt trừ *Helicobacter pylori*.

Hội chứng tăng tiết acid dạ dày bệnh lý (Zollinger-Ellison).

**Chống chỉ định**

Mẫn cảm với rabeprazol, các dẫn chất của benzimidazol (ví dụ: ezomeprazol, lanzoprazol, omeprazol, pantoprazol).

**Thận trọng**

Trước khi dùng rabeprazol 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.

Khi dùng các thuốc ức chế bơm proton, đặc biệt khi dùng liều cao (nhiều lần/ngày) và kéo dài ( $\geq 1$  năm), có thể làm tăng nguy cơ gãy

xương chày, 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 vì 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).

Cần thận trọng khi dùng rabeprazol vì có nguy cơ phản ứng quá mẫn chéo với các thuốc ức chế bơm proton khác hoặc các dẫn chất benzimidazol khi dùng thay thế.

Không dùng rabeprazol cho trẻ em dưới 12 tuổi vì chưa có kinh nghiệm sử dụng.

Đã có các báo cáo trong quá trình sử dụng thuốc về rối loạn tạo máu như giảm tiểu cầu và giảm bạch cầu trung tính. Trong đa số các trường hợp không tìm ra nguyên nhân nhưng các rối loạn về máu không nghiêm trọng và sẽ hết khi ngừng sử dụng rabeprazol. Do chưa có các dữ liệu lâm sàng về sử dụng rabeprazol ở người suy gan nặng, cần phải hết sức thận trọng khi dùng thuốc lần đầu cho các đối tượng này.

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*. Sử dụng các chất ức chế bơm proton có thể làm tăng nguy cơ nhiễm khuẩn đường tiêu hóa (ví dụ nhiễm *Salmonella*, *Campylobacter*).

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

Không chỉ định kết hợp rabeprazol với atazanavir. Không sử dụng rabeprazol cho người bệnh không dung nạp galactose do di truyền, thiếu enzym Lapp lactase hoặc suy giảm hấp thu glucose, galactose. Có thể dùng rabeprazol đồng thời với các thuốc kháng acid uống để giảm đau.

Khuyến cáo khi dùng rabeprazol không được lái xe hoặc điều khiển máy móc do thuốc làm giảm mức độ tỉnh táo của người bệnh.

**Thời kỳ mang thai**

Chưa có dữ liệu nghiên cứu về độ an toàn của rabeprazol ở phụ nữ mang thai. Nghiên cứu về sinh sản trên chuột nhắt và chuột lang chưa thấy có bằng chứng về suy giảm khả năng sinh sản hoặc gây hại cho bào thai mặc dù rabeprazol qua nhau thai. Nên tránh dùng rabeprazol ở phụ nữ mang thai.

**Thời kỳ cho con bú**

Chưa có dữ liệu về việc sử dụng rabeprazol ở phụ nữ đang cho con bú, do vậy không nên dùng thuốc cho phụ nữ đang cho con bú, nên lựa chọn thuốc khác có nhiều bằng chứng an toàn hơn.

**Tác dụng không mong muốn (ADR)****Thường gặp**

Các ADR thường gặp nhất được báo cáo trong quá trình thử lâm sàng là: đau đầu, tiêu chảy, đau bụng, suy nhược, đầy hơi, mẩn ngứa và khô miệng. Đa số các ADR ghi nhận được trong quá trình thử nghiệm lâm sàng thuộc nhóm nhẹ và vừa và chỉ thoáng qua.

Nhiễm khuẩn, mất ngủ, đau đầu, chóng mặt, ho, viêm họng, viêm mũi, tiêu chảy, buồn nôn, đau vùng bụng, táo bón, đầy hơi, đau không rõ nguyên nhân, đau lưng, suy nhược, các triệu chứng giống cúm.

**Ít gặp**

Bồn chồn, buồn ngủ, khó tiêu, khô miệng, ợ hơi, ngứa, hồng ban, đau cơ, chuột rút, đau khớp, nhiễm khuẩn đường niệu, đau ngực, ớn lạnh, sốt, tăng enzym gan.

**Hiếm gặp**

Giảm bạch cầu đa nhân trung tính, giảm bạch cầu, giảm tiểu cầu, tăng bạch cầu, tăng huyết áp, chán ăn, trầm cảm, rối loạn thị giác, viêm dạ dày, viêm lợi, rối loạn vị giác, viêm gan, vàng da, bệnh não do gan, ngứa, đổ mồ hôi, phản ứng phồng nước, viêm thận kẽ, tăng cân.

**Rất hiếm gặp**

Hồng ban đa dạng, hoại tử biểu bì nhiễm độc, hội chứng Stevens-Johnson.

**Chưa xác định được tần suất**

Giảm natri huyết, phù ngoại biên, chứng vú to ở đàn ông.

**Hướng dẫn cách xử trí ADR**

Các ADR thường nhẹ và hết khi ngừng dùng thuốc.

**Liều lượng và cách dùng****Cách dùng**

Uống thuốc trước bữa ăn 1 giờ. Uống nguyên viên thuốc, không được nhai, nghiền hoặc bẻ viên thuốc.

**Liều lượng**

Người lớn:

**Loét tá tràng cấp tính:** Uống 20 mg/ngày, 1 lần vào buổi sáng trong 4 tuần. Có thể kéo dài điều trị nếu vết loét chưa lành hoàn toàn.

**Loét dạ dày cấp lành tính:** Uống 20 mg/ngày, 1 lần vào buổi sáng, trong 6 tuần. Tiếp tục thêm 6 tuần nếu vết loét chưa lành hoàn toàn.

**Bệnh trào ngược dạ dày - thực quản có triệu chứng loét hoặc viêm loét:** Uống 20 mg, 1 lần/ngày, trong 4 - 8 tuần. Có thể dùng thêm 8 tuần nếu tổn thương chưa lành hoàn toàn.

**Bệnh trào ngược dạ dày - thực quản phải điều trị lâu dài:** khuyến cáo liều hàng ngày 10 - 20 mg, uống 1 lần/ngày, phụ thuộc vào đáp ứng của bệnh nhân.

**Điều trị triệu chứng bệnh trào ngược dạ dày - thực quản không viêm thực quản:** Liều khuyến cáo 10 mg/lần mỗi ngày cho tới 4 tuần, sau đó 10 mg/lần/ngày khi cần. Nếu không thấy triệu chứng bệnh được kiểm soát trong 4 tuần lễ, bệnh nhân cần được tái khám.

**Hội chứng Zollinger-Ellison:** Người lớn, liều khởi đầu là 60 mg/lần/ngày. Liều có thể tăng lên đến tối đa 120 mg/ngày, chia 2 lần tùy theo đáp ứng đối với từng bệnh nhân. Liều dưới 100 mg/ngày có thể uống 1 lần/ngày, liều trên 100 mg/ngày nên được chia làm 2 lần/ngày. Liều trình kéo dài cho đến khi hết triệu chứng lâm sàng.

**Loét hành tá tràng và loét dạ dày lành tính kết hợp với nhiễm H. pylori:** Phối hợp với kháng sinh trong phác đồ 3 hoặc 4 thuốc trong 10 - 14 ngày. Uống rabeprazol 20 mg/lần, 2 lần/ngày vào buổi sáng và buổi tối.

**Bệnh nhân suy gan, suy thận:** Không cần điều chỉnh liều.

**Trẻ em:** Trẻ em  $\geq 12$  tuổi dùng liều như người lớn. Không dùng cho trẻ dưới 12 tuổi vì chưa có kinh nghiệm.

**Tương tác thuốc**

**Thuốc gây giảm magnezi:** Tăng nguy cơ giảm magnezi khi dùng cùng với thuốc lợi tiểu hoặc các thuốc làm giảm magnezi khác.

**Thuốc hấp thu phụ thuộc acid dạ dày:** Rabeprazol làm giảm hấp thu của ketoconazol hoặc itraconazol, làm thay đổi nồng độ trong huyết tương của các thuốc kháng virus như atazanavir, saquinavir do vậy nên tránh sử dụng thuốc ức chế bơm khi dùng các thuốc trên.

**Clopidogrel:** Một số nghiên cứu quan sát cho thấy việc dùng chung thuốc ức chế bơm proton và clopidogrel có thể làm giảm hiệu quả bảo vệ tim mạch của clopidogrel, bằng chứng nhiều nhất với omeprazol và esomeprazol. Hiện bằng chứng về tương tác giữa rabeprazol và clopidogrel chưa rõ ràng, nếu cần sử dụng thuốc ức chế bơm proton và clopidogrel, có thể cân nhắc sử dụng pantoprazol.

Rabeprazol có thể làm giảm nồng độ magnezi, do đó làm tăng nguy

cơ độc tính trên tim mạch của digoxin.

Rabeprazol có thể 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 PPI khi cần sử dụng methotrexat liều cao.

**Quá liều và xử trí**

Chưa có các báo cáo về các dấu hiệu hoặc triệu chứng lâm sàng trong các trường hợp quá liều. Chưa có thuốc chống độc đặc hiệu. Do rabeprazol kết hợp rất mạnh với protein nên không thể thải trừ bằng phương pháp thẩm phân. Trong trường hợp quá liều, cần điều trị các triệu chứng và điều trị hỗ trợ.

*Cập nhật lần cuối: 2019.*

**RALOXIFEN**

**Tên chung quốc tế:** Raloxifen.

**Mã ATC:** G03XC01.

**Loại thuốc:** Điều biến thụ thể estrogen.

**Dạng thuốc và hàm lượng**

Viên nén bao phim: 60 mg.

**Được lực học**

Raloxifen là một chất chủ vận/đối kháng estrogen, thường được gọi là chất điều biến thụ thể estrogen chọn lọc (Selective estrogen receptor modulator-SERM). Các hoạt tính sinh học của raloxifen phần lớn gián tiếp qua liên kết với các thụ thể estrogen. Liên kết này sẽ kích hoạt các con đường estrogen ở một số mô (chủ vận) và phong tỏa các con đường estrogen ở nơi khác (đối kháng). Tác dụng chủ vận hoặc đối kháng của raloxifen phụ thuộc vào mức độ có mặt các chất đồng hoạt hóa và chất đồng ức chế thụ thể estrogen đối với chất xúc tác gen mục tiêu.

Raloxifen hoạt động như một chất chủ vận estrogen tại xương. Nó làm giảm sự tái hấp thu xương và luân chuyển xương, tăng mật độ khoáng xương và giảm tỷ lệ gãy xương.

Giống như estrogen, raloxifen có tác dụng với cholesterol huyết. Trong một nghiên cứu ở phụ nữ mãn kinh bị bệnh tim mạch vành hoặc tăng nguy cơ mắc bệnh tim mạch vành, sử dụng raloxifen có tác dụng trung bình đối với lipoprotein cholesterol tỷ trọng thấp (LDL) và lipoprotein cholesterol tỷ trọng cao (HDL).

Trái ngược với tác dụng chủ vận estrogen của raloxifen trên xương, lipoprotein và hệ tim mạch, thuốc có tác dụng đối kháng estrogen tại tử cung và vú. Raloxifen ức chế cạnh tranh sự liên kết của estrogen với các thụ thể estrogen trong mô sinh sản. Do đó, raloxifen ngăn chặn sự sao chép của các gen có chứa yếu tố đáp ứng estrogen. Trong khi phức hợp thụ thể raloxifen-estrogen kích hoạt gen thông qua các con đường liên quan đến trình tự DNA, con đường này khác biệt với yếu tố phản ứng estrogen tại mô xương, phức hợp thụ thể raloxifen-estrogen dường như không có hoạt tính nội tại trong hoạt động phiên mã của gen trong các mô sinh sản. Tác dụng đối kháng estrogen của raloxifen là ức chế trực tiếp liên kết estrogen với thụ thể của nó, nhưng cũng có thể còn theo các cơ chế khác.

Ở phụ nữ mãn kinh, raloxifen dường như không kích thích sự phát triển nội mạc tử cung và có thể ức chế sự tăng sinh nội mạc tử cung khi nồng độ estrogen nội sinh thấp.

Raloxifen không có tác dụng chủ vận estrogen nội sinh trong mô vú.

**Được động học**

**Hấp thu:** Raloxifen được hấp thu nhanh qua đường tiêu hóa. Do