

---

## SỬ DỤNG HỢP LÝ, AN TOÀN THUỐC ỨC CHẾ BOM PROTON

*Nguồn: BPJ, số 61, tháng 6/2014*  
Nguyễn Tiến Pháp, Lương Anh Tùng dịch

Thuốc ức chế bơm proton (PPI) là một trong những thuốc được sử dụng rộng rãi nhất trong thực hành lâm sàng. PPI có hiệu quả cao trong việc làm giảm các triệu chứng gây ra do tăng tiết acid dịch vị và nhìn chung được dung nạp khá tốt. Tuy nhiên, không nên kê đơn PPI vô thời hạn mà không đánh giá lại người bệnh. PPI nên được dùng ở liều thấp nhất có hiệu quả và trong thời gian ngắn nhất có thể. Việc sử dụng “khi cần” có thể phù hợp hơn việc dùng hàng ngày với một số bệnh nhân. Bệnh nhân nên được cảnh báo về hiện tượng tăng tiết acid hồi ứng thường xuất hiện thậm chí trong vòng 4 tuần sau khi ngừng điều trị. Nhiều bệnh nhân có thể kiểm soát các triệu chứng sau khi ngừng thuốc này bằng các thuốc thay thế khác như antacid.

### Sử dụng PPI

Việc điều trị các triệu chứng liên quan đến tăng tiết acid dịch vị đã bắt đầu từ thời Hy Lạp cổ đại với việc sử dụng bột san hô (calci carbonat) để làm giảm chứng khó tiêu. Trong những năm 1970

và 1980, các thuốc đối kháng thụ thể H<sub>2</sub>, như ranitidin đã ra đời, tiếp đó là các thuốc ức chế bơm proton (PPI) có hiệu quả cao hơn trong giảm tiết acid dịch vị. Hiện PPI đã thay thế phần lớn các thuốc đối kháng thụ thể H<sub>2</sub> trong thực hành, giúp

cải thiện chất lượng cuộc sống cho nhiều bệnh nhân. Lợi ích này là nguyên nhân khiến PPI được dùng rộng rãi hơn trong chăm sóc sức khỏe ban đầu so với các nhóm thuốc khác trong điều trị các bệnh lý liên quan đến tăng tiết acid dịch vị.

Năm 2013, trong 1000 bệnh nhân đăng ký điều trị, có 428 người được kê đơn omeprazol, khiến omeprazol trở thành thuốc được kê đơn phổ biến thứ ba tại New Zealand. Số bệnh nhân được kê đơn PPI tăng đều đặn trong 5 năm vừa qua. Trong năm 2013, các cơ sở y tế ở New Zealand đã chi 4,28 triệu đô la cho riêng viên nang omeprazol, trong đó, hơn 1/4 chi phí dành cho viên nang omeprazol 40 mg, dạng bào chế có hàm lượng cao nhất có sẵn trên thị trường của hoạt chất này.

### Các PPI chính sử dụng trong thực hành lâm sàng

Ở New Zealand, có 3 thuốc PPI được bảo hiểm xã hội chi trả hoàn toàn trong Danh mục thuốc: omeprazol, lansoprazol và pantoprazol. 3 thuốc này cũng có thể mua với số lượng hạn chế, không cần kê đơn tại các hiệu thuốc. Rabeprazol hiện chưa được bảo hiểm chi trả và cần được kê đơn. Bác sĩ và dược sĩ cần tìm hiểu xem bệnh nhân có

sử dụng thuốc không kê đơn nào không trước khi cho bệnh nhân sử dụng thuốc ức chế tiết acid.

#### Các PPI được chỉ định để:

- Điều trị bệnh trào ngược dạ dày - thực quản (GORD), bao gồm cả bệnh thực quản Barrett.
- Dự phòng loét dạ dày - tá tràng liên quan đến NSAIDs.
- Điều trị loét dạ dày - tá tràng lành tính.
- Diệt *Helicobacter pylori* (phối hợp với kháng sinh).
- Điều trị hội chứng Zollinger - Ellison.

Các thuốc PPI có hiệu quả tương tự nhau khi được dùng ở liều khuyến cáo. Kết quả từ một phân tích gộp cho thấy không có khác biệt về hiệu quả giữa các PPI trong điều trị viêm thực quản. Sự sẵn có của 3 thuốc PPI được bảo hiểm chi trả giúp bệnh nhân có thể chuyển đổi dùng thuốc khác nếu gặp các tác dụng bất lợi với một PPI và có thêm lựa chọn về dạng bào chế, ví dụ: pantoprazol dạng viên nén nhỏ phù hợp hơn cho bệnh nhân khó nuốt.

#### Đặc tính dược lý của thuốc ức chế bơm proton:

PPI là các tiền thuốc. Sau khi uống, thuốc được chuyển từ dạng không có hoạt tính trở thành dạng có hoạt tính. PPI không bền trong môi trường acid nên được bào chế ở dạng bao tan trong ruột để bảo vệ thuốc. Sau khi đi qua dạ dày, màng bao sẽ tan rã tại ruột non, PPI được hấp thu vào máu nơi chúng có thời gian bán thải tương đối ngắn, khoảng 1-1,5 giờ. Hiệu quả của PPI kéo dài hơn nhiều khoảng thời gian này, do chất chuyển hóa có hoạt tính liên kết không thuận nghịch với bơm proton H<sup>+</sup>/K<sup>+</sup>-ATPase ở tế bào viền, ngăn cản sự bài xuất của các ion H<sup>+</sup> vào dịch vị trong 10-14 giờ. Tác dụng ức chế tiết acid của PPI cần ít nhất sau 5 ngày để đạt hiệu quả cao nhất. Tuy nhiên, đây là tác dụng không hoàn toàn; khoảng 1/4 số bơm proton trong mỗi tế bào viền vẫn hoạt động ngay cả khi dùng liều cao PPI.

Gastrin là hormon kích thích tế bào viền tiết acid dịch vị. Khi PPI ức chế sản xuất acid dịch vị, gastrin sẽ được giải phóng nhiều hơn để chống lại sự giảm acid của dạ dày. Gần đây, một số nghiên cứu gợi ý rằng khi ngừng sử dụng PPI, cơ thể sẽ tiếp tục sản xuất gastrin với lượng cao hơn so với trước khi điều trị, gây hiện tượng tăng tiết acid hồi ứng.

### Kê đơn PPI khi nào, như thế nào được coi là phù hợp?

Khi bắt đầu sử dụng PPI, cần trao đổi với bệnh nhân về liệu trình điều trị dự kiến, nhằm giúp họ hiểu quá trình điều trị không kéo dài vô thời hạn, trừ khi còn có chỉ định tiếp tục dùng thuốc, cũng như giúp trao đổi lại về việc hiệu chỉnh liều và ngừng điều trị dễ dàng.

Đối với đa số bệnh nhân, liều khởi đầu phù hợp là omeprazol 20 mg, 1 lần/ngày (tùy thuộc chỉ định). Với một số bệnh nhân, có thể cần tăng liều lên 40 mg (dùng hàng ngày) nếu không kiểm soát được triệu chứng, nhưng liều khởi đầu omeprazol 40 mg (1 lần/ngày) hiếm khi được chỉ định trong chăm sóc sức khỏe ban đầu. Sau đó, tùy theo

chỉ định, có thể giảm liều PPI, ví dụ: giảm liều omeprazol từ 20 mg xuống 10 mg (dùng hàng ngày), hoặc dùng "khi cần" nếu các triệu chứng đã được kiểm soát thích hợp.

#### Lưu ý:

Trước khi kê đơn PPI, cần cân nhắc các yếu tố nguy cơ liên quan đến ung thư dạ dày, do sử dụng PPI có thể che giấu các triệu chứng của bệnh này. Tỷ lệ mắc ung thư dạ dày tăng đáng kể sau tuổi 55 và có thể sớm hơn 10 năm ở người gốc châu Á.

#### Bệnh trào ngược dạ dày - thực quản (GORD)

Thuốc ức chế bơm proton được chỉ định để

điều trị các trường hợp nghi ngờ hoặc có chẩn đoán xác định GORD. Phác đồ điều trị phụ thuộc vào mức độ nặng của các triệu chứng và khả năng xuất hiện biến chứng. PPI có thể được sử dụng để:

- Thiết lập chẩn đoán GORD thông qua điều trị theo kinh nghiệm trong vài tuần.

- Giảm nhẹ triệu chứng "khi cần" ở bệnh nhân mắc GORD mức độ nhẹ hơn.

- Giảm nhẹ triệu chứng hàng ngày ở bệnh nhân có các triệu chứng nặng hơn.

Khi điều trị bệnh nhân GORD mức độ nhẹ, cần thống nhất giữa bệnh nhân và bác sĩ rằng chế độ điều trị sẽ được đánh giá định kỳ, với mục tiêu kiểm soát các triệu chứng bằng thay đổi lối sống và phụ thuộc tối thiểu vào thuốc. Liều thấp nhất có hiệu quả của PPI nên được dùng trong thời gian ngắn nhất có thể.

### **Loét liên quan đến thuốc chống viêm không steroid (NSAID)**

PPI được chỉ định để ngăn ngừa và điều trị loét, trợt xước do sử dụng NSAID ở những bệnh nhân có nguy cơ (*xem bên dưới*) và thường được chỉ định điều trị chứng khó tiêu do NSAID. PPI nên được dùng hàng ngày hơn là "khi cần" để ngăn ngừa phản ứng có hại của NSAID, bởi vì loét hay xuất huyết tiêu hóa có thể xảy ra mà không có biểu hiện khó tiêu.

*Các yếu tố nguy cơ tăng tác dụng bất lợi trên đường tiêu hóa (như thủng, loét hay chảy máu) liên quan đến việc sử dụng NSAID bao gồm:*

- Tuổi cao > 65 tuổi.
- Tiền sử gặp phản ứng có hại với NSAID.
- Sử dụng đồng thời với các thuốc có thể làm tăng tác dụng bất lợi trên đường tiêu hóa, như thuốc chống đông, thuốc chống kết tập tiểu cầu hay corticosteroid.
- Tiền sử mắc bệnh tim mạch.
- Bệnh gan.
- Bệnh thận mạn tính.
- Hút thuốc
- Nghiện rượu.

Nhiều yếu tố nguy cơ trong số này cũng là các chống chỉ định sử dụng NSAID.

PPI là biện pháp dự phòng phù hợp cho bệnh nhân đang dùng NSAID dài ngày có bất cứ yếu tố nguy cơ nào kể trên. Khuyến cáo bệnh nhân báo cáo bất cứ triệu chứng nào trên đường tiêu hóa (như ợ nóng, đi ngoài phân đen) có thể liên quan đến loét hay trợt xước. Đồng thời, cần nhắc xét nghiệm huyết sắc tố (hemoglobin) sau 1 tháng điều trị với NSAID.

Để dự phòng loét, phác đồ khuyến cáo là

omeprazol 20 mg (1 lần/ngày) trong thời gian sử dụng NSAID. Để điều trị loét dạ dày - tá tràng liên quan đến NSAID, phác đồ khuyến cáo là omeprazol 20 mg (1 lần/ngày) trong 4 tuần, có thể kéo dài hơn trong trường hợp cần thiết. Pantoprazol là lựa chọn thay thế cho cả 2 phác đồ trên nếu bệnh nhân không dung nạp omeprazol. Lansoprazol không được chỉ định để dự phòng loét ở bệnh nhân đang dùng NSAID, nhưng có thể được dùng để điều trị loét.

### **Diệt trừ *H. pylori***

Sử dụng PPI được khuyến cáo trong phác đồ bộ 3 diệt trừ *H. pylori*. Ví dụ, một liệu trình điều trị 7 ngày bao gồm:

- Omeprazol 20 mg, 2 lần/ngày; phối hợp với

- Clarithromycin 500 mg, 2 lần/ngày; và

- Amoxicillin 1 g, 2 lần/ngày (hoặc metronidazol 400 mg, 2 lần/ngày, cho người bệnh dị ứng với penicilin).

Việc khẳng định diệt trừ *H. pylori* sau khi dùng phác đồ bộ 3 không nhất thiết phải làm đối với đa số bệnh nhân. Việc này chỉ nên được cân nhắc nếu các triệu chứng tái phát, có biến chứng loét hoặc khi người bệnh có bệnh lý mắc kèm quan trọng.

### **Khi nào có thể cân nhắc ngừng sử dụng PPI?**

Nhiều bệnh nhân như bệnh nhân thực quản Barrett cần sử dụng PPI kéo dài và sẽ không phù hợp nếu ngừng thuốc. Với các bệnh nhân khác, như có tiền sử viêm loét thực quản nặng, chỉ nên cân nhắc ngừng PPI sau khi trao đổi với bác sĩ chuyên khoa tiêu hóa. Tuy nhiên, một số bệnh nhân có thể giảm liều PPI đã được kê đơn, như giảm liều omeprazol từ 20 mg (1 lần/ngày) xuống 10 mg (1 lần/ngày) hoặc chuyển sang chế độ điều trị "khi cần". Với bệnh nhân dùng PPI kéo dài, nên đánh giá lại sự cần thiết phải tiếp tục điều trị trong tất cả các lần tái khám.

Kỳ vọng của bệnh nhân lần đầu được kê đơn PPI đóng vai trò quan trọng trong việc bệnh nhân chấp thuận để nghị giảm liều hoặc ngừng PPI. Chưa có bằng chứng rõ ràng về chế độ tốt nhất để giảm liều PPI, nhưng nhìn chung, nên cân nhắc giảm liều từ từ khi đã kiểm soát được các triệu chứng. Ví dụ, một bệnh nhân được kê đơn omeprazol 20 mg, dùng hàng ngày, trong 4-6 tuần để kiểm soát triệu chứng của GORD. Bệnh nhân có đáp ứng điều trị tốt và triệu chứng được cải thiện. Sau đó, giảm liều xuống còn 10 mg, dùng hàng ngày, trong 2 tuần, rồi ngừng thuốc. Bệnh nhân được kê đơn omeprazol 20 mg dùng "khi cần" nếu các triệu chứng tái phát.

### **Tư vấn cho bệnh nhân về nguy cơ tăng tiết acid hồi ứng**

Tăng tiết acid hồi ứng có thể xảy ra khi ngừng

sử dụng PPI. Kết quả từ một nghiên cứu cho thấy hơn 40 % bệnh nhân không có triệu chứng bị khó tiêu 1 tuần sau khi kết thúc đợt điều trị 4 tuần với pantoprazol. Định lượng chỉ thị huyết thanh gợi ý có sự tiết acid 1 tuần sau khi ngừng điều trị PPI nhưng sau đó trở lại bình thường trong vòng 2 tuần.

Các triệu chứng tăng tiết acid hồi ứng, như trào ngược dạ dày - thực quản, cũng là những triệu chứng để chỉ định PPI. Do vậy, có thể điều trị củng cố nếu việc điều trị ban đầu gây ra các triệu chứng yêu cầu phải tiếp tục điều trị. Nên trao đổi với bệnh nhân về nguy cơ tăng tiết acid hồi ứng để bệnh nhân chuẩn bị sẵn sàng sau khi ngừng sử dụng PPI.

Các antacid và chất chống đầy hơi có thể có hiệu quả điều trị tăng tiết acid hồi ứng tốt nhất. Các thuốc này có thể được kê đơn như thuốc "giải nguy" và nếu có tái phát triệu chứng.

### Tính an toàn của PPI?

Tỷ lệ gặp tác dụng bất lợi liên quan đến PPI tương đối thấp. Tuy nhiên, cần trao đổi các nguy cơ này với bệnh nhân và cần nhắc giám sát định kỳ đối với các bệnh nhân có nguy cơ cao.

Tất cả các PPI đều có thể gây đau đầu và các biến cố bất lợi trên tiêu hóa, như buồn nôn, nôn, đau bụng, đầy hơi, tiêu chảy hoặc táo bón. Các biến cố bất lợi trên tiêu hóa của PPI đôi khi có thể bị nhầm lẫn với triệu chứng của GORD, làm cho bác sĩ điều trị tăng liều PPI đang dùng cho bệnh nhân vì cho rằng thuốc chưa đạt hiệu quả mong đợi. Ở mức độ ít gặp hơn, dùng PPI có thể gây khô miệng, phù ngoại vi, hoa mắt, rối loạn giấc ngủ, mệt, rối loạn cảm giác, đau khớp, đau cơ, phát ban, ngứa và viêm thận kẽ.

Chưa phát hiện mối liên quan giữa PPI và tăng tỷ lệ dị tật thai nhi trên người. Do đó, PPI được coi là an toàn trong thai kỳ. Có thể cân nhắc đến các liệu pháp khác phù hợp cho phụ nữ mang thai cần thuốc ức chế acid bao gồm antacid (calci carbonat, alginat) hoặc ranitidin trước. Nếu những thuốc này không đạt hiệu quả mong muốn thì cân nhắc sử dụng PPI.

Nên tránh dùng PPI liều cao hơn ở bệnh nhân có bệnh gan mức độ trung bình hoặc nặng, do giảm chuyển hóa ở gan có thể gây tích lũy thuốc.

### Tăng nguy cơ nhiễm trùng

Tác dụng ức chế tiết acid dịch vị của PPI làm tăng nguy cơ nhiễm trùng từ các căn nguyên ở đường tiêu hóa hay hô hấp, dù nguy cơ khá thấp. Nguy cơ cao hơn được cho là do giảm tác dụng bảo vệ dạ dày của "bức tường acid", khiến các mầm bệnh sống có thể di chuyển lên hoặc xuống trong đường tiêu hóa và xâm lấn đường

hô hấp dưới.

Nếu có thể, cần nhắc trì hoãn sử dụng PPI cho bệnh nhân có nguy cơ nhiễm trùng tăng, như bệnh nhân cao tuổi có người nhà bị cúm, bệnh nhân đang dùng kháng sinh. Chưa rõ việc ngừng sử dụng PPI tạm thời trong thời gian bệnh nhân có nguy cơ nhiễm trùng cao có đem lại lợi ích hay không.

Một phân tích gộp gồm 12 nghiên cứu, bao gồm gần 3000 bệnh nhân cho thấy điều trị ức chế tiết acid làm tăng nguy cơ nhiễm *Clostridium difficile*. Nguy cơ này tăng 1,7 lần khi dùng PPI 1 lần/ngày và tăng 2,4 lần nếu dùng nhiều hơn 1 lần/ngày. Sáu nghiên cứu đã phát hiện nguy cơ nhiễm *Salmonella*, *Campylobacter* và *Shigella* tăng cao hơn 3 lần ở bệnh nhân dùng PPI.

Một nghiên cứu khác trên 360.000 người phát hiện mối liên quan giữa việc sử dụng PPI và tăng nguy cơ viêm phổi. Nguy cơ này cũng tăng lên khi tăng liều PPI. Tỷ lệ mắc viêm phổi ở bệnh nhân dùng PPI là 2,45 trên 100 bệnh nhân - năm và ở bệnh nhân không dùng PPI là 0,6 trên 100 bệnh nhân - năm. Một nghiên cứu khác phát hiện khả năng bệnh nhân bị viêm phổi tăng 5 lần trong tuần đầu điều trị với PPI, sau đó giảm còn 1,3 lần ở bệnh nhân được điều trị từ 3 tháng trở lên.

### Kém hấp thu các chất dinh dưỡng

Acid dịch vị làm tăng độ tan của các chất ở dạng muối không tan (như calci, sắt) và giúp hấp thu các vitamin liên kết với protein (như vitamin B12). Do đó, việc giảm tiết acid dịch vị có thể làm giảm hấp thu một số chất dinh dưỡng, dẫn đến tăng tỷ lệ bệnh liên quan đến kém hấp thu. Tuy nhiên, mối liên quan này hiện vẫn còn đang tranh cãi. Ở đa số trường hợp, bệnh nhân có thể yên tâm rằng chế độ ăn uống cân bằng, đầy đủ, chứa các chất thiết yếu và chất khoáng (như calci, sắt, folat, magnesi) là đủ để loại trừ nguy cơ này.

*Dùng PPI kéo dài liên quan đến tăng nhẹ nguy cơ gãy xương.* Ủy ban Phản ứng có hại của thuốc New Zealand (MARC) lưu ý rằng mối liên quan giữa sử dụng PPI và nguy cơ gãy xương trong phần lớn các nghiên cứu là nhỏ và hiện chưa cần có biện pháp can thiệp quản lý nào liên quan đến nguy cơ này. Một nghiên cứu trên 15.000 trường hợp gãy xương liên quan đến loãng xương phát hiện tăng tỷ lệ gãy xương hông ở bệnh nhân sau 5 năm dùng PPI (tỷ số chênh lệch chỉnh = 1,62) và nguy cơ tăng thêm nếu tiếp tục điều trị trong 7 năm (tỷ số chênh lệch chỉnh = 4,55). Bệnh nhân dùng PPI nhiều hơn 7 năm cũng tăng nguy cơ gãy xương không phải xương hông (tỷ số chênh lệch chỉnh = 1,92).

Tăng nguy cơ loãng xương nên được cân

nhắc ở phụ nữ sau mãn kinh sử dụng PPI kéo dài, đặc biệt nếu bệnh nhân có các yếu tố nguy cơ khác, như tiền sử gia đình có người bị loãng xương hoặc sử dụng corticoid kéo dài. Khi đó, có thể làm giảm nguy cơ này bằng cách dùng PPI ở liều thấp nhất có hiệu quả, hoặc dùng "khi cần" nếu phù hợp.

*Hạ magnesi máu nặng liên quan đến việc sử dụng PPI* trên một số ít bệnh nhân, có thể cải thiện khi ngừng PPI. Năm 2012, Cơ quan Quản lý An toàn Thuốc và Thiết bị y tế New Zealand (Medsafe) đã khuyến cáo rằng hạ magnesi máu, và có thể giảm calci máu, là tác dụng bất lợi hiếm gặp của PPI. Omeprazol, ở mức liều 10-40 mg/ngày, là liều thường gặp nhất liên quan đến các thiếu hụt trên. Magnesi được biết đến có tác động ổn định nội môi của calci bằng cách giảm tiết hormon tuyến cận giáp, giảm đáp ứng của thận và xương với hormon tuyến cận giáp.

Bệnh nhân đang sử dụng PPI, có tiền sử nghiện rượu, có nguy cơ hạ magnesi máu tăng lên do tác dụng hiệp đồng của sử dụng ethanol mạn tính đến chức năng chuyển hóa. Sử dụng thuốc lợi tiểu, ciclosporin hoặc kháng sinh aminoglycosid đồng thời với PPI làm tăng nguy cơ hạ magnesi máu. Các triệu chứng của hạ magnesi máu thường không rõ ràng, có thể bao gồm chuột rút, yếu cơ, dễ bị kích thích hoặc lú lẫn.

Không khuyến cáo xét nghiệm magnesi định kỳ ở bệnh nhân dùng PPI. Trong trường hợp bệnh nhân đang sử dụng PPI kéo dài và có các triệu chứng không rõ nguyên nhân, tương tự các triệu chứng của hạ magnesi máu thì nên cân nhắc xét nghiệm magnesi máu. Tăng sử dụng đồ ăn giàu magnesi, ví dụ các loại hạt, rau mồng tơi, lúa mì, hoặc thực phẩm bổ sung có chứa magnesi có thể giúp cải thiện nồng độ magnesi máu trong quá trình điều trị bằng PPI.

*Thiếu hụt vitamin B12 liên quan đến sử dụng PPI ở bệnh nhân cao tuổi.* Một số nghiên cứu cho thấy PPI làm giảm hấp thu vitamin B12 trong thức ăn. Ở bệnh nhân cao tuổi có chế độ dinh dưỡng kém, đang dùng PPI kéo dài, cần cân nhắc xét nghiệm vitamin B12 định kỳ.

*Giảm natri máu liên quan đến việc sử dụng PPI gặp ở rất ít bệnh nhân,* và thường gặp hơn ở người cao tuổi.

#### **Viêm thận kẽ cấp tính liên quan đến PPI**

Tính đến tháng 6/2011, Trung tâm Theo dõi Phản ứng có hại của thuốc New Zealand (CARM) đã ghi nhận 65 trường hợp viêm thận kẽ liên quan đến việc sử dụng PPI. Viêm thận kẽ có thể dẫn đến tổn thương thận vĩnh viễn. Các triệu chứng và dấu hiệu gợi ý viêm thận kẽ bao gồm: sốt, nổi ban, tăng bạch cầu ái toan, khó chịu, đau cơ, đau khớp, giảm cân, thay đổi lượng nước tiểu, đái ra máu hoặc mù có kèm hoặc không kèm theo tăng huyết áp.

NSAID cũng được biết đến khá rõ về nguy cơ gây độc thận, do đó, nên chú ý nghi ngờ hơn khả năng viêm thận kẽ ở bệnh nhân đang sử dụng NSAID có xuất hiện các triệu chứng này. Các yếu tố nguy cơ gây viêm thận kẽ khác bao gồm kháng sinh beta lactam (penicilin, cephalosporin), sulfonamid, thuốc lợi tiểu, bệnh lý nhiễm trùng, rối loạn miễn dịch hoặc ung thư. Trong trường hợp nghi ngờ viêm thận kẽ, cần soi nước tiểu và kiểm tra chức năng thận. Bệnh nhân cũng nên được gửi khám chuyên khoa thận. Để chẩn đoán xác định viêm thận kẽ, bắt buộc phải sinh thiết thận.

#### **Tương tác thuốc**

*Quan ngại về khả năng tương tác giữa omeprazol và clopidogrel không chắc chắn có ý nghĩa lâm sàng.* MARC đã đánh giá bằng chứng về tương tác giữa PPI và clopidogrel và kết luận rằng bằng chứng hiện có cho thấy PPI có thể ảnh hưởng đến hoạt tính của clopidogrel *in vitro*, nhưng điều này chưa ngoại suy được có dẫn đến hậu quả bất lợi có ý nghĩa lâm sàng. Không cần thiết phải thay đổi chế độ điều trị cho bệnh nhân đang sử dụng đồng thời một thuốc PPI và clopidogrel. Tuy nhiên, nếu bác sĩ đang cân nhắc kê đơn PPI và clopidogrel, thì khuyến cáo nên chọn pantoprazol do ít có tác dụng ức chế enzym CYP2C19 hơn so với omeprazol và lansoprazol.

*PPI có thể làm tăng nhẹ tác dụng chống đông của warfarin* hoặc giảm tác dụng này khi ngừng PPI. Bệnh nhân đang dùng warfarin nên được đánh giá trị số INR thường xuyên hơn khi bắt đầu dùng, hoặc ngừng PPI để đảm bảo không gặp tương tác có ý nghĩa lâm sàng.

#### **Những điểm cần lưu ý về PPI:**

- Rà soát toàn bộ các bệnh nhân đang dùng PPI kéo dài và đánh giá xem có nên tiếp tục sử dụng hay có thể giảm liều PPI hay không.
- Với bệnh nhân lần đầu dùng PPI, cần trao đổi với người bệnh về thời gian điều trị dự kiến và có kế hoạch giảm liều hoặc ngừng điều trị.
- Đa số bệnh nhân trong chăm sóc sức khỏe ban đầu không cần dùng omeprazol với liều khởi đầu 40 mg/ngày (hoặc tương đương).
- Rất ít bệnh nhân cần phải dùng omeprazol với liều 40 mg, hàng ngày, kéo dài.
- Cân nhắc chế độ liều "khi cần" có phù hợp hơn cho bệnh nhân đang dùng PPI hàng ngày hay không.
- Tư vấn để bệnh nhân nắm được về nguy cơ tăng tiết acid hồi ứng có thể xảy ra khi ngừng sử dụng PPI. Trong trường hợp đó, có thể dùng thuốc kháng acid như một thuốc "giải nguy" để làm giảm các triệu chứng.