

BỆNH VIỆN ĐA KHOA BẠC LIÊU KHOA DƯỢC

Bản tin

THÔNG TIN THUỐC



SỐ 2- NĂM 2022
Văn bản lưu hành nội bộ

PHỤ LỤC

ĐIỂM TIN AN TOÀN THUỐC	1
Sai sót khi sử dụng acid tranexamic trong gây tê tủy sống: Thông tin từ ISMP Canada.....	1
Chống chỉ định, cảnh báo và thận trọng khi sử dụng Etifoxin 50 mg (streasam) do liên quan đến phản ứng trên da nghiêm trọng và tổn thương tế bào gan: Cập nhật từ ANSM (Pháp).....	2
Vitamin E có thể gây xuất huyết không? - Thông tin từ medsafe (new zealand).....	3
HƯỚNG DẪN SỬ DỤNG THUỐC	4
ĐÁNH GIÁ PHẢN ỨNG CÓ HẠI NẶNG TRÊN DA DO THUỐC	8
VAI TRÒ CỦA VITAMIN VÀ CÁC KHOÁNG CHẤT TRONG QUẢN LÝ ĐAU	14

ĐIỂM TIN AN TOÀN THUỐC

Sai sót khi sử dụng acid tranexamic trong gây tê tủy sống: Thông tin từ ISMP Canada

Vô ý tiêm nhầm acid tranexamic vào tủy sống có thể dẫn tới tổn thương đặc biệt nghiêm trọng cho người bệnh. Một cuộc rà soát đa trung tâm tại nhiều nước trên thế giới ghi nhận khoảng 50% trường hợp (n=21) tử vong liên quan đến biến cố. Các bệnh nhân sống sót thường phải chịu những ảnh hưởng kéo dài sau biến cố, bao gồm suy nhược thần kinh.

Mô tả biến cố

Một bệnh nhân được lên kế hoạch mổ phiên để phẫu thuật chỉnh hình. Trong phòng phẫu thuật, bệnh nhân được chỉ định gây tê tủy sống bằng thuốc gây tê cục bộ bupivacain nhưng bị tiêm nhầm acid tranexamic. Người bệnh cho biết họ cảm thấy đặc biệt đau đớn và có những cử động bất thường trong quá trình phẫu thuật, đồng thời bị lên cơn co giật trong phòng hậu phẫu. Tại thời điểm đó, nhóm gây mê và nhóm phẫu thuật đều không phát hiện ra sai sót. Sau đó, sai sót chỉ được phát hiện khi tiếp tục xuất hiện ở một bệnh nhân khác cũng có thực hiện thủ thuật.

Sau sự cố, bệnh nhân phải nằm liệt giường và chịu những cơn đau mạn tính đặc biệt nghiêm trọng. Người bệnh cho biết sai sót này đã ảnh hưởng lâu dài và đáng kể đến chất lượng cuộc sống của bản thân họ và gia đình.

Khuyến cáo

Vô ý sử dụng các loại thuốc tiêm tĩnh mạch qua đường thần kinh (tủy sống hoặc ngoài màng cứng) là một vấn đề đáng lo ngại trong thời gian gần đây. Rút kinh nghiệm từ sự cố này, đồng thời tham khảo các khuyến cáo trước đây nhằm giảm nguy cơ mắc sai sót, qua đó cải thiện việc sử dụng acid tranexamic an toàn.

Bảo quản và phân phối

- Bảo quản riêng các loại thuốc dùng qua đường tiêm tĩnh mạch với các loại thuốc tiêm vào tủy sống (ví dụ: thuốc gây tê cục bộ)

- Bảo quản lọ thuốc để nhân viên y tế có thể nhìn thấy nhãn trước khi lấy thuốc. Ví dụ, khi các lọ được cất trong ngăn kéo, chúng phải được nằm trên một mặt phẳng, có thể nhìn thấy nhãn, thay vì đặt thẳng đứng (chỉ có thể nhìn thấy nắp lọ).

- Thông báo mọi thay đổi trong việc cấp phát thuốc với tất cả các bên liên quan trong bệnh viện và trong các cuộc họp về an toàn thuốc tại đơn vị trước khi sản phẩm mới được phân phối.

- Tham khảo ý kiến của các bên liên quan khi cân nhắc các thay đổi của nhà phân phối thuốc để tránh khả năng đặt các loại thuốc trông giống nhau tại cùng một khu vực.

- Cân nhắc đặt các bảng chỉ dẫn bổ sung ở những nơi thích hợp (ví dụ: tủ pha chế tự động, tủ bảo quản) để truyền đạt thông tin về việc đóng gói và dán nhãn sản phẩm mới.

Sản phẩm và trang thiết bị

- Cân nhắc thực hiện các biện pháp bảo vệ bổ sung đối với các thuốc cần cảnh giác cao, bao gồm việc dán nhãn cảnh báo.

- Bổ sung cảnh báo nổi bật trên nhãn acid tranexamic có nội dung “CHỈ DÙNG TIÊM TĨNH MẠCH”.

- Xem xét gắn nhãn phụ trên nắp lọ ghi “Acid Tranexamic”.

- Sử dụng thiết bị (ví dụ: ống tiêm và ống truyền dịch) có đầu nối dành riêng cho thuốc tiêm vào tủy sống/ngoài màng cứng (ví dụ, khóa non-Luer).

- Khuyến khích các nhà phân phối thuốc cung cấp thuốc tiêm acid tranexamic ở dạng pha loãng trong một túi nhỏ để truyền tĩnh mạch, tương tự chế phẩm được bán trên thị trường các quốc gia khác.

Quy trình trong phòng phẫu thuật

- Tiến hành kiểm tra kỹ lưỡng độc lập đối với tất cả các loại thuốc sử dụng trên trục thần kinh (người thứ hai kiểm tra chéo hoặc máy đọc mã vạch).

- Đọc to nhãn thuốc kết hợp các khoảng dừng hợp lý trong quá trình kiểm tra có thể sẽ góp phần giảm thiểu nguy cơ.

- Đánh giá kịp thời các phản ứng, hành vi bất thường của bệnh nhân trong phòng phẫu thuật để xác định phản ứng có hại của thuốc hoặc sai sót trong sử dụng thuốc, đặc biệt khi thuốc được sử dụng qua tủy sống/ngoài màng cứng.

- Xây dựng phương pháp xử lý trong phòng phẫu thuật nhằm kiểm tra các lọ thuốc đã bị loại bỏ sau một sự cố nghiêm trọng, đồng thời đảm bảo tuân thủ các chính sách xử lý chất thải y tế.

- Do sự phức tạp và thay đổi trong việc bố trí phòng mổ, các quy trình và thực hành, mỗi bệnh viện sẽ cần phát triển phương pháp tiếp cận đa hướng của riêng mình để tối ưu hóa việc sử dụng an toàn acid tranexamic.

Chống chỉ định, cảnh báo và thận trọng khi sử dụng Etifoxin 50 mg (streasam) do liên quan đến phản ứng trên da nghiêm trọng và tổn thương tế bào gan: Cập nhật từ ANSM (Pháp)

Ngày 07/06/2022, ANSM khuyến cáo chống chỉ định etifoxin ở bệnh nhân có tiền sử gặp phản ứng trên da nghiêm trọng và viêm gan nặng hoặc tổn thương tế bào gan khi điều trị bằng etifoxin. Theo đó, nhân viên y tế cần hướng dẫn bệnh nhân ngừng sử dụng etifoxin và đến khám ngay lập tức nếu bệnh nhân gặp các triệu chứng sau:

- Phản ứng trên da hoặc phản ứng dị ứng nghiêm trọng.

- Vàng da, nôn mửa, mệt mỏi, đau bụng, do đây có thể là dấu hiệu của vấn đề nghiêm trọng trên gan.

- Tiêu chảy.

Trên bệnh nhân có yếu tố nguy cơ mắc rối loạn về gan, cần xét nghiệm chức năng gan trước khi bắt đầu và sau khi kết thúc điều trị bằng etifoxin.

Thông tin bổ sung

Phân tích dữ liệu cảnh giác dược cho thấy bệnh nhân có nguy cơ cao gặp một số phản ứng có hại rất hiếm gặp nhưng có thể nghiêm trọng khi được điều trị bằng etifoxin như phản ứng trên da nghiêm trọng, viêm gan nặng hoặc hủy tế bào gan, viêm đại tràng vi thể hoặc xuất huyết.

Hiện tại, chống chỉ định etifoxin trên bệnh nhân có tiền sử phản ứng trên da nghiêm trọng, gồm hội chứng quá mẫn tăng bạch cầu ái toan và có triệu chứng toàn thân (hội chứng DRESS), hội chứng Stevens-Johnson (SJS) hoặc viêm da tróc vảy toàn thân, viêm gan nặng hoặc ly giải tế bào gan khi được điều trị bằng etifoxin trước đây.

Độc tính trên da của etifoxin thường xuất hiện sau vài ngày đến một tháng. Các phản ứng trên da thường cải thiện sau khi ngừng thuốc. Chưa có báo cáo về trường hợp tử vong do phản ứng trên da nghiêm trọng trong quá trình điều trị bằng etifoxin. Do đó:

- Cảnh báo cho bệnh nhân về nguy cơ xuất hiện độc tính trên da.

- Cần theo dõi chặt chẽ để phát hiện dấu hiệu và triệu chứng trên da.

- Ngừng etifoxin ngay lập tức và không được tái sử dụng trong trường hợp xuất hiện phản ứng trên da trong thời gian sử dụng thuốc này.

Phản ứng trên gan nghiêm trọng liên quan etifoxin thường xuất hiện sau 2-4 tuần điều trị. Phản ứng có thể không biểu hiện triệu chứng và chỉ phát hiện được thông qua xét nghiệm cận lâm sàng. Cần thận trọng sử dụng trên bệnh nhân có yếu tố nguy cơ gặp vấn đề về gan, bao gồm người cao tuổi, người có tiền sử viêm gan vi rút hoặc mắc các bệnh lý về gan khác. Đối với nhóm bệnh nhân này:

- Cần làm xét nghiệm cận lâm sàng chức năng gan trước khi bắt đầu sử dụng etifoxin và sớm nhất khoảng một tháng sau khi bắt đầu điều trị.

- Ngừng thuốc ngay lập tức và không tái sử dụng etifoxin nếu bệnh nhân có rối loạn chức năng gan trong thời gian sử dụng thuốc.

Phản ứng viêm đại tràng vi thể trong thời gian sử dụng etifoxin cũng được ghi nhận sau khi thuốc lưu hành trên thị trường. Do đó, cần theo dõi chặt chẽ triệu chứng tiêu chảy trên bệnh nhân sử dụng etifoxin và ngừng sử dụng thuốc ngay lập tức nếu xuất hiện triệu chứng.

Vitamin E có thể gây xuất huyết không? - Thông tin từ medsafe (new zealand)

Nội dung chính:

- Mặc dù chưa có đầy đủ thông tin, tuy nhiên có thể giải thích nguy cơ gây xuất huyết của vitamin E bằng nhiều cơ chế:

+ Sản phẩm oxy hóa chính của alpha-tocopherol (một dạng vitamin E đường uống) là tocopheryl quinon có đặc tính chống đông máu.

+ Vitamin E có thể ức chế kết tập tiểu cầu.

- Lượng vitamin E được khuyến nghị là 10 mg/ngày đối với nam giới và 7 mg/ngày đối với nữ giới. Theo lý thuyết, sử dụng vitamin E vượt quá liều khuyến nghị có thể gây xuất huyết nghiêm trọng.

Trung tâm giám sát phản ứng có hại (The Centre for Adverse Reactions Monitoring - CARM) của New Zealand đã nhận được một báo cáo về độc tính của vitamin E. Một bệnh nhân dễ bị bầm tím hơn sau khi sử dụng thực phẩm chức năng chứa vitamin E hàm lượng cao.

Vitamin E

Vitamin E là chất chống oxy hóa tan trong dầu. Hoạt chất này có vai trò quan trọng trong việc bảo vệ các acid béo không no khỏi sự oxy hóa của các gốc tự do. Cơ thể con người không thể tự tổng hợp vitamin E mà cần bổ sung từ chế độ ăn uống, chủ yếu là từ chất béo và dầu thực vật. Dầu ô liu và dầu hướng dương có chứa hàm lượng cao alpha-tocopherol - dạng có hoạt tính sinh học chính của vitamin E.

Lượng vitamin E (alpha-tocopherol) được khuyến cáo cho người lớn ở New Zealand là 10 mg/ngày đối với nam giới và 7 mg/ngày đối với nữ giới.

Xuất huyết

Có nhiều cơ chế hợp lý về mặt sinh học cho thấy vitamin E có thể gây xuất huyết. Tocopheryl quinon - dạng oxy hóa của alpha-tocopherol - có hoạt tính chống đông máu, gây xuất huyết thông qua việc cản trở sự chuyển hóa vitamin K. Vitamin E cũng có thể gây ức chế kết tập tiểu cầu. Tuy nhiên, chưa có đầy đủ thông tin chứng minh hàm lượng vitamin E cao gây xuất huyết và ý nghĩa lâm sàng của hàm lượng vitamin E cao cũng chưa được biết rõ.

Trong báo cáo được đề cập ở trên, lượng vitamin E có trong sản phẩm cao gấp khoảng 30 lần so với liều dùng được khuyến cáo. Biến cố xảy ra sau khi sử dụng sản

HƯỚNG DẪN SỬ DỤNG THUỐC

phẩm, do đó có mối liên quan về mặt thời gian dùng thuốc và biến cố bất lợi. Vì vậy, cần xem xét đến khả năng vitamin E là nguyên nhân gây xuất huyết.

STATIN: LIỀU DÙNG KHUYẾN CÁO Ở NGƯỜI CHÂU Á

Tình huống lâm sàng Gần đây, Trung tâm DI & ADR Quốc gia đã ghi nhận 1 trường hợp bệnh nhân gặp phản ứng có hại trên cơ sau khi sử dụng rosuvastatin. Bệnh nhân nữ, 72 tuổi được chẩn đoán rối loạn lipid máu, bệnh nhân được kê đơn sử dụng rosuvastatin liều 20 mg/ngày. Sau 1 tháng sử dụng thuốc, bệnh nhân xuất hiện đau cơ bắp chân 2 bên, không đi lại được. Bệnh nhân được ngừng sử dụng thuốc và tình trạng đau cơ được cải thiện 1 tuần sau đó.

Một số nghiên cứu đã ghi nhận các chủng tộc có đáp ứng khác nhau với các thuốc nhóm statin [7]. Với bệnh nhân người Nhật Bản, liều statin thấp hơn đã chứng minh giảm nguy cơ tương đối mắc biến cố tim mạch tương tự so với người Châu Âu sử dụng statin liều cao hơn [12]. Trong thực hành lâm sàng, liều tối đa atorvastatin tại Nhật Bản được khuyến cáo là 40 mg/ngày, trong khi mức liều này tại Hoa Kỳ là 80 mg/ngày. Cơ quan Quản lý Thực phẩm và Dược phẩm Hoa Kỳ (FDA) cũng khuyến cáo giảm liều rosuvastatin ở bệnh nhân người Châu Á vì các nghiên cứu dược động học cho thấy nồng độ thuốc trong máu ở người Châu Á cao gấp 2 lần so với người da trắng khi sử dụng cùng mức liều rosuvastatin [2]. Liều tối đa các statin hiện có tại Nhật và các nước phương Tây được mô tả trong bảng 1 [11].

Bảng 1. Liều tối đa của các thuốc nhóm statin tại Nhật Bản và Hoa Kỳ

	Rosuvastatin	Pitavastatin	Atorvastatin	Simvastatin	Pravastatin	Fluvastatin
Nhật (mg)	20	4	40	20	20	60
Hoa Kỳ (mg)	40	4	80	80	80	80

Chương trình DISCOVERY được thực hiện nhằm xác định khả năng giảm biến cố tim mạch khi sử dụng rosuvastatin, bao gồm một loạt các thử nghiệm trên 14.000 bệnh nhân tại một số quốc gia [15]. Ngoài ra, hiệu quả lâm sàng trong một số nhóm quần thể khác nhau và đáp ứng của lipid huyết với rosuvastatin và atorvastatin giữa người Trung Quốc và người da trắng cũng được phân tích [5]. Nghiên cứu này so sánh tỷ lệ thay đổi LDL-C khi sử dụng rosuvastatin và atorvastatin ở bệnh nhân tăng lipid máu loại IIa hoặc IIb giữa người Trung Quốc và người da trắng, được thực hiện bằng các nghiên cứu nhỏ như DISCOVERY-Hong Kong, DISCOVERY-Châu Á, DISCOVERY-Alpha, DISCOVERY-Netherlands, DISCOVERY-PENTA, DISCOVERY-UK, DISCOVERY-Triple Country, và các cơ sở dữ liệu khác. Mức giảm LDL-C với rosuvastatin (10 mg) ở bệnh nhân người Trung Quốc lớn hơn đáng kể so với người phương Tây (-52,8% so với -40,9 đến -49,7%) trong khi không có sự khác biệt đáng kể khi sử dụng atorvastatin (10 mg). Kết quả từ một phân tích gộp cho thấy tương quan giữa liều statin và đáp ứng giảm LDL-C của rosuvastatin và atorvastatin tương tự ở người phương Tây và người Châu Á,

trong khi liều statin ở người phương Tây cao hơn người Châu Á từ 3-4 lần [8]. Trong báo cáo này, để giảm > 40% LDL-C cần sử dụng atorvastatin liều 80 mg hoặc rosuvastatin liều 40 mg ở người phương Tây, trong khi để đạt kết quả tương tự đối với người Châu Á thì mức liều tương ứng là 18,9 mg hoặc 14,1 mg. Ngoài ra, thời gian cần sử dụng statin để hạ lipid máu ở người phương Tây dài hơn đáng kể so với người Châu Á. Cụ thể, thời gian sử dụng rosuvastatin để giảm LDL-C đến mức mục tiêu ở người Châu Âu so với người Châu Á lần lượt là 24,0 và 10,3 tháng. Thời gian này với atorvastatin lần lượt là 22,0 và 7,8 tháng (Bảng 2).

Bảng 2. So sánh đáp ứng với rosuvastatin hoặc atorvastatin giữa người Châu Á và người phương Tây

	Rosuvastatin			Atorvastatin		
	Người Châu Á (N=304)	Người phương Tây (N=869)	p	Người Châu Á (N=366)	Người phương Tây (N=772)	p
LDL-C ban đầu	123,1 ± 14,6	124,2 ± 5,1	0,93	124,1 ± 12,7	129,8 ± 14,2	0,61
LDL-C sau đó	67,2 ± 13,8	61,9 ± 0,9	0,64	72,9 ± 14,2	73,1 ± 4,1	0,97
Tỷ lệ giảm LDL-C (%)	44,0 ± 4,8	49,9 ± 2,6	0,22	40,7 ± 5,5	43,0 ± 2,1	0,60
Liều statin (mg)	14,1 ± 4,9	40,0 ± 0,0	0,006	18,9 ± 2,9	80,0 ± 0,0	<0,001
Thời gian điều trị (tháng)	10,3 ± 3,7	24,0 ± 0,0	0,016	7,8 ± 2,2	22,0 ± 2,8	<0,001

Tác giả Yang và cộng sự đã phân tích gộp 36 thử nghiệm ngẫu nhiên để kiểm tra tương quan giữa đáp ứng giảm LDL-C với liều lượng của rosuvastatin ở các chủng tộc khác nhau. Kết quả cho thấy không có sự khác biệt đáng kể về mối liên quan giữa liều lượng và đáp ứng giảm LDL-C bằng rosuvastatin ở người phương Tây và người Châu Á [17]. Đối với atorvastatin, dược động học của thuốc không có sự khác biệt giữa người phương Tây và người Châu Á [3]. Đối với simvastatin, thử nghiệm Intervention Lipid tại Nhật Bản ghi nhận LDL-C giảm 26,0% khi sử dụng simvastatin liều 5 mg. Trong khi đó, người phương Tây chỉ đạt mức giảm LDL-C tương tự khi sử dụng simvastatin liều cao hơn (20-40 mg/ngày) [9].

Cơ chế cụ thể về sự khác biệt trong đáp ứng với statin giữa người Châu Á và người phương Tây chưa được làm sáng tỏ đầy đủ. Đến nay, một số nghiên cứu đã báo cáo yếu tố di truyền có liên quan đến sự khác biệt trong đáp ứng với statin và phản ứng có hại của các thuốc này, điều này có thể giải thích sự khác biệt về chủng tộc giữa người Châu Á và người phương Tây [11]. Một nghiên cứu trên toàn bộ bộ gen ở bệnh nhân được điều trị bằng simvastatin đã phát hiện được mối liên quan đáng kể giữa các đa hình đơn nucleotid (SNP) nằm trong gen SLCO1B1 trên nhiễm sắc thể số 12 và phản ứng có hại trên cơ của statin. SLCO1B1 mã hóa polypeptide vận chuyển anion hữu cơ 1B1 (OATP1B1) được biểu hiện trên màng đáy của tế bào gan và có thể tạo điều kiện cho gan hấp thu một số loại thuốc như các statin ngoại trừ fluvastatin [6].

Đa hình SLCO1B1 bao gồm hai SNP (388A>G, 521T>G) và bốn haplotype (SLCO1B1*1a, SLCO1B1*1b, SLCO1B1*5, SLCO1B1*15). SLCO1B1*1a là loại nguyên thủy, SLCO1B1*1b có 1 SNP (388A>G), SLCO1B1*5 có một SNP khác (521T>G) và SLCO1B1*15 có cả hai loại SNP. Hoạt động vận chuyển tại tế bào gan tăng ở người có SLCO1B1*1b và giảm ở người có SLCO1B1*5. Hoạt động vận chuyển giảm

đáng kể ở người mang biến thể gen *SLCO1B1**15. Tần suất 4 kiểu halotype khác nhau giữa các chủng tộc, điều này có thể ảnh hưởng đến đáp ứng với statin của các chủng tộc khác nhau (Bảng 3) [11].

Bảng 3. Sự khác biệt và tần suất 4 halotype trong gen vận chuyển thuốc ở các chủng tộc khác nhau

	Tần suất alen		
	Nhật Bản	Người Mỹ gốc Châu Âu	Người Mỹ gốc Phi
<i>SLCO1B1</i>*1a	0,33	0,61	0,22
<i>SLCO1B1</i>*1b	0,47	0,25	0,76
<i>SLCO1B1</i>*5	0	0,02	0
<i>SLCO1B1</i>*15	0,17	0,14	0,01

Yếu tố di truyền chính quyết định đến dược động học của rosuvastatin là đa hình 421C>A trong gen vận chuyển thuốc *ABCG2*. Những người mang alen biến thể có nồng độ rosuvastatin trong huyết tương cao gấp 2 lần so với những người mang kiểu gen nguyên thủy (wild-type). Tác dụng giảm LDL-C của rosuvastatin cũng bị ảnh hưởng bởi biến thể di truyền. Đa hình *ABCG2* ở người Đông Á phổ biến hơn người phương Tây, điều này dẫn tới sự khác biệt về dược động học và đáp ứng giảm lipid khi sử dụng rosuvastatin giữa hai chủng tộc [11].

Một phân tích di truyền quy mô lớn trên 148 SNP trong 10 gen tham gia vào quá trình sinh tổng hợp cholesterol, vận chuyển cholesterol và chuyển hóa statin đã được thực hiện [1]. Phân tích đánh giá mức giảm lipid khi sử dụng pravastatin ở 1.536 người tham gia, các chủng tộc này có 2 SNP (SNP 12 và SNP 29) trong gen mã hóa enzym HMG-CoA reductase liên quan đáng kể đến hiệu quả giảm LDL-C của pravastatin. Ở các bệnh nhân có alen hiếm ở cả 2 SNP, hiệu quả hạ cholesterol toàn phần giảm 22% và LDL-C giảm 19% so với các bệnh nhân khác.

Hầu hết phản ứng có hại của statin đều liên quan đến liều dùng. Trong đó, bệnh nhân có nguy cơ tổn thương cơ lớn hơn khi sử dụng statin liều cao hơn. Cụ thể, tỷ lệ viêm cơ ghi nhận được trong các thử nghiệm lâm sàng của simvastatin lần lượt là 0,02%; 0,07% và 0,3% khi sử dụng thuốc với các mức liều 20 mg/ngày, 40 mg/ngày và 80 mg/ngày. Tính an toàn của rosuvastatin đã được chứng minh trong một thử nghiệm ở 17.802 người trưởng thành khỏe mạnh. Kết quả nghiên cứu cho thấy độc tính trên cơ của rosuvastatin với liều 20 mg/ngày tương tự giả dược [13]. Tuy nhiên, trường hợp bệnh nhân bị tiêu cơ vân khi sử dụng rosuvastatin liều cao (40 mg) đã được báo cáo, đặc biệt ở bệnh nhân có nguy cơ mắc bệnh cơ. FDA khuyến cáo nên cân nhắc khởi đầu điều trị rosuvastatin ở mức 5 mg/ngày, đồng thời chỉ sử dụng liều lên đến 20 mg/ngày khi chưa đạt mục tiêu điều trị LDL-C với các mức liều thấp hơn ở bệnh nhân người Châu Á [2]. Từ Thông tin sản phẩm của rosuvastatin lưu hành tại Anh cũng chống chỉ định sử dụng liều 40 mg với bệnh nhân người Châu Á [10]. Gần đây, Cục Quản lý Dược Việt Nam cũng đã có quyết định số 186/QĐ-QLD ngày 19/04/2022 về việc thu hồi Giấy đăng ký lưu hành thuốc, thu hồi thuốc lưu hành trên thị trường các thuốc chứa hoạt chất rosuvastatin 40 mg. Khuyến cáo chẩn đoán và điều trị lipid máu của Hội Tim mạch học Việt Nam 2015 hướng dẫn liều dùng của một số statin theo mức độ hạ LDL-C được trình bày trong Bảng 4 [4].

Bảng 4. Liều dùng statin

Liệu pháp statin cường độ cao (mg/ngày)	Liệu pháp statin cường độ trung bình (mg/ngày)	Liệu pháp statin cường độ yếu (mg/ngày)
Hạ LDL-C \geq 50%	Hạ LDL-C 30% đến < 50%	Hạ LDL-C < 30%
Atorvastatin 40 mg Rosuvastatin 20 mg	Atorvastatin 10 - 20 mg Rosuvastatin 5 – 10 mg Simvastatin 20 – 40 mg Pravastatin 40 mg Lovastatin 40 mg Fluvastatin XL 80 mg Fluvastatin 40 mg Pitavastatin 2 – 4 mg	Simvastatin 10 mg Pravastatin 10 – 20 mg Lovastatin 20 mg Fluvastatin 20 – 40 mg Pitavastatin 1 mg

Phản ứng có hại liên quan đến cơ của statin vẫn là phản ứng có hại quan trọng – một trong những nguyên nhân chính dẫn đến không tuân thủ và/hoặc ngừng điều trị, góp phần gây ra biến cố tim mạch [16]. Các hội chứng liên quan đến cơ khi sử dụng statin bao gồm đau cơ, viêm cơ, yếu cơ, tổn thương cơ. Khi xuất hiện triệu chứng trên cơ, có thể đánh giá mối liên quan giữa thuốc và phản ứng có hại dựa vào thang điểm SAMS-CI (Statin-Associated Muscle Symptom Clinical Index) (Hình 1) [14]. Để xử trí phản ứng cần ngừng sử dụng statin, đánh giá các nguyên nhân khác có thể dẫn tới phản ứng và xem xét thời gian cải thiện phản ứng. Tùy thuộc vào số điểm SAMS-CI và tình trạng hồi phục sau khi ngừng thuốc, có thể khởi đầu lại bằng statin đã sử dụng với liều thấp hơn, sử dụng chế độ liều cách ngày hoặc chuyển sang loại statin khác [13].

Tài liệu tham khảo

1. Chasman D. I., Posada D., et al. (2004), "Pharmacogenetic study of statin therapy and cholesterol reduction", JAMA, 291(23), pp. 2821-7.
2. Food and Drug Administration (2022), "Crestor (rosuvastatin calcium) tablets", Labeling-Package Insert, from <https://dailymed.nlm.nih.gov/dailymed/drugInfo.cfm?setid=325a5d0e-9a72-4015-9fcd-1655fb504cee#section-14>.
3. Gandelman K., Fung G. L., et al. (2012), "Systemic exposure to atorvastatin between Asian and Caucasian subjects: a combined analysis of 22 studies", Am J Ther, 19(3), pp. 164-73.
4. Hội Tim Mạch học Việt Nam (2015), "Khuyến cáo chẩn đoán và điều trị rối loạn lipid máu, <http://vnha.org.vn/detail.asp?id=229>".
5. Hu M., Lui S. S., et al. (2013), "Do the lipid responses to rosuvastatin and atorvastatin differ between Chinese and Caucasians? Comparison of the DISCOVERY-Hong Kong study with other DISCOVERY studies", Int J Cardiol, 168(3), pp. 3071-3.
6. Ieiri I., Takane H., et al. (2006), "Genetic polymorphisms of drug transporters: pharmacokinetic and pharmacodynamic consequences in pharmacotherapy", Expert Opin Drug Metab Toxicol, 2(5), pp. 651-74.
7. Lee E., Ryan S., et al. (2005), "Rosuvastatin pharmacokinetics and pharmacogenetics in white and Asian subjects residing in the same environment", Clin Pharmacol Ther, 78(4), pp. 330-41.
8. Li Y. F., Feng Q. Z., et al. (2015), "The difference between Asian and Western in the effect of LDL-C lowering therapy on coronary atherosclerotic plaque: a meta-analysis report", BMC Cardiovasc Disord, 15, pp. 6.

9. Matsuzawa Y., Kita T., et al. (2003), "Sustained reduction of serum cholesterol in low-dose 6-year simvastatin treatment with minimum side effects in 51,321 Japanese hypercholesterolemic patients", *Circ J*, 67(4), pp. 287-94.
10. Medicines and Healthcare products Regulatory Agency (2022), "Summary of Product Characteristics: Crestor 20mg film-coated tablets", from <https://mhraproducts4853.blob.core.windows.net/docs/9f2a908d0fa4ee351f75cc3d555cc1461295ead8>.
11. Naito R., Miyauchi K., et al. (2017), "Racial Differences in the Cholesterol-Lowering Effect of Statin", *J Atheroscler Thromb*, 24(1), pp. 19-25.
12. Nakamura H., Arakawa K., et al. (2006), "Primary prevention of cardiovascular disease with pravastatin in Japan (MEGA Study): a prospective randomised controlled trial", *Lancet*, 368(9542), pp. 1155-63.
13. Robert S Rosenson MD, Steven K Baker MSc, MD (2022), "Statin muscle-related adverse events", *Uptodate*, TW Post, Uptodate, Waltham, MAa.
14. Rosenson R. S., Miller K., et al. (2017), "The Statin-Associated Muscle Symptom Clinical Index (SAMS-CI): Revision for Clinical Use, Content Validation, and Inter-rater Reliability", *Cardiovasc Drugs Ther*, 31(2), pp. 179-186.
15. Schuster H., Fox J. C. (2004), "Investigating cardiovascular risk reduction--the Rosuvastatin GALAXY Programme", *Expert Opin Pharmacother*, 5(5), pp. 1187-200.
16. Stroes E. S., Thompson P. D., et al. (2015), "Statin-associated muscle symptoms: impact on statin therapy-European Atherosclerosis Society Consensus Panel Statement on Assessment, Aetiology and Management", *Eur Heart J*, 36(17), pp. 1012-22.
17. Yang J., Li L. J., et al. (2011), "Race differences: modeling the pharmacodynamics of rosuvastatin in Western and Asian hypercholesterolemia patients", *Acta Pharmacol Sin*, 32(1), pp. 116-25.

ĐÁNH GIÁ PHẢN ỨNG CÓ HẠI NẶNG TRÊN DA DO THUỐC

Các phản ứng có hại nặng trên da (SCAR) bao gồm hội chứng Stevens-Johnson (SJS), hoại tử thượng bì nhiễm độc (TEN) và hội chứng phát ban mụn mủ lan tỏa cấp tính (AGEP). Các dạng tổn thương da này là một loại phản ứng quá mẫn muộn và có thể đe dọa tính mạng của người bệnh. Để đánh giá các phản ứng có hại nặng trên da, cần khai thác kỹ tiền sử lâm sàng và làm xét nghiệm để xác định loại thuốc gây dị ứng và đánh giá tình trạng dị ứng. Các thuốc thường gây ra phản ứng là allopurinol, kháng sinh và thuốc chống co giật. Test áp bì và test nội bì giúp phát hiện các phản ứng dị ứng, tuy nhiên độ nhạy và độ đặc hiệu của các loại test da trong trường hợp phản ứng nặng trên da còn hạn chế. Nếu xét nghiệm cho kết quả âm tính hoặc không kết luận được, bệnh nhân cần tránh sử dụng các loại thuốc nghi ngờ gây dị ứng và bất kỳ loại thuốc nào có cấu trúc hoá học tương tự trong tương lai. Phải cân nhắc lợi ích-nguy cơ trước khi quyết định dùng lại thuốc. Ngoài ra, cần thận trọng khi sử dụng một thuốc có nguy cơ gây phản ứng chéo ở những bệnh nhân đã từng gặp phản ứng có hại nặng trên da.

Giới thiệu

Ban da có thể xảy ra trong thời gian dùng thuốc. Có nhiều nguyên nhân gây ban da, bao gồm phản ứng quá mẫn do thuốc. Phản ứng dị ứng thuốc xảy ra khi hệ miễn dịch bị "kích hoạt" bởi một thuốc. Các phản ứng dị ứng này không thể được dự đoán trước và không nhất thiết phụ thuộc liều dùng. Phản ứng quá mẫn nhanh xảy ra ngay sau khi dùng thuốc và có cơ chế thông qua trung gian IgE. Ngược lại, các phản ứng có hại nặng trên da thường là các phản ứng quá mẫn muộn và được cho là thông qua các tế bào lympho T.

Các phản ứng dị ứng qua trung gian miễn dịch này gây tổn thương nặng cho da và các cơ quan nội tạng, đồng thời làm tăng tỷ lệ mắc bệnh, tỷ lệ tử vong cả ngắn hạn cũng như lâu dài. Allopurinol, các kháng sinh và thuốc chống co giật thường liên quan đến những phản ứng có hại này.

Triệu chứng lâm sàng

Bảng 1 liệt kê các phản ứng có hại nặng trên da do thuốc, bao gồm hội chứng phát ban mụn mủ lan tỏa cấp tính (AGEP), phản ứng thuốc kèm tăng bạch cầu ái toan và triệu chứng toàn thân (DRESS, còn gọi là hội chứng quá mẫn do thuốc) và hội chứng Stevens-Johnson (SJS). Hội chứng Stevens-Johnson và hoại tử thượng bì nhiễm độc (TEN) được coi là hai dạng của cùng một tình trạng bệnh. Tỷ lệ tử vong có thể lên tới 30-50%. Hội chứng Stevens-Johnson và hoại tử thượng bì nhiễm độc được xác định dựa trên phần trăm diện tích bề mặt cơ thể bị tổn thương.

- SJS: 1-10%
- SJS/TEN overlap (thể trung gian): 10-30%
- TEN: > 30%

Một số triệu chứng lâm sàng làm tăng mức độ nghi ngờ về phản ứng có hại nặng trên da, bao gồm các vết bầm tím, sưng mắt, phỏng rộp và bong tróc da, tổn thương tại niêm mạc, nổi hạch, sốt, các xét nghiệm huyết học và sinh hóa bất thường. Bất kỳ triệu chứng nào kể trên xuất hiện, cần lập tức đến bệnh viện.

Bảng 1 - Các xét nghiệm chẩn đoán và thang điểm đánh giá các phản ứng quá mẫn muộn do thuốc

	Hội chứng phát ban mụn mủ lan tỏa cấp tính (AGEP)	Phản ứng tăng bạch cầu ái toan và các triệu chứng toàn thân do thuốc (DRESS)	Hội chứng Stevens-Johnson/ hoại tử thượng bì nhiễm độc (SJS/TEN)
Triệu chứng lâm sàng	Các mụn mủ vô trùng, không nang trên nền ban đỏ lan rộng, sốt và kết quả xét nghiệm bất thường*	Ban đỏ giống mề đay hoặc ban tím, phù mắt và chân tay, viêm hạch bạch huyết, sốt, kết quả xét nghiệm bất thường* và ảnh hưởng đến các cơ quan nội tạng	Hoại tử da, bong da từng mảng và phỏng rộp niêm mạc kèm theo các biểu hiện toàn thân nghiêm trọng
Các thuốc thường gặp	Kháng sinh (penicillin, cephalosporin) Thuốc kháng nấm Khác (diltiazem, thuốc giảm đau)	Thuốc chống co giật Kháng sinh (sulfonamid kháng khuẩn, vancomycin, minocyclin) Allopurinol	Allopurinol Thuốc chống co giật Sulfonamid kháng khuẩn Nevirapin NSAID Thuốc kháng lao
Các thang điểm đánh giá			
Khả năng mắc phải	Thang AGEP	Thang RegiSCAR	Không áp dụng
Quan hệ nhân quả	Thang Naranjo	Thang Naranjo	Thang ALDEN Thang Naranjo
Tiên lượng tử vong			Thang SCORTEN

Các xét nghiệm chẩn đoán			
Test áp bì	Có chỉ định	Có chỉ định	Có chỉ định
Test nội bì	Có chỉ định	Có chỉ định	KHÔNG chỉ định
Test đường uống	KHÔNG chỉ định	KHÔNG chỉ định	KHÔNG chỉ định

* *Kết quả xét nghiệm bất thường bao gồm các giá trị sinh hóa bất thường như tăng nồng độ creatinin và enzym gan (AST, ALT), hoặc các giá trị huyết học bất thường như tăng bạch cầu ái toan và tăng bạch cầu trung tính. RegiSCAR: Cơ quan giám sát của Châu Âu về các phản ứng có hại nặng trên da Naranjo: thang đánh giá mối liên quan giữa thuốc nghi ngờ và phản ứng có hại ALDEN: thang đánh giá mối liên quan của thuốc nghi ngờ và hội chứng SJS/TEN SCORTEN: thang đánh giá mức độ nặng của hội chứng TEN*

Các phản ứng khác do thuốc

Phản ứng dị ứng nhẹ trên da phổ biến nhất là ban đỏ hay phát ban dạng sởi. Triệu chứng gồm các mảng tổn thương rất đỏ trên da, lan rộng hoặc tập trung, có thể kèm theo ngứa và tăng nhẹ bạch cầu ái toan.

Ban đỏ nhiễm sắc cố định có đặc điểm là các vết tổn thương màu đỏ sẫm, kèm theo cảm giác bỏng rát hoặc ngứa. Những tổn thương này có thể xuất hiện lại ở những vùng tương tự khi tái sử dụng thuốc. Các mụn nước cũng xuất hiện tại những vị trí đó sau khi dùng lại thuốc nghi ngờ.

Một phản ứng khác là hội chứng dạng ban đỏ đối xứng, xen kẽ do thuốc (SDRIFE) hay còn gọi là hội chứng khi đầu chó. Đây là hiện tượng phát ban tại các nếp gấp, ở vùng háng, cơ quan sinh dục cũng như ở vùng mông và quanh hậu môn.

Mặc dù không phải là các phản ứng có hại nặng trên da, tổn thương gan do thuốc và viêm thận kẽ cấp tính là các ví dụ cho thấy tình trạng bệnh nặng ở một hệ cơ quan cũng có thể gây ra mẩn ngứa trên da.

Một bệnh đa hệ thống khác liên quan đến thuốc là hội chứng quá mẫn với abacavir, với đặc trưng bởi các triệu chứng như mẩn ngứa, sốt và rối loạn tiêu hóa thường xuất hiện trong các tuần đầu tiên dùng thuốc.

Các công cụ chẩn đoán

Một số công cụ đã được xây dựng nhằm thiết lập mối liên hệ tới một loại phản ứng nhất định (Bảng 1), như công cụ giúp chẩn đoán hội chứng phát ban mụn mủ lan tỏa cấp tính, hội chứng DRESS và hội chứng Stevens-Johnson hoặc hoại tử thượng bì nhiễm độc.

Trong một số trường hợp tổn thương da không điển hình, có thể thực hiện sinh thiết da. Tuy nhiên, không có tiêu chí mô học xác định giúp chẩn đoán các phản ứng do thuốc và sinh thiết da có thể không loại trừ được các nguyên nhân khác gây phản ứng, có tác dụng hỗ trợ chứ không mang tính chất quyết định.

Đánh giá mối quan hệ nhân quả

Do bệnh nhân thường dùng nhiều loại thuốc, nên việc đánh giá mối quan hệ giữa thuốc nghi ngờ và các phản ứng có hại nặng trên da có thể là một thách thức. Việc đánh giá ban đầu bao gồm việc xây dựng được lộ trình sử dụng thuốc theo tiền sử của bệnh nhân, và rà soát chi tiết tất cả các thuốc mà bệnh nhân bắt đầu sử dụng trong vòng 6-8 tuần trước khi phản ứng xảy ra. Nhìn chung, các thuốc được bắt đầu từ trước 8 tuần hiếm khi có liên quan đến phản ứng. Những tác nhân thường gặp bao gồm:

- Thuốc kháng sinh và thuốc kháng nấm với hội chứng AGEP;
- Thuốc chống co giật với hội chứng DRESS;
- Allopurinol với hội chứng Stevens-Johnson hoặc DRESS (Bảng 1).

Một số phản ứng có hại nặng trên da xuất hiện với các triệu chứng cơ năng, vì vậy cần lưu ý một số thuốc dùng để điều trị các triệu chứng sớm này có thể bị hiểu nhầm là nguyên nhân gây ra phản ứng. Việc sử dụng các công cụ đánh giá mối quan hệ nhân quả của thuốc (Bảng 1) như thang Naranjo có thể giúp giảm thiểu sai sót trên. Thang điểm này đơn giản và được sử dụng rộng rãi, được dành riêng cho việc đánh giá phản ứng có hại của thuốc. Kết quả đánh giá thang Naranjo ở mức 4-5 điểm có nghĩa phản ứng có hại có thể do thuốc gây ra.

Những công cụ này giúp phân loại các thuốc có khả năng liên quan cao nhất, xem xét theo loại thuốc, sự hợp lý về mặt thời gian và các nguyên nhân khác có thể liên quan. Nếu việc tái sử dụng một thuốc nghi ngờ không làm xuất hiện lại triệu chứng, thuốc đó có thể được loại trừ. Tương tự, các triệu chứng lặp lại sau khi tái sử dụng thuốc làm tăng khả năng thuốc đó là tác nhân gây ra phản ứng. Nếu các dấu hiệu và triệu chứng tương tự vẫn xảy ra khi bệnh nhân không dùng thuốc, cần xem xét các yếu tố không liên quan đến thuốc để chẩn đoán phân biệt.

Một số trung tâm chuyên khoa đang phát triển các công cụ xét nghiệm mới để đo lường sự sản sinh cytokin của các tế bào lympho T được phân lập từ người bệnh đã gặp phản ứng. Các công cụ này giúp đánh giá mối liên quan của thuốc, tuy nhiên hiện mới chỉ dừng lại ở mục đích nghiên cứu.

Các xét nghiệm về dị ứng thuốc

Sau khi phản ứng cấp tính được xử lý hoàn toàn, các xét nghiệm khác nhau được thực hiện các trung tâm chuyên khoa. Những xét nghiệm này thường được thực hiện ít nhất 6 tuần sau khi tình trạng cấp tính của bệnh nhân không còn nữa hoặc sau khi liệu pháp sử dụng thuốc ức chế miễn dịch kết thúc.

Test áp bì bao gồm là sử dụng miếng dán chứa nồng độ vô trùng đã pha loãng của thuốc, dán trên da của bệnh nhân, để xem liệu phản ứng ban đầu có tái xuất hiện tại vị trí thử hay không. Đây là một phương pháp kiểm tra nhanh chóng, an toàn và có ý nghĩa lâm sàng nếu kết quả là rõ ràng. Kết quả test áp bì âm tính không loại trừ khả năng thuốc là nguyên nhân gây phản ứng. Đối với các phản ứng qua trung gian miễn dịch muộn như hội chứng Stevens-Johnson hoặc hoại tử thượng bì nhiễm độc, nên hoãn test áp bì trong vòng 6 tháng sau khi bệnh nhân hồi phục.

Test nội bì đọc kết quả muộn (48-72 giờ) có thể được thực hiện với các nồng độ không gây kích ứng khác nhau của các dạng bào chế vô trùng đang lưu hành trên thị trường. Vị trí tiêm ở cẳng tay. Giống như test áp bì, test nội bì nên được thực hiện ít nhất 4 đến 6 tuần sau phản ứng cấp tính. Khả năng phát hiện các trường hợp dị ứng thực sự của test nội bì biến thiên nhiều. Độ nhạy khi test kháng sinh dao động từ 6,6-36,3% đối với các trường hợp ban dát sẩn, tới 64-100% đối với DRESS. Theo dữ liệu ở Úc, test nội bì đã giúp nhận diện được 46-56% tác nhân là thuốc, đặc biệt đối với các trường hợp ban dát sẩn nặng và DRESS.

Các cân nhắc về tính an toàn và độ nhạy, độ đặc hiệu thấp của test nội bì và test áp bì khiến cho việc sử dụng các test này trong quản lý các phản ứng có hại nặng trên da còn hạn chế. Tuy nhiên, do chưa có nhiều công cụ chẩn đoán, test da vẫn được coi là một công cụ cần thiết trên lâm sàng để định hướng cho các bác sĩ. Kết quả test da rõ ràng sẽ giúp lựa chọn các thuốc thay thế cho những bệnh nhân có tiền sử dị ứng với nhiều dị nguyên khác nhau.

Tiêu chuẩn vàng để đánh giá dị ứng thuốc là việc tái sử dụng thuốc. Tùy thuộc vào sự sẵn có của thuốc nghi ngờ, một thuốc có thể được tái sử dụng qua đường uống, tiêm tĩnh mạch hoặc tiêm bắp. Tuy nhiên, việc tái sử dụng thuốc tồn tại rủi ro trong khi thường có

những thuốc khác để thay thế. Đa số các hướng dẫn quốc gia và quốc tế đều khuyến cáo không tái sử dụng thuốc ở những bệnh nhân có tiền sử gặp phản ứng có hại nặng trên da.

Phản ứng chéo

Phản ứng chéo là khi một người đã bị dị ứng với một thuốc trước đó sử dụng một thuốc có cấu trúc tương tự và hệ thống miễn dịch của người này nhận ra cấu trúc hóa học chung dẫn đến phản ứng dị ứng.

Dữ liệu về phản ứng chéo chỉ chủ yếu ghi nhận được về quá mẫn tức thì thay vì các phản ứng quá mẫn muộn.

Khi một bệnh nhân bị dị ứng với một thuốc và có ít lựa chọn thay thế hoặc có liên quan đến các phản ứng có hại của thuốc, nên thực hiện các test dị ứng. Có thể test da với các thuốc nghi ngờ và thuốc có khả năng gây dị ứng chéo. Nếu test da cho kết quả dương tính trên nền một phản ứng toàn thân ở mức độ nặng, cần tránh sử dụng thuốc được thử cũng như các thuốc có cấu trúc tương tự. Cách tiếp cận tương tự được khuyến cáo khi kết quả test da không chắc chắn và luôn phải cân nhắc lợi ích - nguy cơ của việc sử dụng thuốc.

Thuốc kháng sinh

Nhóm kháng sinh penicillin là ví dụ phổ biến nhất về phản ứng chéo. Tuy nhiên, không phải bị dị ứng với một kháng sinh nhóm penicillin thì sẽ gặp dị ứng với toàn bộ nhóm thuốc này. Theo các nghiên cứu về phản ứng quá mẫn muộn, trên một nhóm bệnh nhân có test áp bì hoặc test nội bì dương tính với ít nhất một thuốc thử nhóm penicillin, không có bệnh nhân nào gặp phản ứng với kháng sinh nhóm carbapenem. Sau khi tham khảo ý kiến chuyên khoa, có thể cân nhắc sử dụng carbapenem cho bệnh nhân có tiền sử gặp phản ứng nặng trên da với penicillin. Nếu phản ứng ban đầu có nguyên nhân do một aminopenicillin, khuyến cáo bệnh nhân tránh sử dụng tất cả các aminocephalosporin mang cấu trúc mạch nhánh tương tự như cefalexin và cefaclor. Sau khi đánh giá tình trạng dị ứng, những bệnh nhân này có thể dung nạp các cephalosporin khác. Cefazolin không có mạch nhánh giống với các thuốc trên và thường được dung nạp bởi bệnh nhân dị ứng với penicilin hoặc cephalosporin - tuy nhiên, dữ liệu cụ thể về các phản ứng có hại nặng trên da còn hạn chế.

Ở những bệnh nhân được cho là dị ứng với sulphonamid như sulfamethoxazol/trimethoprim, nghiên cứu cho thấy không có phản ứng chéo giữa sulphonamid kháng khuẩn (sulfasalazin và sulfamethoxazol) và các thuốc khác không có tác dụng kháng khuẩn có cấu trúc sulphonamid (acetazolamid, furosemid, celecoxib, thuốc lợi tiểu thiazid, sumatriptan, sotalol, probenecid). Các trường hợp phản ứng có hại trên da nặng cũng không xuất hiện phản ứng chéo trên. Tuy nhiên, cần thận trọng về nguy cơ xảy ra phản ứng chéo giữa dapson và sulfamethoxazol/trimethoprim.

Ngoài ra, đã có các báo cáo ghi nhận về phản ứng chéo giữa các thuốc thuộc nhóm macrolid, tetracyclin, aminoglycosid, quinolon, glycopeptid và 5-nitroimidazol.

Allopurinol

Allopurinol có thể gây ban dát sẩn và các phản ứng nặng trên da (như DRESS, hội chứng Stevens-Johnson và hoại tử thượng bì nhiễm độc) với tỷ lệ xuất hiện khoảng 2%. Thời gian khởi phát trung bình là ba tuần, tuy nhiên, một số trường hợp được báo cáo với thời gian khởi phát sau vài năm từ khi bắt đầu điều trị. Ở những bệnh nhân có chỉ định dùng thuốc hạ acid uric máu (bệnh gút, tăng acid uric máu và hội chứng ly giải khối u) và đã có phản ứng nặng với allopurinol, nên cân nhắc các loại thuốc thay thế. Một số nghiên cứu đã mô tả các phác đồ giải mẫn cảm, tuy nhiên, lợi ích - nguy cơ của những phác đồ này nên được thảo luận với bác sĩ chuyên khoa dị ứng.

Thuốc chống co giật

Bệnh nhân đã phản ứng với các thuốc chống co giật có nhân thơm như carbamazepin, oxcarbazepin, phenytoin, phenobarbital, lamotrigin, felbamat và zonisamid nên tránh tất cả các loại thuốc thuộc nhóm trên. Tuy nhiên, có bằng chứng cho thấy những bệnh nhân này dung nạp được acid valproic và các thuốc chống co giật có cấu trúc đặc trưng như benzodiazepin (ví dụ: clobazam, clonazepam) và gabapentin.

Xét nghiệm di truyền sàng lọc

Có mối liên quan di truyền cụ thể giữa các alen của kháng nguyên bạch cầu người (HLA) và các phản ứng có hại nặng trên da. Những khám phá này làm rõ về cơ chế miễn dịch của các phản ứng quá mẫn muộn và xây dựng các hướng dẫn sàng lọc và các chương trình cụ thể (Bảng 2).

Bảng 2 - Sàng lọc di truyền trong các phản ứng quá mẫn muộn do thuốc

Thuốc	Phản ứng có hại nặng trên da	Kháng nguyên bạch cầu người	Chủng tộc (% tính theo tỷ lệ alen HLA)	Sàng lọc
Abacavir	Hội chứng quá mẫn	B*57:01	5–8% người da trắng <1% người Châu Phi/ Châu Á 2,5% người Mỹ gốc Phi	Sàng lọc thường quy với bệnh nhân dương tính với HIV
Allopurinol	Hội chứng SJS/ TEN DRESS	B*58:01	9–11% người Hán (Trung Quốc) 1–6% người gốc Âu	Sàng lọc có chọn lọc. Chủ yếu sàng lọc người Hán do dữ liệu về người gốc Phi và gốc Âu chưa đầy đủ
Dapson	DRESS	B*13:01	2–20% người Trung Quốc 28% người Papua/thổ dân Úc 0,019% người Châu Âu 1,5% người Nhật Bản <2% người châu Phi và người Mỹ gốc Phi	Các chương trình sàng lọc định kỳ ở các nước Đông Nam Á có bệnh phong đang lưu hành
Carbamazepin	Hội chứng SJS / TEN	B*15:02	10–15% người Hán (Trung Quốc) <1% người Hàn Quốc, Nhật Bản <0,1% người gốc Âu	Định kỳ ở các nước Đông Nam Á
Vancomycin	DRESS	A*32:01	4% người Mỹ gốc Phi <1,5% người Đông Nam Á	Hiện tại chưa thấy vai trò rõ ràng

Các alen HLA có tỷ lệ mắc bệnh khác nhau ở các quần thể bệnh nhân khác nhau, đây là lý do tại sao một số nhóm dễ gặp các phản ứng có hại nặng trên da hơn các nhóm khác. Ví dụ, ở những người nhiễm HIV, nguy cơ quá mẫn với abacavir có thể được giảm bớt

bằng cách sàng lọc HLA-B*57: 01 trước khi kê đơn. Một số quốc gia ở Đông Nam Á thực hiện sàng lọc thường quy trước khi điều trị bằng dapson hoặc carbamazepin để phòng tránh DRESS (HLA-B*58: 01), hội chứng Stevens-Johnson và hoại tử thượng bì nhiễm độc (HLA-B*15:02) (Bảng 2). Allopurinol có liên quan đến DRESS, hội chứng Stevens-Johnson và hoại tử thượng bì nhiễm độc ở người dân tộc Hán (Trung Quốc) có alen HLA-B*58: 01. Hiện tại, việc sàng lọc gen HLA trên nhóm người này chưa có vai trò rõ ràng và chỉ tiến hành ở những người từng gặp phản ứng quá mẫn. Tuy nhiên, Hội Thấp khớp học Hoa Kỳ khuyến cáo việc sàng lọc dự phòng cho bệnh nhân gốc Hàn Quốc mắc bệnh thận mạn tính từ giai đoạn 3 trở lên và bệnh nhân người gốc Hán ở Trung Quốc hoặc Thái Lan không phụ thuộc vào chức năng thận trước khi bắt đầu dùng allopurinol. Việc bổ sung các dữ liệu về di truyền học liên quan tới các phản ứng có hại nặng trên da có thể là căn cứ để xét nghiệm HLA ngày càng trở nên hữu ích trong sàng lọc và chẩn đoán.

Kết luận

Cần khai thác kỹ tiền sử của bệnh nhân để xem xét một phản ứng trên da có thể liên quan đến thuốc hay không. Việc xác định các thuốc gây ra phản ứng nặng trên da có thể được hỗ trợ bằng các công cụ đánh giá mối quan hệ nhân quả của thuốc. Test da có thể đánh giá tình trạng dị ứng. Trong tương lai, xét nghiệm di truyền có thể giúp phòng tránh những phản ứng gây đe dọa tính mạng này.

VAI TRÒ CỦA VITAMIN VÀ CÁC KHOÁNG CHẤT

TRONG QUẢN LÝ ĐAU

(Nguồn: <https://www.uspharmacist.com/article/vitamins-and-minerals-for-pain-management>)

Tại Hoa Kỳ, đau mạn tính là một trong những nguyên nhân hàng đầu khiến người dân tìm đến các biện pháp điều trị, tình trạng này gây ảnh hưởng bất lợi đến sức khỏe và tinh thần của bệnh nhân, có thể khiến người bệnh suy nhược. Dựa trên Khảo sát phỏng vấn sức khỏe Quốc gia năm 2019, khoảng 1/5 số người trưởng thành ở Hoa Kỳ gặp các cơn đau vào hầu hết các ngày hoặc hàng ngày. Việc quản lý đau một cách hợp lý đang ngày càng được quan tâm do hậu quả và các vấn đề của việc lạm dụng và quá liều opioid. Khi các thuốc được kê đơn không làm giảm cơn đau hoặc không dễ dàng tiếp cận được, người bệnh sẽ tìm kiếm các liệu pháp điều trị thay thế. Năm 2011, đau mạn tính được ghi nhận gây hao tổn kinh phí từ 560 tỷ đến 635 tỷ đô la mỗi năm, trong đó chi phí liên quan trực tiếp đến chăm sóc sức khỏe bệnh nhân chỉ chiếm từ 261 tỷ đến 300 tỷ đô la.

Hiệp hội nghiên cứu đau quốc tế (IASP) định nghĩa đau là “Một cảm giác khó chịu, có tính chất cảm tính, đi kèm hoặc tương tự với những tổn thương thực thể hoặc tiềm tàng của các mô”. Theo định nghĩa, tình trạng đau của người bệnh và các phương pháp điều trị tối ưu tương ứng tùy thuộc vào cách phân loại đau. Có bốn cách phân loại đau phổ biến dựa trên cơ chế sinh lý bệnh (đau cảm thụ hoặc đau thần kinh), thời gian (cấp tính hoặc mạn tính), căn nguyên (ác tính hoặc không ác tính) hoặc vị trí giải phẫu. Mục tiêu của việc điều trị bất kỳ loại đau nào là cải thiện chất lượng cuộc sống, chức năng hoạt động và sự thoải mái của người bệnh.

Trong suốt 3 thập kỷ qua, cách tiếp cận và quản lý đau đã trở thành một lĩnh vực trọng tâm chính. Vào những năm 1990, việc đánh giá và điều trị đau không đầy đủ được coi là một tình trạng y tế khẩn cấp và xem như “dấu hiệu quan trọng thứ 5” (ngoài 4 dấu hiệu sinh tồn chính: nhiệt độ, mạch, hô hấp và huyết áp). Với nỗ lực trong việc quản lý đau và

sự xuất hiện của các sản phẩm thuốc mới, việc kê đơn opioid rộng rãi đã dẫn đến một cuộc “khủng hoảng opioid” toàn cầu. Để giải quyết tình trạng này, các nghiên cứu và hướng dẫn điều trị đã xác định các phương thức quản lý đau thay thế. Hầu hết các hướng dẫn điều trị gần đây và các báo cáo thực hành ca lâm sàng tốt đã khuyến cáo quản lý đau theo hướng cá thể hóa, đa mô thức và toàn diện bao gồm thuốc, liệu pháp phục hồi, thủ thuật can thiệp, phương pháp tiếp cận hành vi - sức khỏe cũng như trị liệu hỗ trợ và tích hợp. Tuy nhiên, hạn chế của các tài liệu này là thiếu bàn luận về vai trò của vitamin và khoáng chất trong việc quản lý đau. Theo một cuộc khảo sát được thực hiện vào năm 2002, hơn một phần ba số người Mỹ sử dụng trị liệu hỗ trợ và thay thế. Bởi các dược sĩ thường là những nhân viên y tế có thể đưa ra những tư vấn ban đầu về thuốc không kê đơn khi người bệnh tìm đến các giải pháp điều trị y tế nhằm giải quyết tình trạng đau. Do đó, nhận thức về vai trò có thể có của các tác nhân này trong việc quản lý đau đóng vai trò quan trọng.

ĐAU THẦN KINH

Tổ chức IASP định nghĩa đau thần kinh là "đau do tổn thương hoặc bệnh của hệ thần kinh giao cảm". Tình trạng này có thể do một số căn nguyên bao gồm đái tháo đường, ung thư, nghiện rượu mạn tính, nhiễm vi rút herpes zoster, tổn thương dây thần kinh, nhiễm độc thuốc và các tổn thương hệ thần kinh trung ương như tai biến mạch máu não, chấn thương tủy sống và bệnh lý đa xơ cứng. Các chiến lược điều trị đầu tay bằng thuốc hiện nay bao gồm thuốc ức chế tái hấp thu serotonin-noradrenalin (venlafaxin và duloxetine), thuốc chống trầm cảm ba vòng, thuốc chống co giật (gabapentin và pregabalin). Với bản chất phức tạp của đau thần kinh và sự đa dạng của các triệu chứng, tỷ lệ đau thần kinh có thể lên tới 10% dân số, do đó nhu cầu về các phương pháp điều trị mới ngày càng tăng kéo theo sự chú ý nghiên cứu về bổ sung vitamin.

Vitamin B12

Các mô hình thực nghiệm trên động vật đã chỉ ra một số cơ chế tác dụng của vitamin B12 giúp giảm đau thần kinh ở người (BẢNG 1). Một tổng quan hệ thống gần đây gồm 325 bài báo cho thấy các nghiên cứu chỉ ra sử dụng vitamin B12 có hiệu quả nhất trong điều trị bệnh thần kinh ngoại biên là đau thần kinh sau zona (PHN), bệnh lý thần kinh ngoại biên do đái tháo đường và bệnh lý thần kinh ngoại biên liên quan đến rượu. Tổng quan không ghi nhận nghiên cứu bác bỏ công dụng của vitamin B12 đối với chứng đau thần kinh.

Vitamin B12 có tác động tích cực đến việc tái tạo các tế bào thần kinh thông qua phát triển các sợi trục, tốc độ dẫn truyền thần kinh và sự biệt hóa tế bào Schwann.

Vitamin B12 có thể ức chế tổng hợp enzym COX (cyclooxygenase) và prostaglandin.

Vitamin B12 làm giảm nồng độ homocystein trong máu, qua đó thúc đẩy quá trình tổng hợp các chất dẫn truyền thần kinh (noradrenalin và 5-hydroxytryptamin) có thể có vai trò giảm đau

Vitamin B12 có thể ức chế cảm giác đau thông qua TRPV1 (kênh cation không chọn lọc có chủ yếu ở các neuron cảm thụ đau), hoạt tính của TRPV1 giảm khi tiếp xúc với nhiệt, acid và capsaicin.

Bệnh thần kinh ngoại biên do đái tháo đường: Tăng đường huyết (và tăng lipid máu) làm tăng sản xuất các gốc oxy hóa hoạt động (ROS), các sản phẩm glycat hóa bền vững (AGEs) và các loại đường không hòa tan như sorbitol. Các sản phẩm này gây ra tổn thương tế bào và tạo môi trường tiền viêm, đặc biệt ảnh hưởng đến các tế bào thần kinh ngoại vi. Mặc dù việc sử dụng vitamin B12 cho bệnh thần kinh ngoại biên do đái tháo đường có xu hướng tăng, nhưng bằng chứng ủng hộ là không đầy đủ vì hầu hết các thử nghiệm nghiên cứu thiếu thời gian theo dõi hoặc cỡ mẫu chưa đủ lớn và không có nhóm

giả dược (placebo) để so sánh. Ngoài ra, nhiều nghiên cứu trong số này tập trung vào việc sử dụng bổ sung vitamin B12 có phối hợp với các thuốc gabapentinoid (gabapentin, pregabalin) và các vitamin nhóm B khác, do đó gây hạn chế cho việc đánh giá hiệu quả đơn lẻ của vitamin B12.

Đau thần kinh sau zona (PHN): PHN là cơn đau dai dẳng kéo dài trên 4 tháng sau phát ban của bệnh zona do vi rút Herpes zoster gây ra. Tình trạng viêm gây ra bởi vi rút làm xơ hóa các sợi trục thần kinh khiến chúng hoạt động phóng điện một cách tự phát, ngẫu nhiên và biểu hiện phản ứng không tương xứng với các kích thích, dẫn đến tăng nhạy cảm ở các cơ quan ngoại vi và có cảm giác đau cả khi không có kích thích gây đau (chứng loạn cảm giác), có khả năng gây đau kéo dài kể cả khi không còn tổn thương mô. Năm thử nghiệm ngẫu nhiên, có đối chứng được đưa vào tổng quan hệ thống cho thấy vitamin B12 rất hữu ích (dù được sử dụng đơn trị liệu hay đóng vai trò là liệu pháp bổ trợ) đối với PHN không phụ thuộc vào vị trí biểu hiện cơn đau.

Bệnh thần kinh ngoại biên liên quan đến rượu: Sự thiếu hụt vitamin do nghiện rượu mạn tính dẫn đến các biến chứng hủy myelin của các tế bào thần kinh ngoại vi và làm chậm dẫn truyền thần kinh do nhiễm độc thần kinh gây ra bởi rượu. Các triệu chứng thường đối xứng và xa, bao gồm dị cảm, chuột rút, yếu và đau. Bổ sung vitamin trong trường hợp này sẽ giúp giảm các biến chứng đó. Việc bổ sung vitamin B12 có thể mang lại lợi ích trong việc cải thiện cơn đau.

Kẽm

Cơ chế bệnh sinh của bệnh lý thần kinh ngoại biên do hóa trị liệu (CIPN) chưa được xác định rõ ràng, giả thuyết cơ chế có thể liên quan đến sự thoái hóa sợi trục do tiếp xúc lâu dài với các tác nhân hóa trị liệu. Một nguyên nhân có thể là do sự gia tăng các gốc oxy hóa tự do (ROS) từ các thuốc hóa trị liệu, vì vậy việc sử dụng các chất chống oxy hóa để điều trị hoặc ngăn ngừa CIPN đang được tiếp tục nghiên cứu. Bảng câu hỏi dựa trên Nghiên cứu về Chế độ ăn uống, Tập luyện, Lối sống và Tiên lượng Ung thư (DELCaP) đã cho thấy mối tương quan giữa việc sử dụng vitamin tổng hợp với giảm tỷ lệ mắc CIPN ở bệnh nhân ung thư vú giai đoạn I-III có sử dụng doxorubicin, cyclophosphamid và paclitaxel. Tuy nhiên nguy cơ giảm đáng kể tỷ lệ mắc CIPN không có ý nghĩa thống kê ở nhóm chỉ bổ sung một loại vitamin. Một nghiên cứu trên mô hình chuột với CIPN gây ra bởi paclitaxel đã ghi nhận có sự giảm nhạy cảm đau tại chỗ phụ thuộc vào liều lượng sau khi dùng kẽm trong tối đa 4 ngày. Nghiên cứu này cho thấy sự bổ sung kẽm ngoại sinh có tác dụng ức chế TRPV1 (một protein vận chuyển cation không chọn lọc), do đó ngăn chặn sự nhạy cảm do paclitaxel gây ra đối với các thụ thể ngoại vi. Nghiên cứu Pathways cho thấy phụ nữ bắt đầu sử dụng kẽm và các chất chống oxy hóa khác sau khi được chẩn đoán có nguy cơ mắc CIPN cao hơn người không được chẩn đoán từ 2 đến 3 lần trong 6 tháng theo dõi. Như vậy, cần có các nghiên cứu sâu hơn về việc sử dụng kẽm để điều trị CIPN trước khi có bất kỳ thay đổi nào đối với các khuyến cáo điều trị.

Vitamin E

Vitamin E, là một chất chống oxy hóa tan trong dầu quan trọng. Mối liên quan giữa vitamin E và vai trò của các gốc oxy hóa tự do (ROS) trong đau thần kinh vẫn đang được nghiên cứu. Năm 2006, một nghiên cứu trên mô hình chuột đã kết luận rằng sử dụng vitamin E - tiêm một lần duy nhất, liều cao (0,1, 1 hoặc 5 g/kg, không có liều tương đương ở người do sự khác biệt về tỷ lệ chuyển hóa giữa các loài) hoặc liều thấp lặp lại hàng ngày (50 hoặc 100 mg/kg, tương đương với 3g ở người nặng 60kg) làm giảm các biểu hiện liên quan đến loạn cảm đau cơ học. Tương tự như kết quả của nghiên cứu DELCaP, một thử nghiệm lâm sàng giai đoạn III trên bệnh nhân ung thư đang điều trị bằng hóa chất (gây độc thần kinh) cho thấy không có sự khác biệt về tỷ lệ mắc CIPN bất

kê có sử dụng vitamin E hay không. Các nhà nghiên cứu nhận thấy có sự giảm nhẹ thời gian đau thần kinh ở những bệnh nhân dùng 400 mg vitamin E hai lần mỗi ngày; tuy nhiên, họ cũng lưu ý rằng liều lượng như vậy có thể quá thấp để đạt được lợi ích đáng kể. Một thử nghiệm ngẫu nhiên, có đối chứng so sánh việc bổ sung vitamin E với giả dược (placebo) như là liệu pháp hỗ trợ cho phác đồ điều trị đau chuẩn ở bệnh thần kinh do đái tháo đường đã đưa ra kết luận vitamin E có hiệu quả trong việc giảm một số cơn đau, nhưng không ghi nhận sự cải thiện về chất lượng cuộc sống.

ĐAU MẠN TÍNH

Theo IASP, đau mạn tính là "cơn đau dai dẳng hoặc tái phát trong hơn 3 tháng." Các nguyên tắc về việc điều trị đau thần kinh và đau mạn tính có thể tương tự nhau, vì một số dạng đau thần kinh có thể trở thành đau mạn tính. Các lựa chọn điều trị ưu tiên hàng đầu là các biện pháp không dùng thuốc (chế độ ăn uống, tập thể dục, thay đổi hành vi, lối sống) và kê đơn thuốc giảm đau không opioid. Tuy nhiên, do tính chất của đau mạn tính, nhiều bệnh nhân đã được kê đơn opioid. Đau mạn tính là nguyên nhân hàng đầu gây mất khả năng hoạt động ở người Mỹ trưởng thành, do đó các phương pháp điều trị thay thế cũng được thúc đẩy đáng kể, bao gồm việc nghiên cứu về vitamin và khoáng chất.

Vitamin C

Sự thiếu hụt vitamin C (nồng độ trong huyết tương $<11 \mu\text{mol/L}$) biểu hiện của chứng đau cơ liên quan đến bệnh Scorbut và đau khớp ở đầu gối, cổ tay và mắt cá chân do chảy máu từ lòng mạch vào các mô cơ xương. Sự thiếu hụt vitamin này rất hiếm xảy ra ở các nước phát triển ($<6\%$ ở Mỹ), đối tượng bị ảnh hưởng chủ yếu là các bệnh nhân người cao tuổi, bệnh nhân ung thư và các bệnh nhân nặng. Việc sử dụng vitamin C đã được chứng minh là có hiệu quả nhất định trong việc quản lý đau.

Hội chứng đau cục bộ phức hợp (CRPS): Nhiều thử nghiệm ngẫu nhiên, có đối chứng đã chứng minh rằng việc bổ sung vitamin C làm giảm tỷ lệ mắc CRPS ở bệnh nhân phẫu thuật cổ tay và mắt cá chân, với liều lượng hiệu quả nhất là 0,5 g trở lên mỗi ngày. Mức liều này cũng được dùng dự phòng viêm xương khớp ở những bệnh nhân có phẫu thuật thay thế khớp, những bệnh nhân này sau đó đều không mắc CRPS.

Bệnh viêm khớp dạng thấp và viêm xương khớp: Những bệnh nhân bị viêm khớp dạng thấp có lượng vitamin C trung bình thấp hơn khoảng một nửa so với những người khỏe mạnh. Một nghiên cứu ghi nhận tổng số cơn đau ở một bệnh nhân viêm khớp dạng thấp giảm sau khi truyền vitamin C liều cao hai lần mỗi tuần. Một nghiên cứu khác trên bệnh nhân viêm xương khớp sử dụng canxi ascorbat 1g đường uống mỗi ngày cho thấy mức độ giảm đau chỉ bằng 50% so với khi dùng thuốc chống viêm không steroid (NSAIDs). Điều đó cho thấy ở những bệnh nhân có bệnh xương khớp, việc dùng vitamin C đường tiêm mang lại hiệu quả hơn so với đường uống.

Đau do phẫu thuật chỉnh hình: Vitamin C có tác dụng điều tiết đến sự hình thành xương và collagen. Một nghiên cứu trên 16 bệnh nhân mắc bệnh Paget xương cho thấy có tình trạng đau có cải thiện sau khi uống vitamin C 3g/ngày trong 2 tuần. Tuy nhiên, so với điều trị bằng calcitonin, hiệu quả giảm đau của vitamin C trên bệnh lý này thấp hơn.

Đau thần kinh sau zona (PHN): Nồng độ vitamin C trong huyết thanh ở bệnh nhân mắc bệnh Zona thấp hơn nhiều so với người khỏe mạnh và điều này làm tăng nguy cơ bị đau sau Zona (PHN). Các thử nghiệm ngẫu nhiên, có đối chứng cho thấy sử dụng vitamin C đường tiêm làm giảm tỷ lệ mắc PHN và giảm đau kéo dài.

Đau do ung thư: Bệnh nhân ung thư thường có nhu cầu vitamin C cao và lưu lượng tuần hoàn thấp hơn những người khỏe mạnh. Các nghiên cứu dựa trên bảng câu hỏi kiểm tra chất lượng cuộc sống cho thấy tình trạng đau đã cải thiện đáng kể ($> 30\%$) sau khi dùng vitamin C theo đường uống hoặc đường tiêm.

Giảm nhu cầu về opioid: Bệnh nhân sử dụng opioid giảm các triệu chứng cai nghiện khi dùng kèm vitamin C. Một vài nghiên cứu cũng cho thấy những bệnh nhân này cần dùng opioid (tính tương đương theo morphin) ít hơn so với những bệnh nhân không sử dụng cùng vitamin C.

Vitamin D

Sự thiếu hụt vitamin D có liên quan đến một số nguyên nhân gây đau mạn tính, bao gồm bệnh đái tháo đường típ 1, tăng huyết áp, hội chứng chuyển hóa, thiếu máu cơ tim cục bộ, ngã, gãy xương, trầm cảm và ung thư. Các nghiên cứu gần đây cũng cho thấy mối liên quan giữa sự thiếu hụt vitamin D với bệnh hồng cầu hình liềm, đau khớp do ức chế men aromatase, đau đầu, PHN, đau ở bệnh nhân dùng opioid liều cao, và các loại đau cơ xương khớp và đau do phẫu thuật chỉnh hình. Trong những trường hợp này, mức độ đau và sử dụng opioid được báo cáo gia tăng ở những bệnh nhân có sự thiếu hụt nồng độ vitamin D trong máu. Ngoài tác dụng đối với xương và nội tiết tố, vitamin D còn điều hòa các phản ứng viêm qua trung gian hệ miễn dịch mắc phải. Tương tự như việc bổ sung vitamin C, việc sử dụng vitamin D trong những trường hợp này ngăn ngừa cơn đau liên quan đến sự thiếu hụt vitamin (<30 nmol/L) và ít có tác dụng ở những bệnh nhân đã có đủ lượng vitamin D cần thiết. Hiện tại chưa có đủ bằng chứng để thay đổi các khuyến nghị liên quan đến việc bổ sung vitamin D, do đó cần tiến hành nhiều nghiên cứu sâu hơn về vấn đề này.

Magie

Magie là một chất đối kháng với các thụ thể tạo điện thế N-methyl-D-aspartate. Khi gắn vào các thụ thể này, magie có tác dụng giảm kích thích đau bằng cách ngăn ngừa và làm giảm tình trạng quá mẫn cảm với cơn đau. Magie làm giảm sự hưng phấn thần kinh cơ do có tác dụng đối kháng với canxi trong giải phóng acetylcholin. Để xem xét điều chỉnh thay đổi các khuyến nghị đối với việc giảm đau, cần tiến hành các nghiên cứu bàn luận kỹ hơn về vấn đề này trước khi đưa ra quyết định. Tuy nhiên sử dụng magie cho các trường hợp sau đây đã được ghi nhận và hứa hẹn nhiều tiềm năng tích cực

Đau liên quan đến phẫu thuật (Perioperative): Một tổng quan hệ thống phân tích dữ liệu từ 27 thử nghiệm ngẫu nhiên, có đối chứng, cho thấy việc sử dụng magie tác dụng toàn thân (tiêm/truyền tĩnh mạch) trong suốt quá trình gây mê của bệnh nhân có thể làm giảm đau sau phẫu thuật mà không làm tăng nguy cơ gặp biến cố bất lợi. Phác đồ điều trị thông thường với liều nạp từ 30 mg/kg đến 50 mg/kg sau đó là liều duy trì từ 6 mg/kg đến 20 mg/kg mỗi giờ. Magie cũng có liên quan đến làm tăng ổn định huyết động trong quá trình phẫu thuật cũng như giúp hạn chế lượng thuốc gây mê và opioid cần sử dụng. Thuốc không có hiệu quả trong việc giảm đau liên quan đến phẫu thuật lấy thai, phẫu thuật cắt tử cung, phẫu thuật thoát vị bẹn, và phẫu thuật suy giãn tĩnh mạch. Tuy nhiên, đáng chú ý là các nghiên cứu đưa ra kết quả này chỉ sử dụng magie một liều duy nhất thay vì sử dụng liều nạp kết hợp với truyền liên tục.

Chứng đau nửa đầu: Sự giảm nồng độ magie huyết đã được ghi nhận ở những bệnh nhân mắc chứng đau nửa đầu, tuy nhiên căn nguyên của tình trạng này vẫn chưa được giải thích đầy đủ. Kết quả bổ sung magie không đồng nhất trong việc ngăn ngừa và điều trị chứng đau nửa đầu giữa các bệnh nhân. Nguyên nhân có thể do sự khác biệt trong dạng bào chế, liều lượng và cách dùng magie cũng như phân loại đau nửa đầu.

Đau cơ xơ hóa: Bệnh nhân bị đau cơ xơ hóa có nồng độ magie huyết thấp và lượng magie hấp thu cũng thấp. Bổ sung magie được cho là có lợi vì vitamin này làm giảm nồng độ chất P, có liên quan đến việc giảm đau do đau cơ xơ hóa.

PHN: Magie sulfat tiêm tĩnh mạch với liều 30 mg/kg trong 30 phút được chứng minh là làm giảm hoặc hết hoàn toàn cơn đau ở bệnh nhân sau zona (PHN). Các nghiên cứu đã

chỉ ra rằng magie có hiệu quả tương tự như ketamin trong việc giảm đau liên quan đến đau sau zona (PHN), tuy nhiên cần tiến hành nhiều nghiên cứu hơn trước khi đưa ra khuyến nghị magie sulfat là một lựa chọn trong điều trị.

CIPN: Một nghiên cứu năm 2004 ghi nhận việc truyền canxi và magie ($\text{Ca}^{2+}/\text{Mg}^{2+}$) trước và sau khi dùng oxaliplatin có thể ngăn ngừa sự phát triển của CIPN. Các phân tích gộp và tổng quan hệ thống đưa ra các kết quả không nhất quán. Mặc dù hiệu quả của các vitamin này chưa được khẳng định rõ ràng, nhưng việc sử dụng các dịch truyền này đã được áp dụng trong thực hành lâm sàng.

KẾT LUẬN

Đau là một tình trạng sức khỏe phức tạp, có tác động khác nhau trên các đối tượng bệnh nhân khác nhau. Mặc dù một số liệu pháp dược lý, thuốc nhằm quản lý đau tương đối sẵn có, tuy nhiên không có một phác đồ điều trị chung nào phù hợp cho tất cả các bệnh nhân. Vitamin và khoáng chất có thể là một lựa chọn thay thế giúp giảm đau, đặc biệt đối với chứng đau thần kinh và đau mạn tính. Mặc dù bằng chứng ủng hộ việc sử dụng vitamin và khoáng chất còn hạn chế, các dược sĩ vẫn cần phát huy vai trò tư vấn giúp bệnh nhân đưa ra quyết định có cơ sở về việc sử dụng các chất này.