

BỆNH VIỆN CHẨN THƯƠNG CHÍNH HÌNH

ĐƠN VỊ THÔNG TIN THUỐC



Thông tin thuốc

Bản tin số 01/2023



LƯU HÀNH NỘI BỘ

MỤC LỤC

I. Điểm tin cảnh giác dược

1. Phối hợp Codein-Ibuprofen: Nguy cơ tổn thương thận, đường tiêu hoá và bệnh chuyển hoá nghiêm trọng..... 8
2. Chế phẩm chứa Hydroxyethyl starch: Pháp ngưng cấp phép lưu hành 10
3. Cephalosporin và nguy cơ nhiễm độc thần kinh 13

II. An toàn dùng thuốc

1. Một số điều lưu ý về Tương tác thuốc - thuốc và Tương kỵ thuốc - thuốc..... 17
2. Tương tác thuốc Fluoroquinolon và Steroid: Tăng nguy cơ đứt gót chân Achilles 21
3. Thuốc ức chế bơm proton: Cân nhắc khi sử dụng lâu dài 24
4. Vai trò vitamin và các khoáng chất trong quản lý đau... 29

BAN BIÊN TẬP

Chủ biên

TS.BS. Trương Trí Hữu

DS.CKI. Đặng Hữu Tâm

Nội dung

Ths.DS. Phạm Thị Minh Hiền

Ths.DS. Bùi Thành Tài

DS. Phạm Hồng Nhung

DS. Nguyễn Tuyết Nga

DS. Trương Xuân Hà Linh

DS. Nguyễn Thị Quỳnh Giao



Điểm tin

NGUY CƠ GÂY TỔN THƯƠNG THẬN, ĐƯỜNG TIÊU HÓA, CÁC BỆNH VỀ CHUYỂN HÓA NGHIÊM TRỌNG LIÊN QUAN ĐẾN THUỐC PHỐI HỢP CODEIN-IBUPROFEN

Agence nationale de sécurité du
médicament et des produits de santé

Thông tin dành cho bác sĩ đa khoa, bác sĩ chuyên khoa thấp khớp, bác sĩ phẫu thuật, bác sĩ sản khoa, bác sĩ phẫu thuật nha khoa, bác sĩ tai mũi họng, bác sĩ gây mê hồi sức, trung tâm điều trị đau, trung tâm vật lý trị liệu và phục hồi chức năng, bác sĩ chuyên khoa thận, bác sĩ tiêu hóa, bác sĩ cấp cứu, nhà thuốc bệnh viện và các dược sĩ cộng đồng.

- Sử dụng chế phẩm phối hợp codein và ibuprofen kéo dài với liều cao hơn liều khuyến cáo, trường hợp bệnh nhân lạm dụng và phụ thuộc vào codein, có thể là nguyên nhân dẫn đến tổn thương thận, đường tiêu hóa và các bệnh về chuyển hóa nghiêm trọng, đôi khi tiến triển gây tử vong với các triệu chứng:

Suy thận, hạ kali máu nặng, nhiễm toan ống thận;

Thũng, xuất huyết tiêu hóa, thiếu máu nặng.

- Cần xem xét khả năng nhiễm toan ống thận ở những bệnh nhân dùng Antarène Codéine khi có triệu chứng hạ kali máu và nhiễm toan chuyển hóa không rõ nguyên nhân, các triệu chứng có thể bao gồm suy nhược toàn thân và suy giảm ý thức;

- Bệnh nhân cần được lưu ý về:

Các nguy cơ của Antarène Codéine

Nguy cơ lạm dụng và phụ thuộc thuốc

Cần tham khảo ý kiến bác sĩ nếu nhận thấy cần dùng thuốc với liều cao hơn hoặc trong thời gian dài hơn so với khuyến cáo.

Tờ tóm tắt các đặc tính của sản phẩm và tờ hướng dẫn sử dụng của Antarène Codéine đang được cập nhật để cảnh báo về các nguy cơ kể trên. Ngoài ra, bệnh nhân cần được thông báo về nguy cơ xảy ra biến chứng khi dùng thuốc và các dấu hiệu nghi ngờ chứng rối loạn sử dụng

Opioid. Khuyến cáo bệnh nhân liên hệ với bác sĩ nếu những dấu hiệu này xuất hiện.

Trong trường hợp nghiện thuốc, có thể gặp phải hội chứng cai nếu ngừng thuốc, với biểu hiện như bồn chồn hoặc khó chịu.

Codein-ibuprofen là thuốc phối hợp của hai hoạt chất giảm đau gồm có opioid (codein) và giảm đau kháng viêm không steroid (ibuprofen), khi sử dụng nhiều lần có thể dẫn đến phụ thuộc (nghiện) và lạm dụng codein.

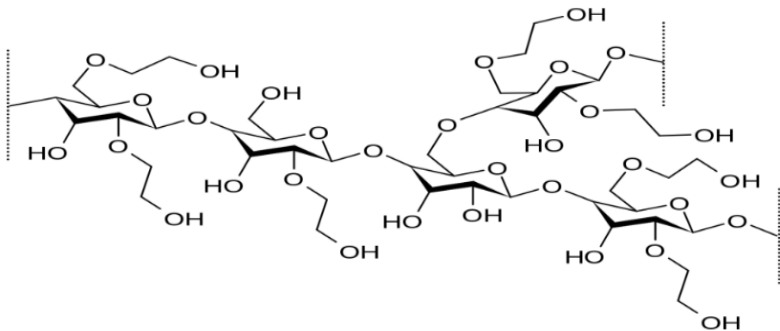
Tháng 10/2022, Cơ quan Dược phẩm Châu Âu (EMA) đã kiểm tra tính an toàn của các thuốc phối hợp codein-ibuprofen và ghi nhận một số ca nhiễm độc thận, mắc bệnh về đường tiêu hóa và chuyển hoá. Trong đó, có một số trường hợp tử vong do sử dụng thuốc này kéo dài với liều cao hơn liều khuyến cáo. Hầu hết các ca xảy ra ở các quốc gia nơi bệnh nhân có

thể mua Antarène Codéine mà không cần bác sĩ kê đơn. Tại Pháp, tất cả thuốc chứa codein chỉ được cấp phát khi có đơn của bác sĩ, do đó làm giảm nguy cơ xảy ra các tác dụng không mong muốn của Codein - Ibuprofen.



Nguồn:

<http://canhgiacduoc.org.vn/CanhGiacDuoc/DiemTin/2341/ANSM-Codein-ibuprofen-va-nguy-co-gay-ton-thuong-than-tieu-hoa-va-cac-benh-ve-chuyen-hoa-nghiem-trong-co-kha-nang-gay-tu-vong-trong-cac-truong-hop-lam-dung-va-phu-thuoc-va-thuoc.htm>



PHÁP DỪNG CẤP PHÉP LƯU HÀNH CHẾ PHẨM CHỨA HYDROXYETHYL STARCH

- Dừng cấp phép lưu hành dung dịch tiêm truyền chứa hydroxyethyl starch (HES) tại Pháp từ ngày 03/10/2022 và thu hồi hàng loạt lô chế phẩm còn lưu hành cùng ngày.
- Nhân viên y tế nên dừng sử dụng dịch truyền HES và cân nhắc lựa chọn các liệu pháp điều trị thay thế phù hợp với khuyến cáo hiện hành.
- Năm 2013, chỉ định dịch truyền HES đã bị hạn chế do gia tăng nguy cơ gây tổn thương thận và tử vong trên đối tượng bệnh nhân nhất định, cụ thể là các trường hợp chăm sóc đặc biệt, nhiễm trùng huyết, nhiễm trùng cục bộ nặng lan toàn cơ thể, bệnh thận, bỏng nặng...
- Dù đã có nhiều biện pháp giảm thiểu rủi ro trên nhóm bệnh nhân dễ gặp biến cố nghiêm trọng, kết quả cuối cùng của nghiên cứu sử dụng dịch truyền HES chỉ ra rằng việc kê đơn thuốc này không tuân thủ điều kiện cấp phép lưu hành, bao gồm thông tin về chống chỉ định.
- Theo quyết định ngày 24/05/2022, Hội đồng châu Âu yêu cầu các quốc gia thành viên dừng cấp phép lưu hành các dung dịch tiêm truyền chứa hydroxyethyl starch trong vòng tối đa 18 tháng, dựa trên sự cân nhắc phù hợp với tình trạng y tế cộng đồng trên từng vùng lãnh thổ.
- Quyết định dừng cấp phép lưu hành tại Pháp có hiệu lực từ ngày 03/10/2022, kèm theo lệnh thu hồi tất cả các lô chế phẩm còn đang lưu hành.



Nguy cơ về tính an toàn của dịch truyền HES

- Dịch truyền tĩnh mạch chứa hydroxyethyl (HES) là dung dịch keo nhân tạo, được chỉ định để điều trị giảm thể tích tuần hoàn do mất máu cấp tính khi chỉ sử dụng dịch truyền bù nước và điện giải là không đủ đáp ứng.

- Trong vài năm trở lại đây, châu Âu đã triển khai các nghiên cứu để đánh giá cân bằng lợi ích/rủi ro

khi sử dụng chế phẩm chứa HES.

- Vào tháng 10/2013, tính an toàn của dịch truyền HES đã được đánh giá lại dựa trên kết quả của các thử nghiệm lâm sàng ngẫu nhiên. Kết quả cho thấy tồn tại nguy cơ tổn thương thận và tử vong cao hơn ở những bệnh nhân nhiễm trùng huyết hoặc bệnh nhân có tình trạng nghiêm trọng. Từ đó kết luận rằng cần hạn chế việc sử dụng dịch truyền chứa HES theo các chỉ định hiện hành. Vì vậy, thông tin về thuốc này đã được cập nhật, bao gồm chống chỉ định và các cảnh báo mới.

- Vào tháng 10/2017, kết quả bổ sung từ hai nghiên cứu sử dụng thuốc đã chỉ ra những lo ngại về cảnh báo an toàn quan trọng không phải lúc nào cũng được quan tâm trong thực hành lâm sàng. Hơn nữa đã có trường hợp sử dụng dịch truyền HES ở bệnh nhân chống chỉ định.

- Năm 2018, một số biện pháp giảm thiểu rủi ro bổ sung đã được đưa ra nhằm tăng cường việc tuân thủ chỉ định, đặc biệt là chỉ cấp phát dịch truyền HES cho các bệnh viện/trung tâm nơi nhân viên y tế đã trải qua khóa đào tạo bắt buộc về các điều kiện sử dụng sản phẩm.

- Ngoài ra, trên bao bì thuốc này cũng bổ sung những cảnh báo rõ ràng.

- Các bác sĩ đã cập nhật thông tin không sử dụng các dung dịch tiêm truyền có chứa HES ngoài các chỉ định trong tờ thông tin sản phẩm vì điều này có thể gây ra hậu quả nghiêm trọng cho bệnh nhân.

- Các đơn vị sở hữu giấy phép lưu hành được yêu cầu triển khai nghiên cứu bổ sung để kiểm tra tuân thủ chỉ định với thuốc này, đồng thời chúng

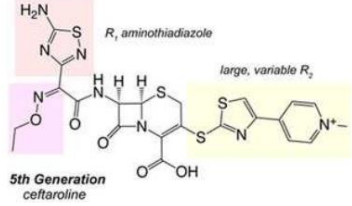
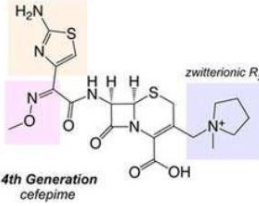
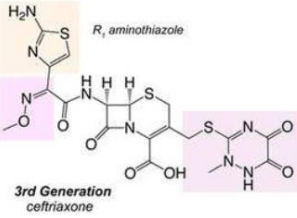
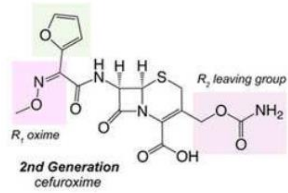
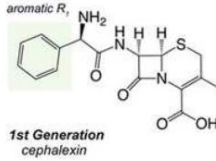
minh hiệu quả của các biện pháp giảm thiểu rủi ro được áp dụng vào năm 2018.

- Vào tháng 2/2022, Cơ quan quản lý Dược phẩm châu Âu (EMA) và Ủy ban Đánh giá Nguy cơ Cảnh giác Dược (PRAC) đã đánh giá kết quả cuối cùng của nghiên cứu và đưa ra kết luận rằng các chế phẩm chứa HES có thể tiếp tục được sử dụng không theo chỉ định trong tờ thông tin sản phẩm, mặc dù đã có thêm các biện pháp giảm thiểu rủi ro được thi hành từ năm 2018.

- PRAC cũng kết luận rằng việc tiếp tục sử dụng các dịch truyền HES trên nhóm đối tượng có chống chỉ định có thể gia tăng nguy cơ gặp hậu quả nghiêm trọng bao gồm cả tử vong, và nhìn chung nguy cơ của dịch truyền HES vượt trội lợi ích. Cần thiết phải đình chỉ lưu hành các thuốc này và ưu tiên sử dụng các liệu pháp điều trị thay thế theo khuyến cáo lâm sàng hiện hành.

Nguồn:

<http://canhgiacduoc.org.vn/CanhGiacDuoc/DiemTin/2262/ANSM-Phap-dung-cap-phep-luu-hanh-che-pham-chua-hydroxyethyl-starch.htm>



NGUY CƠ NHIỄM ĐỘC THẦN KINH KHI SỬ DỤNG CEPHALOSPORIN

MEDSAFE

Ghi nhận những báo cáo độc thần kinh khi sử dụng Cephalosporin gồm bệnh lý rối loạn chức năng não, động kinh, động kinh rung giật cơ.

Các yếu tố nguy cơ gồm: nhóm bệnh nhân lớn tuổi, suy thận, có bệnh lý nền về rối loạn thần kinh trung ương và sử dụng đường tiêm truyền tĩnh mạch.

Cần nhắc xem Cephalosporin là một nguyên nhân có khả năng gây độc thần kinh ở những bệnh nhân có yếu tố nguy cơ và tình trạng bệnh thần kinh mới khởi phát không rõ nguyên nhân.

Tất cả thế hệ Cephalosporin đều có nguy cơ gây độc thần kinh.

Cephalosporin là kháng sinh beta-lactam phổ rộng dùng trong điều trị sơ cấp và thứ cấp với những loại nhiễm trùng.

Cephalosporin được chia thành nhóm thành 5 thế hệ dựa trên đặc tính kháng khuẩn và việc tìm ra chúng.

Bảng 1. Thế hệ Cephalosporin đang lưu hành tại New Zealand.

Thế hệ 1	Thế hệ 2	Thế hệ 3	Thế hệ 4	Thế hệ 5
Cefazolin Cefalexin	Cefuroxime Cefaclor	Cefotaxime Ceftazidime Ceftriaxone	Cefepime	Ceftaroline fosamil Ceftolozane*

* Ceftolozane thường ở dạng kết hợp cùng tazobactam.

Theo các báo cáo về ca bệnh và đánh giá về loạt các ca bệnh chỉ ra so với các cephalosporin khác, cefepim có liên quan hầu hết các báo cáo về độc thần kinh ở phạm vi quốc tế. Tuy nhiên, ở tất cả các thể hệ của cephalosporin đều ghi nhận báo cáo về việc gây độc trên thần kinh.

Độc tính trên thần kinh của Cephalosporin có thể biểu hiện rất nhiều phản ứng khác nhau.

Các báo cáo ghi nhận về độc tính trên hệ thần kinh của Cephalosporin đặc trưng bởi các bệnh liên quan thần kinh: bệnh não, động kinh, động kinh rung giật cơ.

Bệnh lý não là thuật ngữ rộng đề cập tới việc rối loạn chức năng não. Bệnh lý mô tả trạng thái tinh thần bị thay đổi đặc trưng bởi loạt các triệu chứng từ lú lẫn đến suy giảm ý thức.

Con động kinh liên quan đến Cephalosporin có thể biểu hiện trạng thái co giật hoặc không có giật. Cơ chế đề xuất cho tình trạng này là do gián đoạn của chất dẫn truyền thần kinh gamma-aminobutyric acid (GABA)

Theo báo cáo ghi nhận triệu chứng nhiễm độc trên thần kinh có xu hướng tăng trong vài ngày khi bắt đầu điều trị và sẽ tự hết sau khi ngừng sử dụng.

Suy thận cũng là một yếu tố nguy cơ, đặc biệt trong trường hợp không được hiệu chỉnh liều.

Cephalosporin được đào thải chính qua thận. Vì vậy sự tích lũy có thể xảy ra ở bệnh nhân suy thận, đặc biệt khi không được hiệu chỉnh liều phù hợp có thể dẫn tới gây độc trên thần kinh.

Các yếu tố nguy cơ khác góp phần gây nhiễm độc trên thần kinh bao gồm; nhóm bệnh nhân lớn tuổi, có bệnh lý nền về rối loạn thần kinh trung ương, sử dụng Cephalosporin đường tiêm truyền tĩnh mạch ở liều cao.

Bệnh nhân bị bệnh lý nền nghiêm trọng nồng độ Cephalosporin tại hệ thần kinh trung ương sẽ cao hơn do sự phá vỡ hàng rào máu não dẫn tới sự gia tăng tính nhạy cảm đối tượng này.

Lời khuyên dành cho chuyên gia y tế.

Việc xác định nhiễm độc thần kinh do Cephalosporin là một thách thức. Đối tượng bệnh nhân thường xuyên sử dụng kháng sinh sẽ tiềm ẩn nguy cơ.

Trong buổi Hội nghị tháng 12 năm 2022 Ủy ban phản ứng có hại của thuốc (MARC), khuyến khích chuyên gia y tế cân nhắc tình trạng nhiễm độc thần kinh ở đối tượng có nguy cơ nêu trên và tình trạng bệnh lý thần kinh mới khởi phát chưa rõ nguyên nhân. Trường hợp này việc ngưng sử dụng Cephalosporin là phù hợp.

Báo cáo trường hợp ghi nhận được tại New Zealand

Đến ngày 31 tháng 10 năm 2022, Trung tâm theo dõi phản ứng có hại (CARM) đã nhận được một số báo cáo mô tả tình trạng nhiễm độc trên thần kinh liên quan tới sử dụng Cephalosporin (xem thêm tại Bảng 2)

Các phản ứng có hại được ghi nhận trong báo cáo gồm: động kinh, cơn co giật, giật cơ, lú lẫn, bệnh lý rối loạn chức năng não, kích động, ảo giác, và mê sảng

Bảng 2. Các trường hợp có thể bị nhiễm độc thần kinh do cephalosporin gây ra được báo cáo cho Trung tâm Theo dõi phản ứng có hại (CARM), tính đến ngày 31 tháng 10 năm 2022

Thế hệ	Cephalosporin	Số báo cáo	CARM IDs
Thế hệ 1	Cefazolin	7	58339, 77512, 86695, 97392, 105241, 122558, 137985
	Cefalexin	2	123136, 136282
Thế hệ 2	Cefuroxime	6	24559, 26025, 26764b, 52754, 57256, 87469
	Cefaclor	3	22512, 33509, 50548
Thế hệ 3	Cefotaxime	2	26764,b 105295
	Ceftazidime	2	28172, 136000
	Ceftriaxone	2	107950, 110187
Thế hệ 4	Cefepime	2	98398, 108616

Lưu ý:

- Không ghi nhận báo cáo về Cephalosporin thế hệ thứ 5 ceftaroline and ceftolozane.
- Báo cáo 26764b có thuốc nghi ngờ cefuroxime và cefotaxime.

Nguồn:

<https://www.medsafe.govt.nz/profs/PUArticles/March2023/Risk-of-neurotoxicity-with-cephalosporins.htm>



**An toàn
sử dụng
thuốc**

Thuốc A và Thuốc B:

Phối hợp hay không phối hợp ?

Trộn lẫn hay không trộn lẫn

**MỘT SỐ ĐIỀU LƯU Ý VỀ TƯƠNG TÁC THUỐC-THUỐC
VÀ TƯƠNG Kỵ THUỐC-THUỐC**

Trong một số trường hợp cần thiết nhất định, phối hợp (nhưng không trộn lẫn) các kháng sinh β -lactam với aminoglycosid (như streptomycin, gentamicin...) cũng cho tác dụng hiệp đồng vượt mức: ngoài tác dụng kháng sinh của chính nó, thì β -lactam (do ngăn cản tổng hợp vách vi khuẩn) còn tạo điều kiện để aminoglycosid dễ xâm nhập vào bên trong tế bào vi khuẩn để tiêu diệt vi khuẩn ngay tận "sào huyệt".

Tương tác thuốc – thuốc

Khái niệm [5]

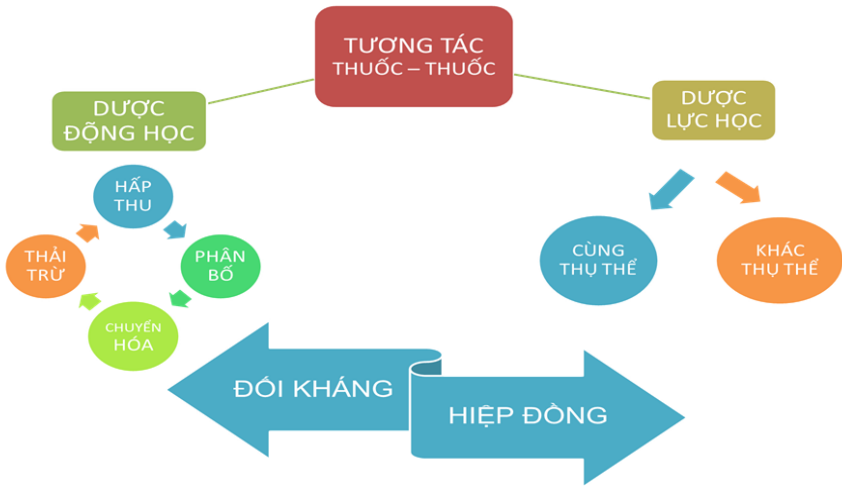


Tương tác thuốc – thuốc: Sự thay đổi tác dụng của một loại thuốc đối với cơ thể khi thuốc này được dùng cùng với một loại thuốc thứ hai.

Phân loại [1]



- Tương tác dược động học:
 - + Đối kháng khi hấp thu, phân bố, chuyển hoá, đào thải thuốc
 - + Hiệp đồng khi hấp thu, phân bố, chuyển hoá, đào thải thuốc
- Tương tác dược lực học:
 - + Tương tác đối kháng có cạnh tranh, không cạnh tranh.
 - + Tương tác hiệp đồng:
 - Hiệp đồng ở cùng thụ thể
 - Hiệp đồng trực tiếp, nhưng khác thụ thể
 - Hiệp đồng vượt mức: Hai loại thuốc dùng chung sẽ mạnh hơn hẳn khi dùng đơn độc từng loại



Hậu quả



- Tương tác thuốc có khi làm giảm hiệu lực thuốc. Uống các tetracyclin hoặc fluoroquinolon cùng thuốc kháng acid sẽ tạo phức hợp và mất tác dụng kháng khuẩn.
- Tương tác thuốc đôi lúc mang lại lợi ích đáng kể, như phối hợp thuốc hạ huyết áp với thuốc lợi tiểu để điều trị tăng huyết áp.
- Tương tác thuốc có thể vừa lợi vừa hại (con dao 2 lưỡi), ví dụ kết hợp rifampicin với isoniazid để chống trực khuẩn lao (có lợi), nhưng dễ gây viêm gan (có hại).

Kiểm soát [1]



- Một tương tác thuốc không phải lúc nào cũng nghiêm trọng. Có thể xử lý được tương tác thuốc theo nhiều cách:
 - + Thay thuốc khác không có hoặc có tương tác mức độ thấp hơn.
 - + Theo dõi nồng độ của một thuốc (trong các thuốc) trong huyết tương. Điều này có thể thực hiện ở những cơ sở chuyên sâu.
 - + Điều chỉnh liều khi có sự tăng hoặc giảm tác dụng của một thuốc.
 - + Thay đổi đường dùng của một thuốc này hay thuốc khác.
 - + Hướng dẫn người bệnh tự theo dõi khi dùng thuốc.
- Nếu phát hiện tương tác thuốc không nghiêm trọng, không có nghĩa là không cần cảnh giác. Người kê đơn cũng như người cấp phát thuốc cần phải quản lý tương tác này, để phòng các nguy hiểm có thể xảy ra.

Tương kỵ thuốc – thuốc

Khái niệm [3]



Tương kỵ thuốc – thuốc: Sự thay đổi dẫn đến một sản phẩm không mong muốn được hình thành, có thể ảnh hưởng đến sự an toàn, hiệu lực, hình thức và độ ổn định của dược phẩm.

Phân loại [3]



- Tương kỵ vật lý: thay đổi màu sắc, mùi, vị, độ nhớt và hình thái học, biểu hiện bởi: tính không hòa tan, tính không trộn lẫn, kết tủa và hóa lỏng.
- Tương kỵ hóa học: thay đổi bản chất hóa học của dược phẩm do:
 - + Thay đổi PH
 - + Phản ứng oxi hóa khử
 - + Thủy phân axit-bazơ
 - + Phân hủy kép
 - + Sự hình thành phức chất

Hậu quả [2]



- Thay đổi cảm quan
- Giảm hoạt tính
- Mất hoạt tính
- Tăng độc tính
- Chất mới gây độc
- Chất mới không độc

Kiểm soát [4]



- Mang theo bảng tra cứu tương hợp thuốc và double-check để kiểm tra kỹ xem hai loại thuốc có thể được sử dụng trong cùng một đường truyền tĩnh mạch hay không. Khi cần, hãy liên hệ với dược sĩ để hỏi chi tiết hơn.
- Nếu phải trộn thuốc, làm theo hướng dẫn của nhà sản xuất thuốc về loại dung dịch pha loãng sẽ sử dụng, cách chuyển thuốc vào dung dịch một cách thích hợp và loại dung dịch rửa nào được sử dụng giữa các lần sử dụng thuốc.
- Ngoài ra, hãy kiểm tra sự không tương kỵ với bất kỳ tá dược nào trong dung dịch tiêm truyền. Do sự khác biệt về pH, các tá dược như kali clorua và vitamin tổng hợp có thể tương kỵ với nhiều loại thuốc.
- Không thêm thuốc vào đường truyền dinh dưỡng tĩnh mạch trừ khi dược sĩ xác nhận an toàn vì chất điện giải trong dinh dưỡng ngoài đường tiêu hóa có thể gây tương kỵ thuốc.

Tài liệu tham khảo:

1. Bộ Y tế (2015), NXB Y học, Tương tác thuốc và chú ý khi chỉ định (tái bản lần thứ hai), tr 10-14, 25.
2. Marsilio NR, Silva Dd, Bueno D. Drug incompatibilities in the adult intensive care unit of a university hospital. Rev Bras Ter Intensiva. 2016 Jun;28(2):147-53. doi: 10.5935/0103-507X.20160029. PMID: 27410410; PMCID: PMC4943052.
3. S. Gousia Begum*, Y.Dastagiri Reddy, B.SriDivya, S.JyothiKiranmai,P.Komali, K.Sushmitha and S.Ruksar, Pharmaceutical Incompatibilites: A Review, Asian Journal of Pharmaceutical research and Development.2018;6 (6): 56-61.
4. What you should know about drug compatibility. Nursing 38(3):p 15, March 2008.
5. <https://clinicalinfo.hiv.gov/en/glossary/drug-drug-interaction>.

TƯƠNG TÁC THUỐC FLUOROQUINOLON VÀ STEROID: TĂNG NGUY CƠ ĐỨT GÓT CHÂN ACHILLES



Các bệnh lý về gân, bao gồm đứt gân đã được công nhận là một tác dụng phụ không phổ biến nhưng có khả năng gây tàn phế của fluoroquinolones. Fluroquinolon có khả năng thẩm thấu ở tế bào mô tốt nên dẫn đến nồng độ Fluoroquinolon ở tế bào mô cao hơn nồng độ trong huyết tương. Các tế bào cơ có nồng độ fluoroquinolon cao và các gân nhận được một số nguồn cung cấp máu từ điểm nối cơ gân, điều này có thể khiến các tế bào gân tăng khả năng tiếp xúc với thuốc (1). Các dấu hiệu và triệu chứng của chấn thương gân bao gồm đau, phù, nóng và giảm vận động khớp. Cơ chế của độc tính trên gân do fluoroquinolon chưa được xác định. Một số thay đổi bệnh lý đã được ghi nhận, bao gồm ức chế tổng hợp collagen và proteoglycan, tăng oxy hóa nội bào, sưng và giãn nở ty thể tế bào và mạng lưới nội chất, giảm sự tăng sinh tế bào tenocyte và hoại tử tế bào.



Các yếu tố nguy cơ

Bệnh nhân mắc bệnh viêm gân do fluoroquinolone gây ra thường có triệu chứng khởi phát từ 9 đến 17 ngày sau khi bắt đầu dùng fluoroquinolone, với khoảng 50% bệnh nhân có các triệu chứng trong vòng 6 ngày. Gân Achilles chiếm hơn 90% các vị trí bị ảnh hưởng (2,3). Nguy cơ mắc bệnh viêm gân do fluoroquinolon có thể tăng lên khi mắc bệnh đồng thời và có sử dụng thuốc. Các yếu tố nguy cơ liên quan đến tăng nguy cơ mắc bệnh gân bao gồm rối loạn chức năng thận, ghép thận, bệnh thấp khớp, bệnh gút, trên 60 tuổi, giới tính nam và sử dụng liều fluoroquinolone cao.

BẢNG: ĐIỀU CHỈNH TỶ LỆ CHÊNH LỆCH CHO CHẤN THƯƠNG GÂN ACHILLES VỚI FLUOROQUINOLONE

Nghiên cứu	Tuổi	FQ OR	FQ + Steroid OR
Wise & cộng sự (4)	< 60 tuổi	1.6	9.1
	≥ 60 tuổi	8.3	
Corrao & cộng sự (5)	Tất cả	4.1	43.2
Van der Linden & cộng sự (6)	Tất cả	4.3	17.5
	60-79 tuổi	6.4	
	≥ 80 tuổi	20.4	

FQ = Fluroquinolone; OR = Tỷ số chênh lệch

Một số nghiên cứu đã xem xét việc sử dụng đồng thời steroid & fluroquinolone đối với nguy cơ liên quan đến bệnh lý đứt gân Achilles (4-6). Kết quả của các nghiên cứu này được tóm tắt trong Bảng. Nguy cơ chấn thương gân Achilles tăng lên rõ ràng theo tuổi và rõ rệt khi sử dụng đồng thời steroid. Điều này có thể đại diện cho tương tác dược lực học của thuốc vì chỉ riêng steroid đã làm tăng nguy cơ đứt gân Achilles lên khoảng 2 lần (5). Trong một báo cáo, 50% bệnh nhân bị đứt gân do fluoroquinolon được dùng đồng thời steroid (2).

Như đã nói ở trên, tổn thương gân do fluoroquinolon gây ra phụ thuộc vào liều lượng và phổ biến hơn ở những bệnh nhân bị rối loạn chức năng thận. Vì fluoroquinolon được thải trừ qua thận, ở bệnh nhân suy thận nồng độ của fluoroquinolon sẽ cao hơn ở những người có chức năng thận bình thường, do đó cần giảm liều thích hợp fluoroquinolone trên bệnh nhân suy thận.

Tóm tắt

Tương tác giữa fluoroquinolon và steroid có thể khó xảy ra, nhưng nguy cơ chấn thương gân khi dùng đồng thời lớn hơn nhiều so với nguy cơ được báo cáo khi chỉ dùng một trong hai loại thuốc. Đứt gân gót thường gây ra tàn tật đáng kể, đặc biệt là ở người cao tuổi. Tất cả bệnh nhân đang điều trị bằng steroid toàn thân được kê đơn fluoroquinolon nên được theo dõi cẩn thận về bất kỳ dấu hiệu chấn thương gân nào. Ngừng thuốc và giảm thiểu hoạt động được đề nghị cho đến khi các triệu chứng biến mất. Cần thận trọng để tránh kết hợp steroid và fluoroquinolon ở bệnh nhân cao tuổi, đặc biệt là những người bị rối loạn chức năng thận hoặc các yếu tố nguy cơ đã biết khác.

Tham khảo

- (1) Kalkan Kaleagasioglu F, Olcay E. Fq-induced tendinopathy: etiology and preventive measures. *Tohoku J Exp Med.* 2012;226(4):251-258.
- (2) Khaliq Y, Zhanel GG. Fq-associated tendinopathy: a critical review of the literature. *Clin Infect Dis.* 2003;36(11):1404-1410.
- (3) Pierfitte C, Royer RJ. Tendon disorders with fluoroquinolones. *Therapie.* 1996;51(4):419-420.
- (4) Wise B, Peloquin C, Choi H, Lane NE, Zhang Y. Impact of age, sex, obesity, and steroid use on quinolone-induced tendon disorders. *Am J Med.* 2012;125(12):1228.e23-1228.e28. doi: 10.1016/j.amjmed.2012.05.027.
- (5) Corrao G, Zambon A, Bertu L, et al. Evidence of tendinitis provoked by fluoroquinolone treatment. a case control study. *Drug Saf.* 2006;29(10):889-896.
- (6) Van der Linden PD, Sturkenboom MC, Herings RM, Leufkens HM, Rowlands S, Stricker BH. Increased risk of Achilles tendon rupture with quinolone antibacterial use, especially in elderly patients taking oral corticosteroids. *Arch Intern Med.* 2003;163(15):1801-1807.



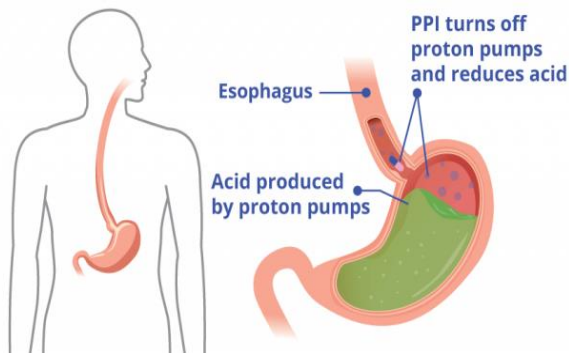
Fluoroquinolones and Steroids: An Achilles Heel Interaction

Tendinopathy has been recognized as an uncommon, but potentially disabling, adverse effect of fluoroquinolones.

Pr Pharmacy Times

THUỐC ỨC CHẾ BƠM PROTON: CÂN NHẮC KHI SỬ DỤNG LÂU DÀI

Từ khi đầu tiên được giới thiệu vào năm 1989, nhóm thuốc ức chế bơm proton (PPI) đã được chứng minh là rất hiệu quả và an toàn trong việc kiểm soát GERD, chữa lành bệnh loét dạ dày và giảm tỷ lệ mắc bệnh dạ dày liên



quan đến thuốc chống viêm không steroid, trở thành một trong những loại thuốc được kê đơn nhiều nhất. PPI là tác nhân mạnh làm giảm đáng kể sự tiết axit bằng cách liên kết không thể đảo ngược với H⁺/K⁺ adenosine triphosphatase, hoặc bơm proton, nằm trong các tế bào thành dạ dày. Hiệu quả tuyệt vời và độc tính thấp của PPI đã góp phần vào việc sử dụng quá mức và lạm dụng; PPI thường được kê đơn để sử dụng kéo dài—thậm chí suốt đời.

Trong những năm qua, ngày càng có nhiều lo ngại về các tác dụng phụ tiềm ẩn liên quan đến liệu pháp dài hạn. Kể từ năm 2010, FDA đã đưa ra nhiều cảnh báo an toàn liên quan đến tác động tiềm ẩn của việc sử dụng PPI lâu dài: nguy cơ gãy xương, hạ magie máu, tiêu chảy do *Clostridium difficile*, thiếu vitamin B12, viêm thận kẽ cấp tính (AIN) và các biến cố lupus ban đỏ da và hệ thống.

TĂNG GASTRIN MÁU

Ức chế axit dạ dày dẫn đến tăng nồng độ gastrin máu (gastrin là hormon có tác dụng làm tăng sinh tế bào thành và tế bào giống enterochromaffin (ECL)). Tình trạng này gây ra tình trạng tăng tiết axit hồi phục; sau khi ngừng điều trị PPI,

bệnh nhân có thể bị các triệu chứng GERD nặng hơn. Để tránh điều này, PPI nên được giảm dần. Ngoài ra, tăng gastrin máu có thể làm cho các tế bào thành phi đại và các tế bào tăng sản.

VIÊM PHỔI

Việc sử dụng PPI có liên quan đến việc tăng nguy cơ phát triển bệnh viêm phổi mắc phải tại cộng đồng (CAP). Ức chế axit dẫn đến tăng pH dạ dày, tạo điều kiện cho vi khuẩn không phải *Helicobacter pylori* phát triển quá mức trong dịch vị, niêm mạc dạ dày và tá tràng. Điều này có khả năng dẫn đến sự xâm nhập của virus vào phổi. PPI cũng làm suy yếu cơ chế bảo vệ miễn dịch. Điều quan trọng là phải khuyến nghị những bệnh nhân có nguy cơ mắc CAP, bao gồm người bị suy giảm miễn dịch, người già, người hút thuốc, người mắc bệnh COPD và hen suyễn được tiêm phòng cúm hàng năm và vắc-xin phế cầu khuẩn.

TIÊU CHẢY DO *CLOSTRIDIUM DIFFICILE*

Axit dạ dày là một cơ chế bảo vệ quan trọng chống lại mầm bệnh xâm chiếm dạ dày và đường ruột. Một số nghiên cứu đã chỉ ra sự gia tăng nguy cơ nhiễm *C. difficile* có thể là do độ pH trong dạ dày cao. Việc chậm làm rỗng dạ dày có thể kéo dài thời gian tiếp xúc với vi khuẩn. PPI nên được sử dụng thận trọng ở những bệnh nhân có nguy cơ cao nhiễm *C. difficile*, bao gồm người suy giảm miễn dịch, người già, bệnh nhân nhập viện và những người dùng kháng sinh phổ rộng; xem xét nhóm đối kháng thụ thể H2 như một chất thay thế.

GÃY XƯƠNG

Các phát hiện từ các nghiên cứu dịch tễ học cho thấy nguy cơ gãy xương hông, cột sống và cổ tay tăng lên ở những bệnh nhân điều trị liều cao và/hoặc điều trị dài hạn. Mối quan hệ nhân quả đã được ghi nhận giữa ức chế axit và giảm hấp thu canxi trong chế độ ăn uống; có thể giảm tới 41% khả năng hấp thụ canxi sau 14 ngày điều trị bằng omeprazole. Do tỷ lệ mắc bệnh và tử vong đáng kể do gãy xương, đặc biệt là gãy xương hông, nên cân nhắc các rủi ro và lợi ích trước khi bắt đầu điều trị bằng liều cao và/hoặc liệu pháp dài hạn ở nhóm bệnh nhân dễ bị tổn thương; nên sử dụng liều thấp nhất có hiệu quả và thời gian điều trị ngắn nhất để giảm thiểu rủi ro. Khi bổ sung canxi được sử dụng kết hợp với liệu pháp PPI.

HẠ MAGIE

Mặc dù hiếm gặp, hạ magie máu có liên quan đến việc sử dụng PPI và có thể đe dọa tính mạng. Các triệu chứng bao gồm yếu cơ và chuột rút, co giật, rối loạn nhịp tim và hạ huyết áp. Bệnh nhân cũng có thể bị hạ canxi máu thứ phát và hạ kali máu. Người dùng PPI dường như có nguy cơ hạ magie máu cao hơn 40%. Sau khi ngừng, mức magie bình thường hóa trong vòng 1 đến 2 tuần, nhưng tái phát trong vòng vài ngày sau khi cố gắng bắt đầu lại liệu pháp PPI. Hầu hết các trường hợp có liên quan đến thời gian điều trị từ 5 năm trở lên. Nên đo nồng độ magie huyết thanh cơ bản trước khi bắt đầu điều trị lâu dài và theo dõi định kỳ sau đó. Cần thận trọng khi dùng đồng thời với các thuốc khác có thể làm giảm mức magie, chẳng hạn như digoxin và thuốc lợi tiểu.

THIẾU VITAMIN B12

Đã có một số dữ liệu cho thấy mối liên quan giữa việc sử dụng PPI lâu dài và tình trạng thiếu vitamin B12 đặc biệt là ở người cao tuổi. Sự kém hấp thu vitamin B12 có thể do viêm teo dạ dày và thúc đẩy sự phát triển quá mức của vi khuẩn cho phép tăng tiêu hóa cobalamin. Hầu hết bệnh nhân ăn theo chế độ ăn uống bình thường có thể sẽ không bị thiếu B12 đáng kể. Việc sàng lọc định kỳ vitamin B12 có thể được xem xét ở bệnh nhân lớn tuổi hoặc suy dinh dưỡng đang điều trị lâu dài, vì quần thể bệnh nhân này có tỷ lệ thiếu B12 cao hơn.

VIÊM THẬN KỀ CẤP TÍNH

Đã có những báo cáo trường hợp liên quan đến việc sử dụng PPI với sự phát triển của AIN. Đây là phản ứng quá mẫn qua trung gian thể dịch và tế bào có thể xảy ra trong vòng vài ngày kể từ khi bắt đầu điều trị và kéo dài 18 tháng sau đó. Sau khi ngừng PPI, hầu hết bệnh nhân tự hồi phục. Bệnh nhân nên được giáo dục về các triệu chứng của AIN, bao gồm buồn nôn, nôn, mệt mỏi, sốt và tiểu máu. Sự khởi đầu thường ngấm ngấm; Nên ngừng điều trị PPI nếu AIN phát triển.

SA SÚT TRÍ TUỆ

Về mặt sinh học, PPI có thể làm tăng sản xuất và phân hủy amyloid và liên kết với protein tau. Khả năng giảm mức vitamin B12 và các chất dinh dưỡng khác cũng có thể đóng một vai trò trong việc tăng nguy cơ mắc chứng mất trí nhớ.

Những nghiên cứu quan sát này cho thấy có mối liên hệ, nhưng không có mối quan hệ nhân quả nào được thiết lập.

LUPUS BAN ĐỎ BÁN CẤP

Lupus ban đỏ do thuốc (DILE) là một hội chứng giống lupus thường tự khỏi sau khi ngưng dùng thuốc. *Lupus ban đỏ da bán cấp do thuốc* (SCLE) là dạng DILE phổ biến nhất. Tình trạng này được đặc trưng bởi các tổn thương da hình khuyên và sần vảy, thường xảy ra ở các vùng cơ thể tiếp xúc với ánh nắng mặt trời, bao gồm cổ, lưng, vai và các chi trên. Đã có một số trường hợp được báo cáo về SCLE do PPI gây ra. Hầu hết bệnh nhân chỉ biểu hiện tổn thương ngoài da, xảy ra bất cứ lúc nào trong khoảng thời gian từ 1 tuần đến gần 4 năm điều trị PPI. Thời gian hồi phục sau khi ngừng thuốc trung bình là 3 tháng mà không cần hoặc điều trị triệu chứng.

TƯƠNG TÁC THUỐC

Một số tương tác thuốc quan trọng có liên quan đến PPI do khả năng làm giảm đáng kể việc sản xuất axit dạ dày và tăng pH dạ dày. Các loại thuốc cần môi trường axit để hấp thụ có thể làm giảm khả dụng sinh học đường uống ở những bệnh nhân được điều trị bằng PPI. Một số ví dụ về các tác nhân có thể bị ảnh hưởng và giảm hiệu quả bao gồm itraconazole, ketoconazole, isoniazid, chất bổ sung sắt đường uống và một số chất ức chế protease. Nếu không thể sử dụng các liệu pháp thay thế, bệnh nhân đang dùng các loại thuốc này nên được tư vấn dùng chúng cách xa khoảng thời gian dùng thuốc.

Gần đây, sự chú ý đã tập trung vào khả năng ức chế CYP2C19 của PPI và ảnh hưởng xấu đến clopidogrel tiền chất không được chuyển hóa thành dạng hoạt động của nó. Về mặt lý thuyết, tương tác như vậy có thể làm giảm tác dụng chống kết tập tiểu cầu của clopidogrel và dẫn đến tăng nguy cơ biến cố tim mạch. Tuy nhiên, ý nghĩa lâm sàng của tương tác này đã được đặt câu hỏi, vì hai thử nghiệm ngẫu nhiên, có kiểm soát đã chứng minh không có kết quả bất lợi có thể quan sát được khi PPI được sử dụng đồng thời với clopidogrel.

KẾT LUẬN

PPI đã cách mạng hóa việc điều trị các bệnh liên quan đến axit dịch vị. Có bằng chứng mạnh mẽ về hiệu quả vượt trội và tính an toàn. Thật không may, điều này

cũng đã dẫn đến việc sử dụng chúng quá mức và không phù hợp. Khi được sử dụng một cách thích hợp, lợi ích tổng thể lớn hơn đáng kể so với rủi ro tiềm ẩn ở hầu hết bệnh nhân. Gần như tất cả các tác dụng phụ liên quan đến PPI xảy ra ở những bệnh nhân được điều trị lâu dài. Nên sử dụng PPI với chỉ định thích hợp và sử dụng liều thấp nhất có hiệu quả trong thời gian ngắn nhất có thể.

Theo Trung tâm DI& ADR Quốc gia, các thuốc PPI được kê đơn không cần thiết trong 80% trường hợp với mục đích ngăn ngừa tổn thương dạ dày tá tràng do NSAID ở những bệnh nhân không có nguy cơ gặp biến chứng dạ dày tá tràng. Do đó, để phòng ngừa loét dạ dày tá tràng, chỉ cần nhắc kê đơn đồng thời PPI và NSAID để phòng ngừa khi có các yếu tố nguy cơ trong các trường hợp sau:

- Người từ 65 tuổi trở lên;
- Người có tiền sử loét dạ dày hoặc tá tràng;
- Người sử dụng NSAID phối hợp với các thuốc chống kết tập tiểu cầu (đặc biệt là aspirin liều thấp và clopidogrel) và/hoặc corticosteroid và/hoặc thuốc chống đông máu (về nguyên tắc nên tránh phối hợp các thuốc kể trên).

PPI nên được ngưng sử dụng cùng lúc với NSAID.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Kristina M Thurber, PharmD, BCPS et al. Proton pump inhibitors: Understanding the associated risks and benefits of long-term use. *American Journal of Health-System Pharmacy*. 2023; 80(8):487–494. doi:10.1093/ajhp/zxad009.
2. Arun Koyyada. Long-term use of proton pump inhibitors as a risk factor for various adverse manifestations. doi: 10.1016/j.therap.2020.06.019.
3. Emily M. Ambizas, PharmD, MPH et al. Proton Pump Inhibitors: Considerations With Long-Term Use. *US Pharm*. 2017.
4. <http://canhgiacduoc.org.vn/CanhGiacDuoc/DiemTin/2298/HAS-Su-dung-hop-ly-thuoc-uc-che-bom-proton-PPI.htm>.

VAI TRÒ CỦA VITAMIN VÀ CÁC KHOÁNG CHẤT TRONG QUẢN LÝ ĐAU

TÓM TẮT: Khoảng 1/5 người Mỹ trưởng thành gặp vấn đề đau hàng ngày hoặc trong hầu hết các ngày, những cơn đau này gây ảnh hưởng bất lợi đến sức khỏe và tinh thần của các bệnh nhân và có khả năng dẫn đến suy nhược cơ thể. 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 (the opioid epidemic - “cuộc khủng hoảng opioid”). Khi các thuốc được kê đơn không làm giảm cơn đau của bệnh nhân hoặc không dễ dàng tiếp cận được, người bệnh sẽ tìm kiếm các liệu pháp điều trị thay thế. Vitamin và các khoáng chất là một trong những lựa chọn đã thu hút được sự quan tâm của các nhà nghiên cứu. Mặc dù bằng chứng ủng hộ việc sử dụng các chất này còn hạn chế, nhưng các dược sĩ vẫn luôn đóng vai trò quan trọng tư vấn giúp bệnh nhân đưa ra các quyết định có căn cứ về việc sử dụng vitamin và khoáng chất.

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 đau 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.

Một số cơ chế được đề xuất dựa trên mô hình thực nghiệm trên động vật của vitamin B12 với tác dụng giảm 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 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

***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 kể 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.

Nguồn:

1. <https://www.uspharmacist.com/article/vitamins-and-minerals-for-pain-management>
2. Thông tin thuốc, Trung tâm DI & ADR Quốc gia.