



BỆNH VIỆN ĐA KHOA THÀNH PHỐ HÀ TĨNH  
Khoa Dược – Tổ thông tin thuốc & Dược lâm sàng  
Gmail: [khoaduocbvdktpht@gmail.com](mailto:khoaduocbvdktpht@gmail.com)  
Website: <http://bvdktphatinh.org.vn/>

LƯU HÀNH NỘI BỘ



# BẢN TIN THÔNG TIN THUỐC

**SỐ I - 2023**

NỘI DUNG

THÔNG TIN THUỐC .....	1
CẬP NHẬT HƯỚNG DẪN ĐIỀU TRỊ .....	6
CHUYÊN LUẬN DƯỢC LÂM SÀNG .....	12
TIN CẢNH GIÁC DƯỢC .....	18

**BIÊN TẬP:**

DS. Nguyễn Anh Tuấn

Ds. Phan Thị Thanh Hoa

Ds Nguyễn Huyền Thanh Thảo

**HIỆU ĐÍNH:**

Ds CKI. Lê Thị Huyền Trang

**PHÊ DUYỆT:**

Bs CKII. Lê Thị Thanh Thủy

## THÔNG TIN THUỐC

### Cục Quản lý Dược: phê duyệt thêm 2 chỉ định mới cho dapagliflozin (thuốc điều trị đái tháo đường nhóm SGLT2i)

#### 1. Cập nhật thông tin chỉ định

Với các lợi ích trên tim mạch đã được chứng minh rõ ràng qua nghiên cứu DAPA HF và sự đồng thuận của các guideline trên thế giới, vào ngày 30/3/2022, Cục Quản lý Dược Việt Nam đã chính thức phê duyệt thêm 2 chỉ định mới cho Dapagliflozin (một thuốc điều trị đái tháo đường nhóm SGLT2i):

- Giảm nguy cơ nhập viện do suy tim ở bệnh nhân trưởng thành bị đái tháo đường typ 2 và có tiền sử bệnh lý tim mạch hoặc nhiều yếu tố nguy cơ tim mạch.
- Giảm nguy cơ tử vong tim mạch và nhập viện do suy tim ở bệnh nhân trưởng thành bị suy tim (phân loại NYHA II-IV) với phân suất tống máu giảm đối với dapagliflozin.

Đồng thời cùng với chỉ định mới, MLCT được khuyến cáo sử dụng dapagliflozin trên bệnh nhân suy tim là 30 ml/phút/1,73 m<sup>2</sup>, cụ thể như sau:

**Bảng 1. Khuyến cáo về liều dùng của FORXIGA dựa trên chức năng thận của bệnh nhân**

Điều kiện/ Dân số bệnh nhân	Liều khuyến cáo dựa trên eGFR (mL/phút/1,73 m <sup>2</sup> , CKD-EPI)			
	≥ 45	30 – < 45	< 30	Bệnh thận giai đoạn cuối (ESRD)/ Lọc máu
Kiểm soát đường huyết ở bệnh nhân bị đái tháo đường type 2 (T2DM)	Không yêu cầu điều chỉnh liều	Không khuyến cáo	Chống chỉ định	
Giảm nguy cơ nhập viện do suy tim (hHF) ở bệnh nhân bị đái tháo đường typ 2 (T2DM), có bệnh lý tim mạch (CVD) hoặc nhiều yếu tố nguy cơ tim mạch (CV)	Không yêu cầu điều chỉnh liều	Không đủ dữ liệu để hỗ trợ cho liều khuyến cáo.		Chống chỉ định
Giảm nguy cơ tử vong tim mạch (CV) và nhập viện do suy tim (hHF) ở bệnh nhân bị suy tim với phân suất tống máu giảm (HFrEF), có hoặc không có đái tháo đường typ 2 (T2DM)	Không yêu cầu điều chỉnh liều		Không đủ dữ liệu để hỗ trợ cho liều khuyến cáo.	Chống chỉ định

## 2. Vị trí của dapagliflozin trong các hướng dẫn điều trị:

### ESC 2021

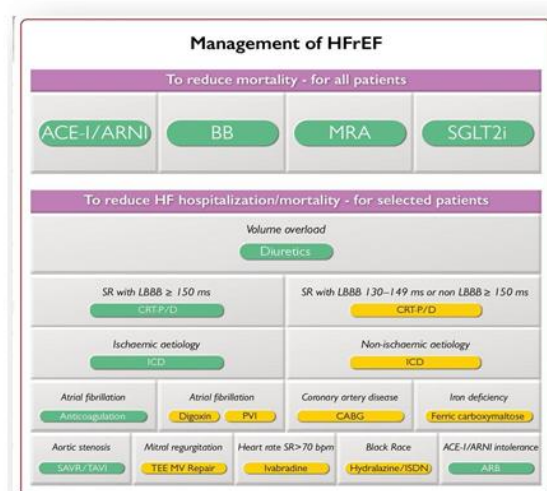
ESC 2016 đã đưa ra khuyến cáo sử dụng 3 nhóm thuốc nền tảng (ACEI/betablocker/MRA) theo mô hình sử dụng từng bước và tăng dần liều. Tuy nhiên sang đến ESC 2021 đã đưa ra một bước tiến mới với mục tiêu làm giảm nguy cơ tử vong do tim mạch và làm trầm trọng thêm bệnh suy tim ở bệnh nhân bị HFrEF, sự xuất hiện của các chất ức chế đồng vận chuyển natri – glucose 2 (SGLT2) dapagliflozin và empagliflozin được thêm vào liệu pháp với ACEI/ARNI/betablocker/MRA. Đặc biệt, 4 nhóm thuốc này sẽ được sử dụng đồng thời cùng 1 lúc chứ không còn chia bậc nữa.

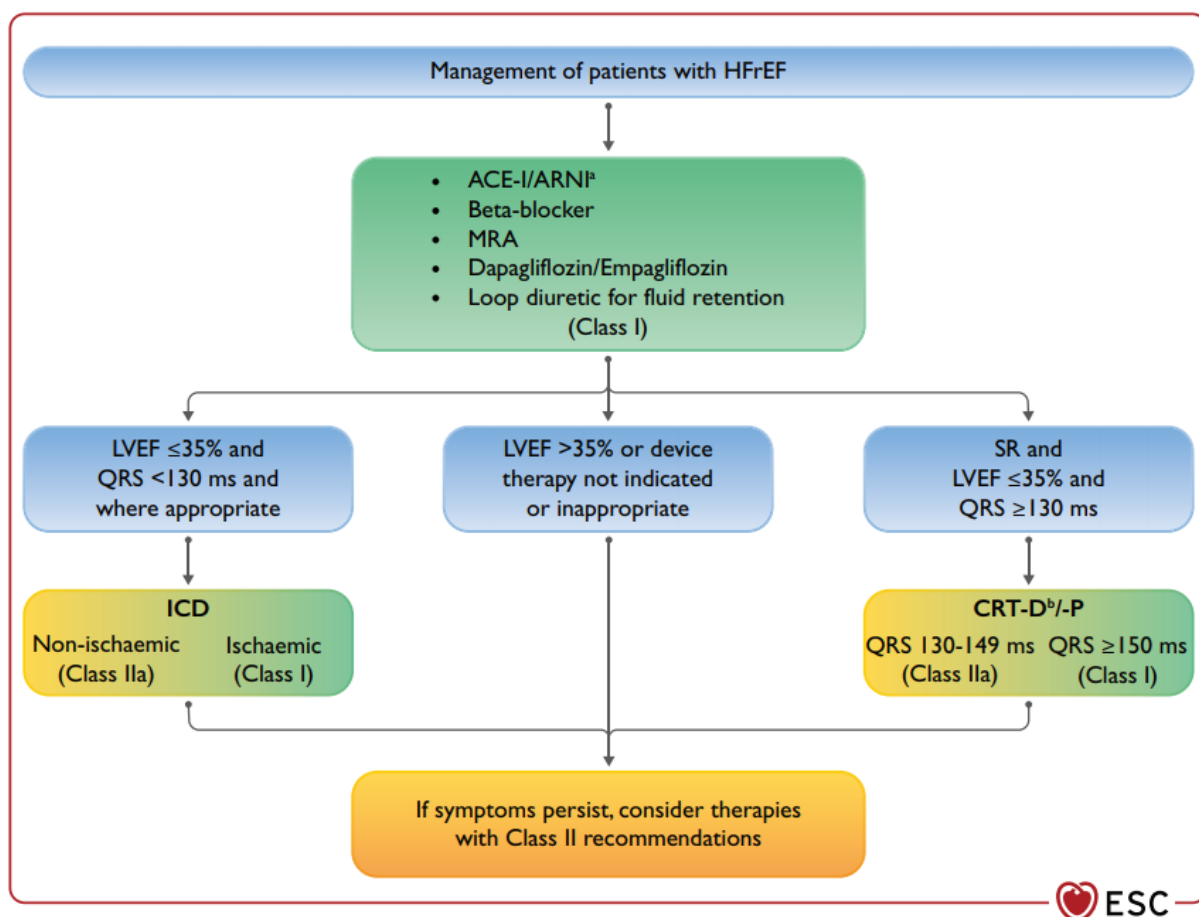
- Trừ khi có chống chỉ định hoặc không được dung nạp, dapagliflozin hoặc empagliflozin được khuyến cáo cho tất cả bệnh nhân HFrEF đã được điều trị bằng ACE-I / ARNI, thuốc chẹn beta và MRA, bất kể có bị tiểu đường hay không.

Khuyến cáo	Class <sup>a</sup>	Level <sup>b</sup>
ACE-I khuyến cáo cho bệnh nhân HFrEF nhằm giảm nguy cơ nhập viện và tử vong.	I	A
Beta-blocker khuyến cáo cho bệnh nhân HFrEF ổn định khuyến cáo cho bệnh nhân HFrEF nhằm giảm nguy cơ nhập viện và tử vong.	I	A
MRA khuyến cáo cho bệnh nhân HFrEF nhằm giảm nguy cơ nhập viện và tử vong.	I	A
<b>Dapagliflozin, empagliflozin khuyến cáo cho bệnh nhân HFrEF nhằm giảm nguy cơ nhập viện và tử vong.</b>	I	A
Sacubitril/valsartan khuyến cáo thay thế cho ACEi ở bệnh nhân HFrEF nhằm giảm nguy cơ nhập viện và tử vong.	I	B

## ESC 2021

### Phối hợp SÓM 04 nhóm thuốc nền tảng





- Do các thuốc SGLT2i có đặc tính lợi tiểu vì thế cân nhắc giảm liều lợi tiểu quai tùy theo tình trạng của bệnh nhân. Tuy nhiên kết quả nghiên cứu DAPA HF cho thấy >80% bệnh nhân không cần thay đổi liều lợi tiểu quai khi sử dụng kết hợp với Dapagliflozin
- Do cơ chế tăng thải đường qua đường tiết niệu nên các thuốc nhóm SGLT2i có thể làm tăng nguy cơ tái nhiễm trùng nấm sinh dục.
- eGFR ban đầu sẽ có sự suy giảm một chút do cơ chế thuốc tác dụng làm co tiểu động mạch đến cầu thận, tuy nhiên tình trạng này có thể hồi phục được và không cần phải ngừng thuốc

### ACC 2022

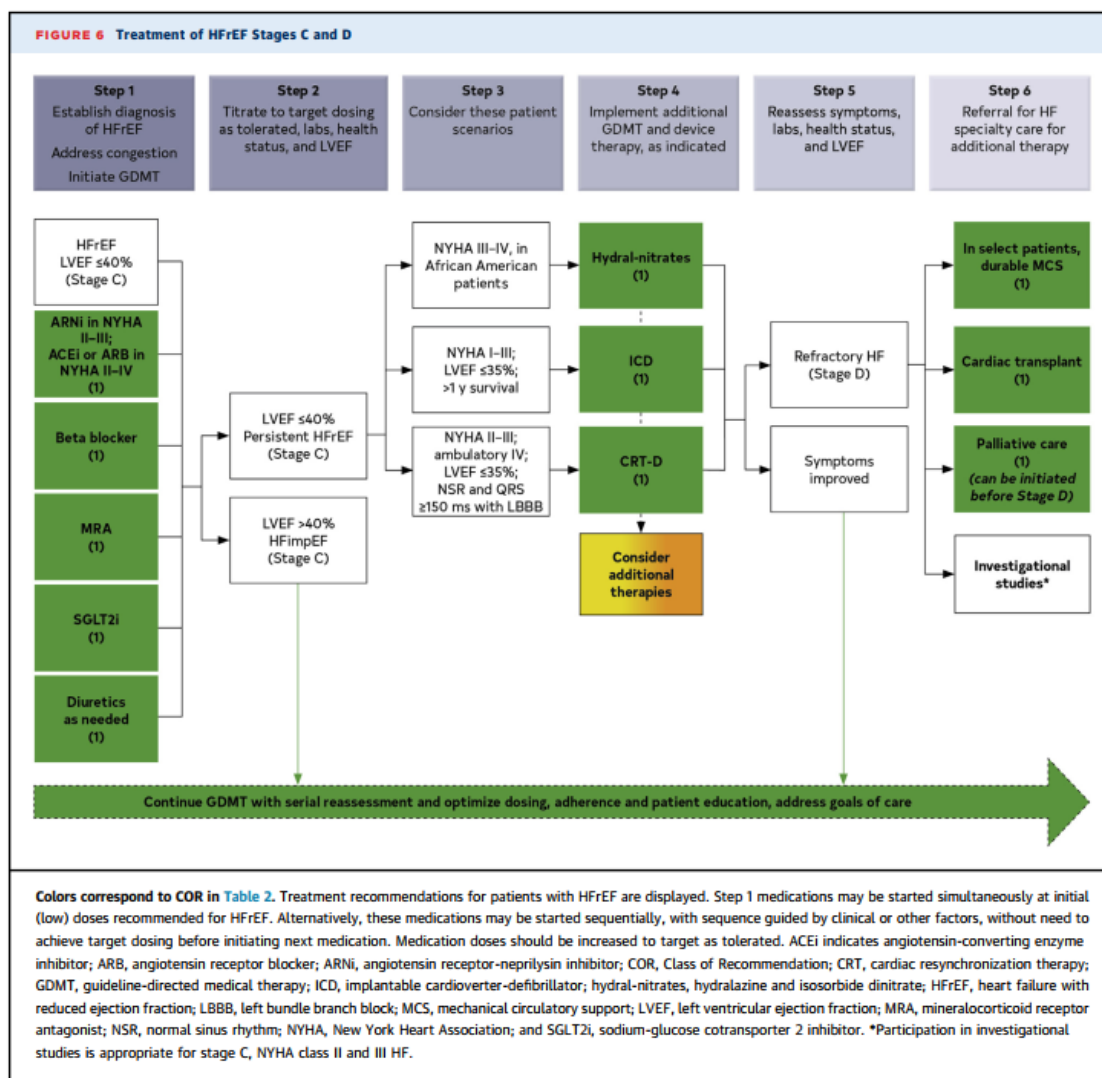
Guideline ACC 2022 cũng đã đưa ra những khuyến cáo đồng thuận với ESC 2021.

- Những bệnh nhân có nguy cơ bị suy tim, SGLT2i được khuyến cáo sử dụng trên những bệnh nhân ĐTĐ typ 2, có bệnh tim mạch do xơ vữa hoặc nguy cơ tim mạch cao để giảm tỷ lệ nhập viện do suy tim

**Recommendations for Patients at Risk for HF (Stage A: Primary Prevention)**  
 Referenced studies that support the recommendations are summarized in the [Online Data Supplements](#).

COR	LOE	RECOMMENDATIONS
1	A	1. In patients with hypertension, blood pressure should be controlled in accordance with GDMT for hypertension to prevent symptomatic HF (1-9).
1	A	2. In patients with type 2 diabetes and either established CVD or at high cardiovascular risk, <b>SGLT2i</b> should be used to prevent hospitalizations for HF (10-12).
1	B-NR	3. In the general population, healthy lifestyle habits such as regular physical activity, maintaining normal weight, healthy dietary patterns, and avoiding smoking are helpful to reduce future risk of HF (13-21).
2a	B-R	4. For patients at risk of developing HF, natriuretic peptide biomarker-based screening followed by team-based care, including a cardiovascular specialist optimizing GDMT, can be useful to prevent the development of LV dysfunction (systolic or diastolic) or new-onset HF (22,23).
2a	B-NR	5. In the general population, validated multivariable risk scores can be useful to estimate subsequent risk of incident HF (24-26).

- SGLT2i được xuất hiện cùng các nhóm thuốc khác ACEI/ARNI, chẹn beta và MRA ngay từ bước đầu tiên khi điều trị bệnh nhân HFrEF. Trong đó bước 1 được nhấn mạnh rằng có thể sử dụng đồng thời hoặc không theo trình tự cụ thể, tuy nhiên không được trì hoãn.





### 3. Kết luận:

Với tất cả dữ liệu nghiên cứu và sự đồng thuận của các guideline trên thế giới, dapagliflozin đã chính thức được bộ y tế phê duyệt cho chỉ định suy tim PSTM giảm bất kể có ĐTD hay không.

#### *Tài liệu tham khảo*

- Công văn số 2111/QLD-ĐK ngày 28/3/2022 của Cục Quản lý dược Việt Nam về việc thay đổi nội dung tờ hướng dẫn sử dụng đối với thuốc Forxiga.
  - FDA (2021), FDA Approves Treatment for Wider Range of Patients with Heart Failure, tại <https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/fda-approves-treatment-wider-range-patients-heart-failure>.
  - ESC (2021), 2021 ESC Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice
  - ESC (2021), 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure
- AHA/ACC/HFSA (2022), AHA/ACC/HFSA Guideline for the Management of Heart Failure: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Joint Committee on Clinical Practice Guidelines

## CẬP NHẬT HƯỚNG DẪN ĐIỀU TRỊ ĐIỀU TRỊ NGỨA DO THUỐC

### Tóm tắt

Ngứa là triệu chứng ngoài da thường gặp có thể gây gãi quá mức và ảnh hưởng đáng kể đến chất lượng cuộc sống. Tình trạng ngứa mạn tính thường khó điều trị, dẫn đến ảnh hưởng nặng nề lên tâm lý người bệnh. Điều trị ngứa phần lớn phụ thuộc vào việc xác định được nguyên nhân, có thể liên quan đến bệnh lý hệ thống, tình trạng tâm thần và thần kinh, cũng như có thể liên quan đến sử dụng thuốc. Bài tổng quan này trình bày về tình trạng ngứa do thuốc và các liệu pháp điều trị ngứa tại chỗ và toàn thân.

### Nội dung bài

Ngứa là một triệu chứng thường gặp có thể gây khó chịu cho người bệnh và dẫn đến tình trạng gãi quá mức. Hơn nữa, tình trạng ngứa mạn tính gây ảnh hưởng đáng kể đến chất lượng cuộc sống tương tự như tình trạng đau. Ngứa có thể do nguyên nhân bệnh lý hệ thống, tình trạng tâm thần và thần kinh, cũng như có thể do sử dụng thuốc. Ngứa được coi là một trong những vấn đề thường gặp nhất trong da liễu. Một nghiên cứu dịch tễ tại Pháp đã ước đoán tỷ lệ hiện mắc ngứa ghi nhận trong 2 năm theo dõi là 12,4%. Hơn 7 triệu lượt khám ngoại trú hàng năm ở Hoa Kỳ có triệu chứng ngứa, trong đó có 1,8 triệu lượt bệnh nhân ở độ tuổi từ 65 trở lên. Tuy nhiên, tình trạng ngứa thường kháng trị, khiến bệnh nhân nản lòng và thất vọng. Các bệnh nhân lớn tuổi thường phải đối mặt với tình trạng ngứa nặng do sự thay đổi ở lớp hàng rào bảo vệ trên da.

Ngứa do thuốc là nội dung chính trong bài tổng quan này, tuy vậy cũng rất cần điểm qua hiểu biết về sự thay đổi của hàng rào bảo vệ da ở người cao tuổi. Có ba quá trình sinh học liên quan đến tuổi gây nên tình trạng ngứa. Thứ nhất là sự suy giảm chức năng của hàng rào bảo vệ trên da, trong đó, sự duy trì độ ẩm của da đóng vai trò quan trọng nhất. Tuổi càng cao, sự tái phục hồi và chức năng của hàng rào này càng suy giảm. Thứ hai, suy giảm miễn dịch là trạng thái tiền viêm của da, góp phần làm tăng tần suất mắc eczema và các phản ứng viêm khác. Thứ ba, bệnh lý thần kinh do tuổi cao có thể gây nên tình trạng ngứa. Việc xem xét các nguyên nhân gây ngứa trên sẽ giúp lựa chọn các biện pháp điều trị một cách hiệu quả.

Nguyên nhân ngứa nên được xác định rõ ràng và tiền sử mắc bệnh cần đề cập chi tiết về mức độ nặng và vị trí ngứa. Do có nhiều nguyên nhân gây nên tình trạng ngứa, việc xác định nguyên nhân sẽ giúp đưa ra các lựa chọn phù hợp trong điều trị. Bên cạnh đó, tiền sử sử dụng thuốc của bệnh nhân cần được thu thập chi tiết do thuốc là một nguyên nhân phổ biến gây ngứa. Mặc dù không loại trừ các căn nguyên khác, bài tổng quan

này chủ yếu bàn luận về các nguyên nhân về ngứa do thuốc, biện pháp điều trị và vai trò của Dược sĩ.

### **Ngứa do thuốc**

Tình trạng ngứa có thể do sử dụng các thuốc tác dụng toàn thân và được chia thành ba nhóm: ngứa có nổi mụn thoáng qua hoặc không nổi ban; ngứa do sử dụng các thuốc gây ứ mật; và ngứa có nổi mụn và phát ban. Tiền sử dùng thuốc chi tiết rất quan trọng trong xác định chính xác nguyên nhân. Tuy nhiên, hiện có ít dữ liệu về mối liên quan giữa ngứa và nhiều thuốc được sử dụng phổ biến. Nhiều nghiên cứu trước đó mới chỉ đánh giá một số báo cáo chuỗi ca hoặc có phạm vi thu hẹp tại một cơ sở điều trị hoặc trên một thuốc/nhóm thuốc cụ thể.

Trong một nghiên cứu hồi cứu trên bệnh nhân nội trú, ngoại trú và bệnh nhân ở khoa cấp cứu, các tác giả đã đánh giá các bệnh nhân có dùng một loại thuốc được quan tâm (được định nghĩa là có gây ra ngứa theo y văn trước đó) và có ý kiến phàn nàn về “ngứa” hoặc được chẩn đoán bị ngứa trong vòng 3 tháng dùng các thuốc được quan tâm. Trong số các kháng sinh, tần suất gặp ngứa ở nhóm kháng sinh penicillin (0,73%) và sulfamethoxazol/trimethoprim (1,06%) cao hơn so với các cephalosporin (0,03%), quinolon (0,02%) và tetracyclin (0,05%). Ngược lại, các thuốc tác dụng trên tâm thần và thần kinh có tỷ lệ ghi nhận thấp nhất: thuốc chống trầm cảm ba vòng (TCA) 0,1%, thuốc ức chế thu hồi chọn lọc serotonin (SSRI) 0,03%, thuốc chống động kinh (AED) 0,05% và thuốc giảm đau opioid 0,05%. Các thuốc tim mạch gây ngứa với tần suất cao hơn: thuốc ức chế men chuyển (ACEI) 0,69%, thuốc chẹn beta giao cảm 0,75%, thuốc lợi tiểu hydrochlorothiazid 0,68%, amiodaron 0,62% và các statin 0,67%. Một phát hiện thú vị là heparin gây nên tình trạng ngứa với tần suất cao (1,11%). Khoảng một nửa số bệnh nhân đồng thời xuất hiện tình trạng ngứa và nổi mụn. Những bệnh nhân ngứa sử dụng cephalosporin có tần suất gặp nổi mụn cao nhất (52,1%), sau đó là thuốc giảm đau opioid (50,6%).

Về cơ chế gây ngứa của thuốc, penicillin và sulfamethoxazol/trimethoprim được cho là gây ngứa thứ phát do phản ứng viêm da hoặc tổn thương gan ứ mật. Thuốc chẹn kênh calci, thuốc chẹn beta giao cảm và thuốc lợi tiểu hydrochlorothiazid có liên quan đến ngứa do viêm da, trong khi đó ngứa do thuốc ức chế men chuyển có liên quan đến tăng nồng độ bradykinin. Cơ chế của hiện tượng khô da bất thường (xerosis cutis) do statin được cho là nguyên nhân gây ngứa do sự suy giảm chức năng của hàng rào bảo vệ da mà nguyên nhân là do giảm phân bố lipid trên da. Cơ chế tác dụng của các thuốc TCA, SSRI và AED thông qua chẹn con đường dẫn truyền thần kinh hướng tâm cũng như tác động trực tiếp lên hệ thần kinh trung ương. Cơ chế gây ngứa của heparin có khả năng



do phản ứng nội mề đay qua trung gian IgE, trong khi opioid gây ngứa do kích hoạt giải phóng histamin ở da và hệ thần kinh trung ương.

### **Điều trị ngứa**

Như đã đề cập trước đó, bước đầu tiên trong điều trị ngứa là xác định và loại trừ nguyên nhân gây bệnh, nếu có thể. Một số biện pháp bao gồm xử trí các triệu chứng liên quan, tránh tiếp xúc dị nguyên đã biết, hoặc ngừng sử dụng các thuốc có thể là nguyên nhân gây ngứa. Chiến lược chung để kiểm soát ngứa bao gồm các liệu pháp không dùng thuốc, liệu pháp tại chỗ và liệu pháp toàn thân.

### **Liệu pháp không dùng thuốc**

Liệu pháp không dùng thuốc đóng vai trò quan trọng trong việc giảm các triệu chứng ngứa. Tình trạng da khô khiến cho ngứa trầm trọng hơn, vì vậy, người bệnh cần lưu ý duy trì độ ẩm ở các vùng da bị ảnh hưởng và bôi kem dưỡng ẩm theo tình trạng của da. Người bệnh nên tránh tắm quá nhiều hoặc sử dụng quá nhiều xà phòng và các sản phẩm chứa chất tẩy rửa vì có thể gây khô da. Nhiệt độ cao có thể khiến bệnh nhân dễ bị ngứa hơn, vì vậy việc duy trì môi trường mát mẻ, mặc quần áo thoáng mát và tắm nước ấm thay vì nước nóng có thể hữu ích. Giảm stress và liệu pháp hành vi cũng có thể là công cụ hiệu quả để kiểm soát tình trạng ngứa - học cách làm giảm cảm giác ngứa thông qua các hoạt động phân tán sự chú ý và thay đổi thói quen. Cuối cùng, có thể sử dụng biện pháp can thiệp vật lý để cắt đứt vòng luẩn quẩn “ngứa-gãi”.

### **Liệu pháp tại chỗ**

Có nhiều liệu pháp tại chỗ được sử dụng trong điều trị ngứa. Như đã đề cập trước đó, các loại kem dưỡng ẩm như chế phẩm chứa glycerol acetat, ure, petroleum, dầu khoáng, glyceryl stearat, cũng như sữa dưỡng da có thể làm giảm ngứa do làm giảm khô da và phục hồi hàng rào bảo vệ tự nhiên của da. Ngoài ra, các sản phẩm tạo cảm giác mát như chế phẩm dùng tại chỗ chứa menthol cũng có thể hữu ích ở nồng độ thấp (< 5%). Kẽm oxit là một thành phần phổ biến trong các chế phẩm dùng tại chỗ, bao gồm sữa dưỡng calamine, được chứng minh có hiệu quả vừa phải trong điều trị viêm da. Camphor có thể được dùng tại chỗ, tạo cảm giác ấm cũng như là một thành phần có tác dụng gây tê.

Capsaicin dùng tại chỗ làm giải phóng các neuropeptid như chất P từ dây thần kinh cảm giác trên da. Điều này ban đầu sẽ gây cảm giác nóng rát trên da và mất dần sau vài lần sử dụng. Capsaicin có thể lợi ích trong giảm đau do thần kinh, bao gồm đau lưng dị cảm và ngứa vùng cơ cánh tay (cơ Brachioradialis), mặc dù cũng là một hướng nghiên cứu trong các bệnh ngứa da khác.

Các thuốc corticosteroid dùng tại chỗ được chỉ định để giảm ngứa do các bệnh viêm da như viêm da dị ứng và bệnh vẩy nến. Thông qua giảm tình trạng viêm cục bộ, các corticosteroid tại chỗ làm giảm mức độ ngứa. Do nguy cơ về tác dụng không mong muốn như teo da, giãn mạch, khả năng ức chế trục hạ đồi - tuyến yên, không nên sử dụng steroid tại chỗ trong thời gian dài. Một số hướng dẫn khuyến cáo về thời gian sử dụng trong vòng từ 1 đến 3 tuần.

Những chất điều biến miễn dịch khác đã được nghiên cứu là những thuốc ức chế calcineurin dùng tại chỗ, bao gồm tacrolimus và pimecrolimus. Mặc dù các thuốc này chủ yếu được chứng minh là có hiệu quả trong điều trị ngứa do viêm da cơ địa, chúng cũng được sử dụng cho viêm da tay kích ứng mạn tính, bệnh gộp chống chủ, bệnh lichen xơ hóa, ngứa cơ quan sinh dục và sần cục. Tacrolimus được bào chế dưới dạng thuốc mỡ 0,03% và 0,1%, pimecrolimus được bào chế dưới dạng kem 1% - cả hai đều thường được sử dụng hai lần một ngày. Tương tự capsaicin, những thuốc này gây cảm giác nóng rát sau khi sử dụng, điều này được cho là do chất P được giải phóng gây ra. Thuốc gây tê tại chỗ, bao gồm pramoxin 1%, lidocain 5% và dạng phối hợp của lidocain 2,5%-prilocain 2,5% đã được chứng minh là có hiệu quả trong điều trị ngứa, bao gồm dữ liệu từ một thử nghiệm ngẫu nhiên ở những bệnh nhân trưởng thành chạy thận nhân tạo. Ngoài việc làm giảm ngứa liên quan đến bệnh thận mạn (CKD), những thuốc này cũng có thể có hiệu quả trong điều trị ngứa sau bỏng, ngứa do bệnh lý thần kinh, ngứa trong hội chứng cận ung thư. Polidocanol là một chất điện hoạt anion có đặc tính gây tê tại chỗ và có thể được sử dụng để điều trị ngứa trong viêm da cơ địa, viêm da tiếp xúc và bệnh vẩy nến.

Các thuốc kháng histamin tại chỗ thường được kê đơn để điều trị ngứa mặc dù nhiều bằng chứng còn chưa thống nhất. Doxepin, một TCA đối kháng mạnh với thụ thể histamin 1 và 2 (H1 và H2), là thuốc dùng tại chỗ duy nhất có dữ liệu chứng minh tác dụng trong điều trị viêm da cơ địa dưới dạng kem bôi da.

### **Liệu pháp toàn thân**

#### ***Thuốc kháng histamin***

Histamin gắn với một trong số bốn loại thụ thể, tuy nhiên, chỉ có các thụ thể H1 và H2 được biểu hiện trong da. Ngứa được dẫn truyền trong da bởi dây thần kinh hướng tâm loại c và histamin kích thích những sợi loại c này dẫn đến cảm giác ngứa tại thần kinh trung ương. Có hai thế hệ thuốc kháng histamin được sử dụng để điều trị ngứa. Thuốc kháng histamin thế hệ 1 liên kết với các thụ thể histamin, muscarinic, alpha adrenergic và serotonin. Tuy nhiên, thuốc kháng histamin thế hệ 2 có lợi thế hơn thuốc kháng histamin thế hệ 1 do sự khác biệt về tỷ lệ phân ly thụ thể histamin, thời gian tác dụng

và khả năng xâm nhập vào hệ thần kinh trung ương. Sự khác biệt này làm kéo dài thời gian tác dụng, giúp giảm số lần dùng thuốc và giảm đáng kể các tác dụng không mong muốn như buồn ngủ. Nên dùng thuốc kháng histamin thế hệ 1 như diphenhydramin hoặc hydroxyzin vào ban đêm do chúng có tác dụng gây buồn ngủ. Thuốc kháng histamin được sử dụng phổ biến nhất để điều trị ngứa do đáp ứng được các tiêu chí chung về tính an toàn, tính sẵn có và chi phí. Ngoài ra, các thử nghiệm lớn mù đôi có đối chứng với placebo đã khẳng định rằng các thuốc kháng histamin có hiệu quả cao trong điều trị ngứa liên quan đến mày đay mạn tính và viêm da cơ địa.

### ***Thuốc chống trầm cảm***

Thuốc chống trầm cảm đường uống có thể điều trị ngứa do tác động lên các thụ thể serotonin và histamin. Cách sử dụng thuốc chống trầm cảm đường uống được khuyến cáo bởi Hướng dẫn Châu Âu về Ngứa mạn tính khi tình trạng ngứa mạn tính không đáp ứng với các phương pháp điều trị khác. Một tổng quan hệ thống ghi nhận 35 nghiên cứu đánh giá việc sử dụng fluoxetin, fluvoxamin, paroxetin, sertraline, amitriptylin, nortriptylin, doxepin và mirtazapin trong điều trị ngứa mạn tính. Trong những bệnh nhân được điều trị bằng SSRI, bao gồm fluoxetin, fluvoxamin, paroxetin và sertraline, 15% đến 70,8% bệnh nhân gặp một hoặc nhiều tác dụng không mong muốn. Các tác dụng không mong muốn phổ biến nhất bao gồm buồn ngủ, chóng mặt, mệt mỏi và đau đầu. Ngoài ra, các triệu chứng trên tiêu hóa và tim mạch cũng đã được báo cáo. Trong số những bệnh nhân sử dụng nhóm TCA bao gồm amitriptylin, nortriptylin và doxepin, 16,2% đến 56% gặp phải tác dụng buồn ngủ, chóng mặt, buồn ngủ và kém tập trung. Những bệnh nhân sử dụng mirtazapin gặp phải các triệu chứng trên thần kinh và tiêu hóa, cũng như buồn ngủ và lơ mơ. Các tác giả kết luận rằng bằng chứng mạnh nhất cho việc sử dụng thuốc chống trầm cảm trong ngứa mạn tính là ngứa do CKD, ứ mật và ung thư khi các liệu pháp thông thường không có hiệu quả.

### ***Thuốc chủ vận và đối kháng với opioid***

Các opioid là chất chủ vận thụ thể  $\mu$ -opioid, được biết đến là có thể gây ra tác dụng không mong muốn là ngứa, còn được gọi là ngứa do opioid (OIP). Do đó, OIP có thể được điều trị hiệu quả bằng thuốc đối kháng  $\mu$ -opioid như naloxon hoặc naltrexon. Naltrexon cũng đã được chứng minh cải thiện tình trạng ngứa trong ứ mật, nhiễm độc máu, bong và viêm da cơ địa. Ngược lại với chất chủ vận thụ thể  $\mu$ -opioid, chất chủ vận  $\kappa$ -opioid có tác dụng giảm ngứa. Butorphanol, một chất chủ vận  $\kappa$ -opioid, đã được đánh giá qua việc sử dụng trên hàng loạt bệnh nhân ngứa mạn tính khó điều trị do viêm da hoặc bệnh toàn thân, được sử dụng theo đường xịt mũi. Nalfurafin là một chất chủ vận

κ-opioid khác có dữ liệu lâm sàng để chứng minh điều trị ngứa liên quan đến CKD; tuy nhiên, thuốc này hiện chưa được lưu hành tại Hoa Kỳ.

### ***Thuốc an thần***

Gabapentin có cấu trúc tương tự chất ức chế dẫn truyền thần kinh γ-aminobutyric acid (GABA), thường được sử dụng trong điều trị ngứa do bệnh thần kinh, bao gồm ngứa vùng cơ cánh tay và đau lưng dị cảm. Thuốc được cho là làm giảm sự nhạy cảm dẫn truyền tín hiệu thần kinh, mặc dù cơ chế chưa rõ ràng. Gabapentin cũng cho thấy hiệu quả trong ngứa trong bệnh lý suy thận mạn thông qua một thử nghiệm ngẫu nhiên. Pregabalin, một chất tương tự GABA khác, cũng đã được đánh giá trong điều trị ngứa, đặc biệt là ngứa mạn tính và ngứa do nhiễm độc máu, và đã cho thấy có tác dụng giảm ngứa. Pregabalin có thể là một lựa chọn thay thế cho bệnh nhân không dung nạp gabapentin.

### ***Thuốc ức chế miễn dịch***

Bằng chứng lâm sàng về việc sử dụng corticosteroid toàn thân để điều trị ngứa còn hạn chế. Tuy vậy, chúng được sử dụng để điều trị ngứa do viêm da hoặc bệnh toàn thân, ví dụ như viêm da cơ địa và có thể được sử dụng để điều trị ngứa liên quan đến u lympho. Nói chung, không nên sử dụng corticosteroid toàn thân quá 2 tuần vì nguy cơ xảy ra các tác dụng không mong muốn như ức chế tuyến thượng thận và hiện tượng bật lại (rebound). Thông thường, prednison (hoặc corticosteroid với mức liều tương đương) được sử dụng với liều từ 30 mg đến 40 mg mỗi ngày, rất hiếm khi phải sử dụng liều cao methylprednisolon đường tĩnh mạch sau đó giảm dần. Cuối cùng, các hướng dẫn khuyến cáo corticosteroid toàn thân được dành riêng cho một số trường hợp ngứa mức độ nặng, khó kiểm soát, chẳng hạn như ngứa liên quan đến u lympho.

Thuốc ức chế miễn dịch đường uống, bao gồm ciclosporin, methotrexat, azathioprin và tacrolimus đã được sử dụng trong điều trị ngứa. Ciclosporin, một chất ức chế calcineurin, được coi là một trong những lựa chọn điều trị chính cho viêm da cơ địa mức độ từ vừa đến nặng mà không đáp ứng với các liệu pháp điều trị tại chỗ và thuốc kháng histamin đường uống. Hiệu quả của thuốc trong trường hợp này đã được chứng minh qua một số nghiên cứu tiền cứu. Hơn nữa, thuốc còn có thể được sử dụng để điều trị ngứa liên quan đến mày đay mạn tính khó trị và bệnh lý thượng bì bong nước loạn dưỡng (DEB). Việc sử dụng ciclosporin có thể bị hạn chế do thuốc này gây ra một số tác dụng không mong muốn như độc tính trên thận, run cơ, dị cảm, buồn nôn, tiêu chảy và rối loạn điện giải. Methotrexat là một chất ức chế chuyển hóa folat, có hiệu quả trong điều trị ngứa liên quan đến bệnh vẩy nến và viêm da cơ địa nặng, khó kiểm soát. Một thử nghiệm lâm sàng ngẫu nhiên có đối chứng đã cho thấy methotrexat và azathioprin

cho hiệu quả tương tự trong điều trị eczema nặng với 42% bệnh nhân có tình trạng bệnh được cải thiện. Các tác dụng không mong muốn thường gặp bao gồm rối loạn chức năng gan, các vấn đề trên tiêu hóa, bất thường về huyết học, nhiễm độc phổi, mệt mỏi và đau đầu. Azathioprin là một chất ức chế tổng hợp purin được chỉ định off-label để điều trị viêm da cơ địa nặng. Việc sử dụng thuốc này được chứng minh bởi các thử nghiệm ngẫu nhiên tiên cứu. Cần cân nhắc khi sử dụng azathioprin vì thuốc này bị chuyển hóa bởi thiopurin methyltransferase (TPMT) nghĩa là có các mức độ hoạt động khác nhau theo các kiểu gen khác nhau. Do đó, nên đánh giá hoạt tính TPMT hoặc kiểu gen để giảm thiểu nguy cơ suy tủy liên quan đến azathioprin. Các tác dụng không mong muốn khác của azathioprin bao gồm rối loạn tiêu hóa và rối loạn chức năng gan.

### **Kết luận**

Ngứa là tình trạng thường gặp, có thể gây khó chịu đáng kể và làm giảm chất lượng cuộc sống bệnh nhân. Ngứa có thể xảy ra do tình trạng toàn thân, tâm thần, thần kinh, cũng như hậu quả của việc sử dụng thuốc. Phương pháp điều trị ngứa mạn tính bao gồm điều trị tại chỗ và toàn thân. Các thuốc điều trị tại chỗ có thể bao gồm capsaicin, corticosteroid, thuốc giảm đau và thuốc kháng histamin. Điều trị toàn thân có thể bao gồm thuốc kháng histamin, thuốc chống trầm cảm, opioid, thuốc an thần và thuốc ức chế miễn dịch. Dược sĩ có thể đóng vai trò lớn trong việc xác định nguyên nhân ngứa thông qua xem xét kỹ các loại thuốc bệnh nhân đang sử dụng và hỗ trợ quản lý sử dụng thuốc điều trị các trường hợp cấp và mạn tính.

(Nguồn: <https://www.uspharmacist.com/article/treating-medicationinduced-pruritus>)

## **CHUYÊN LUẬN DƯỢC LÂM SÀNG**

### **Danh mục tương tác thuốc chống chỉ định và chống chỉ định có điều kiện tại bệnh viện đa khoa thành phố Hà Tĩnh**

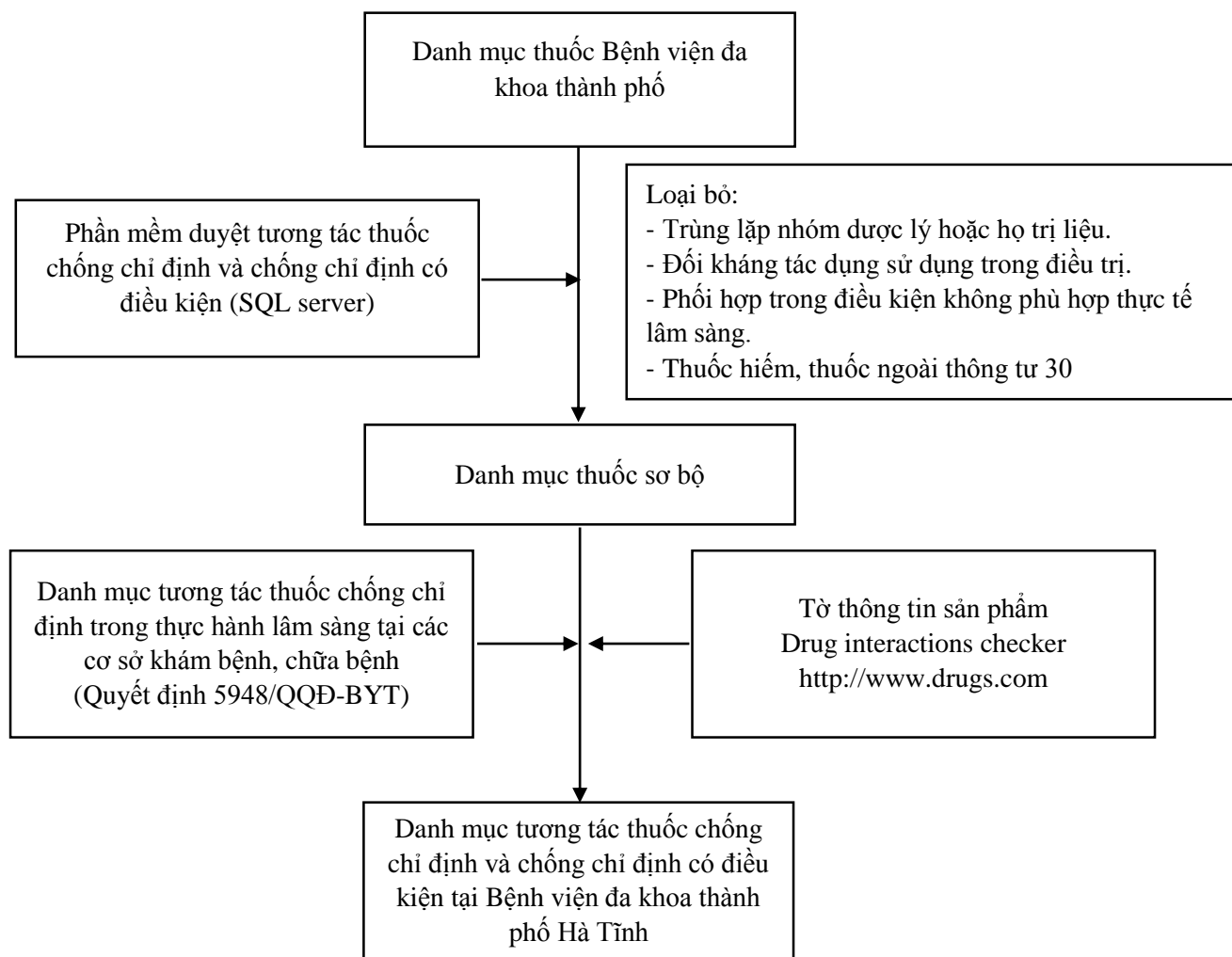
Ngày 30/12/2021, Bộ Y tế ban hành Quyết định số 5948/QĐ-BYT về việc ban hành danh mục tương tác thuốc chống chỉ định trong thực hành lâm sàng tại các cơ sở khám bệnh, chữa bệnh. Dựa trên tài liệu nêu trên, kết hợp tham khảo một số tài liệu về tương tác thuốc trong thực hành lâm sàng, đối chiếu với các thuốc đang lưu hàn theo danh mục thuốc tại Bệnh viện đa khoa thành phố, tổ thông tin thuốc – Dược lâm sàng đã tiến hành xây dựng tương tác thuốc chống chỉ định và chống chỉ định có điều kiện tại Bệnh viện. Nội dung các tài liệu bao gồm danh sách các cặp tương tác thuốc chống chỉ định và chống chỉ định có điều kiện tại Bệnh viện, đồng thời cung cấp các thông tin về cơ chế, hậu quả và đưa ra khuyến cáo về xử trí khi gặp các cặp tương tác thuốc trong quá trình kê đơn và điều trị cho bệnh nhân.

- Tính ứng dụng của tài liệu:



Trong thực tế lâm sàng, đặc biệt trên các đối tượng bệnh nhân đa bệnh lý, việc chỉ định nhiều hoạt chất khác nhau có thể dẫn đến nguy cơ tương tác thuốc. Điều này có thể dẫn đến những hậu quả như giảm hiệu lực của thuốc hay tăng nguy cơ gặp tác dụng không mong muốn, gây ảnh hưởng trực tiếp đến hiệu quả điều trị. Vì vậy, việc phát hiện và kiểm soát tương tác thuốc đóng vai trò quan trọng, giúp ngăn ngừa nguy cơ và tối ưu hóa điều trị cho bệnh nhân. Tài liệu này được xây dựng phát hiện và quản lý tốt các cặp tương tác thuốc có khả năng gặp phải trong bệnh viện.

- Khuyến cáo cho cán bộ y tế:
  - Tham khảo tài liệu, lưu ý phòng tránh hoặc đưa ra biện pháp quản lý phù hợp khi kê đơn các cặp tương tác thuốc.
  - Từ danh mục tương tác thuốc tại Bệnh viện, rà soát các cặp tương tác thuốc thường gặp tại khoa, phòng và đưa ra cảnh báo, lưu ý phù hợp.
  - Trao đổi thông tin với dược sĩ lâm sàng để tham khảo thêm thông tin quản lý tương tác thuốc và đưa ra phương pháp quản lý phù hợp với từng bệnh nhân.
- Quy trình xây dựng danh mục tương tác thuốc chống chỉ định và chống chỉ định có điều kiện tại Bệnh viện đa khoa thành phố Hà Tĩnh:



**Danh mục tương tác thuốc bệnh viện năm 2022:**

TT	Cặp tương tác	Cơ chế	Hậu quả	Xử trí
1	Clarithromycin và lovastatin, Simvastatin	Clarithromycin ức chế CYP3A4 mạnh làm giảm chuyển hóa của lovastatin	Tăng nồng độ của lovastatin trong huyết thanh, tăng nguy cơ bệnh cơ hoặc tiêu cơ vân cấp	Chống chỉ định phối hợp. Cân nhắc thay đổi sang các thuốc nhóm khác có cùng chỉ định và ít có nguy cơ tương tác hơn: - Trong trường hợp bắt buộc sử dụng kháng sinh macrolid, thay clarithromycin bằng azithromycin HOẶC - Trong trường hợp bắt buộc sử dụng dẫn chất statin, thay lovastatin bằng các dẫn chất statin khác (lưu ý liều pravastatin không vượt quá 40 mg/ngày, fluvastatin không

				vượt quá 20 mg/ngày, thận trọng khi phối hợp với atorvastatin).
2	Clarithromycin và Colchicin	Clarithromycin ức chế mạnh CYP3A4 và ức chế P-gp làm giảm chuyển hóa và thải trừ colchicin.	Tăng nồng độ colchicin trong huyết thanh, tăng nguy cơ tác dụng độc tính (tiêu chảy, nôn, đau bụng, sốt, xuất huyết, giảm cả ba dòng tế bào máu, các dấu hiệu độc tính trên cơ như đau cơ, mỏi cơ hoặc yếu cơ, nước tiểu sẫm màu, dị cảm, trường hợp nặng có thể gây suy đa tạng và tử vong).	1. Chống chỉ định ở bệnh nhân suy gan hoặc suy thận. 2. Ở bệnh nhân chức năng gan, thận bình thường: nên tránh phối hợp. Nếu phối hợp: giảm liều colchicin. Dừng liều tiếp theo của colchicin sau 3 ngày. Theo dõi nguy cơ độc tính của colchicin.
3	Ceftriaxon và Ringer Lactat	Hình thành tủa calci - ceftriaxon tại mô phổi và thận khi dùng đồng thời đường tĩnh mạch ở trẻ sơ sinh	Tạo kết tủa tại phổi và thận, có thể dẫn đến tử vong ở trẻ sơ sinh	1. Chống chỉ định sử dụng đồng thời ở trẻ sơ sinh (< 28 ngày tuổi). 2. Ở các đối tượng khác, không trộn lẫn calci và ceftriaxon trong cùng 1 đường truyền, dùng 2 thuốc theo 2 đường truyền tại 2 vị trí khác nhau hoặc dùng lần lượt từng thuốc sau đó khi tráng rửa đường truyền bằng dung môi tương hợp.
4	Iohexol và Metformin	Nguy cơ suy thận cấp liên quan đến	Tăng nguy cơ nhiễm toan	1. Bệnh nhân có MLCT > 30 ml/phút/1,73m <sup>2</sup> và không có

		cả metformin và thuốc cản quang iod. Suy thận cấp làm tăng nguy cơ nhiễm toan lactic.	lactic và suy thận cấp	<p>bằng chứng tổn thương thận cấp, được chỉ định tiêm thuốc cản quang đường tĩnh mạch hoặc tiêm thuốc cản quang đường động mạch tiếp xúc với thận thứ cấp (ví dụ: bơm thuốc vào tim phải, động mạch phổi, động mạch cảnh, động mạch dưới đòn, động mạch vành, động mạch mạc treo hay động mạch dưới động mạch thận): tiếp tục sử dụng metformin như bình thường.</p> <p>2. Bệnh nhân (1) MLCT &lt; 30 ml/phút/1,73m<sup>2</sup> tiêm thuốc cản quang đường tĩnh mạch, đường động mạch tiếp xúc với thận thứ cấp, hoặc (2) Bệnh nhân tiêm thuốc cản quang đường động mạch tiếp xúc với thận đầu tiên (ví dụ: bơm thuốc vào tim trái, động mạch chủ ngực, động mạch chủ bụng trên động mạch thận hoặc động mạch thận) hoặc (3) Có tổn thương thận: Ngừng metformin trước hoặc tại thời điểm tiến hành thủ thuật chẩn đoán hình ảnh và không được dùng lại cho đến ít nhất 48 giờ sau đó. Sau 48 giờ, chỉ sử dụng lại metformin sau khi chức năng thận được đánh giá lại và cho thấy ổn định.</p> <p>* Lưu ý:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Các yếu tố nguy cơ: suy thận, suy tim, không đủ dịch hoặc thiếu dịch, sử dụng liều cao</li> </ul>
--	--	---	------------------------	---

				<p>thuốc cản quang hoặc sử dụng đồng thời các thuốc độc tính trên thận khác.</p> <p>- Khuyến cáo về tương tác này không áp dụng trong trường hợp bơm thuốc cản quang iod để chụp X-quang tử cung - vòi trứng.</p>
--	--	--	--	---



## CẢNH GIÁC DƯỢC

### FDA: Thuốc giảm đau opioid - cập nhật thông tin kê đơn

**VẤN ĐỀ:** FDA đang yêu cầu cập nhật thông tin kê đơn đối với thuốc giảm đau opioid dạng giải phóng ngay (IR) và giải phóng kéo dài/tác dụng kéo dài (ER/LA). Cập nhật sẽ nêu rõ việc tăng nguy cơ quá liều khi tăng liều các thuốc giảm đau opioid.

- Đối với opioid dạng giải phóng ngay: không nên sử dụng thuốc trong thời gian dài trừ trường hợp cơn đau nghiêm trọng và các phương pháp điều trị thay thế không đủ khả năng đáp ứng điều trị, hoặc trường hợp đau cấp tính chỉ cần điều trị ngoại trú bằng opioid trong thời gian ngắn. Điều này có thể bao gồm cơn đau xảy ra sau phẫu thuật hoặc chấn thương cơ xương.

- Đồng thời, FDA đang cập nhật chỉ định đã được phê duyệt của thuốc giảm đau opioid ER/LA đối với cơn đau nặng và dai dẳng cần điều trị kéo dài bằng thuốc giảm đau opioid hàng ngày, khi các phương pháp điều trị thay thế không đáp ứng được yêu cầu điều trị.

- FDA cũng bổ sung cảnh báo mới về chứng tăng cảm giác đau do opioid (OIH) đối với cả thuốc giảm đau opioid IR và ER/LA. Cập nhật bao gồm thông tin phân biệt các triệu chứng OIH với dung nạp và cai nghiện opioid.

- Thông tin trong mục Cảnh báo đặc biệt (Boxed Warning – cảnh báo nổi bật nhất của FDA) đối với tất cả các loại thuốc giảm đau opioid IR và ER/LA sẽ được cập nhật và sắp xếp lại để nâng cao tầm quan trọng của các cảnh báo liên quan đến suy hô hấp đe dọa tính mạng và nguy cơ liên quan đến việc sử dụng thuốc giảm đau opioid kết hợp với thuốc benzodiazepin hoặc các loại thuốc khác có tác dụng ức chế hệ thần kinh trung ương (CNS).

- Một số phần khác của thông tin kê đơn cũng được yêu cầu thay đổi, bao gồm các phần Chỉ định và Cách sử dụng, Liều lượng và Cách dùng, Cảnh báo và Thận trọng. FDA cũng đang yêu cầu cập nhật Tờ Hướng dẫn sử dụng để giúp bệnh nhân và người chăm sóc có thêm hiểu biết về các nguy cơ này.

**THÔNG TIN CHUNG:** Thuốc giảm đau opioid là các thuốc giảm đau mạnh được kê đơn để điều trị cơn đau không đáp ứng tốt với các phương pháp điều trị khác hoặc với các thuốc giảm đau không opioid. Thuốc kích hoạt một vùng tế bào thần kinh trong não và cơ thể làm ngăn chặn tín hiệu đau. Loại thuốc này mang lại lợi ích khi được sử dụng một cách thích hợp, tuy nhiên cũng tiềm ẩn nguy cơ nghiêm trọng, bao gồm lạm dụng, gây nghiện, quá liều và tử vong. Các loại thuốc giảm đau opioid phổ biến hiện nay: codein, hydrocodon, hydromorphon, morphin, oxycodon, oxymorphon, fentanyl, buprenorphin và tramadol.

### **KHUYẾN CÁO CHO BỆNH NHÂN/CHA MẸ/NGƯỜI CHĂM SÓC**

- Luôn sử dụng thuốc opioid đúng theo đơn. Không dùng thuốc nhiều hơn hoặc thường xuyên hơn so với đơn khi chưa tham khảo ý kiến bác sĩ. Trao đổi với bác sĩ nếu cơn đau tăng lên, cảm thấy nhạy cảm hơn với cơn đau hoặc nếu xuất hiện cơn đau mới, đặc biệt là do va chạm hoặc những hoạt động khác thường không gây đau như chải đầu.

- Bảo quản thuốc giảm đau opioid một cách an toàn, ngoài tầm nhìn và tầm với của trẻ em, và ở một vị trí mà người khác không thể tiếp cận, kể cả khách đến thăm nhà. Không chia sẻ những loại thuốc này với bất kỳ ai khác, bỏ ngay opioid không sử dụng hay hết hạn, hoặc mang đến nơi thu hồi thuốc. Nếu thuốc được cấp phát, hãy trả lại thuốc kèm với đơn thuốc.

- Gọi hỗ trợ y tế ngay lập tức nếu bệnh nhân gặp phải các vấn đề về hô hấp, có thể đe dọa đến tính mạng. Các dấu hiệu và triệu chứng bao gồm thở chậm, nông hoặc khó thở nghiêm trọng, buồn ngủ dữ dội hoặc không thể phản ứng hay thức dậy.

- Trao đổi với bác sĩ hoặc dược sĩ về lợi ích của naloxon (thuốc điều trị quá liều opioid) và cách sử dụng. Bác sĩ có thể kê đơn thuốc naloxon trong trường hợp cần thiết.

### **KHUYẾN CÁO CHO CÁC NHÂN VIÊN Y TẾ**

- Khi đánh giá mức độ nghiêm trọng của cơn đau, hãy thảo luận với bệnh nhân về tác động của cơn đau đối với khả năng hoạt động và chất lượng cuộc sống của họ. Nên xem xét cả nguyên nhân gây đau và các yếu tố của từng bệnh nhân khi đánh giá cơn đau.

- Nếu cơn đau của bệnh nhân nghiêm trọng đến mức cần sử dụng thuốc giảm đau opioid và các lựa chọn điều trị thay thế không đủ hiệu quả, kê đơn opioid IR liều thấp nhất có hiệu quả trong thời gian ngắn nhất để giảm nguy cơ liên quan đến thuốc.
- Dự trữ thuốc giảm đau opioid ER/LA trong trường hợp cơn đau nghiêm trọng và dai dẳng cần thời gian điều trị kéo dài bằng thuốc giảm đau opioid hàng ngày và khi các phương pháp điều trị thay thế không phù hợp.
- Đối với tất cả bệnh nhân được kê đơn thuốc giảm đau opioid, cần nhắc kê đơn naloxon cho bệnh nhân có nguy cơ quá liều.
- Lưu ý rằng các triệu chứng của OIH – một tình trạng mà opioid làm tăng cơn đau (hyperalgesia) hoặc tăng độ nhạy cảm với cơn đau (allodynia) – khác với tình trạng dung nạp, cai nghiện opioid và có thể khó nhận ra.
- Nếu một bệnh nhân bị nghi ngờ mắc OIH, cần cân nhắc cẩn thận việc giảm liều của thuốc giảm đau opioid hoặc chuyển sang một sản phẩm opioid khác một cách an toàn nếu dung nạp được. Tư vấn cho bệnh nhân về nguy cơ mắc OIH và yêu cầu họ không được tăng liều lượng opioid khi chưa trao đổi với bác sĩ, vì điều này có thể làm cơn đau trầm trọng hơn và tăng nguy cơ suy hô hấp.
- Các nhân viên y tế và bệnh nhân được khuyến khích báo cáo các phản ứng có hại liên quan đến việc sử dụng các thuốc giảm đau opioid.

Nguồn: <https://www.fda.gov/safety/medical-product-safety-information/all-opioid-pain-medicines-drug-safety-communication-fda-updates-prescribing-information-provide>