|  |  |
| --- | --- |
| HỘI ĐỒNG THUỐC VÀ ĐIỀU TRỊ**TỔ THÔNG TIN THUỐC** | **CỘNG HÒA XÃ HỘI CHỦ NGHĨA VIỆT NAM****Độc lập - Tự do - Hạnh phúc** |
|  |  |

 **THÔNG TIN THUỐC THÁNG 03/2023**

**I.ĐỘC TÍNH TRÊN THẬN LIÊN QUAN ĐẾN SỬ DỤNG VANCOMYCIN PHỐI HỢP PIPERACILLIN/TAZOBACTAM: CẬP NHẬT BẰNG CHỨNG MỚI TỪ Y VĂN**

Ca lâm sàng: bệnh nhân gặp độc tính trên thận liên quan đến phối hợp vancomycin và piperacillin/tazobactam.

Trong năm 2022, Trung tâm DI & ADR Quốc gia đã ghi nhận được một số báo cáo độc tính trên thận liên quan đến vancomycin. Sau đây là một trường hợp điển hình: bệnh nhân nam, 60 tuổi, 82 kg, mắc nhiễm khuẩn viêm mô tế bào do tụ cầu vàng được chỉ định vancomycin với liều 1250 mg mỗi 12 giờ (2,5 g/ngày), từ ngày 17/10 đến ngày 20/10. Cũng trong khoảng thời gian đó, bệnh nhân được chỉ định phối hợp đồng thời piperacillin/tazobactam với liều 4,5 g x 4 lần/ngày. Chức năng thận của bệnh nhân ước tính thông qua mức lọc cầu thận (eGFR) là 91 ml/phút (ngày 17/10), sau đó đã giảm còn 35 ml/phút vào ngày 20/10. Giá trị AUC ước tính từ nồng độ vancomycin định lượng được theo phương pháp Bayes là 770 mg.h/L (vượt ngưỡng mục tiêu 400 – 600), có thể gia tăng nguy cơ gây tổn thương thận cấp liên quan đến thuốc. Theo thang phân loại RIFLE (Risk, Injury, Failure, Loss and End stage kidney diseas), bệnh nhân trên ở mức độ tổn thương thận (mức lọc cầu thận eGFR giảm > 50% so với ban đầu). Bệnh nhân đã được xử trí ngừng sử dụng vancomycin và piperacillin/tazobactam, theo dõi chức năng thận và bù dịch. Sau khi ngừng sử dụng thuốc, chức năng thận hồi phục chậm, mức lọc cầu thận 3 ngày sau đó (23/10) là 50 ml/phút.

**Các nghiên cứu về độc tính trên thận liên quan đến phối hợp vancomycin và piperacillin/ tazobactam**

Vancomycin là lựa chọn ưu tiên điều trị nhiễm khuẩn do tụ cầu vàng kháng methicillin (MRSA). Tuy nhiên, thuốc có nguy cơ gây tổn thương thận cấp tính (AKI) do gây viêm thận kẽ và hoại tử ống thận cấp tính [19]. Tỷ lệ xuất hiện độc tính trên thận liên quan đến vancomycin dao động từ 5% đến 43% tùy từng nghiên cứu [20]. Tỷ lệ này khác nhau giữa các nghiên cứu có thể do sự khác biệt về định nghĩa AKI được áp dụng, quần thể bệnh nhân nghiên cứu và chế độ liều vancomycin sử dụng. Bệnh nhân có thể có nhiều yếu tố nguy cơ làm tăng khả năng xuất hiện độc tính trên thận liên quan đến vancomycin như chức năng thận nền kém, bệnh mắc kèm và sử dụng đồng thời nhiều thuốc gây độc thận khác. Các thuốc có khả năng gây độc tính trên thận thường gặp bao gồm kháng sinh aminoglycosid, piperacillin/tazobactam, amphotericin B, acyclovir, các thuốc ức chế miễn dịch kháng calcineurin (tacrolimus hoặc ciclosporin) và thuốc cản quang đường tĩnh mạch [9], [14]. Trong đó, việc phối hợp vancomycin và piperacillin/tazobactam được rất nhiều nghiên cứu quan tâm, đánh giá do sự gia tăng độc tính trên thận tương đối rõ ràng. Kể từ khi được báo cáo lần đầu tiên trong y văn vào năm 2011, tổn thương thận cấp liên quan đến phối hợp vancomycin và piperacillin/tazobactam đã trở thành một vấn đề được quan tâm trong thực hành lâm sàng, với nhiều bằng chứng mới được cập nhật. **Bảng 1** tóm tắt các tổng quan hệ thống về nguy cơ này, trong đó có 10/14 bài phân tích gộp dựa trên các nghiên cứu quan sát, bao gồm cả trên đối tượng bệnh nhân người lớn và bệnh nhân nhi.





Đa số kết quả phân tích meta trên một số lượng lớn bệnh nhân cho thấy sử dụng phối hợp vancomycin + piperacillin/tazobactam làm tăng nguy cơ AKI hơn so với sử dụng vancomycin đơn độc hoặc vancomycin phối hợp với 1 kháng sinh β-lactam khác (bao gồm cefepim và carbapenem). Đáng chú ý trên bệnh nhân người lớn phối hợp vancomycin và piperacillin/tazobactam làm tăng nguy cơ AKI với tỷ số chênh (OR) từ 2 đến 3,5 lần so với sử dụng vancomycin đơn độc, trong khi đó ở bệnh nhân nhi con số này lên đến 4,18-8,15 lần [3], [13].

Cùng với các tổng quan hệ thống và phân tích meta, các phân tích hồi cứu dữ liệu với số lượng lớn bệnh nhân cũng tái khẳng định nguy cơ AKI khi phối hợp vancomycin và piperacillin/tazobactam. Một nghiên cứu hồi cứu mới đây của Komerdelj và cộng sự (2022) trên 3000 bệnh nhân người lớn có thời gian sử dụng phối hợp hai thuốc trong ít nhất 48 giờ được tiến hành trong 2 năm đã cho thấy tỷ lệ mắc AKI cao hơn đáng kể ở nhóm sử dụng vancomycin phối hợp piperacillin/tazobactam so với nhóm sử dụng phối hợp với cefepim hoặc meropenem (p < 0,001) [15]. Nghiên cứu của Downers và cộng sự (2017) phân tích hồi cứu trên 1915 bệnh nhân nhi được chỉ định sử dụng vancomycin và β-lactam tại đơn vị hồi sức tích cực cũng ghi nhận trong 157 trẻ xuất hiện tổn thương thận cấp liên quan đến kháng sinh có tới 117 trẻ được chỉ định phối hợp vancomycin và piperacillin/tazobactam. Sau khi hiệu chỉnh các yếu tố về tuổi, mức độ nặng và việc sử dụng đồng thời các tác nhân gây độc thận khác, tỷ số chênh OR giữa sử dụng phối hợp vancomycin và piperacillin/tazobactam so với phối hợp vancomycin và các β-lactam chống trực khuẩn mủ xanh khác là 3,4 (95%CI: 2,26-5,14) [8]. Nghiên cứu của Joyce và cộng sự (2019) trên 5686 trẻ điều trị tại đơn vị hồi sức tích cực cho thấy tỷ lệ mắc AKI ở giai đoạn 2 hoặc 3 (theo tiêu chuẩn KDIGO) ở nhóm sử dụng phối hợp vancomycin và piperacillin/tazobactam cao hơn đáng kể so với nhóm phối hợp vancomycin và cefepim (16,7% so với 10,6%, p = 0,02) nhưng tỷ số chênh OR đối với nguy cơ AKI không ghi nhận có ý nghĩa thống kê (OR=1,39; 95%CI 0,85-2,24) [12]. Như vậy, mặc dù chưa có nhiều các thử nghiệm lâm sàng ngẫu nhiên có đối chứng được tiến hành để làm sáng tỏ vấn đề trên, nhưng các dữ liệu hiện có từ các nghiên cứu tổng quan và nghiên cứu hồi cứu mới nhất đều cho thấy phối hợp vancomycin và piperacillin/tazobactam có nguy cơ làm tăng độc tính trên thận so với khi phối hợp vancomycin và các kháng sinh β-lactam khác.

**Cơ chế xuất hiện độc tính trên thận khi phối hợp vancomycin và piperacillin/ tazobactam**

Cơ chế xuất hiện độc tính trên thận khi phối hợp vancomycin và piperacillin/ tazobactam đến nay chưa được chứng minh đầy đủ. Một trong những giả thuyết được đưa ra là piperacillin/tazobactam làm hạn chế vận chuyển creatinin vào lòng ống thận do ức chế các chất trung gian vận chuyển của nó [2]. Nghiên cứu được công bố gần đây của Miano và cộng sự (2022) đã đánh giá cụ thể nguy cơ AKI do phối hợp vancomycin và piperacillin/tazobactam có liên quan đến hiện tượng “giả” độc thận [7]. Nồng độ creatinin huyết thanh tăng trong khi các chỉ số cận lâm sàng khác (cystatin C và nitơ urê máu – BUN) không thay đổi. Kết quả nghiên cứu cũng cho thấy không gia tăng tổn thương thận cấp tính thực sự trên lâm sàng (bao gồm sử dụng liệu pháp thay thế thận hoặc tử vong) khi phối hợp hai kháng sinh này nếu sử dụng cystatin C như một chỉ số (marker) để đánh giá chức năng thận thay thế cho độ thanh thải creatinin [7]. Do đó, việc đánh giá AKI chỉ dựa trên nồng độ creatinin huyết thanh đơn thuần có thể chưa hoàn toàn chặt chẽ. Bên cạnh đó tổn thương thận có thể là hậu quả của tình trạng viêm thận kẽ dưới ngưỡng phát hiện trên lâm sàng liên quan đến piperacillin/tazobactam có thể bị khuếch đại bởi stress oxy hóa do vancomycin [2], [21]. Piperacillin/tazobactam làm giảm độ thanh thải của vancomycin dẫn đến tích lũy thuốc tại thận làm tăng khả năng độc tính. Hình 1 mô tả quá trình sinh lý bệnh của tổn thương thận cấp tính sau khi sử dụng phối hợp vancomycin và piperacillin/tazobactam.



**Hướng dẫn phòng ngừa độc tính trên thận khi sử dụng vancomycin**

Hiện nay chưa có các khuyến cáo chính thức từ các hướng dẫn chẩn đoán và điều trị, tuy nhiên nên tránh tối đa việc phối hợp vancomycin và piperacillin/ tazobactam. Trên các bệnh nhân có chỉ định kháng sinh chống tụ cầu vàng đang được điều trị bằng piperacillin/tazobactam, có thể cân nhắc kháng sinh thay thế cho vancomycin cũng có phổ tác dụng trên tụ cầu như linezolid hoặc daptomycin tùy theo từng loại nhiễm khuẩn và kết quả kháng sinh đồ. Linezolid là kháng sinh có hiệu quả trên các chủng vi khuẩn Gram (+) bao gồm cả Enterococci kháng vancomycin và không gây độc thận, tuy nhiên cần lưu ý thận trọng nguy cơ tương tác thuốc tiềm tàng và độc tính trên huyết học khi sử dụng thuốc kéo dài. Daptomycin cũng không gây độc thận, tuy nhiên không được chỉ định trong viêm phổi do bị bất hoạt bởi chất diện hoạt của phổi. Trên các bệnh nhân bắt buộc phải chỉ định vancomycin, cần lựa chọn kháng sinh β-lactam khác có tác dụng chống trực khuẩn mủ xanh như cefepim hoặc carbapenem thay cho piperacillin/tazobactam. Carbapenem là lựa chọn hợp lý cho bệnh nhân có nhiễm khuẩn nặng có yếu tố nguy cơ nhiễm vi khuẩn đa kháng như Enterobacteria sinh β-lactamase (ESBL), tuy nhiên cần cân nhắc sử dụng hợp lý để tránh nguy cơ gia tăng đề kháng carbapenem của các chủng Acinetobacter baumanii và Enterobacteriaceae [21].

Giám sát nồng độ thuốc trong máu (TDM) có thể đem lại lợi ích cho những trường hợp có nguy cơ cao xảy ra độc tính thận như bệnh nhân bắt buộc sử dụng đồng thời vancomycin và piperacillin/tazobactam. AUC/MIC là thông số được khuyến cáo để đánh giá cả về hiệu quả và an toàn của vancomycin. Hướng dẫn đồng thuận cập nhật về TDM vancomycin năm 2020 của các hiệp hội chuyên môn Hoa Kỳ khuyến cáo TDM vancomycin với giá trị AUC mục tiêu trong khoảng từ 400 – 600 mg.h/L (với giả định MIC = 1 mg/L) nhằm đảm bảo hiệu quả cũng như hạn chế nguy cơ độc tính trên thận. Hướng dẫn cũng khuyến cáo phương pháp ước tính AUC theo tiếp cận Bayes là cách tối ưu giúp hạn chế lấy nhiều mẫu máu và không cần đợi đến trạng thái cân bằng, từ đó phát hiện sớm nguy cơ độc thận để hiệu chỉnh liều vancomycin phù hợp cho bệnh nhân [18].

**Tổng kết**

Tóm lại, để giảm thiểu độc tính trên thận liên quan đến phối hợp vancomycin và piperacillin/tazobactam trong thực hành lâm sàng cần xem xét các yếu tố về phổ kháng sinh, kết quả kháng sinh đồ và dữ liệu vi sinh tại bệnh viện nhằm lựa chọn thuốc hợp lý an toàn và giảm khả năng phát sinh đề kháng thuốc. Khi sử dụng phác đồ phối hợp hai thuốc trên trong điều trị, cần giám sát chặt chẽ chức năng thận hàng ngày và lưu ý tránh tối đa phối hợp thêm các thuốc có khả năng gây độc tính trên thận khác như thuốc kháng nấm amphotericin B, thuốc ức chế miễn dịch tacrolimus, thuốc lợi tiểu quai furosemid, thuốc cản quang đường tĩnh mạch,.. Bên cạnh đó các yếu tố khác có liên quan rõ rệt đến tổn thương thận cấp do vancomycin cũng cần được chú ý bao gồm tổng liều vancomycin hàng ngày cao (> 4g/ngày), thời gian điều trị kéo dài (> 7 ngày), bệnh nhân béo phì, bệnh nhân nặng, bệnh nhân có chức năng thận nền kém [9], [14]. TDM vancomycin theo AUC là quan trọng và cần thiết để đảm bảo nồng độ thuốc trong phạm vi điều trị, nhằm phát hiện kịp thời và ngăn ngừa nguy cơ xuất hiện độc tính trên thận [18]. Việc đánh giá độc tính thận dựa trên loại chỉ số đánh giá chức năng thận nào (marker) cũng là một yếu tố cần lưu ý trong quá trình sử dụng thuốc của bệnh nhân và cần thiết phải có thêm các nghiên cứu đánh giá cụ thể cũng như liên tục cập nhật mới các bằng chứng từ y văn. Theo dõi đồng thời creatinin và cystatin C nên được xem xét để có thêm căn cứ đánh giá trong thực hành lâm sàng.

**II. ĐIỀU TRỊ NGỨA DO THUỐC**

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.

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 hydroclorothiazid 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 nổi 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 ghép chống chủ, bệnh lichen xơ hóa, ngứa cơ quan sinh dục và sẩn 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 diện 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, sertralin, 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 sertralin, 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 µ-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 µ-opioid như naloxon hoặc naltrexon. Naltrexon cũng đã được chứng minh cải thiện tình trạng ngứa trong ứ mật, nhiễm độc máu, bỏng và viêm da cơ địa. Ngược lại với chất chủ vận thụ thể µ-opioid, chất chủ vận κ-opioid có tác dụng giảm ngứa. Butorphanol, một chất chủ vận κ-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 tiến 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 bọng 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 tiến 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 TMPT 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.

 **TỔ THÔNG TIN THUỐC**