



Tháng 6 - 2014

# Thông tin THUỐC

## BỆNH VIỆN TÂM THẦN HUẾ - SỞ Y TẾ THỪA THIÊN HUẾ

### Telcagepant mang lại hy vọng mới cho bệnh nhân đau nửa đầu

Các thuốc nhóm triptan có tác dụng giảm đau nửa đầu hiệu quả trên nhiều bệnh nhân. Tuy nhiên một số lượng đáng kể bệnh nhân đau nửa đầu không đáp ứng với triptan, đồng thời thuốc có thể gây ra nhiều tác dụng bất lợi. Một loại thuốc điều trị đau nửa đầu mới đang trong giai đoạn thử nghiệm lâm sàng có thể mang lại hy vọng cho bệnh nhân đau nửa đầu không đáp ứng với triptan

Đau nửa đầu là tình trạng suy nhược, rối loạn theo từng cơn, thường biểu hiện bằng đau đầu vừa đến nặng kèm theo tình trạng buồn nôn hoặc nôn. Đau nửa đầu là chứng bệnh thường gặp ở 10-15% số người trưởng thành và gây nên gánh nặng về kinh tế - xã hội tương đương với chứng đột quỵ. Đối với nhiều bệnh nhân, sự ra đời của thuốc điều trị đau nửa đầu nhóm triptan đã mang lại cho họ “một cuộc sống mới”, tuy nhiên các thuốc này không phải là không có nhược điểm. Một phân tích tổng hợp về điều trị đau nửa đầu bằng triptan cho thấy có tới 1/3 số người bị đau nửa đầu và khoảng 40% cơn đau nửa đầu không đáp ứng với triptan (Lancet 2001; 358: 1668-1675). Sử dụng triptan thường đi kèm với hàng loạt tác dụng phụ. Đáng chú ý là nhóm triptan bị chống chỉ định cho bệnh nhân mắc bệnh tim mạch và tăng huyết áp không kiểm soát được do thuốc gây co mạch vành và động mạch não. Những tác dụng bất lợi khác có thể gặp phải khi dùng triptan bao gồm: mệt mỏi, chóng mặt, suy nhược, buồn nôn và các triệu chứng thoáng qua ở ngực (như tức ngực). Sự ra đời của nhóm thuốc mới - nhóm thuốc đối kháng thụ thể của peptid điều hòa gen calcitonin (CGRP) - hiệu quả trong điều trị chứng đau nửa đầu được hy vọng là sẽ khắc phục được những nhược điểm của triptan. Kết quả từ các thử nghiệm lâm sàng pha III được tiến hành bởi Ho và cộng sự đã chứng minh tác dụng đối kháng thụ thể CGRP của telcagepant tương đương với zolmitriptan (một triptan đường uống) trong điều trị cơn đau nửa đầu cấp nhưng gây ra ít tác dụng bất lợi hơn (Lancet 2008; 372: 2115-2123).

Do kết quả nghiên cứu ban đầu cho thấy các CGRP có liên quan về mặt chức năng với các phân xạ mạch máu dây thần kinh sinh ba, có nhiều bằng chứng khẳng định vai trò của các CGRP trong bệnh đau nửa đầu đồng thời cho thấy ức chế các tín hiệu của CGRP là cách tiếp cận hợp lý để phát triển các liệu pháp điều trị bệnh đau nửa đầu. Các nghiên cứu tín hiệu neutron cho thấy CGRP tập trung ở các sợi thần kinh hướng tâm là sợi C và sợi Aδ, các sợi này đi ra nhân thần kinh sinh ba tại thân não. Nồng độ các peptid này tăng lên trong luồng máu ra của tĩnh mạch nội sọ ở cùng phía với bên đầu bị đau trong cơn đau nửa đầu cấp. Các nghiên cứu lâm sàng tiếp theo đã chỉ ra rằng nồng độ CGRP trong huyết thanh tăng lên tỷ lệ với mức độ đau trong cơn đau nửa đầu, đồng thời giảm xuống sau khi sử dụng triptan. Các triptan hoạt hóa các thụ thể 5-hydroxytryptamine đặc hiệu, do đó ức chế giải phóng CGRP. Bằng chứng cuối cùng chứng minh cho quan điểm về sự truyền dẫn tín hiệu thần kinh của CGRP thu được từ một thử nghiệm lâm sàng trong đó bệnh nhân được cho sử dụng olcegepant, một thuốc đối kháng thụ thể CGRP dùng theo đường tiêm tĩnh mạch, cho thấy hiệu quả của thuốc trong điều trị cơn đau nửa đầu cấp

Trong thử nghiệm lâm sàng pha III, Ho và cộng sự đã so sánh hiệu quả của telcagepant, một thuốc ức chế thụ thể CGRP so với zolmitriptan và giả dược trên bệnh nhân đau nửa đầu (Lancet 2008; 372: 2115-2123). Nghiên cứu được tiến hành ở 81 trung tâm tại Châu Âu và Hoa Kỳ trên tổng số 1380 bệnh nhân trưởng thành, được sử dụng ngẫu nhiên telcagepant (liều 150mg hoặc 300mg), zolmitriptan (liều 5mg) hoặc giả dược. Tại thời điểm ban đầu, giữa các nhóm nghiên cứu không có sự khác biệt về đặc điểm bệnh nhân, tần suất và mức độ các cơn đau nửa đầu. Hiệu quả điều trị của telcagepant 300mg và zolmitriptan 5mg là tương đương khi so sánh tác dụng giảm đau sau 2h và 24h cũng như trong việc làm giảm triệu chứng sợ ánh sáng, sợ tiếng động và buồn nôn. Cả telcagepant 300mg và zolmitriptan 5mg đều có hiệu quả hơn hẳn telcagepant 150mg và giả dược tại tất cả các thời điểm đồng thời telcagepant 150mg hiệu quả hơn giả dược. Đáng chú ý là tần suất tác dụng bất lợi là như nhau khi dùng telcagepant (cả hai mức liều) và giả dược, các tác dụng phụ gặp phải cũng không nghiêm trọng. Zolmitriptan 5mg gây ra nhiều tác dụng bất lợi nghiêm trọng hơn tại tất cả các thời điểm nghiên cứu.

Các kết quả từ nghiên cứu của Ho và cộng sự phù hợp với hai nghiên cứu pha II trước đó. Tổng hợp các kết quả này cho thấy cả hai thuốc đối kháng thụ thể CGRP là olcegepant dùng theo đường tiêm tĩnh mạch và telcagepant dùng theo đường uống có hiệu quả điều trị đau nửa đầu tương đương với các triptan dùng theo đường uống tại thời điểm 2h sau khi sử dụng. Các nghiên cứu pha II cho thấy tác dụng của thuốc đối kháng CGRP kéo dài hơn so với triptan, nhưng điều này không được khẳng định trong nghiên cứu của Ho và cộng sự (N. Eng. J. Med. 2004; 350: 1104-1110 và Neurology 2008; 70: 1304-1312). Thiết kế nghiên cứu có thể là nguyên nhân gây ra những khác biệt này: các thử nghiệm pha II là các nghiên cứu dò liều được tiến hành trên một số lượng khá nhỏ bệnh nhân, do đó có thể ảnh hưởng tới kết quả nghiên cứu. Trong cả 3 pha thử nghiệm, không có tác dụng phụ nguy hiểm nào được ghi nhận sau khi điều trị bằng các thuốc kháng thụ thể CGRP trong khi triptan gây ra một số tác dụng phụ như dự đoán. Ban đầu triptan được sử dụng như một thuốc gây co mạch chọn lọc đối với các mạch máu nội sọ nhưng sau đó người ta phát hiện ra tác dụng của thuốc lên các bộ phận khác của hệ tuần hoàn như tim. Các nghiên cứu lâm sàng trên thuốc đối kháng thụ thể CGRP không phát hiện thấy các triệu chứng chủ quan như đau hoặc tức ngực, tăng huyết áp hoặc tăng nhịp tim. Trong các nghiên cứu thực nghiệm, ngoài tác dụng đối kháng thụ thể CGRP, olcegepant ở nồng độ cao hơn nồng độ điều trị không gây co động mạch vành và mạch não. Kết quả này củng cố cho các nghiên cứu trước đó cho thấy CGRP không ảnh hưởng đáng kể đến trương lực mạch máu cơ sở.

*Nature Reviews Neurology, 2009, 5(5): 240-242*

*ĐSĐH. Nguyễn Thị Tuyết Huệ (Sưu tầm)*

## TGA (Úc): Propranolol và việc kê đơn cho bệnh nhân có nguy cơ tử tử

Theo điều tra gần đây về một trường hợp tử tử bởi Tòa án Tư pháp của Victoria, một cảnh báo về việc kê đơn propranolol cho bệnh nhân nghi ngờ có nguy cơ tử tử đã được đưa ra.



Propranolol là thuốc chẹn receptor beta-adrenergic với nhiều chỉ định như đau thắt ngực, tăng huyết áp, phòng đau nửa đầu, run tay không rõ nguyên nhân bao gồm cả run tay do di truyền và do tuổi già, kiểm soát một vài loại rối loạn nhịp tim.

Propranolol ở Úc được đóng gói dưới dạng hộp 100 viên hàm lượng 10 mg và 40 mg; dang hộp 50 viên hàm lượng 160 mg. Nếu thuốc này được kê lặp lại nhiều lần, bệnh nhân sẽ có thể tích lũy được một lượng thuốc lớn vào một thời điểm.

Nhân viên điều tra kiến nghị TGA (Therapeutic Goods Administration) nên thông báo cho cán bộ y tế cẩn trọng khi kê đơn cho bệnh nhân nghi ngờ có nguy cơ tử tử, đặc biệt là trường hợp tử tử bằng dùng thuốc quá liều. Quá liều propranolol có thể gây ra chậm nhịp tim, tụt huyết áp, co thắt phế quản và/hoặc suy tim. Nếu bác sỹ kê đơn propranolol, cần phải cân nhắc việc kê một lượng nhỏ hoặc thực hiện các biện pháp khác để giảm số lượng thuốc mà bệnh nhân có thể tiếp cận trong một lần.

Từ năm 1972 tới tháng 7 năm 2014, TGA đã nhận được 829 báo cáo về phản ứng có hại liên quan tới propranolol trong đó có 5 trường hợp liên quan tới sử dụng quá liều hoặc cố tình quá liều. Hai bệnh nhân trong số 5 trường hợp này đã tử vong.

Nhân viên y tế được khuyến khích báo cáo tới TGA tất cả những phản ứng có hại của thuốc liên quan tới

propranolol, đặc biệt là những trường hợp quá liều và có khả năng tử tử.

<http://www.tga.gov.au>  
DSDH. Nguyễn Thị Tuyết Huệ  
(Sưu tầm)

## Dãn rộng khoảng QTc trên điện tâm đồ khi sử dụng thuốc an thần kinh thế hệ mới

Khoảng QTc dãn rộng có thể kèm theo xoắn đỉnh, loạn nhịp thất, là nguyên nhân gây ngất xỉu, có thể tiến triển tới rung thất và chết đột ngột. Khoảng QTc trung bình ở người khỏe chùng 400msec. Từ 500msec hoặc cao hơn xem như một yếu tố nguy cơ xoắn đỉnh đáng kể. Một nghiên cứu về khoảng QTc và các thuốc chống loạn thần trong thời gian thử nghiệm 2 thuốc an thần kinh không điển hình (sertindole và ziprasidone) với liều điều trị cho thấy, sertindole làm tăng QTc 22msec và sự gia tăng này phụ thuộc vào liều lượng. Kháng định này cho thấy, sertindole gây tăng nguy cơ loạn nhịp và không loại bỏ trường hợp tử vong. Mặt khác, Wilton & cộng sự nghiên cứu so sánh tỷ lệ tử vong và loạn nhịp tim ở bệnh nhân dùng sertindole với risperidone và olanzapine cho thấy không có khác biệt có ý nghĩa thống kê về tỷ lệ tử vong, nhưng có 6 trường hợp khoảng QTc dãn rộng trong nhóm dùng sertindole, tỷ lệ nguy cơ 1.3 %. Hai kết quả trên tương tự với báo cáo thử nghiệm lâm sàng: sertindole có nguy cơ cao tử vong và loạn nhịp tim hơn so với olanzapine và risperidone. Ngay từ đầu, thử nghiệm lâm sàng ziprasidone làm tăng khoảng QTc từ 6 – 10 msec. Cơ quan FDA (Hoa Kỳ) cho rằng, sự dãn rộng khoảng QTc có thể cao hơn với nồng độ tập trung tối đa của ziprasidone trong huyết tương hoặc do dùng ziprasidone phối hợp với một loại thuốc khác gây ức chế chuyển hóa. Mỗi quan tâm này dẫn đến một nghiên cứu do Pfizer thực hiện theo yêu cầu của FDA: các loại thuốc chống loạn thần được chỉ định kết hợp với một loại thuốc ức chế chuyển hóa cho kết quả như sau: khoảng QTc tăng trung bình: với ziprasidone, 20.3 msec; olanzapine, 11.6 msec; quetiapine, 14.5 msec; thioridazine, 35.6 msec và haloperidol, 4.7 msec.

(Theo Alp Ucok, Wolfgang Gaebel. World Psychiatry 2008; 7)

ThS.BS. Tôn Thất Hưng  
(Lược dịch)

- Chịu trách nhiệm xuất bản: Ths. Bs. Tôn Thất Hưng
- Biên tập: Ths. Bs. Tôn Thất Hưng, BsCKII. Ngô Đình Thư, BsCKI. Hoàng Thị Anh Đào, DSDH Nguyễn Thị Tuyết Huệ
- Địa chỉ liên lạc: Bệnh viện tâm thần Huế; 39 Phạm Thị Liên – TP Huế
- Số điện thoại: 054 3 523 718; Email: [bvtthan@thuathienhue.gov.vn](mailto:bvtthan@thuathienhue.gov.vn);
- Website: <http://bvtthan.thuathienhue.gov.vn>. Ngày phát hành: 02/06/2014.

**TÀI LIỆU LƯU HÀNH NỘI BỘ**