

# QUẢN LÝ BỆNH LÝ THẦN KINH NGOẠI VI DO HÓA TRỊ LIỆU

Nguồn: *US Pharm.* 2015;40(1):HS5-HS10

Người dịch: Đoàn Thị Phương Thảo, Vũ Đặng Hoàng

Bệnh lý thần kinh ngoại vi là bệnh nghiêm trọng có tổn thương dây thần kinh ngoại vi xa và đối xứng, có thể do một số nhóm thuốc (bao gồm các hóa chất điều trị ung thư) gây ra. Bệnh lý thần kinh ngoại vi do hóa trị liệu (chemotherapy induced peripheral neuropathy - CIPN) là tác dụng không mong muốn xảy ra ở khoảng 40% bệnh nhân được hóa trị, với tỷ lệ mới mắc tăng lên ở bệnh nhân được điều trị kết hợp nhiều hóa chất khác nhau. Dược sĩ đóng vai trò quan trọng trong phòng ngừa và quản lý CIPN thông qua khuyến cáo can thiệp dùng thuốc hoặc không dùng thuốc dựa trên bằng chứng phù hợp cho từng cá thể người bệnh.

Bệnh lý thần kinh ngoại vi là một bệnh hệ thống có tổn thương các dây thần kinh ngoại vi xa và đối xứng, gây ảnh hưởng tiêu cực đến chất lượng cuộc sống của bệnh nhân. Các triệu chứng dai dẳng của bệnh có thể gây đau, ảnh hưởng đến khả năng vận động (như mặc quần áo, lái xe, làm việc nhà) và ảnh hưởng đến sức khỏe tinh thần của người bệnh.

Biểu hiện của bệnh lý thần kinh ngoại vi thay đổi tùy thuộc vào loại sợi thần kinh bị ảnh hưởng. Tổn thương trên thần kinh cảm giác có thể biểu hiện như tê, đau nhói, nhức, đau, yếu

hoặc bồng rắt trong “tắt và găng tay” phân bố khắp chi dưới và bàn tay. Các biểu hiện khác về cảm giác bao gồm “đi trên ghim và kim”, thay đổi ngưỡng đau và thay đổi độ nhạy cảm nhiệt độ. Tổn thương thần kinh vận động thường biểu hiện thông qua co thắt cơ và teo cơ, kèm theo mất khả năng hoạt động và trương lực cơ. Những bệnh nhân này thường gặp khó khăn trong các hoạt động hàng ngày như cài khuy áo hay mở hộp thuốc. Bệnh nhân có tổn thương thần kinh tự chủ có thể gặp hạ huyết áp thể đứng, táo bón và giảm tiết dịch. Các triệu chứng này có thể nặng lên sau khi tập thể dục, tắm nước nóng và uống đồ uống có cồn.

Cơ chế bệnh sinh của bệnh lý thần kinh ngoại vi có thể do các tế bào viêm giải phóng các chất trung gian hóa học gây viêm tạo ra cơn đau có nguồn gốc thần kinh. Nguyên nhân thay đổi tùy thuộc vào từng người bệnh. Các bệnh lý toàn thân, mất cân bằng chuyển hóa, suy dinh dưỡng, nghiện rượu, nhiễm khuẩn, bất thường di truyền và thuốc đều có khả năng gây bệnh lý thần kinh ngoại vi. Các nhóm thuốc có khả năng liên quan đến bệnh lý thần kinh ngoại vi bao gồm thuốc điều trị ung thư, kháng sinh và hóa trị liệu, thuốc tim mạch, thuốc ức chế miễn dịch và một số thuốc khác (*bảng 1*).

**Bảng 1: Bệnh lý thần kinh ngoại vi do thuốc**

Nhóm thuốc	Thuốc
Hóa trị liệu điều trị ung thư	Alcaloid dừa cạn, dẫn chất của taxan, các hợp chất platin, bortezomid, ixabepilon, tenalidomid, thalidomid.
Kháng sinh và hóa trị liệu chống vi sinh vật	Cloroquin, colistin, dapson, emtricitabin, ethambutol, isoniazid, itraconazol, lamivudin, linezolid, nitrofurantoin, tenofovir, voriconazol.
Tim mạch	Amiodaron, digoxin, statin.
Thuốc ức chế miễn dịch	Interferon, leflunomid, penicilamin.
Các thuốc khác	Cimetidin, colchicin, levodopa, lithium, phenytoin.

## Bệnh lý thần kinh ngoại vi do hóa trị liệu

CIPN là độc tính nghiêm trọng của nhiều hóa chất như alcaloid dừa cạn, dẫn chất taxan và hợp chất platin. Các thuốc chống ung thư như thalidomid, lenathidomid, bortezomid và ixabepilon cũng có thể gây ra bệnh lý này. CIPN là độc tính giới hạn liều, có tác động tiêu cực đến chất lượng cuộc sống và phác đồ hóa trị liệu của bệnh nhân, đôi khi yêu cầu phải giảm liều dùng hoặc ngừng điều trị sớm. Độc tính này xảy ra ở khoảng 30%-40% bệnh nhân hóa trị, với

tỷ lệ mắc tăng lên ở các bệnh nhân điều trị phối hợp nhiều hóa chất. Tỷ lệ mắc chung của CIPN thay đổi tùy theo phác đồ hóa trị, liều, thời gian điều trị, tuổi, chủng tộc, dùng đồng thời nhiều loại thuốc và các bệnh lý nền có nguy cơ gây độc thần kinh.

Cơ chế CIPN phụ thuộc vào từng loại hóa chất. Các alkaloid dừa cạn (vincristin, vinblastin, vinorelbin) là các thuốc ức chế vi ống có nguồn gốc từ cây dừa cạn Madagascar sử dụng trong ung thư máu và bạch huyết cũng như một số

khối u rắn. Mặc dù cơ chế gây bệnh lý thần kinh ngoại vi của alkaloid dừa cạn chưa được xác định, vincristin là thuốc có độc tính trên thần kinh trung ương mạnh nhất trong nhóm. Các dẫn chất của taxan (như paclitaxel, docetaxel) cũng là nhóm thuốc ức chế vi ống có nguồn gốc từ vỏ cây lá kim thủy tùng châu Âu và Thái Bình Dương, được dùng để điều trị ung thư vú, tử cung, tiền liệt tuyến, phổi, dạ dày và ung thư vùng đầu, cổ. Cơ chế gây bệnh lý thần kinh ngoại vi của taxan được cho là có liên quan đến sự gián đoạn các vi ống, ảnh hưởng đến hoạt động vận chuyển trên sợi trục.

Các hợp chất platin (như cisplatin, carboplatin, oxaliplatin) có tác dụng tạo liên kết chéo với sợi ADN, được chỉ định trong ung thư buồng trứng, tinh hoàn, bàng quang và trực tràng. Cơ chế gây bệnh lý thần kinh ngoại vi của các thuốc này có thể liên quan đến tình trạng kích thích quá mức sợi trục, thay đổi kênh  $\text{Na}^+$  phụ thuộc điện thế, gây mở kênh liên tục và/hoặc gây stress oxy hóa. Bệnh lý thần kinh ngoại vi do cisplatin gây ra thường gặp và nghiêm trọng hơn so với các thuốc khác cùng nhóm. Bệnh lý thần kinh ngoại vi do oxaliplatin có thể ở dạng cảm giác cấp hay mạn tính.

Các yếu tố nguy cơ liên quan đến sự xuất hiện CIPN bao gồm chế độ liều của các thuốc nói trên; liều khởi đầu và liều tích lũy cao; thời gian điều trị dài; tuổi cao; chủng tộc (phụ nữ da đen có nguy cơ xuất hiện cao gấp 2-3 lần so với phụ nữ da trắng); phối hợp thuốc (hóa chất trị liệu bổ trợ hoặc các thuốc khác dùng đồng thời cùng có khả năng gây bệnh lý thần kinh ngoại vi); và các bệnh lý hiện mắc liên quan đến bệnh lý thần kinh ngoại vi (đái tháo đường, nghiện rượu, bệnh gan không do rượu, nhiễm HIV, bệnh mạch ngoại vi, thoái hóa dạng tinh bột, suy dinh dưỡng).

Thời điểm bắt đầu cũng như khoảng thời gian xuất hiện các dấu hiệu, triệu chứng của CIPN rất khác nhau, dao động từ vài tuần đến vài tháng sau khi bắt đầu điều trị và đạt đỉnh vào đúng thời điểm ngừng hoặc sau khi ngừng điều trị. Ở một số bệnh nhân, các dấu hiệu và triệu chứng của bệnh lý thần kinh ngoại vi không thoái lui sau khi ngừng điều trị và có thể tồn tại vĩnh viễn. Do biểu hiện rất khác nhau của CIPN, cần cá thể hóa biện pháp xử trí trên từng người bệnh.

### Chẩn đoán

Chẩn đoán CIPN cần dựa trên kết quả của cả đánh giá chủ quan và khách quan. Đánh giá chủ quan dựa trên khai thác thông tin từ bệnh nhân và lịch sử các thuốc bệnh nhân đã và đang sử dụng (hóa trị liệu và cả các thuốc khác) cũng như

tiền sử gia đình, xã hội. Tiếp cận đánh giá khách quan có thể dựa trên thăm khám lâm sàng, xét nghiệm cận lâm sàng, các bộ câu hỏi chuẩn, điện chẩn đoán và sinh thiết thần kinh. Mạng lưới Ung thư Quốc gia Hoa Kỳ (National Comprehensive Cancer Network) đã liệt kê một số thang đánh giá phổ biến dành cho bác sĩ để lượng giá mức độ nặng của CIPN. Các thang điểm này bao gồm tiêu chuẩn Ajani Sensory, tiêu chuẩn của Nhóm hợp tác Ung thư phía Đông (Eastern Cooperative Oncology Group), Các tiêu chí danh pháp chung về biến cố bất lợi liên quan đến thuốc của Viện Ung thư Quốc gia Hoa Kỳ (National Cancer Institute - Common Terminology Criteria for Adverse Events) và thang đánh giá của Tổ chức Y tế Thế giới về mức độ nặng của CIPN trên thang điểm từ 0 (bình thường) đến 5 (tử vong).

Điện chẩn đoán và sinh thiết thần kinh được cân nhắc khi chẩn đoán ban đầu không cho kết quả rõ ràng và bệnh nhân có triệu chứng dai dẳng, đặc biệt là trước khi quyết định tiến hành các phác đồ hóa trị liệu bổ sung. Trong trường hợp này, sinh thiết thần kinh nên được tiến hành trên dây thần kinh hiển và bề mặt thần kinh mạc, nhưng thủ thuật này ít được áp dụng.

### Dự phòng

Hiện tại, việc sử dụng các thuốc dự phòng CIPN chưa có bằng chứng rõ ràng. Một số thuốc như amifostin, erythropoietin, glutathion, vitamin E, glutamin và acetyl-L-carnitin đã được nghiên cứu về hiệu quả dự phòng CIPN. Nhiều thuốc trong đó được coi là có tác dụng trên các cơ chế gây độc thần kinh trực tiếp và gián tiếp của hóa chất; tuy nhiên, cần thêm dữ liệu về hiệu quả và an toàn trước khi được áp dụng trong thực hành lâm sàng.

Calci/magnesi dùng đường tĩnh mạch có thể giảm độc tính tích lũy liên quan đến hóa trị liệu với oxaliplatin, nhưng việc sử dụng liệu pháp này vẫn còn nhiều tranh cãi. Truyền tĩnh mạch calci/magnesi có thể làm giảm tính quá kích ứng của sợi thần kinh khi sử dụng oxaliplatin do giảm nồng độ calci ngoại bào. Dữ liệu hiện có cho thấy không có sự khác biệt có ý nghĩa giữa việc sử dụng calci/magnesi đường tĩnh mạch so với placebo trên tiêu chí bệnh lý thần kinh.

Phương pháp đông miên (cryotherapy), sử dụng nhiệt độ thấp cũng là một tiếp cận dự phòng CIPN không dùng thuốc. Can thiệp này đang được nghiên cứu lâm sàng để dự phòng bệnh lý thần kinh ngoại vi liên quan đến paclitaxel.

Venlafaxin là thuốc duy nhất đã thể hiện hiệu quả lâm sàng dự phòng bệnh lý thần kinh ngoại vi liên quan đến oxaliplatin, tuy nhiên, thuốc không được khuyến cáo áp dụng thường quy trong thực

hành lâm sàng do chưa rõ ảnh hưởng của thuốc đến tác dụng chống ung thư của oxaliplatin. Bệnh nhân được khuyến khích áp dụng các chế độ ăn cân bằng và hợp lý, không dùng đồ uống có cồn để dự phòng CIPN.

### Quản lý lâm sàng

Điều trị CIPN cần tập trung vào giảm thiểu triệu chứng và dự phòng độc tính thần kinh. Giải pháp điều trị toàn diện bao gồm các liệu pháp dùng và không dùng thuốc.

**Liệu pháp dùng thuốc:** các thuốc được sử dụng bao gồm duloxetine, thuốc chống trầm cảm 3 vòng, thuốc chống động kinh, các thuốc hỗn hợp bôi tại chỗ, thuốc chống viêm không

steroid (NSAID) và opioid (bảng 2). Thuốc ức chế tái hấp thu serotonin-noradrenalin duloxetine được coi là thuốc điều trị đầu tay cho CIPN. Duloxetine là thuốc duy nhất được Hội Ung thư Lâm sàng Hoa Kỳ (American Society of Clinical Oncology - ASCO) khuyến cáo sử dụng cho bệnh nhân ung thư xuất hiện CIPN. Duloxetine, thuốc chống trầm cảm 3 vòng, thuốc chống động kinh và các thuốc hỗn hợp bôi tại chỗ đã được nghiên cứu về hiệu quả điều trị CIPN. Các NSAID và opioid mới chỉ được nghiên cứu thăm dò hiệu quả điều trị biến chứng thần kinh của đại tháo đường và đau có nguồn gốc thần kinh nói chung. Lợi ích cụ thể của những thuốc này trong điều trị CIPN cần được nghiên cứu thêm.

**Bảng 2: Các chiến lược điều trị CIPN dùng thuốc**

Thuốc	Liều
Duloxetine	30 mg/ngày trong 1 tuần, sau đó tăng lên 60 mg/ngày.
Thuốc chống trầm cảm 3 vòng	Amitriptylin: 25-100 mg/ngày; tối đa 200 mg/ngày. Nortriptylin: bắt đầu 10-25 mg/ngày; tăng dần đến liều hiệu quả (thường là 75 mg/ngày).
Thuốc chống động kinh	Gabapentin: 300-900 mg/ngày; tăng dần đến 3600 mg/ngày. Pregabalin: bắt đầu 150 mg/ngày; có thể tăng dần đến tối đa 600 mg/ngày.
Các thuốc bôi da	Gel pha chế chứa baclofen 10 mg, amitriptylin 40 mg và ketamin 20 mg bôi 2 lần/ngày.
NSAID	Ibuprofen 600 mg 4 lần/ngày.
Opioid	Tramadol viên giải phóng kéo dài: 200-400 mg/ngày. Oxycodon viên giải phóng có kiểm soát (CR): viên 10 mg mỗi 12 giờ; có thể tăng dần sau mỗi 3 ngày đến liều tối đa 60 mg mỗi 12 giờ.

Trong một thử nghiệm lâm sàng pha III bắt chéo, mù đôi, phân nhóm ngẫu nhiên so sánh duloxetine với placebo trong điều trị bệnh lý thần kinh ngoại vi do paclitaxel và oxaliplatin, duloxetine có hiệu quả giảm đau rõ rệt (dựa trên thang đau tự đánh giá Brief Pain Inventory - bộ câu hỏi dạng ngắn) so với placebo (1,06 so với 0,34,  $p=0,003$ ). Bệnh nhân trong nhóm điều trị được dùng duloxetine với liều 30 mg/ngày trong 7 ngày, sau đó tăng liều lên 60 mg/ngày cho đến khi kết thúc nghiên cứu. Các kết quả khác của nghiên cứu cho thấy sự cải thiện chất lượng cuộc sống và hoạt động hàng ngày ở nhóm dùng duloxetine, nhưng không thay đổi đáng kể tỷ lệ gặp biến cố bất lợi so với nhóm placebo. Tuy nhiên, cần lưu ý rằng bệnh nhân sử dụng duloxetine gặp nhiều tác dụng không mong muốn ở mức độ trung bình (mệt mỏi, buồn ngủ, mất ngủ) so với nhóm dùng placebo, dẫn đến nhóm này có tỷ lệ bỏ trị cao hơn (11% so với 1%).

Mặc dù hiệu quả điều trị của các thuốc chống trầm cảm 3 vòng (amitriptylin, nortriptylin), thuốc chống động kinh (gabapentin, pregabalin) và thuốc bôi (gel hỗn hợp chứa baclofen, amitriptylin và

ketamin) trong điều trị CIPN chưa được chứng minh một cách thống nhất dựa trên các bằng chứng khoa học, các thuốc này có thể được sử dụng cho bệnh nhân sau khi đã được tư vấn đầy đủ về hạn chế chưa rõ ràng về hiệu quả, tác dụng không mong muốn và giá thành của thuốc. Phối hợp các thuốc này với liều chuẩn opioid có thể giúp giảm nguy cơ xuất hiện biến chứng (táo bón, chóng mặt, buồn nôn, nôn, suy hô hấp, dung nạp, lệ thuộc thuốc) so với khi bệnh nhân phải sử dụng opioid liều cao để làm giảm triệu chứng CIPN.

Một số thực phẩm chức năng cũng đã được nghiên cứu về hiệu quả trong điều trị CIPN. Theo một tổng quan hệ thống từ y văn năm 2013, acetyl-L-carnitin, acid alpha lipoic, calci, glutamin, glutathion, magnesi-acetylcystein, acid béo omega 3, vitamin B6 và vitamin E đã được đánh giá dựa trên tổng hợp kết quả từ 24 nghiên cứu để xác định hiệu quả của từng thành phần trong điều trị CIPN. Kết quả cho thấy hiệu quả của các thực phẩm chức năng này chưa thực sự rõ ràng và cần có thêm bằng chứng trước khi áp dụng trên thực hành lâm sàng.

**Liệu pháp không dùng thuốc:** do còn thiếu các bằng chứng thuyết phục cho việc lựa chọn thuốc cho CIPN, bác sĩ và bệnh nhân cần trao đổi thường xuyên về các biện pháp điều trị không dùng thuốc để giảm các triệu chứng đau và khó chịu của bệnh này. Các liệu pháp không dùng thuốc đã được chứng minh có hiệu quả bao gồm: giảm liều hóa trị, ngừng

hóa chất nghi ngờ là tác nhân gây bệnh, chăm sóc, tránh nhiệt độ lạnh/giữ ấm, vận động thể lực và mát xa vùng bị ảnh hưởng (bảng 3). Trong một nghiên cứu thí điểm kéo dài 10 tuần thực hiện năm 2011 để xác định hiệu quả của chăm sóc trên CIPN, 5 trong số 6 bệnh nhân sử dụng phương pháp này đã có cải thiện về triệu chứng.

**Bảng 3: Các liệu pháp không dùng thuốc điều trị bệnh lý thần kinh ngoại vi do hóa trị liệu**

- Giảm liều hóa trị.
- Ngừng hóa chất nghi ngờ.
- Chăm sóc.
- Tránh nhiệt độ lạnh/giữ ấm.
  - + Sử dụng găng tay, tất, miếng dán giữ nhiệt, uống nước ấm, dội (cho chảy) nước ấm qua vùng bị ảnh hưởng.
- Vận động thể lực.
  - + Yoga, bơi lội, đi xe đạp, đi bộ, chạy, đi bộ nhanh, tập tạ, chơi golf, liệu pháp vật lý.
- Mát xa vùng bị ảnh hưởng.

Tài liệu hướng dẫn điều trị của ASCO đã đề cập đến tổng quan hệ thống bao gồm 7 nghiên cứu lâm sàng đánh giá hiệu quả của chăm sóc trong điều trị CIPN được thực hiện bởi Franconi và cộng sự cho thấy chăm sóc có thể giúp cải thiện triệu chứng và giảm cảm giác đau cho bệnh nhân, nhưng bằng chứng được đánh giá ở mức độ còn hạn chế. Cần thực hiện thêm các nghiên cứu lâm sàng lớn hơn, phân nhóm ngẫu nhiên và có đối chứng để đánh giá lợi ích thực sự của chăm sóc trong điều trị CIPN.

Kích thích điện thần kinh dưới da (Transcutaneous Electrical Nerve Stimulation - TENS) cũng được thảo luận trong hướng dẫn điều trị của ASCO và hiện đang được nghiên cứu về hiệu quả giảm đau liên quan đến CIPN. Mặc dù kết quả từ một nghiên cứu nhỏ, ngẫu nhiên, có đối chứng với placebo đã không chứng minh được hiệu quả của liệu pháp xáo trộn (một thiết bị TENS đặc biệt dành cho bệnh nhân) trong điều trị CIPN, một nghiên cứu thí điểm nhỏ khác đã cho thấy mức độ cải thiện trên thang đau (giảm 59% sau 10 ngày,  $p < 0,001$ ) trên 16 bệnh nhân CIPN sử dụng TENS thông qua thiết bị MC5-A Calmare. Không có phản hồi nào về tác dụng không mong muốn từ người bệnh trong nghiên cứu này.

Một nghiên cứu mô tả, cắt ngang, kết hợp nhiều biện pháp tự chăm sóc sức khỏe để điều trị CIPN trên các bệnh nhân ung thư trực tràng được điều trị bằng oxaliplatin đã ghi nhận một loạt các biện pháp tự chăm sóc không dùng thuốc của người bệnh. Vật lý trị liệu và vận động thể lực là những biện pháp đặc thù cần

được nghiên cứu thêm để xác định hình thức, tần suất và thời gian luyện tập phù hợp giúp giảm các triệu chứng CIPN.

**Kết luận**

Bệnh lý thần kinh ngoại vi là một bệnh lý nghiêm trọng có thể gặp do một số thuốc, trong đó có hóa chất điều trị ung thư. Dược sĩ đóng vai trò quan trọng trong dự phòng CIPN thông qua khuyến cáo các chiến lược dùng thuốc và không dùng thuốc dựa trên bằng chứng phù hợp cho từng bệnh nhân, trong đó bao gồm chế độ ăn hợp lý và tránh dùng đồ uống có cồn. Chưa đủ bằng chứng để khuyến cáo sử dụng calci/magnesi đường tĩnh mạch, phương pháp đồng miên hay venlafaxin trong thực hành lâm sàng.

Ngay khi có chẩn đoán xác định CIPN, dược sĩ có thể hỗ trợ xây dựng kế hoạch điều trị thông qua khuyến cáo dựa trên bằng chứng, đặc biệt là sử dụng duloxetine. Thuốc chống trầm cảm 3 vòng, gabapentin và các thuốc bôi da chứa baclofen, amitriptylin và ketamin cũng có thể được áp dụng thử nếu bệnh nhân được tư vấn rõ ràng về bằng chứng còn hạn chế liên quan đến hiệu quả cũng như nguy cơ của thuốc.

Các liệu pháp không dùng thuốc bao gồm giảm liều hóa trị, ngừng hóa chất nghi ngờ, chăm sóc, tránh nhiệt độ lạnh/giữ ấm, vận động và mát xa vùng bị ảnh hưởng. CIPN là độc tính nghiêm trọng giới hạn liều dùng của hóa trị liệu, do đó cần có chiến lược dự phòng và điều trị riêng cho từng người bệnh để giảm thiểu tác động xấu đến chất lượng cuộc sống của bệnh nhân.