

I.Medsafe: Độc tính của aciclovir và valaciclovir trên bệnh nhân suy giảm chức năng thận**Aciclovir và valaciclovir**

Aciclovir và valaciclovir là các thuốc kháng virus được sử dụng để phòng ngừa và/hoặc điều trị các bệnh nhiễm virus, bao gồm nhiễm virus herpes simplex (HSV), varicella zoster (bệnh thủy đậu) và cytomegalovirus (CMV). Tại New Zealand, aciclovir hiện có sẵn dưới dạng bào chế đường tĩnh mạch (IV) và đường uống, trong khi valaciclovir chỉ có sẵn dưới dạng đường uống.



Aciclovir đường uống có sinh khả dụng thấp. Valaciclovir là tiền chất của aciclovir, có sinh khả dụng cao hơn. Aciclovir đường tĩnh mạch có sinh khả dụng cao nhất và được khuyến cáo sử dụng trong điều trị các trường hợp nhiễm trùng nặng.

Nguy cơ nhiễm độc thần kinh ở bệnh nhân suy thận

Aciclovir thải trừ qua thận thông qua cả quá trình lọc ở cầu thận và bài tiết ở ống thận. Do đó, bệnh nhân suy thận có khả năng bị tích lũy aciclovir.

Nồng độ aciclovir trong máu cao có thể dẫn đến nhiễm độc thần kinh.

Aciclovir dễ dàng vượt qua hàng rào máu não. Ở bệnh nhân suy thận, nồng độ thuốc trong cơ thể có thể tăng lên dẫn đến nhiễm độc thần kinh. Các triệu chứng bao gồm lơ mơ, lú lẫn, ảo giác, kích động, co giật và hôn mê. Triệu chứng thường có thể mất đi sau khi ngừng thuốc.

Lời khuyên cho nhân viên y tế

Đánh giá chức năng thận của bệnh nhân trước khi kê aciclovir hoặc valaciclovir. Giảm liều và/hoặc tần suất dùng thuốc theo mức độ suy giảm chức năng thận.

Tham khảo các khuyến cáo trong tờ thông tin sản phẩm của thuốc.

Trong quá trình điều trị, đảm bảo bệnh nhân uống đủ nước và theo dõi chặt chẽ các tác dụng không mong muốn trên thần kinh.

II. Nguy cơ gặp hội chứng tiết hormon ADH không thích hợp khi sử dụng olanzapin.

Health Canada đã bổ sung cảnh báo về nguy cơ tiềm ẩn của hội chứng tiết hormon chống bài niệu không thích hợp (Syndrome of inappropriate secretion of antidiuretic hormone - SIADH) vào tờ thông tin sản phẩm của olanzapin.

Hội chứng SIADH đặc trưng bởi tình trạng tăng tiết quá mức hormon chống bài niệu dẫn đến không thể bài xuất nước ra ngoài cơ thể. SIADH thường dẫn đến hạ natri máu, có thể gây đe dọa tính mạng và tử vong cho người bệnh. Hiện nay, olanzapin đang được chỉ định trong điều trị 10 triệu các tình trạng tâm thần phân liệt, rối loạn tâm thần, và rối loạn lưỡng cực.

Hiện nay, mối liên hệ giữa việc sử dụng olanzapin và SIADH chưa được xác định rõ ràng. Tuy nhiên, dựa trên các dữ liệu hiện có, Health Canada khẳng định không thể loại trừ khả năng nguy cơ SIADH và hạ natri máu liên quan đến thuốc olanzapin. Đồng thời, sau khi xét đến sự phổ biến của olanzapin trong điều trị và đặc điểm của nhóm đối tượng bệnh nhân được kê đơn olanzapin tại Canada, Health Canada đã quyết định cảnh báo về nguy cơ SIADH và hạ natri máu liên quan đến olanzapin.

III. CBIP: Nguy cơ tiềm ẩn khi sử dụng liều cao corticosteroid dạng hít **Bối cảnh**

Ở thời điểm hiện tại, các hướng dẫn đều nhấn mạnh vai trò của corticosteroid dạng hít (ICS) như một liệu pháp điều trị duy trì đối với bệnh nhân hen phế quản. ICS có tác dụng giảm các triệu chứng của đợt cấp hen phế quản, giảm tình trạng nhập viện và tỷ lệ tử vong ở bệnh nhân hen phế quản.

Bên cạnh hiệu quả điều trị cao, việc sử dụng ICS cũng tiềm ẩn nguy cơ gặp tác dụng không mong muốn của thuốc. Trong đó, tác dụng không mong muốn thường gặp nhất là khàn giọng và nhiễm nấm candida hầu họng, mặc dù sử dụng dụng cụ hít có buồng đệm hoặc súc miệng sau khi hít thuốc có thể giảm thiểu nguy cơ này. Ngoài ra, các biến cố bất lợi toàn thân cũng được ghi nhận, đặc biệt là khi sử dụng liều cao ICS trong thời gian dài. Cụ thể, nguy cơ viêm phổi liên quan đến ICS đã được xác định trên đối tượng bệnh nhân COPD. Tuy nhiên, nguy cơ này chưa được xác định trên đối tượng bệnh nhân hen phế quản. Do đó, một nghiên cứu đoàn hệ đã được tiến hành nhằm đánh giá nguy cơ khi sử dụng liệu pháp ICS ngắn hạn (dưới 1 năm) trên bệnh nhân hen phế quản. Trong đó, nghiên cứu tập trung vào các biến cố tim mạch, loạn nhịp tim, thuyên tắc phổi và viêm phổi.

Thiết kế nghiên cứu

Nghiên cứu đoàn hệ hồi cứu dựa trên dữ liệu từ hai cơ sở dữ liệu Quốc gia của Vương quốc Anh. Nghiên cứu tiến hành phân tích trên 162.000 bệnh nhân người lớn bị hen phế quản. Mẫu nghiên cứu được chia thành 2 nhóm bệnh nhân: nhóm bệnh nhân được kê đơn ICS trong vòng một năm kể từ khi họ được đưa vào nhóm nghiên cứu

(nhóm phơi nhiễm) và nhóm bệnh nhân chỉ được kê đơn ICS từ năm thứ hai sau khi họ được đưa vào nghiên cứu (nhóm đối chứng). Tiêu chuẩn loại trừ gồm những bệnh nhân sử dụng corticosteroid đường uống trong quá trình nghiên cứu.

Việc sử dụng ICS được phân loại dựa trên liều trung bình hàng ngày so với liều beclomethason tương đương như sau: thấp ($\leq 200\mu\text{g}$ beclomethason mỗi ngày hoặc tương đương), trung bình ($201\text{-}599\mu\text{g}$ mỗi ngày hoặc tương đương) và cao (từ $600\mu\text{g}$ mỗi ngày hoặc tương đương).

Tiêu chí đánh giá chính là tỷ lệ xuất hiện của các biến cố tim mạch lớn (nhồi máu cơ tim cấp, đột quỵ hoặc tử vong do biến cố tim mạch), loạn nhịp tim, nhập viện do viêm phổi và thuyên tắc phổi. Thời gian đánh giá tối đa là 1 năm.

Dữ liệu về mức độ nghiêm trọng của hen phế quản không được ghi nhận, tuy nhiên, một số biện pháp giảm thiểu sai số đã được áp dụng, như sử dụng phương pháp tính điểm khuynh hướng dựa trên các yếu tố như tuổi, BMI, hút thuốc, bệnh mắc kèm, sử dụng thuốc chủ vận β_2 tác dụng ngắn (SABA) hoặc tác dụng kéo dài (LABA) và loại khỏi nghiên cứu những bệnh nhân không sử dụng ICS trong vòng hai năm.

Kết quả về nguy cơ liên quan đến sử dụng ICS liều cao

- Không ghi nhận sự gia tăng nguy cơ khi sử dụng ICS liều thấp ($\leq 200\mu\text{g}$ beclomethason mỗi ngày hoặc tương đương).
- Nguy cơ các biến cố tim mạch lớn, loạn nhịp tim, thuyên tắc phổi và viêm phổi gia tăng phụ thuộc vào liều khi sử dụng ICS ở mức liều $> 200\mu\text{g}$ beclomethason hoặc tương đương.
- Với mức liều dùng hàng ngày $201 - 599\mu\text{g}$ beclomethason hoặc tương đương, nghiên cứu ghi nhận tỷ số nguy cơ (hazard ratios - HR) đối với một số biến cố bất lợi như sau: viêm phổi: HR 2,25 (khoảng tin cậy 95% CI 1,77 - 2,85), NNH 230 (NNH- Number needed to harm là số bệnh nhân phơi nhiễm với thuốc để ghi nhận được 1 trường hợp xuất hiện biến cố bất lợi); biến cố tim mạch lớn: HR 2,63 (95% CI 1,66 - 4,15), NNH 473; rối loạn nhịp tim: HR 2,21 (95% CI 1,60 - 3,04) NNH 567; thuyên tắc phổi: HR 2,10 (95% CI 1,37 - 3,22) NNH 1221.
- Các nguy cơ này càng gia tăng khi sử dụng ICS ở mức liều $\geq 600\mu\text{g}$ beclomethason mỗi ngày hoặc tương đương, cụ thể nguy cơ viêm phổi: HR 4,09 (95% CI 2,98 - 5,60), NNH 93; biến cố tim mạch lớn: HR 4,63 (95% CI 2,62 - 8,17), NNH 224; rối loạn nhịp tim: HR 2,91 (95% CI 1,72 - 4,91), NNH 396; thuyên tắc phổi: HR 3,32 (95% CI 1,69 - 6,50), NNH 577.

Kết luận:

- Hen phế quản là bệnh mãn tính phổ biến và gia tăng đáng kể tỷ lệ mắc bệnh và tử vong, đồng thời gây ảnh hưởng đến chất lượng cuộc sống của người bệnh. ICS làm giảm các triệu chứng, giảm số đợt cấp, tình trạng nhập viện và tử vong do hen phế quản, do đó thuốc có vai trò quan trọng trong phác đồ điều trị.
- Liều thấp ICS (tương đương $< 200\mu\text{g}$ beclomethason mỗi ngày) không làm gia tăng các biến chứng nghiêm trọng, đồng thời, trên đa số bệnh nhân, mức liều này

được đánh giá là đủ để kiểm soát tình trạng bệnh. Nghiên cứu cho thấy sử dụng mức liều cao hơn 200 µg beclomethason mỗi ngày có liên quan đến sự gia tăng nguy cơ xuất hiện các biến cố tim mạch nghiêm trọng, loạn nhịp tim, viêm phổi cần nhập viện và thuyên tắc phổi. Sự gia tăng các nguy cơ này phụ thuộc vào liều ICS trong vòng một năm kể từ khi bắt đầu điều trị. Tuy nhiên, nguy cơ xuất hiện đợt cấp hen phế quản vẫn cao hơn tới 20 lần so với nguy cơ gặp biến chứng nghiêm trọng.

- Do đây là nghiên cứu quan sát, vì vậy có những điểm hạn chế về sai lệch thiên vị, sai số ngẫu nhiên có thể ảnh hưởng đến kết quả nghiên cứu. Do đó, cần tiếp tục triển khai các nghiên cứu chất lượng hơn để khẳng định kết quả này.

- Nghiên cứu này không thay đổi vị trí của ICS trong phác đồ điều trị hen phế quản dài hạn. Tuy nhiên, nghiên cứu cho thấy sử dụng ICS có khả năng dẫn đến các biến chứng hiếm gặp nhưng nghiêm trọng, đặc biệt khi sử dụng liều cao. Do đó, cần nhấn mạnh tầm quan trọng của việc sử dụng liều thấp nhất có hiệu quả dựa trên các hướng dẫn hiện hành. Cụ thể, hướng dẫn khuyến cáo giảm liều ICS từ 25% đến 50% ở những bệnh nhân hen phế quản kiểm soát tốt các triệu chứng và đợt cấp cho đến khi đạt được liều hiệu quả thấp nhất.

- Khi hen phế quản không được kiểm soát, khuyến cáo kiểm tra sự tuân thủ điều trị và kỹ thuật sử dụng bình xịt của bệnh nhân trước khi điều chỉnh phác đồ điều trị.