

BÀN LUẬN NHÂN TRƯỜNG HỢP LÂM SÀNG HỘI CHỨNG CUSHING DO SỬ DỤNG CORTICOID HÍT - TÁC DỤNG PHỤ TOÀN THÂN VÀ TƯƠNG TÁC THUỐC CỦA CÁC THUỐC CORTICOID HÍT

ThS BSCKII Trần Thị Tố Quyên

Giảng viên bộ môn Nội Đại học Y khoa Phạm Ngọc Thạch

SUMMARY

Three clinical cases illustrate the possibility of treatment-induced Cushing's syndrome and drug interactions with persistent inhaled corticosteroids.

During 1971–2017, 24 cases were reported in Australia of Cushing due to inhaled corticosteroids [1]. Most of these cases were associated with the concomitant use of inhaled corticosteroids and itraconazole and ritonavir.

Inhaler corticoids through the mouth or nose are widely used to treat a number of respiratory diseases such as allergic rhinitis, bronchial asthma, chronic obstructive pulmonary disease, etc...

Most clinicians believe that the main advantage of inhaled agents is only significant drug deposition to the lung site of action with minimal systemic effects. But in fact, these products can be absorbed through the respiratory and gastrointestinal mucosa, undergo hepatic metabolism via cytochrome (CYP) 450 isoenzymes, can interact with some oral or injectable drugs causing systemic side effects. Therefore, the use of these drug groups should be carefully guided to the patient to avoid side effects, adverse drug interactions, cannot give the patient freedom to use without the supervision and guidance of medical staff.

TÓM TẮT NỘI DUNG

Ba trường hợp lâm sàng minh họa khả năng mắc hội chứng Cushing do điều trị và do tương tác thuốc với corticosteroid dạng hít kéo dài.

Trong giai đoạn 1971–2017 có 24 trường hợp đã được báo cáo tại Úc Cushing do hít Corticoid [1]. Hầu hết các trường hợp này liên quan đến việc sử dụng đồng thời corticoid hít và itraconazole và ritonavir

Corticoid hít qua đường miệng hay mũi được sử dụng rộng rãi để điều trị một số các bệnh lý trên các bệnh đường hô hấp khác nhau như viêm mũi dị ứng, hen phế quản, bệnh phổi tắc nghẽn mạn tính, xơ nang phổi v.v...

Hầu hết các bác sĩ lâm sàng tin rằng ưu điểm chính của các thuốc hít chỉ là sự lắng đọng thuốc đáng kể đến vị trí tác dụng ở phổi với tác dụng toàn thân tối thiểu. Nhưng trên thực tế, các sản phẩm này có thể hấp thụ qua niêm mạc đường hô hấp và tiêu hóa, trải qua quá trình chuyển hóa ở gan thông qua các isoenzym cytochrom (CYP) 450, có thể tương tác với một số thuốc uống hoặc thuốc tiêm gây ra các tác dụng phụ toàn thân. Do đó việc sử dụng các nhóm thuốc này cần thận trọng hướng dẫn kỹ càng cho bệnh nhân để tránh các tác dụng phụ, các tương tác thuốc bất lợi, không thể trao quyền tự do cho bệnh nhân sử dụng mà không có sự theo dõi và hướng dẫn của nhân viên y tế

NỘI DUNG

1. CA LÂM SÀNG

Ca lâm sàng 1 : Bệnh nhân nam 50 tuổi, nghề nghiệp kinh doanh, nhà ở Quảng Ninh, bị viêm mũi dị ứng, nghẹt mũi dai dẳng, tự ra pharmacy mua thuốc uống và thuốc xịt mũi bao gồm: Cetirizine, Rhinocort (Budesonide) và Coldi B (Oximethazoline), thông thường bệnh nhân uống thuốc cetirizine vài ngày rồi ngưng và tự xịt thuốc Rhinocort và Coldi B mỗi khi nghẹt mũi và hắt hơi tùy ý thích 4-5 nhát/ ngày, gần như liên tục trong vòng 5 năm. Trước đây 1 năm bệnh nhân cảm thấy trong người rất mệt mỏi, không muốn làm gì, thấy mặt mình có vẻ đỏ và nặng như uống bia, bệnh nhân đi khám rất nhiều bệnh viện nhưng không phát hiện ra mình bị gì, sau cùng bệnh nhân được tiếp xúc với chúng tôi qua zalo và vào Bạch Mai kiểm tra Cortisol máu 8h sáng với giá trị rất thấp 0.05 µg/dL (giá trị bình thường : 5,0- 25,0 µg/dL). Bệnh nhân được chẩn đoán suy thượng thận mạn do sử dụng corticoid hít, nhập viện sau khi làm test với Synarthen (tetracosactide). Bệnh nhân được ngưng tất cả thuốc xịt và được điều trị bổ sung corticoid sau 2 năm thì phục hồi hoàn toàn.

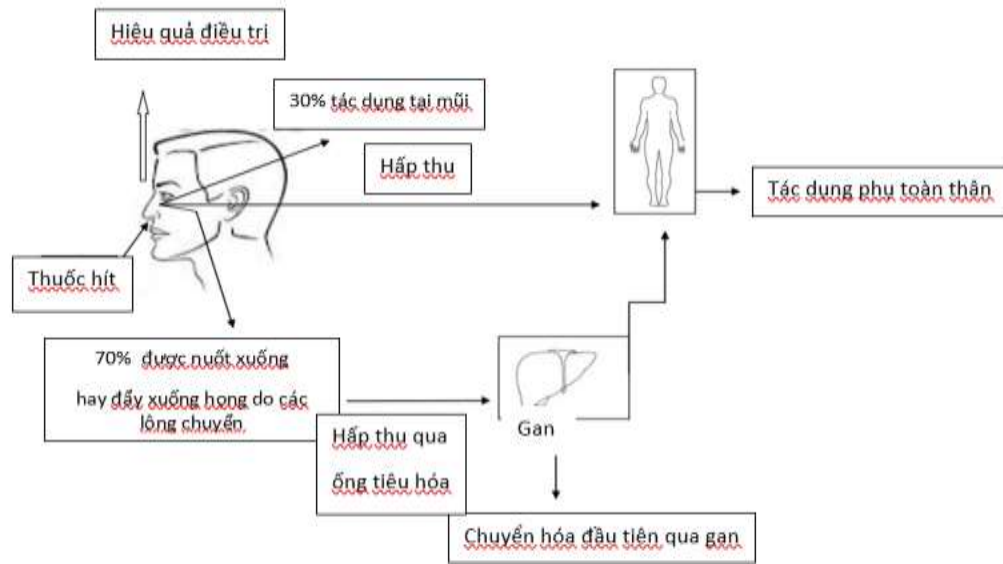
Ca lâm sàng 2: Một bé trai 5 tuổi, sống tại Hà Nội có tiền căn gia đình mẹ bị hen phế quản, từ lúc nhỏ dưới 1 tuổi bé đã có những đợt khò khè được chẩn đoán là viêm phế quản, sau đó lớn hơn đến 3 tuổi bé có rất nhiều đợt ho sổ mũi nhưng không sốt trong năm và mỗi lần khám bệnh bé được điều trị kháng sinh, corticoid uống trong 5-7 ngày và lần điều trị gần đây nhất hơn 1 năm bé được sử dụng thêm fluticasone propionate và mometasone xịt mũi, từ đó mẹ bé tự cho bé các thuốc xịt corticoid như trên thì cảm thấy các triệu chứng ho sổ mũi giảm mà không cần khám lại bác sĩ, sau đó khoảng 1 tháng trở lại gần đây mẹ quan sát thấy bé có vẻ tăng cân nhanh, da dễ đỏ ửng, khi khám bác sĩ tại bệnh viện tai mũi họng trung ương, bé được chẩn đoán Cushing do thuốc (Thông tin hội thảo Avamys 05.2023 tại TPHCM)

Ca lâm sàng 3: Một người đàn ông 65 tuổi, sống tại Úc, có tiền sử bệnh phổi tắc nghẽn mạn tính liên quan đến hút thuốc được điều trị bằng fluticasone furoate/vilanterol dạng hít trong vòng 2 năm bệnh ổn định. Sau đó bệnh nhân phát hiện mình bị nhiễm HIV và bắt đầu điều trị với ritonavir thấy dung nạp cũng tốt . Năm tháng sau, bệnh nhân cảm thấy mệt mỏi, tâm trạng thay

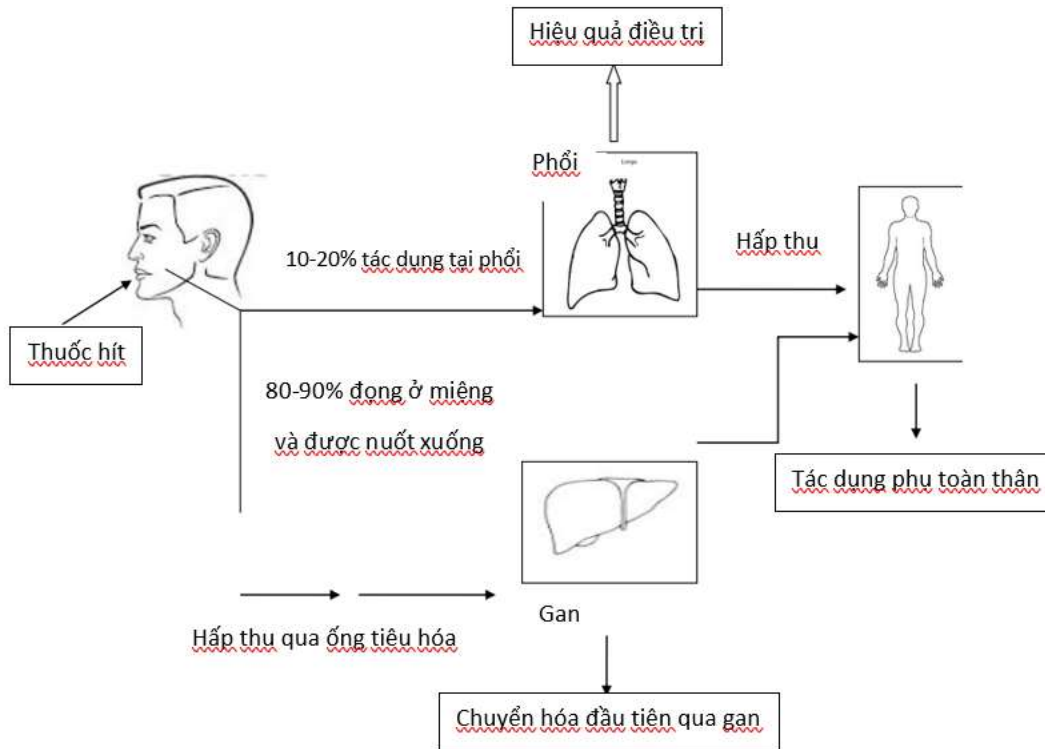
đổi, mặt sưng húp, bثور râu phát triển và tăng cân. Teo cơ gốc chi được ghi nhận, khi kiểm tra nồng độ cortisol huyết thanh mức cortisol thấp vào buổi sáng là 37 nmol/L (khoảng tham chiếu 150–520 nmol/L) [2]

2. BÀN LUẬN CA LÂM SÀNG

Trước hết chúng ta có thể khái quát có 2 sơ đồ chuyển hóa các thuốc corticoid đường xịt mũi và đường hít như sau [19]:



Sơ đồ 1 : Chuyển hóa các thuốc xịt mũi trong cơ thể



Sơ đồ 2: Chuyển hóa các thuốc hít qua miệng trong cơ thể

Trong ca lâm sàng 1 : Bệnh nhân khi được hít qua mũi các nhóm thuốc corticoid sẽ có sự lắng đọng ở niêm mạc hô hấp, tiêu hóa trước khi chúng có tác động tại chỗ, đối với các thuốc hít qua đường mũi khả năng lắng đọng tại niêm mạc mũi có thể dao động từ 30-50% [3,4]. Mỗi ngày bệnh nhân sử dụng 4-6 nhát Rhinocort (mỗi nhát tương đương 64mcg Budesonide) cho hai bên mũi, tương đương với liều trung bình khoảng 320mcg = 0.32mg budesonide mỗi ngày [5]

Corticoid xịt mũi (INC) là phương pháp điều trị chính ở bệnh nhân viêm mũi dị ứng và viêm xoang mũi mạn tính [6, 7]. Các INC có sẵn để điều trị viêm mũi dị ứng từ năm 1974. INC thường được sử dụng để kiểm soát viêm mũi dị ứng bao gồm: beclomethasone dipropionate, budesonide, ciclesonide, fluticasone furoate, fluticasone propionate, mometasone furoate và triamcinolone acetonide [8]. Hiệu quả lâm sàng của INC là do tác dụng chống viêm [9]. Sử dụng INC sẽ làm giảm kích thước polyp cũng như các triệu chứng ở mũi, bao gồm nghẹt mũi, hắt hơi, chảy nước mũi, mất khứu giác và chảy nước mũi sau ở bệnh nhân viêm xoang mũi mạn tính có polyp mũi [10], chính vì khả năng giảm các triệu chứng hiệu quả và thuốc dễ dàng sử dụng nên cả bệnh nhân và bác sĩ đều không quan tâm đến tính an toàn lâu dài mặc dù chỉ sử dụng liều thấp mỗi ngày.

Thuốc hít corticoid có thể được chia thành các chế phẩm thể hệ thứ nhất và thứ hai. Các tác nhân thể hệ thứ hai được ưa thích hơn vì chúng có hiệu quả như nhau nhưng về mặt lý thuyết có nguy cơ tác dụng toàn thân thấp hơn do sinh khả dụng (đường xịt họng và xịt mũi) thấp hơn rõ rệt so với các tác nhân thể hệ thứ nhất [11-13]:

- Thế hệ thứ nhất – Beclomethasone, triamcinolone và budesonide có sinh khả dụng 10% -50% do tan dễ trong nước do đó thuốc được dễ vào máu và dễ có tác dụng toàn thân

- Thế hệ thứ hai – Fluticasone propionate (<2%), mometasone furoate (<0,1%), ciclesonide (<0,1%) và fluticasone furoate (<1 %) là nhóm thuốc tan trong mỡ có sinh khả dụng thấp do đó ít vào máu gây tác dụng toàn thân hơn

Thuốc hít corticoid có tính sinh khả dụng càng lớn và tan trong nước sẽ có tác dụng toàn thân tiềm ẩn khi sử dụng lâu dài gây ra hội chứng Cushing do thuốc

Trong trường hợp ca lâm sàng thứ 2: bệnh nhân là trẻ em thì cần chú ý thêm khả năng hấp thu toàn thân của thuốc corticoid hít, ngoài tác dụng lên trực dưới đồi-tuyến yên gây hội chứng Cushing do thuốc, thì cần lưu ý thêm ảnh hưởng tới sự tăng trưởng của trẻ. Trong một nghiên cứu RCT đã cho thấy tốc độ tăng trưởng có thể giảm -0,27 cm/năm (KTC 95% -0,48 đến -0,06 cm/năm) trên 474 trẻ nhóm trẻ trước tuổi dậy thì, ngẫu nhiên dùng fluticasone furoate, mặc dù đây là INS thế hệ 2 so với giả dược trong 52 tuần để điều trị viêm mũi dị ứng dai dẳng [14]. Sự tăng trưởng ở trẻ em nên được theo dõi khi kê đơn bất kỳ loại thuốc nào có chứa corticoid, đặc biệt nếu dùng thêm các loại thuốc hít hay bôi corticoid, chẳng hạn như thuốc hít cho bệnh hen hoặc corticoid tại chỗ cho bệnh viêm da dị ứng [15, 16].

Mối quan tâm với việc sử dụng lâu dài corticoid gây tác dụng toàn thân bao gồm ức chế tuyến thượng thận, chậm phát triển ở trẻ em đã có thể xảy ra ở ca lâm sàng 2 và có thể giảm cả mật độ khoáng của xương. Với thuốc corticoid xịt mũi, nguy cơ xảy ra các biến chứng lâu dài này thường ít do sử dụng liều lượng tương đối thấp nhưng không phải là không có, nhưng việc kết hợp cùng lúc corticoid xịt mũi và xịt họng sẽ gia tăng hơn gấp bội tác dụng phụ toàn thân kể trên.

Hội chứng Cushing do thuốc hoàn toàn không thể nhầm lẫn về mặt lâm sàng. Nhưng trong những trường hợp nhẹ và sớm, biểu hiện lâm sàng rất rộng và có thể là một thách thức trong chẩn đoán. Không có đặc điểm lâm sàng nào của hội chứng Cushing là đặc trưng và nhiều đặc điểm không đặc hiệu, làm tăng thêm thách thức chẩn đoán. Đặc điểm phổ biến nhất của hội chứng Cushing là béo phì trung tâm (hướng tâm) tiến triển, thường liên quan đến mặt, cổ, thân, bụng. Mỡ tích tụ ở má và hõm thái dương dẫn đến khuôn mặt "mặt trăng", ở sau cổ dẫn đến "bướu trâu" hoặc đệm mỡ lưng-cổ và các đệm mỡ cũng phì đại lấp đầy hố trên xương đòn. Nhưng trong các trường hợp nhi khoa, dư thừa glucocorticoid có thể dẫn đến béo phì toàn thân.

Trong ca lâm sàng thứ 3: ngoài việc sử dụng corticoid hít fluticasone/vilaterol hít để điều trị COPD bệnh nhân còn sử dụng thêm ritonavir là chất ức chế mạnh enzyme CYP 450-3A4, có thể làm tăng liều corticoid một cách hiệu quả và dẫn đến ức chế tuyến thượng thận đáng kể về mặt lâm sàng [17]. Mặc dù không rõ kết quả bất lợi này xảy ra thường xuyên như thế nào, việc bệnh nhân đang điều trị bằng ritonavir, thuốc chống nấm azole hoặc các chất ức chế mạnh khác của CYP3A4 khi đang được điều trị corticoid hít nên cảnh giác với các dấu hiệu và triệu chứng của hội chứng Cushing.

Cytochrome P450 (CYP450) là một hệ thống gồm hơn 50 loại enzyme khác nhau của nhóm monooxygenase, trong đó có CYP 3A4, CYP 2D6... Cytochrome P450 có chủ yếu ở tim, gan, phổi và thận nhưng nhiều nhất ở gan. Đây là nhóm enzyme chính tham gia vào quá trình chuyển hóa

thuốc ở giai đoạn đầu, cho phép gan có thêm thời gian để giải độc trước khi thuốc vô đến hệ tuần hoàn

Hầu hết các sản phẩm ICS là cơ chất của CYP 450. Tương tác thuốc đáng kể đã được báo cáo với budesonide, fluticasone và mometasone [18]. Nói chung nên thận trọng khi sử dụng các tác nhân ICS này đồng thời với các chất ức chế CYP 450 - 3A4 đã biết từ lâu. Sử dụng đồng thời các chất ức chế CYP 3A4 đã biết (ketoconazole, itraconazole, clarithromycin, erythromycin, ritonavir, atazanavir, indinavir, nelfinavir, saquinavir, telithromycin) có thể ức chế quá trình chuyển hóa và tăng phơi nhiễm toàn thân với budesonide, fluticasone và mometasone.

Nguy cơ tiềm ẩn của ức chế CYP 3A4 trong quá trình điều trị với ICS bao gồm tăng đường huyết, hội chứng Cushing, ức chế tuyến thượng thận, tăng cân, loãng xương và tích tụ steroid [18]

Không có gì đáng ngạc nhiên, một số nhóm bệnh nhân nhất định có thể ở mức nhiều rủi ro hơn cho tương tác này khi được cung cấp ICS. Bệnh nhân nhiễm HIV có thể được dùng đồng thời ức chế protease (ritonavir, atazanavir, darunavir, fosamprenavir, saquinavir, indinavir, nelfinavir, tipranavir), đó là chất ức chế mạnh của CYP 3A4[18]. Một quần thể khác với sự gia tăng nguy cơ độc tính là bệnh nhân dùng kéo dài, đồng thời điều trị bằng thuốc chống nấm azole [18]. Các thuốc chống nấm liên quan đến azole phổ biến nhất (fluconazole, itraconazole, voriconazole, posaconazole, isavuconazole) đều thể hiện khả năng ức chế CYP 3A4. Cho đến nay, có hơn 60 trường hợp báo cáo về tương tác thuốc với ICS (ở cả trẻ em và người lớn) do kết hợp ICS với chất ức chế CYP 450 như một chất ức chế protease hoặc chất chống nấm [18].

Bảng dưới đây có thể tóm tắt một số các nhóm thuốc có thể làm tăng nồng độ corticoid trong huyết thanh của corticoid [19]:

Thuốc làm thay đổi nồng độ Glucocorticoid trong huyết tương
A. Chất gây cảm ứng Cytochrom P450: Giảm mức độ nồng độ corticoid trong huyết thanh
1. Thuốc chống động kinh: Barbiturate, Carbamazepine, Phenytoin 2. Kháng sinh Rifampycin
B. Chất gây ức chế Cytochrom P450: Tăng mức độ nồng độ corticoid trong huyết thanh
1. Chất ức chế chất ức chế CYP 3A4 phụ thuộc cytochrom P450
- Kháng sinh: Macrolide - Kháng nấm: Fluconazole, Itraconazole, Ketoconazole, Voriconazole - Thuốc chống loạn nhịp: Amiodarone, Lidocain - Thuốc chẹn kênh Canxi: Diltiazem, Verapamil - Thuốc điều trị HIV: Ritonavir, Indinavir - Thuốc ức chế HMG CoA Reductase: Atorvastatin
2. Chất ức chế chất ức chế CYP 2D6 phụ thuộc cytochrom P450

- Thuốc chống trầm cảm, loạn thần: Amitryptiline, Haloperidol, Risperidone, Clozapine, Fluoxetine
- Thuốc tim mạch: Flecainide, Propafenone, Carvedilol, Metoprolol

3. PHẦN KẾT LUẬN

Khi tích lũy thuốc hít corticoid dù liều thấp mỗi ngày nhưng kéo dài đã dẫn đến hội chứng Cushing. Ngoài ra thuốc hít corticoid có nhiều khả năng tương tác thuốc được ghi nhận trong tài liệu bên ngoài thông tin kê toa là ICS. Các tác dụng phụ hoặc độc tính tiềm ẩn có thể xảy ra khi các sản phẩm ICS được kết hợp với chất ức chế protease hoặc chất chống nấm. Để tối ưu hóa kết quả lâm sàng, bác sĩ nên có kiến thức đầy đủ về tất cả các loại thuốc bệnh nhân có thể đang dùng. Như với bất kỳ sản phẩm nào khác, việc xác định, phòng ngừa và giải quyết các tương tác thuốc với thuốc hít là trách nhiệm của nhiều chuyên khoa [20]. Tất cả những người kê đơn nên xem xét và giải thích cho từng bệnh nhân, chế độ dùng thuốc thường xuyên với sự chú ý đặc biệt đến sàng lọc tương tác thuốc. Dược sĩ là một nguồn lực quan trọng để giải thích và quản lý các tương tác thuốc bị nghi ngờ. Đây là một nỗ lực nhiều mặt mà bao gồm hỗ trợ lựa chọn thuốc, xem xét mọi đơn thuốc cho các tương tác tiềm năng, giao tiếp tương tác thuốc tiềm ẩn với các chuyên khoa khác hỗ trợ theo dõi các tác dụng phụ phản ứng.

Riêng với chuyên khoa hô hấp việc sử dụng khá phổ biến các loại ICS có hay không có kết hợp với các nhóm thuốc khác như LABA, LAMA..., cần phải có sự hướng dẫn cụ thể và có sự theo dõi của các bác sĩ với các bệnh nhân hô hấp của chúng ta

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Therapeutic Goods Administration. Database of Adverse Event Notifications (DAEN). Canberra: Australian Government Department of Health; 2019.
www.tga.gov.au/database-adverse-event-notifications-daen
2. <https://doi.org/10.18773/austprescr.2019.040>
3. Kelly HW. Comparison of inhaled corticosteroids: an update. *Ann Pharmacotherapy* 2009;43:519-27
4. Liều dùng & Thông tin thuốc của Avamys | MIMS Vietnam
5. Rhinocort Aqua 64mcg/liều - Thuốc biệt dược, công dụng, cách dùng - thuocbietduoc.com.vn
6. Bousquet J, Khaltaev N, Cruz AA, *et al.* Allergic rhinitis and its impact on asthma (ARIA) 2008 update (in collaboration with the World Health Organization, GA2- LEN and AllerGen). *Allergy* 2008; 63: 8-160.
7. Meltzer EO. The Role of Nasal Corticosteroids in the treatment of rhinitis. *Immunol Allergy Clin N Am* 2011; 31: 545-60
8. Derendorf H, Meltzer EO. Molecular and clinical pharmacology of intranasal corticosteroids: Clinical and therapeutic implications. *Allergy* 2008; 63: 1292-300

9. Rhen T, Cidlowski JA. Antiinflammatory action of glucocorticoids-new mechanisms for old drugs. *N Engl J Med* 2005; 353: 1711-23.
10. Lund VJ, Flood J, Sykes AP, *et al.* Effect of fluticasone in severe polyposis. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 1998; 124: 513-8.
11. Szeffler SJ. Pharmacokinetics of intranasal corticosteroids. *J Allergy Clin Immunol* 2001;108(Suppl 1): S26-31.
12. Waddell AN, Patel SK, Toma AG, *et al.* Intranasal steroid sprays in the treatment of rhinitis: Is one better than another? *J Laryngol Otol* 2003; 117: 843-5.
13. Joe S, Thambi R, Huang J. A systematic review of the use of intranasal steroids in the treatment of chronic rhinosinusitis. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2008; 139: 340-7.
14. Danielson PB. The cytochrome P450 superfamily: Biochemistry, evolution and drug metabolism in humans. *Curr Drug Metab* 2002; 3: 561-97
15. Gupta R, Fonacier LS. Adverse Effects of Nonsystemic Steroids (Inhaled, Intranasal, and Cutaneous): a Review of the Literature and Suggested Monitoring Tool. *Curr Allergy Asthma Rep* 2016; 16:44.
16. Passalacqua G, Albano M, Canonica GW, Bachert C, Van Cauwenberge P, Davies RJ, Durham SR, Kontou-Fili K, Horak F, Malling HJ. Inhaled and nasal corticosteroids: safety aspects. *Allergy*. 2000;55(1):16.
17. Foisy MM, Yakiwchuk EM, Chiu I, Singh AE. Adrenal suppression and Cushing's syndrome secondary to an interaction between ritonavir and fluticasone: a review of the literature. *HIV Med* 2008; 9:389.
18. Chanelle M. Ajimura, Nikhil Jagan, Lee E. Morrow, and Mark A. Malesker, Review Article Drug Interactions With Oral Inhaled Medications; *Journal of Pharmacy Technology* 2018, Vol. 34(6) 273–280
19. A.V. Raveendran. Inhalational Steroids and Iatrogenic Cushing's Syndrome
20. Papadopoulos J, Smithburger PL. Common drug interactions leading to adverse drug events in the intensive care unit: management and pharmacokinetic considerations. *Crit Care Med*. 2010;38(6 suppl):S126-S135. doi:10.1097/CCM.