



TRƯỜNG ĐẠI HỌC Y DƯỢC CẦN THƠ  
CAN THO UNIVERSITY OF MEDICINE AND PHARMACY

*Cần Thơ, 05 tháng 04 năm 2022*

# MỘT SỐ PHẢN ỨNG CÓ HẠI (ADR) THƯỜNG GẶP CỦA THUỐC ĐIỀU TRỊ HEN PHẾ QUẢN & COPD

BCV: TS. BS. VÕ PHẠM MINH THƯ  
DS. NGUYỄN THIÊN VŨ





## Một số tác dụng không mong muốn của thuốc trong điều trị COPD

Thuốc	Dạng sử dụng	Tác dụng không mong muốn
<b>Nhóm chủ vận beta2</b>		
<b>Nhóm chủ vận beta2 tác dụng ngắn (SABA)</b>		
Salbutamol (albuterol)	MDI, DPI, khí dung, tiêm	Nhức đầu, run cơ, tim đập nhanh, hạ kali máu
Terbutalin	DPI, uống, tiêm	
<b>Nhóm chủ vận beta2 tác dụng dài (LABA)</b>		
Formoterol	DPI	Nhức đầu, run, tim đập nhanh
Salmeterol	MDI, DPI	
<b>Nhóm kháng cholinergic</b>		
<b>Kháng cholinergic tác dụng ngắn (SAMA)</b>		
Ipratropium bromid	MDI, khí dung	Nhức đầu, chóng mặt, khô miệng, ho
<b>Kháng cholinergic tác dụng dài</b>		
Tiotropium	MDI, DPI, SMI	Khô miệng
Glycopyrronium bromid	DPI, uống, tiêm	Khô miệng, bí tiểu, rối loạn thị giác, nhịp nhanh

Nguyễn Ngọc Khôi, Đặng Nguyễn Đoàn Trang (2023). Dược lâm sàng và điều trị  
Tờ hướng dẫn sử dụng Foster®, Combivent®, Combiwave®, Symbicort®, Spiriva®...



TRƯỜNG ĐẠI HỌC Y DƯỢC CẦN THƠ  
CAN THO UNIVERSITY OF MEDICINE AND PHARMACY



## Một số tác dụng không mong muốn của thuốc trong điều trị COPD

Thuốc	Dạng sử dụng	Tác dụng không mong muốn
<b>Methylxanthin</b>		
Theophyllin	Uống, tiêm	Đau đầu, mất ngủ, buồn nôn, rối loạn thị giác, nhịp tim nhanh (thuốc có khoảng trị liệu hẹp)
Aminophyllin	Tiêm	
<b>Phối hợp LABA/ICS</b>		
Formoterol/Beclomethason	MDI	Đau đầu, khan giọng, đánh trống ngực, nhịp tim nhanh, run rẩy, đau cơ, hạ kali huyết, nhiễm nấm (hầu họng), ...
Formoterol/Budesonid	MDI, DPI	
Salmeterol/Fluticason	MDI, DPI	
<b>Phối hợp SABA/SAMA</b>		
Ipratropium/Salbutamol	MDI	Đau đầu, khô miệng, táo bón, buồn nôn, nôn; Đánh trống ngực, nhịp tim nhanh, hạ kali huyết...
<b>Phối hợp LABA/LAMA</b>		
Formoterol/Tiotropium	Resimat	Đau đầu, khô miệng, táo bón, buồn nôn; đánh trống ngực, nhịp tim nhanh, khó tiểu...

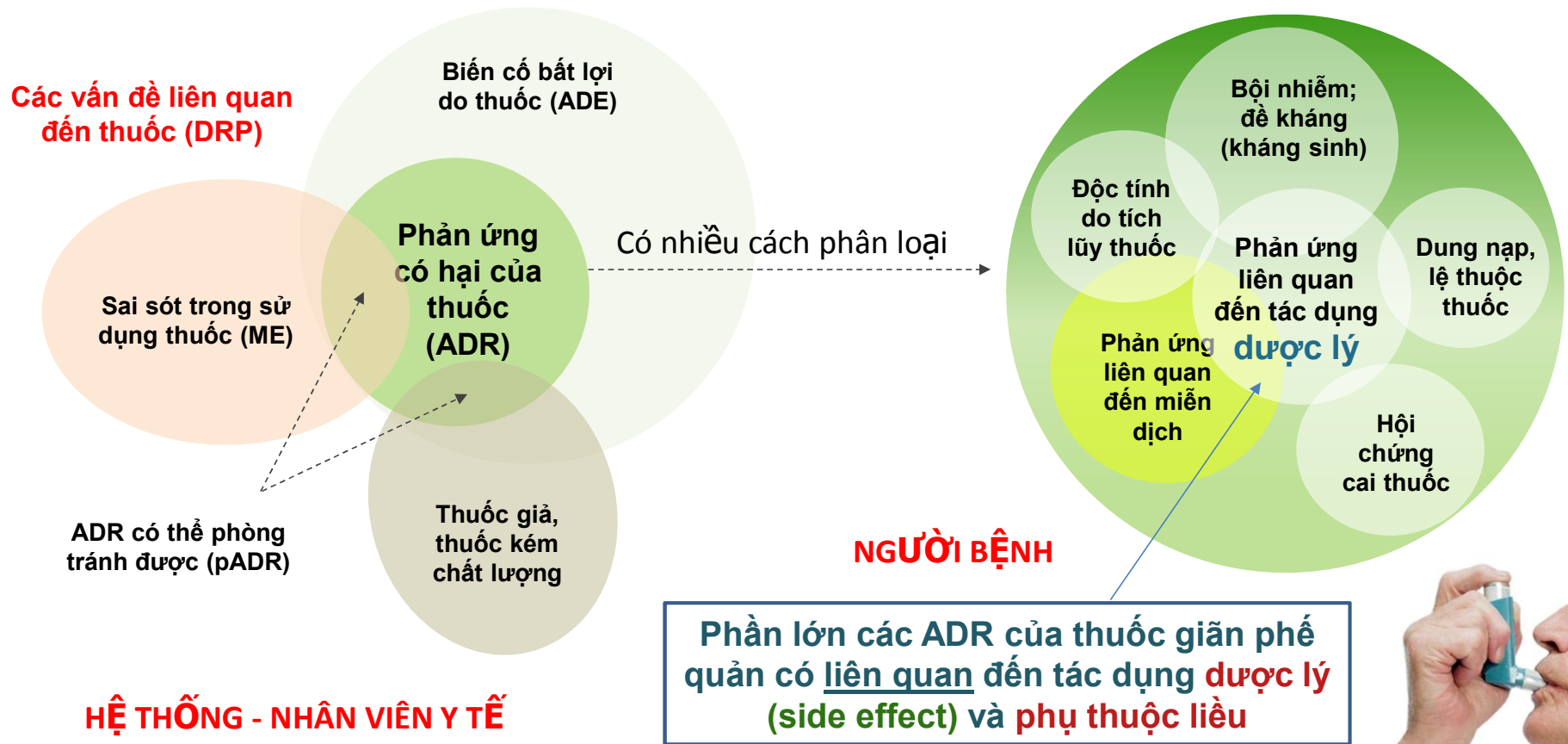
Nguyễn Ngọc Khôi, Đặng Nguyễn Đoàn Trang (2023). Dược lâm sàng và điều trị  
Tờ hướng dẫn sử dụng Foster®, Combivent®, Combiwave®, Symbicort®, Spiriva®...



TRƯỜNG ĐẠI HỌC Y DƯỢC CẦN THƠ  
CAN THO UNIVERSITY OF MEDICINE AND PHARMACY



# Một số tác dụng không mong muốn của thuốc trong điều trị COPD

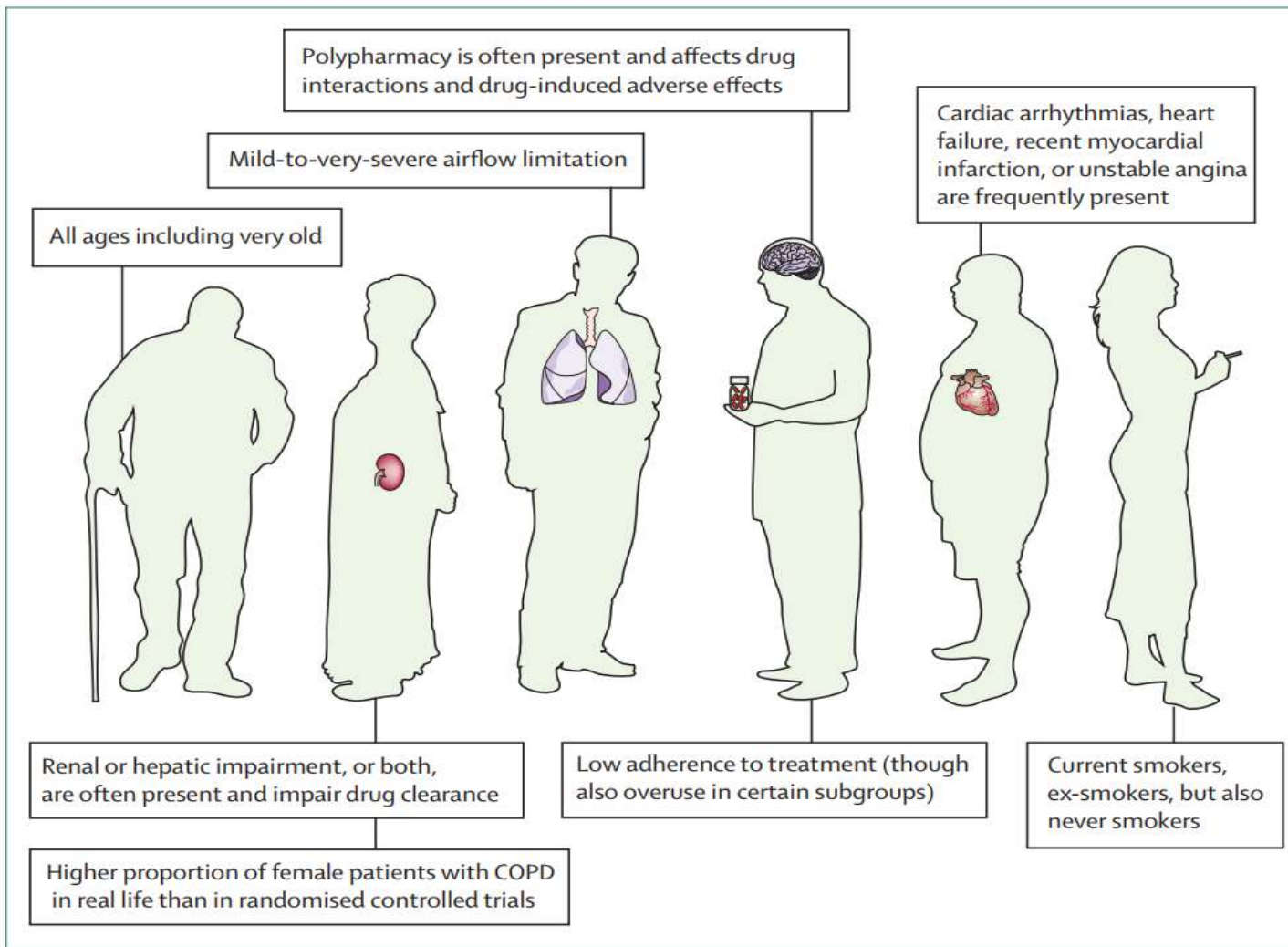


**HỆ THỐNG - NHÂN VIÊN Y TẾ**



TRƯỜNG ĐẠI HỌC Y DƯỢC CẦN THƠ  
CAN THO UNIVERSITY OF MEDICINE AND PHARMACY





**Bệnh nhân COPD trong đời thực có gì khác với trong thử nghiệm lâm sàng?**

**Are drug still safe?**

**Figure 1: Differences in characteristics between patients with COPD in real life versus in randomised controlled trials that (might) affect drug safety**  
 COPD=chronic obstructive pulmonary disease.

Lahousse L et al. *Lancet Respir Med.* 2016 Feb;4(2):149-64.

**Table 4** Subgroup analysis of symptom complexes related to the drug classes of prescribed inhaled drug classes in overdosed COPD cases

Symptom complex	OR (95% CI)		
	Inhal. beta-2 agonists	Inhal. anticholinergics	Inhal. glucocorticoids
Malaise	2.07 (0.43–9.93)	3.10 (0.63–15.33)	6.46 (0.63–66.47)
Dizziness	0.94 (0.20–4.27)	0.62 (0.08–4.96)	3.06 (0.31–30.53)
Airway symptoms	1.68 (0.69–4.20)	1.97 (0.69–5.63)	0.72 (0.74–7.00)
Nausea	0.49 (0.06–3.81)	1.63 (0.34–7.65)	0.98 (0.97–1.00)
Sympathomimetic-like symptoms	<b>4.25 (1.39–12.99)*</b>	3.09 (0.80–11.91)	0.98 (0.97–1.00)
Local symptoms	<b>20.50 (3.21–130.65)*</b>	<b>12.87 (1.98–83.85)*</b>	0.96 (0.97–1.00)

(\*) significant

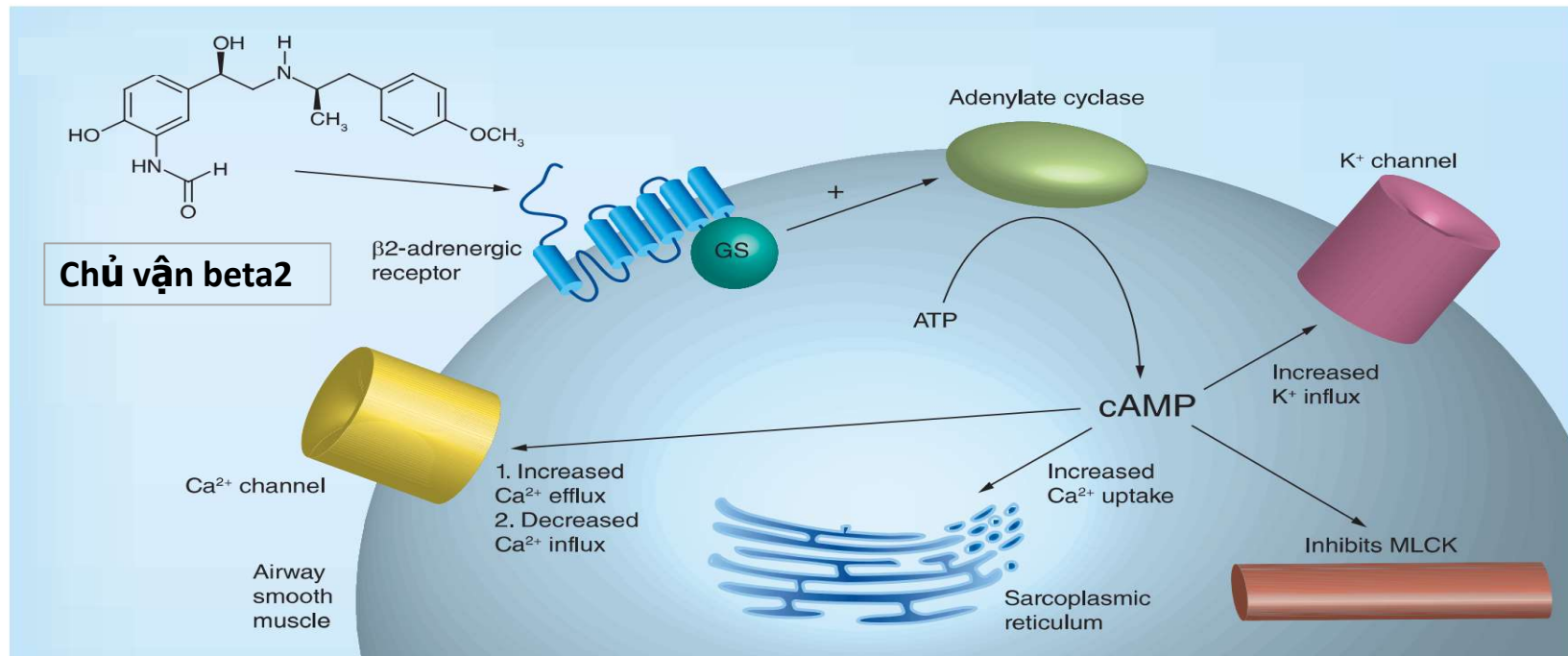
**Table 5** Ranking of the 10 most frequently prescribed drug classes in COPD patients with/without overdosed inhaled therapy in comparison

Comedications			
Drug classes taken	Overdosed in inhaled therapy <i>n</i> = 28 (%)	Not overdosed in inhaled therapy <i>n</i> = 241 (%)	Sign. (Pearson chi square)
Drugs for obstructive airway diseases	28 (100%)	153 (64%)	< 0.001*

**Conclusion** Overdosed inhaled therapies in patients with COPD lead to relevant ADRs and impact on emergency room presentations. These are rarely associated to inhaled therapy by healthcare professionals or patients. Due to the high volume of inhaled drug prescriptions, pharmacovigilance and patient education should be more focused in patients with COPD.



# THUỐC GIÃN PHẾ QUẢN NHÓM CHỦ VẬN $\beta_2$



## Classic $\beta_2$ -adrenergic receptor mechanism of action.

$\text{Ca}^{2+}$ : Calcium;  $\text{K}^{+}$ : Potassium; MLCK: Major light chain kinase.



TRƯỜNG ĐẠI HỌC Y DƯỢC CẦN THƠ  
CAN THO UNIVERSITY OF MEDICINE AND PHARMACY





## Bronchodilators

### *Beta<sub>2</sub>-agonists*

The principal action of beta<sub>2</sub>-agonists is to relax airway smooth muscle by stimulating beta<sub>2</sub>-adrenergic receptors, which increases cyclic AMP and produces functional antagonism to bronchoconstriction. There are short-acting (SABA) and long-acting (LABA) beta<sub>2</sub>-agonists. The effect of SABAs usually wears off within 4 to 6 hours.<sup>(61,62)</sup> Regular and as-needed use of SABAs improve FEV1 and symptoms.<sup>(65)</sup> LABAs show duration of action of 12 or more hours and do not preclude additional benefit from as-needed SABA therapy.<sup>(69)</sup>

Formoterol and salmeterol are twice-daily LABAs that significantly improve FEV1 and lung volumes, dyspnea, health status, exacerbation rate and number of hospitalizations,<sup>(70)</sup> but have no effect on mortality or rate of decline of lung function. Indacaterol is a once daily LABA that improves breathlessness,<sup>(71,72)</sup> health status<sup>(72)</sup> and exacerbation rate.<sup>(72)</sup> Some patients experience cough following the inhalation of indacaterol. Oladaterol and vilanterol are additional once daily LABAs that improve lung function and symptoms.<sup>(73,74)</sup>

### *Adverse effects*

Stimulation of beta<sub>2</sub>-adrenergic receptors can produce resting sinus tachycardia and has the potential to precipitate cardiac rhythm disturbances in susceptible patients. Exaggerated somatic tremor is troublesome in some older patients treated with higher doses of beta<sub>2</sub>-agonists, regardless of route of administration. Although hypokalemia can occur, especially when treatment is combined with thiazide diuretics,<sup>(75)</sup> and oxygen consumption can be increased under resting conditions in patients with chronic heart failure,<sup>(76)</sup> these metabolic effects decrease over time (i.e., show tachyphylaxis). Mild falls in partial pressure of oxygen (PaO<sub>2</sub>) can occur after administration of both SABAs and LABAs<sup>(77)</sup> but the clinical significance of these changes is uncertain. Despite prior concerns related to the use of beta<sub>2</sub>-agonists in the management of asthma, no association between beta<sub>2</sub>-agonist use and loss of lung function or increased mortality has been reported in COPD.<sup>(70,78,79)</sup>

## Phản ứng có hại của chủ vận beta-2: kết quả của tác dụng “off-target”

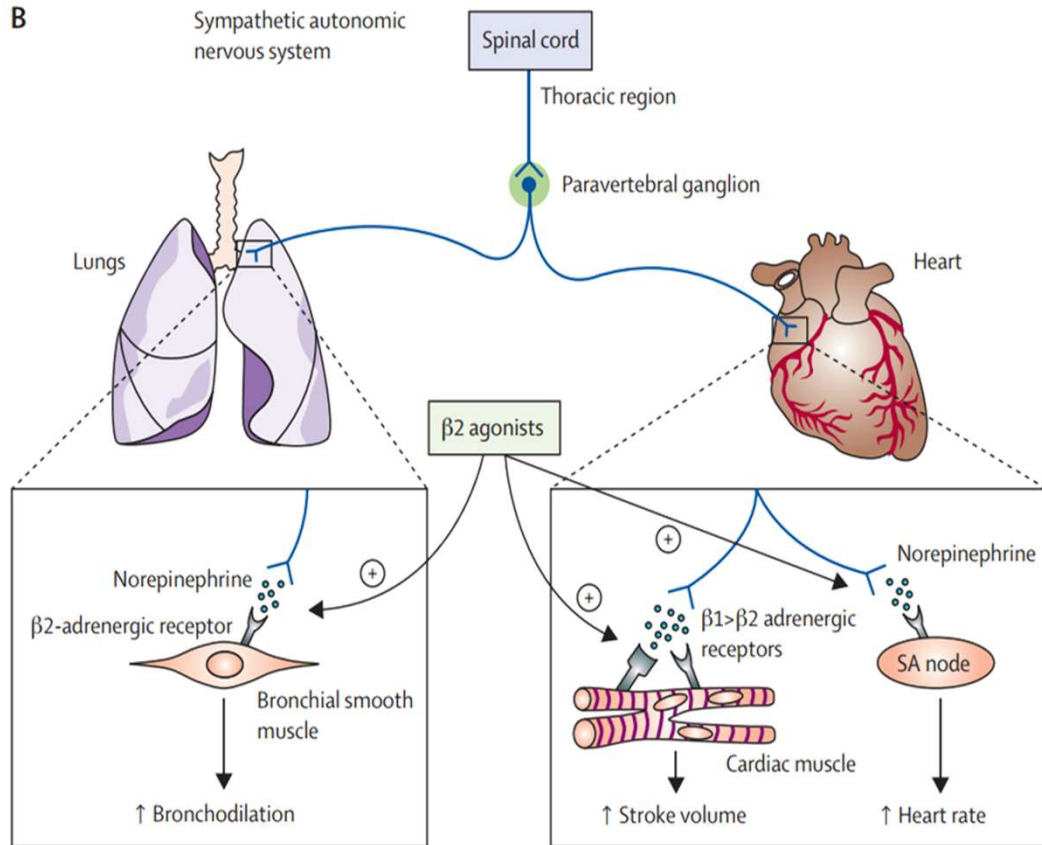
### *Các tác dụng phụ thường gặp:*

- Nhịp tim nhanh
- Run cơ
- Hạ kali máu
- Giảm PaO<sub>2</sub>

### *Đặc điểm:*

- Do tương tác với các thụ thể β<sub>2</sub> trên mạch máu, tâm nhĩ, cơ vân...
- Nguy cơ tăng lên khi: liều cao, cao tuổi, đa bệnh, đa thuốc...





## Tác động trên tim mạch của chủ vận $\beta 2$

- **Động mạch**
  - Giãn mạch  $\rightarrow$  phản xạ giao cảm  $\rightarrow \uparrow$  nhịp tim
  - Giãn mạch não  $\rightarrow$  nhức đầu
- **Tâm nhĩ (nút SA):**  $\uparrow$  nhịp tim, đánh trống ngực

### Ưu điểm chủ vận beta-2 đường hít

- Ít hấp thu vào tuần hoàn chung
- Chọn lọc R.beta-2 (liều cơ bản) phân bố nhiều ở cơ trơn KPQ

### TUY NHIÊN, Ở LIỀU CAO:

tăng sinh khả dụng toàn thân và/hoặc mất tính chọn lọc, tác động trên cả thụ thể beta1

Cơ chế tác dụng của thuốc giãn phế quản  $\beta 2$ -agonist



TRƯỜNG ĐẠI HỌC Y DƯỢC CẦN THƠ  
CAN THO UNIVERSITY OF MEDICINE AND PHARMACY

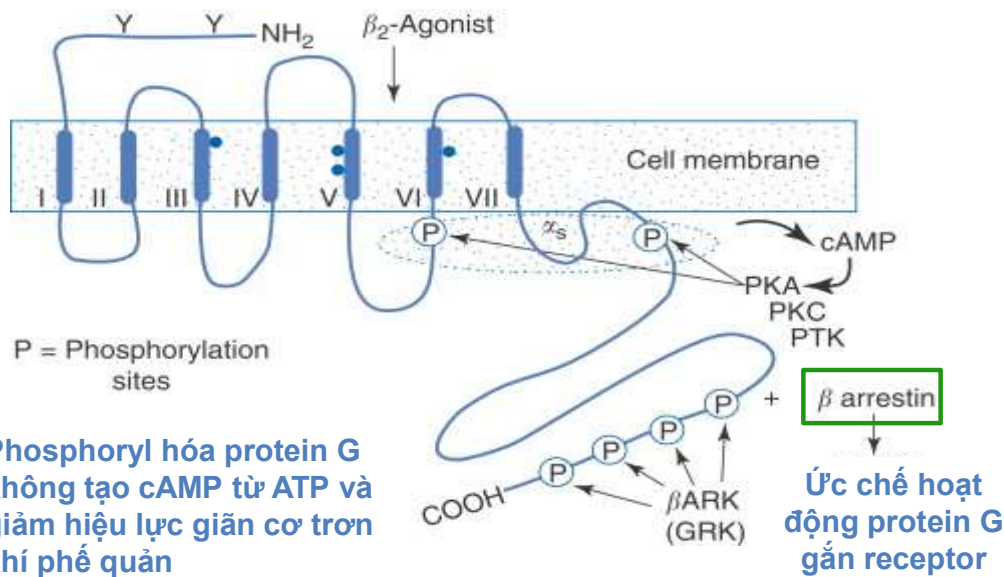


Lahousse L et al. Lancet Respir Med. 2016 Feb;4(2):149-64.

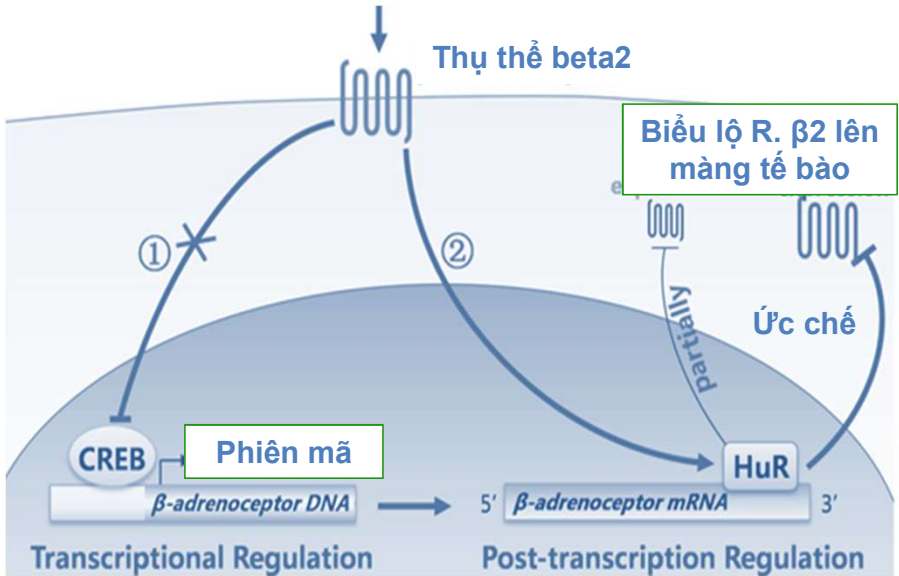
## Tác động trên tim mạch của chủ vận $\beta_2$

- Yếu tố thúc đẩy nhu cầu tăng liều (high dose)

Giảm nhạy cảm thụ thể  $\beta_2$   
(desensitization)



Giảm biểu lộ thụ thể  $\beta_2$   
(down-regulation, tachyphylaxis)



TRƯỜNG ĐẠI HỌC Y DƯỢC CẦN THƠ  
CAN THO UNIVERSITY OF MEDICINE AND PHARMACY



Lahousse L et al. Lancet Respir Med. 2016 Feb;4(2):149-64  
Charlotte K. Billington. 2016

## Tác động trên tim mạch của chủ vận $\beta 2$

- **Biến cố tim mạch liên quan đến chủ vận beta2**

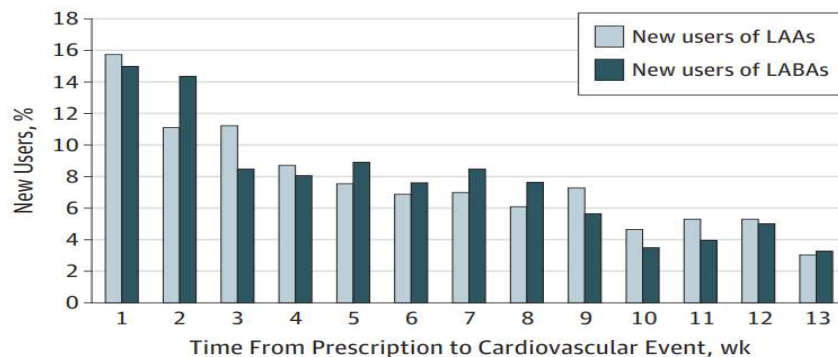
- **Wilchesky và cộng sự (2012):**

- Nguy cơ loạn nhịp tăng do LABA từ **2.2-4.5 lần**

- **Gershon và cộng sự (2013):**

- Hồi cứu 191005 bệnh nhân COPD / 26628 ca có biến cố tim mạch
- Nguy cơ nhập viện do biến cố tim mạch tăng có ý nghĩa ở nhóm bệnh nhân mới sử dụng LABA (OR = 1,31) và LAMA (OR =1,14)

Figure. Percentage of Individuals Experiencing Various Durations of Time From Receipt of an Inhaled Long-Acting  $\beta$ -Agonist (LABA) or Long-Acting Anticholinergic (LAA) to a Cardiovascular Event



Original Investigation

### Cardiovascular Safety of Inhaled Long-Acting Bronchodilators in Individuals With Chronic Obstructive Pulmonary Disease

Andrea Gershon, MD, MS; Ruth Croxford, MSc, PStat; Andrew Calzavara, MSc; Teresa To, PhD; Matthew B. Stanbrook, MD, PhD; Ross Upshur, MD, MSc; Thérèse A. Stukel, PhD

**CONCLUSIONS AND RELEVANCE** Among older individuals with COPD, new use of long-acting  $\beta$ -agonists and anticholinergics is associated with similar increased risks of cardiovascular events. Close monitoring of COPD patients requiring long-acting bronchodilators is needed regardless of drug class.

Lahousse L et al. *Lancet Respir Med.* 2016 Feb;4(2):149-64.  
Wilchesky M et al. *Chest.* 2012 Aug;142(2):298-304.

## Tác động trên tim mạch của chủ vận $\beta_2$

- **Biến cố tim mạch liên quan đến chủ vận beta2**

- **Vai trò của bệnh đồng mắc và thuốc phối hợp**

- **Suy tim:** nhạy cảm với chủ vận beta2 do tăng trương lực cơ bóp (*hoạt tính inotropic*)  
→ tăng nguy cơ biến cố tim mạch

- **Phối hợp LABA/LAMA:** ít gặp tác dụng phụ/biến cố trên tim mạch thấp

Vd. **Indacaterol/glycopyronium** không làm tăng tử vong, biến cố tim mạch lớn, rung nhĩ so với placebo và phác đồ đơn thành phần (Whezicha và cộng sự, 2014)

- **Nguy cơ biến cố tim mạch lớn có thể khác nhau giữa các thể bệnh phổi**

- **Amegadzie và cộng sự (2022):**

- Bắt đầu LABA, SABA, or ICS/LABA tăng lên ở BN COPD hoặc COPD chồng lấp hen phế quản nhưng không tăng ở nhóm BN hen phế quản (không COPD)



## Hạ kali máu liên quan đến chủ vận beta-2

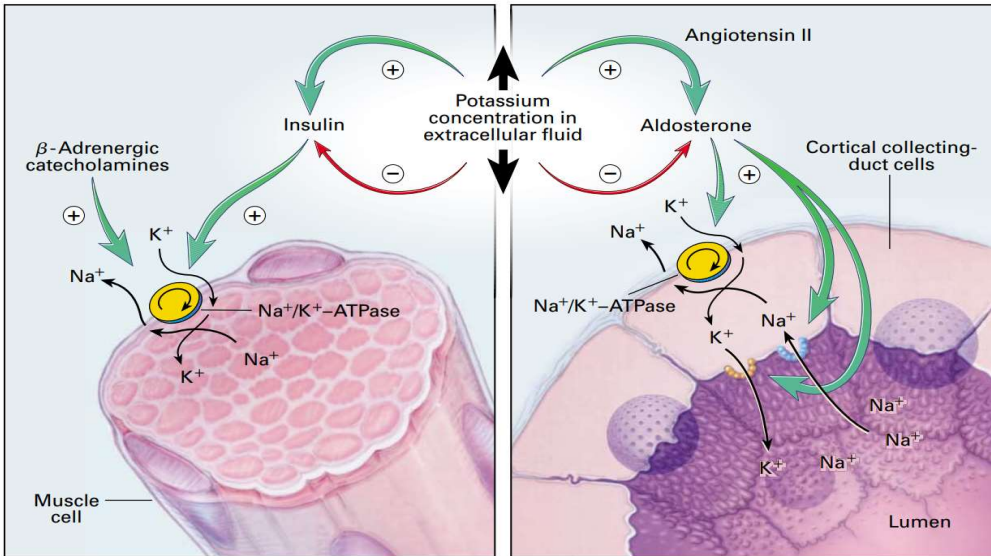


Figure 1. Key Hormones Involved in Normal Potassium Homeostasis.

**Chủ vận  $\beta_2$  làm tăng dòng kali nhập bào thông qua bơm Na-K-ATPase:**

- (1) **Trực tiếp kích thích  $R.\beta_2$**
- (2) **Gián tiếp thông qua tăng tiết insulin**

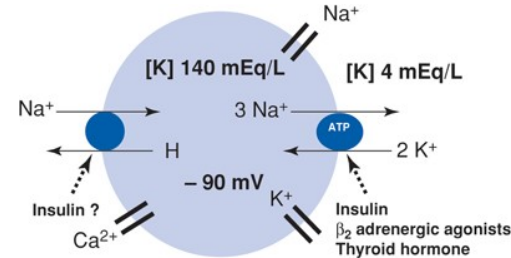


TABLE 1. DRUG-INDUCED HYPOKALEMIA.

HYPOKALEMIA DUE TO TRANSCELLULAR POTASSIUM SHIFT	HYPOKALEMIA DUE TO INCREASED RENAL POTASSIUM LOSS	HYPOKALEMIA DUE TO EXCESS POTASSIUM LOSS IN STOOL
<p><b><math>\beta_2</math>-Adrenergic agonists</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Epinephrine</li> <li>Decongestants</li> <li>Pseudoephedrine</li> <li>Phenylpropanolamine</li> </ul> <p><b>Bronchodilators</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Albuterol</li> <li>Terbutaline</li> <li>Pirbuterol</li> <li>Isoetharine</li> <li>Fenoterol</li> </ul> <ul style="list-style-type: none"> <li>Ephedrine</li> <li>Isoproterenol</li> <li>Metaproterenol</li> </ul> <p>Tocolytic agents</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Ritodrine</li> <li>Nylidrin</li> </ul> <ul style="list-style-type: none"> <li>Theophylline</li> <li>Caffeine</li> <li>Verapamil intoxication</li> <li>Chloroquine intoxication</li> <li>Insulin overdose</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Diuretics</li> <li>Acetazolamide</li> <li>Thiazides</li> <li>Chlorthalidone</li> <li>Indapamide</li> <li>Metolazone</li> <li>Quinethazone</li> <li>Bumetanide</li> <li>Ethacrynic acid</li> <li>Furosemide</li> <li>Torsemide</li> <li>Mineralocorticoids</li> <li>Fludrocortisone</li> <li>Substances with mineralocorticoid effects</li> <li>Licorice</li> <li>Carbenoxolone</li> <li>Gossypol</li> <li>High-dose glucocorticoids</li> <li>High-dose antibiotics</li> <li>Penicillin</li> <li>Nafcillin</li> <li>Ampicillin</li> <li>Carbenicillin</li> <li>Drugs associated with magnesium depletion</li> <li>Aminoglycosides</li> <li>Cisplatin</li> <li>Foscarnet</li> <li>Amphotericin B</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Phenolphthalein</li> <li>Sodium polystyrene sulfonate</li> </ul>



TRƯỜNG ĐẠI HỌC Y DƯỢC CẦN THƠ  
CAN THO UNIVERSITY OF MEDICINE AND PHARMACY

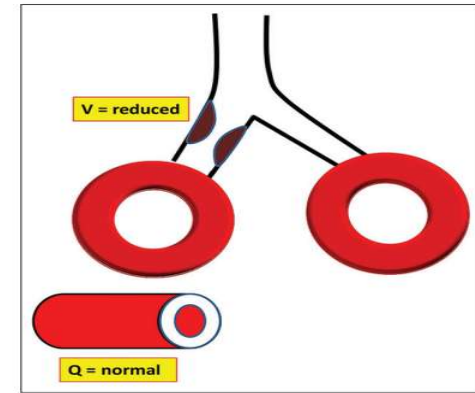
## Hạ kali máu liên quan đến chủ vận beta-2

- **Hạ kali máu do chủ vận beta2**
  - Tác dụng phụ **nguy hiểm**, phụ thuộc vào liều lượng
  - Nguy cơ loạn nhịp tim ở nhóm bệnh nhân giảm oxy máu
  - Tương tác thuốc-thuốc:
    - **Tăng nguy cơ hạ kali máu:**
      - Thuốc gây mất kali (corticosteroid, lợi tiểu, theophylline...)
      - Thuốc gây tăng nhập kali vào tế bào (Insulin)
    - **Tăng biến cố bất lợi:**
      - Độc tính digoxin
      - Bệnh nhân có bệnh tim mạch (suy tim, loạn nhịp...)

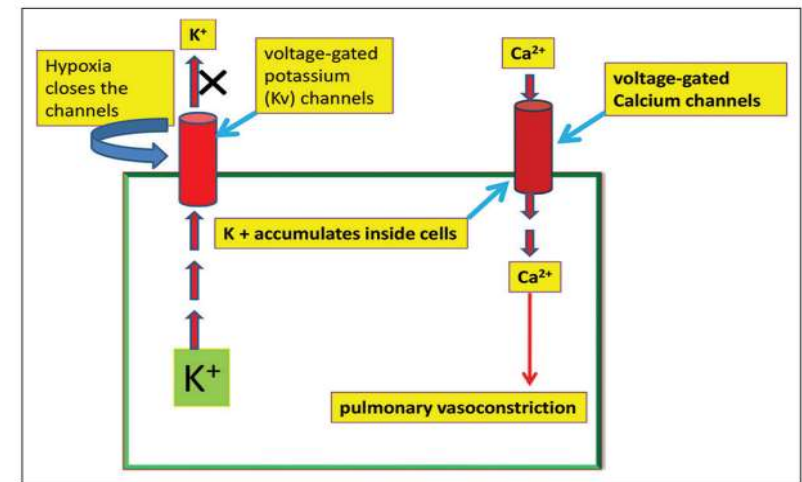


## Giảm oxy máu liên quan đến chủ vận beta-2

- **Giảm oxy máu** là tác dụng *ngịch lý* của chủ vận  $\beta_2$  ở một số ít bệnh nhân
- **Cơ chế bất xứng V/Q**
  - Thiếu oxy  $\rightarrow$  động mạch phổi co trước đó (HPV:V giảm)
  - Kích thích  $\beta_2 \rightarrow$  giãn ĐM phổi sớm hơn giãn phế quản  $\rightarrow$  thiếu oxy cục bộ
  - Chỉ gây giảm  $\text{PaO}_2 < 5\text{mmHg}$  nhưng có thể nhiều hơn ở BN COPD nặng
- **Đặc trưng**
  - Liên quan liều lượng
  - Đường hít ít gặp hơn so với đường tĩnh mạch
  - Phòng ngừa được bằng thở oxy kèm theo



**Figure 1:** The low ventilation/perfusion ratio. Ventilation is reduced but perfusion is normal



**Figure 2:** The mechanism of hypoxic pulmonary vasoconstriction.



## Run cơ ở bệnh nhân sử dụng chủ vận beta2

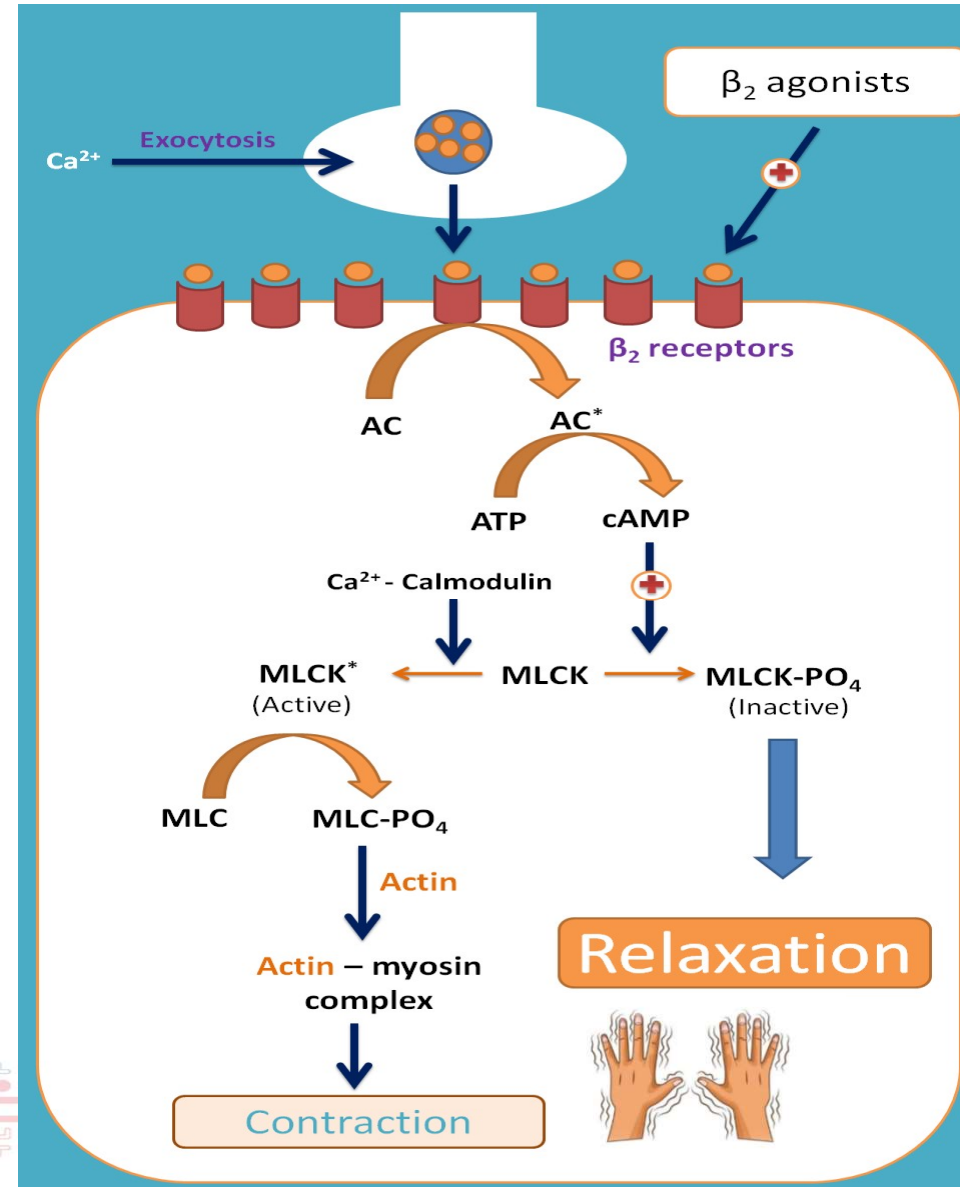
### Tác dụng phụ **thường gặp nhất**

- 2-4% bệnh nhân dùng chủ vận  $\beta_2$  thường quy
  - Phụ thuộc vào liều lượng
  - Nguy cơ: đường uống > đường hít; sử dụng thường xuyên
- Cơ chế: **trực tiếp kích thích thụ thể  $\beta_2$**  trên tế bào cơ vân (biểu hiện như kích thích cường giao cảm)
- Sự giảm nhạy cảm của các thụ thể  $\beta_2$ 
  - giảm biểu hiện run cơ trên những bệnh nhân dùng LAMA lâu dài → cần tư vấn/thông tin cho bệnh nhân

Abosamak NER, Shahin MH (2023). Beta 2 Receptor Agonists/Antagonists. M. Cazzola, M.G. Matera. Pulmonary Pharmacology & Therapeutics 25 (2012) 4e10



TRƯỜNG ĐẠI HỌC Y DƯỢC CẦN THƠ  
CAN THO UNIVERSITY OF MEDICINE AND PHARMACY



**STEPS 1-2**  
As-needed low dose ICS-formoterol

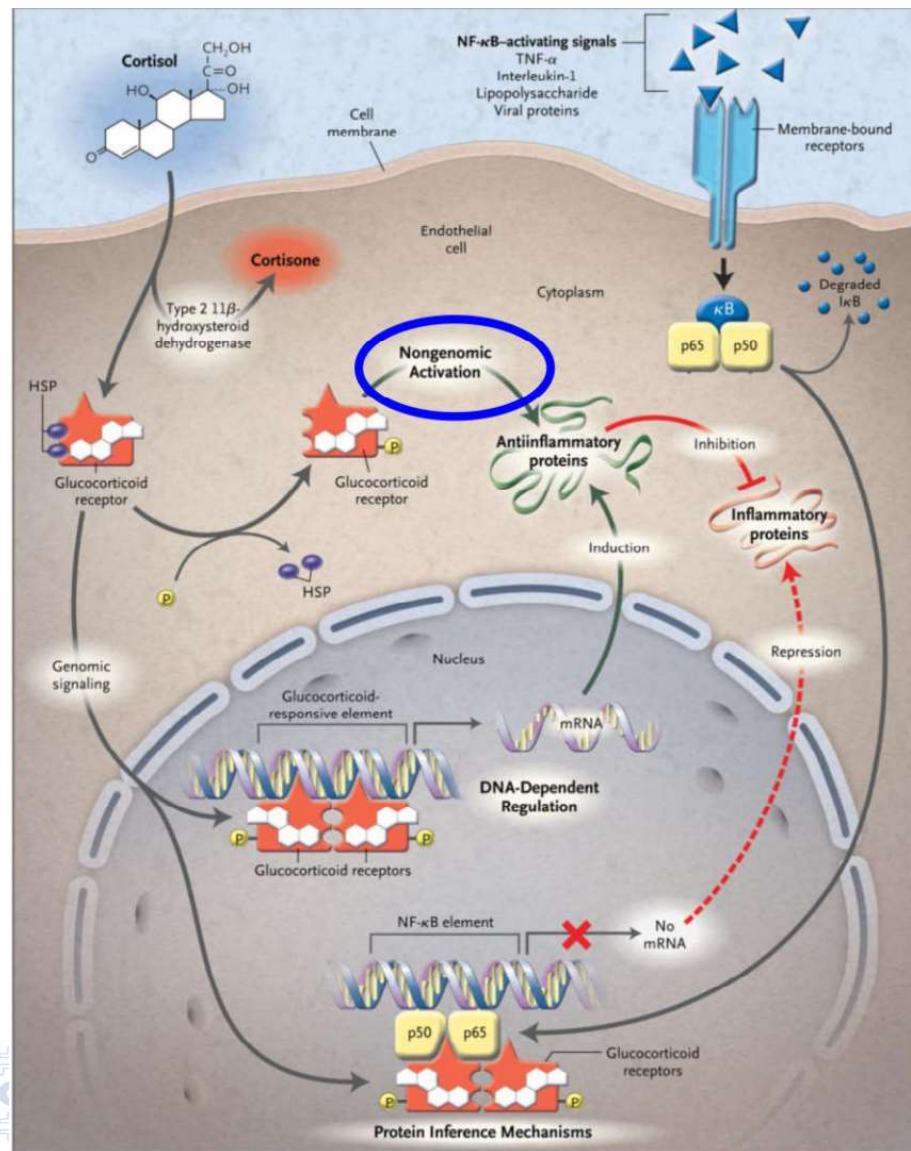
**STEP 3**  
Low dose maintenance ICS-formoterol

**STEP 4**  
Medium dose maintenance ICS-formoterol

**STEP 5**  
Add-on LAMA  
Refer for assessment of phenotype. Consider high dose maintenance ICS-formoterol, ± anti-IgE, anti-IL5/5R, anti-IL4R, anti-TSLP

RELIEVER: As-needed low-dose ICS-formoterol

## KHÁNG VIÊM CORTICOSTEROID



TRƯỜNG ĐẠI HỌC Y DƯỢC CẦN THƠ  
CAN THO UNIVERSITY OF MEDICINE AND PHARMACY



## Dược động học của các corticosteroid đường hít

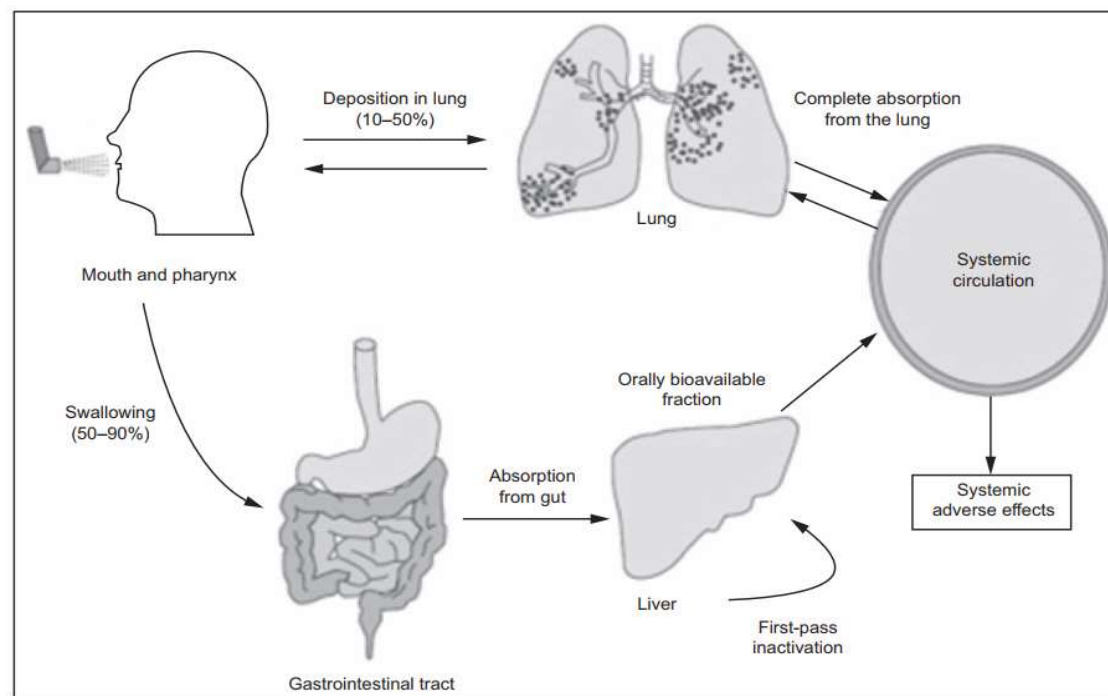


Fig. 3. Schematic of the progress of an inhaled corticosteroid. From Reference 6, with permission.

Williams D. M. (2018). *Respiratory care*, 63(6), 655–670.



TRƯỜNG ĐẠI HỌC Y DƯỢC CẦN THƠ  
CAN THO UNIVERSITY OF MEDICINE AND PHARMACY



## Inhaled corticosteroids (ICS)

### *Preliminary general considerations*

*In vitro* evidence suggests that COPD-associated inflammation has limited responsiveness to corticosteroids. Moreover, some drugs including beta<sub>2</sub>-agonists, theophylline or macrolides may partially facilitate corticosteroid sensitivity in COPD.<sup>(129,130)</sup> The clinical relevance of this effect has not yet been fully established.

*In vivo* data suggest that the dose-response relationships and long-term (> 3 years) safety of ICS in people with COPD are unclear and require further investigation.<sup>(126)</sup> Because the effects of ICS in COPD can be modulated by the concomitant use of long-acting bronchodilators, these two therapeutic options are discussed separately.

### *Adverse effects*

There is high quality evidence from randomized controlled trials (RCTs) that ICS use modifies the airway microbiome<sup>(167)</sup> and is associated with higher prevalence of oral candidiasis, hoarse voice, skin bruising and pneumonia.<sup>(132)</sup> This excess risk has been confirmed in ICS studies using fluticasone furoate, even at low doses.<sup>(168)</sup> Patients at higher risk of pneumonia include those who currently smoke, are aged ≥ 55 years, have a history of prior exacerbations or pneumonia, a body mass index (BMI) < 25 kg/m<sup>2</sup>, a poor MRC dyspnea grade and/or severe airflow obstruction.<sup>(169,170)</sup> Independent of ICS use, there is evidence that a blood eosinophil count < 2% increases the risk of developing pneumonia.<sup>(171)</sup> In studies of patients with moderate COPD, ICS by itself or in combination with a LABA did not increase the risk of pneumonia.<sup>(134,170)</sup>



## Nhiễm nấm Candidas hậu-họng do thuốc

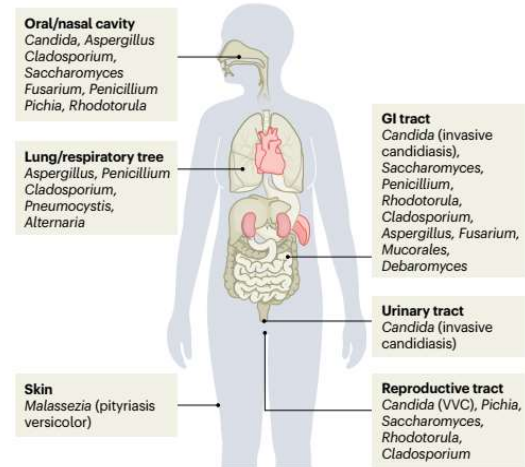
Table 1: Local and systemic factors predisposing to candidiasis.<sup>4</sup>

### Local factors

- ▶ Impaired local defence mechanisms
- ▶ Decreased saliva production
- ▶ Smoking
- ▶ Atrophic oral mucosa
- ▶ Topical medications – corticosteroids
- ▶ Mucosal diseases (oral lichen planus)
- ▶ Altered or immature oral flora
- ▶ Poor oral hygiene
- ▶ Dental prostheses

### Systemic factors

- ▶ Impaired systemic defence mechanisms
- ▶ Primary or secondary immunodeficiency
- ▶ Immunosuppressive medications
- ▶ Endocrine disorders – diabetes
- ▶ Malnutrition
- ▶ Congenital conditions
- ▶ Broad-spectrum antibiotic therapy



It is accepted that medications such as corticosteroids can have xerostomic effects, which predispose patients to oral candidiasis.<sup>10</sup> In retrospect, critical review of the patient's current list of medications, which included a corticosteroid inhaler and an antihistamine, should have led to the inclusion of candidiasis in the differential diagnosis.

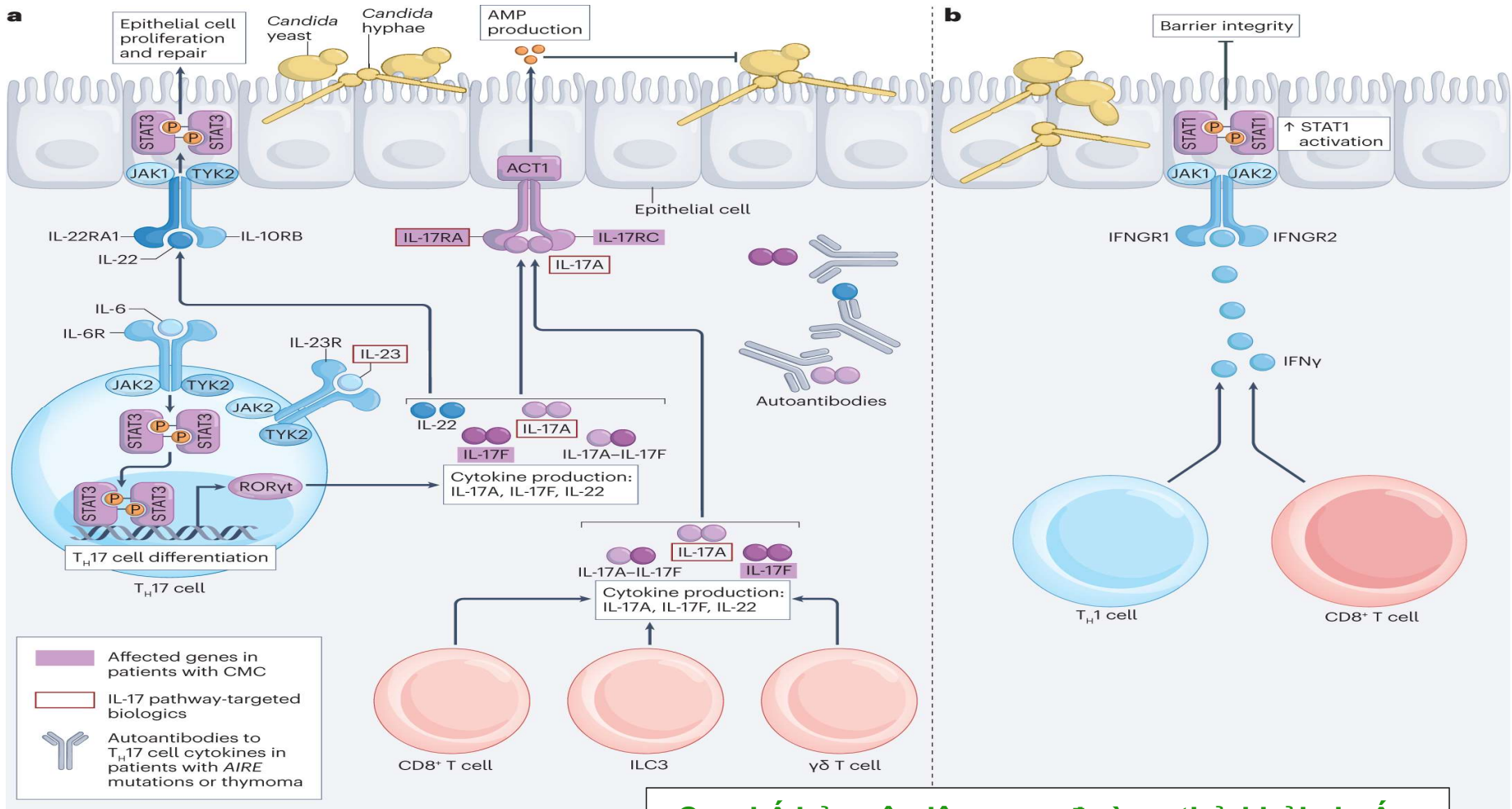
**Corticosteroid đường hít ức chế miễn dịch tại chỗ: tăng nguy cơ phát triển vi nấm (*Candida albicans*, *Candida species*...)**



TRƯỜNG ĐẠI HỌC Y DƯỢC CẦN THƠ  
CAN THO UNIVERSITY OF MEDICINE AND PHARMACY



Journal of the Irish Dental Association | June/July 2021: Vol 67 (3)



## Cơ chế bảo vệ niêm mạc đường thở khỏi vi nấm

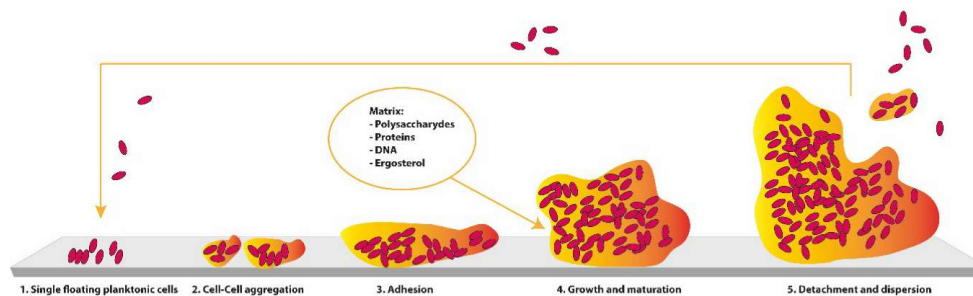


TRƯỜNG ĐẠI HỌC Y DƯỢC CẦN THƠ  
CAN THO UNIVERSITY OF MEDICINE AND PHARMACY

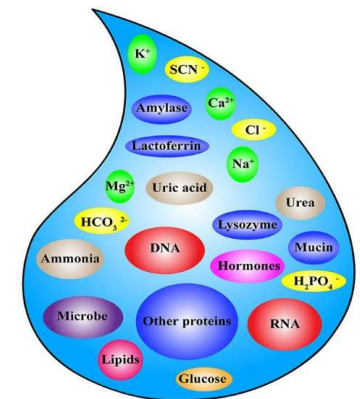
Lionakis, M. S., Drummond, R. A., & Hohl, T. M. (2023). *Nature reviews. Immunology*, 1–20.

## Nhiễm nấm Candidas hầu-họng do thuốc

- Sự lắng đọng ICS trong khoang hầu họng có thể làm tăng nguy cơ nhiễm nấm (tỉ lệ và mức độ có liên quan đến liều, thời gian dùng)
- **Cơ chế:** do **suy giảm miễn dịch tại chỗ** (giảm chức năng của các bạch cầu đa nhân, đại thực bào, tế bào lympho T trên bề mặt tế bào niêm mạc đường thở và thực quản) hoặc do **sự gia tăng nồng độ glucose trong nước bọt** (kích thích sự tăng sinh các vi nấm, vd. *Candida albicans*...)



High levels of glucose are thought to serve as the carbohydrate energy source necessitated by *Candida* sp. for the biofilm formation and are probably required to produce the polysaccharide matrix



Saliva



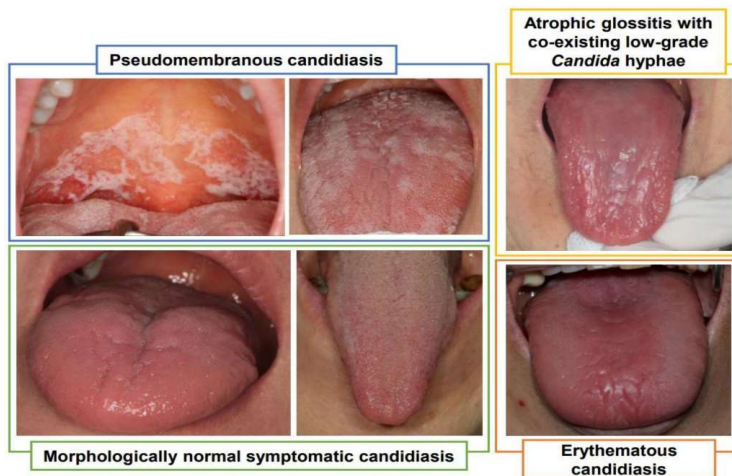
TRƯỜNG ĐẠI HỌC Y DƯỢC CẦN THƠ  
CAN THO UNIVERSITY OF MEDICINE AND PHARMACY



FLionakis, M.S., Drummond, R.A. & Hohl, T.M. *Nat Rev Immunol* (2023).  
Rodrigues, C.F.; Rodrigues, M.E.; Henriques, M. *Candida* sp. *J. Clin. Med.* 2019, 8, 76.

## Nhiễm nấm Candidas hầu-họng do thuốc

- Yếu tố liên quan: liều dùng, tần suất dùng, thời gian dùng, kỹ thuật hít
- Vị trí nhiễm nấm: niêm mạc miệng, hầu họng, các mặt bên của lưỡi
- Nguy cơ tăng khi tăng liều và sử dụng kéo dài



- Yếu tố giúp hạn chế nguy cơ:
  - Giữ vệ sinh buồng đệm;
  - Súc họng sau khi hít.



## Nguy cơ viêm phổi do ICS ở bệnh nhân COPD và hen phế quản

- **Nguy cơ viêm phổi tăng ở bệnh nhân COPD sử dụng ICS**
  - Nghiên cứu thuần tập trên 160.000 BN COPD (theo dõi > 5 năm): RR = 1.69<sup>1</sup>
- **Nguy cơ viêm phổi do ICS ở bệnh nhân hen phế quản còn nhiều tranh cãi**
  - Kim M et al (2019): ICS làm tăng nguy cơ viêm phổi OR = 1,38 (p < 0,001)<sup>3</sup>
  - Chú ý: Bệnh hen PQ là yếu tố làm tăng 3 lần nguy cơ viêm phổi <sup>2</sup>
  - Các yếu tố liên quan: tuổi, giới, hút thuốc, tiền sử nhập viện do hen,...

1. *Suissa S, Patenaude V, Lapi F, Ernst P. Thorax 2013;68(11):1029-1036.*
2. *Williams D. M. (2018). Respiratory care, 63(6), 655–670.*
3. *Kim M et al (2019). Allergy Asthma Immunol Res. 2019 Nov;11(6):795-805*



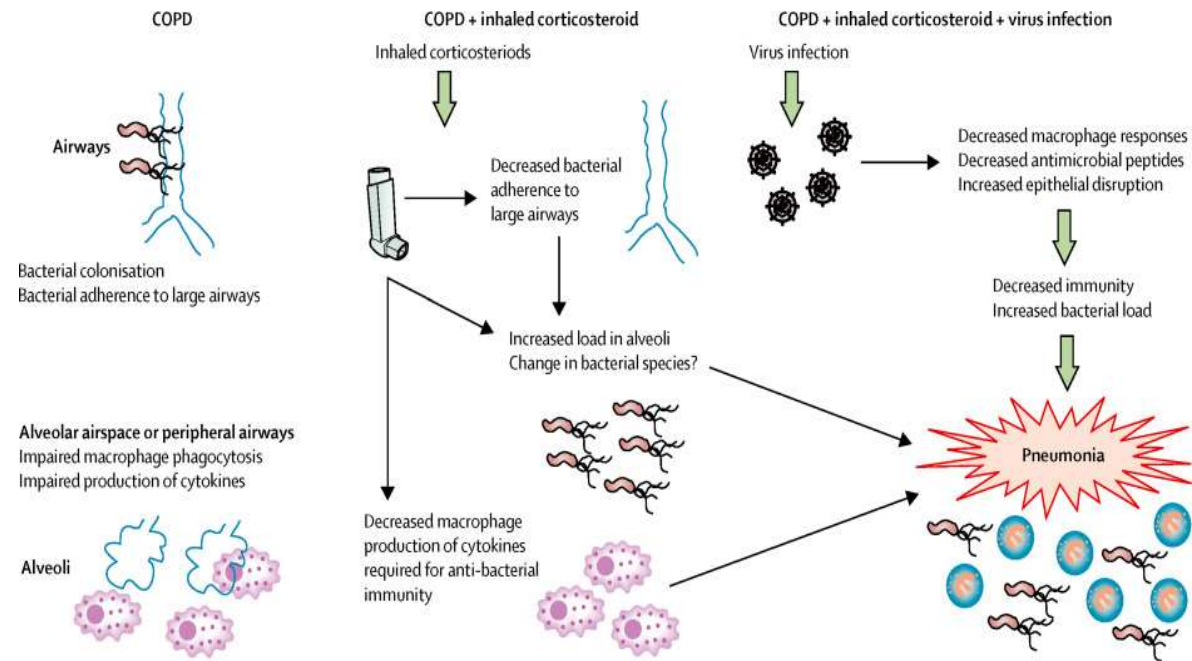
### Key messages

- Inhaled corticosteroids are widely used in chronic obstructive pulmonary disease (COPD) but have been linked with an increased risk of pneumonia in both clinical trials and observational studies
- There is substantial overlap in the clinical presentation of pneumonia and COPD exacerbations, and pneumonia is often poorly defined in both observational studies and clinical trials
- The mechanisms of the increased risk in pneumonia with inhaled corticosteroid use remain undetermined, but might include impaired macrophage function, reduced bacterial adherence in the large airways, and alteration of the pulmonary microbiome

### • Cơ chế làm tăng nguy cơ viêm phổi:

- ICS ức chế sự tổng hợp các cytokine tiền viêm từ lipopolysaccharide trong đại thực bào  
(tiềm lực **fluticasone** > **budesonide**)
- ICS thay đổi hệ vi sinh tại đường thở

## Ảnh hưởng của ICS lên hệ vi sinh KPQ



Finney, L., Berry, M., Singanayagam, A., Elkin, S. L., Johnston, S. L., & Mallia, P. (2014). *The Lancet. Respiratory medicine*, 2(11), 919–932.



TRƯỜNG ĐẠI HỌC Y DƯỢC CẦN THƠ  
CAN THO UNIVERSITY OF MEDICINE AND PHARMACY



## Nguy cơ viêm phổi do ICS ở bệnh nhân COPD và hen phế quản

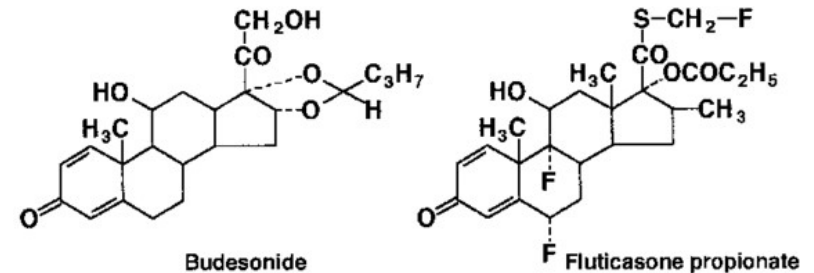
- **Nguy cơ viêm phổi tăng theo liều ICS**

- Liều thấp: OR = 1.6
- Liều cao: OR = 1.96

- **Nguy cơ viêm phổi khác nhau giữa các loại ICS**

**Trong nghiên cứu PATHOS**

- Fluticason/Salmeterol: **10,4-11,8** ca VP/100 BN-năm
- Budesonid/formoterol: **6,0-6,4** ca VP/100 BN-năm



**Sự khác nhau về đặc tính PKPD của 2 hoạt chất**

**PD: Tiềm lực ức chế miễn dịch tại chỗ  
fluticason > budesonid**

**PK: Fluticason có cấu trúc thân dầu hơn  
tích lũy lâu hơn → kéo dài thời gian ức chế MD**



TRƯỜNG ĐẠI HỌC Y DƯỢC CẦN THƠ  
CAN THO UNIVERSITY OF MEDICINE AND PHARMACY



Williams D. M. (2018). *Respiratory care*, 63(6), 655–670.  
Cheng Yi Wang et al. *International Journal of COPD* 2016:11 2775–2783

## The association between inhaled corticosteroid and pneumonia in COPD patients: the improvement of patients' life quality with COPD in Taiwan (IMPACT) study

### Conclusion

ICSs are significantly associated with an increased risk of pneumonia among COPD patients. This effect was prominent for fluticasone-containing ICSs but not for budesonide-containing ICSs.

**Table 5** Risk of overall pneumonia associated with the use of any individual inhalation steroid

Inhalation steroid use, n (%)	Cases (n=19,838)	Controls (n=74,849)	Crude OR (95% CI)	Adjusted OR <sup>a</sup> (95% CI)
(1) Fluticasone/salmeterol	3,901 (19.7)	9,924 (13.3)	1.68 (1.61–1.76)*	1.35 (1.28–1.41)*
(2) Budesonide/formoterol	1,910 (9.6)	6,198 (8.3)	1.18 (1.12–1.25)*	1.02 (0.96–1.08)
(3) Fluticasone	679 (3.4)	2,041 (2.7)	1.33 (1.21–1.46)*	1.22 (1.10–1.35)*
(4) Budesonide	1,987 (10.0)	6,846 (9.1)	1.16 (1.10–1.23)*	1.06 (0.99–1.13)
(1) or (2)	5,661 (28.5)	15,915 (21.3)	1.58 (1.52–1.65)*	1.26 (1.20–1.31)*
(3) or (4)	2,632 (13.3)	8,814 (11.8)	1.23 (1.17–1.30)*	1.12 (1.05–1.18)*
(1) or (3)	4,528 (22.8)	11,879 (15.9)	1.63 (1.57–1.70)*	1.33 (1.27–1.39)*
(2) or (4)	3,815 (19.2)	12,907 (17.2)	1.17 (1.13–1.23)*	1.03 (0.99–1.08)

Cheng Yi Wang et al. International Journal of COPD 2016:11 2775–2783



## Nguy cơ viêm phổi do ICS ở bệnh nhân COPD và hen phế quản

### Ưu và nhược điểm của những chiến lược sử dụng ICS trong COPD

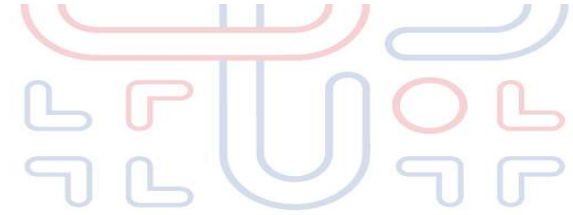
	Advantages	Disadvantages
Continue ICS	Reduce exacerbations, improve lung function, and health status <sup>5,6,11,12,13,15-18</sup>	Increased pneumonia risk <sup>6,10,12,13,14,18-24</sup>
Discontinue ICS	Reduced risk of pneumonia <sup>19,20,22</sup>	Adverse effects reported with ICS withdrawal <sup>108-113</sup>
Change fluticasone to budesonide	Pneumonia risk might be less with budesonide <sup>15-17,19,46,57,58,114,115</sup>	Pneumonia risk might not be less with budesonide <sup>14,18,28</sup>
Reduce dose of ICS	Pneumonia risk might be reduced <sup>19-21,23,25,26</sup>	No evidence of dose effect in some studies <sup>12,13,30,46,116</sup> Reduced mortality only reported with higher doses <sup>6</sup>

ICS=inhaled corticosteroids. COPD=chronic obstructive pulmonary disease.

**Table 2: Summary of advantages and disadvantages of different therapeutic strategies regarding use of ICS in COPD**



## KẾT LUẬN



- ADR của các thuốc sử dụng đường xông hít thường bị bỏ qua ở BN COPD-HPQ
- Sử dụng thuốc đúng, tuân thủ điều trị làm giảm nguy cơ của ADR
- Vai trò giáo dục, tư vấn của nhân viên y tế.





# THANKS!



TRƯỜNG ĐẠI HỌC Y DƯỢC CẦN THƠ  
CAN THO UNIVERSITY OF MEDICINE AND PHARMACY

(84-0292) 3 739 730

[ctump@ctump.edu.vn](mailto:ctump@ctump.edu.vn)

[ctump.edu.vn](http://ctump.edu.vn)

179 Nguyễn Văn Cừ, P. An Khánh, Q. Ninh Kiều, TP. Cần Thơ