|  |  |
| --- | --- |
| HỘI ĐỒNG THUỐC VÀ ĐIỀU TRỊ**TỔ THÔNG TIN THUỐC** | **CỘNG HÒA XÃ HỘI CHỦ NGHĨA VIỆT NAM****Độc lập - Tự do - Hạnh phúc** |
|  |  |

 **THÔNG TIN THUỐC THÁNG 05/2021**

1. **Cân bằng lợi ích và nguy cơ khi sử dụng các Benzodiazepin**

Tháng 9/2020, Cục Quản lý Thực phẩm và Dược phẩm Hoa Kỳ (FDA) đã cập nhật cảnh báo đặc biệt đối với tất cả thuốc nhóm benzodiazepin nhằm “chỉ rõ các nguy cơ nghiêm trọng của việc lạm dụng, nghiện, lệ thuộc và triệu chứng cai thuốc” khi sử dụng thuốc này [1]. Cảnh báo đặc biệt hiện tại mới chỉ nhấn mạnh đến tương tác giữa opioid và các benzodiazepin (alprazolam, lorazepam, clonazepam, diazepam). Các thuốc này được kê đơn cho nhiều chỉ định, đáng quan tâm nhất là rối loạn lo âu lan tỏa, lo lắng, hội chứng ám ảnh xã hội, mất ngủ, dự phòng và cấp cứu co giật.

Bên cạnh việc cập nhật cảnh báo đặc biệt, FDA cũng sửa đổi Tờ Thông tin sản phẩm của các benzodiazepin. Trong đó, bổ sung các khuyến cáo (1) bác sĩ cần cảnh báo bệnh nhân về nguy cơ khi sử dụng thuốc; (2) đánh giá nguy cơ lạm dụng và lệ thuộc thuốc; (3) thận trọng khi phối hợp các opioid và các benzodiazepin; (4) sử dụng liều điều trị thấp nhất có hiệu quả trong thời gian ngắn nhất có thể và giảm liều các benzodiazepin từ từ trước khi ngừng thuốc; (5) cân nhắc các lựa chọn điều trị thay thế; và (6) theo dõi thường xuyên bệnh nhân đang sử dụng các benzodiazepin [1].

Gia tăng mức độ cảnh báo khi sử dụng các benzodiazepin là cần thiết, điều này giúp giảm số đơn kê benzodiazepin. Tuy nhiên, nếu không cân nhắc tình trạng lâm sàng của bệnh nhân một cách phù hợp, cảnh báo mới này có thể dẫn tới giảm số đơn kê các benzodiazepin hợp lí và gây ra hậu quả không mong muốn. Bài viết này sẽ rà soát lại cân bằng lợi ích và nguy cơ của các benzodiazepin, bàn luận về hậu quả có thể xảy ra sau biện pháp quản lý của FDA, và đưa ra một cách tiếp cận kê đơn các benzodiazepin hợp lí.

**Nguy cơ và lợi ích của các benzodiazepin**

Một phân tích dữ liệu toàn quốc tại Hoa Kỳ khảo sát 86.186 người trưởng thành giai đoạn 2015-2016 đã được thực hiện [2]. Kết quả cho thấy ước tính có 30,6 triệu người sử dụng các benzodiazepin trong khoảng thời gian một năm trước đó, 17% trong số đó báo cáo về việc sử dụng thuốc không phù hợp với định nghĩa là “sử dụng không có đơn thuốc, sử dụng liều lớn hơn hoặc thường xuyên hơn theo đơn kê, sử dụng kéo dài hơn theo đơn kê, hoặc bất kì cách sử dụng nào khác đơn kê.” Tỷ lệ sử dụng không phù cao nhất gặp ở những người trẻ tuổi (51% người trong độ tuổi từ 18 đến 25 so với 4% những người trên 65 tuổi). Tổng kết từ chương trình Truyền thông An toàn Thuốc của FDA ước tính có 92 triệu đơn thuốc benzodiazepin đã được cấp phát chỉ trong năm 2019, và trong năm 2018, gần một nửa số bệnh nhân được cấp phát benzodiazepin đường uống đã sử dụng thuốc trong 2 tháng hoặc lâu hơn [1].

Nguy cơ tử vong do quá liều các benzodiazepin tăng lên đáng kể khi phối hợp với các thuốc có tác dụng an thần khác, điển hình nhất là các opioid. Ví dụ, tỷ lệ tử vong liên quan tới các benzodiazepin ở bệnh nhân nữ tại Hoa Kỳ trong độ tuổi từ 30 đến 64 tuổi tăng từ 0,5/100.000 dân vào năm 1999 lên gần 5/100.000 dân vào năm 2017 [3]. Tuy nhiên, phân tích này không phân biệt đơn trị liệu hay phối hợp các benzodiazepin với các thuốc khác. Đáng chú ý, từ năm 1993 đến 2014, tỷ lệ sử dụng phối hợp các benzodiazepin và opioid trên toàn quốc đã tăng từ 9,8 lên 62,5 trên 100.000 trường hợp điều trị ngoại trú [4]. Đồng thời, trong thời gian từ tháng 9 năm 2016 đến tháng 12 năm 2017, ước tính có gần 2 triệu người trưởng thành tại Hoa Kỳ được kê đơn phối hợp các benzodiazepin và opioid [5]. Xu hướng này có thể phần nào góp phần vào sự gia tăng các trường hợp tử vong liên quan tới các benzodiazepin.

Việc sử dụng các benzodiazepin kéo dài có thể dẫn tới lạm dụng, lệ thuộc và quen thuốc, gây ra sử dụng sai cách, tăng liều dùng và phản ứng cai thuốc. Trong Hệ thống Dữ liệu Điều trị (Treatment Episode Data Set – TEDS) mới nhất, vào năm 2017, trong số 2.005.395 lượt tham gia trong các chương trình công lập về lạm dụng chất kích thích, 17% người tham gia cho biết các benzodiazepin là thuốc lạm dụng đứng hàng thứ hai hoặc thứ ba, và chỉ có 1% cho biết đây là thuốc lạm dụng chính của họ [1]. Ngược lại, có ít báo cáo được công bố đề cập tới hiện tượng cai thuốc và lệ thuộc các benzodiazepin, mặc dù một số nghiên cứu cho thấy phụ nữ, người cao tuổi, bệnh nhân gặp vấn đề về sức khỏe tâm thần và bệnh nhân được kê thuốc chống trầm cảm có thể có nguy cơ cao hơn sử dụng các benzodiazepin với liều cao trong thời gian dài hơn. Trong nghiên cứu dịch tễ của Đan Mạch gồm 113 người mới sử dụng và 992 người đang sử dụng các benzodiazepin trong ít nhất 6 tháng, không có sự tăng đáng kể về liều thuốc ở cả 2 nhóm trong thời gian theo dõi 2 năm [6].

Nguy cơ sử dụng sai các benzodiazepin ở trẻ vị thành niên là vấn đề đặc biệt đáng quan ngại. Theo một khảo sát khoảng 29.600 học sinh trung học phổ thông năm 2018, ước tính có 3,9% học sinh lớp 10 và lớp 12 tại Hoa Kỳ đã sử dụng các benzodiazepin không vì mục đích điều trị [7]. Trẻ vị thành niên có nguy cơ cao bị các rối loạn liên quan đến sử dụng chất kích thích, tình trạng này có thể kéo dài suốt tuổi trưởng thành, vì vậy cần đặc biệt chú ý đến việc sử dụng các benzodiazepin ở nhóm nhạy cảm này.

 Chưa có bằng chứng rõ ràng mối quan hệ giữa việc sử dụng các benzodiazepin và nguy cơ sa sút trí tuệ. Một nghiên cứu dịch tễ trên 235.465 người Đan Mạch trưởng thành có rối loạn tâm thần (bao gồm trầm cảm và rối loạn lưỡng cực) cho thấy không có mối liên quan giữa việc sử dụng các benzodiazepin và nguy cơ sa sút trí tuệ [8]. Ngược lại, phân tích bệnh - chứng lồng ghép trên quần thể bệnh nhân này chỉ ra sử dụng các benzodiazepin liều thấp có liên quan đến nguy cơ sa sút trí tuệ, tuy nhiên liều cao thì không cho thấy nguy cơ này; điều này gợi ý tác dụng bảo vệ thần kinh khi sử dụng các benzodiazepine [8].

Hơn nữa, các benzodiazepin có hiệu quả trong điều trị các bệnh lý lo âu. Một phân tích gộp kết quả từ 58 nghiên cứu lâm sàng (cỡ mẫu dao động từ: 9-229 bệnh nhân; trung bình: 72,5; trung vị: 60) so sánh các benzodiazepin với giả dược cho thấy thuốc có hiệu quả hơn giả dược trong các thử nghiệm ở bệnh nhân có mức độ nghiêm trọng hơn và trong các nghiên cứu có liệu trình sử dụng thuốc ngắn hơn [9]. Đến nay, chưa có phân tích gộp so sánh các benzodiazepin với các thuốc ức chế tái hấp thu serotonin có chọn lọc khi điều trị chứng lo âu.

Hệ quả không mong muốn tiềm ẩn sau Cảnh báo Đặc biệt của FDA Sau khi cảnh báo cập nhật được đưa ra, bác sĩ có thể hạn chế kê đơn các benzodiazepin trong một số trường hợp mà không cân nhắc tới nhu cầu và bối cảnh lâm sàng của từng bệnh nhân, cũng như các yếu tố nền làm tăng nguy cơ gặp biến cố bất lợi do các benzodiazepin. Nếu không cân nhắc đến bối cảnh lâm sàng, bác sĩ có thể sẽ ngừng kê đơn benzodiazepin một cách không hợp lý, vì vậy dẫn tới giảm hiệu quả điều trị lo âu và mất ngủ, cũng như gây ra triệu chứng cai thuốc ở các bệnh nhân đang sử dụng các benzodiazepin. Hiện tại, Hoa Kỳ chưa có hướng dẫn chi tiết về việc sử dụng benzodiazepin, tuy nhiên Hướng dẫn thực hành của Hiệp hội Tâm lý học Hoa Kỳ đưa benzodiazepin vào nhóm thuốc đầu tay để điều trị rối loạn hoảng sợ [10].

Tình trạng của các bệnh nhân mắc rối loạn lo âu có thể được cải thiện khi điều trị bằng thuốc chống trầm cảm hoặc các phương pháp tâm lý trị liệu (đáng chú ý nhất là liệu pháp nhận thức hành vi); tuy nhiên, ở nhiều bệnh nhân các phương pháp trên không giúp giảm đáng kể các triệu chứng hoặc bệnh nhân ít được tiếp cận với tâm lý trị liệu. Tương tự, ở những bệnh nhân mắc chứng lo âu hoặc mất ngủ kéo dài, việc sử dụng rượu, cần sa hoặc các chất hợp pháp có lợi ích rất khiêm tốn hoặc không hề có hiệu quả thậm chí có thể làm trầm trọng thêm triệu chứng trên nếu sử dụng trong thời gian dài. Nguy cơ rối loạn liên quan đến chất kích thích khi sử dụng chất không kê đơn cao hơn khi sử dụng các benzodiazepin, đặc biệt nếu việc sử dụng chất kích thích không được quản lý theo quy định y khoa.

**Sử dụng hợp lý các benzodiazepin**

Thách thức đặt ra cho bác sỹ là cân nhắc đồng thời nguy cơ của các benzodiazepin trong quá trình lựa chọn thuốc một cách chọn lọc, thận trọng dựa trên bối cảnh lâm sàng. Tốt nhất là bác sĩ cần cân bằng giữa việc “điều trị quá mức” (overprescribing) benzodiazepin trên các bệnh nhân có nguy cơ và “thiếu điều trị” (underuse) trên các bệnh nhân có chỉ định.

Theo khuyến cáo của FDA, bệnh nhân cần được rà soát một cách cẩn thận các yếu tố nguy cơ trước khi bắt đầu sử dụng các benzodiazepin, bao gồm rối loạn sử dụng chất kích thích, tiền sử sử dụng sai các thuốc được kê đơn, suy giảm nhận thức, tuổi cao kèm nguy cơ té ngã và sử dụng đồng thời các opioid. Bác sĩ nên cân nhắc sử dụng liệu pháp điều trị bằng thuốc hoặc các liệu pháp hành vi thay thế trước khi sử dụng các benzodiazepin (nếu có thể); đồng thời thảo luận với bệnh nhân về lợi ích và nguy cơ của các benzodiazepin. Với những bệnh nhân đang điều trị bằng benzodiazepin, bác sĩ nên thường xuyên đánh giá lại liều dùng của thuốc nhằm hướng đến sử dụng liều thấp nhất có hiệu quả. Theo mô hình tư vấn, đánh giá và giải quyết thay đổi hành vi, nên thông báo cho bệnh nhân về những nguy cơ khi sử dụng benzodiazepin, đánh giá về mức độ sẵn sàng và khả năng nhận thức của bệnh nhân về việc giảm sử dụng thuốc, từ đó đưa ra một kế hoạch phù hợp để giảm dần liều thuốc kèm giám sát các triệu chứng tái phát và triệu chứng cai thuốc.

Giống như tất cả các thuốc, benzodiazepin đều có lợi ích và tiềm ẩn nguy cơ khi sử dụng. Bác sĩ cần tư vấn cho bệnh nhân và đưa ra kế hoạch điều trị đảm bảo hiệu quả, an toàn, linh hoạt và dễ dàng điều chỉnh được theo sự thay đổi của tình trạng của người bệnh. Cảnh báo đặc biệt mới này đã nhấn mạnh các nguy cơ khi sử dụng benzodiazepin; giúp bác sĩ thận trọng hơn khi kê đơn nhưng không phản ứng quá mức đối với thông tin này.

**2.Tăng cường tín hiệu giữa loperamid và viêm tụy cấp ở bệnh nhân có tiền sử cắt túi mật**

Loperamid là một thuốc cầm tiêu chảy không kê đơn có ái lực với receptor opioid. Các opioid có thể kích thích cơ vòng Oddi, qua đó làm tăng áp lực lên ống tụy dẫn đến viêm tụy cấp. Sau khi có thông tin về các trường hợp viêm tụy cấp do eluxadolin ở bệnh nhân đã cắt túi mật, một số cơ quan y tế đang cân nhắc loperamid có thể là yếu tố gây ra viêm tụy cấp ở bệnh nhân có tiền sử cắt túi mật vì thuốc này có cơ chế tác dụng tương tự eluxadolin.

VigiBase, cơ sở dữ liệu báo cáo ca đơn lẻ của WHO, ghi nhận 35 báo cáo về loperamid và loperamid/simethicon chứa thuật ngữ MedDRA “Viêm tụy” và “Viêm tụy cấp” tính đến 26/01/2020. Trong mẫu bệnh nhân này, những trường hợp không có yếu tố nhiễu (sỏi mật, nhiễm trùng, nghiện rượu) hầu hết là nữ giới, 8/35 trường hợp có tiền sử cắt túi mật, thời gian tiềm tàng trong khoảng từ 1 đến 5 ngày (cá biệt một ca kéo dài 2 tháng) và có ít nhất 10 trường hợp cải thiện sau khi ngừng thuốc. Trong số các bệnh nhân có tiền sử cắt túi mật, 4 trường hợp đã được ghi lại trong y văn.

Các dữ liệu này bổ sung thêm thông tin về mối quan hệ đang nghi vấn giữa loperamid và viêm tụy cấp, và có thể hữu ích trong thời gian chờ đợi các báo cáo cập nhật định kỳ về an toàn thuốc, cũng như trong việc cân nhắc quyết định của các cơ quan quản lý. Có thể cần phải áp dụng các biện pháp thận trọng, vì dễ dàng tiếp cận loperamid và đây là thuốc thay thế cho bệnh nhân gặp biến cố bất lợi sau khi sử dụng eluxadolin.

*Nguồn: Cảnh giác Dược*

 **TỔ THÔNG TIN THUỐC**