HIỆU QUẢ CỦA BUDESONIDE KHÍ DUNG TRONG PHỐI HỢP ĐIỀU TRỊ CƠN HEN CẤP Ở TRẺ EM

Trần Thị Minh Trang và Nguyễn Thị Diệu Thúy

Trường Đại học Y Hà Nội

Sử dụng corticosteroid khí dung trong điều trị cơn hen cấp còn nhiều tranh cãi. Nghiên cứu nhằm đánh giá hiệu quả của budesonide khí dung so với methylprednisolon tĩnh mạch trong phối hợp điều trị cơn hen cấp ở trẻ em. Đây là nghiên cứu tiến cứu cắt ngang trên trẻ từ 2 - 17 tuổi vào viện vì cơn hen cấp. Đánh giá hiệu quả dựa trên mức độ giảm triệu chứng lâm sàng ở các thời điểm 30 phút, 1 giờ và 4 giờ sau khi bắt đầu điều trị. Trong 82 trẻ nhập viện, ở trẻ có cơn hen mức độ trung bình, nhóm sử dụng budesonide có triệu chứng lâm sàng cải thiện rõ rệt so với nhóm sử dụng methylprednisolon ở mọi thời điểm. Ở trẻ có cơn hen mức độ nặng, triệu chứng lâm sàng cải thiện tại thời điểm 30 phút ở nhóm budesonide cao hơn nhóm methylprednisolon (p = 0,028). Tuy nhiên, nhóm methylprednisolon cải thiện triệu chứng lâm sàng tốt hơn tại thời điểm 4 giờ (p < 0,001). Như vậy, Budesonide khí dung có tác dụng cải thiện nhanh triệu chứng lâm sàng cơn hen cấp so với methylprednisolon nhưng methyprednisolon có hiệu quả duy trì tình trạng chống viêm kéo dài.

Từ khóa: Cơn hen cấp, budesonide, corticosteroid khí dung, methylprednisolon

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Hen phế quản là bệnh viêm mạn tính đường thở thường gặp ở trẻ em, với tỷ lệ mắc xu hướng ngày càng gia tăng ở các nước đang phát triển [1].Cơn hen phế quản cấp là một trong những nguyên nhân thường gặp nhất làm bệnh nhân phải vào khoa cấp cứu và nhập viện, đặc biệt là ở trẻ em. Corticosteroid là thuốc chống viêm được sử dụng thường xuyên trong điều trị cơn hen cấp cũng như dự phòng hen phế quản [2]. Corticosteroid được biết đến với vai trò bất hoạt các chất trung gian gây viêm, giảm xuất tiết chất nhầy đường thở, tăng số lượng và hoạt hóa receptor β adrenergic đường thở [3; 4]. Corticosteroid đường toàn thân (Sytsemic Corticosteroid - SCS) hiện nay được khuyến cáo là thuốc có vai trò quan trọng phối hợp với thuốc giãn phế quản tác dụng nhanh trong điều trị cơn hen cấp, làm giảm mức độ nặng của cơn hen, giảm tỷ lệ nhập viện, cải thiện chức năng hô hấp và giảm tỷ lệ tái phát [2 - 4]. Corticosteroid đường toàn thân có 2 dạng chính: đường tiêm và đường uống. Thuốc dùng đường tĩnh mạch giúp đưa thuốc vào cơ thể nhanh, tuy nhiên cần thời gian lấy ven, đôi khi rất khó ở trẻ nhỏ và thường gây đau cho trẻ. Thuốc dùng đường uống thường khá đắng, trẻ khó uống trong cơn hen cấp, dễ gây nôn cho trẻ dẫn đến trì hoãn điều trị. Ngược lại, corticosteroid đường khí dung thường có tác dụng tại chỗ (đường hô hấp), tác dụng nhanh hơn so với đường uống, khả năng chống viêm tại chỗ cao, ít tác dụng toàn thân và dễ sử dụng. Rodrigo tổng hợp 17 thử nghiệm lâm sàng ngẫu nhiên ở trẻ em (từ

Tác giả liên hệ: Nguyễn Thị Diệu Thúy,
Trường Đại học Y Hà Nội
Email: nguyendieuthuyhmu@gmail.com
Ngày nhận: 07/08/2019
Ngày được chấp nhận: 10/09/2019

6 tháng đến 17 tuổi) và người lớn (> 18 tuổi) với cơn hen cấp điều trị tại khoa hồi sức cấp cứu. Bệnh nhân được chia làm 3 nhóm, nhóm được sử dụng corticosteroid khí dung, nhóm sử dụng corticosteroid đường toàn thân và nhóm dùng giả dược kết hợp với thuốc giãn phế quản. Kết quả nghiên cứu cho thấy nhóm dùng corticosteroid khí dung đa liều giảm tỷ lệ nhập viện sau 2 - 4 giờ so với nhóm dùng giả dược. Bệnh nhân nhóm dùng corticosteroid khí dung cải thiện triệu chứng lâm sàng nhanh hơn so với nhóm giả dược và nhóm dùng corticosteroid đường toàn thân, khả năng xuất viện cũng sớm hơn [5]. Tuy nhiên, việc sử dụng corticosteroid khí dung trong điều trị cơn hen cấp ở trẻ em còn nhiều tranh cãi [6]. Vì vậy, chúng tôi tiến hành nghiên cứu nhằm đánh giá hiệu quả của corticosteroid khí dung (budesonide) so với methylprednisolon tĩnh mạch trong phối hợp với thuốc giãn phế quản điều trị cơn hen cấp ở trẻ em.

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP

1. Đối tượng

82 trẻ trong cơn hen cấp điều trị nội trú tại bệnh viện Nhi Trung ương được mời tham gia nghiên cứu.

Tiêu chuẩn lựa chọn

- Bệnh nhân có cơn hen phế quản cấp theo tiêu chuẩn của GINA 2018 [7].
- Bệnh nhân tuổi từ 2 - 17 tuổi.
- Bệnh nhân và gia đình đồng ý tham gia nghiên cứu.

Tiêu chuẩn loại trừ

- Bệnh nhân đã sử dụng corticosteroid đường toàn thân hoặc đường khí dung trong vòng 72 giờ trước khi nhập viện.
- Bệnh nhân có tiền sử mắc các bệnh phổi mạn (loạn sản phế quản phổi, xơ nang), suy gan, suy thận, tim bẩm sinh, thiếu máu hồng cầu to.

2. Phương pháp

Thiết kế nghiên cứu

Đây là nghiên cứu tiến cứu cắt ngang, so sánh đáp ứng điều trị của corticosteroid đường khí dung và đường tĩnh mạch phối hợp thuốc giãn phế quản trong điều trị cơn hen cấp ở trẻ em.

Trẻ từ 2-17 tuổi nhập viện vì cơn hen cấp tại Bệnh viện nhi Trung ương từ tháng 7/2018 đến tháng 6/2019 có đủ tiêu chuẩn được chọn vào nghiên cứu sẽ trải qua một quy trình chung như sau:

- Bác sỹ trực tiếp hỏi bệnh sử, tiền sử, khám lâm sàng, đánh giá mức độ nặng của cơn hen cấp theo thang điểm PAS (pediatric asthma score) -Thời điểm T0 [8]. Thang điểm PAS dựa vào năm tiêu chí là nhịp thở, SpO2, thông khí phổi, rút lõm cơ hô hấp, tiếng nói để đánh giá mức độ nặng cơn hen cấp. Tổng điểm từ 5 - 7 là cơn hen cấp nhẹ, từ 8 - 11 là cơn hen trung bình và từ 12 trở lên là cơn hen nặng.
- Những bệnh nhân đủ tiêu chuẩn chọn vào nghiên cứu được chia vào nhóm sử dụng corticosteroid khí dung (budesonide) hay sử dụng corticosteroid đường toàn thân (methylprednislon tĩnh mạch).

+ Nhóm budesonide

Ventolin (salbutamol) khí dung 0,15 mg/kg/ liều x 3 liều cách nhau 20 phút.

Budesonide khí dung: 500 mcg/liều x 3 liều cách nhau 20 phút.

Đánh giá lại thang điểm PAS tại các thời điểmT1: 30 phút sau khi bắt đầu điều trị, T2: 1 giờ sau khi bắt đầu điều trị, T3: 4 giờ sau khi bắt đầu điều trị.

+ Nhóm methylprednislon

Ventolin (salbutamol) khí dung 0,15 mg/kg/ liều x 3 liều cách nhau 20 phút.

Methylprednisolon 2mg/kg/ liều tiêm tĩnh mạch chậm.

Đánh giá lại thang điểm PAS tại các thời điểm như nhóm budesonide.

3. Xử lý số liệu

Xử lý số liệu bằng phần mềm SPSS 20.0. Sự khác biệt có ý nghĩa thống kê khi p < 0,05.

4. Đạo đức nghiên cứu

Mọi bệnh nhân trong cơn hen cấp đều được điều trị theo phác đồ hướng dẫn của bộ Y tế và GINA 2018 [7]. Nghiên cứu không làm ảnh hưởng đến quy trình điều trị thông thường của bệnh nhân. Nghiên cứu được thông qua Hội đồng Đạo đức trong Nghiên cứu Y sinh học của Bệnh viện Nhi Trung ương số 2006/BVNTW-VNCSKTE.

III. KẾT QUẢ

82 trẻ trong cơn hen phế quản cấp đủ tiêu chuẩn tham gia nghiên cứu được chia ngẫu nhiên thành hai nhóm: 45 bệnh nhân (54,9%) thuộc nhóm budesonide và 37 bệnh nhân (45,1%) thuộc nhóm methylprednisolon.

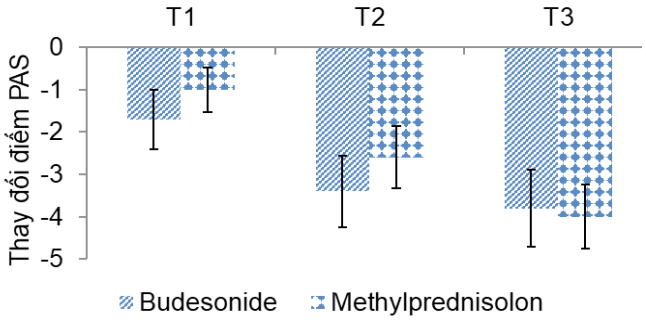
1. Đặc điểm chung của đối tượng nghiên cứu

Bảng 1. Đặc điểm chung của đối tượng nghiên cứu

Đặc điểm chung	Budesonide n (%)	Methylprednisolon n (%)	p
Tuổi trung vị	7,0	6,0	
Dưới 5 tuổi	17 (37,8)	14 (37,8)	0,46
Trên 5 tuổi	28 (62,2)	23 (62,2)	0,99
Giới nữ	13 (28,9)	11 (29,7)	0,93
Tiền sử hen gia đình			
Bố mẹ	13 (28,9)	8 (21,6)	0,45
Anh chị em	3 (6,7)	3 (8,1)	0,56
Có người hút thuốc lá trong gia đình	27 (60,0)	21 (56,8)	0,77
Tiền sử dị ứng bản thân	30 (66,7)	25 (67,6)	0,93
Tiền sử			
Nhập viện/ điều trị tích cực	21 (46,7)	20 (54,1)	0,51
Vào cấp cứu trong 1 năm qua	5 (11,1)	5 (13,5)	0,75
Điểm PAS tại thời điểm nhập viện	10,2	10,7	0,10

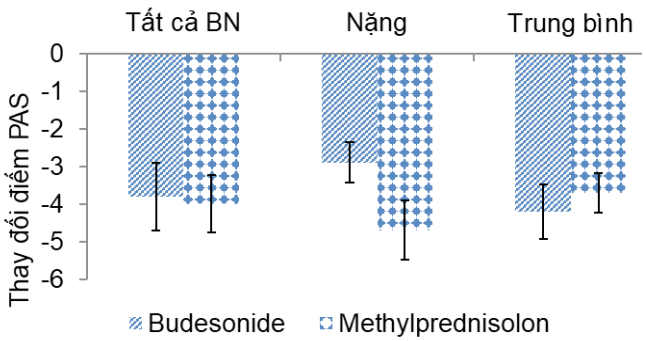
Hai nhóm nghiên cứu có các đặc điểm chung như nhau tại thời điểm nhập viện. Không có sự khác biệt về độ nặng cơn hen cấp (điểm PAS) giữa hai nhóm tại thời điểm vào viện.

2. Hiệu quả của corticosteroid trong phối hợp điều trị cơn hen cấp ở trẻ em



Biểu đồ 1. Thay đôi điêm PAS so với thời điêm nhập viện của các nhóm nghiên cứu theo thời gian

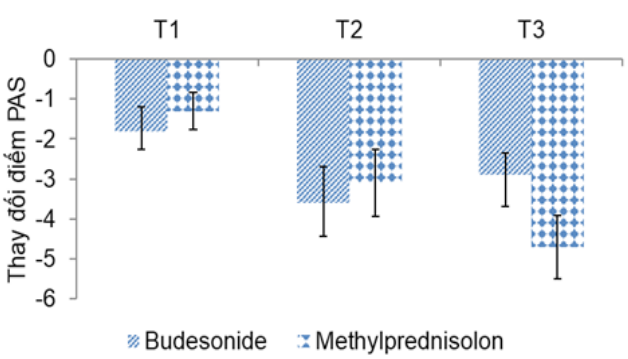
Tốc độ giảm điểm PAS tại thời điểm T1 và T2 của nhóm budesonide cao hơn nhóm methyl prednisolon. Tại thời điểm T1, tốc độ giảm điểm PAS của nhóm budesonide và methylprednisolon lần lượt là - 1,7 và - 1,0; p < 0,001. Tại thời điểm T2, nhóm budesonide có tốc độ giảm điểm là - 3,4 so với - 2,6 của nhóm methylprednisolon; p < 0,001. Tại thời điểm T3, hai nhóm có tốc độ giảm điểm PAS lần lượt là - 3,8 và - 4,0; sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê với p = 0,186.



Biểu đồ 2. Thay đổi điểm PAS tại thời điểm 4 giờ sau khi bắt đầu điều trị so với thời điểm nhập viện theo mức độ nặng của cơn hen cấp

Tại thời điểm sau 4 giờ điều trị, trong nhóm có cơn hen cấp nặng, nhóm methylprednisolon có sự thay đổi điểm PAS cao hơn so với nhóm budesonide. Tốc độ giảm điểm của nhóm budesonide và methylprednisolon lần lượt là - 2,9 và - 4,7; p < 0,001. Tuy nhiên ở nhóm bệnh nhân vào viện với cơn hen cấp mức độ trung bình, sự thay đổi điểm PAS ở thời điểm T3 ở nhóm budesonide cao hơn nhóm methylprednisolonvới p = 0,016 < 0,05.

Biểu đồ 3. Tiến triển sự thay đổi điểm PAS theo thời gian ở bệnh nhân có cơn hen cấp nặng



Đối với bệnh nhân vào viện trong tình trạng cơn hen cấp mức độ nặng, nhóm budesonide có sự giảm điểm PAS ở thời điểm T1 cao hơn nhóm methylprednisolon (p = 0,028). Tuy nhiên, tại thời điểm T2, sự thay đổi điểm PAS của hai nhóm là tương đương nhau (p = 0,161). Ở thời điểm T3, điểm PAS giảm rõ rệt ở nhóm methylprednisolon so với nhóm budesonide (p < 0,001).

IV. BÀN LUẬN

Trong 82 trẻ trong cơn hen cấp nhập viện, nghiên cứu chỉ ra mức độ đáp ứng với điều trị bằng corticosteroid đường khí dung hay đường toàn thân cũng khác nhau tùy theo mức độ nặng của cơn hen và thời điểm đánh giá. Devidayal và cộng sự [9] tiến hành đánh giá hiệu quả của budesonide khí dung so với prednisolon đường uống trong điều trị cơn hen cấp tại khoa cấp cứu tại Ấn Độ. 80 trẻ trong độ tuổi từ 2 - 12 tuổi vào viện với cơn hen cấp mức độ trung bình được chia làm hai nhóm: nhóm 1 nhận prednisolon đường uống và nhóm 2 được điều trị khí dung budesonide, cả hai nhóm đều kết hợp với salbutamol khí dung. Đặc điểm ban đầu của hai nhóm là tương đương nhau, tuy nhiên sau ba liều khí dung cách nhau 20 phút, các chỉ số như nhịp thở, co kéo cơ hô hấp, điểm suy hô hấp đều được cải thiện rõ rệt ở nhóm budesonide so với nhóm prednisolon (p < 0,05). Kết quả 2 giờ sau khí dung liều thứ 3, tỷ lệ bệnh nhân xuất viện ở nhóm khí dung cao hơn nhóm uống corticosteroid (54% so với 18%; p < 0,001). Một thử nghiệm lâm sàng khác trên 80 trẻ có cơn hen cấp mức độ trung bình từ 1-18 tuổi, tất cả các trẻ này đều được khí dung 3 liều salbutamol (0,15 mg/kg/lần). Nhóm một gồm 37 trẻ được khí dung budesonide 800mcg mỗi giờ trong 3 giờ và nhóm hai gồm 43 bệnh nhân được dùng prednisolon 2 mg/kg/ngày. Kết quả nghiên cứu chỉ ra nhóm được khí dung budesonide có cải thiện các chỉ số hô hấp sau 1giờ, 2 giờ và 6 giờ điều trị so với nhóm prednisolon (p < 0,001), mặc dù sau 12 giờ, các chỉ số hô hấp của hai nhóm là tương đương nhau [10].

Kết quả này tương tự kết quả nghiên cứu của chúng tôi. Tại thời điểm 30 phút và 1 giờ sau khi bắt đầu điều trị, tốc độ giảm điểm PAS ở nhóm budesonide cao hơn nhóm methylprednisolon. Sau khi bắt đầu điều trị 30 phút, tốc độ giảm điểm của nhóm budesonide và methylprednisolon lần lượt là - 1,7 và - 1,0; sự khác biệt có ý nghĩa thống kê (95% CI[- 0,96; - 0,42]; p < 0,001). Ở thời điểm 1 giờ, nhóm budesonide có tốc độ giảm điểm là - 3,0 so với - 2,6 của nhóm methylprednisolon; sự khác biệt có ý nghĩa thống kê (95% CI[- 1,18; - 0,48]; p < 0,001). Điều này có thể lý giải do thời gian và cách thức tác dụng của corticosteroid đường khí dung. Thuốc dùng theo con đường này tác động qua cơ chế non-gen nên khởi phát tác dụng và đạt đỉnh nhanh hơn, thuốc có hiệu quả chống co thắt và phù nề phế quản sau 10 -30 phút, vì thế góp phần làm giảm triệu chứng lâm sàng nhanh hơn, tuy nhiên thuốc thường hết tác dụng nhanh. Ngược lại, corticosteroid đường toàn thân có tác dụng chống viêm qua đường tổng hợp protein kháng viêm, vì thế thời gian tác dụng chống viêm chậm hơn (sau 2 - 4 giờ), nhưng hiệu quả chống viêm được duy trì dài hơn [11]. Lý giải này phù hợp với nghiên cứu của chúng tôi. Tại thời điểm sau 4 giờ, hai nhóm nghiên cứu có tốc độ giảm điểm PAS như nhau (p = 0,186).

Ở nhóm bệnh nhân với cơn hen cấp mức độ nặng, tại thời điểm 1 giờ sau khi bắt đầu điều trị, mức độ giảm điểm PAS là như nhau giữa hai nhóm nghiên cứu. Tuy nhiên nhóm methylprednisolon có sự thay đổi điểm PAS tại thời điểm 4 giờ cao hơn nhóm budesonide. Tốc độ giảm điểm của nhóm budesonide và methylprednisolon lần lượt là - 2,9 và - 4,7; 95% CI[1,22;2,42]; p < 0,001. Điều này có thể do ở

thời điểm 4 giờ, methylprednisolon đạt đỉnh tác dụng nhưng cùng thời điểm đó budesonide lại giảm tác dụng.

V. KẾT LUẬN

Tóm lại, corticosteroid có tác dụng phối với thuốc giãn phế quản trong điều trị cơn hen cấp ở trẻ em. Corticosteroid khí dung có tác dụng nhanh hơn corticosteroid đường toàn thân trong khi corticosteroid đường toàn thân có vai trò duy trì tác dụng chống viêm kéo dài.

Corticosteroid có vai trò quan trọng trong điều trị cơn hen cấp ở trẻ em. Tùy vào mức độ nặng của cơn hen cấp, thầy thuốc lâm sàng lựa chọn con đường sử dụng thuốc phù hợp. Đối với cơn hen cấp nặng, cần phối hợp thuticosteroid có vai trò quan trọng trong điều trị cơn hen cấp ở trẻ em. Tùy vào mức độ nặng của cơn hen cấp, thầy thuốc lâm sàng lựa chọn.

Lời cảm ơn

Chúng tôi xin trân trọng gửi lời cảm ơn đến ban lãnh đạo và các cán bộ nhân viên khoa Miễn dịch – Dị ứng – Khớp và khoa Cấp cứu – Chống độc - Bệnh viện Nhi Trung ương đã giúp đỡ trong quá trình thu thập số liệu và hoàn thiện nghiên cứu này. Đặc biệt, chúng tôi xin gửi lời cảm ơn sâu sắc đến các bệnh nhân, gia đình bệnh nhân đã phối hợp tham gia trong suốt quá trình nghiên cứu.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Pearce N., Aït-Khaled N., Beasley R., et al (2007). Worldwide trends in the prevalence of asthma symptoms: phase III of the International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC). *Thorax*, **62(9)**, 758–766.

2. Global Initiative for Asthma (GINA) (2019). Pocket Guide for Asthma Management and Prevention.

3. Barnes N.C. (1992). Effects of corticosteroids in acute severe asthma. *Thorax*, **47(8)**, 582.

4. Rowe B.H., Keller J.L., and Oxman A.D. (1992). Effectiveness of steroid therapy in acute exacerbations of asthma: a meta-analysis. *Am J Emerg Med*, **10(4)**, 301–310.

5. Rodrigo GJ (2006). Rapid effects of inhaled corticosteroids in acute asthma: an evidence-based evaluation. Chest.130, 1301-1311.

6. Alangari AA (2014). Corticosteroids in the treatment of acute asthma. *Ann Thorac Med*, **9(4)**: 187-192

7. Global Initiative for Asthma (GINA) (2018). Pocket Guide for Asthma Management and Prevention.

8. Kelly C.S., Andersen C.L., Pestian J.P., et al (2000). Improved outcomes for hospitalized asthmatic children using a clinical pathway. *Ann Allergy, Asthma Immunol*, **84(5)**, 509–516.

9. Devidayal, Singhi S., Kumar L., et al(1999). Efficacy of nebulized budesonide compared to oral prednisolone in acute bronchial asthma. *Acta Paediatr Int J Paediatr*. **88**, 835-840.

10. Sharma S, Harish R, Dutt N, Digra K. (2017). To evaluate the efficacy of nebulized budesonide compared to oral prednisolone in the management of moderate exacerbation of acute asthma. *International Journal of Contemporary Pediatrics*; **4(4)**, 1278-1283.

11. Szefler S.J. (1999). Pharmacodynamics and pharmacokinetics of budesonide: A new nebulized corticosteroid. *J Allergy Clin Immunol*, **104(4)**, 175–183.

Summary

THE EFFICACY OF NEBULIZED BUDESONIDE IN THE TREATMENT OF ACUTE ASTHMA EXACERBATIONS IN CHILDREN

Inhaled corticosteroids are known to be effective as a treatment of asthma exacerbations. The purpose ot this study is to compare nebulized budesonide with intravenous methylprednisolone in combination with bronchodilators in the treatment od acute asthma in children. This is a prospective, cross-sectional study in 82 children aged between 2 - 17 years old with acute asthma, admitted at the Vietnam National Children Hospital. Children were divided in two groups: one group treated with nebulized budesonide and the other group with intravenous methylprednisolone. Clinical signs were evaluated at 30 minutes, 1 hour and 4 hours after the initial therapy. In children with moderate asthma exacerbation, the nebulized budesonide group showed significant improvement in clinical signs at any time in comparison with the intravenous methylprednisolone group. In children with severe asthma exacerbation, clinical signs were improved at 30 minutes in the budesonide group compared to the methylprednisolone group ($p = 0.028$). However, the methylprednisolone group was significantly improved at 4 hours ($p < 0.001$). We conclude that Nebulized budesonide quickly improves the clinical signs in children with acute asthma in comparison with methylprednisolone but methylprednisolone can sustain airway anti-inflammatory process.

Keywords: Acute asthma exacebation, nebulized budesonide, intravenous methylprednisolone