THAY ĐỔI NỒNG ĐỘ CORTISOL NIỆU Ở TRẺ EM TRONG CƠN HEN CẤP ĐIỀU TRỊ BẰNG CORTICOSTEROID

Đinh Thị Hoa, Nguyễn Thị Diệu Thúy

Trường Đại học Y Hà Nội

Corticosteroid là thuốc thiết yếu trong điều trị và dự phòng hen phế quản ở trẻ em. Bên cạnh hiệu quả điều trị, thuốc có thể gây những tác dụng không mong muốn khi dùng liều cao và kéo dài. Nhằm đánh giá ảnh hưởng của corticosteroid khi điều trị trẻ trong cơn hen cấp, chúng tôi tiến hành khảo sát sự biến đổi nồng độ cortisol niệu ở trẻ trong cơn hen cấp mức độ trung bình được điều trị bằng corticosteroid đường khí dung hoặc toàn thân. Đây là nghiên cứu mô tả tiến cứu có so sánh trước sau. Mẫu nước tiểu để định lượng cortisol và creatinin niệu được thu thập ngay khi trẻ vào viện và 8h sáng ngày thứ 2 sau nhập viện. 41 trẻ nhập viện vì cơn hen cấp mức độ trung bình được chia thành hai nhóm: nhóm khí dung budesonide và nhóm tiêm tĩnh mạch methylprednisolon. Kết quả nghiên cứu cho thấy nhóm khí dung budesonide không có sự thay đổi về tỷ số cortisol/creatinin niệu sau 2 ngày điều trị: 172,10 umol/umol so với 97,26 umol/umol khi nhập viện (p = 0,18). Tuy nhiên, nhóm tiêm methylprednisolon có sự giảm tỷ số cortisol/creatinin niệu sau 2 ngày điều trị: 89,52 umol/umol so với 361,00 umol/umol với (p = 0,015). Sử dụng corticosteroid khí dung ít làm thay đổi nồng độ cortisol hơn so với sử dụng corticosteroid đường toàn thân.

Từ khóa: Cơn hen cấp, budesonide, methylprednisolon, cortisol niệu

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Hen phế quản (HPQ) là một trong những bệnh lý hô hấp mạn tính phổ biến nhất ở trẻ em [1]. Corticosteroid là thuốc chủ yếu trong điều trị và dự phòng hen phế quản. Corticosteroid có nhiều dạng như dạng tiêm tĩnh mạch, dạng uống, dạng khí dung, dạng bôi ngoài da. Cortiosteroid được sử dụng rộng rãi trong điều trị và dự phòng hen phế quản, tuy nhiên bên cạnh tác dụng điều trị, thuốc cũng gây ra nhiều tác dụng không mong muốn, nhất là khi dùng kéo dài hoặc liều cao và trên đối tượng nhạy cảm là trẻ em và trẻ sơ sinh. Ảnh hưởng chủ yếu của corticosteroid là lên sự tăng trưởng, chậm phát triển chiều cao, rối loạn chuyển hóa xương, chức năng tuyến thượng thận, và nấm miệng [2]. Năm 1972, corticosteroid dạng hít lần đầu tiên được giới thiệu và cho thấy là một loại thuốc có tiềm năng thay thế dần cho corticosteroid đường toàn thân [3]. Tuy nhiên, các nghiên cứu đã chỉ ra rằng cả hai dạng này đều có thể gây ra tác dụng không mong muốn là ức chế trục dưới đồi - tuyến yên – tuyến thượng thận, đặc biệt khi sử dụng với liều cao [4]. Corticosteroid dạng xịt, khí dung được cho rằng an toàn hơn dạng uống, tiêm do thuốc có hiệu quả tại chỗ cao, ít ảnh hưởng toàn thân vì có ái lực cao với biểu mô đường hô hấp và được thải trừ nhanh chóng qua gan. Sử dụng corticosteroid đường toàn thân có thể gây ảnh hưởng đến chức năng tuyến thượng thận và làm trẻ chậm phát triển. Cortisol là hormone

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

đóng vai trò quan trọng trong mọi hoạt động chuyển hóa của tế bào do tuyến thượng thận sản xuất ra. Cortisol được bài xuất chủ yếu qua thận, 90 - 95% cortisol trong máu ở dạng liên hợp với các albumin, chỉ có 5 – 10% ở dạng tự do có hoạt tính sinh học và được lọc qua nước tiểu vì vậy nồng độ cortisol trong máu có mối tương quan chặt chẽ với nồng độ cortisol trong nước tiểu. Khi cơ thể được nhận một lượng lớn cortisol ngoại sinh sẽ làm thay đổi bài tiết cortisol thông qua điều hòa trục dưới đồi - tuyến yên - thượng thận, khi ngừng cung cấp đột ngột có thể gây suy thượng thận cấp. Trên thế giới đã có những nghiên cứu về sự thay đổi nồng độ cortisol máu ở bệnh nhân cơn hen cấp điều trị bằng corticosteroid [5; 6]. Tuy nhiên nồng độ cortisol thay đổi trong ngày, vì thế để đánh giá sự thay đổi nồng độ cortisol, thường dựa vào chỉ số cortisol/ creatinin niệu vì cortisol đa số gắn với albumin. Ở trẻ em, xét nghiệm máu là một thủ thuật gây đau và xâm nhập, ngược lại nồng độ cortisol trong nước tiểu phản ánh gián tiếp, chính xác sự thay đổi nồng độ cortisol trong máu [7; 8].

Theo phác đồ xử trí và điều trị cơn hen cấp ở trẻ em, khi cơn hen cấp mức độ nhẹ điều trị ngoại trú bằng khí dung salbutamol. Ở cơn hen cấp mức độ nặng cần có sự phối hợp giữa khí dung salbutamol với corticosteroid đường toàn thân và tại chỗ. Với cơn hen cấp mức độ trung bình trên lâm sàng có thể lựa chọn khí dung salbutamol kết hợp corticoisteroid tại chỗ hoặc đường toàn thân. Tuy nhiên đường dùng corticosteroid khác nhau có thể gây các tác dụng không mong muốn khác nhau. Với mục tiêu đánh giá sự ảnh hưởng của corticosteroid trong điều trị cơn hen cấp, chúng tôi tiến hành khảo sát sự biến đổi nồng độ cortisol niệu ở trẻ có cơn hen cấp mức độ trung bình được điều trị bằng corticosteroid đường toàn thân hoặc đường tại chỗ.

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP

1. Đối tượng

Các trẻ có cơn hen cấp điều trị nội trú tại bệnh viện Nhi Trung ương.

Tiêu chuẩn lựa chọn

- Trẻ từ 12 tháng-15 tuổi
- Bệnh nhân được chẩn đoán xác định hen theo GINA 2018 [9]
- Bệnh nhân có cơn hen phế quản cấp được phân loại mức độ trung bình được điều trị bằng corticosteroid đường toàn thân hoặc khí dung. [8]
- Điều trị nội trú tại Bệnh viện Nhi Trung ương
- Bệnh nhân và gia đình đồng ý tham gia nghiên cứu.

Tiêu chuẩn loại trừ

- Bệnh nhân cơn hen cấp mức độ trung bình tiến triển thành cơn hen cấp nặng
- Bệnh nhân hen phế quản mắc thêm các bệnh nặng khác như: tim bẩm sinh; thấp tim, suy thận...
- Bệnh nhân hen phế quản nhập viện vì các nguyên nhân khác như: tràn dịch màng phổi; tràn khí màng phổi; dị vật đường thở; viêm phổi.
- Bệnh nhân đã sử dụng corticosteroid đường toàn thân hay khí dung trước khi nhập viện trong vòng 3 ngày.

2. Phương pháp

Thời gian nghiên cứu: Từ 06/2018 đến 05/2019

Phương pháp chọn mẫu: Chọn mẫu thuận tiện, có 41 trẻ có cơn hen cấp mức độ trung bình đủ tiêu chuẩn được mời tham gia nghiên cứu.

Thiết kế nghiên cứu

Nghiên cứu mô tả tiến cứu có so sánh trước sau

Tất cả trẻ vào viện vì cơn hen cấp tại khoa Cấp cứu chống độc và khoa Miễn dịch - Dị ứng

– Khớp Bệnh viện Nhi Trung ương có đủ tiêu chuẩn được mời vào nghiên cứu sẽ trải qua các bước:

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) [10].

Những bệnh nhân đủ tiêu chuẩn chọn vào nghiên cứu sẽ được chia thành 2 nhóm: Nhóm 1 sử dụng budesonide khí dung và nhóm 2 sử dụng methylprednislon tĩnh mạch. Sơ đồ điều trị như sau:

- Nhóm 1: Ventolin (salbutamol) khí dung liều 0,15 mg/kg/ liều x 3 liều cách nhau 20 phút + Budesonide khí dung liều 500 mcg/liều x 3 liều cách nhau 20 phút.

- Nhóm 2: Ventolin (salbutamol) khí dung 0,15 mg/kg/ liều x 3 liều cách 20 phút +Methylprednisolon 2mg/kg/ ngày tiêm tĩnh mạch chậm.

Thu thập 2 mẫu nước tiểu ở các thời điểm:

+ Mẫu 1: Ở thời điểm trẻ mới nhập viện, chưa dùng corticosteroid (T0)

+ Mẫu 2: 8h sáng ngày thứ 2 sau khi trẻ nhập viện (T1).

+ Định lượng cortisol và creatinin niệu ở 2 thời điểm T0 và T1

3. Xử lý số liệu

Sau khi thu thập, số liệu được nhập và xử lý theo chương trình SPSS 20.0, với $p < 0,05$ là sự khác biệt có ý nghĩa thống kê.

4. Đạo đức nghiên cứu

Bệnh nhân và người nhà tham gia nghiên cứu một cách tự nguyện. Nghiên cứu được thông qua Hội đồng Đạo đức trong Nghiên cứu Y sinh học của Bệnh viện Nhi Trung ương ngày 30/5/2018 số 2017/BVNTW-VNCSKTE.

III. KẾT QUẢ

Có 41 trẻ nhập viện vì cơn hen cấp mức độ trung bình tại bệnh viện Nhi trung ương từ tháng 6 năm 2018 đến tháng 5 năm 2019 đồng ý tham gia nghiên cứu. 18 bệnh nhân (43,9%) nhóm khí dung budesonide và 23 bệnh nhân (56,1%) nhóm tiêm methylprednisolon hoàn thành quá trình theo dõi.

1. Đặc điểm chung của đối tượng nghiên cứu

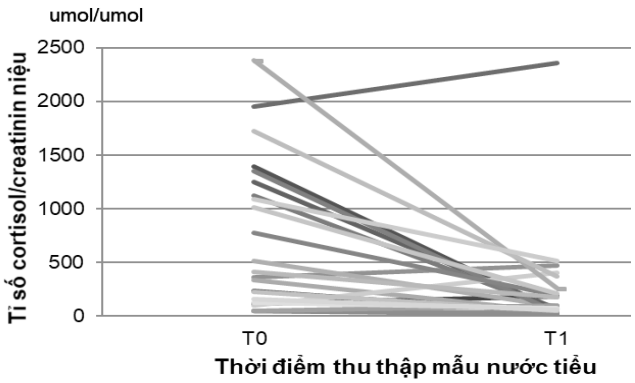
Bảng 1. Đặc điểm lâm sàng của đối tượng nghiên cứu

	Budesonide khí dung (n, %)	Methylprednisolon tiêm tĩnh mạch (n, %)	p
Tuổi	5,5	5	0,86
Giới (nữ)	6 (33,3)	5 (21,7)	0,40
Số lần nhập viện trong năm	0,88	0,87	0,96
Tiền sử gia đình mắc hen Bố mẹ Anh/chị/em	 9(50) 3(16,7)	 10 (43,5) 3 (13,0)	0,86
Tiền sử dị ứng bản thân	11 (61,1)	10 (43,5)	0,26
Sống với người hút thuốc lá	6 (33,3)	9 (39,1)	0,65
Nhịp tim	118,0 ±21,5	117,0 ± 17,5	0,79
SpO2	95,27 ±1,12	94,13 ± 1,84	0,07
Nhiệt độ	36,9 ± 0,36	37,0 ± 0,4	0,54

	Budesonide khí dung (n, %)	Methylprednisolon tiêm tĩnh mạch (n, %)	p
Điểm PAS lúc vào viện	9,88 ± 0,75	10,30 ± 0,92	0,09
Dự phòng hen bằng corticosteroid	2 (11,1)	6 (26,1)	0,23
Dự phòng hen bằng montelukast	6(33,3)	10 (43,5)	0,51

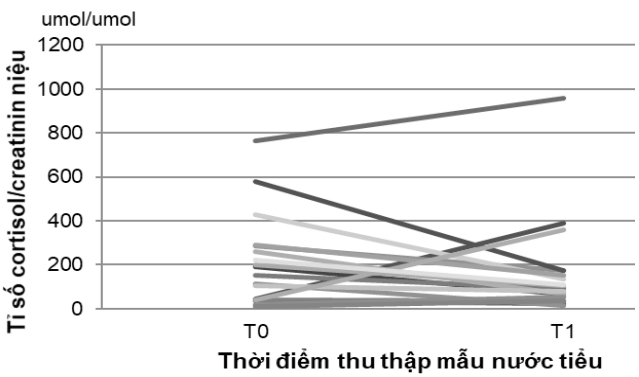
Không có sự khác biệt giữa hai nhóm về độ tuổi, giới, tiền sử gia đình và bản thân giữa hai nhóm hen phế quản. Độ nặng của cơn hen cấp (SpO2, điểm PAS) là tương đồng giữa hai nhóm.

2. Sự thay đổi nồng độ cortisol niệu ở bệnh nhân hen phế quản cấp điều trị bằng corticosteroid



Biểu đồ 1. Biến đổi tỉ số cortisol/creatinin niệu ở nhóm bệnh nhân tiêm methylprednisolon

Tỉ số cortisol/creatinin niệu ở nhóm cơn hen cấp trung bình tiêm methylprednisolon sau 2 ngày nhập viện là 89,52 umol/umol, giảm so với khi vừa nhập viện là 361,00 umol/umol; sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với p = 0,015



Biểu đồ 2. Biến đổi tỉ số cortisol/creatinin niệu ở nhóm bệnh nhân khí dung budesonide

Tỉ lệ cortisol/ creatinin niệu ở nhóm cơn hen cấp trung bình khí dung budesonide sau 2 ngày nhập viện là 97,26 umol/umol so với 172,10 umol/umol khi nhập viện, sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê với p = 0,18.

Bảng 2. Tỉ số cortisol/creatinin niệu khi nhập viện theo điều trị dự phòng

	Dự phòng Corticosteroid dạng hít (umol/umol)	Dự phòng Montelukast (umol/umol)	Dự phòng chung (umol/umol)
Có Trung vị Min - max	 165,66 4,92-1249,36	 282,17 4,92-2380,04	 261,20 4,92-2380,04
Không Trung vị Min - max	 206,92 9,27-2380,04	 222,27 9,27-1946,82	 210,32 9,27-1946,82
P	0,21	0,44	0,98

Tỉ số cortisol/creatinin niệu ở trẻ có cơn hen cấp mức độ trung bình không có sự khác biệt có giữa nhóm có dự phòng và không dự phòng (p = 0,98), dù là dự phòng bằng corticosteroid dạng hít (p = 0,21) hay montelukast (p = 0,44).

IV. BÀN LUẬN

Năm 2017, Saito và cộng sự đã tiến hành so sánh hiệu quả điều trị và tác dụng không mong muốn của corticosteroid đường hít liều cao trong điều trị cơn hen cấp ở trẻ dưới 3 tuổi tại 3 bệnh viện tại Nhật Bản [5]. 51 trẻ nhập viện vì cơn hen cấp mức độ trung bình được chia làm 2 nhóm ngẫu nhiên. Một nhóm sử dụng budesonide khí dung, một nhóm sử dụng methylprednisolon tiêm tĩnh mạch. Mẫu cortisol máu được thu thập lúc nhập viện và trong suốt 4 ngày sau đó. Kết quả nghiên cứu cho thấy có sự giảm đáng kể nồng độ cortisol ở nhóm dùng corticosteroid đường toàn thân, hậu quả của ức chế tuyến thượng thận ở nhóm này trong khi nồng độ cortisol không thay đổi ở nhóm khí dung budesonide.

Tuy nhiên, định lượng cortisol máu là một thủ thuật xâm lấn, gây đau cho bệnh nhân, nhất là trẻ nhỏ. Thu thập nước tiểu là một kỹ thuật dễ thực hiện, không gây đau cho bệnh nhân. Hơn nữa, nồng độ cortisol máu thay đổi trong ngày nên nồng độ cortisol niệu cũng biến đổi theo. Do phần lớn cortisol gắn với albumin nên tỷ lệ cortisol bài tiết qua nước tiểu thường song hành với creatinin, là chất chuyển hóa của albumin. Phần lớn budesonide hít vào phổi được hấp thụ, chuyển hóa nhanh và mạnh trong gan. Hai chất chuyển hóa chủ yếu, tạo nên qua sự biến đổi sinh học là 16α-hydroxyprednisolon và 6β-hydroxybudesonide, thời gian bán thải là 2 giờ, và tồn tại trong nước tiểu đến 12 giờ [11; 12]. Methylprednisolone liên kết với protein huyết tương, chủ yếu là globulin. Chỉ corticosteroid tự do có tác dụng và được chuyển hóa. Ở người, methylprednisolone được chuyển hóa ở gan thành các chất chuyển hóa không hoạt động; những chất chính là 20α-hydroxymethylprednisolone và 20β-hydroxymethylprednisolone được bài tiết qua nước tiểu. Thời gian bán hủy trung bình của methylprednisolone là 1,8 đến 5,2 giờ. Thời gian bán thải trừ trung bình dao động từ 2,4 đến 3,5 giờ ở người trưởng thành khỏe mạnh bình thường và không phụ thuộc vào đường dùng. Chính vì vậy, trong nghiên cứu của chúng tôi, xét nghiệm cortisol niệu sẽ không bị ảnh hưởng bởi phản ứng chéo của các chất chuyển hóa này với cortisol nội sinh.

Trong nghiên cứu này chúng tôi tiến hành thu thập nước tiểu và sử dụng chỉ số cortisol/

creatinin niệu do chỉ số này tương quan chặt chẽ với nồng độ cortisol máu [7; 8]. Tại thời điểm 8h sáng ngày thứ 2 sau khi nhập viện, nhóm khí dung budesonide gồm 18 bệnh nhân cho thấy sự thay đổi nồng độ cortisol/ creatinin niệu không đáng kể so với khi vào viện (p > 0,05). Ngược lại, ở 23 bệnh nhân nhóm tiêm corticosteroid toàn thân có sự giảm đáng kể chỉ số này so với thời điểm trước dùng thuốc (p < 0,05). Đồng thời, tại thời điểm nhập viện, không có sự khác biệt về chỉ số cortisol/creatinin niệu giữa nhóm có dự phòng corticosteroid dạng xịt so với nhóm không dự phòng (p > 0,05), giữa nhóm dùng montelukast dự phòng và nhóm không dự phòng (p > 0,05). Điều này cho thấy corticosteroid dạng xịt ít gây ảnh hưởng đến nồng độ cortisol máu.

Trong khi việc sử dụng corticosteroid đường toàn thân kéo dài đã được chứng minh gây ra nhiều tác dụng không mong muốn như ảnh hưởng đến chuyển hóa đường, calci, chức năng tuyến thượng thận, việc dùng corticosteroid đường toàn thân ngắn ngày cũng có thể gây ra một vài tác dụng bất lợi. Đã có một số báo cáo về các trường hợp lo lắng, trầm cảm, suy giảm trí nhớ, và rối loạn phát triển xương. Tuyến thượng thận giảm bài tiết cortisol theo cơ chế điều hòa ngược được ghi nhận ở bệnh nhân điều trị bằng liệu pháp corticosteroid toàn thân, ít xảy ra ở bệnh nhân được điều trị bằng liệu pháp corticosteroid khí dung hoặc dạng hít. Trong cơn hen cấp, liệu pháp khí dung budesonide liều cao trong khoảng thời gian từ 3 - 5 ngày dường như ít có tác dụng không mong muốn toàn thân. Tuy nhiên, trong nghiên cứu này chúng tôi không xác định được chức năng tuyến thượng thận có thực sự bị suy không vì các đánh giá, kiểm tra chức năng tuyến thượng thận không được thực hiện. Các triệu chứng của suy tuyến thượng thận như giảm hoạt động, các triệu chứng tiêu hóa, sốt không rõ nguyên nhân hoặc triệu chứng hạ đường huyết không quan sát thấy trong cả 2 nhóm. Do đó, cả hai liệu pháp corticosteroid khí dung liều cao và liệu pháp corticosteroid toàn thân trong thời gian ngắn (3 - 5 ngày) được cho rằng không có khả năng dẫn đến suy thượng thận cấp.

V. KẾT LUẬN

Trẻ có cơn hen cấp mức độ trung bình, sử dụng corticosteroid khí dung cho thấy ít biến đổi nồng độ cortisol hơn so với đường toàn thân. Bác sĩ lâm sàng cân nhắc lựa chọn con đường sử dụng corticosteroid phù hợp để vừa đạt được hiệu quả điều trị, vừa hạn chế tối đa tác dụng không mong muốn.

Corticosteroid là thuốc được khuyến cáo trong điều trị cơn hen cấp. Ở trẻ có cơn hen cấp mức độ trung bình, ưu tiên sử dụng corticosteroid tại đường hô hấp giúp làm giảm các tác dụng toàn thân không mong muốn.

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. Anwar K.A.S.K. (2007). Evidence-Based Selection of Inhaled Corticosteroid for Treatment of Chronic Asthma. *Journal of Asthma*, **44(1)**, 1-12.

2. Heffler E. (2018). Inhaled Corticosteroids Safety and Adverse Effects in Patients with Asthma. *J Allergy Clin Immunol Pract*, **6(3)**, 776-781.

3. Clark T.J. (1972). Effect of beclomethasone dipropionate delivered by aerosol in patients

with asthma. *Lancet*, **1(7765)**, 1361-1364.

4. Kowalski M.L. (2016). Adrenal suppression by inhaled corticosteroids in patients with asthma: A systematic review and quantitative analysis. *Allergy Asthma Proc*, **37(1)**, 9-17.

5. Saito M., Kikuchi Y., Kawarai L.A. (2017). High-dose nebulized budesonide is effective for mild asthma exacerbations in children under 3 years of age. *Eur Ann Allergy Clin Immunol*, **49(1)**, 22-27.

6. Yanagida M. (2015). Budesonide inhalation suspension versus methylprednisolone for treatment of moderate bronchial asthma attacks. *World Allergy Organ J*, **8(1)**, 14.

7. Wilson A.M., Lipworth B.J. (1999). 24 hour and fractionated profiles of adrenocortical activity in asthmatic patients receiving inhaled and intranasal corticosteroids. *Thorax*, **54(1)**, 20-6.

8. Fowler S.J. (2001). Dose-response for adrenal suppression with hydrofluoroalkane formulations of fluticasone propionate and beclomethasone dipropionate. *Br J Clin Pharmacol*, **52(1)**, 93-5.

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

10. Kelly C.S. (2000). Improved outcomes for hospitalized asthmatic children using a clinical pathway. *Ann Allergy Asthma Immunol*, **84(5)**, 509-516.

11. Ahmet A., Kim H., Spier S. (2011). Adrenal suppression: A practical guide to the screening and management of this under-recognized complication of inhaled corticosteroid therapy. *Allergy Asthma Clin Immunol*, **7**, 13.

12. Deventer K. (2006). Detection of budesonide in human urine after inhalation by liquid chromatography-mass spectrometry. *J Pharm Biomed Anal*, **42(4)**, 474-9.

Summary

URINARY CORTISOL LEVEL IN CHILDREN WITH ACUTE ASTHMA ATTACKS TREATED WITH CORTICOSTEROIDS

Corticosteroids are essential drugs for the treatment and prevention of asthma in children. In addition to the therapeutic effects, the drugs may cause adverse drug reactions (ADRs) when taking in high and prolonged doses. In order to assess the effects of corticosteroids in children with acute asthma, we investigated the changes in urinary cortisol levels in children with moderate asthma attacks. This was a prospective descriptive study. Urinary samples were collected immediately upon admission and at 8a.m on the second day after admission for measurement of cortisol and creatinine. 41 hospitalized children with moderate acute asthma attacks were divided in two groups: nebulized budesonide group and intravenous methylprednisolone group. In the budesonide group, there was no change in urinary cortisol/creatinine ratio after 2 days of treatment (97.26 umol/umol compared to 172.10 umol/umol at the admission time (p = 0.18)). In the methylprednisolone group, there was a decrease in urinary cortisol/creatinine ratio after 2 days of treatment (89.52 umol/umol compared to 361.00 umol/umol (p = 0.015)). In conclusion, nebulized corticosteroid is less likely to alter the cortisol levels than the intravenous corticosteroid.

Keywords: Acute asthma attacks, budesonide, methylprednisolone urinary cortisol