

## LIỆU PHÁP GLUCOCORTICOIDE

Mục tiêu

1. Mô tả được đại cương về glucocorticoide
2. Trình bày về dược học lâm sàng phân loại glucocorticoide tổng hợp
3. Trình bày tác dụng của glucocorticoide
4. Trình bày ứng dụng lâm sàng của liệu pháp
5. Trình bày về tác dụng phụ và tai biến khi sử dụng liệu pháp glucocorticoide

Nội dung

### I. ĐẠI CƯƠNG

Glucocorticoide là một trong những hocmôn được tổng hợp tại tuyến vỏ thượng thận trong đó quan trọng nhất đó là cortisol. Đây là hocmôn chuyển hóa chất đường được tuyến thượng thận tiết khoảng 15 - 30 mg /ngày với 50% số lượng được tiết cao nhất lúc 6 - 8 giờ sáng. thời gian nửa đời huyết tương của cortisol khoảng 70 - 90 phút. nồng độ cortisol sinh lý như sau:

lúc 8 giờ sáng: 3 - 20  $\mu\text{g} / \text{dl}$  (80 - 540  $\text{nmol} / \text{l}$ ) trung bình 10 - 12  $\mu\text{g} / \text{dl}$  (276 - 331  $\text{nmol/l}$ ).

Lúc 16 giờ còn một nửa so với sáng.

Lúc 22 giờ đến 2 giờ sáng: dưới 3 $\mu\text{g} / \text{dl}$  (80  $\text{nmol/l}$ ).

Trong Stress: tăng lên 40 - 60  $\mu\text{g} / \text{dl}$  (1100 - 1600  $\text{nmol/l}$ ).

Liệu pháp glucocorticoid dựa trên tác dụng sinh học của các thành phần glucocorticoid tổng hợp để áp dụng trong lãnh vực điều trị nhằm mục đích kháng viêm, chống dị ứng và ức chế miễn dịch. Corticoide dạng tổng hợp có tác dụng mạnh hơn so với corticoide nội sinh. Vì thế nếu sử dụng về lâu dài không những gây nên một số tác dụng phụ mà còn có thể gây ức chế trục Đồi - Yên - Thượng Thận, gây suy vỏ thượng thận. Liệu pháp corticoide nhằm góp phần hướng dẫn sử dụng các glucocorticoide tổng hợp được hiệu quả.

### II. DƯỢC HỌC LÂM SÀNG CỦA LIỆU PHÁP GLUCOCORTICOIDE

Cần phân biệt liệu pháp glucocorticoide toàn thân trực tiếp hay gián tiếp và liệu pháp glucocorticoide tại chỗ.

#### 1. Liệu pháp glucocorticoide toàn thân trực tiếp

Glucocorticoid tổng hợp được chia làm 3 nhóm dựa theo thời gian tác dụng sinh học. thời gian nửa đời tác dụng sinh học dựa vào khoảng cách ức chế vỏ thượng thận sau một liều của hợp chất. (1) loại tác dụng ngắn thời gian sinh học nửa đời 8-12 giờ, (2) loại trung gian khoảng 18 - 36 giờ và (3) loại kéo dài 36-54 giờ.

+ Thường được sử dụng là dẫn xuất của cortisol với tác dụng kháng viêm và tác dụng corticoide khoáng. Thuốc hấp thụ tốt qua đường uống, tác dụng sinh học khoảng 90%. Các dạng 11 ceto được chuyển thành 11 hydroxy để có được tác dụng. Các tổ chức liên kết, da, chất hoạt dịch đều hấp thụ tốt các chất này. Sử dụng dạng ester tan trong nước dùng đường tĩnh mạch hoặc tiêm bắp thịt với tác dụng kéo dài hơn.

+ Các phân tử liên kết với proteine huyết tương: Với liều thấp. Transcortine bị bão hòa, khi dùng liều cao các chất albumine dùng phụ thêm (liên kết mạnh hơn). Số lượng dạng hoạt động phụ thuộc vào liều và giảm albumine huyết tương là nguyên nhân của tác dụng phụ. Ngay cả thai nghén và sử dụng estrogene có thể ảnh hưởng trên sự liên kết proteine.

+ Chuyển hóa chủ yếu ở gan và tạo thành dạng ester hoặc glucuronide không hoạt hóa và thải trong nước tiểu. Chuyển hóa chậm trong trường hợp thai nghén, xơ gan, tăng hoạt giáp và dùng thuốc salicylé.

+ Thời gian nửa đời huyết tương của các dẫn chất tổng hợp thường dài hơn so với cortisol nội sinh nhưng tác dụng sinh học thì không liên quan đến thời gian nửa đời (cơ chế tác dụng nội bào).

**Bảng 1: Phân loại glucocorticoide tổng hợp**

	Thời gian 1/2 đời sinh học (giờ)	Tương đương (mg)	Tiềm năng Gluco corticoid	Tiềm năng corticoid khoáng	Thời gian 1/2 huyết tương (phút)
<b>Nhóm Glucocorticoide</b>					
<i>Tác dụng ngắn</i>					
Cortisol	20	1	2	90	8-12
Cortisone	25	0.8	2	80-118	8-12
<i>Tác dụng trung gian</i>					
Prednisone	5	4	1	60	18-36
Prednisolone	5	4	1	115-200	18-36
Triamcinolone	4	5	0	30	18-36
Methylprednisolone	4	5	0	180	18-36
<i>Tác dụng kéo dài</i>					
Dexamethasone	0.5	25-50	0	200	36-54
Betamethasone	0.6	25-50	0	300	36-54
<b>Nhóm corticoid khoáng</b>					
Aldosterone	-	0.3	300	15-20	8-12
Florocortisone	2	15	150	200	18-36
Desoxycorticosterone acetate	-	0	20	70	-

Prednisolone có cấu trúc cortisol với cầu nối đôi giữa C-1 và C-2, làm tăng tác dụng glucocorticoid và giảm tác dụng corticoid khoáng. Thêm nhóm alpha-fluoro ở C-9 làm tăng tác dụng cả hai, ngược lại thêm nhóm hydroxyl hoặc methyl ở C-16 làm giảm tác dụng corticoid khoáng.

Dexamethasone có nối đôi ở C-1 và C-2, nhóm fluoro ở C-9, và nhóm alpha methyl ở C-16, có tác dụng glucocorticoid gấp 25-50 lần.

Cầu nối đôi ở C-2 và C-3, và methyl hóa ở C-2 và C-16 kéo dài thời gian nửa đời huyết tương,

## 2. Liệt pháp glucocorticoide toàn thân gián tiếp

+ Thường dùng ACTH tổng hợp trong đó thành phần C tận cùng ở 25-39 hoặc 26-39 bị loại bỏ, đã có tác dụng cải thiện dung nạp.

+ Các chất ACTH tổng hợp này làm tăng phóng thích các steroide thượng thận, cortisol tăng tối đa trong vòng 30 - 60 phút đối với loại trung gian và tăng sau 4 giờ và kéo dài 24 - 36 giờ đối với loại chậm.

+ Dạng polypeptidique chỉ dùng bằng đường chích.

## 3. Các dạng khác

### 3.1. Tác dụng tại chỗ

Không gây độc nếu dùng ngắn ngày. Nhóm steroid chứa fluorinated (dexamethasone, triamcinolone acetonide, betamethasone và beclomethasone) xuyên qua da tốt hơn nhóm không chứa thành phần này như là hydrocortisone.

### 3.2. Glucocorticoid dùng cho mắt

Tổn thương tự miễn hoặc vô căn ở phần trước của mắt (mống mắt, màng mạch nhỏ của mắt), viêm nhiễm sau phẫu thuật hoặc do chấn thương sử dụng nhằm hạn chế phù nề.

### 3.3. Glucocorticoid dạng hít

Trong bệnh hen phế quản và bạch hầu thanh quản.

### 3.4. Glucocorticoid đường mũi

Khí dung trong viêm mũi dị ứng.

### 3.5. Glucocorticoid bệnh khớp

Dạng chích vào khớp (cần vô trùng)

## II. TÁC DỤNG CỦA GLUCOCORTICOIDE

### 1. Mức tế bào

+ Glucocorticoide dạng tự do tác động lên thụ thể đặc hiệu ở nội bào.

+ Phức hợp steroide - thụ thể đặc hiệu được hoạt hóa và di chuyển vào nhân tế bào, kích thích sao chép ARN và tăng tổng hợp proteine.

### 2. Mức chuyển hóa

Glucocorticoide làm bilan azote âm tính bằng cách tăng thoái biến và ức chế đồng hóa proteine (tại gan tăng tổng hợp protein và RNA). Tăng thoái biến lipide thường xuyên đồng thời biến đổi chuyển hóa protide theo hướng chuyển hóa chất đường (tăng tân sinh đường, tăng đường máu, đề kháng insulin ở ngoại biên).

Corticoide làm bilan phosphate - calci âm tính bằng cách giảm hấp thu calci ở ruột, tăng thải phosphate ở thận bằng cách ức chế hoạt động của tạo cốt bào, có tác dụng kháng vitamine D.

Chuyển hóa muối - nước bị rối loạn nặng nhưng tùy thuộc vào các chất. Thường phối hợp với sự kiềm hóa kèm mất kali và cũng liên quan đến giảm khối lượng cơ (ảnh hưởng của ức chế đồng hóa và thoái biến proteine).

### 3. Mức dược động học

#### 3.1. Tác dụng điều trị

Đó là các tác dụng kháng viêm, chống dị ứng và ức chế miễn dịch. Cortisol tác động ở 3 mức cơ bản.

- Thay đổi di chuyển các thành phần tế bào đến vị trí viêm (giảm lymphocyte, giảm bạch cầu ái toan ái kiềm mất sự thâm nhập bạch cầu đa nhân, giảm sự di chuyển các tế bào sản xuất yếu tố hóa hướng động..).

- Thay đổi sản xuất và hoạt hóa các chất vận mạch (ức chế phóng thích histamine, ức chế bradykinine, giảm leucotrien C, giảm sản xuất prostaglandine..)

- Thay đổi chức năng thực bào (giảm kho lưu hành) và lymphocyte (giảm lymphocyte T bởi ức chế interleukine 2, giảm lymphokin, monoki, giảm sản xuất kháng thể..). Chúng ảnh hưởng trên sự tân sinh nguyên bào sợi, sự tổng hợp collagen, và mucopolysacaride cũng như làm quá trình xơ hóa và kết sẹo.

- Tác dụng kháng viêm và chống dị ứng thường được dùng liều thấp và tùy loại sản phẩm.

- Tác dụng ức chế miễn dịch với liều cao (1 - 1,5 mg / kg đối với prednisolone)

#### 3.2. Tác dụng liệu pháp corticoide toàn thân gián tiếp

+ Do tác dụng của cortisol gây ra.

Tác dụng giữ muối và nước đôi khi bị che dấu (tác dụng corticoide khoáng do cortisol và kích thích tiết aldosterone).

Không có tác dụng ức chế thượng thân đối với ACTH tổng hợp, nhưng về lâu dài ức chế sản xuất ACTH có thể xảy ra.

+ Các peptide này kích thích tạo hắc tố (mélanogenèse) về lâu dài và có thể có tác dụng thoái biến trực tiếp lipid và thần kinh.

## III. ỨNG DỤNG LÂM SÀNG LIỆU PHÁP CORTICOIDE

### 1. Thiết lập phương thức điều trị lâu dài

Ngoài các chỉ định điều trị triệu chứng kéo dài (điều trị thay thế trong suy thượng thận cấp, mạn, phì đại bẩm sinh thượng thận với liều sinh lý hàng ngày của hydrocortisone hay cortisone) việc điều trị kéo dài corticoide rất quan trọng cần phải đảm bảo an toàn tối đa cho người bệnh, tuân thủ một số nguyên tắc cơ bản và chọn lựa phương thức phù hợp cho từng trường hợp.

#### 1.1. Nguyên tắc đầu tiên

- Hạn chế chỉ định đối với tổn thương mà sự trầm trọng của tổn thương dựa trên nguy cơ chấp nhận do điều trị mà không có một phương tiện điều trị tích cực và tốt hơn để thay thế.

- Các chỉ định trên lâm sàng:

##### 1.1.1. Chẩn đoán và điều trị một số bệnh lý vô thượng thân:

+ Suy vô thượng thân.

Suy vô thượng thân mạn (Bệnh Addison)

Suy vô thượng thân cấp.

+ Tăng hoạt vỏ thượng thân:

Chứng phì đại bẩm sinh vỏ thượng thân (sử dụng trong thể loại bất thường về tổng hợp cortisol).

Hội chứng Cushing (sử dụng sau khi cắt bỏ các tuyến yên, thượng thận để điều trị)

Cường Aldosterone (sử dụng trong thể thứ phát)

+ Dùng trong mục đích thăm dò chẩn đoán: Thường sử dụng trong các test dược động học (xem thăm dò tuyến vỏ thượng thận)

### *1.1.2. Corticoid và sự phát triển của phổi:*

Phát triển phổi của bào thai đòi hỏi cortisol. Vì vậy mẹ sử dụng liều cao corticoid làm giảm tỷ lệ suy hô hấp ngay sau sinh. Trẻ sinh non thường sử dụng betamethasone

### *1.1.3. Các rối loạn không liên quan thượng thận. (điều trị hỗ trợ)*

#### *1.1.4. Các chỉ định trên lâm sàng thường gặp là:*

+ Dị ứng: phù do mạch, hen, côn trùng cắn, viêm da tiếp xúc, dị ứng thuốc, viêm mũi dị ứng, nổi mề đay.

+ Bệnh khớp: Thấp khớp cấp, viêm khớp mạn, viêm màng hoạt dịch, viêm gân cơ.

+ Bệnh collagen: Viêm nút quanh động mạch, lupus, viêm đa cơ, viêm đa khớp dạng thấp,

+ Viêm động mạch thái dương (bệnh Horton)

+ Ghép cơ quan (dùng liều cao)

+ Ức chế miễn dịch (dùng liều cao)

+ Nhiễm trùng G (-) choáng (phối hợp với kháng sinh)

+ Tăng calci máu: tăng canxi máu, carcinoma,

+ Mắt: Viêm kết mạc dị ứng, viêm thần kinh thị.

+ Hô hấp: hen liên tục, bệnh phế quản phổi tắc nghẽn, sarcoidosis.

+ Tuyến giáp: lồi mắt trong bệnh Basedow nặng, Viêm giáp Hashimoto.

+ Bệnh máu: Hodgkin, ung thư máu, thiếu máu huyết tán, xuất huyết giảm tiểu cầu vô căn, bệnh bạch cầu đơn nhân,

+ Da: biểu hiện da của bệnh máu, pemphigus ác tính, hồng ban đa dạng, bong biểu bì cấp, bệnh lưới nội mô, hồng ban nút

+ Tiêu hóa: viêm gan mạn, viêm gan hoại tử cấp, viêm đại tràng loét

+ Bệnh thận: hội chứng thận hư, viêm cầu thận cấp,

+ Thần kinh: xơ cứng rải rác.

+ Hội chứng West.

+ Hội chứng suy hô hấp cấp tính (SARD) ở người lớn.

### *1.2. Nguyên tắc thứ hai*

+ Nguyên tắc thứ hai là tôn trọng các chống chỉ định kinh điển:

- Loét dạ dày tá tràng (liều prednisolone dưới 15 mg/ ngày ít gây tai biến này)
- Đái tháo đường (không ổn định đường huyết)
- Tăng huyết áp (do tác dụng giữ muối)
- Nhiễm trùng tiên triên.
- Giảm thị trường rõ.
- Tiền sử tâm thần.
- Cần kiểm tra trước khi sử dụng glucocorticoid với liều dược lý.
- + Hiện diện lao phổi hay nhiễm trùng mạn tính khác (X quang phổi, IDR).
- + Có rối loạn dung nạp glucose hoặc tiền sử đái tháo đường thai kỳ.
- + Có dấu hiệu tiền loãng xương (đậm độ xương ở phụ nữ mãn kinh).
- + Tiền sử loét tá tràng, viêm dạ dày hoặc viêm thực quản.
- + Có tăng huyết áp hoặc bệnh tim mạch.
- + Tiền sử rối loạn tâm thần.

## **2. Cách thức sử dụng**

### *2.1. Chọn loại liệu pháp*

Thường ưu tiên là dạng trực tiếp hơn là gián tiếp do nhiều lý do: liều chính xác, thích ứng rõ, ít tác dụng corticoide khoáng, không tác dụng kích thích hắc tố về lâu dài và có thể chuyển dùng đường chích thay đường uống.

### *2.2. Chọn đường dùng*

- + Đường uống thường được ưa chuộng nhất.
- + Đường tĩnh mạch dùng trong trường hợp cấp cứu, và dùng liều tấn công ngay từ đầu mà đường uống bị hạn chế.
- + Đường tiêm bắp có tác dụng để phân đoạn liều trong một thời gian, có tác dụng hãm đáng kể nhất là các chế phẩm tri tính mà liều hàng ngày không thể khống chế.

### *2.3. Nhịp sử dụng thuốc*

- + Nhịp sử dụng nhằm đảm bảo hiệu quả điều trị đồng thời phù hợp với nhịp sinh học ngày đêm về điều hòa cortisol ưu tiên duy trì hoạt động tiết của thượng thận.
- + Sử dụng một liều buổi sáng loại prednisone, triamcinolone và dexamethasone hoặc hai liều khi đi làm (2/3 liều) và khoảng 5 giờ chiều (1/3 liều) loại hydrocortisone và cortisone acetate trong ngày thường được khuyến cáo.
- + Sự điều trị không liên tục được đề nghị chuyển sang dùng liều đôi cách nhật nhằm giảm tác dụng phụ và hạn chế sự ức chế trục Đồi - Yên - Thượng thận.
- + Hiệu quả điều trị đảm bảo trong các trường hợp thương tổn trung bình, nhưng không thể đảm bảo đối với một vài thể viêm nặng và nhất là ghép cơ quan mà sự điều trị đòi hỏi hằng ngày.

#### 2.4. Chọn lựa thuốc

+ Điềm qua các dẫn chất tổng hợp cortisol chúng ta ghi nhận tác dụng kháng viêm tăng dần trong khi tác dụng giữ muối ít để ý đến. Vì thế sử dụng các dẫn chất kháng viêm càng mạnh thì thời gian tác dụng giảm trực Đồi - Yên - Thượng Thận càng dài, về lâu dài đây là yếu tố nguy cơ tất yếu.

+ Ưu tiên chọn một trong những dẫn chất có tác dụng giảm yếu (prednisone, prednisolone, methylprednisolone) mà tác dụng kháng viêm đảm bảo với liều tương đương và để dành các loại kháng viêm mạnh trong liệu trình ngắn hạn.

+ Các loại cortisone, cortisol, prednisone và prednisolone qua nhau thai ít. Độ chênh nồng độ giữa máu mẹ và nhau thai là 10:1 đối với cortisol và prednisolone trong khi 2,5:1 đối với betamethasone và dexamethasone.

#### 2.5. Liều dùng

+ Liều dùng cần thích ứng với mức độ trầm trọng bệnh lý và vì thế có sự khác biệt giữa một thương tổn cấp nặng với liều tấn công từ 1 - 3 mg / kg/ ngày (prednisolone) hoặc một thương tổn tiến triển mức độ vừa phải vì thế cần chọn liều hiệu quả tối thiểu từng miligram.

### 3. Theo dõi điều trị

#### 3.1. Theo dõi hiệu quả điều trị

- + Cần tăng liều và nhịp điều trị nếu chưa đảm bảo hiệu quả về điều trị.
- + Trường hợp đạt kết quả tốt có thể chuyển đường tiêm sang uống, giảm liều một cách thận trọng theo bậc thang hàng tuần để đạt liều tối thiểu có hiệu quả.
- + Liệu pháp về lâu dài nên sử dụng các dẫn chất gây giảm ít ở liều gần bằng liều sinh lý
- + Nhịp sử dụng chủ yếu vào buổi sáng nhằm hạn chế suy vỏ thượng thận về sau.

#### 3.2. Theo dõi dung nạp

+ Tìm kiếm các tác dụng phụ trong quá trình điều trị. Các tác dụng phụ này có thể là nguyên nhân của các tai biến đôi khi nguy hiểm và đòi hỏi theo dõi thường xuyên về cân nặng, kích thước, huyết áp, nhiệt độ, da, cơ khớp, tiêu hóa và phổi.

+ Theo dõi xét nghiệm sinh học ngay khởi đầu liệu trình và nhất là khi sử dụng liều cao như: Glucose máu, kali máu, ureé máu, creatinine máu, triglycerides, công thức máu (bạch cầu tăng không hẳn là có nhiễm trùng).

+ Cần tìm kiếm các tai biến do quá liều, các tai biến do nghiện có thể xảy ra dưới liệu pháp corticoide khi có stress hoặc do giảm liều quá nhanh, bệnh nhân cần được báo trước về tình huống này.

Một số phương tiện cung cấp hàng ngày cần chú ý để hạn chế rối loạn chuyển hóa của Glucocorticoid.

1. Theo dõi năng lượng được sử dụng để dự phòng tăng cân.
2. Hạn chế muối đưa vào để dự phòng phù và tăng huyết áp và mất kali.
3. Cung cấp kali nếu cần.
4. Dùng kháng toan, kháng tiết, và/ hay dùng ức chế bơm proton.

5. Thiết lập thời biểu sử dụng thuốc glucocorticoide nếu được. Bệnh nhân sử dụng thuốc trong thời gian dài cần được bảo vệ trong thời kỳ có stress cấp bằng cách tăng liều gấp đôi liều hàng ngày.

6. Hạn chế tối thiểu tình trạng loãng xương bằng cách:

+ Thêm hormone sinh dục: 0,625 -1,25 mg oestrogen vào chu kỳ của progesterone trừ khi vẫn còn tử cung, testosterone thay thế cho nam suy sinh dục.

+ Dùng calcium liều cao: có thể đến 1200 mg/ ngày.

+ Dùng vitamine D nếu calciferol hoặc 1,25 (OH)<sub>2</sub> vitamne D giảm.

+ Dùng calcitonin hoặc diphosphate nếu gây xương xảy ra ngay cả khi được điều trị như trên

#### 4. Ngưng điều trị

+ Đây là một chỉ định hết sức thận trọng

+ Chỉ được đưa ra nếu sự đáp ứng về bệnh lý cho phép thực hiện điều đó. Tuy nhiên trong một vài biến chứng nặng có thể hướng đến sớm hơn dự định. Sự ngưng thuốc không nên đột ngột nhằm tránh hiện tượng nghiện thuốc.

##### 4.1. Cách thức áp dụng

Nếu sự ngừng thuốc không nên đột ngột, giảm liều có thể nhanh cho đến khi đạt được liều sinh lý, vì rằng corticoide còn đảm bảo tác dụng hormone (ngừng nhanh các loại corticoid gián tiếp, những nhóm có chứng cứ về tác dụng).

Tuy nhiên khi đạt liều sinh lý, suy thượng thận có thể bị che dấu nếu sự điều trị đủ hãm, trong một vài trường hợp hiện tượng trở thượng thận có thể cần được xác định. Vì thế cần đánh giá chức năng thượng thận bởi thăm dò chính xác không nên dựa vào đánh giá sự chuyển hóa trong nước tiểu (đòi hỏi ngưng điều trị trong 48 giờ) mà trước tiên phải định lượng cortisol huyết tương buổi sáng và test kích thích và đôi khi đánh giá hoàn chỉnh hơn chức năng hướng vỏ thượng thận nếu như đáp ứng thượng thận chưa đầy đủ.

Phác đồ như sau

+ Nếu khảo sát cho thấy chức năng thượng thận còn đảm bảo về căn bản cũng như động học, giảm liều có thể khá nhanh theo bậc thang hàng tuần, bằng cách kiểm soát lại chức năng thượng thận khi chấm dứt điều trị hoàn toàn.

#### Bảng 2. Test xác định suy vỏ thượng thận từ từ

Test nội tiết xác định suy vỏ thượng thận từ từ		
Test	Không ức chế	Suy vỏ thượng thận
ACTH (liều cao 250 (g))	bình thường	dưới bình thường
Hạ đường máu do insulin	bình thường	dưới bình thường
Metyparone	bình thường	dưới bình thường
Kích thích CRH	bình thường	dưới bình thường
ACTH (liều thấp 1µg)	bình thường	dưới bình thường



+ Nếu chức năng thượng thận bị rối loạn, giảm liều cần phải thận trọng, bằng cách thay thế cortisol bằng hydrocortisone để đảm bảo nhu cầu hocmôn cơ bản, và theo dõi sự phục hồi trục Đồi - Yên - Thượng Thận vì trong những tình huống này đôi khi người ta hướng đến chẩn đoán trợ thượng thận sau điều trị và nhắm đến sự trị liệu thay thế.

#### 4.2. Theo dõi lâu dài

+ Sử dụng glucocorticoid trên liều sinh lý thời gian trên 2 tuần đều có thể có nguy cơ suy vỏ thượng thận. Tai biến thường ít xảy ra ở các đối tượng xử dụng prednisolone dưới liều sinh lý (12-15 mg/m<sup>2</sup> da/ ngày) và thời gian dưới 2 tuần.

+ theo dõi suy vỏ thượng thận tối thiểu trên 1 năm sau khi ngừng thuốc

+ trẻ em nhỏ theo dõi mỗi 3 tháng (đến 5 năm), trẻ lớn mỗi 6 tháng.

+ ngưng điều trị, sự theo dõi không được lơ lỏng vì chức năng hướng vỏ thượng thận tái lập bình thường nhiều tháng sau khi ngưng điều trị hoàn toàn.

+ cần báo trước cho bệnh nhân nguy cơ suy thượng thận có thể xảy ra khi gặp stress và đòi hỏi xử dụng hocmôn trong vài ngày. và đây cũng có lợi trong sự kiểm soát bình thường trở lại của trục đồi - yên - thượng thận trong những tháng sau khi ngưng thuốc.

## IV. TÁC DỤNG PHỤ VÀ TAI BIẾN CỦA LIỆU PHÁP GLUCOCORTICOIDE

### 1. Do quá liều

#### 1.1. Tai biến sớm

- Rối loạn tiêu hóa: mức độ trung bình nhưng cũng có thể nặng lên bởi một đợt bộc phát loét dạ dày hay tá tràng, có thể gây biến chứng xuất huyết hoặc thủng. (tăng tiết acide dạ dày, giảm tân sinh chất nhầy, và đổi mới tế bào và ức chế prostaglandine).

- Xuất huyết hoặc thủng ruột có thể gặp. Vì thế cần lưu ý trước các đối tượng nghi ngờ bệnh lý dạ dày tá tràng.

- Rối loạn tâm thần kinh: Thường xảy ra ở những cá nhân cơ địa có sẵn với biểu hiện bằng rối loạn giấc ngủ, mất ngủ, sáng khoái hoặc ăn nhiều, có thể dạng mê sảng, hưng phấn, tràn cảm gần như lú lẫn, có thể gây động kinh (giảm ngưỡng kích thích vỏ não), chứng giả u tiểu não (tăng áp lực nội sọ).

- Nguy cơ nhiễm trùng: nhất là khi điều trị kéo dài có thể làm bộc phát bệnh lý nhiễm trùng tiềm tàng hoặc do nhiễm chéo với vi khuẩn mũ, lao, siêu vi (lưu ý bệnh đậu mùa, herpes, zona, sởi sẽ nặng lên nếu xử dụng corticoides) và ký sinh trùng (nấm).

Các tai biến trên rất khó điều trị do tùy theo độ trầm trọng và thời gian xử dụng thuốc. Tùy trường hợp có thể ngưng thuốc, Những đối tượng bị nghiện thuốc kèm cần điều trị thay thế cần phải theo dõi đôi lúc cần phải tăng liều. Trên thực tế cần theo dõi tại bệnh viện.

#### 1.2. Tai biến chậm

- Lắng đọng tổ chức mỡ và rối loạn da- cơ:

Lắng đọng mỡ (100 mg cortisol/ ngày trong 2 tuần) dạng Cushing với quá tải mỡ ở vùng mặt, cổ và thân thường kèm rối loạn ở da như da mỏng, ban xuất huyết, vết rạn da, sẹo giả hình sao, chậm kết sẹo, rậm lông, đặc biệt khi dùng ACTH tổng hợp kéo dài.

Mụn trứng cá thường gặp ở trẻ vị thành niên, phối hợp với bệnh lý cơ do corticoide ưu thế ở góc chi, dự báo cho suy sinh dục chức năng thường ghi nhận ở các dẫn chất của fluoré.

- Rối loạn xương:

Biểu hiện bởi sự mất khoáng chất do trợ tân sinh xương gây xẹp cột sống và gãy xương dài nhất là khi dùng liều cao và kéo dài. Có thể dự phòng chứng này bằng cách dùng phối hợp 25 OH Vitamine D Và cách phối hợp điều trị fluorure de Na và 25 OH vitamine D và canxi có hiệu quả ở người lớn. Hoại tử xương vô trùng do corticoide thường gặp ở đầu xương đùi với nhiều ổ, cần nghi ngờ biến chứng này trước một đau khớp không giải thích được.

- Chứng chậm phát triển ở trẻ em là biến chứng đáng lo ngại, có thể xảy ra ngay cả liều thấp  
Bệnh về cơ.

- Hiện tượng giữ muối:

Tăng cân, phù, tăng huyết áp vì thế cần có chế độ hạn chế muối.

- Rối loạn về mắt: Đục thủy tinh thể sau và tăng nhãn áp (khuyh hướng ưu trương, lắng đọng MPS trên thủy tinh thể).

- Rối loạn nội tiết và chuyển hóa: Cường insulin, kháng insulin, mất kali, giảm kali kiềm hóa, bộc phát đái tháo đường tiềm tàng hoặc làm nặng đái tháo đường có sẵn.

- Suy nhược sinh dục (nam), rối loạn kinh nguyệt (nữ). Giảm TSH và T3

- Tăng bạch cầu đa nhân (ngay khi không có nhiễm trùng), giảm bạch cầu ái toan.

- Tăng đông máu.

- Viêm tụy cấp, gan nhiễm mỡ.

+ Dạng corticoid bôi tại chỗ có thể gây chứng teo biểu bì da, giảm nhiễm sắc tố, chứng giãn mao mạch, mụn trứng cá, viêm nang lông.

## 2. Tai biến do ngưng thuốc

### 2.1. Hiện tượng dội

Biểu hiện bằng sự tái xuất hiện triệu chứng của bệnh chính gây nên. Đây là do giảm liều nhanh, cần phân biệt với một đợt tiến triển của bệnh ngay khi đang điều trị

### 2.2. Suy vỏ thượng thận

Thường thấy khi dùng liệu pháp corticoide trực tiếp liên quan đến tác dụng hãm trục Đồi - Yên-Thượng thận do corticoide. Nhất là khi xử dụng liều cao kéo dài, liều cao hơn liều sinh lý.

Suy thượng thận dễ bị mắc cảm khi có stress nhiễm trùng, chấn thương, phẫu thuật, biến chứng cấp, ngừng thuốc đột ngột. Vì thế để dự phòng cần phải giảm liều dần, chủ yếu ngang mức sinh lý và nhất là theo dõi trục Đồi - Yên - Thượng thận và điều trị hệ thống khi có stress với cortisone hoặc hydrocortisone liều gấp 2 - lần so với liều hàng ngày.

### 2.3. Hội chứng cai (syndrome de sevrage)

Cần phải theo dõi trước một trường hợp suy nhược xuất hiện khi giảm liều thuốc nhưng không đi kèm suy vỏ thượng thận. Nếu điều này không tương ứng tác dụng trên tâm thần kinh của bệnh nhân đối với corticoide. Cần phải để ý đến tình trạng đỡ thượng thận (inertie surrénalienne)

### 3. Tai biến do sử dụng tại chỗ

+ Khi sử dụng tại chỗ (khớp, da..) cũng có thể gây tác dụng toàn thân nếu dùng thường xuyên và liều đáng kể và cũng có thể gây cường cortisol và trợ thượng thận.

+ Có thể gây nhiễm trùng tại chỗ (hoặc nhiễm trùng trong khớp), teo hoặc hoại tử tổ chức dưới da (nhất là khi chích nông), phản ứng viêm tại chỗ khi sử dụng các dạng tinh thể huyền濁 (khớp, tủy).

### 4. Tương tác giữa glucocorticoide với các thuốc khác

#### Bảng 3. Tương tác thuốc

Tương tác giữa glucocorticoid với các thuốc khác	
Amphotericin B	giảm kali
Digitalis	nhiễm độc digitalis, giảm kali
GH	không hiệu quả
Lợi tiểu mất kali	giảm kali
Vacin từ virus	nhiễm trùng nặng
Ảnh hưởng glucocorticoid trên nồng độ các thuốc khác	
Aspirin	giảm (tăng chuyển hóa, thanh thải)
Coumarin	giảm
Cyclophosphamide	tăng (ức chế chuyển hóa ở gan)
Cyclosporine	tăng (ức chế chuyển hóa tại gan)
Insulin	giảm
Isoniazide	giảm (tăng chuyển hóa, thanh thải)
Thuốc viên hạ đường máu	giảm
Ảnh hưởng của các thuốc trên nồng độ glucocorticoid huyết tương	
Kháng acid	giảm (giảm hấp thu tại ruột)
Carbamazepine	giảm (do tăng hoạt động Cytochrome P-450)
Cholestyramine	giảm (do giảm hấp thu corticoid ở ruột)
Colestipol	giảm (do giảm hấp thu corticoid ở ruột)
Cyclosporine	tăng (do ức chế chuyển hóa gan)
Ephedrin	giảm (do tăng chuyển hóa)
Erythromycine	tăng (do giảm thải trừ)
Mitotane	giảm kèm tăng transcortin (nồng độ cortisol không đáng tin cậy)
Thuốc ngừa thai	tăng (do giảm thải trừ, giảm protein liên kết)
Phenolbarbital	giảm (do tăng hoạt động Cytochrome P-450)
Phenytoin	giảm (do tăng hoạt động Cytochrome P-450)

Rifampin	giảm (do tăng hoạt động Cytochrome P-450)
Troleandomycin	tăng (do rối loạn thải trừ)

**Kết luận:** Việc tôn trọng một số nguyên tắc liên quan đến chỉ định thuốc glucocorticoide, theo dõi và ngưng sử dụng, báo trước các sự cố xảy ra, các biện pháp dự phòng và điều trị tai biến nhằm hạn chế các tai biến đáng tiếc xảy đến cho người bệnh khi sử dụng liệu pháp glucocorticoide.