

MỘT SỐ YẾU TỐ LIÊN QUAN GÂY RA HỘI CHỨNG CUSHING DO THUỐC GLUCOCORTICOID

Bế Hà Thành*, Nguyễn Phú Đạt**

* Bộ môn Nhi - Trường Đại học Y- Dược Thái Nguyên

** Bộ môn Nhi - Trường Đại học Y Hà Nội

TÓM TẮT

Hội chứng Cushing do thuốc là tình trạng hay gặp do sử dụng glucocorticoid trong điều trị bệnh hiện nay. **Mục tiêu:** Nhận xét một số yếu tố liên quan gây ra hội chứng Cushing do thuốc. **Đối tượng:** 65 bệnh nhân hội chứng Cushing do dùng glucocorticoid, đến khám và điều trị tại Bệnh viện Nhi Trung ương từ 8/2017 đến 7/2018. **Phương pháp nghiên cứu:** Mô tả. **Kết quả:** Các bệnh tai mũi họng điều trị bằng glucocorticoid chiếm tỷ lệ cao nhất là 46,2%. Thời gian điều trị glucocorticoid kéo dài >30 ngày chiếm đa số 60,0%. Loại thuốc hay sử dụng nhất là prednisolone chiếm 61,6%. Liều dùng >7,5mg/ngày chiếm tỷ lệ cao nhất 58,5% và liều thấp (<5mg) chiếm tỷ lệ thấp nhất 10,8%. Đa số bệnh nhân sử dụng thuốc glucocorticoid bằng đường uống chiếm 92,3%. **Kết luận:** Sử dụng glucocorticoid kéo dài, liều cao gây ra nhiều tác dụng không mong muốn hơn so với sử dụng thời gian ngắn, liều thấp.

Từ khóa: Hội chứng Cushing, glucocorticoid, yếu tố liên quan.

ABSTRACT

SOME OF THE FACTORS INVOLVED CAUSING CUSHING'S SYNDROME DUE TO THE GLUCOCORTICOID DRUG

Cushing's syndrome due to glucocorticoid is a common condition caused by the use of Glucocorticoid in the treatment of the disease. **Objectives:** Comment on some of the factors involved causing Cushing's syndrome due to the drug. **Subjects:** 65 patients presenting with Cushing's syndrome due to glucocorticoid use, Medical examination and treatment at the National Hospital of Paediatrics from August 2017 to July 2018. **Methods:** Descriptive. **Results:** The ear, nose and throat diseases treated with glucocorticoid accounted for the highest rate of 46.2%. Long duration of glucocorticoid treatment > 30 days accounts for a majority of 60.0%. The most commonly prescribed prednisolone is 61.6%. The dose of >7.5mg/day accounted for the highest rate of 58.5% and low doses (<5 mg) accounted for the lowest rate of 10.8%. The majority of patients taking oral glucocorticoids accounted for 92.3%. **Conclusion:** Long-term, high doses of glucocorticoid therapy produce more undesirable effects than short-term, low-dose use.

Keywords: Cushing syndrome, glucocorticoid, related factors.

Nhận bài: 20-8-2018; Thẩm định: 15-10-2018

Người chịu trách nhiệm chính: Bế Hà Thành

Địa chỉ: Bộ môn Nhi - Trường Đại học Y Dược Thái Nguyên

1. ĐẶT VẤN ĐỀ

Hội chứng Cushing là những biểu hiện gây nên bởi sản xuất quá nhiều cortisol hoặc dùng quá nhiều cortisol hay các glucocorticoid tương tự hormon. Trong các nguyên nhân gây ra hội chứng Cushing thì hội chứng Cushing do thuốc là nguyên nhân hay gặp nhất, nhưng hiếm khi được báo cáo về tần suất mắc bệnh. Sử dụng glucocorticoid kéo dài, đặc biệt là lạm dụng thuốc đã gây ra một số tác dụng không mong muốn trên nhiều hệ thống cơ quan như: rối loạn sự phân bố mỡ hướng tâm, loét dạ dày và nhất là gây chậm tăng trưởng ở trẻ em...[1]. Một số nghiên cứu thấy rằng thời gian sử dụng thuốc, liều lượng thuốc và đường dùng có liên quan đến hội chứng Cushing và sự ức chế trục dưới đồi - tuyến yên - tuyến thượng thận [2],[3]. Tuy nhiên biểu hiện hội chứng Cushing còn phụ thuộc vào cơ địa của từng bệnh nhân, có những bệnh nhân sử dụng liều thấp hay thời gian sử dụng ngắn vẫn mắc hội chứng Cushing. Trên thế giới đã có rất nhiều công trình nghiên cứu về hội chứng Cushing do thuốc trong khi đó ở Việt Nam còn ít nghiên cứu về tác dụng không mong muốn của glucocorticoid ở trẻ em. Nghiên cứu vấn đề này để tìm ra một số yếu tố liên quan gây ra hội chứng Cushing để là cơ sở khoa học cho việc sử dụng corticoid an toàn và hợp lý ở trẻ em. **Mục tiêu: Nhận xét một số yếu tố liên quan gây ra hội chứng Cushing do thuốc.**

2. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP

2.1. Đối tượng nghiên cứu: 65 bệnh nhân có biểu hiện hội chứng Cushing và có tiền sử hoặc hiện tại dùng glucocorticoid, đến khám và điều trị tại Bệnh viện Nhi Trung ương từ 8/2017 đến 7/2018.

2.1.1. Tiêu chuẩn lựa chọn

Được chẩn đoán theo tiêu chuẩn Aron 2001[4]: Thay đổi hình thể như tăng cân, béo phì đặc biệt vùng trung tâm, bثور mỡ sau gáy (cổ trâu), chân tay gầy. Mặt tròn, đỏ, rạn da, rậm lông, trứng cá. Cơ tứ chi teo, yếu mỏi...

2.1.2. Tiêu chuẩn loại trừ

Đang điều trị bệnh ung thư.

2.2. Phương pháp nghiên cứu

2.2.1. Phương pháp: Mô tả.

2.2.2. Tiến hành nghiên cứu

Bệnh nhân đáp ứng đủ các tiêu chuẩn lựa chọn và loại trừ của nghiên cứu sẽ được tiến hành:

- Hỏi bệnh và khám đánh giá triệu chứng lâm sàng.
- Các xét nghiệm huyết học và sinh hóa được làm tại khoa Huyết học và Hóa sinh Bệnh viện Nhi Trung ương.
- Số liệu được thu thập theo một mẫu bệnh án thống nhất, thiết kế cho nghiên cứu.
- Số liệu được xử lý bằng phần mềm SPSS 20.0.

3. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

Một số yếu tố liên quan đến hội chứng Cushing do thuốc

Có 65 bệnh nhân được chẩn đoán hội chứng Cushing do thuốc theo tiêu chuẩn Aron 2001.

Bảng 1. Phân bố bệnh nhân theo bệnh điều trị bằng glucocorticoid

Bệnh	Số lượng	Tỷ lệ (%)
Viêm mũi, viêm họng	25	38,5
Hội chứng thận hư	11	16,9
Viêm tai giữa	5	7,7
Viêm tiểu phế quản	5	7,7
Viêm da	5	7,7
Lupus ban đỏ	4	6,2
Scholein- Henoch	4	6,2
Hen phế quản	3	4,6
Xuất huyết giảm tiểu cầu	2	3,1
LCH	1	1,5
Tổng số	65	100

Nhận xét: Các bệnh tai mũi họng điều trị bằng glucocorticoid chiếm tỷ lệ cao nhất là 46,2%. Hội chứng thận hư chiếm tỷ lệ ít hơn 16,9%. Các bệnh khác chiếm tỷ lệ gần tương đương nhau như Lupus ban đỏ, viêm da, viêm tiểu phế quản, Scholein - Henoch, hen phế quản....

Bảng 2. Phân bố bệnh nhân theo thời gian điều trị glucocorticoid

Thời gian điều trị	Số lượng	Tỷ lệ (%)
≤ 10 ngày	2	3,1
10 - ≤30 ngày	24	36,9
>30 ngày	39	60,0
Tổng số	65	100

Nhận xét: Đa số bệnh nhân có thời gian điều trị glucocorticoid kéo dài > 30 ngày chiếm 60,0%.

Bảng 3. Phân bố bệnh nhân theo loại glucocorticoid thường dùng

Loại thuốc	Số lượng	Tỷ lệ (%)
Prednisolone	40	61,6
Dexamethasone	15	23,0
Betamethasone	12	18,5
Methylprednisolone	9	13,9
Khác	8	12,3

Nhận xét: 3 loại thuốc hay dùng là prednisolone, dexamethasone, betamethason. Đa số bệnh nhân dùng prednisolone 61,6%, sau đó là dexamethasone (23,0%).

Bảng 4. Liều dùng hàng ngày

Liều dùng hàng ngày	Số lượng	Tỷ lệ (%)
<5mg/ ngày	7	10,8
5 - 7,5mg/ ngày	20	30,8
>7,5mg/ ngày	38	58,5
Tổng số	65	100
Trung vị (min - max)	8,5mg (1,3mg - 73,0mg)	

Nhận xét: Liều dùng hàng ngày chủ yếu là >7,5mg/ngày chiếm tỷ lệ cao nhất 58,5%, liều thấp (<5mg) chiếm tỷ lệ thấp nhất 10,8%. Liều dùng thấp nhất là 1,3mg, cao nhất là 73mg.

Bảng 5. Đường dùng glucocorticoid

Đường dùng	Số lượng	Tỷ lệ (%)
Uống	60	92,3
Nhỏ mũi	9	13,9
Tiêm	7	10,7
Bôi	4	6,2
Xịt	4	6,2

Nhận xét: Bệnh nhân sử dụng thuốc glucocorticoid bằng đường uống chiếm tỷ lệ cao nhất 92,3%.

4. BÀN LUẬN

Trong thời gian nghiên cứu từ 01/8/2017 đến 31/7/2018 có 65 bệnh nhân được chẩn đoán hội chứng Cushing do thuốc, trong đó tỷ lệ nam/nữ là 1,6/1.

Từ khi glucocorticoid được áp dụng vào điều trị, glucocorticoid đã được chứng minh tác dụng điều trị trong nhiều bệnh khác nhau. Trong nghiên cứu này glucocorticoid đã được dùng cho một số bệnh như hội chứng thận hư, Lupus ban đỏ hệ thống, bệnh hô hấp, bệnh tai mũi họng, xuất huyết giảm tiểu cầu. Trong đó số bệnh nhân có biểu hiện Cushing mắc các bệnh về đường hô hấp (viêm mũi, viêm họng, viêm tiểu phế quản, hen phế quản) là chủ yếu chiếm tỷ lệ là 50,8%, hội chứng thận hư là 16,9% (Bảng 1). Kết quả này tương tự như nghiên cứu của Van Staa năm 2000 về sử dụng corticoid đường uống tại Anh, trong đó bệnh hô hấp là bệnh được ghi nhận nhiều nhất là 40%, bệnh khớp là 19,3% [5].

Nghiên cứu có tỷ lệ bệnh nhân sử dụng glucocorticoid trong các bệnh tai mũi họng cao và nhất là sử dụng trong các trường hợp viêm mũi họng là cao nhất, do một bộ phận không nhỏ các gia đình khi thấy con chảy mũi, ho, khò khè đã tự ý ra hiệu thuốc mua thuốc hoặc tự ý dùng thuốc theo đơn cũ không theo chỉ định trong thời gian vài ngày hoặc hàng tháng. Cũng có một số trường hợp do các bác sĩ chỉ định, tuy không dùng thuốc liên tục nhưng bệnh nhân vẫn có biểu hiện Cushing. Theo chúng tôi, ngoài lý do hấp thu chậm và thời gian tồn tại kéo dài của một số thuốc thì việc sử dụng thuốc không theo chỉ định cũng có thể làm tăng tỷ lệ xuất hiện hội chứng Cushing cùng các tác dụng không mong muốn.

Trong nghiên cứu thời gian điều trị của bệnh nhân ngắn nhất là 10 ngày, dài nhất là 5,5 năm. Số bệnh nhân điều trị glucocorticoid kéo dài > 30 ngày chiếm tỷ lệ cao nhất 60% (Bảng 2). Điều này cho thấy bệnh nhân sử dụng glucocorticoid kéo dài thì biểu hiện hội chứng Cushing cao hơn, kết

quả nghiên cứu này phù hợp với nghiên cứu của Hà Lương Yên [6].

Schweizer và cộng sự báo cáo một trường hợp dùng 200mg triamcinolone acetonide. Tác giả thấy hội chứng Cushing tồn tại hơn 6 tháng trong khi Triamcinolone acetonide vẫn còn định lượng được trong máu sau khi ngừng thuốc ít nhất là 80 ngày và thời gian bán hủy của triamcinolone acetonide là 33 ngày. Schweizer cho rằng khi dùng triamcinolone acetonide quá liều trong một thời gian ngắn thì thuốc này sẽ tồn tại kéo dài do hấp thu chậm so với liều điều trị [7]. Đây có lẽ là lý do làm xuất hiện và tồn tại lâu dài của hội chứng Cushing.

Bệnh nhân dùng chủ yếu 3 loại thuốc như prednisolone, dexamethasone, betamethason. Đa số bệnh nhân dùng prednisolone (61,6%), sau đó là dexamethasone (23,0%). Điều này có lẽ do prednisolone là thuốc phổ biến, có tác dụng tốt và rẻ tiền nên là lý do lựa chọn cho cả bác sĩ và bệnh nhân.

Nghiên cứu Huscher D và cộng sự năm 2009 thấy rằng với mức liều thấp hơn 7,5mg prednisolone/ngày một số bệnh nhân vẫn có biểu hiện Cushing và một số các tác dụng không mong muốn khác, điều này trái với quan niệm trước đây là với liều nhỏ không gây biểu hiện Cushing. Tác giả cho rằng với mức liều dùng như vậy vẫn nhiều hơn nhu cầu sinh lý của cơ thể mà tuyến thượng thận sản xuất ra và khó có thể suy diễn từ glucocorticoid nội sinh sang glucocorticoid ngoại sinh do độ sinh khả dụng, mức gắn protein, dược động học là khác nhau [3].

Nghiên cứu của Huscher D cũng cho thấy rằng liều càng tăng thì bệnh nhân có biểu hiện Cushing, vết bầm máu, da mỏng, rối loạn giấc ngủ cũng tăng theo [3]. Trong nghiên cứu tỷ lệ bệnh nhân sử dụng liều cao >7,5mg chiếm tỷ lệ cao nhất 58,5%, liều thấp < 5mg chiếm tỷ lệ thấp nhất 10,8% (Bảng 4), điều này cho thấy bệnh nhân sử dụng liều cao biểu hiện hội chứng Cushing cao hơn, kết quả nghiên cứu này tương tự với kết quả của Huscher D và cộng sự năm 2009 [3].

Một số bệnh nhân xuất hiện hội chứng Cushing sau một tháng điều trị tại bệnh viện như xuất huyết giảm tiểu cầu và hội chứng thận hư. Điều này có lẽ là do những bệnh nhân được dùng glucocorticoid liều cao nên dễ xuất hiện hội chứng Cushing hơn. Điều này cho thấy hội chứng Cushing có thể gặp tại cơ sở y tế do đó cần cần nhắc kỹ khi dùng liều cao.

Số bệnh nhân sử dụng glucocorticoid bằng đường uống chiếm tỷ lệ cao nhất (Bảng 5). Kết quả này tương tự như kết quả nghiên cứu của Van Staa năm 2000 về sử dụng corticoid đường uống tại Anh [5]. Phần lớn bệnh nhân trong nghiên cứu sử dụng thuốc bằng đường uống cũng có lẽ là do trong nghiên cứu số bệnh nhân mắc các bệnh khi phải điều trị đều sử dụng glucocorticoid đường uống như hội chứng thận hư, bệnh đường hô hấp.

Có 2 bệnh nhân chỉ điều trị neomidexa 1 tháng, xuất hiện hội chứng Cushing, kết quả nghiên cứu này cũng tương tự các báo cáo ca bệnh của Oluwayemi I.O năm 2014 và Van den Berg S.A.A năm 2017 [8].

5. KẾT LUẬN

Sử dụng glucocorticoid kéo dài, liều cao gây ra nhiều tác dụng không mong muốn hơn so với sử dụng glucocorticoid thời gian ngắn, liều thấp.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Azizi F, Jahed A, Hedayati M, et al (2008). Outbreak of exogenous Cushing's syndrome due to unlicensed medications. *Clin Endocrinol (Oxf)*, 69 (6), 921-925.
2. Tempark T, Phatarakijirund V, Chatproedprai S, et al (2010). Exogenous Cushing's syndrome due to topical corticosteroid application: case report and review literature. *Endocrine*, 38 (3), 328-334.
3. Huscher D, Thiele K, Gromnica-Ihle E, et al (2009). Dose-related patterns of glucocorticoid - induced side effects. *Ann Rheum Dis*, 68 (7), 1119-1124.

4. Aron D.C (2001). Glucocorticoids and Adrenal androgen. Basic and clinical Endocrinology, 6th ed, McGraw-Hill, pp. 373-374.

5. Van Staa T. P, Leufkens H. G, Abenhaim L, et al (2000). Use of oral corticosteroids in the United Kingdom. Qjm, 93 (2), 105-111.

6. Hà Lương Yên (2004). Nhận xét đặc điểm lâm sàng và cận lâm sàng của hội chứng Cushing do dùng glucocorticoid. Luận văn Thạc sĩ y học, Trường Đại học Y Hà Nội.

7. Schweitzer D. H, Le-Brun P. P, Krishnaswami S, et al (2000). Clinical and pharmacological aspects of accidental triamcinolone acetonide overdose: a case study. Neth J Med, 56 (1), 12-16.

8. Van Den Berg S. A. A, Van't Veer N. E, Emmen J. M. A, et al (2017). Fluticasone furoate induced iatrogenic Cushing syndrome in a pediatric patient receiving anti-retroviral therapy. Endocrinol Diabetes Metab Case Rep, 2017.