Nguyên tắc sử dụng Glococorticoid

ThS. DS. Trần Thị Thu Hằng

*Đại học Y Dược TP. HCM*

I. MỞ ĐẦU

Glucocorticoid (GC) là hormon vỏ thượng thận có vai trò quan trọng duy trì chuyển hóa năng lượng và duy trì huyết áp. Sự thiếu GC sẽ dẫn đến các rối loạn nghiêm trọng như suy nhược, hạ đường huyết, sốc và có thể tử vong nếu không điều trị tích cực.

Người ta dựa vào công thức của hydrocortisol – một chất GC thiên nhiên do vỏ thượng thận bài tiết để sản xuất rất nhiều GC tổng hợp dùng cho mục đích kháng viêm và các bệnh liên quan đến cơ chế miễn dịch, đưa glucocorticoid lên hàng thuốc được sử dụng nhiều nhất trên thế giới. Có điều không may là để đạt được tác dụng kháng viêm và ức chế miễn dịch thì phải dùng liều cao hơn liều sinh lý rất nhiều. Điều này gây trở ngại cho việc sử dụng glucocorticoid vì thuốc này chủ yếu trị triệu chứng nên việc tăng liều chẳng những không chữa khỏi bệnh mà còn tăng độc tính, có khi còn tạo ra bệnh mới, thậm chí còn trầm trọng hơn các bệnh mà GC hướng tới trị liệu (chẳng hạn gây bệnh Cushing do quá liều GC). Vì vậy để giải quyết khó khăn nêu trên ta cần sử dụng GC một cách hợp lý.

# III. ĐIỀU HÒA BÀI TIẾT GLUCOCORTICOID TRONG CƠ THỂ

Sự bài tiết GC của vỏ thượng thận chịu sự điều khiển của trục dưới đồi – tuyến yên.

Khi mức cortisol trong máu giảm là yếu tố gây tiết CRH (vùng dưới đồi), đến lượt CRH gây tiết ACTH (tuyến yên) ACTH kích thích vỏ thượng thận phát triển và bài tiết cortisol.

Khi mức cortisol trong máu tăng là yếu tố ức chế vùng dưới đồi và tuyến yên làm ngưng tiết CRH và ACTH. Đó là cơ chế feedback nhằm giữ mức hormon ổn định.

Mỗi ngày cơ thể tiết độ 15-25 mg cortisol, khi có stress lượng này tăng gấp 2-3 lần, thậm chí đến mười lần so với bình thường. Vì vậy, khi ta đưa GC vào cơ thể trong thời gian dài theo cách nào đó làm duy trì nồng độ GC huyết bằng hoặc trên mức sinh lý sẽ ức chế tiết CRH và ACTH gây teo vỏ thượng thận.

Về nhịp bài tiết ngày đêm, cortisol trong máu tăng từ 4 giờ sáng đạt tới mức cao nhất lúc 8 giờ sáng, sau đó giảm đến 12 giờ đêm là thấp nhất. Vậy tuyến thượng thận “ngủ” về đêm, nếu ta uống thuốc vào buổi chiều tối tuyến thượng thận bị ức chế suốt ngày và nếu tình trạng ấy kéo dài nhiều ngày sẽ gây suy teo vỏ thượng thận.Vì vậy, khi sử dụng GC kéo dài chỉ nên uống vào buổi sáng hoặc dùng thuốc cách ngày.

**III. TÁC DỤNG SINH LÝ CỦA GLUCOCORTICOID**

**A. Tác dụng chuyển hóa:**

“GC” làm tăng đường huyết lúc đói để đảm bảo cung cấp glucose cho não, tim nhờ các tiến trình sau:

- Ở ngoại biên: GC làm giảm sử dụng glucose, làm tăng thoái hóa protein (ở cơ) và lipid (mô mỡ) lúc đói, qua đó cung cấp acid amin và glycerol cho sự tân tạo glucose ở gan.

- Ở gan: kích thích gan thành lập glucose từ acid amin và glycerol, đồng thời tích trữ glucose dạng glycozen.

Như vậy, GC đã giúp tiết kiệm năng lượng ở các mô ngoại biên để dành năng lượng cho các cơ quan trung tâm như não và tim trong trưỡng hợp cần tăng khẩn cấp lượng glucose cho các cơ quan này.

Nhưng nếu điều trị lâu dài sẽ gây tăng đường huyết (có thể gây tiểu đường) và teo cơ do thoái hóa protein.

Ở mô mỡ, làm tăng thoái hóa ‘triglycerid’ (thông qua tăng tác dụng của catecholamin hoặc của AMP vòng) và tăng tổng hợp triglycerid (thông qua tác dụng tăng insulin do tăng đường huyết) nhưng tăng tổng hợp triglycerid ưu thế hơn nên kết quả là tăng dự trữ mỡ, nhưng có sự tái phân phối mỡ không đồng đều: mỡ tích tụ ở xương đòn, sau cổ gọi là gù trâu (*buffalo hump*) và mặt làm mặt bệnh nhân đầy đặn như mặt trăng tròn (*moon face*) nhưng lại mất mỡ ở chi. Sự tái phân phối mỡ kiểu đó thấy rõ rệt ở người bệnh Cushing mà cơ chế hiện nay vẫn chưa được giải thích rõ ràng.

Các GC tác dụng lên cân bằng điện giải thông qua ‘receptor’ của ‘mineralocorticoid’ (tăng giữ Na+ và H2O, tăng bài tiết K+) và receptor của GC (tăng lọc cầu thận, ức chế tổng hợp và bài tiết vasopressin làm tăng bài tiết muối và nước qua thận). Các GC có chứa fluor như dexamethason không tác dụng trên receptor mineralocorticoid nên không gây giữ muối và nước.

**B. Tác dụng trên máu:**

GC ít ảnh hưởng trên sự tạo hồng cầu ở liều sinh lý nhưng lại làm tăng hồng cầu ở liều cao (khi bị hội chứng Cushing) và giảm hồng cầu trong hội chứng Addison. Làm tăng bạch cầu, giảm sự tạo lympho bào và giảm hoạt động của bạch cầu (giảm sự thoát bạch cầu ra khỏi mạch), giảm sự di chuyển của bạch cầu tới tổ chức viêm.

Các tác dụng này được dùng để điều trị ung thư bạch cầu hoặc làm tăng nhanh lượng hồng sau xạ trị hoặc hóa trị liệu ung thư.

**C. Tác dụng chống viêm và ức chế miễn dịch:**

- GC chống lại các biểu hiện của quá trình viêm dù do bất kỳ nguyên nhân gì (cơ học, hóa học, nhiễm khuẩn, tia xạ, miễn dịch), đó là do GC:

∙ Làm giảm tác dụng hoặc ức chế các chất trung gian gây viêm như các cytokin (interleukin, TMF, GM-CSF) ecosanoid (Prostaglandin, leukotrien) giảm phóng thích histamin từ tế bào mast.

∙ Làm giảm sự tập trung của bạch cầu tại ổ viêm như neutrophil, đại thực bào và giảm cả hoạt tính của các bạch cầu này.

- GC còn làm giảm chức năng của nguyên bào sợi, do đó làm giảm sản xuất collagen và glycosaminglycan do đó giảm sự hình thành mô liên kết. Điều này góp phần ức chế quá trình viêm mạn tính nhưng cũng làm chậm lành vết thương.

- Đối với tác dụng ức chế miễn dịch, GC làm:

∙ Giảm sản sinh kháng thể (immunoglobulin).

∙ Giảm các thành phần bổ thể trong máu.

Nhờ các tác dụng trên mà GC chữa đựơc phản ứng quá mẫn, kháng viêm, nhưng điều đó làm mất đi đáp ứng viêm có tính chất bảo vệ, làm giảm khả năng đề kháng nên dễ nhiểm khuẩn, nhiễm nấm.

Sự giảm tạo collagen được ứng dụng để trị sẹo lồi và ngăn cản sự phát triển của tổ chức sừng trong một số bệnh về da nhưng làm chậm tiến trình lành vết thương.

**D. Các tác dụng khác:**

Kích thích thần kinh, tăng tiết dịch vị, gây ra tăng huyết áp thường xảy ra khi dùng liều cao.

**IV. CHỈ ĐỊNH**

**A.** **Điều trị thay thế khi thiếu hormon:**

**1.** **Suy thượng thận mạn tính:**

**a.** **Suy thượng thận nguyên phát** (*primary adrenal insufliciency*):

Do rối loạn chức năng vỏ thượng thận vì vậy thiếu cả GC và mineralocorticoid cần bổ sung cả hai. Để điều trị duy trì dùng corticosticoid thiên nhiên ở liều sinh lý như hydrocortison (cortisol) từ 20 – 30 mg/ngày cho người lớn. Để giống nhịp bài tiết sinh lý nên dùng buổi sáng 2/3 liều (20mg) và buổi chiều 1/3 liều (10mg). Ở liều này hydrocortison có tính giữ muối và giữ nước vừa phải. Tuy nhiên, hầu hết bệnh nhân đều cần được bổ sung thêm mineraloriticoid để duy trì cân bằng Na+ và K+. Loại mineralocorticoid được lựa chọn là fludrocortison 0,05 – 0,2 mg/ngày.

Có thể dùng GC tổng hợp như prednison nhưng lúc đó sự dùng kèm mineralocorticoid càng cần thiết hơn vì prednisolon có tính mineralocorticoid kém hơn hydrocortison.

Không được dùng GC có tác dụng dài như dexamethason vì không duy trì được nhịp bài tiết ngày đêm của GC như loại tác dụng ngắn. Điều này ít hệ trọng với người lớn nhưng rất quan trọng với trẻ em vì các thuốc tác dụng dài sẽ gây chậm lớn cho trẻ em nên với trẻ em càng nên chọn loại có tác dụng ngắn.

Trên lâm sàng, nếu duy trì được thể trạng, năng lượng và cảm giác dễ chịu là đã dùng liều thích hợp.

**b.** **Suy thượng thận thứ phát** (secondary adrenal insufliciency):

Là loại suy thượng thận do rối loạn ở tuyến yên chứ không phải ở võ thượng thận. Cũng trị bằng GC theo cách như suy thượng thận nguyên phát, ngoại trừ không cần thêm mineralocorticoid (vì mineralocorticoid do hệ ‘renin’ điều hòa bài tiết).

**2. Suy vỏ thượng thận cấp tính:**

Với các triệu chứng lâm sàng là cạn dịch cơ thể trụy tim mạch, kèm rối loạn chuyển hóa như tăng K+ huyết, nhiễm acid, giảm đường huyết.

Lập tức dùng GC liều cao như IV hydrocortison hemisuccinat 100mg mỗi 6 giờ phối hợp với tiêm truyền nước muối sinh lý và glucose để hồi phục thể tích mạch. Nếu cung cấp đủ nước và chất điện giải thì không cần thêm mineralocorticoid. Nếu đã kiểm soát được tình trạng cấp thì giảm liều GC tiêm trên tĩnh mạch để chuyển sang điều trị duy trì bằng đường uống. Nếu các bệnh nhân này phải trải qua giải phẫu thì trước giải phẫu 1 ngày phải uống 2 – 3 lần liều bình thường. Vào ngày giải phẫu IV hydrocortison 50 – 100 mg mỗi 4 – 6 giờ, nhớ theo dõi lượng dịch và chất điện giải cẩn thận. Khi bệnh nhân đã hồi phục thì giảm từ liều IV về liều uống trong vài ngày.

**B.** **Các chỉ định khác ngoài mục đích thay thế:**

**1.** **Kháng viêm và điều trị theo cách ức chế miễn dịch:**

- Hen suyễn (dạng xông hít hoặc tác dung toàn thân trong ca nặng).

- Chống viêm tại chỗ: mắt, da, mũi (viêm kết mạc do dị ứng, eczema, viêm mũi).

- Quá mẫn: dị ứng nặng do thuốc hay do nọc độc côn trùng.

- Các bệnh có viêm và các phản ứng tự miễn: viêm khớp dạng thấp và các bệnh thuộc về mô liên kết khác, bệnh viêm ruột, vài dạng thiếu máu tiêu huyết, ban đỏ giảm bạch cầu vô căn.

- Chống thải ghép cơ quan.

**2.** **Bệnh ung thư:**

Phối hợp với thuốc gây độc tế bào để trị các bệnh ác tính: bệnh Hodgkin, bệnh bạch cầu lympho cấp.

∙ Bệnh phù não ở bệnh nhân bị di căn, hoặc bị khối u não nguyên phát (dùng dexamethason).

∙ Là thành phần trị nôn do hóa trị liệu ung thư.

Nếu dùng GC để chống viêm và ức chế miễn dịch thì tất cả tác dụng chuyển hóa của GC là các tác dụng phụ không mong muốn.

# V. TÁC DỤNG PHỤ VÀ CÁCH KHẮC PHỤC

**A. Trên sự phát triển của trẻ em**

Sử dụng GC liều cao trong thời gian dài sẽ ức chế chiều cao của trẻ em do GC ức chế tác dụng làm phát triển xương và sụn của somatomadin C (somatomadin C là tác nhân gây phân bào do gan, nguyên bào sợi và mô ngoại biên bài tiết dưới ảnh hưởng của GH).

Để giảm hậu quả của tác dụng này nên hạn chế việc kê đơn GC cho trẻ em. Nếu phải dùng thì dùng liều thấp có hiệu quả và trong thời gian ngắn nhất. Khi phải dùng kéo dài thì dùng kiểu điều trị liều cao cách ngày thay cho cách dùng hằng ngày để giảm ức chế tuyến thượng thận, tuyến sinh dục và tuyến giáp. Khuyến khích trẻ em chơi thể dục, thể thao, ăn nhiều chất đạm và calci.

**B. Loãng xương**

Ở liều sinh lý GC có tác dụng tích cực trên chuyển hóa calci và xương, nhưng ở liều điều trị và dùng kéo dài sẽ gây mất xương. Có đến 30-50% bệnh nhân bị gãy xương không có chấn thương khi sử dụng GC liều cao và kéo dài. Đó là do GC làm tăng tiêu xương (tăng chức năng hủy cốt bào) là tác dụng phức tạp và có liên quan đến liều dùng. Tác dụng tăng chức năng hủy cốt bào là gián tiếp thông qua sự tăng bài tiết PTH được kích thích bởi sự giảm calci huyết. Tác dụng mất xương còn được tăng cường do GC làm giảm mức Ca2+ huyết thông qua cơ chế làm giảm hấp thu calci ở ruột và tăng bài xuất calci qua nước tiểu. Sự mất xương nhanh nhất là ở 6-12 tháng đầu sử dụng GC và trở về mức như người không dùng thuốc trong 1-2 năm. Sự mất xương thường dẫn đến gãy xương đối với bệnh nhân có tỉ trọng xương thấp vào thời điểm khởi đầu dùng GC. Người già và phụ nữ sau mãn kinh có nguy cơ gãy xương cao. Tất cả xương đều bị ảnh hưởng, đặc biệt là xương sườn và xương sống. Liều prednison≥7.5mg/ngày có khả năng gây mất xương cho tất cả các bệnh nhân, nam và nữ bị ảnh hưởng như nhau.

Đường xông hít (inhale) trong thời gian dài có lẽ gây mất xương tối thiểu, trừ khi dùng liều lớn. Có sự hoại tử xương không do nhiễm khuẩn và teo cơ là tác dụng phụ nguy hiểm nhất do GC. Thường xảy ra ở đầu xương cánh tay hay đầu xương đùi, gây đau dữ dội và giảm cử động.

Để giảm thiểu tai biến gãy xương do GC nên giảm liều đến mức thấp nhất nếu có thể và giảm thời gian sử dụng thuốc. Sử dụng thuốc cách ngày dường như không làm giảm sự mất xương.

Thay đổi nếp sống, bỏ thuốc lá, tránh uống nhiều rượu, không khiêng vác nặng, tập thể dục đều đặn (30-60phút/ngày).

Bổ sung calci trong thời gian dùng thuốc 1000 mg/ngày, vit D 400 đơn vị/ngày. Điều trị thay thế estrogen cho phụ nữ sau mãn kinh nếu không có chống chỉ định. Trong trường hợp loãng xương có thể điều trị bằng Calcitonin và bisphosphat.

Nên theo dõi tỉ trọng xương cho tất cả các bệnh nhân dùng GC sau 6 tháng sử dụng GC.

**C. Suy vỏ thượng thận do thuốc**

Yếu tố quan trọng nhất gây suy vỏ thượng thận là thời gian điều trị. Ngoài ra, còn tùy GC, liều dùng, thời gian bán hủy, đường hấp thu của GC. Đường tiêm chích gây ức chế mạnh, kế đến là đường uống, sau cùng là dạng tác dụng tại chỗ. Thuốc có tác dụng ngắn như prednison dùng dưới 5 mg/ngày ít gây ức chế vỏ thượng thận hơn các thuốc có thời gian tác dụng dài như dexamethason. Chia nhỏ liều (3-4 lần/ngày) gây suy vỏ thượng thận hơn dùng liều duy nhất. Dùng thuốc buổi sáng ít gây suy vỏ thượng thận hơn lúc đi ngủ. Nên nhớ cần 2-3 tháng để tuyến yên đáp ứng trở lại và 6-9 tháng, thậm chí 1 năm sau mức cortisol mới trở về mức bình thường.

Vì vậy dù dùng liều thấp nhưng kéo dài nhiều tháng vẫn phải giảm liều trước khi ngưng điều trị. Ngoài ra, phải kiểm soát các bệnh nhân dùng thuốc kéo dài không chỉ trong thời gian điều trị mà phải kéo dài một năm sau khi ngưng thuốc. Trong suốt thời gian đó, tuyến thượng thận chưa tiết đủ hormone để chống đỡ với stress mạnh như chấn thương, phẫu thuật nên cần bổ sung GC trong các trường hợp đó để tránh suy vỏ thượng thận nặng.

Nếu sử dụng thuốc dưới 2-3 tuần có thể ngừng thuốc đột ngột. Nếu sử dụng thuốc lâu hơn thì ngưng thuốc từ từ là điều bắt buộc để vỏ thượng thận hoạt động lại trước khi ngừng thuốc hẳn. Cần lưu ý là các chế phẩm dùng ngoài, đặc biệt là các chế phẩm phóng thích chậm có lượng thuốc hấp thu vào máu đáng kể có thể gây ức chế trục dưới đồi tuyến yên như đường toàn thân nên phải giảm liều từ từ. Sự giảm liều đột ngột hoặc giảm liều quá nhanh sẽ làm cho bệnh nhân mệt mỏi, buồn nôn, ói mửa, chán ăn, đột quỵ, đau đầu, đau khớp, hạ huyết áp, hạ đường huyết, làm trầm trọng thêm bệnh qua trung gian miễn dịch.

Sự dùng thuốc cách ngày làm giảm độc tính do corticoid, làm hồi phục chức năng   
trục dưới đồi – tuyến yên, làm giảm nguy cơ nhiễm khuẫn, nguy cơ chậm phát triển ở trẻ em. Cách sử dụng GC cách ngày phù hợp với bệnh nhân lupus ban đỏ, hen suyễn, viêm màng mạch nhỏ, không phù hợp với các dạng nặng như chống thải ghép thận, rối loạn máu, bệnh ác tính. Không có một qui tắc nào để chuyển từ chế độ liều hằng ngày sang chế độ liều cách ngày ngoại trừ sự giảm liều chậm và theo dõi bệnh nhân chặt chẽ đến khi đạt được liều có hiệu lực thấp nhất thì chuyển sang chế độ liều cách ngày. Cần cho bệnh nhân mang thẻ bài nhận diện bệnh và hướng dẫn cách chống stress. Khi dùng liều cách ngày thì uống 1 liều duy nhất vào buổi sáng (8-9h) là lúc hormone bài tiết theo nhịp sinh lý cao nhất nên ít ức chế trục dưới đồi tuyên yên hơn là chia liều nhỏ, uống vào buổi tối.

Trong 6 tháng đầu ngừng corticoid sau một đợt điều trị dài (hơn 2-3 tuần) với liều dược lý (prednison hay chất tương đương trên 7,5mg/ngày) nếu có stress thì phải bổ sung theo cách sau:

∙ Stress nhẹ (giải phẫu nhẹ): Hydrocortison 100 mg x 2-3 lần/ngày

∙ Stress nặng: Hydrocortison 400- 500mg/ngày

Sau khi qua khỏi cơn cấp phải dùng liều sinh lý thêm 4 tuần nữa.

**D. Bệnh Cushing do thuốc**

Khi sử dụng GC kéo dài sẽ gây bệnh Cushing như khi có khối u ở vỏ thượng thận. Trong trường hợp đó phải ngừng thuốc theo qui tắc giảm liều từ từ.

**E. Loét dạ dày tá tràng**

Bệnh loét dạ dày tá tràng ít liên quan đến GC, nhưng khi phối hợp với kháng viêm không steroid thì tai biến cao hơn. Vì vậy, không cần phải phòng ngừa bằng kháng histamin.

**F. Các tai biến khi sử dụng dạng thuốc tại chổ**

1. Trên mắt:

- Gây tăng nhãn áp (thường do dạng thuốc nhỏ mắt): Thường xảy ra ở người cận thị hay tiểu đường.

- Đục nhân mắt: Vì vậy, cần khám mắt định kỳ trong thời gian sử dụng GC. Không được nhỏ mắt các chế phẩm chứa GC khi bị nhiễm virus hoặc nấm. Cần thận trọng với bệnh nhân nhiễm herpes simplex mắt vì có thể gây thủng giác mạc.

2. Miệng:

Dùng GC dạng xịt gây nhiễm nấm Candida ở miệng, ho, khó phát âm và khàn tiếng. Để khắc phục nên chọn ống bơm thuốc có kèm thiết bị phụ để thuốc không lắng đọng ở miệng. Nhắc bệnh nhân súc miệng sau khi dùng thuốc để tránh tác dụng phụ nói trên.

3. Dạng thuốc bôi trên da:

*a. Chỉ định:* GC được dùng trị bệnh về da như vẩy nến, eczema, bỏng da do mặt trời hay do nhiệt, lichen (lỡ da), viêm da dị ứng…Đó là do các tác dụng như chống viêm, chống ngứa do dị ứng, giảm ban đỏ, ức chế sự phân chia tế bào da và biểu bì.

*b. Độc tính:*

- Tác dụng phụ trên hệ thống do GC mạnh, bôi ngoài da:

∙ Ức chế trục dưới đồi tuyến yên

∙ Hội chứng Cushing do thuốc

∙ Chậm tăng trưởng

- Tác dụng phụ tại chỗ do GC bôi ngoài da:

∙ Teo da (thường gặp ở mặt và quanh miệng)

∙ Mỏng da

∙ Da ửng đỏ hoặc có nhiều vết lằn

∙ Có vết bầm và giãn mạch

∙ Làm trầm trọng trứng cá đỏ (Rosacea)

∙ Mất sắc tố da từng phần

∙ Che đậy nhiễm khuẫn và xuất hiện nấm da

- Có sự miễn dịch nhanh (tachyphylaxis): Tức là lúc đầu đáp ứng với GC bôi tại chỗ, sau đó không đáp ứng và tái phát bệnh nhưng thay chất khác lại có hiệu quả, có lời khuyên là nên sử dụng thuốc yếu nhất. Các thuốc có tiềm lực cao nhất như clobetasol17-propionat 0.05%, Halcinoid nên dùng cho các trường hợp khó chữa (keloid, sẹo lồi, các dạng lichen khó chữa).

- Các GC bôi tại chỗ có tiềm lực mạnh gây giảm bệnh nhanh nhưng tái phát nhanh hơn các trị liệu khác. Ngoài ra, khi tái phát trở lại thì nặng hơn tổn thương ban đầu.

*c. Chống chỉ định:*

- Không được dùng trong các dạng ngứa không phải do viêm vì GC không phải là thuốc chống ngứa.

- Không được dùng chữa mụn vì có thể gây những tác dụng phụ có hại.

- Không được dùng trị trứng cá đỏ, nấm da.

- Không được dùng bôi chỗ trầy xước.

*d. Chọn chế phẩm:*

- Dựa vào độ mạnh yếu của chế phẩm:

∙ Loại rất mạnh: chỉ nên dùng trong thời gian ngắn và bôi ở diện hẹp với một số bệnh như sẹo lồi, vẩy nến, lupus lichen.

∙ Loại trung bình, yếu: thích hợp cho trẻ em, cho các vùng da mặt hoặc với người lớn có tổn thương rộng.

- Dạng bào chế:

∙ Thuốc mỡ (ointment): Là dạng thuốc có thể chất mềm, chứa các tá dược thân dầu như vaselin, lanolin, mỡ, sáp; thích hợp cho các vùng da khô, sần sùi, sừng hóa, mạn tính như vẩy nến, không thích hợp cho vùng nách và háng.

∙ Dạng kem (cream): Có thể chất mềm, mịn với các tá dược là các nhũ tương chứa một lượng chất lỏng đáng kể; thích hợp cho các vết thương chảy nước, cấp tính.

∙ Lotion, kem, gel: dùng cho nơi có lông, tóc.

- Sẽ có sự hấp thu GC bôi trên da vào hệ thống đối với các thuốc có tiềm lực rất mạnh (betamethason dipropionat, Clobetasol dipropionat, diflorason diacetat và halobetasol propionat), nồng độ thuốc cao, dạng thuốc mỡ, tá dược là urê hoặc difluorometylornithin, đặt thuốc trên vùng da mỏng hay da bị tổn thương, sử dụng dạng băng kín (occlussion dressing), sử dụng thuốc liên tục.

- Hạn chế bôi thuốc kéo dài, không tự ý dùng thuốc là biện pháp tốt nhất để giảm các tác dụng phụ do bôi thuốc trên da.

***Phân loại một số Glucocorticoid dùng ngoài dựa trên tiềm lực:***

(Tiềm lực giảm từ nhóm 1→ nhóm 7)

|  |
| --- |
|  |

**VI. CÁC NGUYÊN TẮC CHUNG ĐỂ SỬ DỤNG GLUCOCORTICOID**

1. Corticoid chủ yếu làm giảm triệu chứng, ít khi chữa khỏi bệnh (trừ điều trị thay thế, bệnh bạch cầu lympho và hội chứng hư thận). Vì vậy, mục đích của điều trị bằng GC chỉ để đạt được sự giảm bệnh có thể chấp nhận được, không nên đòi hỏi một sự khỏi bệnh hoàn toàn.

2. Liều dùng phụ thuộc chỉ định, đường dùng thuốc, mức độ nặng nhẹ của bệnh

Một cách tổng quát, nếu mục đích sử dụng corticoid chỉ để làm giảm đau và các triệu chứng khó chịu không phải ca nguy cấp thì liều khởi đầu phải nhỏ rồi tăng dần cho đến khi đạt yêu cầu giảm đau hay giảm khó chịu có thể chấp nhận được. Trái lại, khi cần điều trị các ca đe dọa tính mạng nên dùng liều lớn lúc khởi đầu để lập tức dập tắt cơn bệnh, nếu chưa đạt đến kết quả mong muốn thì phải tăng liều 2-3 lần. Sau khi bệnh được kiểm soát phải giảm liều và luôn theo dõi tình trạng bệnh nhân cẩn thận, chẳng hạn trị suy vỏ thượng thận cấp. Để ức chế miễn dịch thì dùng liều cao hầu giảm tổn thương mô như prednison (hoặc chất tương đương, 0.6- 1 mg/kgx1-2 lần/ngày vào buổi sáng). Khi tình trạng bệnh đã ổn định thì dùng ngày 1 lần rồi nhanh chóng giảm liều. Sự giảm liều tùy từng người và tùy đáp ứng lâm sàng. Nếu giảm liều quá nhanh có thể làm trầm trọng thêm bệnh, nếu giảm liều quá chậm sẽ gia tăng các tai biến do corticoid.

Dùng GC tác dụng tại chỗ trực tiếp vào các mô mục tiêu (da, mắt, phổi, khớp xương) thuốc tập trung vào các mô mục tiêu nên liều dùng thấp hơn liều có tác dụng toàn thân nên ít gây tai biến nhất. Nhưng dạng thuốc tại chỗ cũng có thể gây tác dụng toàn thân tùy thuộc tiềm lực của thuốc, liều dùng dạng chế phẩm, kỹ thuật đặt thuốc và tình trạng chỗ da đặt thuốc.

3.Thời gian dùng thuốc

Một cách tổng quát, liều dùng càng lớn, thời gian sử dụng càng dài thì độc tính càng nặng.

Dùng liều cao trong thời gian ngắn (dưới 1 tuần cho các ca đe dọa tính mạng (hen suyễn cấp) làm giảm nhanh chóng các triệu chứng bệnh với ít tác dụng phụ. Dùng liều duy nhất tương đối lớn (Prednison 1-2 mg/kg) không gây tác dụng có hại mà còn giảm được bệnh. Nếu sử dụng thuốc trong thời gian dài ( >1 tuần) các tai biến sẽ tăng theo liều dùng và thời gian sử dụng.

4. Nếu sử dụng GC dưới 2-3 tuần có thể ngừng thuốc không cần giảm liều. Sử dụng thuốc lâu dài hơn thì phải giảm liều từ từ trước khi ngừng hẳn. Sự giảm liều phụ thuộc liều dùng, thời gian sử dụng, tình trạng bệnh nhân và các tác dụng có hại của thuốc. Cách hay nhất để ngừa suy vỏ thượng thận là dùng cách ngày, 1 liều duy nhất vào 8 giờ sáng.

5. Cần cân nhắc khi dùng thuốc trong thời kỳ mang thai. Các corticosteroid fluor hóa   
(fludrocortison, triamcinolon, betamethason, dexamethason) dễ dàng qua nhau thai nên cần được sử dụng thận trọng trong thời kỳ mang thai. Trẻ sơ sinh có tiếp xúc với corticosteroid fluor hóa cần được đánh giá về khả năng suy vỏ thượng thận.

6. Trong thời gian sử dụng GC cần có chế độ ăn thích hợp như ăn ít đường, mỡ, muối, nhiều ion kali và protid.

7. Tuổi tác, liều dùng, thời gian sử dụng, sự đáp ứng của bệnh nhân là yếu tố cần thiết để xác định các tác dụng có hại. Chẳng hạn như tăng huyết áp do corticoid hay xảy ra đối với người già và người suy nhược cơ thể. Các bệnh nhân bị bệnh mạn tính hoặc dinh dưỡng kém sẽ dung nạp kém với GC do giảm protein gắn với GC nên tăng lượng thuốc tự do vì thế nên tăng độc tính.

Bất cứ khi nào kê đơn GC cho người bệnh, bác sĩ phải cân nhắc giữa các tác dụng có lợi và các độc tính có thể xảy ra.

**Bảng so sánh các glucocorticoid chính (với hydrocortison là chất chuẩn)**

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| **Thuốc** | **Hoạt tính kháng viêm** | **Hoạt tính giữ muối** | **Thời gian**  **tác dụng**  **(đường uống)** | **Chú thích** |
| Hydrocortison (Cortisol) | 1 | 1 | Ngắn | Thuốc lựa chọn để điều trị thay thế và cấp cứu. |
| Cortisol | 0.8 | 0.8 | Ngắn | Rẻ tiền, chỉ có hoạt tính khi trở thành hydrocortison. Không dùng để kháng viêm vì hoạt tính mineralocorticoid cao. |
| Prednisolon | 4 | 0.8 | Trung bình | Thuốc lựa chọn để kháng viêm và ức chế miễn dịch. |
| Prednison | 4 | 0.8 | Trung bình | Chỉ có hoạt tính khi chuyển thành prednisolon. Được dùng để kháng viêm và ức chế miễn dịch. |
| Metyl prednisolon | 5 | Rất thấp | Trung bình | Được dùng để kháng viêm và ức chế miễn dịch. |
| Triamcinolon | 5 | Không có | Trung bình | Tương đối độc hơn các chất khác. Được dùng để kháng viêm và ức chế miễn dịch. |
| Dexamethason | 30 | Rất thấp | Dài | Được dùng trong kháng viêm và ức chế miễn dịch, đặc biệt khi ứ nước. Là thuốc lựa chọn để ức chế tiết ACTH. |
| Betamethasol | 30 | Không đáng kể | Dài | Dùng để kháng viêm và ức chế miễn dịch, đặc biệt khi có ứ nước. Được dùng để ức chế tiết ACTH. |

Chú thích: thời gian tác dụng ngắn : t1/2 =8 –12 giờ.

thời gian tác dụng trung bình: t1/2 = 12 –36 giờ.

thời gian tác dụng dài: t1/2 = 36 – 72 giờ.

|  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Ngày | Liều  Prednisolon | Ngày | Liều  Prednisolon | Ngày | Liều Prednisolon |
| 1  2  3  4  5 | 75  25  75  25  75 | 6  **7**  8  9  10 | 25  75  20  75  20 | 11  12  13  **14**  15 | 75  20  75  15 |

Dùng liều 75 mg, ngày uống ngày nghỉ.

Sau đó mỗi tuần giảm 2,5 mg cho đến liều tối thiểu có hiệu lực thì uống cách ngày với liều đó.