

CORTICOSTEROIDS TRONG NHIỄM KHUẨN HUYẾT: NHỮNG ĐIỀU CÒN TRANH CÃI

Lược dịch: NT HN

Khi Hench và các cộng sự lần đầu mô tả tác dụng của corticosteroid, họ không thể ngờ rằng vào thập niên thứ ba của thiên niên kỷ thứ ba, những thuốc này lại trở thành thuốc kháng viêm được kê đơn nhiều nhất trên toàn thế giới. Gần 3% dân số toàn cầu đã từng được điều trị corticosteroid, và đây cũng là trụ cột trong điều trị viêm khớp dạng thấp. Thế nhưng, liệu pháp corticosteroid trong nhiễm trùng huyết vẫn là chủ đề gây tranh cãi nhiều nhất, ngay cả sau hơn 80 thử nghiệm với tổng cộng 22.000 người tham gia.

Corticosteroid hoạt động như thế nào?

Cơ chế tác động của corticosteroid đã được làm sáng tỏ hơn nhờ những tiến bộ trong sinh học phân tử. Corticosteroid điều hòa sự tương tác giữa tế bào nền (stroma cells), đại thực bào và các tế bào miễn dịch lưu hành trong máu ở mọi giai đoạn của phản ứng viêm. Khi biểu mô bị tổn thương do vi sinh vật xâm nhập, trong vòng vài phút, các PAMPs/DAMPs sẽ kích hoạt đại thực bào gây phóng thích các chất trung gian gây viêm (vd: histamine, chemokine). Bước thứ hai diễn ra trong vài giờ tiếp theo, huy động các tế bào miễn dịch từ máu, đồng thời tăng cường hoạt tính tiêu diệt mầm bệnh của chúng. Sau vài ngày, khi mô đã loại bỏ mầm bệnh, corticosteroid tái lập trình các đại thực bào theo hướng type 2 (chống viêm) nhằm tinh chỉnh quá trình dọn sạch toàn bộ mảnh vụn còn lại (từ cả vi sinh vật và tế bào cơ thể). Tiếp theo, giai đoạn sửa chữa của quá trình viêm bắt đầu, trong đó corticosteroid điều hòa sự phóng thích các yếu tố tăng trưởng, tổng hợp collagen và tái tạo biểu mô. Việc điều hòa dòng chuyển hóa ty thể cũng đóng vai trò thiết yếu trong tác dụng chống viêm của corticosteroid. Ảnh hưởng của corticosteroid lên chuyển hóa của tế bào miễn dịch chủ yếu trung gian qua các tương tác phi-genomic giữa thụ thể glucocorticoid (GR) và pyruvate dehydrogenase - rất quan trọng cho đáp ứng miễn dịch tức thời của cơ thể. Mặc dù đã có những hiểu biết tiến bộ, vẫn còn nhiều câu hỏi chưa được giải đáp, như: làm thế nào để giải thích tác động đặc hiệu theo từng loại tế bào của corticosteroid, và ý nghĩa chức năng của dạng đồng phân tứ hợp (tetrameric isoform) của glucocorticoid là gì (Hình 1).

Từ thí nghiệm đến lâm sàng

Ý nghĩa lâm sàng của corticosteroid đối với rối loạn chức năng cơ quan

Corticosteroid làm tăng trương lực vận mạch theo cơ chế hiệp đồng với catecholamine, từ đó giúp giảm sự phụ thuộc vào thuốc vận mạch ở bệnh nhân sốc nhiễm trùng. Một phân tích tổng hợp gần đây cho thấy, so với giả dược hoặc điều trị thông thường, corticosteroid có khả năng làm tăng tỷ lệ hồi phục sốc vào ngày thứ 7 (18 thử nghiệm; 6.938 người tham gia; RR 1,22 [KTC 95%: 1,13–1,33; $P < 0,00001$; mô hình hiệu ứng ngẫu nhiên]). Trong khi corticosteroid có thể ngăn ngừa sự

khởi phát tình trạng phụ thuộc thuốc vận mạch ở bệnh nhân viêm phổi mắc phải tại cộng đồng (CAP) nặng, thì lại không đạt được hiệu quả tương tự ở những bệnh nhân nhiễm trùng huyết do các tác nhân khác. Corticosteroid cũng nhanh chóng ức chế sự biểu hiện của yếu tố nhân NF- κ B trong sốc nhiễm trùng, và sự phóng thích các chất trung gian tiền viêm mà không gây ức chế miễn dịch. Phù hợp với các tác động miễn dịch, so với giả dược hoặc điều trị thường quy, corticosteroid làm giảm mức độ nặng và số cơ quan bị rối loạn chức năng được đo bằng thang điểm SOFA vào ngày thứ 7. Do thúc đẩy quá trình phục hồi chức năng tạng, corticosteroid có thể rút ngắn thời gian nằm khoa điều trị tích cực. Trong khi lợi ích của corticosteroid trên hệ tim mạch và hô hấp đã được nghiên cứu đầy đủ, dữ liệu hiện chưa đủ để cung cấp thông tin cho bác sĩ về tác động của chúng đối với rối loạn chức năng cơ quan khác do nhiễm trùng huyết, chẳng hạn như thận, gan hoặc não.



Hình 1. Tóm tắt lợi ích và tác hại của corticosteroid.

Glucocorticoid và kết cục lâm sàng

Một phân tích gộp toàn diện ở mức độ thử nghiệm gần đây cho thấy trong nhiễm khuẩn huyết so với giả dược hoặc điều trị thông thường, corticosteroid có thể làm giảm tỉ lệ tử vong 28 ngày. Tác động điều trị lên tử vong 28 ngày không bị ảnh hưởng bởi loại corticosteroid hay cách dùng (tiêm bolus so với truyền liên tục), và hiệu quả mạnh hơn khi corticosteroid được dùng với liều khởi đầu và liều tích lũy thấp hơn nhưng trong giai đoạn dài hơn. Tuổi và mức độ nặng của bệnh không phải là yếu tố điều chỉnh hiệu quả của corticosteroid. Phân tích gộp này cho thấy corticosteroid làm giảm tử vong 28 ngày khi nhiễm trùng huyết có liên quan đến viêm phổi cộng đồng, hoặc có biến chứng ARDS hoặc sốc, nhưng không có lợi ích ở bệnh nhân nhiễm trùng huyết không biến chứng. Kết quả này phù hợp với các phân tích gộp gần đây về điều trị corticosteroid cho CAP.

Corticosteroid không làm tăng nguy cơ biến chứng và di chứng, như xuất huyết tiêu hóa, nhiễm trùng thứ phát, di chứng thần kinh; ngoại trừ tình trạng tăng đường huyết và tăng natri máu thoáng qua.

Những câu hỏi còn bỏ ngỏ về corticosteroid

Hiện tại vẫn còn nhiều khoảng trống trong bằng chứng. Thứ nhất, chưa có đủ thông tin để đưa ra kết luận chắc chắn về tác động của corticosteroid ở trẻ em bị nhiễm trùng huyết, cũng như về ảnh hưởng lâu dài đến sự sống còn và di chứng ở người lớn. Thứ hai, vẫn chưa hiểu rõ liệu lợi ích sống còn từ corticosteroid có phụ thuộc vào ổ nhiễm trùng hay không, ví dụ nhiễm trùng huyết đường vào từ hô hấp so với các ổ khác. Thứ ba, giá trị của fludrocortisone khi kết hợp với hydrocortisone vẫn còn gây tranh cãi. Thứ tư, tỉ lệ lợi ích – nguy cơ của corticosteroid trong nhiễm trùng huyết do virus (ngoài COVID-19 nặng) cần được khảo sát trong các thử nghiệm với cỡ mẫu đủ lớn. Thứ năm, các yếu tố di truyền, hệ gen và ngoài gen nhiều khả năng ảnh hưởng đến đáp ứng lâm sàng với corticosteroid, và hầu hết trong số đó vẫn chưa được khám phá.

Từ khuyến cáo dựa trên bằng chứng đến thực hành lâm sàng

Các hướng dẫn gần đây gợi ý sử dụng corticosteroid cho người lớn bị sốc nhiễm khuẩn (mức độ chắc chắn bằng chứng thấp), và cho những bệnh nhân ARDS (mức độ chắc chắn trung bình), đồng thời khuyến cáo dùng corticosteroid cho người lớn bị viêm phổi cộng đồng nặng do vi khuẩn (CAP nặng) (mức độ chắc chắn trung bình). Một khảo sát trên 542 bác sĩ hồi sức cấp cứu tại Mỹ cho thấy 83% không sử dụng corticosteroid thường quy ở người lớn bị nhiễm trùng huyết, trái ngược với 81% báo cáo thường sử dụng corticosteroid trong sốc nhiễm trùng. Khoảng 1/3 người tham gia khảo sát tin rằng corticosteroid làm giảm tỷ lệ tử vong trong sốc nhiễm trùng, trong khi 27% không tin và 45% chưa chắc chắn. Hydrocortisone là loại corticosteroid được kê nhiều nhất (93%), với liều trung vị 200 mg/ngày, thường dùng theo đường tiêm tĩnh mạch bolus. Một nghiên cứu hồi cứu đa trung tâm tại Úc báo cáo rằng việc triển khai điều trị hydrocortisone thường quy giúp giảm tử vong liên quan đến sốc nhiễm trùng trong 90 ngày. Một phân tích đoàn hệ so sánh hồi cứu khác tại Mỹ, sử dụng dữ liệu thu thập thường quy, cho thấy thêm fludrocortisone vào hydrocortisone giúp giảm thêm 3.7% nguy cơ tử vong trong bệnh viện hoặc ra viện sang hospice.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Annane D, Briegel J, Seymour CW. Corticosteroids in sepsis: certainties and shadows. *Intensive Care Med.* 2025 Jul 23. doi: 10.1007/s00134-025-08044-3. Epub ahead of print. PMID: 40699324.