

BIẾN CỐ BẤT LỢI VÀ YẾU TỐ ẢNH HƯỞNG KHI SỬ DỤNG GLUCOCORTICOID TẠI BỆNH VIỆN ĐA KHOA TỈNH ĐẮK NÔNG

Võ Đình Thục Oanh¹, Phạm Thị Quỳnh Yên^{2*}¹Khoa Dược, Bệnh viện Quân y 17, 02 Nguyễn Hữu Thọ, Phường Hòa Thuận Tây, Quận Hải Châu, Tp. Đà Nẵng, Việt Nam²Khoa Dược, Đại học Duy Tân, 254 Nguyễn Văn Linh, Phường Thạc Gián, quận Thanh Khê, Tp. Đà Nẵng, Việt Nam

*Tác giả liên hệ: phamtquynhien@dtu.edu.vn

THÔNG TIN BÀI BÁO		TÓM TẮT
Ngày nhận:	15/07/2024	Đặt vấn đề: Từ những năm 1981 glucocorticoid là liệu pháp chính trong nhiều căn bệnh liên quan đến miễn dịch và dị ứng tuy nhiên tỷ lệ gặp phải ADE trong quá trình sử dụng chiếm tỷ lệ khá cao. Do đó nhóm nghiên cứu đã khảo sát các yếu tố ảnh hưởng đến biến cố bất lợi (ADE – Adverse Drug Event) trên bệnh nhân sử dụng glucocorticoid (GC) điều trị nội trú tại Khoa Nội - Nhi - Lão Bệnh viện Đa khoa tỉnh Đắk Nông, năm 2022. Đối tượng và phương pháp nghiên cứu: mô tả cắt ngang tại thời điểm 31/12/2022 hồi cứu đến 01/06/2022 trên hồ sơ bệnh án bệnh nhân tại khoa Nội - Nhi - Lão Bệnh viện Đa Khoa tỉnh Đắk Nông. Kết quả thu được 216 bệnh án trong đó có 62,5% là nam giới và độ tuổi trung bình là $33,6 \pm 29,9$. Ghi nhận có 20,4% bệnh nhân gặp phải ADE. Có 3 yếu tố ảnh hưởng với số ngày điều trị > 7 ngày tăng nguy cơ mắc 3,02 lần, tăng số lần dùng thuốc làm tăng nguy cơ lên 5,22 lần và thời điểm sử dụng thuốc. Kết luận: Trên mẫu nghiên cứu ghi nhận có mối tương quan giữa thời điểm sử dụng thuốc, số lần sử dụng thuốc và thời gian điều trị với các ADE gặp phải.
Ngày hoàn thiện:	30/05/2025	
Ngày chấp nhận:	04/06/2025	
Ngày đăng:	15/09/2025	
TỪ KHÓA		
Glucocorticoid;		
ADE;		
Biến cố bất lợi;		
Yếu tố ảnh hưởng;		

ADVERSE DRUGS EVENTS AND INFLUENCING FACTORS WHEN USING GLUCOCORTICOIDS AT DAK NONG GENERAL HOSPITAL

Võ Đình Thục Oanh¹, Phạm Thị Quỳnh Yên²¹Department of Pharmacy, Military Hospital 17, 02 Nguyen Huu Tho, Da Nang, Vietnam²Faculty of Pharmacy, Duy Tan University, 254 Nguyen Van Linh, Da Nang, Vietnam

*Corresponding Author: phamtquynhien@dtu.edu.vn

ARTICLE INFO		ABSTRACT
Received:	Jul 15 th , 2024	Background: Since in the 1981s, glucocorticoids (GCs) have been the primary therapeutic approach for a wide range of immune-mediated and allergic diseases. Despite their efficacy, the incidence of adverse drug events (ADEs) associated with GC use remains relatively high. Consequently, this study aimed to investigate the factors influencing ADEs in inpatients treated with GCs at Dak Nong General Hospital's Department of Internal Medicine - Pediatrics - Geriatrics in 2022. Methods: A cross-sectional study was conducted at a single point in time on December 31, 2022, retrospectively reviewing medical records of patients in the Department of Internal Medicine - Pediatrics - Geriatrics of Dak Nong General Hospital from June 1, 2022. Results: A total of 126 medical records were analyzed, with 62,5% of patients being male and the average age being $33,6 \pm 29,9$ years. The prevalence of ADEs was 20,4%. Three factors were found to be associated with an increased risk of ADEs: duration of treatment > 7 days (odds ratio [OR] = 3,02), increased number of medication doses (OR = 5,22), and timing of medication administration. Conclusion: This study found an association between the timing of medication administration, the number of medication doses, and the duration of treatment with the occurrence of ADEs
Revised:	May 30 th , 2025	
Accepted::	Jun 04 th , 2025	
Published:	Sep 15 th , 2025	
TỪ KHÓA		
Glucocorticoid;		
ADE;		
Adverse Drug Event;		
Influencing factors;		

Doi:

Avaiable online at: <https://js.lhu.edu.vn/index.php/lachong>

1. GIỚI THIỆU

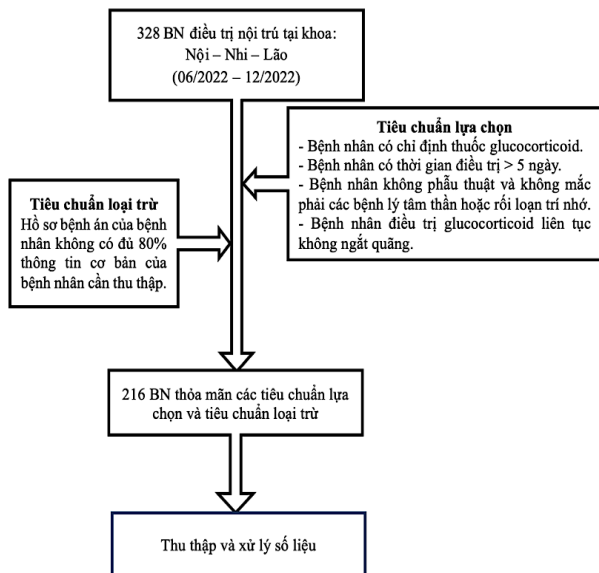
“Steroid - keys of life”, từ năm 1981 các chất có cấu trúc steroid được biết đến là chìa khoá của cuộc sống [1]. Với tác dụng kháng viêm và ức chế miễn dịch, GC là liệu pháp chính trong điều trị một số bệnh lý như viêm cơ xương khớp, suy võ thượng thận, phì đại bẩm sinh võ thượng thận, dị ứng, ghép cơ quan... Đặc biệt sự xuất hiện của đại dịch Covid 19 càng khẳng định vai trò trong GC trong y học hiện nay. Tuy nhiên các biến cố bất lợi gặp phải khi sử dụng GC luôn là thách thức cho ngành Y tế và trở thành rào cản trong quá trình sử dụng thuốc cho bệnh nhân [2]. Hiện nay, một số nghiên cứu cho thấy liều dùng, thời gian, đường dùng là những yếu tố ảnh hưởng có thể gây nên ADE khi sử dụng GC [3-5]. Nhận thức rõ về các yếu tố ảnh hưởng này có thể giúp tối ưu hóa việc sử dụng thuốc GC, giảm bớt gánh nặng cho ngành y tế và đồng thời cải thiện chất lượng cuộc sống của bệnh nhân. Với đặc điểm là bệnh viện hạng II, bệnh viện Đa khoa tỉnh Đắk Nông theo thống kê năm 2022 bệnh viện có số lượt bệnh nhân điều trị nội trú là 18.496 [6] nhưng chưa có bất kỳ nghiên cứu nào liên quan đến ADE của GC do đó nhóm nghiên cứu đã tiến hành khảo sát biến cố bất lợi và các yếu tố ảnh hưởng trên bệnh nhân sử dụng glucocorticoid điều trị nội trú tại Khoa Nội - Nhi - Lão Bệnh viện Đa khoa tỉnh Đắk Nông, năm 2022” với mục tiêu là : *Khảo sát các biến cố bất lợi và các yếu tố ảnh hưởng trên bệnh nhân sử dụng glucocorticoid điều trị nội trú tại Khoa Nội - Nhi - Lão Bệnh viện Đa khoa tỉnh Đắk Nông năm 2022.*

2. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1 Đối tượng và thiết kế nghiên cứu

Nghiên cứu mô tả cắt ngang tại thời điểm 31/12/2022 và hồi cứu đến 01/06/2022 trên hồ sơ bệnh án bệnh nhân tại khoa Nội - Nhi - Lão Bệnh viện Đa Khoa tỉnh Đắk Nông. Tất cả bệnh nhân phải thoả mãn các tiêu chuẩn lựa chọn và không vi phạm các tiêu chuẩn loại trừ.

Cỡ mẫu thu được: Thu thập được 328 hồ sơ bệnh án, qua tiêu chuẩn lựa chọn được 216 hồ sơ bệnh án đạt yêu cầu, loại trừ đi 112 hồ sơ bệnh án không đạt yêu cầu.



Hình 1. Tiến trình lấy mẫu nghiên cứu

2.2 Phương pháp xử lý số liệu

Sử dụng ngôn ngữ thống kê R để xử lý, sàng lọc và phân tích dữ liệu.

Dữ liệu sau khi được kiểm tra, làm sạch và mã hóa, được phân tích theo hai bước chính: (1) lựa chọn biến bằng mô hình trung bình Bayes (Bayesian Model Averaging – BMA), và (2) phân tích hồi quy logistic đa biến để xác định các yếu tố liên quan đến nguy cơ gặp phải ADE.

Nghiên cứu đã sử dụng phương pháp BMA (Bayesian Model Averaging) để xây dựng mô hình sàng lọc các yếu tố ảnh hưởng đến ADE trên bệnh nhân sử dụng GC. Ban đầu nhóm nghiên cứu sẽ sàng lọc tất cả các biến số thu được. Sau đó các định các biến số thường xuyên có mặt trong các mô hình và loại bỏ các biến số nhiễu. Cuối cùng sàng lọc lại có ý nghĩa nhất trong mẫu nghiên cứu. Dựa vào giá trị BIC (Bayesian Information Criterion - Hệ số “phạt” cho mô hình) và xác suất hậu định (post prob - xác suất xuất hiện mô hình trong 100 phép thử lặp lại) để lựa chọn mô hình phù hợp. Trong nghiên cứu này, chúng tôi sử dụng ngưỡng $PIP \geq 0,5$ để lựa chọn các biến có tiềm năng ảnh hưởng đến nguy cơ gặp phải ADE.

Sau đó dựa trên các yếu tố sàng lọc được tiến hành phân tích hồi quy logistic để xác định các yếu tố ảnh hưởng đến ADE trên bệnh nhân sử dụng glucocorticoid trong mẫu nghiên cứu, với $p < 0,05$ được xem là có ảnh hưởng.

3. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

3.1 Đặc điểm nhân khẩu học bệnh nhân

Bảng 1. Một số đặc điểm của mẫu nghiên cứu

Đặc điểm	Chỉ tiêu	Số BN (N = 216)	Tỷ lệ (%)
Giới tính	Nam	135	62,5
	Nữ	81	37,5
	< 1	11	5,1
	1 - 5	61	28,3
	6 - 18	24	11
Tuổi	18 - 59	55	25,5
	> 60	65	30,1
	Tuổi trung bình ± SD	33,6 ± 29,9	
Số lượng bệnh trong đơn	1 bệnh	68	31,5
	2 bệnh	35	16,2
	3 bệnh	9	4,2

Nhóm bệnh trong đơn	> 3 bệnh	1	0,5
	Tăng huyết áp	20	9,3
	Nhóm bệnh đường tiêu hóa	43	19,9
	Nhóm bệnh chuyển hóa	15	7,0
	Bệnh khác	80	37
	Nhiễm khuẩn đường hô hấp	128	59,2
Bệnh lý chính được chỉ định GC	COPD	49	22,7
	Các bệnh liên quan dị ứng	7	3,2
	Hen phế quản	6	2,8
	Các bệnh cơ xương khớp	4	1,9
	Các bệnh khác	45	20,8

Nhận xét:

Sau khi tiến hành khảo sát mẫu nghiên cứu thu được nam giới chiếm tỷ lệ cao hơn nữ giới (62,5%). Trong đó 39,3% bệnh nhân từ 1-18 tuổi chiếm tỷ lệ lớn nhất; 30,1% bệnh nhân thuộc độ tuổi > 60, còn lại số bệnh nhân < 1 tuổi, và từ 18 - 59 tuổi có tỷ lệ tương ứng là 5,1% và 25,5%.

Trong tổng số 216 bệnh nhân được khảo sát có 113 bệnh nhân có ít nhất 2 bệnh lý 52,4% tỷ lệ bệnh nhân có 1 bệnh mắc kèm chiếm đa số (31,5%) và chỉ có 0,5% bệnh nhân mắc từ 3 bệnh kèm theo trở lên. Tăng huyết áp (9,3%), trào ngược dạ dày thực quản (8,8%), viêm dạ dày - ruột (6,5%) và rối loạn tiêu hóa (4,6%) là những bệnh mắc kèm phổ biến thường gặp trong mẫu nghiên cứu.

Từ **Bảng 1** thể hiện có hơn 18 bệnh lý mắc phải được bác sĩ chỉ định sử dụng thuốc GC trong mẫu nghiên cứu. Chủ yếu được chỉ định cho các trường hợp nhiễm khuẩn đường hô hấp như: Viêm phế quản, viêm tiểu phế quản, viêm phổi và viêm họng chiếm 53,6%. Bệnh lý chiếm tỷ lệ cao thứ 2 là bệnh phổi tắc nghẽn mạn tính với tỷ lệ 20,5%. Nhóm bệnh liên quan đến dị ứng, hen phế quản và các bệnh về cơ xương khớp chỉ chiếm từ 1,7 - 2,9%. Các nhóm bệnh khác chiếm 18,1%.

3.2 Đặc điểm sử dụng thuốc

Khảo sát các thông tin về cách sử dụng được ghi trong hồ sơ bệnh án thu được các kết quả như sau:

3.2.1 Tỷ lệ các nhóm thuốc Glucocorticoid được chỉ định trong nghiên cứu

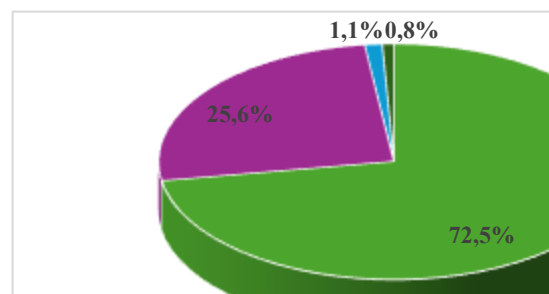
Bảng 2. Tỷ lệ các hoạt chất glucocorticoid được sử dụng

Tên hoạt chất	Số lượt sử dụng (N = 258)	Tỷ lệ (%)
---------------	---------------------------	-----------

Methylprednisolon	194	75,2
Prednisolon acetat	48	18,6
Dexamethason	5	1,9
Triamcinolon acetonid	5	1,9
Acid fusidic + hydrocortison acetat	3	1,2
Fluticason propionat	2	0,8
Hydrocortison acetat	1	0,4

Nhận xét: Có 194 lượt sử dụng được chỉ định với hoạt chất methylprednisolon chiếm tỷ lệ rất cao là 75,2%. Thứ hai là prednisolon acetat với 48 lượt sử dụng chiếm 18,6%. Các hoạt chất còn lại chiếm tỷ lệ thấp chỉ với 16 lượt sử dụng. Trong đó: dexamethason (1,9%), triamcinolon acetonid (1,9%), acid fusidic + hydrocortison acetat (1,2%), fluticason propionat (0,8%), hydrocortison acetat (0,4%).

3.2.2 Tỷ lệ về đường dùng thuốc Glucocorticoid



Biểu đồ 1. Tỷ lệ các đường dùng thuốc glucocorticoid

Nhận xét: Trong đơn có nhiều đơn sử dụng > 2 loại corticoid với đường dùng khác nhau, nên N được sử dụng là 258 lượt chỉ định, trong đó đường uống 187 lượt chiếm 72,5%, đường tiêm 66 lượt chỉ với 25,6%. Đường dùng tại chỗ được sử dụng rất ít với bôi da (1,1%) và khí dung (0,8%).

3.2.3 Số lần sử dụng thuốc Glucocorticoid trong ngày

Bảng 3. Số lần sử dụng thuốc glucocorticoid trong ngày

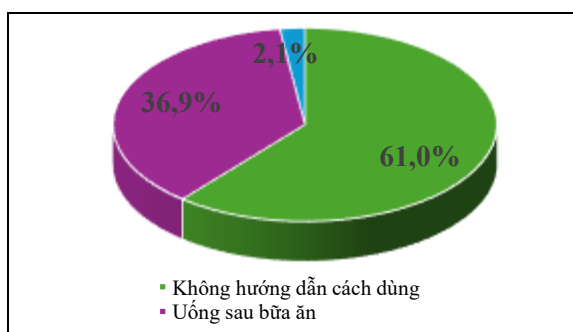
Số lần sử dụng thuốc	Số BN (N = 216)	Tỷ lệ (%)
Đưa thuốc 1 lần/ ngày	183	84,7
8 giờ	178	82,4
11 giờ	2	0,9
12 giờ	1	0,5
14 giờ	1	0,5
16 giờ	1	0,5
Đưa thuốc 2 lần/ngày	31	14,4

8 giờ - 16 giờ	29	13,4
10 giờ - 18 giờ	2	0,9
Đưa thuốc > 2 lần/ ngày	2	0,9

Nhận xét:

Trong tổng số 216 bệnh nhân được thể hiện qua **Bảng 3** chỉ có 2 trường hợp đưa thuốc lớn hơn 2 lần trên ngày chiếm 0,9%, còn lại hầu hết đưa thuốc một lần có 183 trường hợp chiếm 84,7%, 31 trường hợp đưa thuốc ngày 2 lần chiếm 14,4%.

3.2.4 Thời điểm sử dụng thuốc Glucocorticoid bằng đường uống

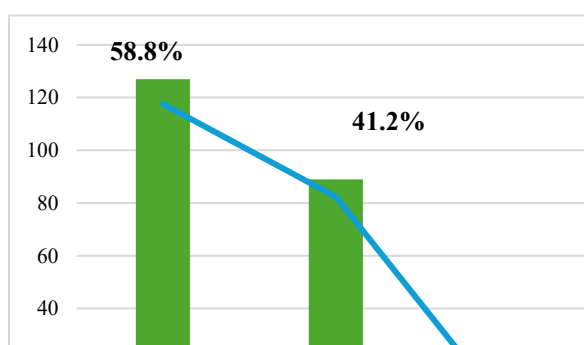


Biểu đồ 2. Tỷ lệ thời điểm sử dụng thuốc glucocorticoid dạng uống

Nhận xét:

Biểu đồ 2 có 187 bệnh nhân sử dụng thuốc đường uống, trong đó có 4 trường hợp bác sĩ hướng dẫn thời điểm dùng thuốc trong bệnh án là uống trước bữa ăn chiếm 2,1%, 69 trường hợp uống sau bữa ăn với 36,9% còn lại 114 trường hợp không ghi thời điểm dùng chiếm 61,0%.

3.2.5 Khoảng thời gian sử dụng thuốc



Biểu đồ 3. Số ngày điều trị bằng glucocorticoid

Nhận xét: Kết quả thu được nhóm bệnh nhân sử dụng thuốc dưới 7 ngày chiếm tỷ lệ cao hơn số bệnh nhân từ 7 - 14 ngày (58,8% > 41,2%). Và không có bệnh nhân nào sử dụng thuốc GC trên 14 ngày.

3.2.6 Tính hợp lý về chỉ định, liều dùng và cách dùng của thuốc glucocorticoid

Tính hợp lý về chỉ định, liều dùng, cách dùng được đánh giá trên 2 mục đích: sử dụng GC để điều trị nguyên nhân và sử dụng GC để điều trị triệu chứng.

Theo đặc điểm của mẫu nghiên cứu, kết quả cho thấy GC được chỉ định điều trị nguyên nhân trong bệnh phổi

tắc nghẽn mạn tính và điều trị triệu chứng cho các nhóm bệnh khác. Do đó căn cứ theo y văn chúng tôi sử dụng hướng dẫn điều trị bệnh phổi tắc nghẽn mạn tính của Bộ Y tế và các thông tin hướng dẫn của Dược thư Quốc gia Việt Nam năm 2018 [7], [8]. Qua các số liệu của các bảng trên cho kết quả như sau:

a. Tính hợp lý theo y văn về mặt chỉ định

Bảng 4: Tỷ lệ thuốc sử dụng hợp lý theo chỉ định

Chỉ định	Số BN (N=216)	Tỷ lệ (%)
Hợp lý	216	100
Không hợp lý	0	0

Nhận xét: Từ kết quả bảng trên cho thấy có 100% trường hợp chỉ định được cho là hợp lý về mặt y văn trong các bệnh nhiễm khuẩn đường hô hấp như: COPD, viêm phổi, viêm phế quản, viêm họng... các bệnh cơ, xương, khớp và các bệnh liên quan dị ứng.

b. Tính hợp lý theo y văn về mặt liều dùng

Dựa vào quy đổi theo liều tương đương của prednison để phân loại liều sử dụng của GC

Bảng 5: Tỷ lệ hợp lý về mặt liều dùng

Liều dùng sử dụng (hàng ngày)	Số lượt sử dụng (N=258)	Tỷ lệ (%)	Hợp lý		Không hợp lý	
			Số lượng (N)	Tỷ lệ (%)	Số lượng (N)	Tỷ lệ (%)
≤ 7,5 mg	16	6,2	16	100	0	0
> 7,5 mg – < 30 mg	144	55,8	144	100	0	0
30 – 100 mg	98	38,0	96	98	2	2
Tổng	258	100	256	99,2	2	0,8

Nhận xét:

Liều dùng thấp (≤ 7,5 mg) chiếm tỷ lệ 6,2% và liều dùng trung bình (> 7,5 mg – < 30 mg) chiếm tỷ lệ 55,8% trong đó cả 2 đều có 100% liều dùng được sử dụng hợp lý về mặt y văn.

Liều dùng cao (30 – 100 mg) chiếm 38,0% trong đó 98% liều dùng được sử dụng hợp lý, chỉ có 2 trường hợp sử dụng liều không hợp lý về mặt y văn chiếm 2%.

Bệnh nhân sử dụng chủ yếu liều dùng cao và liều dùng trung bình, trong đó tỷ lệ không hợp lý về mặt liều dùng là rất thấp.

c. Tính hợp lý theo y văn về mặt cách dùng

Bảng 6: Tính hợp lý về số lần sử dụng thuốc trong ngày

Số lần sử dụng thuốc trong ngày	Số BN (N=216)	Tỷ lệ (%)	Hợp lý		Không hợp lý	
			Số lượng (N)	Tỷ lệ (%)	Số lượng (N)	Tỷ lệ (%)
Đưa thuốc 1 lần trong ngày	183	84,7	178	97,3	5	2,7
Đưa thuốc 2 lần trong ngày	31	14,4	29	93,5	2	6,5
Đưa thuốc lớn hơn 2 lần trong ngày	2	0,9	2	100	0	0
Tổng	216	100	209	96,8	7	3,2

Nhận xét:

Từ kết quả cho thấy đưa thuốc 1 lần trong ngày có 178 trường hợp chiếm tỷ lệ 97,3% được sử dụng hợp lý và có 5 trường hợp chiếm tỷ lệ 2,7% sử dụng không hợp lý về mặt y văn.

Đối với đưa thuốc 2 lần trong ngày có 29 trường hợp chiếm tỷ lệ 93,5% được sử dụng hợp lý và có 2 trường hợp chiếm tỷ lệ 6,5% sử dụng không hợp lý về mặt y văn.

Đưa thuốc lớn hơn 2 lần trong ngày 100% được hợp lý về mặt y văn. Phần lớn bệnh nhân đều có số lần sử dụng thuốc trong ngày hợp lý.

3.3 Đặc điểm của ADE trong quá trình sử dụng GC

Dựa trên thông tin được ghi chép tại hồ sơ bệnh án về các ADE mắc phải trong quá trình điều trị. Cứ xuất hiện 1 ADE gặp phải thì ghi nhận là 1 giá trị. Thống kê được kết quả sau:

Bảng 7: Tỷ lệ của các ADE

ADE	Tần số (N=73)	Tỷ lệ (%)
Đường tiêu hóa (Rối loạn tiêu hoá, buồn nôn, ợ chua...)	20	27,4
Thần kinh tâm thần (Run, đau đầu, chóng mặt, mất thăng bằng, mệt mỏi...)	16	21,9
Tim mạch (Phù hai chi dưới, ...)	12	16,4
Ngoài da (Nổi mẩn đỏ toàn thân, ngứa, dị ứng...)	4	5,5
Rối loạn điện giải (Hạ kali máu)	2	2,7

Phụ thuộc glucocorticoid	2	2,7
Suy thượng thận do sử dụng glucocorticoid kéo dài	1	1,4
Các ADR khác	16	21,9

Nhận xét: Tỷ lệ ADE gặp phải khá cao với 44 bệnh nhân chiếm 20,4% mẫu nghiên cứu. Và có 79,6% bệnh nhân không gặp phải ADE trong thời điểm điều trị.

Các phản ứng có hại của thuốc gặp phải chủ yếu trên đường tiêu hoá, thần kinh tâm thần, tim mạch lần lượt là 27,4%, 21,9%, 16,4%. Có 2 bệnh nhân bị phụ thuộc GC chiếm 2,7% và 1 bệnh nhân bị suy thượng thận do sử dụng GC kéo dài chiếm 1,4%, đây là các ADR nghiêm trọng, có ý nghĩa lâm sàng.

3.4 Các yếu tố liên quan đến ADE trên bệnh nhân sử dụng thuốc GC

Để đưa ra các yếu tố có thể gây ảnh hưởng đến nguy cơ gặp phải các ADE, nhóm nghiên cứu đã sử dụng phương pháp BMA (*Bayesian Model Averaging*) để xây dựng mô hình sàng lọc các yếu tố ảnh hưởng đến ADE trên bệnh nhân sử dụng GC.

Trong đó các biến định lượng bao gồm: tuổi, số bệnh mắc kèm, số lần dùng thuốc. Biến định tính: giới tính, nhóm thuốc GC, đường dùng, thời điểm sử dụng (hợp lý-không hợp lý: Dựa vào đặc điểm của khảo sát tính hợp lý về chỉ định, liều dùng và cách dùng, có 2 mục đích sử dụng GC: điều trị nguyên nhân và điều trị triệu chứng. Do đó phân thành 2 tiêu chí đánh giá tính hợp lý về chỉ định, liều dùng, cách dùng.), số ngày điều trị (≥ 7 ngày, <7 ngày)

Bảng 8. Mô hình tối ưu nhất bằng phương pháp BMA

	Mô hình 1	Mô hình 2	Mô hình 3	Mô hình 4	Mô hình 5
Hệ số tự do	-2,8361	-3,1233	-3,0523	-3,8174	-2,7287
Tuổi	.	.	.	.	.
Giới tính	.	0,5472	.	.	.
Số bệnh mắc kèm	.	.	0,2363	.	.
Nhóm thuốc GC	.	.	.	.	-0,1191
Đường dùng	.	.	.	0,3780	.
Số lần dùng	1,6527	1,6751	1,6799	1,6174	1,7009
Thời điểm sử dụng	1,3933	1,4668	1,4236	1,4030	1,3954
Số ngày điều trị	1,1062	1,1885	1,0476	1,1403	1,0832
nVar	3	4	4	4	4
BIC	-898,7748	-896,0300	-895,1872	-894,9205	-893,5376
Xác suất	0,586	0,149	0,097	0,085	0,043

hậu định

Nhận xét:

Bảng 8 trình bày 5 mô hình tối ưu nhất được lựa chọn theo tiêu chí BIC (Bayesian Information Criterion) trong phân tích mô hình trung bình Bayes (Bayesian Model Averaging - BMA). Các mô hình này thể hiện các tổ hợp biến giải thích khác nhau liên quan đến hiệu quả điều trị, cùng với hệ số hồi quy (log-odds), giá trị BIC và xác suất hậu định (posterior probability).

Biến số lần dùng thuốc: Xuất hiện trong cả 5 mô hình với hệ số dương cao (1,6527 đến 1,6799), cho thấy rằng tần suất sử dụng thuốc cao có thể làm tăng nguy cơ gặp ADE. Điều này phù hợp với nhận định lâm sàng rằng phơi nhiễm thuốc nhiều lần có thể tích lũy độc tính hoặc tăng nguy cơ tương tác.

Biến thời điểm sử dụng thuốc: Cũng có mặt trong cả 5 mô hình với hệ số dương (1,3933 đến 1,4686), gợi ý rằng thời điểm dùng thuốc không phù hợp (ví dụ dùng vào ban đêm, xa bữa ăn, hoặc sai chỉ định theo được động học) có thể góp phần làm tăng nguy cơ ADE.

Biến số ngày điều trị: Biến này có hệ số dương trong cả 5 mô hình (1,0832 đến 1,1705), cho thấy liệu trình kéo dài có thể liên quan đến nguy cơ cao hơn gặp tác dụng phụ, có thể do tích lũy thuốc hoặc quá trình điều trị kéo dài khiến bệnh nhân dễ tiếp xúc với nhiều yếu tố nguy cơ.

Biến số bệnh mắc kèm: Xuất hiện trong mô hình 3 với hệ số dương nhẹ (0,2363), cho thấy có thể góp phần làm tăng nguy cơ ADE do bệnh đồng mắc thường kéo theo đa trị liệu và giảm khả năng chuyển hóa hoặc thải trừ thuốc.

Biến tuổi: Xuất hiện trong 4 mô hình (trừ mô hình 5), với hệ số âm rõ rệt (-2,3861 đến -3,1233). Điều này có thể gây ngạc nhiên, vì người cao tuổi thường được cho là dễ gặp ADE hơn. Tuy nhiên, kết quả có thể phản ánh hiện tượng "lựa chọn ngược" – tức là ở nhóm lớn tuổi, thầy thuốc có xu hướng kê thuốc cẩn trọng hơn.

Mô hình 1 có giá trị BIC thấp nhất (-898,7748) và xác suất hậu định cao nhất (0,586), được xem là mô hình tối ưu nhất trong tập hợp. Các mô hình còn lại có trọng số nhỏ hơn nhiều, cho thấy mức độ tin cậy thấp. Do đó nhóm nghiên cứu lựa chọn 3 yếu tố trên ảnh hưởng đến ADE trên bệnh nhân sử dụng thuốc GC. Tiến hành phân tích hồi quy logistic đa biến để đánh giá mức độ ảnh hưởng của các yếu tố.

Bảng 9. Phân tích hồi quy logistic đa biến

Yếu tố ảnh hưởng	OR (95%CI)	P
Số lần dùng	5,22 (1,84 – 14,8)	< 0,001
Thời điểm sử dụng		
Hợp lý	4,03 (2,17 – 7,49)	< 0,001
Không hợp lý	1	
Số ngày điều trị		
≥7 ngày	3,02 (1,6 – 5,7)	< 0,001
<7 ngày	1	

Nhận xét:

Sau khi tiến hành phân tích cho thấy:

Đối với biến định lượng “số lần dùng”: số lần sử dụng thuốc trong ngày tăng lên 1 lần thì nguy cơ gặp phải ADE tăng lên 5,22 lần. Kết quả có ý nghĩa thống kê với $P < 0,001$.

Đối với biến định tính “thời điểm sử dụng”: bệnh nhân có thời điểm sử dụng thuốc hợp lý sẽ có nguy cơ mắc phải ADE cao gấp 4,03 lần so với bệnh nhân có thời điểm sử dụng không hợp lý. Kết quả có ý nghĩa thống kê với $P < 0,001$. Kết quả này ngược với các giả thuyết ban đầu. Cho thấy có thể tồn tại yếu tố nhiễu trong nghiên cứu.

Đối với biến định tính “số ngày điều trị”: bệnh nhân có số ngày điều trị ≥ 7 ngày sẽ có nguy cơ gặp phải ADE cao gấp 3,02 lần so với bệnh nhân có số ngày điều trị < 7 ngày. Kết quả có ý nghĩa thống kê với $P < 0,001$ và khoảng tin cậy 95% không đi qua 1.

4. BÀN LUẬN

4.1 Đặc điểm nhân khẩu học bệnh nhân

Theo kết quả nghiên cứu khảo sát tỷ lệ giới tính có sự chênh lệch giữa nam và nữ. Kết quả này có sự khác biệt so với các nghiên cứu khác: nghiên cứu đánh giá tình hình sử dụng corticoid tại bệnh viện Trường Đại học Y dược Cần Thơ của Dương Xuân Chữ vào năm 2020 cho kết quả tỷ lệ nam và nữ tương ứng là 48% và 52% [9]. Sự khác biệt giữa tỷ lệ nam nữ là do đặc điểm mô hình bệnh tật của các khoa tại bệnh viện. Nên tỷ lệ nam $>$ nữ.

Độ tuổi < 18 và > 60 tuổi là 2 độ tuổi chiếm tỷ lệ đa số khi khảo sát trên bệnh nhân phải điều trị > 5 ngày, có sử dụng GC. Việc sử dụng GC trên 2 nhóm tuổi này cần được quan tâm đặc biệt, vì tuổi là yếu tố gây nên biến cố bất lợi nghiêm trọng [7]. Tuổi cao, có các bệnh mắc kèm, khiến cho các chức năng của các cơ quan, hệ miễn dịch suy yếu và có thể gặp phải nhiều tương tác bất lợi trong sử dụng thuốc. Đối với nhóm bệnh nhân dưới 18 tuổi phải hạn chế sử dụng GC, vì có thể gây nên nhiều tác dụng không mong muốn, đặc biệt khi dùng dài ngày gây ảnh hưởng đến chức năng tuyến thượng thận, chậm phát triển, rối loạn sinh dục và một số tác dụng phụ nguy hiểm khác [10].

Trong tổng số 216 bệnh nhân, có 113 bệnh nhân có bệnh tiền sử bệnh chiếm 52,4%, số bệnh kèm đa số là 1 bệnh (31,5%). Điều này phù hợp với phân bố nhóm tuổi ở đối tượng nghiên cứu, hầu hết bệnh nhân có độ tuổi > 60 đều có tiền sử bệnh. Các bệnh như tăng huyết áp, bệnh lý trên đường tiêu hóa và các bệnh về rối loạn chuyển hóa là các bệnh mắc kèm có tỷ lệ cao và cần được quan tâm khi sử dụng GC. Nguyên nhân do GC gây nên một số tác dụng phụ như làm tăng huyết áp (do GC gây giữ muối, giữ nước), làm tăng đường huyết, gây chảy máu hoặc thủng dạ dày. Vì vậy, khi chỉ định sử dụng GC trên bệnh nhân bác sĩ cần cân nhắc giữa lợi ích và nguy cơ [7]. Đồng thời vì bệnh án không ghi nhận rõ về các bệnh mắc kèm, nên nhóm nghiên cứu không thể xác định rõ các bệnh lý như tăng huyết áp, loét dạ dày tá tràng có phải là ADR gặp phải do bệnh nhân sử dụng GC thời gian dài gây nên hay không.

Các bệnh mắc phải có chỉ định sử dụng GC rất phong phú nhờ tác dụng kháng viêm, chống dị ứng, ức chế miễn dịch. Có tới hơn 18 nhóm bệnh được chỉ định sử dụng GC trong mẫu nghiên cứu. Trong đó, nhóm bệnh lý điều trị triệu chứng: viêm phế quản, viêm tiểu phế quản, viêm phổi chiếm tỷ lệ rất cao và nhóm bệnh hen phế quản, các bệnh liên quan dị ứng, các bệnh cơ xương khớp chỉ chiếm từ 1,9 – 3,2%. Nhóm bệnh lý điều trị nguyên nhân nhiều nhất là COPD 22,7%. nghiên cứu của Đào Thị Diệu Ngân tại Bệnh viện nhân dân Gia Định năm 2022 có kết quả là chỉ định chính của GC là trên bệnh lý viêm tai mũi họng (38,7%) [7]

4.2 Đặc điểm sử dụng thuốc Glucocorticoid trong mẫu nghiên cứu

Về số lần sử dụng thuốc GC trong ngày: đa số bệnh nhân có số lần sử dụng thuốc là 1 lần trong ngày, chiếm tỷ lệ 84,7%, đưa thuốc 2 lần vào các thời điểm 8h - 16h và 10h - 18h, có 31 trường hợp chiếm 14,4%. Chỉ có 2 trường hợp (chiếm 0,9%) đưa thuốc lớn hơn 2 lần trong ngày vào buổi sáng, trưa, chiều. Kết quả này tương đồng với kết quả – của một nghiên cứu cắt ngang tại Bệnh viện Quân y 7A năm 2022: thời gian dùng thuốc vào buổi sáng 70%, buổi sáng, chiều là 27,3% và buổi sáng, trưa, chiều là 1,3% [7]

Thời điểm sử dụng chủ yếu vào buổi sáng 8h (chiếm 82,4%) cho thấy các bác sĩ tại bệnh viện đã tuân thủ tốt trong việc chỉ định thời điểm sử dụng thuốc, phù hợp theo khuyến cáo là dùng liều duy nhất vào buổi sáng mỗi ngày hay cách ngày cho các bệnh nhẹ, ổn định [5]. Tuy nhiên, trong mẫu nghiên cứu có 2 trường hợp chiếm tỷ lệ 6,5% là không hợp lý về mặt y văn khi sử dụng thuốc lúc 10h và 18h [7]. Đây là những bệnh nhân nhập viện với bệnh lý cấp tính: viêm phổi cấp và viêm phế quản cấp, vì thế được chỉ định sử dụng GC tại 2 thời điểm này. Đưa thuốc lớn hơn 2 lần trong ngày có tỷ lệ 100% hợp lý về mặt y văn được sử dụng vào sáng, trưa, chiều cho bệnh nhân mắc bệnh lý đợt cấp COPD mức độ nặng phải sử dụng GC liều cao.

Về thời điểm sử dụng thuốc GC dạng uống: có 36,9% bệnh án được ghi hướng dẫn sử dụng thuốc hợp lý là uống sau ăn, trong khi đó có 2,1% trường hợp bệnh nhân được hướng dẫn sử dụng thuốc trước bữa ăn, đây là những trường hợp cần sử dụng thuốc để kiểm soát tình trạng cấp tính nên chỉ định phù hợp trong các trường hợp lâm sàng này.

Trong tổng số 187 bệnh nhân, có 114 trường hợp, chiếm tỷ lệ 61,0%, đã sử dụng GC đường uống mà không được hướng dẫn bởi bác sĩ về thời điểm sử dụng trong hồ sơ bệnh án. Đáng chú ý, hầu hết những trường hợp này xuất phát từ Khoa Nhi, nhóm bệnh nhân thường đòi hỏi sự thận trọng khi sử dụng GC. Sự thiếu hướng dẫn có thể dẫn đến việc điều dưỡng hoặc bệnh nhân không chú ý đến tác dụng phụ của thuốc đối lên dạ dày, đặc biệt khi dùng thuốc lúc đói. Điều này có thể gây ra những biến cố bất lợi nghiêm trọng đối với một số bệnh nhân đặc biệt như trẻ em, những người bị viêm dạ dày ruột hoặc những người cần điều trị kéo dài [7].

Về số ngày điều trị bằng thuốc GC: hầu hết thời gian điều trị bằng GC là dưới 6 ngày và từ 6 - 14 ngày, có kết quả lần lượt là 58,8% và 41,2%. Không ghi nhận bất kỳ trường hợp nào kéo dài trên 14 ngày. Kết quả này phù hợp

với mẫu nghiên cứu, khi các bệnh lý được chỉ định sử dụng GC hầu hết là các trường hợp nhiễm khuẩn đường hô hấp (53,6%), bệnh phổi tắc nghẽn mạn tính (20,5%). Việc sử dụng GC chỉ nhằm mục đích điều trị ngắn hạn nhờ vào tác dụng chống viêm của thuốc mà không phải với mục đích ức chế hệ miễn dịch [8, 11].

Kết quả khảo sát mẫu nghiên cứu cho thấy 100% trường hợp điều trị bằng GC dưới 6 ngày đều hợp lý về mặt y văn theo Dược thư Quốc gia 2018 về thời gian sử dụng thuốc [7]. Kết quả này tương đồng với nghiên cứu của Dương Xuân Chữ tại khoa nội tổng hợp bệnh viện Trường Đại học y dược Cần Thơ năm 2020 với thời gian nằm viện trung bình của bệnh nhân là $6 \pm 2,73$ ngày [9]. Thời gian điều trị ngắn hạn giúp hạn chế được sự xuất hiện của các tác dụng phụ của thuốc GC cho thấy người kê đơn không lạm dụng việc sử dụng GC.

Có 17 trường hợp (chiếm 19,1%) có số ngày điều trị từ 6 - 14 ngày là không hợp lý về mặt y văn, đây là những trường hợp chỉ định GC cho đợt cấp COPD mức độ trung bình và nặng, theo Hướng dẫn chẩn đoán và điều trị bệnh phổi tắc nghẽn mạn tính của Bộ Y tế năm 2018 khi chỉ định cho bệnh lý thời gian dùng thông thường không quá 5 - 7 ngày và bệnh nhân đều > 60 tuổi [8]. Việc sử dụng GC toàn thân cho bệnh nhân trên 60 tuổi hết sức thận trọng, nên chỉ định với liều thấp nhất và trong thời gian ngắn nhất có thể để hạn chế nguy cơ có những tác dụng không mong muốn [7].

Về tính hợp lý về mặt chỉ định, có 100% chỉ định hợp lý về mặt y văn theo Dược thư Quốc gia 2018 và hướng dẫn điều trị của Bộ Y tế năm 2018 [7], [8] với 2 mục đích sử dụng GC là điều trị nguyên nhân và điều trị triệu chứng. Những chỉ định hầu hết tập trung vào các nhóm bệnh nhiễm khuẩn trên đường hô hấp (53,6%) với chỉ định điều trị triệu chứng viêm. Tuy nhiên GC làm giảm hoạt tính của các đại thực bào có thể làm cho nhiễm khuẩn có thể trầm trọng hơn. Vì vậy chỉ nên sử dụng corticoid toàn thân trong các trường hợp bệnh tiến triển nặng không đáp ứng với các thuốc NSAID hoặc trường hợp bệnh nhân phụ thuộc corticoid. Những trường hợp này nếu dùng GC phải rất thận trọng và giám sát chặt chẽ để tránh làm nhiễm khuẩn nặng thêm

Về tính hợp lý về mặt liều dùng

Ở liều dùng thấp ($\leq 7,5$ mg) và liều trung bình ($> 7,5$ mg – < 30 mg) đều được chỉ định liều dùng hợp lý về mặt y văn theo Dược thư Quốc gia 2018 [7].

Đối với liều cao (30 – 100 mg) có 2 trường hợp chiếm tỷ lệ 2% chỉ định cho: Bệnh lý viêm cơ, khớp sử dụng methylprednisolon liều 64mg (tương đương 80mg prednisolon), đường uống; không hợp lý về mặt y văn theo Dược thư Quốc gia 2018 tại phụ lục II với liều thông thường: 5 – 60 mg/ngày của prednisolon hay liều chống viêm: 2 – 60 mg/ngày của methylprednisolon [7]. Bệnh lý đợt cấp COPD mức độ trung bình sử dụng methylprednisolon liều 64mg (tương đương 80mg prednisolon), đường uống cho bệnh nhân Nguyễn Văn C, 84 tuổi, nặng 50kg; không hợp lý về mặt y văn theo hướng dẫn điều trị của Bộ Y tế năm 2018: prednisolon (uống) 1mg/kg/ngày; hoặc methylprednisolon (uống hoặc tiêm tĩnh mạch) 1mg/kg/ngày [8].

Tuy nhiên phải dựa vào mức độ nặng của bệnh và đáp ứng của bệnh nhân hơn là dựa vào liều chỉ định theo tuổi,

cân nặng...Sau khi đạt được liều thỏa đáng, phải giảm dần liều xuống tới mức thấp nhất duy trì được đáp ứng lâm sàng [7].

Về tính hợp lý về mặt cách dùng: Số lần sử dụng thuốc trong ngày: Với đưa thuốc 1 lần trong ngày, có 97,3% trường hợp hợp lý về mặt y văn theo hướng dẫn của Bộ Y tế năm 2018 [7]. Thời điểm dùng thuốc phù hợp theo khuyến cáo cùng lúc đảm bảo hiệu quả điều trị đồng thời phù hợp với nhịp sinh học ngày đêm khi lượng corticoid đạt cao nhất vào 8h sáng, ưu tiên duy trì hoạt động tuyến của thượng thận. Có 2,7% trường hợp không hợp lý theo y văn khi sử dụng vào 11h, 12h, 14h, 16h [7]. Tuy nhiên, các trường hợp trên bệnh nhân nhập viện với bệnh lý cấp tính như: đợt cấp COPD bội nhiễm, viêm phế quản cấp; cần sử dụng GC ngay lúc nhập viện để kiểm soát nhanh đợt cấp.

Đối với đưa thuốc 2 lần trong ngày có 93,5% là hợp lý về mặt y văn khi sử dụng thuốc lúc 8h và 16h. Có 2 trường hợp chiếm tỷ lệ 6,5% là không hợp lý về mặt y văn khi sử dụng thuốc lúc 10h và 18h [7]. Tuy nhiên, bệnh nhân nhập viện với bệnh lý cấp tính: viêm phổi cấp và viêm phế quản cấp, vì thế được chỉ định sử dụng GC tại 2 thời điểm này. Đưa thuốc lớn hơn 2 lần trong ngày có tỷ lệ 100% hợp lý về mặt y văn được sử dụng vào sáng, trưa, chiều cho bệnh nhân mắc bệnh lý đợt cấp COPD mức độ nặng phải sử dụng GC liều cao [7].

4.3 Khảo sát các yếu tố ảnh hưởng đến ade trên bệnh nhân sử dụng glucocorticoid điều trị nội trú

Sau khi tiến hành sàng lọc bằng mô hình BMA đã thu được 3 yếu tố ảnh hưởng đến ADE trên bệnh nhân sử dụng thuốc GC, bao gồm: số lần dùng, thời điểm sử dụng và số ngày điều trị.

Trong mẫu nghiên cứu thu được, sau khi đưa các yếu tố ảnh hưởng vào mô hình hồi quy logistics đa biến, nghiên cứu đã cho thấy nếu tăng số lần sử dụng thuốc trong ngày lên 1 lần thì khả năng mắc phải ADE tăng lên 5,22 lần (OR=5,22, 95%CI=1,84 – 14,8). Ảnh hưởng này có ý nghĩa thống kê vì khoảng tin cậy 95% không đi qua giá trị “1”. Kết quả này rất hợp lý vì theo nhịp sinh học tiết GC, lượng GC đạt cao nhất vào 8h sáng và giảm dần khi về chiều, nếu lượng hormon này vẫn tiếp tục tăng cao sẽ gây nên tình trạng ức chế tiết CRH và ACTH, chức năng của tuyến thượng thận sẽ suy giảm sau khi ngưng thuốc. Điều này là cơ sở cho việc chỉ nên dùng thuốc GC 1 lần vào buổi sáng [12]. Tuy nhiên, trong các trường hợp sử dụng GC liều cao như hydrocortison 100mg, triamcinolon acetonid 80mg (> 50 mg/ngày) để đạt được hiệu quả điều trị, cũng như tránh ức chế lên trục HPA, có thể chia 2/3 liều buổi sáng, 1/3 liều buổi chiều [5].

Trong nghiên cứu, nhóm bệnh nhân có thời điểm sử dụng thuốc đường uống hợp lý sẽ có khả năng mắc phải ADE cao gấp 4,3 lần bệnh nhân có thời điểm sử dụng thuốc không hợp lý, kết quả này có ý nghĩa thống kê. Tuy nhiên nghiên cứu hồi cứu, không can thiệp mà chỉ thu thập thông tin có sẵn trong bệnh án, dẫn đến thiếu sót những thông tin cần thiết để đánh giá mối tương quan giữa thời điểm sử dụng thuốc và ADE. Hơn nữa, thói quen của các bác sĩ không ghi chú chi tiết về thời điểm sử dụng thuốc trong hồ sơ bệnh án, mà thay vào đó chỉ hướng dẫn trực tiếp cho điều dưỡng thực hiện. Nên dẫn đến nhiều kết quả

thu thập về vấn đề thời điểm sử dụng chưa chính xác hoàn toàn.

Kết quả nghiên cứu đã cho thấy khả năng mắc phải ADE ở bệnh nhân điều trị bằng GC > 7 ngày cao gấp 3,02 lần những bệnh nhân có số ngày điều trị < 7 ngày, kết quả này có ý nghĩa thống kê vì có khoảng tin cậy là 95% không đi qua giá trị “1”. Kết quả này hợp lý, vì thời gian sử dụng thuốc dài hạn có thể làm tăng nguy cơ gặp phải các ADE của GC. Tỷ lệ bệnh nhân lớn tuổi bị thủng dạ dày hoặc tử vong tăng cao do điều trị với liều cao và kéo dài GC đã được chỉ ra trong nghiên cứu của Piper J M. cùng cộng sự. Kết quả nghiên cứu đã cho thấy bệnh nhân có số ngày điều trị càng dài thì tỷ lệ ADE mắc phải càng cao. Do đó, cần cân nhắc nên sử dụng GC trong khoảng thời gian ngắn nhất có hiệu quả.

5. KẾT LUẬN

Nghiên cứu được thực hiện tại khoa Nội nhi lão bệnh viện Đắk Nông, trên 216 bệnh nhân thu được 20,4% bệnh nhân gặp phải ADE trong thời gian điều trị, trong đó loại ADE nghiêm trọng được ghi nhận là bệnh nhân bị phụ thuộc GC (0,55%) và bệnh nhân bị suy thượng thận do sử dụng GC kéo dài (0,29%). Có 3 yếu tố ảnh hưởng đến nguy cơ mắc phải ADE trên bệnh nhân sử dụng GC, cứ tăng số lần dùng thuốc lên 1 lần thì sẽ tăng khả năng mắc ADE lên 5,22 lần. Bệnh nhân có thời điểm sử dụng thuốc hợp lý có tỷ lệ mắc ADE cao gấp 4,03 lần. Bệnh nhân có số ngày điều trị > 7 ngày có tỷ lệ mắc ADE gấp 3,02 bệnh nhân có số ngày điều trị < 7 ngày.

6. TÀI LIỆU THAM KHẢO

- [1] Pitkow, H. S. Steroids: Keys to Life. *JAMA* **1982**, **247** (4), pp. 527–527.
- [2] Liu, D.; Ahmet, A.; Ward, L.; Krishnamoorthy, P.; Mandelcorn, D.; Leigh, R.; Brown, J. P.; Cohen, A. A Practical Guide to the Monitoring and Management of the Complications of Systemic Corticosteroid Therapy. *Allergy Asthma Clin. Immunol.* **2013**, **9**, pp. 1–25.
- [3] Thiele, K.; Huscher, D.; Bischoff, S.; Burmester, G. R. Current Use of Glucocorticoids in Patients with Rheumatoid Arthritis in Germany. *Arthritis Care Res.* **2005**, **53** (5), pp. 740–747.
- [4] Yasir, M.; Goyal, S.; Bansal, M. Corticosteroid Adverse Effects. In *StatPearls*; StatPearls Publishing: Treasure Island (FL), **2023**.
- [5] Deshmukh, C. T. Minimizing Side Effects of Systemic Corticosteroids in Children. *Indian J. Dermatol. Venereol. Leprol.* **2007**, **73** (4), pp. 218–221.
- [6] Sở Y tế Đắk Nông. Đề án phát triển Bệnh viện Đa khoa tỉnh Đắk Nông quy mô hạng I, 700 giường bệnh giai đoạn 2022–2026, **2022**.
- [7] Bộ Y tế. *Dược thư Quốc gia Việt Nam*; Nhà xuất bản Y học: Hà Nội, **2018**.
- [8] Bộ Y tế. *Hướng dẫn chẩn đoán và điều trị bệnh phổi tắc nghẽn mạn tính*; Nhà xuất bản Y học: Hà Nội, **2018**.
- [9] Chử, D. X. Đánh giá tình hình sử dụng thuốc corticoid tại Khoa Nội Tổng hợp – Bệnh viện Trường Đại học Y Dược Cần Thơ năm 2020. *Tạp chí Y học Việt Nam* **2021**, **503** (2).
- [10] Aljebab, F.; Alanazi, M.; Huwairini, A.; Alharthy, A.; Simpson, J.; Monaghan, A.; Sammons, H. Systematic Review of

the Toxicity of Long-Course Oral Corticosteroids in Children. *PLoS One* 2017, **12** (1), e0170259.

[11] Bộ Y tế. *Hướng dẫn chẩn đoán và điều trị bệnh hô hấp*; Nhà xuất bản Y học: Hà Nội, **2012**.

[12] Bộ Y tế. *Hướng dẫn chẩn đoán và điều trị các bệnh về dị ứng – miễn dịch lâm sàng*; Nhà xuất bản Y học: Hà Nội, **2014**.