



Dịch:

THỬ NGHIỆM LÂM SÀNG VỀ SỬ DỤNG GLUCOCORTICOID TRONG VIÊM PHỔI MẮC PHẢI CỘNG ĐỒNG

Dịch từ: Lucinde R.K., Gathuri H., Mwaniki P., Orindi B., Otieno E.O., Mwakio S., et al. A Pragmatic Trial of Glucocorticoids for Community-Acquired Pneumonia. N Engl J Med 2025;393:2187-97. DOI: 10.1056/NEJMoa2507100..

Người dịch: **TRƯƠNG THỊ NHƯ HẢO¹**
¹Khoa Hô hấp - Bệnh viện Đa khoa Trung Ương Cần Thơ

Tóm tắt

Đặt vấn đề: Liệu pháp glucocorticoid bổ trợ có thể làm giảm tỷ lệ tử vong ở bệnh nhân viêm phổi mắc phải cộng đồng (community-acquired pneumonia, CAP) nặng trong bối cảnh y tế được trang bị đầy đủ. Tuy nhiên, hiệu quả của các thuốc này trong các điều kiện nguồn lực hạn chế, nơi khả năng chẩn đoán và điều trị còn bị giới hạn vẫn chưa được làm rõ.

Phương pháp nghiên cứu: Thử nghiệm lâm sàng ngẫu nhiên có đối chứng, nhãn mở được tiến hành tại 18 bệnh viện công lập tại Kenya, bệnh nhân trưởng thành được chẩn đoán CAP và không có chỉ định rõ ràng đối với glucocorticoid được phân ngẫu nhiên thành hai nhóm bao gồm điều trị chuẩn và sử dụng glucocorticoid đường uống liều thấp trong 10 ngày được bổ sung vào điều trị chuẩn. Tiêu chí chính là đánh giá tử vong do mọi nguyên nhân tại thời điểm 30 ngày sau khi đưa vào nghiên cứu.

Kết quả: Tổng cộng có 2180 bệnh nhân phân ngẫu nhiên (1089 bệnh nhân được phân vào nhóm glucocorticoid và 1091 bệnh nhân vào nhóm điều trị chuẩn). Tuổi trung vị là 53 (khoảng tứ vị, 38-72); 46% là nữ giới. Tại thời điểm ngày thứ 30, có 530 trường hợp tử vong (24,3%), bao gồm 246 bệnh nhân (22,6%) trong nhóm glucocorticoid và 284 bệnh nhân (26,0%) trong nhóm điều trị chuẩn (Hazard ratio [HR]: 0,84; KTC 95%, 0,73-0,97; p = 0,02). Tần suất các biến cố bất lợi và biến cố bất lợi nghiêm trọng tương tự nhau giữa hai nhóm nghiên cứu. Các biến cố bất lợi nghiêm trọng liên quan đến việc sử dụng glucocorticoid xảy ra ở 5 bệnh nhân (0,5%).

Kết luận: Trong bối cảnh nguồn lực hạn chế, liệu pháp glucocorticoid bổ trợ được chứng minh làm giảm nguy cơ tử vong ở bệnh nhân CAP so với điều trị chuẩn.

1. GIỚI THIỆU

Viêm phổi mắc phải cộng đồng là một trong những nguyên nhân hàng đầu gây biến chứng và tử vong trên toàn cầu¹. Tỷ lệ tử vong theo ca bệnh (case-fatality rate) do CAP tại khu vực châu Phi cận Sahara cao gấp ba đến năm lần so với các nước thu nhập cao dù độ tuổi trung bình bệnh nhân thấp hơn đáng kể^{1,2}.



Glucocorticoid được đề xuất như một liệu pháp bổ sung trong điều trị CAP nhờ các tác dụng điều hòa miễn dịch³. Dữ liệu từ hai thử nghiệm gần đây^{4,5} và các tổng quan hệ thống về việc sử dụng hydrocortison bổ sung ở những bệnh nhân CAP nhập khoa hồi sức tích cực (intensive care unit, ICU)⁶⁻⁸ cho thấy cải thiện tỷ lệ tử vong ở nhóm bệnh nhân này. Tuy nhiên, điều này vẫn còn gây tranh cãi do các kết quả không nhất quán giữa các nghiên cứu^{4,9,10}. Một số³ nhưng chưa phải tất cả¹¹ các hướng dẫn thực hành lâm sàng đã cập nhật khuyến cáo sử dụng glucocorticoid ở những nhóm bệnh nhân CAP được lựa chọn, tuy nhiên, lợi ích và nguy cơ của liệu pháp này ở bệnh nhân trong các bối cảnh nguồn lực hạn chế như khu vực châu Phi cận Sahara vẫn chưa được làm rõ.

Đầu tiên, các thử nghiệm trước đây chủ yếu lựa chọn bệnh nhân có độ tuổi cao hơn đáng kể so với bệnh nhân tại khu vực châu Phi cận Sahara đồng thời loại trừ các bệnh nhân có các bệnh lý đồng mắc vốn phổ biến ở bệnh nhân CAP tại khu vực này như nhiễm HIV và lao phổi. Thứ hai, việc chậm trễ trong tiếp cận cơ sở y tế là thực trạng thường gặp và có thể làm giảm hiệu quả của liệu pháp glucocorticoid bổ trợ trong điều trị CAP bởi các bằng chứng hiện có cho thấy glucocorticoid nên được sử dụng sớm trong diễn tiến của bệnh^{4,5}. Thứ ba, những hạn chế về năng lực chẩn đoán trong các bối cảnh nguồn lực hạn chế gây khó khăn trong việc phân tầng mức độ nặng CAP và mức độ nặng có liên quan đến hiệu quả glucocorticoid. Cuối cùng, phần lớn các bằng chứng cho thấy hiệu quả glucocorticoid giúp giảm tỷ lệ tử vong đều xuất phát từ các nghiên cứu được thực hiện tại khoa hồi sức tích cực, trong khi đó, các nghiên cứu không được tiến hành tại ICU lại không sử dụng tử vong là tiêu chí đánh giá chính^{12,13}. Việc hạn chế về khả năng tiếp cận ICU tại khu vực châu Phi cận Sahara¹⁴ làm suy giảm khả năng nhận diện và điều trị kịp thời các bệnh nhân nặng cũng như hạn chế trong việc theo dõi các biến cố bất lợi có thể phát sinh do sử dụng glucocorticoid.

Chúng tôi tiến hành thử nghiệm lâm sàng ngẫu nhiên có đối chứng - Steroid in Pneumonia (SONIA) nhằm đánh giá hiệu quả và tính an toàn của liệu pháp bổ sung glucocorticoid liều thấp ở bệnh nhân người lớn nhập viện vì viêm phổi mắc phải cộng đồng tại Kenya.

2. PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. Thiết kế thử nghiệm và đối tượng nghiên cứu

Thử nghiệm¹⁵ được tiến hành tại 18 bệnh viện tuyến tiếp nhận ban đầu thuộc mạng lưới thông tin lâm sàng tại Kenya (Hình S1 trong Phụ lục Bổ sung, có kèm theo toàn văn bài báo tại NEJM.org)¹⁶ Khả năng tiếp cận các khoa hồi sức tích cực (ICU) tại đây rất hạn chế hoặc hoàn toàn không có (Bảng S4), và bệnh nhân được tuyển chọn từ các khoa nội tổng quát.

Tiêu chuẩn lựa chọn là người trưởng thành (≥ 18 tuổi) đã được chẩn đoán viêm phổi mắc phải cộng đồng và không có chỉ định rõ ràng phải sử dụng glucocorticoid như một phần trong phác đồ điều trị. CAP được định nghĩa là sự hiện diện của ít nhất hai trong số các dấu hiệu và triệu chứng sau với thời gian khởi phát dưới 14 ngày: ho, sốt, khó thở, ho ra máu, đau ngực, hoặc ran nổ khi khám phổi. Các bệnh nhân được đưa vào nghiên cứu trong vòng 48 giờ đầu kể từ thời điểm nhập



viện. Bệnh nhân bị loại khỏi nghiên cứu nếu có chống chỉ định với glucocorticoid, đang mang thai hoặc cho con bú, viêm phổi mắc phải tại bệnh viện hay có tình trạng đã biết hoặc nghi ngờ cần phải sử dụng glucocorticoid (ví dụ: hen phế quản hoặc nhiễm Covid-19). Việc xác định căn nguyên gây CAP thông qua các phương tiện chẩn đoán hình ảnh, xét nghiệm và áp dụng các thang điểm tiêu chuẩn đánh giá mức độ nặng thường không sẵn có tại các trung tâm tham gia nghiên cứu và không phải là điều kiện bắt buộc để đưa bệnh nhân vào thử nghiệm.

2.2. Giám sát nghiên cứu

Nghiên cứu đã được phê duyệt về mặt đạo đức bởi Đơn vị Đánh giá Khoa học và Đạo đức của Viện Nghiên cứu Y khoa Kenya (Kenyan Medical Research Institute), Hội đồng Dược và Chất độc Kenya (Kenya Pharmacy and Poisons Board), và Ủy ban Đạo đức Nghiên cứu Nhiệt đới của Đại học Oxford. Các phê duyệt bổ sung cũng được cấp bởi các hội đồng đạo đức nghiên cứu và ban lãnh đạo bệnh viện tại toàn bộ 18 cơ sở tham gia thử nghiệm. Văn bản chấp thuận tham gia nghiên cứu sau khi được cung cấp đầy đủ thông tin được thu thập từ tất cả bệnh nhân hoặc người đại diện hợp pháp của họ. Một ủy ban chỉ đạo thử nghiệm độc lập và hội đồng giám sát dữ liệu và an toàn độc lập đảm nhiệm việc giám sát quá trình tiến hành nghiên cứu và bảo đảm an toàn cho người tham gia.

Hội đồng giám sát dữ liệu và an toàn (data and safety monitoring board) sau khi xem xét kết quả phân tích tạm thời được thực hiện khi khoảng một nửa số biến cố chính theo thiết kế nghiên cứu xảy ra (các tiêu chí dừng nghiên cứu dựa trên quy tắc Haybittle-Peto¹⁷) khuyến nghị tiếp tục tiến hành thử nghiệm. Các phân tích tạm thời được trình bày trong Phụ lục Bổ sung

Tác giả thứ nhất và tác giả cuối có quyền tiếp cận toàn bộ dữ liệu của thử nghiệm và chịu trách nhiệm bảo đảm tính chính xác và đầy đủ của dữ liệu, tính tuân thủ của thử nghiệm so với đề cương nghiên cứu (NEJM.org). Các đơn vị tài trợ nghiên cứu không tham gia vào việc thiết kế thử nghiệm, thu thập, phân tích, diễn giải dữ liệu và việc soạn thảo bản thảo bài báo.

2.3. Quy trình thử nghiệm và theo dõi

Trong thử nghiệm ngẫu nhiên mở này, bệnh nhân được phân ngẫu nhiên theo tỷ lệ 1:1 để nhận hoặc glucocorticoid liều thấp kết hợp với điều trị chuẩn (nhóm glucocorticoid) hoặc chỉ điều trị chuẩn (nhóm điều trị chuẩn). Trước khi bắt đầu tuyển chọn, một nhà thống kê độc lập của thử nghiệm tại trung tâm đã niêm phong các thẻ phân nhóm ngẫu nhiên vào các phong bì kín. Các cơ sở nghiên cứu được cung cấp theo từng lô các phong bì đã được niêm phong, các phong bì được lưu giữ an toàn và chỉ được mở theo trình tự sau khi đã xác nhận bệnh nhân đủ tiêu chuẩn và được đưa vào thử nghiệm.

Các thành phần trong điều trị chuẩn được quyết định bởi bác sĩ điều trị và bao gồm việc sử dụng một kháng sinh nhóm beta-lactam (như benzylpenicillin hoặc cephalosporin) kết hợp với một kháng sinh nhóm macrolide (thường là erythromycin hoặc azithromycin), theo khuyến cáo của Tổ chức Y tế Thế giới (World Health Organization)¹⁸.



Các bệnh nhân trong nhóm glucocorticoid được thực hiện phân nhóm ngẫu nhiên bổ sung để nhận một liều duy nhất mỗi ngày của một trong năm loại glucocorticoid sẵn có tại địa phương với liều tương đương về hiệu lực glucocorticoid trong tổng thời gian 10 ngày (bao gồm cả giai đoạn sau khi xuất viện) bên cạnh điều trị chuẩn. Năm nhóm liều lần lượt sử dụng dexamethasone 6 mg, hydrocortisone 160 mg, methylprednisolone 30 mg, prednisolone 50 mg, hoặc prednisone 50 mg (Bảng S5). Liều dùng và thời gian điều trị glucocorticoid được xây dựng dựa trên các kết quả của thử nghiệm RECOVERY¹⁹. Trong trường hợp không thể dùng glucocorticoid đường uống tại thời điểm đưa vào nghiên cứu, các chế phẩm đường tĩnh mạch được sử dụng cho đến khi có thể chuyển sang đường uống về mặt lâm sàng (Bảng S11). Do số lượng viên thuốc phải sử dụng lớn liên quan đến các dạng bào chế hydrocortisone và prednisone sẵn có tại địa phương (Bảng S5), hai dạng thuốc này đã được ngừng sử dụng sau tháng thứ hai của giai đoạn tuyển chọn bệnh nhân. Không thực hiện giảm liều dần glucocorticoid vào cuối đợt điều trị²⁰.

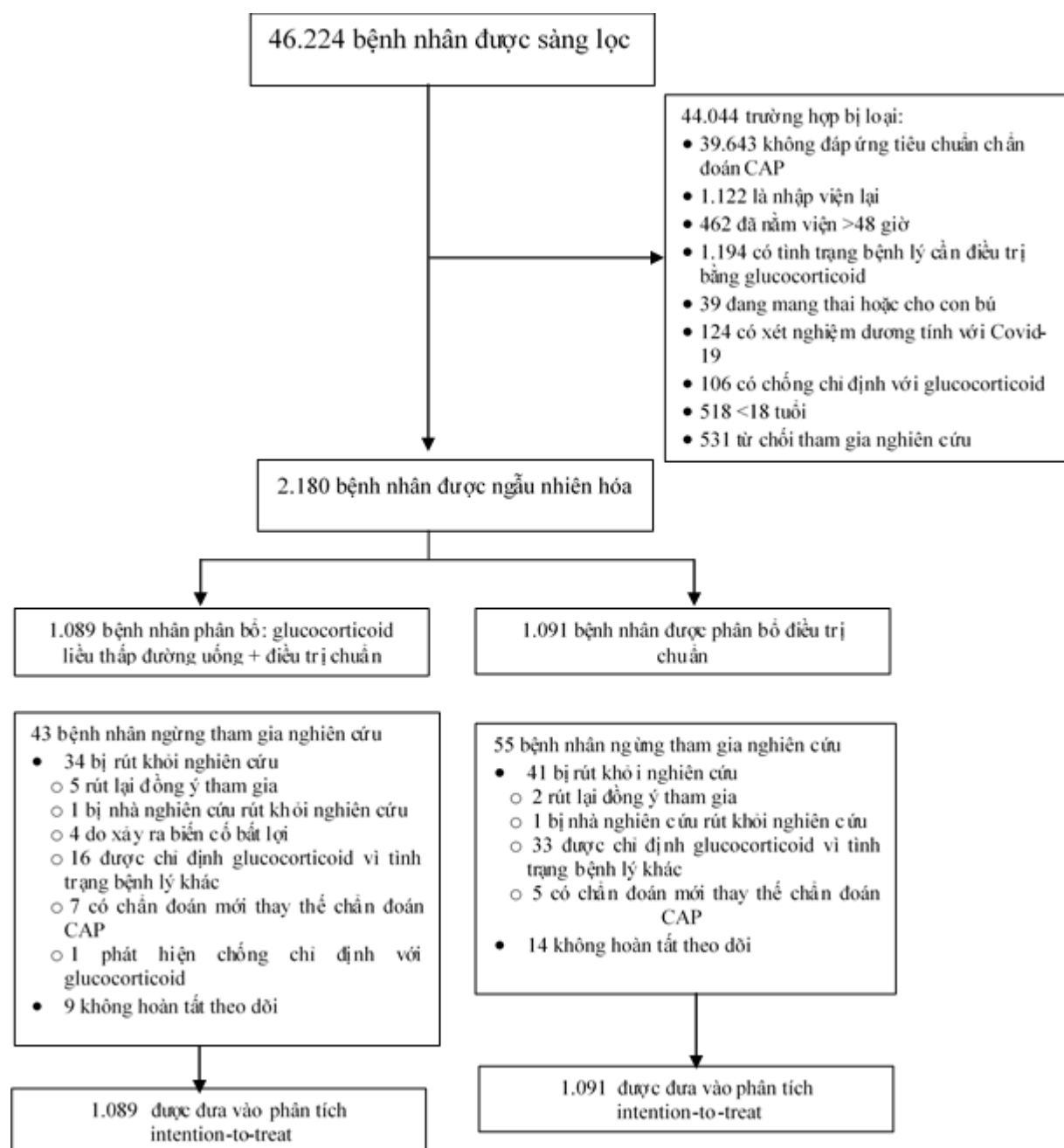
Nhóm nghiên cứu cung cấp glucocorticoid miễn phí cho bệnh nhân nhưng không can thiệp vào bất kỳ khía cạnh nào khác của quá trình điều trị. Trong thời gian nằm viện, bệnh nhân được nhóm nghiên cứu theo dõi trực tiếp hàng ngày. Việc theo dõi sau khi xuất viện được thực hiện thông qua gọi điện thoại cho bệnh nhân hoặc người nhà vào các ngày thứ 14 và 30 sau khi được đưa vào nghiên cứu. Tại mỗi bệnh viện, một nhân viên y tế lâm sàng (clinical officer - nhân viên không phải bác sĩ²¹) được bố trí để thực hiện các nhiệm vụ của thử nghiệm gồm tuyển chọn bệnh nhân và theo dõi. Nhân sự này không tham gia vào điều trị bệnh nhân, việc điều trị do các ekip y tế của bệnh viện địa phương đảm trách dưới sự chỉ đạo của bác sĩ phụ trách chuyên môn.

2.4. Kết cục (outcomes)

Kết cục chính là tử vong do mọi nguyên nhân trong vòng 30 ngày kể từ thời điểm đưa vào nghiên cứu. Các kết cục phụ bao gồm: tử vong tại các thời điểm ngày 7, 14 và 21, tử vong trong thời gian nằm viện và tử vong sau khi xuất viện cho đến 30 ngày sau khi đưa vào nghiên cứu. Các kết cục an toàn bao gồm các biến cố bất lợi và biến cố bất lợi nghiêm trọng. Dữ liệu về một kết cục phụ khác đã được xác định trước, liên quan đến đáp ứng miễn dịch cũng được thu thập trong quá trình nghiên cứu nhưng không được trình bày trong báo cáo này.

2.5. Phân tích thống kê

Chúng tôi ước tính rằng việc tuyển chọn 2180 bệnh nhân sẽ giúp nghiên cứu đạt độ mạnh thống kê 85% để phát hiện mức giảm 25% tỷ lệ tử vong ở nhóm glucocorticoid so với nhóm điều trị chuẩn tại thời điểm 30 ngày với giả định tỷ lệ tử vong là 20% ở nhóm điều trị chuẩn và 15% ở nhóm glucocorticoid, đồng thời tính tỷ lệ 5% bệnh nhân không hoàn tất theo dõi^{1,2,15}. Kế hoạch phân tích thống kê đã được Hội đồng giám sát dữ liệu và an toàn của nghiên cứu phê duyệt.



Hình 1. Tuyển chọn và kết cục. Trong số 2180 bệnh nhân viêm phổi mắc phải cộng đồng được phân bổ ngẫu nhiên để nhận điều trị chuẩn hoặc glucocorticoid liều thấp đường uống kết hợp điều trị chuẩn, các lý do rút khỏi nghiên cứu bao gồm không đồng ý tham gia, xảy ra biến cố bất lợi và được sử dụng glucocorticoid vì các bệnh lý khác. Việc rút khỏi nghiên cứu do nhà nghiên cứu quyết định ở mỗi nhóm xuất phát từ khuyến cáo của bác sĩ điều trị nhằm cho phép bệnh nhân được sử dụng glucocorticoid như một phần của phác đồ điều trị. Covid-19 là viết tắt của coronavirus disease 2019



Phân tích chính là so sánh tỷ lệ tử vong trong vòng 30 ngày giữa nhóm glucocorticoid và nhóm điều trị chuẩn theo nguyên tắc intention-to-treat gồm toàn bộ các bệnh nhân đã được ngẫu nhiên hóa. Chúng tôi sử dụng mô hình hồi quy Cox trong đó trung tâm nghiên cứu được đưa vào như một biến phân tầng để ước tính tỷ số nguy cơ (hazard ratio) tử vong cùng với khoảng tin cậy 95%. Giả định tỷ lệ nguy cơ không đổi theo thời gian (proportional hazards) được đánh giá thông qua biểu đồ phần dư Schoenfeld (Hình 3) và được xác nhận là phù hợp. Phép kiểm log-rank có phân tầng được sử dụng để so sánh các đường cong sống còn giữa hai nhóm nghiên cứu.

Chúng tôi tiến hành các phân tích phân nhóm (theo tuổi, giới, loại glucocorticoid, vùng thử nghiệm và độ bão hòa oxy thời điểm nhập viện) bằng cách đưa các biến tương tác vào các mô hình hồi quy. Phân tích các kết cục phụ bao gồm so sánh tỷ lệ tử vong tại các thời điểm 7, 14 và 21 ngày, cả trong thời gian nằm viện và sau khi xuất viện giữa hai nhóm nghiên cứu. Các phân tích đối với các tiêu chí phụ không được hiệu chỉnh cho so sánh đa bội do đó độ rộng của các khoảng tin cậy không được sử dụng để thay thế cho kiểm định giả thuyết.

Phân tích an toàn bao gồm tất cả các bệnh nhân đã nhận ít nhất một liều của bất kỳ biện pháp điều trị nào trong nghiên cứu. Tần suất các biến cố bất lợi ở nhóm glucocorticoid được trình bày theo mức độ nghiêm trọng và mối liên quan với điều trị.

Sau khi tiến hành đánh giá chi tiết dữ liệu bị thiếu, chúng tôi giả định rằng dữ liệu bị thiếu xảy ra một cách ngẫu nhiên (missing at random)²². Chúng tôi thực hiện hai phân tích độ nhạy hậu nghiệm (post hoc) trên các quần thể được xác định như sau: quần thể phân tích trường hợp đầy đủ (complete-case population), trong đó loại trừ các bệnh nhân thiếu dữ liệu kết cục tại thời điểm 30 ngày và quần thể dự định điều trị điều chỉnh (modified intention-to-treat population), trong đó loại trừ các bệnh nhân đã sử dụng glucocorticoid trước khi được ngẫu nhiên hóa.

3. KẾT QUẢ

3.1. Bệnh nhân

Việc tuyển chọn bệnh nhân được tiến hành từ ngày 26 tháng 4 năm 2022 đến ngày 30 tháng 6 năm 2024. Tổng cộng 46.224 bệnh nhân nhập viện tại các khoa nội tổng hợp tại các bệnh viện tham gia nghiên cứu đã được sàng lọc (Hình 1 và Bảng S6). Trong số 2180 bệnh nhân được ngẫu nhiên hóa, 1089 bệnh nhân được phân bổ vào nhóm điều trị chuẩn kết hợp glucocorticoid và 1091 bệnh nhân vào nhóm điều trị chuẩn đơn thuần. Tình trạng sống còn được xác định ở 2107 bệnh nhân (96,7%) tại thời điểm 14 ngày và ở 2082 bệnh nhân (95,5%) tại thời điểm 30 ngày. Trong số 98 bệnh nhân (4,5%) không có dữ liệu tại thời điểm 30 ngày, 75 bệnh nhân (3,4%) đã rút khỏi nghiên cứu, và 23 bệnh nhân (1,1%) không hoàn tất theo dõi (Hình 1).

Tuổi trung vị tại thời điểm tuyển chọn là 53 (khoảng tứ vị, 38-72), 1009 bệnh nhân (46,3%) nữ và 808 bệnh nhân (37,1%) có độ bão hòa oxy thấp (<90%) thời điểm nhập viện. Các đặc điểm chung của đối tượng nghiên cứu (Bảng 1), kháng sinh được sử dụng (Bảng S7) và mức độ tuân thủ điều trị (Bảng S12) tương đồng giữa hai nhóm nghiên cứu. Quần thể bệnh nhân được xem là đại diện



cho quần thể người lớn mắc CAP nói chung tại các trung tâm nghiên cứu (Bảng S9). Các bệnh lý đồng mắc thường gặp nhất là nhiễm HIV ở 344 bệnh nhân (15,8%) và tăng huyết áp ở 300 bệnh nhân (13,8%) (Bảng 1 và Bảng S10). Trong số 1089 bệnh nhân được phân bổ sử dụng glucocorticoid, 352 bệnh nhân (32,3%) được chỉ định methylprednisolone, 343 bệnh nhân (31,5%) prednisolone, 371 bệnh nhân (34,1%) dexamethasone, và 23 bệnh nhân (2,1%) hydrocortisone hoặc prednisone (Bảng S11). Thời gian trung vị điều trị glucocorticoid trong thời gian nằm viện là 4 ngày (khoảng tứ vị, 2-8) (Bảng S7). Nhìn chung, chỉ có 5 bệnh nhân (0,2%) được chuyển vào đơn vị hồi sức tích cực (ICU) trong thời gian nằm viện.

3.2. Kết cục chính

Trong số 2180 bệnh nhân được đưa vào phân tích theo dự định điều trị (intention-to-treat - ITT) ghi nhận 530 trường hợp tử vong (24,3%; KTC 95% [CI], 22,5-26,1) trong thời gian theo dõi 30 ngày. Trong các trường hợp tử vong này, 246/1089 bệnh nhân (22,6%; 95% CI, 20,2-25,2) thuộc nhóm glucocorticoid, và 284/1091 bệnh nhân (26,0%; 95% CI, 23,5-28,7) thuộc nhóm điều trị chuẩn. Những bệnh nhân được điều trị bằng glucocorticoid có tỷ lệ tử vong trong vòng 30 ngày thấp hơn so với nhóm chỉ điều trị chuẩn (hazard ratio: 0,84; 95% CI, 0,73-0,97; p=0,02) (Hình 2).

3.3. Kết cục phụ

Nguy cơ tử vong tại các thời điểm 7 ngày, 14 ngày và 21 ngày sau khi tuyển chọn phù hợp với kết quả của kết cục chính (Bảng S13). Trong nhóm glucocorticoid, tử vong được ghi nhận ở 196/1089 bệnh nhân (18,0%) trong thời gian nằm viện và ở 50/1089 bệnh nhân (4,6%) ngoài thời gian nằm viện, trong nhóm điều trị chuẩn, các con số tương ứng là 223/1091 bệnh nhân (20,4%) và 61/1091 bệnh nhân (5,6%) (Bảng S14). Các trường hợp tử vong được phân tầng theo các phân nhóm đã xác định trước được trình bày trong Hình 3.

Trong phân tích độ nhạy hậu nghiệm, tỷ số nguy cơ tử vong trong phân tích trường hợp đầy đủ (complete-case analysis) gồm 2082 bệnh nhân là 0,84 (95% CI, 0,73-0,96), tỷ số nguy cơ trong phân tích intention-to-treat (ITT) điều chỉnh bao gồm 2142 bệnh nhân là 0,83 (95% CI, 0,72-0,97) (Bảng S15).

3.4. An toàn

Tổng cộng ghi nhận 385 biến cố bất lợi ở 338 bệnh nhân sau 30 ngày theo dõi. Trong số các biến cố, 18 biến cố (4,7%) được phân loại là biến cố bất lợi nghiêm trọng, 200 biến cố (51,9%) nhẹ và 167 biến cố (43,4%) mức độ trung bình. Trong số 211 biến cố bất lợi được ghi nhận ở nhóm glucocorticoid, 62 biến cố (29,4%) được nhà nghiên cứu đánh giá là có liên quan đến việc sử dụng glucocorticoid. Các biến cố bất lợi thường gặp nhất trong nhóm glucocorticoid là lao phổi (34 biến cố [16,1%]) và tăng đường huyết (35 trường hợp [16,6%]). Trong khi đó, ở nhóm điều trị chuẩn, các biến cố bất lợi thường gặp nhất là lao phổi (35 trường hợp [20,1%]) và tổn thương thận cấp (14 trường hợp [8,0%]) trong tổng số 174 biến cố được ghi nhận (Bảng S17).



Trong thời gian nghiên cứu, ghi nhận tổng cộng 96 biến cố bất lợi nghiêm trọng. Trong số này, các biến cố được nhà nghiên cứu đánh giá là có khả năng liên quan đến việc sử dụng glucocorticoid được ghi nhận ở 5/1089 người tham gia (0,5%) trong nhóm glucocorticoid (Bảng 2). Trong số các bệnh nhân gặp biến cố bất lợi nghiêm trọng, biến cố thường gặp nhất ở cả hai nhóm là tiến triển thành viêm phổi mắc phải cộng đồng nặng, xảy ra ở 9/45 bệnh nhân (20,0%) trong nhóm glucocorticoid và 5/51 bệnh nhân (9,8%) trong nhóm điều trị chuẩn (Bảng S18).

Bảng 1. Đặc điểm chung của đối tượng nghiên cứu

Đặc điểm	Nhóm Glucocorticoid (N = 1089)	Nhóm điều trị chuẩn (N = 1091)
Tuổi trung vị (IQR) - năm	52 (38-72)	53 (38-72)
Giới tính - tần số (%)		
Nam	578 (53,1)	593 (54,4)
Nữ	511 (46,9)	498 (45,6)
Chỉ số khối cơ thể†	24,1 ± 12,9	24,0 ± 7,6
Có phim X-quang ngực - tần số (%)‡	423 (38,8)	425 (39,0)
Độ bão hòa oxy lúc nhập viện - tần số (%)		
≥90%	404 (37,1)	404 (37,0)
<90%	650 (59,7)	659 (60,4)
Dữ liệu thiếu	35 (3,2)	28 (2,6)
Rối loạn tri giác - tần số (%)	24 (2,2)	26 (2,4)
Huyết áp tâm thu - tần số (%)		
<90 mmHg	92 (8,4)	86 (7,9)
≥90 mmHg	995 (91,4)	1003 (91,9)
Dữ liệu thiếu	2 (0,2)	2 (0,2)
Tần số thở - tần số (%)		
<30 lần/phút	996 (91,5)	1016 (93,1)
≥30 lần/phút	52 (4,8)	45 (4,1)
Dữ liệu thiếu	41 (3,8)	30 (2,7)
Nhiệt độ - tần số (%)		
35,0°C đến 39,9°C	1008 (92,6)	1019 (93,4)
<35°C hoặc ≥40°C	7 (0,6)	7 (0,6)
Dữ liệu thiếu	74 (6,8)	65 (6,0)
Mạch - tần số (%)		
<125 lần/phút	930 (85,4)	978 (89,6)



≥125 lần/phút	154 (14,1)	109 (10,0)
Dữ liệu thiếu	5 (0,5)	4 (0,4)
Đường huyết - tần số (%)		
<252 mg/dl	993 (91,2)	975 (89,4)
≥252 mg/dl	31 (2,8)	51 (4,7)
Dữ liệu thiếu	65 (6,0)	65 (6,0)
Tình trạng nhiễm HIV - tần số (%)		
Dương tính	178 (16,3)	166 (15,2)
Âm tính	411 (37,7)	431 (39,5)
Không rõ	500 (45,9)	494 (45,3)
Bệnh nền mạn tính - tần số (%)§	390 (35,8)	398 (36,5)
Tăng huyết áp	143 (13,1)	157 (14,4)
Đái tháo đường	50 (4,6)	70 (6,4)
Suy tim sung huyết	17 (1,6)	21 (1,9)
Lao phổi	21 (1,9)	10 (0,9)
Khác	42 (3,9)	47 (4,3)
* Giá trị “±” biểu thị trung bình ± độ lệch chuẩn. IQR: khoảng tứ phân vị. † Chỉ số khối cơ thể được tính bằng cân nặng (kg) chia cho bình phương chiều cao (m²). ‡ Phim X-quang ngực được đọc bởi bác sĩ chẩn đoán hình ảnh, không có báo cáo lâm sàng chính thức. § Thông tin chi tiết về bệnh nền mạn tính được trình bày trong Bảng S10 của Phụ lục. Một số bệnh nhân có hơn một bệnh nền mạn tính tại thời điểm tuyển chọn.		

4. BÀN LUẬN

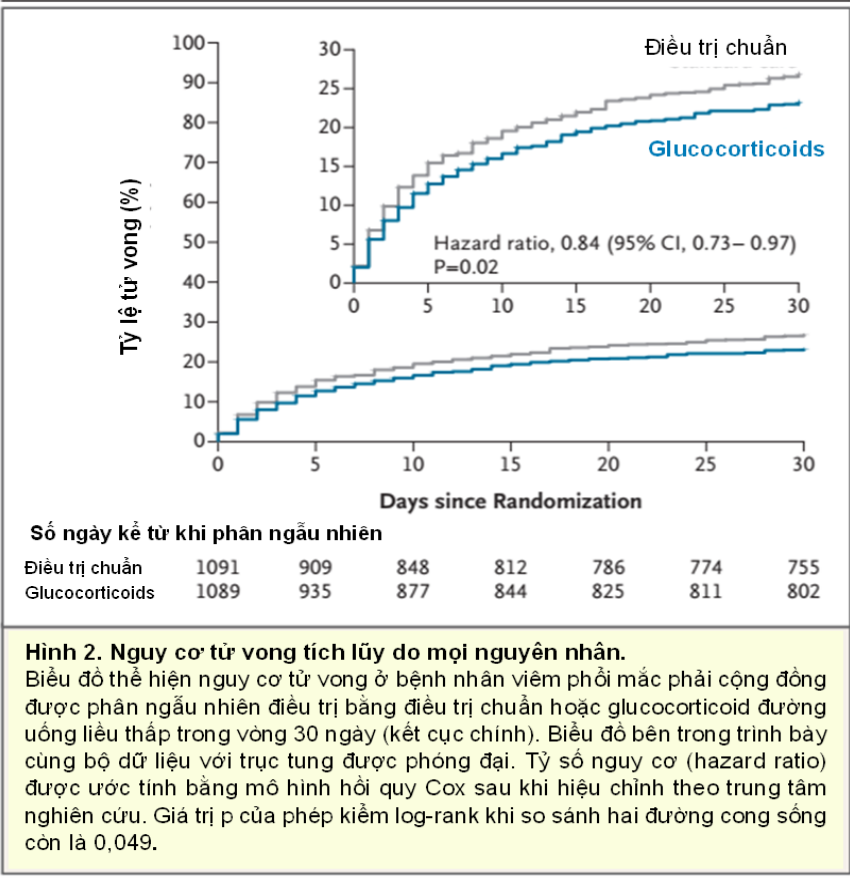
Thử nghiệm của chúng tôi được thực hiện trong điều kiện thực tiễn tại Kenya, cho thấy nguy cơ tử vong do bất kỳ nguyên nhân nào thấp hơn ở những bệnh nhân CAP được chỉ định dùng glucocorticoid cùng với điều trị chuẩn trong vòng 48 giờ sau khi nhập viện so với bệnh nhân chỉ nhận điều trị chuẩn. Mặc dù mức độ tác dụng (tỷ số nguy cơ, 0,84) thấp hơn so với các báo cáo trước đây từ Pháp (tỷ số nguy cơ, 0,53)⁵, Ai Cập (tỷ số nguy cơ, 0,22)²³ và một phân tích tổng hợp 12 thử nghiệm (tỷ số nguy cơ, 0,62)⁸, kết quả của chúng tôi vẫn nhất quán trong việc xác định tác dụng có lợi của glucocorticoid trong điều trị CAP.

Thử nghiệm này khác với một số thử nghiệm khác đánh giá liệu pháp sử dụng glucocorticoid hỗ trợ ở chỗ, chúng tôi lựa chọn bối cảnh ngoài ICU để nghiên cứu tỷ lệ tử vong ở bệnh nhân CAP. Trong các thử nghiệm trước về glucocorticoid trong các bối cảnh tương tự được tiến hành tại châu Âu, báo cáo thời gian đạt ổn định lâm sàng được rút ngắn¹² và giảm thời gian nằm viện cũng như khả năng phải nhập ICU¹³, nhưng tử vong không phải là kết cục chính. Trong 18 nghiên



cứu làm cơ sở cho hướng dẫn hiện hành của Hội Chăm sóc Cấp cứu (Society of Critical Care Medicine) khuyến cáo sử dụng glucocorticoid ở bệnh nhân CAP nặng³, chỉ có 3 nghiên cứu được thực hiện tại châu Phi với tổng cộng 194 bệnh nhân, tất cả đều không có gốc Phi²³⁻²⁵. So với thử nghiệm CAPECOD được thực hiện tại các đơn vị ICU ở Pháp (một thử nghiệm lớn báo cáo tác dụng có lợi của hydrocortisone trong giảm tử vong ở bệnh nhân CAP)⁵, bệnh nhân trong thử nghiệm của chúng tôi trẻ hơn (tuổi trung bình 53 so với 67 tuổi), bao gồm tỷ lệ nữ giới cao hơn (46,3% so với 30,6%), nhiều bệnh nhân mắc các bệnh đồng thời gây suy giảm miễn dịch (16,3% so với 6,4%) và tỷ lệ tử vong cao hơn (24,3% so với 9,1%).

Tỷ lệ tử vong chung trong thử nghiệm của chúng tôi cao hơn so với ước tính được sử dụng trong các tính toán cỡ mẫu trước khi tiến hành nghiên cứu. Tuy nhiên, thử nghiệm này không được thiết kế với cỡ mẫu đủ lớn để đánh giá sự khác biệt về kết cục theo mức độ nặng hay loại glucocorticoid. Do đó, tác động khác biệt theo mức độ nặng của bệnh hoặc theo loại glucocorticoid trong bối cảnh nguồn lực hạn chế vẫn chưa được làm rõ. Ngoài ra, việc khuyến cáo sử dụng các glucocorticoid cụ thể trong điều trị CAP tại khu vực của chúng tôi cần cân nhắc đến tính sẵn có, chi phí và mức độ thuận tiện cho người bệnh qua các dạng bào chế đường uống và đường tĩnh mạch¹.

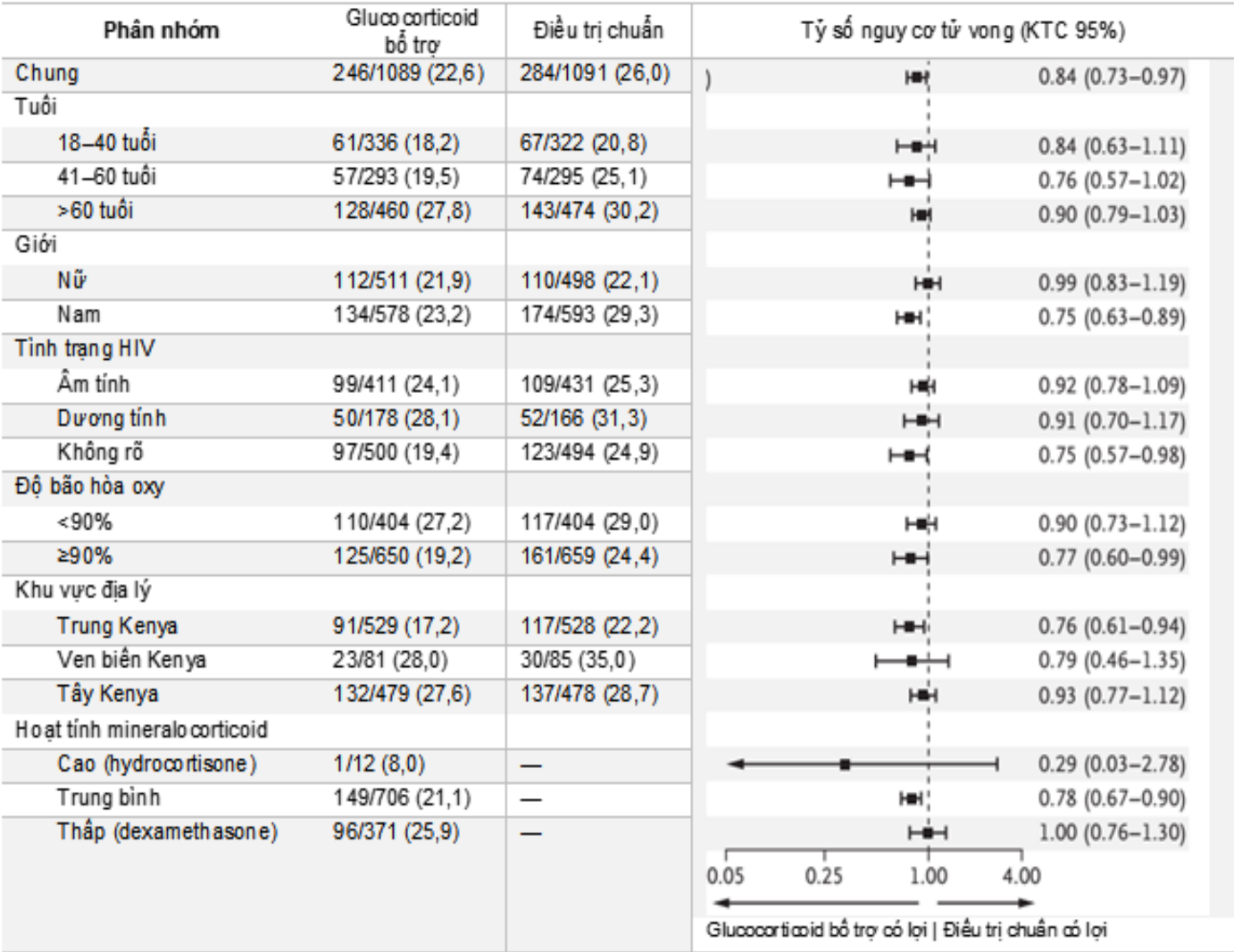


Glucocorticoid được ghi nhận là an toàn trong điều trị CAP nặng, trong đó tăng đường huyết hồi phục là tác dụng phụ chính^{7,8,26}. Tương tự như các báo cáo trước đây^{5,27,28}, tăng đường huyết là biến cố bất lợi thường gặp trong thử nghiệm của chúng tôi. Tuy nhiên, tỷ lệ biến cố bất lợi nghiêm trọng do tăng đường huyết trong nhóm dùng glucocorticoid là thấp (8,9%) (Bảng S18). Mặc dù vậy, các lo ngại về tính an toàn vẫn còn và cần được tiếp tục nghiên cứu. Chúng tôi khuyến cáo cần tính đến khả năng theo dõi đường huyết một cách thường quy nếu sử dụng glucocorticoid trong điều trị CAP tại khu vực châu Phi cận Sahara.

Điểm mạnh quan trọng trong thử nghiệm của chúng tôi là cỡ mẫu lớn và số lượng lớn các biến cố kết cục chính thu được từ các bệnh nhân được tuyển chọn tại nhiều trung tâm, đại diện cho các quần thể dân số đa dạng trên toàn quốc. Tính chất thực tiễn của thử nghiệm được thiết kế nhằm



phản ánh các điều kiện điều trị thực tế tại các bối cảnh nguồn lực hạn chế, cho thấy kết quả nghiên cứu có khả năng phù hợp và có giá trị ứng dụng cao hơn đối với bệnh nhân tại châu Phi cận Sahara so với các bối cảnh nguồn lực dồi dào. Các kết quả nghiên cứu cho thấy glucocorticoid bổ trợ có tiềm năng là can thiệp chi phí thấp nhằm làm giảm tỷ lệ tử vong cao do CAP tại châu Phi cận Sahara.



Hình 3. Kết cục chính theo các phân nhóm
Biểu đồ forest thể hiện nguy cơ tử vong (kết cục chính) trong các phân nhóm bệnh nhân CAP được phân ngẫu nhiên nhận điều trị chuẩn hoặc glucocorticoid liều thấp đường uống bổ trợ bên cạnh điều trị chuẩn. Các khoảng tin cậy không được điều chỉnh cho đa bội và không nhằm mục đích kiểm định giả thuyết. Các phân nhóm glucocorticoid được phân loại theo hoạt tính mineralocorticoid gồm: cao (hydrocortisone), trung bình (methylprednisolone, prednisolone hoặc prednisone) và thấp (dexamethasone)

Hạn chế chính của thử nghiệm là việc tuyển chọn một quần thể bệnh nhân không đồng nhất do những hạn chế về khả năng chẩn đoán và điều trị. Yếu tố này làm hạn chế khả năng của chúng tôi trong việc so sánh với các nghiên cứu trước đó cũng như trong việc xác định nhóm bệnh nhân nào thực sự hưởng lợi từ can thiệp. Có khả năng kết quả nghiên cứu bị ảnh hưởng bởi việc đưa vào các bệnh nhân có các tình trạng mà glucocorticoid đã được chứng minh có lợi (như viêm phổi



do *Pneumocystis jirovecii* và sốc nhiễm khuẩn). Tuy nhiên, các nghiên cứu cho thấy lợi ích ở những nhóm bệnh nhân này được tiến hành trong các bối cảnh rất khác biệt và sử dụng các liều glucocorticoid khác nhau. Với tiêu chí chọn mẫu rộng, không xét đến mức độ nặng và các yếu tố tiên lượng khác (như tình trạng chức năng các cơ quan) có thể làm sai lệch kết quả theo hướng về không có khác biệt trong bối cảnh glucocorticoid đường như có tác dụng rõ hơn ở bệnh nhân bệnh nặng. Chúng tôi cũng không theo dõi các can thiệp điều trị đồng thời và tính chất nhân mở của thử nghiệm có thể đã ảnh hưởng đến kết quả - những yếu tố này phần nào được giảm thiểu nhờ việc sử dụng tử vong làm tiêu chí đánh giá.

Bảng 2. Tóm tắt phân tích tính an toàn

Biến cố bất lợi	Nhóm Glucocorticoid (N = 1089)	Nhóm điều trị chuẩn (N = 1091)	Tổng (N = 2180)
Bất kỳ biến cố bất lợi nào			
Số biến cố được báo cáo	211	174	385
Bệnh nhân có biến cố bất lợi - tần số (%)*	184 (16,9)	154 (14,1)	338 (15,5)
Biến cố bất lợi nghiêm trọng†			
Số biến cố được báo cáo	45	51	96
Bệnh nhân có biến cố bất lợi nghiêm trọng - tần số (%)*	44 (4,0)	48 (4,4)	92 (4,2)
Mức độ nặng của biến cố bất lợi‡			
Số biến cố / tổng số biến cố được báo cáo (%)			
Nhẹ	117/211 (55,5)	83/174 (47,7)	200/385 (51,9)
Trung bình	85/211 (40,3)	82/174 (47,1)	167/385 (43,4)
Nặng	9/211 (4,3)	9/174 (5,2)	18/385 (4,7)
Số bệnh nhân có biến cố / tổng số trong quần thể an toàn (%)			
Nhẹ	104/1089 (9,6)	79/1091 (7,2)	183/2180 (8,4)
Trung bình	79/1089 (7,3)	77/1091 (7,1)	156/2180 (7,2)
Nặng	8/1089 (0,7)	9/1091 (0,8)	17/2180 (0,8)
Biến cố bất lợi liên quan đến điều trị glucocorticoid - số biến cố / tổng số biến cố được báo cáo§			
Có liên quan	62/211 (29,4)	-	-
Có khả năng liên quan	15/211 (7,1)	-	-
Không liên quan	134/211 (63,5)	-	-
* Bệnh nhân có một hoặc nhiều biến cố bất lợi hoặc biến cố bất lợi nghiêm trọng chỉ được tính một lần.			



† Biến cố bất lợi nghiêm trọng bao gồm: tử vong, đe dọa tính mạng, nhập viện, tàn tật hoặc tổn thương vĩnh viễn hoặc cần can thiệp để ngăn ngừa suy giảm chức năng vĩnh viễn.

‡ Các biến cố bất lợi nặng bao gồm những biến cố an toàn không thuộc định nghĩa biến cố bất lợi nghiêm trọng. Trong nhóm này, biến cố được phân loại là nhẹ, trung bình hoặc nặng dựa trên mức độ triệu chứng. Mỗi biến cố chỉ được tính một lần trong từng mức độ nặng hoặc mức độ liên quan.

§ Mức độ liên quan của biến cố bất lợi với điều trị glucocorticoid được đánh giá bởi các nhà nghiên cứu tại trung tâm. Mức độ liên quan không được đánh giá ở nhóm chăm sóc tiêu chuẩn vì các bệnh nhân này không nhận can thiệp thử nghiệm ngẫu nhiên

Ngoài ra, dù bệnh nhân được phân ngẫu nhiên trong vòng 48 giờ sau khi nhập viện, chúng tôi không ghi nhận chính xác số giờ từ khi nhập viện đến khi bắt đầu sử dụng glucocorticoid, điều này có thể đã ảnh hưởng đến các kết cục nghiên cứu. Việc cung cấp glucocorticoid miễn phí có thể đã hạn chế khả năng đánh giá hiệu quả của thuốc trong những bối cảnh mà chi phí thuốc ảnh hưởng đến quyết định điều trị. Một hạn chế khác là chúng tôi chủ yếu sử dụng các dạng bào chế đường uống của glucocorticoid, vì thế làm hạn chế việc so sánh với các nghiên cứu sử dụng dạng đường tĩnh mạch, có mức độ tuân thủ điều trị tốt hơn.

Thử nghiệm của chúng tôi thực hiện trên các bệnh nhân nhập viện vì CAP trong bối cảnh nguồn lực hạn chế và việc sử dụng glucocorticoid bổ sung liên quan đến nguy cơ tử vong do mọi nguyên nhân thấp hơn so với điều trị chuẩn.

Địa chỉ tác giả liên hệ: Email: ttnhao.dr@gmail.com

Ngày nhận: 05/04/2026

Ngày chấp nhận: 21/04/2026

Phản biện bài dịch: TS.BS. Cao Thị Mỹ Thúy, TS.BS. Nguyễn Văn Thành

Tài liệu tham khảo

1. Aston SJ, Rylance J. Community-acquired pneumonia in sub-Saharan Africa. *Semin Respir Crit Care Med*. 2016;37:855-867.
2. Dagenais GR, Leong DP, Rangarajan S, et al. Variations in common diseases, hospital admissions, and deaths in middle-aged adults in 21 countries from five continents (PURE): a prospective cohort study. *Lancet*. 2020;395:785-794.
3. Chaudhuri D, Nei AM, Rochweg B, et al. 2024 focused update: guidelines on use of corticosteroids in sepsis, acute respiratory distress syndrome, and community-acquired pneumonia. *Crit Care Med*. 2024;52(5):e219-e233.
4. Meduri GU, Shih M-C, Bridges L, et al. Low-dose methylprednisolone treatment in critically ill patients with severe community-acquired pneumonia. *Intensive Care Med*. 2022;48:1009-1023.



5. Dequin P-F, Meziani F, Quenot J-P, et al. Hydrocortisone in severe community-acquired pneumonia. *N Engl J Med*. 2023;388:1931-1941.
6. See XY, Wang TH, Chang Y-C, et al. Impact of different corticosteroids on severe community-acquired pneumonia: a systematic review and meta-analysis. *BMJ Open Respir Res*. 2024;11(1):e002141.
7. Diaz Caballero LA, Aijaz A, Saleem Paryani N, et al. Comparing the efficacy of corticosteroids among patients with community-acquired pneumonia in the ICU versus non-ICU settings: a systematic review and meta-analysis. *Steroids*. 2024;205:109389.
8. Pitre T, Abdali D, Chaudhuri D, et al. Corticosteroids in community-acquired bacterial pneumonia: a systematic review, pairwise and dose-response meta-analysis. *J Gen Intern Med*. 2023;38:2593-2606.
9. The REMAP-CAP Investigators, Angus DC. Effect of hydrocortisone on mortality in patients with severe community-acquired pneumonia: the REMAP-CAP corticosteroid domain randomized clinical trial. *Intensive Care Med*. 2025;51:665-680.
10. Saleem N, Kulkarni A, Snow TAC, Ambler G, Singer M, Arulkumaran N. Effect of corticosteroids on mortality and clinical cure in community-acquired pneumonia: a systematic review, meta-analysis, and meta-regression of randomized controlled trials. *Chest*. 2023;163:484-497.
11. Martin-Loeches I, Torres A, Nagavci B, et al. ERS/ESICM/ESCMID/ALAT guidelines for the management of severe community-acquired pneumonia. *Intensive Care Med*. 2023;49:615-632.
12. Blum CA, Nigro N, Briel M, et al. Adjunct prednisone therapy for patients with community-acquired pneumonia: a multicentre, double-blind, randomised, placebo-controlled trial. *Lancet*. 2015;385:1511-1518.
13. Wittermans E, Vestjens SMT, Spoorenberg SMC, et al. Adjunctive treatment with oral dexamethasone in non-ICU patients hospitalised with community-acquired pneumonia: a randomised clinical trial. *Eur Respir J*. 2021;58:2002535.
14. Barasa EW, Ouma PO, Okiro EA. Assessing the hospital surge capacity of the Kenyan health system in the face of the COVID-19 pandemic. *PLoS One*. 2020;15(7):e0236308.
15. Lucinde R, Abdi A, Orindi B, et al. A pragmatic randomized controlled trial of standard care versus corticosteroids plus standard care for treatment of pneumonia in adults admitted to Kenyan hospitals (SONIA). *Wellcome Open Res*. 2025;7:269.
16. Ayieko P, Ogero M, Makone B, et al. Characteristics of admissions and variations in the use of basic investigations, treatments and outcomes in Kenyan hospitals within a new Clinical Information Network. *Arch Dis Child*. 2016;101:223-229.
17. Peto R, Pike MC, Armitage P, et al. Design and analysis of randomized clinical trials requiring prolonged observation of each patient. I. Introduction and design. *Br J Cancer*. 1976;34:585-612.
18. World Health Organization. IMAI district clinician manual: hospital care for adolescents and adults - guidelines for the management of illnesses with limited resources. Geneva: WHO; April 2012.
19. The RECOVERY Collaboration Group. Dexamethasone in hospitalized patients with Covid-19. *N Engl J Med*. 2021;384:693-704.



20. Williams DM. Clinical pharmacology of corticosteroids. *Respir Care*. 2018;63:655-670.
21. Mullan F, Frehywot S. Non-physician clinicians in 47 sub-Saharan African countries. *Lancet*. 2007;370:2158-2163.
22. Little RJA, Rubin DB. Statistical analysis with missing data. 3rd ed. Hoboken, NJ: John Wiley; 2020.
23. Nafae RM, Ragab MI, Amany FM, Rashed SB. Adjuvant role of corticosteroids in the treatment of community-acquired pneumonia. *Egypt J Chest Dis Tuberc*. 2013;62:439-445. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0422763813000356>
24. Sabry NA, Omar EE-D. Corticosteroids and ICU course of community-acquired pneumonia in Egyptian settings. *Pharmacol Pharm*. 2011;2:73. Available from: <https://www.scrip.org/journal/paperinformation?paperid=4454>
25. El-Ghamrawy AH, Shokeir MH, Esmat AA. Effects of low-dose hydrocortisone in ICU patients with severe community-acquired pneumonia. *Egypt J Chest Dis Tuberc*. 2006;55:91-99.
26. Chaudhuri D, Israelian L, Putowski Z, et al. Adverse effects related to corticosteroid use in sepsis, acute respiratory distress syndrome, and community-acquired pneumonia: a systematic review and meta-analysis. *Crit Care Explor*. 2024;6(4):e1071.
27. Torres A, Sibila O, Ferrer M, et al. Effect of corticosteroids on treatment failure among hospitalized patients with severe community-acquired pneumonia and high inflammatory response: a randomized clinical trial. *JAMA*. 2015;313:677-686.
28. Meijvis SCA, Hardeman H, Remmelts HHF, et al. Dexamethasone and length of hospital stay in patients with community-acquired pneumonia: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet*. 2011;377:2023-2030..