

# Kiểm Soát Hen Toàn Diện Theo Khuyến Cáo Của GINA Với Các Chiến Lược Khác Biệt

Ths Nguyễn Như Vinh

Trung tâm Đào tạo BSGĐ – Khoa Y - Đại Học Y Dược Tp.HCM

Phó chủ tịch hội BSGĐ Tp.HCM

Trưởng khoa TDCN hô hấp – BV Đại Học Y Dược Tp.HCM

# Mục tiêu điều trị hen - GINA

## Mục tiêu dài hạn trong quản lý hen



Đạt được kiểm soát tốt triệu chứng và duy trì mức độ hoạt động thể chất bình thường



Giảm thiểu nguy cơ đợt cấp trong tương lai, nguy cơ tắc nghẽn đường dẫn khí cố định và tác dụng không mong muốn

**Quan trọng là xác định được mục tiêu kiểm soát bệnh hen riêng của từng bệnh nhân!!!**

# Mục tiêu điều trị hen - GINA

- Không có triệu chứng ban ngày > 2 lần/tuần
- Không có triệu chứng hoặc thức giấc ban đêm
- Dùng thuốc cắt cơn  $\leq$  2 lần/tuần
- Không giới hạn vận động

## Mục tiêu dài hạn trong quản lý hen



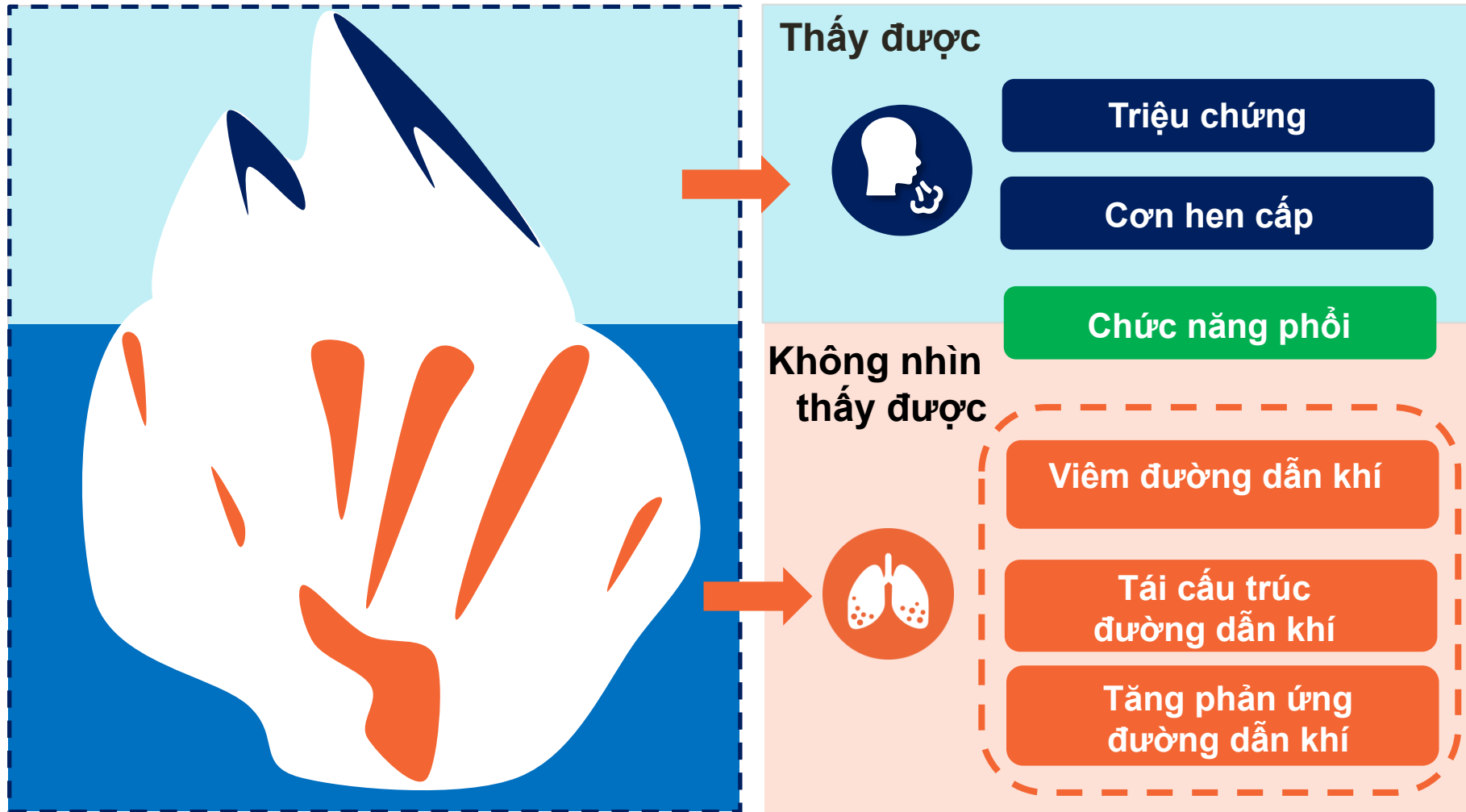
Kiểm soát hen (triệu chứng) theo GINA

Giảm thiểu nguy cơ đợt cấp trong tương lai, nguy cơ tắc nghẽn đường dẫn khí cố định và tác dụng không mong muốn

**Quan trọng là xác định được mục tiêu kiểm soát bệnh hen riêng của từng bệnh nhân!!!**

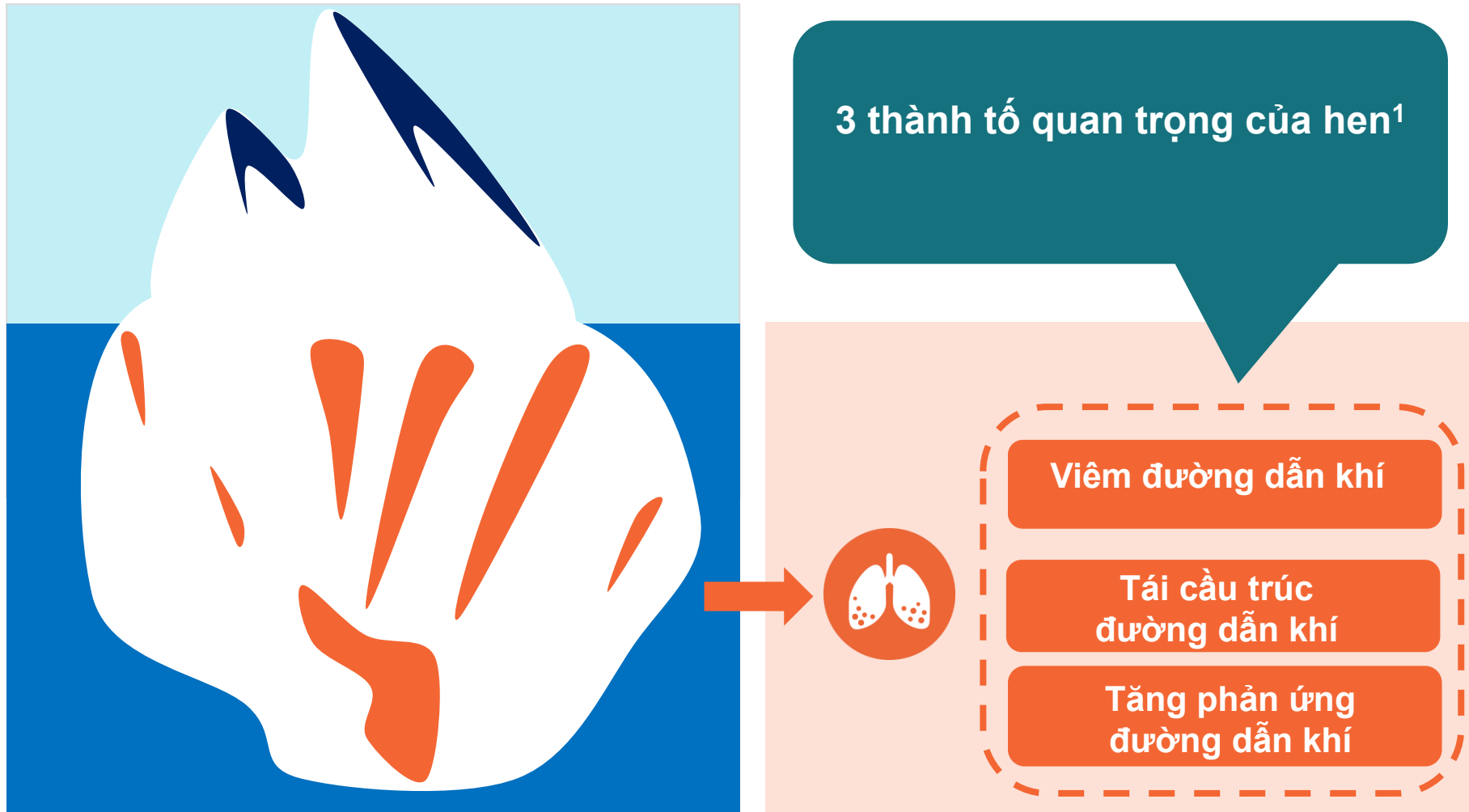
# Chúng ta chỉ kiểm soát phần nổi của tảng băng

Các chiến lược khác nhau có ảnh hưởng thế nào đến **phần chìm** của tảng băng?



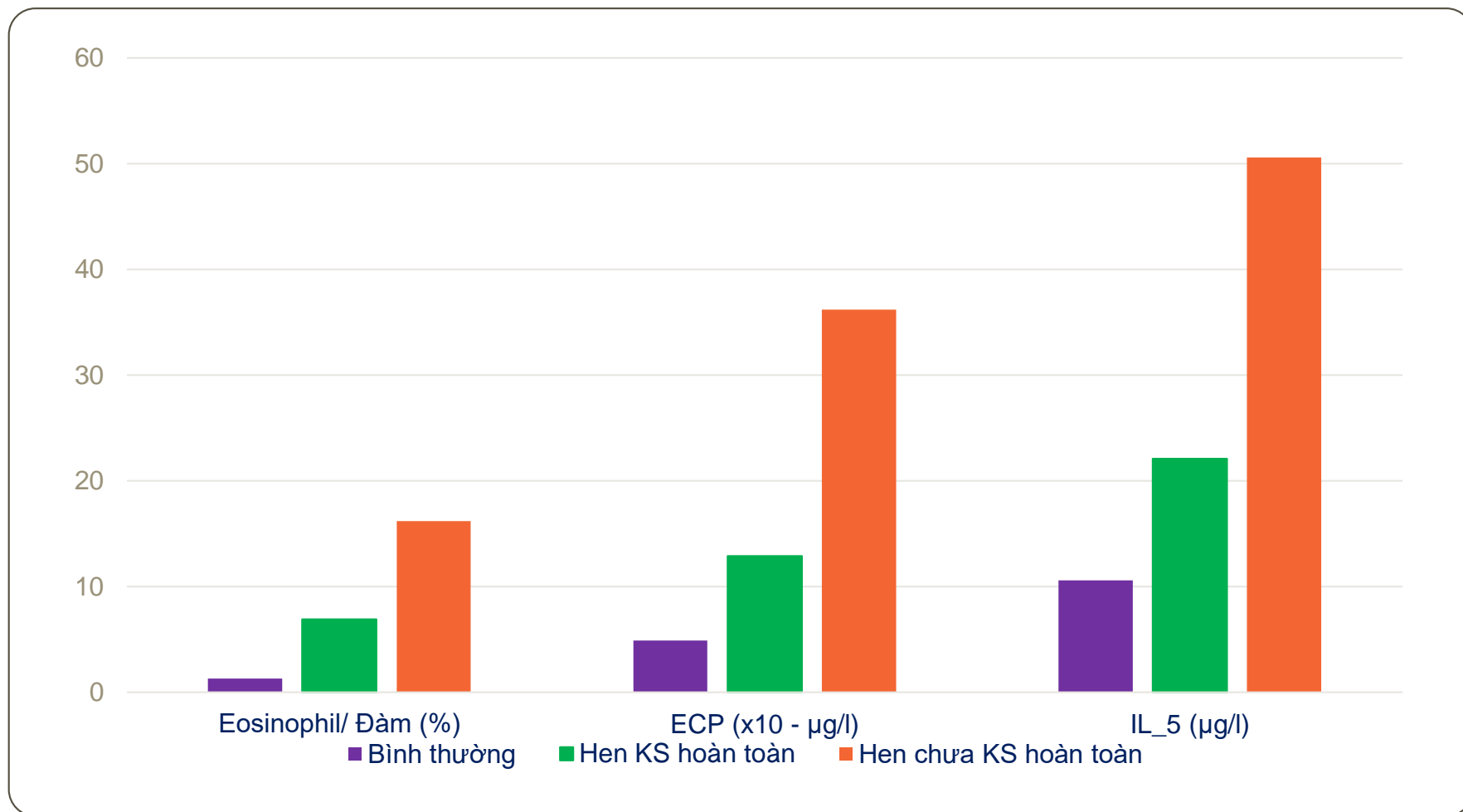
# Chúng ta chỉ kiểm soát phần nổi của tảng băng

Các chiến lược khác nhau có ảnh hưởng thế nào đến **phần chìm** của tảng băng?

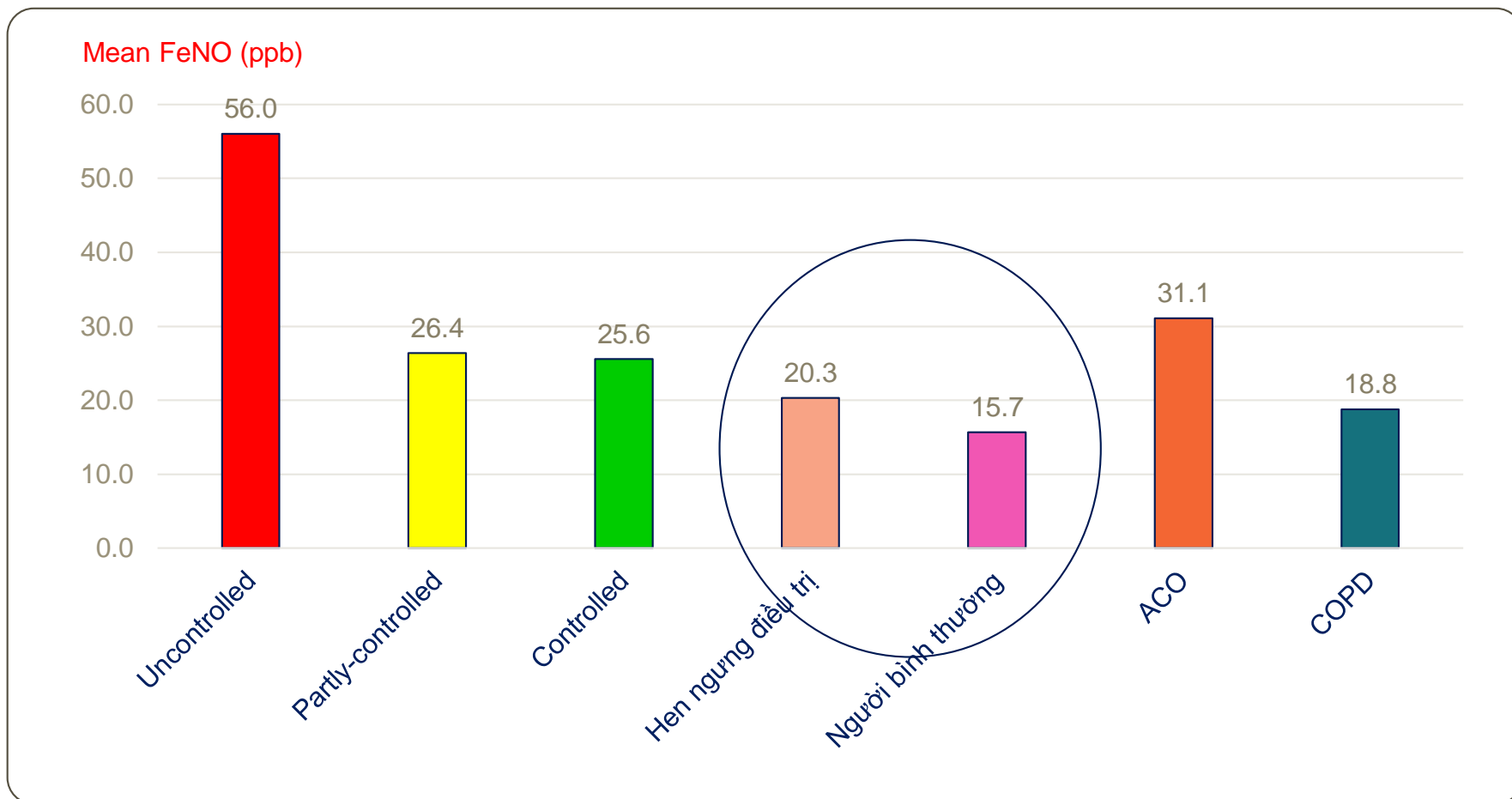


AHR: airway hyper-responsiveness.

## Viêm vẫn còn dù hen được kiểm soát hoàn toàn



# FeNO ở người Việt Nam



*Respirology*, 22, pp.245-245

*Tạp chí Y học Việt Nam*, tập 463, số 2, tr. 28-31.

*Tạp chí Y dược học thành phố Hồ Chí Minh*, phụ bản tập 22, số 2, tr. 216-223.

# GINA 2018 – Bước 1

## Đối tượng:

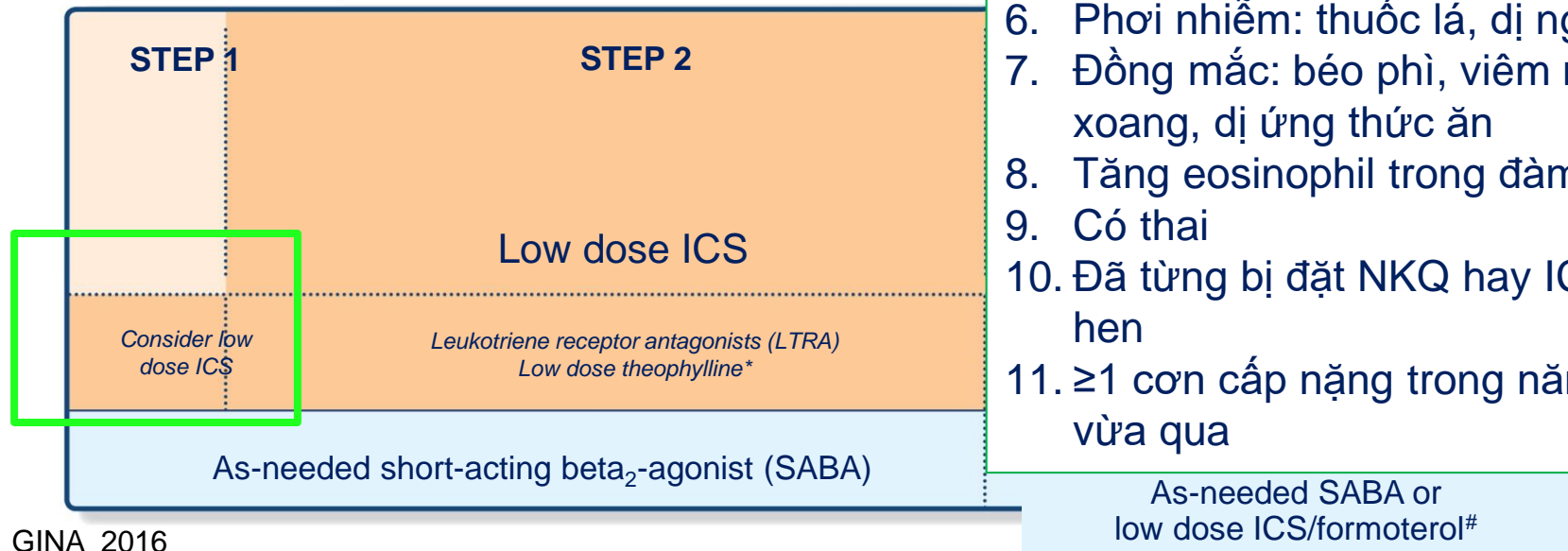
- Hen gián đoạn: Có triệu chứng hay dùng SABA < 2 lần/tháng
- Hen dạng gắng sức/co thắt PQ do gắng sức

## Thuốc:

- SABA : không thức giấc, không có nguy cơ vào đợt cấp, không có đợt cấp năm qua, HHK bình thường
- ICS liều thấp: Có ít nhất 1 yếu tố nguy cơ vào đợt cấp ( $FEV_1 < 80\%$ ) hay có 1 đợt cấp năm vừa qua.

## Các yếu tố nguy cơ bị đợt cấp

1. Không kiểm soát (triệu chứng)
2. Sử dụng SABA nhiều (1 bình/tháng)
3. Không đủ ICS: không dùng, không tuân thủ, không đúng kỹ thuật
4.  $FEV_1 < 60\%$
5. Có vấn đề tâm lý/ kinh tế xã hội
6. Phơi nhiễm: thuốc lá, dị nguyên
7. Đồng mắc: béo phì, viêm mũi xoang, dị ứng thức ăn
8. Tăng eosinophil trong đàm/máu
9. Có thai
10. Đã từng bị đặt NKQ hay ICU vì hen
11.  $\geq 1$  cơn cấp nặng trong năm vừa qua



GINA 2016



# GINA 2019



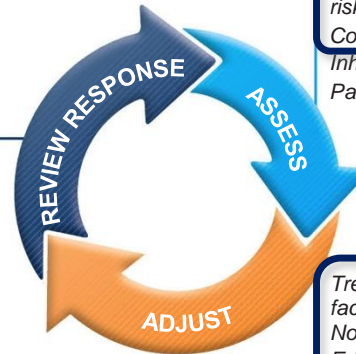
Box 3-5A

## Adults & adolescents 12+ years

### Personalized asthma management:

Assess, Adjust, Review response

Symptoms  
Exacerbations  
Side-effects  
Lung function  
Patient satisfaction



Confirmation of diagnosis if necessary  
Symptom control & modifiable risk factors (including lung function)  
Comorbidities  
Inhaler technique & adherence  
Patient goals

Treatment of modifiable risk factors & comorbidities  
Non-pharmacological strategies  
Education & skills training  
Asthma medications

### Asthma medication options:

Adjust treatment up and down for individual patient needs

### PREFERRED CONTROLLER

to prevent exacerbations and control symptoms

Other controller options

### PREFERRED RELIEVER

Other reliever option

#### STEP 1

As-needed low dose ICS-formoterol<sup>\*</sup>  
Low dose ICS taken whenever SABA is taken<sup>†</sup>

#### STEP 2

Daily low dose inhaled corticosteroid (ICS), or as-needed low dose ICS-formoterol<sup>\*</sup>  
Leukotriene receptor antagonist (LTRA), or low dose ICS taken whenever SABA is taken<sup>†</sup>

#### STEP 3

Low dose ICS-LABA

Medium dose ICS, or low dose ICS+LTRA<sup>#</sup>

#### STEP 4

Medium dose ICS-LABA

High dose ICS, add-on tiotropium, or add-on LTRA<sup>#</sup>

#### STEP 5

High dose ICS-LABA  
Refer for phenotypic assessment ± add-on therapy, e.g. tiotropium, anti-IgE, anti-IL5/5R, anti-IL4R

Add low dose OCS, but consider side-effects

As-needed low dose ICS-formoterol<sup>\*</sup>

As-needed low dose ICS-formoterol<sup>‡</sup>

As-needed short-acting  $\beta_2$ -agonist (SABA)

<sup>\*</sup> Off-label; data only with budesonide-formoterol (bud-form)

<sup>†</sup> Off-label; separate or combination ICS and SABA inhalers

<sup>‡</sup> Low-dose ICS-form is the reliever for patients prescribed bud-form or BDP-form maintenance and reliever therapy

<sup>#</sup> Consider adding HDM SLIT for sensitized patients with allergic rhinitis and FEV<sub>1</sub> >70% predicted

# Chúng ta chỉ kiểm soát phần nổi của tảng băng

Các chiến lược khác nhau có ảnh hưởng thế nào đến **phần chìm** của tảng băng?



AHR: airway hyper-responsiveness.

# Tái cấu trúc đường dẫn khí trong Hen

## Các cơ chế vẫn chưa được hiểu rõ

- Điều gì phản ánh mức độ nặng của bệnh?<sup>1</sup>
- Nguyên nhân tiến triển sự suy giảm chức năng phổi?<sup>2</sup>
- Điều gì phản ánh việc điều trị không đủ, thiếu kiểm soát?<sup>3</sup>

1. James AL, et al. *Eur Respir J* 2009;34:1040-1045. 2. Al-Muhsen S, et al. *J Allergy Clin Immunol* 2011;128:451-462.

3. Pepe C, et al. *J Allergy Clin Immunol* 2005;116(3):544-549.

# Điều trị tái cấu trúc đường dẫn khí trong hen

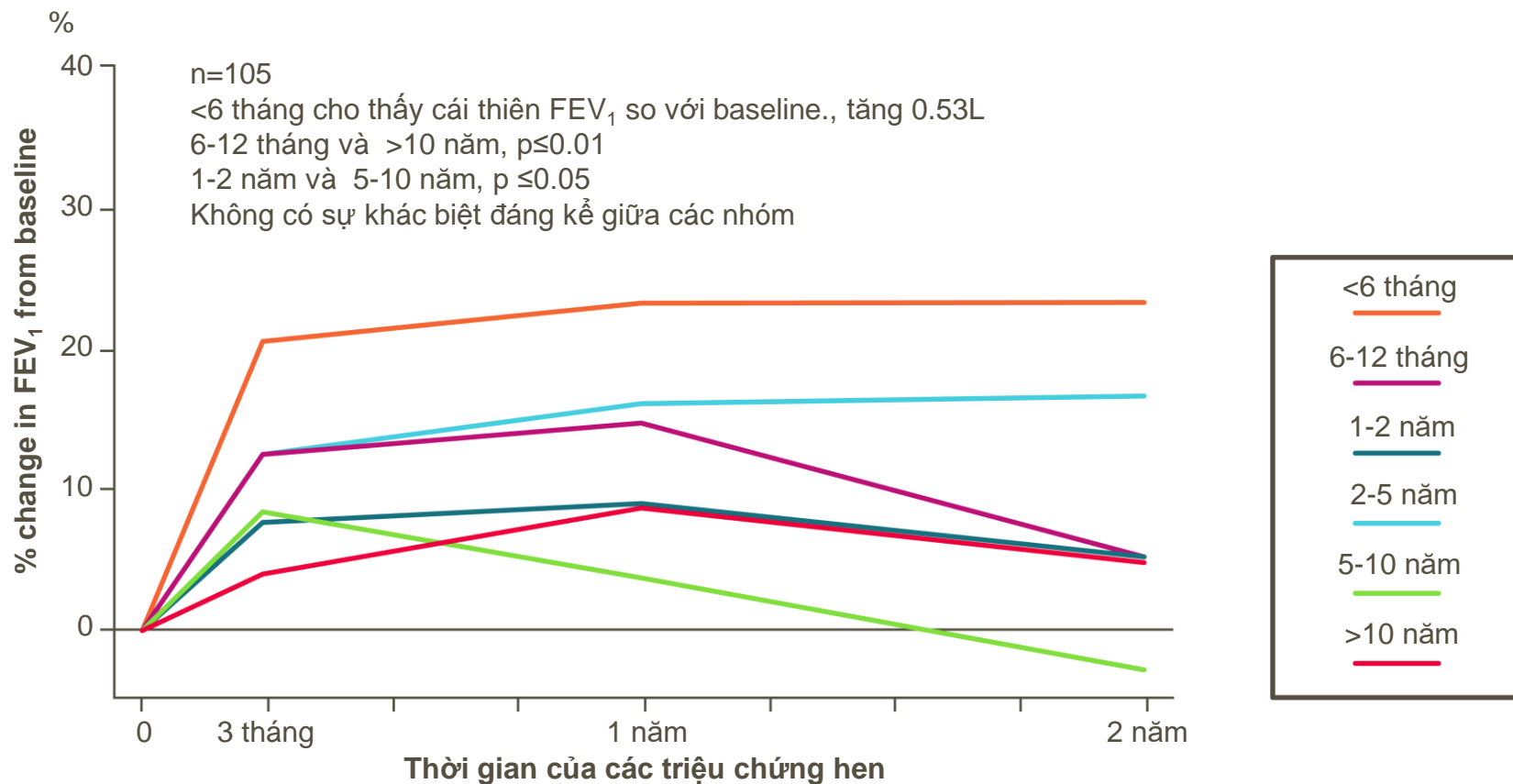
## Corticosteroid đường hít

- Giảm sự dày lên của đường thở sau 12 tháng<sup>1</sup>
- Giảm eosinophil đàm, periostin và sự dày lên của đường thở trên hình ảnh sau 4 tháng<sup>2</sup>
- Giảm sự suy giảm dài hạn  $FEV_1$ <sup>3</sup>

1. Ward C, et al. *Thorax* 2002; 57:309-316. 2. Hoshino M, et al. *Respirology* 2016;21:297-303.

3. Haahtela T, et al. *N Engl J Med* 1994; 331:700-705.

## Điều trị hen sớm bằng ICS có thể giúp bệnh nhân ngăn ngừa tiến triển đến tắc nghẽn đường thở cố định



**Phần trăm giá trị FEV1 cải thiện so với nền trên các bệnh nhân có thời gian trì hoãn điều trị khác nhau với ICS từ khi có triệu chứng**

## Clinical reviews in allergy and immunology

Series editors: Donald Y. M. Leung, MD, PhD, and Dennis K. Ledford, MD

# What effect does asthma treatment have on airway remodeling? Current perspectives

Sheharyar R. Durrani, MD, Ravi K. Viswanathan, MD, and William W. Busse, MD *Madison, Wis*

**TABLE I.** Summary of the main studies demonstrating corticosteroids' effects on RBM thickness

| Effect on RBM                                       | Study  | Summary  |
|---|--|--|
| Studies demonstrating reduction in thickness of RBM | Sont et al <sup>30</sup>   | Two years of high-dose ICSs demonstrated a mean difference in RBM thickness of 1.7 $\mu\text{m}$ compared with that seen with standard treatment in 75 patients by using a treatment strategy targeting AHR. Versus the standard treatment group, the AHR treatment group received approximately 400 $\mu\text{g}$ more of ICSs per day (approximately 800 $\mu\text{g}/\text{d}$ ). <sup>30</sup> |
|   | Ward et al <sup>31</sup>   | Decrease in RBM thickness after 12 months of high-dose FP (750 $\mu\text{g}$ twice daily) of 1.9 $\mu\text{m}$ from baseline (10.1 $\mu\text{m}$ $\rightarrow$ 8.2 $\mu\text{m}$ ). <sup>31</sup>  |
|   | Hoshino et al <sup>32,33</sup>   | Six months of BDP, 800 $\mu\text{g}/\text{d}$ , resulted in a decrease in RBM from 11.3 to 8.4 $\mu\text{g}$ compared with no change for placebo <sup>32</sup> ; 6 months of high-dose BDP (400 $\mu\text{g}$ twice daily) vs placebo resulted in decrease in RBM thickness from 8.18 $\mu\text{m}$ $\rightarrow$ 5.93 $\mu\text{m}$ in the BDP group. <sup>33</sup>                               |
|   | Chetta et al <sup>34</sup> ; Olivieri et al <sup>35</sup>                              | High-dose FP (500 $\mu\text{g}$ twice daily) resulted in a significant decrease in RBM after 6 weeks (9.7 $\mu\text{m}$ $\rightarrow$ 8.4 $\mu\text{m}$ ) vs low-dose FP (100 $\mu\text{g}$ twice daily). <sup>34</sup> There was a reduction in RBM with 250 $\mu\text{g}$ of FP twice daily. <sup>35</sup>   |
|   | Laitinen et al <sup>36</sup> ; Trigg et al <sup>37</sup> ; Hoshino et al <sup>38</sup> | There is a decrease in tenascin expression in RBM with BD. <sup>36</sup> There is a decrease in the thickness of type III collagen in RBM with BDP. <sup>37</sup> There is a decrease in type III collagen expression and MMP-9 with BDP. <sup>38</sup>  |

# Chúng ta chỉ kiểm soát phần nổi của tảng băng

Các chiến lược khác nhau có ảnh hưởng thế nào đến **phần chìm** của tảng băng?



Điều trị sớm và đủ liều corticoid  
có thể giúp làm giảm tái cấu trúc  
đường thở



Viêm đường dẫn khí

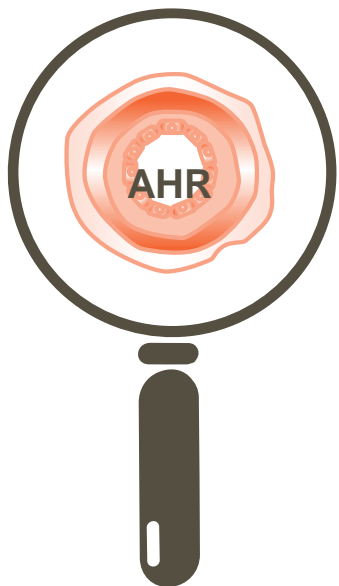
Tái cấu trúc  
đường dẫn khí

Tăng phản ứng  
đường dẫn khí

AHR: airway hyper-responsiveness.

# Tăng phản ứng đường dẫn khí (AHR)

## Liên quan đến



Nguy cơ phát triển thành Hen và COPD<sup>1</sup>

Nguy cơ cơn hen kịch phát<sup>2</sup>

Suy giảm chức năng phổi<sup>1</sup>

Độ nặng của hen<sup>2</sup>

COPD: chronic obstructive pulmonary disease.

1.Brutsche MH, *et al. Thorax* 2006;61:671-677. 2. Holgate ST, *et al. Asthma Pathogenesis. Middleton's Allergy: Principles and Practice*; Philadelphia, PA: Saunders Elsevier; 2013;8<sup>th</sup> ed:812-841.



## Điều trị tăng phản ứng đường dẫn khí (AHR)



**AHR trên trẻ em có thể được điều trị bằng ICS và giúp cải thiện chức năng phổi lâu dài <sup>1</sup>**



**AHR trên người lớn có thể được điều trị bằng ICS và giúp giảm cơn hen kịch phát mức độ nhẹ<sup>\*2</sup>**

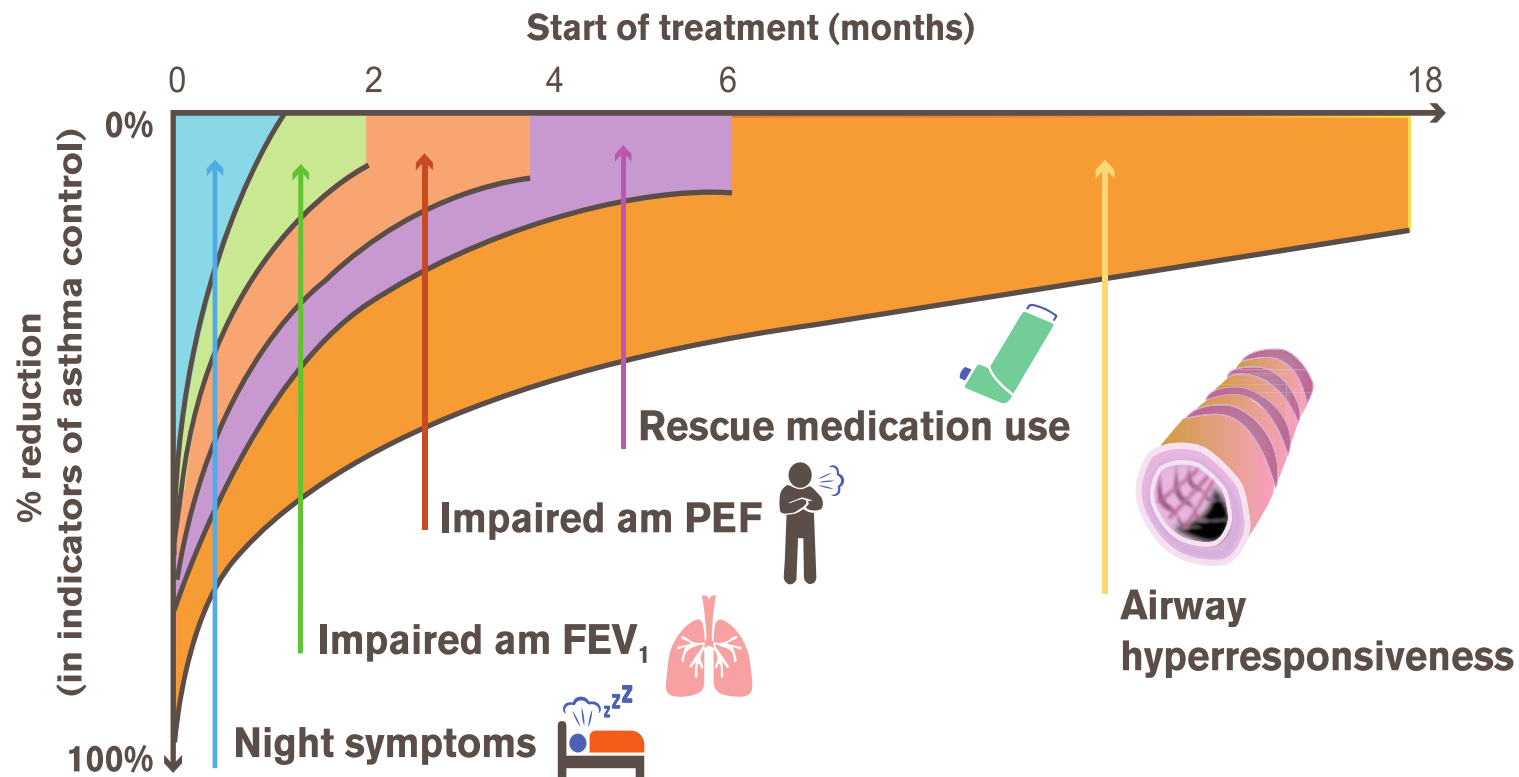
\*Cơn hen kịch phát mức độ nhẹ được định nghĩa là có 2 ngày liên tiếp có 1 trong các điều sau xảy ra: có sự giảm PEF >20%; sử dụng hơn 3 nhát salbutamol hít thêm trong 24 h; thức giấc ban đêm vì hen trong hơn 2 đêm trong 1 tuần

PEF: peak expiratory flow.

1. Nuijsink M, et al. *Eur Respir J* 2007;30:457-466. 2. Lipworth BJ et al. *Chest* 2012;141(3):607-615.

# Thời gian kiểm soát hen

Tỷ lệ đáp ứng với các tiêu chí khác nhau sau 18 tháng điều trị bằng ICS



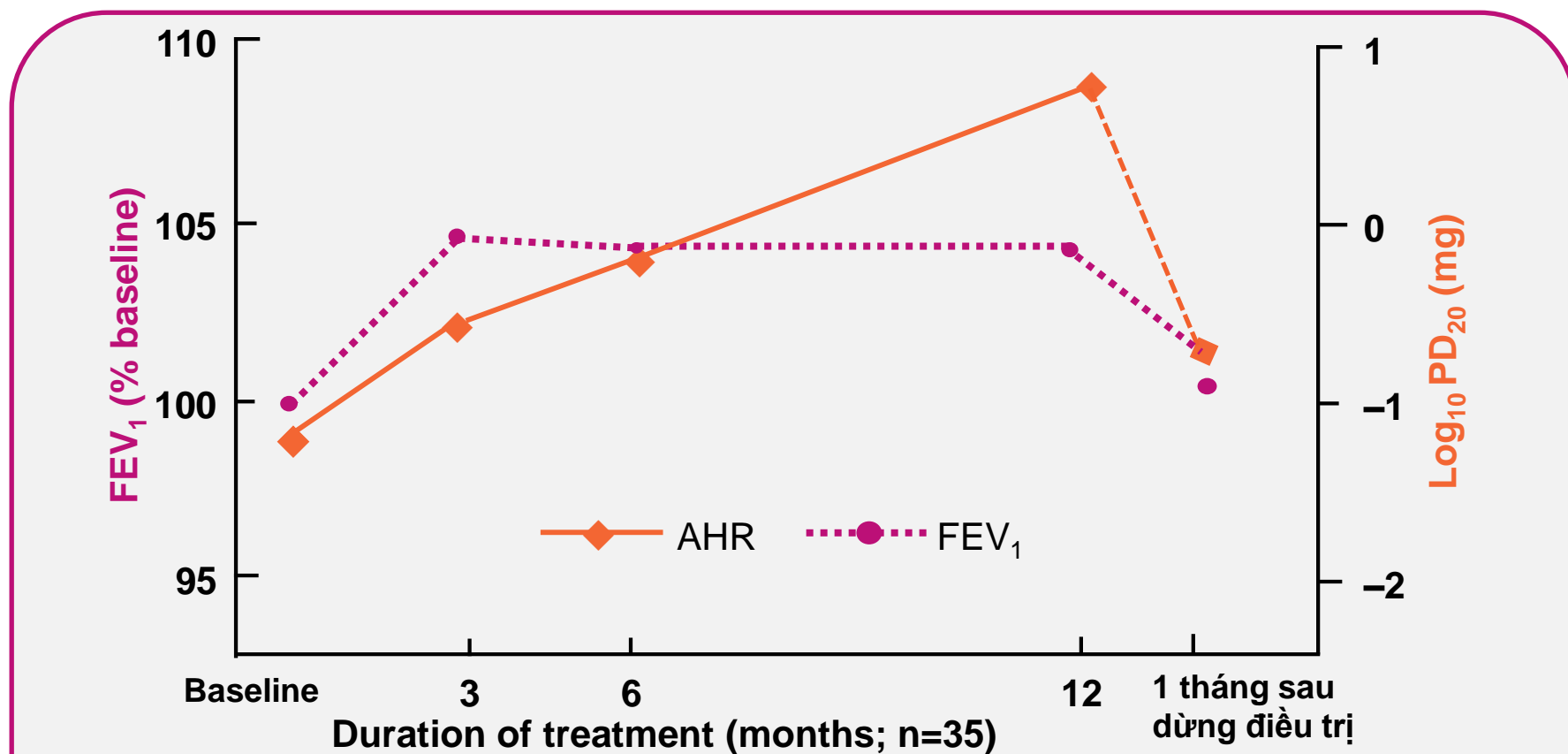
Sử dụng thuốc ngừa cơn đều đặn hàng ngày là quan trọng, vì ngay cả khi không có triệu chứng, các marker chỉ dấu nền viêm vẫn còn tồn tại rất lâu về sau

The same results were first published in Woolcock AJ. Clin Exper Allergy Rev 2001;1:62-64.

The graph has been independently created by GSK from the original.

VN/SAL/0026/19, ngày 22/5/19

## Tăng phản ứng đường dẫn khí vẫn cải thiện hơn với điều trị ICS sau khi chức năng phổi đã đạt bình nguyên

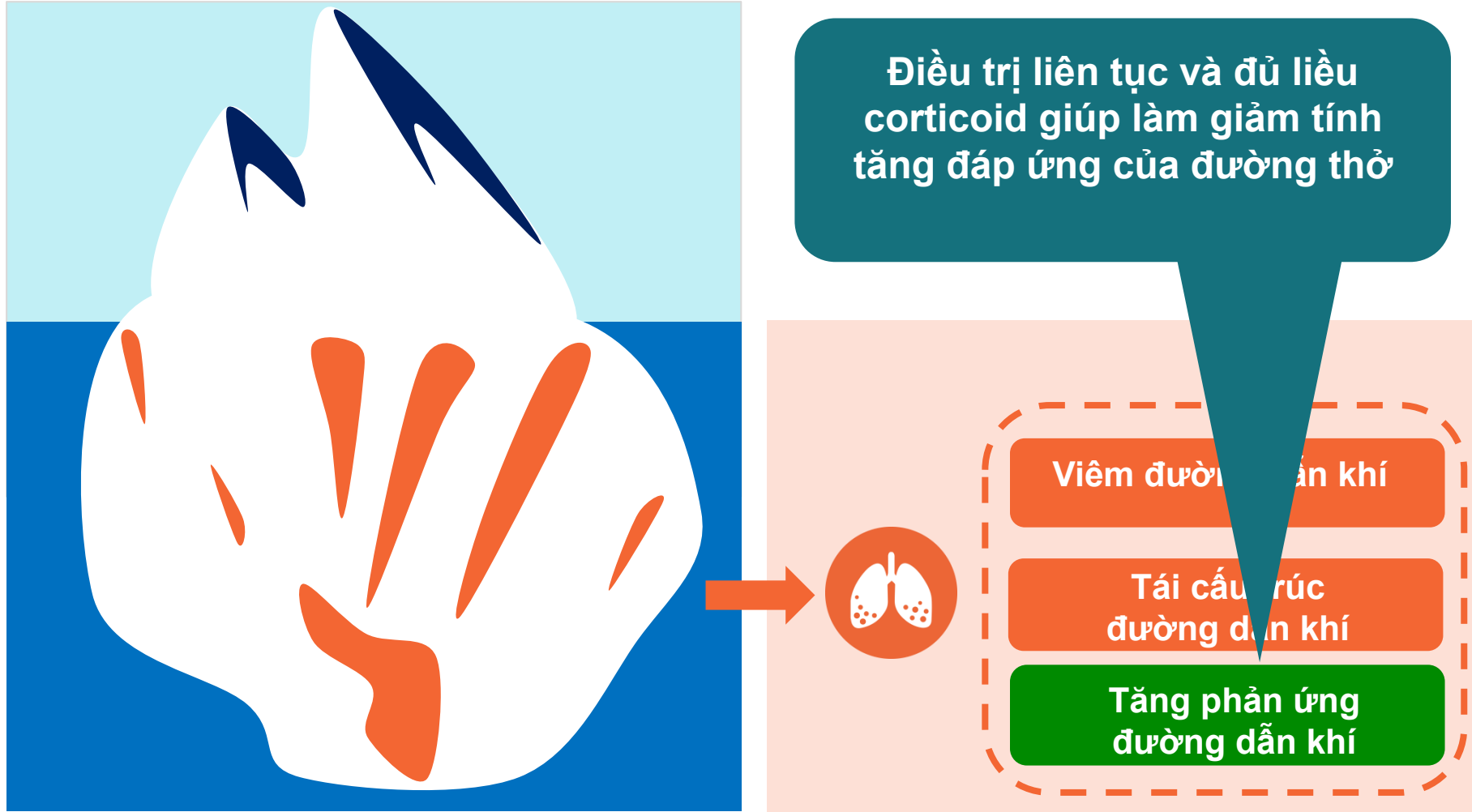


Hiện tượng viêm và tái cấu trúc đường dẫn khí có liên quan lẫn nhau và cải thiện với điều trị bằng ICS. Điều trị kéo dài với ICS là cần thiết để đạt hiệu quả tối ưu lên hiện tượng tái cấu trúc và tăng phản ứng đường dẫn khí. Xác định liều ICS nếu chỉ dựa vào triệu chứng và chức năng phổi có lẽ đơn giản thái quá.

AHR: airway hyper-responsiveness; PD<sub>20</sub>: Dose methacholine giving a fall in FEV<sub>1</sub> of 20%; FEV<sub>1</sub>: forced expiratory volume in 1 second; FP: fluticasone propionate; ICS: inhaled corticosteroid

# Chúng ta chỉ kiểm soát phần nổi của tảng băng

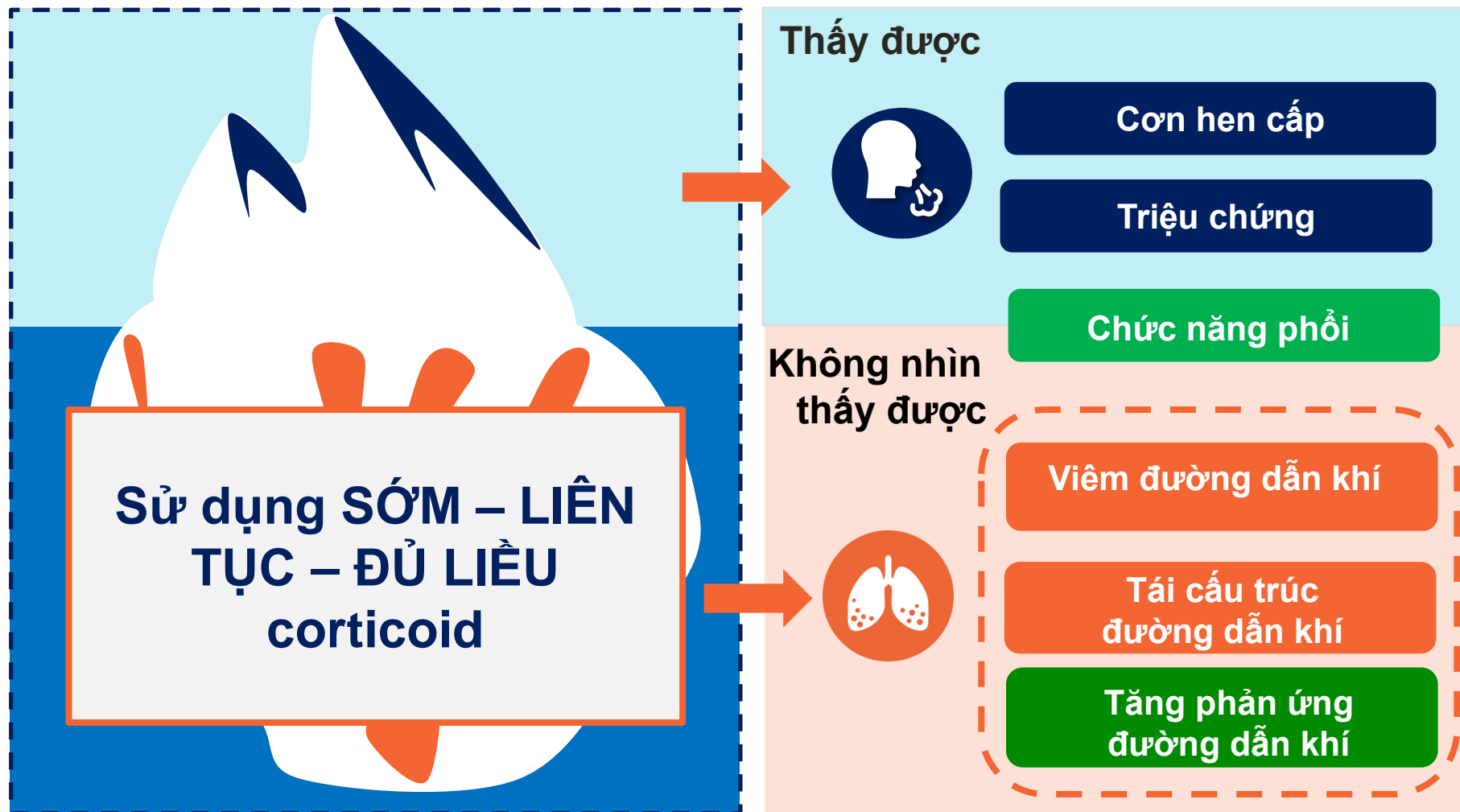
Các chiến lược khác nhau có ảnh hưởng thế nào đến **phần chìm** của tảng băng?



AHR: airway hyper-responsiveness.

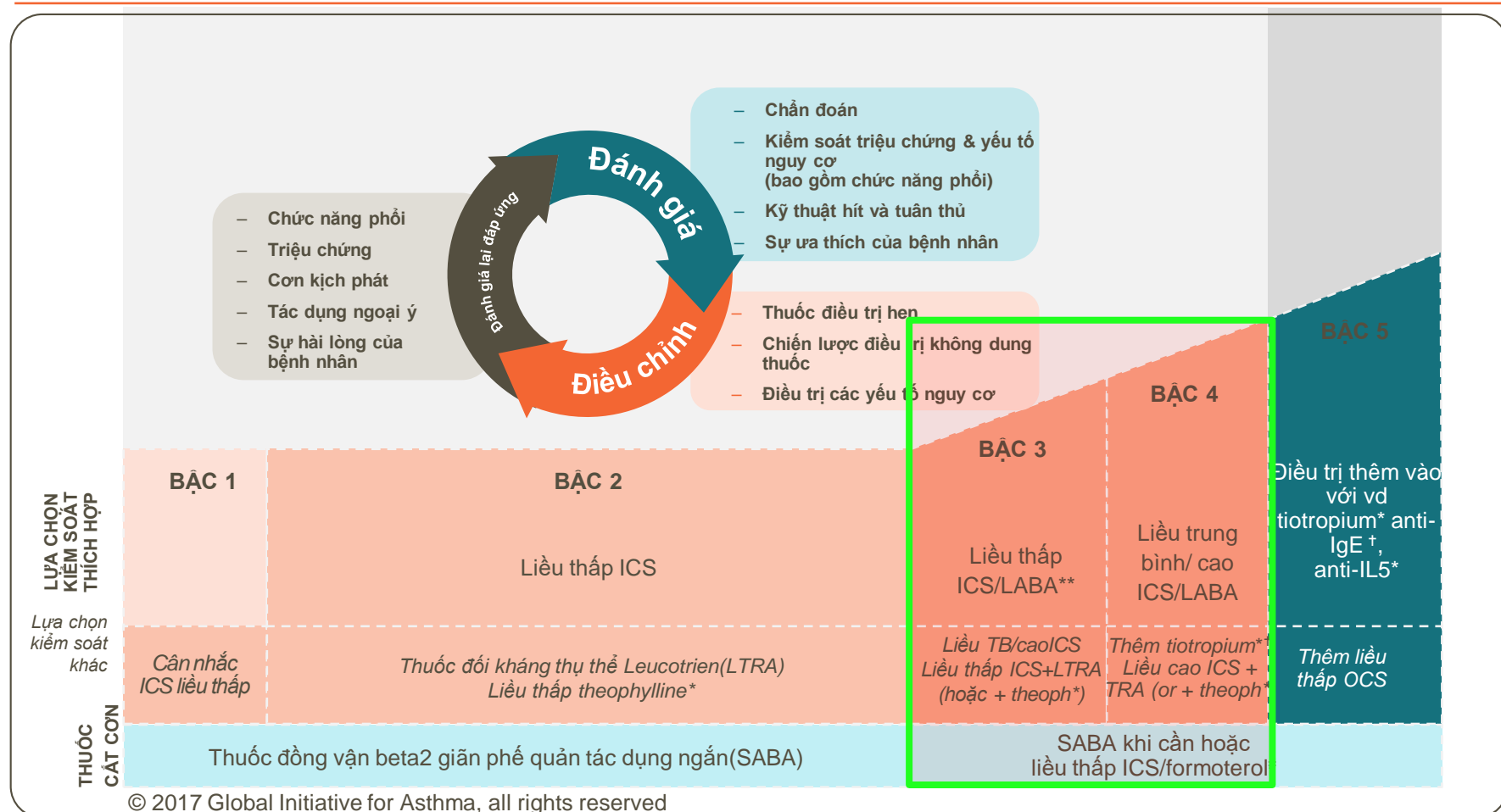
# Chúng ta chỉ kiểm soát phần nổi của tảng băng

Các chiến lược khác nhau có ảnh hưởng thế nào đến **phần chìm** của tảng băng?



# Quản lý hen theo từng bậc

## – Điều trị dùng thuốc



\*Không áp dụng cho trẻ <12 t \*\*Đối với trẻ 6-11 years, khuyến cáo điều trị ở Bước 3 là liều trung bình ICS

#Đối với bệnh nhân được chỉ định BDP/formoterol hay BUD/ formoterol, sử dụng liệu pháp ngừa cơn đồng thời cắt cơn

† Tiotropium dạng inhaler khí dung là điều trị thêm vào với trẻ ≥12 tuổi có tiền sử đợt kịch phát

# GINA 2019



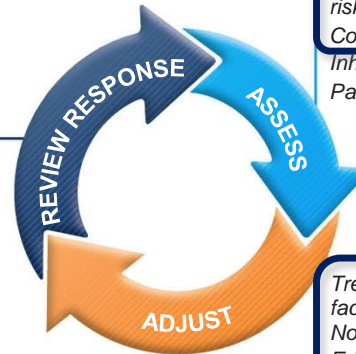
Box 3-5A

## Adults & adolescents 12+ years

### Personalized asthma management:

Assess, Adjust, Review response

Symptoms  
Exacerbations  
Side-effects  
Lung function  
Patient satisfaction



Confirmation of diagnosis if necessary  
Symptom control & modifiable risk factors (including lung function, Comorbidities)  
Inhaler technique & adherence  
Patient goals

Treatment of modifiable risk factors & comorbidities  
Non-pharmacological strategies  
Education & skills training  
Asthma medications

### Asthma medication options:

Adjust treatment up and down for individual patient needs

### PREFERRED CONTROLLER

to prevent exacerbations and control symptoms

Other controller options

### PREFERRED RELIEVER

Other reliever option

#### STEP 1

As-needed low dose ICS-formoterol\*  
Low dose ICS taken whenever SABA is taken†

#### STEP 2

Daily low dose inhaled corticosteroid (ICS), or as-needed low dose ICS-formoterol\*  
Leukotriene receptor antagonist (LTRA), or low dose ICS taken whenever SABA is taken†

#### STEP 3

Low dose ICS-LABA

Medium dose ICS, or low dose ICS+LTRA#

#### STEP 4

Medium dose ICS-LABA

High dose ICS, add-on tiotropium, or add-on LTRA#

#### STEP 5

High dose ICS-LABA  
Refer for phenotypic assessment ± add-on therapy, e.g. tiotropium, anti-IgE, anti-IL5/5R, anti-IL4R

Add low dose OCS, but consider side-effects

As-needed low dose ICS-formoterol\*

As-needed low dose ICS-formoterol‡

As-needed short-acting  $\beta_2$ -agonist (SABA)

\* Off-label; data only with budesonide-formoterol (bud-form)

† Off-label; separate or combination ICS and SABA inhalers

‡ Low-dose ICS-form is the reliever for patients prescribed bud-form or BDP-form maintenance and reliever therapy

# Consider adding HDM SLIT for sensitized patients with allergic rhinitis and FEV<sub>1</sub> >70% predicted

## LIỀU CỐ ĐỊNH chủ động nhằm đến mục tiêu đạt được kiểm soát Hen trong khi SMART tác động đến triệu chứng để ngăn chặn cơn hen cấp

### Liệu pháp LIỀU CỐ ĐỊNH

- Liều cao ICS / LABA duy trì với liệu pháp cắt cơn SABA
- Chủ động hướng đến mục tiêu kiểm soát toàn diện, được gọi là nâng bậc điều trị ngay cả khi bệnh nhân đã đạt được "Kiểm soát Hen tốt"
- Đối tượng bệnh nhân không kiểm soát với ICS
- Tổng liều steroid cao hơn

### Liệu pháp 'SMART'

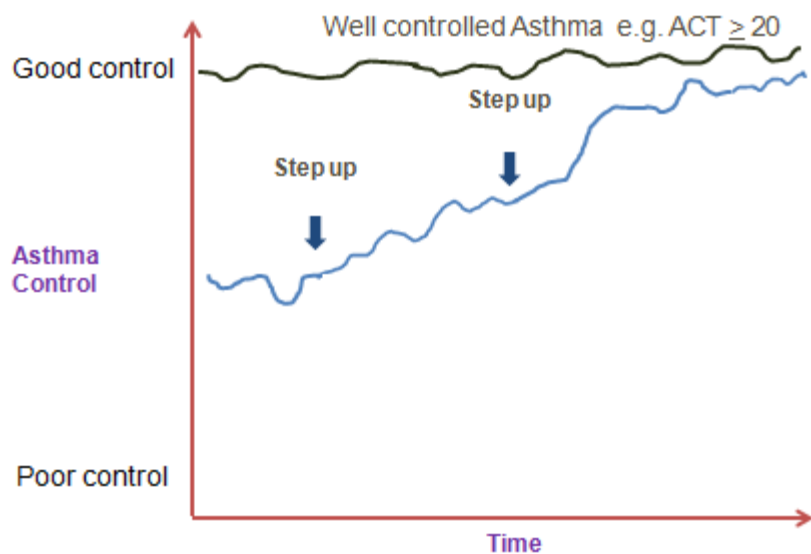
- Liều thấp ICS / LABA duy trì với liệu pháp cắt cơn ICS/LABA
- Tác động đến các triệu chứng với mục đích giảm các đợt kịch phát trong tương lai (sử dụng steroid uống hoặc cấp cứu hoặc nhập viện do cơn hen cấp)
- Đối tượng bệnh nhân không kiểm soát được với ICS và bệnh nhân có nguy cơ đợt kịch phát
- Có khả năng cần tổng liều steroid thấp hơn



# Khác biệt giữa Liệu pháp Liều cố định và SMART

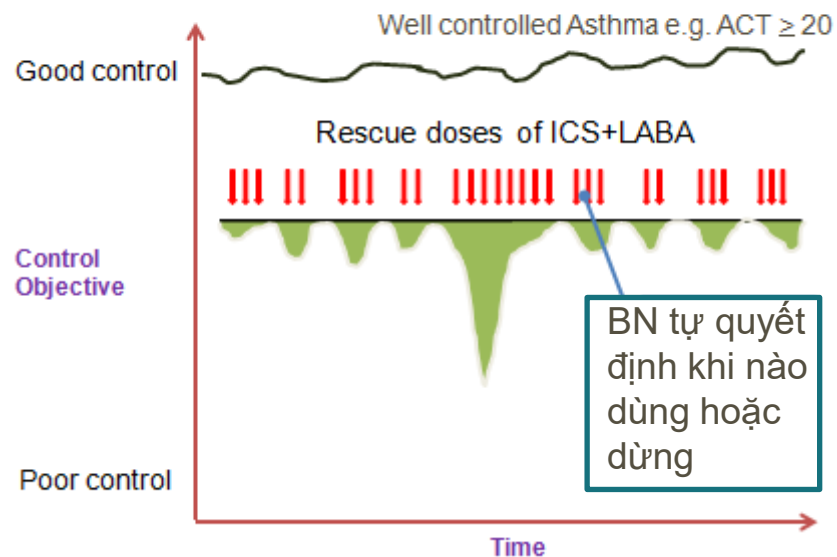
## Liều cố định

Fixed dose regimens target good control proactively



## Liệu pháp 'SMART'

SMART<sup>®</sup> regimens react to symptoms with the aim of reducing exacerbations although no specific treatment target is set



# Lựa chọn chiến lược điều trị thích hợp cho từng bệnh nhân cụ thể

---

● Hiệu quả điều trị về bệnh học

● Kiểm soát triệu chứng

● Ngừa cơn cấp

● Kiểm soát nền viêm

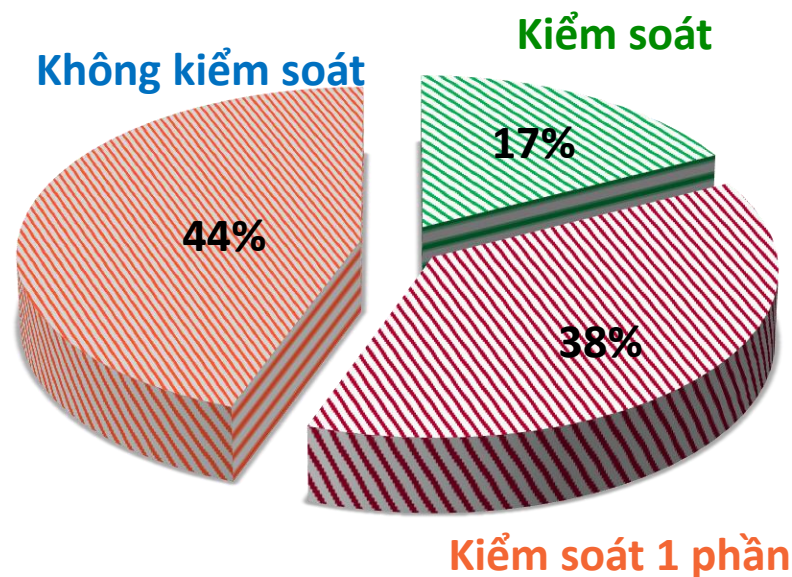
● Đặc điểm của bệnh nhân

# 1. Hiệu quả điều trị về bệnh học

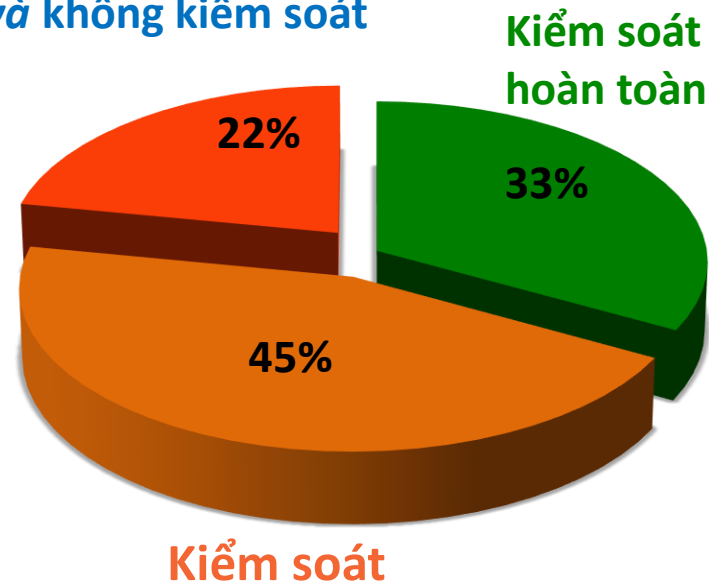
## Mức độ kiểm soát triệu chứng sau 1 năm

Liệu pháp 'SMART'

Liều cố định



Kiểm soát 1 phần  
và không kiểm soát

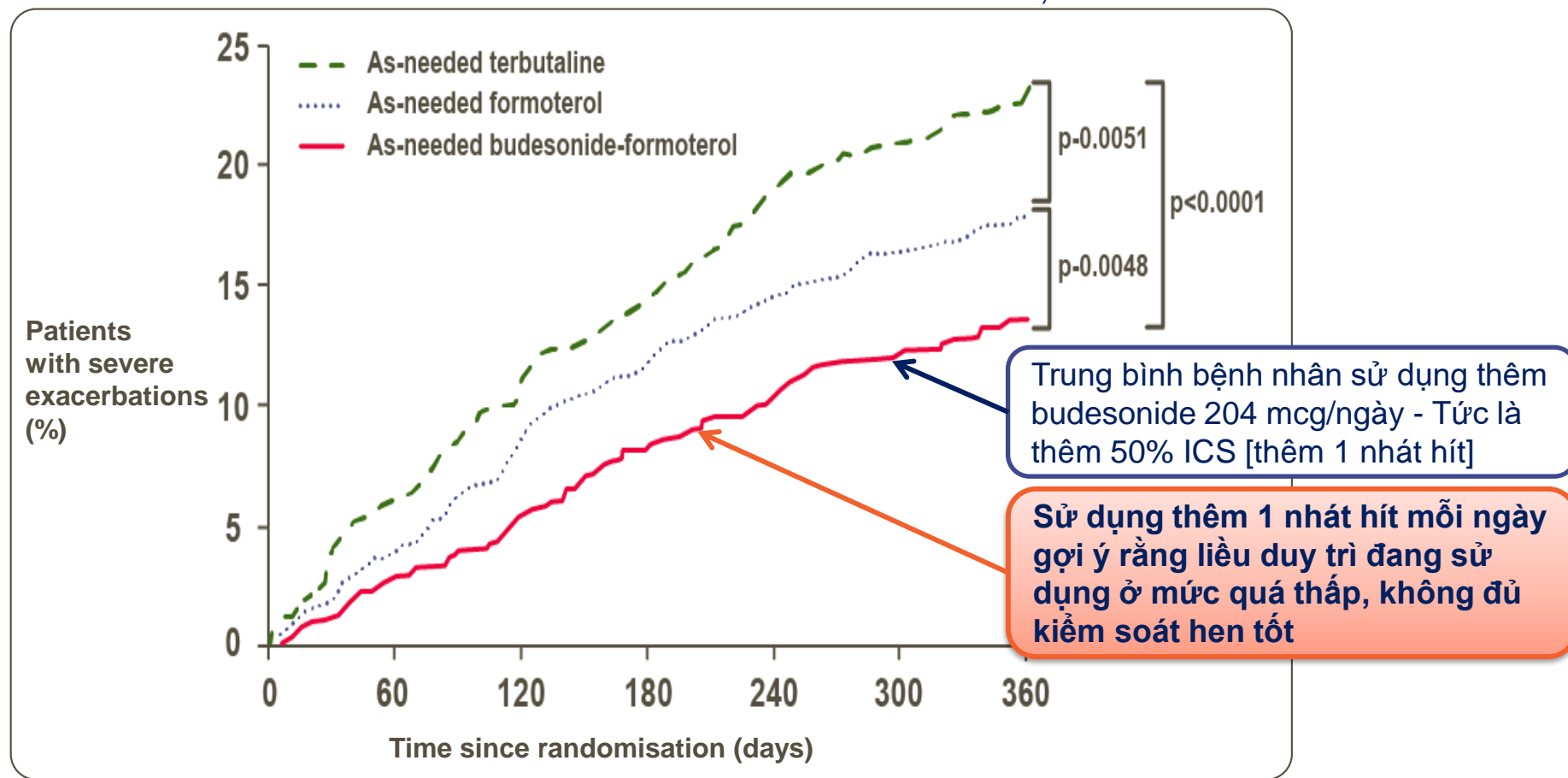


# 1. Hiệu quả điều trị về bệnh học

## Ngừa cơn cấp

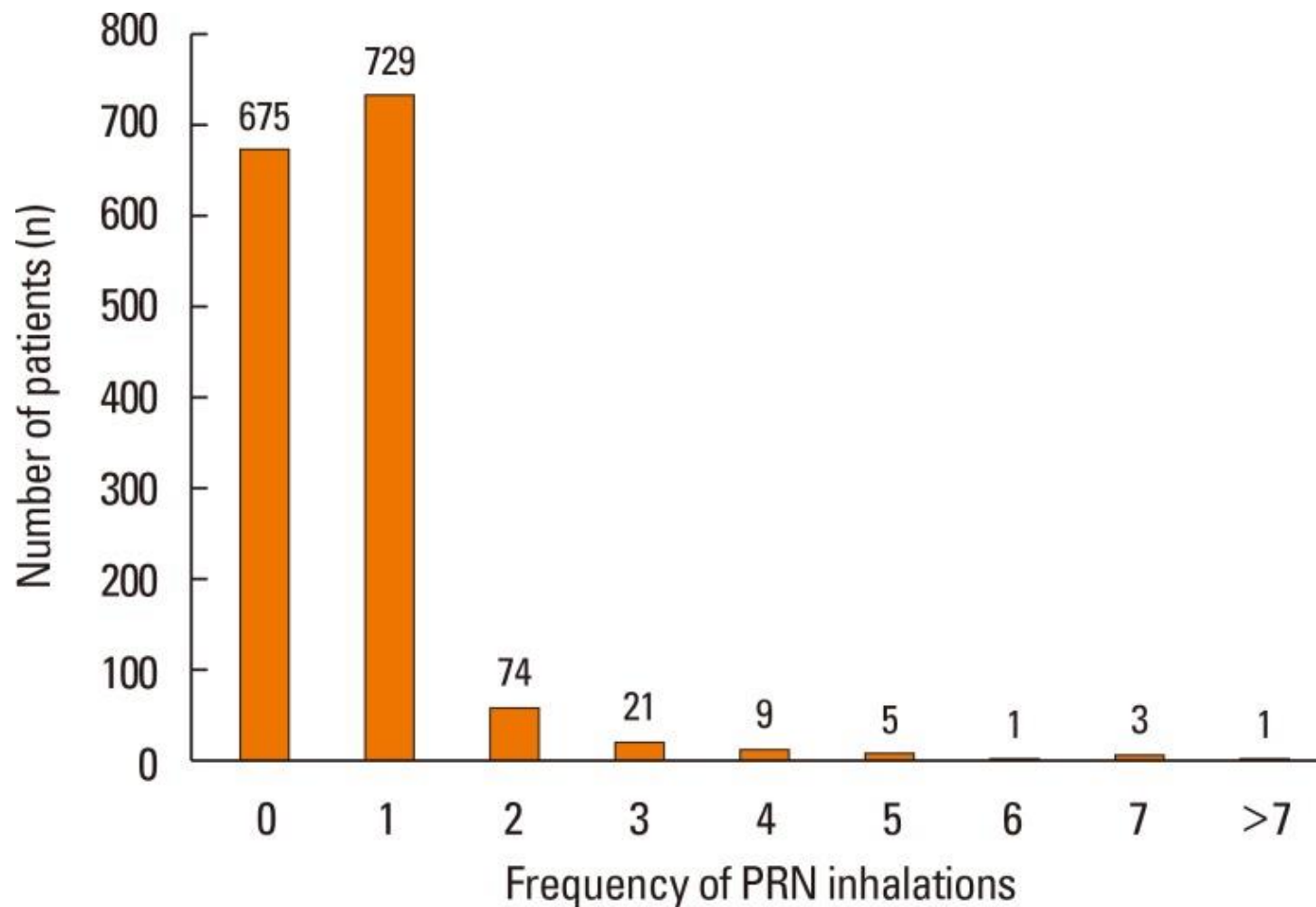
### Ngăn ngừa cơn cấp sử dụng liệu pháp SMART

\*BUD/FOR 200/6 bd  $\pm$  BUD/FOR rescue



Rabe *et al.* Lancet 2006; 368: 744-753

## Thực tế sử dụng Bud/For theo pp SMART cho BN Hen tại Hàn Quốc



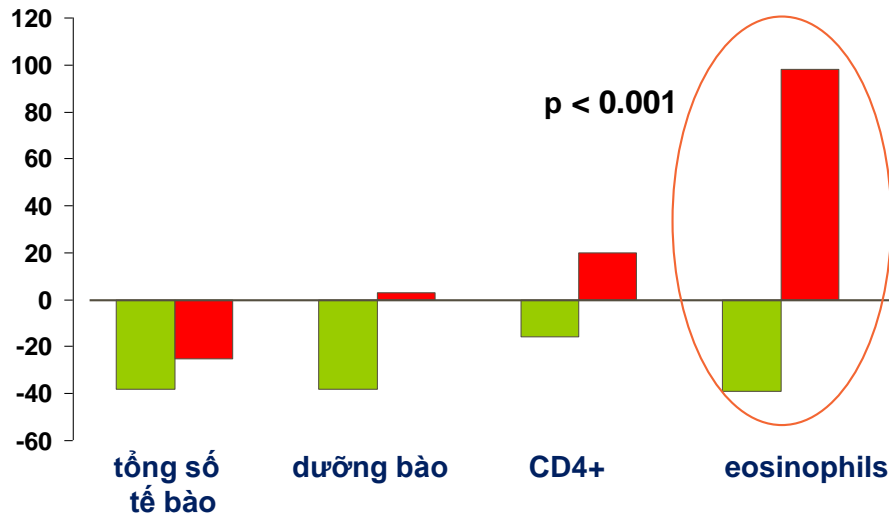
# 1. Hiệu quả điều trị về bệnh học

## Kiểm soát nền viêm

**SMART không kiểm soát nền viêm đường thở hiệu quả như liệu cố định**

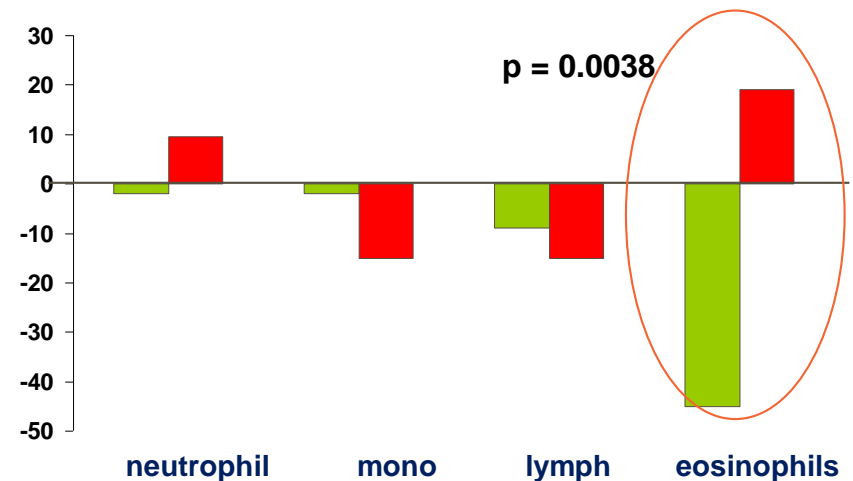
### Sinh thiết phế quản


% thay đổi so với ban đầu




### Đàm tiết ra

% thay đổi so với ban đầu



 Bud/Form 800/12 b.i.d.  
 Liệu pháp Liệu cố định (N=58)

 Bud/Form SMART (N=60)

Adapted from Open Access publication: Chapman et al, Thorax, 2010;65:747-52.

## 2. Đặc điểm bệnh nhân

*SMART phụ thuộc vào cảm nhận chính xác của BN về triệu chứng* <sup>1,2</sup>

### BN có cảm nhận kém về các triệu chứng Hen

- BN cảm nhận kém về sự giới hạn luồng khí và tình trạng Hen xấu đi
- Ngay cả các BN Hen **nặng** vẫn nghĩ bệnh của họ đang được **kiểm soát tốt**.

### BN tăng cảm nhận về các triệu chứng Hen

- Một số BN có phản ứng quá mức cần thiết với các thay đổi dù rất nhỏ của đường thở

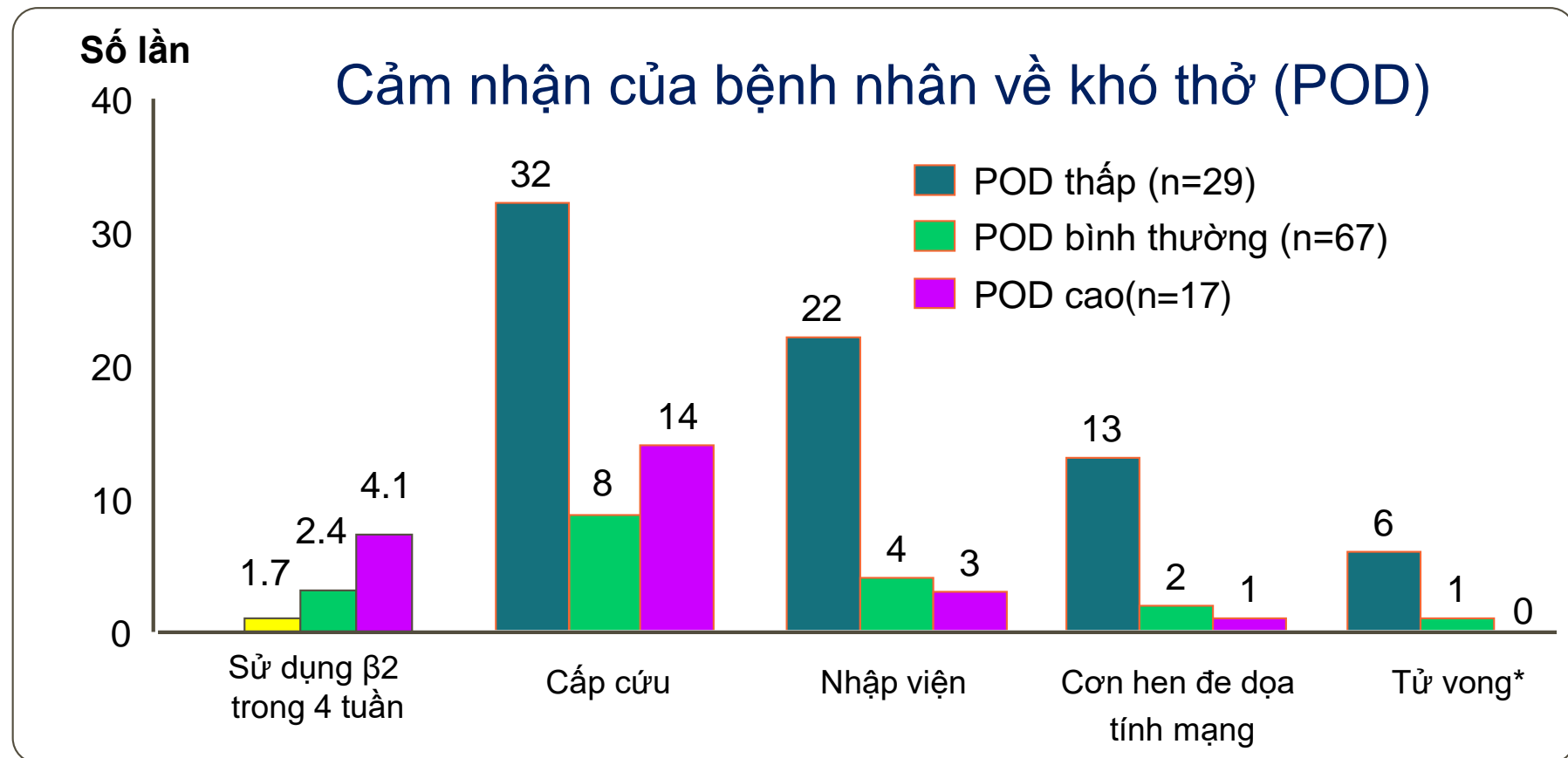
**BN cần có sự cảm nhận chính xác về tình trạng Hen để có thể dùng thêm liều ICS thông qua pp SMART đúng mức.**

ICS: inhaled corticosteroid

## 2. Đặc điểm bệnh nhân

Bệnh nhân có tự điều chỉnh thuốc?

Theo dõi 113 bệnh nhân trong 2 năm



\*4 liên quan hen, 2 chưa rõ nguyên nhân.  $P < .01$  POD thấp vs POD bình thường & cao cho 4 tiêu chí sau.

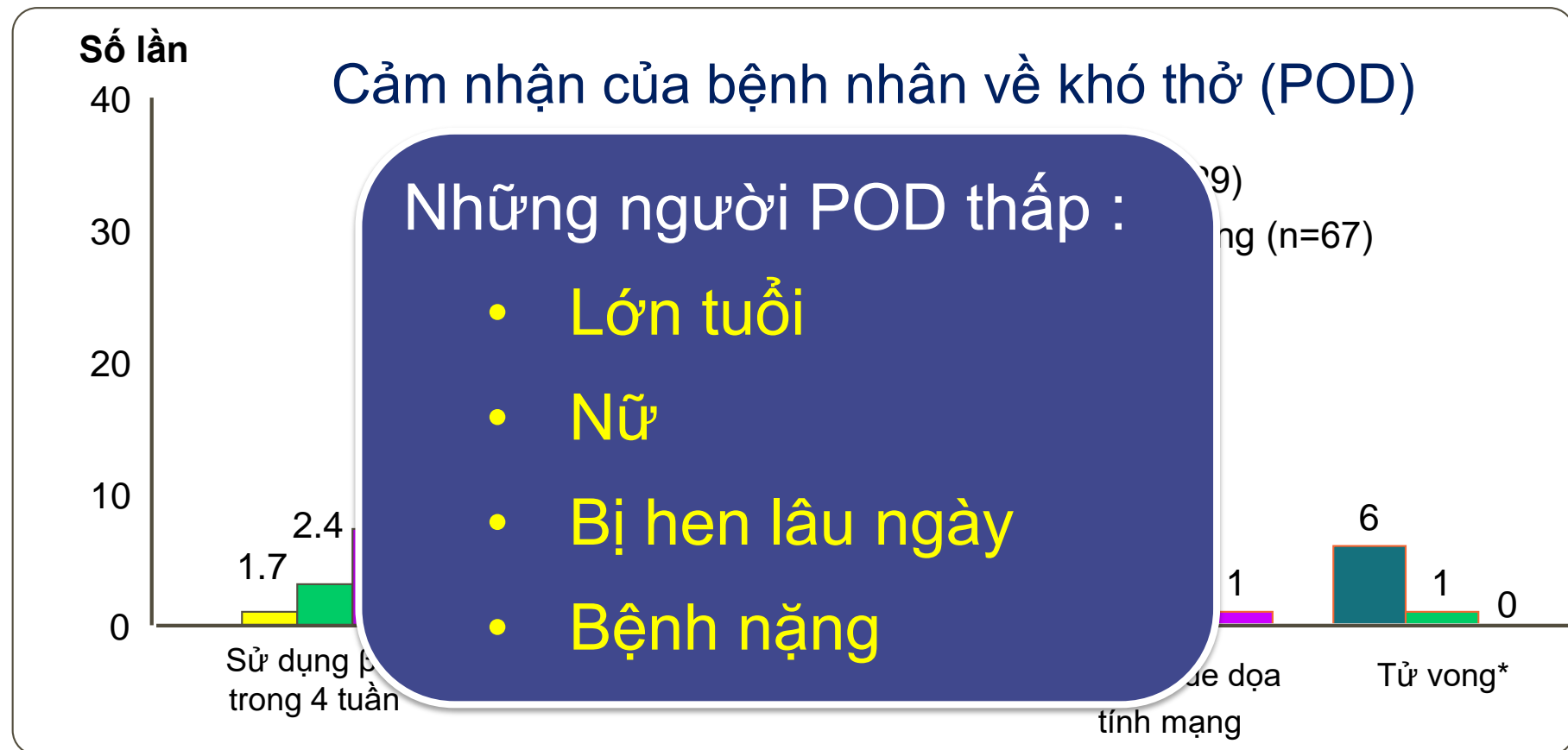
Magadle R, et al. *Chest*. 2002;121:329-333.



## 2. Đặc điểm bệnh nhân

Bệnh nhân có tự điều chỉnh thuốc?

Theo dõi 113 bệnh nhân trong 2 năm

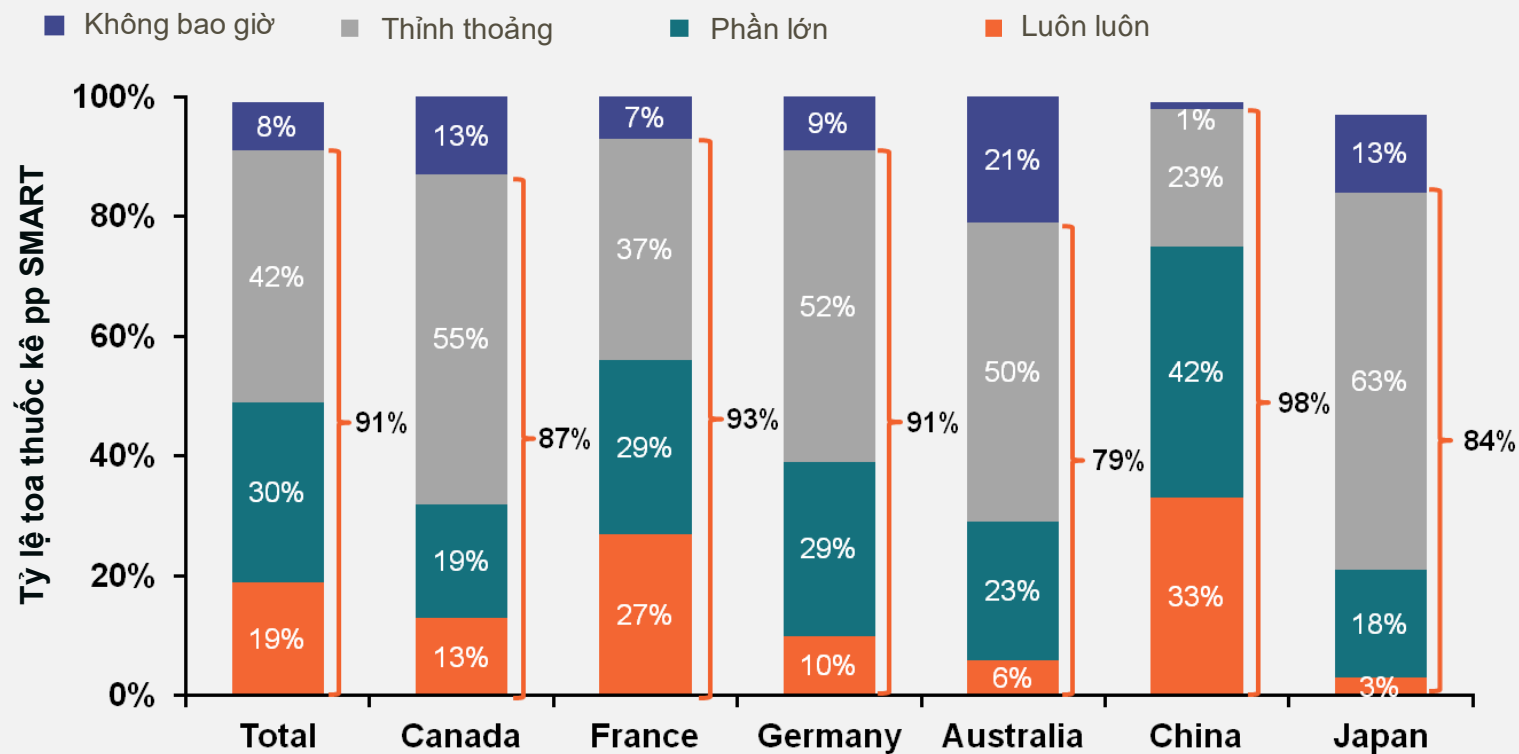


\*4 liên quan hen, 2 chưa rõ nguyên nhân.  $P < .01$  POD thấp vs POD bình thường & cao cho 4 tiêu chí sau.

## Sự nhầm lẫn về pp SMART trong thực tế

*SABA được kê toa kèm theo trong 90% số toa thuốc*

### Tần suất kê toa SABA kèm theo với SMART:



Khảo sát trên các BS đã từng kê toa pp SMART

Total (n=1,286), Canada (n=248), France (n=112), Germany (n=180), Australia (n=269), China (n=281), Japan (n=196);

# Kết luận

---

- Mục tiêu kiểm soát Hen ngoài những phần “**nhìn thấy**” (TCLS, hô hấp ký) cần quan tâm đến những phần “**không nhìn thấy**” (viêm, tái cấu trúc, tăng phản ứng đường thở).

- **Salmeterol/Fluticasone** liều cố định đã được chứng minh giúp 78% BN đạt kiểm soát hen tốt, cho cả 3 liều dùng; giúp giảm đợt cấp và cải thiện chất lượng cuộc sống cho BN hen.

- SMART không kiểm soát tốt nền viêm, hiệu quả phụ thuộc rất lớn vào BN.

- Cá thể hóa lựa chọn điều trị dựa vào đặc điểm bệnh nhân là lựa chọn hợp lý.