

- 2020;16(12):747-764.
6. **Ng JH, Hirsch JS, Hazzan A, et al.** Outcomes among patients hospitalized with COVID-19 and acute kidney injury. *American Journal of Kidney Diseases.* 2021;77(2):204-215.
 7. **Srisawat N, Sileanu FE, Murugan R, et al.** Variation in Risk and Mortality of Acute Kidney Injury in Critically Ill Patients: A Multicenter Study. *American Journal of Nephrology.* 2015;41(1):81-88.
 8. **Thakkar J, Chand S, Aboodi MS, et al.** Characteristics, Outcomes and 60-Day Hospital Mortality of ICU Patients with COVID-19 and Acute Kidney Injury. *Kidney360.* 2020; 1(12):1339-1344.

KHẢO SÁT TÌNH HÌNH SỬ DỤNG THUỐC VÀ SỰ THAY ĐỔI CHỨC NĂNG HÔ HẤP TRÊN BỆNH NHÂN HEN PHẾ QUẢN ĐIỀU TRỊ NGOẠI TRÚ

Nguyễn Thu Hằng¹, Vũ Thị Thuý¹

TÓM TẮT

Hen phế quản là một bệnh có đặc điểm là viêm mạn tính niêm mạc phế quản. Điều trị hen phế quản là một vòng lặp lại liên tục của quá trình đánh giá, điều trị, xem xét đáp ứng và thay đổi phác đồ. Nghiên cứu mô tả cắt ngang được tiến hành trên bệnh nhân hen phế quản điều trị ngoại trú nhằm mục tiêu khảo sát sử dụng thuốc trong điều trị hen phế quản để đưa ra dữ liệu thực tế về sử dụng thuốc trong thực hành lâm sàng. Trong tổng số 106 lượt khám, 100% bệnh nhân được kê LABA-ICS; 63,20% được kê salmeterol; 38,68% được kê formoterol; 63,20% được kê fluticasone; 38,68% được kê budesonide. Chức năng hô hấp trên bệnh nhân hen phế quản ngoại trú không có sự thay đổi có ý nghĩa thống kê trong thời gian 1 năm điều trị. Nghiên cứu sẽ góp phần nâng cao hiệu quả trong điều trị và kiểm soát hen phế quản.

Từ khóa: hen phế quản, LABA, ICS, FEV1, FVC, PEF

SUMMARY

MEDICATION PATTERNS AND LUNG FUNCTION IN ASTHMA PATIENTS: AN OBSERVATIONAL STUDY

Asthma is a disease characterized by chronic inflammation of the bronchial mucosa. The asthma management cycle for personalized asthma care consists of review, assessment and adjustment. An observational study was conducted on asthma outpatients with the aim of providing practical data of medication use. Out of 106 visits, 100% of patients were prescribed LABA-ICS. Salmeterol, formoterol, fluticasone and budesonide were prescribed most, accounted for 63,20%; 38,68%; 63,20% and 38,68% respectively. Respiratory functions did not change statistically during one year of treatment. The study will contribute to improving the effectiveness of asthma treatment and control.

Keywords: asthma, LABA, ICS, FEV1, FVC, PEF

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Hen phế quản (HPQ) là một bệnh có đặc điểm là viêm mạn tính niêm mạc phế quản làm tăng phản ứng của phế quản thường xuyên với nhiều tác nhân kích thích, dẫn đến co thắt lan toả cơ trơn phế quản. Sự co thắt phế quản không cố định, thường có thể hồi phục tự nhiên hoặc sau khi dùng thuốc giãn phế quản. Trên lâm sàng, HPQ biểu hiện với các triệu chứng như thở khò khè, khó thở, nặng ngực và ho. Bệnh biến đổi theo mùa, nặng khi tiếp xúc yếu tố nguy cơ hoặc thay đổi thời tiết. Các triệu chứng này có liên quan với sự biến đổi của luồng không khí thở ra do tình trạng tắc nghẽn đường thở (phù nề niêm mạc, co thắt cơ trơn, tăng tiết đờm) [1].

Hen phế quản là một bệnh mãn tính dẫn đến tỷ lệ tử vong và tỷ lệ mắc bệnh cao trong thế giới ngày nay. Theo số liệu WHO 2019 ước tính, hen phế quản ảnh hưởng 262 triệu người và gây ra 455.000 trường hợp tử vong. Phần lớn các trường hợp tử vong xảy ra ở các nước thu nhập thấp và thu nhập trung bình, nơi mà việc chẩn đoán và điều trị còn gặp nhiều khó khăn [2]. Để quản lý hiệu quả hen phế quản đòi hỏi phải điều trị lâu dài, điều này có ảnh hưởng đến chi phí của liệu pháp và sự tuân thủ của bệnh nhân [3].

Các khuyến cáo hiện hành của Việt Nam và thế giới đều khuyến cáo quản lý hen phế quản theo từng bậc [1],[4]. Các nhóm thuốc thường được sử dụng trong điều trị bao gồm nhóm kích thích beta-adrenergic tác dụng ngắn (SABA) và tác dụng kéo dài (LABA), nhóm kháng cholinergic tác dụng ngắn (SAMA) và tác dụng kéo dài (LAMA), corticoid đường hít (ICS) với mục đích điều trị dự phòng và điều trị duy trì. Corticoid đường uống (OCS) được dùng trong trường hợp những bệnh nhân hen nặng. Bệnh nhân mắc hen phế quản cần điều trị lâu dài và cần sử dụng nhiều thuốc cùng một lúc [4].

Nghiên cứu này được thực hiện nhằm mục tiêu khảo sát sử dụng thuốc trong điều trị hen

¹Trường Đại học Y khoa Vinh

Chịu trách nhiệm chính: Nguyễn Thu Hằng

Email: thuhang@vnu.edu.vn

Ngày nhận bài: 30.8.2022

Ngày phản biện khoa học: 22.10.2022

Ngày duyệt bài: 28.10.2022

phế quản để đưa ra dữ liệu thực tế về sử dụng thuốc trong thực hành lâm sàng.

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. Đối tượng nghiên cứu: Bệnh nhân trên 12 tuổi được chẩn đoán hen phế quản tái khám định kỳ tại đơn vị quản lý Hen và Bệnh phổi tắc nghẽn mạn tính trong cộng đồng ACOCU của Bệnh viện Phổi Nghệ An.

2.2. Phương pháp nghiên cứu: Nghiên cứu mô tả cắt ngang được tiến hành được tiến hành từ tháng 1/2021 đến tháng 12/2021. Thông tin được thu thập theo mẫu gồm thông tin về các thuốc được kê, liều dùng, đường dùng, thời gian dùng, tần suất tái khám và theo dõi chức năng hô hấp của bệnh nhân. Số liệu được nhập bằng phần mềm Epidata, xử lý bằng phần mềm SPSS 20.0.

Nghiên cứu được Hội đồng Khoa học Trường Đại học Y Khoa Vinh thông qua và được sự đồng ý của Bệnh viện Hữu Nghị đa khoa Nghệ An. Mọi

thông tin của đối tượng nghiên cứu được giữ bí mật.

III. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

Trong tổng số 106 lượt khám trên các bệnh nhân hen ngoại trú, 100% bệnh nhân được kê LABA và ICS. Salmeterol và formoterol là hai thuốc kích thích beta-adrenergic tác dụng kéo dài được sử dụng chủ yếu với tỷ lệ lần lượt là 63,20% và 38,68%. Corticoid đường hít đường hít được kê nhiều nhất là fluticasone và budesonide với tỷ lệ lần lượt là 63,20% và 38,68%. Chỉ có 1 đơn (chiếm 0,94%) được kê thuốc kích thích beta-adrenergic tác dụng ngắn và thuốc kháng cholinergic tác dụng ngắn. Tỷ lệ kê corticoid đường uống cũng rất thấp, chỉ chiếm 0,94%. Có 10,38% đơn có kháng sinh. 36,68% đơn thuốc được kê dạng phối hợp Symbicort (Formoterol/Budesonide) và 61,32 % đơn thuốc được kê Combiwave hoặc Seretide (Salmeterol/Fluticasone). Chỉ có 1 bệnh nhân được kê SAMA-SABA (Fenoterol/Ipratropium).

Bảng 1. Đặc điểm sử dụng thuốc trong mẫu nghiên cứu

Nhóm thuốc	Thuốc	Liều dùng/ngày	Số đơn (n =106)	Tỷ lệ %
SABA	Fenoterol	200 mcg	1	0,94
LABA	Salmeterol	100 mcg	67	63,20
	Formoterol	9 mcg	41	38,68
	Bambuterol	10 mg	4	3,77
	Bambuterol	20 mg	2	1,89
SAMA	Ipratropium	80 mcg	1	0,94
ICS	Fluticasone Budesonide	1000 mcg	67	63,20
		320 mcg	41	38,68
OCS	Methylprednisolon	32mg	1	0,94
Kháng sinh	Clarithromycin	1000 mg	5	4,72
	Cefdinir	600 mg	1	0,94
	Cefpodoxim	400 mg	4	3,77
	Amoxicilin/Acid clavulanic	875/125 mg	1	0,94
Kháng histamin	Fexofenadin	120 mg	7	6,60
LTRA	Montelukast	8 mg	4	3,77
		20 mg	3	2,83
Thuốc miễn dịch	Thymodulin	160 mg	4	3,77
		320 mg	2	1,89
Long đờm	Ambroxol	60 mg	3	2,83

Bảng 2. Phối hợp thuốc giãn phế quản và corticoid trong mẫu nghiên cứu

Phối hợp thuốc	Đường dùng	Số lượng	Tỷ lệ (%)
LABA+ICS	Đường hít	106	100
Formoterol/Budesonide		41	38,68
Salmeterol/Fluticasone		65	61,32
SAMA+SABA	Đường hít	1	0,94
Fenoterol/Ipratropium		1	0,94

Bảng 3. Sự thay đổi chức năng hô hấp trên bệnh nhân hen phế quản

Chức năng hô hấp	T0	T1	P
EV1	1,80±0,70	1,83±0,67	0,591
%FEV1pred	73,06±20,03	76,50±19,85	0,241

FVC	2,56±0,85	2,74±0,93	0,097
%FVCpred	82,51±16,05	89,81±16,61	0,066
FEV1/FVC	0,69±0,12	0,67±0,14	0,262
PEF	3,97±1,69	4,10±1,72	0,564
%PEFpred	60,20±22,06	61,80±19,21	0,635

Không có sự thay đổi có ý nghĩa thống kê về chức năng hô hấp trên bệnh nhân hen phế quản ngoại trú sau thời gian 1 năm điều trị.

IV. BÀN LUẬN

Điều trị hen phế quản là một vòng lặp lại liên tục của quá trình đánh giá triệu chứng, đưa ra phác đồ điều trị, xem xét đáp ứng trên bệnh nhân và thay đổi phác đồ nhằm kiểm soát triệu chứng cũng như giảm thiểu nguy cơ đợt cấp, nguy cơ tử vong và tác dụng không mong muốn [1],[4].

Vì lí do an toàn, GINA khuyến cáo không sử dụng SABA đơn độc trên người lớn và trẻ em trong điều trị hen phế quản. Tất cả bệnh nhân hen phế quản nên được sử dụng ICS và một thuốc dự phòng để giảm nguy cơ đợt cấp và kiểm soát triệu chứng. ICS và thuốc dự phòng nên được sử dụng hàng ngày hoặc sử dụng để cắt cơn trên những bệnh nhân nhẹ [4]. Trong mẫu nghiên cứu chỉ có 1 bệnh nhân duy nhất được kê SABA là fenoterol ở dạng kết hợp với ipratropium là một thuốc kháng cholinergic tác dụng ngắn. Bệnh nhân này được kết hợp sử dụng đồng thời SABA, SAMA, LABA và ICS. Tuy nhiên việc sử dụng như trên chỉ được khuyến cáo dùng SAMA với mục đích cắt cơn trên một bệnh nhân đã sử dụng LABA và ICS. Việc kết hợp SAMA là không cần thiết.

Corticoid được sử dụng dự phòng trong hen phế quản. Trong mẫu nghiên cứu, tất cả bệnh nhân đều sử dụng corticoid đường hít chỉ có một bệnh nhân được kê đơn sử dụng corticoid đường uống. Điều này cho thấy việc sử dụng corticoid phù hợp với các khuyến cáo hiện hành của Việt Nam và thế giới [1],[4]. Việc sử dụng corticoid kéo dài có thể dẫn đến nhiều tác dụng không mong muốn. Sử dụng corticoid đường hít giúp đạt hiệu quả mong muốn là đưa thuốc đến được phế nang và hạn chế các tác dụng không mong muốn có thể gặp phải khi sử dụng corticoid kéo dài.

Kháng sinh cũng được sử dụng hạn chế, chỉ có 11 đơn thuốc (chiếm 10,38%) bệnh nhân hen phế quản được các kháng sinh như clarithromycin, cefpodoxim, cefdinir và amoxicilin/acid clavulanic. Việc sử dụng kháng sinh trên những bệnh nhân hen phế quản cần bằng chứng rõ ràng về việc nhiễm khuẩn. Tuy nhiên, macrolid bao gồm clarithromycin, azithromycin và erythromycin có thể đưa lại lợi

ích giảm đợt cấp nghiêm trọng (yêu cầu nhập viện và sử dụng corticoid toàn thân) và có thể giảm triệu chứng [5]. Nghiên cứu thử nghiệm trên mô hình chuột cho thấy macrolid và corticoid có hiệu quả trên hen phế quản có tăng bạch cầu ưa acid [6]. Do đó, có thể cân nhắc sử dụng clarithromycin thay thế các kháng sinh khác trong điều trị hen phế quản type 2 tăng bạch cầu ưa acid.

Montelukast là thuốc được FDA phê duyệt điều trị hen phế quản và dị ứng. Đây là thuốc kê đơn để dự phòng cơn hen và điều trị dài hạn hen ở người lớn và trẻ từ 1 tuổi trở lên. Thuốc được cấp phép để dự phòng hen do thể dục ở bệnh nhân từ 6 tuổi trở lên. Montelukast cũng được cấp phép để kiểm soát triệu chứng viêm mũi dị ứng, hay sốt mùa hè, như hắt hơi, nghẹt mũi, chảy nước mũi và ngứa mũi. Thuốc được dùng để điều trị dị ứng thời tiết theo mùa ở bệnh nhân từ 2 tuổi trở lên và dị ứng trong nhà không theo mùa ở bệnh nhân từ 6 tháng tuổi trở lên. FDA đang tăng cường một cảnh báo hiện có về thay đổi tâm thần và hành vi nghiêm trọng liên quan đến sử dụng montelukast (Singulair và các thuốc generic), một loại thuốc kê đơn cho hen phế quản và dị ứng. Động thái này của FDA được thực hiện sau khi rà soát các thông tin hiện có dẫn đến cơ quan này tái đánh giá cân bằng lợi ích – nguy cơ khi sử dụng montelukast. Thông tin kê đơn montelukast đã có cảnh báo về tác dụng phụ trên tâm thần, gồm có ý định tự tử hoặc hành vi tự tử, tuy nhiên, nhiều cán bộ y tế và bệnh nhân/người chăm không có nhận thức về nguy cơ trên. FDA quyết định cần tăng cường cảnh báo sau khi thực hiện cuộc rà soát mở rộng trên các thông tin sẵn có và lấy ý kiến một nhóm các chuyên gia bên ngoài, và cơ quan này đã xác định cần bổ sung một cảnh báo đặc biệt. Khuyến cáo các cán bộ y tế cân nhắc lợi ích và nguy cơ cũng như tiền sử bệnh lý tâm thần của bệnh nhân trước khi kê đơn [8].

Tất cả bệnh nhân trong mẫu nghiên cứu được sử dụng phối hợp LABA-ICS. Trong đó có 38,68% đơn được kê Symbicort (Formoterol/Budesonide 4,5µg/160µg) với liều 1 nhát xịt mỗi lần, 2 lần mỗi ngày tương đương với

liều thấp ICS (320 μ g) theo phác đồ dành cho hen mức độ nhẹ và trung bình; 61,32% bệnh nhân được kê Seretide hoặc Combiwave (Salmeterol/Fluticasone 50 μ g/250 μ g) với liều 2 nhát xịt mỗi lần, 2 lần mỗi ngày tương đương với với liều cao ICS (1000 μ g fluticasone propionat) theo phác đồ dành cho bệnh nhân hen mức độ nặng. Việc sử dụng ICS-formoterol liều thấp duy trì hàng ngày theo các khuyến cáo hiện hành [1],[4] chỉ nên áp dụng cho những bệnh nhân hen mức độ 3 - những bệnh nhân có triệu chứng hàng ngày hoặc thức dậy buổi đêm vì hen phế quản. Tuy nhiên việc kê đơn này được áp dụng cho cả bệnh nhân hen mức độ 1-2 và bệnh nhân hen mức độ 3. Điều này có thể làm tăng nguy cơ gặp tác dụng không mong muốn do sử dụng ICS trên nhóm bệnh nhân này. Việc sử dụng ICS-LABA(Fluticasone propionat/Salmeterol) liều cao trên nhóm bệnh nhân nặng phù hợp với triệu chứng của bệnh nhân đặc biệt là những bệnh nhân có FEV1 <60%.

Chức năng hô hấp nên được đánh giá tại thời điểm chẩn đoán và trước khi bắt đầu điều trị. Khi bệnh nhân đến tái khám sau 3-6 tháng nên được đánh giá lại chức năng hô hấp. Chức năng hô hấp nếu bình thường hoặc gần như bình thường nhưng bệnh nhân thường xuyên có triệu chứng hô hấp có thể cần nhắc các lí do khác có thể là nguyên nhân dẫn đến các triệu chứng đó ví dụ bệnh tim hoặc ho do trào ngược dạ dày-thực quản. Thông thường với những bệnh nhân được điều trị bằng ICS, FEV1 bắt đầu cải thiện trong vài ngày và đạt ổn định trong 2 tháng. Một số bệnh nhân có thể giảm chức năng hô hấp nhanh hơn bình thường và dẫn đến giới hạn luồng khí dai dẳng. Bên cạnh đó, một khi bệnh nhân được chẩn đoán hen phế quản, theo dõi lưu lượng đỉnh PEF cũng được áp dụng để đánh giá đáp ứng sau điều trị, đánh giá các yếu tố dẫn đến các triệu chứng nặng thêm hoặc để áp dụng cho các kế hoạch điều chỉnh điều trị. Sau khi bệnh nhân bắt đầu sử dụng ICS, PEF tăng trong vòng 2 tuần. Và việc đánh giá PEF để đánh giá hiệu quả của các thuốc điều trị và cũng là dấu hiệu cảnh báo bệnh nhân có thể xảy ra đợt cấp [4]. Trong mẫu nghiên cứu tất cả bệnh nhân được sử dụng ICS-LABA trong đó 61,32% đơn thuốc được kê đơn liều cao ICS. Tại thời điểm đo chức năng hô hấp lần đầu, 55,9% bệnh nhân

trong mẫu nghiên cứu có PEF <60% và 32,4% bệnh nhân có FEV1 <60%. Kết quả đo chức năng hô hấp sau đó ở lần tái khám tiếp theo cho thấy sự thay đổi chức năng hô hấp FEV1 và PEF của bệnh nhân không có ý nghĩa thống kê. Điều này cho thấy nếu như bệnh nhân đã được sử dụng liều cao ICS-LABA nhưng không cải thiện FEV1,PEF thì cần phải đánh giá kỹ thuật sử dụng thuốc của bệnh nhân, tình hình tuân thủ sử dụng thuốc và cần nhắc không nên tiếp tục nếu đã tối ưu các vấn đề trên để giảm thiểu nguy cơ đợt cấp có thể xảy ra.

V. KẾT LUẬN

Điều trị hen phế quản là một vòng lặp lại liên tục của quá trình đánh giá triệu chứng, đưa ra phác đồ điều trị, xem xét đáp ứng trên bệnh nhân và thay đổi phác đồ nhằm kiểm soát triệu chứng cũng như giảm thiểu nguy cơ đợt cấp, nguy cơ tử vong và tác dụng không mong muốn. Cần nhắc việc sử dụng montelukast cũng như ICS liều cao trên nhóm bệnh nhân dựa trên lợi ích và nguy cơ. Bên cạnh đó, cần phải đánh giá kỹ thuật sử dụng thuốc của bệnh nhân, tình hình tuân thủ sử dụng thuốc nhằm đánh giá hiệu quả ngăn ngừa triệu chứng và dự phòng hen phế quản.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **Bộ Y Tế** (2020), "Hướng dẫn chẩn đoán và điều trị hen phế quản người lớn và trẻ em ≥ 12 tuổi"
2. **WHO**, "Asthma", <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/asthma>, truy cập 31/07/2022.
3. **Pandey A, Tripathi P, Pandey RD** (2010), "Prescription pattern in asthma therapy at Gorakhpur hospitals", Lung India, 27(1):pp8-10.
4. **GINA** (2022), "Global Strategy for asthma management and prevention".
5. **Undela K, et al** (2021), "Macrolides versus placebo for chronic asthma", Cochrane Database of Systematic Reviews 2021, 11. doi: 10.1002/14651858.CD002997.pub5
6. **An TJ, et al** (2018), "Effects of Macrolide and Corticosteroid in Neutrophilic Asthma Mouse Model", Tuberc Respir Dis, 81(1), pp.80-87. doi: 10.4046/trd.2017.0108.
7. **FDA** (2020), Singulair (montelukast) and All Montelukast Generics: Strengthened Boxed Warning - Due to Restricting Use for Allergic Rhinitis.
8. **Hill B** (2019), "Measuring peak expiratory flow in adults with asthma", Br J Nurs. 25;28(14): pp.924-926. doi: 10.12968/bjon.2019.28.14.924.