

HEN

Ở TRẺ TRÊN 6 TUỔI, VỊ THÀNH NIÊN, NGƯỜI TRƯỞNG THÀNH.

I- ĐỊNH NGHĨA-DỊCH TỄ-GIẢI PHẪU BỆNH

1) Định nghĩa:

- GINA 2016: Hen là một bệnh không đồng nhất (heterogeneous), thường đặc trưng bởi viêm mạn tính đường thở. Bệnh được định nghĩa bởi bệnh sử của các triệu chứng hô hấp (khò khè, thở nhanh, nặng ngực) biến đổi về thời gian, độ nặng, đi cùng với tắc nghẽn thay đổi dòng khí thì thở ra.
- Slide bổ sung: Hen là viêm mạn tính khí đạo trong đó có sự tham gia của nhiều tế bào và thành tố tế bào. Tình trạng viêm mạn tính khí đạo tăng đáp ứng với các kích thích dẫn đến các cơn khò khè, khó thở, nặng ngực và ho, đặc biệt ban đêm hoặc sáng sớm. Các cơn này thường đi kèm với các mức độ tắc nghẽn phế quản lan tỏa khác nhau mà thường hồi phục tự nhiên hoặc với điều trị.
- Thầy Tùng:
Hen là bệnh phổi có các đặc điểm:
 - ◊Tăng tính đáp ứng của niêm mạc phế quản (nghĩa là tính đáp ứng vs dị nguyên trên bệnh nhân đó cao hơn so với người bình thường).
 - ◊Cơn khó thở.
 - ◊Co thắt rộng khắp, có hồi phục (nên lâm sàng nghe ran phổi khu trú thì ko nghĩ tới hen).
- Là bệnh mạn tính biểu hiện bởi cơn khó thở kịch phát. Cơn hen thường diễn ra trong ngày(ban đêm), trong năm(mùa lạnh). Bệnh phổ biến 2-3% dân số. Cơn hen ban đêm khoảng 1-2 giờ sáng(khác với bệnh tim: 2-3 giờ sau ngủ) có thể do: trời trở lạnh, thuốc dẫn phế quản hết tác dụng.

2) Dịch tễ

3) Giải phẫu bệnh:

- Niêm mạc phù nề, thâm nhiễm Eosinophil. Cơ trơn phì đại. Mạch máu dẫn và tăng tính thấm. Lòng phế quản có các tế bào biểu mô và nút nhầy.

II- SINH LÝ-SINH LÝ BỆNH:

1) Những yếu tố tác động lên sự hình thành và biểu hiện của hen:

2) Cơ chế:

Vai trò các tế bào viêm, các chất trung gian hóa học.

a) Viêm đường thở trong hen:

- Đặc trưng của viêm trong hen (hay bệnh lý dị ứng): tăng các tế bào mast/eosinophil hoạt hóa, tăng số lượng thụ thể tế bào T, natural killer T, Th2, giải phóng các chất trung gian gây triệu chứng. ILC2 cũng góp phần vào viêm đường thở. Một số trường hợp (đặc biệt là hen nặng) cũng góp phần vào phản ứng.
- Các structural cell của đường thở cũng giải phóng các chất gây viêm.
- Các tế bào viêm:
 - ◊Mucosal Mast cell: giải phóng các chất trung gian hóa học làm co thắt phế quản (histamin, leukotrien, PG D2) khi bị hoạt hóa. Tế bào mast bị hoạt hóa bởi các tác nhân dị ứng, gắn lên các kháng thể IgE trên bề mặt tế bào.
 - ◊Eosinophils: Tăng số lượng trong đường thở ở BN hen, giải phóng các protein gây tổn thương tế bào biểu mô đường thở, góp phần tạo cysteinyl leukotrien và GF. Trong những trường hợp hiếm (hen kháng với steroid), kháng thể anti-IL5 có thể giảm trong đợt cấp hen PQ.
 - ◊Lympho T: Tăng số lượng trong đường thở BN hen, giải phóng các cytokin đặc biệt (bao gồm IL 4,5,9,13), sản xuất các Ig E (bởi lympho B). An increase in Th2 cell activity may be due, in part, to a reduction in the regulatory T cells that normally inhibit Th2 cells. In severe asthma, there is also an increase in innate type 2 T cells (ILC2), and also Th1 and Th17 cells..
 - ◊Dendritic cells: These cells sample allergens from the airway surface and migrate to regional lymph nodes where they interact with regulatory T cells to ultimately stimulate production of Th2 cells from naive T cells.
 - ◊Đại thực bào: Present in increased in numbers in asthmatic airways, macrophages may be activated by allergens through low-affinity IgE receptors to release inflammatory mediators and cytokines that amplify the inflammatory response, especially in severe asthma.
 - ◊Neutrophil: These cells are increased in the airways and sputum of patients with severe asthma and in smoking asthmatics. The pathophysiological role of these cells is uncertain and their increase may even be due to corticosteroid therapy.

• Các structural cell:

Cell type	Action
Airway epithelial cells	These cells sense their mechanical environment, express multiple inflammatory proteins, and release cytokines, chemokines, and lipid mediators in response to physical perturbation. ¹³¹ Viruses and air pollutants also interact with epithelial cells.
Airway smooth muscle cells	These cells show increased proliferation (hyperplasia) and growth (hypertrophy) and express similar inflammatory proteins to epithelial cells. ¹³¹
Endothelial cells	Endothelial cells of the bronchial circulation play a role in recruiting inflammatory cells from the circulation into the airway.
Fibroblasts and myofibroblasts	These cells produce connective tissue components, such as collagens and proteoglycans that are involved in airway remodeling.
Airway nerves	Cholinergic nerves may be activated by reflex triggers in the airways and cause bronchoconstriction and mucus secretion. Sensory nerves that may be sensitized by inflammatory stimuli, including neurotrophins, cause reflex changes and symptoms such as cough and chest tightness, and may release inflammatory neuropeptides.

• Các chất trung gian hóa học:

Mediators	Action
Chemokines	Important in the recruitment of inflammatory cells into the airways; mainly expressed in airway epithelial cells. ¹³³ CCL11 (eotaxin), is relatively selective for eosinophils, whereas CCL17 and CCL22 recruit Th2 cells.
Cysteinyl leukotrienes	Potent bronchoconstrictors and pro-inflammatory mediators mainly derived from mast cells and eosinophils. They are the only mediators that, when inhibited, have been associated with an improvement in lung function and asthma symptoms. ¹³⁴
Cytokines	Orchestrate the inflammatory response in asthma and determine its severity. ¹³⁵ Important cytokines include: <ul style="list-style-type: none"> • IL-1-beta and TNF-α, which amplify the inflammatory response • GM-CSF, which prolongs eosinophil survival in the airways • Th2-derived cytokines, which include <ul style="list-style-type: none"> ◦ IL-5, that is required for eosinophil differentiation and survival ◦ IL-4, that is important for Th2 cell differentiation and IgE expression ◦ IL-13, that is needed for IgE expression. In patients with asthma selected for a Th2 profile, anti-IL 5, anti-IL13 and anti-IL4 and 13 antibody have been shown to have a minor therapeutic benefit.¹³⁶
Histamine	Released from mast cells, histamine contributes to bronchoconstriction and to the inflammatory response. Antihistamines however, have little role in asthma treatment because of their limited efficacy, side-effects, and the apparent development of tolerance. ¹³⁷
Nitric oxide	A potent vasodilator produced predominantly from the action of inducible nitric oxide synthase in airway epithelial cells. ¹³⁸ The potential use of exhaled nitric oxide in monitoring asthma is being investigated because of its association with eosinophilic airway inflammation. ¹³⁸
Prostaglandin D2	A bronchoconstrictor derived predominantly from mast cells. It is involved in Th2 cell recruitment into the airways.

b) Những thay đổi cấu trúc đường thở trong hen:

Tissue	Changes in asthma
Subepithelial fibrosis	A deposition of collagen fibers and proteoglycans under the basement membrane that is seen in most asthmatic patients, even before the onset of symptoms, but there is a large overlap with normals. Fibrosis also occurs in other layers of the airway wall, with deposition of collagen and proteoglycans. ¹³¹
Increased airway smooth muscle	A consequence of both hypertrophy (increased size of individual cells) and hyperplasia (increased cell proliferation), which contributes to the increased thickness of the airway wall. ¹³⁹ This process may relate to disease severity and is caused by inflammatory mediators, such as growth factors.
Increased blood vessels in airway walls	These amplify the influence of growth factors such as vascular endothelial growth factor, YKL-40 and tissue factor and may contribute to increased airway wall thickness. ¹⁴²
Mucus hypersecretion	Results from increased numbers of goblet cells in the airway epithelium and increased size of sub-mucosal glands. ¹⁴³

c) Sinh bệnh học:

• Hẹp đường thở:

- ◊ Co thắt cơ trơn: Do các chất trung gian hóa học và đáp ứng với các tác nhân dẫn phế quản.
- ◊ Phù đường thở: Do viêm, phù đường thở đặc biệt quan trọng trong cơn hen cấp.
- ◊ Dày đường thở: Do sự thay đổi cấu trúc đường thở (tái cấu trúc). Dày đường thở không phục hồi hoàn toàn.
- ◊ Tăng tiết nhày:

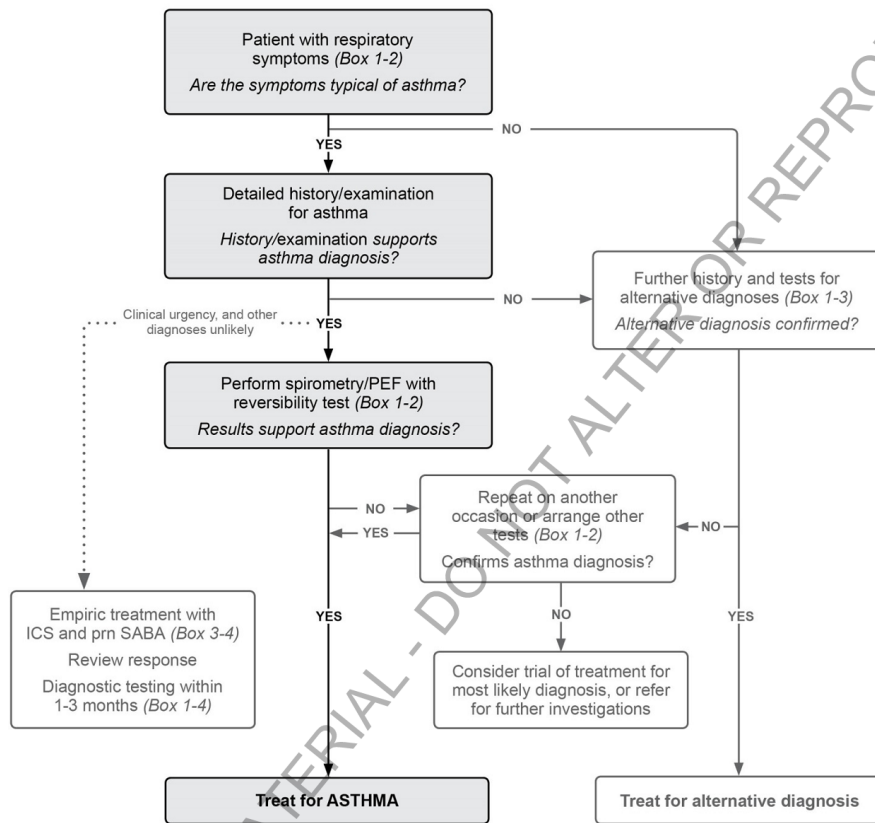
• Tăng phản ứng tính của đường thở (hyperresponsiveness):

III- CHẨN ĐOÁN HEN MAN TÍNH

Chẩn đoán hen dựa vào:

- Tiền căn bản thân/gia đình bệnh dị ứng;
- Triệu chứng gợi ý hen và thay đổi theo thời gian (nặng về nửa đêm, sáng sớm), không gian, yếu tố tiếp xúc (lập đi lập lại cùng yếu tố khởi phát); Tự khỏi hoặc đáp ứng với thuốc dẫn phế quản
- Cận lâm sàng: Chứng minh tắc nghẽn đường dẫn khí với các đặc điểm: tắc nghẽn thay đổi theo thời gian (hô hấp ký, PEF),

Box 1-1. Diagnostic flowchart for clinical practice – initial presentation



1) Lâm sàng:

- Tiền căn bản thân/gia đình bệnh dị ứng: hen, viêm mũi dị ứng, viêm kết mạc dị ứng, viêm da tiếp xúc, dị ứng thức ăn.
- 5-20% những trường hợp hen mới khởi phát ở người trưởng thành có liên quan đến nghề nghiệp. Do đó ở những người trưởng thành mới khởi phát cần khai thác về công việc, tiếp xúc, thói quen. Những câu hỏi như: triệu chứng có cải thiện khi không làm việc (cuối tuần, kì nghỉ) ?
- Triệu chứng:
 - ◊ Gọi ý khi có: Ho, khò khè, cơn khó thở, nặng ngực thay đổi theo thời gian(nặng về nửa đêm, sáng sớm), không gian, có yếu tố tiếp xúc lặp đi lặp lại.
 - ◊ Không gọi ý khi có: $= < 1/4$ triệu chứng trên, ho khạc đàm không phải ho khan, khó thở kèm triệu chứng khác (chóng mặt, choáng váng, dị cảm chân tay), đau ngực, thở rít thì hít vào.
 - ◊ Khò khè có thể không hiện diện lúc khám, có thể ở thì thở ra, có thể mất trong cơn hen nặng (do giảm nặng dòng khí – silent chest).
 - ◊ Nhiều nguyên nhân gây ho: dùng thuốc ACE-I, GERD, chảy mũi sau, viêm xoang mạn, rối loạn chức năng dây thanh.. Đối với BN “cough-variant asthma” có triệu chứng ho mạn là chính, thường phổ biến ở trẻ em, thường nặng lên ban đêm, chức năng phổi thường bình thường → Đối với BN này cần ghi nhận sự thay đổi trong chức năng phổi (variability).
 - ◊ Yếu tố khởi phát hen: Dị ứng nguyên, chất ô nhiễm không khí, NT hô hấp, gắng sức và tăng thông khí, thay đổi thời tiết, SO₂, thức ăn/gia vị/ chất bảo quản/ thuốc.
- Khó thở ra điển hình (Cơn hen, đợt cấp COPD)
 - ◊ Lồng ngực căng phồng, thời gian thở ra lớn hơn hít vào nhiều (có thể cảm nhận bằng mắt-bình thường thì không), cơ kéo cơ hô hấp phụ mà chủ yếu là cơ thở ra (cơ bụng trước).
 - ◊ Rung thanh giảm, gõ vang, nghe khò khè, ran phế quản (ngáy, rít).
- Cơn hen phế quản điều hình: Gồm 3 giai đoạn
 - ◊ Tiền triệu: ho khan, chảy nước mắt, nước mũi.
 - ◊ Khó thở: Cảm giác ngột thở (ngồi dậy, hoảng hốt, mở toang cửa), thiếu oxy (xanh xao, vã mồ hôi), khó thở ra điển hình nhưng rung thanh bình thường học chỉ giảm nhẹ. Tim mạch, thần kinh không bị ảnh hưởng nhiều.
 - ◊ Hồi phục: Sau khi khạc được đàm (trong, nhầy, dính), bệnh nhân dễ thở hơn và ngủ lại được. Sáng ngủ dậy hoàn toàn bình thường.

2) Cận lâm sàng:

Chứng minh tắc nghẽn đường dẫn khí với các đặc điểm: tắc nghẽn thay đổi theo thời gian (hô hấp ký, PEF), tăng phản ứng tính, viêm mạn tính ưu thế tế bào ái toan (đếm số tế bào ái toan trong đàm).

a) Hồ hấp ký: Đặc trưng của hen là tắc nghẽn đường thở dao động (sau test dẫn phế quản, thay đổi đáng kể giữa ngày và đêm >10% ở người lớn hay 13% ở trẻ em) và tăng đáng kể sau khi dùng thuốc kiểm soát 4 tuần. Càng thay đổi nhiều càng nghĩ hen, lập lại XN khi BN có triệu chứng hoặc sau khi ngưng thuốc dẫn phế quản.

• Bệnh cảnh hen và:

◊ FEV1/FVC < LLN và test GPQ (+) → Xác định: hen.

◊ FEV1/FVC > LLN và test GPQ (-) → Chắc chắn không phải hen.

• Bệnh cảnh hen mà chỉ 1 trong 2 tiêu chuẩn trên thỏa, qua bước 2: Điều trị thử ICS 2 tuần hoặc theo dõi PEF trong 2 tuần (không điều trị).

◊ Nếu sau 2 tuần, hồ hấp ký xác định hen hoặc PEF dao động $\geq 20-30\%$ → XĐ hen.

◊ Nếu vẫn không CĐ được, qua bước 3: dùng test kích thích.

◊ Nếu dùng test kích thích vẫn (-): Đếm Eosinophil trong đờm.

• Các Test kích thích: Dùng khi bệnh nhân có bệnh cảnh hen mà HHK không khẳng định được. Dùng Methacholine test (chất kích thích) → Dương tính: XĐ là hen.

• Đếm eosinophil trong đờm: Nếu $\geq 3\%$ chẩn đoán hen. Nếu $< 1\%$ thì loại trừ hen, tìm nguyên nhân khác (CoPD, giãn PQ, lao..).

• Không có bệnh cảnh hen, HHK chẩn đoán hen → Tiến hành từ bước 2 (không điều trị, theo dõi PEF).

b) X-quang ngực: Hội chứng ứ khí trong con hen cấp. Phân biệt, tìm nguyên nhân hỗ trợ con hen (viêm phổi, lao phổi, tràn khí..).

c) Khác:

• Công thức máu: Eosinophi tăng trong hen dị ứng. Bạch cầu có thể tăng nhẹ (Do khó thở là 1 stress, hoặc do NTHH trước đó, hoặc do tự sử dụng corticoid liều cao).

• Ion đồ: Tìm giảm K/Mg huyết thanh (K đóng vai trò trong cơ cơ nên dễ dẫn tới SHH trên bệnh nhân hen).

• Đàm: tinh thể Charcot Leyden (mảnh vỡ của Eosinophil), Crushman.

• Test tìm dị nguyên.

• Test kích thích bằng methacholine, histamin, gắng sức, eucapnic voluntary hyperventilation. Các test này có độ nhạy trung bình và độ đặc hiệu thấp vì test cũng đáp ứng trên những cơ địa dị ứng không phải là hen (Test âm tính ở 1 BN không điều trị ICS cho phép loại trừ bệnh, nhưng dương tính không khẳng định CĐ.)

3) Chẩn đoán phân biệt:

Age	Condition	Symptoms
6–11 years	Chronic upper airway cough syndrome Inhaled foreign body Bronchiectasis Primary ciliary dyskinesia Congenital heart disease Bronchopulmonary dysplasia Cystic fibrosis	Sneezing, itching, blocked nose, throat-clearing Sudden onset of symptoms, unilateral wheeze Recurrent infections, productive cough Recurrent infections, productive cough, sinusitis Cardiac murmurs Pre-term delivery, symptoms since birth Excessive cough and mucus production, gastrointestinal symptoms
12–39 years	Chronic upper airway cough syndrome Vocal cord dysfunction Hyperventilation, dysfunctional breathing Bronchiectasis Cystic fibrosis Congenital heart disease Alpha ₁ -antitrypsin deficiency Inhaled foreign body	Sneezing, itching, blocked nose, throat-clearing Dyspnea, inspiratory wheezing (stridor) Dizziness, paresthesia, sighing Productive cough, recurrent infections Excessive cough and mucus production Cardiac murmurs Shortness of breath, family history of early emphysema Sudden onset of symptoms
40+ years	Vocal cord dysfunction Hyperventilation, dysfunctional breathing COPD* Bronchiectasis Cardiac failure Medication-related cough Parenchymal lung disease Pulmonary embolism Central airway obstruction	Dyspnea, inspiratory wheezing (stridor) Dizziness, paresthesia, sighing Cough, sputum, dyspnea on exertion, smoking or noxious exposure Productive cough, recurrent infections Dyspnea with exertion, nocturnal symptoms Treatment with angiotensin converting enzyme (ACE) inhibitor Dyspnea with exertion, non-productive cough, finger clubbing Sudden onset of dyspnea, chest pain Dyspnea, unresponsive to bronchodilators

• Đợt cấp COPD: Cần thận với BN vô vi khò khè và khó thở vì điều trị COPD và hen là khác nhau (đặc biệt là liệu pháp O2).

- Dẫn phế quản: Tuổi; Tiền căn tổn thương phổi nặng – kéo dài (lao phổi, abscess phổi, dị vật); Ho khạc đàm nhiều, suốt ngày, đàm mủ có thể phân thành 3 lớp, có thể ho ra máu. Khám thấy phổi ran ẩm nhiều.
- Đợt cấp của suy tim T: Con khó thở kịch phát về đêm (trương tự hen PQ, nhưng BN bị 1-2 giờ sau ngủ, thường ho khan hoặc đàm trắng trong, đáp ứng tốt với lợi tiểu, có thể cũng đáp ứng với dẫn phế quản).
- Khác: Dị vật phế quản, lao phế quản, trào ngược dịch vị, viêm tiểu phế quản (ở trẻ em).

4) Tiêu chuẩn CD hen theo GINA 2016:

DIAGNOSTIC FEATURE	CRITERIA FOR MAKING THE DIAGNOSIS OF ASTHMA
1. History of variable respiratory symptoms	
Wheeze, shortness of breath, chest tightness and cough Descriptors may vary between cultures and by age, e.g. children may be described as having heavy breathing	<ul style="list-style-type: none"> • Generally more than one type of respiratory symptom (in adults, isolated cough is seldom due to asthma) • Symptoms occur variably over time and vary in intensity • Symptoms are often worse at night or on waking • Symptoms are often triggered by exercise, laughter, allergens, cold air • Symptoms often appear or worsen with viral infections
2. Confirmed variable expiratory airflow limitation	
Documented excessive variability in lung function* (one or more of the tests below) AND documented airflow limitation*	The greater the variations, or the more occasions excess variation is seen, the more confident the diagnosis At least once during diagnostic process when FEV ₁ is low, confirm that FEV ₁ /FVC is reduced (normally >0.75–0.80 in adults, >0.90 in children)
Positive bronchodilator (BD) reversibility test* (more likely to be positive if BD medication is withheld before test: SABA ≥4 hours, LABA ≥15 hours)	<i>Adults:</i> increase in FEV ₁ of >12% and >200 mL from baseline, 10–15 minutes after 200–400 mcg albuterol or equivalent (greater confidence if increase is >15% and >400 mL). <i>Children:</i> increase in FEV ₁ of >12% predicted
Excessive variability in twice-daily PEF over 2 weeks*	<i>Adults:</i> average daily diurnal PEF variability >10%** <i>Children:</i> average daily diurnal PEF variability >13%**
Significant increase in lung function after 4 weeks of anti-inflammatory treatment	<i>Adults:</i> increase in FEV ₁ by >12% and >200 mL (or PEF [†] by >20%) from baseline after 4 weeks of treatment, outside respiratory infections
Positive exercise challenge test*	<i>Adults:</i> fall in FEV ₁ of >10% and >200 mL from baseline <i>Children:</i> fall in FEV ₁ of >12% predicted, or PEF >15%
Positive bronchial challenge test (usually only performed in adults)	Fall in FEV ₁ from baseline of ≥20% with standard doses of methacholine or histamine, or ≥15% with standardized hyperventilation, hypertonic saline or mannitol challenge
Excessive variation in lung function between visits* (less reliable)	<i>Adults:</i> variation in FEV ₁ of >12% and >200 mL between visits, outside of respiratory infections <i>Children:</i> variation in FEV ₁ of >12% in FEV ₁ or >15% in PEF [†] between visits (may include respiratory infections)

BD: bronchodilator (short acting SABA or rapid acting LABA), **LABA** (long-acting beta-2 agonist), **SABA** (short-acting beta-2 agonist).

(*): Test có thể lập lại lúc có triệu chứng hoặc vào buổi sáng sớm.

(**): Daily diurnal PEF variability: đo PEF 2 lần 1 ngày, rồi: (kết quả cao nhất - thấp nhất) / (trung bình giữa cao nhất và thấp nhất), và thời gian làm trung bình là hơn 1 tuần.

(†): Đo PEF với cùng 1 thước, vì các thước đo PEF có thể khác nhau tới 20%. BD reversibility có thể mất trong cơn cấp nặng hoặc nhiễm trùng.

(11): Nếu bạn đầu mà dẫn phế quản không đáp ứng, bước tiếp theo tùy vào các test khác và sự cần thiết khẩn cấp của việc điều trị.

5) Xác nhận chẩn đoán hen ở bệnh nhân sẵn sàng điều trị:

Current status	Steps to confirm the diagnosis of asthma
Variable respiratory symptoms and variable airflow limitation	Diagnosis of asthma is confirmed. Assess the level of asthma control (Box 2-2, p17) and review controller treatment (Box 3-5, p31).
Variable respiratory symptoms but no variable airflow limitation	Repeat BD reversibility test again after withholding BD (SABA: 4 hours; LABA: 12+ hours) or during symptoms. If normal, consider alternative diagnoses (Box 1-3, p8). <i>If FEV₁ is >70% predicted:</i> consider a bronchial provocation test. If negative, consider stepping down controller treatment (see Box 1-5) and reassess in 2–4 weeks <i>If FEV₁ is <70% predicted:</i> consider stepping up controller treatment for 3 months (Box 3-5), then reassess symptoms and lung function. If no response, resume previous treatment and refer patient for diagnosis and investigation
Few respiratory symptoms, normal lung function, and no variable airflow limitation	Repeat BD reversibility test again after withholding BD (SABA: 4 hours; LABA: 12+ hours) or during symptoms. If normal, consider alternative diagnoses (Box 1-3). Consider stepping down controller treatment (see Box 1-5): <ul style="list-style-type: none"> <i>If symptoms emerge and lung function falls:</i> asthma is confirmed. Step up controller treatment to lowest previous effective dose. <i>If no change in symptoms or lung function at lowest controller step:</i> consider ceasing controller, and monitor patient closely for at least 12 months (Box 3-7).
Persistent shortness of breath and fixed airflow limitation	Consider stepping up controller treatment for 3 months (Box 3-5, p31), then reassess symptoms and lung function. If no response, resume previous treatment and refer patient for diagnosis and investigation. Consider asthma–COPD overlap syndrome (Chapter 5, p73).

• Điều trị xuống thang như thế nào để giúp xác nhận chẩn đoán hen:

Box 1-5. How to step down controller treatment to help confirm the diagnosis of asthma

1. ASSESS
<ul style="list-style-type: none"> Document the patient's current status including asthma control (Box 2-2, p17) and lung function. If the patient has risk factors for asthma exacerbations (Box 2-2B), do not step down treatment without close supervision. Choose a suitable time (e.g. no respiratory infection, not going away on vacation, not pregnant). Provide a written asthma action plan (Box 4-2, p61) so the patient knows how to recognize and respond if symptoms worsen. Ensure they have enough medication to resume their previous dose if their asthma worsens.
2. ADJUST
<ul style="list-style-type: none"> Show the patient how to reduce their ICS dose by 25–50%, or stop extra controller (e.g. LABA, leukotriene receptor antagonist) if being used (Box 3-7, p37) Schedule a review visit for 2–4 weeks.
3. REVIEW RESPONSE
<ul style="list-style-type: none"> Repeat assessment of asthma control and lung function tests in 2–4 weeks (Box 1-2, p5). If symptoms increase and variable airflow limitation is confirmed after stepping down treatment, the diagnosis of asthma is confirmed. The controller dose should be returned to the lowest previous effective dose. If, after stepping down to a low dose controller treatment, symptoms do not worsen and there is still no evidence of variable airflow limitation, consider ceasing controller treatment and repeating asthma control assessment and lung function tests in 2–3 weeks, but follow the patient for at least 12 months

6) Các thể hen và chẩn đoán:

-Chẩn đoán thể hen: Tuổi, tiền sử dị ứng, diễn tiến bệnh, đáp ứng điều trị.

-Trong GINA chỉ đề cập tới: Hen dị ứng, hen không do dị ứng, hen khởi phát trễ, hen với tác nhân dòng khí cố định, hen với béo phì.

a) Hen dị ứng:

• Đặc điểm: Tuổi khởi phát thường nhỏ, tiền sử dị ứng (chàm, viêm xoang dị ứng, dị ứng thuốc hay thức ăn), diễn tiến bệnh thường có giai đoạn tự khỏi, thường đáp ứng tốt với DPQ và diễn tiến điều trị tốt hơn.

b) Hen không dị ứng:

Bệnh nhân thường là người trưởng thành, đàm có lẽ có neutrophil/eosinophil/chi chứa vài tế bào viêm. Bệnh nhân thường đáp ứng kém với ICS.

• Hen do nhiễm trùng (hen nội sinh):

◊ Đặc điểm: thường tuổi >40, không có tiền sử dị ứng. Tiền sử nhiễm trùng hô hấp tái đi tái lại nhiều lần. Điều trị cần kháng sinh, kháng viêm, dẫn phế quản. Diễn tiến bệnh xấu.

• Thể khác:

◊ Hen do gắng sức (tới 1 ngưỡng nhất định sẽ lên cơn hen, thường gặp ở trẻ nhỏ).

◊Hen liên quan nội tiết tố. Hen do thuốc (BB, NSAIDs). Hen do yếu tố tâm thần kinh.

c) Hen khởi phát trễ (late-onset asthma):

Người trưởng thành, thường là nữ, hiện diện hen vào thời gian đầu của giai đoạn trưởng thành. Những bệnh nhân này thường cần liều cao ICS hoặc là kháng trị với corticoid.

d) Hen với tắc nghẽn dòng khí cố định: Hen kéo dài phát triển tắc nghẽn dòng khí cố định, do sự tái cấu trúc đường thở.

e) Hen với béo phì: Một số BN béo phì phát triển các triệu chứng của hen và ít tế bào eosinophil trong đường thở.

f) Hen do những nguyên nhân đặc biệt: ABAP (viêm phế quản phổi dị ứng do nấm asperigillus), hội chứng Churg-Strauss (hay EGPA - Eosinophilic granulomatosis with polyangiitis ; tình trạng viêm mạch máu nhỏ và trung bình ở BN có tiền sử tăng cảm ở đường dẫn khí)

IV- CHẨN ĐOÁN BIẾN CHỨNG.

- SHH cấp
- TKMP
- Nhiễm trùng hô hấp
- Tâm phế mãn: Hen dai dẳng, kéo dài, không kiểm soát gây giảm O2 máu → Co mạch phổi làm tăng áp ĐMP.
- Đa hồng cầu
 - ◊CĐ: khi RBC > 5 triệu hoặc Hct >50%.
 - ◊Làm dòng máu chậm hơn/tắc (càng làm thiếu O2 nặng hơn).
- Biến dạng lồng ngực.

V- ĐÁNH GIÁ HEN MÃN TÍNH

Đánh giá bệnh nhân hen gồm: kiểm soát hen (kiểm soát triệu chứng và những nguy cơ cho outcome xấu), và đánh giá các vấn đề khác như: những vấn đề điều trị (tuân thủ, thiết bị hít), tác dụng phụ của thuốc, bệnh đồng mắc.

-Đánh giá kiểm soát triệu chứng (thường trong 4 tuần vừa rồi) gồm: tần suất các triệu chứng ban ngày, ban đêm, sử dụng thuốc giảm triệu chứng, giới hạn hoạt động. Việc kiểm soát triệu chứng kém là 1 nguy cơ cho đợt cấp trong tương lai.

-Đánh giá những RF outcome xấu (đợt cấp, tắc nghẽn dòng khí cố định, tác dụng phụ của thuốc), dù là kiểm soát triệu chứng tốt. Xác định những yếu tố nguy cơ cho đợt cấp (mà không phụ thuộc vào mức độ kiểm soát triệu chứng) bao gồm: tiền sử >=1 đợt cấp trong năm vừa rồi, tuân thủ điều trị kém, dùng thiết bị hít không đúng, chứng năng phổi thấp, hút thuốc, tăng eosinophil trong máu.

-Đánh giá và ghi nhận chức năng hô hấp lúc chẩn đoán/bắt đầu điều trị, 3-6 tháng sau bắt đầu điều trị, định kỳ.

-Đánh giá bệnh đồng mắc: Viêm xoang, GERD, béo phì, ngưng thở khi ngủ, lo lắng và trầm cảm.

-Kiểm soát triệu chứng kém và kiểm soát đợt cấp kém có yếu tố cấu thành khác nhau và khác nhau trong tiếp cận điều trị.

-Độ nặng hen được đánh giá từ mức độ điều trị cần thiết để kiểm soát triệu chứng và đợt cấp. Khác biệt quan trọng để phân biệt hen nặng và hen là uncontrolled (VD: thiết bị hít không đúng, tuân thủ kém).

1) Mức độ kiểm soát triệu chứng:

- 4 tiêu chí đánh giá:
 - ◊Triệu chứng hen ban ngày có > 2 lần/tuần?
 - ◊Có triệu chứng hen ban đêm?
 - ◊ Có cần sử dụng thuốc giảm triệu chứng > 2 lần/tuần (trừ trường hợp dùng trước khi gắng sức).
 - ◊Có giới hạn hoạt động do hen?
- 3 mức độ kiểm soát triệu chứng: Kiểm soát tốt (không có tiêu chí nào), kiểm soát 1 phần (1-2 tiêu chí), không kiểm soát (3-4 tiêu chí).

2) Những nguy cơ tương lai và outcome.

Đánh giá lúc chẩn đoán, định kỳ (đặc biệt ở những bệnh nhân vừa trải qua đợt cấp).

Đo FEV1 lúc bắt đầu điều trị, 3-6 tháng sau điều trị để ghi lại chức năng phổi tốt nhất của BN, kể đó đánh giá định kỳ.

a) Những yếu tố nguy cơ độc lập thay đổi đợt cấp (Có một hoặc nhiều sẽ tăng nguy cơ của đợt cấp dù kiểm soát triệu chứng tốt).

- Tiền căn: Tiền căn nhập ICU hoặc đặt nội khí quản vì cơn hen cấp (1); Có >=1 đợt cấp nặng trong vòng 12 tháng (2)
- Cơ địa: Bệnh đồng mắc: béo phì, viêm mũi xoang, dị ứng thức ăn đã xác nhận (7); Thai kỳ (9); Có các vấn đề về tâm lý và kinh tế-xã hội (5); Tiếp xúc: thuốc lá, những tác nhân dị ứng (6)
- Nền bệnh: Hen không kiểm soát (3); FEV1 thấp (đặc biệt là <60%); Tăng tế bào ái toan trong máu và trong đờm (8)
- Cách điều trị:
 - ◊Lạm dụng SABA (> 1 hộp 200 nhát/tháng) (4)
 - ◊Không được dùng ICS (inadequate ICS): không được chỉ định, kém tuân thủ, thiết bị hít không đúng. (5) (trong guideline có thêm BN tự dùng)

b) Yếu tố nguy cơ phát triển tắc nghẽn dòng khí cố định: (Slide nhắc tới (1), (2), (3), (4))

- Không điều trị ICS (1)
- Tiếp xúc: thuốc lá, chất hóa học độc hại, phơi nhiễm nghề nghiệp (2)
- FEV1 khởi đầu thấp, tăng tiết đờm mạn (3), tăng eosinophil trong máu (4) và trong đờm.

c) Yếu tố nguy cơ tác dụng phụ của thuốc:

Có 3 nguy cơ là: (1) thường phải dùng corticoid uống; (2) dùng ICS mạnh mạnh – kéo dài; (3) dùng kèm thuốc ức chế men P450 (amiodarone, verapamil, diltiazem, cimetidine, ciprofloxacin, metronidazole, Bactrim, clarithromycin, erythromycin, INH)

3) Mức độ nặng của bệnh hen.

a) GINA 2016:

- Có thể đánh giá khi bệnh nhân đã điều trị thường xuyên trong vài tháng.
 - ◊ Hen nhẹ: Hen kiểm soát tốt với bước 1 và/hoặc bước 2 (xem điều trị) (VD: corticoid hít liều thấp và SABA)
 - ◊ Hen trung bình: Hen kiểm soát tốt với bậc 3 (corticoid hít liều thấp và LABA)
 - ◊ Hen nặng: Hen cần phải điều trị bước 4-bước 5 hoặc không đạt kiểm soát dù bậc 4/5 (corticoid/LABA liều cao có thể kèm các thuốc thêm vào)
- “Severed asthma” và “uncontrolled asthma”: Việc điều trị tối đa mà không đạt được mục tiêu điều trị (kiểm soát triệu chứng, hạn chế đợt cấp) có thể thực sự là hen nặng kháng trị, cũng có thể là do bệnh đồng mắc, yếu tố môi trường, tâm lý...Đ Điều quan trọng để phân biệt là xác định những nguyên nhân thường gặp gây “uncontrolled asthma” và loại trừ trước khi chẩn đoán là hen nặng:
 - ◊ Thiết bị hít của bệnh nhân kém (tỉ lệ này tới 80% trong cộng đồng).
 - ◊ Tuân thủ điều trị kém.
 - ◊ Không phải là hen.
 - ◊ Những bệnh đồng mắc và biến chứng.
 - ◊ Bệnh nhân vẫn tiếp xúc với các tác nhân kích thích, dị ứng ở nhà/ nơi làm việc

b) GINA 2012:

CLASSIFY SEVERITY Clinical Features before Treatment GINA 2012					Bài giảng nội khoa thầy Âu Thanh Tùng
	Triệu chứng	Triệu chứng về đêm	FEV1 hoặc PEF(% dự đoán)	Dao động FEV1 hoặc PEF.	Con cấp
Nặng dai dẳng	Liên tục, giới hạn vận động	Thường xuyên	<60%	>30%	Thường xuyên
Vừa dai dẳng	Hàng ngày	>1 lần/tuần	60-80%	>30%	Có thể ảnh hưởng đến hoạt động giấc ngủ
Nhẹ dai dẳng	>1 lần/tuần nhưng < 1 lần/ngày	> 2 lần/tháng.	>80%	20-30%	Có thể ảnh hưởng đến hoạt động giấc ngủ
Nhẹ từng cơn	< 1 lần/1 tuần, không triệu chứng và không giới hạn vận động thể lực	< 2 lần/tháng	>80%	<20%	Nhẹ

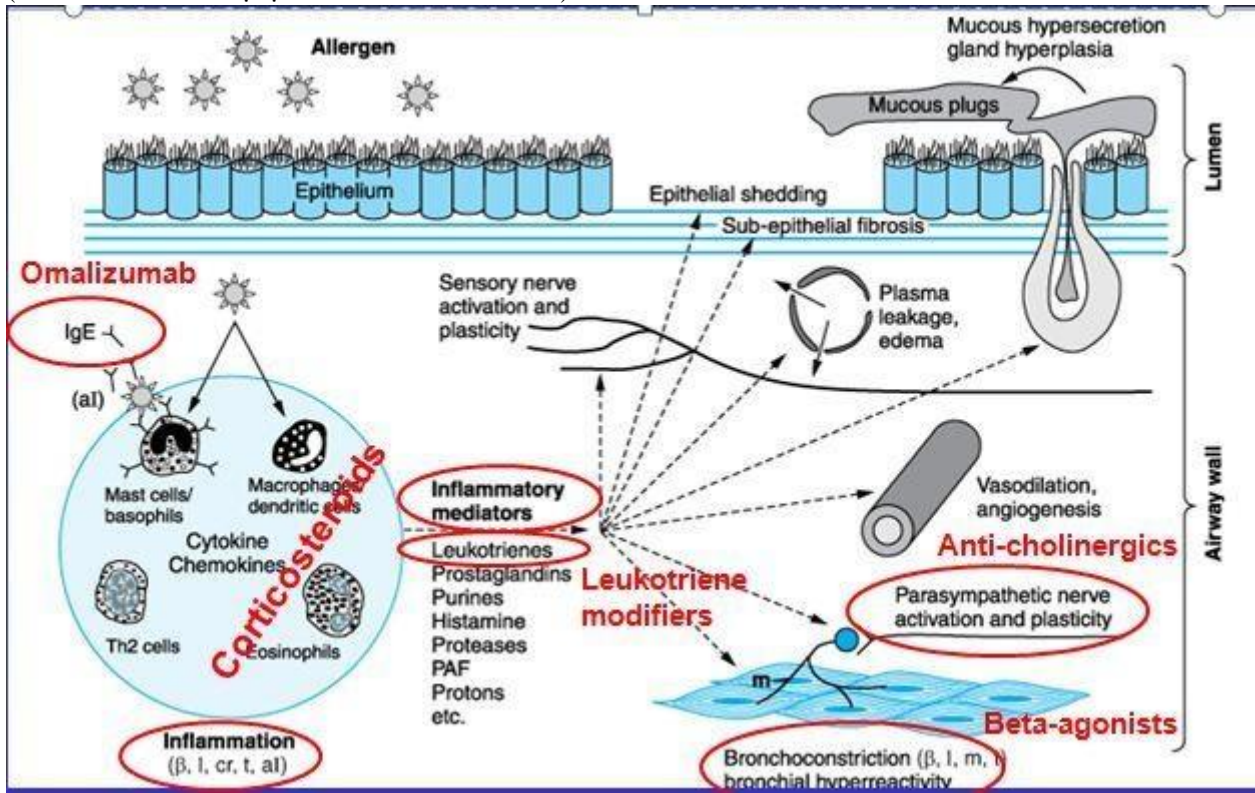
VI- ĐIỀU TRỊ HEN:

1) Thuốc điều trị:

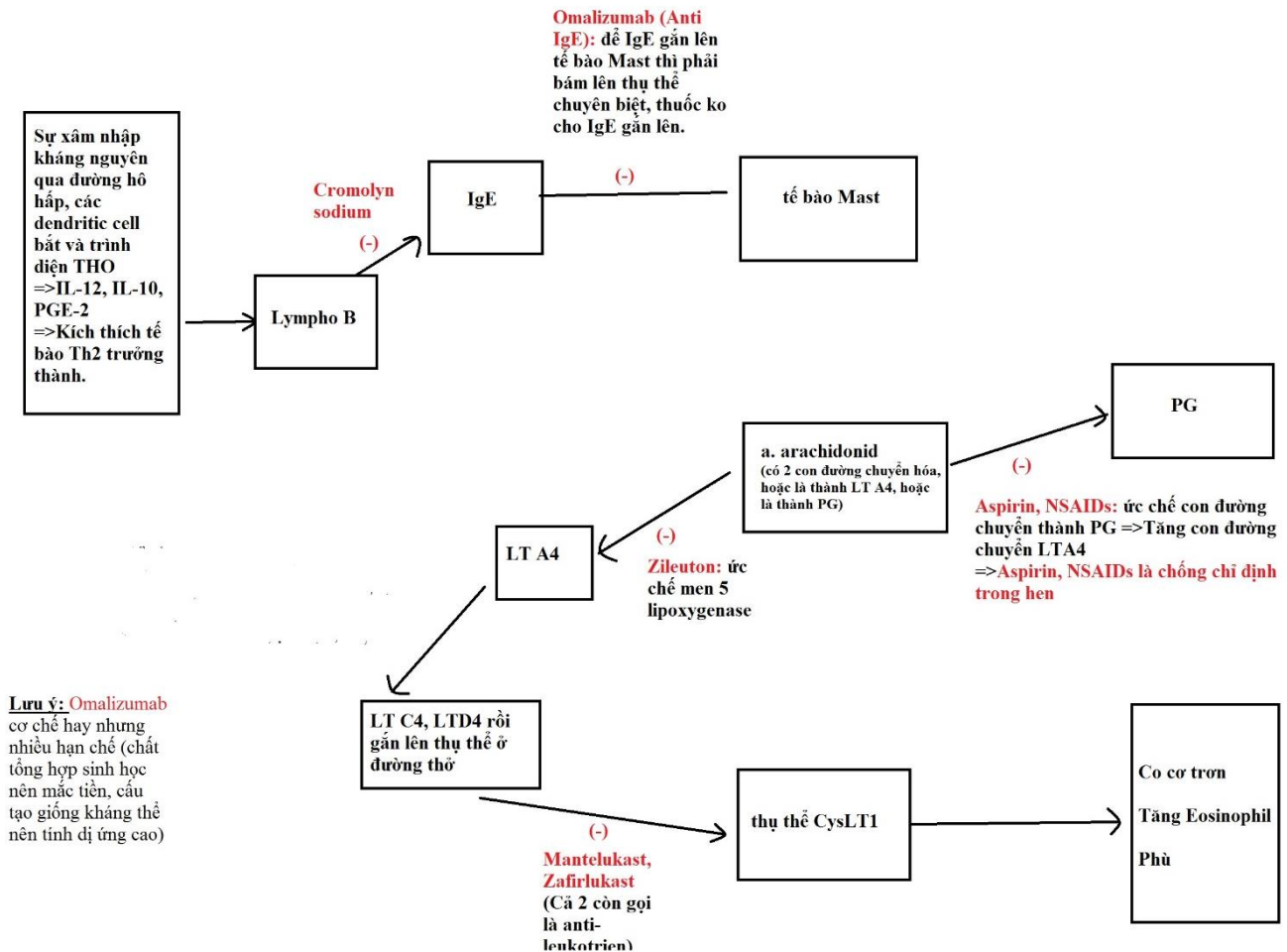
- Controller-thuốc kiểm soát (ICS, LTRA, leukotrien) # Reliever-thuốc giảm triệu chứng (SABA).
- SABA là đồng vận beta-2 tác dụng ngắn, LABA là đồng vận beta-2 tác dụng kéo dài.
- Các loại ICS: Fluticasone (Flixotide); Budesonide (Pulmicort); Beclomethasone (Becotid)
- Dạng thuốc phối hợp: Secretide (Fluticasone + salmeterol) (Seretide 25/250 nghĩa là salmeterol 25mcg và Fluticasone 250mcg); Symbicort (budesonide + formoterol)
- Kháng leukotrien (kháng viêm): Montelukast (singulair, montige)
- Theophylline (kháng viêm và dẫn phế quản)
- Corticoid không hít: uống (đơn, phối hợp: asmacort, asmin); Chích.
- Thuốc cắt cơn:
 - ◊ Dạng hít:
 - SABA: Salbutamol (albuterol, ventoline)
 - Anticholinergics: Đơn (atrovent); phối hợp: Combivent (Ipratropium bromide và albuterol), Berodual (ipatropium bromide và fenoterol).
 - ◊ Dạng khí dung: Đơn (ventoline), phối hợp (combivent, berodual); Pulmicort (budesonide)



- Cơ chế của các thuốc điều trị hen thông dụng (corticoid, đồng vận beta-2, kháng cholinergic, omalizumab): Slide thầy Vũ (corticoid kích thích sự tạo thành arachidonic từ PG)



- Cơ chế của các thuốc hen khác (omalizumab, Cromolyn sodium, Zileuton, Mantelukast, Zafirlukast).



2) **Keypoint:**

- Mục tiêu điều trị:
 - ◊ Kiểm soát triệu chứng và duy trì hoạt động tích cực bình thường

- ◊Giảm nguy cơ: nguy cơ đợt cấp, tắc nghẽn cố định và tác dụng phụ của thuốc.
- Điều trị ICS liều thấp hằng ngày có tác dụng tốt hơn trong giảm triệu chứng, giảm đợt cấp, giảm nhập viện và tử vong.
- Với bệnh nhân triệu chứng kéo dài hoặc đợt cấp vẫn tồn tại dù điều trị ICS đợt cấp, xem xét lên thang nhưng trước hết phải loại trừ các vấn đề phổ biến như: thiết bị hít, tuân thủ điều trị, tiếp tục phơi nhiễm với chất dị ứng, bệnh đồng mắc
 - ◊Với adolescent và adults, điều trị lên thang người ta ưa dùng là kết hợp ICS/LABA.
 - ◊Trẻ 6-11 tuổi, tăng ICS ưa dùng hơn là kết hợp ICS/LABA.
- Xem xét xuống thang khi kiểm soát hen tốt và duy trì được khoảng 3 tháng, tìm các điều trị mức thấp nhất có kiểm soát hen tốt nhất: Cung cấp cho bệnh nhân kế hoạch viết tay, theo dõi sát, lên kế hoạch theo dõi. Không ngưng ICS hoàn toàn nếu không phải là cần ngưng tạm thời để xác nhận chẩn đoán hen.
- Cho tất cả các bệnh nhân hen:
 - ◊Hướng dẫn “inhaler skill”, kiểm tra dụng cụ.
 - ◊Khuyến khích tuân thủ điều trị, kể cả khi triệu chứng không thường xuyên.
 - ◊Hướng dẫn bệnh nhân tự quản lý hen (tự theo dõi triệu chứng, hiểu được kế hoạch điều trị..).
- Ở bệnh nhân có yếu tố nguy cơ đợt cấp:
 - ◊Kê thêm ICS hàng ngày, tái khám thường xuyên hơn.
 - ◊Xác định và tác động vào các yếu tố nguy cơ có thể thay đổi được.
 - ◊Xem xét chiến lược không dùng thuốc và can thiệp hỗ trợ để giảm triệu chứng (khuyến dùng hút thuốc, tập hít thở..).
- Trước khởi trị:
 - ◊Ghi lại chứng cứ chẩn đoán hen (nếu có thể).
 - ◊Ghi lại chức năng phổi, mức độ kiểm soát triệu chứng, yếu tố nguy cơ.
 - ◊Chắc chắn rằng BN biết dùng inhaler.
 - ◊Lên kế hoạch theo dõi.
- Sau khởi trị:
 - ◊Review đáp ứng của BN sau 2-3 tháng, hoặc sớm hơn tùy LS.
 - ◊Xuống thang nếu kiểm soát triệu chứng hoàn toàn 3 tháng + YTNC đợt cấp thấp.

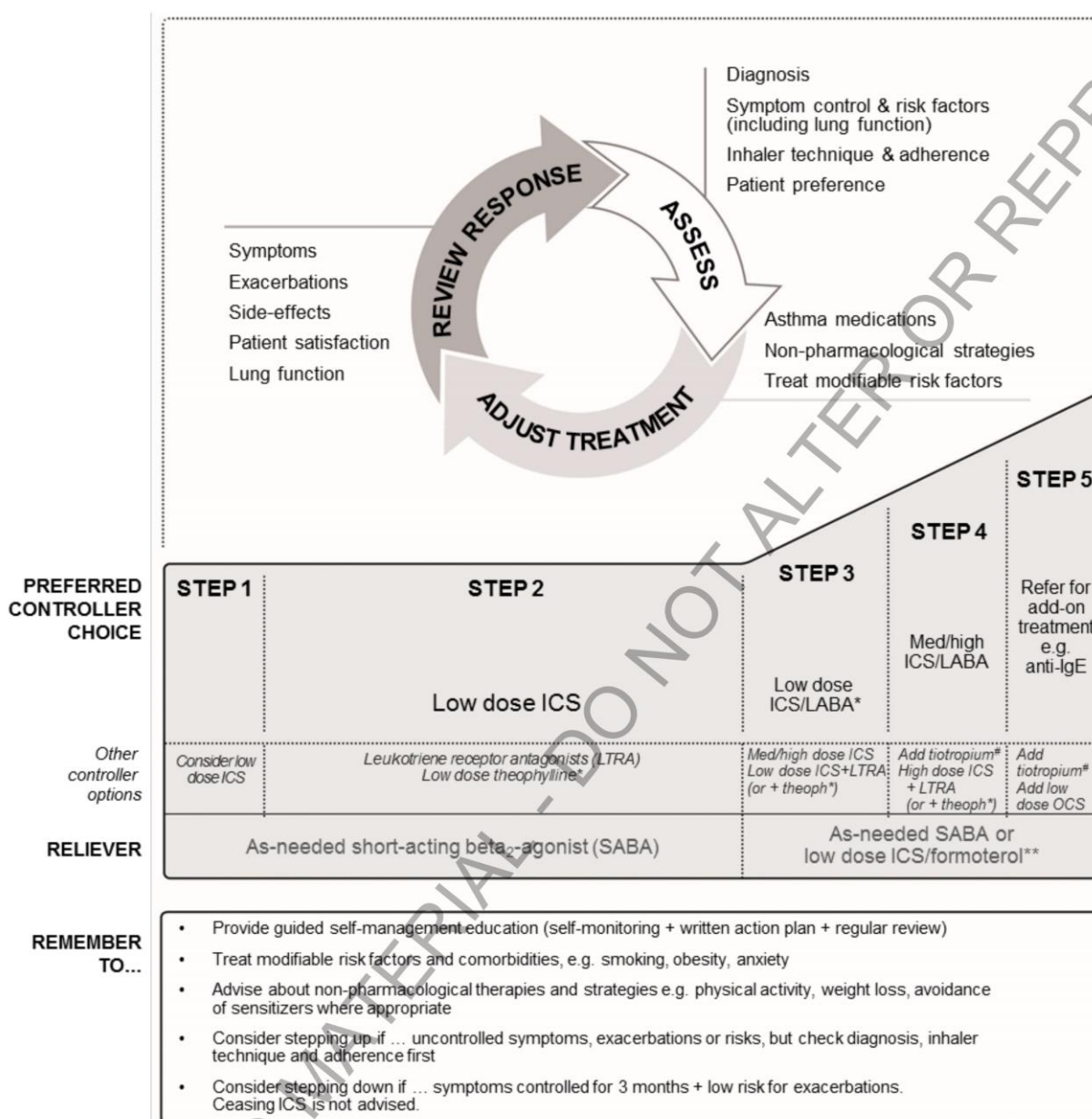
3) Chiến lược điều trị:

a) Đánh giá:

- Đánh giá điều trị:
 - ◊Kỹ thuật hít và sự tuân thủ điều trị.
 - ◊Tác dụng phụ của điều trị
 - ◊BN đã có kế hoạch hành động viết?
 - ◊Thái độ và mục tiêu của BN đối với hen.
- Bệnh đồng mắc: Viêm mũi xoang, béo phì, ngưng thở khi ngủ, GERD, lo lắng, trầm cảm.
- Đánh giá mức độ nặng của hen:

b) Chiến lược và liều ICS:

Box 3-5. Stepwise approach to control symptoms and minimize future risk



ICS: inhaled corticosteroids; LABA: long-acting beta₂-agonist; med: medium dose; OCS: oral corticosteroids; anti-IgE: anti-immunoglobulin E therapy. See Box 3-6 for low, medium and high doses of ICS for adults, adolescents and children 6–11 years.

* For children 6–11 years, theophylline is not recommended, and the preferred Step 3 treatment is medium dose ICS.

** Low dose ICS/formoterol is the reliever medication for patients prescribed low dose budesonide/formoterol or low dose beclometasone/formoterol maintenance and reliever therapy.

Tiotropium by soft-mist inhaler is an add-on treatment for patients with a history of exacerbations; it is not indicated in children <18 years.

Box 3-6. Low, medium and high daily doses of inhaled corticosteroids

Adults and adolescents (12 years and older)			
Drug	Daily dose (mcg)		
	Low	Medium	High
Beclometasone dipropionate (CFC)*	200–500	>500–1000	>1000
Beclometasone dipropionate (HFA)	100–200	>200–400	>400
Budesonide (DPI)	200–400	>400–800	>800
Ciclesonide (HFA)	80–160	>160–320	>320
Fluticasone propionate(DPI)	100–250	>250–500	>500
Fluticasone propionate (HFA)	100–250	>250–500	>500
Mometasone furoate	110–220	>220–440	>440
Triamcinolone acetonide	400–1000	>1000–2000	>2000
Children 6–11 years (for children 5 years and younger, see Box 6-6, p96)			
Beclometasone dipropionate (CFC)*	100–200	>200–400	>400
Beclometasone dipropionate (HFA)	50-100	>100-200	>200
Budesonide (DPI)	100–200	>200–400	>400
Budesonide (nebulas)	250–500	>500–1000	>1000
Ciclesonide	80	>80-160	>160
Fluticasone propionate (DPI)	100–200	>200–400	>400
Fluticasone propionate (HFA)	100–200	>200–500	>500
Mometasone furoate	110	≥220–<440	≥440
Triamcinolone acetonide	400–800	>800–1200	>1200

CFC: chlorofluorocarbon propellant; DPI: dry powder inhaler; HFA: hydrofluoroalkane propellant.

*Beclometasone dipropionate CFC is included for comparison with older literature.

4) **Khởi trị như thế nào**

a) **Khởi đầu điều trị kiểm soát sớm**, ngay sau chẩn đoán, thường khởi đầu bậc 1-2 hoặc bậc 3 (khi bậc 3 thất bại tăng lên bậc 4)

• Step 1: SABA khi cần, xem xét ICS cho BN có YTNC đợt cấp.

Cho những BN có triệu chứng hen không thường xuyên (<2 lần/tháng), trong tháng vừa rồi không bị thức giấc vì hen, không có yếu tố nguy cơ đợt cấp và trong năm vừa qua không có đợt cấp.

• Step 2 (bậc 2):

◊ Phương pháp: Thuốc kiểm soát hen liều thấp đều đặn và SABA khi cần

◦ ICS liều thấp đều đặn và SABA khi cần

◦ Lựa chọn khác: LRTA với SABA khi cần (ít hiệu quả so với ICS, có thể dùng cho BN vừa hen vừa viêm mũi dị ứng hoặc BN không muốn dùng ICS).

◦ Phối hợp ICS liều thấp/ LABA với SABA khi cần: Đắt hơn, giảm triệu chứng và cải thiện chức năng phổi, không giảm thêm đợt cấp.

◦ ICS tung đợt và SABA khi cần cho hen dị ứng theo mùa đơn thuần không có triệu chứng giữa 2 mùa.

◊ Chỉ định:

◦ Có hen kèm YTNC đợt cấp (chứng cứ D).

◦ Triệu chứng hen hoặc cần SABA 2 lần/tháng – 2 lần/tuần, hoặc phải thức giấc vì hen \geq 1 lần/tháng (chứng cứ B).

◦ Triệu chứng hen hoặc cần SABA \geq 1 lần/tuần.

• Step 3:

◊ Phương pháp: Một hay hai thuốc kiểm soát và thuốc cắt cơn hít theo yêu cầu.

◦ Chọn lựa ưu tiên: Phối hợp ICS/LABA liều thấp duy trì kèm SABA khi cần hoặc formoterol/ICS liều thấp vừa duy trì vừa cắt cơn. Việc thêm LABA giảm triệu chứng và đợt cấp và làm tăng FEV1 mà cho phép giữ liều ICS thấp.

◦ Trẻ em 6-11 tuổi: lựa chọn ưu tiên là ICS liều trung bình và SABA khi cần.

◦ Chọn lựa khác: Tăng liều ICS hoặc thêm LTRA hoặc theophylline (kém hiệu quả hơn ICS/LABA); Trẻ em 6-11 tuổi thêm LABA (hiệu quả tương tự tăng ICS)

◊ Chỉ định: Triệu chứng quấy rầy hàng ngày, thức giấc vì đợt cấp \geq 1 lần/tuần (đặc biệt là có bất kì RF nào tồn tại).

• Step 4: Hai hay nhiều hơn thuốc kiểm soát + thuốc cắt cơn theo nhu cầu.

◊ Phương pháp:

◦ Lựa chọn ưu tiên: phối hợp ICS liều thấp/formoterol vừa duy trì vừa cắt cơn; Hoặc ICS liều trung bình/LABA kèm SABA khi cần. Đối với trẻ 6-11 tuổi, chuyển chuyên khoa

◦ Lựa chọn khác: ICS liều cao/LABA (thường không tốt hơn nhiều mà tăng tác dụng phụ); Tăng tần số dùng thuốc mỗi ngày (bình hít chứa budesonide); Thêm LTRA hoặc theophylline liều thấp.

◊ Chỉ định: Khi bước 3 thất bại (Review bước 3 sau 2-3 tháng)

Nguyễn Phi Tùng, Y11-E, tungydakhoa@gmail.com

- BN đến vì Hen không kiểm soát nặng hoặc đợt cấp: Corticoid uống thời gian ngắn và bắt đầu điều trị kiểm soát đều đặn với những lựa chọn sau: hoặc ICS liều cao (A) hoặc ICS liều trung bình/LABA-không khuyến cáo cho trẻ 6-11 tuổi (D). Hạ bậc khi ổn
- Trẻ từ 6-11 tuổi: không khuyến cáo dùng theophyllin, và trong bước 3 ưa dùng giải pháp ICS liều trung bình.

b) Trước khi khởi đầu điều trị kiểm soát:

- Trước khi khởi trị:
 - ◊ Ghi lại bằng chứng CD hen (nếu có thể)
 - ◊ Ghi lại mức độ kiểm soát triệu chứng hen, các yếu tố nguy cơ gồm cả CN phổi.
 - ◊ Xem xét các yếu tố ảnh hưởng đến lựa chọn điều trị cho mỗi BN
 - ◊ Đảm bảo BN dùng bình xịt đúng cách.
 - ◊ Hen tái khám
- Sau khi khởi đầu DT kiểm soát:
 - ◊ Xem lại đáp ứng sau 2-3 tháng hoặc thường hơn tùy LS có khẩn cấp không.
 - ◊ Điều chỉnh điều trị (gồm cả không dùng thuốc).
 - ◊ Xem xét xuống bậc nếu hen kiểm soát tốt trong 3 tháng.

5) Đánh giá đáp ứng và hiệu chỉnh điều trị:

a) Đánh giá lại:

- 1-3 tháng sau khởi đầu điều trị, sau đó mỗi 3-12 tháng.
- Trong thai kỳ, đánh giá mỗi 4-6 tuần.
- Sau đợt cấp, đánh giá lại trong 1 tuần.

b) Lên thang như thế nào:

- Lên thang kéo dài (tối thiểu là 2-3 tháng): Bệnh nhân không đáp ứng hoàn toàn với điều trị ban đầu. Cần xác nhận triệu chứng đó là do hen, bệnh nhân đã tuân thủ điều trị, công cụ và skill hít đúng, các yếu tố nguy cơ thay đổi được như hút thuốc đã cân nhắc.
- Lên thang ngắn hạn (1-2 tuần): Trong một số trường hợp là cần thiết (nhiễm trùng, phải tiếp xúc ngắn hạn với chất dị ứng).
- Tăng siêu ngắn hạn (Điều chỉnh thuốc hàng ngày): Bệnh nhân có thể điều chỉnh liều tùy vào triệu chứng của họ, trong khi vẫn tiếp tục liều duy trì. Dùng liệu pháp 1 bình cắt cơ và duy trì.

c) Xuống thang như thế nào:

Hen kiểm soát tốt và duy trì trong 3 tháng, chức năng phổi vưon tới bình nguyên, có thể xuống thang mà vẫn kiểm soát hen tốt. Tìm liều hiệu quả tối thiểu giúp kiểm soát triệu chứng và đợt cấp.

Box 3-7. Options for stepping down treatment once asthma is well controlled

General principles of stepping down asthma treatment			
<ul style="list-style-type: none"> Consider stepping down when asthma symptoms have been well controlled and lung function has been stable for 3 or more months (Evidence D). If the patient has risk factors for exacerbations (Box 2-2, p17) or fixed airflow limitation, do not step down without close supervision. Choose an appropriate time (no respiratory infection, patient not travelling, not pregnant). Approach each step as a therapeutic trial. Engage the patient in the process; document their asthma status (symptom control, lung function and risk factors, Box 2-2); provide clear instructions; provide written asthma action plan (Box 4-2, p61) and ensure patient has sufficient medication to resume their previous dose if necessary; monitor symptoms and/or PEF; and schedule a follow-up visit (Evidence D). Stepping down ICS doses by 25–50% at 3 month intervals is feasible and safe for most patients¹⁹⁷ (Evidence B). 			
Current step	Current medication and dose	Options for stepping down	Evidence
Step 5	High dose ICS/LABA plus oral corticosteroids (OCS)	<ul style="list-style-type: none"> Continue high dose ICS/LABA and reduce OCS dose Use sputum-guided approach to reducing OCS Alternate-day OCS treatment Replace OCS with high dose ICS 	D B D D
	High dose ICS/LABA plus other add-on agents	<ul style="list-style-type: none"> Refer for expert advice 	D
Step 4	Moderate to high dose ICS/LABA maintenance treatment	<ul style="list-style-type: none"> Continue combination ICS/LABA with 50% reduction in ICS component, by using available formulations Discontinuing LABA is more likely to lead to deterioration¹⁹⁸ 	B A
	Medium dose ICS/formoterol* as maintenance and reliever	<ul style="list-style-type: none"> Reduce maintenance ICS/formoterol* to low dose, and continue as-needed low dose ICS/formoterol* reliever 	D
	High dose ICS plus second controller	<ul style="list-style-type: none"> Reduce ICS dose by 50% and continue second controller¹⁹⁷ 	B
Step 3	Low dose ICS/LABA maintenance	<ul style="list-style-type: none"> Reduce ICS/LABA to once daily Discontinuing LABA is more likely to lead to deterioration¹⁹⁸ 	D A
	Low dose ICS/formoterol* as maintenance and reliever	<ul style="list-style-type: none"> Reduce maintenance ICS/formoterol* dose to once daily and continue as-needed low dose ICS/formoterol* reliever 	C
	Moderate- or high-dose ICS	<ul style="list-style-type: none"> Reduce ICS dose by 50%¹⁹⁷ 	B
Step 2	Low dose ICS	<ul style="list-style-type: none"> Once-daily dosing (budesonide, ciclesonide, mometasone)^{199,200} 	A
	Low dose ICS or LTRA	<ul style="list-style-type: none"> Consider stopping controller treatment only if there have been no symptoms for 6–12 months, and patient has no risk factors (Box 2-2, p17). Provide a written asthma action plan, and monitor closely. Complete cessation of ICS in adults is not advised as the risk of exacerbations is increased¹⁹⁵ 	D A

6) Điều trị các yếu tố nguy cơ có thể thay đổi được:

Box 3-8. Treating modifiable risk factors to reduce exacerbations

Risk factor	Treatment strategy	Evidence
Any patient with ≥ 1 risk factor for exacerbations (including poor symptom control)	<ul style="list-style-type: none"> Ensure patient is prescribed regular ICS-containing controller Ensure patient has a written action plan appropriate for their health literacy Review patient more frequently than low-risk patients Check inhaler technique and adherence frequently Identify any modifiable risk factors (Box 2-2, p17) 	<p>A</p> <p>A</p> <p>A</p> <p>A</p> <p>D</p>
≥ 1 severe exacerbation in last year	<ul style="list-style-type: none"> Consider alternative controller regimens to reduce exacerbation risk, e.g. ICS/formoterol maintenance and reliever regimen Consider stepping up treatment if no modifiable risk factors Identify any avoidable triggers for exacerbations 	<p>A</p> <p>A</p> <p>C</p>
Exposure to tobacco smoke	<ul style="list-style-type: none"> Encourage smoking cessation by patient/family; provide advice and resources Consider higher dose of ICS if asthma poorly-controlled 	<p>A</p> <p>B</p>
Low FEV ₁ , especially if <60% predicted	<ul style="list-style-type: none"> Consider trial of 3 months' treatment with high-dose ICS and/or 2 weeks' OCS Exclude other lung disease, e.g. COPD Refer for expert advice if no improvement 	<p>B</p> <p>D</p> <p>D</p>
Obesity	<ul style="list-style-type: none"> Strategies for weight reduction Distinguish asthma symptoms from symptoms due to deconditioning, mechanical restriction, and/or sleep apnea 	<p>B</p> <p>D</p>
Major psychological problems	<ul style="list-style-type: none"> Arrange mental health assessment Help patient to distinguish between symptoms of anxiety and asthma; provide advice about management of panic attacks 	<p>D</p> <p>D</p>
Major socioeconomic problems	<ul style="list-style-type: none"> Identify most cost-effective ICS-based regimen 	<p>D</p>
Confirmed food allergy	<ul style="list-style-type: none"> Appropriate food avoidance; injectable epinephrine 	<p>A</p>
Allergen exposure if sensitized	<ul style="list-style-type: none"> Consider trial of simple avoidance strategies; consider cost Consider step up of controller treatment The efficacy of allergen immunotherapy in asthma is limited 	<p>C</p> <p>D</p> <p>A</p>
Sputum eosinophilia (limited centers)	<ul style="list-style-type: none"> Increase ICS dose independent of level of symptom control 	<p>A*</p>

7) Các điều trị không dùng thuốc:

Biện pháp chính: tránh tiếp xúc với khói thuốc lá, vận động thể lực, hen nghề nghiệp, tránh các thuốc làm xấu tình trạng hen (NSAIDs, BB); kỹ thuật thở, tránh các dị ứng nguyên.

Intervention	Advice/recommendation (continued on next page)	Evidence
Cessation of smoking and ETS exposure	<ul style="list-style-type: none"> • At every visit, strongly encourage people with asthma who smoke to quit. Provide access to counseling and smoking cessation programs (if available) • Advise parents/carers of children with asthma not to smoke and not to allow smoking in rooms or cars that their children use • Strongly encourage people with asthma to avoid environmental smoke exposure • Assess smokers/ex-smokers for COPD or asthma-COPD overlap syndrome (ACOS, Chapter 5, p73), as additional treatment strategies may be required 	<p>A</p> <p>A</p> <p>B</p> <p>D</p>
Physical activity	<ul style="list-style-type: none"> • Encourage people with asthma to engage in regular physical activity because of its general health benefits • Provide advice about prevention and management of exercise-induced bronchoconstriction (p50) • Regular physical activity improves cardiopulmonary fitness, but confers no other specific benefit on lung function or asthma symptoms, with the exception of swimming in young people with asthma • There is little evidence to recommend one form of physical activity over another 	<p>A</p> <p>A</p> <p>B</p> <p>D</p>
Avoidance of occupational exposures	<ul style="list-style-type: none"> • Ask all patients with adult-onset asthma about their work history and other exposures • In management of occupational asthma, identify and eliminate occupational sensitizers as soon as possible, and remove sensitized patients from any further exposure to these agents • Patients with suspected or confirmed occupational asthma should be referred for expert assessment and advice, if available 	<p>A</p> <p>A</p> <p>A</p>
Avoidance of medications that may make asthma worse	<ul style="list-style-type: none"> • Always ask about asthma before prescribing NSAIDs, and advise patients to stop using them if asthma worsens • Always ask people with asthma about concomitant medications • Aspirin and NSAIDs are not generally contraindicated unless there is a history of previous reactions to these agents (see p53) • Decide about prescription of oral or intra-ocular beta-blockers on a case-by-case basis. Initiate treatment under close medical supervision by a specialist • If cardioselective beta-blockers are indicated for acute coronary events, asthma is not an absolute contra-indication, but the relative risks/benefits should be considered 	<p>A</p> <p>D</p> <p>A</p> <p>D</p> <p>D</p>
Avoidance of indoor allergens	<ul style="list-style-type: none"> • Allergen avoidance is not recommended as a general strategy in asthma • For sensitized patients, there is no evidence of clinical benefit for asthma with single-strategy indoor allergen avoidance • For sensitized patients, there is limited evidence of clinical benefit for asthma with multi-component avoidance strategies (only in children) • Allergen avoidance strategies are often complicated and expensive, and there are no validated methods for identifying those who are likely to benefit 	<p>A</p> <p>A</p> <p>B</p> <p>D</p>

Box 3-9 (continued) Non-pharmacological interventions – Summary

Intervention	Advice/recommendation	Evidence
Breathing exercises	<ul style="list-style-type: none"> Breathing exercises may be a useful supplement to asthma pharmacotherapy 	B
Healthy diet	<ul style="list-style-type: none"> Encourage patients with asthma to consume a diet high in fruit and vegetables for its general health benefits 	A
Weight reduction	<ul style="list-style-type: none"> Include weight reduction in the treatment plan for obese patients with asthma 	B
Avoidance of indoor air pollution	<ul style="list-style-type: none"> Encourage people with asthma to use non-polluting heating and cooking sources, and for sources of pollutants to be vented outdoors where possible 	B
Vaccinations	<ul style="list-style-type: none"> People with asthma, particularly children and the elderly, are at higher risk of pneumococcal disease, but there is insufficient evidence to recommend routine pneumococcal vaccination in people with asthma Advise patients with moderate-severe asthma to have an influenza vaccination every year, or at least when vaccination of the general population is advised 	B D
Bronchial thermoplasty	<ul style="list-style-type: none"> For highly-selected adult patients with uncontrolled asthma despite use of recommended therapeutic regimens and referral to an asthma specialty center (Step 5), bronchial thermoplasty is a potential treatment option in some countries. Caution should be used in selecting patients for this procedure, as the number of studies is small, and people with chronic sinus disease, frequent chest infections or FEV₁ <60% predicted were excluded. 	B D
Dealing with emotional stress	<ul style="list-style-type: none"> Encourage patients to identify goals and strategies to deal with emotional stress if it makes their asthma worse There is insufficient evidence to support one stress-reduction strategy over another, but relaxation strategies and breathing exercises may be helpful Arrange a mental health assessment for patients with symptoms of anxiety or depression 	D B D
Allergen immunotherapy	<ul style="list-style-type: none"> Compared to pharmacological and avoidance options, potential benefits of allergen immunotherapy (SCIT or SLIT) must be weighed against the risk of adverse effects and the inconvenience and cost of the prolonged course of therapy, including for SCIT the minimum half-hour wait required after each injection. 	D
Avoidance of outdoor allergens	<ul style="list-style-type: none"> For sensitized patients, when pollen and mold counts are highest, closing windows and doors, remaining indoors, and using air conditioning may reduce exposure to outdoor allergens 	D
Avoidance of outdoor air pollutants	<ul style="list-style-type: none"> Avoidance of unfavorable environmental conditions is usually unnecessary for patients whose asthma is well controlled It may be helpful during unfavorable environmental conditions (very cold weather, low humidity or high air pollution) to avoid strenuous outdoors physical activity and stay indoors in a climate-controlled environment; and during viral infections to avoid polluted environments 	D D
Avoidance of foods and food chemicals	<ul style="list-style-type: none"> Food avoidance should not be recommended unless an allergy or food chemical sensitivity has been clearly demonstrated, usually by carefully supervised oral challenges For confirmed food allergy, food allergen avoidance may reduce asthma exacerbations If food chemical sensitivity is confirmed, complete avoidance is not usually necessary, and sensitivity often decreases when asthma control improves 	D D D

8) Quản lý bệnh đồng mắc (Xem guideline GINA-phần 3-part D): Béo phì, GERD, lo âu và trầm cảm, dị ứng thức ăn và phản ứng quá mẫn, viêm xoang-polyp mũi.

9) Chỉ định chuyên/khám chuyên khoa:

- Chưa chắc chắn CD hen:
- Nghi hen nghề nghiệp: Các làm test dị ứng để xác định chính xác dị nguyên và khuyên tiếp xúc giới hạn với dị nguyên đó.
- Hen không kiểm soát kéo dài hoặc cơn thường xuyên
- Yếu tố nguy cơ tử vong do hen: Có những cơn cấp gần tử vong trong quá khứ. Phản ứng phản vệ hoặc dị ứng thức ăn đã xác nhận.
- Tác dụng phụ nghiêm trọng (hoặc có nguy cơ tác dụng phụ): Có những tác dụng phụ hệ thống nặng; Cần OCS kéo dài và thường xuyên.
- Triệu chứng cơ năng gợi ý biến chứng hoặc các dưới nhóm hen:

◊ Đa polyp mũi và phản ứng với NSAIDs.

◊ Ho đàm mạn, bóng mờ trên X-quang ngực (có thể do ABPA)

• Các lý do chuyển trẻ 6-11 tuổi:

◊ Nghi ngờ chẩn đoán (VD: triệu chứng từ lúc sanh).

◊ Triệu chứng hoặc đợt cấp không kiểm soát được.

◊ Nghi ngờ các tác phụ của điều trị (VD: chậm phát triển).

◊ Hen được xác nhận có dị ứng thức ăn.

VII. SỬ DỤNG THIẾT BỊ - TUÂN THỦ ĐIỀU TRỊ

1) Cách dùng các thiết bị:

a) Thao tác dùng ống turbuhaler

b) Các bậc sử dụng thuốc xịt

• Mở nắp bình xịt, giữ bình thẳng đứng, lắc kỹ.

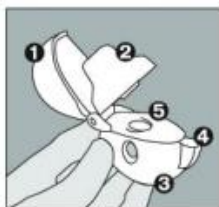
• Thở ra chậm, đưa bình vào miệng, để bình xịt vào giữa 2 hàm răng nhưng không cắn → Hơi ngửa đầu ra sau, hít vào chậm và sâu đồng thời ấn bình xịt → Nhịn thở 10 giây.

• Nếu cần lặp lại liều xịt thứ 2, đợi khoảng 1 phút. Sau đó lặp lại các động tác trên.

• Súc miệng ngay sau xịt thuốc (ngậm 1 nước, ngửa cổ cho tới khi thấy tràn nhà, khò kỹ cổ họng, nhổ ra), lặp lại 3 lần.

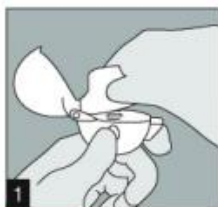
• Vệ sinh bình xịt hàng tuần: tháo bình thuốc kim loại ra khỏi vỏ bình xịt, mở nắp ống nhựa, rửa ống nhựa bằng nước ấm, lau khô, rồi gắn bình xịt kim loại vào ống nhựa, đậy nắp lại.

c) Các dùng Handihaler



Cấu tạo HandiHaler:

1. Nắp chắn bụi
2. Ống ngậm
3. Phần đế
4. Nút giải phóng thuốc
5. Ngăn trung tâm



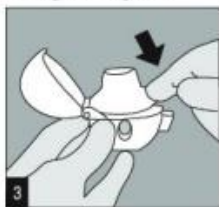
Bước 1:

Mở nắp chắn bụi. Sau đó mở ống ngậm.



Bước 2:

Lấy một viên nang SPIRIVA ra khỏi vỉ (ngay trước khi dùng) và đặt vào ngăn trung tâm.



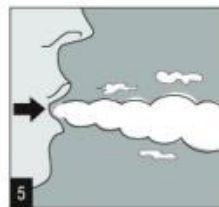
Bước 3:

Đóng mạnh ống ngậm cho đến khi nghe một tiếng "cách", vẫn mở nắp chắn bụi.



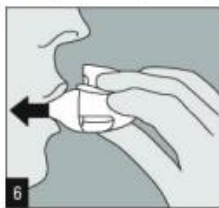
Bước 4:

Giữ HandiHaler theo chiều thẳng đứng. Ấn mạnh nút phóng thích một lần.



Bước 5:

Thở ra hoàn toàn. **Chú ý:** Tránh thở vào ống ngậm.



Bước 6:

Đưa ống ngậm vào miệng và ngậm kín. Giữ đầu thẳng, hít vào chậm và sâu đủ để nghe thấy tiếng rung của viên nang. Hít vào đến khi phổi đầy khí; sau đó nín thở càng lâu càng tốt đồng thời lấy HandiHaler ra khỏi miệng. Tiếp tục thở bình thường. Lặp lại bước 5 và 6 một lần nữa để dùng hết thuốc trong viên nang. Mở lại ống ngậm. Đổ bỏ viên nang đã dùng. Đóng ống ngậm và nắp chắn bụi để bảo quản HandiHaler.

2) Tuân thủ điều trị:

• 50% BN tuân thủ kém.

• Các yếu tố góp phần: vô ý, cố ý (không cảm thấy nhu cầu, sợ tác dụng phụ, các vấn đề giá thành..).

• Nhận diện BN không tuân thủ:

◊ Hỏi các câu hỏi cả thông: “bạn thấy dễ nhớ hít thuốc vào buổi sáng hay buổi chiều hơn?”, “bạn dùng thuốc được 3 ngày 1 tuần không hay ít hơn”.

◊ Kiểm tra ngày kê toa, ngày lấy thuốc, số đếm liều. Hỏi BN về niềm tin và quan ngại về thuốc.

VIII-ĐOC THÊM:

1) Thuốc dẫn phế quản:

a) Đại cương:

b) Đồng vận Beta-2:

- Thụ thể beta-2 nằm ở: cơ trơn thành mạch và mạch cơ xương, cơ Reissensens tiểu phế quản, cơ trơn thành ống tiêu hóa, cơ trơn tử cung, vách bàng quang → Giãn cơ trơn, giãn mạch, giãn phế quản, giãn cơ trơn tử cung.
- Đồng vận beta-2 kích thích thụ thể beta-2 → Dẫn phế quản.
- Short-acting:
 - ◇ Thời gian tác động trong vòng 4-6 giờ.
 - ◇ Gồm: Fenoterol, Levalbuterol, Salbutamol (albuterol), Terbutaline.
- Long-acting:
 - ◇ Thời gian tác dụng ≥ 12 h. Gồm: formoterol, Arformoterol, Indacaterol, Olodaterol, Salmeterol, Tulobuterol.
 - ◇ Indacaterol có tác dụng 24 giờ nên dùng 1 lần/gày. Tác dụng dẫn phế quản của Tiotropium mạnh hơn formoterol và salmeterol
- Tác dụng phụ:
 - ◇ Có thể gây nhanh xoang và rối loạn nhịp tim tiềm ẩn.
 - ◇ Run có thể thấy ở BN già được điều trị liều cao.
 - ◇ Có thể làm hạ Kali máu (đặc biệt khi dùng với lợi tiểu thiazid), tăng nhu cầu oxy, lòn thuốc.

c) Anti-cholinergic:

- Tác động của phó giao cảm lên đường hô hấp: cơ cơ trơn tiểu phế quản.
- Thuốc block tác động của ACh trên các thụ thể Muscarinic. Các thuốc short-acting khóa thụ thể M2, M3, thay đổi sự dẫn truyền ở chỗ nối trước hạch. Các thuốc long-acting (tiotropium) khóa thụ thể M3 và M1.
- Short-acting: Ipratropium bromide, Oxitropium bromide.
- Long-acting:
 - ◇ Aclidinium bromide, Glycopyrronium bromide, Tiotropium, Umeclidinium.
 - ◇ Aclidinium bromide tác dụng ≥ 12 giờ, các thuốc còn lại tác dụng ≥ 24 h.
- Tác dụng dẫn phế quản của short-acting anticholinergic là dài hơn so với short-acting đồng vận beta 2 (khoảng 8h).
- Tác dụng phụ: Khô miệng (chính),

d) Methylxanthine:

- Theophylline là thuốc được dùng phổ biến nhất, thuốc khác: aminophylline.
- Được chuyển hóa bởi cytochrome P450, độ thanh thải thuốc giảm theo tuổi.
- Tác dụng kém và ít dung nạp hơn so với các thuốc DPQ dạng hít khác.
- Tác dụng phụ: phụ thuộc liều. Do là một chất ức chế không đặc hiệu trên tất cả các men Phosphodiesterase nên nhiều tác dụng phụ bao gồm: rối loạn nhịp thất và nhịp nhĩ, động kinh toàn thể, đau đầu, nôn.... Nguy cơ quá liều thuốc.

IX- THẮC MẮC

- 1** Seretide 25/250 có Fluticasone là 250 mg/ngày, ngày xịt 3 lần → 750mg/ngày (Đây là liều cao, vậy tại sao nói liều cao mang tính lý thuyết).