



This presentation is financially supported by BIVN



GIÃN PHỄ QUẢN KÉP TRONG ĐIỀU TRỊ COPD NHIỀU TRIỆU CHỨNG: Ca lâm sàng minh họa & vai trò dụng cụ hít



ThS.BS Nguyễn Thị Phụng
Khoa Hô Hấp – BV Chợ Rẫy



NỘI DUNG TRÌNH BÀY



1. Sử dụng giãn phế quản kép LABA/LAMA/COPD (ATS/GOLD)
2. Ca lâm sàng điều trị COPD nhiều triệu chứng với LABA/LAMA
3. Vai trò dụng cụ hít trong điều trị COPD

Khuyến cáo LABA/LAMA điều trị COPD:

GOLD 2021, 2022, 2023



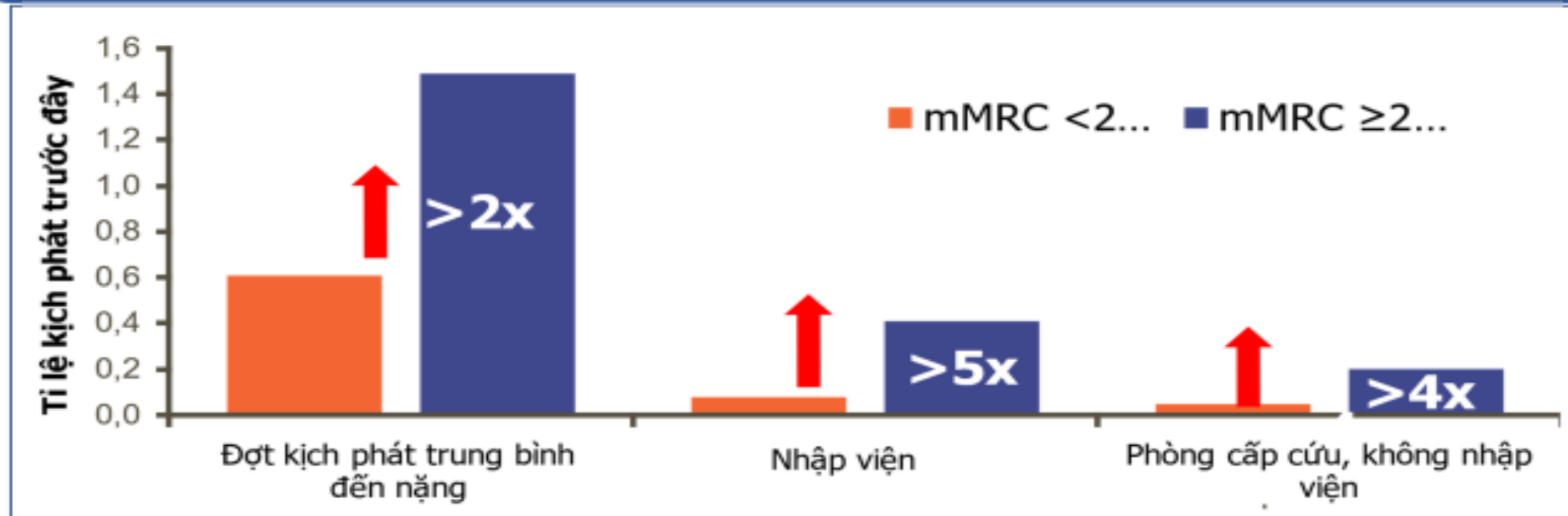


K/c LABA/LAMA cho COPD nhiều triệu chứng theo y học chứng cứ



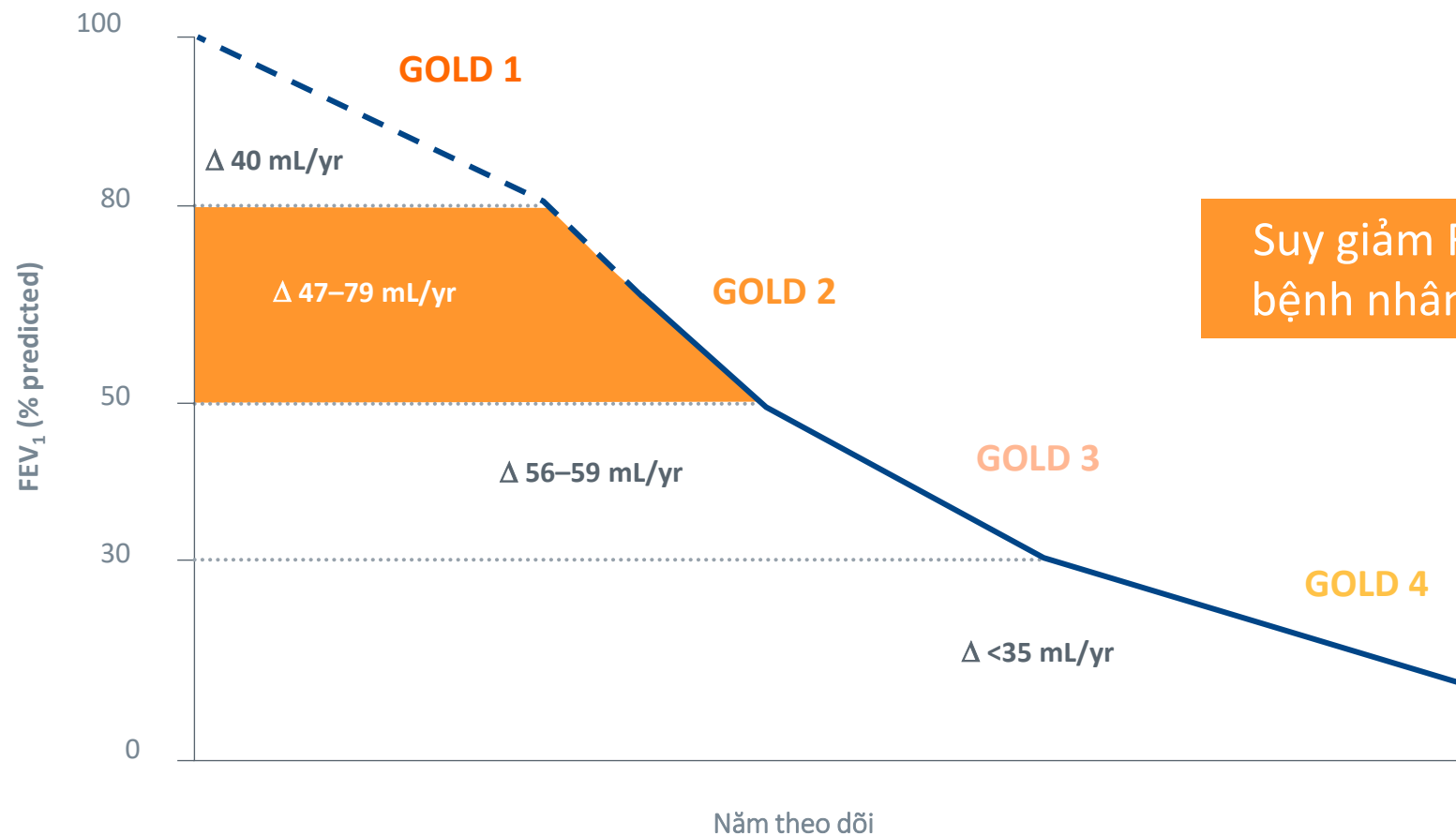
Bệnh nhân còn nhiều triệu chứng là xu thế của các đợt cấp COPD

Phân tích đoàn hệ hồi cứu cắt ngang phân tầng bệnh nhân theo mức độ khó thở, bệnh nhân càng có nhiều triệu chứng thì nguy cơ xuất hiện đợt cấp trung bình đến nặng tăng nhiều hơn so với nhóm có ít triệu chứng.





Bệnh nhân GOLD2 có mức độ suy giảm nhanh chức năng hô hấp $FEV_1^{1,2}$



Suy giảm FEV₁ diễn ra nhanh nhất ở bệnh nhân GOLD2 từ 47-79mL/năm

ATS 2020: Guideline on management of COPD



PICO question

P

1 In patients with COPD who complain of dyspnea or exercise intolerance, is LABA/LAMA combination therapy more effective than and as safe as LABA or LAMA monotherapy?

O

In patients with COPD who complain of dyspnea or exercise intolerance, we recommend LABA/LAMA combination therapy over LABA or LAMA monotherapy.

C

Recommendation

Strength of Recommendation

Certainty of Evidence

Strong

Moderate certainty

Treatment of Chronic Obstructive Pulmonary Disease: Guidelines from the American Thoracic Society

Key Points for Practice

For symptomatic COPD, combination LABA/LAMA therapy is recommended over monotherapy because of reduced exacerbations and hospitalizations and improvements in dyspnea.

- Maintenance oral corticosteroid therapy does not appear to improve outcomes in COPD, but it does increase adverse events.
- Long-term oxygen therapy reduces mortality in patients with COPD who have severe hypoxia and a resting oxygen saturation of 88% or less.



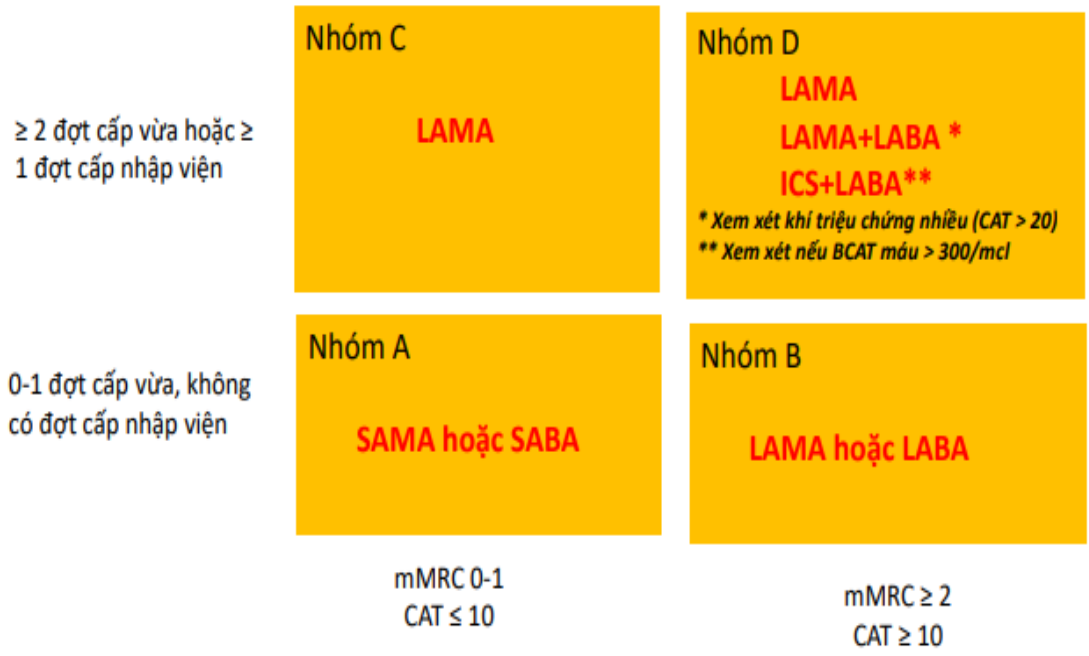
KHUYẾN CÁO GOLD



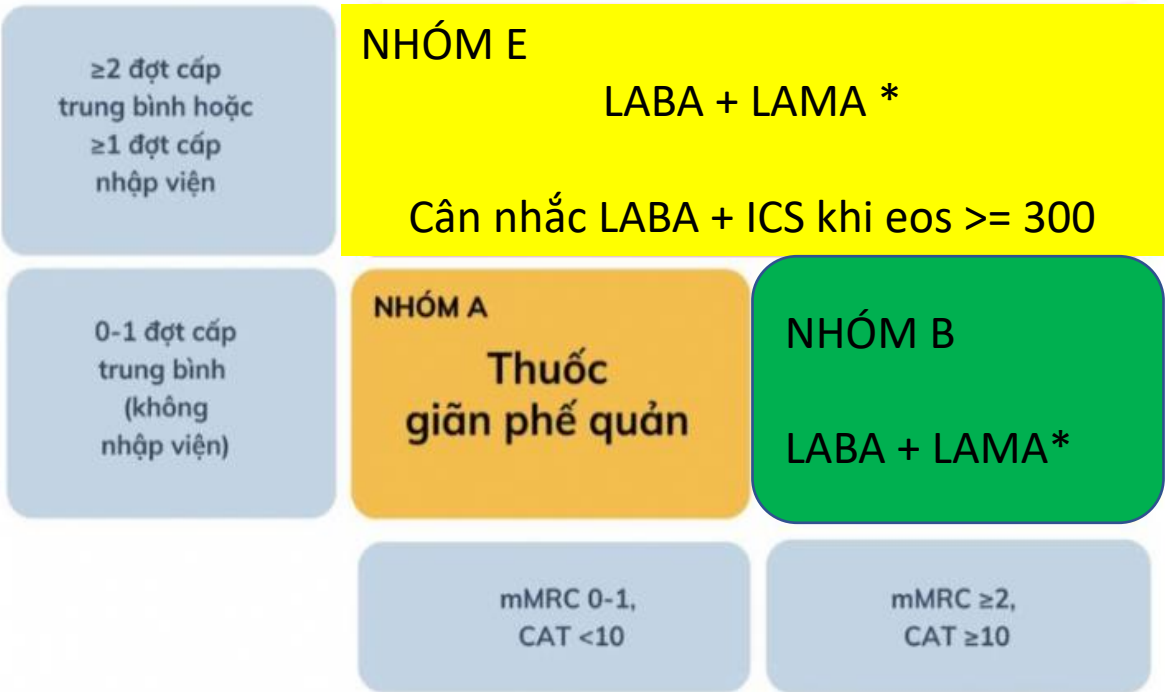
GOLD 2022



Lựa chọn thuốc điều trị ban đầu theo phân nhóm ABCD



GOLD 2023



*Phác đồ dùng một thiết bị hít có thể thuận tiện và hiệu quả hơn phối hợp nhiều thiết bị
 LABA: cường β₂ tác dụng kéo dài; LAMA: kháng muscarinic tác dụng kéo dài; ICS: corticosteroid dạng hít; eos: số lượng bạch cầu ái toan trong máu; mMRC: Bộ câu hỏi sửa đổi của Hội đồng Nghiên cứu Y khoa Anh ; CAT: bộ câu hỏi đánh giá COPD

Mục tiêu điều trị COPD

- Giảm triệu chứng
- Cải thiện khả năng gắng sức
- Cải thiện tình trạng sức khỏe

**Giảm
triệu chứng**

- Ngăn chặn bệnh tiến triển
- Phòng ngừa và điều trị đợt cấp
- Giảm nguy cơ tử vong

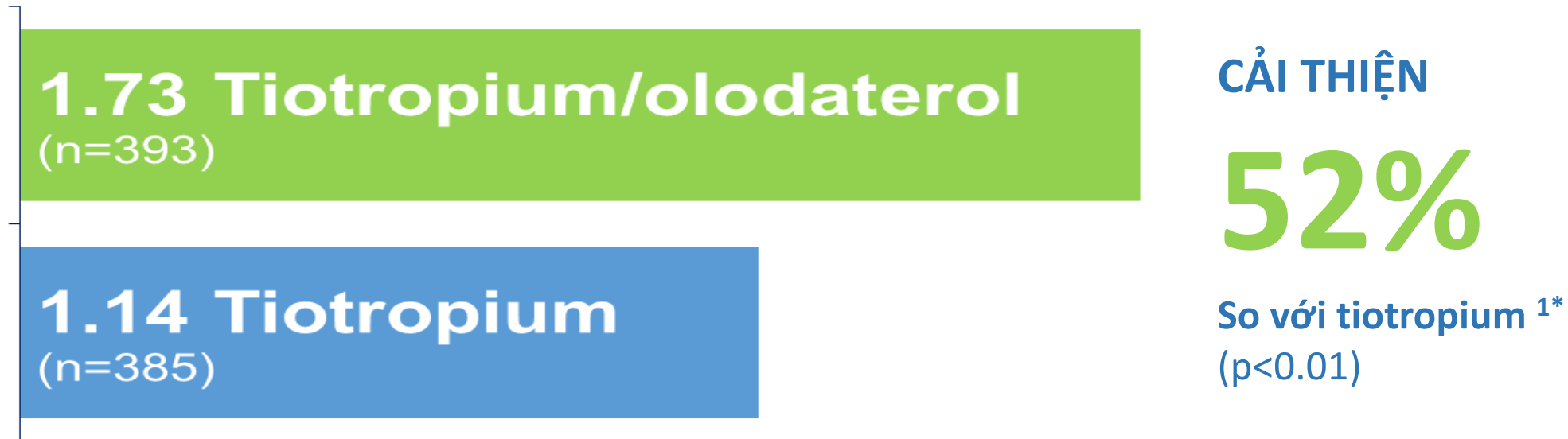
**Giảm nguy
cơ**



Tiotropium/olodaterol Respimat giúp cải thiện 52% t/c khó thở so với tiotropium ở bệnh nhân GOLD 2-3¹



Sự thay đổi về tình trạng khó thở sau 12 tuần theo chỉ số khó thở Mahler TDI⁺



Kết quả thu được từ phân tích bệnh nhân COPD trung bình đến nặng (GOLD 2-3) trong nghiên cứu OTEMTO.

+Được đo bằng chỉ số khó thở Mahler TDI trong 12 tuần điều trị. Sự gia tăng điểm số Mahler TDI cho thấy sự cải thiện của triệu chứng khó thở. Sự thay đổi 1 đơn vị trong điểm TDI được xem là có ý nghĩa về mặt lâm sàng²

*Dữ liệu được trình bày là kết quả trung bình của toàn bộ dân số¹

1. Singh D, Ferguson GT, Bolitschek J, et al. Respir Med. 2015;109:1312-1319. (OTEMTO)

2. Witek TJ, Mahler DA. Eur Respir J. 2003; 21: 267-272.



TIO/OLO ± luyện tập thể lực giúp tăng khả năng vận động, gắng sức và cải thiện triệu chứng tốt hơn so với placebo¹



TIÊU CHÍ CHÍNH:

Thời gian dung nạp gắng sức khi đi bộ nhanh, tại tuần 8^{1,2}

Test khả năng vận động²



Xác định vận tốc đi bộ



Khoảng cách đi được với tốc độ định trước



Thời gian thực hiện hoạt động



Tăng thời gian dung nạp gắng sức¹



+29.2%
P=0.0109



+45.8%
P=0.0002

Kèm luyện tập thể lực



TIÊU CHÍ PHỤ:

Khoảng cách đi bộ sau 6 phút bởi bài kiểm tra đi bộ 6 phút (6WMT), tại tuần 8¹

Test đi bộ 6 phút (6WMT)²



Đi với tốc độ tự nhiên



Đi xa nhất có thể



Khoảng cách đạt được sau 6 phút



Tăng khoảng cách đi bộ 6 phút¹



+21 metres
P=0.034

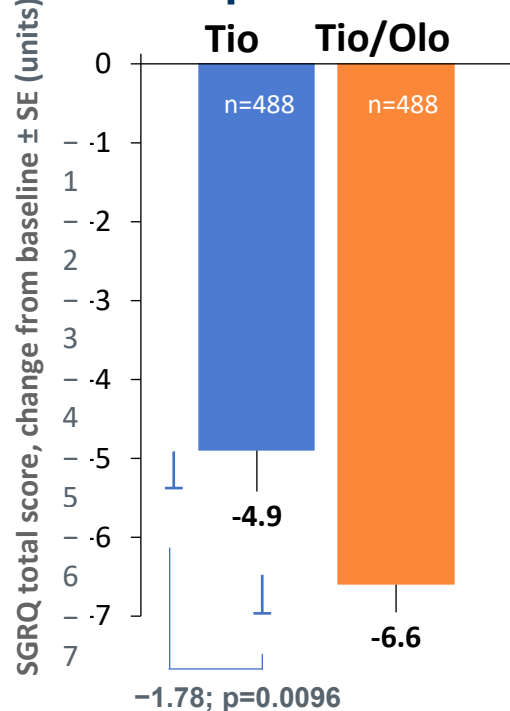


+27 metres
P=0.007

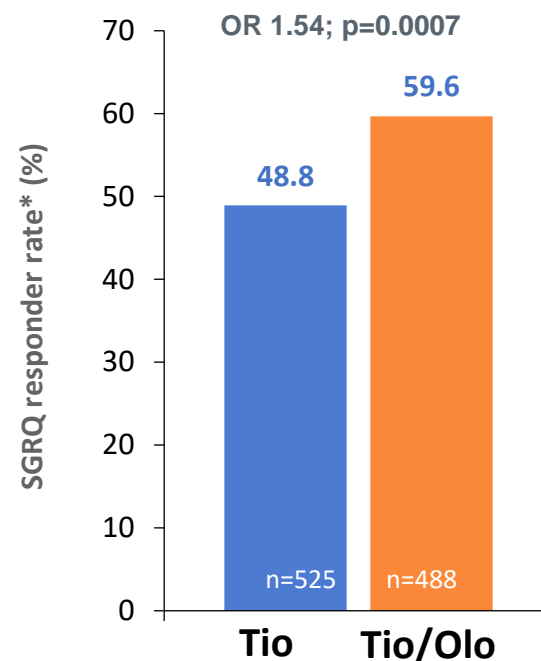
1. Troosters T, et al. Am J Respir Crit Care Med. 2018.
2. Anne E, et al. Breathe (Sheff). 2015;11:128-139;

- RCT, N = 1078 BN chưa từng dùng LAMA, LABA, ICS
- Tiotropium/Olodaterol giúp tăng chất lượng sống tốt hơn Tiotropium ($p=0.0096$)
- Gần 60% bệnh nhân khởi trị Tiotropium/Olodaterol thay đổi điểm SGRQ ≥ 4 có ý nghĩa trên lâm sàng.

Chênh lệch điểm SGRQ



Tỉ lệ BN thay đổi SGRQ ≥ 4 điểm

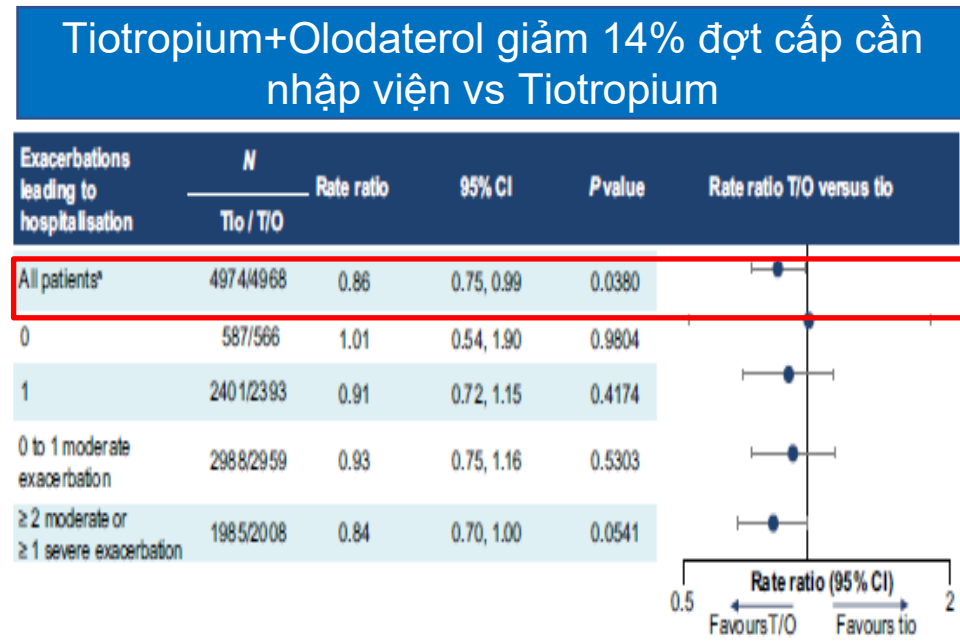
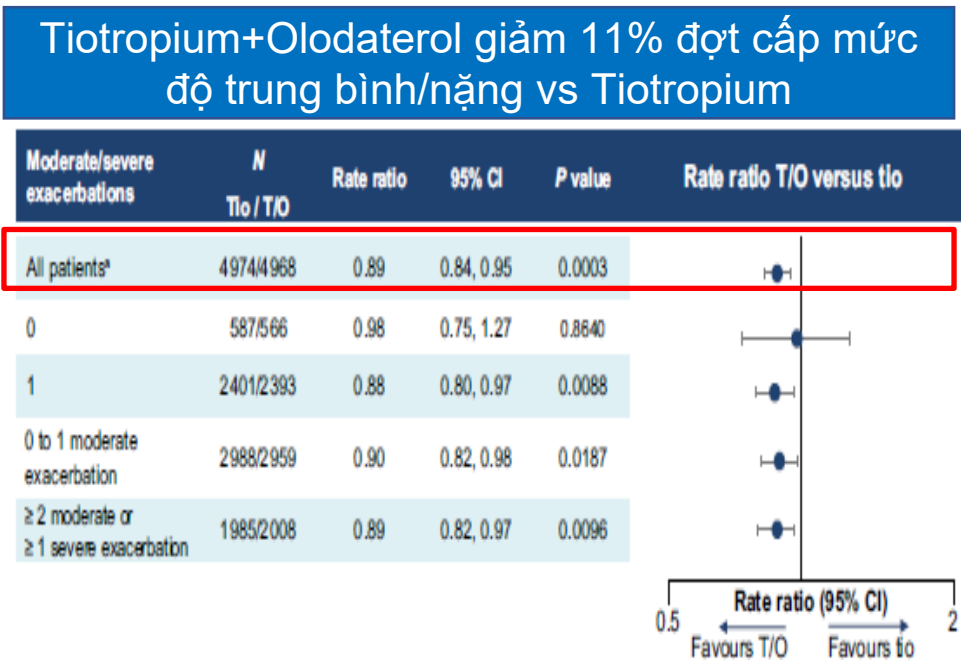


Tiotropium/Olodaterol RESPIMAT

giảm nguy cơ đợt cấp mức độ trung bình đến nặng

Phân tích hậu kiểm gộp từ các RCT trên 9942 BN:

- Tiotropium+Olodaterol **giảm 14%** đợt cấp cần nhập viện và **11%** đợt cấp mức độ trung bình/nặng so với đơn trị ¹
- Ngoài ra Tiotropium+Olodaterol **giảm 20%** đợt cấp trung bình/nặng cần dùng corticosteroid toàn thân ²

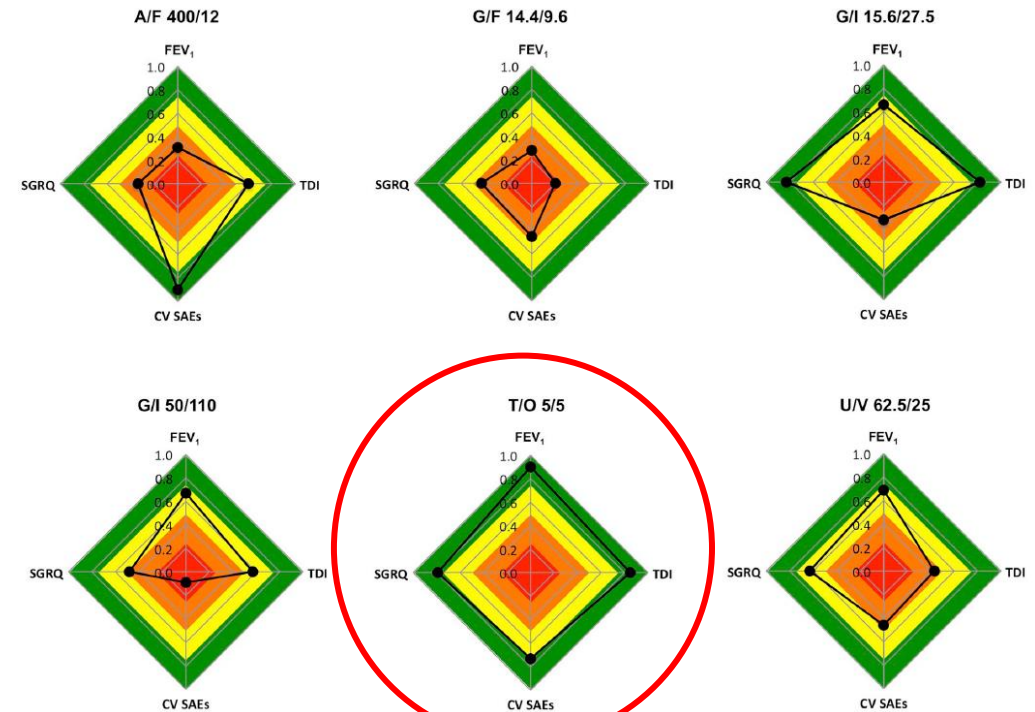


1. Wedzicha J.A., et al. Adv Ther. 2020;37:4266–4279
 2. Calverley P., et al. Lancet Respir Med. 2018;6: 337–44

Phân tích gộp hiệu quả - an toàn giữa các LAMA/LABA

- Phân tích network meta-analysis 22 nghiên cứu; N = 12136 bệnh nhân COPD.
- Tiêu chí nghiên cứu: điểm IBiS* cho biết thứ hạng của một LAMA/LABA FDC về tính hiệu quả và an toàn. Dựa trên: thay đổi FEV1 đáy so với ban đầu, TDI, SGRQ, nguy cơ biến cố bất lợi về tim mạch.

→ **Kết quả: So với các LAMA/LABA khác, Tiotropium/Olodaterol có điểm số hiệu quả và an toàn cao nhất IBiS = 66,83%**



*: Điểm IBiS của mỗi LAMA/LABA FDC là kết hợp 4 điểm SUCRA trên một biểu đồ mạng nhện (radar chart), **tỉ lệ phần trăm diện tích chiếm bởi biểu đồ này càng lớn thì LAMA/LABA đó có hiệu quả và an toàn càng cao.**

Điểm SUCRA của mỗi biến số (FEV₁ đáy, TDI, SGRQ, độ an toàn tim mạch) bằng 1 khi LAMA/LABA xếp thứ hạng tốt nhất và bằng 0 nếu xếp hạng kém nhất.

T/O 5/5 (66,83%) >> G/I 15,6/27,5 (40,43%) > U/V 62,5/25 (30,48%) ≈ A/F 400/12 (28,44%) > G/I 50/110 (19,95%) > G/F 14,4/9,6 (11,50%)



CA LÂM SÀNG COPD NHIỀU TRIỆU CHỨNG

MÔ TẢ CA LÂM SÀNG



CA LÂM SÀNG



Bệnh nhân nam, 1979, làm vườn, không chăn nuôi, không trực tiếp xịt thuốc sâu rầy.

Tiền căn hút thuốc lá # 20 gói – năm/ 25 năm

Bệnh sử: ho dai dẳng # 2 năm; từng đợt, ho có đàm ít - tăng dần, nặng ngực, khó thở, giới hạn vận động, mức độ nặng của từng đợt tăng lên, khám và điều trị BVCR từ 11/2022



CA LÂM SÀNG (tt)



Bệnh nhân được khám & kiểm tra tổng quát các xét nghiệm ổn định, X-quang phổi bình thường, chức năng hô hấp (kèm hình)

Thang điểm mMRC: 1, có lúc 2

Yếu tố hen: không có



CA LÂM SÀNG (tt)



	FVC	FEV1	TIFF.	PEF	
Base	3.64	2.62	72%	481	
	97%	75%			
Post- test	3,98	2.8	70%	497	
	106%	80%			
%change	9%	7%	-2%	3%	
Zscr	0,48	-1.55	-3.56	-0.70	

Nguồn: BA ngoại trú BVCR – MSBN: 220714814



CA LÂM SÀNG (tt)

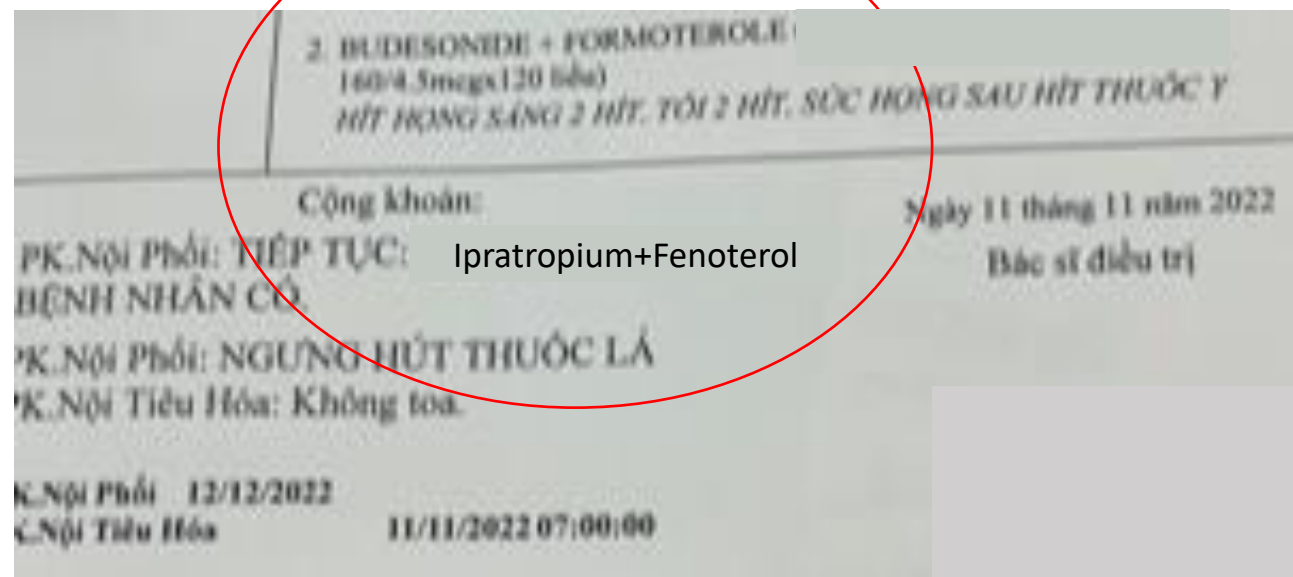


Điều trị: trong đợt khám đầu tiên 11/2022 có kháng sinh, kháng viêm, long đàm, dẫn phế quản SABA/SAMA khi cần và ICS/LABA, triệu chứng bệnh nhân có giảm nhưng tái phát nhanh.

Ngày **9/3/2023** BN khám lại với triệu chứng nhiều hơn: ho đàm đục, khò khè, khó thở khi gắng sức,

(mMRC > 2)

Nguồn: BA ngoại trú BVCR - MSBN: 220714814





CLS: CNHH SAU ĐIỀU TRỊ ĐỢT 1

	FVC	FEV1	TIFF.	PEF
Base	2.84 (64%)	1.91 (50%)	67%	401
Post-test	3.0 (68%)	2.13 (56%)	71%	427
%change	6%	11%	6%	6%

Selected indices of the best bl

Index	Base	%
FEV1	1.91 l	
FVC	2.84 l	
FEV1/FVC	67%	
PEF	401 l/min	
FEF50	1.17 l/s	
FET25-75	1.19 s	

Measured values that are between
 Relaxed: Variation is based on VC
Predicted Source: Japan - Vari
 Results at BTPS.

ID: 4814-NQH-NP
 Name: NGUYEN QUOC, HAI
 Age: 44 years 2 months
 Height: 173 cm
 Gender: Male
 Smoking: Not Specified

Summary of All forced tests

	FEV1	FVC	PEF	FEV1/FVC
Base	1.91	2.84	396	64%
Base*	1.91	2.84	401	67%

ATSPRS Criteria (2005): Criteria Not Met
 Insufficient number of aged forced tests: 3
 Start blow time, if seconds or more are re

Post1	2.13	2.93	446	77%
Post1*	2.13	3.00	427	71%

ATSPRS Criteria (2005): Criteria Not Met
 Insufficient number of aged forced tests: 3
 Start blow time, if seconds or more are re

Selected indices of the best blows

Index	Base	%Pred	Decr
FEV1	1.91 l	50%	
FVC	2.84 l	64%	
FEV1/FVC	67%	36%	
PEF	401 l/min	74%	427
FEF50	1.17 l/s	22%	1.19
FET25-75	1.19 s		

Measured values that are between brackets are at
 Relaxed: Variation is based on VC. Forced: Variat
Predicted Source: Japan - Various Authors - 6-
 Results at BTPS.



CA LÂM SÀNG (tt)



BN được chỉ định GPQ KÉP LABA/LAMA & SABA/SAMA khi cần,
long đàm, kháng sinh, kháng viêm 1 tuần

Kết quả điều trị sau 1 tháng:

Lâm sàng: khỏe nhiều, làm việc bình thường, hết ho, không khạc đàm,
hết khò khè, phổi hết ran

BN được điều trị duy trì với LABA/LAMA, thay đổi lối sống.



CA LÂM SÀNG (tt)



Lần tái khám sau 4 tháng tiếp theo:

- Lâm sàng: ổn định, không có cơn khò khè trong 3 tháng qua, không khạc đờm, thể lực và mọi sinh hoạt gần như bình thường.
- Chức năng phổi: (kèm hình)

ID:	4014 NG21 0107	DOB:	01/01/1976	Exam Date:	14/07/2023 07:04
Name:	NGUYEN QUANG HUU	Weight:	61 kg	Time:	01.7
Age:	47 years 6 months	Ethnic Origin:	Asian	Date:	14/07/2023
Height:	172 cm	Dyspnea:	0	Factor:	100
Gender:	Male				
Smoking:	Not Specified				
Summary of All forced tests					
	FEV1	FVC	PEF	FEV1/FVC	Quality
Best	2.88	3.84	478	75%	
Best*	2.88	3.84	478	75%	

Index	Base	%Pred	Zscr	Post1	%Pred	%Chg	Zscr
FEV1	2.88 l	75%		3.18 l	83%	10%	
FVC	3.84 l	87%		3.69 l	83%	-4%	
FEV1/FVC	75%	87%		86%	100%	15%	
PEF	478 l/min	89%		550 l/min	102%	15%	
PEF50	2.66 l/s	53%		4.16 l/s	83%	56%	
PET25-75	0.88 s			0.51 s		-42%	

Nguồn: BA ngoại trú BVCR – MSBN: 220714814



SO SÁNH KẾT QUẢ CNHH TRƯỚC & SAU ĐIỀU TRỊ



	FVC	FEV ₁	TIFF.	PEF		FVC	FEV ₁	TIFF.	PEF	
Base	2.84	1.91	67%	401	↑ FEV ₁ 44%	Base	3.84	2.88	75%	478
	64%	50%					87%	75%		
Post-test	3.0	2.13	71%	427	FVC 27%	Post-test	3.69	3.18	86%	550
	68%	56%					83%	83%		
%change	6%	11%	6%	6%		%change	-4%	10%	15%	15%

Nguồn: BA ngoại trú BVCR – MSBN: 220714814



NHẬN XÉT CA LÂM SÀNG



- **Chỉ định GPQ** tối ưu chưa?
- **Lựa chọn dụng cụ hít** phù hợp không?

Thế nào là lựa chọn dụng cụ hít đúng?



Vai trò dụng cụ hít trong COPD

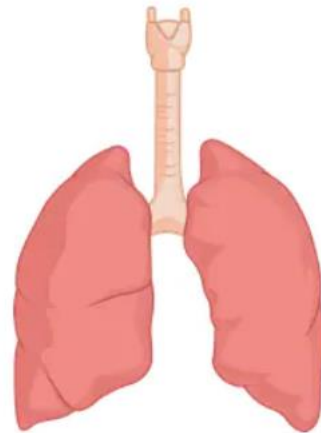


Mục tiêu quan trọng của các thuốc dạng hít là tối ưu hóa lượng thuốc đến phổi, kể cả đường thở nhỏ ngoại biên ^(1,2)

Có nhiều yếu tố ảnh hưởng đến lượng thuốc lắng đọng ở phổi ⁽²⁾

- Phân suất hạt mịn
- Tốc độ dòng khí dung
- Thời gian tồn tại khí dung
- Kháng lực của dụng cụ

Đặc tính của thiết bị phân phối thuốc



- Lưu lượng hít
- Lực hít
- Kỹ thuật (thời gian hít vào ⁽³⁾, thời gian nín thở)

Đặc điểm của bệnh nhân COPD

1. Usmani O.S., et al. Mayo Clin Proc. 2021 Sep;96(9):2448-2463

2. Adolfo Baloira, et al. International Journal of Chronic Obstructive Pulmonary Disease 2021;16 1021–1033

3. Holsbeke C.V., et al. <http://dx.doi.org/10.1136/thoraxjnl-2014-206260.366>

Đặc điểm khí dung giúp thuốc vào sâu phổi



Kích thước hạt

Các hạt kích thước lớn sẽ lắng đọng ở vùng hầu họng. Để hạt di chuyển vào sâu trong phổi, hạt cần có kích thước thích hợp dưới 5 μm

**Kích thước hạt:
nhỏ hơn 5 μm**



Tốc độ dòng khí dung

Nếu dòng khí dung di chuyển quá nhanh sẽ khó đi qua khúc cong hầu họng, dẫn đến thuốc không đến phổi mà bị lắng đọng ở hầu họng

Tốc độ dòng chậm



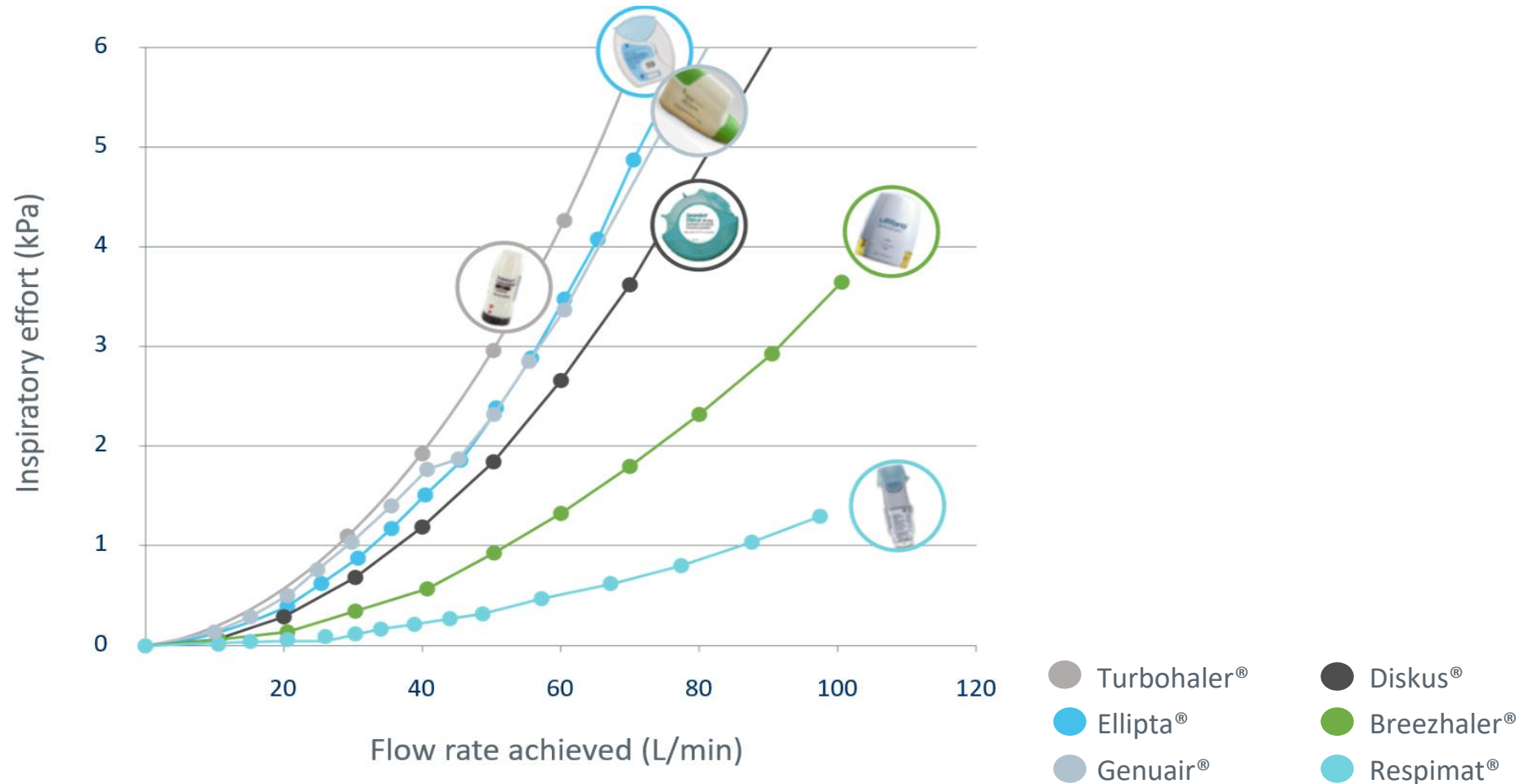
Thời gian tồn tại khí dung

Nếu dòng khí dung tồn tại trong thời gian quá ngắn thì bệnh nhân không đủ thời gian để phổi hợp động tác và hít vào

**Thời gian tồn tại
hơn 1 s**

Kháng lực và khả năng hít của BN

- Mỗi dụng cụ hít có kháng lực khác nhau
- Các bình hút bột khô có kháng lực cao hơn Respimat và pMDI

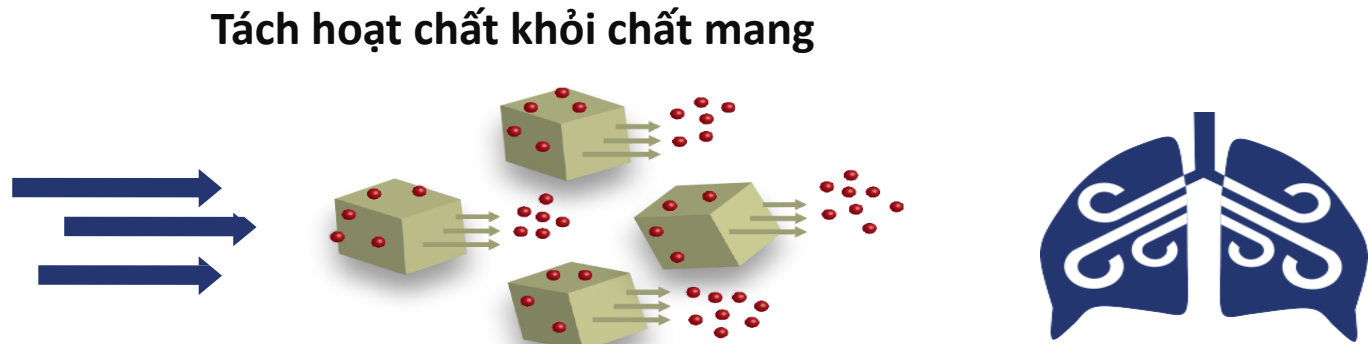




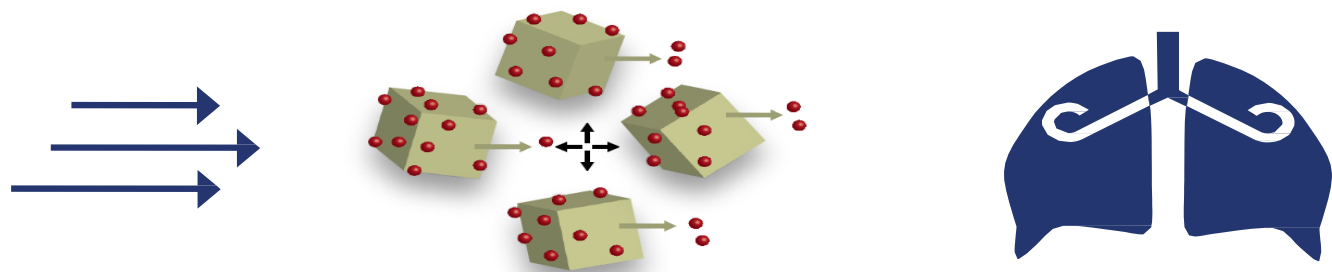
Dụng cụ hít bột khô (DPI) yêu cầu lực hít đủ mạnh để tách hoạt chất khỏi chất mang và di chuyển đến đích điều trị^{1,2}



Dòng khí tối ưu
Lưu lượng ≥ 60 L/phút



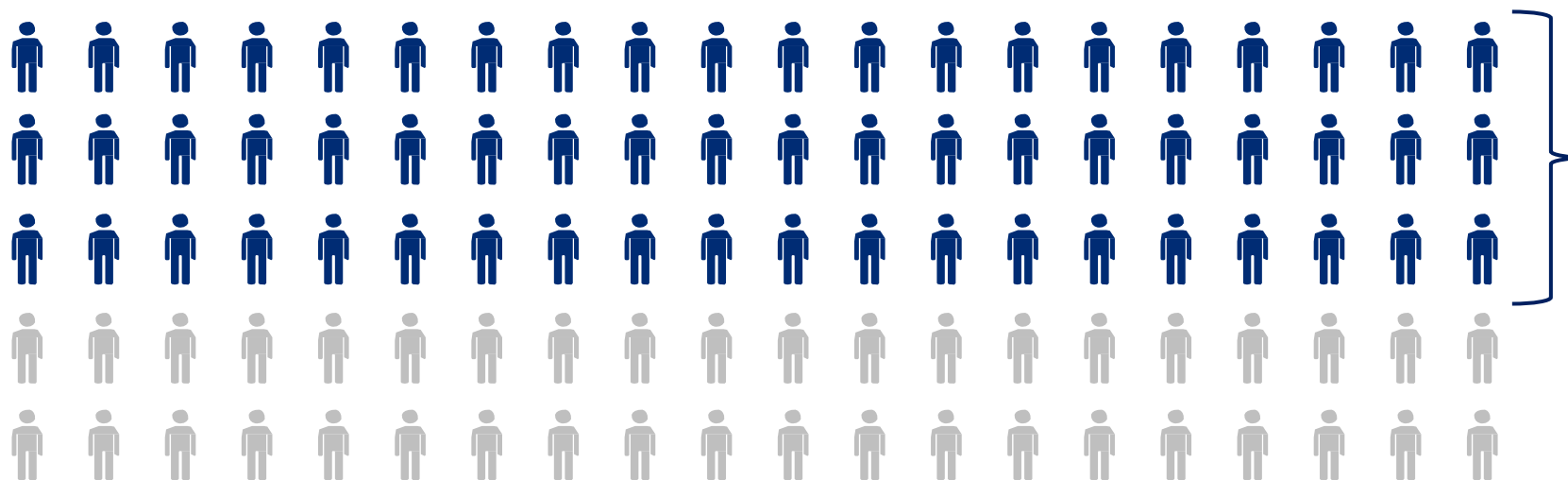
Dòng khí thấp
Lưu lượng < 60 L/phút



1. Yang J, Wu C-Y, Adams M. Three-dimensional DEM-CFD analysis of air-flow-induced detachment of API particles from carrier particles in dry powder inhalers. Acta Pharma Sin B. 2014;4(1):52-59.
2. Telko MJ, Hickey AJ. Dry powder inhaler formulation. Respir Care. 2005;50(9):1209-1227.



Bệnh nhân COPD nhẹ cũng có thể có lưu lượng hít thấp (sPIF)¹



60%

bệnh nhân COPD nhẹ sử dụng dụng cụ kháng lực cao có thể không tạo được lưu lượng \geq 60L/phút

$n=35$

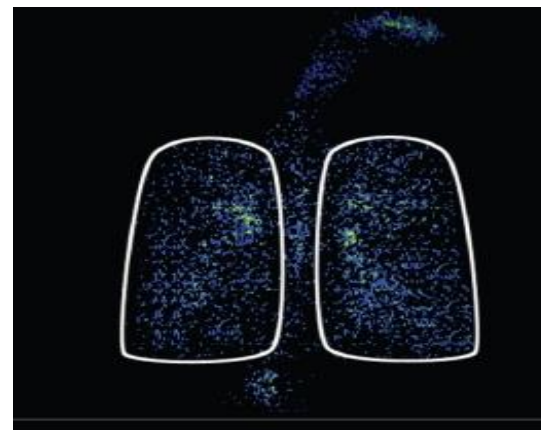
sPIF: sub-optimal peak inspiratory flow

1. Jarvis S, Ind P, Shiner R. Inhaled therapy in elderly COPD patients; time for re-evaluation? Age and Ageing. 2007;36(2):213-218.

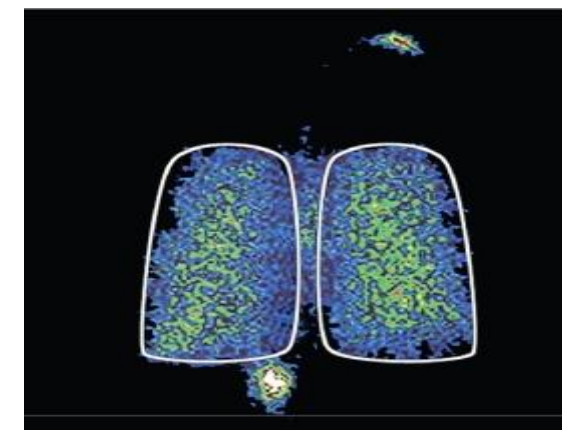
Dụng cụ RESPIMAT được thiết kế độc đáo giúp thuốc lắng đọng vào sâu trong phổi

- Respimat **không** yêu cầu lực hít **gắng sức**
- Hiệu quả phân phối đến phổi cao hơn DPI và pMDI (51.6%)
- **Tốc độ** phun sương **chậm**, thời gian tồn tại sương **lâu** (1.5 giây)
- Tỷ lệ hạt có **kích thước lý tưởng** cao (77%)
- **3 thao tác đơn giản** mỗi ngày: XOAY – MỞ - ÁN

So sánh phân bố thuốc giữa DPI và Respimat



DPI



Respimat®

Ciciliani A, et al. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2017; 12: 1565–1577

Pitcairn G, et al. *J Aerosol Med.* 2005;18(3):264-272

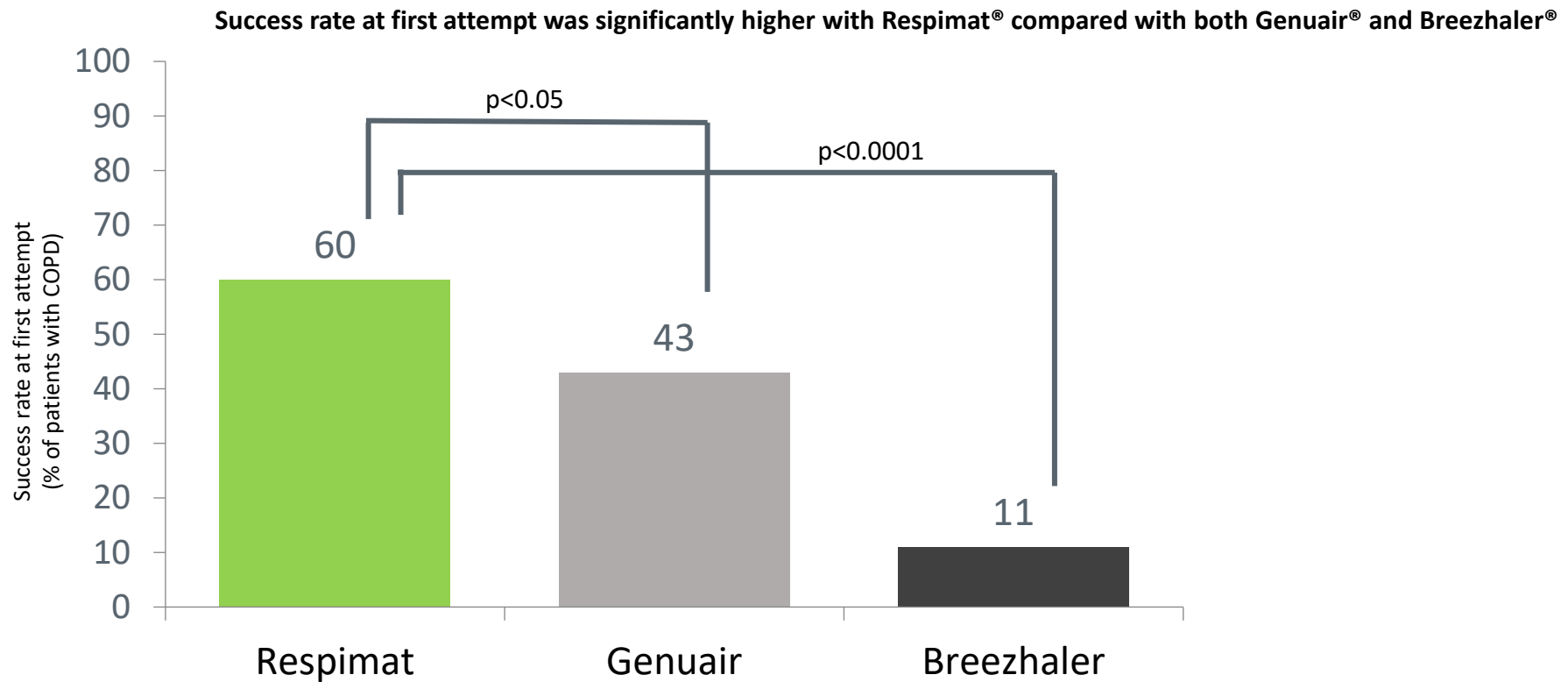
Newman SP. *Eur Respir Rev* 2005;14:102–108

Newman SP, et al. *Chest* 1998;113;957-963

Adapted from Hochrainer D, et al. *J Aerosol Med.* 2005;18:273–282. Boehringer Ingelheim: data on file



Tỉ lệ thành công trong lần đầu sử dụng dụng cụ hít Respimat khá cao (60%) trên bệnh nhân COPD¹



*Success was defined as an effective actuation. DPI, dry powder inhaler; NS, not significant.

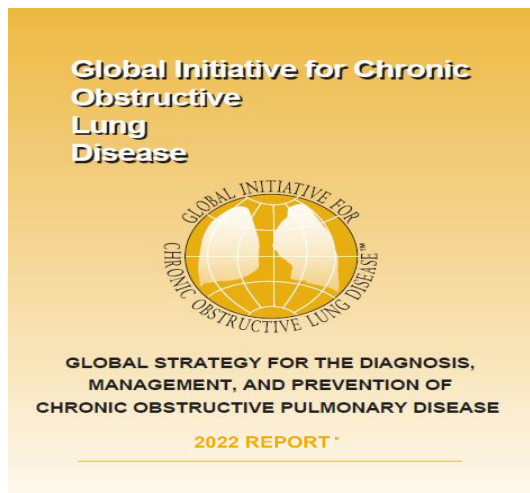
1. Dal Negro RW, Povero M. Multidiscip Respir Med 2016; 11: 7.

Tầm quan trọng của hướng dẫn sử dụng

Theo **GOLD** một số vấn đề liên quan đến dụng cụ phân phối thuốc:

- Trung bình hơn 2/3 bệnh nhân có ít nhất 1 lỗi khi dùng dụng cụ hít
- Một nghiên cứu quan sát tiến cứu, thiết kế chặt chẽ ở bệnh nhân COPD sau khi xuất viện cho thấy chỉ có 23% tuân thủ sử dụng DPI đúng cách

→ Không có dụng cụ hít nào tránh khỏi yêu cầu phải giải thích và biểu diễn cho người bệnh, cũng như định kỳ đánh giá kỹ thuật hít của họ.



“ It is essential to provide instructions and to demonstrate the proper inhalation technique when prescribing a device, to ensure that inhaler technique is adequate and re-check at each visit that patients continue to use their inhaler correctly ”

KẾT LUẬN

- Phối hợp LABA và LAMA, trong đó Tiotropium + Olodaterol giúp tăng FEV1, giảm triệu chứng, giảm nguy cơ đợt cấp so với đơn trị
- Lựa chọn dụng cụ hít trong góp phần lớn vào điều trị thành công
- Respimat tạo dòng sương hạt mịn tồn tại lâu, di chuyển chậm và phù hợp cho phần lớn BN kể cả người già yếu, giảm lực hít
- Hướng dẫn sử dụng với kỹ thuật hít ĐÚNG và định kỳ đánh giá lại BN là cần thiết

• CHÂN THÀNH CAM ƠN





Trân trọng cảm ơn sự theo dõi của quý đồng nghiệp

