



# HỘI NGHỊ KHOA HỌC THƯỜNG NIÊN LIÊN CHI HỘI HEN - DỊ ỨNG - MIỄN DỊCH LÂM SÀNG TP.HCM 2023

Phú Yên, ngày 29/07/2023

## QUẢN LÝ VÀ THEO DÕI ĐỢT CẤP HEN PHẾ QUẢN VAI TRÒ CỦA CORTICOSTEROID ĐƯỜNG UỐNG VÀ ĐƯỜNG HÍT



TS. BS. VÕ PHẠM MINH THƯ

PHÓ TRƯỞNG BỘ MÔN NỘI, TRƯỞNG KHOA NỘI TỔNG HỢP, ĐƠN VỊ HÔ HẤP

DS. NGUYỄN THIÊN VŨ

TỔ DƯỢC LÂM SÀNG, BỆNH VIỆN TRƯỜNG

TRƯỜNG ĐẠI HỌC Y DƯỢC CẦN THƠ

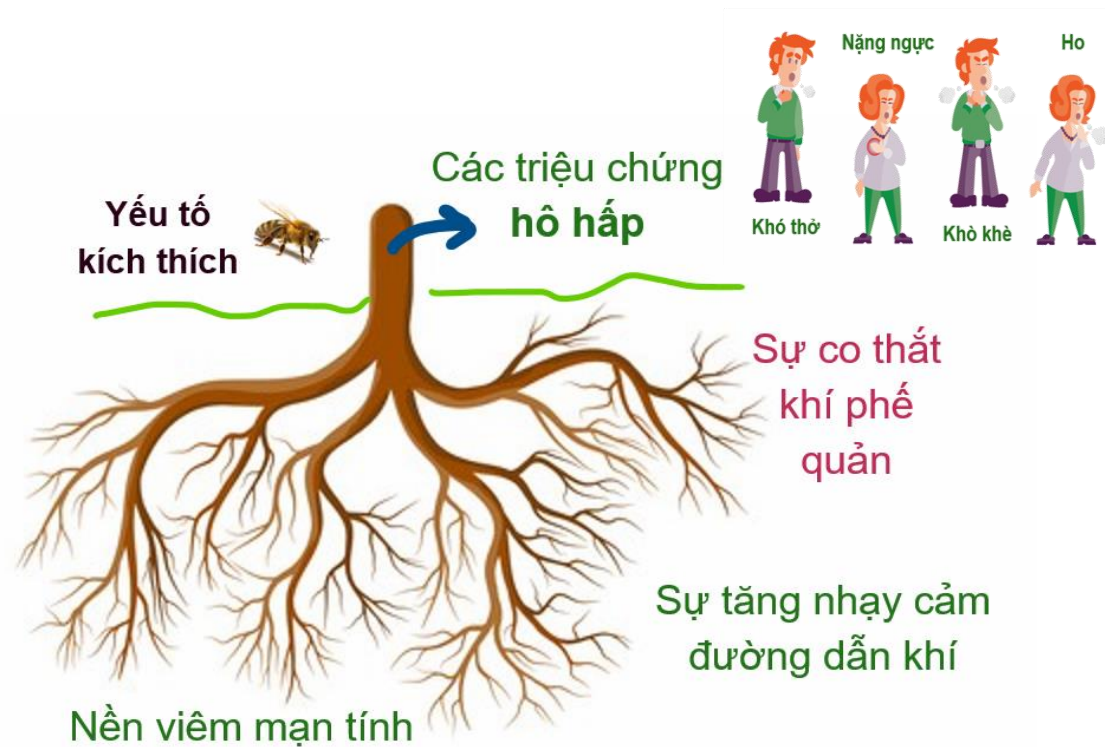
## QUẢN LÝ VÀ THEO DÕI ĐỢT CẤP HEN VAI TRÒ CỦA CORTICOID ĐƯỜNG UỐNG VÀ ĐƯỜNG HÍT

- 1. Sự tăng đáp ứng viêm đường thở trong đợt hen cấp**
- 2. Corticosteroid đường uống (OCS) trong hen cấp:  
tối ưu hóa lợi ích và giảm thiểu nguy cơ**
- 3. Corticosteroid đường hít (ICS) trong hen cấp:  
vai trò và triển vọng**

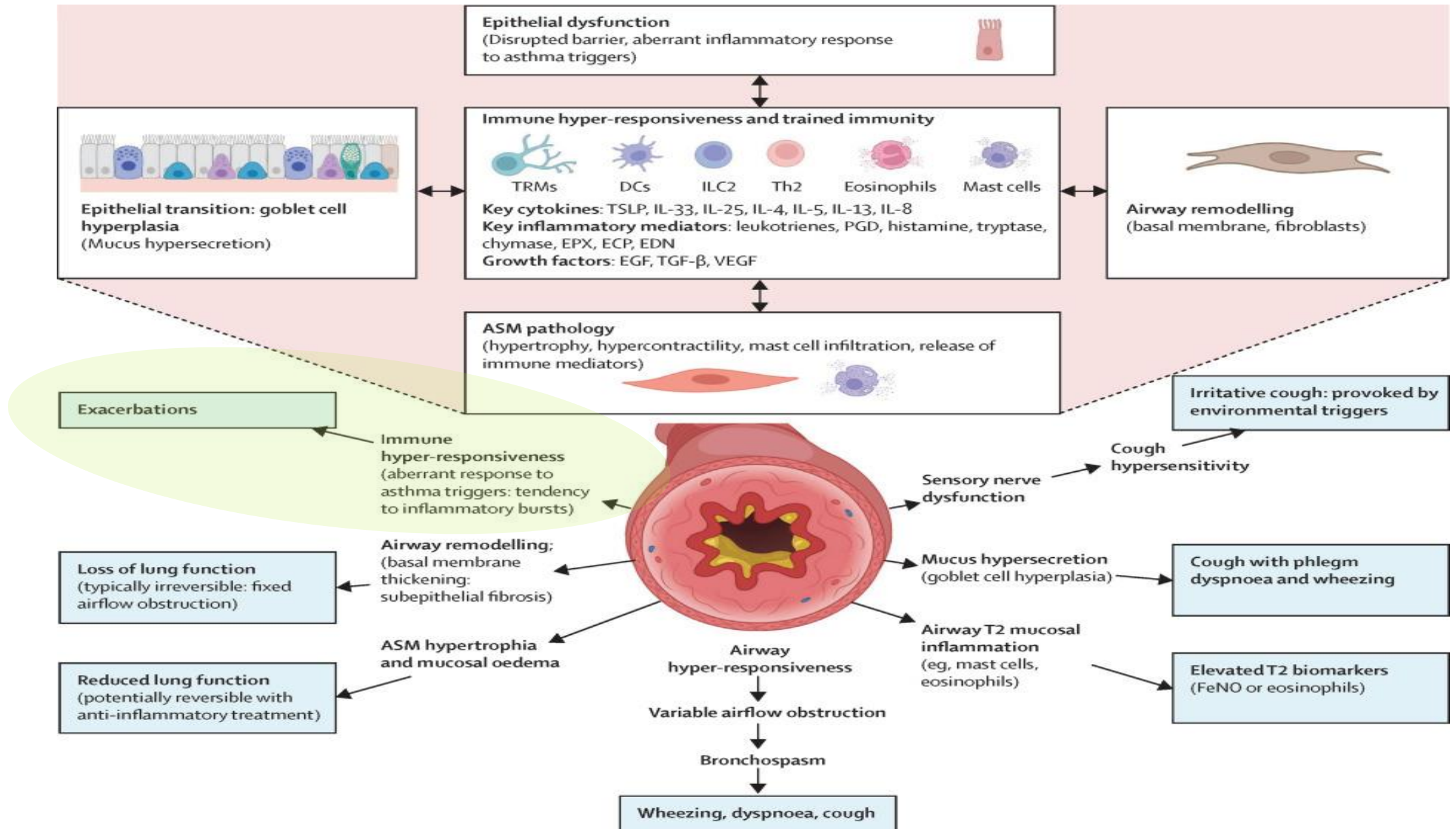
## ĐỢT CẤP HEN PHẾ QUẢN: ĐẠI CƯƠNG

Tình trạng **nặng lên các triệu chứng** ho, khó thở, khò khè, nặng ngực  
kèm theo sự **suy giảm chức năng hô hấp**

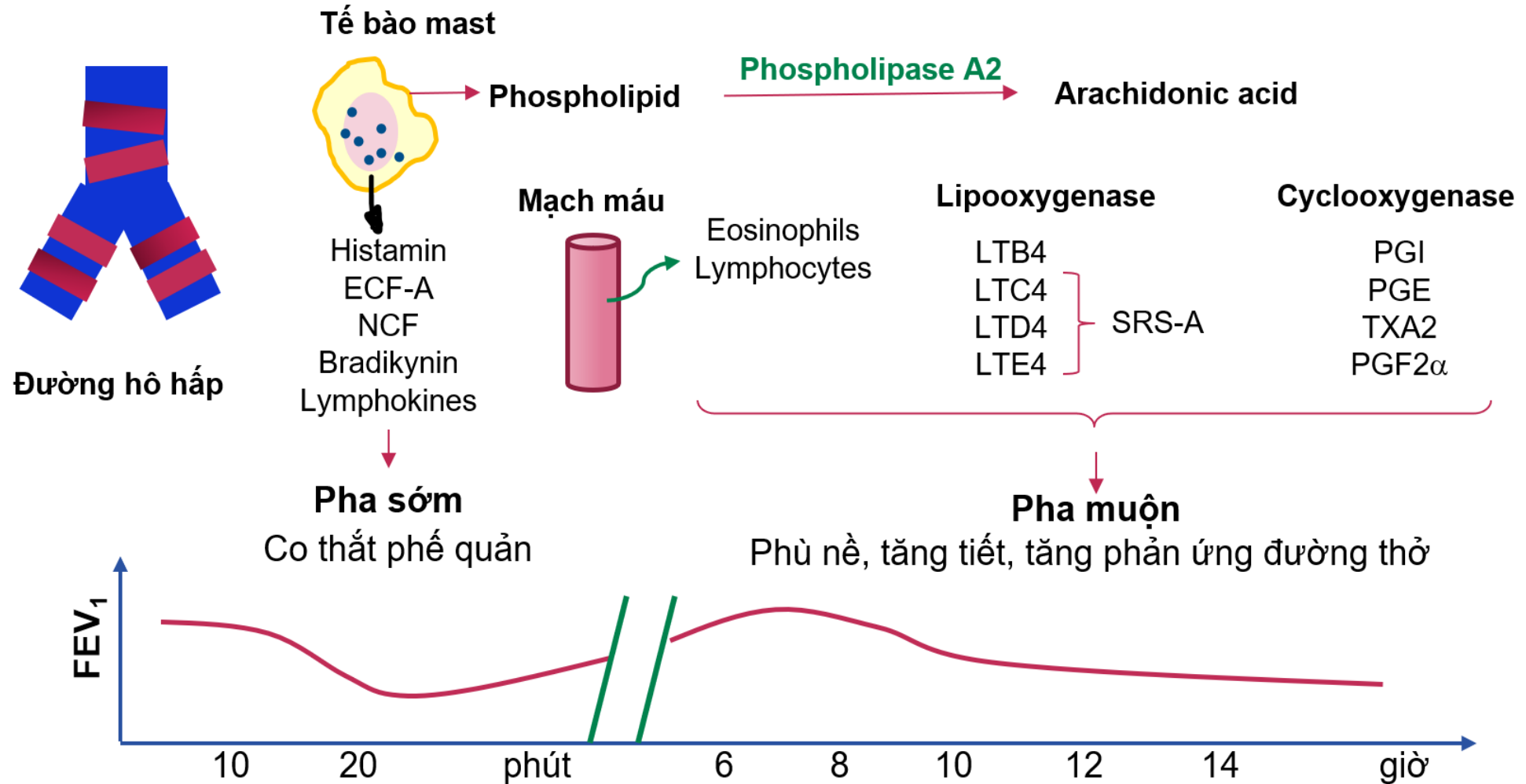
- thường xảy ra sau một số yếu tố kích thích khởi phát một **đợt viêm cấp trên nền viêm mạn tính** hoặc do kém tuân thủ thủ kiểm soát các phản ứng viêm...
- cần phải thay đổi điều trị



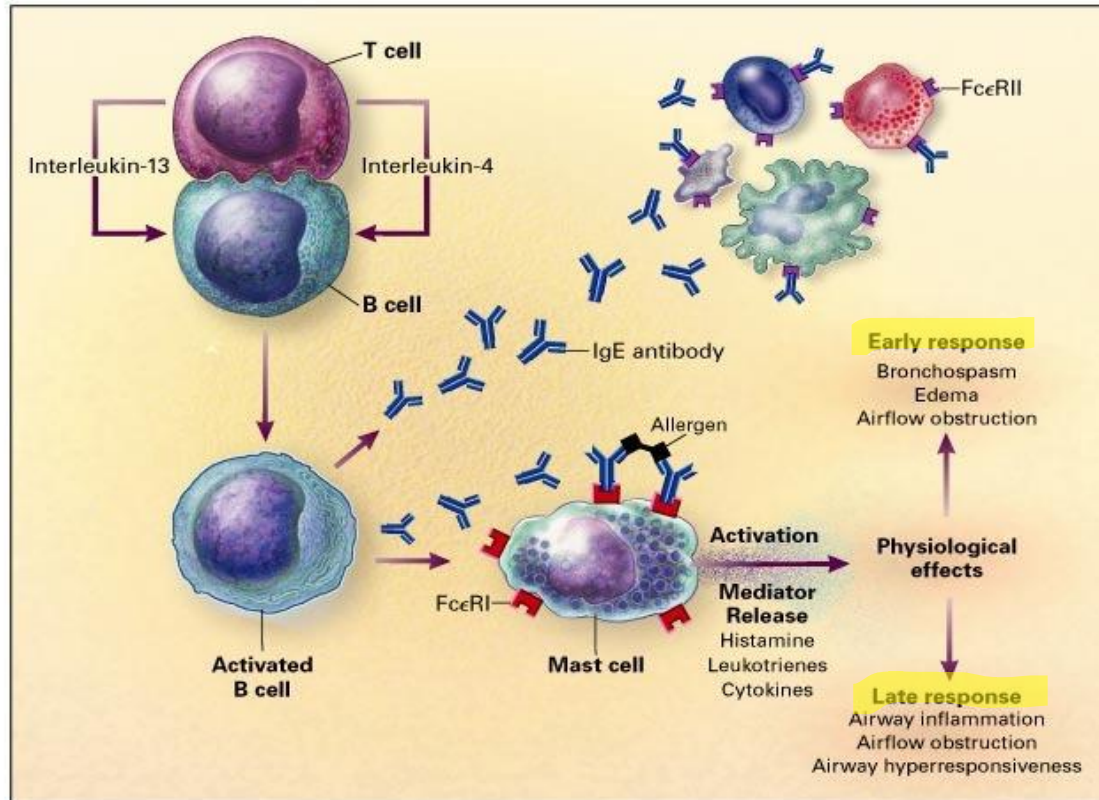
- có thể xuất hiện ở bất kỳ tình trạng kiểm soát hen nào
- **xử trí ban đầu** gồm giãn phế quản nhanh, nhắc lại, **corticosteroid toàn thân** và thở oxy



## ĐỢT CẤP HEN PHẾ QUẢN: TĂNG ĐÁP ỨNG VIÊM ĐƯỜNG THỞ



## ĐỢT CẤP HEN PHẾ QUẢN: TĂNG ĐÁP ỨNG VIÊM ĐƯỜNG THỞ



### Xử trí đợt cấp: mục tiêu

- Giảm nhanh sự **co thắt** phế quản
- Xử lý **chuỗi phản ứng viêm** trong đợt cấp
- Phòng ngừa đợt cấp **tái phát** do các phản ứng pha muộn

**Kháng viêm là điều trị nền tảng**, vừa có vai trò trong cắt đợt viêm cấp, vừa dự phòng tái phát đợt cấp hen tái phát

# KIỂM SOÁT CƠN HEN CẤP

PHYSIOLOGY IN MEDICINE: A SERIES OF ARTICLES LINKING MEDICINE WITH SCIENCE

*Physiology in Medicine*

Dennis A. Ausiello, MD, *Editor*; Dale J. Benos, PhD, *Deputy Editor*; Francois Abboud, MD, *Associate Editor*; William Koopman, MD, *Associate Editor*

*Annals of Internal Medicine*

Paul Epstein, MD, *Series Editor*

REVIEW

## How Do Corticosteroids Work in Asthma?

Peter J. Barnes, DM, DSc, and Ian M. Adcock, PhD

### Clinical Principles

Asthma is the most common chronic disease in westernized countries.

Patients with asthma have an underlying **chronic inflammation of the airways** characterized by activated mast cells, eosinophils, and T-helper 2 lymphocytes. This results in increased responsiveness of the airways to such triggers as exercise, allergens, and air pollutants.

This **chronic inflammation underlies the typical symptoms of asthma**, which include intermittent wheezing, coughing, shortness of breath, and chest tightness.

**Corticosteroids are the most effective treatment for asthma**, and inhaled corticosteroids have become first-line treatment for children and adults with persistent symptoms.

**Corticosteroids suppress the chronic airway inflammation** in patients with asthma, and the molecular mechanisms involved are now being elucidated.

### Physiologic Principles

**Inflammation in asthma** is characterized by the **increased expression of multiple inflammatory genes**, including those encoding for cytokines, chemokines, adhesion molecules, and inflammatory enzymes and receptors.

Increased expression of inflammatory genes is regulated by **proinflammatory transcription factors**, such as nuclear factor- $\kappa$ B and activator protein-1. These bind to and activate coactivator molecules, which then acetylate core histones and switch on gene transcription.

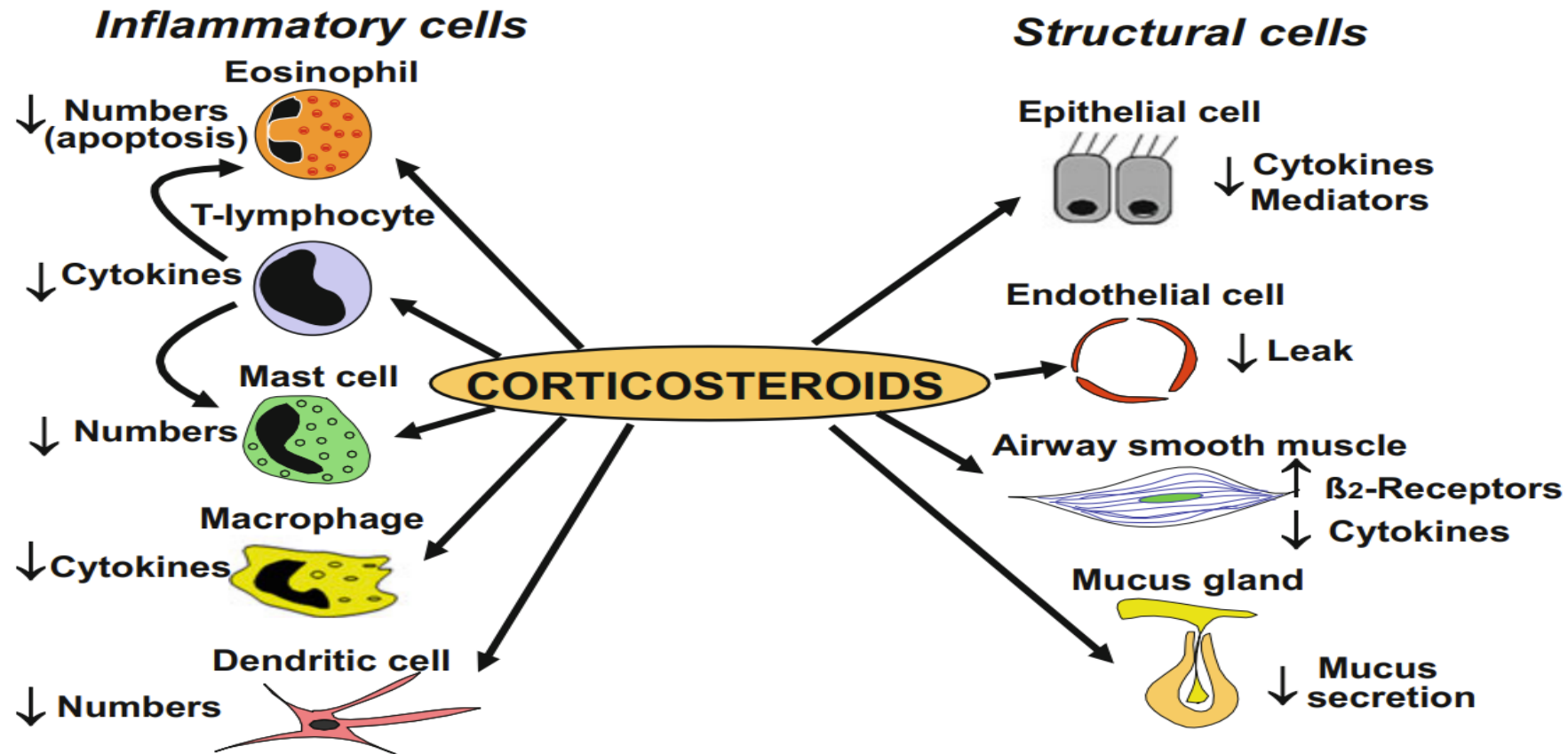
**Corticosteroids suppress the multiple inflammatory genes** that are activated in asthmatic airways by reversing histone acetylation of the activated inflammatory genes.

**This mechanism acts by binding of the activated glucocorticoid receptors** to coactivators and recruitment of histone deacetylases to the activated transcription complex.

**Understanding how corticosteroids work** in patients with asthma may help in designing novel corticosteroids with less systemic effects, as well as novel anti-inflammatory approaches.

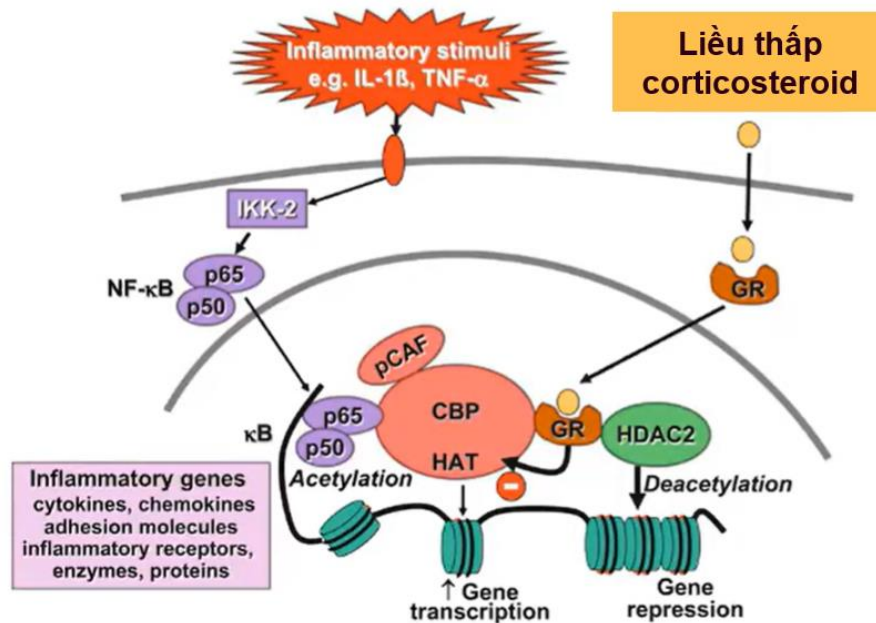
These **molecular mechanisms of action of corticosteroids** may also help elucidate the molecular basis of chronic inflammation and why corticosteroids are ineffective in patients with steroid-resistant asthma and with chronic obstructive pulmonary disease.

# VAI TRÒ CỦA CORTICOSTEROID TRONG KIỂM SOÁT HEN

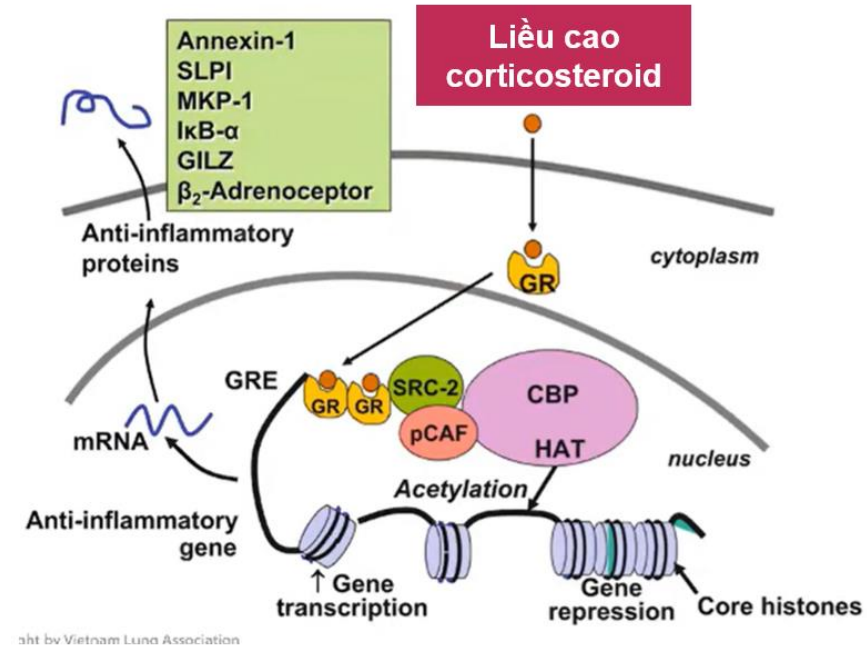


Corticosteroid ức chế hầu hết hoạt động của các tế bào viêm, giảm sự tổng hợp và phóng thích các hóa chất gây viêm

# CORTICOSTEROID TRONG HEN PHẾ QUẢN: CƠ CHẾ ĐIỀU BIẾN GEN



Ức chế gen gây viêm



Kích thích gen chống viêm

Tác dụng kiểm soát nền viêm của corticosteroid được biết đến thông qua cơ chế điều biến biểu hiện gen: ức chế gen gây viêm và kích thích các gen chống viêm

# CORTICOSTEROID ĐƯỜNG UỐNG LÀ ĐIỀU TRỊ NỀN TẢNG TRONG ĐỢT HEN CẤP: TỪ GINA ĐẾN HƯỚNG DẪN QUỐC GIA (BYT)

## *Systemic corticosteroids*

Systemic corticosteroids speed resolution of exacerbations and prevent relapse, and in acute care settings should be utilized in all but the mildest exacerbations in adults, adolescents and children 6–11 years.<sup>650,651</sup> (Evidence A). Where possible, systemic corticosteroids should be administered to the patient within 1 hour of presentation.<sup>650,652</sup> Use of systemic corticosteroids is particularly important in the emergency department if:

- Initial SABA treatment fails to achieve lasting improvement in symptoms
- The exacerbation developed while the patient was taking OCS
- The patient has a history of previous exacerbations requiring OCS.

# CORTICOSTEROID ĐƯỜNG UỐNG LÀ ĐIỀU TRỊ NỀN TẢNG TRONG ĐỢT HEN CẤP: TỪ GINA ĐẾN HƯỚNG DẪN QUỐC GIA (BYT)

**BỘ Y TẾ**  
Số: 1851/QĐ-BYT

CỘNG HÒA XÃ HỘI CHỦ NGHĨA VIỆT NAM  
Độc lập – Tự do – Hạnh phúc  
Hà Nội, ngày 24 tháng 4 năm 2020

**QUYẾT ĐỊNH**  
Về việc ban hành tài liệu chuyên môn “Hướng dẫn chẩn đoán và điều trị hen phế quản người lớn và trẻ em ≥ 12 tuổi”

**BỘ TRƯỞNG BỘ Y TẾ**  
Căn cứ Luật Khám bệnh, chữa bệnh năm 2009;  
Căn cứ Nghị định số 75/2017/NĐ-CP ngày 20 tháng 6 năm 2017 của Chính phủ quy định chức năng, nhiệm vụ, quyền hạn và cơ cấu tổ chức của Bộ Y tế;  
Theo đề nghị của Cục trưởng Cục Quản lý khám, chữa bệnh,

**QUYẾT ĐỊNH:**

**Điều 1.** Ban hành kèm theo Quyết định này tài liệu chuyên môn “Hướng dẫn chẩn đoán và điều trị hen phế quản người lớn và trẻ em ≥ 12 tuổi”.

**Điều 2.** Tài liệu chuyên môn “Hướng dẫn chẩn đoán và điều trị hen phế quản người lớn và trẻ em ≥ 12 tuổi” được áp dụng tại các cơ sở khám bệnh, chữa bệnh trong cả nước.

**Điều 3.** Bãi bỏ 02 bài: “Chẩn đoán và xử trí cơn hen phế quản cấp” và “Chẩn đoán và điều trị dự phòng hen phế quản” trong “Hướng dẫn chẩn đoán và điều trị các bệnh về Dị ứng – Miễn dịch lâm sàng” được ban hành tại Quyết định số 3942/QĐ-BYT ngày 02/10/2014 của Bộ trưởng Bộ Y tế và bãi bỏ Quyết định số 4776/QĐ-BYT ngày 04 tháng 12 năm 2009 của Bộ trưởng Bộ Y tế về việc ban hành “Hướng dẫn chẩn đoán và điều trị hen phế quản”.

**Điều 4.** Quyết định này có hiệu lực kể từ ngày ký, ban hành.

**Điều 5.** Các ông, bà: Chánh Văn phòng Bộ, Chánh thanh tra Bộ, Tổng Cục trưởng, Cục trưởng và Vụ trưởng các Tổng cục, Cục, Vụ thuộc Bộ Y tế, Giám đốc Sở Y tế các tỉnh, thành phố trực thuộc trung ương, Giám đốc các Bệnh viện trực thuộc Bộ Y tế, Thủ trưởng Y tế các ngành chịu trách nhiệm thi hành Quyết định này./.

**Nơi nhận:**  
- Như Điều 5;  
- Bộ trưởng (để báo cáo);  
- Các Thủ trưởng;  
- Công thông tin điện tử Bộ Y tế; Website Cục KCB;  
- Lưu: VT, KCB, PC.



**KT. BỘ TRƯỞNG  
THỨ TRƯỞNG**  
Nguyễn Trường Sơn

## Thay đổi thuốc trong kế hoạch hành động hen

- **Tăng dùng thuốc giảm triệu chứng :** liều thấp ICS/formoterol hoặc SABA, có thể dùng thêm buồng đệm khi dùng dạng bình xịt định liều.
- **Tăng điều trị kiểm soát:**
  - + Dùng đơn thuần corticoid phun hít: tăng liều gấp 4 lần;
  - + Dùng duy trì ICS/formoterol: tăng liều gấp 4. Liều tối đa formoterol: 72mcg/ ngày;
  - + Dùng duy trì ICS/LABA khác: tăng tới liều cao, hoặc xem xét bổ sung thêm một ICS để đạt liều ICS gấp 4 lần;
  - + Dùng duy trì và giảm triệu chứng ICS/ formoterol: tiếp tục dùng liều duy trì. Tăng liều cắt cơn khi cần (cho tới đạt tối đa formoterol 72mcg/ ngày).
- **Corticoid uống:**
  - + Người lớn: prednisolone 40-50mg/ ngày. Dùng trong 5-7 ngày;
  - + Trẻ em: 1-2mg/kg/ngày. Dùng trong 3-5 ngày;

|                                                                                                   |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |                     |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------|
| <b>Thêm corticoid đường uống (OCS) và gặp Bác sĩ tư vấn;</b><br>OCS (prenisone hoặc prednisolone) | Thêm OCS đối với cơn kịch phát nặng (PEF hoặc FEV1 < 60% trị số cá nhân tốt nhất hoặc dự đoán), hoặc BN không đáp ứng với điều trị qua 48 giờ<br>Người lớn: prednisolone 1mg/kg/ngày (tối đa 50 mg) thường trong 5-7 ngày. Trẻ em: 1-2 mg/kg/ngày (tối đa 40 mg) thường trong 3-5 ngày<br>Giảm liều OCS không cần thiết nếu được kê toa trong < 2 tuần | A<br><br>D<br><br>B |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------|

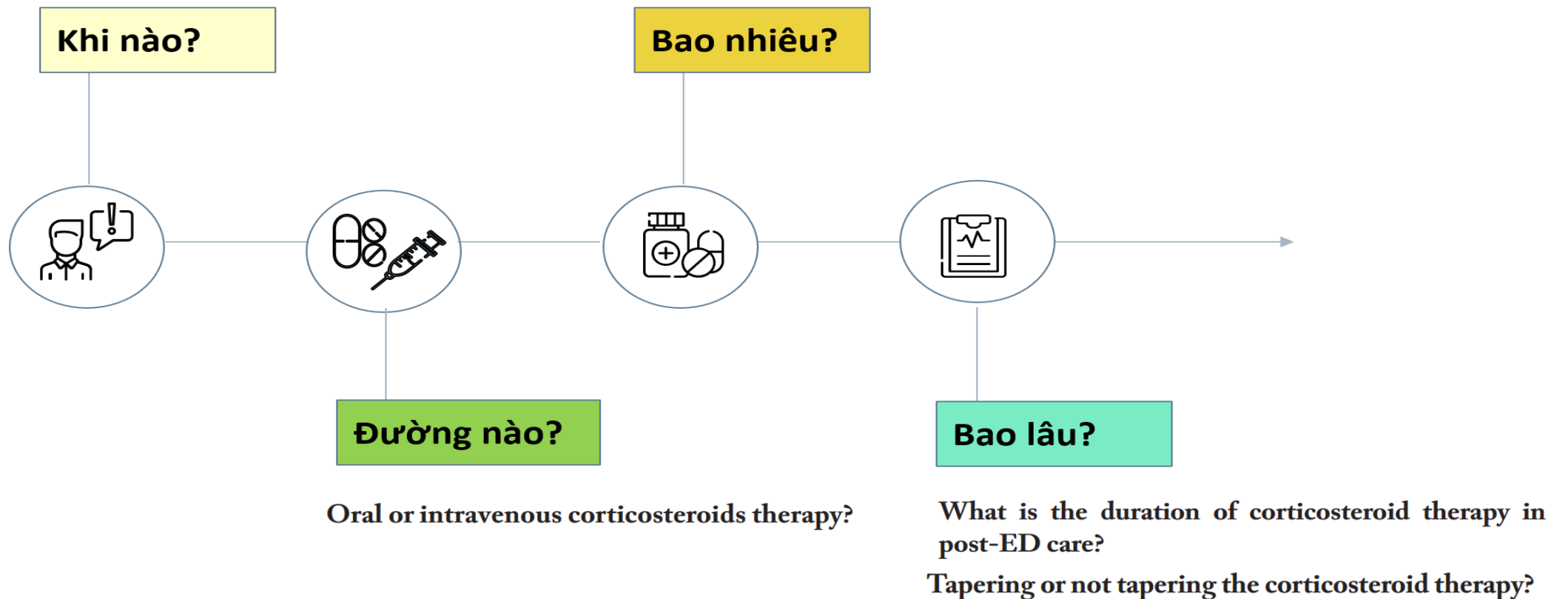
# SỬ DỤNG CORTICOSTEROID TRONG ĐỢT HEN CẤP

## Exacerbations of severe asthma: a focus on steroid therapy

Lorenza Spaggiari<sup>1</sup>, Giuseppina Bertorelli<sup>2</sup>, Erminia Ridolo<sup>2-3</sup>, Ilaria Morelli<sup>3</sup>,  
Loredana Guida<sup>3</sup>, Federica Pigna<sup>1</sup>, Andrea Ticinesi<sup>2-3</sup>, Antonio Nouvenne<sup>2-3</sup>, Loris Borghi<sup>2</sup>,  
Tiziana Mesch

**Corticosteroids in early treatment of acute severe asthma: to use or not to use?**

**High dose versus low dose of corticosteroids**



# CORTICOSTEORID TRONG ĐỢT CẤP: LỢI ÍCH PHÒNG NGỪA CƠN TÁI PHÁT

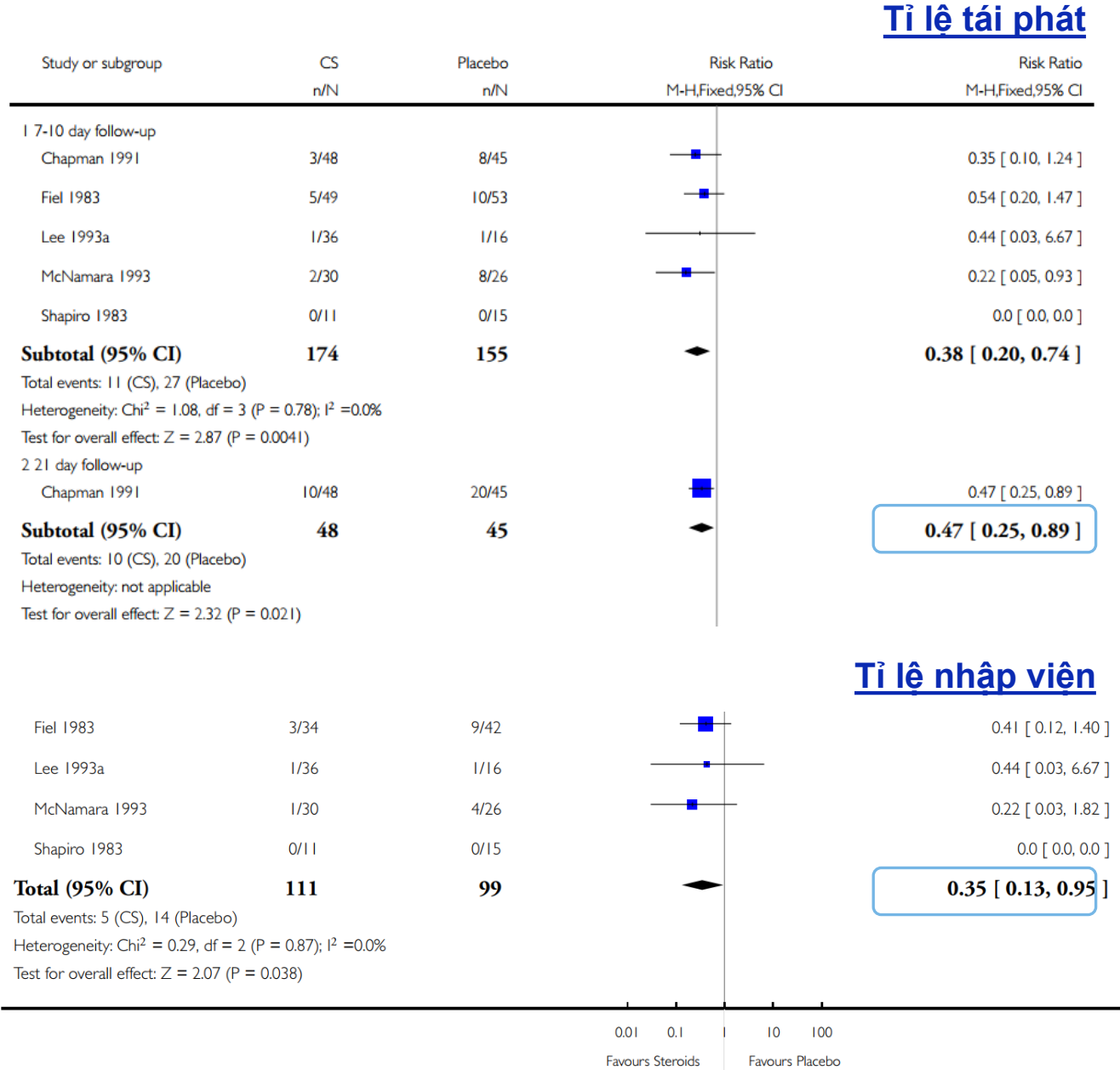
[Intervention Review]

## Corticosteroids for preventing relapse following acute exacerbations of asthma

Brian H Rowe<sup>1</sup>, Carol Spooner<sup>2</sup>, Francine Ducharme<sup>3</sup>, Jennifer Bretzlaff<sup>4</sup>, Gary Bota<sup>4</sup>



Corticosteroid đường toàn thân sau đợt cấp nhập cấp cứu giúp giảm 53% nguy cơ tái phát, 65% nguy cơ tái nhập viện và giảm nhu cầu sử dụng SABA với tỉ lệ biến cố bất lợi (AE) không tăng có ý nghĩa trong vòng 7-10 ngày đầu sau khi có đợt cấp.



# CORTICOSTEROID TOÀN THÂN TRONG ĐỢT HEN CẤP: ƯU TIÊN ĐƯỜNG UỐNG?

- **PK:** Prednison và methylprednisolone hấp thu rất nhanh và đạt được sinh khả năng dụng đường uống cao gần tương đương so với đường tĩnh mạch
- **Đường uống cho hiệu quả tương đương với đường tĩnh mạch**
- **Lý do đường uống ưu tiên:**
  - ✓ Dễ dùng, nhanh chóng (giảm thời gian chuẩn bị thuốc tiêm)
  - ✓ Ít xâm lấn và an toàn hơn
  - ✓ Giảm chi phí

| Drug                                      | ROA | Conc. | F (%)           | C <sub>max</sub> (μg/L/1mg dose) <sup>a</sup> | t <sub>max</sub> (h) | t <sub>1/2</sub> (h)    | V <sub>d</sub> (L) <sup>b</sup> |
|-------------------------------------------|-----|-------|-----------------|-----------------------------------------------|----------------------|-------------------------|---------------------------------|
| Prednisolone succinate                    | IV  | Total |                 |                                               |                      |                         | 26 ± 13                         |
| Prednisolone after prednisolone succinate | IV  | Total |                 |                                               |                      |                         |                                 |
| Prednisolone                              | PO  | Total | 99 ± 8          | 18.1 ± 5.5 (7.6–30.7)                         | 1.3 ± 0.7 (0.9–1.6)  | 3.2 ± 1.0 (2.7–4.1)     |                                 |
|                                           |     | Free  |                 | 4.3 ± 2.8 (3.4–5.2)                           | 1.5 ± 0.7 (1.4–1.5)  | 2.5 ± 1.0 (2.2–2.9)     |                                 |
| Prednisone                                | PO  | Total | 84 ± 13         | 2.4 ± 1.1 (2.2–2.5)                           | 2.6 ± 1.3 (2.5–2.8)  | 3.3 ± 1.3 (2.9–4.1)     |                                 |
| Methylprednisolone succinate              | IV  | Total |                 |                                               |                      | 0.25 ± 0.10 (0.07–0.37) | 24 ± 6 (23–25)                  |
| Methylprednisolone                        | PO  | Total | 88 ± 23 (82–91) | 8.2 ± 2.4 (4.6–10.4)                          | 2.1 ± 0.7 (1.5–3.1)  | 2.5 ± 1.2 (1.6–3.4)     |                                 |
| Dexamethasone sodium phosphate            | IV  | Total |                 |                                               |                      |                         | 3.6 ± 1.2                       |
| Dexamethasone                             | PO  | Total | 76 ± 10 (61–86) | 8.4 ± 3.6                                     | 1.5 (1.0–2.0)        | 4.0 ± 0.9               |                                 |

**Đường uống là lựa chọn ưu tiên trong hen cấp, ngoại trừ trường hợp bệnh nhân không thể uống (hôn mê, không thể nuốt, rối loạn hấp thu qua đường tiêu hóa hoặc đang thở máy)**

# CORTICOSTEROID TÍNH MẠCH: PHẢN VỆ DO TÁ DƯỢC TỪ ĐẠM SỮA BÒ

|                                                                                        |  |
|----------------------------------------------------------------------------------------|--|
| <b>B. THÔNG TIN VỀ PHẢN ỨNG CÓ HẠI (ADR)</b>                                           |  |
| 5. Ngày xuất hiện phản ứng: 11/5/2017                                                  |  |
| 7. Mô tả biểu hiện ADR: <i>Bong rộp da, sưng khớp, phát ban, ngứa</i>                  |  |
| 8. Các xét nghiệm liên quan đến phản ứng                                               |  |
| 9. Tiền sử (dùng, thay đổi, ngừng thuốc là, ngừng rượu, bệnh gan, bệnh thận...)        |  |
| 10. Cách xử trí phản ứng                                                               |  |
| 11. Mức độ nghiêm trọng của phản ứng                                                   |  |
| 12. Kết quả sau khi xử trí phản ứng                                                    |  |
| <b>C. THÔNG TIN VỀ THUỐC NGHI NGỜ GÂY ADR</b>                                          |  |
| 13. Thuốc (bên gốc và tên thương mại)                                                  |  |
| 14. Sau khi ngừng dùng thuốc bị nghi ngờ, phản ứng có được cải thiện không?            |  |
| 15. Tài sử dụng thuốc bị nghi ngờ có xuất hiện lại phản ứng không?                     |  |
| 16. Các thuốc dùng đồng thời (ngoại trừ các thuốc dùng điều trị khác phục hồi của ADR) |  |

**Phản vệ do tá dược lactose (nguồn gốc từ đạm sữa bò) trong các chế phẩm methylprednisolone**

## BỘ Y TẾ CỤC QUẢN LÝ DƯỢC

Số: 15466.../QLD-TT  
V/v cung cấp thông tin liên quan đến tính an toàn của thuốc tiêm methylprednisolon chứa thành phần tá dược lactose

## CỘNG HOÀ XÃ HỘI CHỦ NGHĨA VIỆT NAM Độc lập - Tự do - Hạnh phúc

Hà Nội, ngày 02... tháng 10... năm 2017

Kính gửi: - Sở Y tế các tỉnh, thành phố trực thuộc Trung ương;  
- Các bệnh viện, viện có giường bệnh trực thuộc Bộ Y tế.

Ngày 12/9/2017, Hội đồng Tư vấn cấp Giấy đăng ký lưu hành thuốc, nguyên liệu làm thuốc - Bộ Y tế đã họp xét duyệt đợt 159 - đối với thuốc trong nước và đợt 98 - đối với thuốc nước ngoài đã thống nhất cập nhật các thông tin về tính an toàn của: thuốc tiêm methylprednisolon chứa thành phần tá dược lactose.

rất khó để phân biệt liệu triệu chứng gặp ở bệnh nhân là phản ứng dị ứng mới do methylprednisolon có chứa lactose hay do tình trạng xấu đi của phản ứng dị ứng đang được điều trị bằng methylprednisolon. Dị ứng protein sữa bò ảnh hưởng đến một tỷ lệ nhỏ dân số (khoảng 3 trong số 100 người) và không nên nhầm lẫn với tình trạng không dung nạp lactose ở một số người. PRAC cũng khuyến cáo cách tốt nhất để hạn chế tối thiểu nguy cơ trên là loại bỏ protein sữa bò khỏi những chế phẩm này.

# CORTICOSTEROID TOÀN THÂN TRONG ĐỢT HEN CẤP: LIỀU DÙNG?

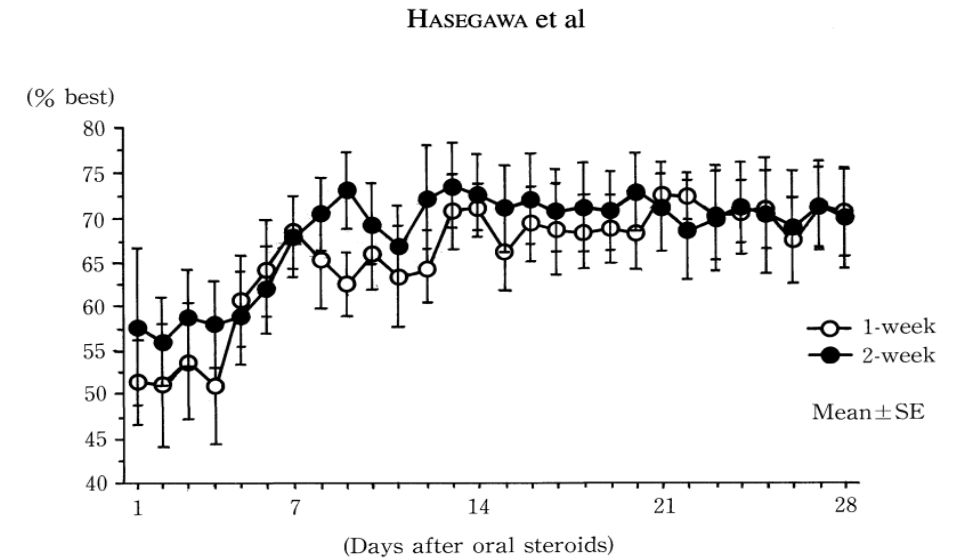
- OCS liều tương đương 50mg prednisolone/ngày (1mg/kg/ngày) vào buổi sáng = **40mg methylprednisolone/ngày** hoặc hydrocortison 200mg/ngày chia 2 lần <sup>1</sup>
- Trẻ em: 1mg/kg prednisolone (tối đa 40mg)
  - Liều cao  $\geq 100\text{mg}$  prednisolone/ngày hoặc tương đương không mang lại thêm lợi ích trong điều trị hen cấp, nhưng tiềm ẩn nhiều rủi ro về tác dụng phụ toàn thân của corticosteroid <sup>2</sup>

| Drug category             | Drug name               | Equivalent dose (mg) |
|---------------------------|-------------------------|----------------------|
| Short-term effects        | Hydrocortisone          | 20                   |
|                           | Cortisone               | 25                   |
|                           | Prednisone              | 5                    |
| Intermediate-term effects | Prednisolone            | 5                    |
|                           | Methylprednisolone      | 4                    |
| Long-term effects         | Triamcinolone acetonide | 4                    |
|                           | Betamethasone           | 0.60                 |
|                           | Dexamethasone           | 0.75                 |

*Dosage:* daily doses of OCS equivalent to 50 mg prednisolone as a single morning dose, or 200 mg hydrocortisone in divided doses, are typically used for adults. For children, a prednisolone dose of 1–2 mg/kg up to a maximum of 40 mg/day is suggested.<sup>685</sup>

# CORTICOSTEROID TOÀN THÂN TRONG ĐỢT HEN CẤP: THỜI GIAN DÙNG?

- Liệu trình **ngắn ngày 5-7 ngày** có hiệu quả tương đương với liệu trình 10-14 ngày<sup>1</sup>
- Xuống thang CS không cần thiết nếu liệu trình sử dụng không quá 2 tuần và/hoặc được nối tiếp bởi corticosteroid đường hít
  - Chú ý rằng kém tuân thủ điều trị OCS (thường gặp trên 50% BN sau đợt cấp xuất viện) là nguyên nhân chủ yếu dẫn đến tái phát cơn cấp khiến bệnh nhân phải tái nhập viện<sup>2</sup>



**Figure 1.** Changes over the course of time in PEF in the 1 week (○) and 2 week (●) course of oral prednisolone.

*Duration:* 5- and 7-day courses in adults have been found to be as effective as 10- and 14-day courses respectively (Evidence B).<sup>665,666</sup> and a 3–5-day course in children is usually considered sufficient for most.

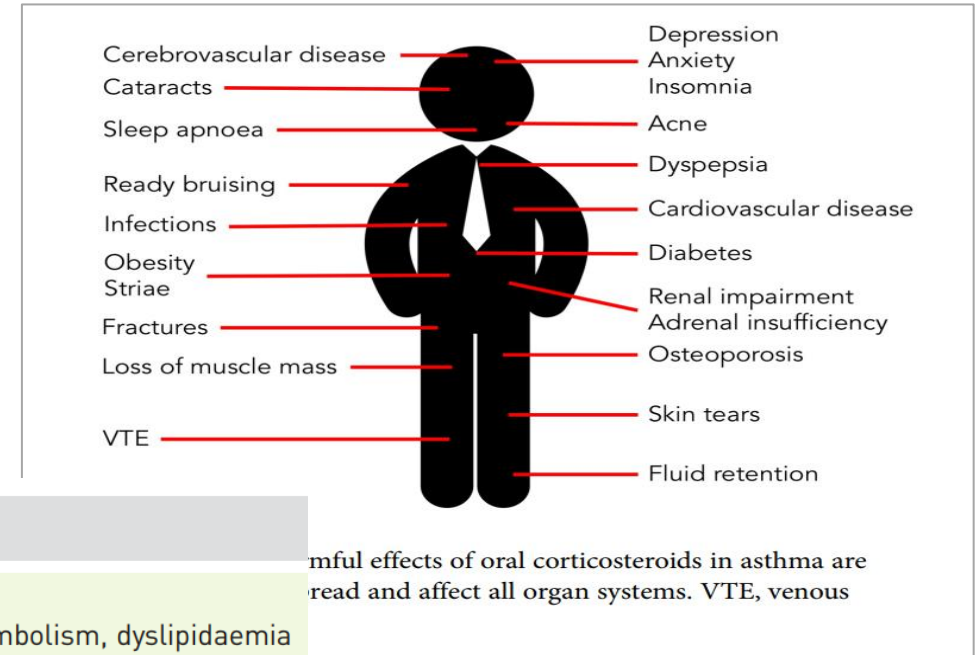
# LIỀU TRÌNH CORTICOSTEROID TOÀN THÂN NGẮN NGÀY: VẪN CẦN THẬN TRỌNG TÁC DỤNG PHỤ?

## Short-course systemic corticosteroids in asthma: striking the balance between efficacy and safety

David Price<sup>1,2</sup>, Mario Castro<sup>3</sup>, Arnaud Bourdin<sup>4</sup>, Sebastian Fucile<sup>5</sup> and Pablo Altman<sup>5</sup>

TABLE 1 Common adverse effects associated with systemic corticosteroids

|                            |                                                                                    |
|----------------------------|------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Ophthalmologic</b>      | Cataracts, glaucoma, central serous retinopathy                                    |
| <b>Cardiovascular</b>      | Heart failure, myocardial infarction, hypertension, thromboembolism, dyslipidaemia |
| <b>Musculoskeletal</b>     | Osteoporosis, fracture, osteopenia, myopathy                                       |
| <b>Psychiatric</b>         | Depression/anxiety, mood swings                                                    |
| <b>Sleep disorders</b>     | Sleep apnoea, sleep disturbances                                                   |
| <b>Infections</b>          | Pneumonia, sepsis                                                                  |
| <b>Endocrine</b>           | Type II diabetes, obesity, growth retardation                                      |
| <b>Other complications</b> | Renal impairment, adrenal suppression, gastrointestinal ulcers, skin changes       |



# LIỀU TRÌNH CORTICOSTEROID TOÀN THÂN NGẮN NGÀY: VẪN CẦN THẬN TRỌNG TÁC DỤNG PHỤ?

Journal of Asthma and Allergy

Dovepress  
open access to scientific and medical research

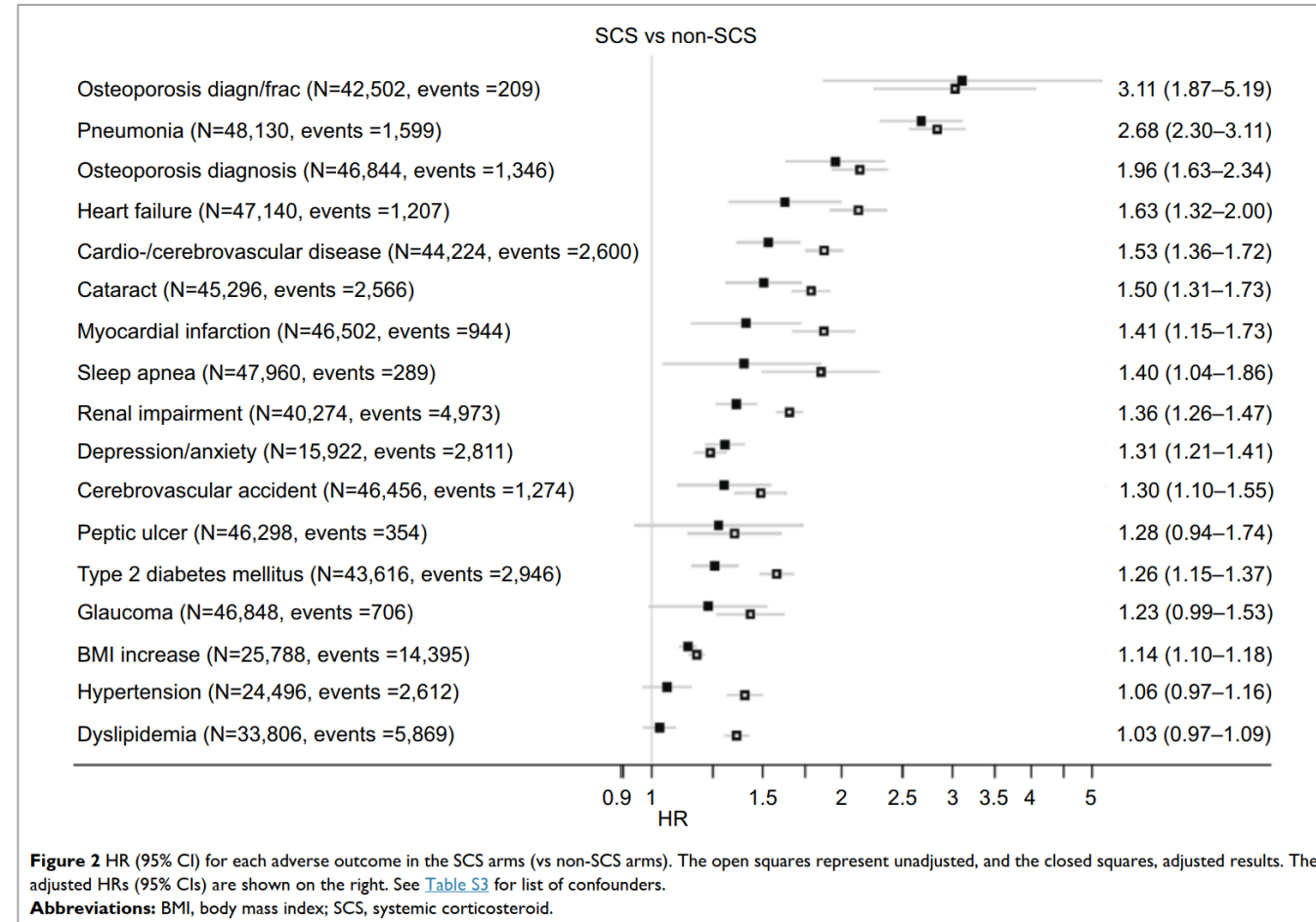
Open Access Full Text Article

ORIGINAL RESEARCH

## Adverse outcomes from initiation of systemic corticosteroids for asthma: long-term observational study

This article was published in the following Dove Press journal:  
Journal of Asthma and Allergy

- Sự tăng lên mỗi 5mg/ngày OCS làm tăng nguy cơ mỗi biến cố 21-70%
- Ngưỡng liều tích lũy corticosteroid toàn thân liên quan đến các biến cố bất lợi từ 1-2,5g, thậm chí 0,5-1g đối với một số biến cố (tương ứng 4 liệu trình OCS 5-7 ngày)



## Loãng xương và gãy xương do corticosteroid:

- nguy cơ gãy xương tăng cao theo liều tích lũy
  - liều hằng ngày > 5mg liên quan đến giảm mật độ xương
  - tỷ lệ gãy xương sườn và xương sống ở BN có dùng OCS là 42%
  - nguy cơ gãy xương tăng 1.9 lần sau 4 liệu trình OCS
- Ước chế tổng hợp osteocalcin (thông qua gen), làm mất cân bằng hoạt động tạo cốt bào, hủy cốt bào; chết tế bào theo chương trình...

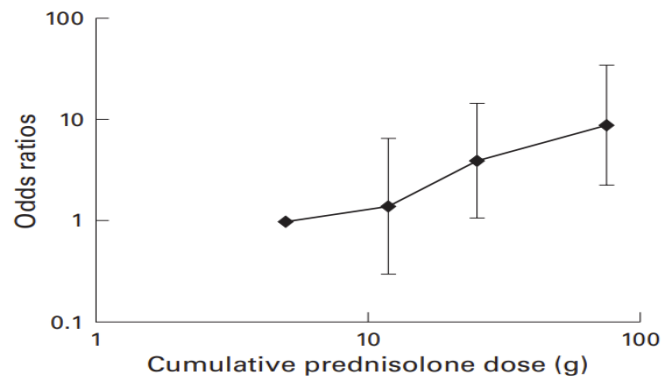
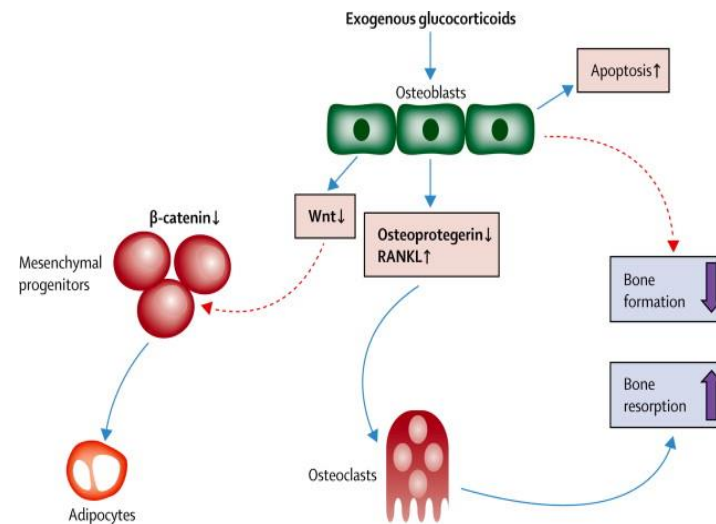


Figure 1 Adjusted odds ratios for vertebral fractures for the highest three cumulative prednisolone dose quartiles compared with the lowest dose quartile (plus 95% confidence intervals); n = 4, 4, 12 and 15 vertebral fractures per quartile, respectively.



**NGUY CƠ GÃY XƯƠNG  
TĂNG THEO LIỀU TÍCH LŨY  
CORTICOSTEROID TRONG ĐỜI**

### ***Optimize asthma treatment to minimize the risk of exacerbations and the adverse effects of OCS***

- OCS can be life-saving during severe asthma exacerbations, but there is increasing awareness of the risks of repeated courses.
- In adults, short-term adverse effects of OCS include sleep disturbance, increased appetite, reflux, mood changes,<sup>653</sup> sepsis, pneumonia, and thromboembolism.<sup>526</sup>
- In adults, even 4–5 lifetime courses of OCS are associated with a significantly increased dose-dependent risk of diabetes, cataract, heart failure, osteoporosis and several other conditions.<sup>309</sup>
- The need for OCS can be reduced by optimizing inhaled therapy, including attention to inhaler technique and adherence.
- For adults and adolescents, GINA Track 1 with ICS-formoterol as anti-inflammatory reliever reduces the risk of severe exacerbations requiring OCS compared with using a SABA reliever (see Box 3-12, p.65).



- **Giáo dục bệnh nhân tuân thủ thuốc kiểm soát và kỹ thuật dùng đúng thuốc hít đóng vai trò quan trọng trong hạn chế đợt cấp phải dùng corticosteroid uống (OCS)**

# Xu hướng kiểm soát sử dụng corticosteroid toàn thân trong điều trị hen tại các quốc gia phát triển

ORIGINAL ARTICLE



## Changes in oral corticosteroid use in asthma treatment—A 20-year Danish nationwide drug utilisation study

Inge Raadal Skov<sup>1,2</sup> | Daniel Pilsgaard Henriksen<sup>3</sup> | Hanne Madsen<sup>4</sup> | Anton Pottegård<sup>5</sup> | Jesper Rømhild Davidsen<sup>1,2</sup>

In conclusion, during 1999–2018, the annual prevalence of OCS use among adults aged 18–45 years with asthma in Denmark was almost 5%, and more frequent among women. Though the proportion of OCS users has increased slightly during this period, we observed **an interesting shift towards lower annual cumulative OCS exposure per individual**. We found that **high OCS use was rare and decreasing over time**. Awareness of such trends is crucial when evaluating the development in asthma management and informative for focused healthcare interventions to continuously improve prescribing practices towards OCS sparing strategies.

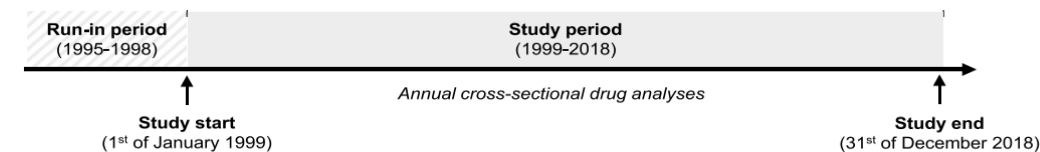
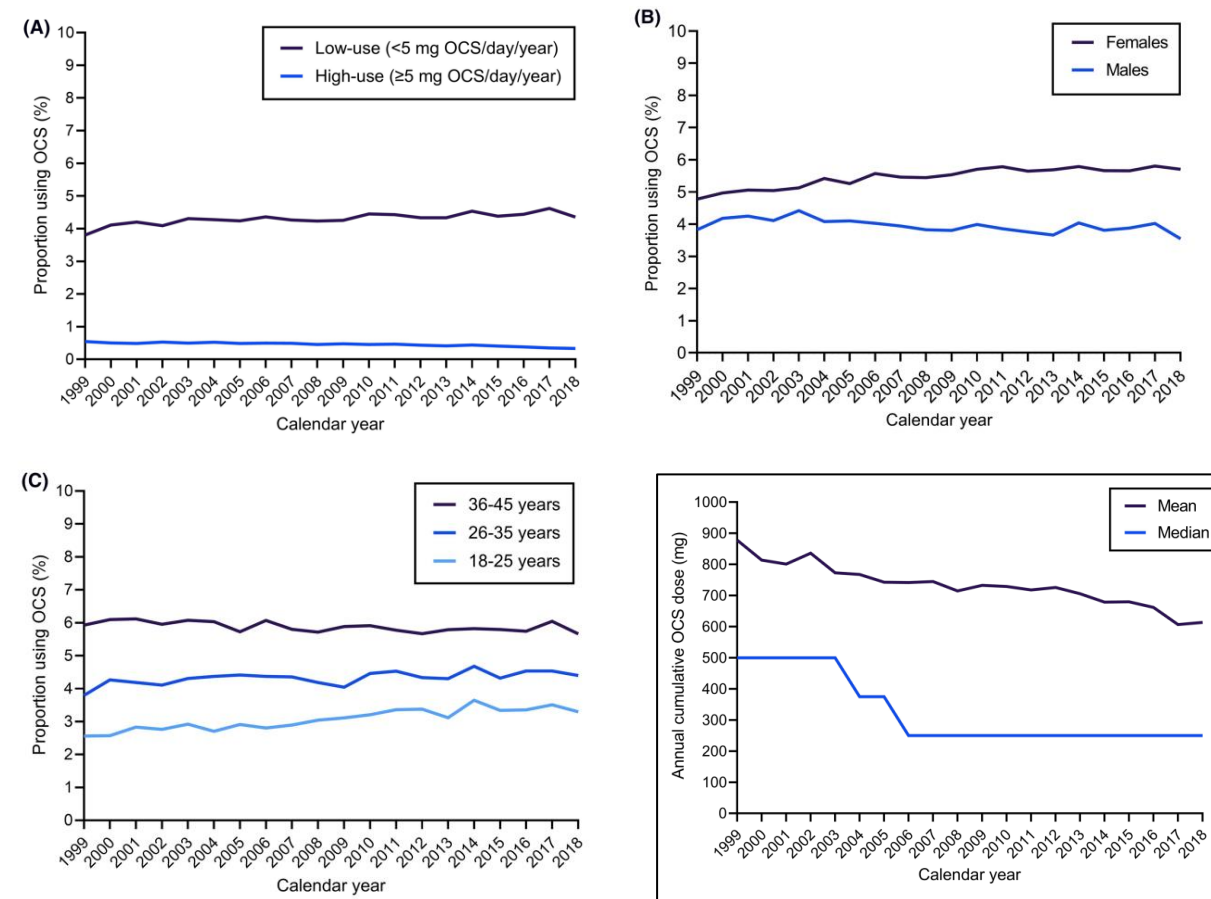


FIGURE 1 Study design and flow chart of the asthma population selection



# VAI TRÒ CỦA CORTICOSTEROID ĐƯỜNG HÍT TRONG ĐỢT HEN CẤP

Primary Care Respiratory Journal (2006) 15, 326–331



ELSEVIER

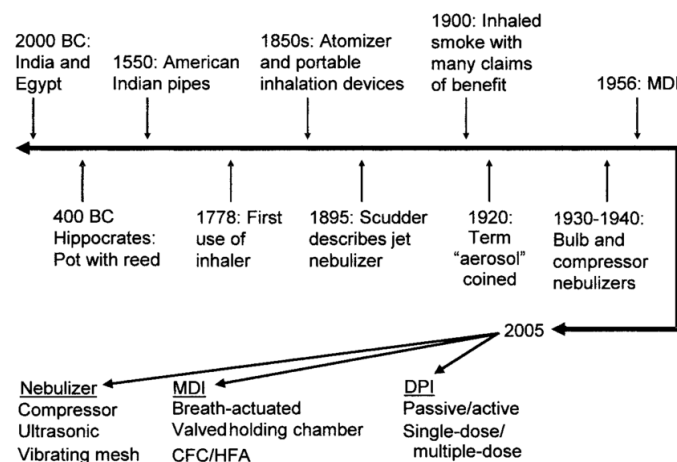
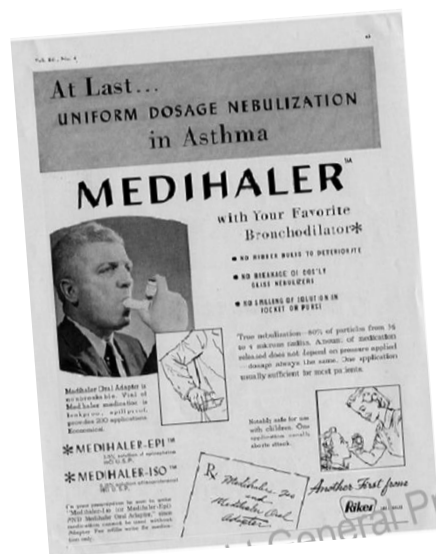
REVIEW

## A brief history of inhaled asthma therapy over the last fifty years

Graham Crompton

PRIMARY CARE  
RESPIRATORY  
JOURNAL

<http://intl.elsevierhealth.com/journals/pcrj/>



- **Thập niên 1970:** sự ra đời của CS đường hít (ICS) là bước chuyển quan trọng trong liệu pháp dùng thuốc điều trị hen: khu trú tác dụng kháng viêm ở đường thở, giảm TDP toàn thân

## Vị trí ICS trong đợt cấp

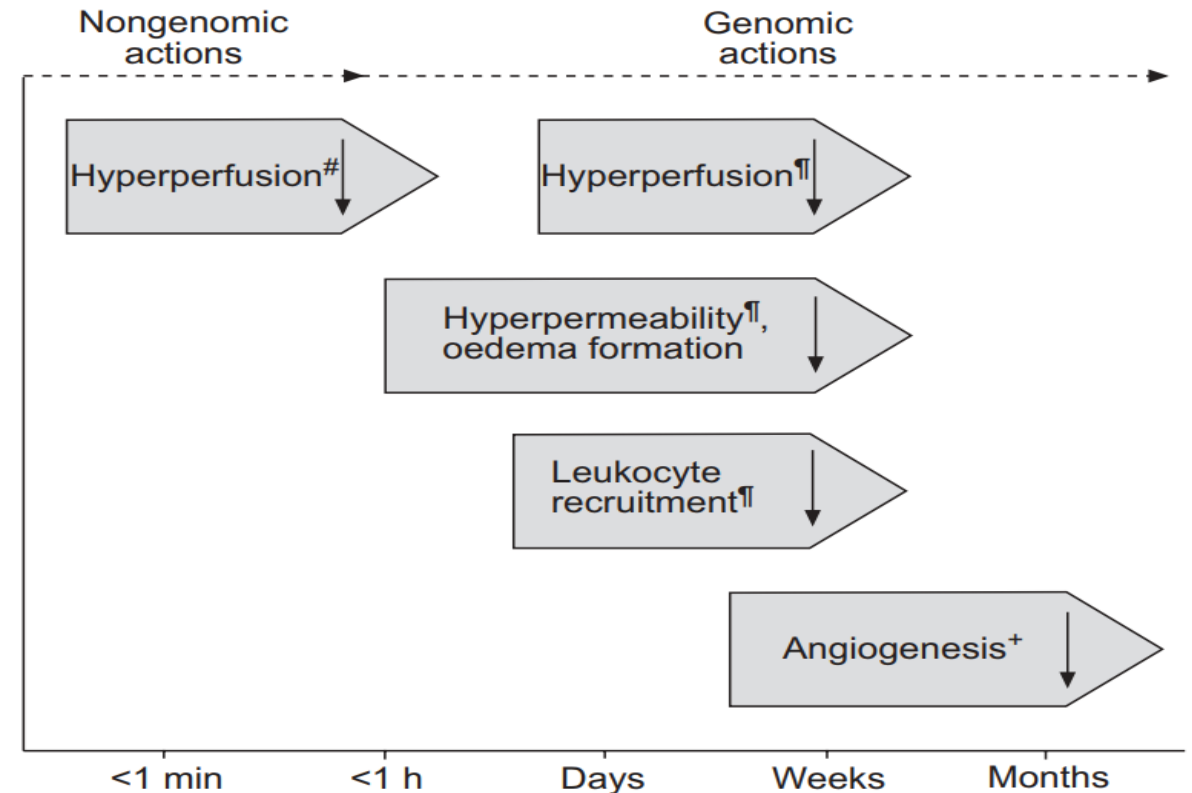
- ❖ Giảm nhập viện ở những bệnh nhân chưa dùng CS toàn thân
- ❖ Cải thiện các triệu chứng sớm hơn (phù nề, khó thở...)
- ❖ **Nhiều vấn đề lâm sàng còn tranh cãi và đang được nghiên cứu**

## Antiinflammatory Action of Glucocorticoids — New Mechanisms for Old Drugs

Turk Rhen, Ph.D., and John A. Cidlowski, Ph.D.

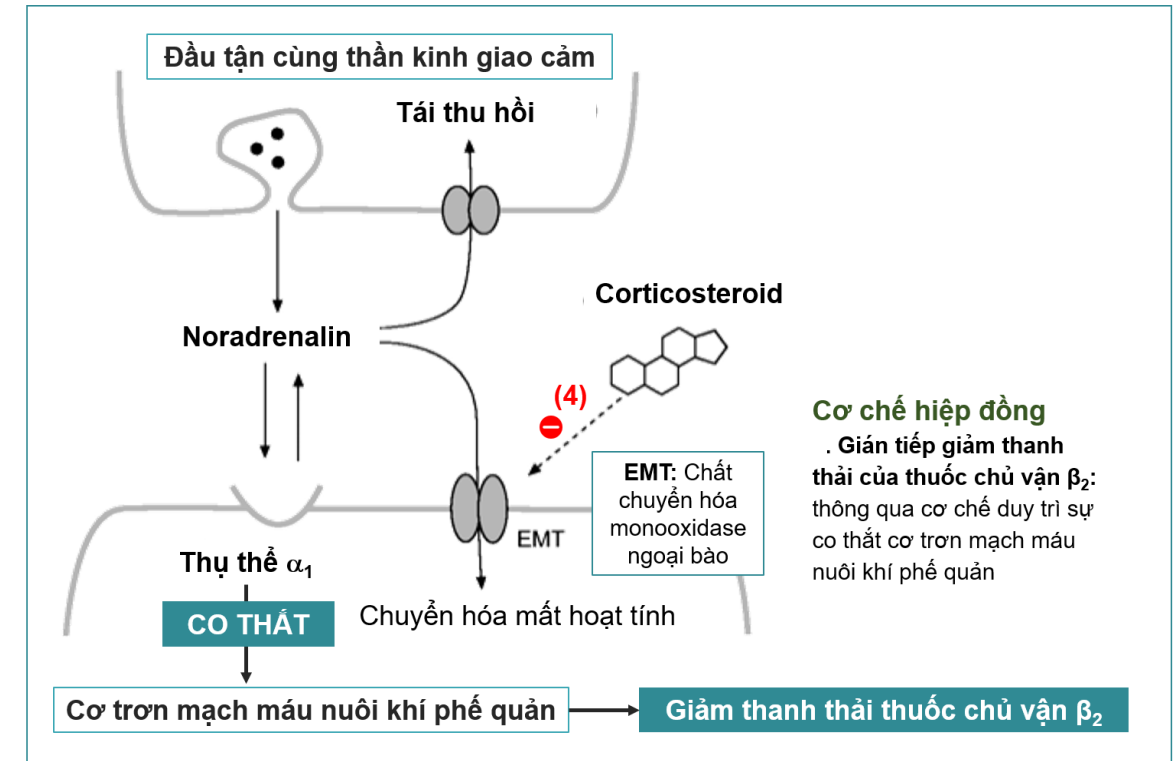
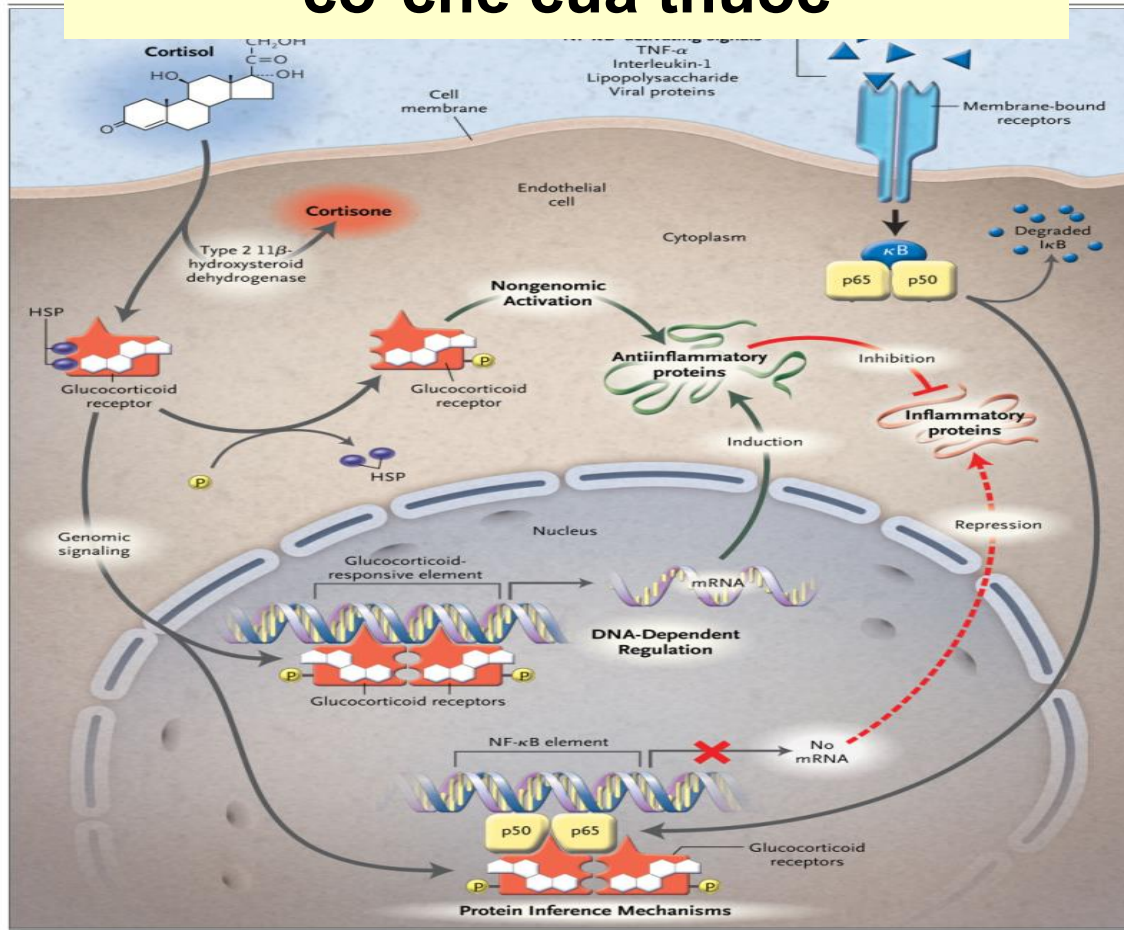
|                  | Genomic                                                                      | Non-genomic                |
|------------------|------------------------------------------------------------------------------|----------------------------|
| <b>Hiệu quả</b>  | ↓ Tăng tưới máu<br>↓ Tăng tính thấm<br>Giãn mạch<br>Ức chế huy động bạch cầu | ↓ Tăng tưới máu            |
| <b>Cơ chế</b>    | Điều biến biểu hiện gen                                                      | Ức chế phân hủy NE tại chỗ |
| <b>Khởi phát</b> | Chậm (vài giờ-vài ngày)                                                      | Nhanh (vài giây-vài phút)  |
| <b>Vị trí Rc</b> | Tế bào chất                                                                  | Màng tế bào                |

# NHỮNG TÁC DỤNG SỚM CỦA ICS LIỀU CAO TRONG CƠN HEN CẤP: CON ĐƯỜNG KHÔNG QUA GEN (NON-GENOMIC)



ICS duy trì tác dụng **co mạch của NE, giảm lưu lượng máu** trong đường thở từ đó **giảm sớm hiện tượng phù nề** ở bệnh nhân hen

# Tác dụng chống viêm kép của ICS trong đợt hen cấp: nhìn từ cơ chế của thuốc



Tác động chống viêm kép và cơ chế tác dụng sớm trên receptor màng tế bào giúp giải thích vai trò của ICS liều cao trong đợt cấp

## XỬ TRÍ ICS LIỀU CAO TRONG CẤP CỨU BỆNH NHÂN HEN CẤP

| Medication                                                    | Short-term change (1–2 weeks) for worsening asthma                                                                                                                                                                | Evidence level |
|---------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------|
| <b>Increase usual reliever:</b>                               |                                                                                                                                                                                                                   |                |
| Low-dose ICS-formoterol <sup>†</sup>                          | Increase frequency of as-needed low-dose ICS-formoterol (for patients prescribed this as-needed only, or with maintenance ICS-formoterol). <sup>†</sup> See Box 3-15 (p.80) for details of medications and doses. | A              |
| Short-acting beta <sub>2</sub> -agonist (SABA)                | Increase frequency of SABA use<br>For pMDI, add spacer                                                                                                                                                            | A<br>A         |
| Combination ICS-SABA                                          | Increase frequency of as-needed ICS-SABA <sup>#</sup> (see p.143)                                                                                                                                                 | B              |
| <b>Increase usual maintenance treatment:</b>                  |                                                                                                                                                                                                                   |                |
| Maintenance and reliever ICS-formoterol (MART) <sup>†</sup>   | Continue usual maintenance dose of ICS-formoterol and increase reliever ICS-formoterol as needed. <sup>†</sup> See Box 3-15 (p.80) for details.                                                                   | A              |
| Maintenance ICS with SABA as reliever                         | Consider quadrupling ICS dose.                                                                                                                                                                                    | B              |
| Maintenance ICS-formoterol with SABA as reliever <sup>†</sup> | Consider quadrupling maintenance ICS-formoterol. <sup>†</sup>                                                                                                                                                     | B              |
| Maintenance ICS plus other LABA with SABA as reliever         | Step up to higher dose formulation of ICS plus other LABA, if available<br>In adults, consider adding a separate ICS inhaler to quadruple ICS dose.                                                               | B<br>D         |

- ICS giờ đầu tiên **giảm được tỉ lệ nhập viện** ở bệnh nhân không dùng CS đường toàn thân
- Những bệnh nhân đã điều trị với ICS trước đó: **tăng liều ICS trong vòng 2-4 tuần**
- Những bệnh nhân chưa được điều trị với ICS trước đó: nên được **bắt đầu với ICS** và tránh sử dụng SABA kéo dài

## XỬ TRÍ ICS LIỀU CAO TRONG CẤP CỨU BỆNH NHÂN HEN CẤP

| Step                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               | Age (years)          | Medication and strength: mcg/inhalation via DPI* (delivered dose)                                                                                                   | Dosage with DPI<br>See below for dosage with pMDI*                                                   |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Steps 1–2 (AIR-only)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               | 6–11<br>12–17<br>≥18 | No evidence to date<br>Budesonide-formoterol 200/6 (160/4.5)<br>Budesonide-formoterol 200/6 (160/4.5)                                                               | 1 inhalation whenever needed                                                                         |
| Step 3 (MART)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      | 6–11<br>12–17<br>≥18 | Budesonide-formoterol 100/6 (80/4.5)<br>Budesonide-formoterol 200/6 (160/4.5)<br>Budesonide-formoterol 200/6 (160/4.5) or beclometasone-formoterol 100/6 (84.6/5.0) | 1 inhalation once or twice daily (once daily for children), plus 1 inhalation whenever needed        |
| Step 4 (MART)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      | 6–11<br>12–17<br>≥18 | Budesonide-formoterol 100/6 (80/4.5)<br>Budesonide-formoterol 200/6 (160/4.5)<br>Budesonide-formoterol 200/6 (160/4.5) or beclometasone-formoterol 100/6 (84.6/5.0) | 2 inhalations twice daily (1 inhalation twice daily for children), plus 1 inhalation whenever needed |
| Step 5 (MART)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      | 6–11<br>12–17<br>≥18 | Not recommended<br>Budesonide-formoterol 200/6 (160/4.5)<br>Budesonide-formoterol 200/6 (160/4.5) or beclometasone-formoterol 100/6 (84.6/5.0)                      | 2 inhalations twice daily, plus 1 inhalation whenever needed                                         |
| <p>*For prescribing AIR-only or MART with budesonide-formoterol via pressurized metered dose inhaler (pMDI), use an inhaler with <u>half</u> the strength of that for the relevant dry powder inhaler (DPI) shown above, and use <u>double</u> the numbers of doses shown above. For example, at Step 4 for a patient 12+ years, use budesonide-formoterol pMDI 100/3 mcg/inhalation metered dose; the patient takes 4 inhalations twice daily plus 2 inhalations whenever needed. For abbreviations, see p.21</p> |                      |                                                                                                                                                                     |                                                                                                      |

# SỬ DỤNG ICS TRÊN BỆNH NHÂN HEN CẤP SAU XUẤT VIỆN

## Box 4-5. Discharge management after hospital or emergency department care for asthma

### Medications

#### *Inhaled corticosteroid (ICS)-containing therapy*

Initiate ICS prior to discharge, if not previously prescribed. Maintenance-and-reliever therapy with ICS-formoterol (MART) is preferred as it reduces risk of future exacerbations compared with using a SABA reliever (see Box 3-15, p.80). For adults/adolescents, start at MART at Step 4 on discharge (Box 3-16, Box 3-15). If prescribing an ICS regimen with SABA reliever, step maintenance dose up for 2–4 weeks (Box 4-2, p.146). Emphasize good adherence.

#### *Oral corticosteroids (OCS)*

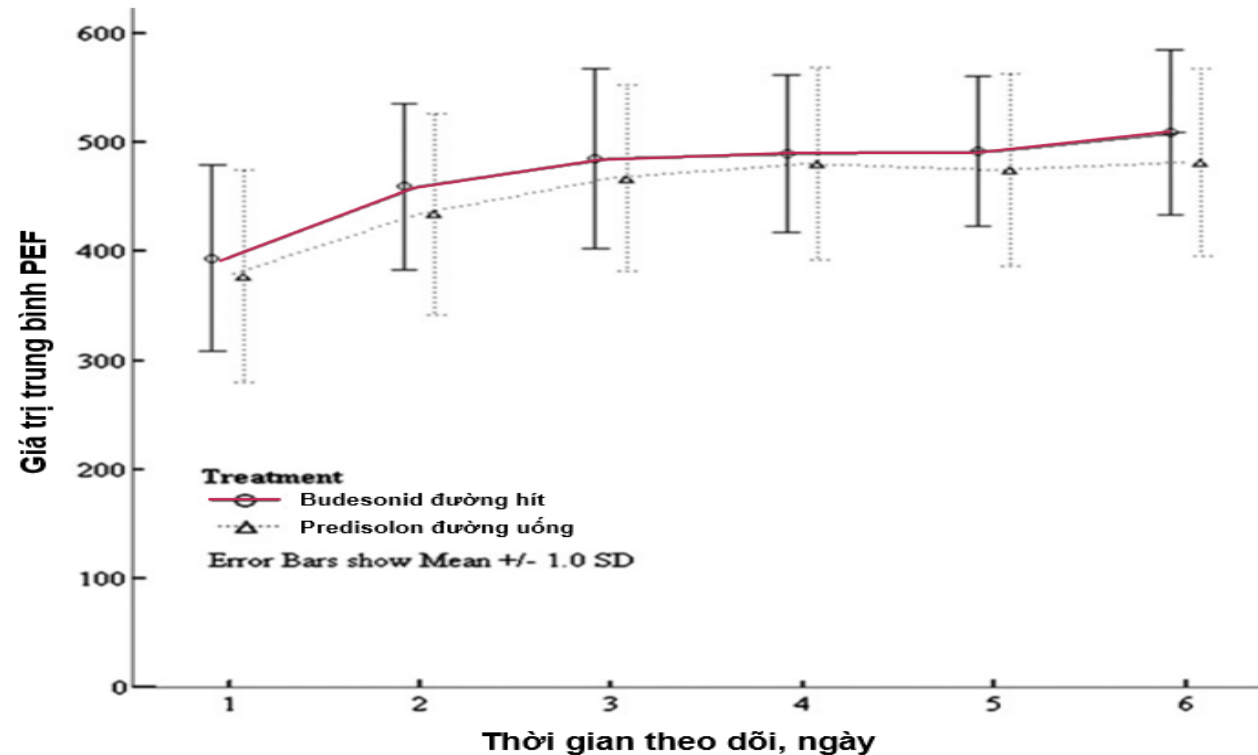
To reduce the risk of relapse, prescribe at least a 5–7 day course of OCS for adults (prednisolone or equivalent 40–50 mg/day) and 3–5 days for children (1–2 mg/kg/day to a maximum of 40 mg/day)<sup>717</sup> (Evidence A). Review progress before ceasing OCS. If the OCS is dexamethasone, treatment is only for total 1–2 days,<sup>686</sup> but if there is failure of resolution, or relapse of symptoms, consider switching to prednisolone.

#### *Reliever medication – return to as-needed rather than regular use*

Transfer patients back to **as-needed rather than regular reliever medication use**, with frequency based on symptomatic and objective improvement. Regular use of SABA for even 1–2 weeks leads to beta-receptor down-regulation, increased airway hyperresponsiveness and increased eosinophilic inflammation, with reduced bronchodilator response.<sup>587,718</sup> Ipratropium bromide, if used in the ED or hospital, may be quickly discontinued as it is unlikely to provide ongoing benefit. Patients prescribed ICS–formoterol as their reliever should return to this on discharge if SABA was substituted in ED or hospital.

- Khởi đầu ICS trước khi xuất viện
- ICS-formoterol giúp giảm tỉ lệ đợt cấp hen so với sử dụng SABA
- Người trưởng thành: khởi trị tương đương **budesonide/formoterol 160/4.5** hoặc **beclometason/formoterol 84.6/5.0**
- Duy trì **2-4 tuần** trước khi về lại liều duy trì
- Nhấn mạnh tầm quan trọng vấn đề **tuân thủ điều trị và kỹ thuật dùng thuốc hít** ở người bệnh
- OCS vẫn được khuyến cáo nối tiếp 5-7 ngày khi đã bắt đầu với ICS

## ICS THAY THẾ CHO OCS TRÊN BỆNH NHÂN ĐỢT CẤP MỨC ĐỘ NHẸ?



**Budesonid đường hít có hiệu quả tương đương với prednisolone uống và có thể là lựa chọn thay thế trên những bệnh nhân đợt cấp hen nhẹ- với nguy cơ kém dung nạp OCS**

# ICS THAY THẾ CHO OCS TRÊN BỆNH NHÂN ĐỢT CẤP MỨC ĐỘ NHẸ?

## Điều kiện cân nhắc

- Bệnh nhân vào đợt hen cấp ở **mức độ nhẹ** hoặc **dọa vào cơn cấp**
- Bệnh nhân có **chống chỉ định** với corticosteroid toàn thân

## Những trường hợp phải phối hợp OCS

- Bệnh nhân vào đợt hen cấp ở mức độ trung bình-nặng
- Bệnh nhân có tiền sử đợt hen cấp phải nhập viện/đã dùng OCS
- Bệnh nhân hen cấp có nguy cơ cao

# CORTICOSTEROID ĐƯỜNG HÍT (ICS) TRONG ĐỜI THỰC: LIỆU CÓ THỂ GIẢM GÁNH NẶNG SỬ DỤNG OCS TRONG ĐỢT CẤP?

COCHRANE CORNER

WILEY

## Increased inhaled corticosteroids for treating acute asthma exacerbations

### Key messages

- Increasing inhaled corticosteroids at acute asthma onset was unlikely to reduce need for oral steroids.
- A large trial with positive findings was excluded from this review due to non-blinding.
- Further work is needed to define whether a specific sub-group might benefit from this strategy.

Adherence to inhalers is suboptimal in practice.<sup>5</sup> In a US-based study of children aged 8–16 years with asthma, less than 1 in 10 children had good inhaler technique,<sup>6</sup> which may account for why increased ICS may be ineffective in an acute attack.

**Khởi đầu sớm chưa đạt được lợi ích đầy đủ trong việc giảm gánh nặng sử dụng OCS trong đợt cấp ở thời điểm hiện tại, một phần do sự tuân thủ thuốc đường hít**

# CORTICOSTEROID ĐƯỜNG HÍT (ICS) TRONG ĐỜI THỰC: LIỆU CÓ THỂ GIẢM GÁNH NẶNG SỬ DỤNG OCS TRONG ĐỢT CẤP?

[Intervention Review]

## **Early use of inhaled corticosteroids in the emergency department treatment of acute asthma**

Marcia L Edmonds<sup>1</sup>, Stephen J Milan<sup>2</sup>, Carlos A Camargo Jr<sup>3</sup>, Charles V Pollack<sup>4</sup>, Brian H Rowe<sup>5,6</sup>

- **ICS dùng sớm trong giờ đầu có triệu chứng** giảm nhập viện ở bệnh nhân hen cấp không dùng CS toàn thân
- **ICS có thể làm giảm nhập viện** khi được dùng cùng với OCS (còn tranh cãi)
- Chưa đủ bằng chứng để ủng hộ việc thay thế corticosteroid toàn thân bằng ICS trong kiểm soát cơn hen cấp

# LIỀU CAO ICS TRONG HEN CẤP: CÓ CẦN LO NGẠI TÍNH AN TOÀN CỦA THUỐC?

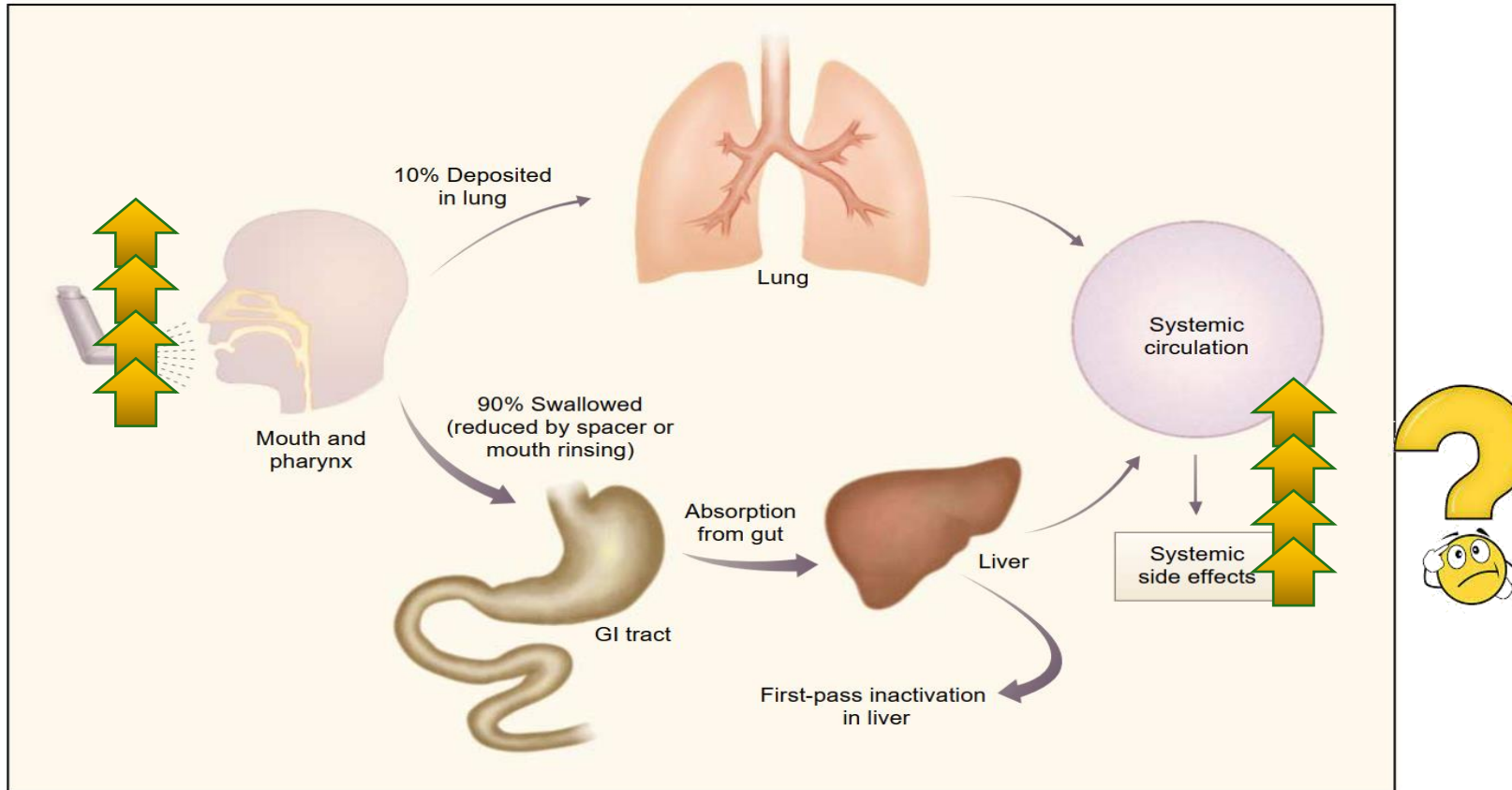


Figure 1. Pharmacokinetics of Inhaled Glucocorticoids.

These drugs reach the systemic circulation through either the gastrointestinal (GI) tract and liver (from the swallowed fraction) or the lung (from the inhaled fraction).

# LIỀU CAO ICS TRONG HEN CẤP: CÓ CẦN LO NGẠI TÍNH AN TOÀN CỦA THUỐC?

Send Orders for Reprints to [reprints@benthamscience.ae](mailto:reprints@benthamscience.ae)

*The Open Respiratory Medicine Journal*, 2014, 8, (Suppl 1: M2) 59-65

59

Open Access

## Systemic Effects of Inhaled Corticosteroids: An Overview

Dhruti Pandya<sup>1</sup>, Amar Puttanna<sup>\*1</sup> and Viswanatha Balagopal<sup>2</sup>



<sup>1</sup>*Department of Endocrinology, Walsall Manor Hospital, West Midlands, WS2 9PS, UK*

<sup>2</sup>*Department of Respiratory Medicine, Walsall Manor Hospital, Walsall, West Midlands, WS2 9PS, UK*

- So với fluticasone, budesonide ít gây phản ứng có hại toàn thân hơn
- Liều **cao hơn 400mcg/ngày** có nguy cơ thúc đẩy các tác dụng phụ toàn thân phụ thuộc liều của ICS (ảnh hưởng đến trục hạ đồi-tuyến yên-tuyến thượng thận, chuyển hóa xương, đường huyết và miễn dịch ...)

# LIỀU CAO ICS TRONG HEN CẤP: VAI TRÒ CỦA TƯ VẤN BỆNH NHÂN TRONG VIỆC GIẢM CÁC TÁC DỤNG PHỤ TẠI CHỖ

**Table 1: Local and systemic factors predisposing to candidiasis.<sup>4</sup>**

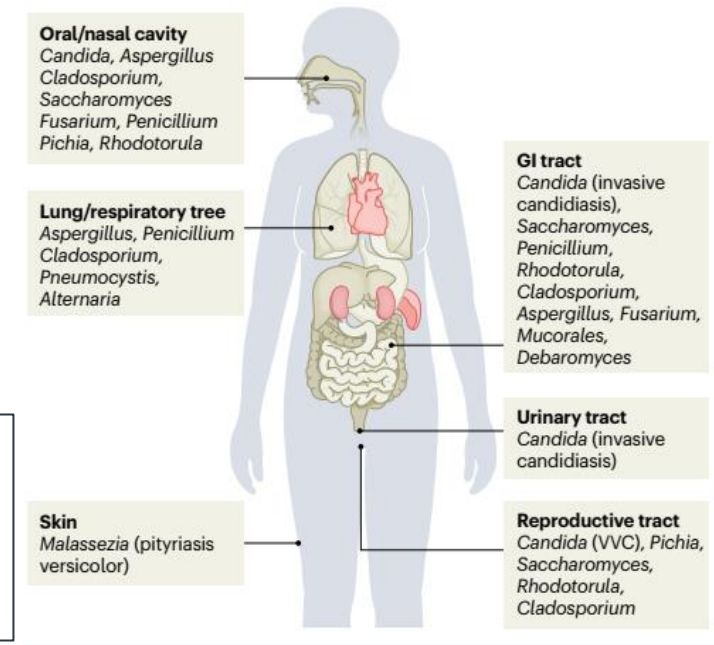
## Local factors

- ▶ Impaired local defence mechanisms
- ▶ Decreased saliva production
- ▶ Smoking
- ▶ Atrophic oral mucosa
- ▶ Topical medications – corticosteroids
- ▶ Mucosal diseases (oral lichen planus)
- ▶ Altered or immature oral flora
- ▶ Poor oral hygiene
- ▶ Dental prostheses

## Systemic factors

- ▶ Impaired systemic defence mechanisms
- ▶ Primary or secondary immunodeficiency
- ▶ Immunosuppressive medications
- ▶ Endocrine disorders – diabetes
- ▶ Malnutrition
- ▶ Congenital conditions
- ▶ Broad-spectrum antibiotic therapy

It is accepted that medications such as corticosteroids can have xerostomic effects, which predispose patients to oral candidiasis.<sup>10</sup> In retrospect, critical review of the patient's current list of medications, which included a corticosteroid inhaler and an antihistamine, should have led to the inclusion of candidiasis in the differential diagnosis.



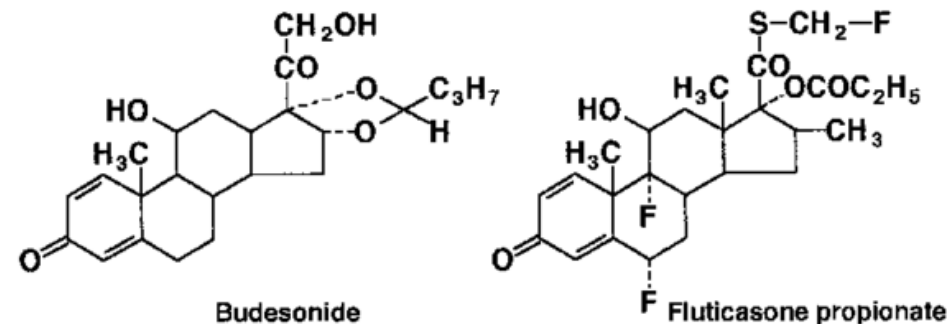
- Khai thác tiền sử gặp các tác dụng phụ của ICS trên bệnh nhân
- Đánh giá các yếu tố nguy cơ nhiễm nấm liên quan đến ICS (tuổi cao, giảm miễn dịch...)
- Hướng dẫn bệnh nhân súc họng, vệ sinh buồng đệm... để giảm nguy cơ nấm hầu họng

# LIỀU CAO ICS TRONG HEN CẤP: VAI TRÒ CỦA TƯ VẤN BỆNH NHÂN TRONG VIỆC GIẢM CÁC TÁC DỤNG PHỤ TẠI CHỖ

- Nguy cơ viêm phổi tăng theo liều ICS
  - Liều thấp: OR = 1.6
  - Liều cao: OR = 1.96
- Nguy cơ viêm phổi khác nhau giữa các loại ICS

## Trong nghiên cứu PATHOS

- Fluticason/Salmeterol: **10,4-11,8** ca VP/100 BN-năm
- Budesonid/formoterol: **6,0-6,4** ca VP/100 BN-năm



**Sự khác nhau về đặc tính PKPD của 2 hoạt chất**

**PD: Tiềm lực ức chế miễn dịch tại chỗ**  
**fluticason > budesonid**

**PK: Fluticason có cấu trúc thân dầu hơn**  
**tích lũy lâu hơn → kéo dài thời gian ức chế MD**

# KẾT LUẬN

- **Corticosteroid toàn thân là điều trị nền tảng** trong hen cấp. Sử dụng tối ưu để giảm thiểu nguy cơ tái phát và hạn chế các tác dụng phụ toàn thân là rất quan trọng.
- **Corticosteroid đường hít là bước tiến quan trọng** trong điều trị hen cấp. Phối hợp sớm ICS liều cao trong hen cấp giúp cải thiện nhanh triệu chứng, chức năng phổi và có tiềm năng giảm nhu cầu sử dụng CS toàn thân.
- **Việc lựa chọn phác đồ điều trị cần cá thể hóa** lợi ích và nguy cơ từng bệnh nhân và nhận mạnh vai trò của **tuân thủ điều trị** sau đợt cấp xuất viện.