



HỘI NGHỊ THƯỜNG NIÊN LIÊN CHI HỘI HÔ HẤP TP.HCM HCMC RESPIRATORY SOCIETY ANNUAL CONGRESS

2024

TỐI ƯU HOÁ ĐIỀU TRỊ COPD DỰA TRÊN BẰNG CHỨNG KHOA HỌC PHẦN TỬ

PGS.TS.BS. Lê Tiến Dũng

Phó Chủ Tịch LCH Hô Hấp TP.HCM

Được hỗ trợ bởi AstraZeneca cho mục đích cập nhật và giáo dục y khoa

Nội dung



Thực trạng kiểm soát COPD

Lựa chọn liệu pháp điều trị phù hợp

Từ bằng chứng khoa học phân tử...

... đến hiệu quả điều trị trên lâm sàng

Thực trạng kiểm soát COPD



4.2%

Tỉ lệ mắc COPD
Ở dân số Việt Nam từ 40 tuổi trở lên*

COPD là nguyên nhân
gây tử vong
hàng thứ 4
ở Việt Nam¹

Bệnh nhân COPD ở Việt Nam

~46% Bệnh nhân đã có đợt cấp
trong năm qua^{2*}

*Khảo sát được thực hiện trên 9 quốc gia Châu Á
(bao gồm Việt Nam)

Chỉ

1

Đợt cấp trung bình tăng **21%**
nguy cơ nhập viện³

22% bệnh nhân



Tử vong trong vòng 1 năm
Sau đợt cấp nhập viện đầu tiên⁴

* National prevalence survey of chronic obstructive pulmonary disease in Viet Nam. 42nd Union World Congress on Lung Health 2011

1. Top 10 causes of total number of deaths in 2019 and percent change 2009–2019, all ages combined. Link: <https://www.healthdata.org/Vietnam>;

2. Lim. (2015). Impact of chronic obstructive pulmonary disease (COPD) in the Asia-Pacific region: the EPIC Asia population-based survey. Asia Pacific family medicine, 14(1), 1-11.

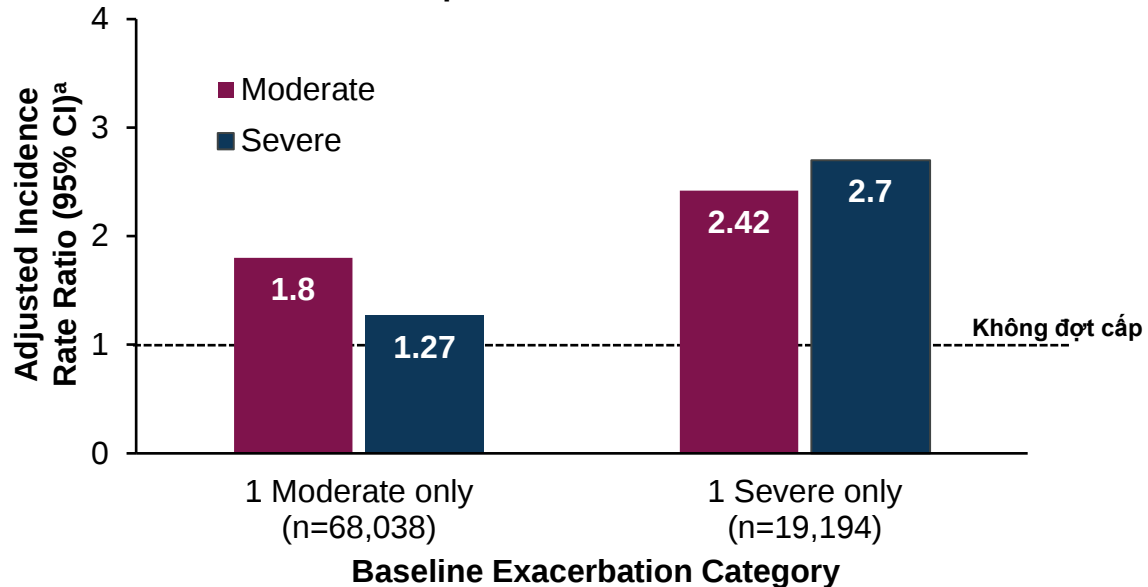
3. Rothnie et al. Am J Respir Crit Care Med 2018; 198(4): 464–471; 5. Ho T-W, et al., 2014;9(12):3114866

Mỗi đợt cấp COPD có thể làm TĂNG nguy cơ và thúc đẩy các đợt cấp trong tương lai

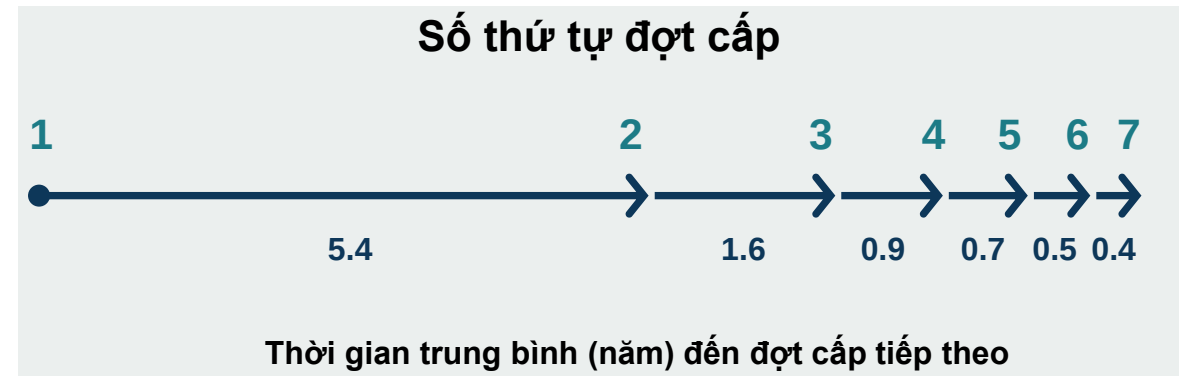


Tiền sử đợt cấp là yếu tố dự đoán mạnh nhất nguy cơ đợt cấp trong tương lai¹

Incidence rate ratio (IRR) of moderate and severe exacerbations during follow-up vs no exacerbations at baseline¹

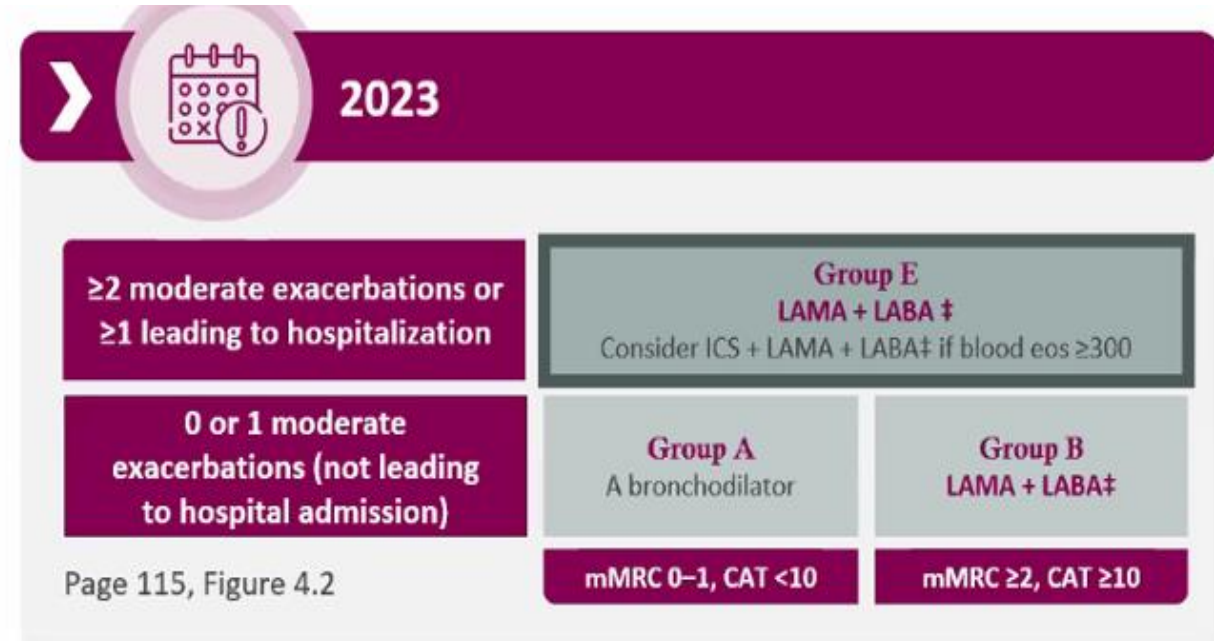


Sau đợt cấp nặng đầu tiên, thời gian giữa các đợt cấp sau ngắn lại^{2,b}



^aAdjusted for all baseline characteristics; ^bAdjusted for age, sex, calendar time (cohort entry prior to 2000), and the modified Chronic Disease Score divided in quartiles with a fifth category to account for patients with no or partial medication information in the year prior to cohort entry.
1. Whittaker H, Rubino A, Müllerová H, et al. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2022;17:427-437; 2. Suissa S et al. *Thorax*. 2012;67:957-963.

Phân nhóm bệnh nhân từ “ABCD” thành “ABE”



→ Nhấn mạnh vai trò của ĐỢT CẤP trong việc lựa chọn điều trị

Yếu tố cân nhắc khởi đầu điều trị với liệu pháp chứa ICS



RẤT ỦNG HỘ

Tiền sử đợt kịch phát COPD nhập viện[#]
≥ 2 đợt kịch phát COPD trung bình/năm[#]
Eosinophil máu ≥ 300 TB/μL
Tiền sử, hoặc đồng mắc Hen

ỦNG HỘ

1 đợt kịch phát COPD trung bình/năm[#]
Eosinophil máu 100 đến < 300 TB/μL

KHÔNG ỦNG HỘ

Biến cố viêm phổi lặp lại
Eosinophil máu < 100 TB/μL
Tiền sử nhiễm khuẩn mycobacterial

[#]despite appropriate long-acting bronchodilator maintenance therapy (see Table 3.4 and Figure 4.3 for recommendations);

*note that blood eosinophils should be seen as a continuum; quoted values represent approximate cut-points; eosinophil counts are likely to fluctuate.

Adapted from & reproduced with permission of the © ERS 2019: *European Respiratory Journal* 52 (6) 1801219; DOI: 10.1183/13993003.01219-2018 Published 13 December 2018



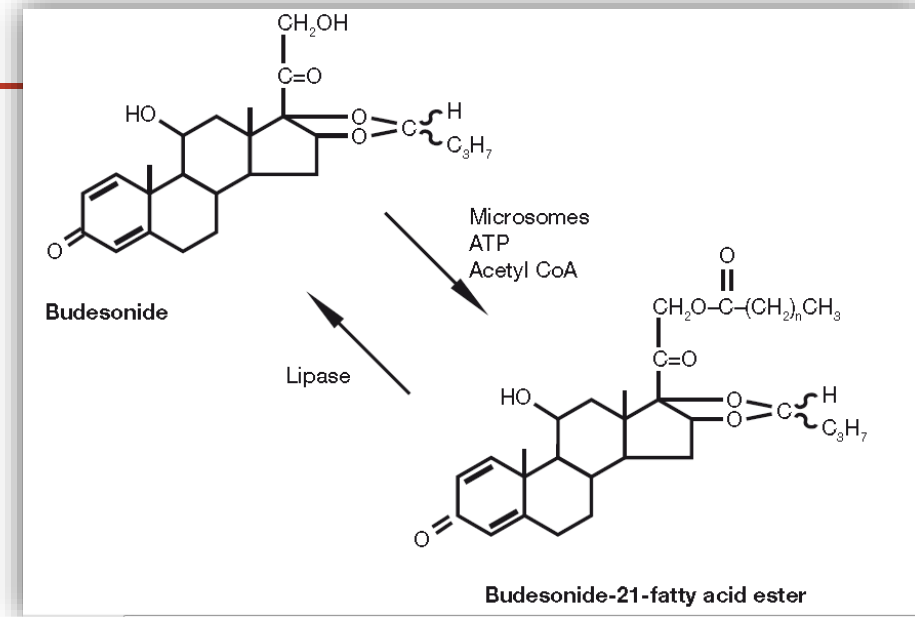
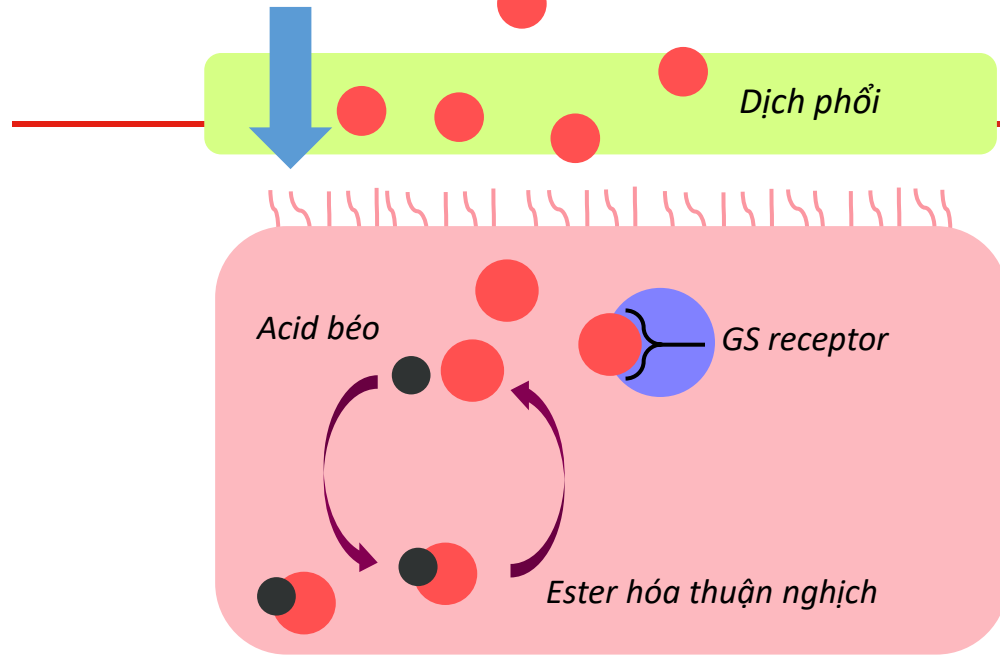
Đặc điểm PK/PD làm tăng hiệu quả kháng viêm của ICS



Đặc điểm PK/PD	Budesonide	Fluticasone
Kích thước hạt nhỏ < 5 μm (lắng đọng ở phế quản nhỏ hơn)	++	+
Thời gian hấp thu từ lòng phế quản vào thành phế quản	1,8 giờ	4,9 giờ
Khả năng ester hóa với lipid (kéo dài th.gian lưu tại phổi)	Có	Không

Budesonide lưu tại mô đường dẫn khí nhỏ nhanh hơn và lâu hơn

Budesonide kéo dài thời gian lưu trú tại mô phổi



Budesonide tham gia tạo liên kết ester hóa với acid béo tại mô phổi

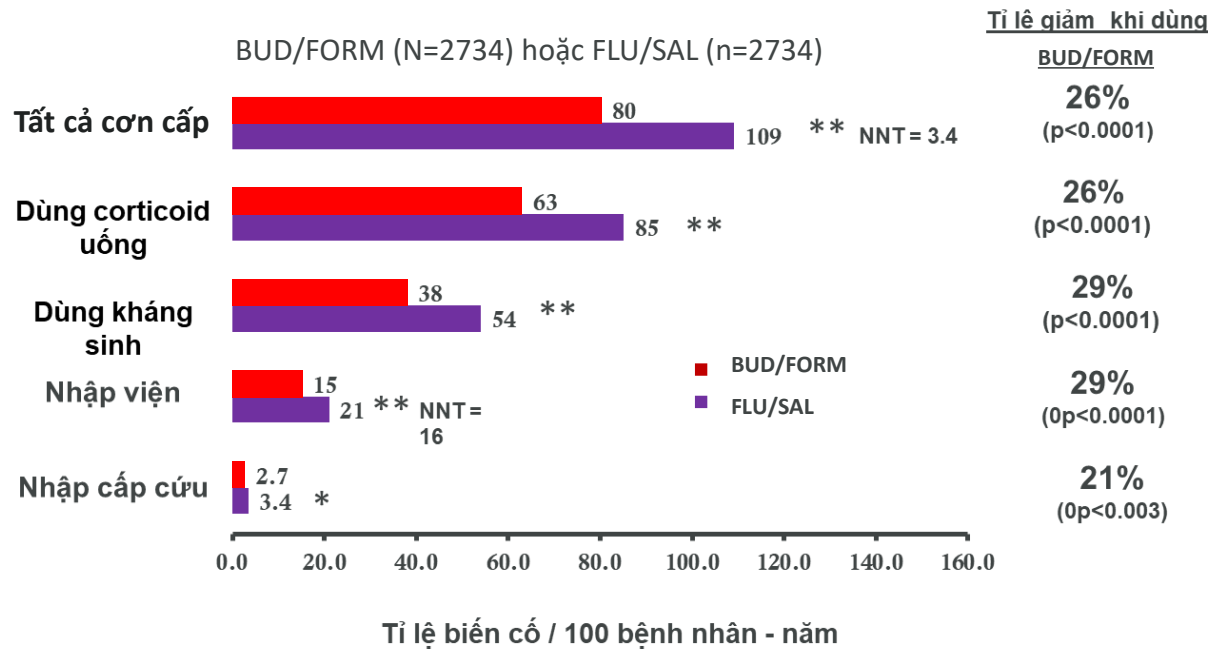
Budesonide ester hóa khi bất hoạt tạo thành kho dự trữ budesonide tại mô phổi

Kéo dài thời gian lưu trú và tác dụng tại phổi

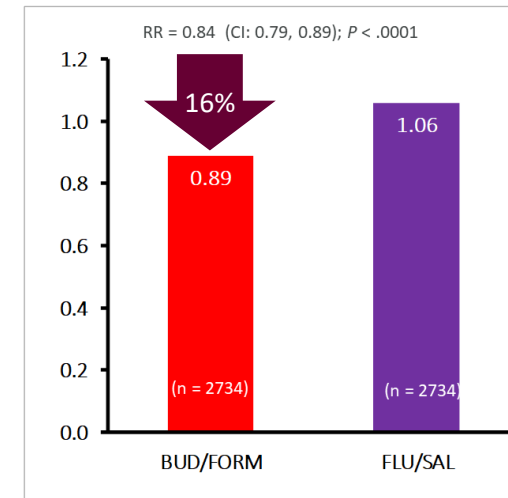
Budesonide

1. Miller-Larsson A et al. *Drug Metab Dispos* 1998; 26: 623–630;
2. Maassen van den Brink KI et al. *Br J Clin Pharmacol* 2008; 66: 27–35;
3. Tunek A et al. *Drug Metab Dispos* 1997; 25: 1311–1317.

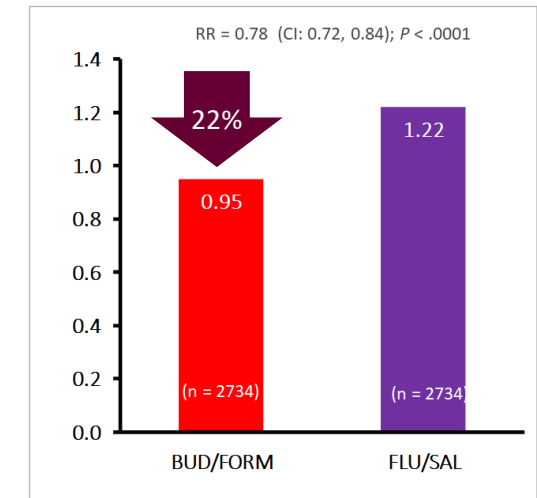
BUD/FORM cho hiệu quả giảm đợt cấp và giảm nhu cầu dùng thêm thuốc giãn phế quản tốt hơn ở nhóm Flu/Sal



Dùng thêm LAMA (Tiotropium bromide) /BN-năm



Dùng thêm SABA / BN-năm



**p<0.0001; *P=0.0003 for difference. CI, confidence intervals; BUD/FOR, budesonide/formoterol; FLU/SAL, fluticasone/salmeterol

Đặc điểm PK/PD làm tăng tính an toàn của ICS

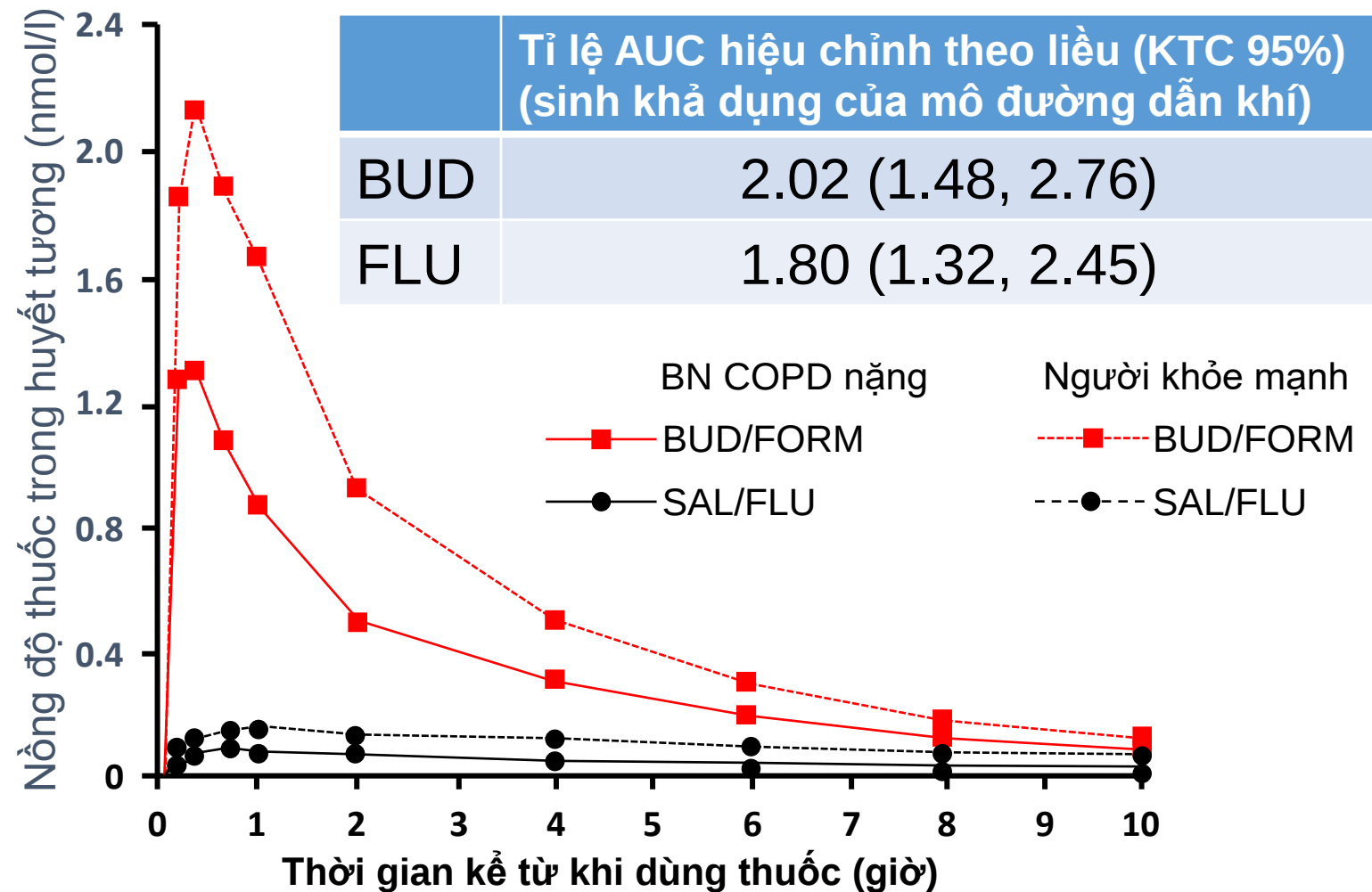
ĐẶC ĐIỂM PK/PD	BUD	FLU
Tồn lưu ở vùng hầu họng	Thấp hơn	
Đào thải khỏi tuần hoàn nhanh (thời gian bán hủy; $t_{1/2}$, giờ)	2,8	14,4
Ái lực với thụ thể gluco-corticoid	935	1800
Tính tan trong mỡ	1	3,2
Tính tan trong nước - dịch phế quản: $\mu\text{g/ml}$	16	0,14

Hấp thu và thải trừ ICS ở bệnh nhân COPD



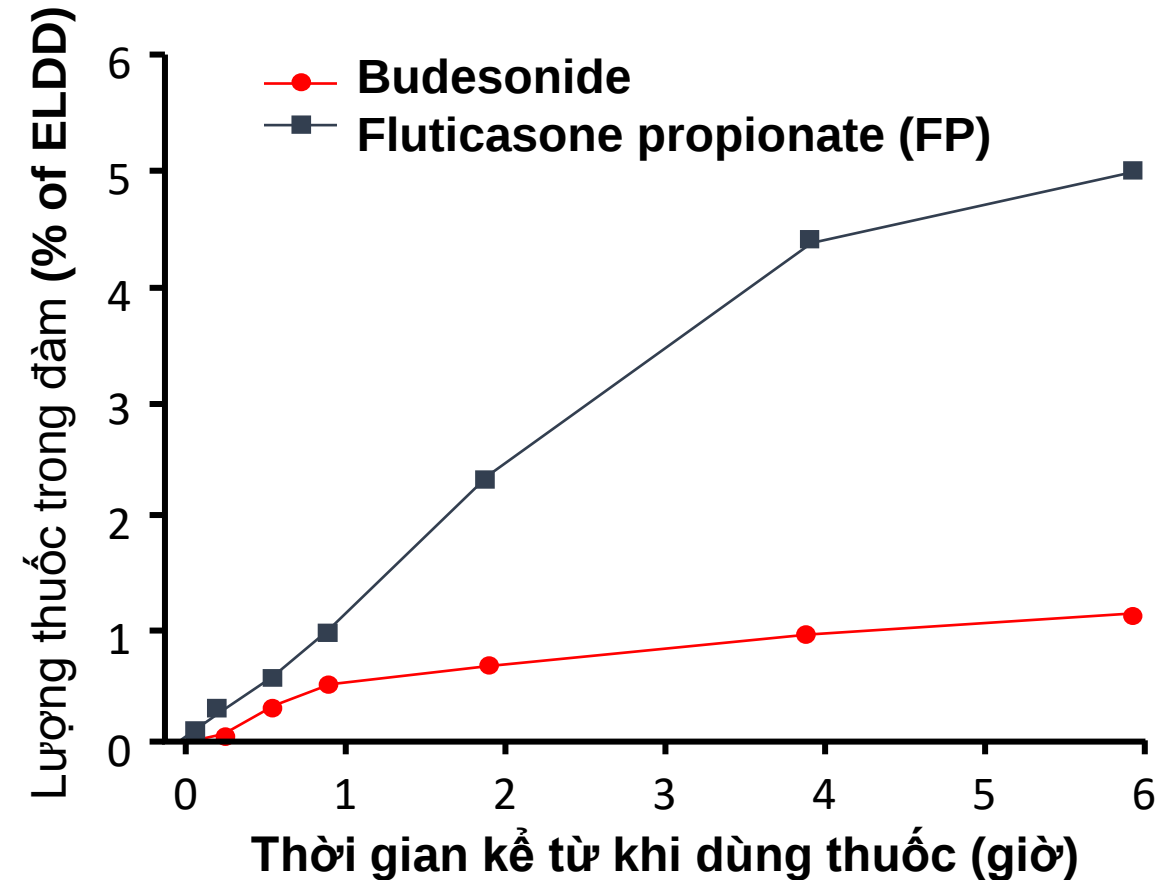
- Nghiên cứu ngẫu nhiên, mù đôi, bắt chéo trên 28 bệnh nhân COPD nặng và 27 người khỏe mạnh
- 2 nhóm điều trị:
 - BUD/FORM (400/12 µg 1 hít)
 - FLU/SAL (500/50 µg 1 hít)
- Nồng độ ICS được đo:
 - 10 giờ trong huyết tương
 - 6 giờ trong lượng đàm thải ra

Nồng độ Budesonide và Fluticasone trong huyết tương sau 10 giờ ở bệnh nhân COPD nặng



Lượng thuốc trong đàm giữa Fluticasone và Budesonide

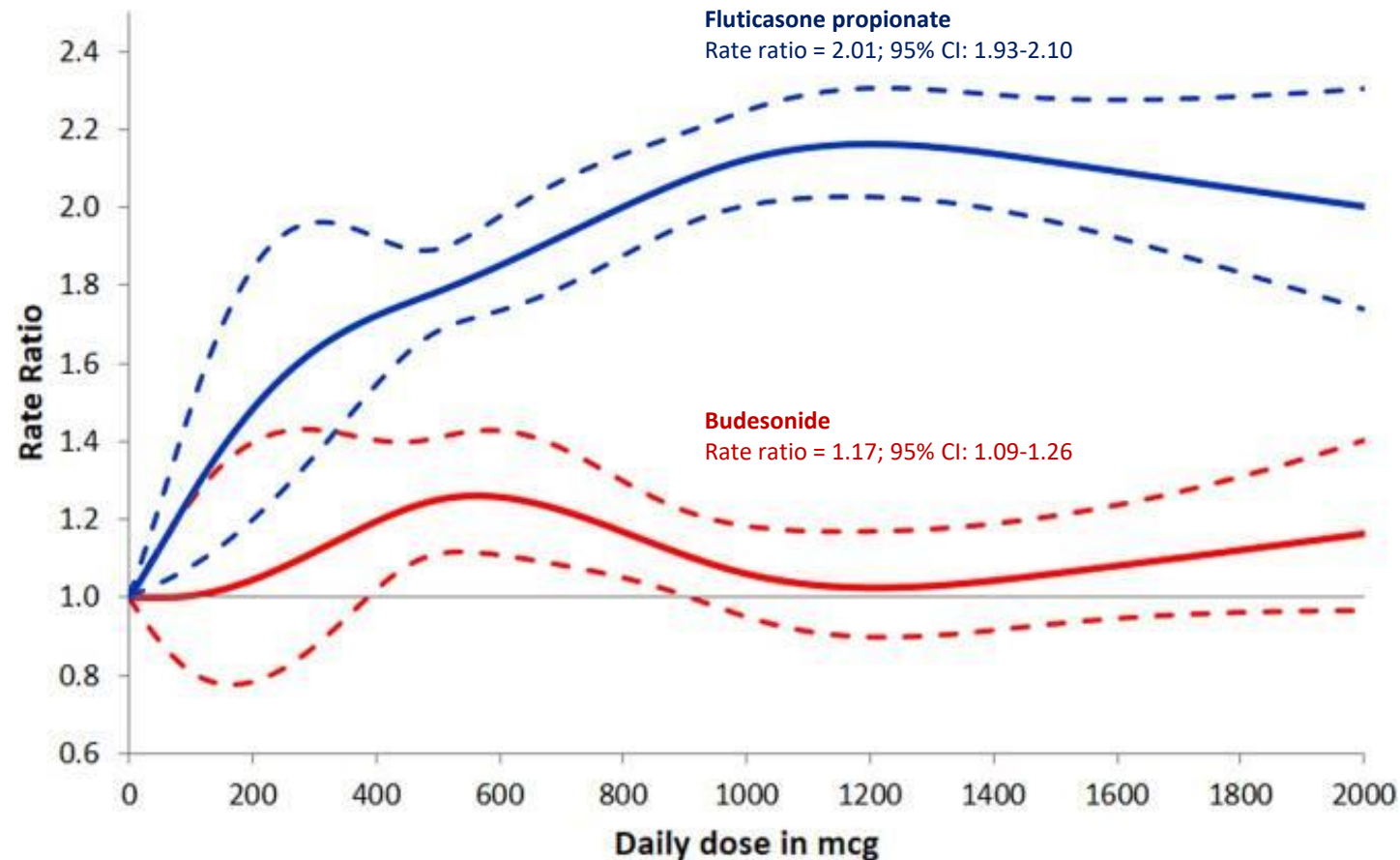
Khác biệt về lượng thuốc được khạc ra đàm giữa FP và Bud: 5.21; KTC 95%: 1.72–15.8



Nguy cơ viêm phổi trên bệnh nhân COPD có dùng ICS

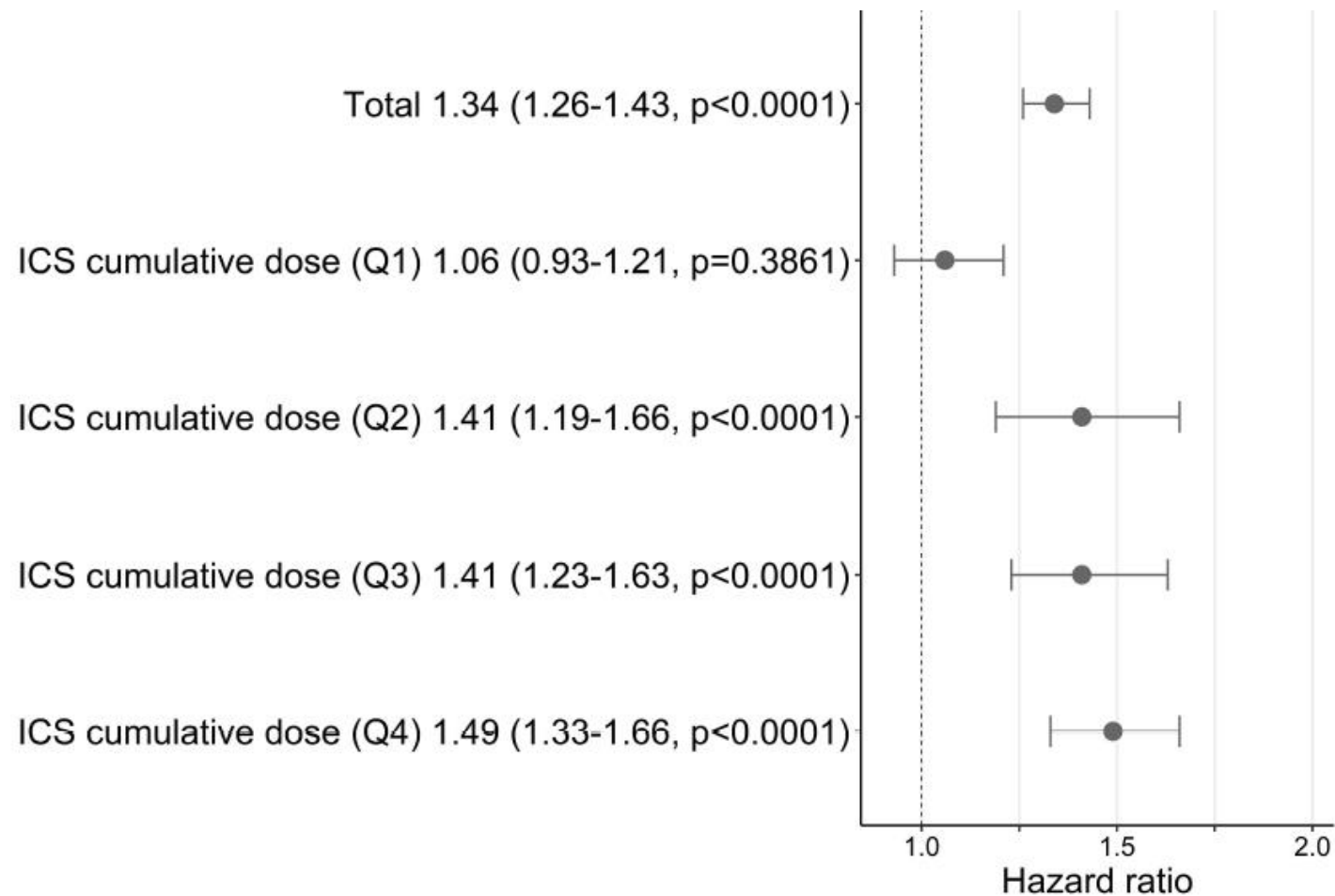


- Tỉ lệ viêm phổi được đánh giá qua một nghiên cứu RWE trên hơn 160.000 bệnh nhân COPD trong vòng 5 năm¹:



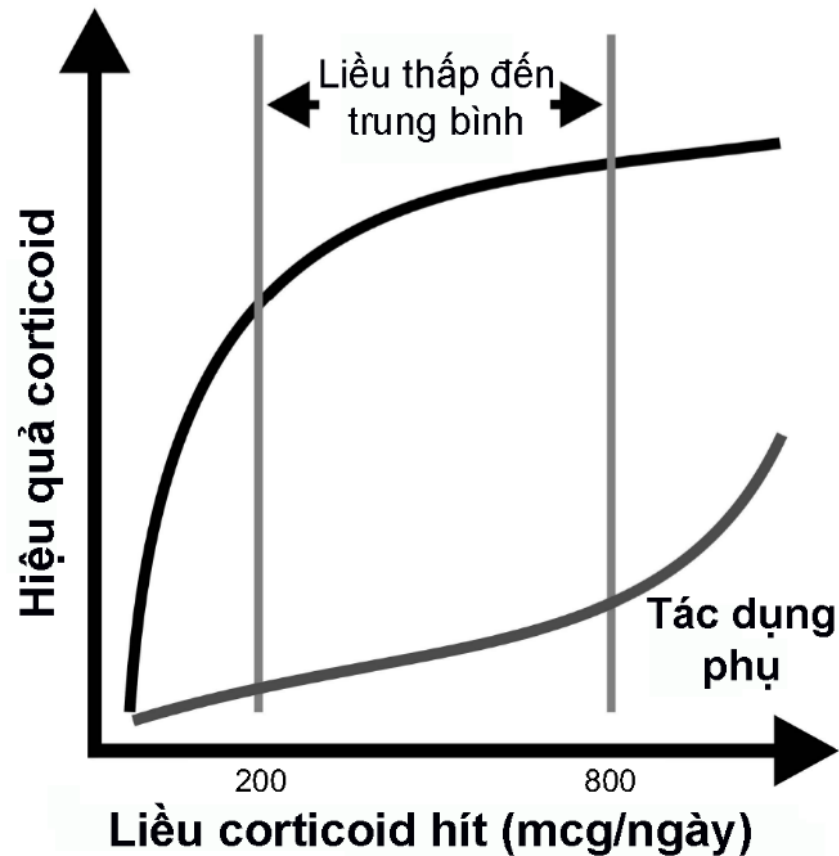
1. Suissa et al. 2013. Inhaled corticosteroids in COPD and the risk of serious pneumonia. Thorax; 68(11): 1029–1036.

Bud/Form ít bị viêm phổi hơn Flu/Sal ở bệnh nhân COPD tại Hàn Quốc qua 13 năm



Nguy cơ viêm phổi nhập viện liên quan Fluticasone propionate so với Budesonide với cùng mức liều tích lũy

ICS nên được dùng với liều thấp đến trung bình ở bệnh nhân COPD



Liều tương đương Beclometasone dipropionate

Nguy cơ viêm phổi giữa các liệu pháp chứa ICS

Một phân tích tổng quan với 18 nghiên cứu RCT :

Liệu pháp chứa ICS liên quan đến gia tăng nguy cơ viêm phổi

	Liệu pháp chứa Fluticasone furoate	Liệu pháp chứa Fluticasone propionate	Liệu pháp chứa Beclomethasone	Liệu pháp chứa Budesonide
Nguy cơ viêm phổi	RR = 1.37 (p<0.001)	RR = 1.79 (p<0.001)	RR = 1.46 (p=0.117)	RR = 1.07 (p=0.664)

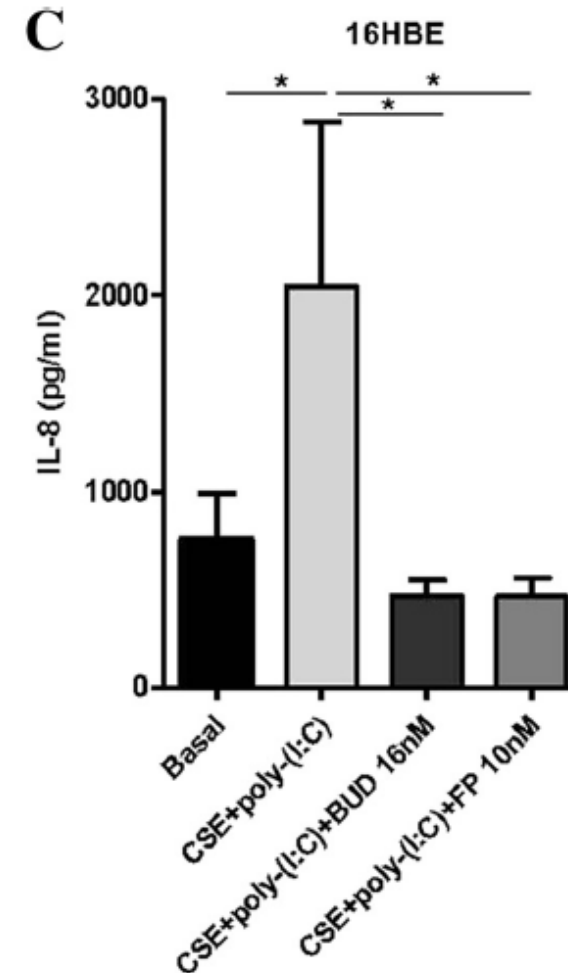
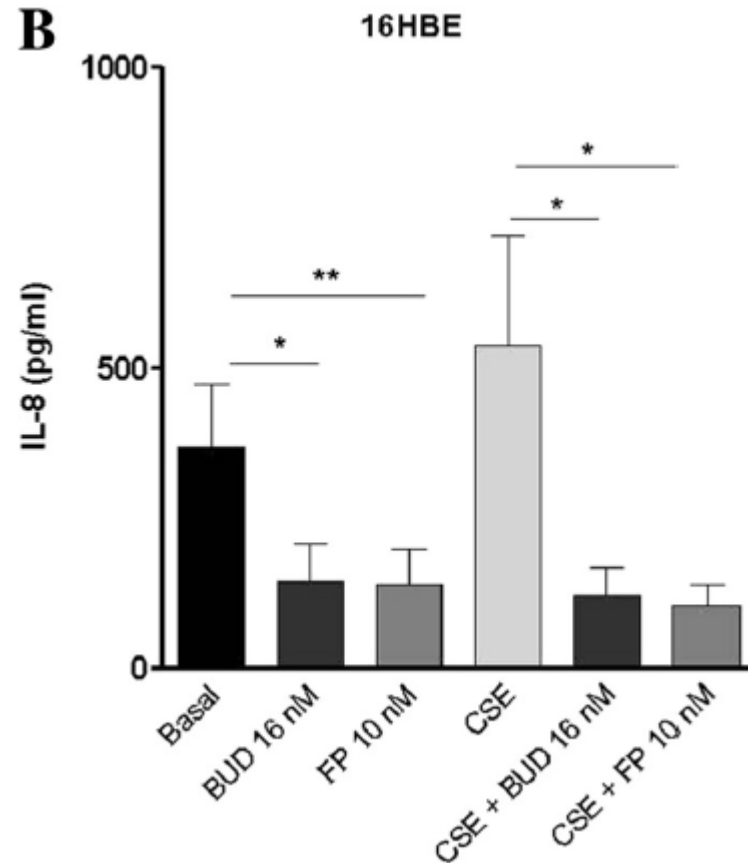
6 nghiên cứu dùng fluticasone propionate (FP), 5 nghiên cứu dùng fluticasone furoate (FF), 5 nghiên cứu dùng budesonide (BUD), 3 nghiên cứu dùng beclomethasone (BDP)

Budesonide và Fluticasone ảnh hưởng lên lớp màng ngăn biểu mô phế quản

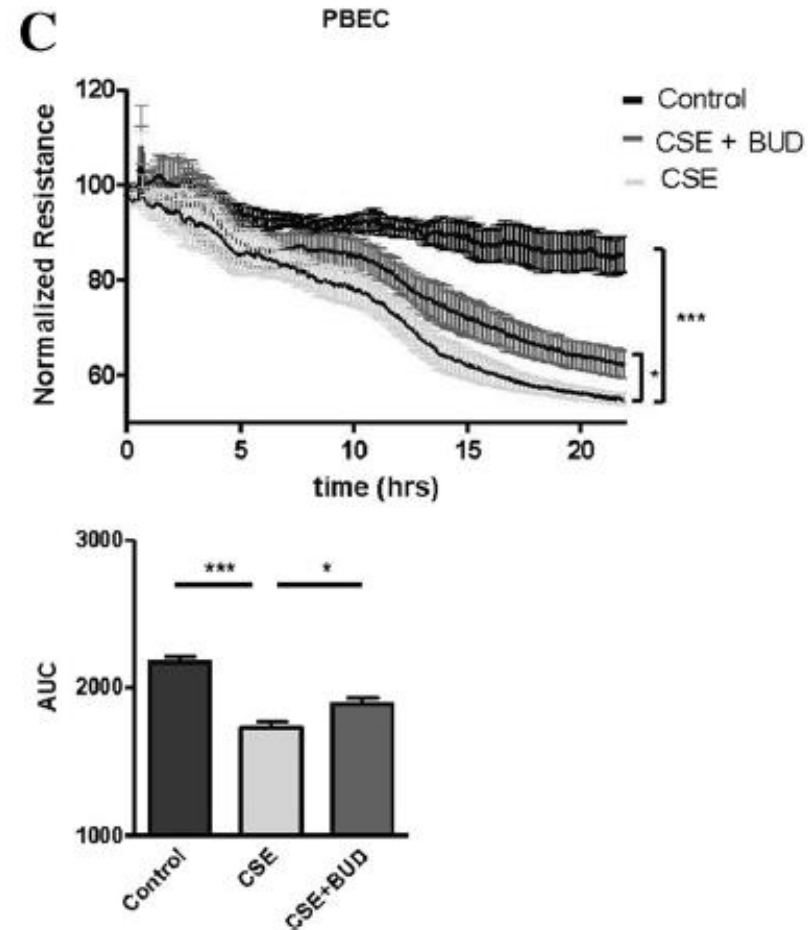
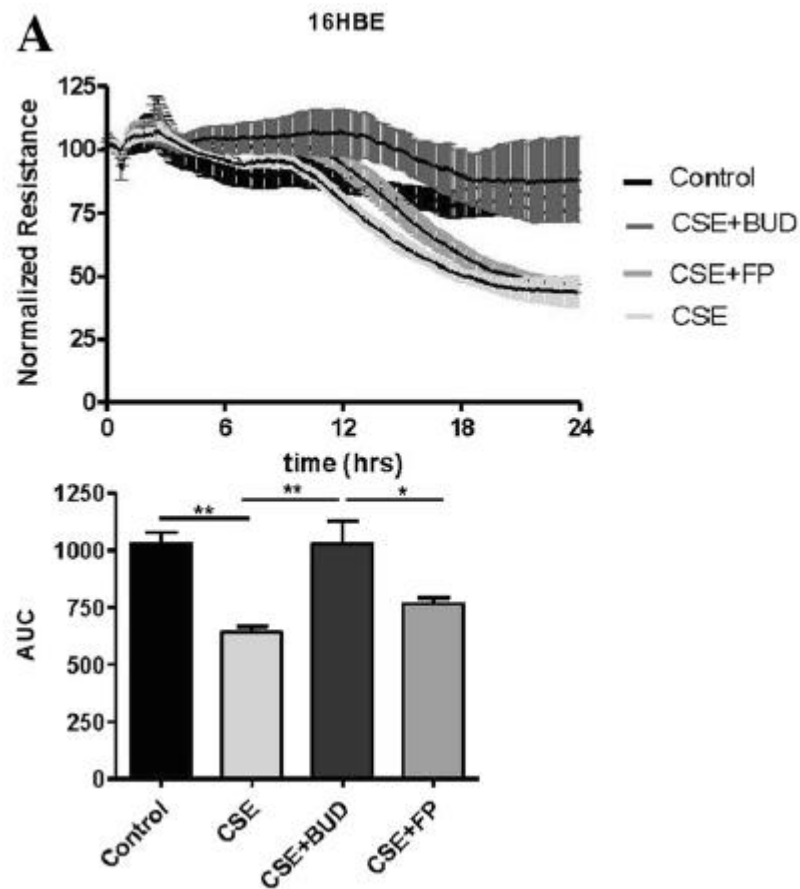


- Giả thiết: Budesonide bảo vệ chức năng lớp màng ngăn BMPQ hiệu quả hơn Fluticasone dưới sự tác động của virus và/hoặc khói thuốc lá
- Phương pháp:
 - Đánh giá hiệu quả bảo vệ của BUD và FLU: giảm protein viêm ($\downarrow$ IL-8) và tăng chức năng màng ngăn (tăng kháng lực liên kết liên tế bào: resistance)
 - Tế bào: dòng tế bào BMPQ người qua nuôi cấy (16HBE) và tb BMPQ nguyên thủy do chải PQ (PBEC) từ người hút thuốc lá khỏe mạnh
 - Tác nhân: virus [poly-(I:C)] và khói thuốc lá (CSE)

Budesonide và Fluticasone có hiệu quả tương đương trong ức chế protein viêm



Budesonide bảo vệ biểu mô phế quản khỏi tổn thương do khói thuốc lá tốt hơn Fluticasone





Có sự khác nhau trong hiệu quả giảm triệu chứng giữa các ICS/LABA?

Bud/Form cải thiện triệu chứng buổi sáng so với Flu/Sal



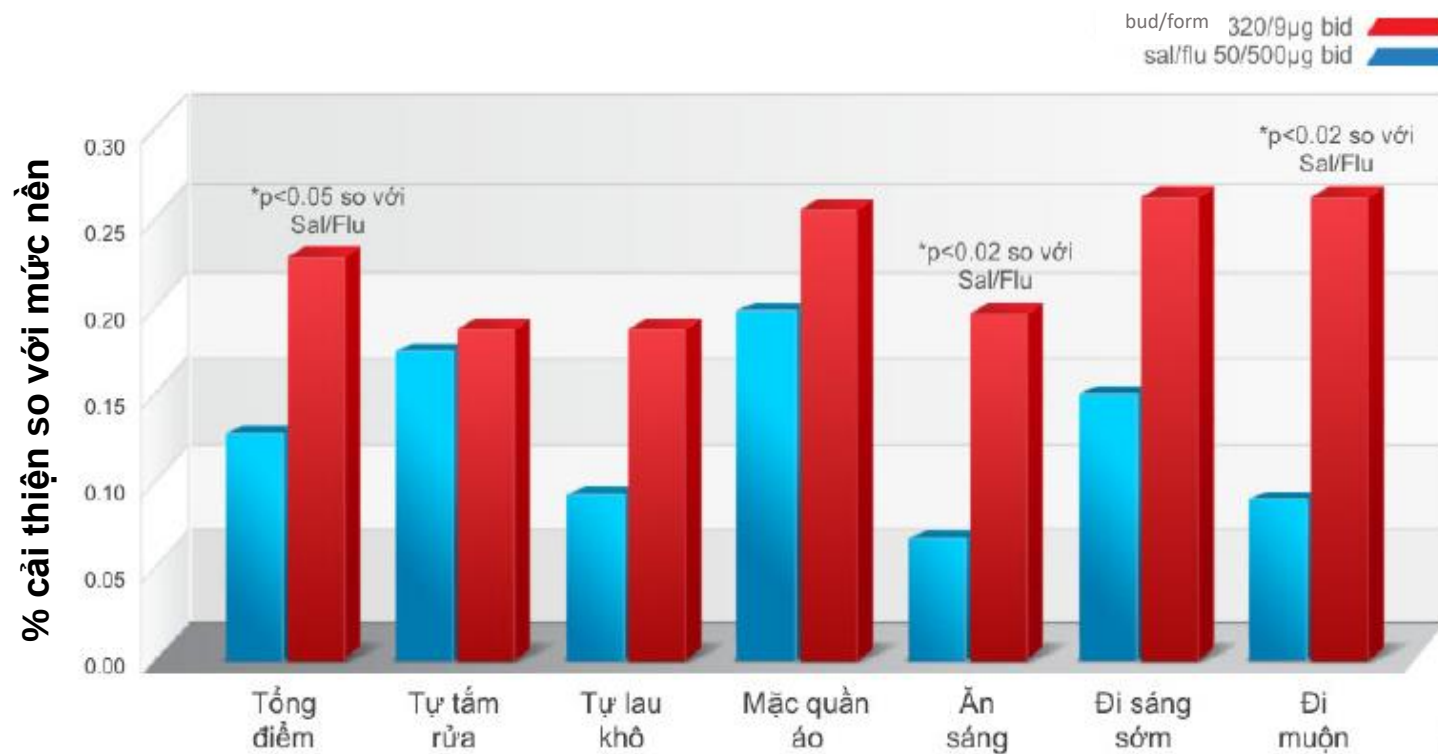
Cải thiện điểm hoạt
động buổi sáng (CDLM)



Bud/Form so với mức nền = 0.22

Flu/Sal so với mức nền = 0.12

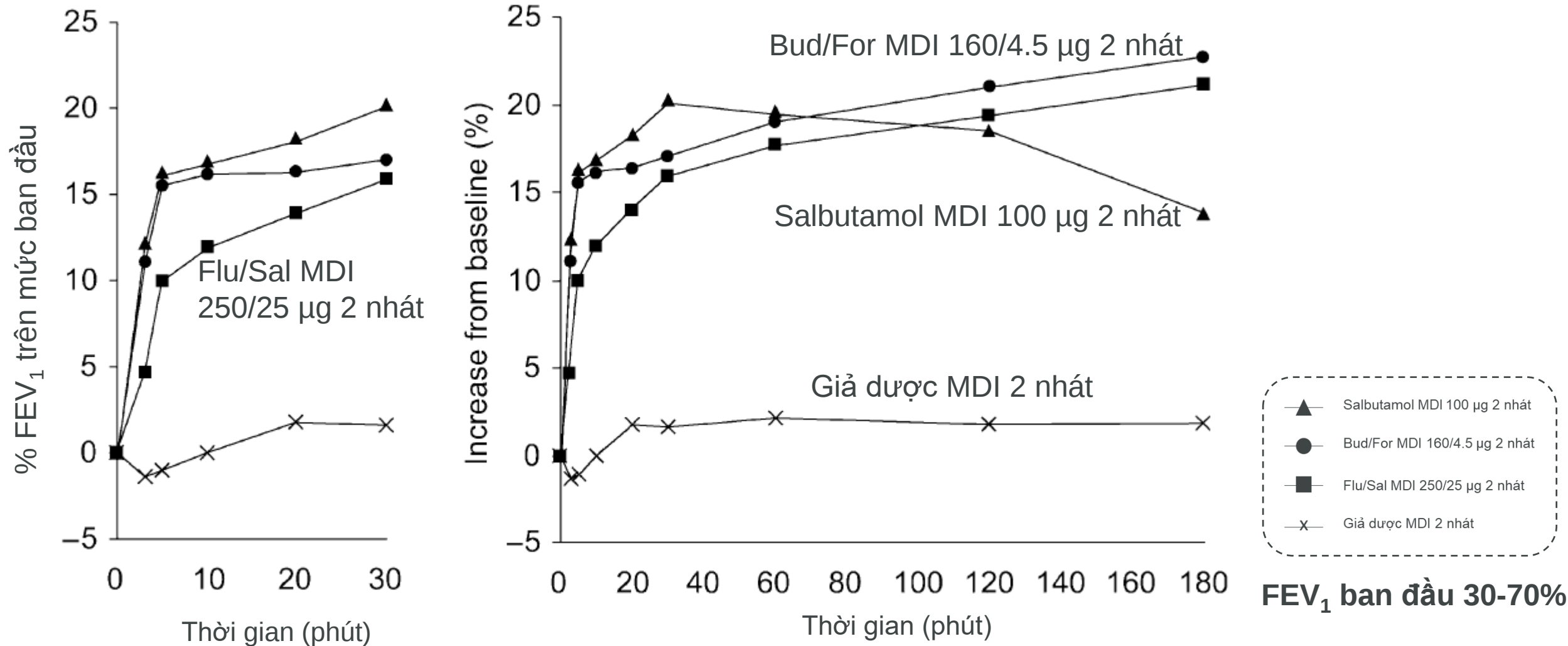
Hoạt động bao gồm:



CDLM = Khả năng hoạt động vào buổi sáng (Capacity of Daily Living during the morning)

Nghiên cứu ngẫu nhiên, mù đôi, có đối chứng trên 442 bệnh nhân COPD ≥ 40 tuổi (FEV_1 sau giãn phế quản $\leq 50\%$) sử dụng Bud/Form hoặc Flu/Sal trong 1 tuần

Bud/Form cải thiện FEV₁ nhanh hơn so với Flu/Sal



Formoterol là LABA khởi phát nhanh dưới 5 phút



Table 1 SABAs and LABAs commonly used in COPD

Drug	Dose delivered by inhaler (µg)	Other formulations	Recommended dose	Duration of action (hours)	Onset of action
Short-acting					
Salbutamol (albuterol)	100, 200 (MDI & DPI)	Solution for nebulizer; oral (syrup, tablets); vials for injection	200 µg up to 4 times daily	4-6	5 mins
Terbutaline	400, 500 (DPI)		500 µg up to 4 times daily	4-6	30 mins
Long-acting					
Formoterol	4.5-12 (MDI & DPI)	Solution for nebulizer (20 µg/2 mL)	12 µg twice daily (Aerolizer/Easyhaler) 9 µg [†] twice daily (Turbuhaler) 20 µg twice daily (Nebulizer)	12+	<5 mins*
Arformoterol		Solution for nebulizer (15 µg/2 mL)	15 µg twice daily	12+	6.7 mins*
Salmeterol	25-50 (MDI & DPI)		50 µg twice daily	12+	2 hours**

DPI, dry powder inhaler; MDI, metered dose inhaler * mean FEV₁ increase of 15%; ** mean FEV₁ increase of 12% or more and at least 200 mL; [†] delivered dose (equivalent to 12 µg metered dose)

Tashkin, D. P., & Fabbri, L. M. (2010). Long-acting beta-agonists in the management of chronic obstructive pulmonary disease: current and future agents. *Respiratory Research*, 11(1). doi:10.1186/1465-9921-11-149

Kết luận



- COPD là một trong những nguyên nhân gây tử vong hàng đầu, mang lại nhiều gánh nặng mà phần lớn đến từ đợt cấp¹
- Lựa chọn thuốc cần dựa trên tính sẵn có, hiệu quả, an toàn
- PK/PD: Fluticasone lưu lại ở lớp nhầy đường dẫn khí nhiều hơn và lâu hơn; Fluticasone bảo vệ chức năng lớp BMPQ ở BN hút thuốc lá kém hơn Budesonide (nghiên cứu trên dòng tế bào 16HBE và PBEC)²
- Bud/Form hiệu quả giảm đợt cấp tốt, ít viêm phổi hơn, tác dụng nhanh hơn^{3,4,5}



HỘI NGHỊ THƯỜNG NIÊN LIÊN CHI HỘI HÔ HẤP TP.HCM HCMC RESPIRATORY SOCIETY ANNUAL CONGRESS

2024

CẢM ƠN QUÝ ĐỒNG NGHIỆP ĐÃ THEO DÕI!

