

# KỸ THUẬT SINH THIẾT XUYÊN KHÍ-PHẾ QUẢN TRONG CHẨN ĐOÁN BỆNH HÔ HẤP

TRẦN VĂN NGỌC (\*)

## TÓM TẮT

Hiện nay nội soi phế quản là kỹ thuật thiết yếu trong chẩn đoán và điều trị bệnh hô hấp. Nhiều bệnh lý cạnh khí phế quản, trung thất, nhu mô phổi cần được chẩn đoán bằng phương pháp sinh thiết xuyên phế quản.

Kỹ thuật này được chỉ định cho: U hoặc tổn thương khu trú ngoại biên phổi, Bệnh lý cạnh khí phế quản ( u, hạch ), Ung thư phế quản xâm lấn dưới niêm mạc, bệnh nhu mô phổi.

### Có 6 phương pháp sinh thiết xuyên khí phế quản:

- ✓ **Sinh thiết xuyên phế quản mù:** dành cho những tổn thương lan toả của phế nang hay mô kẽ phổi chưa rõ nguyên nhân.
- ✓ **Sinh thiết hút xuyên khí-phế quản bằng kim dành cho hạch cạnh khí, phế quản, tổn thương xâm lấn dưới niêm mạc**
- ✓ **Sinh thiết xuyên khí phế quản dưới hướng dẫn của X quang:** dành cho những tổn thương khu trú ở ngoại biên phổi. Kỹ thuật này dành cho những nốt, u > 2 cm. Nốt < 2 cm cho kết quả chẩn đoán rất thấp.
- ✓ **Sinh thiết xuyên khí-phế quản dưới hướng dẫn của siêu âm:** dành cho tổn thương hạch cạnh khí phế quản, hay tổn thương khu trú ngoại biên phổi nhằm lấy chính xác tổn thương và tránh tai biến chọc vào mạch máu

Hình ảnh siêu âm qua nội soi phát hiện các cấu trúc quanh phế quản như động mạch phổi, hạch giúp tránh tai biến

**Chải phế quản phế nang:** dùng bàn chải chuyên dụng để chải phế quản - phế nang để giúp chẩn đoán bệnh hô hấp như ung thư, nhiễm trùng

**Sinh thiết xuyên phế quản dưới hướng dẫn của hệ thống định vị ( navigation Bronchoscopy ).**

Phương pháp giúp lấy mẫu chính xác, an toàn cho bệnh nhân và bác sỹ thủ thuật và ít tai biến

**SUMMARY:**

# **TECHNIQUE OF TRANSTRACHEO-BRONCHIAL BIOPSY IN THE DIAGNOSIS OF RESPIRATORY DISEASES**

**TRAN VAN NGOC (\*)**

Bronchoscopy is now an essential technique in diagnosis and treatment of respiratory diseases. Lot of paratracheo-bronchial- or mediastinal diseases and parenchymal diseases need to be diagnosed by the transtracho-bronchial biopsy.

This technique is indicated for diagnosis of the peripheral lung tumors or lesions, paratracheal diseases ( tumor, adenopathy), submucosal infiltrated lung cancer, parenchymal lung diseases.

**6 methods of transbronchial lung biopsy are used by the flexible bronchoscopy:**

- ✓ Blinded transbronchial lung biopsy is used for diagnosis of disseminated unknown alveolar or interstitial lesions
- ✓ Transtracheo-bronchial aspiration by needle is used for paratracheo-broncheal lesions or submucosal infiltrated cancer.
- ✓ Transbronchial biopsy under guidance of fluoroscopy is used for peripheral located lesions. Nodules more than 2 cm are optimally diagnosed by this technique. Those under 2 cm should be replaced by other techniques such as EBUS-TBNA, navigation bronchoscopy or transthoracic lung biopsy under the guidance of CT scan.
- ✓ Endobronchial ultrasound transbronchial Aspiration ( EBUS TBNA) is indicated for paratracheo-bronchial adenopathy or peripheral located lesions with the high rate of diagnosis and avoid from vascular puncture
- ✓ Bronchio-alveolar brushing is used for diagnosis of parenchymal diseases due to cancer or infections.
- ✓ Navigational bronchoscopy is performed to diagnose peripheral lung lesions with safety for technicians and patients due to free of radiological contact.

**REFERENCES:**

1. Essenciel bronchoscopy module -2012
2. Ngô Thế Hoàng, Phạm thị Vân Thanh, Lê Thượng Vũ, Trần Văn Ngọc. Nghiên cứu vai trò sinh thiết phổi xuyên phế quản dưới hướng dẫn X quang trong chẩn đoán u phổi ngoại biên. Y Học TP Hồ Chí Minh 2010;14(phụ bản số 1, chuyên đề nội khoa):119.
3. Pallav Shah - Atlas of flexible bronchoscopy.2012

4. Tatjana Petros Goubicic, Om B. Sharma. Clinical Atlas of interstitial Lung disease. 2006
5. Trần Văn Ngọc. Sinh thiết phổi xuyên phế quản dưới sự hướng dẫn của X quang trong chẩn đoán bệnh lý hô hấp. Y Học TP Hồ Chí Minh 2000;4(phụ bản số 1, chuyên đề nội khoa):62.
6. Trần Văn Ngọc. Vai trò của soi phế quản ống mềm và sinh thiết trong chẩn đoán ung thư phế quản. Y Học TP Hồ Chí Minh 2000;4(phụ bản số 1, chuyên đề nội khoa):132.
7. Trần Văn Ngọc. Phương pháp soi phế quản với ống soi mềm. Y Học TP Hồ Chí Minh 2000; 4 (phụ bản số 1, chuyên đề nội khoa): 149.

**(\* PGS,TS,BS. Trưởng Khoa Hô hấp BVCR, Phó trưởng Khoa Y-PCN BM Nội-ĐHYD TP HCM, PCT Hội Lao-Bệnh Phổi VN, Chủ tịch Hội Hô hấp TPHCM.**

# CÁC PHƯƠNG PHÁP GÌN GIỮ HIỆU QUẢ EGFR TKI BƯỚC 1

LÊ THUƠNG VŨ (\*)

Ung thư phổi là nguyên nhân tử vong ung thư hàng đầu trên thế giới và hàng thứ hai tại Việt Nam (sau ung thư gan). Tỷ suất cao này là do bệnh nhân hầu hết đến ở giai đoạn trễ và những điều trị hiện tại nhìn chung còn kém hiệu quả khiến bệnh không thể chữa lành được. Các điều trị hiện tại cho ung thư phổi không tế bào nhỏ giai đoạn tiến xa bao gồm hóa trị, EGFR TKI, ALK TKI và liệu pháp miễn dịch. Trong các điều trị đó, EGFR TKI được sử dụng khá rộng rãi nhất ở các nước châu Á trong đó có Việt Nam do có tần suất bệnh nhân mang đột biến EGFR cao và tỷ lệ đáp ứng cao lên đến 70% ở nhóm bệnh nhân này. Trái với những hy vọng sự xuất hiện của thuốc có thể giúp biến bệnh ung thư thành bệnh mạn tính, 50% bệnh nhân đáp ứng với điều trị sẽ có bệnh tiến triển theo kích thước chỉ sau 9-14 tháng khiến tần suất bệnh nhân sống thêm sau 5 năm ở nhóm bệnh nhân này vẫn còn thấp. Để kéo dài thời gian sống thêm cũng như tăng thêm tần suất bệnh nhân sống thêm sau 5 năm, các bác sĩ lâm sàng luôn băn khoăn với 2 câu hỏi: Liệu có cách nào giúp tránh được đề kháng? Liệu có cách nào nếu không tránh được đề kháng thì trì hoãn càng lâu càng tốt sự xuất hiện của đề kháng? Các nghiên cứu lâm sàng trên các EGFR TKI cập nhật các tiến bộ từ 2006 đến 2016, các hướng dẫn điều trị mới nhất cũng như kinh nghiệm và mẹo để gìn giữ hiệu quả thuốc sẽ được trình bày.

## METHODS TO PRESERVE FIRST LINE EGFR TKI EFFICACY

LE THUONG VU, M.D., PH.D.

Lung cancer is the leading cause of cancer death in the world and the second cause of cancer death in Viet Nam (after liver cancer). The high mortality rate was caused by advanced stage at presentation and ineffective treatment at this stage so the disease couldn't be cured. Current treatment included chemotherapy, EGFR TKI, ALK TKI and immune checkpoint therapy. Among them, EGFR TKI is the most widely used in Asia including VietNam due to high rates of EGFR mutant lung cancers and the high response rates of the treatment. In opposite to the preliminary hope that the medication might help transfer

this deadly disease to be a chronic one, 50% patients who did response to the treatment will progress in RECIST after 9-14 months. This kept the 5-year survival of this group of patient low as before. To be able to prolong survival as well as 5-year survival rates, clinicians always have two questions: how to prevent the resistance of the tumor to the drugs and/or how to delay this resistance? EGFR TKI clinical trials updating the evolution of the medication from 2006-2016, newest treatment guidelines as well as tip and trick for preserving their efficacy will be presented.

**(\*) TSBS , PHÓ KHOA HÔ HẤP BVCR , TỔNG THƯ KÝ HỘI HÔ HẤP TP HCM**

## REFERENCES

1. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncologies: Non Small Cell Lung Cancer version 4.2016. [http://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/pdf/nscl.pdf](http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/nscl.pdf)
2. Lê Thượng Vũ. Bước đầu sử dụng điều trị nhắm trúng đích cho ung thư phổi không tế bào nhỏ giai đoạn tiến xa tại khoa Phổi BV Chợ Rẫy. Y Học TP Hồ Chí Minh 2009;13(phụ bản số 1, chuyên đề nội khoa):98. [toàn văn]
3. Le Thuong Vu, Tran Van Ngoc. IASLC 2013. World Lung Cancer Conference at Sydney. Poster: P2.24-059;Results of treating advanced stage non small cell lung cancer by erlotinib at the Pulmonary Department, Cho Ray hospital: first vietnamese case report.

**TÓM TẮT**

# **GINA 2015 – CƠ SỞ KHOA HỌC CỦA NHỮNG ĐỔI MỚI**

**LÊ THỊ TUYẾT LAN(\*)**

GINA – Global Initiative for Asthma Management là hướng dẫn được sử dụng nhiều nhất thế giới.

GINA được xem xét lại (revised) mỗi 4 năm và cập nhật (updated) hàng năm.

Các bản xem xét lại luôn có những đổi mới và thông tin quan trọng.

Bản mới nhất thuộc loại này là GINA 2014 đã được dịch ra tiếng Việt và được cập nhật vào năm 2015.

Những đổi mới trong GINA đều dựa trên cơ sở khoa học đáng tin cậy do Hội Đồng Khoa Học GINA quyết định.

Để hiểu rõ hơn về các vấn đề này, chúng tôi dựa theo bản báo cáo về chiến lược của GINA để giải thích sự thay đổi trong 8 chương của GINA 2015.

**ABSTRACT**

## **GINA 2015 – SCIENTIFIC BASES OF NEW CHANGES**

**LE THI TUYET LAN (\*)**

GINA – Global Initiative for Asthma Management is the most popular guideline worldwide.

GINA has been revised every 4 years and updated every year.

The GINA revisions always have new changes and important information.

The latest revised GINA is on the year of 2014 and the newest updated GINA is on 2015.

GINA 2014 has been translated into Vietnamese.

The changes of GINA are based on reliable scientific evidences which were decided by scientific GINA committee.

In order to understand the rationale of the changes in 8 chapters of GINA 2015, we present this article, based on the GINA strategy report.

**(\*) PGS, TS, chủ tịch Hội Hen và dị ứng TP HCM, Trưởng Trung tâm TDCN Hồ hấp BV ĐHYD TP HCM**

## REFERENCES

1. Global Initiative for Asthma. Global Strategy for Asthma Management 2014. [www.ginasthma.org](http://www.ginasthma.org)
2. Global Initiative for Asthma. Global Strategy for Asthma Management 2015 [www.ginasthma.org](http://www.ginasthma.org)
3. Fitzgerald J.M, Poureslami I. The need for humanomics in the era of genomics and the challenge of chronic disease management. *Chest* 2014;146:10-12
4. Reddel H.k et al. A summary of the new GINA strategy: a roadmap to asthma control. *Eu. Respir. J* 2015;46:622-639

---

## TÓM TẮT

# VAI TRÒ CỦA ĐẠO ĐỘNG XUNG KÝ TRONG BỆNH PHỔI TẮC NGHẼN MẠN TÍNH (COPD)

LÊ THỊ TUYẾT LAN(\*)

Mặc dầu hô hấp ký là nghiệm pháp cơ bản trong chẩn đoán và phân nhóm COPD, nhưng các yêu cầu về gắng sức của phương pháp này gây nhiều khó khăn cho nhóm bệnh nhân lớn tuổi và bệnh nặng.

Đạo động xung ký – Impulse Oscillometry (IOS) đo được sức cản của đường dẫn khí với rất ít đòi hỏi hợp tác của bệnh nhân có thể là phương pháp thay thế trong các trường hợp nêu trên.

Đã có nhiều tác giả nghiên cứu về vấn đề này, công trình lớn nhất là ECLIPSE với 2054 bệnh nhân COPD đã khẳng định giá trị của IOS trong COPD

Các chỉ số cụ thể của IOS có giá trị trong COPD đã nêu ra trong các nghiên cứu sẽ được trình bày.

**ABSTRACT**

# **ROLE OF IMPULSE OSCILLOMETRY IN CHRONIC OBSTRUCTIVE LUNG DISEASE**

**LE THI TUYET LAN**

Spirometry is a standard lung function test in diagnosis and grouping COPD, but the efforts required by this method causes many difficulties to patients at advanced age or severe disease.

Impulse Oscillometry can measure resistance of airways with minimal cooperation from patients can be an alternative method.

There are many investigations on this issue, the largest one is that of ECLIPSE, with 2054 COPD patients, value of IOS in COPD has been established. Parameters of IOS which have been shown valuable in COPD in some investigations will be presented in this article.

**(\*) PGS, TS, chủ tịch Hội Hen và dị ứng TP HCM, Trưởng Trung tâm TDCN Hồ hấp BV ĐHYD TP HCM**

**REFERENCES**

1. Kolsum U. et al  
Impulse oscillometry in COPD  
Respir.Med 2009;103:136-143
2. Crim C. et al  
Respiratory System Impedance with impulse oscillometry in healthy and COPD subjects: ECLIPSE baseline results  
Respir. Med 2011;105:1069-1078.
3. Frantz S. et al.  
Impulse oscillometry may be of value in detecting early manifestations of COPD  
Respir. Med 2012; 106: 1116-1123
4. Pioreinek T  
Impulse oscillometry in the diagnosis of airway resistance in COPD.  
Adv Exp Med Biol 2015; 838:47-52



# Combiwave SF250

Salmeterol 25 mcg + Fluticasone propionate 250 mcg; Bình xịt định liều

## Combiwave SF125

Salmeterol 25 mcg + Fluticasone propionate 125 mcg; Bình xịt định liều

## Combiwave SF50

Salmeterol 25 mcg + Fluticasone propionate 50 mcg; Bình xịt định liều



### Liều dùng và cách dùng

#### **Người lớn và trẻ em trên 12 tuổi:**

*Liều thông thường để điều trị hen:* Hít 2 liều mỗi lần, 2 lần mỗi ngày. Nên dùng hàm lượng thấp nhất có thể. Bác sĩ cần đánh giá thường xuyên bệnh nhân và quyết định cho dùng loại Combiwave SF hàm lượng nào.

*Liều khởi đầu để điều trị duy trì chứng hen dai dẳng mức độ vừa:* Combiwave SF 50 hít 2 liều mỗi lần, 2 lần mỗi ngày.

#### **Trẻ em trên 4 tuổi:** Combiwave SF 50 hít mỗi lần 2 liều, 2 lần mỗi ngày.

#### **Điều trị duy trì:**

Cần kiểm tra các bệnh nhân bắt đầu dùng thuốc hít salmeterol xinafoat/fluticason để điều trị duy trì sau 6 đến 12 tuần. Ở các bệnh nhân hen đã được kiểm soát và ổn định, khuyên nên ngừng salmeterol và chỉ dùng thuốc hít corticosteroid. Nên kiểm tra thường xuyên bệnh nhân và điều chỉnh liều đến mức thấp nhất có tác dụng.

# Combiwave SF250

Salmeterol 25 mcg + Fluticasone propionate 250 mcg; Bình xịt định liều

## Combiwave SF125

Salmeterol 25 mcg + Fluticasone propionate 125 mcg; Bình xịt định liều

## Combiwave SF50

Salmeterol 25 mcg + Fluticasone propionate 50 mcg; Bình xịt định liều



**THÀNH PHẦN: Combiwave SF 50:** Mỗi lần hít chứa Salmeterol xinafoat tương đương với salmeterol 25 mcg. Fluticasone propionat 50 mcg. **Combiwave SF 125:** Mỗi lần hít chứa Salmeterol xinafoat tương đương với salmeterol 25 mcg. Fluticasone propionat 125 mcg. **Combiwave SF 250:** Mỗi lần hít chứa: Salmeterol xinafoat tương đương với salmeterol 25 mcg. Fluticasone propionat 250 mcg. **Tá dược:** PEG 1000; 1,1,1,2-Tetrafluoroethan. **CHỈ ĐỊNH:** Điều trị hen dài hạn khi cần kết hợp giữa một thuốc giãn phế quản và một corticosteroid, bao gồm:

- Các bệnh nhân đang dùng liều duy trì 1 thuốc kích thích beta 2 tác dụng kéo dài và một thuốc corticosteroid đường hít,  
- Các bệnh nhân vẫn có triệu chứng hen khi đang dùng corticosteroid đường hít,  
- Bắt đầu trị liệu duy trì với các bệnh nhân bị hen dai dẳng mức độ vừa mà không kiểm soát được tốt với các thuốc cắt cơn hen, và các bệnh nhân bị khó thở và các triệu chứng khác thường xuyên cần phải dùng các thuốc cắt cơn hen mỗi ngày.

**LIỀU LƯỢNG VÀ CÁCH DÙNG: Người lớn và trẻ em trên 12 tuổi:** Liều thông thường để điều trị hen: Hít 2 liều mỗi lần, 2 lần mỗi ngày. Nên dùng hàm lượng thấp nhất có thể. Bác sĩ cần đánh giá thường xuyên bệnh nhân và quyết định cho dùng loại Combiwave SF hàm lượng nào. Liều khởi đầu để điều trị duy trì chứng hen dai dẳng mức độ vừa: Combiwave SF 50 hít 2 liều mỗi lần, 2 lần mỗi ngày. **Trẻ em trên 4 tuổi:** Combiwave SF 50 hít mỗi lần 2 liều, 2 lần mỗi ngày. **Điều trị duy trì:** Cần kiểm tra các bệnh nhân bắt đầu dùng thuốc hít salmeterol xinafoat/fluticasone để điều trị duy trì sau 6 đến 12 tuần. Ở các bệnh nhân hen đã được kiểm soát và ổn định, khuyến nên ngừng salmeterol và chỉ dùng thuốc hít corticosteroid. Nên kiểm tra thường xuyên bệnh nhân và điều chỉnh liều đến mức thấp nhất có tác dụng. **CHÔNG CHỈ ĐỊNH:** Các bệnh nhân quá mẫn cảm với salmeterol, fluticasone hay bất cứ thành phần nào của thuốc. Không dùng cho trẻ dưới 4 tuổi. **CẢNH BÁO VÀ THẬN TRỌNG:** Thuốc hít salmeterol & fluticasone dạng khí dùng không được dùng để cắt cơn hen cấp, mà được dùng để điều trị hen dài hạn, vì thế một số bệnh nhân cần dùng salmeterol hít riêng để cắt cơn hen cấp. Bệnh nhân đã dùng corticoid toàn thân trong vài tháng trước đó cần theo dõi đặc biệt để hệ tuyến yên-dưới đồi-thượng thận hồi phục. Các bệnh nhân này cũng cần dùng corticoid đường uống trong cấp cứu khi tắc nghẽn đường thở nặng. **TƯƠNG TÁC THUỐC: Salmeterol:** Không dùng cùng thuốc hít salmeterol với các thuốc chẹn beta không chọn lọc như propranolol. Các chất ức chế mạnh CYP3A4: Không dùng cùng salmeterol với ketoconazol vì nguy cơ tăng tác dụng toàn thân của salmeterol. Cũng có nguy cơ tương tự với các thuốc ức chế CYP3A4 mạnh khác như itraconazol, telithromycin và ritonavir. Các chất ức chế trung bình CYP3A4: dùng cùng erythromycin uống 3 lần mỗi ngày với hít salmeterol 2 lần mỗi ngày dẫn đến sự tăng nhẹ không đáng kể phơi nhiễm salmeterol tính theo Cmax và AUC nhưng không có kèm tác dụng bất lợi nghiêm trọng nào. **Fluticasone:** Đã có báo cáo tương tác thuốc ở bệnh nhân dùng fluticasone hít và ritonavir, một chất ức chế cytochrome P450 3A4 mạnh, dẫn đến tác dụng toàn thân của corticosteroid bao gồm hội chứng Cushing và ức chế thượng thận. Không dùng cùng fluticasone và ritonavir, trừ khi thực sự cần thiết. Các chất ức chế cytochrome P450 3A4 khác gây tăng không đáng

kể (với erythromycin) và tăng nhẹ (với ketoconazol) phơi nhiễm toàn thân của fluticasone mà không làm giảm đáng kể nồng độ cortisol huyết thanh. Cần thận trọng khi dùng cùng các chất ức chế cytochrome P450 3A4 mạnh như ketoconazol với fluticasone. **PHỤ NỮ CÓ THAI VÀ CHỖ CON BÚ:** Chỉ dùng cho phụ nữ có thai và cho con bú nếu lợi ích thu được lớn hơn nguy cơ cho thai nhi và trẻ sơ sinh. **ẢNH HƯỞNG ĐỐI VỚI KHẢ NĂNG LÁI XE VÀ VẬN HÀNH MÁY MÓC:** Cần thận trọng vì thuốc có thể gây đau đầu, kích động... **TÁC DỤNG KHÔNG MONG MUỐN:** Có thể phế quản nghịch thường có thể xảy ra với sự tăng thở khò khè ngay lập tức sau khi hít thuốc. Cần điều trị bằng một thuốc giãn phế quản tác dụng nhanh, ngừng dùng salmeterol/fluticasone phối hợp, và đánh giá bệnh nhân để có liệu pháp thay thế phù hợp. Các tác dụng không mong muốn của salmeterol hoặc fluticasone được ghi dưới đây:

Loại rối loạn	Tác dụng không mong muốn	Tần suất
Nhiễm khuẩn	Nhiễm candida miệng và họng Viêm phổi Viêm phế quản	Thường gặp
Phản ứng quá mẫn	Phản ứng da quá mẫn Phù mạch, chủ yếu ở mặt và phù họng - phế quản Phản ứng phản vệ, bao gồm sốc phản vệ	Ít gặp Rất hiếm Rất hiếm
Nội tiết	Hội chứng Cushing, khuôn mặt trăng rằm, ức chế thượng thận, trẻ chậm lớn	Rất hiếm
Dinh dưỡng và chuyển hóa	Giảm khoáng hóa xương Hạ kali huyết Tăng đường huyết	Rất hiếm Thường gặp Rất hiếm
Tâm thần	Lo âu, rối loạn giấc ngủ và thay đổi hành vi: kích động, bồn chồn, chủ yếu ở trẻ em	Rất hiếm
Thần kinh	Đau đầu Run rẩy	Rất hiếm Thường gặp
Mắt	Đục thủy tinh thể Glôcôm	Rất hiếm Rất hiếm
Tim mạch	Đánh trống ngực Nhịp nhanh Loạn nhịp tim bao gồm rung nhĩ, nhịp nhanh thất và ngoại tâm thu	Thường gặp Ít gặp Rất hiếm
Hô hấp, ngực và trung thất	Viêm mũi phế quản Kích ứng họng Khàn giọng/khó nói Viêm xoang Co thắt phế quản nghịch thường	Rất hay gặp Rất hay gặp Thường gặp Thường gặp Rất hiếm
Cơ xương và mô liên kết	Cơ cứng cơ Đau khớp Đau cơ	Thường gặp Rất hiếm Rất hiếm

**QUÁ LIỀU:** Dùng quá liều fluticasone có thể dẫn đến ức chế trục HPA và thường hồi phục sau vài ngày. Các triệu chứng quá liều salmeterol bao gồm các triệu chứng kích thích quá mức beta-adrenergic như run rẩy, đau đầu, nhịp tim nhanh, tăng huyết áp tâm thu, hạ kali huyết và tăng glucose huyết. Thuốc chống độc là các thuốc chẹn beta chọn lọc. **Sản xuất bởi:** GLENMARK PHARMACEUTICALS LTD. (Unit III), Village Kishanpura, Baddi-Nalagarh Road, Tehsil Nalagarh, Distt. Solan, (H.P.)-174 101, Ấn Độ. **Phân phối bởi:** Công ty TNHH Dược phẩm và TBYT Hoàng Đức, 12 Nguyễn Hiền, Phường 04, Quận 3, TP Hồ Chí Minh

Tài liệu tham khảo: 1. Thông tin kê toa

Glenmark Pharmaceuticals Ltd. Văn phòng đại diện Toà nhà Vinaconex, 47 Điện Biên Phủ, Q1, Tp. Hồ Chí Minh, Việt Nam.  
Tel: +848 3910 4952, Fax: +848 3910 4835 - Email: glenmark.info@gmail.com, Website: www.glenmarkpharma.com

# CÁC CƠ CHẾ PHÂN TỬ CỦA ĐỀ KHÁNG CORTICOSTEROID TRONG BỆNH HEN VÀ BỆNH PHỔI TẮC NGHẼN MẠN TÍNH

ĐINH XUÂN ANH TUẤN (\*)

Các bệnh viêm đường hô hấp như hen và bệnh phổi tắc nghẽn mạn tính (COPD) là nguyên nhân chính dẫn đến nhiều bệnh tật và tử vong [1]. Glucocorticoids là liệu pháp kháng viêm hữu hiệu nhất bằng cách ức chế hoạt động của các gen gây viêm được hoạt hóa trong quá trình viêm mạn và cấp tính. Việc giảm đáp ứng với hiệu quả kháng viêm của corticosteroid là một trở ngại lớn trong quản lý hen hiệu quả ở người hút thuốc và các bệnh nhân hen nặng và hầu hết bệnh nhân COPD [2]. Các cơ chế phân tử của việc kháng steroid ngày nay đã được hiểu rõ hơn. Ở những bệnh nhân hen nặng, một số cơ chế đã được xác định, bao gồm việc giảm thiểu chuyên vị hạt nhân của thụ thể alpha glucocorticoid (alpha glucocorticoid receptor - GR). Điều này có thể bị gây ra bởi những thay đổi trong GR bởi việc kích hoạt một số kinase, bao gồm p38 mitogen-activated protein kinase alpha, p38 mitogen-activated protein kinase gamma và c-Jun N-terminal kinase 1, hoặc giảm hoạt động và biểu hiện của một số phosphatase, như mitogen-activated protein kinase phosphate 1 và protein phosphatase A2. Những cơ chế khác bao gồm việc tăng biểu lộ của GR beta, dẫn đến việc cạnh tranh đồng thời làm ức chế các GR alpha; Tăng tiết yếu tố ức chế hóa hướng động đại thực bào; Cạnh tranh với yếu tố phiên mã chất hoạt hóa protein 1 (transcription factor activator protein 1); Và giảm biểu hiện của histone deacetylase (HDAC) 2 [3]. HDAC2 làm trung gian trong các hoạt động của steroid trong việc ngắt các gen gây viêm đã hoạt hóa, nhưng ở những bệnh nhân COPD, những bệnh nhân bị hen nặng, và những bệnh nhân hen có hút thuốc lá, hoạt động và biểu hiện của HDAC2 bị giảm do stress oxy hóa qua việc kích hoạt delta phosphoinositide 3-kinase [4]. Các chiến lược trong việc kiểm soát kháng steroid bao gồm các thuốc kháng viêm thay thế có tác dụng giảm kháng steroid bằng cách tăng biểu hiện HDAC2 [5]. Đồng vận beta 2 tác dụng kéo dài (Long-acting beta 2-agonists) cũng có thể làm tăng đáp ứng với steroid bằng cách đảo ngược cơ chế phosphoryl hóa của GR alpha.

Việc xác định các cơ chế phân tử dẫn đến việc kháng steroid ở những bệnh nhân hen và những bệnh nhân COPD có thể dẫn đến những liệu pháp kháng viêm hữu hiệu hơn và từ đó có thể điều trị tốt hơn cho những bệnh nhân hen hoặc COPD.

(\*) GS, TS BV Cochin, Đại Học Paris Descartes, Pháp

# MOLECULAR MECHANISMS OF CORTICOSTEROID RESISTANCE IN ASTHMA AND COPD.

ANH TUAN DINH-XUAN

Inflammatory disorders of the respiratory tract, such as asthma and chronic obstructive pulmonary disease (COPD) are a major cause of illness and death [1]. Glucocorticoids are the most effective anti-inflammatory therapy by suppressing the multiple inflammatory genes that are activated during chronic and acute inflammation. Reduced responsiveness to the anti-inflammatory effects of corticosteroids is a major barrier to effective management of asthma in smokers and patients with severe asthma and in the majority of patients with COPD [2]. The molecular mechanisms leading to steroid resistance are now better understood. In patients with severe asthma, several molecular mechanisms have been identified, including reduced nuclear translocation of glucocorticoid receptor (GR) alpha. This might be due to modification of the GR by activation of several kinases, including p38 mitogen-activated protein kinase alpha, p38 mitogen-activated protein kinase gamma, and c-Jun N-terminal kinase 1, or reduced activity and expression of phosphatases, such as mitogen-activated protein kinase phosphatase 1 and protein phosphatase A2 [3]. Other mechanisms include increased expression of GR beta, which competes with and thus inhibits activated GR alpha; increased secretion of macrophage migration inhibitory factor; competition with the transcription factor activator protein 1; and reduced expression of histone deacetylase (HDAC) 2. HDAC2 mediates the action of steroids to switch off activated inflammatory genes, but in patients with COPD, patients with severe asthma, and smokers with asthma, HDAC2 activity and expression are reduced by oxidative stress through activation of phosphoinositide 3-kinase delta [4]. Strategies for managing steroid resistance include alternative anti-inflammatory drugs capable of reversing steroid resistance by increasing HDAC2 expression [5]. Long-acting beta 2-agonists can also increase steroid responsiveness by reversing GR alpha phosphorylation.

Identifying the molecular mechanisms of steroid resistance in asthmatic patients and patients with COPD can lead to more effective anti-inflammatory treatments and therefore better cures for patients with asthma and COPD.

(\* ) MD, PhD Cochin Hospital, Paris Descartes University, France

## REFERENCES

1. Dinh-Xuan AT, Nguyen TV. Mechanisms of inflammation of the respiratory mucosa. *Presse Med* 2002; 31: HS3-6.
2. Barnes PJ. Corticosteroid resistance in patients with asthma and chronic obstructive pulmonary disease. *J Allergy Clin Immunol* 2013; 131: 636-45.
3. Weigel NL, Moore NL. Steroid receptor phosphorylation: a key modulator of multiple receptor functions. *Mol Endocrinol* 2007; 21: 2311-9.
4. Ito K, Ito M, Elliott WM, Cosio B, Caramori G, Kon OM, Barczyk A, Hayashi S, Adcock IM, Hogg JC, Barnes PJ. Decreased histone deacetylase activity in chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med* 2005; 352: 1967-76.
5. Barnes PJ. New anti-inflammatory targets for chronic obstructive pulmonary disease. *Nat Rev Drug Discov* 2013; 12: 543-59.

# TÁC DỤNG PHỐI HỢP CỦA COLISTIN VỚI MEROPENEM LÊN *ACINETOBACTER BAUMANNII* MANG NHÓM GENE THỦY PHÂN CARBAPENEM GÂY VIÊM PHỔI BỆNH VIỆN

NGUYỄN SĨ TUẤN VÀ CÁC CỘNG SỰ

## TÓM TẮT

**Mở đầu:** *Acinetobacter baumannii* đang là vi khuẩn hàng đầu gây viêm phổi bệnh viện và đề kháng với nhóm carbapenem với tỷ lệ rất cao. Việc tìm ra giải pháp điều trị hiệu quả đối với *Acinetobacter baumannii* mang các nhóm gene mã hóa enzyme thủy phân Carbapenem đang là vấn đề cấp thiết của các nhà lâm sàng hiện nay.

**Mục tiêu:** Đánh giá tình hình đề kháng kháng sinh của *Acinetobacter baumannii* với meropenem, colistin, tỷ lệ các nhóm gene mã hóa enzyme thủy phân Carbapenem và tác dụng phối hợp của colistin với imipenem đối với vi khuẩn này.

**Phương pháp:** Nghiên cứu mô tả, cắt ngang, phân tích. Các chủng *Acinetobacter baumannii* gây viêm phổi bệnh viện tại Bệnh viện Đa khoa Thống Nhất tỉnh Đồng Nai được lấy mẫu trong thời gian từ tháng 3/2014 đến tháng 12/2015.

**Kết quả:** Số chủng *Acinetobacter baumannii* được nghiên cứu là 110. Tỷ lệ đề kháng với meropenem và colistin lần lượt là 100% và 0%. Tỷ lệ mang gene kháng carbapenem với OXA-51, OXA-23, OXA-58 và NDM-1 lần lượt là 91,7%, 80%, 6,7% và 8,3%. Việc phối hợp kháng sinh meropenem/colistin cho tác dụng hiệp đồng và cộng lực là 67% và không có tác dụng đối kháng. Colistin ở các nồng độ dưới MIC có tác dụng chuyển các chủng *Acinetobacter baumannii* mang cả 4 nhóm gene tiết carbapenemase (NDM-1, OXA-23, OXA-51 và OXA-58) không nhạy meropenem thành nhạy.

**Kết luận:** *Acinetobacter baumannii* đề kháng hoàn toàn với meropenem. Việc phối hợp meropenem với colistin cho tác dụng diệt khuẩn tương đối hiệu quả đối với *Acinetobacter baumannii*.

Từ khóa: meropenem, colistin, phối hợp, gene tiết carbapenemase, *Acinetobacter baumannii*

# IN VITRO EFFECTS OF COLISTIN IN COMBINATION WITH MEROPENEM AGAINST *ACINETOBACTER BAUMANNII* CARRYING THE GENES ENCODING CARBAPENEMASE WITH HAP

## ABSTRACT

**Background:** *Acinetobacter baumannii* are becoming a major cause of hospital acquired pneumonia and having very high resistance ability to carbapenem. Nowadays, an effective treatment for *Acinetobacter baumannii* carrying the genes encoding the enzyme hydrolyzed carbapenems is the most important problem for the clinicians.

**Objective:** To investigate the resistance ability of *Acinetobacter baumannii* to meropenem, colistin, the rate of *Acinetobacter baumannii* carrying the genes encoding the carbapenemases and the effectiveness of their combinations on them.

**Method:** Retrospective descriptive analysis study. Samples were collected from patients with HAP in Thong Nhat Dongnai General Hospital from March 2014 to December 2015.

**Results:** 110 strains were studied. The resistance rate to meropenem, colistin were 100%, 0% respectively. The rate of carbapenem resistance gene carries with OXA - 51, OXA - 23, OXA - 58 and NDM - 1 respectively 91.7%, 80%, 6.7% and 8.3%. Synergy effects and additive effects of the combinations are 67% and no antagonism effect. Colistin in concentrations below the MIC had the transfer effect to make meropenem-nonsusceptible *Acinetobacter baumannii* carrying all of 4 genes (NDM-1, OXA-23, OXA-51 và OXA-58) encoding the enzyme hydrolyzed carbapenem to susceptible ones.

**Conclusion:** *Acinetobacter baumannii* had completely resistance to meropenem. The combination of meropenem with colistin showed positive effects on *Acinetobacter baumannii*.

Key words: meropenem, colistin, combination therapy, genes encoding the carbapenemase, *Acinetobacter baumannii*.

(\*) ThS. Trưởng khoa Vi sinh, Bệnh viện Đa khoa Thống Nhất Đồng Nai

## TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Cao Minh Nga, Nguyễn Thanh Bảo & Vũ Thị Kim Cương. (2008). Nhiễm khuẩn do *Acinetobacter baumannii* và tính kháng thuốc. Tạp chí Y học TP. HCM, 12 (1), 188-193.
2. Cao Xuân Minh, Cao Xuân Thục, Trần Văn Ngọc & Phạm Hùng Vân. (2010). Đặc điểm lâm sàng và mối liên quan giữa kiểu gen và tính kháng thuốc của vi khuẩn *Acinetobacter* trong viêm phổi bệnh viện tại Bệnh viện Chợ Rẫy. Tạp chí Y học TP. HCM, 14 (1), 128-134.
3. Daoud, Z., Mansour, N. & Masri, K. (2013). Synergistic combination of carbapenems and colistin against *P. aeruginosa* and *A. baumannii*. Open Journal of Medical Microbiology, 3 (4), 253-258.
4. Dizbay, M., Altuncekcic, A., Sezer, B, E., Ozdemir, K. & Arman, D. (2008). Colistin and tygecycline susceptibility among multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii* isolated from ventilator-associated pneumonia. International Journal of Antimicrobial Agents, 32 (1), 29-32.
5. Ehlers, M. M., Hughes, J. M., & Kock, M. M. (2012). Prevalence of Carbapenemases in *Acinetobacter baumannii*. INTECH Open Access Publisher.
6. Feizabadi, M. M., Fathollahzadeh, B., Taherikalani, M., Rasoolinejad, M., Sadeghifard, N., Aligholi, M., ... & Mohammadi-Yegane, S. (2008). Antimicrobial susceptibility patterns and distribution of blaOXA genes among *Acinetobacter* spp. Isolated from patients at Tehran hospitals. Jpn J Infect Dis, 61(4), 274-8.
7. Hsiang, L, C., Fen, T, Y., Hui, S, L., Chih, C, C. & Wei, L, J. (2008). Antimicrobial effects of varied combinations of meropenem, sulbactam, and colistin on a multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii* isolate that caused meningitis and bacteremia. Microbial Drug Resistance, 14 (3), 233 – 237.
8. Karmostaji, A., Peerayeh, S. N., & Salmanian, A. H. (2013). Distribution of OXA-Type Class D  $\beta$ -Lactamase Genes Among Nosocomial Multi-Drug Resistant *Acinetobacter baumannii* Isolated in Tehran Hospitals. Jundishapur Journal of Microbiology, 6(5).
9. Leu, H, S., Ye, J, J., Lee, M, H., Su, L, H., Huang, P, Y., Wu, T, L. & Huang, C, T. (2013). Synergy of imipenem/colistin methanesulfonate combinations against imipenem-nonsusceptible multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii*. Journal of Microbiology, Immunology and Infection, 47 (5), 406-411.
10. Liang-Yu, C., Chen, K, S., Yu, L, C., Syun, L, B., Ju, H, L., Tzu, L, Y., Pei, C, C., Li, C, T. & Phone, F, C. (2011). Difference in imipenem, meropenem, sulbactam, and colistin



- nonsusceptibility trends among three phenotypically undifferentiated *Acinetobacter baumannii* complex in a medical center in Taiwan, 1997- 1998. *Journal of Microbiology, Immunology and Infection*, 44, 358-363.
11. Mendes, R. E., Bell, J. M., Turnidge, J. D., Castanheira, M., & Jones, R. N. (2009). Emergence and widespread dissemination of OXA-23,-24/40 and-58 carbapenemases among *Acinetobacter* spp. in Asia-Pacific nations: report from the SENTRY Surveillance Program. *Journal of antimicrobial chemotherapy*, 63(1), 55-59.
  12. Merkier, A. K., & Centron, D. (2006). blaOXA-51-type  $\beta$ -lactamase genes are ubiquitous and vary within a strain in *Acinetobacter baumannii*. *International journal of antimicrobial agents*, 28(2), 110-113.
  13. Necati, H. I., Kucukbayrak, A., Tas, T., Burcu, Y. A., Akkaya, A., Yasayacak, A. & Akdeniz, H. (2013). Nosocomial *Acinetobacter baumannii* infections and changing antibiotic resistance. *Pakistan Journal of Medical Sciences*, 29 (5), 1245-1248.
  14. Nguyễn Phú Hương Lan, Nguyễn Văn Vĩnh Châu, Đinh Nguyễn Huy Mẫn, Lê Thị Dung & Nguyễn Thị Thu Yến. (2012). Khảo sát mức độ đề kháng kháng sinh của *Acinetobacter* và *Pseudomonas* phân lập tại Bệnh viện Bệnh Nhiệt đới năm 2010. *Thời sự Y học, Hội Y học Tp. HCM*, 68, 9 – 12.
  15. Nguyễn Sử Minh Tuyết, Nguyễn Thùy Trang, Trần Thị Hồng Ngọc & Nguyễn Thị Lệ. (2009). Khảo sát tính nhạy cảm đối với carbapenem của các vi khuẩn Gram âm gây nhiễm khuẩn bệnh viện bằng nồng độ ức chế tối thiểu của meropenem và imipenem tại Bệnh viện Nhân Dân Gia Định. *Tạp chí Y học TP. HCM*, 13 (6), 301-304.
  16. Perez, F., Hujer, A. M., Hujer, K. M., Decker, B. K., Rather, P. N., & Bonomo, R. A. (2007). Global challenge of multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii*. *Antimicrobial agents and chemotherapy*, 51(10), 3471-3484.
  17. Pongpech, P., Amornnoppattanakul, S. & Panapakdee, S. (2010). Antibacterial activity of carbapenem-based combinations against multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii*. *Journal of the Medical Association of Thailand*, 93 (2), 161 – 171.
  18. Phạm Hùng Vân & nhóm nghiên cứu MIDAS. (2010). Nghiên cứu đa trung tâm về tình hình đề kháng imipenem và meropenem của trực khuẩn Gram âm dễ mọc – Kết quả trên 16 Bệnh viện tại Việt Nam. *Tạp chí Y học TP. HCM*, 14 (2), 280-286.

19. Sieniawski, K., Kaczka, K., Rucinska, M., Gaggis, L. & Pomorski, L. (2013). *Acinetobacter baumannii* nosocomial infections. *Polski Przegląd Chirurgiczny*, 85 (9), 483-490.
20. Somily, A. M., Absar, M. M. & Arshad, M. Z. (2012). Antimicrobial susceptibility patterns of multidrug-resistant *Pseudomonas aeruginosa* and *Acinetobacter baumannii* against carbapenems, colistin, and tigecycline. *Saudi Medical Journal*, 33 (7), 750-755.
21. Sopirala, M. M., Mangino, J. E. & Gebreyes, W. A. (2010). Synergy testing by Etest, microdilution checkerboard, and time-kill methods for pan-drug-resistant *Acinetobacter baumannii*. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 54 (11), 4678-4683.
22. Nguyễn Hồng Tâm, Phạm Hùng Vân, Nguyễn Thanh Bảo và Cao Minh Nga. (2015). Khảo sát tác dụng hiệp đồng in vitro của imipenem/colistin và meropenem/colistin đối với vi khuẩn *Acinetobacter baumannii* trong viêm phổi bệnh viện. *Tạp chí Y học TP. HCM*, 19 (1), 438-444.
23. Tada, T., Miyoshi-Akiyama, T., Kato, Y., Ohmagari, N., Takeshita, N., Hung, N. V., ... & Kirikae, T. (2013). Emergence of 16S rRNA methylase-producing *Acinetobacter baumannii* and *Pseudomonas aeruginosa* isolates in hospitals in Vietnam. *BMC infectious diseases*, 13(1), 251.
24. Nguyễn Sĩ Tuấn, Nguyễn Ngọc Thanh, Lưu Trần Linh Đa và Nguyễn Thúy Hương. (2014). Giá trị MIC của *Acinetobacter baumannii* trong thực hành lâm sàng ở Bệnh viện Đa khoa Thống Nhất Đồng Nai. *Tạp chí Y học Thực hành*, 1 (902), 64-66.
25. Nguyễn Sĩ Tuấn, Lê Duy Nhất, Phạm Văn Dũng và Nguyễn Thúy Hương. (2014). Phát hiện các carbapenemase kiểu OXA ở *Acinetobacter baumannii* bằng multiplex PCR-ELISA. *Tạp chí Y học Lâm sàng*, 4: 11-17.
26. Nguyễn Sĩ Tuấn, Nguyễn Ngọc Thanh và Nguyễn Thúy Hương. (2014). Các tiến bộ gần đây trong sàng lọc đề kháng kháng sinh ở *Acinetobacter baumannii*. *Tạp chí Truyền nhiễm Việt Nam*, 3: 1-7.
27. Van-Belkum, A., Bonetti, E. J. & Cherkaoui, A. (2014). Meropenem/colistin synergy testing for multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii* strains by a two-dimensional gradient technique applicable in routine microbiology. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, DOI: 10.1093/jac/dku342.
28. Zusman, O., Avni, T. & Leibovici, L. (2013). Systematic review and meta-analysis of in vitro synergy of polymyxins and carbapenems. *Antimicrobial Agent and Chemotherapy*, 57 (10), 5104-5111.

# HỘI CHỨNG TRÙNG LẤP HEN-COPD (ACOS)

LÊ TIẾN DŨNG (\*)

Hội chứng trùng lấp hen-COPD đặc trưng bởi giới hạn luồng khí kéo dài kèm với các đặc điểm của hen và của COPD. Do vậy, trong thực hành lâm sàng Hội chứng trùng lấp hen-COPD được xác định bởi cùng có các đặc điểm của hen và COPD.

Khó có một định nghĩa chuyên biệt cho Hội chứng trùng lấp hen-COPD cho đến khi có nhiều bằng chứng hơn về kiểu hình lâm sàng và các cơ chế bệnh sinh.

## Tổng quát cách tiếp cận theo hội chứng bệnh giới hạn đường thở mạn tính

<b>BƯỚC 2 CHẨN ĐOÁN HỘI CHỨNG Ở NGƯỜI LỚN</b>					
Đặc điểm Hen (xem thêm mục 7)	HEN			COPD	
Tuổi khởi phát	• Trước 20 tuổi			• Trước 40 tuổi	
Kiểu các triệu chứng	• Dao động theo phút, giờ hay ngày • Xấu hơn về đêm hay sáng sớm • Kích phát bởi vận động, cảm xúc kể cả cười, bụi hay phơi nhiễm dị nguyên			• dai dẳng dù có điều trị • triệu chứng có ngày tốt có ngày xấu nhưng ngày nào cũng có và khó thở khi gắng sức • ho mạn tính và có đàm trước khi khởi phát khó thở, không liên quan đến các yếu tố kích phát	
Chức năng phổi	• Ghi nhận giới hạn luồng khí dao động (HHK hay LLĐK)			• Ghi nhận giới hạn lưu lượng phổi dai dẳng • ((FEV <sub>1</sub> /FVC < 0,7 sau test dẫn phế quản)	
Chức năng phổi giữa những lúc có triệu chứng	• Bình thường			• Không bình thường	
Tiền sử bản thân hay gia đình	• Được bác sĩ chẩn đoán hen trước đây • Tiền sử gia đình có bệnh hen, hay các tình trạng dị ứng khác (viêm mũi dị ứng hay chàm)			• Được bác sĩ chẩn đoán COPD, viêm phế quản mạn tính hay khí phế thũng trước đây.	
Quá trình	• Không xấu đi các triệu chứng theo thời gian. Dao động triệu chứng theo mùa hay từ năm này qua năm khác • Có thể cải thiện tự nhiên hoặc có đáp ứng ngay với thuốc dẫn phế quản hoặc với ICS sau vài tuần lễ.			• Triệu chứng dần dần xấu đi theo thời gian (tiến triển qua nhiều năm) • Điều trị thuốc dẫn phế quản tác dụng nhanh giúp giảm nhẹ nhưng có giới hạn	
X quang phổi	• Bình thường			• Ứ khí nặng	
Lưu ý: • Đây là những đặc điểm tốt nhất để phân biệt hen và COPD. • Có nhiều đặc điểm (≥ 3) với hen hay COPD sẽ gợi ý chẩn đoán. • Nếu số lượng đặc điểm là bằng nhau giữa hen và COPD, hãy xem xét chẩn đoán ACOS.					
CHẨN ĐOÁN	hen	Một số đặc điểm hen	Các đặc điểm của cả hai	Một số đặc điểm COPD	COPD
Mức độ chắc chắn của CHẨN ĐOÁN	hen	Khả năng hen	Khả năng ACOS	Khả năng COPD	COPD
<b>BƯỚC 3 thực hiện Hồ hấp ký</b>	giới hạn đường thở hồi phục đáng kể (trước-sau test dẫn phế quản) Hay có bằng chứng khác của giới hạn đường thở biến đổi			FEV <sub>1</sub> /FVC < 0,7 sau test dẫn phế quản	
<b>BƯỚC 4 ĐT ban đầu</b>	Thuốc hen Không LABA đơn trị	Thuốc hen Không LABA đơn trị	ICS và Xem xét LABA ± LAMA	Thuốc COPD	Thuốc COPD
<b>BƯỚC 5: các khảo sát chuyên sâu nếu:</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Các triệu chứng kéo dài ± cơn kịch phát dù có điều trị</li> <li>• Chẩn đoán không chắc chắn (ví dụ nghi ngờ tăng áp phổi, bệnh tim mạch hay các bệnh phổi khác)</li> <li>• Nghi ngờ hen hay COPD với những triệu chứng không điển hình ( như ho máu, sụt cân, đổ mồ hôi đêm, các triệu chứng của bệnh dẫn phế quản hay bệnh cấu trúc phổi)</li> <li>• Có ít triệu chứng của hen hay COPD</li> <li>• Có bệnh đi kèm</li> <li>• Những vấn đề phát sinh khi đang điều trị hen, COPD hay ACOS</li> </ul>				

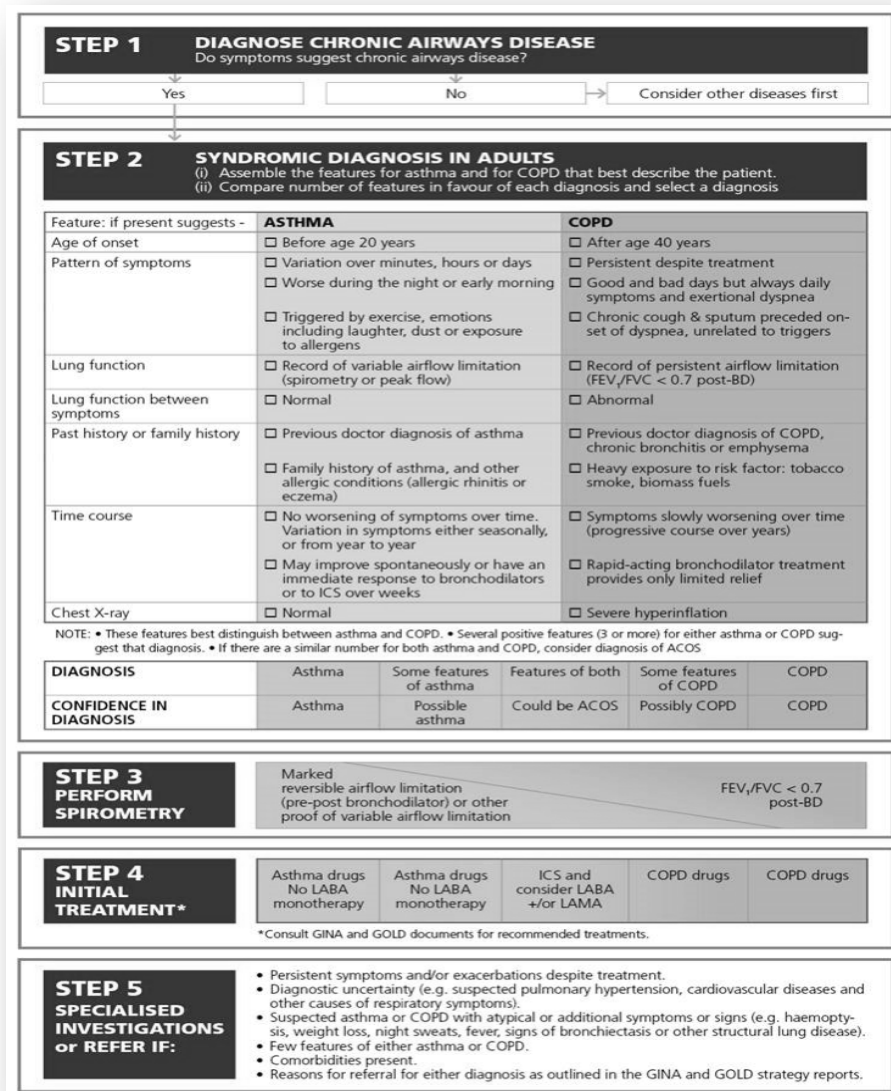
# ASTHMA-COPD OVERLAP SYNDROME (ACOS)

LÊ TIẾN DŨNG (\*)

Asthma-COPD overlap syndrome is characterized by persistent airflow limitation with several features usually associated with asthma and several features usually associated with COPD. ACOS is therefore identified in clinical practice by the features that it shares with both asthma and COPD.

A specific definition for ACOS cannot be developed until more evidence is available about its clinical phenotypes and underlying mechanisms.

Summary of syndromic approach to diseases of chronic airflow limitation



## TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Blaiss MS, Nathan RA, Stoloff SW, Meltzer EO, Murphy KR, Doherty DE. Patient and physician asthma deterioration terminology: results from the 2009 Asthma Insight and Management survey. *Allergy Asthma Proc* 2012; 33:47–53.
2. Boulet LP, FitzGerald JM, Reddel HK. The revised 2014 GINA strategy report: opportunities for change. *Curr Opin Pulm Med* 2015; 21: 1–7.
3. Boulet L-P, FitzGerald JM, Levy ML, Cruz AA, Pedersen S, Haahtela T et al. A guide to the translation of the Global Initiative for Asthma (GINA) strategy into improved care. *Eur Respir J* 2012; 39: 1220–1229. prevention. Updated 2015. [http://www.ginasthma.org/local/uploads/files/GINA\\_Report\\_2015.pdf](http://www.ginasthma.org/local/uploads/files/GINA_Report_2015.pdf). 20th May 2015.
4. Chanez P, Wenzel SE, Anderson GP, Anto JM, Bel EH, Boulet L-P et al. Severe asthma in adults: what are the important questions? *J Allergy Clin Immunol* 2007; 119: 1337–1348.
5. Chung KF, Wenzel SE, Brozek JL, Bush A, Castro M, Sterk PJ et al. International ERS/ATS guidelines on definition, evaluation and treatment of severe asthma. *Eur Respir J* 2014; 43: 343–373.
6. European Respiratory Society The European lung white book. 2013. [www.erswhitebook.org](http://www.erswhitebook.org). 8th January 2015.
7. Global Initiative for Asthma. Global strategy for asthma management and prevention: online appendix. 2015. [http://www.ginasthma.org/local/uploads/files/GINA\\_Appendix\\_2015\\_May19.pdf](http://www.ginasthma.org/local/uploads/files/GINA_Appendix_2015_May19.pdf). 20th May 2015.
8. Juniper EF, O'Byrne PM, Guyatt GH, Ferrie PJ, King DR. Development and validation of a questionnaire to measure asthma control. *Eur Respir J* 1999; 14:902–907.
9. Lozano R, Naghavi M, Foreman K, Lim S, Shibuya K, Aboyans V et al. Global and regional mortality from 235 causes of death for 20 age groups in 1990 and 2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010. *Lancet* 2013; 380: 2095–2128.
10. Nathan RA, Sorkness CA, Kosinski M, Schatz M, Li JT, Marcus P et al. Development of the Asthma Control Test: a survey for assessing asthma control. *J Allergy Clin Immunol* 2004; 113: 59–65.
11. O'Byrne PM, Pedersen S, Schatz M, Thoren A, Ekholm E, Carlsson LG et al. The poorly explored impact of uncontrolled asthma. *Chest* 2013; 143: 511–523.

12. Pinnock H, Burton C, Campbell S, Gruffydd-Jones K, Hannon K, Hoskins G et al. Clinical implications of the Royal College of Physicians three questions in routine asthma care: a real-life validation study. *Prim Care Respir J* 2012; 21: 288–294.
13. Reddel HK, Taylor DR, Bateman ED, Boulet L-P, Boushey HA, Busse WW et al. An official American Thoracic Society/European Respiratory Society statement: asthma control and exacerbations: standardizing endpoints for clinical asthma trials and clinical practice. *Am J Respir Crit Care Med* 2009; 180: 59–99.
14. Vos T, Flaxman AD, Naghavi M, Lozano R, Michaud C, Ezzati M et al. Years lived with disability (YLDs) for 1160 sequelae of 289 diseases and injuries 1990-2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010. *Lancet* 2012; 380: 2163–2196.

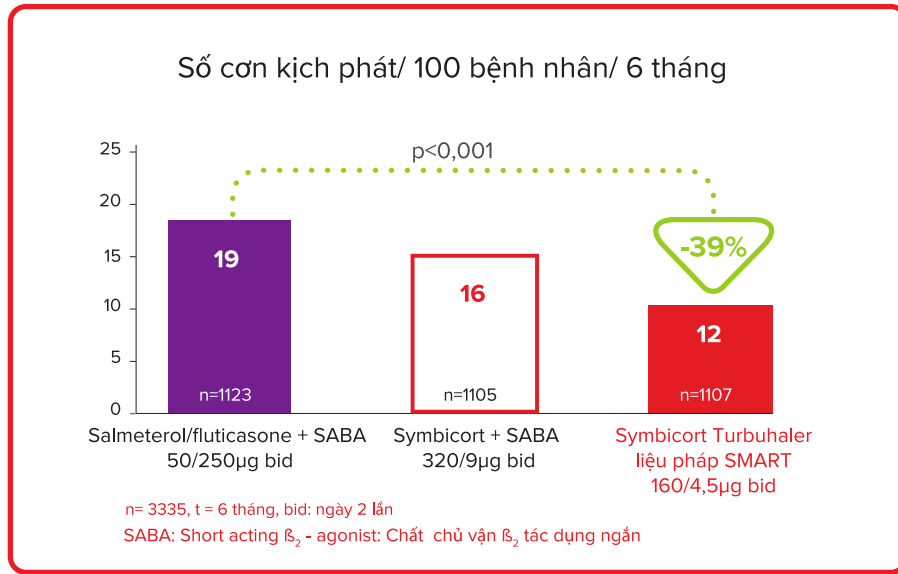
# Symbicort Turbuhaler

Budesonide/formoterol 160/4,5 µg

Giảm **39%** cơn hen kịch phát nặng <sup>(1)</sup>



# Liệu pháp điều trị duy trì và giảm triệu chứng hen bằng **Symbicort** Giảm **39%** cơn kịch phát nặng <sup>(1)</sup>



## THÔNG TIN KÊ TOA <sup>(2)</sup>

### SYMBICORT TURBUHALER 160/4,5 µg/liều Budesonide/Formoterol

**THÀNH PHẦN:** Mỗi liều phóng thích chứa: budesonide 160 µg và formoterol fumarate dihydrate 4,5 µg. **DẠNG BẢO CHẾ:** Bột dùng để hít. **ĐÓNG GÓI:** Ống hít thuốc bột, hộp 1 ống hít 60 liều hoặc 120 liều. **CHỈ ĐỊNH: Hen suyễn:** Điều trị thường xuyên bệnh hen (suyễn) khi: Bệnh nhân không được kiểm soát tốt với corticosteroid dạng hít và chất chủ vận beta-2 dạng hít tác dụng ngắn sử dụng 'khi cần thiết' hoặc Bệnh nhân đã được kiểm soát tốt bằng corticosteroid dạng hít và chất chủ vận beta-2 tác dụng kéo dài trong từng ống hít riêng. **Bệnh phổi tắc nghẽn mạn tính (COPD):** Trị triệu chứng cho bệnh nhân mắc bệnh phổi tắc nghẽn mạn tính (COPD) nặng (FEV1 < 50% so với giá trị bình thường ước tính) và tiến sử nhiều lần có cơn kịch phát, là những người có các triệu chứng đáng kể mặc được điều trị thường xuyên bằng các thuốc giãn phế quản tác dụng kéo dài.

**LIỀU LƯỢNG: Hen suyễn:** Symbicort Turbuhaler không chủ định dùng để điều trị khởi đầu cho bệnh hen. Nên điều chỉnh đến liều thấp nhất mà vẫn duy trì hiệu quả kiểm soát triệu chứng. Đối với Symbicort có hai xu hướng điều trị:

**A. Liệu pháp điều trị duy trì bằng Symbicort:** Liều khuyến cáo: Người lớn ( $\geq 18$  tuổi): 1-2 hít, 2 lần /ngày, tối đa 4 hít /lần, 2 lần /ngày. Trẻ vị thành niên (12-17 tuổi): 1-2 hít /lần, 2 lần /ngày. Trẻ em ( $\geq 6$  tuổi): Đã có loại hàm lượng thấp hơn cho trẻ 6-11 tuổi.

**B. Liệu pháp điều trị duy trì và giảm triệu chứng hen bằng Symbicort (Symbicort SMART)** Liều khuyến cáo: Người lớn ( $\geq 18$  tuổi): Liều duy trì khuyến cáo là 2 hít /ngày. Một số bệnh nhân có thể cần dùng liều duy trì 2 hít, 2 lần /ngày. Bệnh nhân nên dùng thêm 1 liều hít khi cần thiết để giảm triệu chứng. Không dùng quá 6 liều hít trong 1 lần. Tổng liều mỗi ngày lên đến 12 hít có thể dùng trong một khoảng thời gian giới hạn. Bệnh nhân dùng hơn 8 hít/ngày phải đi khám lại, tái đánh giá và xem xét lại liệu pháp duy trì. Trẻ em và trẻ vị thành niên < 18 tuổi: Liệu pháp điều trị duy trì và giảm triệu chứng hen bằng Symbicort không khuyến cáo dùng cho trẻ em và trẻ vị thành niên.

**Bệnh phổi tắc nghẽn mạn tính (COPD):** Người lớn: 2 hít/lần, 2 lần/ngày.

**CHỐNG CHỈ ĐỊNH:** Quá mẫn (dị ứng) với budesonide, formoterol hay lactose (trong đó có chứa lượng nhỏ protein sữa).

**THẬN TRỌNG:** Giảm dần liều khi ngưng điều trị, không ngưng thuốc đột ngột. Bệnh nhân cảm thấy việc điều trị không đạt hiệu quả hay dùng vượt quá liều thuốc khuyến cáo sử dụng cao nhất, phải có sự theo dõi của bác sĩ. Bệnh nhân được khuyến nên luôn luôn có sẵn thuốc cắt cơn. Bệnh nhân nên ghi nhớ dùng liều duy trì Symbicort như đã được kê toa ngay cả khi không có triệu chứng. Các liều hít giảm triệu chứng Symbicort được dùng để đối phó với các triệu chứng hen suyễn nhưng không có chủ định để dự phòng thường xuyên như trước khi gắng sức. Khi các triệu chứng hen được kiểm soát, cần xem xét giảm liều Symbicort từ từ. Không nên khởi đầu điều trị bằng Symbicort khi bệnh nhân đang ở trong đợt kịch phát hen. Các tác động toàn thân ít xảy ra khi dùng corticosteroid đường hít hơn dùng

corticosteroid uống. Theo dõi chiều cao trẻ điều trị dài hạn với corticosteroid đường hít. Theo dõi mật độ xương khi dùng liều cao trong thời gian dài mà đã có yếu tố nguy cơ gây loãng xương. Thận trọng khi có suy tuyến thượng thận, lao tiến triển hay lao tiềm ẩn, nhiễm độc giáp, u tế bào ưa crôm, đái tháo đường, giảm kali máu chưa điều trị, bệnh cơ tim phi đại tắc nghẽn, hẹp động mạch chủ dưới van vô căn, tăng HA nặng, phì mạch, bệnh cơ tim thiếu máu cục bộ, nhịp tim nhanh, suy tim nặng, khoảng QTc kéo dài, lao phổi, nhiễm nấm và virus đường hô hấp. Hướng dẫn bệnh nhân súc miệng để giảm nguy cơ nhiễm Candida hầu họng. Khả năng hạ kali máu nặng có thể xảy ra khi dùng liều cao chất chủ vận beta-2. Có thể tăng cường kiểm soát đường huyết ở bệnh nhân đái tháo đường. Tã được lactose chứa một lượng nhỏ protein sữa có thể gây phản ứng dị ứng.

**PHẢN ỨNG NGOẠI Ý:** Các phản ứng phụ này thường nhẹ và biến mất sau vài ngày điều trị. **Thường gặp:** hồi hộp, nhiễm Candida hầu họng, nhức đầu, run rẩy, kích ứng nhẹ tại họng, ho, khan tiếng. **Ít gặp:** nhịp tim nhanh, buồn nôn, chuột rút, chóng mặt, kích động, bồn chồn, nóng nẩy, rối loạn giấc ngủ, vết bầm da. **Hiếm gặp:** rung nhĩ, nhịp nhanh trên thất, ngoại tâm thu, ngoại ban, nổi mề đay, ngứa, viêm da, phù mạch, hạ K máu, rối loạn vị giác, co thắt phế quản. **Rất hiếm gặp:** cơn đau thắt ngực, co thắt phế quản kịch phát, dấu hiệu hay triệu chứng về tác dụng glucocorticosteroid toàn thân, tăng đường huyết, trầm cảm, rối loạn hành vi, dao động huyết áp. Điều trị bằng chất chủ vận beta-2 có thể làm tăng nồng độ insulin, axit béo tự do, glycerol và các thể cetone trong máu.

**PHỤ NỮ CÓ THAI VÀ CHO CON BÚ:** Dữ liệu trên 2000 phụ nữ có thai sử dụng thuốc cho thấy không có nguy cơ gây quái thai liên quan đến việc dùng budesonide hít. Nên dùng liều thấp nhất có hiệu quả. Trong thời gian mang thai và cho con bú, việc dùng Symbicort cần được cân nhắc nếu hiệu quả vượt trội nguy cơ.

**ẢNH HƯỞNG LÊN KHẢ NĂNG LÁI XE VÀ VẬN HÀNH MÁY:** không ảnh hưởng hoặc ảnh hưởng không đáng kể.

**TƯƠNG TÁC THUỐC:** Các chất chuyển hóa qua CYP P450 3A4 (như itraconazole, ritonavir) làm cản trở quá trình chuyển hóa budesonide. Thuốc chẹn beta có thể làm giảm hoặc ức chế tác động của formoterol. Dùng đồng thời với quinidine, disopyramide, procainamide, phenothiazine, thuốc kháng histamin (terfenadine), IMAO và chất chống trầm cảm 3 vòng có thể làm kéo dài khoảng QTc và gia tăng nguy cơ loạn nhịp thất. L-Dopa, L-thyroxine, oxytocin và rượu có thể ảnh hưởng tính dung nạp của tim đối với thuốc cường giao cảm beta-2. Dùng đồng thời với IMAO, furazolidone, procarbazine có thể làm tăng huyết áp. Tăng nguy cơ loạn nhịp tim ở bệnh nhân đang gây mê với hydrocarbon halogen hóa. Có thể có tác động cộng hợp mạnh khi dùng với các thuốc cường giao cảm beta khác. Giảm kali máu có thể làm tăng khuynh hướng loạn nhịp tim ở bệnh nhân điều trị bằng digitalis glycoside.

**NHÀ SẢN XUẤT:** AstraZeneca AB SE-151 85 Sodertajje, Sweden.