

This presentation is financially supported by BIVN



## TỐI ƯU HÓA THUỐC GIẢN PHẾ QUẢN TRONG QUẢN LÝ, ĐIỀU TRỊ COPD Ở NGƯỜI CAO TUỔI

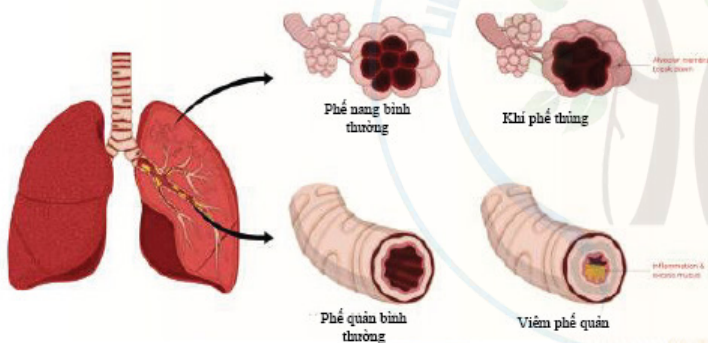
PGS.TS.BS Lê Tiến Dũng  
Khoa Hô Hấp – BV Đại Học Y Dược TP.HCM  
Phó Chủ tịch Liên Chi Hội Hô Hấp TPHCM  
Đại Học Y Dược TP.HCM

EM-VN-102524

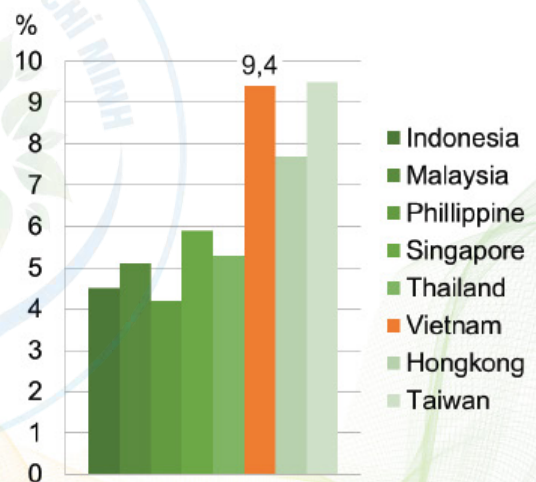
## Bệnh phổi tắc nghẽn mạn tính (COPD)

### Chronic Obstructive Pulmonary Disease

Lorem ipsum dolor sit amet consectetur adipiscing elit.

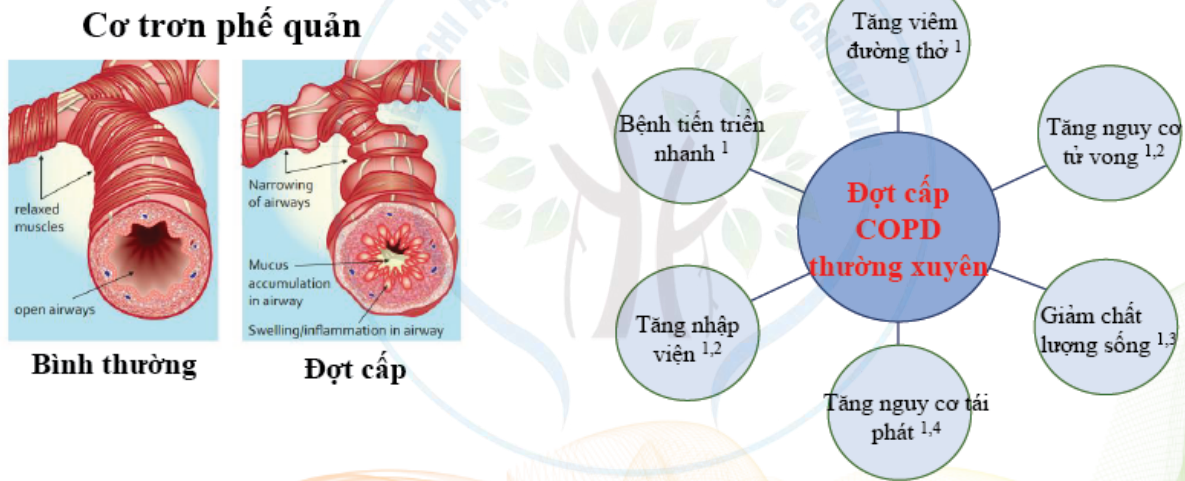


### Việt Nam có tần suất COPD cao (2)



1. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease 2022  
2. Lim et al. Asia Pacific Family Medicine (2015) 14:4

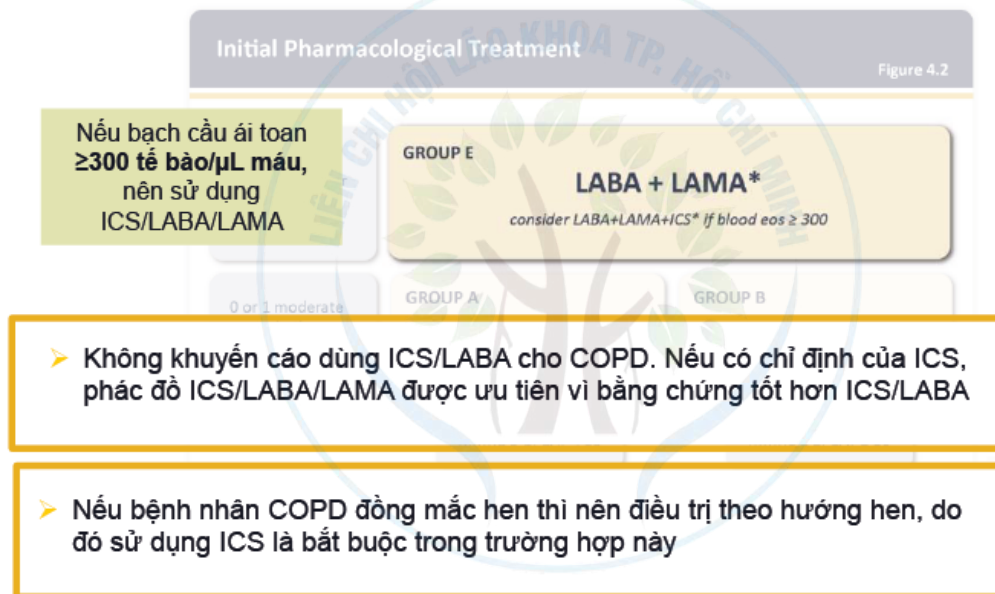
## Đợt cấp COPD và hệ quả



1. Qureshi H, et al. *Thor Adv Chronic Dis.* 2014;5:212-227; 2. Soler-Cataluña JJ, et al. *Thorax.* 2005;60:925-931; 3. Seemungal TA, et al. *Am J Respir Crit Care Med.* 1998;157:1418-1422; 4. Hurst JR, et al. *Am J Respir Crit Care Med.* 2009;179:369-374; 5. *Am J Respir Crit Care Med* Vol. 198, P21-P22, 2018

## Vai trò LAMA/LABA điều trị COPD ổn định

## LAMA/LABA được ưu tiên ở GOLD E



5

© 2023 Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease.  
Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease Strategy Report 2023

## Quản lý COPD giai đoạn ổn định ở người cao tuổi

- Chẩn đoán sớm và điều trị sớm COPD
- Biomarker trong COPD (Bạch cầu ái toan, FeNO)
- Giám triệu chứng: LABA, LAMA hay LABA/LAMA
- Phòng ngừa đợt cấp: LAMA, LABA/LAMA hay ICS/LABA, ICS/LABA/LAMA
- Biện pháp không dùng thuốc, bao gồm HFNO & NIV
- Hướng dẫn GOLD 2023

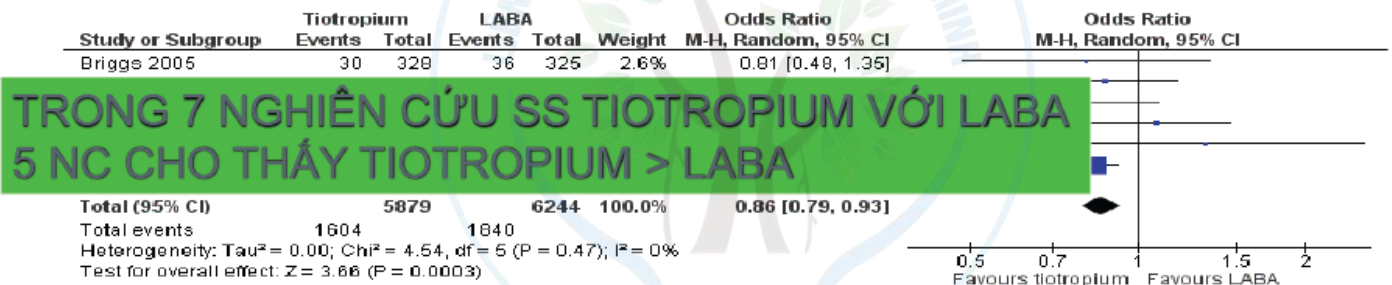
6

# HỘI NGHỊ KHOA HỌC THƯỜNG NIÊN 2023 LIÊN CHI HỘI LÃO KHOA TP.HỒ CHÍ MINH

## Tiotropium so với LABA

Tổng quan Cochrane: 7 nghiên cứu với 12,223 BN, so sánh Tiotropium và các LABA (salmeterol, formoterol, indacaterol)

Tiotropium giảm nguy cơ đợt cấp COPD nhiều hơn so với LABA với tính an toàn tương đương.



**TRONG 7 NGHIÊN CỨU SS TIOTROPIUM VỚI LABA  
5 NC CHO THẤY TIOTROPIUM > LABA**

**AN TOÀN HƠN Ở BỆNH NHÂN CÓ BỆNH LÝ TIM MẠCH  
TIOTROPIUM > LABA**

Chong J, Kanner C, Poole P. Tiotropium versus long-acting beta-agonists for stable COPD. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2012, Issue 9. Art. No.: CD009157

7

## TÓM TẮT HIỆU QUẢ CỦA LABA/LAMA SO VỚI LABA HAY LAMA ĐƠN TRỊ VÀ ICS/LABA

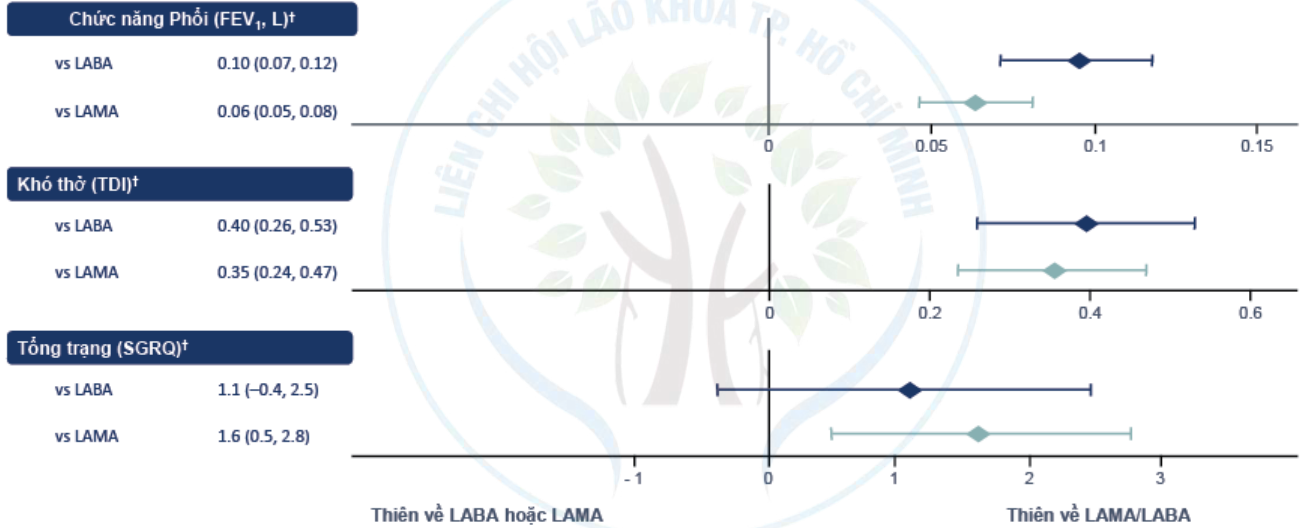
Điều trị	FEV1	Khó thở	Chất lượng cuộc sống	Đợt cấp	Khả năng gắng sức
LABA/LAMA so với LAMA hay LABA đơn trị	+++	++	++	+	+
LABA/LAMA so với ICS/LABA	++	++	+	++	NA

Anzueto A, Miravittles M. *Chest* 2018; 154(2):242-248

# HỘI NGHỊ KHOA HỌC THƯỜNG NIÊN 2023 LIÊN CHI HỘI LÃO KHOA TP. HỒ CHÍ MINH

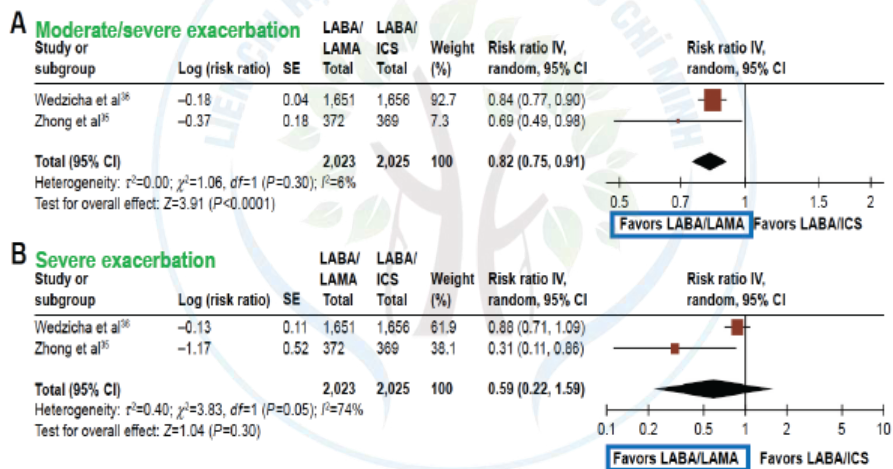
## Kết hợp LAMA/LABA được đánh giá đem đến sự cải thiện tốt hơn nhiều so với đơn trị liệu LAMA hoặc LABA sau 6 tháng<sup>1</sup>

Nghiên cứu tổng hợp của 23 nghiên cứu ngẫu nhiên có đối chứng, n=27,172 BN, ≥12 tuần

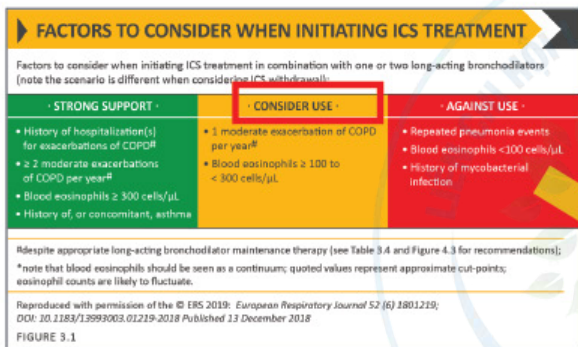


<sup>†</sup>Khác biệt trung bình (95% khoảng tin cậy). SGRQ, Bộ câu hỏi St. George  
1. Oba Y et al. *Thorax*. 2016;71:15–25.

## NGHIÊN CỨU TỔNG QUAN LABA/LAMA tốt hơn LAMA hay ICS/LABA



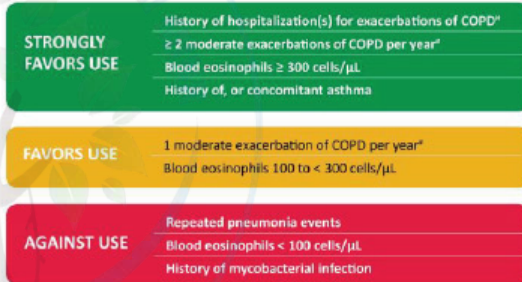
## Yếu tố khi kết hợp ICS với GPQ tác dụng kéo dài



### Factors to Consider when Initiating ICS Treatment

Figure 3.1

#### Factors to consider when adding ICS to long-acting bronchodilators: (note the scenario is different when considering ICS withdrawal)



“Despite appropriate long-acting bronchodilator maintenance therapy”

\*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) 18012219; DOI: 10.1183/13993003.01219-2018 Published 13 December 2018

ICS, inhaled corticosteroid.

© 2023 Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease.

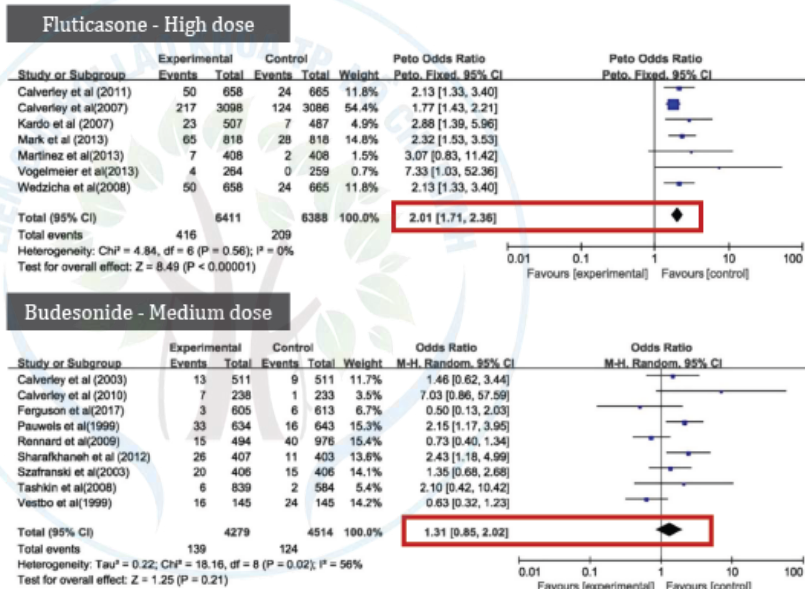
1. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease Strategy Report 2022.; 2. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease Strategy Report 2023.

## ICS làm gia tăng Viêm phổi (bất kể liều lượng - hoạt chất)



**NGUY CƠ TÁC DỤNG PHỤ**

Nguy cơ tác dụng phụ nghiêm trọng khi sử dụng ICS lâu dài



## TÁC HẠI CỦA VIỆC DÙNG QUÁ MỨC PHÁC ĐỒ CÓ ICS TRONG ĐIỀU TRỊ COPD

**Respiratory epidemiology**

**Risk of fractures with inhaled corticosteroids in COPD: systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials and observational studies**

Yoon K Loke,<sup>1</sup> Rodrigo Cavallazzi,<sup>2</sup> Sonal Singh<sup>3</sup>

**Inhaled and Nasal Corticosteroid Use and the Risk of Fracture**

Samy Suissa, Marc Baltzan, Richard Kremer, and Pierre Ernst

Divisions of Clinical Epidemiology and Endocrinology, Royal Victoria Hospital, McGill University Health Centre; Department of Epidemiology and Biostatistics and of Medicine, McGill University; Department of Respiratory Medicine, Mount Sinai Hospital; and Division of Respiratory Medicine, McGill University Health Centre, Montreal, Quebec, Canada

**Inhaled Corticosteroids and Risk of Tuberculosis in Patients with Respiratory Diseases**

Paul Brassard<sup>1,2,3</sup>, Samy Suissa<sup>1,3</sup>, Abbas Kezouh<sup>1</sup>, and Pierre Ernst<sup>1,4</sup>

<sup>1</sup>Center for Clinical Epidemiology, Lady Davis Research Institute, and <sup>2</sup>Division of Pulmonary Diseases, Department of Medicine, Jewish General Hospital, Montreal, Quebec, Canada; <sup>3</sup>Division of Clinical Epidemiology, McGill University Health Center, Montreal, Quebec, Canada; and <sup>4</sup>Departments of Epidemiology and Biostatistics and of Medicine, McGill University, Montreal, Quebec, Canada

Respiratory Pharmacology & Therapeutics 21 (2016) 85–93

Contents lists available at ScienceDirect

**Pulmonary Pharmacology & Therapeutics**

Journal homepage: www.elsevier.com/locate/ypput

**Risk of glaucoma in elderly patients treated with inhaled corticosteroids for chronic airflow obstruction**

Anne V. Gonzalez<sup>a</sup>, Gisele Li<sup>b</sup>, Samy Suissa<sup>c,d</sup>, Pierre Ernst<sup>c,d,e,f</sup>

**reviews**

**The Local Side Effects of Inhaled Corticosteroids\***

**Current Understanding and Review of the Literature**

Nicholas J. Roland, MD; Rajiv K. Dhallia, BSc(Hon); and John Ezzie, MD

CLINICAL RESEARCH STUDY

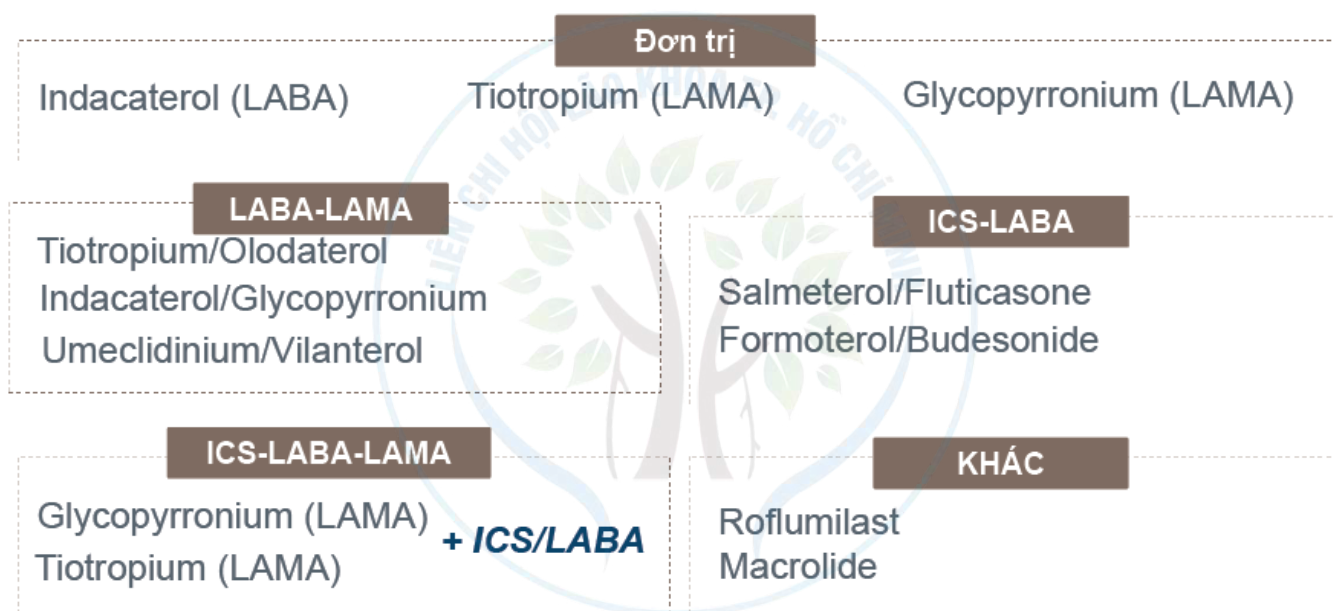
**Inhaled Corticosteroids and the Risks of Diabetes Onset and Progression**

Samy Suissa, PhD,<sup>1,2</sup> Abbas Kezouh, PhD,<sup>3</sup> Pierre Ernst, MD, MSc<sup>1,4</sup>

<sup>1</sup>Center for Clinical Epidemiology, Lady Davis Research Institute, Jewish General Hospital, Montreal, Quebec, Canada and <sup>2</sup>Department of Epidemiology and Biostatistics and Department of Medicine, McGill University, Montreal, Quebec, Canada

Price D, et al. 2013. Review paper did not include length of exposure to ICS

## TỔNG QUAN VỀ GIẢI PHÁP THUỐC HÍT TẠI VIỆT NAM Trong điều trị duy trì COPD

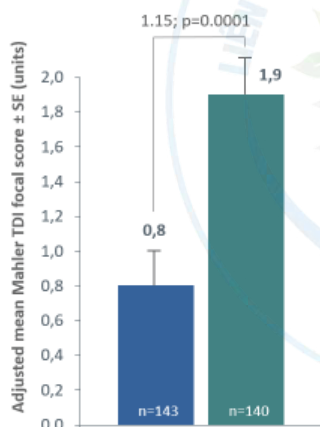


## LAMA/LABA so với LAMA hoặc LABA

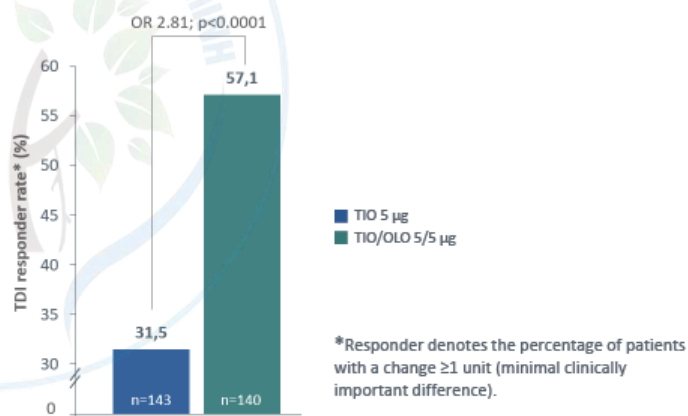
### Khả năng giảm triệu chứng của Tiotropium/Olodaterol

Phân tích hậu kiểm từ 4 RCT, trên 283 bệnh nhân COPD đã dùng LAMA trước đó:

Tiotropium+Olodaterol cải thiện điểm TDI (Hình 1) và có tỉ lệ đạt đáp ứng TDI (Hình 2) cao hơn Tiotropium.



Hình 1



Hình 2

\*Responder denotes the percentage of patients with a change  $\geq 1$  unit (minimal clinically important difference).

15

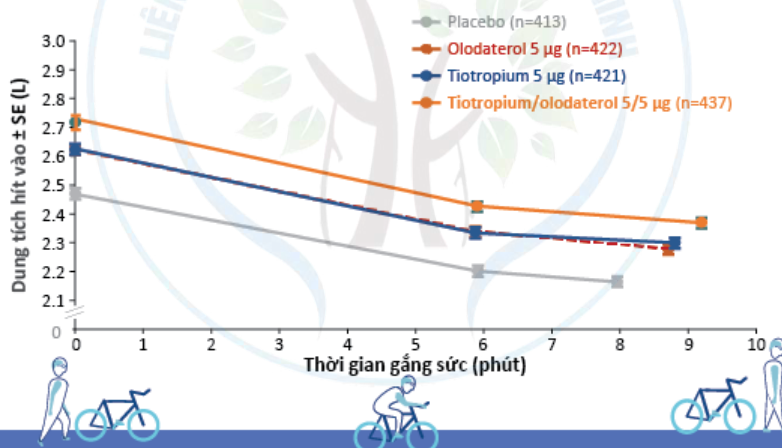
1. Buhl R, et al. ERS 2019-PA3382 (poster presentation); 2. Boehringer Ingelheim. Data on file. Studies 1237.5, 1237.6, 1237.25 and 1237.26

## Cải thiện khả năng dung nạp gắng sức

N = 586 BN, đo dung tích hít vào (IC) khi BN gắng sức

**Kết quả: Tiotropium/Olodaterol tăng dung tích hít vào so với đơn trị ( $p < 0,0001$ ) và duy trì trong suốt thời gian bệnh nhân COPD vận động gắng sức.**

→ **Tiotropium/Olodaterol giảm căng phồng phổi kể cả khi vận động**



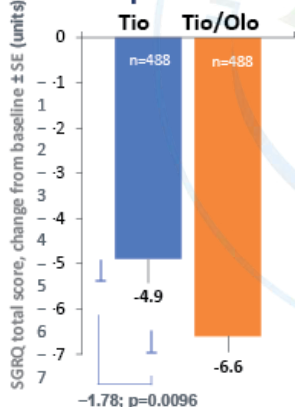
O'Donnell D, et al. Eur Respir J 2017;49:1601348.



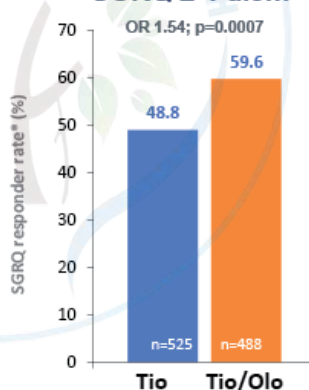
## Cải thiện chất lượng cuộc sống

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

Chênh lệch điểm SGRQ



Tỉ lệ BN thay đổi SGRQ  $\geq 4$  điểm



17

Buhl R, et al. ATS 2019:A7098/P520

## Tiotropium/Olodaterol RESPIMAT giảm nguy cơ đợt cấp mức độ trung bình đến nặng

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

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

Tiotropium+Olodaterol giảm 11% đợt cấp mức độ trung bình/nặng vs Tiotropium

Moderate/severe exacerbations	N Tio/TIO	Rate ratio	95% CI	P value	Rate ratio TIO versus tio
All patients*	4974/4968	0.89	0.84, 0.95	0.0003	0.89
0	587/566	0.98	0.75, 1.27	0.8940	0.98
1	2401/2393	0.88	0.80, 0.97	0.0088	0.88
0 to 1 moderate exacerbation	2988/2959	0.90	0.82, 0.99	0.0187	0.90
$\geq 2$ moderate or $\geq 1$ severe exacerbation	1965/2008	0.89	0.82, 0.97	0.0096	0.89

Tiotropium+Olodaterol giảm 14% đợt cấp cần nhập viện vs Tiotropium

Exacerbations leading to hospitalisation	N Tio/TIO	Rate ratio	95% CI	P value	Rate ratio TIO versus tio
All patients*	4974/4968	0.86	0.75, 0.99	0.0380	0.86
0	587/566	1.01	0.54, 1.90	0.9804	1.01
1	2401/2393	0.91	0.72, 1.15	0.4174	0.91
0 to 1 moderate exacerbation	2988/2959	0.93	0.75, 1.16	0.5303	0.93
$\geq 2$ moderate or $\geq 1$ severe exacerbation	1965/2008	0.84	0.70, 1.00	0.0541	0.84

18

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

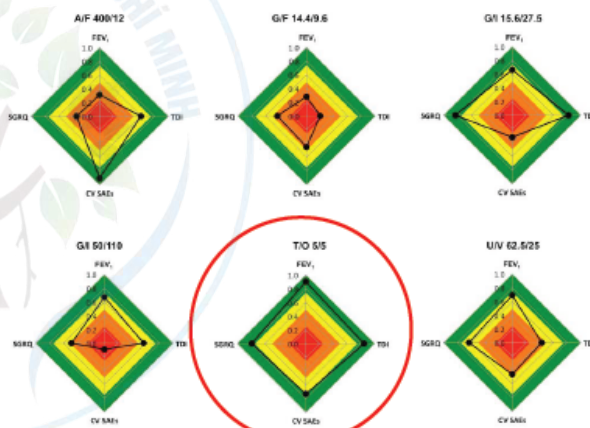
## Phân tích gộp hiệu quả - an toàn giữa các LAMA/LABA

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

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

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

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



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

19

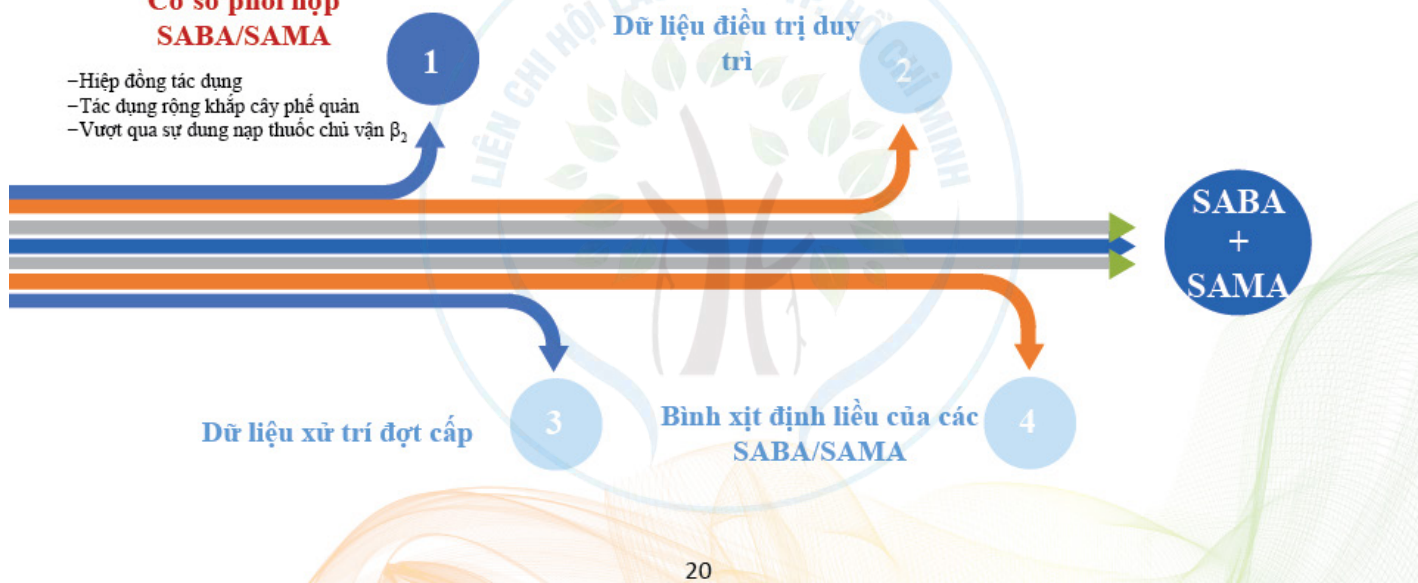
Rogliani P, et al. Pulmonary Pharmacology & Therapeutics. 2019;59:101841

## Tối ưu hóa SABA/SAMA trong điều trị COPD

### Cơ sở phối hợp SABA/SAMA

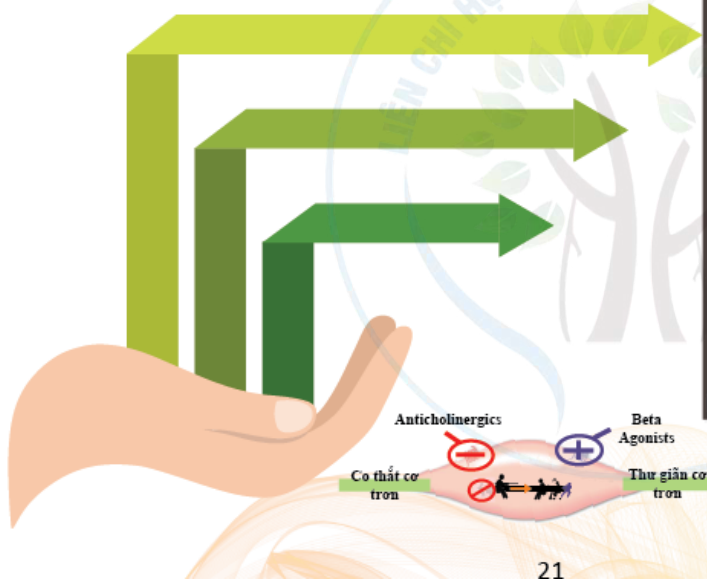
- Hiệp đồng tác dụng
- Tác dụng rộng khắp cây phế quản
- Vượt qua sự dung nạp thuốc chủ vận  $\beta_2$

Dữ liệu điều trị duy trì



20

## Cơ sở phối hợp SABA/SAMA - Hiệp đồng tác dụng giãn phế quản



### Hiệp đồng tác dụng

- Phối hợp thuốc kháng cholinergic và chất chủ vận  $\beta$ : giúp tăng tác dụng giãn cơ trơn phế quản;
- Không cần tăng liều của SABA, hạn chế TD phụ

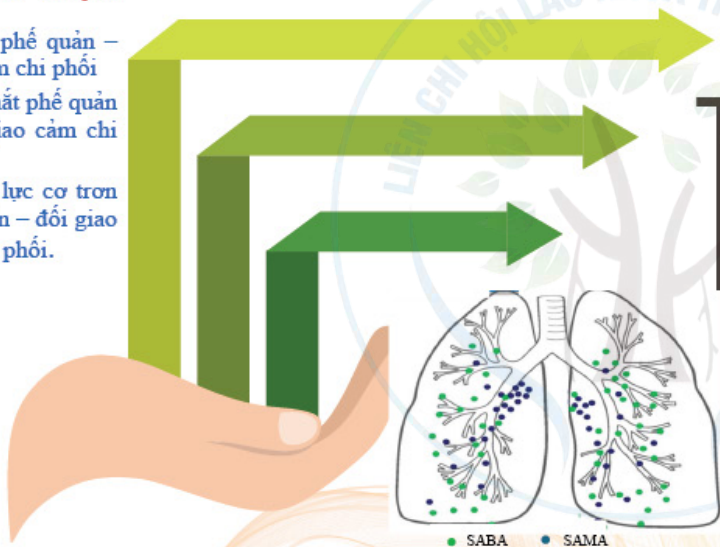
21

1. Proskocil BJ et al. Proc Am Thorac Soc. 2005;2(4):305-310.  
2. Girolamo Pelaia et al. Ther Clin Risk Manag. 2015; 11: 1563-1572.

## Cơ sở phối hợp SABA/SAMA - Tác dụng rộng khắp cây phế quản

Cân bằng cơ trơn đường thở  
cần 3 yếu tố chỉ phối

- Sự dẫn phế quản – giao cảm chi phối
- Sự co thắt phế quản – đối giao cảm chi phối
- Trương lực cơ trơn phế quản – đối giao cảm chi phối.



### Hiệp đồng tác dụng

### Tác dụng rộng khắp cây phế quản

SAMA: thụ thể muscarinic phân bố mật độ cao ở các phế quản lớn

SABA: thụ thể  $\beta_2$  phân bố khắp phế quản kể cả tiểu phế quản

Barnes, P. J. (2004). Proc Am Thorac Soc 1(4): 345-351.



## Tối ưu hóa SABA/SAMA trong điều trị COPD

### Cơ sở phối hợp SABA/SAMA

- Hiệp đồng tác dụng
- Tác dụng rộng khắp cây phế quản
- Vượt qua sự dung nạp thuốc chủ vận  $\beta_2$

1

### Dữ liệu điều trị duy trì

- SABA/SAMA cải thiện chức năng phổi, giảm đợt cấp, không tăng tác dụng phụ so với đơn trị
- SABA/SAMA được GOLD công nhận tốt hơn đơn trị

2

SABA  
+  
SAMA

### Dữ liệu xử trí đợt cấp

3

### Bình xét định liều của các SABA/SAMA

4

24

## Tác dụng của Ipratropium/Salbutamol quản lý COPD

### Cải thiện FEV1

24%

vs Salbutamol <sup>1 a</sup>  
( $p < 0.001$ )

### Giảm đợt cấp

33%

vs Salbutamol <sup>2 b</sup>  
( $p < 0.05$ )

### Không tăng tác dụng ngoại ý

vs Salbutamol <sup>3 c</sup>  
(11.2% vs 11.5%)

<sup>a</sup>Nghiên cứu ngẫu nhiên trên 863 bệnh nhân COPD, bắt chéo 3 giai đoạn, sau đó phân nhóm song song 6 tuần

<sup>b</sup>Nghiên cứu ngẫu nhiên trên 1067 bệnh nhân COPD so sánh Ipratropium/Salbutamol và đơn trị

<sup>c</sup>Nghiên cứu ngẫu nhiên, 632 bệnh nhân COPD, phân nhóm song song Ipratropium/Salbutamol và đơn trị

1. Gross N., et al. Respiration 1998;65:354-362

2. Friedman et al. CHEST 1999; 115:635-641

3. Chest 1997; 112(6): 1514-1521

4. E. Marangio et al (1986), Respiration 50(2): 165-168

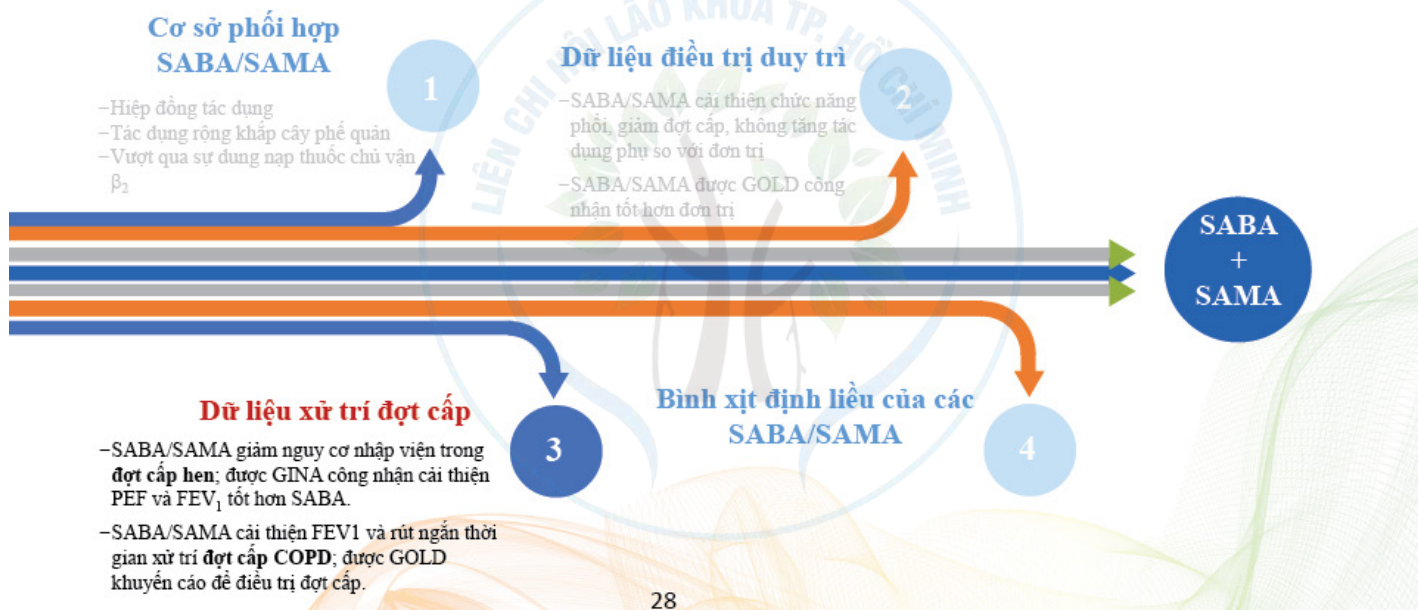
## Khuyến cáo SABA/SAMA trong điều trị duy trì COPD



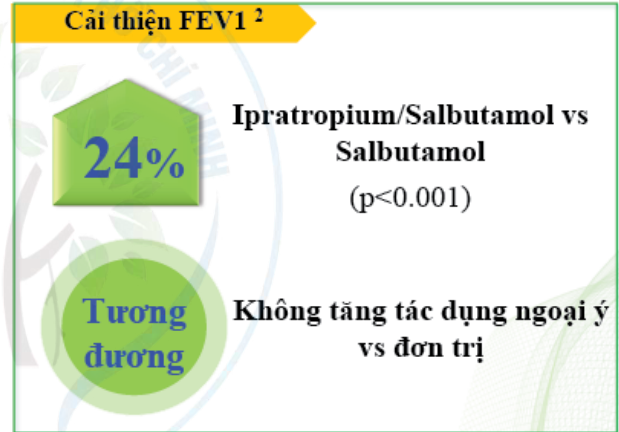
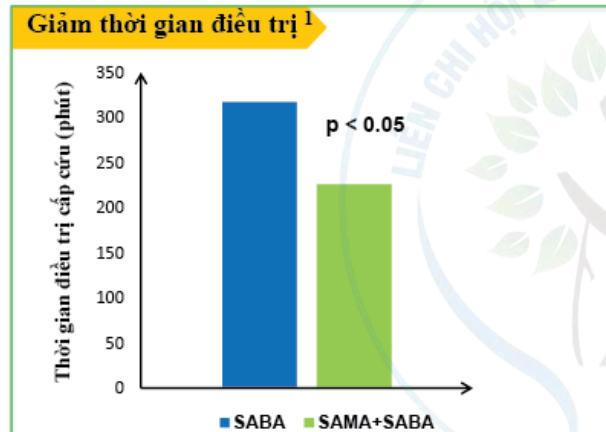
- Phối hợp 2 thuốc GPQ tác dụng ngắn SABA và SAMA giúp cải thiện FEV1 và giảm triệu chứng tốt hơn đơn trị SABA hoặc SAMA (Mức độ bằng chứng A).
- So với tăng liều một thuốc giãn phế quản, kết hợp hai thuốc có cơ chế tác dụng khác nhau giúp:
  - Tăng hiệu quả giãn phế quản
  - Giảm tác dụng phụ

Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD). Global Strategy for the Diagnosis, Management, and Prevention of Chronic Obstructive Pulmonary Disease (2022 Report), page 50, 51

## Tối ưu hóa SABA/SAMA trong điều trị hen/COPD



## Vai trò của SABA/SAMA trong đợt cấp COPD



<sup>1</sup>Nghiên cứu ngẫu nhiên trên 76 BN COPD nhập cấp cứu vì đợt cấp

<sup>2</sup>Nghiên cứu ngẫu nhiên trên 863 bệnh nhân COPD, bắt chéo 3 giai đoạn, sau đó phân nhóm song song 6 tuần

29

1. Shrestha M., et al. Annals of Emergency Medicine. 1991; 20(11):1206-1209. doi:10.1016/s0196-0644(05)81472-6  
2. Gross N., et al. Respiration 1998;65:354-362

## GOLD 2022 khuyến cáo phối hợp SABA/SAMA trong xử trí đợt cấp COPD

**Phối hợp SABA và SAMA được khuyến cáo trong điều trị đợt cấp COPD (GOLD 2023)**

**MANAGEMENT OF SEVERE BUT NOT LIFE-THREATENING EXACERBATIONS\***

- Assess severity of symptoms, blood gases, chest radiograph.
- Administer supplemental oxygen therapy, obtain serial arterial blood gas, venous blood gas and pulse oximetry measurements.
- Bronchodilators:
  - » Increase doses and/or frequency of short-acting bronchodilators.
  - » **Combine short-acting beta 2-agonists and anticholinergics.**
  - » Consider use of long-acting bronchodilators when patient becomes stable.
  - » Use spacers or air-driven nebulizers when appropriate.
- Consider oral corticosteroids.
- Consider antibiotics (oral) when signs of bacterial infection are present.
- Consider noninvasive mechanical ventilation (NIV).
- At all times:
  - » Monitor fluid balance.
  - » Consider subcutaneous heparin or low molecular weight heparin for thromboembolism prophylaxis.
  - » Identify and treat associated conditions (e.g., heart failure, arrhythmias, pulmonary embolism etc.).

\*Local resources need to be considered.

30

Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD). Global Strategy for the Diagnosis, Management, and Prevention of

## Tối ưu hóa SABA/SAMA trong điều trị hen/COPD

### Cơ sở phối hợp SABA/SAMA

- Hiệp đồng tác dụng
- Tác dụng rộng khắp cả
- Vượt qua sự dung nạp  $\beta_2$



### Dữ liệu điều trị duy trì

### Dữ liệu xử trí đợt cấp

- SABA/SAMA giảm nguy cơ nhập viện trong đợt cấp hen; được GINA công nhận cải thiện PEF và FEV<sub>1</sub> tốt hơn SABA.
- SABA/SAMA cải thiện FEV<sub>1</sub> và rút ngắn thời gian xử trí đợt cấp COPD; được GOLD khuyến cáo để điều trị đợt cấp

### Bình xịt định liều của các SABA/SAMA

- pMDI của Ipratropium/Fenoterol đơn giản hóa cho bệnh nhân
- Giảm lượng thuốc lắng đọng ở hầu họng, BN dễ phối hợp thao tác nhân-hút

31

## KẾT LUẬN

1

Thuốc giãn phế quản (đơn/phối hợp) là nền tảng trong điều trị COPD. ICS chỉ được cân nhắc sử dụng cho một số nhóm nhỏ đối tượng bệnh nhân thuộc diện có đáp ứng.

2

Với bệnh nhân bệnh phổi tắc nghẽn mạn tính, thường có nhiều bệnh đồng mắc nhất là bệnh tim mạch. Quản lý bằng thuốc dẫn phế quản (đơn/ phối hợp) là quan trọng nhất trong điều trị.

3

Phối hợp bộ ba không khuyến cáo khởi trị cho bệnh nhân và chỉ trở thành lựa chọn khi bệnh nhân không thể kiểm soát về đợt cấp với phối hợp LABA-LAMA và thuốc nhóm đáp ứng với ICS.

**HỘI NGHỊ KHOA HỌC THƯỜNG NIÊN 2023  
LIÊN CHI HỘI LÃO KHOA TP.HỒ CHÍ MINH**

