

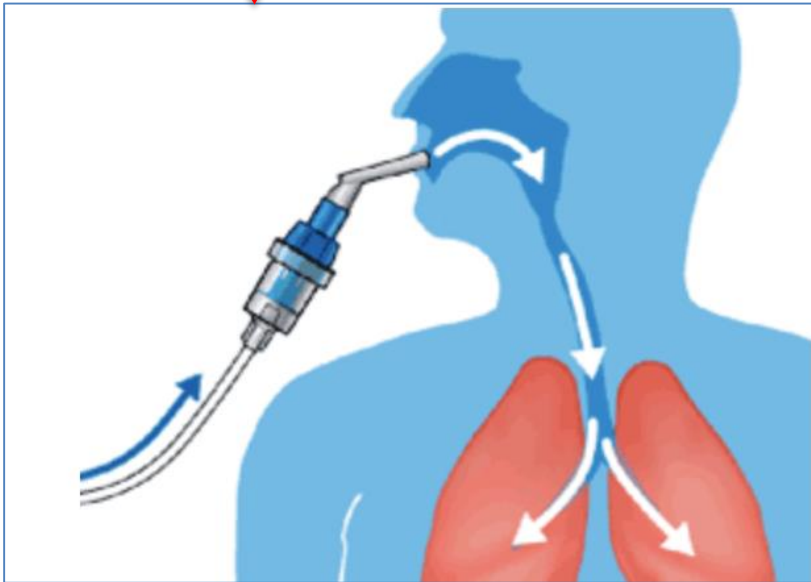
HIỆU QUẢ KHÍ DUNG TRONG ĐIỀU TRỊ BỆNH HÔ HẤP



PGS.TS.BS PHAN HỮU NGUYỆT DIỄM
GVCC ĐHYDTPHCM

MỞ ĐẦU

ĐƯỜNG HH : CỬA
NGỎ QUAN TRỌNG
ĐƯA THUỐC VÀO



KD liệu pháp:

TD trực tiếp tại phổi
TD nhanh,
Liều thấp
Ít tác dụng phụ

NỀN TẢNG ĐT
MỘT SỐ BỆNH LÝ HH
(nhất là hen)

CÁC DỤNG CỤ ĐƯỜNG HÍT

- Pressurized metered dose inhaler (pMDI)
- MDI với spacers hay holding chambers
- Dry powder inhaler (DPI)
- Nebulizers

THUỐC NÀO DÙNG ĐƯỜNG HÍT ĐƯỢC ?

- Các thuốc DPQ
- Corticoides (ICS)
- Kháng sinh
- Kháng virus
- Kháng nấm
- Tan đàm

THUỐC GIAO CẢM

- **SABA** (short acting beta 2 agonist)
(dạng pMDI, DPI, phun khí dung)
Salbutamol, Fenoterol
- **LABA** (long acting beta 2 agonist): *Salmeterol*
- **ADRENALINE** (tác dụng α , β_1, β_2)
 - Racemic adrenaline (hỗn hợp 1:1 của D và L-isomers)*
 - L-adrenaline*

SABA

Hoạt hoá men Adenylcyclase làm tăng AMP vòng gây:

- Dẫn cơ trơn phế quản
- Ức chế sự tăng tính thấm thành mạch
- Giảm phóng thích hoá chất trung gian từ dưỡng bào
- Tăng hoạt động nhung mao

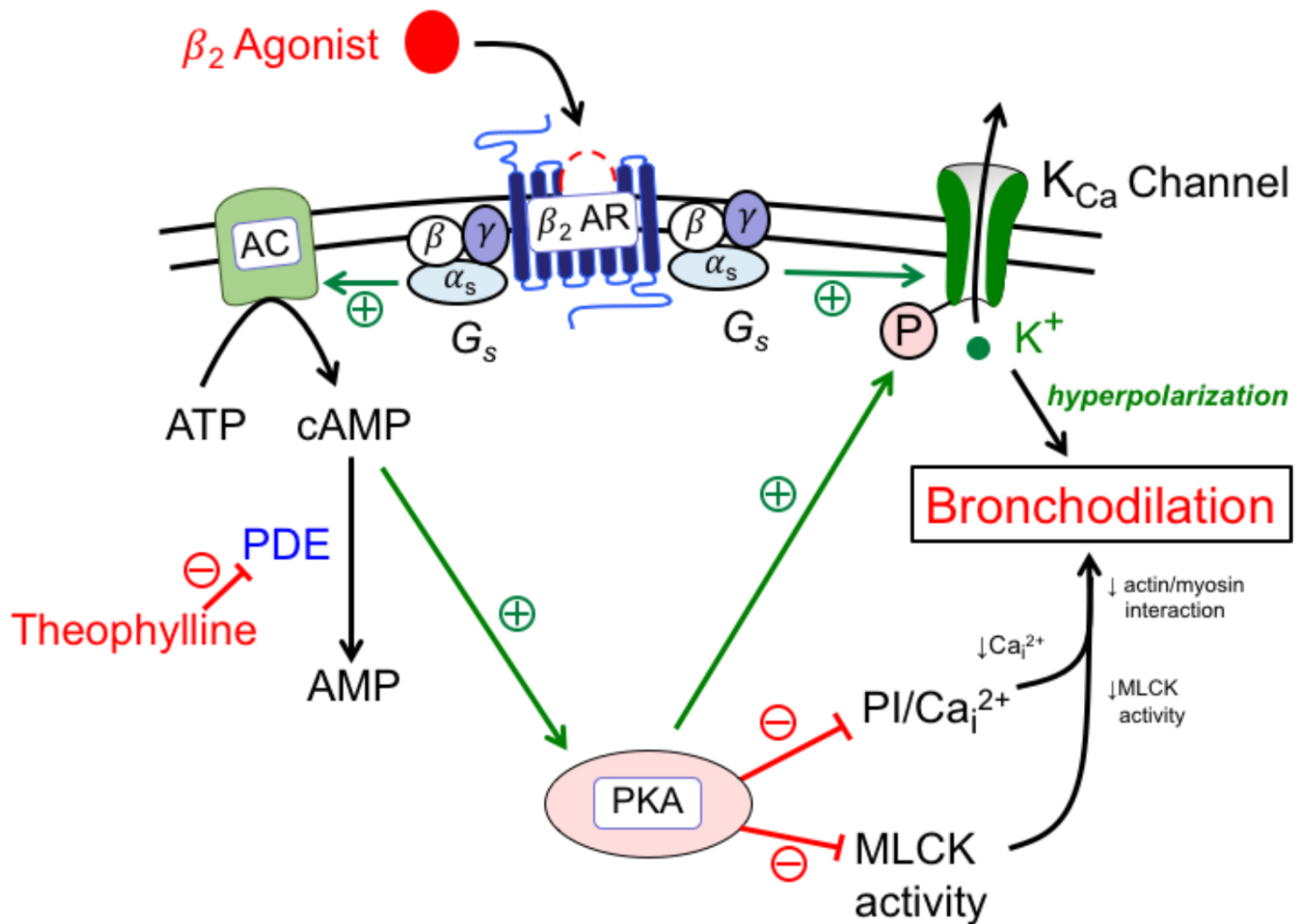


Figure 7. Bronchodilator mechanisms for beta-2 agonists and theophylline. Activation of Beta-2 receptors results in a G_s -protein mediated stimulation of adenylyl cyclase (AC) and opening of Ca-activated K channels (K_{Ca}). Activation agents increase intracellular cAMP levels, which in turn stimulate protein kinase (PKA).

SABA

- Tg bắt đầu tác dụng 5 phút, tối đa 15-20 ph, kéo dài 4-6 giờ

TD phụ:

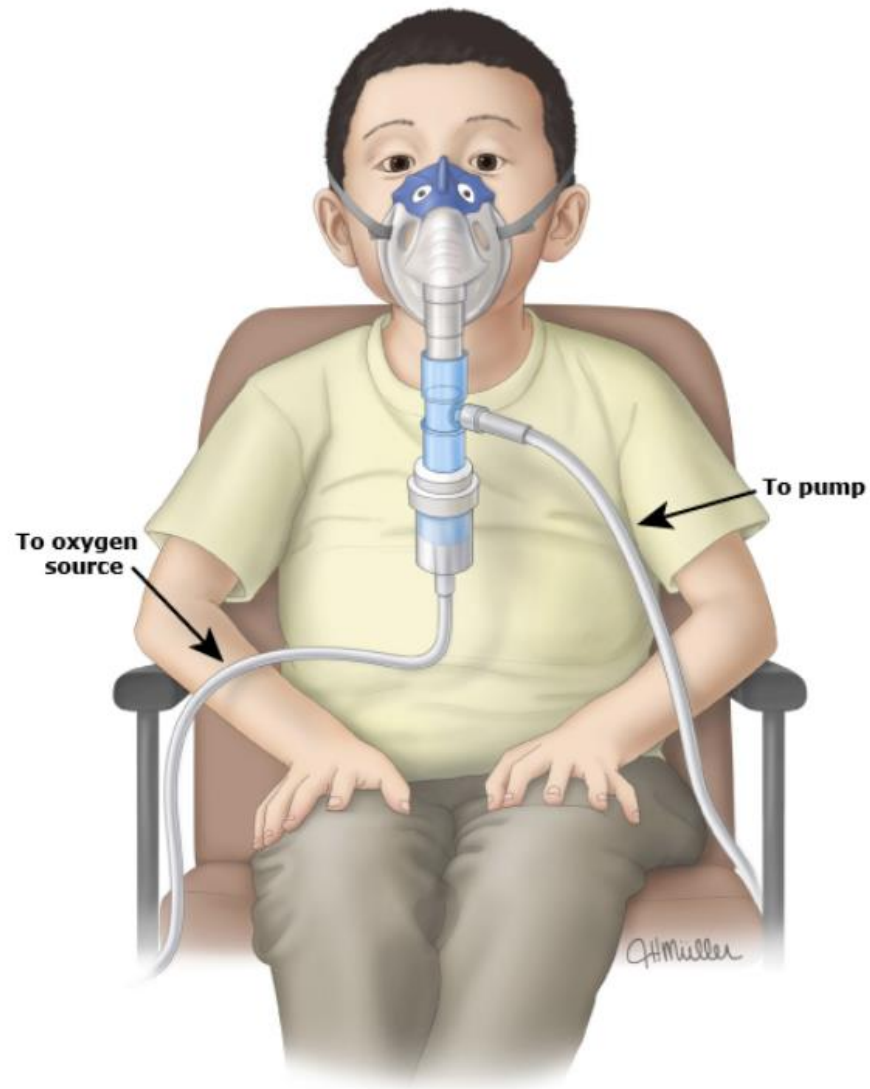
- Run cơ do tăng kích thích thần kinh cơ,
- Nhịp tim nhanh do dẫn mạch ngoại biên,
- Hạ kali máu do sự dịch chuyển Kali vào trong nội tế bào

Phun khí dung liên tục SABA

- Bình chứa lớn: (30-240ml) phun liên tục 24 h
- Có thể thêm thuốc khi đang phun, có thể nối máy thở
- Lượng thuốc pha bằng tổng liều chia 24 g
- Phun với oxy 6-8 l/ ph
- Duy trì liều thuốc liên tục , không tăng td phụ



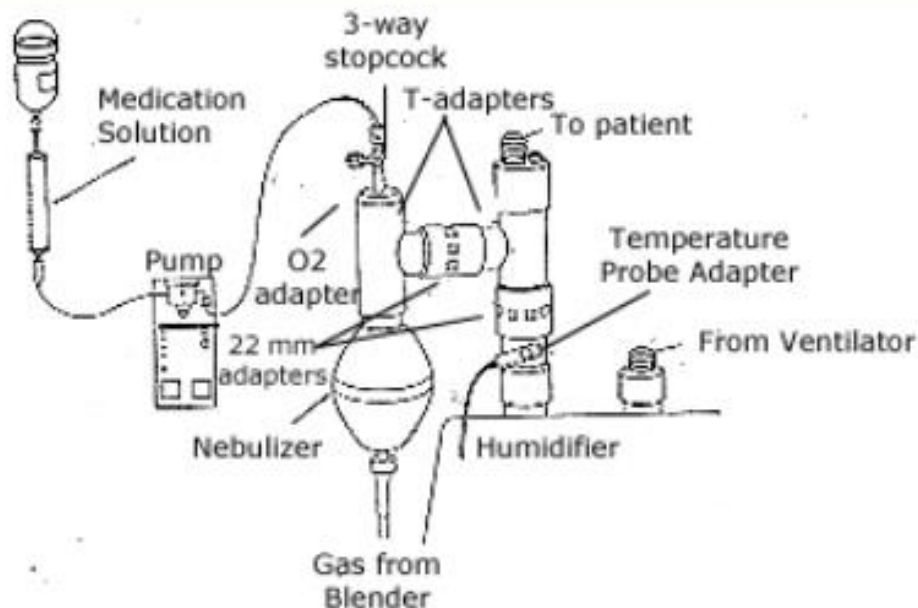
Continuous beta agonist nebulization set-up for face mask delivery in children



Dilute the calculated albuterol dose per hour with 0.9 percent normal saline for inhalation to a final volume of 20 mL. Set the pump to nebulize continuously at 20 mL per hour, with a driving oxygen flow rate set at 8 to 10 mL per minute. The pump should be labeled "for respiratory use only" to minimize the risk of inadvertent intravenous administration.

Uptodate
2019

Bronchodilator administration via mechanical ventilator

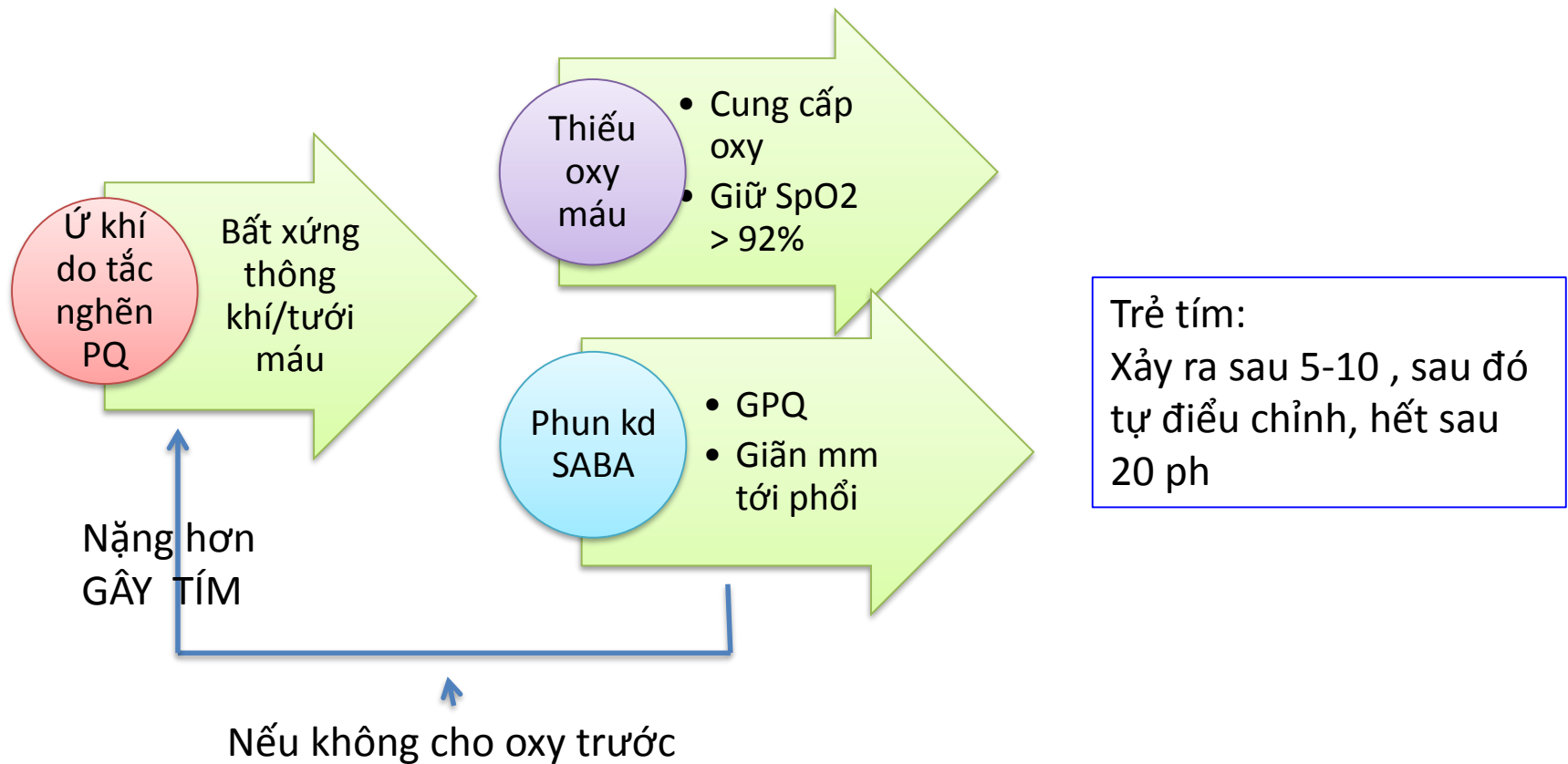


Continuous beta agonist nebulization set-up for ventilator delivery.

O2: oxygen.

Courtesy of Murphy S. Presented at American Academy of Allergy and Immunology 1991. With permission.

TẠI SAO TRẺ TÍM SAU PHUN KD SALBUTAMOL ?

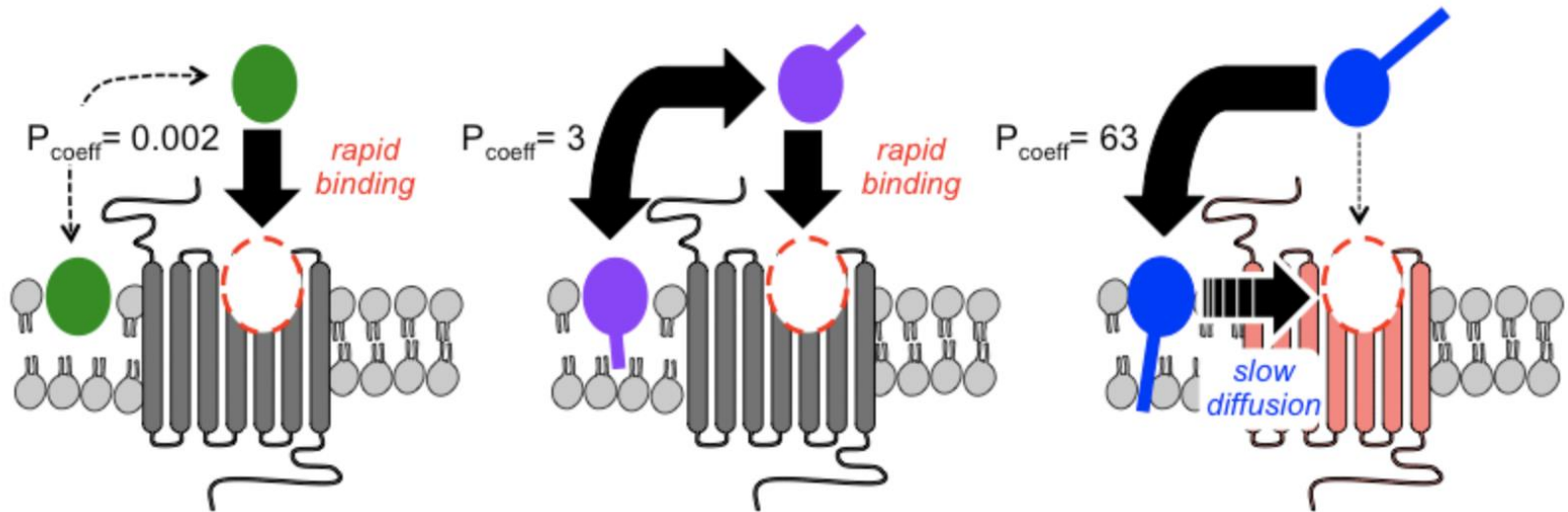


LABA

- Thời gian tác dụng kéo dài 12 giờ . Chuỗi bên của salmeterol làm cho tan trong mỡ gấp 10.000 lần so với salbutamol
- Chỉ định dùng phối hợp với ICS khi dùng ICS không đạt được sự kiểm soát tốt bệnh hen (cho trẻ >5t)
- LABA không được sử dụng đơn độc mà phải kết hợp với ICS trong phòng ngừa hen (LABA che dấu hiện tượng viêm bên dưới; bảo hoà Beta 2 receptor)

Beta₂ Agonist Kinetics

Based on Anderson et al, 1994



Albuterol

- Hydrophilic
- Short duration (not stored in lipid)
- Rapid onset

Formoterol*

- Amphiphilic
- Long duration (retained by lipid)
- Rapid onset

Salmeterol*

- Lipophilic
- Long duration (retained by lipid)
- Slow onset (slow lipid diffusion to β_{2R})

ADRENALINE

- Làm co thắt các tiểu động mạch ở niêm mạc đường thở trên và giảm áp lực thủy tĩnh mao mạch, dẫn đến sự tái hấp thu dịch và cải thiện phù nề đường thở
- TD 10 phút sau khi dùng thuốc và kéo dài hơn 1 giờ, mất hẳn trong vòng 2 giờ
- Có thể pha chung với Budenoside trong những trường hợp viêm thanh quản cấp nặng

ADRENALINE

TÁC DỤNG PHỤ

- Nhịp tim nhanh
- Tăng huyết áp

Không có sự khác biệt về tác dụng phụ giữa
Racemic adrenaline và L-adrenaline (3)

Thuốc kháng Acetylcholine

- **SAMA** (Short acting muscarinic antagonist)
IBRATROPIUM BROMIDE
- **LAMA** (Long acting muscarinic antagonist)
Tiotropium (> 6 tuổi)

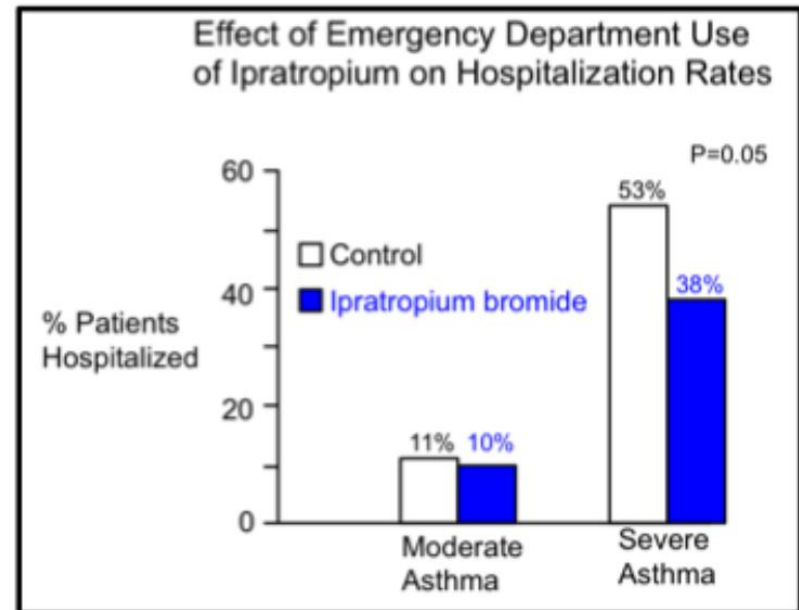
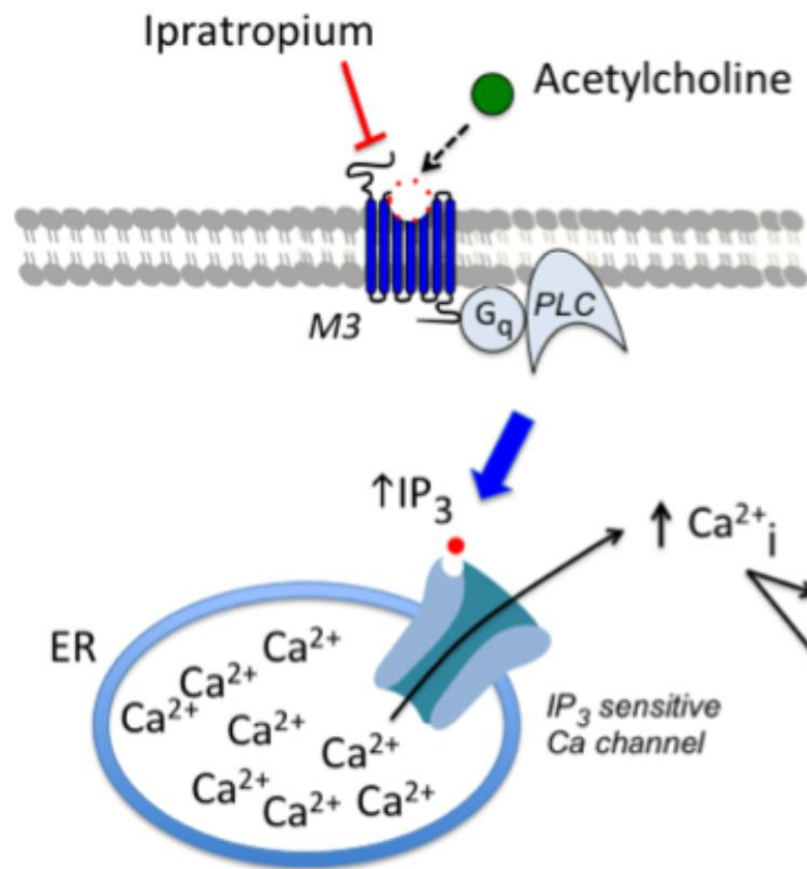
SAMA

- Là một dẫn xuất atropine ammonium bậc bốn
- GPQ = ức chế co thắt PQ qua trung gian cholinergic, không có sự tương tác acetylcholine với các thụ thể muscarinic trên các tế bào cơ trơn PQ và làm giảm nồng độ guanosine nội bào

SAMA

- Phối hợp với SABA trong điều trị cắt cơn hen, thời gian bắt đầu tác dụng sau 20 ph, tối đa sau 60 ph
- TD phụ : Ho, khô miệng, kích thích vùng họng thuốc không qua hàng rào máu não, không có các biểu hiện của tác dụng kháng cholinergic trung ương.

Airway smooth muscle & mucous cells



Qureshi F et al.
NEJM 339:1030, 1998

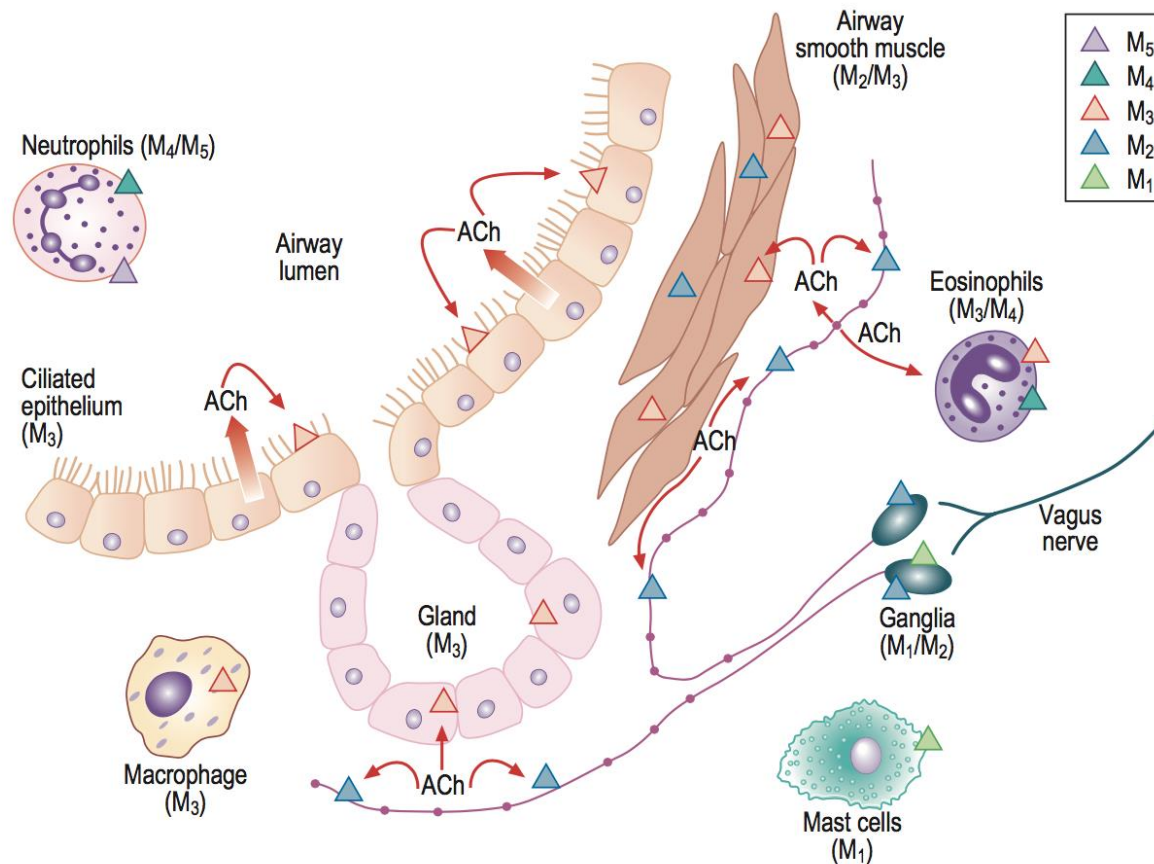


Figure 97-1 Muscarinic receptor subtypes found in the lung and on inflammatory cells. ACh, Acetylcholine. (From Fryer AD, Jacoby DB. Cholinergic mechanisms and anticholinergic therapy in respiratory diseases. In: Adkinson NF Jr, Bochner BS, Busse WW, et al., editors. Middleton's allergy: principles and practice, 7th ed. Philadelphia: Mosby; 2009, p. 1603-18.)

LAMA (Titropium)

- Tác dụng tương tự SAMA
- Tg tác dụng 24 g
- Phóng thích chậm, Phối hợp với ICS+ LABA ở hen bậc 4, 5 (> 6t)
- Tác dụng phụ tương tự SAMA

Thuốc Magne sulfate

- Ức chế sự hấp thu calci qua màng của tế bào cơ trơn-> giãn cơ trơn phế quản.
- Là cofactor điều chỉnh hoạt động của các enzyme và tế bào gồm adenyl cyclase và Na^+/K^+ -ATPase -> tăng cường tác dụng SABA.
- Ức chế giải phóng acetylcholin từ các sợi cholinergic.
- Giảm phóng thích histmain từ các tế bào mast.

Khí dung Magne sulfate

- Không ủng hộ việc sử dụng magnesium sulfate nebulized, do thiếu các lợi ích quan trọng đã được chứng minh lâm sàng trong các thử nghiệm ngẫu nhiên
- Có thể được xem xét + beta 2-agonist hít + ipratropium bromide kết hợp trong các đợt suyễn cấp nặng Tuy nhiên, cần có nhiều nghiên cứu thêm

Richard J Scarfone(2018). **Acute asthma exacerbations in children younger than 12 years: Emergency department management**. Uptodate. 2019
Normansell R., Knightly R (2018). **Inhaled magnesium sulfate in the treatment of acute asthma in children**. Paediatric Respiratory Reviews, 26; 31–33.
Knightly R, Milan SJ (2017). **Inhaled magnesium sulfate in the treatment of acute asthma**. Cochrane Database of Systematic Reviews.

Magne sulfate khí dung

- Ít tác dụng phụ được báo cáo, một vài trường hợp ngoại tâm thu trên thất, đỏ bừng mặt

Knightly R, Milan SJ (2017). **Inhaled magnesium sulfate in the treatment of acute asthma.**
Cochrane Database of Systematic Reviews

Initial management of asthma exacerbations in children ≤ 5 years



Therapy	Dose and administration
Supplemental oxygen	24% delivered by face mask (usually 1L/min) to maintain oxygen saturation 94-98%
Inhaled SABA	2–6 puffs of salbutamol by spacer, or 2.5mg by nebulizer, every 20 min for first hour, then reassess severity. If symptoms persist or recur, give an additional 2-3 puffs per hour. Admit to hospital if >10 puffs required in 3-4 hours.
Systemic corticosteroids	Give initial dose of oral prednisolone (1-2mg/kg up to maximum of 20mg for children <2 years; 30 mg for 2-5 years)
Additional options in the first hour of treatment	
Ipratropium bromide	For moderate/severe exacerbations, give 2 puffs of ipratropium bromide 80mcg (or 250mcg by nebulizer) every 20 minutes for one hour only
Magnesium sulfate	Consider nebulized isotonic MgSO_4 (150mg) 3 doses in first hour for children ≥ 2 years with severe exacerbation

Thuốc Glucocorticoides

pMDI , DPI:

- Beclomethasone
- Budesonide
- Fluticasone

Respules:

- Budesonide
- Fluticasone

Thuốc Glucocorticoides

Tác dụng qua gen:

- Vào tế bào, kết hợp với thụ thể gắn kết Glucocorticoides, thay đổi sự sao chép DNA, giảm tổng hợp các hoá chất gây viêm
- Tăng thoái hóa mRNA và do đó ngăn chặn sản xuất các cytokine tiền viêm.
- Tăng tổng hợp protein chống viêm
- Tăng khả năng gắn kết beta 2 agonist vào beta 2 receptor

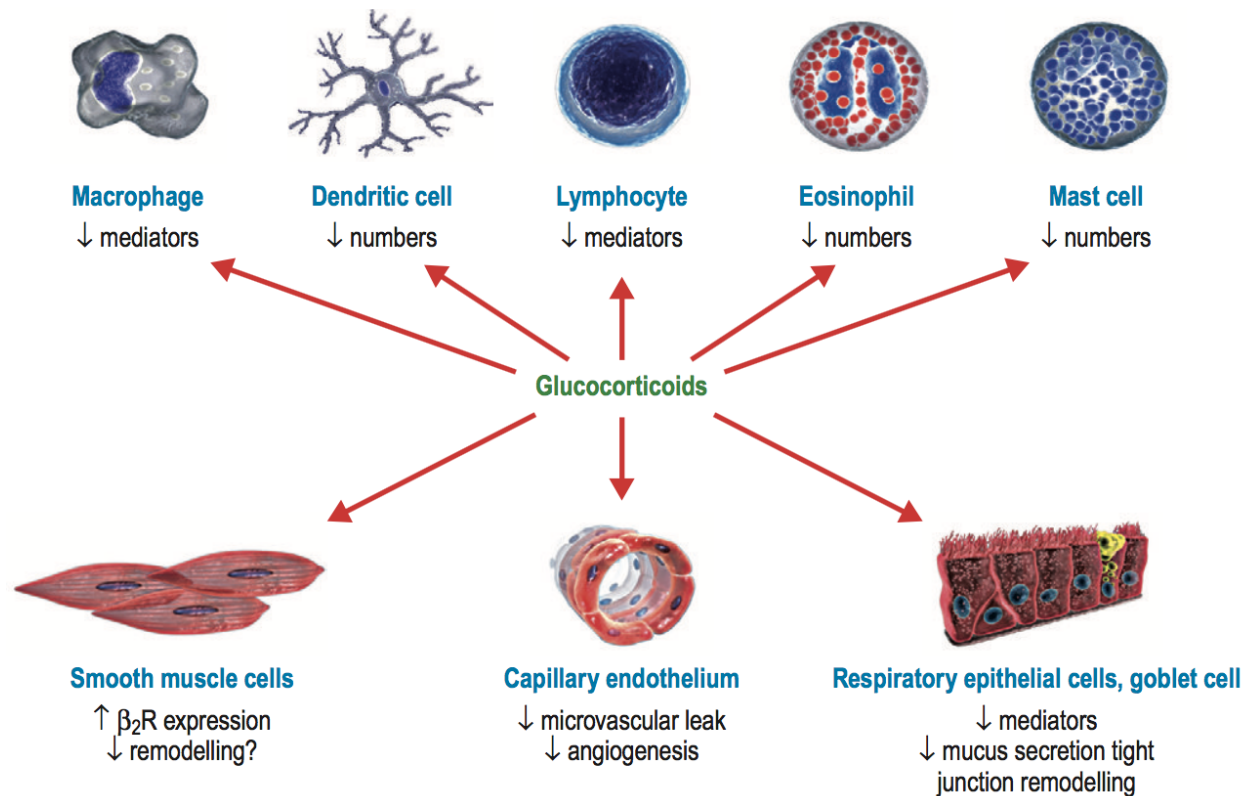


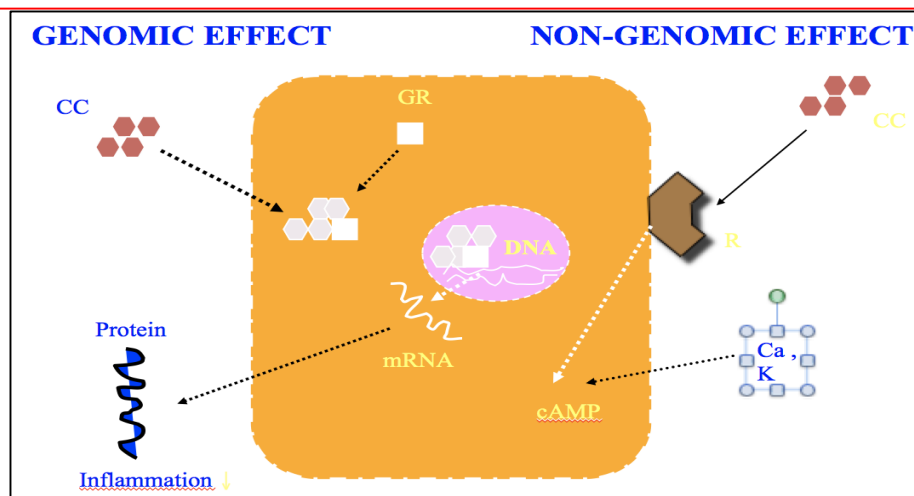
Figure 99-3 Effects of glucocorticosteroids (GCs) on inflammation in asthma. GCs have effects on many inflammatory aspects of infiltrating and resident inflammatory cells to suppress inflammation. The activity (T lymphocytes, macrophages) and number of infiltrating cells (eosinophils, T lymphocytes, macrophages, basophils, mast cells, dendritic cells) are decreased by GCs. GCs also have a suppressive effect on resident tissue cells and can reduce mediator release and adhesion molecule expression on epithelial and endothelial cells, microvascular leak from blood vessels, angiogenesis, and both the numbers of mucus glands and the release of mucus from these glands.

Thuốc Glucocorticoides

Tác dụng không qua gen:

- ICS kết hợp trực tiếp với receptor ngay trên bề mặt tế bào
- Co mạch của mạch máu đường thở : ức chế sự thoát mạch vào đường thở giảm phù nề lòng PQ

ICS tác dụng nhanh giảm viêm đường thở



TÁC DỤNG GENOMIC

Hiệu quả chậm 4-12 g

CS vào tế bào, kết hợp với GR

Thay đổi sự sao chép DNA

Tổng hợp các chất chống viêm

Giảm hiện tượng viêm

TÁC DỤNG NON GENOMIC

Hiệu quả nhanh trong vài giây
hay vài phút

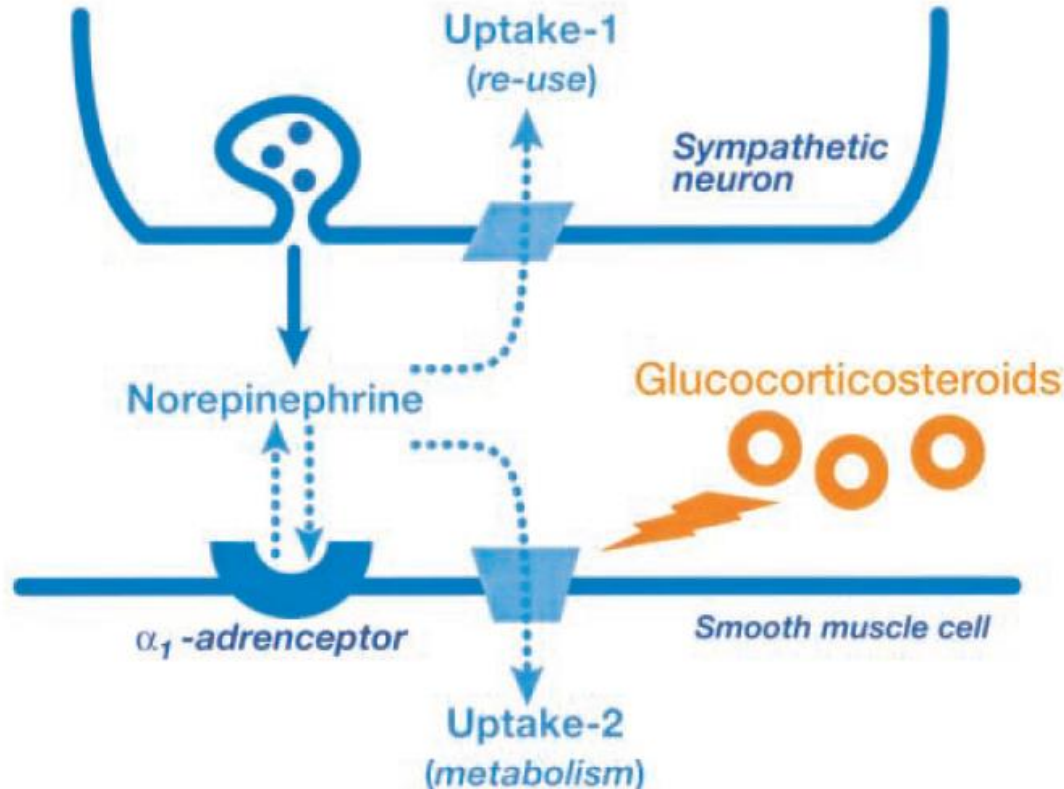
ICS kết hợp trực tiếp với receptor
ngay trên bề mặt tế bào

**Co mạch của mạch máu đường
thở** : giảm phù nề , giãn PQ

- **Tác dụng cắt cơn hen** : ICS khi dùng liều cao bắt đầu tác dụng nhanh sau 20 ph hết tác dụng sau 60ph, phối hợp với thuốc GPQ trong điều trị cắt cơn hen

ICS giữ các phân tử NE lưu lại trong đường thở và gây co mạch¹

- Khác với các mô khác, trong đường thở NE bị ức chế bằng con đường tái hấp thu-2 gấp 5 lần so với tái hấp thu 1²
- CS tác động vào thụ thể α_1 -adrenreceptor để ức chế tái hấp thu NE bằng con đường tái hấp thu 2¹



NE – Norepinephrine | CS – Corticoids

HIỆU QUẢ ICS TRÊN CƠ TRON MM ĐƯỜNG DẪN KHÍ -> GIẢM LL MÁU

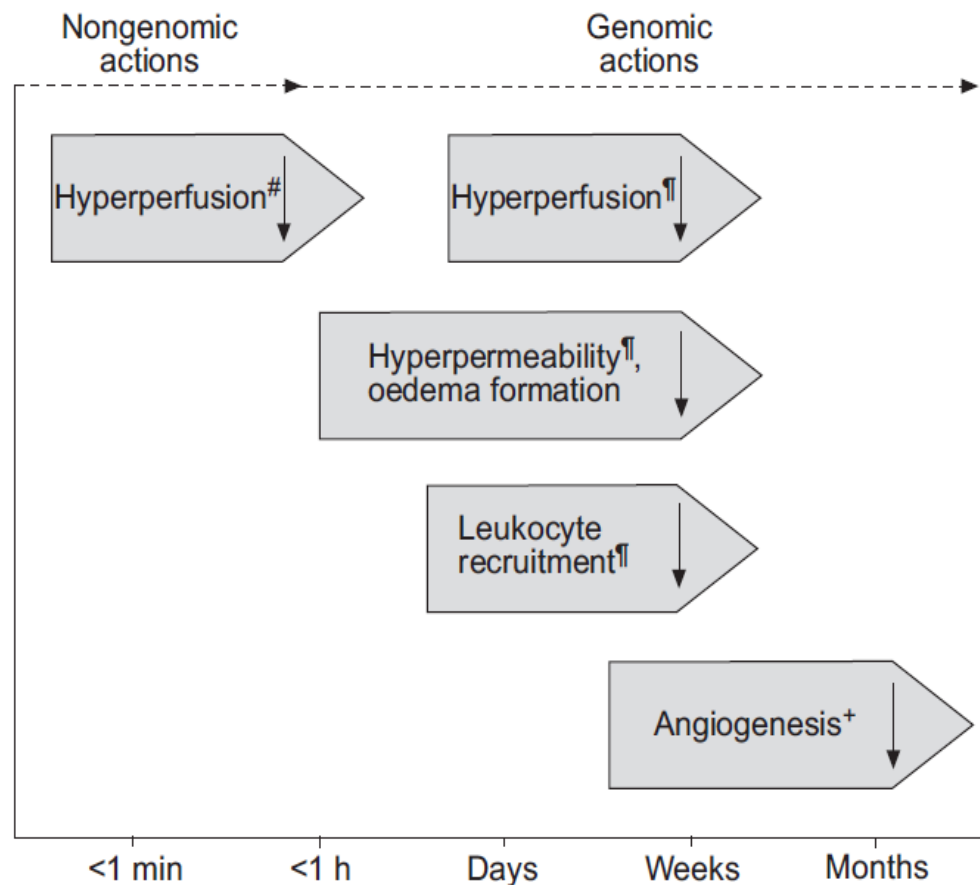
Liều càng cao
càng giảm
nhiều

Tạm thời: đỉnh
30ph, về bt 60-
90ph

Máu đến nm
nhiều càng co
mạch nhiều*

ICS khởi phát nhanh và làm giảm lưu lượng máu trong đường thở

- Lưu lượng máu TB trong đường thở ở bệnh nhân hen cao hơn 24-77% so với người khỏe mạnh.



KHÍ DUNG Glucocorticoides

Phòng ngừa hen

Bắt đầu tác dụng chậm với liều thấp và trung bình

- Budenoside : 24g(inhalation) 2 -8 ngày (dạng nebulization)
- Fluticasone (1-2 tuần,) T1/2: 24 giờ (10)

KHÍ DUNG NƯỚC MUỐI ƯU TRƯỞNG

VTPQ cấp: tải lượng cao của RSV trong PQ nhỏ-> gây giảm đáng kể ATP ngoại bào (nguồn năng lượng quan trọng để duy trì lớp niêm dịch bt trong đường thở)

- 
- Tăng độ dày lớp niêm dịch, hấp thụ nước từ niêm mạc và dưới niêm mạc giảm phù nề biểu mô, cải thiện đặc tính nhầy và tăng tốc độ vận chuyển nhũn mao
 - Gây loãng đàm và kích thích ho, giúp làm sạch đàm từ đường hô hấp, cải thiện tắc nghẽn đường thở
 - Td phụ: tím, co thắt PQ (NÊN dùng chung với GPQ)

TÓM TẮT CÁC THUỐC DÙNG LIỆU PHÁP KHÍ DUNG

CẮT CƠN HEN

- SABA
- SAMA
- ICS LIỀU CAO
- MAGNE SULFATE

PHÒNG NGỪA HEN

- ICS LIỀU THẤP –TB
- LABA

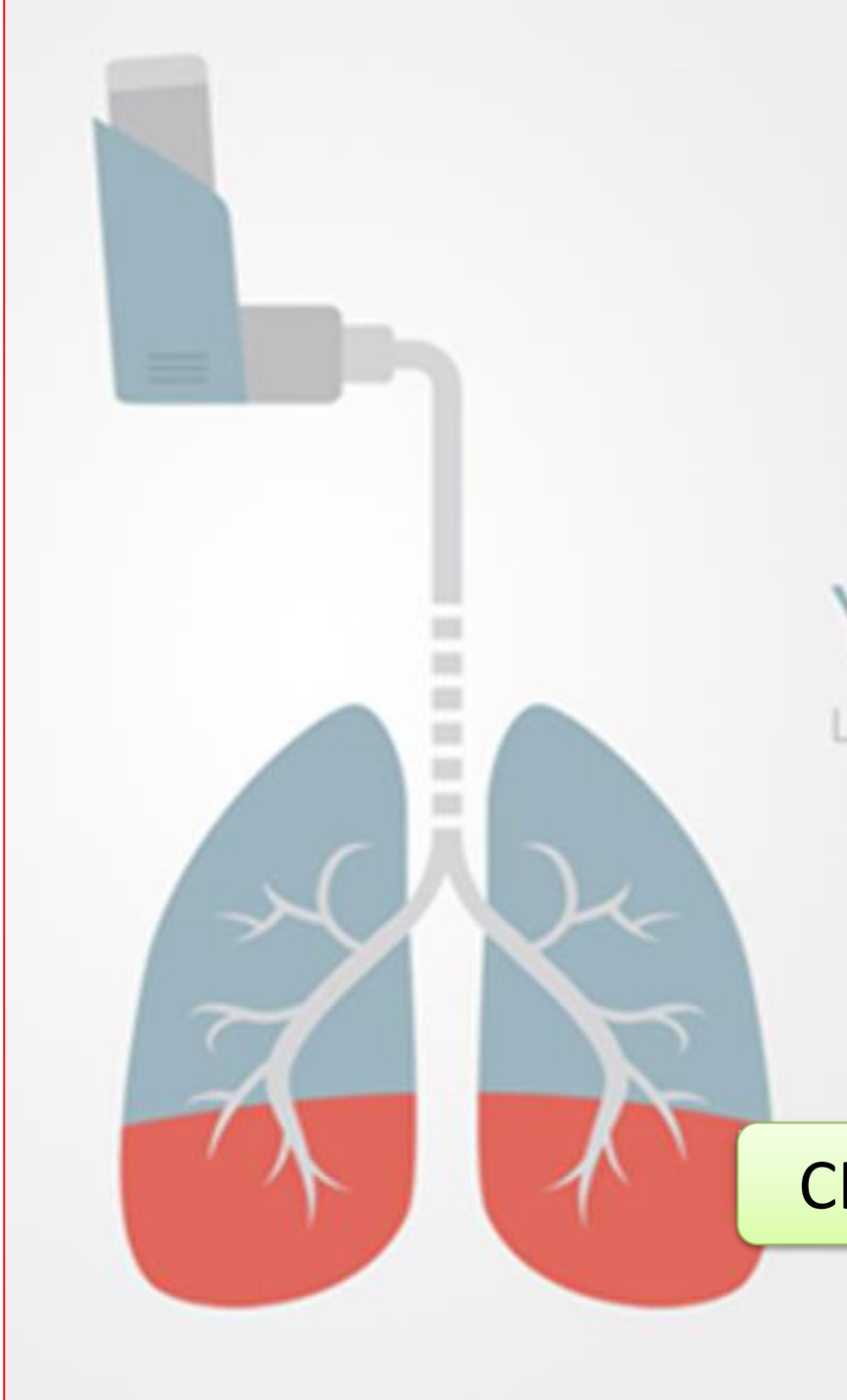
TÓM TẮT CÁC THUỐC DÙNG LIỆU PHÁP KHÍ DUNG

VIÊM TIỂU PHẾ QUẢN

- SABA
- NƯỚC MUỐI ƯU TRƯỞNG

VTKPQ

- ADRENALINE
- ICS LIỀU CAO



CHÂN THÀNH CẢM ƠN