

**NGHIÊN CỨU SỰ THAY ĐỔI VỀ LÂM SÀNG, THÔNG KHÍ PHỔI
TRONG ĐIỀU TRỊ DỰ PHÒNG HẸN PHẾ QUẢN BẰNG SERETIDE TẠI HẢI PHÒNG**

NGUYỄN MINH THỤY, PHÙNG CHÍ THIỆN, PHẠM VĂN THÚC

TÓM TẮT

Hiện nay có nhiều loại thuốc có thể áp dụng cho việc dự phòng hen, Seretide là thuốc có sự phối hợp của Salmeterol (LABA) và Fluticasone propionate (ICS) trong cùng một dung cụ hít có tác dụng kiểm soát cơn hen rất tốt, dễ ứng dụng đối với cộng đồng. Mục tiêu: Đánh giá sự thay đổi các biểu hiện lâm sàng và các chỉ tiêu thông khí phổi của bệnh nhân HPQ điều trị bằng Seretide. Đối tượng và phương pháp nghiên cứu: Gồm 62 bệnh nhân được chẩn đoán là HPQ được điều trị và quản lý tại trạm y tế phường Lạch Tray, quận Ngô Quyền, thành phố Hải Phòng. Kết quả: Sau 12 tháng kiểm soát bằng Seretide có 12,9% hen bậc III chuyển về bậc I, 40,32% hen bậc II chuyển sang HPQ không còn triệu chứng, không có sự tăng bậc. Có 74,19% bệnh nhân không còn rối loạn thông khí phổi. Kết luận: Seretide là thuốc điều trị dự phòng hiệu quả, dễ dùng trong kiểm soát hen tại cộng đồng.

ĐẶT VẤN ĐỀ

Hen phế quản (HPQ) là bệnh hô hấp gặp ở nhiều nước trên thế giới và ảnh hưởng nhiều đến sức khoẻ, học tập và hoạt động xã hội. Bệnh có xu hướng ngày càng gia tăng. Cho đến nay chưa có một loại thuốc hay phương pháp điều trị nào có thể điều trị dứt điểm bệnh hen. Tuy nhiên người bệnh hen vẫn có thể có cuộc sống hoạt động bình thường tại cộng đồng khi biết cách kiểm soát bệnh hen. Trên cơ sở cơ chế gây viêm và co thắt phế quản, năm 1994, Greening đã nhận thấy hiệu quả của phương pháp kết hợp thuốc cường β_2 tác dụng kéo dài (LABA) với Corticosteroid dạng hít (ICS) trong điều trị dự phòng HPQ. Hiện nay có nhiều loại thuốc có thể áp dụng cho việc dự phòng hen, Seretide là thuốc có sự phối hợp của Salmeterol (LABA) và Fluticasone propionate (ICS) trong cùng một dung cụ hít có tác dụng kiểm soát cơn hen rất tốt, dễ ứng dụng đối với cộng đồng. Tại Việt Nam, Nguyễn Năng An cũng đánh giá sơ bộ hiệu quả của Seretide trên các bệnh nhân HPQ và qua đó thu được các kết quả đáng tin cậy. Do vậy, chúng tôi ứng dụng Seretide trong điều trị dự phòng HPQ tại một phường ở Hải Phòng nhằm mục tiêu:

1. *Đánh giá sự thay đổi các biểu hiện lâm sàng của các bệnh nhân hen phế quản khi điều trị bằng Seretide.*

2. *Đánh giá sự thay đổi các chỉ tiêu thông khí phổi của bệnh nhân hen phế quản khi điều trị bằng Seretide.*

ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

Gồm 62 bệnh nhân được chẩn đoán là HPQ được điều trị và quản lý tại trạm y tế phường Lạch Tray, quận Ngô Quyền, thành phố Hải Phòng, trong thời gian từ 6/2006 đến 8/2007.

1. Tiêu chuẩn chọn bệnh nhân.

- 62 bệnh nhân được chẩn đoán xác định là HPQ với các triệu chứng theo tiêu chuẩn của NHLBI (1997).

- Chọn vào nghiên cứu các bệnh nhân HPQ bậc I, II, III (các bệnh nhân hen bậc III được lựa chọn sau khi đã điều trị ổn định đợt bùng phát tại bệnh viện) theo tiêu chuẩn phân loại của GINA (2006) và chưa dùng Seretide bao giờ hoặc đã ngừng Seretide trước 3 tháng. Trong đó:

- + Hen bậc I gồm 10 bệnh nhân (16,13%)
- + Hen bậc II gồm 32 bệnh nhân (51,61%)
- + Hen bậc III gồm 20 bệnh nhân (32,26%)

Tiêu chuẩn loại trừ:

Loại trừ các bệnh nhân không hợp tác hoặc không theo các yêu cầu nghiên cứu, có các bệnh khác kèm theo.

2. Nội dung và phương pháp nghiên cứu.

2.1. Nội dung nghiên cứu:

* Nghiên cứu về lâm sàng:

- Nghiên cứu tuổi, giới, thời gian bị bệnh, tiền sử bệnh, nguyên nhân và các yếu tố nguy cơ.

- Nghiên cứu các triệu chứng lâm sàng trước và sau điều trị bằng Seretide.

* Nghiên cứu về thông khí phổi: đánh giá sự biến đổi các chỉ tiêu thông khí phổi đặc biệt là dao động PEF sáng chiểu.

2.2. Phương pháp nghiên cứu:

* Thiết kế nghiên cứu: phương pháp mô tả, tiến cứu, ngẫu nhiên, cắt ngang.

* Tất cả các bệnh nhân nghiên cứu đều được sử dụng Seretide dạng hít 2 lần/ngày (sáng hít 2 nhát, tối hít 2 nhát) trong 3 tháng đầu. Dùng hàng ngày dù có hay không có triệu chứng. Trong đó:

+ Hen bậc I, II: dùng Seretide loại 25/50 µg.

+ Hen bậc III: dùng Seretide loại 25/125 µg.

Sau mỗi 3 tháng, đánh giá sự đáp ứng của thuốc với từng bệnh nhân về lâm sàng và thông khí phổi để điều chỉnh số lần hít cụ thể. Các bệnh nhân HPQ không còn triệu chứng: dùng Seretide loại 25/50 µg và giảm liều điều trị chỉ còn 1 lần hít/ngày dùng trong 3 ngày cố định/tuần. Dùng liên tiếp trong 12 tháng.

* Đo thông khí phổi:

- Chúng tôi tiến hành đo TKP cho các bệnh nhân trước và sau điều trị Seretide 3 tháng, 6 tháng, 12 tháng (ngoài đợt bùng phát).

- Cơ sở và máy đo: Đo TKP bằng máy hô hấp kế tự động loại Analyser ST 250 (hãng Fukuda Sangyo-Nhật Bản) tại Bệnh viện Đại học y Hải Phòng.

* Đo lưu lượng đỉnh (PEF: Peak Expiratory Flow):

- Tiến hành đo PEF 2 lần trong ngày (sáng-chiều), đánh giá sự thay đổi PEF sáng chiều.

2.3. Phương pháp đánh giá kết quả:

Đánh giá về lâm sàng:

* Đánh giá bậc hen phế quản theo GINA 2006:

Bảng 1. Các mức độ của HPQ theo GINA (2006):

Mức độ	Triệu chứng hàng ngày	Số cơn đêm	PEF, FEV ₁	Dao động PEF/ngày
Bậc I: Nhe, cách quãng	< 1 lần/tuần đợt bùng phát ngắn	≤ 2 lần/tháng	≥ 80 %	<20 %
Bậc II: Nhe, dai dắng	≥ 1 lần/tuần nhưng <1 lần/ngày, có thể ảnh hưởng đến hoạt động thể lực	>2 lần/tháng	≥ 80 %	20-30 %
Bậc III: Vừa, dai dắng	Hàng ngày, ảnh hưởng đến hoạt động thể lực. Sử dụng thuốc cắt cơn hàng ngày	>1 lần/tuần	60-80 %	>30 %
Bậc IV: Nặng, dai dắng,	Liên tục, hạn chế mọi hoạt động thể lực. Thường xuyên sử dụng SABA,	Thường xuyên	≤ 60 %	>30 %

	Corticoide			
--	------------	--	--	--

Dánh giá kết quả thông khí phổi:

- * Đánh giá mức độ nặng nhẹ của HPQ dựa vào sự thay đổi PEF sáng chiểu theo GINA 2006
- * Phân loại rối loạn thông khí phổi: dựa vào các tiêu chuẩn được các tác giả trong nước và ngoài nước.
- * Thời điểm đánh giá các chỉ tiêu thông khí phổi: trước và sau điều trị Seretide.

3. Xử lý số liệu.

Các số liệu được quản lý và xử lý trên phần mềm Epi Info 6.04

KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

1. Thay đổi triệu chứng lâm sàng của HPQ khi điều trị bằng Seretide.

1.1. Thay đổi triệu chứng cơ năng.

Bảng 2. Thay đổi triệu chứng cơ năng trước và sau điều trị:

Thời gian		Trước điều trị (1)		Sau 3 tháng (2)		Sau 6 tháng (3)		Sau 12 tháng (4)	
Triệu chứng		n	%	n	%	n	%	n	%
Tức ngực		40	64,52	28	45,16	16	25,81	5	8,06
Ho về đêm		35	56,45	22	35,48	15	24,19	2	3,23
Khó thở	Không	30	48,39	42	67,74	55	88,71	60	96,77
	Có	32	51,61	20	32,26	7	11,29	2	3,23
p		$p_{1,2}<0,01$		$p_{1,3}<0,01$		$p_{1,4}<0,001$			

Nhân xét: Sau 3 tháng số bệnh nhân ho về đêm, khó thở, tức ngực giảm. Sau 6 tháng tỷ lệ bệnh nhân không còn khó thở tăng đến 88,71% và sau 12 tháng điều trị có 96,77% bệnh nhân không còn khó thở và chỉ còn 8,06% bệnh nhân cảm thấy tức ngực.

1.2. Thay đổi triệu chứng thực thể

Bảng 3. Sự thay đổi triệu chứng thực thể trước và sau điều trị

Thời gian		Trước điều trị (1)		Sau 3 tháng (2)		Sau 6 tháng (3)		Sau 12 tháng (4)	
Triệu chứng		n	%	n	%	n	%	n	%
Co rút cơ hô hấp phu		20	32,26	12	19,35	5	8,06	0	0
Tần số thở	≤ 22 lần/1'	35	56,45	43	69,35	52	83,87	60	96,77
	23 - ≤ 30 lần/1'	27	43,55	19	30,65	10	16,13	2	3,23
Rì rào phế nang	Bình thường	30	48,39	41	66,13	53	85,48	60	96,77
	Giảm	32	51,61	21	33,87	9	14,52	2	3,23
Nghé phổi	Bình thường	30	48,39	42	67,74	55	88,71	60	96,77
	Ran rít	26	41,94	18	29,03	7	11,29	2	3,23
	Ran rít, ngày	5	8,06	2	3,23	0	0	0	0
	Ran rít, ngày, âm	1	1,61	0	0	0	0	0	0
p		$p_{1,2}<0,01$		$p_{1,3}<0,001$		$p_{1,4}<0,001$			

Nhân xét: Trước điều trị 32,26% bệnh nhân có biểu hiện co rút cơ hô hấp phu, 51,61% nghe phổi thấy rì rào phế nang giảm và có ran ở phổi. Sau điều trị bằng Seretide 3 tháng, 6 tháng và 12 tháng các triệu chứng thực thể biến đổi rõ, có tới 96,77% bệnh nhân có tần số

hở trở về bình thường, nghe phổi không còn ran, rì rào phế nang rõ

2. Kết quả các chỉ tiêu thông khí phổi.

2.1. Sự thay đổi các thể rối loạn thông khí phổi.

Bảng 4. Sự thay đổi các thể rối loạn thông khí phổi trước và sau điều trị:

Chỉ tiêu Thời gian	Không RLTK		RLTKTN		RLTKHH		P
	n	%	n	%	n	%	
Trước điều trị (1)	10	16,13	45	72,58	7	11,29	$p_{1,2}$
Sau 3 tháng (2)	17	27,42	38	61,29	7	11,29	$<0,05$
Sau 6 tháng (3)	33	53,23	22	35,48	7	11,29	$p_{1,3}<0,01$
Sau 12 tháng (4)	46	74,19	9	14,52	7	11,29	$p_{1,4}<0,001$

Nhân xét: Trước điều trị chúng tôi gấp 72,58% RLTKTN, 11,29% RLTKHH. Sau điều trị tỷ lệ bệnh nhân bị RLTKTN giảm hẳn (từ 61,29% sau 3 tháng xuống 35,48% sau 6 tháng và chỉ còn 14,52% sau 12 tháng); tuy nhiên tỉ lệ RLTKHH không có sự cải thiện.

2.2. Sự thay đổi PEF sáng-chiều

Bảng 5. Dao động PEF sáng-chiều ở các bệnh nhân theo thời gian điều trị

PEF Thời gian	Mức dao động						
	<20%		20-30%		>30%		
n	%	n	%	n	%		
Trước điều trị	10	16,13	32	51,61	20	32,26	
Sau 3 tháng	20	32,26	26	41,94	16	25,80	
Sau 6 tháng	33	53,23	18	29,03	11	17,74	
Sau 12 tháng	50	80,65	9	14,52	3	4,84	
p							<0,01

Nhân xét: Tỉ lệ bệnh nhân có mức dao động <20% có xu hướng tăng dần theo thời gian điều trị bằng Seretide (từ 16,13% lên 32,26% sau 3 tháng, đạt 61,29% sau 6 tháng và tới 80,65% sau 12 tháng).

3. Sự thay đổi bậc hen phế quản

Bảng 6. Sự thay đổi bậc HPQ trước và sau điều trị

Bậc hen Thời gian	HPQ không còn triệu chứng		I		II		III	
	n	%	n	%	n	%	n	%
Trước điều trị	0	0	10	16,13	32	51,61	20	32,26
Sau 3 tháng	10	16,13	11	17,74	25	40,32	16	25,81
Sau 6 tháng	19	30,65	17	27,42	15	24,19	11	17,74
Sau 12 tháng	35	56,45	11	17,74	9	14,52	7	11,29

(So sánh sau với trước ĐT: $p<0,001$)

Nhân xét: Số bệnh nhân HPQ không còn triệu chứng tăng dần từ 0% lên 16,13% sau 3 tháng, đạt 30,65% sau 6 tháng và sau 12 tháng có tới 56,45%. Chỉ còn 7 bệnh nhân ở hen bậc III sau 12 tháng điều trị (11,29%).

BẢN LUẬN

1. Thay đổi triệu chứng lâm sàng của HPQ khi điều trị bằng Seretide.

Chúng tôi nhận thấy trước điều trị 48,39% bệnh nhân có khó thở cò cử, 64,52% luôn cảm thấy tức ngực, 56,45% bệnh nhân có ho về đêm; 43,55% có tần số thở >22 lần/phút; nghe phổi ở 51,61% bệnh nhân có rì rào phế nang giảm và có ran trong đó chủ yếu gặp ran rít (41,94%). Sau điều trị 3 tháng, số bệnh nhân không còn

khó thở tăng lên đến 64,67%; có 69,35% bệnh nhân có tần số thở trong giới hạn bình thường và trên 65% bệnh nhân nghe phổi không còn ran, rì rào phế nang rõ. Theo dõi sau điều trị 6 tháng, chúng tôi nhận thấy số bệnh nhân không còn khó thở tăng lên đến 88,71%; có 54,94% bệnh nhân có tần số thở trở về giới hạn bình thường, >85% bệnh nhân nghe phổi không còn ran. Sau 12 tháng điều trị 96,77% bệnh nhân không còn khó thở, đều có tần số thở trở về giới hạn bình thường, nghe phổi không còn ran và rì rào phế nang bình thường. Số bệnh nhân còn lại thỉnh thoảng xuất hiện cơn khó thở cò cử nhưng ở mức độ nhẹ.

Các dấu hiệu cơ năng và thực thể biến đổi theo thời gian điều trị sau 3 tháng, 6 tháng, 12 tháng so với trước điều trị đều có ý nghĩa thống kê ($p<0,001$). Điều này khẳng định hiệu quả rõ rệt của Seretide với việc làm ổn định cơn HPQ trên thực tế lâm sàng, Seretide làm giảm tất cả các triệu chứng của hen. Tại Pháp, Nicolas Debono cũng nhận thấy rằng các bệnh nhân HPQ được áp dụng dự phung bằng Seretide có sự cải thiện tốt của các triệu chứng lâm sàng.

2. Thay đổi thông khí phổi sau điều trị.

Qua nghiên cứu chúng tôi thấy giá trị của các chỉ tiêu thông khí phổi tăng dần theo thời gian điều trị. Sự thay đổi sau điều trị so với trước điều trị là có ý nghĩa thống kê với $p<0,001$. Điều này đã khẳng định hiệu quả của Seretide trong cải thiện chức năng hô hấp của các bệnh nhân hen. Việc nghiên cứu sự thay đổi chức năng thông khí phổi sau sử dụng thuốc có sự phối hợp của ICS + LABA đó được nhiều tác giả trong và ngoài nước đánh giá không những trên các bệnh nhân HPQ mà trên cả các bệnh nhân Bệnh phổi tắc nghẽn mạn tính (BPTNMT), như kết quả của Harey S. nghiên cứu sau sử dụng thuốc trong thời gian 5 tuần và của Don D. Sin nghiên cứu sau 3 tháng đều khẳng định có sự cải thiện rõ rệt của các giá trị này.

Trên thực tế lâm sàng ở Việt Nam, máy đo chức năng hô hấp chỉ có tại một số bệnh viện lớn ở tuyến tính và tuyến trung ương, do vậy việc kiểm tra, theo dõi định kỳ chức năng thông khí phổi của các bệnh nhân hen tại cộng đồng là một vấn đề không đơn giản. Hiện nay người ta thống nhất dùng PEF để chẩn đoán và đánh giá mức độ của HPQ, còn FEV₁ dùng để chẩn đoán và phân loại giai đoạn của BPTNMT. Ở HPQ đo PEF giữa sáng và chiều và giữa các ngày trong tuần thấy giá trị PEF dao động nhiều tùy theo mức độ nặng nhẹ của HPQ, trong khi ở BPTNMT thì không có sự dao động của PEF. Nếu HPQ được điều trị tốt thì PEF tăng lên rõ. Các tác giả khuyến cáo rằng bệnh nhân hen nên đo PEF ít nhất 2 lần/ngày, một lần ngay sau khi ngủ dậy và lần hai cách lần một 12 giờ, tốt hơn nữa là kết hợp với đo trước và sau khi dùng thuốc giãn phế quản. Căn cứ vào độ giao động của PEF trong ngày sẽ xác định được mức độ nặng nhẹ của bệnh và có hướng điều trị thích hợp.

3. Thay đổi bậc hen phế quản sau điều trị.

Kết quả cho thấy trước điều trị chúng tôi gấp chủ yếu các bệnh nhân ở bậc II (51,61%) và bậc III (32,36%), chỉ có 16,13% bệnh nhân ở HPQ bậc I.

Sau 3 tháng điều trị có 11,29% bệnh nhân HPQ bậc I và 4,84% bệnh nhân HPQ bậc II chuyển về HPQ không

còn triệu chứng. Có 4/20 bệnh nhân HPQ bậc III chuyển về bậc II và 8/32 bệnh nhân từ bậc II chuyển về bậc I.

Sau 6 tháng theo dõi điều trị, sự chuyển bậc dần từ nặng sang nhẹ và số bệnh nhân HPQ không còn triệu chứng đó tăng lên rõ rệt có ý nghĩa thống kê ($p<0,001$). Kết quả cho thấy 10/10 bệnh nhân hen bậc I và 9/32 bệnh nhân hen bậc II chuyển về HPQ không còn triệu chứng (chiếm 30,65%), đặc biệt đã có 9/20 bệnh nhân hen bậc III chuyển về hen bậc II.

Sau 12 tháng liên tiếp điều trị bằng Seretide có 8/20 bệnh nhân hen bậc III chuyển về bậc I, có tới 25/32 bệnh nhân hen bậc II chuyển về HPQ không còn triệu chứng. Số bậc hen giảm dần từ bậc III xuống bậc I, không có bệnh nhân nào tăng bậc. Sự thay đổi bậc sau điều trị so với trước điều trị có ý nghĩa thống kê với $p<0,001$. Sự biến đổi giảm dần bậc hen theo chiều hướng tốt lên phù hợp với sự thay đổi của các dấu hiệu lâm sàng sau từng tháng điều trị Seretide. Điều này khẳng định rõ phác đồ dự phòng HPQ của GINA theo 4 bậc hoàn toàn phù hợp, dễ áp dụng trên thực tế lâm sàng. Nhận xét này cũng phù hợp với một số tác giả trong và ngoài nước.

KẾT LUẬN

1. Sự thay đổi các biểu hiện lâm sàng của các bệnh nhân HPQ khi điều trị dự phòng bằng Seretide.

- Triệu chứng cơ năng và thực thể của hen phế quản có sự thay đổi: 96,77% bệnh nhân không còn khó thở, tần số thở trở về giới hạn bình thường, nghe phổi không còn ran sau 12 tháng điều trị.

- Số bệnh nhân có cơn khó thở hàng ngày giảm từ 32,26% trước điều trị xuống 22,58% sau 3 tháng, còn 12,90% sau 6 tháng và sau 12 tháng chỉ còn 3,23%.

- Sau 12 tháng điều trị: có 12,9% hen bậc III chuyển về bậc I, 40,32% hen bậc II chuyển sang HPQ không còn triệu chứng, không có sự tăng bậc.

2. Sự thay đổi về thông khí phổi của các bệnh nhân HPQ khi điều trị dự phòng bằng Seretide.

- Các chỉ tiêu thông khí phổi được hồi phục dần và trở về bình thường sau 12 tháng liên tục sử dụng thuốc.

- Tỷ lệ bệnh nhân bị RLTKTN giảm (từ 72,58% trước điều trị xuống 61,29% sau 3 tháng, 35,48% sau 6 tháng và sau 12 tháng chỉ còn 14,52%);

- Sau 12 tháng liên tiếp dùng thuốc có 74,19% bệnh nhân không còn rối loạn thông khí phổi.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Nguyễn Năng An (1999): *Hướng dẫn chẩn đoán và điều trị hen phế quản tại cộng đồng*. Chương trình hen phế quản tại cộng đồng, Hà Nội 10/1999, tr 3- 63.

2. Bộ Y tế (2007): *Hen phế quản và Dự phòng hen phế quản*, Nhà xuất bản Y học, tr 13 - 21.

3. Nguyễn Đình Hường, Trịnh Binh Dy, Trần Thị Dung (2004): *Thăm dò chức năng sinh lý phổi trong chẩn đoán các bệnh phổi số lý thuyết thông khí phổi người Việt Nam*, Bách khoa thư bệnh học NXB Y học, Hà Nội, tập 4, tr 249-259.

4. Global Initiative for Asthma (2006), *Global strategy for Asthma Management and Prevention Revised 2006*. MCR Vision Inc, pp 1-92.

5. GINA WR. FULLBOOK (2005) "Measurements of Lung Function" page 69-71, 95-97.