

HEN TRẺ EM

ThS.BS.Nguyễn Thùy Vân Thảo

MỤC TIÊU HỌC TẬP

1. Giải thích được sinh lý bệnh miễn dịch học của hen trẻ em
2. Phân biệt được các kiểu hình khô khè, kiểu hình hen ở trẻ em
3. Chẩn đoán được bệnh hen và cơn hen ở trẻ em
4. Điều trị cắt cơn hen ở trẻ em
5. Giáo dục thân nhân và bệnh nhi bản kế hoạch hành động hen
6. Tiên lượng hen kéo dài sau 6 tuổi và tiên lượng cơn hen

1 DỊCH TỄ HỌC

Hen là một bệnh lý hô hấp mạn tính gây gánh nặng bệnh tật nặng nề, bao gồm chết non và giảm chất lượng cuộc sống, ảnh hưởng mọi lứa tuổi trên khắp mọi miền của thế giới. Theo báo cáo năm 2018 của Mạng lưới hen toàn cầu (Global Asthma Network – GAN) có khoảng 339 triệu người mắc hen và tần suất này vẫn tiếp tục tăng. Hen giết khoảng 1.000 người/ngày. Hầu hết các trường hợp tử vong do hen xảy ra ở các quốc gia có thu nhập thấp và trung bình – thấp [1].

Đối với trẻ em, hen là bệnh mạn tính thường gặp nhất. Tử suất do hen ở trẻ em không cao nhưng gánh nặng kinh tế, gánh nặng bệnh tật gián tiếp và trực tiếp là vấn đề đáng lo ngại. Hen là một trong những nguyên nhân nhập viện chủ yếu ở trẻ em, nhất là trẻ dưới 5 tuổi [2]. Ở Việt Nam, chưa có thống kê chính xác về tỷ lệ mắc hen cho cả nước, nhưng một số công trình nghiên cứu ở các vùng và địa phương cho thấy hen trẻ em có tỷ lệ mắc khoảng 4-8% và có xu hướng tăng mạnh trong thời gian gần đây, cứ 20 năm tỷ lệ hen trẻ em tăng lên 2-3 lần [3].

Tần suất hen ở trẻ nam cao hơn trẻ nữ nhưng ở tuổi sau dậy thì thì nữ gặp hen nhiều hơn nam [2]. Có vài yếu tố thuận lợi giải thích cho sự khác biệt này, đó là bé trai có đường thở nhỏ hơn và ngắn hơn trong tương quan với kích thước phổi, kháng lực đường thở lớn hơn và trương lực đường thở lúc nghỉ (liên quan yếu tố nội tiết) cao hơn so với bé gái.

2 ĐỊNH NGHĨA HEN

Hen là tình trạng viêm mạn tính đường dẫn khí trong lồng ngực kèm theo tăng đáp ứng đường thở và tắc nghẽn luồng khí không cố định. Nó biểu hiện bằng những đợt tái phát của các triệu chứng hô hấp (ho, khó thở, đau tức ngực và/hoặc khô khè) thay đổi từng lúc với nhiều mức độ VÀ sự giới hạn luồng khí thở ra không hằng định [4], [5]. Những đợt tắc nghẽn đường thở này có thể giảm hoặc mất cách tự nhiên hoặc dưới tác dụng điều trị của thuốc.

3 SINH LÝ BỆNH MIỄN DỊCH HỌC

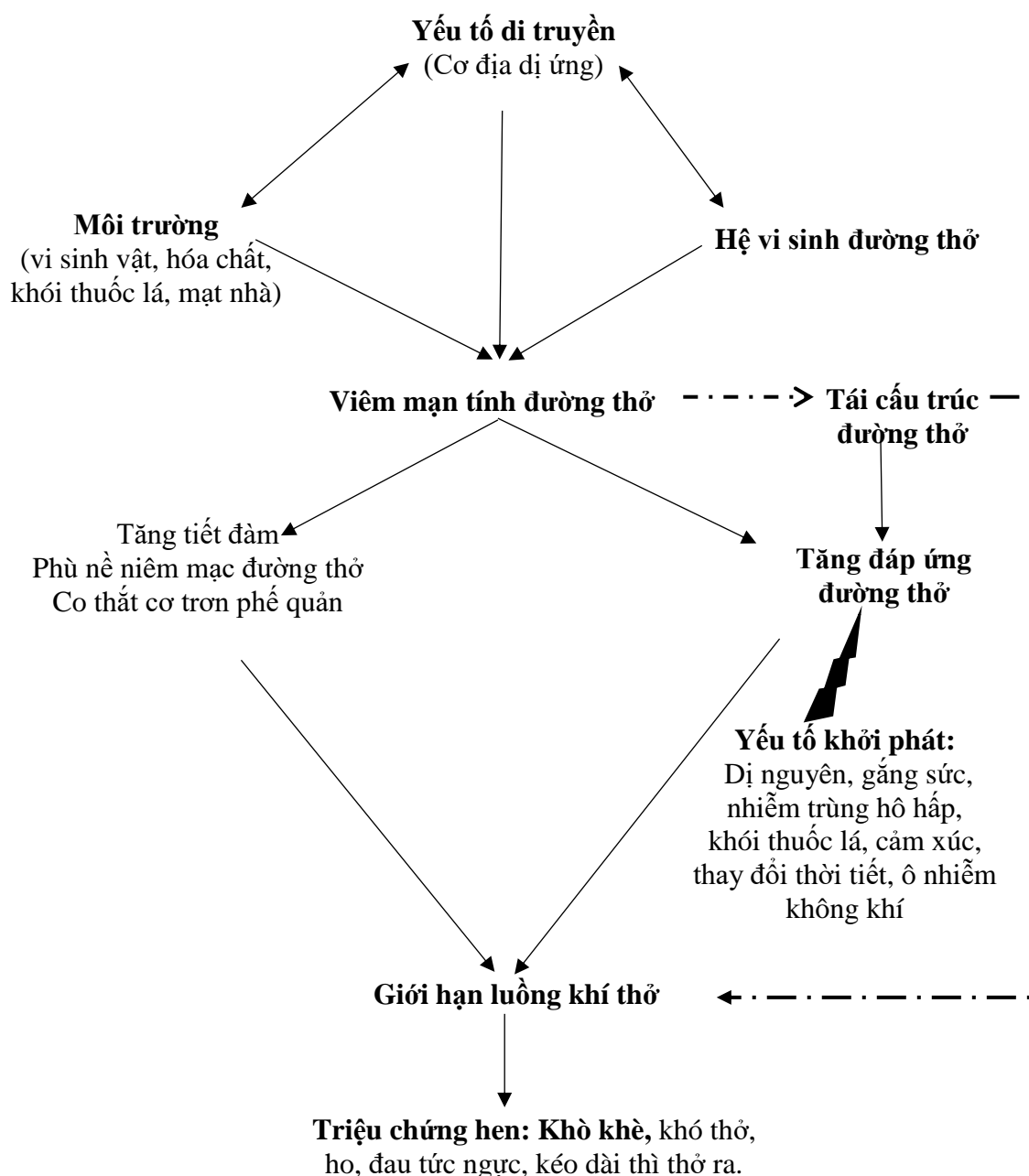
Hen là một bệnh lý đa yếu tố. Sự tương tác phức hợp giữa yếu tố bản thân (di truyền – cơ địa dị ứng, sự trưởng thành của hệ miễn dịch tại hệ hô hấp và miễn dịch toàn thân, sự phát triển của phổi, sự hình thành hệ vi sinh vật tại đường thở) với yếu tố môi trường

(khói thuốc lá, ô nhiễm không khí, nhiễm trùng, dị nguyên) và thời gian tương tác giữa các yếu tố này quyết định sinh bệnh học miễn dịch và sự phát triển các đặc điểm bệnh hen ở trẻ em [6]. Bệnh học của hen bao gồm tính tăng đáp ứng đường thở, tình trạng viêm mạn và tái cấu trúc đường thở. Đối với hen trẻ em, sinh lý bệnh miễn dịch học nền tảng của những biến đổi bệnh học này là đáp ứng dị ứng mạn tính của cơ địa dị ứng với dị nguyên hô hấp trong môi trường, trong đó vai trò nòng cốt là eosinophil và lympho T giúp đỡ loại 2 “Th2 – type 2 T helper cells”, nên được gọi là hen tăng bạch cầu ái toan “eosinophilic asthma”.

Biểu mô hô hấp là cửa ngõ miễn dịch của hệ hô hấp và cũng là nơi khởi đầu kích hoạt những đáp ứng miễn dịch và biến đổi bệnh học của hen. Sự tổn thương biểu mô hô hấp do các tác nhân nguy hại trong luồng khí hít vào (vi sinh vật, hóa chất, ...) tạo nên những kẻ hở trên thành đường dẫn khí, tạo điều kiện cho dị nguyên tiếp xúc với hệ miễn dịch. Ngoài ra, trong đáp ứng viêm của biểu mô bị tổn thương cũng có sự tăng sản xuất các hóa chất trung gian, đặc biệt là interleukin (IL)-4, IL-5, IL-13. Những interleukin này thúc đẩy quá trình biệt hóa lympho T sơ khai thành Th2, kích thích sản xuất kháng thể IgE từ lympho B, và hóa ứng động lôi kéo eosinophil đến đường thở. Sự tương tác giữa kháng thể IgE đặc hiệu với kháng nguyên tương ứng (thường là các dị nguyên hô hấp) kích hoạt các tế bào mast, basophil và eosinophil phóng thích histamin, leukotriene và các hóa chất trung gian gây viêm khác.

Việc tiếp xúc dai dẳng và lặp lại với dị nguyên hô hấp gây viêm dị ứng mạn tính thể hiện bằng sự di cư tích lũy của các tế bào miễn dịch (eosinophil, basophil, đại thực bào, lympho B và lympho T), đặc biệt là tế bào mast, vào mô hô hấp cùng với sự trình diện lượng lớn IgE đặc hiệu, cũng như sự tương tác giữa các tế bào miễn dịch, tế bào biểu mô và tế bào cấu trúc (nguyên bào sợi, nguyên bào sợi cơ và tế bào cơ trơn đường thở), mạch máu, mạch bạch huyết và dây thần kinh, cũng như là những biến đổi mạn tính trên đường thở “tái cấu trúc đường thở” như là: tăng số lượng tế bào đài và tuyến dưới niêm gây tăng tiết đàm, tăng lắng đọng chất nền ngoại bào trong lớp lưới lamina ngay bên dưới màng đáy, tăng nguyên bào sợi cơ và tân sinh mạch máu, tăng sinh lớp cơ trơn đường thở và tăng sinh thần kinh chứa tachykinin gây tăng đáp ứng đường thở.

Tuy nhiên, cũng có nghiên cứu cho thấy có những trẻ bị hen không tăng eosinophil mà chủ yếu tăng neutrophil trong mô đường thở viêm, gọi là hen không tăng bạch cầu ái toan hoặc hen tăng bạch cầu đa nhân trung tính “neutrophilic/non-eosinophilic asthma”. Loại hen này thường gặp trong hen khởi phát do siêu vi. Những trẻ này cũng có những thay đổi bệnh học về tái cấu trúc đường thở tương tự trẻ bị hen tăng eosinophil [7].



Hình 3.1 Sinh bệnh học của hen.

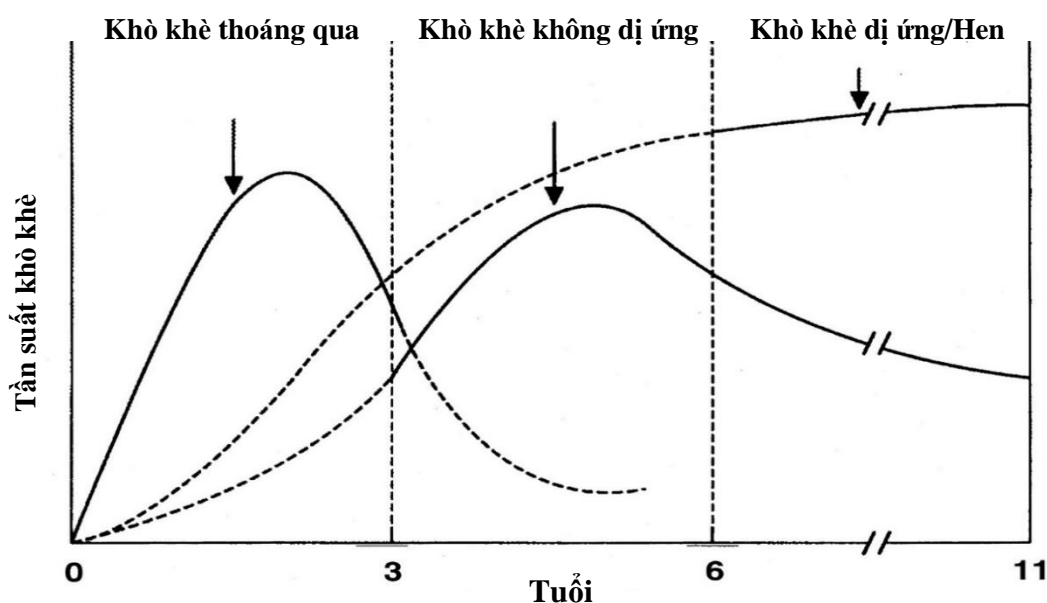
4 BIỂU HIỆN LÂM SÀNG

4.1 Khò khè và hen

4.1.1 Kiểu hình khò khè

Khò khè là một trong những triệu chứng quan trọng của hen. Đồng thời, khò khè cũng là triệu chứng thường gặp ở trẻ em, đặc biệt ở trẻ dưới 3 tuổi. Các nghiên cứu đoàn hệ theo dõi trẻ từ sau sanh cho thấy một phần ba trẻ em bị khò khè do nhiễm trùng hô hấp trong suốt 3 năm đầu đời (thường gặp trong bệnh cảnh viêm tiểu phế quản) và trong đó có khoảng 1 – 3% trẻ có triệu chứng nặng cần nhập viện [8]. Tuy nhiên, khoảng 60% trẻ khò khè chỉ có triệu chứng thoáng qua trong những đợt nhiễm trùng hô hấp trong 3 năm đầu đời và hết khò khè sau 3 tuổi. Còn 40% trẻ khò khè sớm sẽ tiếp tục khò khè dai dẳng sau 3 tuổi. Trong nhóm trẻ khò khè dai dẳng này, một phần chúng có thể trở nên nhạy cảm với dị nguyên hô hấp trước tuổi đi học và tăng nguy cơ khởi phát hen khi

bắt đầu tuổi đi học. Những trường hợp điển hình thường xuất hiện khò khè vào năm 2-3 tuổi sau nhiễm rhinovirus kèm theo tăng đáp ứng đường thở trong suốt giai đoạn ấu nhi. Ngược lại, những trẻ không cơ địa dị ứng thường khởi phát khò khè trước 1 tuổi sau nhiễm siêu vi hô hấp hợp bào, những đợt khò khè sau đó chủ yếu khởi phát trong đợt nhiễm trùng hô hấp và có khuynh hướng giảm dần tần suất theo thời gian và nguy cơ hình thành hen thấp.



Hình 4.1 Kiểu hình khò khè trẻ em.

Nguồn : Taussig LM và cs (2003) [8].

4.1.2 Chỉ số dự đoán hen

Không phải tất cả trẻ khò khè đều do hen hoặc sẽ bị hen.

Chỉ số dự đoán hen (API – asthma predictive index) giúp tiên lượng nguy cơ bị hen sau 6 tuổi ở trẻ 3 tuổi có ≥ 2 đợt khò khè trong 12 tháng qua. Trẻ có API dương tính nếu thỏa ≥ 1 tiêu chuẩn chính hoặc ≥ 2 tiêu chuẩn phụ sau đây (theo tiêu chuẩn ucAPI) [9]:

- Tiêu chuẩn chính
 - Chàm da
 - Cha mẹ bị hen
 - Dị ứng với ≥ 1 dị nguyên hô hấp
- Tiêu chuẩn phụ
 - Dị ứng với sữa hoặc trứng
 - Viêm mũi dị ứng
 - Khò khè không liên quan cảm lạnh.

¹**Tiên lượng nguy cơ hen lúc 7 tuổi, tiêu chuẩn ucAPI có LR (+) = 7,5 và LR (-) = 0,6.**

¹ ucAPI: University of Cincinnati Asthma Predictive Index; LR: Likelihood Ratio.

4.2 Chẩn đoán

4.2.1 Chẩn đoán hen

Chẩn đoán hen cần kết hợp 2 yếu tố quan trọng là (1) triệu chứng gợi ý hen và (2) sự tắc nghẽn luồng khí thở ra không cố định được xác định bằng hô hấp ký (ở trẻ >5 tuổi) hoặc dao động xung ký (ở trẻ >3 tuổi).

(1) Triệu chứng gợi ý hen : có >1 triệu chứng (khò khè, ho, khó thở, đau tức ngực) VÀ

- Triệu chứng tái phát thường xuyên (≥ 3 lần ở trẻ <12 tháng tuổi, ≥ 2 lần ở trẻ ≥ 12 tháng tuổi)
- Triệu chứng thay đổi theo thời gian và mức độ
- Triệu chứng nặng lên về đêm hoặc gần sáng
- Xảy ra khi gắng sức, cảm xúc quá mức hoặc khi tiếp xúc khói thuốc lá, không khí lạnh, mùi lạ, thú nuôi, ...
- Xảy ra khi không có bằng chứng đang nhiễm khuẩn hô hấp
- Có tiền căn dị ứng (chàm da, viêm mũi dị ứng, dị ứng sữa/trứng)
- Có tiền căn gia đình (cha/mẹ/anh chị em ruột) bị hen, dị ứng
- Có ran rít/ran ngáy hoặc kéo dài thì thở ra khi thăm khám

(2) Sự tắc nghẽn luồng khí thở ra không cố định :

Đối với trẻ >5 tuổi, sự tắc nghẽn luồng khí thở ra không cố định được xác định bằng hô hấp ký :

- Sự tắc nghẽn luồng khí thở ra ($FEV_1/FVC^2 < 0,9$), và
- Sự tắc nghẽn này không cố định : có đáp ứng với thử nghiệm dẫn phế quản (tăng $FEV_1 > 12\%$ giá trị dự đoán sau hít thuốc dẫn phế quản) hoặc cải thiện sau thử điều trị hen (tăng $FEV_1 > 12\%$ giá trị dự đoán sau 4 tuần điều trị kháng viêm ngoài các đợt nhiễm trùng hô hấp).

Tuy nhiên, trẻ <5 tuổi khó hợp tác thực hiện xét nghiệm và sự giới hạn về địa điểm thực hiện dao động xung ký nên trong thực hành lâm sàng, sự tắc nghẽn luồng khí thở ra không cố định có thể xác định bằng sự cải thiện triệu chứng với thuốc dẫn phế quản khí dung (khí dung salbutamol 2,5mg x 3 lần cách 20 phút) ; hoặc cải thiện sau 2-3 tháng điều trị thử với corticoid hít liều thấp (hen đa yếu tố khởi phát) hay 4 tuần dùng leukotrien modifiers (hen khởi phát do siêu vi/hen khởi phát do gắng sức) và đồng vận beta tác dụng ngắn (SABA – short acting beta agonist) khi cần.

4.2.2 Chẩn đoán phân biệt

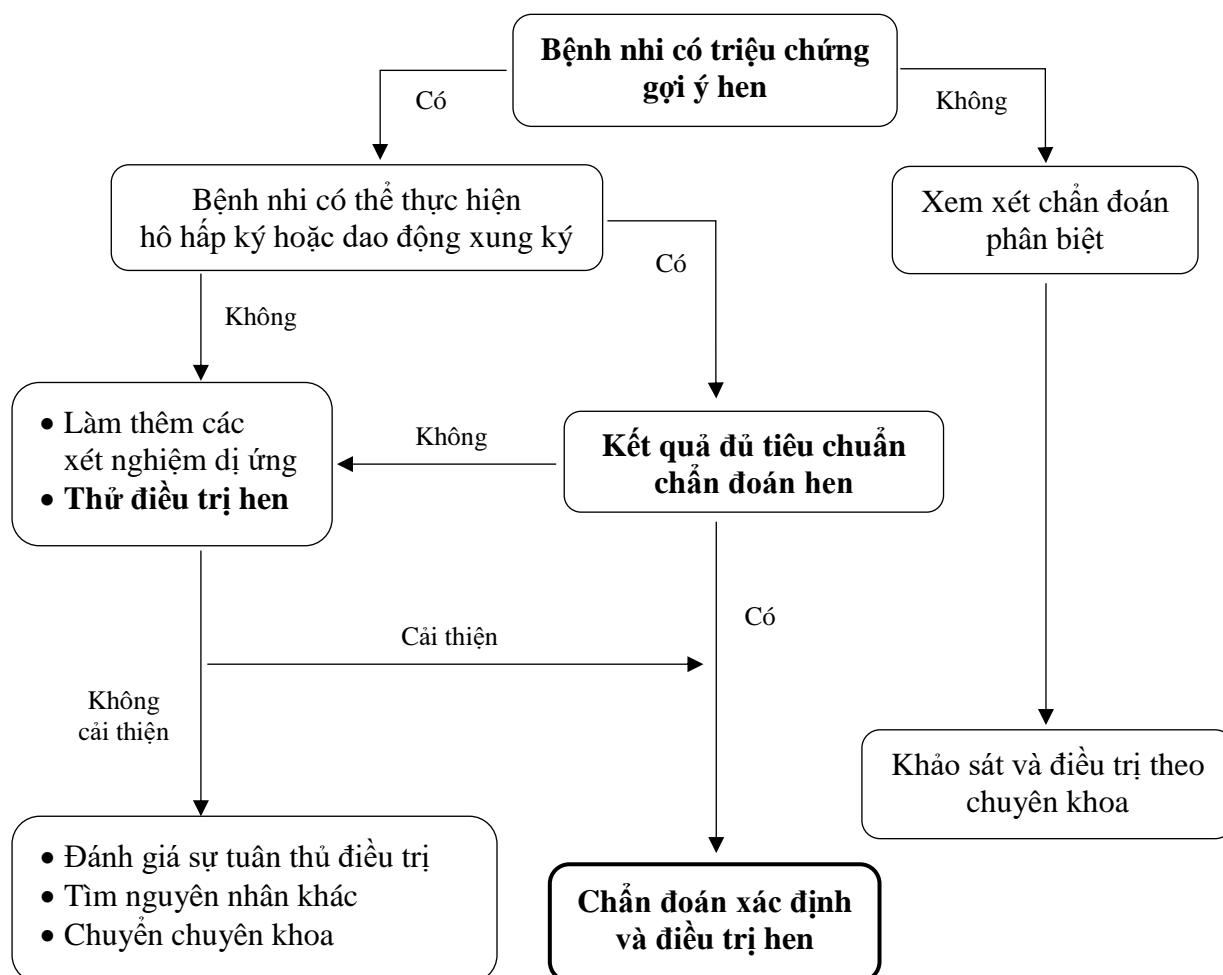
Không phải tất cả những trường hợp khò khè đều là hen. Nếu trẻ không có triệu chứng gợi ý hen, hoặc không đủ tiêu chuẩn chẩn đoán xác định hen, hoặc trẻ không đáp ứng hay đáp ứng kém sau 1 giờ phun khí dung thuốc dẫn phế quản, cần xem xét các nguyên nhân khò khè khác :

- Viêm tiểu phế quản
- Hội chứng hít : Bất thường cấu trúc vùng hầu họng, Trào ngược dạ dày thực quản, Dò thực quản – khí quản, Rối loạn nuốt
- Dị vật đường thở
- Tim bẩm sinh
- Bất thường giải phẫu bẩm sinh đường thở (vòng mạch, hẹp khí quản – phế quản, màng sụn khí – phế quản), bất thường chức năng (rối loạn chức

² FEV_1/FVC : forced expiratory volume in the first second/forced volume capacity

năng dây thanh, rối loạn vận động lồng chuyển, rối loạn vận động khí – phế quản)

- Chèn ép phế quản do u trung thất, hạch, nang phế quản
- Thâm nhiễm phổi tăng bạch cầu ái toan
- Suy giảm miễn dịch bẩm sinh



Sơ đồ 4.1 Lưu đồ tiếp cận chẩn đoán hen trẻ em.

4.2.3 Phân loại hen trên lâm sàng

Trong thực hành lâm sàng, việc phân loại hen giúp định hướng kế hoạch điều trị và tiên lượng phù hợp cho từng bệnh nhi [4].

- Theo tuổi bệnh nhân: <2 tuổi (hen nhũ nhi), 2 – 5 tuổi, 6 – 11 tuổi, ≥12 tuổi.
- Theo kiểu hình: hen do siêu vi, hen do gắng sức, hen ở trẻ béo phì, hen dị ứng, hen đa yếu tố khởi phát, hen kháng trị.
- Theo mức độ kiểm soát hen: hen kiểm soát tốt, hen kiểm soát một phần, hen không kiểm soát.

4.3 Cơn hen

4.3.1 Định nghĩa

Cơn hen kịch phát biểu hiện bằng sự tiến triển nặng lên của các triệu chứng hen và chức năng hô hấp khỏi tình trạng thường ngày của bệnh nhân [5] và tình trạng này không thể cải thiện tự nhiên hoặc sau 1 liều thuốc SABA.

4.3.2 Phân độ nặng cơn hen kịch phát

Bảng 4.1 Phân độ nặng cơn hen theo GINA 2010 [10].

Thông số	Nhẹ	Trung bình	Nặng	Dọa ngưng thở
Khó thở	Khi đi lại, có thể nằm	Khi nói chuyện. Nhũ nhi: khóc yếu, ăn bú kém, ngồi dễ chịu hơn	Cả khi nghỉ ngơi. Nhũ nhi: bỏ bú, ngồi cúi ra trước	
Nói chuyện	Cả câu	Từng cụm từ	Từng chữ	Lơ mơ, lú lẫn
Tri giác	Có thể kích thích	Thường kích thích	Thường kích thích	
Nhịp thở	Tăng <30%	Tăng 30-50%	Tăng ≥50%	Thở không đều, cơn ngưng thở
Hướng dẫn nhịp thở để đánh giá tình trạng suy hô hấp của trẻ đang thức Tuổi Nhịp thở bình thường <2 tháng < 60 lần/phút 2-12 tháng < 50 lần/ phút 1-5 tuổi < 40 lần/phút 6-8 tuổi < 30 lần/phút				
Co kéo cơ hô hấp phụ và trên ức	Thường không có hoặc có co lõm nhẹ	Co lõm ngực và hõm trên ức	Co lõm ngực và hõm trên ức nặng	Cử động ngực bụng ngược chiều
Khò khè	Thì thở ra	Hai thì	Âm phế bào giảm	Mất khò khè
Mạch (lần/phút)	Bình thường	Tăng <120 lần	<5 tuổi: >140 ≥5 tuổi: >120	Mạch chậm
Hướng dẫn về giới hạn nhịp mạch bình thường ở trẻ em Tuổi Nhịp tim bình thường 2-12 tháng <160 lần/phút 1-2 tuổi <120 lần/phút 2-8 tuổi <110 lần/phút				
PEF sau điều trị dẫn phế quản ban đầu	>80%	60-80%	<60% hoặc đáp ứng kéo dài dưới 2 giờ	
PaO ₂ /khí trời	Bình thường	>60 mmHg	<60mmHg	
PaCO ₂ /khí trời	< 45 mmHg	< 45mmHg	>45mmHg	
SaO ₂ /khí trời	>95%	91-95%	<90%	

5 ĐIỀU TRỊ

5.1 Điều trị cắt cơn hen

Khi bệnh nhân vào cơn hen, cần được

- Nhanh chóng cắt cơn hen bằng thuốc dẫn phế quản tác dụng nhanh và thuốc kháng viêm mạnh tùy theo mức độ nặng của cơn hen (Sơ đồ 5.1).
- Tìm và xử trí nguyên nhân khiến bệnh nhi vào cơn hen.
- Đánh giá yếu tố tiên lượng nặng/tử vong do hen:
 - o Tiền căn đặt nội khí quản vì hen

- Tiền căn nhập viện hoặc nhập cấp cứu vì hen trong 12 tháng qua
- Không dùng corticoid hít gần đây hoặc không tuân thủ dùng corticoid hít
- Đang dùng hoặc vừa ngưng corticoid uống
- Sử dụng >1 chai salbutamol liều định chuẩn trong 1 tháng
- Không có bản kế hoạch xử trí hen
- Có vấn đề về tâm thần, tâm lý xã hội
- Có dị ứng thức ăn.

5.2 Điều trị duy trì

5.2.1 Mục tiêu

- Kiểm soát tốt bệnh hen, giúp bệnh nhi có thể sinh hoạt gần như trẻ bình thường
- Giảm tần suất vào cơn hen
- Giáo dục thân nhân và bệnh nhi biết xử trí ngoại viện kịp thời cơn hen, nhằm giảm thiểu bệnh suất và tử suất do cơn hen
- Không chế tốt quá trình viêm mạn tính đường thở, nhằm làm chậm/ngăn cản tiến triển tái cấu trúc đường thở
- Giảm thiểu tác dụng phụ của thuốc hen.

5.2.2 Phương pháp không dùng thuốc ngừa cơn hen

- Tránh yếu tố khởi phát hen
- Vệ sinh môi trường sinh hoạt
- Chủng ngừa đầy đủ, đặc biệt là chủng ngừa cúm và phế cầu
- Tránh béo phì
- Sử dụng SABA khi cần
- Giáo dục cách sử dụng bản kế hoạch xử trí hen cho từng bệnh nhi và thân nhân.

5.2.3 Phương pháp dùng thuốc ngừa cơn hen

- Chỉ định thuốc ngừa cơn hen ở trẻ em ≤ 5 tuổi
 - Hen không kiểm soát được bằng phương pháp không dùng thuốc ngừa cơn
 - Nhập viện vì cơn hen nặng hoặc nguy kịch
 - Trong 1 mùa có 1-2 đợt khò khè nặng sau nhiễm siêu vi hô hấp
 - Khò khè gợi ý hen thường xuyên ≥ 3 đợt/mùa.
 - Khò khè cần dùng SABA mỗi 6 – 8 tuần: có thể thử điều trị thuốc ngừa cơn để xác định chẩn đoán

Chọn lựa thuốc ngừa cơn hen cho trẻ <5 tuổi tùy theo kiểu hình khò khè của trẻ, khả năng hợp tác và tuân thủ duy trì điều trị của cha mẹ và trẻ.

- Chỉ định thuốc ngừa cơn hen ở trẻ em >5 tuổi
 - Khởi đầu với ICS liều thấp :
 - Có triệu chứng hen >2 lần/tháng
 - Thức giấc vì hen >1 lần/tháng
 - Có triệu chứng hen và có bất kỳ yếu tố nguy cơ vào cơn hen : $FEV_1 < 60\%$ giá trị dự đoán, có tiếp xúc khói thuốc lá, có bệnh kèm theo (béo phì, viêm mũi xoang mạn, dị ứng thức ăn), từng đặt nội khí quản vì hen, có ≥ 1 cơn hen trung bình - nặng trong năm qua, sử dụng >1 chai salbutamol MDI/tháng, có vấn đề tâm thần, tâm lý xã hội.
 - Khởi đầu với ICS liều cao (cho trẻ <12 tuổi) hoặc ICS liều trung bình + LABA (cho trẻ ≥ 12 tuổi) :

- Nhập viện vì cơn hen trung bình – nặng
- Có triệu chứng hen hầu hết các ngày
- Thức giấc vì hen ≥ 1 lần/tuần

5.2.4 Tái khám theo dõi :

Tần suất tái khám tùy thuộc mức độ kiểm soát hen, tình trạng đáp ứng với điều trị và khả năng tự xử trí của người chăm sóc trẻ. Tốt nhất trẻ cần được tái khám sau 1-3 tháng bắt đầu điều trị, sau đó mỗi 3-6 tháng. Đặc biệt, trẻ cần được tái khám trong vòng 1 tuần sau xuất viện vì cơn hen cấp.

Vào mỗi lần tái khám, cần đánh giá mức độ kiểm soát hen, yếu tố nguy cơ vào cơn hen, tác dụng phụ của thuốc, việc tuân thủ điều trị và kỹ thuật dùng thuốc hen, nhắc nhở và điều chỉnh bản kế hoạch xử trí hen. Ngoài ra, cần quan tâm sự lo lắng của thân nhân.

Nếu trẻ có thực hiện hô hấp ký hoặc dao động xung ký, cần kiểm tra mỗi 3 tháng.

Theo dõi chiều cao của trẻ ít nhất 1 lần/năm.

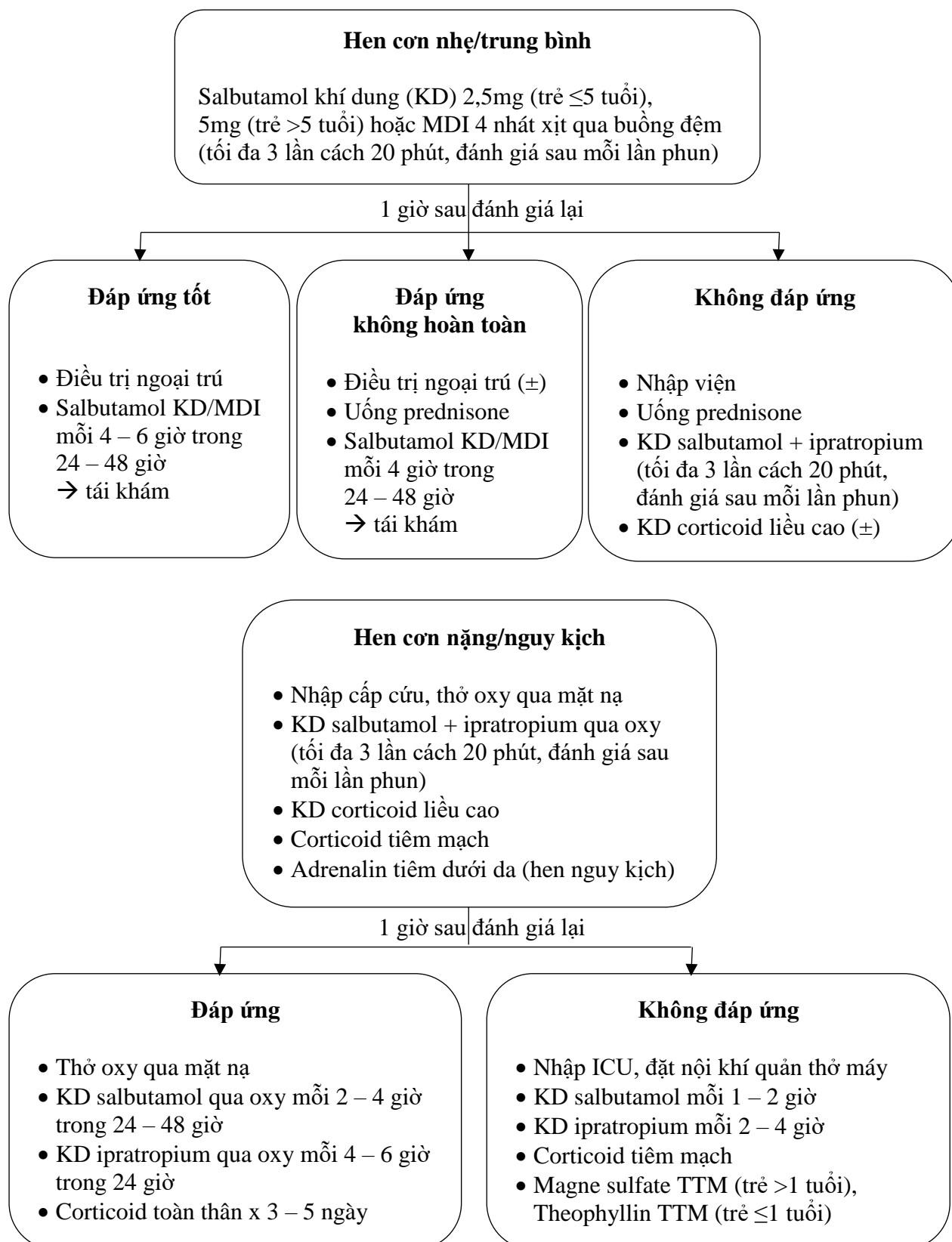
5.2.5 Phân độ kiểm soát hen

Bảng 5.1 Phân độ kiểm soát hen dành cho trẻ ≤ 5 tuổi [5].

Trong 4 tuần qua, trẻ có:	Kiểm soát tốt	Kiểm soát một phần	Không kiểm soát
Triệu chứng ban ngày trên vài phút, xuất hiện >1 lần/tuần	Không có biểu hiện nào	Có 1 – 2 biểu hiện	Có 3 – 4 biểu hiện
Cần dùng SABA >1 lần/tuần			
Thức giấc hoặc ho về đêm do hen			
Hạn chế hoạt động do hen			

Bảng 5.2. Phân độ kiểm soát hen dành cho trẻ >5 tuổi [5].

Trong 4 tuần qua, trẻ có:	Kiểm soát tốt	Kiểm soát một phần	Không kiểm soát
Triệu chứng ban ngày >2 lần/tuần	Không có biểu hiện nào	Có 1 – 2 biểu hiện	Có 3 – 4 biểu hiện
Cần dùng SABA >2 lần/tuần			
Thức giấc về đêm do hen			
Hạn chế hoạt động do hen			



Sơ đồ 5.1 Lưu đồ điều trị cắt cơn hen.

6 THUỐC ĐIỀU TRỊ HEN

6.1 Thuốc cắt cơn hen

- SABA (Short acting beta agonist): β_2 – adrenergic receptor (B_2AR) hiện diện nhiều trên tế bào cơ trơn đường thở. Salbutamol là một chất đồng vận β_2 gắn lên B_2AR kích thích sự sản xuất AMP vòng (cAMP – cyclic adenosine monophosphate) nội bào, gây tác dụng giãn cơ trơn. Hiệu quả của salbutamol khí dung bắt đầu trong vòng 3 phút, đạt đỉnh sau 2,5 giờ và kéo dài 4-6 giờ.
 - Liều dùng: phun khí dung 0,15mg/kg/lần, tối thiểu 2,5mg/lần, tối đa 5mg/lần.
 - Tác dụng phụ : nhịp tim nhanh, run chi, hạ kali máu.
- SAMA (Short acting muscarinic antagonist): tác động của hệ thần kinh phó giao cảm lên thụ thể muscarinic (M_1 - M_5) thông qua chất dẫn truyền thần kinh acetylcholine gây co thắt cơ trơn phế quản và tăng tiết chất nhầy vào lòng đường thở. Trong phổi người chỉ biểu hiện thụ thể M_1 - M_3 . Ipratropium là một chất kháng thụ thể muscarinic gây ức chế tất cả thụ thể muscarinic, có tác dụng giãn phế quản. Hiệu quả của ipratropium khí dung bắt đầu trong vài phút, đạt đỉnh sau 1-2 giờ và kéo dài khoảng 4 giờ. Mặc dù tác dụng giãn phế quản khởi phát nhanh tương tự như salbutamol, nhưng do tác dụng phụ gây khô đàm nên ipratropium không được chọn là thuốc đầu tay để sử dụng trong cắt cơn hen.
 - Liều dùng: phun khí dung 250mcg/lần (trẻ ≤ 5 tuổi), 500mcg/lần (>5 tuổi)
 - Tác dụng phụ: nhịp tim nhanh, khô đàm.
- Theophylline là một chất ức chế men phosphodiesterase không chọn lọc, có tác dụng ức chế quá trình thoái hóa của cAMP và cGMP, làm tăng nồng độ của hai chất này. Trong khi cAMP giúp giãn phế quản thì cGMP gây co thắt phế quản. Vì vậy, theophylline có tác dụng giãn phế quản yếu. Ngoài ra, các nghiên cứu gần đây cho thấy theophyllin có tác dụng kháng viêm nhẹ.
 - Liều dùng: tấn công 5mg/kg/ truyền tĩnh mạch trong 20-30 phút, sau đó truyền tĩnh mạch duy trì 1mg/kg/giờ.
 - Tác dụng phụ: nhịp tim nhanh, kích động, buồn nôn, nôn, đỏ bừng mặt.
- Magne sulfate có tác dụng giãn phế quản thông qua nhiều cơ chế như là (1) ức chế hấp thu ion Ca^{2+} của tế bào cơ trơn phế quản gây cản trở quá trình co cơ, (2) tham gia vào các hoạt động chuyển hóa của tế bào, trong đó có chuyển hóa sinh cAMP, hỗ trợ tác dụng của SABA lên cơ trơn phế quản, (3) ức chế sự phóng thích acetylcholine từ thần kinh phó giao cảm, và (6) giảm phóng thích histamine từ tế bào mast.
 - Liều dùng (chỉ dùng cho trẻ >1 tuổi) : 25-75mg/kg/liều duy nhất, truyền tĩnh mạch trong 20-30 phút.
 - Tác dụng phụ : tụt huyết áp, giảm phản xạ gân – xương.
- Adrenalin tiêm dưới da : có tác dụng ức chế phóng thích histamin từ tế bào mast.
 - Liều dùng : Adrenaline 1% 0,01 ml/kg/lần, tối đa 0,3 ml/lần x 3 lần tiêm dưới da cách 20 phút.
- Corticoid uống/tiêm mạch có tác dụng kháng viêm toàn thân mạnh thông qua việc ức chế sự tổng hợp các phân tử protein tham gia trong phản ứng viêm của cơ thể. Tuy nhiên, để đạt hiệu quả này cần mất vài giờ-vài ngày vì tác động lên thụ thể trong nhân « genomic » và ảnh hưởng lên quá trình sinh tổng hợp protein của tế bào. Trong khi đó, corticoid hít liều cao có tác dụng kháng viêm nhanh tại

chỗ trong vài giây – vài phút thông qua cơ chế « non-genomic » gây giảm tưới máu đến biểu mô phế quản bị viêm. Theo cơ chế này, lượng lớn corticoid gắn lên thụ thể EMT (Extraneuronal Monoamine Transporter) tại màng tế bào cơ trơn mạch máu gây cản trở sự thoái hóa nor-epinephrine hậu synap thần kinh – cơ, giúp duy trì hiệu quả của nor-epinephrine trên thụ thể α_1 -adrenergic có tác dụng co mạch, dẫn đến giảm tưới máu đến vùng viêm, làm giảm phù nề niêm mạc phế quản.

- Liều dùng corticoid uống : prednisone/prednisolone 1-2mg/kg/ngày x 3-5 ngày, tối đa 20mg (trẻ <2 tuổi), 30mg (trẻ 2-5 tuổi), 40mg (trẻ >5 tuổi).
- Liều dùng corticoid tiêm mạch: hydrocortisone 5mg/kg hoặc methylprednisolone 1-2mg/kg mỗi 6 giờ.

6.2 Thuốc ngừa cơn hen

- Leukotrien modifiers: có loại ức chế men 5-lipoxygenase làm giảm sản xuất leukotrien, hoặc có loại là chất kháng thụ thể cysteinyl leukotrien, có tác dụng ức chế phản ứng viêm và co thắt phế quản do leukotrien. Trong hen do siêu vi hoặc hen do gắng sức, nghiên cứu ghi nhận có sự tăng sản xuất leukotrien từ quá trình viêm do chuyển hóa acid arachidonic. Vì vậy, leukotrien modifiers thường được ưu tiên sử dụng cho bệnh nhi hen do siêu vi hoặc hen do gắng sức.
 - Liều dùng: montelukast 4mg (trẻ 6 tháng-5 tuổi), 5mg (trẻ 6 – 14 tuổi).
 - Tác dụng phụ: đau đầu, đau bụng, tiêu chảy, tiểu dầm.
- ICS (inhaled corticosteroids): với hoạt tính kháng viêm mạnh thông qua nhiều cơ chế, corticoid được xem là sự lựa chọn hàng đầu trong điều trị hen. Corticoid thúc đẩy quá trình apoptois của các tế bào viêm, giảm tổng hợp các protein gắn kết nhằm hạn chế sự xâm nhập của các tế bào viêm, ức chế sự phóng hạt từ lysosome trong các tế bào viêm, ức chế tổng hợp các protein viêm và tăng sản xuất các protein kháng viêm, thúc đẩy biểu hiện thụ thể β_2 -adrenergic, giảm tiết đàm từ tuyến nhầy.

Bảng 6.1 Liều corticoid hít.

Thuốc	Tuổi	Liều dùng (mcg/ngày)		
		Thấp	Trung bình	Cao
Fluticasone propionate	≤5	100	>200 – 500	>500
	6-11	100 – 200	>250 – 500	>500
	≥12	100 – 250		
Budesonide khí dung	≤5	500		
	6-11	250 – 500	>500 – 1000	>1000

- LABA (Long acting beta agonist): tác động dẫn phế quản thông qua cơ chế tương tự SABA nhưng vì hoạt chất LABA có tính ái mỡ cao cho phép thuốc ngấm vào trong mô đường thở tại vùng lân cận B_2AR nên kéo dài thời gian tác dụng đến 12 giờ. LABA chỉ dùng ở dạng kết hợp với ICS và chỉ khuyến cáo dùng cho trẻ ≥6 tuổi.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Global Asthma Network (2018), *The Global Asthma Report*, Available from: <http://www.globalasthmanetwork.org/>, Accessed on
2. Ferrante G. and La Grutta S. (2018), "The Burden of Pediatric Asthma", *Frontiers in pediatrics*, **6**, pp. 186-186.
3. Bộ Y Tế Việt Nam (2016), "Hướng dẫn chẩn đoán và điều trị hen trẻ em dưới 5 tuổi", *Quyết định số 4888/QĐ-BYT*.
4. Papadopoulos N.G., Arakawa H., Carlsen K.H., et al. (2012), "International consensus on (ICON) pediatric asthma", *Allergy*, **67** (8), pp. 976-97.
5. Global Initiative For Asthma, *Pocket guide for asthma management and prevention*. 2018.
6. Sejal Saglani and Clare M. Lloyd (2019), "The immunopathogenesis of asthma", in *Kendig's disorders of the respiratory tract in children*, Elsevier, 9th ed, section 4: Asthma, Philadelphia, pp. 2469-2513.
7. Douwes J., Gibson P., Pekkanen J., et al. (2002), "Non-eosinophilic asthma: importance and possible mechanisms", *Thorax*, **57** (7), pp. 643-648, Baraldo S., Turato G., Bazzan E., et al. (2011), "Noneosinophilic asthma in children: relation with airway remodelling", *European Respiratory Journal*, **38** (3), pp. 575-583.
8. Taussig L.M., Wright A.L., Holberg C.J., et al. (2003), "Tucson children's respiratory study: 1980 to present", *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, **111** (4), pp. 661-675.
9. Amin P., Levin L., Epstein T., et al. (2014), "Optimum predictors of childhood asthma: persistent wheeze or the Asthma Predictive Index?", *The journal of allergy and clinical immunology. In practice*, **2** (6), pp. 709-715.
10. Global Initiative for Asthma (2010), *Global Strategy for Asthma Management and Prevention*. GINA report, pp.

CÂU HỎI TRẮC NGHIỆM

1. Hen trẻ em có đặc điểm bệnh học là gì?
 - a. Tắc nghẽn luồng khí cố định và tăng đáp ứng đường thở
 - b. Tắc nghẽn luồng khí không cố định và tăng đáp ứng đường thở
 - c. Tắc nghẽn luồng khí cố định và không tăng đáp ứng đường thở
 - d. Tắc nghẽn luồng khí không cố định và không tăng đáp ứng đường thở
2. Tế bào nào sau đây là tế bào chủ chốt trong sinh lý bệnh miễn dịch của hen?
 - a. Tế bào trình diện kháng nguyên
 - b. Tế bào lympho giúp đỡ loại 2
 - c. Tế bào lympho B
 - d. Tế bào bạch cầu đa nhân trung tính
3. Yếu tố nào sau đây **không** dùng để xác định chỉ số dự đoán hen (API) cho trẻ khò khè tái phát nhiều lần?
 - a. Viêm mũi dị ứng
 - b. Dị ứng nước hoa
 - c. Viêm da dị ứng
 - d. Dị ứng hải sản

4. Một trẻ trai 3 tuổi vào khám vì khò khè nhiều lần. Trong năm qua em khò khè 3 lần. Khò khè khởi phát sau mỗi lần trẻ ho sổ mũi, ngoài các đợt này trẻ khỏe mạnh. Gia đình trẻ không ai bị hen. Ba mẹ thắc mắc về nguy cơ bị hen sau này của con. Là bác sĩ khám trẻ, bạn cần thêm thông tin gì về tiền căn để tiên lượng cho trẻ?
- Viêm da cơ địa của trẻ
 - Tiếp xúc khói thuốc lá của trẻ
 - Nổi mề đay khi ăn hải sản
 - Uống sữa công thức trước 6 tháng
5. Một trẻ trai 38 tháng tuổi vào khám vì khò khè 6 lần. Khò khè lần đầu lúc 12 tháng tuổi. Khò khè khởi phát sau mỗi lần trẻ cảm lạnh, ngoài các đợt này trẻ khỏe mạnh. Gia đình trẻ không ai bị hen. Ba mẹ thắc mắc về nguy cơ bị hen sau này của con. Là bác sĩ khám trẻ, thái độ xử trí lúc này của bạn là gì?
- Hỏi thêm tiền căn dị ứng của trẻ
 - Hỏi tình trạng tiếp xúc khói thuốc lá của trẻ
 - Chỉ định đo IOS để đánh giá tình trạng tắc nghẽn hô hấp
 - Chỉ định test dẫn phế quản để chẩn đoán hen và tiên lượng.
6. Trẻ trai 4 tuổi đến khám vì khò khè. Trẻ ho, khò khè 1 tháng nay điều trị nhiều nơi không hết. Trẻ khò khè nhiều hơn sau chạy chơi và nửa đêm về sáng. Tiền căn bị chàm da lúc 12 tháng, viêm tiểu phế quản lúc 6 tháng và 15 tháng. Mẹ của trẻ bị viêm mũi dị ứng. Khám ghi nhận trẻ khò khè. Để chẩn đoán hen trên trẻ này, cần làm gì?
- Làm xét nghiệm dị ứng
 - Đo dao động xung ký
 - Chụp X-quang ngực tìm dấu hiệu ứ khí
 - Phun khí dung salbutamol và khám lại.
7. Trẻ gái 3 tuổi đến khám vì khó thở. Bệnh 3 ngày, ngày 1-2: sốt nhẹ, ho, sổ mũi; ngày 3: khò khè, khó thở. Tiền căn: từ khi trẻ 18 tháng tuổi, trẻ bị khò khè tái đi tái lại 4 – 5 lần sau mỗi lần ho, sổ mũi; được chẩn đoán viêm mũi dị ứng từ lúc 2 tuổi. Mẹ của trẻ bị hen. Ngoài các đợt khò khè, trẻ chơi bình thường và ngủ ngon. Khám thấy trẻ than mệt, thở co lõm ngực 46 lần/phút, phổi nghe ran rít, ran rít 2 bên, $SpO_2=94\%$. Chẩn đoán phù hợp nhất là gì?
- Hen ngắt quãng
 - Hen cơn nhẹ
 - Hen cơn trung bình
 - Hen cơn nặng
8. Trẻ trai 4 tuổi đến khám vì khó thở. Bệnh 3 ngày, ngày 1-2: sốt nhẹ, ho, sổ mũi; ngày 3: khò khè, khó thở. Tiền căn: bị chàm da lúc 3 tháng; từ khi trẻ 12 tháng tuổi, trẻ bị khò khè tái đi tái lại 4 – 5 lần sau mỗi lần ho, sổ mũi. Ngoài các đợt khò khè, trẻ chơi bình thường và ngủ ngon. Khám thấy trẻ than mệt, thở co lõm ngực nặng 46 lần/phút, phổi nghe ít ran rít 2 bên, $SpO_2=88\%$. Xử trí lúc này là gì?
- Phun khí dung combivent qua oxy + chích hydrocortisone
 - Phun khí dung combivent qua oxy + uống prednisone
 - Phun khí dung ventolin qua oxy + chích hydrocortisone
 - Phun khí dung ventolin qua oxy + uống prednisone

9. Trẻ trai 7 tuổi đến khám vì khó thở. Hôm nay sau khi đi đá bóng về thì em than tức ngực và khó thở. Tiền căn: em thỉnh thoảng bị viêm phế quản, uống thuốc ở phòng khám tư vài ngày thì hết; trẻ không dị ứng. Gia đình không ai hen. Khám thấy trẻ trả lời được câu ngắn, thở co kéo gian sườn 42 lần/phút, phổi nghe ran ngáy, ran rít 2 bên, $SpO_2=96\%$. Xử trí lúc này là gì?
- Phun khí dung salbutamol 3 lần cách 20 phút rồi đánh giá lại
 - Phun khí dung combivent 3 lần cách 20 phút rồi đánh giá lại
 - Phun khí dung salbutamol 1 lần và nhập viện
 - Phun khí dung combivent 1 lần và nhập viện.
10. Trẻ trai 8 tuổi đến khám vì khó thở. 2 ngày nay em ho nhiều, khô khè, khó thở. Em đã xịt ventolin MDI 4 nhát x 2 lần (sáng – chiều) mà không thấy giảm. Tiền căn: lúc 5 tuổi em nhập khoa hồi sức thở máy vì hen. Sau đó, em xịt Flixotide được 2 chai thì tự ngưng thuốc, không tái khám theo dõi hen. Gia đình không ai hen. Khám thấy trẻ trả lời được câu ngắn, thở co kéo gian sườn 42 lần/phút, phổi nghe ran ngáy, ran rít 2 bên, $SpO_2=94\%$. Xử trí lúc này là gì?
- Phun khí dung salbutamol 3 lần cách 20 phút rồi đánh giá lại
 - Phun khí dung combivent 3 lần cách 20 phút rồi đánh giá lại
 - Phun khí dung salbutamol 1 lần và nhập viện
 - Phun khí dung combivent 1 lần và nhập viện.
11. Tiêu chuẩn chẩn đoán hen cho trẻ <5 tuổi, nhận định nào sau đây SAI:
- Khò khè tái đi tái lại
 - Giới hạn đường dẫn khí cố định
 - Đáp ứng test dẫn phế quản
 - Loại trừ nguyên nhân khô khè khác
12. Một bé trai 4 tuổi đã được chẩn đoán hen, đang điều trị phòng ngừa bằng Flixotide, sáng nay bé thở mệt, khô khè tăng, thích ngồi thở, co lõm ngực nhịp thở 46 lần/phút, phổi ran ngáy rít 2 bên, $SpO_2=93\%$. Chẩn đoán nào sau đây phù hợp nhất?
- Hen cơn nhẹ
 - Hen cơn trung bình
 - Hen cơn nặng
 - Không thể phân độ hen
13. Một bé trai 7 tuổi nhập viện vì cơn hen, yếu tố dễ tiên lượng nguy cơ vào cơn hen nặng, NGOẠI TRỪ:
- Có dùng kháng sinh mạnh kéo dài
 - Không tuân thủ điều trị phòng ngừa
 - Nhập cấp cứu vì cơn hen trong năm trước
 - Có đặt nội khí quản trước đó vì cơn hen nguy kịch.
14. Yếu tố nào sau đây giúp tiên lượng trẻ bị hen dai dẳng sau 6 tuổi?
- Sanh non nhẹ cân
 - Tiếp xúc khói thuốc lá
 - Ông nội bị hen
 - Ba bị hen

15. Điều nào sau đây **KHÔNG** phù hợp kiểu hình hen khởi phát do nhiều yếu tố?
- Khởi phát sau nhiễm siêu vi hô hấp trên
 - Ho, khò khè tăng về đêm hay gần sáng
 - Khò khè khi tiếp xúc với khói thuốc lá
 - Giữa các đợt khò khè trẻ hoàn toàn bình thường
16. Trẻ 4 tuổi đến khám vì khò khè tái đi tái lại cách mỗi 3-4 tháng từ khi trẻ được 12 tháng. Cần hỏi thêm gì về tiền căn của trẻ để tiên lượng nguy cơ hen sau 6 tuổi?
- Sanh non
 - Dị ứng hải sản
 - Ba hoặc mẹ bị hen
 - Tiếp xúc khói thuốc lá
17. Salbutamol có tác dụng dẫn phế quản thông qua cơ chế nào?
- Ức chế cholinergic receptor
 - Kích thích cholinergic receptor
 - Ức chế Adenylcyclase
 - Tăng sản xuất AMP vòng
18. Chỉ định dùng thuốc ngừa cơn hen ở trẻ em < 5 tuổi theo GINA 2016, NGOẠI TRỪ:
- Khò khè 4 lần trong năm qua
 - Khò khè <3 lần sau nhiễm siêu vi hô hấp nhưng cơn nặng
 - Triệu chứng nghi ngờ hen và cần dùng salbutamol thường xuyên
 - Triệu chứng điển hình hen và khò khè >3 lần và không kiểm soát bằng các phương pháp không dùng thuốc ngừa cơn hen
19. Yếu tố nào sau đây **KHÔNG** tiên lượng nặng ở trẻ nhập viện vì hen?
- Mới ngưng uống prednisone
 - Đã từng vào cơn hen cần thở máy
 - Từng nhập viện vì cơn hen trung bình
 - Chưa có bản kế hoạch xử trí hen
20. Một bé trai 38 tháng đến khám vì ho và khò khè tái đi tái lại nhiều lần, gia đình không ai bị hen, triệu chứng tăng về đêm và gần sáng, yếu tố nào sau đây quan trọng nhất để góp phần chẩn đoán hen?
- Nhà có người hút thuốc lá
 - Có đáp ứng với salbutamol
 - Có chơi thú nhồi bông
 - Nổi mề đay khi ăn hải sản.

Đáp án: **1B 2B 3D 4A 5A 6D 7C 8A 9C 10D**
 11B 12B 13A 14D 15D 16C 17D 18A 19C 20D.