



ÁP DỤNG GINA (CHIẾN LƯỢC TOÀN CẦU VỀ HEN) CẢI THIỆN MỨC ĐỘ KIỂM SOÁT TRIỆU CHỨNG HEN VÀ CHỨC NĂNG PHỔI: NGHIÊN CỨU ĐÒI THỰC THEO DÕI QUA 5 NĂM

Nguyễn Văn Thọ^{1,2}, Vũ Trần Thiên Quân^{2,3}, Đỗ Văn Dũng⁴, Nguyễn Hoàng Phú⁵, Anh Tuấn Đình-Xuân⁶ và Lê Thị Tuyết Lan^{2,*}

¹ Bộ môn Lao và Bệnh Phổi, Đại học Y Dược Thành phố Hồ Chí Minh, Thành Phố Hồ Chí Minh, Việt Nam; thonguyen0225@ump.edu.vn

² Khoa Khám Dò Chức Năng Hô Hấp, Bệnh Viện Đại Học Y Dược Thành phố Hồ Chí Minh, Thành Phố Hồ Chí Minh, Việt Nam;

³ Bộ môn Sinh Lý Bệnh-Miễn Dịch, Khoa Y, Đại học Y Dược Thành phố Hồ Chí Minh, Việt Nam

⁴ Bộ môn Thống Kê Y Học, Khoa Y Tế Công Cộng, Đại học Y Dược Thành phố Hồ Chí Minh, Việt Nam, dovandung@gmail.com

⁵ Bệnh Viện Đa Khoa Đồng Nai, Thành Phố Biên Hòa, Tỉnh Đồng Nai; nguyenhoangphu.vn@gmail.com

⁶ AP-HP, Bệnh Viện Cochin, Khoa Khám Dò Sinh Lý - Chức Năng, Paris, Pháp; anh-tuan.dinh-xuan@aphp.fr

* Liên hệ: tuyetlanyds@gmail.com; Tel.: +84-028-38594470



Trích dẫn: Thọ, N.V.; Quan, V.T.T.; Dung, D.V.; Phu, N.H.; Dinh-Xuan, A.T.; Lan, L.T.T. GINA Implementation Improves Asthma Symptoms Control and Lung Function: A Five-Year Real-World Follow-Up Study. *J. Pers. Med.* **2023**, *13*, 809.

<https://doi.org/10.3390/jpm13050809>

Biên tập viên học thuật:
Nikoletta K. Rovina

Ngày nhận bài: 14.04.2023

Ngày chỉnh sửa: 03.05.2023

Ngày chấp thuận: 08.05.2023

Ngày công bố: 10.05.2023



Bản quyền: © 2023 bởi tác giả. Cấp phép bởi MDPI, Basel, Thụy Sĩ. Bài báo được truy cập mở tuân theo các điều khoản và điều kiện của giấy phép Creative Commons Attribution (CC BY) (<https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>).

Bản dịch Tiếng Việt: bài báo Tiếng Anh được dịch sang Tiếng Việt bởi Bác sĩ nội trú Nguyễn Phan Quỳnh Lâm

Tóm tắt: Kiểm soát triệu chứng vẫn là thách thức cho phần lớn bệnh nhân hen. Nghiên cứu này tiến hành để đánh giá mức độ kiểm soát hen và chức năng phổi qua 5 năm áp dụng Chiến lược toàn cầu về hen (GINA). Chúng tôi thu dung tất cả bệnh nhân hen đang được quản lý theo khuyến cáo của GINA tại Đơn vị chăm sóc ngoại trú hen và bệnh phổi tắc nghẽn mạn tính (ACOCU) ở Đại học Y Dược Thành phố Hồ Chí Minh từ tháng 10 năm 2006 đến tháng 10 năm 2016. Trong số 1338 bệnh nhân hen được quản lý theo khuyến cáo GINA, tỷ lệ bệnh nhân có kiểm soát hoàn toàn triệu chứng hen cải thiện một cách có ý nghĩa thống kê từ 2.6% lúc ban đầu và tăng lên 66.8% sau 3 tháng và 64.8% sau 1 năm, 59.6% sau 2 năm, 58.6% sau 3 năm, 57.7% sau 4 năm và 59.5% sau 5 năm ($p < 0.0001$ cho tất cả so sánh). Tỷ lệ bệnh nhân bị giới hạn luồng khí dai dẳng giảm đáng kể từ 26.7% lúc ban đầu xuống còn 12.6% ở năm thứ 1 ($p < 0.0001$), 14.4% ở năm thứ 2 ($p < 0.0001$), 15.9% ở năm thứ 3 ($p = 0.0006$), 12.7% ở năm thứ 4 ($p = 0.0047$) và 12.2% ở năm thứ 5 ($p = 0.0011$). Ở những bệnh nhân hen được quản lý theo khuyến cáo GINA, mức độ kiểm soát triệu chứng hen và chức năng phổi được cải thiện sau 3 tháng và được duy trì qua 5 năm.

Từ khóa: hen, GINA; chức năng phổi, xét nghiệm chức năng hô hấp, hô hấp ký

1. Giới thiệu

Chiến lược toàn cầu về hen (GINA) công bố những khuyến cáo giúp bác sĩ chẩn đoán và quản lý đúng cách bệnh nhân hen [1]. Những khuyến cáo này nhấn mạnh tầm quan trọng của việc điều trị hen ở giai đoạn ổn định bằng cách dùng các thuốc kiểm soát hen để kiểm soát triệu chứng và dự phòng kết cục xấu trong tương lai bao gồm đợt cấp, suy giảm chức năng phổi và các tác dụng phụ của thuốc [1]. Trong thực hành lâm sàng, một tỷ lệ đáng kể bệnh nhân hen được kiểm soát kém do điều trị dưới mức tối ưu [1]. Một nghiên cứu trên 2467 bệnh nhân hen tại 8 nước Châu Á – Thái Bình Dương năm 2014-2015 cho thấy chỉ 17.8% được kiểm soát hoàn toàn theo tiêu chuẩn GINA [2]. Năm 2011, khảo sát Thông tin và Quản lý hen được tiến hành tại 8 quốc gia Châu Á – Thái Bình Dương cho thấy bệnh hen ảnh hưởng sâu sắc đến sức khỏe và chất lượng cuộc sống của bệnh nhân: 64% bệnh nhân khai báo có đợt cấp trong 12 tháng qua, 66% bệnh nhân cho biết đã nghỉ học hoặc nghỉ việc vì hen trong năm qua. Có bằng chứng chỉ ra hen kiểm soát kém liên quan đến việc sử dụng dịch vụ sức khỏe khẩn cấp [4], điều này khiến chi phí thuốc tăng và giảm đáng kể chất lượng cuộc sống. Ngược lại, kiểm soát hen tốt giúp tiết kiệm tổng chi phí điều trị cho bệnh nhân [5].

Kể từ năm 2000, chúng tôi triển khai áp dụng GINA tại Đơn vị chăm sóc ngoại trú hen và bệnh phổi tắc nghẽn mạn tính (ACOCU) tại Bệnh viện Đại học Y Dược Thành phố Hồ Chí Minh (UMC-HCMC). Chúng tôi chuyển giao mô hình ACOCU cho các bệnh viện khác, đặc biệt là bệnh viện tuyến huyện trên toàn lãnh thổ Việt Nam. Nghiên cứu theo dõi 1 năm ở 4 ACOCU tại Thành phố Hồ Chí Minh cho thấy tỷ lệ bệnh nhân hen kiểm soát hoàn toàn theo định nghĩa GINA tăng từ 1.0% lên 36.8% và FEV₁ (thể tích thở ra gắng sức trong giây đầu tiên) trung bình tăng từ 71.8% lên 79.7% so với giá trị dự đoán [6]. Chúng tôi giả thiết rằng việc cải thiện mức độ kiểm soát triệu chứng và chức năng phổi trong hen sẽ được duy trì trong vài năm nếu bệnh nhân tiếp tục được điều trị thích hợp. Để kiểm chứng giả thuyết này, chúng tôi tiến hành nghiên cứu hiện tại để đánh giá tỷ lệ bệnh nhân có triệu chứng hen được kiểm soát hoàn toàn và chức năng phổi được cải thiện qua 5 năm áp dụng hướng dẫn của GINA.

2. Đối tượng và phương pháp nghiên cứu

2.1. Thiết kế nghiên cứu

Đây là nghiên cứu hồi cứu, quan sát và theo dõi thực tế. Nghiên cứu được thực hiện tại ACOCU tại UMC – HCMC, bệnh viện thực hành chuyên sâu ở miền nam Việt Nam. Đơn vị này hoạt động như một mô hình quản lý hen trong cộng đồng ở Việt Nam [6]. Tất cả các bác sĩ và điều dưỡng từ đơn vị này đã tham gia một khóa huấn luyện hai tuần về quản lý hen và bệnh phổi tắc nghẽn mạn tính trong cộng đồng theo GINA và GOLD. Trong khóa huấn luyện, người tham gia được tập huấn thực hiện đo hô hấp ký, giải thích kết quả hô hấp ký, chẩn đoán và phân loại hen, tư vấn bệnh nhân và kê toa thuốc kiểm soát hen và cắt con theo hướng dẫn của GINA [6]. Bệnh nhân hen khi đến khám tại đơn vị sẽ phải tự thanh toán hoặc đồng thanh toán với bảo hiểm y tế cho các loại thuốc điều trị tùy thuộc họ có giấy chuyển tuyến từ bệnh viện tuyến trước hay không.

Bệnh nhân hen được quản lý bởi các bác sĩ theo khuyến cáo của GINA. Một cách ngắn gọn, bệnh nhân hen ổn định được kê thuốc kiểm soát theo bậc điều trị tùy thuộc mức độ kiểm soát triệu chứng và kết quả hô hấp ký [7]. Thuốc kiểm soát hen bao gồm corticosteroids dạng hít (ICS) (Fluticasone propionate) hoặc thuốc kết hợp ICS và đồng vận beta-2 dạng hít tác dụng kéo dài (LABA) (Fluticasone propionate/Salmeterol hoặc Budesonide/Formoterol) hoặc Montelukast [7]. Ở lần khám đầu tiên, tất cả bệnh nhân đều được hỏi bệnh đầy đủ và thăm khám. Bệnh nhân được chụp X quang ngực để loại trừ các bệnh lý nhiễm trùng. Bệnh nhân được đo hô hấp ký bằng máy đo hô hấp ký KoKo® (nSpire Health, Inc., Longmont, CO, USA) trước và 15 phút sau khi hít 400 µg salbutamol. Các thao tác đo hô hấp ký đều thỏa tiêu chuẩn chất lượng của Hiệp hội Lồng Ngực Hoa Kỳ/Hiệp hội hô hấp Châu Âu [8]. Các giá trị hô hấp ký được tính theo tỷ lệ phần trăm của các giá trị dự đoán dựa trên phương trình tham chiếu từ NHANES III với hệ số điều chỉnh 0.88 cho người Châu Á [9]. Tại mỗi lần khám, bệnh nhân được đánh giá về mức độ kiểm soát triệu chứng, độ nặng của hen theo tiêu chuẩn GINA 2006 [7], mức độ tuân thủ điều trị và tác dụng phụ. Bệnh nhân thực hiện đo hô hấp ký không test hồi phục phế quản nếu cần ở các đợt tái khám.

2.2. Đối tượng

Tất cả bệnh nhân mắc hen trên 12 tuổi được theo dõi tại ACOCU ở UMC-HCMC từ tháng 10 năm 2006 đến tháng 10 năm 2016. Bệnh nhân được đưa vào nghiên cứu khi thỏa mãn tất cả các tiêu chí sau: chẩn đoán xác định hen trước đó, dựa trên triệu chứng lâm sàng như những đợt ho, khò khè, tức ngực và khó thở vào sáng sớm hoặc khi tiếp xúc dị nguyên; lần khám đầu tiên phải diễn ra từ tháng 10 năm 2006 đến tháng 10 năm 2011; và đã có ít nhất 2 lần đến khám. Bệnh nhân bị loại khỏi nghiên cứu khi có bất kỳ tiêu chí nào sau đây: mang thai, cho con bú; các bệnh lý mạn tính khác ảnh hưởng đến chất lượng cuộc sống như lao phổi hoạt động, các loại ung thư, suy tim sung huyết, suy thận và suy gan.

2.3. Thu thập số liệu

Dữ liệu thu thập từ bệnh án được lưu trữ ở hai dạng: bệnh án điện tử trên máy chủ bệnh viện và bệnh án giấy giữ tại phòng lưu trữ. Tất cả bệnh nhân được theo dõi trong 5 năm và được ngưng thu thập dữ liệu khi ngừng điều trị tại đơn vị hoặc đến tháng 10 năm 2016. Trong thời gian theo dõi, bệnh nhân có thể có nhiều lần thăm khám không diễn ra vào thời gian định trước; do đó, lần khám gần nhất với thời gian định trước mới được lựa chọn. Các thời gian tái khám được xác định trước vào các tháng thứ 3, 6, 12, 24, 36, 48 và 60 sau thu tuyển cho 7 lần tái khám (tương ứng từ lần khám thứ 2 đến thứ 8) sau lần khám ban đầu.

Dữ liệu của bệnh nhân sẽ được trích xuất từ bệnh án điện tử bằng một phần mềm trích xuất nội bộ. Hồ sơ giấy của tất cả bệnh nhân thỏa mãn tiêu chuẩn đưa vào sẽ được lấy từ phòng lưu trữ hồ sơ. Dữ liệu từ bệnh án điện tử được trích xuất ra bằng tính Excel. Những dữ liệu bị thiếu trên bệnh án điện tử sẽ được tìm kiếm trong bệnh án giấy để điền vào các trường trong tập tin Excel.

Các biến số nghiên cứu bao gồm dữ liệu lâm sàng và hô hấp ký cũng như các liệu pháp điều trị hen. Phân loại mức độ kiểm soát triệu chứng hen theo tiêu chuẩn GINA 2006 (bảng S1) cho các lượt đến khám trước năm 2012 [7] và được phân loại lại theo GINA 2016, có tiêu chuẩn tương tự GINA 2022 (bảng S2) [1], nhằm mục đích so sánh với các nghiên cứu khác đã công bố [10-12]. FEV₁ và/hoặc PEF (lưu lượng đỉnh thở ra) được bao gồm trong tiêu chuẩn theo GINA 2006 [7], nhưng không có theo GINA 2016 [1]. Giới hạn luồng khí dai dẳng được định nghĩa khi đồng thời FEV₁/FVC (dung tích sống gắng sức) < 0.7 và FEV₁ < 80% giá trị dự đoán [13]. Giới hạn luồng khí dai dẳng là một thành tố đánh giá hen bởi vì liên quan đến kết cục bất lợi trong tương lai [1] hoặc bệnh phổi tắc nghẽn mạn tính có yếu tố hen [14,15]. ICS liều cao được định nghĩa là fluticasone propionate > 500 µg hoặc budesonide > 800 µg [1].

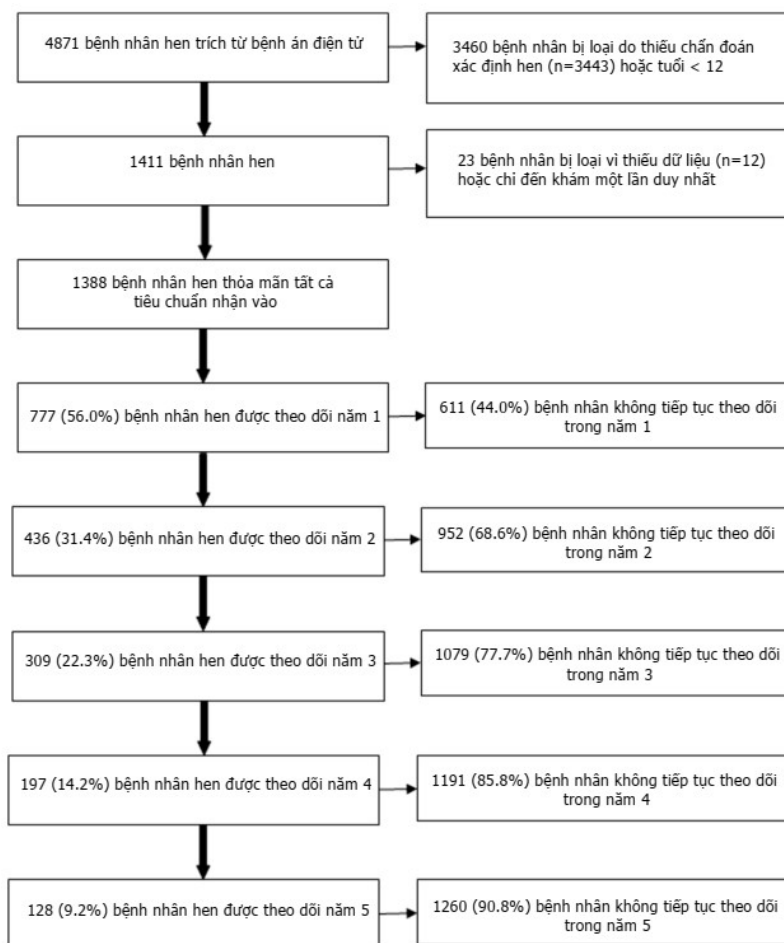
2.4. Phân tích thống kê

So sánh tỷ lệ bệnh nhân hen được kiểm soát hoàn toàn hoặc giới hạn luồng khí dai dẳng hoặc FEV₁ < 60% hoặc dùng ICS liều cao giữa mỗi lần tái khám và lần khám ban đầu được thực hiện bằng kiểm định McNemar. So sánh số lượng đợt cấp hoặc nhập viện do hen hằng năm giữa mỗi lần tái khám và lần khám ban đầu được thực hiện bằng kiểm định Wilcoxon Signed Rank. So sánh các thông số hô hấp ký giữa mỗi lần tái khám và lần khám ban đầu được thực hiện bằng kiểm định Student t-test. Sự khác biệt giữa các nhóm được kiểm định bằng kiểm định Chi bình phương hoặc Wilcoxon test nếu thích hợp. Giá trị p < 0.05 được coi là có ý nghĩa thống kê. Phân tích thống kê bằng phần mềm JMP 9.0.2 (SAS Institute Inc., Cary, NC, Hoa Kỳ). Một số kết quả của nghiên cứu này đã được công bố dạng tóm tắt trước đây [16].

3. Kết quả

3.1. Đặc điểm cơ bản

Trong số 4871 bệnh nhân hen từ bệnh án điện tử, 1388 bệnh nhân (28.5%) thỏa mãn tiêu chuẩn nhận vào (Hình 1). Độ tuổi bao gồm bệnh nhân từ 12 đến 89. Bệnh nhân tham gia ACOCU tại UMC-HCMC từ 39 tỉnh thành Việt Nam, 456 bệnh nhân (32.9%) đến từ thành phố Hồ Chí Minh. Bảng 1 trình bày các đặc điểm của bệnh nhân hen tại lần khám đầu tiên.



Biểu đồ 1: Lưu đồ chọn bệnh nhân hen qua 5 năm theo dõi

Bảng 1. Đặc điểm bệnh nhân hen thỏa tiêu chuẩn nhận vào tại lần khám đầu tiên

Đặc điểm cơ bản	
Tuổi (năm): trung bình ± độ lệch chuẩn (n=1388)	40.0 ± 16.7
Nữ (n=1388)	897 (64.6%)
Trình độ học vấn (n=106)	
Trung học phổ thông hoặc cao hơn	72 (67.9%)
Tình trạng hút thuốc (n=1386)	
Hút thuốc	160 (11.5%)
Không hút thuốc	1226 (88.5%)
Bệnh đồng mắc	
Viêm mũi dị ứng (n=1388)	357 (25.7%)
BMI ≥ 25 kg/m ² (n=1388)	206 (14.8%)
Trào ngược dạ dày thực quản (n=1386)	178 (12.8%)
Hen thời thơ ấu (n=1387)	408 (29.4%)
BMI (kg/m ²) (n=1386)	21.7 ± 3.5
Kết quả hô hấp ký (n=1388)	
FVC (% dự đoán)	84.6 ± 16.9
FEV ₁ (% dự đoán)	77.5 ± 20.8
PEF (% dự đoán)	67.8 ± 22.4

Test hồi phục phế quản dương tính (n=1377) *	773 (56.1%)
Mức độ nặng của hen (n=1354) †	
Hen gián đoạn	7 (0.5%)
Hen dai dẳng nhẹ	85 (6.3%)
Hen dai dẳng trung bình	281 (20.8%)
Hen dai dẳng nặng	981 (72.4%)
Mức độ kiểm soát triệu chứng (n=1329) §	
Kiểm soát hoàn toàn	35 (2.6%)
Kiểm soát một phần	369 (27.8%)
Không kiểm soát	925 (69.6%)
Thuốc kiểm soát hen được kê đơn (n=1388)	
ICS/LABA	1343 (96.8%)
Montelukast	849 (61.2%)
LAMA	7 (0.5%)
Loại thuốc ICS (n =1360)	
Fluticasone propionate	919 (67.6%)
Budesonide	441 (32.4%)
Bảo hiểm y tế đồng chi trả (n =1353)	324 (23.9%)

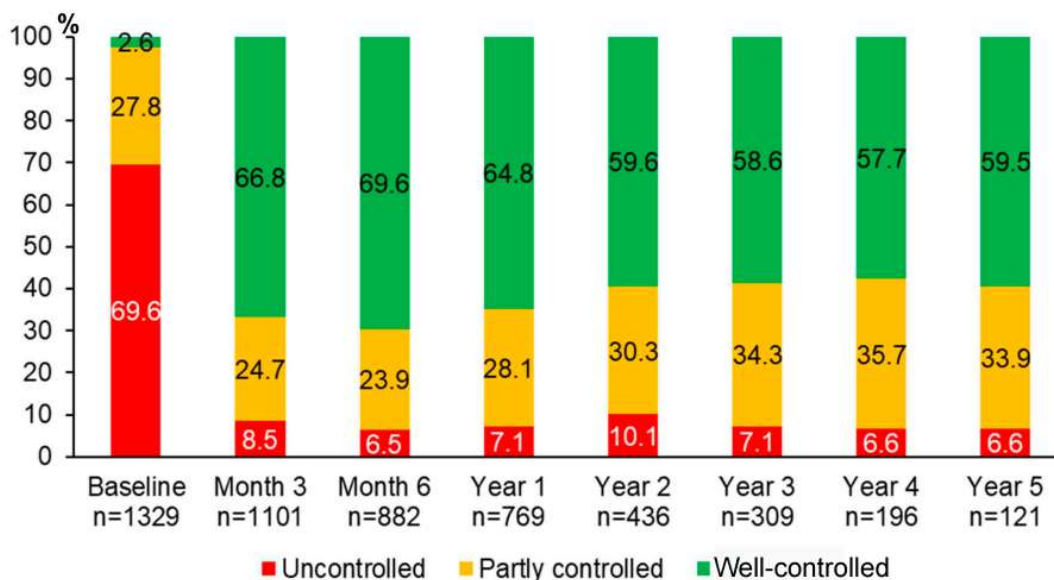
Số liệu được trình bày dưới dạng n (%) hoặc trung bình \pm độ lệch chuẩn. BMI, chỉ số khối cơ thể; FEV₁, thể tích gắng sức trong giây đầu tiên; FVC, dung tích sống gắng sức; ICS, corticosteroids dạng hít; LABA, đồng vận beta-2 tác dụng kéo dài; LAMA, kháng muscarinic tác dụng kéo dài; PEF, lưu lượng đỉnh thở ra. * Test hồi phục phế quản dương tính được định nghĩa theo hướng dẫn ATS/ERS 2005; † độ nặng hen được định nghĩa theo tiêu chuẩn GINA 2006; §Mức độ kiểm soát hen được định nghĩa theo tiêu chuẩn GINA 2016.

3.2. Mức độ kiểm soát triệu chứng hen

Qua 5 năm điều trị hen, tỷ lệ bệnh nhân kiểm soát hoàn toàn tăng từ 2.6% lên 66.8% ở tháng thứ 3, 69.6% vào tháng 6, 64.8% vào năm 1, 59.6% vào năm 2, 58.6% vào năm 3, 57.7% vào năm 4 và 59.5% vào năm 5 ($p < 0.0001$ cho so sánh mỗi lần tái khám so với lần khám đầu tiên) (Hình 2). Việc cải thiện kiểm soát hen xảy ra sớm nhất vào lúc 3 tháng và được duy trì trong 5 năm. Khi chúng tôi giới hạn đánh giá kiểm soát hen chỉ ở 121 bệnh nhân còn tái khám vào năm thứ 5, kết quả kiểm soát hen cũng tương tự với 1329 bệnh nhân hen khám lần đầu tiên (Hình S1).

Không có mối liên quan giữa đặc điểm ban đầu và tỷ lệ bệnh nhân kiểm soát hen hoàn toàn vào năm 1 hoặc năm 5 (bảng S3, S4).

Tỷ lệ nhập viện hàng năm vì hen giảm đáng kể vào năm thứ 1, thứ 2, thứ 3, thứ 4 so với năm trước lần khám đầu tiên (Bảng 2). Tương tự, tỷ lệ đợt cấp hen hàng năm giảm đáng kể vào năm thứ 2, thứ 3, thứ 4 và thứ 5 so với năm trước lần khám đầu tiên (Bảng 2).



Hình 2: Tỷ lệ các mức độ kiểm soát triệu chứng qua 5 năm theo dõi.

3.3. Chức năng phổi

Hô hấp ký bao gồm FVC, FEV₁, FEV₁/FVC và PEF cải thiện có ý nghĩa thống kê và hằng định từ năm 1, năm 2, năm 3, năm 4, năm 5 kể từ lần khám đầu tiên (Bảng 3).

Tỷ lệ bệnh nhân giới hạn luồng khí dai dẳng giảm đáng kể từ 26.7% xuống 12.6% vào năm 1 (p<0.0001), 14.4% vào năm 2 (p<0.0001), 15.9% vào năm 3 (p=0.0006), 12.7% vào năm 4 (p=0.0047) và 12.2% vào năm 5 (p=0.0455) (Hình 3). Sự khác biệt trong tỷ lệ bệnh nhân giới hạn luồng khí dai dẳng hoặc FEV₁ < 60% không có ý nghĩa thống kê giữa năm 1 và các năm tiếp theo (p>0.05).

Bảng 2. Tỷ lệ nhập viện và đợt cấp hen qua 5 năm theo dõi.

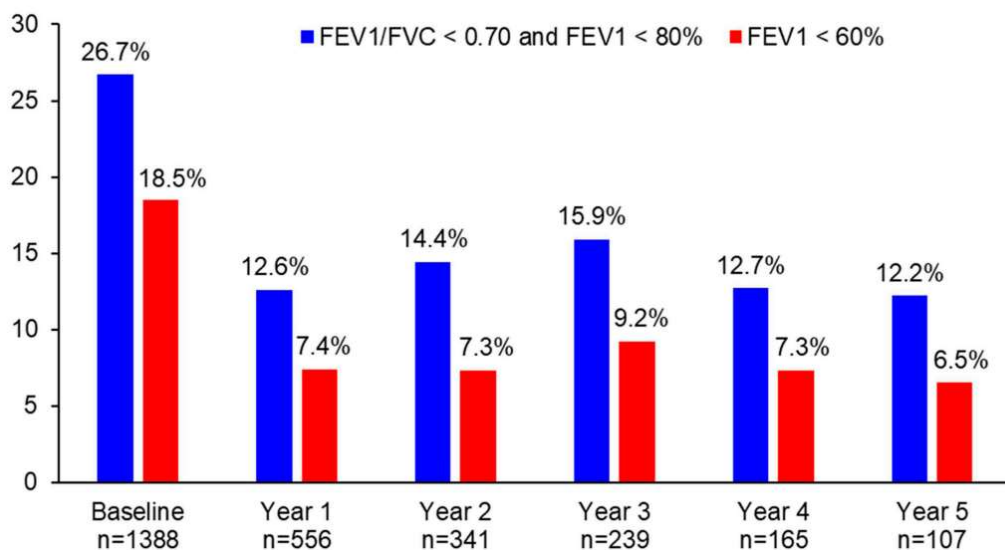
Khám	Lần đầu tiên	Năm 1	Năm 2	Năm 3	Năm 4	Năm 5
Nhập viện p-value *	0.056 ± 0.301	0.003 ± 0.051 (< 0.0001)	0.002 ± 0.048 0.0001	0.0 ± 0.0 0.0005	0.005 ± 0.071 0.0049	0.016 ± 0.124 0.1484
Đợt cấp p-value *	0.120 ± 0.544	0.069 ± 0.264 0.0885	0.060 ± 0.238 0.0283	0.081 ± 0.285 0.6576	0.056 ± 0.230 0.0309	0.055 ± 0.228 0.0340

Số liệu được trình bày dưới dạng trung bình ± độ lệch chuẩn. *giá trị p-value so sánh giữa mỗi năm với lần đầu tiên bằng kiểm định Wilcoxon Signed Rank.

Bảng 3. Cải thiện chức năng hô hấp qua 5 năm điều trị hen.

Hô hấp ký	Lần đầu tiên n=1388	Năm 1 n=556	Năm 2 n=341	Năm 3 n=239	Năm 4 n=165	Năm 5 n=107
FVC, % dự đoán	84.6 ± 16.9	91.1 ± 14.3 (p < 0.0001)	91.1 ± 15.2 (p < 0.0001)	91.0 ± 14.8 (p < 0.0001)	90.7 ± 14.5 (p < 0.0001)	90.1 ± 14.5 (p < 0.0001)
FEV ₁ , % dự đoán	77.5 ± 20.8	86.3 ± 17.4 (p < 0.0001)	86.2 ± 17.4 (p < 0.0001)	85.6 ± 18.2 (p < 0.0001)	85.9 ± 16.9 (p < 0.0001)	85.7 ± 16.7 (p < 0.0001)
FEV ₁ /FVC	75.7 ± 12.6	78.5 ± 10.3 (p < 0.0001)	77.8 ± 10.3 (p=0.0080)	77.5 ± 10.8 (p < 0.0001)	77.8 ± 11.0 (p=0.00384)	77.5 ± 10.2 (p=0.1714)
PEF, % dự đoán	67.8 ± 22.4	82.1 ± 19.7 (p < 0.0001)	81.5 ± 19 (p < 0.0001)	81.0 ± 19.5 (p < 0.0001)	81.3 ± 18.0 (p < 0.0001)	81.6 ± 16.5 (p < 0.0001)

Số liệu được trình bày dưới dạng trung bình ± độ lệch chuẩn. *giá trị p-value so sánh giữa mỗi lần tái khám với lần khám đầu tiên bằng kiểm định Student-t. FEV₁: thể tích gắng sức thở ra trong giây đầu tiên; FVC: dung tích sống gắng sức; PEF: lưu lượng đỉnh.



Hình 3. Tỷ lệ bệnh nhân có giới hạn luồng khí dai dẳng hoặc FEV₁ < 60% qua 5 năm điều trị hen.

3.4. Liệu ICS và tỷ lệ tái khám của bệnh nhân

Tỷ lệ bệnh nhân dùng ICS liều cao (trương đương fluticasone propionate > 500 µg/ngày) giảm có ý nghĩa thống kê từ 79.2% từ lần khám đầu tiên còn 31.4% trong năm 1 (p<0.0001), 31.7% trong năm 2 (p<0.0001), 35.6% trong năm 3 (p<0.0001), 39.5% trong năm 4 (p<0.0001) và 27.2% trong năm 5 (p<0.0001) (Hình S2). Trong số 1388 bệnh nhân, số bệnh nhân tái khám năm 1, năm 2, năm 3, năm 4, năm 5 lần lượt là 777 (56.0%), 436 (31.4%), 309 (22.3%), 197 (14.2%) và 128 (9.2%) (Hình 1). Trong phân tích nhị biến, các đặc điểm ban đầu sau có mối liên quan thuận với tỷ lệ bệnh nhân tái khám vào năm 1: cư trú ở tỉnh khác (p=0.0178); viêm mũi dị ứng (p=0.0059); BMI < 25 kg/m² (p = 0.0219); có bảo hiểm y tế đồng chi trả (p = 0.0462); được kê đơn Fluticasone propionate (p=0.0111) (Bảng S5). Khi phân tích hồi quy logistic đa biến, chỉ có viêm mũi dị ứng liên quan độc lập với tỷ lệ bệnh nhân có tái khám vào năm 1 (Bảng 4).

Bảng 4. Mối liên quan giữa các đặc điểm ban đầu và tỷ lệ bệnh nhân tái khám vào năm 1.

Đặc điểm cơ bản	Có tái khám vào năm 1		OR hiệu chỉnh (KTC 95%)	p-value
Địa phương khác (n=932) so với thành phố Hồ Chí Minh (n=456)	537 (57.6%)	232 (50.9%)	1.26 (1.00-1.60)	0.0527
Viêm mũi dị ứng (n=357) và không viêm mũi dị ứng (n=1031)	220 (61.6%)	549 (53.3%)	1.40 (1.09-1.81)	0.0092
BMI < 25kg/m ² (n=1182) và BMI ≥ 25kg/m ² (n=206)	670 (56.7%)	99 (48.1%)	1.20 (0.88-1.64)	0.2479
Đồng chi trả bảo hiểm y tế (n=324) với không có bảo hiểm y tế đồng chi trả (n=1029)	197 (60.8%)	561 (54.5%)	1.25 (0.966-1.62)	0.0957
Fluticasone (n=919) và Budesonide (n=441)	534 (58.1%)	224 (50.8%)	1.21 (0.95-1.54)	0.1244
ICS liều cao (n=1050) và không ICS liều cao (n=275)	606 (57.7%)	141 (51.3%)	1.18 (0.89-1.56)	0.2497

4. Bàn luận

Nghiên cứu dài hạn cho thấy nếu bệnh nhân hen được điều trị phù hợp, tỷ lệ hen kiểm soát hoàn toàn tăng lên rõ rệt, chức năng phổi tăng lên có ý nghĩa thống kê và tỷ lệ giới hạn luồng khí dai dẳng hoặc $FEV_1 < 60\%$ giảm có ý nghĩa thống kê. Những cải thiện này xuất hiện từ tháng thứ 3 và được duy trì qua 5 năm quản lý hen. Các kết quả này minh chứng cho phát hiện từ một nghiên cứu trước đây cho thấy mức độ kiểm soát hen và chức năng phổi cải thiện sau 3 tháng và duy trì trong 1 năm [6]. Một nghiên cứu khác cho thấy ở bệnh nhân hen được điều trị ICS thường xuyên, FEV_1 cải thiện trong vài ngày và đạt đến mức độ ổn định sau 2 tháng [17]. Những cải thiện trong kiểm soát triệu chứng hen và chức năng phổi liên quan đến việc giảm tỷ lệ nhập viện hằng năm do hen hoặc đợt cấp hen như nghiên cứu này hoặc nghiên cứu GOAL [12].

Việc không có sự khác biệt về đặc điểm cơ bản giữa bệnh nhân kiểm soát hen hoàn toàn và bệnh nhân không kiểm soát hay kiểm soát một phần vào năm 1 hoặc năm 5 gợi ý rằng 60% bệnh nhân hen trên thực tế có thể kiểm soát hoàn toàn nếu họ được điều trị lâu dài thích hợp bởi các bác sĩ tuân theo hướng dẫn GINA. Điều này phù hợp với kết quả phân tích hậu kiểm của nghiên cứu GOAL, tỷ lệ bệnh nhân kiểm soát hoàn toàn theo GINA 2016 dao động từ 40-64% sau 1 năm điều trị ICS/LABA [12]. Hen kiểm soát hoàn toàn giúp giảm đáng kể nguồn lực y tế và chất lượng cuộc sống tốt hơn có ý nghĩa thống kê [10]. Tỷ lệ kiểm soát hen trong nghiên cứu này cao hơn các nghiên cứu trước có thể liên quan đến tiêu chuẩn kiểm soát hen được áp dụng trước đây và thuốc bệnh nhân điều trị. Trong nghiên cứu GOAL và nghiên cứu trước đây của chúng tôi, tỷ lệ kiểm soát hoàn toàn lần lượt là 41% và 36.8% [6]. Trong các nghiên cứu trước đây, mức độ kiểm soát hen được xác định theo tiêu chuẩn GINA 2006 [7] nghiêm ngặt hơn (bao gồm FEV_1 và/hoặc PEF là một trong các tiêu chí). Tỷ lệ kiểm soát hen hoàn toàn trong nghiên cứu này cao hơn so với các cuộc điều tra ở khu vực Châu Á-Thái Bình Dương năm 2011 (2%) [3] hoặc năm 2014 (17.8%) [2]. Trong những nghiên cứu đó, bệnh nhân hen từ cộng đồng, khoảng 62% bệnh nhân sử dụng thuốc kiểm soát hen [3], 13.9% sử dụng thuốc điều đặn trong tuần qua [2]. Trong các nghiên cứu này, bác sĩ điều trị áp dụng khuyến cáo GINA để điều trị hen phù hợp hơn.

Hầu hết (96.8%) bệnh nhân hen trong nghiên cứu này dùng ICS/LABA là thuốc kiểm soát trong lần đầu tiên đến khám bởi vì 93.2% bệnh nhân hen là trung bình và nặng. Những lý do giải thích tại sao không có nhiều bệnh nhân được nhận ICS đơn độc: bệnh nhân đến khám khi nặng ở mức bác sĩ khởi trị thuốc kiểm soát hen ở bậc 3; ICS đơn độc không có sẵn tại phòng khám khi cần kê đơn; và có thể bác sĩ thích kết hợp ICS/LABA hơn là ICS đơn độc. Fluticasone propionate được kê đơn như một thuốc kiểm soát hen gấp 2 lần budesonide trong nghiên cứu này là do sự sẵn có của thuốc tại phòng khám cũng như thói quen bác sĩ. Montelukast được sử dụng như một thuốc cộng thêm cho bệnh nhân hen ở bậc 3-5 hoặc như một thuốc kiểm soát hen đơn thuần cho bệnh nhân bậc 1-2. Trong nghiên cứu này, liều ICS/LABA giảm dần theo khuyến cáo của GINA [7]. Tỷ lệ bệnh nhân sử dụng ICS liều cao giảm dần từ 79.2% tại lần khám đầu tiên còn 27.2% sau 5 năm. Thuốc kiểm soát hen chứa ICS có thể được chứng minh là có lợi cho tất cả những người mắc hen bất kỳ tần suất triệu chứng [19]. ICS với tác dụng kháng viêm giúp giảm triệu chứng hen và cải thiện chức năng phổi, tác dụng của nó vẫn kéo dài, thậm chí với liều lượng thấp trong nghiên cứu này. Một loạt các nghiên cứu tổng quan hệ thống và phân tích cho thấy liều thấp ICS giúp bệnh nhân hen đạt 80-90% lợi ích có thể đạt được [20].

Tỷ lệ bệnh nhân tái khám giảm dần đáng kể sau 1 năm. Phát hiện này phù hợp với phát hiện từ nghiên cứu cơ sở dữ liệu dược quốc gia ở Hoa Kỳ [21]. Trong

số 5504 bệnh nhân ban đầu dùng phối hợp Fluticasone Propionate/Salmeterol, chỉ có 8.8% bệnh nhân tiếp tục được kê thêm thuốc đó sau 1 năm [21]. Trong nghiên cứu của chúng tôi, có thể có nhiều nguyên nhân bỏ tái khám sau 1 năm. Thứ nhất, nhiều bệnh nhân chẩn đoán hen sau đó chuyển về địa phương lãnh thuốc có bảo hiểm y tế đồng chi trả. Thứ hai, bệnh nhân hen hết triệu chứng sau khi dùng thuốc thuốc kiểm soát hen và họ ngưng khám. Đây là cách hành xử tự nhiên với hầu hết bệnh nhân hen. Một nghiên cứu tổng quan hệ thống cho thấy mức độ tuân thủ trung bình với ICS ở bệnh nhân hen từ 22-63% [22]. Thứ ba, tự chi trả và tiền thuốc kiểm soát hen cao có thể góp phần vào việc tuân thủ điều trị kém [23]. Trong nghiên cứu này, hầu hết bệnh nhân kê đơn ICS/LABA thay vì ICS đơn độc là thuốc kiểm soát ban đầu, xu hướng này tương tự ở Úc [24]. Lý do là hầu hết bệnh nhân trong các nghiên cứu đều bị hen trung bình hoặc nặng từ ban đầu. Để tăng mức độ tuân thủ điều trị hen, bác sĩ nên chia sẻ quyết định với bệnh nhân để tìm ra chế độ điều trị hen phù hợp [25,26].

Có một số điểm mạnh trong nghiên cứu đời thực này. Đo hô hấp ký được thực hiện vào lần khám đầu tiên và lần tái khám giúp chúng tôi chẩn đoán hen chính xác hơn và đánh giá khách quan hơn đáp ứng điều trị [11]. Một trong những lý do chẩn đoán hen quá mức hoặc dưới mức là do thiếu đo hô hấp ký [27]. Tại các đơn vị chăm sóc sức khỏe ban đầu, chỉ một nửa trong số tất cả các chẩn đoán hen được xác nhận bằng đo hô hấp ký và ¼ số bệnh nhân được theo dõi hằng năm bằng hô hấp ký [28]. Nghiên cứu này cho thấy cải thiện chức năng phổi được duy trì qua 5 năm, điều này khó được chứng minh bởi các nghiên cứu trước đây [29]. Tỷ lệ bệnh nhân bị giới hạn luồng khí dai dẳng giảm đáng kể từ 26.7% lúc ban đầu xuống 12.2% vào năm thứ 5 và tỷ lệ bệnh nhân có FEV₁ < 60% giảm đáng kể từ 18.5% lúc ban đầu xuống 6.5% vào năm thứ 5. Chức năng hô hấp kém có thể do viêm đường thở không được điều trị [30]. FEV₁ < 60% có thể liên quan đến tăng nguy cơ đợt cấp [31], suy giảm nhanh chóng chức năng hô hấp [32], bất chấp mức độ kiểm soát triệu chứng. Nghiên cứu theo dõi 5 năm đã chứng minh rằng phần lớn bệnh nhân mắc hen không được theo dõi cùng một phòng khám hô hấp ngoại trú, tuân thủ kiểm soát hen thường giảm theo thời gian [33]. Phát hiện này minh chứng khoảng cách giữa kỳ vọng của bác sĩ và hành vi thực tế của bệnh nhân [34]. Nghiên cứu theo dõi 5 năm cho thấy chúng ta cần làm nhiều việc hơn để gia tăng tỷ lệ bệnh nhân hen được kiểm soát hoàn toàn như mục tiêu của GINA [1]. Trong số bệnh nhân tuân thủ dùng thuốc kiểm soát hen, chỉ có 59.5% kiểm soát hoàn toàn sau 5 năm điều trị. Bệnh nhân hen cần được quản lý cá thể hóa, trong đó các quyết định điều trị được dựa vào các đánh giá khách quan bao gồm các đặc tính có thể điều trị được [35].

Nghiên cứu này có một số hạn chế. Thứ nhất, số liệu của vài biến số nghiên cứu bị thiếu vì đây là nghiên cứu hồi cứu dựa trên cơ sở dữ liệu. Tuy nhiên, bằng cách phân tích kết cục trong cùng đối tượng theo thời gian thì kết quả nghiên cứu vẫn có giá trị. Thứ hai, chúng tôi không biết điều gì xảy ra ở những bệnh nhân không tái khám. Tuy nhiên, không có sự khác biệt của các đặc điểm lâm sàng cơ bản nào ngoại trừ viêm mũi dị ứng giữa bệnh nhân khám và không tái khám vào năm 1. Phát hiện này gợi ý rằng nếu bệnh nhân hen tiếp tục điều trị thích hợp, mức độ kiểm soát hen của họ sẽ duy trì theo thời gian, bất kể đặc điểm lâm sàng của họ.

5. Kết luận

Tóm lại, phát hiện và theo dõi sát sao hơn bệnh nhân hen bằng cách cung cấp cho bệnh nhân phương pháp điều trị phù hợp theo khuyến cáo GINA giúp cải thiện mức độ kiểm soát triệu chứng hen sau 3 tháng và sự cải thiện này duy trì qua 5 năm. Sự cải thiện này sẽ mang lại lợi ích cho kết quả điều trị hen và giảm gánh nặng hen trên toàn thế giới.

Tài liệu bổ sung: Có thể tải xuống thông tin bổ trợ sau tại: <https://www.mdpi.com/article/10.3390/jpm13050809/s1>, hình S1. Tỷ lệ các mức độ kiểm soát hen khác nhau qua 5 năm điều trị 121 bệnh nhân tái khám vào năm 5. Hình S2. Tỷ lệ bệnh nhân dùng ICS liều cao (tương đương fluticasone propionate > 500µg/ngày). Bảng S1. Mức độ kiểm soát hen theo GINA 2006. Bảng S2. Mức độ kiểm soát hen theo GINA 2016. Bảng S3. Mối liên quan giữa đặc điểm cơ bản và tỷ lệ bệnh nhân hen được kiểm soát hoàn toàn năm 1. Bảng S4. Mối liên quan giữa đặc điểm cơ bản và tỷ lệ bệnh nhân hen kiểm soát hoàn toàn vào năm 5. Bảng S5. Mối liên quan giữa đặc điểm cơ bản và tỷ lệ tái khám năm 1.

Đóng góp tác giả: Ý tưởng nghiên cứu: N.V.T., V.T.T.Q., N.H.P. and L.T.T.L.; phương pháp nghiên cứu N.V.T., V.T.T.Q., N.H.P. and D.V.D.; Phân tích số liệu: N.V.T., D.V.D. and A.T.D.-X.; Điều tra lâm sàng: N.V.T., V.T.T.Q., N.H.P. and L.T.T.L.; viết – tổng hợp – chỉnh sửa, N.V.T., V.T.T.Q., L.T.T.L. and A.T.D.-X. ; giám sát, L.T.T.L.; quản lý dự án: N.H.P.; tìm kinh phí, L.T.T.L. Tất cả các tác giả đều đã đọc và đồng ý với phiên bản xuất bản của bản thảo.

Kinh phí: Nghiên cứu này được tài trợ bởi công ty AstraZeneca Việt Nam, số tài trợ: ESR-16-12412.

Hội đồng Đạo đức trong Nghiên cứu Y sinh: Nghiên cứu được thực hiện theo Tuyên bố Helsinki và được phê duyệt bởi Hội đồng Đạo đức Nghiên cứu Y sinh bệnh viện Đại học Y Dược Thành phố Hồ Chí Minh (số: 52/GCN-HDDD, ngày chấp thuận: 19 tháng 07 năm 2017).

Giấy chấp thuận: Đồng thuận bệnh nhân được bỏ qua vì đây là nghiên cứu hồi cứu và các dấu hiệu nhận dạng được ẩn danh.

Tính khả dụng dữ liệu: Tất cả dữ liệu không được công bố trong bài báo này sẽ được cung cấp theo yêu cầu bất kỳ nhà nghiên cứu nào đủ điều kiện.

Lời cảm ơn: Tác giả xin chân thành cảm ơn tập thể cán bộ khoa thăm dò chức năng hô hấp, bệnh viện Đại học Y dược Thành phố Hồ Chí Minh, Việt Nam vì đã quản lý bệnh nhân hen và cung cấp số liệu trong bệnh án cho nghiên cứu. Nhóm tác giả xin cảm ơn Phương Lễ Trí, Nguyễn Thị Xuân Khanh từ công ty AstraZeneca Việt Nam vì những ý kiến và nhận xét về nghiên cứu này.

Xung đột lợi ích: Nguyễn Văn Thọ, Vũ Trần Thiên Quân, và Lê Thị Tuyết Lan đã nhận phí diễn giả từ công ty AstraZeneca, Boehringer Ingelheim, Novartis, và GSK. Đỗ Văn Dũng, Nguyễn Hoàng Phú, Đinh Xuân Anh Tuấn không có xung đột lợi ích. Các tác giả khẳng định không có xung đột lợi ích nào trong nghiên cứu này. Các nhà tài trợ không có vai trò nào trong thiết kế nghiên cứu, thu thập, phân tích hay giải thích dữ liệu; trong quá trình viết bản thảo, hay trong quyết định công bố kết quả.

Tài liệu tham khảo

1. Global Initiative for Asthma (GINA). Global Strategy for Asthma Management and Prevention (2022 Update). 2022. Available online: <http://www.ginasthma.org/> (accessed on 28 January 2023).
2. Price, D.; David-Wang, A.; Cho, S.H.; Ho, J.C.; Jeong, J.W.; Liam, C.K.; Lin, J.; Muttalif, A.R.; Perng, D.W.; Tan, T.L.; et al. Time for a new language for asthma control: Results from REALISE Asia. *J. Asthma Allergy* **2015**, *8*, 93–103. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
3. Thompson, P.J.; Salvi, S.; Lin, J.; Cho, Y.J.; Eng, P.; Abdul Manap, R.; Boonsawat, W.; Hsu, J.Y.; Faruqi, R.A.; Moreno-Cantu, J.J.; et al. Insights, attitudes and perceptions about asthma and its treatment: Findings from a multinational survey of patients from 8 Asia-Pacific countries and Hong Kong. *Respirology* **2013**, *18*, 957–967. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
4. Lai, C.K.; Ko, F.W.; Bhome, A.; De Guia, T.S.; Wong, G.W.; Zainudin, B.M.; Nang, A.N.; Boonsawat, W.; Cho, S.H.; Gunasekera, K.D.; et al. Relationship between asthma control status, the Asthma Control Test and urgent health-care utilization in Asia. *Respirology* **2011**, *16*, 688–697. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
5. Nguyen, H.V.; Nadkarni, N.V.; Sankari, U.; Mital, S.; Lye, W.K.; Tan, N.C. Association between asthma control and asthma cost: Results from a longitudinal study in a primary care setting. *Respirology* **2017**, *22*, 454–459. [[CrossRef](#)]

6. Tho, N.V.; Loan, H.T.; Thao, N.T.; Dung, N.T.; Lan, L.T. Implementation of GINA guidelines in Ho Chi Minh City: A model for Viet Nam. *Public Health Action* **2012**, *2*, 181–185. [[CrossRef](#)]
7. Global Initiative for Asthma (GINA). Global Strategy for Asthma Management and Prevention (Updated 2006). 2006. Available online: <http://www.ginasthma.org/> (accessed on 13 March 2007).
8. Miller, M.R.; Hankinson, J.; Brusasco, V.; Burgos, F.; Casaburi, R.; Coates, A.; Crapo, R.; Enright, P.; van der Grinten, C.P.; Gustafsson, P.; et al. Standardisation of spirometry. *Eur. Respir. J.* **2005**, *26*, 319–338. [[CrossRef](#)]
9. Hankinson, J.L.; Kawut, S.M.; Shahar, E.; Smith, L.J.; Stukovsky, K.H.; Barr, R.G. Performance of American Thoracic Society recommended spirometry reference values in a multiethnic sample of adults: The multi-ethnic study of atherosclerosis (MESA) lung study. *Chest* **2010**, *137*, 138–145. [[CrossRef](#)]
10. Lee, L.K.; Ramakrishnan, K.; Safioti, G.; Ariely, R.; Schatz, M. Asthma control is associated with economic outcomes, work productivity and health-related quality of life in patients with asthma. *BMJ Open Respir. Res.* **2020**, *7*, e000534. [[CrossRef](#)]
11. Boulet, L.P.; Reddel, H.K.; Bateman, E.; Pedersen, S.; FitzGerald, J.M.; O’Byrne, P.M. The Global Initiative for Asthma (GINA): 25 years later. *Eur. Respir. J.* **2019**, *54*, 1900598. [[CrossRef](#)]
12. Bateman, E.D.; Busse, W.; Pedersen, S.E.; Bousquet, J.; Huang, S.; Zhou, X.; Gul, N.; Hollis, S.; Gibbs, M. Global Initiative for Asthma 2016-derived asthma control with fluticasone propionate and salmeterol: A Gaining Optimal Asthma Control (GOAL) study reanalysis. *Ann. Allergy Asthma Immunol.* **2019**, *123*, 57–63.e2. [[CrossRef](#)]
13. Bennett, G.H.; Carpenter, L.; Hao, W.; Song, P.; Steinberg, J.; Baptist, A.P. Risk factors and clinical outcomes associated with fixed airflow obstruction in older adults with asthma. *Ann. Allergy Asthma* **2018**, *120*, 164–168.e1. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
14. Porsbjerg, C.; Melen, E.; Lehtimäki, L.; Shaw, D. Asthma. *Lancet* **2023**, *401*, 858–873. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
15. Tho, N.V.; Park, H.Y.; Nakano, Y. Asthma-COPD overlap syndrome (ACOS): A diagnostic challenge. *Respirology* **2016**, *21*, 410–418. [[CrossRef](#)]
16. Tho, N.V.; Quan, V.T.T.; Lan, L.T.T. Improvement of controlled asthma in patients with asthma during GINA implementation: A 5-year observational follow-up study [abstract]. *Respirology* **2019**, *24* (Suppl. S2), AO040.
17. Reddel, H.K.; Jenkins, C.R.; Marks, G.B.; Ware, S.I.; Xuan, W.; Salome, C.M.; Badcock, C.A.; Woolcock, A.J. Optimal asthma control, starting with high doses of inhaled budesonide. *Eur. Respir. J.* **2000**, *16*, 226–235. [[CrossRef](#)]
18. Bateman, E.D.; Boushey, H.A.; Bousquet, J.; Busse, W.W.; Clark, T.J.; Pauwels, R.A.; Pedersen, S.E. Can guideline-defined asthma control be achieved? The Gaining Optimal Asthma Control Study. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* **2004**, *170*, 836–844. [[CrossRef](#)]
19. Reddel, H.K.; Busse, W.W.; Pedersen, S.; Tan, W.C.; Chen, Y.Z.; Jorup, C.; Lythgoe, D.; O’Byrne, P.M. Should Recommendations about Starting Inhaled Corticosteroid Treatment for Mild Asthma Be Based on Symptom Frequency: A Post-Hoc Efficacy Analysis of the Start Study. *Lancet* **2017**, *389*, 157–166. [[CrossRef](#)]
20. Beasley, R.; Harper, J.; Bird, G.; Maijers, I.; Weatherall, M.; Pavord, I.D. Inhaled Corticosteroid Therapy in Adult Asthma. Time for a New Therapeutic Dose Terminology. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* **2019**, *199*, 1471–1477. [[CrossRef](#)]
21. Bender, B.G.; Pedan, A.; Varasteh, L.T. Adherence and persistence with fluticasone propionate/salmeterol combination therapy. *J. Allergy Clin. Immunol.* **2006**, *118*, 899–904. [[CrossRef](#)] *J. Pers. Med.* **2023**, *13*, 809 11 of 11
22. Barnes, C.B.; Ulrik, C.S. Asthma and adherence to inhaled corticosteroids: Current status and future perspectives. *Respir. Care* **2015**, *60*, 455–468. [[CrossRef](#)]
23. Reddel, H.K.; Lembke, K.; Zwar, N.J. The cost of asthma medicines. *Aust. Prescr.* **2018**, *41*, 34–36. [[CrossRef](#)]
24. Beasley, R.; Hardy, J.; Hancox, R. Asthma prescribing: Where are we headed? *Respirology* **2017**, *22*, 1487–1488. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
25. Reddel, H.K.; FitzGerald, J.M.; Bateman, E.D.; Bacharier, L.B.; Becker, A.; Brusselle, G.; Buhl, R.; Cruz, A.A.; Fleming, L.; Inoue, H.; et al. GINA 2019: A fundamental change in asthma management: Treatment of asthma with short-acting bronchodilators alone is no longer recommended for adults and adolescents. *Eur. Respir. J.* **2019**, *53*, 1901046. [[CrossRef](#)]
26. Pollard, S.; Bansback, N.; FitzGerald, J.M.; Bryan, S. The burden of nonadherence among adults with asthma: A role for shared decision-making. *Allergy* **2017**, *72*, 705–712. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
27. Aaron, S.D.; Vandemheen, K.L.; FitzGerald, J.M.; Ainslie, M.; Gupta, S.; Lemiere, C.; Field, S.K.; McIvor, R.A.; Hernandez, P.; Mayers, I.; et al. Reevaluation of Diagnosis in Adults With Physician-Diagnosed Asthma. *JAMA* **2017**, *317*, 269–279. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
28. To, T.; Guan, J.; Zhu, J.; Loughheed, M.D.; Kaplan, A.; Tamari, I.; Stanbrook, M.B.; Simatovic, J.; Feldman, L.; Gershon, A.S. Quality of asthma care under different primary care models in Canada: A population-based study. *BMC Fam. Pract.* **2015**, *16*, 19. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]

29. O'Byrne, P.; Fabbri, L.M.; Pavord, I.D.; Papi, A.; Petruzzelli, S.; Lange, P. Asthma progression and mortality: The role of inhaled corticosteroids. *Eur. Respir. J.* **2019**, *54*, 1900491. [[CrossRef](#)]
30. Rosi, E.; Stendardi, L.; Binazzi, B.; Scano, G. Perception of airway obstruction and airway inflammation in asthma: A review. *Lung* **2006**, *184*, 251–258. [[CrossRef](#)]
31. Kitch, B.T.; Paltiel, A.D.; Kuntz, K.M.; Dockery, D.W.; Schouten, J.P.; Weiss, S.T.; Fuhlbrigge, A.L. A single measure of FEV1 is associated with risk of asthma attacks in long-term follow-up. *Chest* **2004**, *126*, 1875–1882. [[CrossRef](#)]
32. Ulrik, C.S. Outcome of asthma: Longitudinal changes in lung function. *Eur. Respir. J.* **1999**, *13*, 904–918. [[CrossRef](#)]
33. Boulet, L.P.; Vervloet, D.; Magar, Y.; Foster, J.M. Adherence: The goal to control asthma. *Clin. Chest Med.* **2012**, *33*, 405–417. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
34. Bateman, E.D. Treatment adherence in asthmatic patients: The last frontier? *J. Allergy Clin. Immunol.* **2014**, *134*, 1269–1270. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
35. Shaw, D.E.; Heaney, L.G.; Thomas, M.; Beasley, R.; Gibson, P.G.; Pavord, I.D. Balancing the needs of the many and the few: Where next for adult asthma guidelines? *Lancet Respir. Med.* **2021**, *9*, 786–794. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]

Tuyên bố miễn trừ trách nhiệm/Lưu ý từ nhà xuất bản: Các tuyên bố, ý kiến và dữ liệu có trong tất cả các ấn phẩm là của (các) tác giả và (những) người đóng góp chứ không phải của MDPI và/hoặc (những) người biên tập. MDPI và/hoặc (những) biên tập viên từ chối trách nhiệm đối với bất kỳ tổn hại nào đối với người hoặc tài sản phát sinh từ bất kỳ ý tưởng, phương pháp, hướng dẫn hoặc thành phẩm nào được đề cập trong nội dung.