

ĐIỀU TRỊ KẾT HỢP BA THUỐC ICS/LAMA/LABA TRONG COPD

TS.BS. Nguyễn Văn Thành

Viết tắt: BBT: Trị liệu bộ ba (ICS/LABA/LAMA), BBT-đ: Trị liệu bộ ba thuốc liều cố định trong một ống hít, còn gọi là trị liệu bộ ba đóng; BBT-m: Trị liệu bộ ba thuốc trong hơn một ống hít, còn gọi là trị liệu bộ ba mở; BĐT: Trị liệu bộ đôi (hoặc LABA/LAMA hoặc ICS/LABA); ĐT: Trị liệu 1 thuốc dẫn phế quản tác dụng dài (LABA hoặc LAMA). BID: Hai lần/ ngày, QD: Một lần/ ngày.

ĐẶT VẤN ĐỀ

Bệnh phổi tắc nghẽn mạn tính (COPD) là nguyên nhân quan trọng gây bệnh tật và tử vong trên toàn thế giới, với gánh nặng ngày càng tăng do dân số già đi và tiếp tục tiếp xúc với các yếu tố nguy cơ [1]. Thuốc dẫn phế quản, có hiệu quả và dung nạp tốt ở bệnh nhân giai đoạn ổn định, là nền tảng trong quản lý thuốc của COPD [1]. Trước đây, corticosteroid dạng hít kết hợp với chất chủ vận beta₂ tác dụng kéo dài (ICS/LABA) được khuyến cáo để điều trị cho bệnh nhân có nguy cơ cao bị đợt cấp sau khi có bằng chứng về hiệu quả của chúng trong việc ngăn ngừa đợt cấp và nhập viện của COPD, cũng như cải thiện chất lượng cuộc sống [2-4]. Tuy nhiên, các thuốc đối kháng muscarinic tác dụng kéo dài (LAMA) có hiệu quả (như tiotropium) đã xuất hiện, chứng minh được có những lợi ích tương tự như ICS/LABA trong việc ngăn ngừa đợt cấp [5]. Ngoài ra, có nhiều bằng chứng cũng đã cho thấy mối liên quan giữa phác đồ điều trị có ICS và nguy cơ viêm phổi tăng lên [6-8]. Những bước phát triển về nhận thức này, cùng với sự xuất hiện của các liệu pháp thuốc dẫn phế quản kép (LABA/LAMA) hiệu quả, đã dẫn đến những thay đổi trong tài liệu GOLD từ 2017 [1,9]. Bệnh nhân COPD thường được điều trị ICS/LABA kết hợp với LAMA [10,11]. Tuy nhiên, cần có hướng dẫn rõ ràng hơn rằng ai và khi nào cần tăng cường điều trị bằng liệu pháp bộ ba ICS/LABA/LAMA. GOLD 2017 [1] khuyến cáo trị liệu bộ ba khi bệnh nhân vẫn có nhiều đợt cấp trên nền đã điều trị dẫn phế quản kép (liệu pháp ưu tiên) hay ICS/LABA (liệu pháp thay thế). Cho tới năm 2023, GOLD chỉ đề nghị xem xét trị liệu bộ ba khi có nhiều đợt cấp và tăng bạch cầu ái toan máu [12]. Rõ ràng đang còn cần những bằng chứng tốt hơn để làm cơ sở cho các khuyến cáo điều trị này. Trong tổng quan này, tác giả thảo luận về các nghiên cứu đã công bố nhằm đánh giá hiệu quả của liệu pháp ba thuốc trong quản lý COPD. Tác giả cũng thảo luận bằng chứng về việc ngừng sử dụng ICS, rút khỏi liệu pháp ba thuốc, như một cách để xác định bệnh nhân thích hợp cho liệu pháp ba thuốc. Bài viết với mục đích cung cấp thông tin với quan điểm đa chiều và cập nhật cho các thầy thuốc quan tâm.

CÁC NGHIÊN CỨU CỤ THỂ VỀ CÁC BỘ BA (MỞ - OPENED TRIPLE THERAPY VÀ ĐÓNG - CLOSED TRIPLE THERAPY)

Các nghiên cứu bộ ba mở

Tất cả các phác đồ điều trị ba thuốc được thực hiện trong phần này bao gồm sự kết hợp ICS/LABA kết hợp với LAMA được sử dụng bằng các ống hít khác nhau, trong đó chủ yếu so sánh với tiotropium và được thực hiện trước 2016.

Nghiên cứu OPTIMAL [13] đã so sánh hiệu quả của liệu pháp ba thuốc với sự kết hợp salmeterol/fluticasone propionate (SFC) 25/250 μ g hai nhát/hai lần mỗi ngày (BID) cộng với tiotropium 18 μ g một lần mỗi ngày (QD) so với đơn trị liệu bằng tiotropium 18 μ g QD. Mặc dù nghiên cứu này cũng bao gồm một nhánh tiotropium 18 μ g QD cộng với salmeterol 25 μ g một nhát/hai lần mỗi ngày (LAMA/LABA), nhưng nó không được thiết kế hoặc đủ mạnh để so sánh sự khác biệt giữa liệu pháp ba thuốc (ICS/LABA+LAMA) so với nhóm tiotropium cộng salmeterol (LAMA+LABA). Nghiên cứu cho thấy không có sự khác biệt đáng kể giữa liệu pháp ba thuốc và đơn trị liệu bằng tiotropium về tỷ lệ đợt cấp hoặc khoảng thời gian đến đợt cấp đầu tiên (ở bất kỳ mức độ nặng nào), tổng điểm Chỉ số thay đổi khó thở (Transition Dyspnea Index, TDI) trong 52 tuần [13]. Tuy nhiên, liệu pháp ba thuốc đã cải thiện đáng kể so với đơn trị liệu bằng tiotropium trên kết cục chức năng phổi (tăng FEV₁ p=0,049) và tình trạng sức khỏe (thay đổi tổng điểm trong bảng SGRQ p=0,01) [13]. Một hạn chế quan trọng của nghiên cứu này là tỷ lệ ngừng thuốc cao ở những bệnh nhân dùng tiotropium (43%) hoặc tiotropium cộng với salmeterol (47%), dẫn đến kết quả không đủ mạnh và có khả năng sai lệch trong nhóm đối tượng có ý định điều trị (Intention-to-treat, ITT) [13,14]. Hơn nữa, sự thay đổi trung bình của FEV₁ trước thuốc dẫn phế quản trong các nhánh điều trị là tương đối thấp so với các nghiên cứu khác.

Nghiên cứu CLIMB [15] đánh giá hiệu quả và an toàn của Symbicort (ICS/LABA) khi bổ sung Spiriva (LAMA) trên bệnh nhân COPD nặng, liệu pháp ba thuốc với budesonide/formoterol (BUD/FOR) 320/9 μ g BID cộng với tiotropium 18 μ g QD đã cải thiện đáng kể chức năng phổi (tăng FEV₁ trước thuốc, tăng FEV₁ sau thuốc tương ứng ở 5 và 60 phút với tất cả p<0,001) so với đơn trị liệu tiotropium 18 μ g QD. BUD/FOR cộng với tiotropium cũng cải thiện đáng kể tình trạng sức khỏe (chênh lệch trung bình trong tổng điểm SGRQ p=0,023) và các triệu chứng khác so với đơn trị liệu bằng tiotropium. Hơn nữa, BUD/FOR cộng với tiotropium làm giảm đáng kể tỷ lệ các đợt cấp trung bình và nặng (được định nghĩa là tình trạng bệnh trở nên nặng hơn dẫn đến điều trị bằng corticosteroid toàn thân và/hoặc nhập viện/đến phòng cấp cứu) (RR 0,38; 95% CI: 0,25–0,57; p<0,001) so với đơn trị liệu bằng tiotropium [15]. Tuy nhiên, việc giải thích nghiên cứu CLIMB trở nên khó khăn hơn do thời gian thực hiện tương đối ngắn (3 tháng). Nghiên cứu này chỉ ra lợi ích ban đầu của liệu pháp ba thuốc đối với giảm đợt cấp (tức là biện pháp can thiệp đã có hiệu quả), nhưng nó không cho biết liệu tác dụng này có được duy trì sau thời gian nghiên cứu ngắn như vậy hay không, điều này có thể không cho phép đạt được đáp ứng tối đa với điều trị khi kéo dài. Hơn nữa, trong các nghiên cứu thuộc loại này, tính mùa của thời tiết có thể ảnh hưởng đến những thay đổi quan sát được về tỷ lệ đợt cấp, vì tỷ lệ đợt cấp cao hơn vào mùa đông so với các mùa khác [16]. Một đặc điểm tích cực của thử nghiệm lâm sàng này là không có sự khác biệt số bệnh nhân rút khỏi điều trị giữa các nhánh

ngiên cứu, có thể do thời gian nghiên cứu ngắn. Nếu tỷ lệ rút khỏi nghiên cứu khác nhau giữa các nhánh nghiên cứu có thể dẫn đến mất khả năng thống kê để phát hiện sự khác biệt về tỷ lệ đợt cấp [17].

Nghiên cứu GLISTEN [18] với SFC (salmeterol/fluticasone propionate) 50/500µg BID (ICS/LABA) cộng với glycopyrronium bromide 50µg QD (LAMA) cho thấy điều trị ba thuốc đã cải thiện đáng kể chức năng phổi (tăng FEV₁ đáy, p<0,001), tình trạng sức khỏe (khác biệt trung bình tổng điểm SGRQ, p=0,02) và nhu cầu sử dụng thuốc cải thiện triệu chứng (chênh lệch trung bình giữa các nhóm, p<0,001) so với SFC 50/500µg BID trong 12 tuần ở bệnh nhân COPD từ trung bình đến nặng. Hơn nữa, những cải thiện về chức năng phổi, tình trạng sức khỏe và việc sử dụng thuốc cải thiện triệu chứng (rescue medication) được quan sát thấy với SFC cộng với glycopyrronium so với SFC cũng tương tự như những cải thiện được thấy với SFC 50/500µg BID cộng với tiotropium 18µg QD so với SFC .

Nghiên cứu hồi cứu đoàn hệ của Y tế quốc gia Anh (National Health Service database of UK) [19] cũng ủng hộ ý tưởng rằng việc bổ sung tiotropium vào ICS/LABA có thể mang lại lợi ích trong việc giảm tỷ lệ tử vong do mọi nguyên nhân (HR 0,65; KTC 95%: 0,57–0,75; p<0,001) và nhập viện (HR 0,85; KTC 95%: 0,73–0,99; p=0,04) so với ICS/LABA.

Các nghiên cứu khác trước năm 2016 [20-22] chứng minh tính ưu việt của liệu pháp ba so với ICS/LABA và đơn trị liệu LAMA. Tất cả các nghiên cứu kể trên đều so sánh liệu pháp ba thuốc được thực hiện qua các ống hít khác nhau (thường là ICS/LABA cộng với LAMA) so với ICS/LABA hoặc LAMA đơn trị liệu. Dữ liệu từ một số nghiên cứu này không thu thập được đủ lâu hoặc trên một nhóm đối tượng thích hợp để đưa ra câu trả lời thuyết phục về lợi ích của liệu pháp ba thuốc đối với các đợt cấp [23].

Các nghiên cứu bộ ba đóng

Từ 2016 trở lại đây, với phối hợp liệu pháp ba ICS/LABA/LAMA liều cố định được đề cập dưới đây sử dụng bằng một ống hít duy nhất hay còn gọi là BBT đóng (BBT-đ).

Nghiên cứu TRILOGY [24] là thử nghiệm lâm sàng RCT BBT với beclometasone dipropionate/formoterol fumarate/glycopyrronium (BDP/FOR/GLY - ICS/LABA/LAMA) 100/6/12,5µg hai nhát xịt BID cho thấy cải thiện đáng kể FEV₁ trước thuốc (chênh lệch trung bình được hiệu chỉnh: 81mL; p<0,001) và FEV₁ sau 2 giờ dùng thuốc (chênh lệch trung bình đã điều chỉnh: 117mL; p<0,001 so với BBT BDP/FOR (LABA/LAMA) 100/6µg hai nhát BID sau 26 tuần. Tuy nhiên, không có sự cải thiện đáng kể nào về tổng điểm TDI sau 26 tuần. Tỷ lệ viêm phổi tương tự giữa hai nhóm điều trị (lần lượt là 23 và 18 trường hợp ở nhóm BDP/FOR/GLY và BDP/FOR; với tỷ lệ 3% cho cả hai nhánh nghiên cứu).

Nghiên cứu TRINITY [25] với liệu pháp BBT BDP/FOR/GLY (ICS/LABA/LAMA) 100/6/12,5µg hai nhát BID cho thấy làm giảm đáng kể tỷ lệ các đợt cấp vừa hoặc nặng

(tỷ lệ tỷ lệ 0,80; KTC 95%: 0,69–0,92; $p=0,0025$) và cải thiện chức năng phổi (sự khác biệt trung bình ở FEV_1 trước thuốc: 61mL; $p<0,0001$) so với ĐT tiotropium 18 μ g QD ở bệnh nhân COPD có triệu chứng trong 52 tuần [25]. Tỷ lệ viêm phổi tương tự giữa nhóm BDP/FOR/GLY (28 trường hợp, 3%), so với nhóm tiotropium (19 trường hợp, 2%) và nhóm BDP/FOR 100/6 μ g hai nhất BID cộng với nhóm tiotropium 18 μ g QD (12 trường hợp, 2%).

Việc giải thích các nghiên cứu TRILOGY và TRINITY kể trên phần nào bị hạn chế do tỷ lệ các đợt kịch phát thấp trong nhóm nghiên cứu: Số đợt kịch phát trung bình được báo cáo trong 12 tháng trước đó là 1,2 và chỉ khoảng 20% bệnh nhân có ≥ 2 đợt kịch phát, hoặc ≥ 1 nhập viện trong khung thời gian đó [24-26]. Hơn nữa, tỷ lệ các đợt cấp ở mức độ trung bình và nặng trong các nghiên cứu đều thấp. Thí dụ, trong TRINITY, tỷ lệ tổng hợp các đợt cấp ở mức độ trung bình và nặng trên mỗi nhóm điều trị là 0,46 (BDP/FOR/GLY), 0,57 (tiotropium) và 0,45 (BDP/FOR cộng với tiotropium) các đợt cấp mỗi năm [25]. Vì như vậy những bệnh nhân này có thể không được coi là “có các đợt cấp thường xuyên” có nguy cơ cao bị các đợt cấp trong tương lai nên rất khó để đưa ra kết luận về kết quả của nghiên cứu này ở nhóm dân số có nguy cơ cao hơn.

Nghiên cứu FULFILL [27] đã chứng minh rằng điều trị bằng fluticasone furoate/umeclidinium/vilanterol (FF/UMEC/VI – ICS/LABA/LAMA) 100/62,5/25 μ g QD cải thiện đáng kể chức năng phổi so với BUD/FOR (ICS/LABA) 400/12 μ g BID tại mọi thời điểm trong thời gian điều trị 24 tuần trên quần thể dự kiến nghiên cứu (chênh lệch giữa điều trị về FEV_1 đáy ở tuần 24: 171 mL; $p<0,001$) và trên quần thể kéo dài điều trị 52 tuần (chênh lệch giữa các lần điều trị về FEV_1 đáy ở tuần 52: 179 mL; $p<0,001$). FF/UMEC/VI cải thiện đáng kể tình trạng sức khỏe so với BUD/FOR ở tuần 24 (chênh lệch tổng điểm SGRQ giữa các điều trị: $-2,2$ đơn vị; $p<0,001$), nhưng sự khác biệt điều trị không đạt được ý nghĩa thống kê ở tuần 52. Tỷ lệ bệnh nhân có sự cải thiện có ý nghĩa lâm sàng ở nhóm FF/UMEC/VI cao hơn nhóm BUD/FOR (giảm ≥ 4 đơn vị so với ban đầu) tổng điểm SGRQ ở tuần 24 (lần lượt là 50% so với 41% số bệnh nhân với tỷ lệ chênh lệch 1,41; $p<0,001$). Hơn nữa, FF/UMEC/VI giảm đáng kể tỷ lệ các đợt kịch phát trung bình và nặng hàng năm so với BUD/FOR dựa trên dữ liệu trong 24 tuần (tỷ lệ giảm 35%; $p=0,002$). Sau 24 tuần, tỷ lệ viêm phổi ở nhóm FF/UMEC/VI cao hơn gần gấp ba lần so với nhóm BUD/FOR (không cung cấp giá trị p). Trong quần thể kéo dài 52 tuần, tỷ lệ viêm phổi lần lượt là 1,9% và 1,8% ở nhóm FF/UMEC/VI và BUD/FOR.

Các nghiên cứu so sánh liệu pháp BBT với BĐT và ĐT cho thấy ba thuốc với BBT đã dẫn đến cải thiện chức năng phổi, cải thiện tình trạng sức khỏe, giảm mức độ sử dụng thuốc để cải thiện triệu chứng và giảm tỷ lệ đợt cấp so với BĐT và ĐT với LAMA. Không có sự khác biệt đáng kể nào được quan sát thấy về tỷ lệ tác dụng phụ giữa các nhóm điều trị. Nhìn chung, tỷ lệ mắc viêm phổi thấp trong các nghiên cứu đã được báo cáo, với số ca viêm phổi cao hơn một chút khi dùng BBT (3%) so với liệu pháp ĐT LAMA (2%) trong nghiên cứu TRINITY [24,25,27]. Tuy nhiên, sự so sánh có

liên quan hơn và có nhiều thông tin hơn từ các nghiên cứu so sánh trị liệu ba thuốc so với LABA/LAMA. Lợi ích đồng vận từ việc sử dụng thuốc dẫn phế quản kép là rõ ràng, do vậy các nghiên cứu so sánh để đánh giá hiệu quả của BBT cần được làm rõ lợi ích bổ sung ICS thêm vào hiệu quả của LABA/LAMA. Điều này vẫn chưa được biết rõ [28,29].

Nghiên cứu IMPACT đánh giá hiệu quả của BBT-đ với FF/UMEC/VI (ICS/LABA/LAMA) 100/62,5/25µg QD so với UMEC/VI (LABA/LAMA) 62,5/25µg QD và FF/VI (ICS/LABA) 100/25µg QD trên bệnh nhân COPD nặng đến rất nặng. IMPACT có tiêu chí thu nhận rộng rãi và tuyển chọn khoảng trên 10.000 bệnh nhân có FEV₁ <50% giá trị dự đoán sau thuốc dẫn phế quản và có tiền sử ghi nhận ≥1 đợt cấp trung bình hoặc nặng trong 12 tháng trước đó, trong đó bao gồm cả những người đã có tiền sử được chẩn đoán hen [30], bệnh nhân có FEV₁ sau dùng thuốc dẫn phế quản giá trị dự đoán 50–80% và có tiền sử ≥2 đợt cấp trung bình, hoặc bệnh nhân có ≥1 đợt cấp nặng trong 12 tháng trước đó [31,32]. Kết cục nghiên cứu chính của IMPACT là tỷ lệ đợt cấp mức độ trung bình và nặng trong 52 tuần điều trị. Tỷ lệ và thời gian xảy ra đợt cấp ở mức độ trung bình và nặng đầu tiên sẽ được phân tích ở một nhóm nhỏ bệnh nhân có số lượng bạch cầu ái toan máu ≥150 tế bào/mm³. Liệu pháp ba thuốc có liên quan đến tỷ lệ các đợt cấp từ trung bình đến nặng thấp hơn 25% và giảm 42% tỷ lệ tử vong do mọi nguyên nhân so với LAMA-LABA [33,34]. Tình trạng hút thuốc lá và lượng bạch cầu ái toan máu có tác động tới hiệu quả điều trị ICS. Hiệu quả giảm đợt cấp tốt nhất ở nhóm tăng bạch cầu ái toan [35].

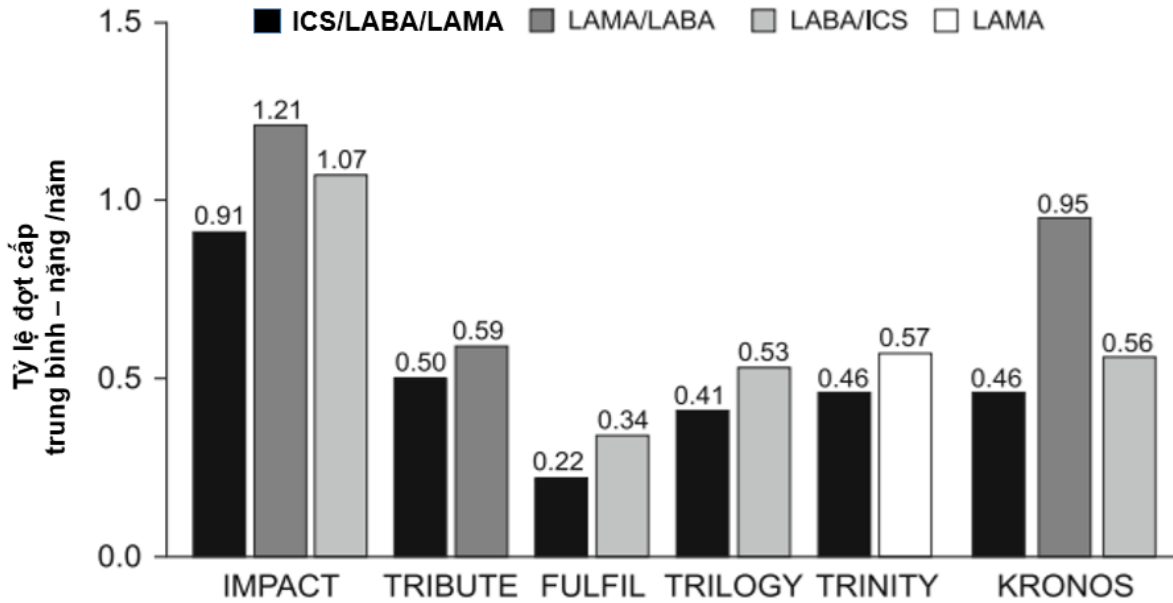
Nghiên cứu TRIBUTE [36] đánh giá hiệu quả của BBT với BDP/FOR/GLY (ICS/LABA/LAMA) 100/6/12,5µg BID so với indacaterol/glycopyrronium (IND/GLY-LABA/LAMA) 85/43µg QD ở trên 1.500 bệnh nhân COPD nặng đến rất nặng và có tiền sử ≥1 đợt cấp trung bình – nặng trong 12 tháng trước đó [37] với theo dõi hơn 1 năm. Bệnh nhân hen cũng được thu tuyển nếu không được điều trị BBT trước đó [30]. Kết cục nghiên cứu chính của TRIBUTE là tỷ lệ các đợt cấp trung bình và nặng trong 52 tuần điều trị. Liệu pháp ba thuốc có liên quan đến tỷ lệ các đợt cấp từ trung bình đến nặng thấp hơn 15% so với thuốc so sánh LAMA-LABA [30].

Nghiên cứu ETHOS đánh giá hiệu quả của BBT với BUD/FOR/GLY (ICS/LABA/LAMA) 320/9,6/14,4µg so với FOR/GLY (LABA/LAMA) 9,6/14,4µg và BUD/FOR (ICS/LABA) 320/9,6µg ở khoảng 8.500 bệnh nhân COPD trung bình đến rất nặng. Bệnh nhân được tuyển dụng có FEV₁ sau dùng thuốc dẫn phế quản <65% và tiền sử có ít nhất 1 đợt cấp trong 12 tháng trước trong đó bao gồm cả hen [30]. Kết cục nghiên cứu chính của ETHOS là tỷ lệ các đợt cấp của bệnh COPD ở mức độ trung bình hoặc nặng trong 52 tuần điều trị [38]. Liệu pháp ba thuốc có liên quan đến giảm tỷ lệ đợt cấp từ trung bình đến nặng 24% và giảm tỷ lệ tử vong 46% so với LAMA-LABA [39,40]. Diễn giải cụ thể có trong **bảng 1**.

Bảng 1. Đặc điểm nghiên cứu từ các nghiên cứu BBT đóng

NGHIÊN CỨU	N	NĂM	TIÊU CHUẨN THU TUYỂN					TRỊ LIỆU HÍT		KẾT CỤC CHÍNH
			FEV ₁	ĐỘT CẤP (AE)	TRIỆU CHỨNG	LOẠI TRỪ HEN	KHÁC	BBT-d	THUỐC SO SÁNH	
IMPACT	10.355	2014-17	50-80%	≥ 1 AE trung bình/nặng nếu FEV ₁ <50% ≥ 2 AE trung bình hoặc 1 AE nặng nếu FEV ₁ 50-80%	CAT ≥ 10	Không	≥40 tuổi; MCID:2 điểm; Sử dụng LAMA, LABA hoặc ICS đơn độc hoặc kết hợp	FF/UME/VIL	FF/VIL hoặc UME/VIL	Tỷ lệ AE trung bình-nặng / năm
TRIBUTE	1.532	2015-17	<50%	≥1 AE trung bình/ nặng	CAT ≥ 10	Có	≥40 tuổi; Hiện tại hoặc đã từng hút thuốc; Đã sử dụng ICS/LABA, ICS/LAMA hoặc LABA/LAMA ≥2 tháng	BDP/FOR/GB	IND/GB	Tỷ lệ AE trung bình-nặng / 52 tuần
TRIOLOGY	1.368	2014-16	<50%	≥1 AE trung bình/ nặng	CAT ≥ 10	Có	≥40 tuổi; Hiện tại hoặc đã từng hút thuốc; Đã sử dụng ICS/LABA, ICS/LAMA hoặc LABA/LAMA ≥2 tháng	BDP/FOR/GB	BDP/FOR	Tỷ lệ AE trung bình-nặng / 52 tuần
ETHOS	8.509	2015-19	25-65%	≥ 1 AE trung bình/nặng nếu FEV ₁ <50% ≥ 2 AE trung bình hoặc 1 AE nặng nếu FEV ₁ ≥50%	CAT ≥ 10	Có	40- 80 tuổi; MCID: 2 điểm; Hút thuốc ≥ 10 gói/năm; Đang điều trị duy trì ít nhất hai loại thuốc hít	BUD/FOR/GB	GB/FOR hoặc BUD/FOR	Tỷ lệ AE trung bình-nặng / năm
FULFIL	430	2015-16	<50 hoặc 50-80%	≥ 2 AE trung bình hoặc 1 AE nặng nếu FEV ₁ ≥50%	CAT ≥ 10	Có	≥40 tuổi; Đang điều trị duy trì COPD ít nhất 3 tháng	FF/UME/VIL	BUD/FOR	Chức năng phổi; Điểm SGRQ
KRONOS	1902	2015-18	Không thông tin	≥ 1 AE trung bình-nặng	CAT ≥ 10	Có	40-80 tuổi; hiện tại hoặc đã từng hút thuốc ≥ 10gói/măm; Đã sử dụng ≥ 10gói/măm; 2 thuốc hít ít nhất 6 tuần	BUD/GLY/FOR	GLY/FOR FOR.BUD	FEV ₁
NCT02536508	627	2015-17	Không thông tin	Không thông tin	Không thông tin	Không	40-80 tuổi; COPD trung bình – rất nặng	BUD/FOR/GB	GB/FOR hoặc BUD/FOR	Thay đổi độ khoáng hóa xương cột sống thắt lưng (BMD)

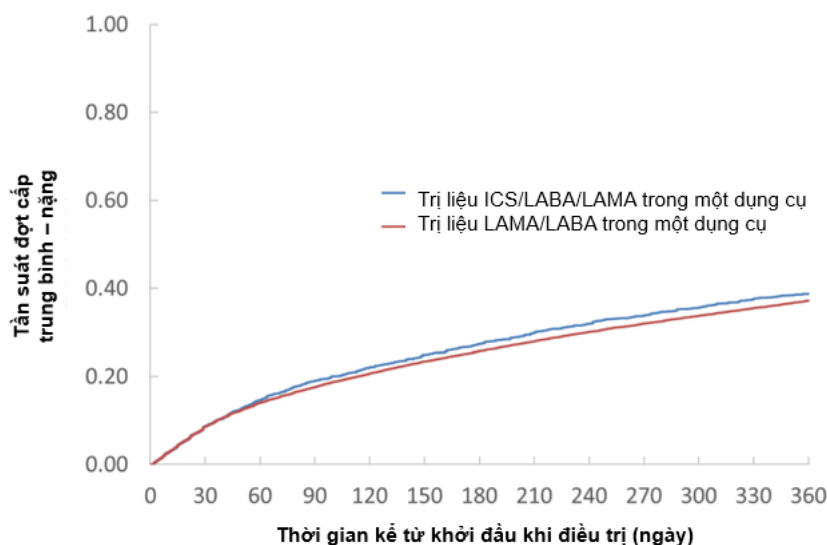
Viết tắt: AE, đợt cấp COPD; BDP, beclometasone dipropionate; BMD, bone mineral density; FOR, formoterol fumarate, GB, glycopyrronium; IND, indacaterol; TIO, tiotropium; UME, umeclidinium; VIL, vilanterol; BUD, budesonide; FF, fluticasone furoate; MCID, minimum clinically important difference; COPD Assessment Test, CAT; inhaled corticosteroid, ICS; long-acting b2-agonist, LABA; long-acting muscarinic antagonist, LAMA.



Hình 1. Tỷ lệ hàng năm của các đợt cấp vừa và nặng trong các nghiên cứu (Nguồn trích dẫn: Sue Langham et al. *Single-inhaler triple therapy in patients with chronic obstructive pulmonary disease: a systematic review. Respiratory Research (2019) 20:242*).

Nghiên cứu đời thực về hiệu quả điều trị của BBT-đ đã được thực hiện từ một nghiên cứu quan sát đoàn hệ so sánh hiệu quả của liệu pháp BBT-đ với thuốc dẫn phế quản kép trong thực hành lâm sàng đời thực trong thời gian 2017-2020 ở Anh [41]. Điều đáng chú ý là nghiên cứu này chỉ thu tuyển những bệnh nhân chưa từng sử dụng ICS (bệnh nhân có thể đã sử dụng LAMA hoặc LABA, nhưng không sử dụng ICS). Với cách chọn bệnh như vậy nghiên cứu sẽ tránh được tác động gây nhiễu của việc ngưng ICS khi làm ngẫu nhiên như trong các nghiên cứu RCT. Những người tham gia nghiên cứu được bắt đầu điều trị ba thuốc trong một ống hít hoặc thuốc dẫn phế quản kép (LABA/LAMA) trong một ống hít và được theo dõi trong 1 năm. Tỷ lệ đợt cấp của bệnh COPD và các kết quả khác được so sánh sau khi thực hiện hiệu chỉnh thống kê. Trên 4.106 người mới sử dụng liệu pháp ba thuốc hít đơn và 29.702 người dùng thuốc dẫn phế quản kép, nguy cơ được điều chỉnh (HR) đợt cấp trung bình hoặc nặng xuất hiện lần đầu tiên với liệu pháp ba thuốc so với thuốc dẫn phế quản kép là 1,08 (KTC 95% 1,00–1,16). Tuy nhiên, nguy cơ đợt kịch phát thấp hơn khi sử dụng BBT ở những bệnh nhân có từ hai đợt cấp trở lên trước đó, được chẩn đoán hen trước đó và có số lượng bạch cầu ái toan trong máu $>300/\text{mm}^3$ (HR = 0,83, 0,86 và 0,89 theo thứ tự). Tỷ lệ tử vong do mọi nguyên nhân tăng 53% với liệu pháp ba thuốc, cũng như viêm phổi nặng (HR 1,50, KTC 95% 1,29–1,75). Các tác giả kết luận rằng trên những bệnh nhân chưa từng dùng ICS, BBT-đ không hiệu quả hơn thuốc dẫn phế quản kép trong việc giảm tỷ lệ mắc đợt cấp (hình 2) [41], ngoại trừ ở những bệnh nhân có nhiều đợt cấp. Liệu pháp BBT-đ nên được bắt đầu chủ yếu ở

những bệnh nhân có nhiều đợt cấp trong khi đối với hầu hết những người khác, thuốc dẫn phế quản kép cũng hiệu quả nhưng tránh được nguy cơ viêm phổi nặng.



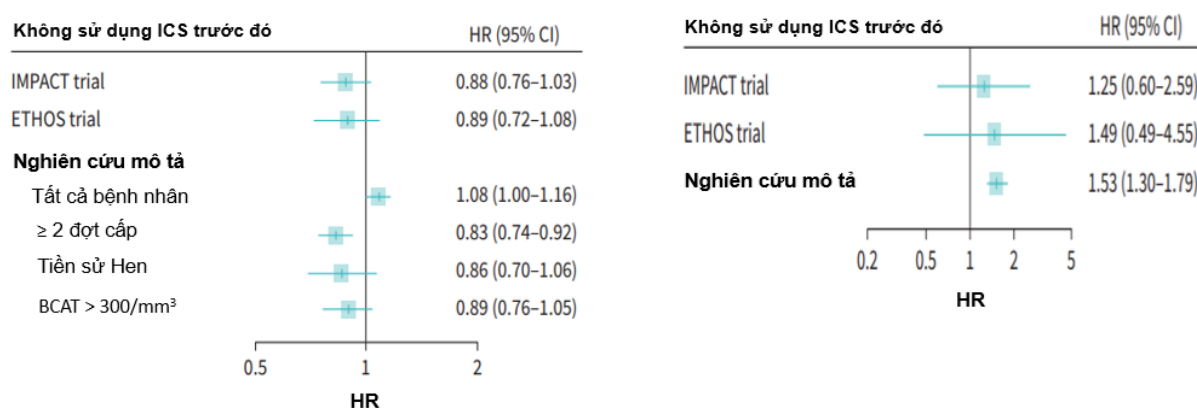
Hình 2. Đường cong Kaplan–Meier cho tỷ lệ tích lũy trong một năm của đợt cấp COPD trung bình hoặc nặng đầu tiên so sánh BBT-đ với thuốc dẫn phế quản kép (LABA/LAMA) trong một ống hít trên bệnh nhân COPD trong 12 tháng sau khi bắt đầu điều trị. (Nguồn trích dẫn: *Samy Suissa et al. Single-Inhaler Triple versus Dual Bronchodilator Therapy in COPD: Real-World Comparative Effectiveness and Safety. International Journal of Chronic Obstructive Pulmonary Disease 2022;17 1975–1986*).

Những hạn chế trong các thiết kế nghiên cứu bộ ba đóng

Một số nghiên cứu được mô tả ở trên cho thấy có kết hợp một giai đoạn chạy thử trước khi phân nhóm ngẫu nhiên vào nghiên cứu điều trị nhằm thu hẹp khoảng cách giữa việc ngừng dùng thuốc thông thường và bắt đầu điều trị trong nghiên cứu. Có ý kiến cho rằng bắt đầu điều trị trong nghiên cứu như vậy có thể gây ra sự thiên vị về loại thuốc/nhóm được sử dụng vì bệnh nhân đáp ứng với phương pháp điều trị đó có nhiều khả năng được chọn ngẫu nhiên nhiều hơn những người không đáp ứng hoặc sẽ có tình trạng xấu đi sau khi ngừng thuốc của các phương pháp điều trị khác [42]. Một số thử nghiệm lâm sàng liệu pháp ba thuốc được thực hiện và công bố ban đầu là điều trị LAMA nhấn mở, yêu cầu bệnh nhân sử dụng ICS hoặc LABA/ICS trước khi tham gia thử nghiệm phải ngừng điều trị đó. Trong thực hành lâm sàng, khuyến cáo ngừng ICS một cách có kiểm soát cần đảm bảo thuốc dẫn phế quản tối đa do vậy việc ngừng ICS có thể làm tăng nguy cơ đợt cấp trên những bệnh nhân đã điều trị trước đó trong giai đoạn chuẩn bị vào nghiên cứu. Các nghiên cứu trên bệnh nhân đang sử dụng ICS/LABA [24] hoặc LABA/LAMA [37] trong giai đoạn theo dõi kết quả nghiên cứu có thể hưởng lợi về hiệu quả cộng thêm do được theo dõi và đánh giá chặt chẽ hơn.

Trong khi các thử nghiệm IMPACT, TRIBUTE và ETHOS cho thấy có mức giảm đáng kể tổng thể về tình trạng đợt cấp và tỷ lệ tử vong khi so sánh BBT-đ (ICS/LABA/LAMA) với thuốc dẫn phế quản kép (LABA/LAMA) nhưng mức giảm này bị ảnh hưởng bởi tác động của từ việc ngừng sử dụng ICS trước đó tại thời điểm chia

nhóm ngẫu nhiên. Cách chính xác nhất để loại bỏ tác động này là chỉ thu tuyển những bệnh nhân chưa từng dùng ICS (ICS-naïve) vào nghiên cứu trước khi phân nhóm ngẫu nhiên. Điều này có thể là một thách thức nhưng sẽ cho ra ước tính khách quan về hiệu quả. Phân tích theo phân nhóm (subgroup) cho thấy bệnh nhân chưa từng dùng ICS trong các thử nghiệm trên có con số cao đáng kể là hơn 3.000 trong IMPACT và 1.700 trong ETHOS, cho thấy nguy cơ đợt kịch phát với liệu pháp ba thuốc (ICS/LABA/LAMA) trong một ống hít đơn không khác biệt đáng kể so với thuốc dẫn phế quản kép (LAMA-LABA). Nghiên cứu quan sát đời thực quy mô lớn về cùng câu hỏi này được thực hiện ở những bệnh nhân COPD chưa từng dùng ICS trong giai đoạn đầu mắc bệnh như trình bày ở trên [41] đã nhận thấy giảm đáng kể nguy cơ đợt cấp với liệu pháp ba thuốc chỉ ở những người có hai đợt cấp trở lên trước khi điều trị. Trong tất cả các nghiên cứu, tỷ lệ tử vong không giảm khi điều trị ba thuốc ở những bệnh nhân chưa từng dùng ICS [30] (hình 3).



Hình 3. Tỷ số nguy cơ (HR) của đợt cấp COPD vừa hoặc nặng (hình trái), tỷ số nguy cơ tử vong (HR) do mọi nguyên nhân (hình phải) so sánh liệu pháp ba thuốc hít đơn với thuốc dẫn phế quản kép hít đơn ở bệnh nhân COPD trong năm đầu tiên sau khi bắt đầu điều trị trên những bệnh nhân không dùng corticosteroid dạng hít (ICS) trước đó từ nghiên cứu IMPACT, ETHOS và từ một nghiên cứu đời thực. (Nguồn trích dẫn: *Suissa S. Triple therapy in COPD: understanding the data. ERJ Open Res 2023; 9: 00615-2022*).

Đánh giá từ các phân tích gộp và tổng quan hệ thống

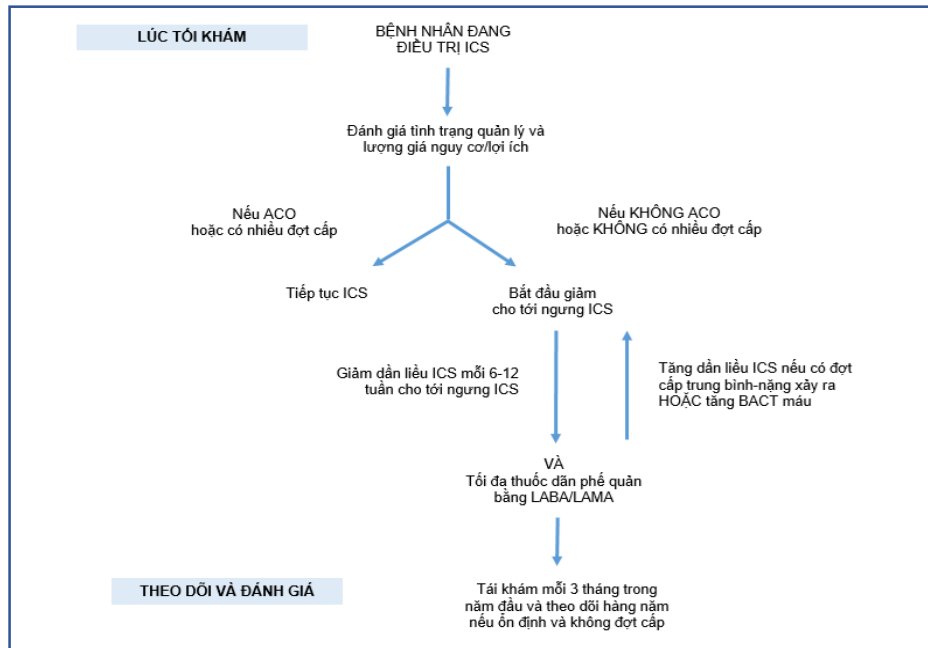
Một phân tích gộp so sánh BBT, BĐT và ĐT (năm 2018) [43] đã thực hiện so sánh tác động của liệu pháp phối hợp ba thuốc (ICS/LABA/LAMA) so với liệu pháp phối hợp LABA/LAMA hoặc liệu pháp điều trị kéo dài đơn lẻ thuốc dẫn phế quản trong COPD. Sự kết hợp ICS/LABA/LAMA làm giảm nguy cơ đợt cấp (RR 0,70, KTC 95% 0,53–0,94) và cải thiện FEV₁ đáy (chênh lệch trung bình tính bằng mL +37,94, KTC 95% 18,83–53,89) so với LABA /LAMA. Hiệu quả làm giảm đợt cấp của liệu pháp phối hợp ba thuốc so với liệu pháp kết hợp LABA/LAMA cao hơn ở những bệnh nhân có số lượng bạch cầu ái toan trong máu $\geq 300/\text{mm}^3$ (RR 0,57, KTC 95% 0,48–0,68). Các tác giả kết luận những người vẫn có các đợt kịch phát và có số lượng bạch cầu ái toan trong máu $\geq 300/\text{mm}^3$ có thể được hưởng lợi từ liệu pháp kết hợp ICS/LABA/LAMA. Trong một phân tích gộp khác (năm 2020) [44] các tác giả nhận thấy những bệnh nhân COPD than phiền về khó thở và/hoặc không dung nạp khi gắng

sức, liệu pháp ba thuốc không tốt hơn điều trị duy trì bằng thuốc dẫn phế quản tác dụng kéo dài, ngoại trừ ở những bệnh nhân có tiền sử một hoặc nhiều đợt kịch phát trong năm qua, trên những trường hợp này lợi ích của việc giảm đợt cấp COPD vượt trội hơn nguy cơ viêm phổi gia tăng.

Một phân tích gộp các nghiên cứu RCT BBT-đ gần đây (năm 2022) [45] phân tích hiệu quả của BBT so với kết hợp thuốc dẫn phế quản LABA/LAMA trong 52 tuần đã có những kết luận rằng sử dụng BBT-đ có thể giảm tỷ lệ tử vong 31% so với những bệnh nhân sử dụng BBT LABA/LAMA. Ngoài ra, liệu pháp BBT cũng có thể làm giảm tỷ lệ đợt cấp COPD trung bình hoặc nặng, thấp hơn lần lượt là 24% và 16% so với LABA/LAMA và ICS/LABA. Hơn nữa, liệu pháp ICS/LABA/LAMA cũng liên quan đến cải thiện chức năng phổi và chất lượng cuộc sống tốt hơn so với liệu pháp kép LABA/LAMA hoặc ICS/LABA. Tuy nhiên viêm phổi được phát hiện nhiều hơn ở BBT so với liệu pháp kép BBT LABA/LAMA.

Nhìn từ các phân tích gộp cho tới nay cho thấy các nghiên cứu RCT khi đưa vào phân tích thiếu đồng nhất về dụng cụ hít, tiêu chuẩn giá trị FEV₁ đầu vào và không thống nhất đánh giá hiệu quả trên biến số bạch cầu ái toan [45]. So với liệu pháp ba thuốc mở, liệu pháp ba thuốc đóng đường như cải thiện chức năng phổi ở bệnh nhân COPD từ trung bình đến nặng, đặc biệt là FEV₁. Liệu pháp ba thuốc trong một ống hít có thể là một lựa chọn khả thi và đơn giản hóa cho bệnh nhân mắc COPD từ trung bình đến nặng [46]. Tuy nhiên, kết luận này cần được xác nhận thêm bằng các thử nghiệm ngẫu nhiên có đối chứng trong tương lai với cách chọn mẫu ít tạo ra sai lệch (bias) chọn mẫu nhất có thể [47]. Cần có các nghiên cứu sâu hơn để xác định rõ hơn những bệnh nhân có khả năng có lợi cao hơn với liệu pháp ba thuốc và những bệnh nhân ít đáp ứng hơn với ICS do tính không đồng nhất của COPD. Dựa trên bằng chứng hiện tại, liệu pháp ba thuốc nên được xem xét ở những bệnh nhân có các cơn kịch phát thường xuyên hoặc nặng, đã được điều trị kết hợp “ba thuốc mở” hoặc LABA/ICS hoặc LAMA/LABA hoặc điều trị bằng thuốc dẫn phế quản đơn, hoặc có tiền sử hen hoặc số lượng bạch cầu ái toan trong máu ≥ 300 tế bào/mm³. Nên đánh giá đáp ứng lâm sàng và các tác dụng phụ tiềm ẩn sau khi điều chỉnh và dùng ICS kịp thời nếu có tác dụng phụ (chẳng hạn như viêm phổi) để đạt được cách kiểm soát tối ưu và giảm thiểu tác dụng phụ của điều trị bằng thuốc.

KHUYẾN CÁO THỰC HÀNH



Hình 4. Lưu đồ đề xuất để rút ICS (Nguồn trích dẫn: *Kaplan AG et al. Applying the wisdom of stepping down inhaled corticosteroids in patients with COPD: a proposed algorithm for clinical practice. Int J Chron Obstruct Pulmon Dis. 2015;10:2535–2548. Có chỉnh sửa*)

Lộ trình tiếp cận điều trị BBT cần thực hiện các đánh giá và cân nhắc thận trọng và chỉ khi đã xác định là không đáp ứng tốt với BDT (LABA/LAMA hoặc ICS/LABA) và nhất là các yếu tố tác động không do thuốc đã được loại trừ (cách sử dụng thuốc đúng, còn hút thuốc lá hay còn phơi nhiễm khói bụi) và triệu chứng cần được kiểm soát tối đa với thuốc dẫn phế quản ngắn khi cần. Trong một bài báo gần đây, Lowie E.G.W. Vanfleteren và cs [48] nhấn mạnh về chỉ định BBT, với những điểm chính như sau:

- Mặc dù phần lớn bằng chứng mạnh mẽ nhất về BBT dựa trên kết quả làm giảm đợt cấp nhưng, ở từng bệnh nhân, việc mong muốn thay đổi điều trị thường dựa trên các triệu chứng. Bệnh nhân thường quan tâm tới triệu chứng hơn là quan tâm tới đợt cấp và do vậy thuốc cải thiện tốt triệu chứng sẽ dễ được tuân thủ thực hiện hơn. Thật vậy, nghiên cứu SPIROMICS cho thấy bệnh nhân COPD GOLD giai đoạn 1 và 2, tỷ lệ sử dụng ICS và thuốc dẫn phế quản là 22% và 39% ở những người có triệu chứng thấp [49]. Phân tích đời thực (real-life analysis) đã chỉ ra rằng 32% tổng số bệnh nhân được chẩn đoán COPD ở cơ sở chăm sóc ban đầu đã lên thang tới BBT chỉ trong vòng 1 năm kể từ khi chẩn đoán [50]. Điều trị với BBT sẽ gần như luôn được thử “ex juvantibus” (suy luận từ cải thiện triệu chứng) ở mọi bệnh nhân ngay cả khi không có nguy cơ đợt cấp, những người vẫn có triệu chứng nặng khi điều trị LAMA, LABA/LAMA hoặc ICS/LABA. Trong trường hợp này, nên giảm bậc điều trị nếu sau 1-3 tháng bệnh nhân không báo cáo có cải thiện các triệu chứng.

- Về chỉ định BBT trên bệnh nhân bị suy giảm chức năng phổi nhanh, các nghiên cứu lớn trước đây đã chỉ ra rằng rõ ràng chỉ riêng ICS không làm thay đổi sự suy giảm chức năng phổi ở bệnh nhân COPD [51-54]. Tuy nhiên, ngày càng có nhiều tài liệu

gần đây ủng hộ vai trò của ICS kết hợp với thuốc dẫn phế quản và cho thấy tác động lên sự suy giảm chức năng phổi. Trong một phân tích hậu kiểm của nghiên cứu UPLIFT [55], người ta thấy có mức giảm khiêm tốn về tình trạng suy giảm chức năng phổi ở những bệnh nhân dùng LAMA (nhưng lưu ý rằng có một tỷ lệ cao, 61,4%, các đối tượng được dùng ICS khi đưa vào nghiên cứu [56]. Trong một phân tích hậu kiểm từ nghiên cứu TORCH [51], ICS kết hợp với LABA đã chứng minh được là làm chậm quá trình suy giảm chức năng phổi. Tác dụng của ICS/LABA đã được xác nhận trong một nghiên cứu tiến cứu dài hạn quy mô lớn gần đây được thực hiện ở những bệnh nhân COPD mức độ trung bình có nguy cơ tim mạch tăng cao. Thật vậy, ngay cả khi nghiên cứu thất bại trong việc cho thấy tác động đáng kể đến khả năng sống sót (kết cục nghiên cứu chính), nó cũng đã chứng minh sự giảm sự suy giảm chức năng phổi mà không làm tăng viêm phổi ở những bệnh nhân được điều trị bằng ICS/LABA so với những bệnh nhân chỉ điều trị bằng LABA [57-59]. Ngoài ra, nghiên cứu WISDOM cho thấy không có sự gia tăng nguy cơ đợt cấp nhưng có sự suy giảm đáng kể chức năng phổi khi ngừng ICS ở bệnh nhân COPD được điều trị bằng BBT ICS/LABA/LAMA [29].

Trong một phân tích hậu kiểm (post hoc) của nghiên cứu FULFILL, chỉ 25% số người dùng FF/UMEC/VI so với 56% số người dùng budesonide/formoterol (BUD/FOR), bị suy giảm chức năng phổi >100 mL có ý nghĩa lâm sàng trong thời gian nghiên cứu 26 tuần, cho thấy rằng liệu pháp bộ ba FF/UMEC/VI có thể làm giảm đáng kể nguy cơ diễn biến xấu đi quan trọng về mặt lâm sàng so với BUD/FOR hai lần mỗi ngày với thời gian dài hơn gấp 5 lần mà không bị xấu đi [60]. Cuối cùng, có vẻ như sự suy giảm nhanh chóng chức năng phổi đặc biệt xảy ra ở những bệnh nhân COPD bị bệnh hen khởi phát muộn tự khai [61]. Dựa trên các bằng chứng trên cho thấy nên xem xét điều trị BBT cho bệnh nhân COPD có biểu hiện suy giảm chức năng phổi đáng kể.

- Các nghiên cứu ủng hộ liệu pháp ba thuốc đều bao gồm các bệnh nhân COPD có tiền sử hen [24,25,27,33,36,62]. Chúng tôi tin rằng tất cả các bệnh nhân COPD có triệu chứng hen với tiền sử và/hoặc hiện đang được xem là hen, hoặc có các đặc điểm đặc trưng cho sự hiện diện của hen [63], nên được xem xét điều trị ba thuốc nếu không được kiểm soát thỏa đáng bằng LABA/ICS và trong mọi trường hợp không nên điều trị bằng thuốc dẫn phế quản tác dụng kéo dài mà không có ICS. Trong một số trường hợp riêng lẻ, thậm chí có thể tăng liều ICS cao hơn liều thường được sử dụng trong COPD.

- Cũng liên quan đến bệnh nhân hen, tài liệu GINA 2018 khuyến cáo bổ sung tiotropium cho bệnh nhân hen bị hạn chế luồng khí ngay cả khi điều trị bằng kết hợp ICS/LABA [64]. Không có nghiên cứu nào trong số các nghiên cứu BBT trong một dụng cụ hít bao gồm tiotropium. Tuy nhiên, Vestbo và cs [25] cho thấy sự tương đương giữa BDP/FF/G (ICS/LAB/LAMA) và tiotropium (LAMA) cộng với BDP/FF (ICS/LABA) trong một ống hít riêng biệt ở bệnh nhân COPD, do đó có lý khi dự đoán rằng sự kết hợp ba thuốc trong một ống hít duy nhất nên được chỉ định sử dụng duy

trì ở những bệnh nhân hen có triệu chứng bị hạn chế luồng khí kéo dài cần bổ sung LAMA. Các nghiên cứu RCT BBT trong bệnh hen nặng đang được tiến hành và sẽ sớm công bố có kết quả (thí dụ nghiên cứu TRIGGER, mã định danh của ClinicTrials.gov: NCT02676089).

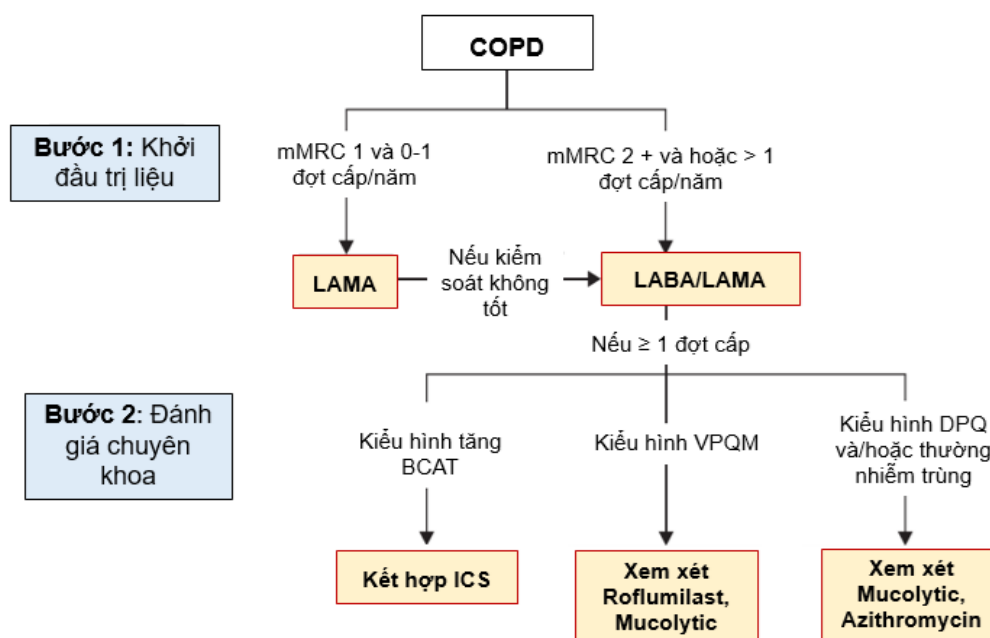
- Cho đến nay, hầu hết các bằng chứng được thu thập về BBT trong một ống hít duy nhất trên những bệnh nhân bị hạn chế luồng khí từ trung bình đến rất nặng và có nguy cơ đợt cấp được gợi ý bởi ít nhất một (không phải hai) đợt cấp trung bình mỗi năm khi đang sử dụng LAMA, LABA/LAMA hoặc ICS/LABA. Vì vậy, chúng tôi tin rằng các tiêu chí này nên được sử dụng một cách tự tin trong thực hành lâm sàng, có thể giới hạn ở một thay vì hai đợt cấp trong năm trước như một yếu tố nguy cơ cho các đợt cấp trong tương lai được sử dụng để chỉ định liệu pháp ba thuốc thông thường [26]. Thật vậy, các nghiên cứu đoàn hệ lớn cho thấy rằng những bệnh nhân có một đợt cấp so với không có đợt cấp trong năm trước có nguy cơ bị đợt cấp tăng hơn gấp đôi trong năm tiếp theo [65,66]. Thêm một nghiên cứu gần đây nhất về liệu pháp ba thuốc (nghiên cứu KRONOS) đã chứng minh có hiệu quả trong việc giảm đợt cấp ngay cả ở những bệnh nhân có triệu chứng nhưng không có tiền sử đợt cấp như tiêu chí đưa vào (70% bệnh nhân không có đợt cấp trong năm trước) [62]. Cần có thêm các công cụ để dự đoán nguy cơ đợt cấp và đáp ứng điều trị, cũng như thiết lập tỷ lệ rủi ro/lợi ích. Số lượng bạch cầu ái toan có thể giúp đáp ứng nhu cầu này [67]. Khái niệm này đã được áp dụng trong bản cập nhật 2018 của tài liệu GOLD, tài liệu này cũng đã đưa ra tiêu chí 100–300 bạch cầu ái toan máu/mm³ để xem xét ICS và >300/mm³ để khuyến cáo kết hợp ICS [68].

- Ngay cả khi không có bất kỳ bằng chứng nào, giống như ý kiến chuyên gia xuất phát từ thực hành lâm sàng, chúng tôi tin rằng có hai tình trạng khác mà liệu pháp ba thuốc có thể được coi là lựa chọn đầu tiên chứ không phải là bước nâng bậc. Đầu tiên, ở bệnh nhân xuất viện sau đợt cấp COPD nặng và là bệnh nhân được chẩn đoán COPD lần đầu tiên do đợt cấp nặng. Những bệnh nhân này thường có nguy cơ tái nhập viện cao, đặc biệt là trong khoảng thời gian tháng đầu tiên [69,70]. Những trường hợp như vậy có thể được áp dụng liệu pháp BBT duy trì ít nhất trong 1-3 tháng đầu và sau đó được xem xét giảm dần bậc điều trị. Thứ hai, ở những bệnh nhân đến khám lần đầu tiên và được chẩn đoán tắc nghẽn đường thở nặng (EFV₁ <50%), có triệu chứng, thường xuyên có các đợt cấp trung bình (≥2) hoặc nặng (≥1 nhập viện) trong năm trước đó và có tăng bạch cầu ái toan máu (>300 tế bào/mm³), tức là bệnh nhân có nguy cơ cao bị đợt cấp tái phát và/hoặc nhập viện [69,71-73]. Và nên điều trị duy trì bằng BBT ít nhất trong 3 tháng đầu và sau đó xem xét giảm bậc.

Do còn thiếu bằng chứng cho tới hiện tại, Lowie E.G.W. Vanfleteren [48] đã đề nghị những bệnh nhân không nên chỉ định BBT do còn chưa có bằng chứng: i) Bệnh ít triệu chứng và không nhiều đợt cấp; ii) Bệnh nhân hút thuốc lá, có triệu chứng nhưng không tắc nghẽn cố định; iii) Không nên chỉ định BBT với tiêu chí giảm tỷ lệ tử vong trên bệnh nhân COPD nói chung; iv) Không nên chỉ định BBT duy trì trên những bệnh nhân không có nhiều đợt cấp trong năm trước; v) Trừ trường hợp đặc biệt (tiền sử hen

nặng, không đáp ứng với trị liệu dẫn phế quản hiện tại) không nên chỉ định BBT cho những bệnh nhân có bạch cầu ái toan $<100/\text{mm}^3$; vi) Bệnh nhân có nguy cơ nhiễm trùng cao, nhất là viêm phổi, dẫn phế quản, lao và kể cả lao do NTM [68]. Nếu có chỉ định bắt buộc ICS thì việc theo dõi chặt chẽ là rất cần thiết; vii) Bệnh nhân nhiễm HIV đang sử dụng thuốc kháng vi-rút. Nếu thực sự cần thiết, nhưng phải theo dõi cẩn thận liều lượng thuốc hoặc thời gian dùng thuốc và chỉ nên chỉ định ICS beclomethasone dipropionate [74]; viii) Những bệnh nhân có nhiều bệnh đồng mắc, đặc biệt là rối loạn nhịp tim nặng, suy tim nặng và/hoặc bệnh tim thiếu máu cục bộ, đột quy, cơn thiếu máu cục bộ thoáng qua, v.v., kết hợp thuốc dẫn phế quản hoặc BBT cần đánh giá thận trọng giữa tính an toàn/hiệu quả của trị liệu.

Trên tất cả các khuyến cáo mang tính phân tích từ bằng chứng kể trên, một phác đồ trị liệu phù hợp, không chỉ ở Việt Nam, còn cần lưu ý tới khả năng có được thuốc điều trị, tính tiện lợi của trị liệu và tập quán hay thói quen sử dụng thuốc của người bệnh.



Hình 5. Lưu đồ điều trị hai bước trong điều trị COPD (Nguồn trích dẫn: Miravittles M, Anzueto A. A new two-step algorithm for the treatment of COPD. *Eur Respir J* 2017;49:2).

Xác định bệnh nhân phù hợp với BBT

Sử dụng ICS lâu dài có liên quan đến việc tăng nguy cơ viêm phổi và các tác dụng phụ tiềm ẩn khác [23], do đó cần xác định cẩn thận những bệnh nhân có thể được hưởng lợi nhiều nhất từ liệu pháp ba thuốc, đồng thời cân nhắc cân bằng giữa rủi ro/lợi ích. Bệnh nhân có nguy cơ bị đợt cấp khác nhau về kiểu hình bệnh và cách đáp ứng với điều trị. Nghiên cứu INSPIRE đã chứng minh rằng những bệnh nhân dùng ICS/LABA ít gặp phải các cơn cấp cần điều trị bằng corticosteroid toàn thân hơn so với những bệnh nhân dùng đơn trị liệu LAMA [5] và đơn trị liệu LABA [75]. BBT nên được sử dụng ở những bệnh nhân có nguy cơ cao bị chong lóp hen-COPD [76]. Liệu

pháp ba thuốc cũng có thể là một lựa chọn cho bệnh nhân có đợt cấp và khí thũng, hoặc đợt cấp và viêm phế quản mạn tính [76]. Miravittles và Anzueto đề xuất lưu đồ để quản lý những bệnh nhân tiếp tục bị đợt cấp mặc dù đã điều trị bằng thuốc dẫn phế quản kép và khuyến nghị điều trị bổ sung theo kiểu hình hoặc đặc điểm có thể điều trị được (**Hình 5**). Trong lưu đồ đề xuất, những bệnh nhân được khuyến nghị điều trị bộ ba là những người có nhiều đợt cấp và bạch cầu ái toan trong máu tăng cao.

Xuống thang từ BBT xuống BDT dẫn phế quản kết hợp LABA/LAMA

Mặc dù điều trị bằng liệu pháp ba thuốc ICS/LABA/LAMA bệnh nhân vẫn có thể gặp phải các đợt cấp thường xuyên GOLD khuyến cáo giảm bậc điều trị từ liệu pháp ba thuốc sang dẫn phế quản kép (LABA/LAMA) nếu không thấy lợi ích của ICS. Tuy nhiên, tài liệu GOLD không cung cấp hướng dẫn về cách ngừng sử dụng ICS và chuyển đổi phương pháp điều trị trong thực hành lâm sàng và thừa nhận rằng còn thiếu dữ liệu trong lĩnh vực này [77]. Có bằng chứng cho thấy ICS có thể được rút khỏi ICS/LABA ở những bệnh nhân có nguy cơ đợt cấp thấp, miễn là họ đang được dùng thuốc dẫn phế quản tác dụng kéo dài hiệu quả [78]. Nghiên cứu INSTEAD đã đánh giá tác động của việc chuyển từ SFC 50/500 μ g (ICS/LABA) BID sang đơn trị liệu bằng indacaterol (LABA)150 μ g QD ở những bệnh nhân không có cơn cấp trong năm trước, những người đang được điều trị bằng SFC 50/500 μ g BID trong ≥ 3 tháng trước khi sàng lọc [78] cho thấy không có sự khác biệt đáng kể về chức năng phổi, khó thở, tình trạng sức khỏe, sử dụng thuốc cải thiện triệu chứng hoặc nguy cơ cơn cấp giữa việc chuyển sang đơn trị liệu bằng indacaterol hoặc tiếp tục điều trị bằng SFC. Ở những bệnh nhân COPD nặng hơn, bằng chứng cho thấy rằng ICS có thể được rút khỏi liệu pháp ba thuốc nếu có liệu pháp dẫn phế quản kép đầy đủ. Nghiên cứu WISDOM đánh giá việc ngừng từng bước trong 12 tuần ICS với đợt cấp trên bệnh nhân COPD nặng tới rất nặng và có ≥ 1 đợt cấp trong năm trước [29] đang được điều trị bằng SFC 50/500 μ g BID cộng với tiotropium 18 μ g QD. Kết quả nghiên cứu cho thấy nguy cơ đợt cấp mức độ trung bình hoặc nặng là tương tự nhau ở những bệnh nhân đã ngừng ICS so với những bệnh nhân tiếp tục điều trị bằng ICS. Có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê về FEV₁ sau khi ngừng ICS với tiếp tục điều trị ICS [29].

Cũng đánh giá việc ngưng ICS, nghiên cứu SUNSET đánh giá việc ngưng ICS trên bệnh nhân COPD không nhiều đợt cấp đang điều trị [79] indacaterol/glycopyrronium (LABA/LAMA) (110/50mg QD) hoặc tiếp tục điều trị ba thuốc phối hợp salmeterol/fluticasone propionate (ICS/LABA) 50/500 μ g BID cộng với tiotropium 18mg QD cho thấy việc ngưng ICS chuyển sang indacaterol/glycopyrronium dẫn đến giảm nhẹ chức năng phổi nhưng không cho thấy có sự khác biệt về mức độ đợt cấp. Nguy cơ đợt cấp tăng lên ở bệnh nhân có ≥ 300 bạch cầu ái toan/mm³ khi vào nghiên cứu gợi ý rằng những bệnh nhân này có khả năng được hưởng lợi từ BBT.

Hiện tại, GOLD không đưa ra bất kỳ khuyến cáo nào về phương pháp ngừng ICS ở bệnh nhân COPD và không có nghiên cứu nào so sánh trực tiếp việc ngừng ICS đột ngột với việc giảm từng bước. Tuy nhiên, việc ngừng sử dụng ICS từng bước, chẳng hạn như đã được tiến hành trong nghiên cứu WISDOM, có thể giảm thiểu nguy cơ tiềm ẩn tác dụng ngược của steroid, điều thường xảy ra sau khi ngừng đột ngột liệu pháp corticosteroid toàn thân kéo dài [80]. Mặc dù vậy, trong nghiên cứu INSTEAD, trong đó ngừng ICS ngay lập tức ở những bệnh nhân có nguy cơ đợt cấp thấp, không có sự khác biệt về chức năng phổi, triệu chứng, tình trạng sức khỏe và tình trạng đợt cấp giữa nhóm ngừng và nhóm tiếp tục ICS [78]. **Hình 4** trình bày sơ đồ quy trình rút ICS do Kaplan và cs đề xuất, tuy nhiên, các tác giả khuyến cáo rằng việc xem xét sử dụng lại ICS khi có tăng bạch cầu ái toan trong máu trong quá trình ngừng thuốc từng bước là không có bằng chứng ủng hộ từ các nghiên cứu [81]. Trong thực tế, nhiều bác sĩ lâm sàng không muốn ngừng điều trị một khi đã bắt đầu điều trị, ngay cả khi bệnh nhân đã ổn định, vì các đợt cấp không dễ dàng dự đoán được và đợt cấp tiếp theo có thể được cho là do thay đổi điều trị. Liệu có thể thiết lập văn hóa điều trị từng bậc lên xuống ở bệnh nhân COPD hay không, với kết quả được phản ánh từ kết quả của các nghiên cứu hiện tại đây còn là một câu hỏi chưa có câu trả lời.

Trên những bệnh nhân có nhiều đợt cấp khi đang sử dụng LABA/LAMA có thể được hưởng lợi từ việc điều trị bổ sung bằng phosphodiesterase-4 (PDE4) hoặc macrolide thay vì ICS [23]. Điều này cho thấy rằng việc phân tích kiểu hình COPD là rất cần thiết trong quyết định điều trị.

KẾT LUẬN

Gần đây (năm 2023), 21 chuyên gia hô hấp được mời từ 10 quốc gia trên toàn cầu, từ những nơi đã triển khai điều trị BBT trong COPD, tham gia vào một cuộc phỏng vấn trên 31 câu hỏi có liên quan tới COPD (còn gọi là Delphi Consensus) [82]. Các phản hồi được xem là đồng thuận với ngưỡng là 75% số người tham gia. Delphi Consensus đã đạt được sự đồng thuận về nhiều khái niệm chính liên quan đến việc sử dụng liệu pháp ba thuốc trong COPD như giảm nguy cơ đợt cấp của COPD, lợi ích của việc tối ưu hóa sớm ở những bệnh nhân thích hợp, nguy cơ viêm phổi có liên quan, cũng như lợi ích về tử vong. Điều này cho thấy sự chắc chắn của dữ liệu lâm sàng về liệu pháp bộ ba ở những khía cạnh này và tính nhất quán được thấy trong kinh nghiệm lâm sàng. Nhìn chung, có vẻ như BBT đóng đang nhanh chóng trở thành một phương thức điều trị quan trọng để điều trị bệnh nhân mắc COPD vì nó làm giảm tỷ lệ đợt cấp, cải thiện tỷ lệ tử vong do mọi nguyên nhân và có khả năng cải thiện sự tuân thủ điều trị. Nhiều kết quả của Delphi Consensus phù hợp với bản cập nhật báo cáo GOLD 2023 gần đây, mặc dù hội thảo này được thực hiện trước khi phát hành tài liệu GOLD 2023. Cần có những nghiên cứu sâu hơn để giải quyết các câu hỏi chưa đạt được sự đồng thuận trong hội thảo trên nhưng có tầm quan trọng không kém về mặt lâm sàng để đưa ra quyết định phù hợp trong việc quản lý bệnh nhân mắc COPD. Những câu hỏi liên quan tới điều trị BBT đạt được sự đồng thuận trong Delphi Consensus bao gồm: i) Có cho rằng tiền sử đợt cấp ở bệnh nhân COPD là yếu tố dự

đoán quan trọng cho xuất hiện đợt cấp trong tương lai và do vậy có thể làm yếu tố xác định người bệnh có lợi khi điều trị BBT ? (100%), ii) Có đồng ý BBT đóng được bắt đầu trong 30 ngày sau xuất viện vì đợt cấp sẽ làm giảm chi phí và giảm đợt cấp trong tương lai không nếu so với trì hoãn >30 ngày ? (86%), iii) Có cho rằng BBT đóng có thể được xem xét trên bệnh nhân COPD có tăng BCAT máu không ? (95%), iv) Có đồng ý rằng những bệnh nhân có nhiều đợt cấp trong năm trước sẽ có lợi nhất nếu được chỉ định sớm BBT đóng so với thuốc dẫn phế quản không ? (100%), v) Có đồng ý rằng nguy cơ viêm phổi là tương tự khi sử dụng BBT đóng so với BBT mở ? (81%), vii) Có đồng ý rằng nguy cơ viêm phổi phụ thuộc liều ICS ? (81%).

Nếu nhìn từ bản chất bệnh học của COPD, quyết định kê đơn liệu pháp ba thuốc nên xem xét kiểu hình của bệnh nhân, cân bằng mức độ lợi ích và tăng nguy cơ tác dụng phụ. Nghiên cứu trong tương lai về kiểu hình cụ thể của bệnh nhân có thể hỗ trợ các quyết định điều trị còn cần có các thử nghiệm lâm sàng được thiết kế tốt và mạnh hơn.

Tác giả bài viết không có xung đột lợi ích cần khai báo.

Tài liệu tham khảo

1. Vogelmeier CF, Criner GJ, Martinez FJ, Anzueto A, Barnes PJ, Bourbeau J, et al. Global Strategy for the Diagnosis, Management, and Prevention of Chronic Obstructive Lung Disease 2017 Report: GOLD Executive Summary. *Arch Bronconeumol.* 2017;53(3):128–149.
2. Szafranski W, Cukier A, Ramirez A, Menga G, Sansores R, Nahabedian S, et al. Efficacy and safety of budesonide/formoterol in the management of chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J.* 2003;21(1):74–81.
3. Calverley PM, Boonsawat W, Cseke Z, Zhong N, Peterson S, Olsson H. Maintenance therapy with budesonide and formoterol in chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J.* 2003;22(6):912–919.
4. Calverley PM, Anderson JA, Celli B, Ferguson GT, Jenkins C, Jones PW, et al. Salmeterol and fluticasone propionate and survival in chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med.* 2007;356(8):775–789
5. Wedzicha JA, Calverley PM, Seemungal TA, Hagan G, Ansari Z, Stockley RA, et al. The prevention of chronic obstructive pulmonary disease exacerbations by salmeterol/fluticasone propionate or tiotropium bromide. *Am J Respir Crit Care Med.* 2008;177(1):19–26.
6. Crim C, Calverley PM, Anderson JA, Celli B, Ferguson GT, Jenkins C, et al. Pneumonia risk in COPD patients receiving inhaled corticosteroids alone or in combination: TORCH study results. *Eur Respir J.* 2009;34(3):641–647.
7. Yawn BP, Li Y, Tian H, Zhang J, Arcona S, Kahler KH. Inhaled corticosteroid use in patients with chronic obstructive pulmonary disease and the risk of pneumonia: a retrospective claims data analysis. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis.* 2013;8:295–304. 9
8. Suissa S, Patenaude V, Lapi F, Ernst P. Inhaled corticosteroids in COPD and the risk of serious pneumonia. *Thorax* 2013;68(11): 1029–1036
9. Wilkie M, Finch S, Schembri S. Inhaled corticosteroids for chronic obstructive pulmonary disease – The shifting treatment paradigm. *COPD* 2015;12(5):582–590
10. Vestbo J, Vogelmeier C, Small M, Higgins V. Understanding the GOLD 2011 Strategy as applied to a real-world COPD population. *Respir Med.* 2014;108(5):729–736.

11. Price D, West D, Brusselle G, Gruffydd-Jones K, Jones R, Miravittles M, et al. Management of COPD in the UK primary-care setting: an analysis of real-life prescribing patterns. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2014;9:889–905
12. Paul D. Terry, Rajiv Dhand. The 2023 GOLD Report: Updated Guidelines for Inhaled Pharmacological Therapy in Patients with Stable COPD. *Pulm Ther*. 2023 Sep; 9(3): 345–357
13. Aaron SD, Vandemheen KL, Fergusson D, Maltais F, Bourbeau J, Goldstein R, et al. Tiotropium in combination with placebo, salmeterol, or fluticasone-salmeterol for treatment of chronic obstructive pulmonary disease: a randomized trial. *Ann Intern Med*. 2007;146(8):545–555
14. Suissa S, Ernst P, Vandemheen KL, Aaron SD. Methodological issues in therapeutic trials of COPD. *Eur Respir J*. 2008;31(5):927–933.
15. Welte T, Miravittles M, Hernandez P, Eriksson G, Peterson S, Polanowski T, et al. Efficacy and tolerability of budesonide/formoterol added to tiotropium in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 2009;180(8):741–750.
16. Jenkins CR, Celli B, Anderson JA, Ferguson GT, Jones PW, Vestbo J, et al. Seasonality and determinants of moderate and severe COPD exacerbations in the TORCH study. *Eur Respir J*. 2012;39(1):38–45
17. Calverley PM, Eriksson G, Jenkins CR, Anzueto AR, Make BJ, Persson A, et al. Early efficacy of budesonide/formoterol in patients with moderate-to-very-severe COPD. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2017;12:13–25.
18. Frith PA, Thompson PJ, Ratnavadivel R, Chang CL, Bremner P, Day P, et al. Glycopyrronium once-daily significantly improves lung function and health status when combined with salmeterol/fluticasone in patients with COPD: the GLISTEN study-a randomised controlled trial. *Thorax* 2015;70(6):519–527.
19. Short PM, Williamson PA, Elder DH, Lipworth SI, Schembri S, Lipworth BJ. The impact of tiotropium on mortality and exacerbations when added to inhaled corticosteroids and long-acting b2-agonist therapy in COPD. *Chest* 2012;141(1):81
20. Singh D, Brooks J, Hagan G, Cahn A, O'Connor BJ. Superiority of "triple" therapy with salmeterol/fluticasone propionate and tiotropium bromide versus individual components in moderate to severe COPD. *Thorax* 2008;63(7):592–598
21. Hoshino M, Ohtawa J. Effects of adding salmeterol/fluticasone propionate to tiotropium on airway dimensions in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Respirology* 2011;16(1):95–101.
22. Jung KS, Park HY, Park SY, Kim SK, Kim YK, Shim JJ, et al. Comparison of tiotropium plus fluticasone propionate/salmeterol with tiotropium in COPD: a randomized controlled study. *Respir Med*. 2012;106(3):382–389
23. Peter M. A. Calverley, Helgo Magnussen, Marc Miravittles & Jadwiga A. Wedzicha (2017) Triple Therapy in COPD: What We Know and What We Don't. *COPD: Journal of Chronic Obstructive Pulmonary Disease*, 14:6, 648-662
24. Singh D, Papi A, Corradi M, Pavlisova I, Montagna I, Francisco C, et al. Single inhaler triple therapy versus inhaled corticosteroid plus long-acting beta2-agonist therapy for chronic obstructive pulmonary disease (TRILOGY): a double-blind, parallel group, randomised controlled trial. *Lancet* 2016;388(10048):963–973.
25. Vestbo J, Papi A, Corradi M, Blazhko V, Montagna I, Francisco C, et al. Single inhaler extrafine triple therapy versus long-acting muscarinic antagonist therapy for chronic obstructive pulmonary disease (TRINITY): a double-blind, parallel group, randomised controlled trial. *Lancet* 2017;389(10082):1919–1929
26. Fabbri LM, Roversi S, Beghe B. Triple therapy for symptomatic patients with COPD. *Lancet* 2017;389(10082):1864–1865
27. Lipson DA, Barnacle H, Birk R, Brealey N, Locantore N, Lomas DA, et al. FULFIL trial: once-daily triple therapy in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 2017;196(4):438–446
28. Calverley PM. COPD therapy: if two is good, is three better? *Lancet* 2016;388(10048):937–938.

29. Magnussen H, Disse B, Rodriguez-Roisin R, Kirsten A, Watz H, Tetzlaff K, et al. Withdrawal of inhaled glucocorticoids and exacerbations of COPD. *N Engl J Med*. 2014;371(14):1285–1294.
30. Suissa S. Triple therapy in COPD: understanding the data. *ERJ Open Res* 2023; 9: 00615-2022
31. Pascoe SJ, Lipson DA, Locantore N, Barnacle H, Brealey N, Mohindra R, et al. A phase III randomised controlled trial of single-dose triple therapy in COPD: the IMPACT protocol. *Eur Respir J*. 2016;48(2): 320–330
32. ClinicalTrials.gov. NCT02164513. A study comparing the efficacy, safety and tolerability of fixed dose combination (FDC) of FF/UMEC/VI with the FDC of FF/VI and UMEC/VI; administered once-daily via a dry powder inhaler (DPI) in subjects with chronic obstructive pulmonary disease (COPD). Updated November 21, 2016. Available at: <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02164513>.
33. Lipson DA, Barnhart F, Brealey N, et al. Once-daily single-inhaler triple versus dual therapy in patients with COPD. *N Engl J Med* 2018; 378: 1671–1680.
34. Lipson DA, Crim C, Criner GJ, et al. Reduction in all-cause mortality with fluticasone furoate/umeclidinium/ vilanterol in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2020; 201: 1508–1516.
35. Steven Pascoe et al. Blood eosinophils and treatment response with triple and dual combination therapy in chronic obstructive pulmonary disease: analysis of the IMPACT trial. *Lancet Respir Med*. 2019 Sep;7(9):745-756)
36. Papi A, Vestbo J, Fabbri L, et al. Extrafine inhaled triple therapy versus dual bronchodilator therapy in chronic obstructive pulmonary disease (TRIBUTE): a double-blind, parallel group, randomised controlled trial. *Lancet* 2018; 391: 1076–1084.
37. ClinicalTrials.gov. NCT02579850. (TRIBUTE) 2-arm Parallel Group Study of Fixed Combination of CHF 5993 vs Ultibro® in COPD Patients. Updated September 30, 2016. [internet]. Available at <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02579850>.
38. ClinicalTrials.gov. NCT02465567. (ETHOS) Study to Assess the Efficacy and Safety of PT010 Relative to PT003 and PT009 in Subjects With Moderate to Very Severe COPD. [internet]. Updated December 22, 2015. Available at <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02465567>
39. Rabe KF, Martinez FJ, Ferguson GT, et al. Triple inhaled therapy at two glucocorticoid doses in moderate-to-very-severe COPD. *N Engl J Med* 2020; 383: 35–48.
40. Martinez FJ, Rabe KF, Ferguson GT, et al. Reduced all-cause mortality in the ETHOS trial of budesonide/ glycopyrrolate/formoterol for chronic obstructive pulmonary disease. A randomized, double-blind, multicenter, parallel-group study. *Am J Respir Crit Care Med* 2021; 203: 553–564.
41. Suissa S, Dell’Aniello S, Ernst P. Single-inhaler triple versus dual bronchodilator therapy in COPD: real-world comparative effectiveness and safety. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2022; 17: 1975–1986.
42. Suissa S. Run-in bias in randomised trials: the case of COPD medications. *Eur Respir J*. 2017;49(6): pii: 1700361. doi: 10.1183/13993003.00361-2017.
43. Cazzola M, Rogliani P, Calzetta L, et al. Triple therapy versus single and dual long-acting bronchodilator therapy in COPD: a systematic review and meta-analysis. *Eur Respir J* 2018; 52: 1801586
44. Cazzola M, Rogliani P, Calzetta L, et al. Triple therapy versus single and dual long-acting bronchodilator therapy in COPD: a systematic review and meta-analysis. *Eur Respir J* 2018; 52: 1801586
45. Lai, C.-C. et al. The Impact of 52-Week Single Inhaler Device Triple Therapy versus Dual Therapy on the Mortality of COPD Patients: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Life* 2022, 12, 173. <https://doi.org/10.3390/life12020173>
46. Liansheng Zhang et al. Efficacy and Safety of Single Inhaler Triple Therapy Versus Separate Triple Therapy in Chronic Obstructive Pulmonary Disease: A Systematic Review and Meta-analysis. *Research Article* | volume 44, issue 6, P859-873, June 2022
47. Yong-Hua Gao et al. Triple therapy in chronic obstructive pulmonary disease: consideration under new evidence. *Chinese Medical Journal* 2021;134(13)

48. Vanfleteren LEGW, Ullman A, Nordenson A et al. Triple therapy (ICS/LABA/ LAMA) in COPD: thinking out of the box. *ERJ Open Res* 2019; 5: 00185-2018
49. Woodruff PG, Barr RG, Bleecker E, et al. Clinical significance of symptoms in smokers with preserved pulmonary function. *N Engl J Med* 2016; 374: 1811–1821
50. Brusselle G, Price D, Gruffydd-Jones K, et al. The inevitable drift to triple therapy in COPD: an analysis of prescribing pathways in the UK. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2015; 10: 2207–2217
51. Pauwels RA, Lofdahl CG, Laitinen LA, et al. Long-term treatment with inhaled budesonide in persons with mild chronic obstructive pulmonary disease who continue smoking. European Respiratory Society Study on Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *N Engl J Med* 1999; 340: 1948–1953.
52. Vestbo J, Sorensen T, Lange P, et al. Long-term effect of inhaled budesonide in mild and moderate chronic obstructive pulmonary disease: a randomised controlled trial. *Lancet* 1999; 353: 1819–1823.
53. Burge PS, Calverley PM, Jones PW, et al. Randomised, double blind, placebo controlled study of fluticasone propionate in patients with moderate to severe chronic obstructive pulmonary disease: the ISOLDE trial. *BMJ* 2000; 320: 1297–1303.
54. Wise R, Connett J, Weinmann G, et al. Effect of inhaled triamcinolone on the decline in pulmonary function in chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med* 2000; 343: 1902–1909.
55. Tashkin DP, Celli B, Decramer M, et al. Bronchodilator responsiveness in patients with COPD. *Eur Respir J* 2008; 31: 742–750.
56. Decramer M, Celli B, Kesten S, et al. Effect of tiotropium on outcomes in patients with moderate chronic obstructive pulmonary disease (UPLIFT): a prespecified subgroup analysis of a randomised controlled trial. *Lancet* 2009; 374: 1171–1178.
57. Vestbo J, Anderson JA, Brook RD, et al. Fluticasone furoate and vilanterol and survival in chronic obstructive pulmonary disease with heightened cardiovascular risk (SUMMIT): a double-blind randomised controlled trial. *Lancet* 2016; 387: 1817–1826.
58. Calverley PMA, Anderson JA, Brook RD, et al. Fluticasone furoate, vilanterol, and lung function decline in patients with moderate chronic obstructive pulmonary disease and heightened cardiovascular risk. *Am J Respir Crit Care Med* 2018; 197: 47–55.
59. Jørgen Vestbo et al. Effectiveness of Fluticasone Furoate– Vilanterol for COPD in Clinical Practice. *N Engl J Med* 2016;375:1253-60.
60. Naya I, Compton C, Ismaila AS, et al. Preventing clinically important deterioration with single-inhaler triple therapy in COPD. *ERJ Open Res* 2018; 4: 00047-2018.
61. Lange P, Colak Y, Ingebrigtsen TS, et al. Long-term prognosis of asthma, chronic obstructive pulmonary disease, and asthma-chronic obstructive pulmonary disease overlap in the Copenhagen City Heart study: a prospective population-based analysis. *Lancet Respir Med* 2016; 4: 454–462.
62. Ferguson GT, Rabe KF, Martinez FJ, et al. Triple therapy with budesonide/glycopyrrolate/formoterol fumarate with co-suspension delivery technology versus dual therapies in chronic obstructive pulmonary disease (KRONOS): a double-blind, parallel-group, multicentre, phase 3 randomised controlled trial. *Lancet Respir Med* 2018; 6: 747–758
63. Postma DS, Rabe KF. The asthma-COPD overlap syndrome. *N Engl J Med* 2015; 373: 1241–1249.
64. GINA. 2018 GINA Report, Global strategy for asthma management and prevention. 2018. ginasthma.org
65. Han MK, Quibrera PM, Carretta EE, et al. Frequency of exacerbations in patients with chronic obstructive pulmonary disease: an analysis of the SPIROMICS cohort. *Lancet Respir Med* 2017; 5: 619–626.
66. Hurst JR, Vestbo J, Anzueto A, et al. Susceptibility to exacerbation in chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med* 2010; 363: 1128–1138.
67. Pascoe S, Locantore N, Dransfield MT, et al. Blood eosinophil counts, exacerbations, and response to the addition of inhaled fluticasone furoate to vilanterol in patients with chronic

- obstructive pulmonary disease: a secondary analysis of data from two parallel randomised controlled trials. *Lancet Respir Med* 2015; 3: 435–442.
68. The Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD). 2019 Global Strategy for Prevention, Diagnosis and Management of COPD, 2018. www.goldcopd.org
 69. Rothnie KJ, Mullerova H, Smeeth L, et al. Natural history of chronic obstructive pulmonary disease exacerbations in a general practice-based population with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2018; 198: 464–471.
 70. Lindenauer PK, Dharmarajan K, Qin L, et al. Risk trajectories of readmission and death in the first year after hospitalization for chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2018; 197: 1009–1017
 71. Bafadhel M, Pavord ID, Russell REK. Eosinophils in COPD: just another biomarker ? *Lancet Respir Med* 2017; 5: 747–759
 72. Calverley PMA, Tetzlaff K, Vogelmeier C, et al. Eosinophilia, frequent exacerbations, and steroid response in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2017; 196: 1219–1221.
 73. Rabe KF, Calverley PMA, Martinez FJ, et al. Effect of roflumilast in patients with severe COPD and a history of hospitalisation. *Eur Respir J* 2017; 50: 1700158.
 74. Elliot ER, Theodoraki A, Jain LR, et al. Iatrogenic Cushing’s syndrome due to drug interaction between glucocorticoids and the ritonavir or cobicistat containing HIV therapies. *Clin Med (Lond)* 2016; 16: 412–418.
 75. Martinez FJ, Vestbo J, Anderson JA, Brook RD, Celli BR, Cowans NJ, et al. Effect of fluticasone furoate and vilanterol on exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease in patients with moderate airflow obstruction. *Am J Respir Crit Care Med*. 2016;195(7): 881–888.
 76. Miravittles M, Soler-Cataluña JJ, Calle M, Molina J, Almagro P, Quintano JA, et al. Spanish COPD Guidelines (GesEPOC): pharmacological treatment of stable COPD. Spanish Society of Pulmonology and Thoracic Surgery. *Arch Bronconeumol*. 2012;48(7):247–257
 77. Paul D. Terry, Rajiv Dhand. The 2023 GOLD Report: Updated Guidelines for Inhaled Pharmacological Therapy in Patients with Stable COPD. *Pulm Ther* (2023) 9:345–357
 78. Rossi A, van der Molen T, del Olmo R, Papi A, Wehbe L, Quinn M, et al. INSTEAD: a randomised switch trial of indacaterol versus salmeterol/fluticasone in moderate COPD. *Eur Respir J*. 2014;44(6): 1548–1556
 79. Kenneth R. Chapman et al. Long-Term Triple Therapy De-escalation to Indacaterol/ Glycopyrronium in Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease (SUNSET): A Randomized, Double-Blind, Triple-Dummy Clinical Trial. *Am J Respir Crit Care Med* Vol 198, Iss 3, pp 329–339, Aug 1, 2018
 80. Suissa S, Barnes PJ. Inhaled corticosteroids in COPD: the case against. *Eur Respir J*. 2009;34(1):13–16.
 81. Kaplan AG. Applying the wisdom of stepping down inhaled corticosteroids in patients with COPD: a proposed algorithm for clinical practice. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2015;10:2535–2
 82. Marc Miravittles et al. Clinical Concepts for Triple Therapy Use in Patients with COPD: A Delphi Consensus. *International Journal of Chronic Obstructive Pulmonary Disease* 2023:18 1853–1866