

Tổng quan:

CĂNG PHÒNG PHỔI QUÁ MỨC VÀ ĐIỀU TRỊ

TS. BS NGUYỄN VĂN THÀNH

PCT Hội Lao và Bệnh Phổi Việt Nam

E-mail: thanhbk@hcm.vnn.vn

Tóm tắt:

Căng phòng phổi quá mức (CPPQM) thông thường được hiểu như là hiện tượng tăng một cách bất thường dung tích cặn chức năng (FRC), tức là tăng thể tích phổi cuối thì thở ra bình thường. Tình trạng này có thể do nhiều yếu tố tham gia và đây là rối loạn chính trong sinh lý bệnh học COPD. Hậu quả lâm sàng quan trọng của CPPQM là làm cho rối loạn vận động thành ngực, giảm chức năng hoạt động cơ hô hấp hít vào, tăng tiêu thụ oxy cho hoạt động hô hấp, tăng khả năng làm tăng CO₂ máu, giảm gắng sức và tăng khó thở. Hiểu được bản chất của tình trạng bệnh lý này sẽ giúp có những tác động điều trị hiệu quả.

Summary: Lung hyperinflation and management

Lung hyperinflation is usually defined as an abnormal increase in functional residual capacity, *i.e.* lung volume at the end of tidal expiration. This condition can be caused by many factors involved and this is the major disturbances in the pathophysiology of COPD. Important clinical consequences of hyperinflation include distortions of chest wall motion, impaired inspiratory muscle function, increased oxygen cost of breathing, greater likelihood of hypercapnia, impaired exercise performance and greater severity of breathlessness. Understanding the nature of this pathological condition will help to have effective treatment.

1. Định nghĩa và sinh bệnh học

Thuật ngữ căng phòng phổi quá mức (lung hyperinflation) được đề cập tới nhiều trong y văn trong khoảng hai thập niên trở lại đây trên nền tảng nghiên cứu về bệnh học bệnh phổi tắc nghẽn mạn tính (COPD).

Phổi thực hiện chức năng hô hấp bằng hai động tác thở ra và hít vào, tương ứng với nó là tình trạng phổi thu nhỏ lại và căng phòng ra. Hiện tượng căng phòng phổi quá mức (CPPQM) xảy ra khi bệnh nhân bắt đầu hít vào trước khi động tác thở ra thực sự kết thúc⁽¹⁾. Hậu quả là tạo ra một lượng khí bị giữ lại trong phổi từ mỗi nhịp thở. Căng phòng phổi động học (dynamic hyperinflation) là hiện tượng khởi đầu một chu kỳ thở mới khi mà phổi chưa đạt được thể tích thăng bằng tĩnh (static equilibrium volume). Tình trạng này xuất hiện hay trở nên rõ ràng khi bệnh nhân cần gắng sức. CPPQM dẫn đến hiện tượng căng dẫn quá mức phế nang và hậu quả là tạo ra các rối loạn sinh lý thông khí, tưới máu tại phổi và xa hơn là các biến đổi trong lồng ngực.

Hoạt động sinh lý của phổi luôn trong tình trạng ổn định dưới các thay đổi áp lực. Ở trạng thái khỏe mạnh, cấu trúc thành phế nang có khả năng đàn hồi rất tốt để có thể chấp nhận được các thay đổi áp lực sinh lý này. Tuy nhiên, trong một số bệnh lý, có hiện tượng tăng áp lực bất thường và làm căng phòng phổi quá mức do hiện tượng thông khí cạm (entrapped air), hiện tượng phá hủy cấu trúc collagen hoặc xơ hóa vách phế nang⁽²⁾. Dưới tiêu đề “căng phòng phổi quá mức: bạn hay là thù” M. Eichinger và cs (năm 2008) cho rằng đây là tình trạng thích nghi có tính sinh lý và bảo vệ⁽³⁾. Năm 1971 William Keith C. Morgan và cs nghiên cứu trên 1.455 công

nhân mô than Pennsylvania (Mỹ) nhận thấy thể tích cặn tăng theo phân độ nặng dựa vào Xquang ngực và hiện tượng này xảy ra bất kể công nhân mỏ có bệnh tắc nghẽn đường thở hay không. Sự hiện diện của tình trạng tắc nghẽn đường thở có tác động cộng thêm trên nền những bất thường do bụi than gây ra. Những công nhân vừa có bệnh bụi than, vừa có tắc nghẽn sẽ có thể tích cặn tăng cao nhất. Điều này cho thấy hiện tượng căng phồng phổi quá mức thể hiện trên Xquang ngực và thể tích cặn có liên quan tới các bất thường ở cấu trúc phế nang và tắc nghẽn lưu thông khí trên đường thở⁽⁴⁾. Năm 1994, J Marchant và cs nghiên cứu chức năng hô hấp và Xquang ngực trên trẻ bị bệnh xơ hóa nang nhận định có sự đồng thuận cao trong việc xác định tình trạng CPPQM giữa đo chức năng phổi và nhận định trên Xquang ngực. Tuy nhiên về mức độ tăng TLC thì không thể suy diễn chính xác được từ Xquang ngực (tính bằng điểm)⁽⁵⁾.

Về Xquang, thuật ngữ CPPQM hàm ý có hiện tượng tăng dung tích phổi toàn bộ (TLC). Nhưng về lâm sàng, CPPQM có nghĩa là tăng thể tích khí trong phổi ở cuối thì thở ra thông thường (tidal expiration). Trong y văn, có tác giả đề nghị viết tắt thể tích phổi cuối thì thở ra thông thường là EELV (end-expiratory lung volume) và được xem như là dung tích cặn chức năng (FRC)⁽⁶⁾. Trên bệnh nhân có tình trạng tắc nghẽn đường thở và CPPQM, FRC thường tăng do hiện tượng căng phồng phổi động học. CPPQM đôi khi cũng tăng trong những tình huống khác, không phải tắc nghẽn đường thở, trong trường hợp này thể tích cặn tăng do những cơ chế khác như bệnh nhược cơ, bệnh van hai lá. Tuy nhiên trong thực hành, thuật ngữ CPPQM chủ yếu được xem như là rối loạn trong bệnh thu hẹp đường thở toàn bộ như COPD, hen, dẫn phế quản, khí phế thũng và bệnh xơ hóa nang (cystic fibrosis).

Trong điều kiện sinh lý bình thường, các thể tích phổi đạt được ở cuối thì hít vào (end-inspiratory lung volume, EILV) và cuối thì thở ra (EELV) là do mối tương quan giữa thể tích và áp lực thụ động của hệ thống hô hấp quyết định. Ở người khỏe mạnh, áp lực của lực đàn hồi chun của hệ thống hô hấp giảm từ từ trong thì thở ra và sẽ đạt mức 0 ở ngưỡng FRC hoặc EELV. Và công của lực chun cho hoạt động thở sẽ được giảm khi duy trì V_T 20-80% VC. Khi lớn tuổi, các thoái biến cấu trúc mô liên kết phổi xảy ra, áp lực đàn hồi chun của phổi giảm. Điểm thăng bằng (FRC hoặc EELV) do vậy sẽ ở mức thể tích phổi cao hơn so với người trẻ, với tình trạng là tăng thể tích khí tồn dư trong phổi vào cuối thì thở ra tự nhiên. Đây được xem như là CPPQM tĩnh, tồn tại ngay trong trạng thái nghỉ⁽⁷⁾. Ở người COPD có khí phế thũng, lực co hồi chun của phổi bị giảm thêm do tình trạng bệnh lý nên áp lực co hồi chun của hệ thống hô hấp xuống mức 0 ở vị trí FRC hoặc EELV lớn hơn do có hiện tượng CPPQM tĩnh nhiều hơn.

Thuật ngữ CPPQM động học là để nói đến hiện tượng tăng EELV tạm thời vượt trên giá trị khi nghỉ trong tình trạng mà cơ thể phải cần tăng thông khí (thí dụ khi gắng sức). Nó phụ thuộc vào các thể tích hoạt động của phổi (operational lung volumes) và thời gian thở ra, và do đó là hệ quả cơ học quan trọng của hạn chế lưu lượng khí thở ra⁽⁸⁾. Trong lúc gắng sức, nhịp thở tăng và V_T cũng tăng để phù hợp với nhu cầu tăng hô hấp. Trong tình huống này, các cơ hô hấp thở ra cũng phải tăng hoạt động. Ở người khỏe mạnh bình thường, nỗ lực thở ra được tăng lên

để làm giảm EELV và luồng khí (airflows) thổi ra đủ để cho phép thổi ra hoàn toàn V_T khí đã hít vào trước khi mà thì hít vào kế tiếp bắt đầu. Điều này vẫn duy trì ngay cả khi hoạt động thổi đạt đỉnh thông khí. Ngược lại, có sự tác động kết hợp giảm áp lực co hồi chun của phổi và tăng trở kháng đường thở ở bệnh nhân COPD làm tăng liên tục thời gian hoạt động cơ học để phổi đẩy được hết khí ra khỏi phế nang. Như vậy, hoạt động hô hấp vừa cần tăng nhịp thở và vừa cần tăng luồng khí thổi ra nên thời gian đủ để thì thổi ra thực hiện sẽ dần trở nên thiếu và do vậy việc tổng không hết khí dần xuất hiện, EELV thông thường sẽ tăng cùng với tăng nhịp thở⁽⁸⁾. Cũng giống như cơ chế tăng thông khí ở người khỏe mạnh, các cơ hô hấp thổi ra tác động làm tăng áp lực trong khoang màng phổi và áp lực ở phế nang để tạo điều kiện thuận lợi cho việc thổi ra. Tuy nhiên trên bệnh nhân COPD, các đường thở nhỏ đã thực sự bị xẹp lại khi áp lực này trở nên dương tính nên tác động này trên luồng khí thổi ra bị cản trở⁽⁹⁾. Hiện tượng tích dần khí tồn lại trong phổi ở cuối thì thổi ra được gọi là “cạm khí”. Thuật ngữ này muốn nói đến hiện tượng CPPQM động, hiện tượng có thể xảy ra độc lập với CPPQM tĩnh. Thông thường được thấy khi hoạt động gắng sức, khởi đầu của CPPQM động cũng sẽ xuất hiện khi thông khí phút (minute ventilations) thấp trong tình trạng bệnh nặng nên cũng có thể thấy khi bệnh nhân thở bình thường hoặc trong tình trạng đợt cấp⁽¹⁰⁾.

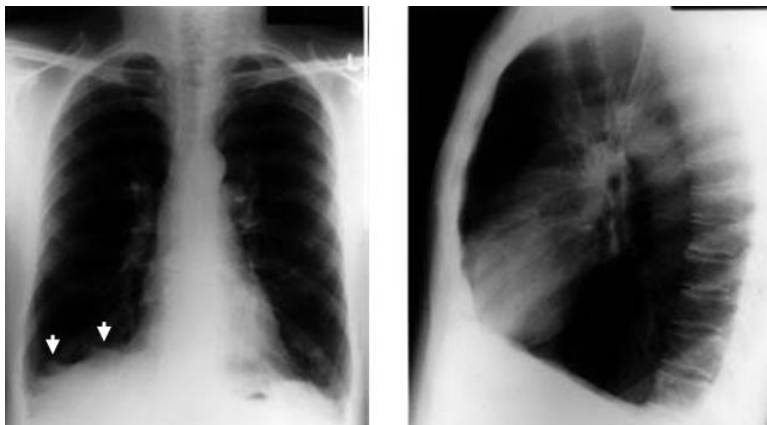
Cơ chế hình thành CPPQM có thể khác nhau, tùy thuộc vào bệnh lý nguyên nhân, thí dụ trong hen khác COPD⁽⁶⁾. Ở hệ thống hô hấp, có hai cơ chế chủ đạo dẫn đến CPPQM là cơ chế tĩnh (static) và cơ chế động (dynamic). Cơ chế tĩnh hình thành do các biến đổi về đặc tính chun (elastic) của phổi và thành ngực. Cơ chế động hình thành do tăng trở kháng đường thở. Ở cơ chế động, thì thổi ra kéo dài chưa chấm dứt trong khi thì hít vào đã bắt đầu làm cho một phần khí còn tồn lại thêm trong phổi. Trong điều kiện này, bên cạnh việc phải đối kháng với tình trạng tăng trở kháng đường thở, để khởi động thì hít vào cơ hô hấp hít vào phải tăng tải để vượt qua ngưỡng kháng lực của tính đàn hồi phổi ở cuối thì thổi ra. Tình trạng này sẽ trở nên xấu hơn trong các đợt cấp. Cơ hô hấp hít vào sẽ duy trì hoạt động theo hướng làm chậm thì thổi ra để tạo thuận lợi bảo vệ cho chiều dài và độ cong cơ hoành bằng cách tăng thể tích lồng ngực và giảm tác động của ổ bụng⁽¹⁰⁾. CPPQM luôn làm cho cơ hô hấp phải ở trong tình trạng bất lợi cơ học và các cơ hô hấp phải thích nghi với tình trạng này. Tình trạng thích nghi đáng ghi nhận nhất là cơ hoành.

Tăng FRC hầu như đều kết hợp với tắc nghẽn quan trọng lan tỏa trong lồng ngực. Tuy nhiên, nếu tình trạng này kết hợp với các bệnh lý khác làm giảm thể tích phổi, thí dụ bệnh xơ hóa phổi thì sẽ không còn thấy hiện tượng này. Nhìn chung có một sự tương quan giữa mức độ nặng của CPPQM và thu hẹp lòng đường thở. Sự kết hợp này sẽ đưa đến các biến chứng cũng tùy thuộc vào mức độ nặng của từng yếu tố: CPPQM và tắc nghẽn. Trên bệnh nhân COPD, hiện tượng tăng TLC quan trọng nhất thường thấy trên bệnh nhân bị khí phế thũng nặng. Trên bệnh nhân hen mạn tính, các biến đổi Xquang của tình trạng CPPQM thường thấy trên những trường hợp khởi phát bệnh sớm. Trong tình huống này, yếu tố khởi phát bệnh sớm lại quan trọng hơn thời gian mắc bệnh^(11,12). Tăng TLC cũng gặp ở một tỷ lệ quan trọng các trường hợp dẫn phế quản lan tỏa⁽¹³⁾, xơ hóa nang^(14,15). Tăng thể tích

phổi, trong những trường hợp này, có lẽ là hiện tượng bù trừ cho các khu vực bị xơ hóa do nhiễm trùng tái diễn⁽¹⁵⁾.

Tăng công thở hay nói cách khác là tăng tải cơ hô hấp và đây là nguyên nhân của giảm cân thường thấy trên nhiều bệnh nhân COPD tắc nghẽn đường thở và CPPQM. Hao phí oxy cho hoạt động hô hấp cao hơn ở những người dinh dưỡng kém so với những người dinh dưỡng tốt⁽¹⁶⁾. Ngược lại, những người dinh dưỡng kém cũng có tình trạng CPPQM nặng hơn (đánh giá bằng tỷ lệ RV/TLC)⁽¹⁶⁾. Các chỉ số trao đổi khí ở phổi giảm tương quan với mức độ nặng các thay đổi thông số chức năng hô hấp có trong CPPQM^(17,18). Mối tương quan này rõ rệt hơn trên bệnh nhân COPD so với bệnh nhân yếu cơ hô hấp đơn thuần^(19,20).

Ở bệnh nhân COPD, tình trạng khó thở hít vào khi nghỉ sẽ có kết hợp tăng FRC cao hơn so với người không khó thở và giá trị FEV₁ cũng thấp hơn⁽²¹⁾. Khi bệnh nhân COPD gắng sức, ngược lại với người bình thường, do hiệu ứng khí cạm tăng lên nên FRC sẽ tăng. Mức độ tăng FRC tùy thuộc vào mức độ nặng của hẹp lòng đường thở, tuy nhiên hiện tượng tăng FRC cũng thấy cả trong COPD mức độ nhẹ và trung bình. Ý nghĩa của hiện tượng tăng FRC là sẽ tạo điều kiện thuận lợi cho việc duy trì lưu lượng khí thở ra, đảm bảo hiệu quả thông khí trong điều kiện gắng sức nhưng hiệu ứng này sẽ làm cho tăng công hô hấp.



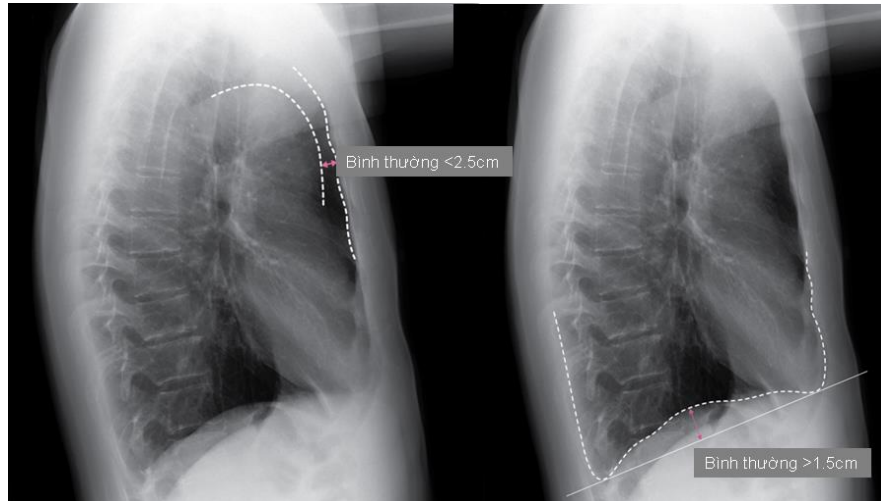
Hình 1. Hình ảnh CPPQM trên Xquang ngực thẳng và nghiêng

2. Triệu chứng Xquang ngực

Xquang thường quy ghi nhận hình ảnh của dung tích phổi toàn bộ (TLC) do vậy cảm nhận về Xquang thường là đánh giá dưới mức mức độ nặng của CPPQM ở trạng thái thở bình thường (tidal breathing). Xquang ngực biểu hiện bằng lồng ngực dài ra, giảm độ cong cơ hoành và tăng khoảng sáng sau xương ức.

Trên phim thẳng, do cơ hoành hạ thấp, chúng ta có thể thấy được chỗ bám của cơ hoành vào xương sườn (mũi tên) và góc sườn hoành tù (hình 1).

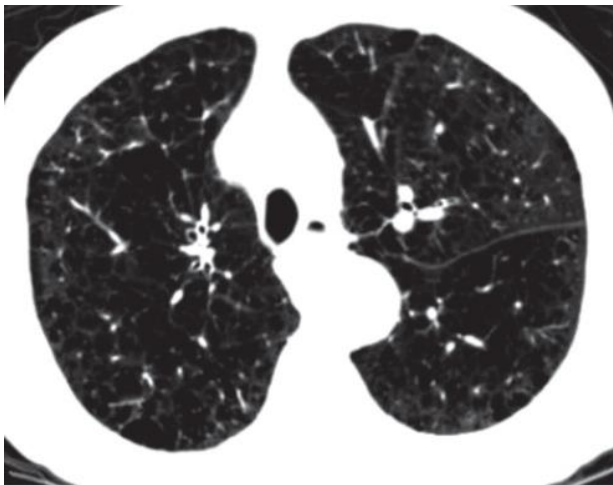
Trong thực hành lâm sàng, ghi nhận CPPQM bằng Xquang ngực thường mang nhiều tính chủ quan. Có một số chỉ số cần áp dụng để tăng tính khách quan khi đánh giá Xquang gồm: Vòm hoành phải thấp hơn đầu trước xương sườn 7, bờ cong cơ hoành ngắn <1.5cm, chiều rộng khoảng sáng sau ức trên phim nghiêng (tính từ bờ sau xương ức ngang mức chuôi ức tới đường ranh giới quai động mạch chủ) rộng >2.5cm (hình 2). Trên nguyên tắc, những hình ảnh trên cần được xem xét kết hợp với các hình ảnh biến đổi lồng ngực khác như khoang sườn dẫn rộng, lồng ngực hình thùng. Cũng cần nhớ rằng các hình ảnh vừa mô tả không phải luôn đồng bộ và tương quan thực sự với TLC^(22,23).



Hình 2. Xác định thay đổi trên phim nghiêng trong CPPQM

3. CT scan trong CPPQM

Dấu hiệu thể hiện CPPQM trên CT ngực thông thường là biểu hiện của khí chạp. Trong COPD, hiện tượng khí chạp hình thành do kết hợp của cả các biến đổi cấu trúc (remodeling) của đường thở nhỏ và mất độ co hồi chun của nhu mô phổi. Việc điều trị COPD tùy thuộc tương đối vào sự tham gia và mức độ nặng của các yếu tố sinh bệnh học kể trên trong khi điều này lại rất thay đổi giữa người này và người khác ngay cả khi ở cùng mức độ giảm chức năng hô hấp. Các biến đổi bệnh học của đường thở và khí phế thũng lại có thể được đánh giá tốt hơn bằng phân tích định lượng (quantitative) hình ảnh từ chụp CT đa đầu dò (detector). Dựa trên phân

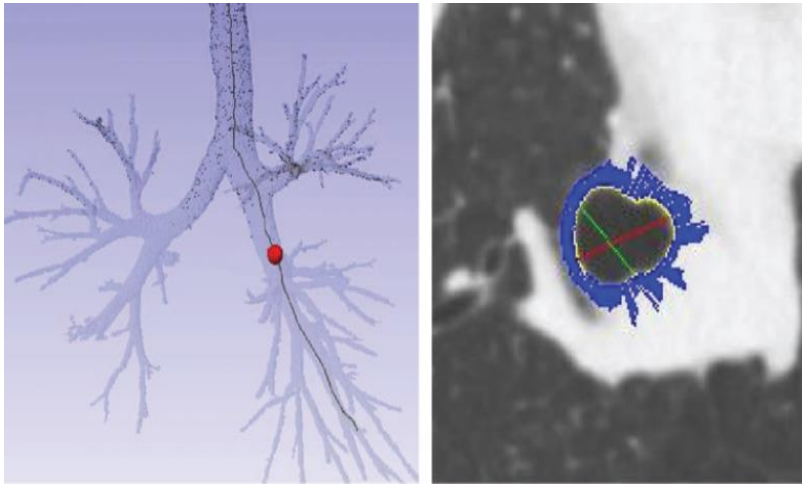


Hình 3. Hình ảnh CT cắt ngang một bệnh nhân COPD, có nhiều khu vực có hình ảnh giảm đậm độ (low-attenuation areas)

tích CT định lượng có thể rút ra những kết luận về kiểu hình (phenotype) COPD để từ đó có tiếp cận điều trị thích hợp.

Trong COPD, hiện tượng hạn chế luồng khí (airflow) chỉ liên quan một phần tới phá hủy phổi tạo khí phế thũng cho nên hiện tượng khí phế thũng rộng trên CT ngực (hình 3) không phải luôn liên quan tới mức độ nặng của hạn chế luồng khí⁽²⁴⁾. Các biểu hiện đường thở nhỏ có thể nhìn thấy được và đo một cách trực tiếp ở cả thì hít vào và thở ra (hình 4)⁽²⁴⁾. Trên cơ sở các thông số đo đặc được có thể ngoại suy mức độ nặng của

bệnh, phân loại bệnh (ưu thế khí phế thũng, ưu thế bệnh đường thở nhỏ hay hỗn hợp).



Hình 4. Sơ đồ mô phỏng xác định vị trí (trái) và cách đo kích thước, chiều dày thành phế quản (phải) trên CT ngực (72)

4. Đánh giá CPPQM

Đối với CPPQM tĩnh, 2 thông số thuộc dung tích sống (VC) cần phải đo đó là dung tích hít vào (IC) và thể tích dự trữ thở ra (ERV) (25). Phương pháp để đo các thông số này trên bệnh nhân COPD là phế thân ký (body plethysmography), kỹ thuật rửa nitrogen, pha loãng helium. Trong đó phế thân ký được xem là tiêu chuẩn vàng. Kỹ thuật này cho

phép đo khí trong lồng ngực trong khi luồng khí (airflow) bị khóa. Theo luật Boyle (26), những thay đổi về thể tích lồng ngực tạo ra bởi lực ép hoặc lực giải ép của khí trong phổi xảy ra trong quá trình hô hấp có thể được vi tính hóa. Trên cơ sở này, giá trị FRC có thể thu được và cho ra một đo đạc quan trọng về CPPQM tĩnh.

Ở người già khỏe mạnh, thể tích cận (RV) và dung tích cận chức năng (FRC) là 30% và 55% giá trị TLC (27). Ở người bị COPD, các giá trị này có thể tăng lên tới 70% và 85% (28). Thông thường, các thể tích phổi/ các dung tích phổi vượt quá 120-130% giá trị ước tính được xem như là có liên quan lâm sàng tới COPD, nhưng điều này mới chỉ là những ý kiến, chưa có đồng thuận về định nghĩa và mức độ nặng của CPPQM (29). Có vẻ như là phế thân ký đánh giá quá mức căng phòng phổi do bao gồm cả các khoang phổi (lung compartments) được thông khí và không được thông khí (26). Ngược lại, kỹ thuật rửa nitrogen và pha loãng helium lại ước tính dưới mức FRC khi có tắc nghẽn nặng và khí phế thũng (25). Chi tiết đầy đủ về 3 kỹ thuật này có trong tài liệu của ATS và ERS. Do thiếu đi tính tiêu chuẩn, các kỹ thuật Xquang ngực không được sử dụng trong lâm sàng để đo đạc CPPQM tĩnh trong COPD (9). Thực ra, các thể tích phổi đo được từ kỹ thuật Xquang được dựa trên các thể tích khí nằm trong khuôn khổ lồng ngực và như vậy bao gồm cả thể tích các cấu trúc phổi lẫn thể tích khí. Do vậy, kỹ thuật này thông thường được sử dụng khi mà bệnh nhân không thể thực hiện đúng các kỹ thuật khác. Tuy nhiên, CT ngực có độ phân giải cao có thể tạo nên kỹ thuật hứa hẹn trong đánh giá CPPQM trên bệnh nhân COPD (9).

Đối với CPPQM động, xác định thông qua EELV. Thể tích này có thể sử dụng hoán đổi với FRC mặc dù thông thường thông số này sử dụng trong lúc gắng sức thì thích hợp hơn do giá trị tăng mang tính nhất thời. EELV thông thường được đo khi gắng sức hoặc các tình huống có tăng thông khí phút bằng cách đánh giá nhiều lần (serial) IC như Guenette và cs (năm 2013) (30) mô tả. Đối với EELV khi nghỉ, tối thiểu cũng cần đo 3 giá trị IC. Khi gắng sức, bệnh nhân được yêu cầu một lần hít sâu sau khi vừa thở ra bình thường trong khoảng thời gian 1-3 phút. Do TLC có thể vẫn giữ được ở giá trị ổn định khi gắng sức nên hiện tượng giảm nhất thời của IC

cho thấy có hiện tượng tăng nhất thời của EELV. Trên 80% bệnh nhân COPD trung bình tới nặng có biểu hiện tăng có ý nghĩa EELV khi gắng sức⁽³¹⁾. Trong nghiên cứu gần đây⁽³²⁾ cho thấy giảm thể tích dự trữ hít vào (IC-V_T) liên quan với khó thở gắng sức thậm trí nhiều hơn hơn thông số EELV (hình B). Cuối cùng, các phương pháp đo khác (phế thân ký quang điện tử, tự cảm hô hấp), vẫn còn trong nghiên cứu đánh giá CPPQM động học trong COPD.

5. CPPQM trong COPD

Tác động lâm sàng của CPPQM có thể nặng hơn khi đánh giá tình trạng thông khí dựa trên các thông số chức năng phổi đơn giản. Trên bệnh nhân COPD, CPPQM có thể xảy ra theo cả cơ chế tĩnh và cơ chế động mặc dù trên cùng một nền tảng bệnh học.

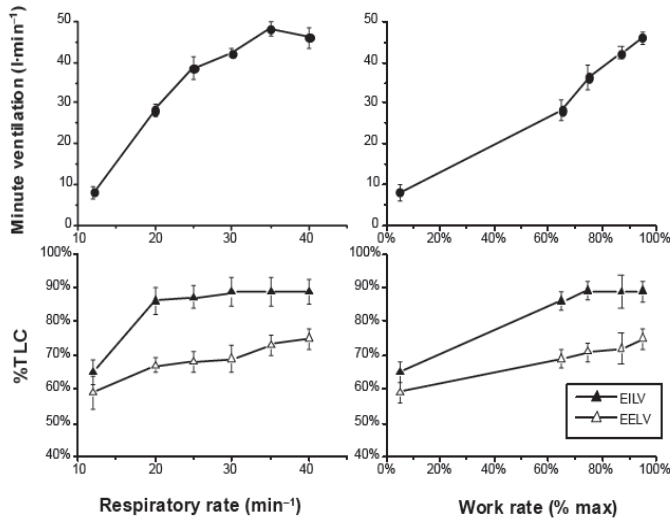
Sự xuất hiện CPPQM trong COPD diễn ra một cách âm thầm. Ở giai đoạn sớm của COPD, giá trị FEV₁ có thể không phải là tín hiệu chỉ điểm lý tưởng của tình trạng tắc nghẽn đường thở nhỏ⁽³³⁾. Hiện tượng viêm đã xuất hiện ở đường thở nhỏ ngay khi COPD ở giai đoạn sớm⁽³⁴⁾ và hoàn toàn có thể chấp nhận ý niệm rằng các tổn thương đường thở nhỏ có trước khi mà hiện tượng hạn chế lưu thông khí thì thở ra được nhận thấy thông qua chỉ số FEV₁. Những thay đổi chức năng phổi đầu tiên trên những người hút thuốc lá nặng không xác định bị COPD là tăng TLC và RV do giảm lực đàn hồi⁽³⁵⁾. Như vậy, hiện tượng CPPQM đã xuất hiện sớm trước khi có biểu hiện được xem là bất thường của FEV₁. Trên bệnh nhân COPD nhẹ, các giá trị TLC, FRC và RV tăng so với giá trị lý thuyết trong khi VC và IC còn được bảo tồn⁽³⁶⁾. Khi COPD tiến triển nặng lên, VC và IC giảm tuyến tính với tình trạng tắc nghẽn (đo bằng FEV₁). Trong khi đó, các thông số TLC, FRC, RV sẽ tăng theo hàm lũy thừa cùng với tình trạng tắc nghẽn này⁽³⁶⁾. Trong tình trạng gắng sức và thậm trí có thể cả khi nghỉ, hiện tượng CPPQM cũng đã xuất hiện ở giai đoạn sớm (GOLD I)^(37,38). IC là thông số được bảo tồn ở khả năng cao nhất có thể trong COPD. Tuy nhiên, khi gắng sức đạt đỉnh (peak exercise), bất kể ở mức độ bệnh nào, IC cũng đều giảm khoảng 20% so với giá trị lúc nghỉ⁽³⁷⁻³⁹⁾.

Bảng 1. Các hậu quả chính của CPPQM động học⁽⁴⁰⁾

-
- Giảm khả năng gắng sức và khó thở
 - Giảm thông khí khi gắng sức
 - Suy hô hấp tăng CO₂ máu khi gắng sức
 - Rối loạn chức năng tim khi gắng sức
 - Không cai được máy thở (weaning failure)
 - Tăng áp và chấn thương phổi do khí áp khi thở máy
 - Tăng tử vong trên bệnh nhân COPD
 - Làm giảm hiệu quả các bài tập gắng sức
-

Hạn chế gắng sức: Trên bệnh nhân COPD, triệu chứng đặc trưng là giảm khả năng gắng sức. Có nhiều yếu tố tham gia vào cơ chế tạo nên tình trạng này, trong đó có cả các cơ chế hoạt động cơ học bất thường của phổi, giảm trao đổi khí, phá hủy giường mao mạch phổi, giảm chức năng tim và rối loạn hoạt động cơ ngoại vi^(31, 32, 41,42). CCPQM tác động bất lợi trên khả năng dung nạp gắng sức theo 3 cơ

chế sinh lý bệnh học quan trọng. Cách thở nhanh nông của bệnh nhân COPD là cách thở để chống lại hiện tượng tăng thể tích lưu thông (V_T) đã bị phụ thuộc quá mức vào tần số thở. Hiện tượng này làm giảm thời gian thở ra và hậu quả là làm tăng CPPQM cơ học sau đó. Khi EELV lấy khoảng chừng 0.5L thể tích lưu thông, thông khí tới ngưỡng (plateau) và gắng sức ngừng sớm (hình 5). Sự chiếm dụng thể tích lưu thông này không chỉ cản trở đáp ứng của thông khí với gánh nặng chuyển hóa khi gắng sức mà còn tạo ra hiện tượng giảm hiệu quả của thông khí (thí dụ như tăng khoảng chết). Hiện tượng này cũng đồng thời với tăng trở kháng hoạt động cơ học của hệ thống hô hấp làm cho tăng công hô hấp và tiêu thụ Oxy so với cùng ngưỡng gắng sức trên người bình thường⁽⁴³⁾.



Hình 5. Thể tích lưu thông bị chiếm dụng do CPPQM động học trong COPD. Trong hình này thể hiện hiệu ứng của nhịp thở và tăng công trên thể tích cuối thì hít vào (EILV), thể tích cuối thì thở ra (EELV), thể tích lưu thông (tức là EILV – EELV) và thông khí phút trên bệnh nhân COPD nặng. Trong khi EILV tăng cùng với tăng nhịp thở (từ 20 tới 30 lần/phút) (hình dưới bên trái) làm cho EELV lấy đi một cách ổn định thể tích lưu thông. Khi nhịp thở tăng đến 30 lần/phút thì EILV không thể tăng thêm nữa trong khi EELV tiếp tục tăng bằng cách làm giảm thể tích lưu thông (V_T) và thậm trí giảm thông khí ở mức nhịp thở > 35 lần/phút (hình trên bên trái). Hình ở dưới bên phải, thể tích lưu thông khi gắng sức tăng dần cũng giảm ở mức cường độ gắng sức cao do một lần nữa để tăng EELV mà không có sự gia tăng song song trong EILV (L Puente-Maestu et al. International Journal of COPD 2006).

Khó thở: Khó thở là sự cảm nhận khó chịu của nỗ lực cơ hô hấp. CPPQM động học vừa làm tăng những thay đổi áp lực cần để đạt được một thể tích lưu thông định sẵn và vừa làm giảm khả năng tạo áp lực của các cơ hô hấp⁽⁴⁴⁾.

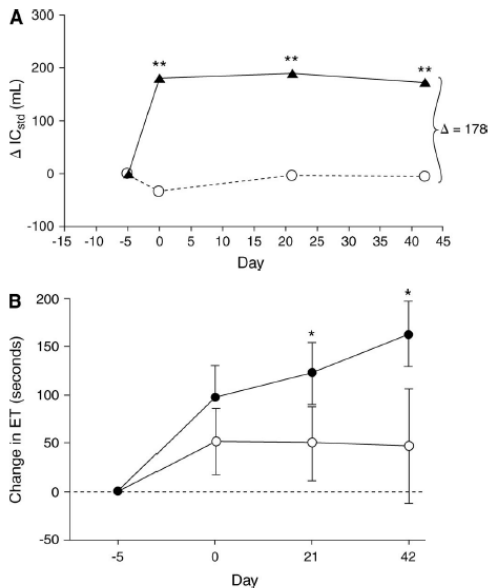
Những thay đổi các cơ chế cơ học hô hấp trong đợt cấp COPD cho thấy mối liên quan trực tiếp tới tình trạng khó thở khi thở tự nhiên. Việc cải thiện các thể tích hoạt động phổi (như tăng IC) khi xử trí đợt cấp có tương quan với mức độ cải thiện triệu chứng và giảm khó thở⁽⁴⁵⁾. Trong trạng thái gắng sức, khi có cảm giác khó thở hơn người bình thường, ở người COPD đã có các triệu chứng tăng tải chuyển hóa (metabolic load) và tăng thể tích thông khí phút⁽⁴⁶⁾. Trên những bệnh nhân này có một mối tương quan chặt chẽ giữa khó thở, gắng sức và CPPQM động học^(47,48).

Giảm thông khí/ tăng CO_2 máu:

Đặc tính gia tăng trở kháng đường thở trong COPD có thể chỉ gây ra những vấn đề nhỏ về chức năng thông khí (thí dụ đối với cơ hô hấp) nếu như bệnh, thông qua việc làm hạn chế luồng khí thở ra, không gây hiện tượng CPPQM. Các cơ chế bù trừ của phổi và lồng ngực giúp làm giảm đáng kể khả năng tạo áp lực cho thông khí (thí dụ tăng tính đàn hồi chun của phổi, thay đổi hình dạng khung lồng ngực). Khi bệnh nhân COPD với hạn chế luồng khí thở ra cần phải tăng tần số thở để tăng thể tích thông khí phút, xuất hiện khả năng cơ hô hấp hít vào không đáp ứng được do CPPQM động học. Trong đợt cấp, hiện tượng viêm làm tăng thêm trở kháng

đường thở và CPPQM động học đặt cơ hô hấp vào nguy cơ bị mệt và thậm trí mất hiệu quả bơm thông khí và tăng CO₂ máu. CPPQM động học là một trong những cơ chế chính làm tăng CO₂ máu khi gắng sức ở bệnh nhân COPD⁽⁴⁹⁾.

Rối loạn chức năng tim: CPPQM và yêu cầu quá mức cơ hô hấp thở ra có thể làm cho giảm tuần hoàn trở về và giảm tiền tải thất phải trong COPD⁽⁵⁰⁾. Hơn nữa, do áp lực trong lồng ngực thay đổi lớn tạo ra trong quá trình gắng sức có thể làm rối loạn thất trái (tăng hậu tải thất trái)⁽⁵¹⁾. Hậu tải thất phải khi gắng sức cũng bị tăng do tăng trở kháng mạch phổi kết hợp với việc thở ở các thể tích phổi gần bằng TLC⁽⁵²⁾.



Hình 6. Hiệu quả của tiotropium trên dung tích hít vào (IC) ở cùng thời điểm (A) và khi gắng sức (B) trên bệnh nhân COPD sử dụng tiotropium 18mcg/ngày (hình tam giác đen và chấm đen) so với nhóm giả dược (hình chấm trắng)⁽⁵⁷⁾. (ET: thời gian chịu được gắng sức)

5. Điều trị CPPQM

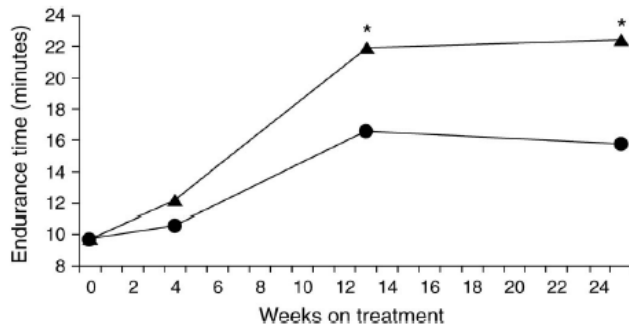
Than phiền quan trọng nhất của nhiều bệnh nhân COPD là không thể thực hiện hoặc duy trì khả năng gắng sức. Liên quan tới hiện tượng này có nhiều cơ chế và ý niệm quan trọng thường gắn tình trạng này với CPPQM, nhất là CPPQM động học. Sự phát hiện này thúc đẩy chúng ta tìm **kiến** các chiến lược sinh lý nhằm làm giảm CPPQM và, từ đó, cải thiện tình trạng khó thở, khả năng gắng sức. Có ba khả năng can thiệp nhằm làm giảm CPPQM khi gắng sức sẽ được đề cập tới bao gồm: trị liệu thuốc dẫn phế quản, bổ sung oxy (hoặc hỗn hợp helium/oxygen) và chương trình tập phục hồi khả năng gắng sức (rehabilitative exercise programs). Các phương pháp đơn giản đánh giá khả năng gắng sức như SGRQ, SF-36, giúp xác định mức độ hạn chế thể lực và lựa chọn trị liệu là cần thiết. Tuy nhiên hầu hết các tác giả đều thống nhất đánh giá mức độ hạn chế thể lực các test gắng sức, trong đó test đi bộ 6 phút là đơn giản nhất^(53,54) nhưng không cung

cấp được thông tin về cơ chế làm giảm khả năng gắng sức. Các phương pháp đánh giá nhiều tiện ích hơn như sử dụng thảm lăn hay đạp xe (cycle ergometers). Bằng các phương pháp này có thể có các thông tin về thay đổi thể tích phổi khi gắng sức, giúp xác định cơ chế làm giảm khả năng gắng sức và tìm hiểu về cơ chế giúp cải thiện tình trạng này.

Thuốc dẫn phế quản: Cải thiện chức năng đường thở dưới tác dụng của thuốc dẫn phế quản thông thường được xác định bằng hô hấp ký đơn giản. Tuy nhiên, sự cải thiện luồng khí thở ra tối đa đã cho thấy là liên quan kém với các kết cục (outcome) quan trọng trên người bệnh (thí dụ giảm khó thở gắng sức, tăng dung nạp gắng sức)⁽⁵⁵⁾. Các nghiên cứu cho thấy rằng hiệu quả của thuốc dẫn phế quản trong việc làm giảm thể tích phổi cuối thì thở ra (EELV), kết quả của khả năng làm trống phổi, có thể liên quan chặt chẽ hơn với giảm triệu chứng và tăng khả năng

gắng sức của người bệnh hơn so với các thay đổi các trị số đánh giá bằng hô hấp kỹ truyền thống⁽⁵⁵⁾. Suy rộng cho thấy rằng CPPQM mạn tính và CPPQM động học cấp tính tăng thêm (do tăng thông khí hoặc do hạn chế luồng khí thở ra) sẽ tạo ra gánh nặng quá mức và làm yếu cơ hô hấp hít vào. Như vậy, giảm thể tích phổi bằng thuốc là cơ chế quan trọng và tạo cảm giác dễ chịu cho người bệnh.

Hiện nay, các thuốc dẫn phế quản đang là sự lựa chọn điều trị thuốc chính trong việc cải thiện tình trạng CPPQM.



Hình 7. Thay đổi thời gian chấp nhận gắng sức trên bệnh nhân COPD có kết hợp tập phục hồi chức năng gắng sức 8 tuần kết hợp với sử dụng tiotropium (hình tam giác đen) và giả dược (hình chấm đen) (Casaburi R et al. Chest 2005; 127:809–817).

Hiệu quả của thuốc dẫn phế quản làm giảm CPPQM khi gắng sức đã được chứng minh với nhiều loại thuốc⁽⁵⁶⁻⁵⁹⁾. Tuy nhiên, theo Richard Casaburi và cs (năm 2006)⁽⁶⁰⁾ chỉ có một nghiên cứu⁽⁵⁶⁾ với số lượng bệnh nhân lớn, thời gian nghiên cứu kéo dài với tiotropium được xem là nghiên cứu đại diện. Tiotropium là một kháng cholinergic tác dụng dài sử dụng ngày một lần. Trong nghiên cứu này⁽⁵⁶⁾ bệnh nhân COPD ở mức độ trung bình-nặng đã được điều trị tiotropium so sánh ngẫu nhiên

hiệu quả với giả dược. Trung bình, bệnh nhân có thể tích cặn (RV) khi nghỉ gần gấp đôi so với giá trị dự đoán, gợi ý bệnh nhân bị CPPQM khi nghỉ. Khả năng dung nạp gắng sức (tính bằng thời gian chấp nhận gắng sức, ET) và CPPQM (đánh giá thông qua IC) (hình 6). Kết quả cho thấy trên bệnh nhân sử dụng tiotropium IC tăng rõ so với giá trị chuẩn (baseline) khoảng 200mL và giá trị này duy trì trong 6 tuần (hình 4 A). Điều này cho thấy trị liệu đã làm giảm CPPQM động học. Bệnh nhân được điều trị bằng tiotropium cũng tăng V_E tương đương 4 L/phút vào thời điểm cuối của gắng sức so với nhóm giả dược⁽⁵⁶⁾ và điều này cũng cho thấy trị liệu đã giúp cải thiện tình trạng hạn chế thông khí trong gắng sức.

Như suy luận, tình trạng giảm CPPQM tương ứng với tăng khả năng dung nạp gắng sức (hình 6B). Ở thời điểm kết thúc gắng sức, những bệnh nhân nhóm sử dụng tiotropium vẫn còn khả năng tiếp tục gắng sức thêm trung bình 21% (1.75 phút) hơn so với nhóm chứng. Mặc dù chỉ làm tăng thời gian gắng sức một chút khi khởi đầu ở nhóm giả dược nhưng sau đó không tăng nữa, trong khi nhóm tiotropium tiếp tục tăng trong suốt thời gian test. Hiện tượng tăng này có thể được cho là do, ít nhất là một phần, cải thiện kéo dài các cơ chế hoạt động của phổi⁽⁶⁰⁾. Như vậy, các thuốc dẫn phế quản cải thiện dung nạp gắng sức do làm giảm trở kháng đường thở, làm giảm CPPQM động học khi gắng sức và từ đó làm cho người bệnh bớt khó thở và tăng khả năng gắng sức.

Các tài liệu hướng dẫn đều khuyến cáo kết hợp thuốc dẫn phế quản trong điều trị COPD trung bình-nặng, cụ thể là LAMA (long-acting anticholinergic) và LABA (long-acting beta₂-adrenergic agonist). Năm 2006, Van Noord và cs⁽⁶¹⁾ cho thấy

tiotropium (sử dụng ngày 1 lần) kết hợp với formoterol (2 lần / ngày) làm giảm thể tích phổi một cách ổn định khi đánh giá bằng đo nhiều lần IC trong 24 giờ. Giá trị trung bình IC sau dùng thuốc tăng 0.29L với đỉnh tăng vào thời điểm ban ngày là 0.55L. Câu hỏi đặt ra là liệu hiệu quả đỉnh có duy trì 24 giờ không nếu thêm thuốc dẫn phế quản hoặc corticosteroid dạng hít. Một nghiên cứu⁽⁶²⁾ đã xác định rằng fluticasone propionate/salmeterol (FSC) làm giảm CPPQM, cải thiện IC và tăng gắng sức so với giả dược. Mức độ cải thiện của FSC 250/50 là tương đương với kết quả của các nghiên cứu trước đó với tiotropium trên cùng nhóm đối tượng nghiên cứu^(56,63). Tuy nhiên, do thiết kế nghiên cứu khác nhau nên kết quả của 2 trị liệu không thể so sánh trực tiếp⁽⁵⁵⁾. Trên cơ sở của các nghiên cứu này cho thấy chỉ định kết hợp tiotropium với FSC làm tăng thêm lợi ích lâm sàng so với từng thuốc riêng lẻ. Trị liệu thuốc dẫn phế quản có thể đạt được khả năng làm giảm thể tích phổi tương đương với phẫu thuật⁽⁵⁵⁾.

Các trị liệu khác:

Các trị liệu khác bao gồm thở oxy hoặc heliox, tập phục hồi chức năng gắng sức (rehabilitative exercise training).

Thở oxy: Đây là cách làm tăng khả năng gắng sức bằng cách tăng phân xuất oxy trong khí thở vào. Oxy bổ sung đã chứng minh được hiệu quả trên những bệnh nhân COPD giảm oxy máu. Trên nhóm bệnh nhân này, trị liệu thở oxy đã chứng minh được là làm tăng khả năng gắng sức và kéo dài cuộc sống⁽⁶⁴⁾. Cũng có bằng chứng cho thấy thở oxy có lợi trên những bệnh nhân không giảm oxy máu⁽⁶⁵⁻⁶⁷⁾. Bổ sung oxy có lẽ là không làm thay đổi trở kháng đường thở trong COPD do vậy cơ chế làm giảm CPPQM sẽ khác với cơ chế tác động của các thuốc dẫn phế quản. Trên bệnh nhân không giảm oxy máu, thở oxy khi gắng sức sẽ làm chậm kích thích phát xung thần kinh hô hấp từ đó làm giảm nhịp thở. Điều này cho phép kéo dài thời gian thở ra và giúp làm giảm được CPPQM hình thành trong gắng sức⁽⁶⁰⁾. Thở oxy dạng heliox (hỗn hợp 79% helium, 21% oxygen) có cơ chế tác dụng giống thuốc dẫn phế quản, tức là giảm trở kháng đường thở mặc dù theo cơ chế khác đó là giảm hiện tượng chuyển động không đồng đều (turbulence) của luồng khí thở khi tăng nhịp thở⁽⁶⁸⁾ và làm tăng thể tích thở ra.

Tập phục hồi chức năng gắng sức (PHCN): Trong tất cả các tác động điều trị, PHCN khi được thực hiện tốt sẽ có kết quả cải thiện khả năng gắng sức cao nhất⁽⁶⁰⁾. Chương trình tập (training) bao gồm cả các tác động về tăng thể lực, tâm lý và các tư vấn giáo dục khác.

Giảm CPPQM trên bệnh nhân COPD là cơ chế chính để làm tăng khả năng gắng sức, giảm triệu chứng khó thở của bệnh nhân. Tóm lại, có 4 cách tác động làm giảm CPPQM. CPPQM động học có thể giảm khi cải thiện luồng khí thở ra hoặc khi làm giảm tần số thở để tăng thời gian thì thở ra. Các thuốc dẫn phế quản và heliox làm giảm trở kháng đường thở cho phép luồng khí di chuyển nhanh hơn trong thì thở ra. Ngược lại, bổ sung oxy và tập phục hồi chức năng gắng sức giúp làm giảm kích thích hô hấp và làm giảm nhịp thở tạo điều kiện cho thời gian thở ra dài hơn. Các cơ chế khác nhau này cho thấy khả năng tăng lợi ích nếu được kết hợp. Đã có

ngiên cứu chứng minh lợi ích gia tăng khi điều trị bằng tiotropium hoặc thở oxy kết hợp với tập phục hồi chức năng (hình 7).

Tài liệu tham khảo:

- 1 Blanch L, Bernabé F, Lucangelo U (2005). Measurement of air trapping, intrinsic positive end-expiratory pressure, and dynamic hyperinflation in mechanically ventilated patients.. *Respir Care*, 50 (1): 110–23; discussion 123–4.
- 2 A. E. Anderson, JR., A. Azcuy, T. L. Batchelder, and Alvan G. Foraker Experimental analysis in dogs of the relationship between pulmonary emphysema, alveolitis, and hyperinflation. *Thorax* (1964), 19, 420.
- 3 M. Eichinger et al. Lung hyperinflation: foe or friend?. *Eur Respir J* 2008; 32: 1113–1116
- 4 William Keith C. Morgan et al. Hyperinflation of the lungs in coal miners. *Thorax* (1971) 26, 585.
- 5 J Marchant et al. Assessment of hyperinflation in children with cystic fibrosis. *Thorax* 1994;49:1164-1166
- 6 G.J. Gibson. Pulmonary hyperinflation a clinical overview. *Eur Respir J*, 1996, 9, 2640–2649
- 7 Pride NB. Ageing and changes in lung mechanics. *Eur Respir J*. 2005;26(4):563–565.
- 8 O'Donnell DE, Laveneziana P. The clinical importance of dynamic lung hyperinflation in COPD. *COPD*. 2006;3(4):219–232.
- 9 Barnes PJ. Chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med*. 2000;343(4):269–280.
- 10 Haluszka J, Chartrand DA, Grassino AE, Milic-Emili J. Intrinsic PEEP and arterial PCO₂ in stable patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am Rev Respir Dis*. 1990;141(5 Pt 1):1194–1197.
- 11 Hodson ME, Simon G, Batten JC. Radiology of uncomplicated asthma. *Thorax* 1974; 29: 296–303.
- 12 Merkus PJFM, Van Essen-Zandvliet EEM, Kouwenberg JM, et al. Large lungs after childhood asthma: a case control study. *Am Rev Respir Dis* 1993; 148: 1484–1489.
- 13 Landau LI, Phelan PD, Williams HE. Ventilatory mechanics in patients with bronchiectasis starting in childhood. *Thorax* 1974; 29: 304–312.
- 14 Landau LI, Phelan PD. The spectrum of cystic fibrosis. *Am Rev Respir Dis* 1973; 108: 593–602.
- 15 Marks J, Pasterkamp H, Tal A, Leahy F. Relationship between respiratory muscle strength, nutritional status and lung volume in cystic fibrosis and asthma. *Am Rev Respir Dis* 1986; 133: 414–417.
- 16 Donahoe M, Rogers RM, Wilson DO, Pennock BE. Oxygen consumption of the respiratory muscles in normal and in malnourished patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am Rev Respir Dis* 1989; 140: 385–391.
- 17 Burrows B, Strauss RH, Niden AH. Chronic obstructive lung disease. III. Interrelationships of pulmonary function data. *Am Rev Respir Dis* 1965; 91: 861–868.
- 18 Rochester DF, Braun NMT. Determinants of maximal inspiratory pressure in chronic obstructive pulmonary
- 19 Hoover CF. The diagnostic significance of inspiratory movements of the costal margins. *Am J Med Sci* 1920; 159: 633–646.
- 20 Haluszka J, Chartrand DA, Grassino AE, Milic-Emili J. Intrinsic PEEP and arterial PCO₂ in stable patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am Rev Respir Dis* 1990; 141: 1194–1197.
- 21 O'Connell JM, Campbell AH. Respiratory mechanics in airways obstruction associated with inspiratory dyspnoea. *Thorax* 1976; 31: 669–677.
- 22 Walsh JM, Webber CL, Fahey PJ, Sharp JT. Structural change of the thorax in chronic obstructive pulmonary disease. *J Appl Physiol* 1992; 72: 1270–1278.
- 23 Sharp JT, Beard GAT, Sunga M, et al. The rib cage in normal and emphysematous subjects: a roentgenographic approach. *J Appl Physiol* 1986; 61: 2050–2059.
- 24 Shin Matsuoka, Tsuneo Yamashiro, George R. Washko, Yasuyuki Kurihara, Yasuo Nakajima, Hiroto Hatabu. Quantitative CT Assessment of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *RadioGraphics* 2010; 30:55–66
- 25 Wanger J, Clausen JL, Coates A, et al. Standardisation of the measurement of lung volumes. *Eur Respir J*. 2005;26(3):511–522.

- 26 Coates AL, Peslin R, Rodenstein D, Stocks J. Measurement of lung volumes by plethysmography. *Eur Respir J*. 1997;10(6):1415–1427.
- 27 Stocks J, Quanjer PH. Reference values for residual volume, functional residual capacity and total lung capacity. *ATS Workshop on Lung Volume Measurements. Official Statement of The European Respiratory Society. Eur Respir J*. 1995;8(3):492–506.
- 28 Fishman A, Martinez F, Naunheim K, et al. A randomized trial comparing lung-volume-reduction surgery with medical therapy for severe emphysema. *N Engl J Med*. 2003;348(21):2059–2073.
- 29 Pellegrino R, Viegi G, Brusasco V, et al. Interpretative strategies for lung function tests. *Eur Respir J*. 2005;26(5):948–968.
- 30 Guenette JA, Chin RC, Cory JM, Webb KA, O'Donnell DE. Inspiratory capacity during exercise: measurement, analysis, and interpretation. *Pulm Med*. 2013;2013:956081.
- 31 O'Donnell DE, Reville SM, Webb KA. Dynamic hyperinflation and exercise intolerance in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 2001;164(5):770–777.
- 32 Guenette JA, Webb KA, O'Donnell DE. Does dynamic hyperinflation contribute to dyspnoea during exercise in patients with COPD? *Eur Respir J*. 2012;40(2):322–329.
- 33 Barnes N, Bush A. Howling for the moon. *Thorax*. 2011;66(8): 645–646.
- 34 Hogg JC, Chu F, Utokaparch S, et al. The nature of small-airway obstruction in chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med*. 2004;350(26):2645–2653.
- 35 Corbin RP, Loveland M, Martin RR, Macklem PT. A four-year follow-up study of lung mechanics in smokers. *Am Rev Respir Dis*. 1979;120(2):293–304
- 36 Deesomchok A, Webb KA, Forkert L, et al. Lung hyperinflation and its reversibility in patients with airway obstruction of varying severity. *COPD*. 2010;7(6):428–437
- 37 Ofir D, Laveneziana P, Webb KA, Lam YM, O'Donnell DE. Mechanisms of dyspnea during cycle exercise in symptomatic patients with GOLD stage I chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 2008;177(6):622–629.
- 38 O'Donnell DE, Laveneziana P, Ora J, Webb KA, Lam YM, Ofir D. Evaluation of acute bronchodilator reversibility in patients with symptoms of GOLD stage I COPD. *Thorax*. 2009;64(3):216–223.
- 39 Gagnon P, Saey D, Provencher S, et al. Walking exercise response to bronchodilation in mild COPD: a randomized trial. *Respir Med*. 2012;106(12):1695–1705
- 40 Puente-Maestu L, Garcia J, Martinez-Abad Y, et al. 2005. Dyspnoea, ventilatory pattern, and changes in dynamic hyperinflation related to the intensity of constant work rate exercise in COPD. *Chest*, 128:651–56.
- 41 Casaburi R, Gosselink R, Ramer M, et al. 1999. American Thoracic Society/European Respiratory Society skeletal muscle dysfunction in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med*, 159:S1–S40.
- 42 Gallagher CG. 1994. Exercise limitation and clinical exercise testing in chronic obstructive pulmonary disease. *Clin Chest Med*, 15:305–26.
- 43 Takayama T, Shindoh C, Kurokawa Y, et al. 2003. Effects of lung volume reduction surgery for emphysema on oxygen cost of breathing. *Chest*, 123:1847–52.
- 44 Polkey MI, Hamnegard CH, Hughes PD. 1998. Influence of acute lung volume change on contractile properties of human diaphragm. *J Appl Physiol*, 85:1322–8.
- 45 Parker M, Voduc N, Aaron SD, et al. 2005. Physiological changes during symptom recovery from moderate exacerbations of COPD. *Eur Respir J*, 26:420–8.
- 46 Hamilton AL, Killian KJ, Summers E, et al. 1996. Symptom intensity and subjective limitation to exercise in patients with cardiorespiratory disorders. *Chest*, 110:1255–63.
- 47 Puente-Maestu L, Garcia J, Martinez-Abad Y, et al. 2005. Dyspnoea, ventilatory pattern, and changes in dynamic hyperinflation related to the intensity of constant work rate exercise in COPD. *Chest*, 128:651–56.
- 48 Vogiatzis I, Georgiadou O, Golemati S, et al. 2005. Patterns of dynamic hyperinflation during exercise and recovery in patients with severe chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax*, 60:723–9.
- 49 O'Donnell DE, D'Arsigny C, Fitzpatrick M, et al. 2002. Exercise hypercapnia in advanced chronic obstructive pulmonary disease. The role of lung hyperinflation. *Am J Respir Crit Care Med*, 166:663–8.

- 50 Miller JD, Pegelow DF, Jacques AJ, et al. 2005. Effects of augmented respiratory muscle pressure production on locomotor limb venous return during calf contraction exercise. *J Appl Physiol*, 99:1802–15.
- 51 Montes de Oca M, Rassulo J, Celli BR. 1996. Respiratory muscle and cardiopulmonary function during exercise in very severe COPD. *Am J Respir Crit Care Med*, 154:1284–9.
- 52 Oswald-Mammosser M, Kessler R, Massard G, et al. 1998. Effect of lung volume reduction surgery on gas exchange and pulmonary hemodynamics at rest and during exercise. *Am J Respir Crit Care Med*, 158:1020–5
- 53 Redelmeier DA, Bayoumi AM, Goldstein RS, Guyatt GH. Interpreting small differences in functional status: the Six Minute Walk test in chronic lung disease patients. *Am J Respir Crit Care Med* 1997;155:1278–1282.
- 54 Kirsten DK, Taube C, Lehnigk B, Jorres RA, Magnussen H. Exercise training improves recovery in patients with COPD after an acute exacerbation. *Respir Med* 1998;92:1191–1198.
- 55 D.E. O'Donnell; P. Laveneziana. Lung hyperinflation in COPD: the impact of pharmacotherapy. *Eur Respir Rev* 2006; 15: 100, 85–89
- 56 O'Donnell DE, Flu"ge T, Gerken F, Hamilton A, Webb K, Aguilaniu B, Make B, Magnussen H. Effects of tiotropium on lung hyperinflation, dyspnea and exercise tolerance in patients with COPD. *Eur Respir J* 2004;23:832–840.
- 57 O'Donnell DE, Voduc N, Fitzpatrick M, Webb KA. Effect of salmeterol on the ventilatory response to exercise in chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J* 2004;24:86–94.
- 58 O'Donnell DE, LamMIU,Webb KA. Spirometric correlates of improvement in exercise performance after anticholinergic therapy in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 1999;160: 542–549.
- 59 Liesker JJ, Van De Velde V, Meysman M, Vincken W, Wollmer P, Hansson L, Kerstjens HA, Qvint U, Pauwels RA. Effects of formoterol (Oxis Turbuhaler) and ipratropium on exercise capacity in patients with COPD. *Respir Med* 2002;96:559–566.
- 60 Richard Casaburi and Janos Porszasz. Reduction of Hyperinflation by Pharmacologic and Other Interventions. *Proc Am Thorac Soc Vol 3*. pp 185–189, 2006
- 61 van Noord JA, Aumann JL, Janssens E, et al. Effects of tiotropium with and without formoterol on airflow obstruction and resting hyperinflation in patients with COPD. *Chest* 2006; 129: 509–517.
- 62 O'Donnell DE, Sciruba F, Celli B, et al. Effect of fluticasone propionate/salmeterol on lung hyperinflation and exercise endurance in COPD. *Chest* 2006; 130: 647–656.
- 63 Maltais F, Hamilton A, Marciniuk D, et al. Improvements in symptom-limited exercise performance over 8 h with once-daily tiotropium in patients with COPD. *Chest* 2005; 128: 1168–1178.
- 64 Report of the Medical Research Council Working Party. Long term domiciliary oxygen therapy in chronic hypoxic cor pulmonale complicating chronic bronchitis and emphysema. *Lancet* 1981;1:681–686.
- 65 Somfay A, Porszasz J, Lee SM, Casaburi R. Dose–response effect of oxygen on hyperinflation and exercise endurance in nonhypoxaemic COPD patients. *Eur Respir J* 2001;18:77–84.
- 66 Dean NC, Brown JK, Himelman RB, Doherty JJ, Gold WM, Stulbarg MS. Oxygen may improve dyspnea and endurance in patients with chronic obstructive pulmonary disease and only mild hypoxemia. *Am Rev Respir Dis* 1992;146:941–945.
- 67 Woodcock AA, Gross ER, Geddes DM. Oxygen relieves breathlessness in “pink puffers”. *Lancet* 1981;1:907–909.
- 68 Pride NB, Milic-Emil J. Lung mechanics. In: Calverley P, Pride N, editors. *Chronic Obstructive Pulmonary Disease*, 1st ed. London: Chapman and Hall; 1995. pp. 135–160.