

TIẾN BỘ TRONG ĐIỀU TRỊ COPD HIỆN NAY

PGS. TS. Trần Văn Ngọc(*)

Tóm tắt :

COPD là bệnh phổ biến ở Việt Nam và trên thới giới , tử suất không ngừng gia tăng, hiện đứng hàng thứ 3 sau nhồi máu cơ tim và đột quy.

Đây là bệnh rất phức tạp về cơ chế bệnh sinh và kiểu hình đa dạng nên cần có đánh giá toàn diện, điều trị hợp lý và đầy đủ nhằm giảm sự tiến triển nhanh của bệnh, giảm đợt cấp, giảm triệu chứng và tăng chất lượng cuộc sống.

COPD có nhiều kiểu hình với những biểu hiện và tiến triển khác nhau, đòi hỏi phải đánh giá và điều trị tối ưu nhằm giảm tử vong đang gia tăng nhanh chóng hiện nay.

Bên cạnh những phương pháp không dùng thuốc đã được chứng minh giảm tử vong như vật lý trị liệu, điều trị giảm thể tích phổi, chủng ngừa,... việc dùng thuốc giãn phế quản tối ưu chưa được chứng minh có hiệu quả giảm tử vong cho đến một hai năm gần đây khi ra đời 3 thuốc ICS/LABA/LAMA trong cùng một dụng cụ mới chứng minh giảm tử vong qua nghiên cứu IMPACT và ETHOS. Kết quả cho thấy tác dụng có lợi của liệu pháp bộ 3 trong cùng một dụng cụ so với kết hợp LABA/LAMA về tử vong ở bệnh nhân COPD có triệu chứng và tiền sử các đợt cấp thường xuyên và/hoặc đợt cấp nặng, dù đã được điều trị duy trì bằng liệu pháp bộ 3, ICS/LABA hoặc thuốc giãn phế quản tác dụng kéo dài đơn hoặc kép [1].

Tiên lượng COPD phụ thuộc vào sự tuân thủ điều trị thuốc và các biện pháp không dùng thuốc, sự tái phát các đợt cấp nặng cần nhập viện, dinh dưỡng và trạng thái tinh thần của bệnh nhân cũng như điều trị tối ưu các bệnh đồng mắc.

() Chủ tịch LCH Hô hấp TPHCM, PCT Hội Phổi VN*

CURRENT PROGRESS IN COPD TREATMENT

Tran Van Ngoc(*)

Summary :

COPD is a common disease in Vietnam and around the world, with increasing death rate, ranking the third after myocardial infarction and stroke.

This is a very complex disease in pathogenesis and other phenotypes, so it is necessary to have a comprehensive assessment, appropriate treatment to improve the rapid progression of the disease, reduce exacerbations, reduce symptoms and improve quality of life.

COPD have many phenotypes with different manifestations and progression, requiring optimal assessment and treatment to reduce the mortality.

Besides non-pharmacological methods that have been proven to reduce mortality such as physical therapy, lung volume reduction, vaccination,... optimal use of bronchodilators has not been proven to effectively reduce mortality. Until the last two years when the 3 drugs ICS/LABA/LAMA were introduced in the same device to demonstrate mortality reduction through the IMPACT and ETHOS studies. The results showed a beneficial effect of the triple therapy in a single inhaler compared with the combination LABA/LAMA on mortality in symptomatic COPD patients with a history of frequent and/or severe exacerbations, even already on the maintenance treatment with triple therapy, ICS/LABA or single or dual long-acting bronchodilators.

The prognosis of patients with COPD depends on the adherence with medications and non-pharmacological measures, recurrence of severe exacerbations requiring hospitalization, patients' nutrition and mental status, and optimal treatment of co-morbidities.

() Chairman of Ho Chi Minh City Respiratory Society, Vice President of Vietnam Lung Association*

I. ĐÁNH GIÁ COPD THEO GOLD :

COPD hiện gây tử vong đứng hàng thứ 3 chỉ sau nhồi máu cơ tim và đột quỵ não. Khoảng 3 triệu người tử vong do COPD hằng năm, chiếm 6% tổng số ca tử vong mỗi năm trên toàn cầu. Trung bình trên toàn thế giới cứ 10 giây có 1 người tử vong vì COPD [1]. Việc tìm nhiều biện pháp điều trị giúp giảm tử vong toàn cầu do COPD còn nhiều thách thức.

Chẩn đoán COPD dựa trên triệu chứng lâm sàng ho khạc đờm kéo dài, khó thở khi gắng sức trên người hút thuốc lá lâu năm (> 10 gói-năm : hút một gói / ngày trong 10 năm) và được xác định bằng hô hấp ký ($FEV_1/FVC < 70\%$ hoặc $< LLN$ - Lower Limit of Normal) [1].

Trước 2011, phân loại mức độ COPD và điều trị chủ yếu dựa trên mức độ tắc nghẽn luồng khí thở ra (GOLD 1-4). Việc điều trị chỉ dựa trên mức độ tắc nghẽn không phù hợp với tính đa dạng kiểu hình rất phức tạp của COPD cần điều trị cá thể hoá phù hợp từng bệnh nhân [1].

Chính vì vậy GOLD 2011 bắt đầu phân nhóm bệnh nhân COPD dựa trên sự kết hợp các đánh giá nhiều yếu tố như tắc nghẽn thông khí, tiền sử đợt cấp, điểm số triệu chứng khó thở và CAT (COPD assessment test) và số lượng bạch cầu ái toan trong máu thành 4 nhóm COPD căn bản A, B, C, D và điều trị thuốc giãn phế quản cụ thể theo từng nhóm, có chỉ định kết hợp ICS hay không [1].

Từ GOLD 2023 đến nay, phân nhóm có sự thay đổi nhằm chú trọng điều trị đợt cấp, là nguyên nhân của nhập viện và tử vong ở bệnh nhân COPD, nên bệnh được chia thành 3 nhóm, nhóm C và D được gộp chung thành nhóm E (Exacerbation), nhóm A và B vẫn giữ nguyên như những phiên bản trước [1].



II. MỤC TIÊU ĐIỀU TRỊ THEO GOLD :

Có 2 mục tiêu chính trong điều trị COPD là giảm triệu chứng và giảm nguy cơ [1].

- Giảm triệu chứng

- o Giảm các triệu chứng
- o Cải thiện tình trạng sức khỏe

- Giảm nguy cơ

- o Ngăn chặn tiên triễn của bệnh
- o Ngăn chặn và điều trị đợt cấp
- o Giảm tỷ lệ tử vong

❖ GOLD 2011 :

- Xác định và giảm tiếp xúc với các yếu tố nguy cơ là những bước quan trọng trong việc ngăn ngừa và điều trị COPD.

- Thuốc giãn phế quản được dùng khi cần thiết, hoặc thường xuyên để ngăn ngừa đợt cấp hoặc làm giảm triệu chứng. Sử dụng một, hai hay nhiều thuốc kết hợp với mục đích giảm triệu chứng và giảm đợt cấp.

- Kết hợp các thuốc giãn phế quản thuộc các nhóm khác nhau, có hay không ICS có thể cải thiện hiệu quả và làm giảm nguy cơ các tác dụng phụ so với tăng liều của một thuốc giãn phế quản [1].

- ❖ **GOLD 2024** : phối hợp thuốc bộ 3 trong một dụng cụ chứng minh có hiệu quả cải thiện triệu chứng, CNHH, đợt cấp, chất lượng cuộc sống và nhất là cải thiện tử vong qua 2 nghiên cứu IMPACT và ETHOS sẽ được mô tả chi tiết sau đây [1].

III. VAI TRÒ CÁC THUỐC GIÃN PHẾ QUẢN TRONG ĐIỀU TRỊ COPD :

Thuốc cường giao cảm β_2 tác dụng kéo dài, Long acting β_2 -agonist (LABA), đã được sử dụng từ những năm 1990, gồm formoterol và salmeterol, giúp cải thiện chức năng phổi, các triệu chứng khó thở và gắng sức, chất lượng cuộc sống, và có thể giảm tỷ lệ đợt cấp và ít tác dụng phụ [1].

Formoterol và salmeterol có thời gian tác dụng kéo dài 12 giờ sử dụng đơn độc hay phối hợp với ICS đã trở thành thường quy trong điều trị duy trì COPD giai đoạn ổn định. Tuy nhiên hiện nay, một số LABA tác dụng 24 giờ và hiệu quả hơn đã được nghiên cứu và lần lượt được cấp phép sử dụng. Indacaterol, một LABA có thời gian tác dụng 24 giờ. Kết quả sơ bộ từ các thử nghiệm lâm sàng lớn cho thấy indacaterol cải thiện chức năng phổi so với giả dược và thuốc giãn phế quản tác dụng kéo dài khác. LABA khác gồm carmoterol, vilanterol trifenate và olodaterol cũng có tác dụng kéo dài 24 giờ tương tự và hiệu quả [1].

LABA hít mỗi ngày một lần, dùng đơn độc hay phối hợp đã trở thành hiện thực nhằm tìm một liệu pháp hiệu quả tối ưu trong giãn phế quản và giảm đợt cấp COPD, rất thuận lợi cho COPD thông qua việc đơn giản hóa phác đồ điều trị cũng như cải tiến về hiệu quả.

LABA một mình hay kết hợp với đối kháng muscarinic tác dụng kéo dài (long acting muscarinic antagonist: LAMA) có khả năng tiếp tục cải thiện kết quả cho bệnh nhân.

1. BN Nhóm A :

- Một thuốc giãn phế quản tác dụng ngắn
- Hoặc kết hợp các thuốc giãn phế quản tác dụng ngắn hoặc một thuốc giãn phế quản tác dụng kéo dài.

Trong nghiên cứu 12-tuần mù đôi 534 bệnh nhân COPD ổn định mức độ nặng vừa kết hợp β_2 albuterol và ipratropium. Kết quả vào các ngày 1, 29, 57 và 85 cho thấy rằng điều trị kết hợp có sự thay đổi FEV1 lớn hơn đáng kể hơn so với sử dụng một mình ($P < 0,001$) [2].

2. BN Nhóm B :

Bệnh nhân khó thở nhiều hơn, kết hợp của các thuốc giãn phế quản tác dụng kéo dài (LABA+ LAMA) được khuyến cáo như là sự lựa chọn ưu tiên hiện nay [1].

- 3. BN nhóm E :** Phối hợp LABA+ LAMA để tối ưu hoá việc giảm triệu chứng và giảm đợt cấp. Nếu bệnh nhân có bạch cầu (BC) ái toán $> 300 / \text{mcl}$ hoặc BN không đáp ứng tối ưu với giãn phế quản bộ đôi và BC ái toán từ 100-300/ mcl sẽ được bổ sung ICS. Liệu pháp bộ 3 mở (các thuốc không cùng trong một dụng cụ hít/xịt) mặc dù chứng minh giảm đợt cấp, triệu chứng, tiến triển bệnh nhưng không chứng minh giảm tử vong.

2 nghiên cứu IMPACT (Fluticasone furoat, Umeclidinum, vilanterol) và ETHOS (Budesonide, Formoterol, Glycopyrronium) là những bộ 3 trong cùng một dụng cụ hít/xịt lần đầu tiên đã cho kết quả giảm tử vong trên bệnh nhân COPD [1].

IV. CÁC THUỐC GIÃN PHẾ QUẢN SỬ DỤNG TRONG ĐIỀU TRỊ COPD :

1. TIOTROPIUM :

Tiotropium, giãn phế quản hít mỗi ngày một lần duy nhất hiện đang có sẵn, là một LAMA cải thiện đáng kể chức năng của phổi, làm tăng khả năng gắng sức và phục hồi chức năng phổi, cải thiện tình trạng sức khỏe, và làm giảm các đợt cấp [1,3].

Hai nghiên cứu ngẫu nhiên, đối chứng giả dược, mù đôi, giả đôi đã được tiến hành trên 1207 bệnh nhân COPD, 6 tháng điều trị tiotropium với 18 mcg mỗi ngày một lần, salmeterol 50 mcg hai lần mỗi ngày, hoặc giả dược kết hợp. Các đợt cấp được xác định kéo dài ít nhất 3 ngày và cần thêm thuốc điều trị. Kết quả: Ít đợt kịch phát COPD / bệnh nhân -năm trong nhóm tiotropium (1,07 lần /năm) hơn so với nhóm dùng giả dược (1,49 lần / năm, $P = 0,025$), mặc dù nhóm salmeterol (1,23 lần / năm) khác biệt không có ý nghĩa thống kê so với giả dược. Tiotropium, nhưng không phải salmeterol, so với giả dược, kéo dài đáng kể thời gian xuất hiện đợt cấp đầu tiên trong thử nghiệm lâm sàng 6 tháng. Nhóm tiotropium có 0,10 lần nhập viện trung bình mỗi năm vì đợt cấp COPD, so với 0,17 cho salmeterol và 0,15 cho giả dược (khác biệt không có ý nghĩa thống kê) [4].

Một thử nghiệm mù đôi, ngẫu nhiên, so sánh 4 năm điều trị với một trong hai tiotropium hoặc giả dược ở bệnh nhân COPD. BN được phép sử dụng tất cả các loại thuốc hô hấp, ngoại trừ các loại thuốc kháng cholinergic dạng hít. Cải thiện FEV1 trong nhóm tiotropium đã được duy trì trong suốt thử nghiệm (từ 87 đến 103 ml trước dẫn phế quản và từ 47 đến 65 ml sau khi dẫn phế quản, so với nhóm giả dược ($P < 0,001$) [5].

Kết quả từ nghiên cứu UPLIFT, Tiotropium giảm số lượng trung bình đợt cấp 14% ($P < 0,001$). Số lượng trung bình đợt cấp dẫn đến nhập viện là hiếm và không có sự khác biệt đáng kể giữa hai nhóm nghiên cứu. Tổng cộng có 5.993 bệnh nhân được đưa vào nghiên cứu; 2.987 trong nhóm tiotropium và 3.006 ở nhóm giả dược. Bệnh nhân được theo dõi trong 4 năm và so với nhóm chứng, tiotropium kéo dài có ý nghĩa thời gian xuất hiện đợt cấp đầu tiên (16,7 so với 12,5 tháng) và thời gian nhập viện lần đầu vì đợt cấp (thấp hơn nguy cơ nhập viện; HR = 0,86; 95% CI = 0,78-0,95).

- Điều quan trọng là để làm nổi bật rằng nhóm chứng trong thử nghiệm UPLIFT bao gồm các bệnh nhân điều trị thông thường đối với COPD, bao gồm corticosteroid hít và / hoặc beta-2 tác dụng kéo dài lên đến 62% các trường hợp lúc ban đầu lên đến 73% các trường hợp bất cứ lúc nào trong thời gian theo dõi. Các thử nghiệm lâm sàng đã chứng minh giảm đáng kể đợt cấp và nhập viện, ngay cả ở những bệnh nhân được điều trị với các thuốc khác có thể có khả năng ngăn chặn đợt cấp [6,7].

Nguy cơ tim mạch có thể xuất hiện khi sử dụng thường xuyên Tiotropium hít ở bệnh nhân COPD ở mọi mức độ. Kết cục chủ yếu của nghiên cứu là một tập hợp các tác dụng phụ tim mạch, tử vong tim mạch, nhồi máu cơ tim không tử vong (MI) hay đột quỵ trong thời gian điều trị. Nguy cơ tương đối (RR) được ước tính bằng cách sử dụng mô hình tác động cố định và thống kê không đồng nhất. Kết quả nghiên cứu cho thấy không có sự gia tăng đáng kể nguy cơ các tác dụng phụ tim mạch với điều trị tiotropium [8].

2. ACLIDINIUM :

Trong hai nghiên cứu mù đôi, 52 tuần, ACCLAIM / COPD I (n = 843) và II (n = 804), bệnh nhân được chọn ngẫu nhiên để hít 200 mcg aclidinium hoặc giả dược mỗi ngày một lần. Bệnh nhân được yêu cầu phải có $FEV1/FVC \leq 70\%$ sau giãn phế quản và $FEV1 < 80\%$. Trong ACCLAIM / COPD I, tỷ lệ bệnh nhân bị đợt cấp trung bình – nặng là tương tự như trong aclidinium và nhóm giả dược (26,6% so với 25,7%, $P = 0,9$). ACCLAIM / COPD II, bệnh nhân trong nhóm aclidinium bị đợt cấp trung bình hoặc nặng ít hơn so với những người trong nhóm giả dược

(33,2% so với 39,8%, tương ứng, $P = 0,0046$). Thời gian bị đợt cấp nặng đầu tiên đã được kéo dài đáng kể trong acclidinium ACCLAIM / COPD II ($P = 0,01$), nhưng không khác trong ACCLAIM / COPD I ($P = 0,9$) [9].

3. GLYCOPYRRONIUM BROMIDE :

Nghiên cứu đánh giá ảnh hưởng của Glycopyrronium bromide (NVA237) tác dụng kéo dài, đối kháng muscarinic, một ngày một lần, trên mức độ dung nạp gắng sức trong 95 bệnh nhân COPD trung bình- nặng. Bệnh nhân được phân ngẫu nhiên vào một thiết kế bắt chéo NVA237 50 ngày một lần hoặc giả dược trong 3 tuần. Kết quả nghiên cứu chỉ ra rằng NVA237 cao hơn đáng kể so với giả dược trong việc tăng dung nạp gắng sức và isotime IC vào các ngày 1 và 21 điều trị (tất cả $P < 0,001$) [10].

Nghiên cứu lâm sàng trong COPD I (GLOW1) nhằm đánh giá hiệu quả, an toàn và dung nạp của NVA237 ở những bệnh nhân COPD trung bình đến nặng. 822 bệnh nhân COPD có tiền sử hút thuốc ≥ 10 gói-năm, FEV1 sau giãn phế quản $< 80\%$ và $\geq 30\%$ giá trị dự đoán và FEV1/FVC $< 0,70$. Bệnh nhân được chọn ngẫu nhiên để điều trị mù đôi với NVA237 50 mcg một lần mỗi ngày hoặc giả dược trong 26 tuần. FEV1 được cải thiện đáng kể trong nhóm NVA237 so với giả dược trong suốt khoảng thời gian 24 giờ vào ngày 1 và tuần 12 và 26, và ở tất cả các lần khám khác. NVA237 làm giảm đáng kể nguy cơ xuất hiện đợt cấp COPD vừa / nặng đầu tiên (giảm 31%, $P = 0,023$) [11].

4. INDACATEROL :

Nghiên cứu về tính hiệu quả và an toàn của Indacaterol so với giả dược và Salmeterol. Bệnh nhân COPD trung bình đến nặng đã được chọn ngẫu nhiên để điều trị mù đôi 6 tháng với Indacaterol 150 mcg mỗi ngày một lần, Salmeterol 50 mcg hai lần mỗi ngày hoặc giả dược. Hiệu quả chính là FEV1 (24 giờ sau liều) sau 12 tuần. 1002 bệnh nhân được chọn ngẫu nhiên và 838 (84%) hoàn thành nghiên cứu. Indacaterol tăng FEV1 tại tuần lễ 12 là 170 mL so với placebo ($P < 0,001$), và 60 mL hơn Salmeterol ($P < 0,001$) [12].

Bệnh nhân COPD trung bình - nặng đã được chọn ngẫu nhiên mỗi ngày một lần Indacaterol 300 mcg ($n = 437$) hoặc 600 mcg ($n = 428$), Formoterol hai lần mỗi ngày 12 mcg ($n = 435$), hoặc giả dược ($n = 432$) cho 52 tuần trong một nghiên cứu song song mù đôi.

Indacaterol tăng FEV1 sau 12 tuần 170 mL (cả hai liều) so với giả dược và 100 mL so với formoterol ($P < 0,001$). Những sự khác biệt có ý nghĩa này được duy trì ở 52 tuần [13].

5. INDACATEROL + GLYCOPYRRONIUM :

Nghiên cứu ngẫu nhiên mù đôi, đối chứng giả dược, bốn giai đoạn bắt chéo đánh giá hiệu quả và độ an toàn của ngày một lần QVA149, giãn phế quản kép bao gồm các Indacaterol và Glycopyrronium (NVA237), ở những bệnh nhân COPD trung bình-nặng.

154 bệnh nhân được phân ngẫu nhiên điều trị QVA149 (Indacaterol/NVA237) 300/50 mcg, Indacaterol 300 mcg, Indacaterol 600 mcg, hoặc giả dược, mỗi ngày một lần trong 7 ngày với thời gian thải trừ 7 ngày giữa mỗi lần trị liệu. Đánh giá FEV1 vào ngày thứ 7. Sự khác biệt FEV1 vào ngày thứ 7 giữa QVA149 và giả dược là 226 mL ($P < 0,001$). Sự khác biệt từ QVA149 và indacaterol 300 và 600 mcg là 123 mL ($P < 0,001$) và 117 mL ($P < 0,001$), tương ứng [14].

6. TIOTROPIUM + FORMOTEROL :

Tác dụng giãn phế quản Tiotropium, Formoterol, và kết hợp cả hai được so sánh trong 71 bệnh nhân COPD, được phân ngẫu nhiên, mù đôi, bắt chéo. Nhóm điều trị được nhận hoặc Tiotropium 18 mcg mỗi ngày một lần, Formoterol 12 mcg, hoặc cả hai kết hợp mỗi ngày một lần trong ba giai đoạn 6 tuần. So với ban đầu, Tiotropium cải thiện đáng kể FEV1 (0-12 h) trung bình ban ngày hơn Formoterol (127 so với 86 mL), trong khi FEV1 trung bình ban đêm (12-24 h) không khác nhau (Tiotropium 43 mL, Formoterol 38 mL). Hiệu quả rõ rệt nhất bằng liệu pháp kết hợp (ban ngày 234 ml, thời gian đêm 86 mL), cả hai khác biệt đáng kể so với đơn chất [15].

Bệnh nhân có đợt cấp thường xuyên có tỉ lệ tử vong cao hơn, chất lượng sống kém hơn, tăng viêm đường hô hấp, và suy giảm nhanh chóng trong chức năng phổi so với những người đợt cấp ít thường xuyên hơn. Đợt cấp COPD có liên quan đến viêm đường hô hấp và viêm toàn thân, thay đổi sinh lý, đặc biệt tăng ứ khí do nhiễm virus đường hô hấp và vi khuẩn. Một số bệnh nhân đặc biệt dễ bị đợt cấp và bệnh tiến triển nặng hơn những người có đợt cấp ít thường xuyên hơn [16].

Một nghiên cứu cho thấy các đợt cấp nặng của COPD ảnh hưởng trực tiếp trên tử vong. Một kỹ thuật đa biến được sử dụng để phân tích ảnh hưởng của các đợt cấp COPD điều trị trong bệnh viện về tuổi bệnh nhân, hút thuốc lá, chỉ số khối cơ thể, bệnh kèm theo, điều trị oxy dài hạn, các thông số hô hấp ký và khí máu động mạch trong một nghiên cứu đoàn hệ 304 người đàn ông với COPD theo dõi trong 5 năm. Chỉ số tuổi tác, tăng CO₂, và đợt cấp COPD là các chỉ số tiên lượng xấu. Bệnh nhân có nguy cơ tử vong lớn nhất là những người có ba hoặc nhiều hơn các đợt cấp COPD [17].

2.138 bệnh nhân tham gia trong đánh giá đợt cấp trong 3 năm (nghiên cứu ECLIPSE). Các đợt cấp trở thành thường xuyên hơn (và nặng hơn) cũng như mức độ nghiêm trọng của COPD gia tăng, tỷ lệ trầm trọng trong năm đầu tiên theo dõi là 0,85 mỗi người cho các bệnh nhân COPD giai đoạn 2; 1,34 cho bệnh nhân với giai đoạn 3, và 2,00 cho bệnh nhân giai đoạn 4. Nhìn chung, 22% bệnh nhân bị bệnh giai đoạn 2, 33% với giai đoạn 3, và 47% với giai đoạn 4 vẫn còn có đợt cấp thường xuyên (hai hoặc nhiều trong năm đầu tiên theo dõi) mặc dù các phương tiện điều trị có sẵn [18].

Các nghiên cứu gần đây đã chỉ ra rằng những bệnh nhân bị ho mãn tính và có đờm có đợt cấp nhiều hơn hai lần so với bệnh nhân không có những triệu chứng. Trong số 2.500 bệnh nhân trong nghiên cứu COPDGene, những người có các triệu chứng của viêm phế quản mãn tính có đợt cấp thường xuyên hơn và nghiêm trọng hơn đáng kể so với bệnh nhân không có những triệu chứng này, mặc dù cả hai nhóm đều có FEV1 như nhau. Các triệu chứng của ho mãn tính và có đờm cũng liên quan với giảm chức năng phổi và tăng tỉ lệ tử vong [19,20,21,22].

Sau 12 tuần điều trị, giảm có ý nghĩa thống kê số CD8 + ($P < 0,001$) và CD68 + ($P = 0,008$) sau khi điều trị với Salmeterol + Fluticasone (SFC) nhưng không phải với Fluticasone propionate (FP) một mình, sự khác biệt trung bình CD8 + và CD68 + giữa SFC và giả dược có ý nghĩa thống kê ($P < 0,001$ và $P = 0,03$, tương ứng). Sự khác biệt CD8 + và CD68 + giữa FP và giả dược không có ý nghĩa thống kê. Sự khác biệt có nghĩa là CD8 + và CD68 + giữa SFC và FP là có ý nghĩa thống kê ($P = 0,01$ và $P = 0,04$ cho các tế bào CD8 + và CD68 +, tương ứng) [23].

NGHIÊN CỨU ICS/LABA VÀ ICS/ANTICHOLINERGIC:

Tác dụng chống viêm của Salmeterol / Fluticasone (SFC), Tiotropium / Fluticasone (Tio + FP) và tiotropium (Tio) một mình đã được nghiên cứu trên các tế bào viêm và các chất trung gian trong đờm từ bệnh nhân COPD. Các đối tượng được hoặc mới được chẩn đoán hoặc đã không dùng bất kỳ loại thuốc trong vòng 3 tháng trước khi nghiên cứu. Đối tượng ($n = 99$) được chọn ngẫu nhiên, hoặc SFC (100/1,000 mcg hàng ngày), Tio + FP (18/1,000 mcg hàng ngày) hoặc Tio (18 mcg hàng ngày) trong 12 tuần. Kết quả cho thấy rằng điều trị với SFC làm giảm đáng kể IL-8 và MMP-9 trong đờm, so với Tio một mình. Không có khác biệt điều trị giữa các SFC và Tio + FP trong giảm IL-8 và MMP-9. Tất cả các nhóm điều trị không làm giảm đáng kể tổng số tế bào, bạch cầu trung tính, đại thực bào và bạch cầu ái toan trong đờm. Ngoài ra, không có sự khác biệt CRP huyết tương [24].

Một nghiên cứu đa trung tâm, ngẫu nhiên, mù đôi, song song được tiến hành ở bệnh nhân COPD để so sánh cải thiện chức năng phổi của Tiotropium (18 mcg một lần mỗi ngày) cộng với Formoterol (12 mcg) so với Salmeterol (50 mcg) cộng với Fluticasone (500 mcg).

Sau 6 tuần, CNHH 12 giờ ở nhóm Tiotropium cộng với Formoterol đã vượt trội so với nhóm Salmeterol cộng với Fluticasone ($P = 0,0006$). Sự khác biệt giữa hai phương pháp điều trị cũng có ý nghĩa tại mỗi điểm thời gian sau khi dùng thuốc ($P < 0,05$) [25].

Nghiên cứu hiệu quả và khả năng dung nạp của Budesonide / Formoterol được thêm vào Tiotropium ở những bệnh nhân hội đủ điều kiện để điều trị kết hợp ICS / LABA. Trong nghiên cứu 12 tuần ngẫu nhiên, mù đôi, song song, đa trung tâm, sau 2 tuần run-in, 660 nhận Tiotropium (18 mcg mỗi ngày một lần) cộng với hoặc Budesonide / Formoterol (320/9 mcg) hoặc giả dược hai lần mỗi ngày. Budesonide / Formoterol cộng với Tiotropium làm tăng lên đáng kể FEV1 đáy 6% và đỉnh 11%, so với Tiotropium một mình (cả $P < 0,001$). [26]

Nghiên cứu OPTIMAL được thực hiện để xác định xem việc kết hợp Tiotropium với Salmeterol hay Fluticasone-Salmeterol cải thiện kết cục lâm sàng ở người lớn với COPD trung bình đến nặng so với Tiotropium một mình. Nghiên cứu ngẫu nhiên, mù đôi, dùng giả dược được tiến hành trên 449 bệnh nhân COPD trung bình hoặc nặng nhận được 1 năm điều trị với Tiotropium cộng với giả dược, Salmeterol- Tiotropium, hoặc Tiotropium cộng với Fluticasone - Salmeterol. Kết quả chỉ ra rằng Tiotropium cộng với Fluticasone -Salmeterol cao hơn đáng kể Tiotropium một mình để tăng FEV1 ($P = 0,049$) [27].

Nghiên cứu IMPACT :

Nghiên cứu đa trung tâm, ngẫu nhiên, mù đôi, 52 tuần so sánh FF/UMEC/VI 100/62,5/25 μ g với FF/VI 100/25 μ g hoặc UMEC/VI 62,5/25 μ g ở bệnh nhân ≥ 40 tuổi COPD có triệu chứng và ≥ 1 đợt cấp vừa/nặng trong năm trước. Các đợt cấp ở mức độ trung bình nếu cần điều trị bằng corticosteroid toàn thân và/hoặc kháng sinh và nặng nếu phải nhập viện. Khi sàng lọc, bệnh nhân mắc COPD (N=10.355, tuổi trung bình: 65 tuổi) có tỉ lệ trung bình sau dùng thuốc giãn phế quản FEV1 là 45,5% và tỷ lệ FEV1/FVC trung bình sau dùng thuốc giãn phế quản là 0,47.

Kết cục bao gồm tỷ lệ hàng năm của các đợt cấp trung bình/nặng trong quá trình điều trị (kết cục chính), thời gian xuất hiện đợt cấp trung bình/nặng đầu tiên và thay đổi so với ban đầu ở tuần 52 ở mức FEV1 đáy, FEV1 sau thuốc giãn phế quản, Bảng câu hỏi về hô hấp của St. George và điểm kiểm tra đánh giá COPD. Sự an toàn cũng đã được đánh giá.

Kết quả nghiên cứu cho thấy FF/UMEC/VI giúp giảm đợt cấp nhập viện 25% so với UMEC/VI (năm 34% so với UMEC/VI ($p < 0,001$) và 13% so với FF/VI ($p = NS$). FF/UMEC/VI chứng minh hơn hẳn và duy trì cải thiện FEV1 54 ml so với UMEC/VI ($p < 0,001$) và 97 ml so với FF/VI ($p < 0,001$). Bộ 3 trong nghiên cứu cũng chứng minh cải thiện chất lượng cuộc sống có ý nghĩa so với bộ đôi LABA/LAMA hay ICS/LABA ($p < 0,001$).

Viêm phổi tử vong trong nghiên cứu là 12/4151 bệnh nhân (0,35 mỗi 100 bệnh nhân-năm) cho nhánh FF/UMEC/VI , 5/4134 bệnh nhân (0,17 mỗi 100 bệnh nhân-năm) nhánh FF/VI và 5/2070 bệnh nhân (0,29 mỗi 100 bệnh nhân- năm) nhánh UMEC/VI.

Giảm nguy cơ tử vong tương đối FF/UMEC/VI Ellipta so với UMEC/VI là 28%. (HR 0,72; CI 95%: 0,53-0,99; $p = 0,042$)[33].

Nghiên cứu ETHOS :

Một nghiên cứu giai đoạn III, kéo dài 52 tuần trên bệnh bệnh phổi tắc nghẽn mạn tính (COPD) (NCT02465567), liệu pháp ba thuốc với budesonide/glycopyrrolate/formoterol fumarate (BGF) cho bệnh nhân có đợt cấp trung bình đến nặng trước đó được dùng liều hai lần mỗi ngày với 320/18/9,6 μg BGF (BGF 320), 160/18/9,6 μg BGF (BGF 160), 18/9,6 μg GFF, hoặc 320 /9,6 μg budesonide/formoterol fumarate (BFF) (tất cả được phân phối qua một ống hít Aerosphere định liều duy nhất) .

Kết quả cho thấy BGF 320 giảm tỉ lệ đợt cấp trung bình- nặng 24% so với GFF (RR 0,76 ; 0,69-0,83 ; $p < 0,001$) và 13% so với BFF (RR 0,87 , 95% (0,79-0,95) ; $p = 0,003$) .

BGF giảm 20% đợt cấp nhập viện so với BFF (RR 0,80 (0,66-0,97) ; $p = 0,02$).

BGF giảm tử vong 49% so với GFF (HR 0,51 , 95% CL 0,33- 0,80 ; unadjusted $p = 0,0035$) với NNT 80 (phòng ngừa 1 ca tử vong cho mỗi 80 bệnh nhân trong 1 năm với BGF so với GFF (95% CL 58-198). [34]

Bổ sung chất ức chế PDE4 :

Ngược lại hen suyễn, các tế bào viêm chính tham gia trong COPD là tế bào T CD8 + , bạch cầu trung tính và đại thực bào, tất cả đều là mục tiêu cho PDE4 inhibitors. Những tế bào này sản xuất các chất oxid hóa , chemokine (IL-8), các cytokine (TNF-a) và protease (elastase và metalloproteinase matrix) gây viêm mạn tính. Quá trình viêm dẫn đến phá hủy nhu mô phổi, mất tính đàn hồi và tắc nghẽn đường hô hấp nhỏ. Chuyển sản biểu mô và tăng tiết chất nhầy là tính năng nổi bật của COPD [28,29].

Trong nghiên cứu chéo 4 tuần, các mẫu đờm của bệnh nhân dùng Roflumilast thấp hơn đáng kể về số lượng bạch cầu, bao gồm cả bạch cầu ái toan ($P = 0,0005$) và bạch cầu trung tính ($P = 0,0017$), so với các mẫu lấy từ bệnh nhân được điều trị với giả dược.

Ngoài ra, chất trung gian gây viêm giảm đáng kể, bao gồm IL-8 và elastase của Neutro trong đờm từ các bệnh nhân được điều trị Roflumilast, so với bệnh nhân được điều trị bằng giả dược [30].

Trong một nghiên cứu gộp 12 tháng, hai nghiên cứu lâm sàng (M2-145 và M2-125), Roflumilast làm giảm đáng kể tỷ lệ đợt cấp trung bình hoặc nặng 17% so với giả dược ($P = 0,0003$). Ngoài ra tỷ lệ thấp hơn đáng kể đợt cấp nặng sau điều trị Roflumilast, thời gian xuất hiện đợt cấp lâu hơn đáng kể ở những bệnh nhân nhận được Roflumilast hơn so với bệnh nhân dùng giả dược ($HR = 0,89$, $P = 0,0185$) [31].

Dữ liệu gộp từ 14 nghiên cứu kiểm soát giả dược, mù đôi giai đoạn II / III Roflumilast 500 mg hoặc 250 mg mỗi ngày một lần so với giả dược trong COPD trung bình-rất nặng. Tám trong số 14 nghiên cứu đã được công bố trước đó (5766 bệnh nhân trong tổng số điều trị bằng Roflumilast và 5491 với giả dược). Các tác dụng phụ thường gặp nhất xảy ra phổ biến hơn với Roflumilast so với giả dược có tiêu chảy (12,2% so với 2,9%), giảm trọng lượng (7,0% so với 1,8%), buồn nôn (6,0% so với 1,5%), nhức đầu (5,1% so với 2,3%). Ngoài trọng lượng giảm, phần lớn của những tác dụng phụ hồi phục trong vòng 3 tuần [32].

KẾT LUẬN :

Thuốc giãn phế quản là nền tảng trong điều trị COPD, có thể bổ sung ICS khi có chỉ định đã chứng minh giảm triệu chứng ho và khó thở, giảm đợt cấp, giảm nhập viện vì đợt cấp, cải thiện CNHH và chất lượng cuộc sống.

Điều trị bộ 3 ICS/LABA/LAMA trong những dụng cụ khác nhau chưa chứng minh giảm tử vong do COPD cho đến khi chúng được tích hợp trong cùng một dụng cụ xịt/hít và những cải tiến công nghệ dược của các thuốc giãn phế quản và ICS qua kết quả nghiên cứu IMPACT và ETHOS và được đưa vào GOLD 2024.

Bên cạnh phương pháp điều trị thuốc, chúng ta luôn ghi nhớ rằng những phương pháp không dùng thuốc đã từ lâu chứng minh giảm tử vong trên bệnh nhân COPD như ngưng hút thuốc lá, tập vật lý trị liệu, sử dụng oxy lâu dài tại nhà, điều trị giảm thể tích, chủng ngừa các bệnh lây

niễm qua đường hô hấp. Những phương pháp điều trị không dùng thuốc cần được triển khai rộng rãi tại các tuyến y tế bên cạnh điều trị thuốc tối ưu.

TÀI LIỆU THAM KHẢO :

1. From the Global Strategy for the Diagnosis, Management, and Prevention of Chronic Obstructive Pulmonary Disease, Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD) 2011, 2023,2024 .
2. COMBIVENT Inhalation Aerosol Study Group. In chronic obstructive pulmonary disease, a combination of ipratropium and albuterol is more effective than either agent alone. An 85-day multicenter trial. *Chest*. 1994;105:1411-1419.
3. Tashkin DP, Celli B, Senn S, Burkhart D, Kesten S, Menjoge S, Decramer M, for the UPLIFT study investigators: A 4-year trial of tiotropium in chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med* 2008;359:1543–54.
4. Brusasco V, Hodder R, Miravittles M, Korducki L, Towse L, Kesten S. Health outcomes following treatment for six months with once daily tiotropium compared with twice daily salmeterol in patients with COPD. *Thorax*. 2003;58:399-404.
5. Casaburi R, Kukafka D, Cooper CB, Witek TJ Jr, Kesten S. Improvement in exercise tolerance with the combination of tiotropium and pulmonary rehabilitation in patients with COPD. *Chest*. 2005;127:809-817.
6. Tashkin DP, Celli B, Senn S, et al. A 4-year trial of tiotropium in chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med*. 2008;359:1543-1554.
7. Anzueto A, Miravittles M. Efficacy of tiotropium in the prevention of exacerbations of COPD. *Thor Adv Respir Dis*. 2009;3:103-111.
8. Rodrigo GJ, Castro-Rodriguez JA, Nannini LJ, Plaza Moral V, Schiavi EA. Tiotropium and risk for fatal and nonfatal cardiovascular events in patients with chronic obstructive pulmonary disease: systematic review with meta-analysis. *Respir Med*. 2009;103:1421-1429.
9. Jones PW, Rennard SI, Agusti A, et al. Efficacy and safety of once-daily aclidinium in chronic obstructive pulmonary disease. *Respir Res*. 2011;12:55

10. Beeh KM, Singh D, Di Scala L, Drollmann A. Once-daily NVA237 improves exercise tolerance from the first dose in patients with COPD: the GLOW3 trial. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2012;7:503-513.
11. D'Urzo A, Ferguson GT, van Noord JA, et al. Efficacy and safety of once-daily NVA237 in patients with moderate-to-severe COPD: the GLOW1 trial. *Respir Res*. 2011;12:156.
12. Kornmann O, Dahl R, Centanni S, et al. Once-daily indacaterol vs twice-daily salmeterol for COPD: a placebo-controlled comparison. *Eur Respir J*. 2011;37:273-279.
13. Dahl R, Chung KF, Buhl R, et al. Efficacy of a new once-daily long-acting inhaled beta2-agonist indacaterol versus twice-daily formoterol in COPD. *Thorax*. 2010;65:473-479.

14. Van Noord JA, Buhl R, Laforce C, et al. QVA149 demonstrates superior bronchodilation compared with indacaterol or placebo in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax*. 2010;65:1086-1091.
- [15] Van Noord JA, Aumann JL, Janssens E, et al. Comparison of tiotropium once daily, formoterol twice daily and both combined once daily in patients with COPD. *Eur Respir J*. 2005;26:214-222.
16. Wedzicha JA, Seemungal TA. COPD exacerbations: defining their cause and prevention. *Lancet*. 2007;370:786-796.
17. Soler-Cataluña JJ, Martínez-García MA, Román Sánchez P, Salcedo E, Navarro M, Ochando R. Severe acute exacerbations and mortality in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax*. 2005;60:925-931.
18. Hurst JR, Vestbo J, Anzueto A, et al. Susceptibility to exacerbation in chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med*. 2010;363:1128-1138.

19. Burgel PR et al. Cough and sputum production are associated with frequent exacerbations and hospitalizations in COPD subjects. *Chest* 2009;135:975–982.
20. Kim V et al. Chronic bronchitic symptoms are associated with worse symptoms and greater exacerbation frequency in COPD. *Am J Respir Crit Care Med* 2010;181:A1533.
21. Vestbo J, Prescott E and Lange P. Association of chronic mucus hypersecretion with FEV₁ decline and chronic obstructive pulmonary disease morbidity. *Am J Respir Crit Care Med* 1996;153:1530–1535.

22. Guerra S, Sherrill DL, Venker C, et al. Chronic bronchitis before age 50 years predicts incident airflow limitation and mortality risk. *Thorax* 2009;64:894–900.
23. Bourbeau J, Christodoulopoulos P, Maltais F, et al. Effect of salmeterol/fluticasone propionate on airway inflammation in COPD: a randomised controlled trial. *Thorax*. 2007;62:938-943.
24. Perng DW, Tao CW, Su KC, Tsai CC, Liu LY, Lee YC. Anti-inflammatory effects of salmeterol/fluticasone, tiotropium/fluticasone or tiotropium in COPD. *Eur Respir J*. 2009;33:778-784.
25. Rabe KF, Timmer W, Sagkriotis A, Viel K. Comparison of a combination of tiotropium plus formoterol to salmeterol plus fluticasone in moderate COPD. *Chest*. 2008;134:255-262.
26. Welte T, Miravittles M, Hernandez P, 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;180:741-750.
27. Aaron SD, Vandemheen KL, Fergusson D, 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;146:545-555.

28. Barnette MS, Underwood D. New PDE inhibitors as therapeutics for the treatment of chronic lung disease. *Curr Opin Pulm Med* 2000; 6: 164–169.
29. Barnes PJ. Mechanisms of COPD. Differences from asthma. *Chest* 2000; 117 (Suppl 2): 10S–14S.

30. Grootendorst DC, Gauw SA, Verhoosel RM, et al. Reduction in sputum neutrophils and eosinophil numbers by the PDE4 inhibitor roflumilast in patients with COPD. *Thorax*. 2007;62:1081-1087.
31. Calverley PMA, Rabe KF, Goehring UM, et al. Roflumilast in symptomatic chronic obstructive disease: two randomized clinical trials. *Lancet*. 2009;374:685-694.
32. Calverley PM, Martinez FJ, Fabbri L et al. Does roflumilast decrease exacerbations in severe COPD patients not controlled by inhaled combination therapy? the REACT study protocol. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2012;7:375-82.

33. Steven J. Pascoe, David, A. Lipson, Nicholas Locantore, Helen Barnacle
Noushin Brealey, Rajat Mohindra, Mark T. Dransfield, Ian Pavord, Neil Barnes
A phase III randomised controlled trial of single-dose triple therapy in COPD: the IMPACT protocol

European Respiratory Journal 2016 48: 320-330; DOI: 10.1183/13993003.02165-2015

34. Klaus F. Rabe , Fernando J. Martinez , Gary T. Ferguson, Patrick Darken

Colin Reisner, Paul Dorinsky . A phase III study of triple therapy with budesonide/glycopyrrolate/
formoterol fumarate metered dose inhaler 320/18/9.6 µg and 160/18/9.6 µg using co-suspension delivery
technology in moderate-to-very severe COPD: The ETHOS study protocol. Respiratory Medicine 158 ,
August 22 2019