

HỘI THẢO KHOA HỌC

CÁ THỂ HÓA ĐIỀU TRỊ COPD

Tần suất mắc bệnh phổi tắc nghẽn mạn tính (COPD) đang ngày càng gia tăng trên toàn cầu. Tuy nhiên, việc lựa chọn liệu pháp điều trị hợp lý cho căn bệnh này vẫn còn nhiều thách thức.

Nhằm cập nhật các kiến thức lâm sàng trong việc quản lý và điều trị COPD, Hội Hô Hấp Việt Nam và Hội Hô Hấp TPHCM đã phối hợp cùng văn phòng đại diện GlaxoSmithKline tổ chức buổi hội thảo khoa học “**Cá thể hóa điều trị COPD**” lần lượt tại Hà Nội và TPHCM vào ngày 22 & 23/11/2014. Ban chủ tọa tại buổi hội thảo là GS.TS.BS. Ngô Quý Châu – Phó Giám đốc Bệnh viện Bạch Mai, Giám đốc Trung tâm Hô hấp Bệnh viện Bạch Mai,

Chủ tịch Hội Hô Hấp Việt Nam; PGS.TS.BS. Lê Thị Tuyết Lan – Chủ tịch Hội Hô Hấp TPHCM, Phó Chủ tịch Hội Hô Hấp Việt Nam, Trưởng khoa Thăm Dò Chức Năng, Trưởng Trung tâm Chăm sóc Hô hấp - Bệnh viện Đại học Y Dược TPHCM; và PGS.TS.BS. Trần Văn Ngọc – Trưởng khoa Hô hấp - Bệnh viện Chợ Rẫy, Phó Khoa Y - Đại học Y Dược TPHCM, Phó Chủ tịch Hội Hô Hấp TPHCM.

Đồng đảo các bác sĩ và dược sĩ từ nhiều tỉnh thành trong cả nước đã đến tham dự và chia sẻ các kinh nghiệm quý báu trong thực tế lâm sàng cùng các báo cáo viên giàu kinh nghiệm đến từ Anh và Việt Nam.

QUẢN LÝ COPD GIAI ĐOẠN ỔN ĐỊNH TRONG THỰC HÀNH LINH SÀNG



TS.BS. Chu Thị Hạnh

Phó Giám đốc Trung tâm Hô hấp,
Bệnh viện Bạch Mai (Hà Nội).



TS.BS. Lê Tiến Dũng

Trưởng khoa Hô hấp, Bệnh viện Đại học Y Dược
TPHCM (Tp Hồ Chí Minh).

Ca lâm sàng 1

Bệnh nhân nam 65 tuổi, đến khám vì khó thở.

Bệnh sử: Thường ho khạc đờm, nhất là vào buổi sáng, từ 3 năm nay. Gần đây, bắt đầu thấy khó thở khi leo cầu thang, cảm thấy mệt hơn.

Tiền sử bệnh:

- Hút thuốc lá 30 gói-năm.
- Khó thở kiểu hen phế quản từ nhỏ, đã hết khó thở từ năm 13 tuổi.
- Dị ứng với tôm, cua biển, và penicillin.
- Mẹ và em trai bị hen phế quản.
- Tăng huyết áp.
- Rối loạn lipid máu.

Thăm khám lâm sàng:

- Thể trạng gầy, BMI 18 kg/m².
- Huyết áp 150/90 mmHg.
- Lồng ngực hình thùng, gõ vang trống. Phế âm giảm đều 2 bên, ran ẩm, ran nổ 2 đáy phổi, ran ngáy rải rác.

Cận lâm sàng:

- FVC 76%.
- FEV₁ 48%.
- FEV₁/FVC 47% sau nghiệm pháp giãn phế quản.
- CAT 9 điểm, mMRC 1 điểm.

Chẩn đoán:

- COPD nhóm C theo phân loại GOLD.
- Không loại trừ hội chứng chống lấp (ACOS).

Điều trị:

- Hướng dẫn cách hít và sử dụng thuốc giãn phế quản.
- Ngưng hút thuốc và tiêm ngừa vaccin phòng cúm/phế cầu.
- Thuốc điều trị:
 - Salmeterol/fluticasone 25/250 2 liều hít x 2 lần/ngày.
 - Fenoterol/ipratropium bromide 2 liều hít khi khó thở.

Diễn tiến điều trị: Sau 1 tháng điều trị, giảm cảm giác khó thở, ít khạc đờm, chức năng hô hấp không thay đổi.

Hướng xử trí tiếp theo:

- Tái khám sau 4 tuần.
- Kiểm tra chức năng thông khí mỗi 3 tháng.
- Kiểm soát các bệnh đồng mắc.

Ca lâm sàng 2

Bệnh nhân nam 58 tuổi, đến khám vì khó thở, mệt.

Bệnh sử:

- Đang điều trị COPD.
- Cách 6 tháng, nhập viện vì đợt cấp COPD.
- Trong vài tháng nay, thường xuyên ho, khạc ít đờm trắng, khó thở, nhất là khi đi nhanh hoặc làm việc nặng, thường cảm thấy mệt mỏi, không sốt, ăn không ngon miệng.

Tiền sử bệnh:

- Hút thuốc lá 36 năm (trung bình 40 gói-năm), hiện đã bỏ hút thuốc.
- Tăng huyết áp cách 3 năm.
- Đái tháo đường típ 2 cách 2 năm.

Thăm khám lâm sàng:

- Thể trạng gầy, BMI 19 kg/m².
- Huyết áp 145/85 mmHg, Mạch 95 lần/phút.
- Phổi và các cơ quan khác chưa ghi nhận bất thường.

Cận lâm sàng:

- FEV₁ 40%.
- FEV₁/FVC 65% sau nghiệm pháp giãn phế quản.

Chẩn đoán: COPD nhóm C theo phân loại GOLD.**Điều trị:**

- Salmeterol/fluticasone 25/250 2 liều hít x 2 lần/ngày (súc họng sau khi hít).
- Salbutamol MDI hít 2 liều khi khó thở.

Diễn tiến điều trị:

- Trong 3 năm sau điều trị, bệnh nhân cảm thấy khỏe hơn, không còn khó thở và không cảm thấy mệt khi cần hoạt động thể lực.
- Hô hấp ký trong 3 năm đều không xấu hơn.
- Huyết áp và đái tháo đường ổn định.
- Riêng năm thứ 2, bệnh nhân có 1 đợt cấp COPD nhưng ở mức độ nhẹ, không cần nhập viện, và được điều trị bằng cách tăng liều thuốc SABA.

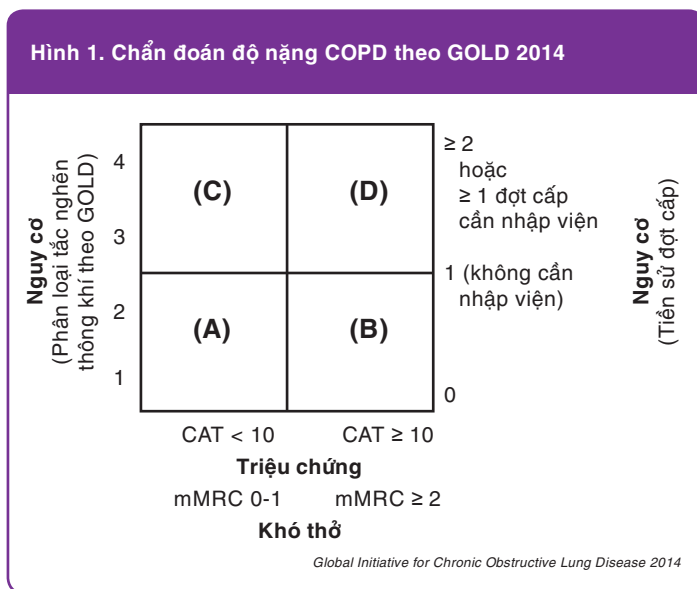
Hướng xử trí tiếp theo: Tiếp tục điều trị và theo dõi.

Chẩn đoán COPD trong thực hành lâm sàng

Rối loạn thông khí tắc nghẽn không hồi phục hoàn toàn sau nghiệm pháp giãn phế quản là đặc điểm đặc trưng của COPD. Tuy nhiên để chẩn đoán xác định COPD, bệnh nhân cần được đánh giá toàn diện nhiều yếu tố:

- Các triệu chứng lâm sàng (như ho kéo dài, khạc đàm kéo dài, khó thở khi gắng sức, khả năng hoạt động thể lực,...),
- Các yếu tố nguy cơ (như hút thuốc, nghề nghiệp, môi trường sống, tiền sử gia đình/bản thân,...),
- Các kết quả đo chức năng thông khí, X-quang phổi,..., và
- Các bệnh đồng mắc.

Không những thế, theo khuyến cáo của GOLD, bệnh nhân COPD cần được phân nhóm theo độ nặng của bệnh nhằm đưa ra phác đồ điều trị thích hợp. Việc phân nhóm này được thực hiện dựa trên thang điểm mMRC/CAT, tiền sử đợt cấp, và mức độ tắc nghẽn đường thở (Hình 1).¹



Xu hướng điều trị COPD hiện nay

Các hướng dẫn điều trị hiện nay đều khuyến cáo nên cá thể hóa điều trị, và kết hợp liệu pháp dùng thuốc với không dùng thuốc để tối ưu hóa hiệu quả kiểm soát COPD.

Điều trị dùng thuốc

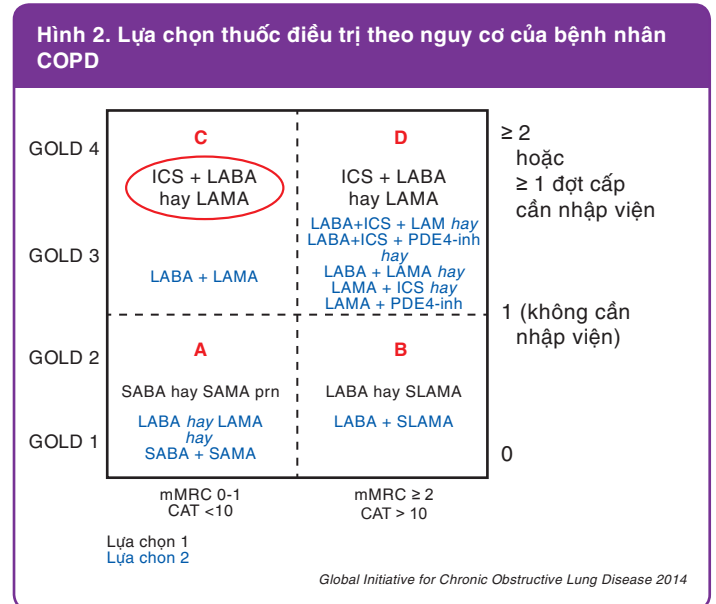
Thuốc giãn phế quản dạng hít là nhóm thuốc chính trong điều trị COPD. Trong số các thuốc giãn phế quản, dạng có tác dụng kéo dài cho thấy có hiệu quả và tiện dụng hơn dạng tác dụng ngắn.¹

Bên cạnh đó, để tăng cường hiệu quả điều trị, nhất là trên bệnh nhân có nguy cơ cao, và giảm tác dụng ngoại ý do tăng liều khi dùng dạng đơn trị, các thuốc giãn phế quản thường được dùng ở dạng phối hợp.¹

Phối hợp thuốc chủ vận β_2 tác dụng kéo dài (LABA) + corticosteroid dạng hít (ICS) là cách phối hợp thường được lựa chọn cho bệnh nhân COPD nhóm C và D vì giúp làm giảm tần suất đợt cấp, cải thiện tình trạng sức khỏe và chức năng phổi.¹ Điều này đã được minh chứng qua nghiên cứu TORCH

thực hiện trên bệnh nhân COPD có FEV₁ < 60% giá trị dự đoán. Kết quả nghiên cứu cho thấy, so với giả dược, phối hợp salmeterol + fluticasone giúp làm giảm 25% số đợt cấp trong 3 năm nghiên cứu, giảm mức suy giảm FEV₁ (p < 0,001) và cải thiện chất lượng cuộc sống (qua điểm số SGRQ) (p < 0,001). Đồng thời, salmeterol + fluticasone còn có xu hướng làm giảm nguy cơ tử vong do tất cả các nguyên nhân.²

Trên các chứng cứ y học hiện có, GOLD 2014 cũng đã khuyến cáo dùng LABA + ICS như là lựa chọn ưu tiên hàng thứ nhất ở các bệnh nhân COPD nhóm C và D theo phân loại GOLD (Hình 2).¹



Theo đó, việc lựa chọn salmeterol + fluticasone để điều trị cho bệnh nhân trong các ca lâm sàng này là hoàn toàn hợp lý. Điều này càng được khẳng định qua kết quả điều trị.

Điều trị không dùng thuốc

Bên cạnh điều trị dùng thuốc, bệnh nhân COPD cũng cần thực hiện các liệu pháp điều trị không dùng thuốc như ngưng hút thuốc, ngưng tiếp xúc với các yếu tố nguy cơ, tiêm phòng cúm 1 lần/năm, và tiêm phòng phế cầu mỗi 5 năm đối với bệnh nhân ≥ 65 tuổi hoặc bệnh nhân < 65 tuổi nhưng FEV₁ < 40%. Việc tập phục hồi chức năng hô hấp cũng có thể cải thiện khả năng gắng sức, chất lượng cuộc sống và giảm mức độ khó thở cho bệnh nhân.

Hội chứng chồng lấp hen phế quản – COPD (Asthma COPD Overlap Syndrome – ACOS)

Hội chứng chồng lấp hen phế quản – COPD (ACOS) là tình trạng đặc biệt cần lưu ý ở các bệnh nhân COPD. Bệnh nhân ACOS có các triệu chứng giống cả hen phế quản và COPD, và thường có tiên lượng nặng hơn so với những trường hợp bệnh nhân chỉ mắc hen phế quản hoặc COPD. ACOS khiến cho bệnh nhân có tần suất xuất hiện đợt cấp cao hơn, chất lượng cuộc sống giảm nhiều hơn, chức năng phổi suy giảm nhanh hơn, tỷ lệ tử vong cao hơn và cần nhiều sự chăm sóc y tế hơn.¹

Việc chẩn đoán và điều trị ACOS cần được thực hiện theo 5 bước: (1) dựa vào bệnh sử, thăm khám lâm sàng, X-quang để xác định bệnh nhân có bệnh lý đường thở mạn tính hay không; (2) chẩn đoán xác định COPD, hen phế quản hay ACOS; (3) đánh giá chức năng thông khí phổi; (4) khởi đầu điều trị; và (5) chuyển tuyến điều trị chuyên khoa (nếu cần).

Việc khởi trị ACOS là tùy theo triệu chứng lâm sàng và chức năng thông khí phổi của bệnh nhân. Nếu nghi ngờ ACOS thì khởi trị như hen phế quản trong khi chờ đánh giá sâu hơn. LABA + ICS và/hoặc LAMA được cân nhắc dùng ở bệnh nhân ACOS. Đồng thời, bệnh nhân ACOS cũng cần phải áp dụng các biện pháp điều trị không dùng thuốc (như tiêm vaccin, điều trị bệnh đồng mắc, ngưng hút thuốc,...) để nâng cao hiệu quả điều trị.

Trong thực hành lâm sàng, việc chẩn đoán và điều trị COPD cần tuân theo các hướng dẫn điều trị. Việc đánh giá toàn diện (triệu chứng, các yếu tố nguy cơ, và các bệnh lý đồng mắc) sẽ giúp xây dựng phác đồ điều trị phù hợp cho từng bệnh nhân. Đặc biệt, các bệnh nhân COPD có nhiều bệnh lý đồng mắc hoặc ACOS cần được lưu ý nhiều hơn. Giãn phế quản vẫn là thuốc giữ vai trò trung tâm trong quản lý COPD. Trong đó, LABA + ICS, như salmeterol + fluticasone, là lựa chọn được ưu tiên cho bệnh nhân COPD có nguy cơ cao, nhóm C và D theo phân loại GOLD.

Tài liệu tham khảo: 1. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD) guideline. 2014; 2. Calverley, et al. *N Eng J Med.* 2007; 356:775-89

CÁ THỂ HÓA ĐIỀU TRỊ BỆNH PHỔI TẮC NGHỀN MẠN TÍNH



GS.BS. David Halpin

Cố vấn Y khoa và Giáo sư danh dự, Khoa Nội Hô Hấp, Bệnh viện Hoàng gia Devon & Exeter, London (Anh); Thành viên Ban soạn thảo Hướng dẫn Điều trị COPD (GOLD).

Cá thể hóa điều trị COPD

Mục tiêu điều trị COPD hiện nay gồm giảm triệu chứng (cải thiện triệu chứng, khả năng gắng sức, và tình trạng sức khỏe) và giảm nguy cơ (ngăn ngừa bệnh tiến triển, ngăn ngừa và điều trị đợt cấp, và giảm tỷ lệ tử vong). Tuy nhiên, với cùng một phác đồ, các bệnh nhân COPD sẽ có thể có các đáp ứng khác nhau với các thuốc điều trị.

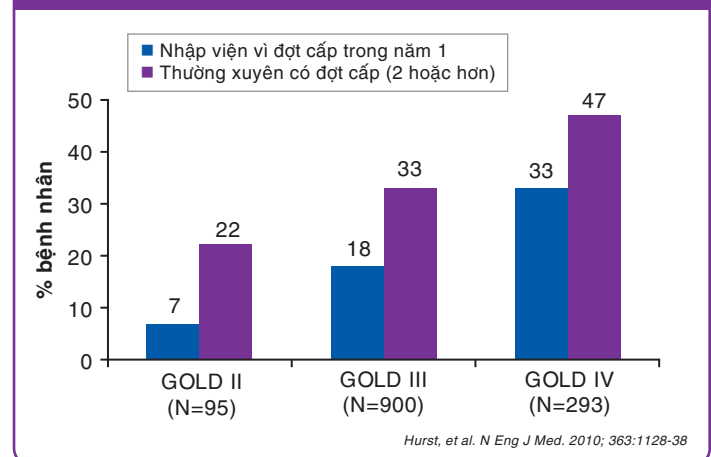
Chính vì vậy, GOLD 2014 đã đưa ra khuyến cáo là cần phải đánh giá toàn diện bệnh nhân COPD.¹ Việc đánh giá này cần bao gồm nhiều yếu tố như các đặc điểm/triệu chứng lâm sàng, các kết quả cận lâm sàng (như hô hấp ký,...), tiền sử gia đình/bản thân, các bệnh đồng mắc, tình trạng kinh tế - xã hội và các yếu tố môi trường. Trong tương lai, xét nghiệm gen hoặc hệ gen (genomic), các thông số hệ protein (proteomic), phân tích các chất chuyển hóa (metabolomic) cũng có thể sẽ được áp dụng để cá thể hóa việc điều trị.

Sau khi đánh giá toàn diện, bệnh nhân COPD sẽ được phân thành các nhóm kiểu hình khác nhau dựa trên đặc điểm lâm sàng (như ho, khạc đàm, số đợt cấp, mức ảnh hưởng toàn thân, tình trạng suy hô hấp, giới tính), nguyên nhân gây bệnh (như hút thuốc, khói chất đốt), sinh lý bệnh (như khí phế thũng, tắc nghẽn đường thở, bạch cầu ái toan trong đàm), và diễn tiến trên lâm sàng (như diễn tiến nhanh, các bệnh đồng mắc). Việc phân nhóm này sẽ giúp xây dựng kế hoạch điều trị hợp lý hơn, hướng đến cá thể hóa việc điều trị, vì mỗi đối tượng bệnh nhân sẽ có các đặc trưng riêng và khả năng đáp ứng với thuốc điều trị cũng khác nhau.

Trong các nhóm này, các đối tượng thường xuyên có đợt cấp là một nhóm có kiểu hình riêng và độc lập với độ nặng của COPD. Trong nghiên cứu ECLIPSE, tuy tỷ lệ bệnh nhân thường xuyên có đợt cấp có tăng theo giai đoạn bệnh

(Hình 1), nhưng tỷ lệ này vẫn ổn định theo thời gian. 71% bệnh nhân thường xuyên có đợt cấp trong năm đầu tiên và năm thứ 2 sẽ thường xuyên có đợt cấp trong năm thứ 3. Trong khi đó, 74% bệnh nhân không có đợt cấp trong năm đầu tiên và năm thứ 2 sẽ không có đợt cấp trong năm thứ 3.²

Hình 1. Tần suất xuất hiện đợt cấp theo các giai đoạn bệnh



Kết quả từ nghiên cứu ECLIPSE cũng cho thấy các nhà lâm sàng có thể dựa vào tiền sử đợt cấp để dự báo nguy cơ xuất hiện đợt cấp trong tương lai.² Đây là điều quan trọng cần lưu ý vì đợt cấp COPD sẽ làm tăng tốc độ suy giảm chức năng phổi, làm gia tăng chi phí điều trị và ảnh hưởng tiêu cực đến chất lượng cuộc sống của bệnh nhân.¹ Đặc biệt, nguy cơ tử vong ở bệnh nhân COPD sẽ tăng khi tần suất đợt cấp tăng.³

Bên cạnh đó, các bệnh đồng mắc như đái tháo đường, bệnh lý tim mạch,... cũng như tình trạng fibrinogen cao đều có thể làm giảm khả năng sống còn của bệnh nhân.^{4,5}

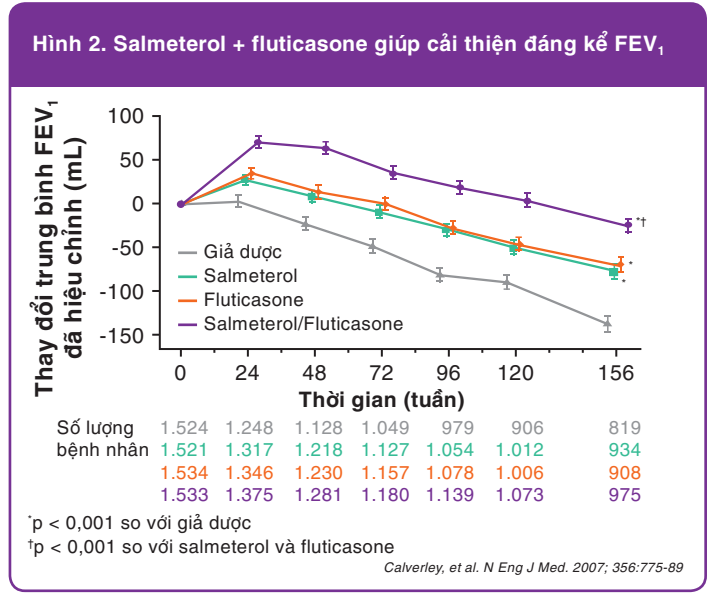
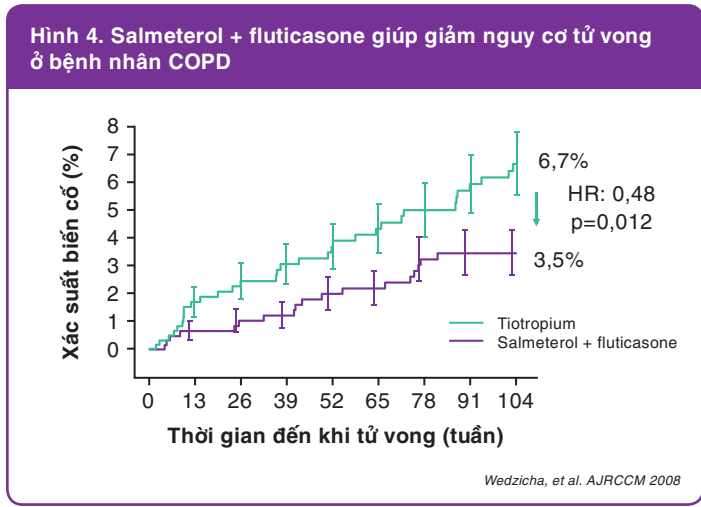
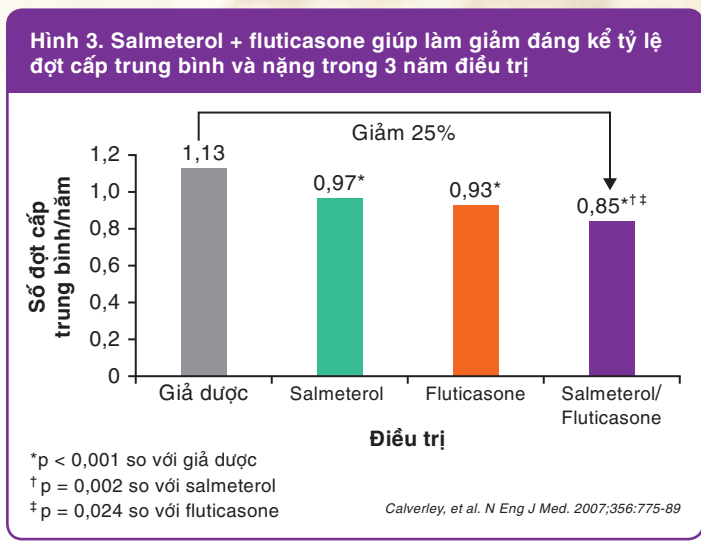
Chính vì vậy, việc đánh giá toàn diện, tìm ra sự khác biệt giữa các bệnh nhân và cá thể hóa điều trị là xu hướng hiện nay để kiểm soát tối ưu COPD. Theo đó, mô hình chăm sóc y tế hiện nay cũng đã thay đổi so với trước. Bằng cách tầm soát, chẩn đoán và tiên lượng bệnh theo hướng cá thể hóa, thuốc điều trị đã được lựa chọn phù hợp theo từng bệnh nhân. Điều này giúp tránh việc cần phải đổi thuốc nhiều lần do bệnh nhân không đáp ứng. Kiểm soát bệnh tốt hơn sẽ giúp làm giảm độ nặng của bệnh nhiều hơn.

Nhiều bằng chứng cho thấy lợi ích của LABA + ICS trong điều trị COPD

Việc điều trị COPD cần kết hợp nhiều biện pháp không dùng thuốc và dùng thuốc với nhau. Trong các liệu pháp dùng thuốc, việc kết hợp các loại thuốc thuộc các nhóm dược lý khác nhau sẽ giúp cải thiện hiệu quả điều trị và làm giảm nguy cơ tác dụng ngoại ý tốt hơn so với việc tăng liều một loại thuốc khi đơn trị.¹ Phối hợp LABA + ICS là phác đồ thường được lựa chọn để cải thiện chức năng hô hấp, cải thiện tình trạng sức khỏe và giảm đợt cấp cho bệnh nhân COPD. Đặc biệt, LABA + ICS là lựa chọn được khuyến cáo hàng đầu cho bệnh nhân nhóm C và D theo phân loại GOLD.¹

Salmeterol + fluticasone là một phối hợp LABA + ICS đã được chứng minh có hiệu quả cao trong điều trị COPD.

Khi so với đơn trị liệu, phối hợp salmeterol + fluticasone giúp cải thiện đáng kể FEV₁ và tổng điểm SGRQ (St. George's Respiratory Questionnaire) sau 3 năm điều trị (Hình 2).⁶



Không những thế, salmeterol + fluticasone còn giúp làm giảm đáng kể tỷ lệ đợt cấp trung bình và nặng, cũng như tỷ lệ đợt cấp cần điều trị bằng corticosteroid toàn thân (p < 0,05) so với đơn trị salmeterol và fluticasone (Hình 3).⁶

Khi so với thuốc kháng cholinergic tác dụng kéo dài (LAMA), mặc dù không có sự khác biệt về tỷ lệ đợt cấp cần nhập viện, nhưng nguy cơ tử vong ở nhóm điều trị với salmeterol + fluticasone đã giảm đáng kể so với nhóm điều trị với tiotropium (p = 0,012) (Hình 4).⁷

Đồng thời, nhóm dùng salmeterol + fluticasone có tỷ lệ rút lui khỏi nghiên cứu (p = 0,005) và điểm số SGRQ (p = 0,038) cũng thấp hơn đáng kể so với nhóm dùng tiotropium.⁷

Một vấn đề thường gây lo ngại khi kết hợp dùng ICS ở bệnh nhân COPD là nguy cơ viêm phổi, đặc biệt ở người lớn tuổi và bệnh nhân có chức năng phổi kém. Tuy nhiên, cần lưu ý rằng nguy cơ xuất hiện đợt cấp ở bệnh nhân COPD là cao hơn nhiều so với nguy cơ viêm phổi. Trong 1.930 bệnh nhân-năm, số đợt cấp cần phải chăm sóc y tế đến 2.255, trong khi biến cố viêm phổi chỉ có 87.⁸

Tóm lại, đánh giá toàn diện để cá thể hóa điều trị là chiến lược điều trị có hiệu quả cao và tiết kiệm chi phí. Phối hợp LABA + ICS được khuyến cáo như một liệu pháp hàng đầu cho bệnh nhân nhóm C, D theo phân loại GOLD. Đặc biệt, salmeterol + fluticasone là phối hợp đã được chứng minh có hiệu quả cao trong điều trị COPD, giúp cải thiện FEV₁, giảm tần suất xuất hiện đợt cấp, giảm tỷ lệ tử vong, và cải thiện chất lượng sống cho bệnh nhân.

Tài liệu tham khảo: 1. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease 2014; 2. Hurst, et al. N Eng J Med. 2010; 363:1128-38; 3. Soler-Cataluna JJ, et al. Thorax. 2005; 60:925-931; 4. Miller, et al. Respiratory Medicine. 2013; 10:1376-1384; 5. Cell B, et al. AJRCCM. 2012; 185:1065-72; 6. Calverley, et al. N Eng J Med. 2007;356:775-89; 7. Wedzicha, et al. AJRCCM. 2008; 177: 19-26; 8. Calverley, et al. Chest. 2011; 139:505-512.

THẢO LUẬN

1 Trong ca lâm sàng 2, bệnh nhân COPD có tiền sử đái tháo đường và tăng huyết áp nhưng được điều trị bằng LABA + ICS đến 3 năm. Vậy có cần xem xét nguy cơ viêm phổi liên quan đến ICS không? Nên tiếp tục sử dụng ICS kéo dài hay giảm liều ICS ở bệnh nhân này?

TS.BS. Lê Tiến Dũng: Thực tế lâm sàng cho thấy chỉ corticosteroid đường toàn thân mới gây ảnh hưởng xấu đến tình trạng đái tháo đường và tăng huyết áp. ICS được sử dụng ở liều thấp (1000 µg # 1 mg) và được đưa trực tiếp đến mô phổi nên ít gây tác động toàn thân hơn. Lưu ý là nguy cơ đợt cấp là cao hơn rất nhiều so với nguy cơ viêm phổi. Vì vậy, nếu cân nhắc giữa lợi ích và nguy cơ, thì liệu pháp LABA + ICS vẫn là lựa chọn phù hợp để điều trị COPD ở bệnh nhân này. Trong quá trình điều trị kéo dài có thể giảm liều ICS xuống 500 µg. Tuy nhiên, theo kinh nghiệm thực tế lâm sàng của bản thân, không cần giảm liều ở những bệnh nhân này.

GS.BS. David Halpin: Theo kinh nghiệm cá nhân, nếu bệnh nhân đã kiểm soát được tình trạng bệnh thì không cần giảm liều ICS. Chỉ giảm liều khi tình trạng đái tháo đường của bệnh nhân nặng hơn hoặc bệnh nhân xuất hiện tác dụng ngoại ý.

2 Về mặt dịch tễ học, 80-90% số bệnh nhân bị COPD là do hút thuốc lá. Vậy có bao nhiêu phần trăm người hút thuốc lá sẽ bị COPD?

GS.BS. David Halpin: Đây thực ra vẫn là vấn đề còn tranh cãi. Ước tính có khoảng 20% bệnh nhân hút thuốc lá sẽ bị COPD. Theo một nghiên cứu tại Scandinavia, 70-80% người hút thuốc lá sẽ mắc COPD nếu họ sống đủ lâu, vì thường những người hút thuốc lá sẽ tử vong vì bệnh tim mạch, đột quỵ trước khi có bằng chứng mắc COPD.

3 Trong nghiên cứu ECLIPSE, 71% bệnh nhân thường xuyên xuất hiện đợt cấp trong năm thứ nhất và năm thứ hai thì sẽ có đợt cấp trong năm thứ ba. Nghiên cứu TORCH lại cho rằng số đợt cấp trung bình và nặng không phụ thuộc vào số đợt cấp trước đó. Vậy hai nghiên cứu này có mâu thuẫn nhau không?

GS.BS. David Halpin: 2 nghiên cứu này có sự khác biệt. TORCH là nghiên cứu can thiệp đánh giá hiệu quả của thuốc trong việc ngăn ngừa đợt cấp. Trong khi đó, ECLIPSE là nghiên cứu quan sát đánh giá tiến triển bệnh và không kiểm soát liệu pháp điều trị của bệnh nhân. ECLIPSE cho biết về xu hướng xuất hiện đợt cấp tiếp theo của bệnh nhân, và thuốc có thể

giúp giảm trị số tuyệt đối của đợt cấp, chẳng hạn từ 4 đợt xuống 3 hay 2 đợt trong vòng một năm. Theo tôi, không có sự mâu thuẫn giữa hai nghiên cứu này, vì 2 nghiên cứu này đánh giá 2 khía cạnh khác nhau.

4 Điều trị bằng LABA + ICS có làm nặng thêm tình trạng lao phổi ở bệnh nhân COPD có kèm lao phổi hay không?

GS.BS. David Halpin: Hiện nay, vẫn chưa rõ việc sử dụng ICS có thể làm tái hoạt hóa tình trạng lao ở bệnh nhân COPD kèm lao phổi hay không. Theo ý kiến cá nhân, bác sĩ điều trị nên cho bệnh nhân biết về nguy cơ này.

PGS.TS.BS. Trần Văn Ngọc: Tại Việt Nam, tỷ lệ bệnh nhân COPD kèm lao phổi là khá cao. Theo kinh nghiệm thực tế lâm sàng, liệu pháp LABA + ICS không ảnh hưởng đến tình trạng điều trị lao phổi của bệnh nhân.

5 Trong điều trị COPD, dùng ICS lâu dài có thể gây suy thượng thận không?

TS.BS. Lê Tiến Dũng: Corticosteroid đường toàn thân được khuyến cáo không nên sử dụng với liều cao trong thời gian dài vì có thể gây các tác dụng ngoại ý. ICS ít gây tác dụng ngoại ý toàn thân vì thuốc được đưa trực tiếp đến mô đích là phổi. Ngay cả ở liều cao của ICS, như fluticasone 1000 - 2000 µg, chỉ sử dụng trong các trường hợp nặng, cũng chỉ tương đương 1 – 2 mg, và chỉ có một phần nhỏ được hấp thu toàn thân. Bên cạnh đó, các nghiên cứu hiện nay cũng chưa ghi nhận tác dụng ngoại ý suy thượng thận khi điều trị với ICS.

6 Trong nghiên cứu TORCH, fluticasone làm tăng nguy cơ viêm phổi, nhưng nghiên cứu khác về budesonide thì không ghi nhận nguy cơ này. Như vậy, có phải những ICS khác nhau sẽ có nguy cơ viêm phổi khác nhau?

PGS. TS. Trần Văn Ngọc: Hiện tại chưa có nghiên cứu đối đầu nào về vấn đề này. Hiện đã có một nghiên cứu “đời thực” cung cấp một số thông tin, nhưng mức độ bằng chứng thì vẫn chưa đủ mạnh, nên khó đưa ra kết luận về sự khác nhau giữa các ICS.

GS.BS. David Halpin: Tôi nghĩ đây là vấn đề vẫn chưa rõ ràng hiện nay. Tất cả các corticosteroid, bao gồm cả budesonide, đều làm gia tăng nguy cơ viêm phổi. Tuy nhiên, các thuốc sẽ có ảnh hưởng khác nhau trên những dân số khác nhau ở những liều điều trị khác nhau.

Nghiên cứu mà PGS. Ngọc nêu trên cũng khá thú vị nhưng lại có một số vấn đề trong thiết kế nghiên cứu. Trong đó, điểm quan trọng nhất là dân số nghiên cứu không được chẩn đoán COPD đúng cách, vì không phải tất cả bệnh nhân đều được đo hô hấp ký. Vì vậy, dân số tham gia nghiên cứu có thể bao gồm cả các bệnh nhân hen. Bệnh nhân hen lại đáp ứng tốt hơn với ICS và có nguy cơ viêm phổi thấp. Hơn nữa, nghiên cứu này chỉ thực hiện ở các quốc gia Scandinavia, là nơi thiên về sử dụng budesonide cho bệnh nhân hen, nên điều này giải thích cho việc nhóm dùng budesonide + formoterol ít bị đợt cấp và ít bị viêm phổi hơn nhóm dùng fluticasone + salmeterol. Đây là quan ngại lớn nhất về nghiên cứu này.

7 Về mặt cơ chế, theophylline có thể làm giảm sự đề kháng corticoid trên bệnh nhân COPD. Vậy có nghiên cứu dài hạn nào cho thấy việc sử dụng theophylline trong thời gian dài sẽ làm tăng nhạy cảm với corticoid hay không?

GS.BS. David Halpin: Tôi nghĩ đây chỉ là giả thuyết về mặt dược lý học và tôi không đồng tình với quan điểm này. Cách đây 20 năm, bệnh nhân COPD được điều trị với theophylline. Khi ICS ra đời, chúng ta đã dùng việc kết hợp điều trị với theophylline, vì việc phối hợp ICS và LABA đem lại hiệu quả điều trị tốt hơn. Gần đây có một nghiên cứu nói về lợi ích của việc kết hợp ICS và theophylline, nhưng bằng chứng chưa đủ mạnh. Tuy nhiên, theophylline có thể vẫn được lựa chọn ở các quốc gia có chi phí của các loại thuốc hít quá cao. Khi dùng theophylline cần lưu ý đến tác dụng ngoại ý, khoảng trị liệu hẹp và nguy cơ tương tác với thuốc khác trong quá trình điều trị. Tại Anh, theophylline được sử dụng ở giai đoạn cuối, khi chưa thể đạt hiệu quả điều trị đầy đủ với các thuốc khác. Theo kinh nghiệm cá nhân thì hiệu quả điều trị của theophylline là không nhiều, ngoại trừ các triệu chứng về đêm.

PGS.TS.BS. Lê Thị Tuyết Lan: Trong khuyến cáo GOLD 2014, theophylline là lựa chọn điều trị thay thế, ở cột thứ 3, vì nó giúp giảm chi phí điều trị. Tuy nhiên, GOLD vẫn lưu ý rằng nếu có thể dùng các thuốc hít khác thì không nên sử dụng theophylline. Theo tôi, theophylline chỉ nên được lựa chọn nếu không đạt được hiệu quả điều trị đầy đủ với các loại thuốc hít khác và dùng ở liều thấp (khoảng 100 mg). Nếu cần sử dụng theophylline ở liều cao hơn thì nên chia thành 2 lần/ngày (9 giờ sáng và 3 giờ chiều). Cần lưu ý là một số bệnh nhân vẫn có thể không dung nạp theophylline và có các tác dụng ngoại ý như nôn ói.

8 Đối với bệnh nhân COPD có khí phế thũng và không có khí phế thũng, việc điều trị có khác nhau không?

GS.BS. David Halpin: Hiện tại là không. Tôi có trình bày một số dữ kiện rất hạn chế cho thấy bệnh nhân có triệu chứng khí phế thũng nhiều thì ít đáp ứng với ICS + LABA hơn so với bệnh nhân có triệu chứng đường thở nhiều. Tuy nhiên, chúng ta cũng chưa có bằng chứng nào với các nhóm thuốc khác cho thấy sự khác biệt giữa 2 nhóm bệnh nhân này. Một số bệnh nhân khí phế thũng nặng có thể được hưởng lợi từ một số cách điều trị khác để giảm thể tích phổi, như đặt coil ở các bệnh nhân khí phế thũng nhiều ở thùy trên. Như vậy, có thể nói đối với điều trị bằng thuốc thì không có khác biệt, còn với các cách tiếp cận khác thì có thể có.

9 Hiện nay, cách phân nhóm của GOLD là ABCD. Tuy nhiên sau một thời gian điều trị, tình trạng bệnh của bệnh nhân có thể chuyển biến theo chiều hướng tốt hơn hoặc xấu hơn. Như vậy thời gian cần thiết để theo dõi và đánh giá lại bệnh nhân COPD là bao lâu?

GS.BS. David Halpin: Đây là vấn đề thường gặp do nhầm lẫn về cách phân loại ABCD của GOLD. Hệ thống phân loại ABCD của GOLD là cách đánh giá được áp dụng trong lần điều trị đầu tiên để xác định hướng điều trị. Trong quá trình điều trị, bệnh nhân có thể cải thiện tình trạng bệnh. Khi đó, các bệnh nhân này được xem là thuộc nhóm có đáp ứng với điều trị. Hiện nay, chúng ta vẫn chưa biết là với bệnh nhân có đáp ứng với điều trị thì có nên giảm liều hay tiếp tục duy trì việc điều trị. Đây là một câu hỏi mà GOLD sẽ phải trả lời trong vài năm tới.

Về thời gian theo dõi để đánh giá lại bệnh nhân, tôi nghĩ 3 - 6 tháng là khoảng thời gian phù hợp cho các bệnh nhân ổn định (không có đợt cấp). Với khoảng thời gian này, bệnh nhân sẽ được theo dõi để đảm bảo rằng diễn tiến của bệnh vẫn ổn định, chức năng phổi vẫn được bảo tồn, không bị tác dụng ngoại ý của thuốc, và theo dõi cả các bệnh đồng mắc. Với bệnh nhân thường xảy ra đợt cấp, thì cần theo dõi chặt chẽ hơn, mỗi 4 đến 6 tuần. Tuy theo GOLD, số đợt cấp cần được đánh giá trong khoảng thời gian là 12 tháng, nhưng vì các bệnh nhân COPD nếu thường xuyên có đợt cấp thì tần suất xuất hiện đợt cấp có thể là mỗi 3 tháng. Khi đó, nếu đợi đến 12 tháng để đánh giá lại, thì bệnh nhân sẽ có đến 4 đợt cấp và việc can thiệp điều trị lúc này sẽ là quá trễ.