

CẬP NHẬT CÁC THUỐC GIÃN PHẾ QUẢN TRONG ĐIỀU TRỊ COPD

Trần Văn Ngọc*

TÓM TẮT:

COPD là bệnh tiến triển nặng dần và là một trong những bệnh lý gây tử vong hàng đầu sau đột quỵ và nhồi máu cơ tim. Hiện nay chưa có thuốc nào được chứng minh có hiệu quả làm chậm sự giảm chức năng hô hấp, nhưng là bệnh có thể phòng ngừa và điều trị hiệu quả.

Thuốc giãn phế quản, đặc biệt loại tác dụng kéo dài, là nền tảng trong điều trị COPD. Mặc dù chưa có thuốc điều trị đặc hiệu, những thuốc này sử dụng một mình hay phối hợp LAMA, LAMA + LABA, ICS + LABA hay ICS + LABA + LAMA nhằm giảm triệu chứng, tăng chất lượng cuộc sống, giảm tần suất và độ nặng đợt cấp.

Mặt khác, kết hợp các nhóm thuốc giãn phế quản khác nhau có thể giúp cải thiện hiệu quả và giảm nguy cơ tác dụng phụ so với tăng liều một thuốc giãn phế quản đơn độc.

ABSTRACT:

UPDATE OF BRONCHODILATORS IN TREATING CHRONIC OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASE (COPD)

COPD is the progressive disease and the leading cause of mortality after stroke and myocardial infarction. Bronchodilators remain the cornerstone of COPD treatment

Bronchodilators, especially the long acting drugs, are the mainstay of COPD treatment. None of the existing medications has been shown to stop the long-term decline in lung function. Although until now, no specific medications, bronchodilators mono- or combination of LAMA, LAMA + LABA, ICS + LABA or ICS + LABA + LAMA can improve symptoms, improve the quality of life, reduce frequency and severity of exacerbation.

On the other hand, the combination of bronchodilators in different pharmacologic classes may improve efficacy and decrease the risk of side effects compared to increasing the dose of a single bronchodilator.

ĐỊNH NGHĨA COPD THEO GOLD 2017:

Bệnh phổi tắc nghẽn mạn tính (COPD), là một bệnh hay gặp của đường hô hấp, thường có thể dự phòng và điều trị được, đặc trưng bởi triệu

chứng hô hấp dai dẳng và hạn chế dòng khí là do các bất thường tại phế nang và/hay đường dẫn khí, thường xuất phát từ sự tiếp xúc có ý nghĩa với các hạt hay khí độc.¹

ĐÁNH GIÁ COPD THEO GOLD:

Bảng 1: Đánh giá COPD theo GOLD

Nhóm bệnh nhân	Đặc trưng	Số đợt cấp trong năm	mMRC	CAT
A	Nguy cơ thấp ít triệu chứng	≤ 1	0-1	< 10
B	Nguy cơ thấp Nhiều triệu chứng	≤ 1	≥ 2	≥ 10
C	Nguy cơ cao ít triệu chứng	≥ 2	0-1	< 10
D	Nguy cơ cao Nhiều triệu chứng	≥ 2	≥ 2	≥ 10

mMRC: modified Medical Research Council.

CAT: COPD Assessment Test

GOLD 2011 phân nhóm bệnh nhân (BN) 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) thành 4 nhóm COPD căn bản A, B, C, D và điều trị dựa trên phân loại như trên.

GOLD 2017, điều trị có sự thay đổi, dựa trên triệu chứng và tiền sử đợt cấp trong năm vừa qua để hướng dẫn điều trị. Tắc nghẽn thông khí chỉ được sử dụng trong chẩn đoán và phân giai đoạn tắc nghẽn, không làm căn cứ cho điều trị.

Ví dụ: Có hai bệnh nhân COPD cùng có $FEV_1 < 30\%$ và thang điểm CAT = 18 điểm

- BN A: không có cơn kịch phát/ năm qua
 - BN B: 3 cơn kịch phát/ năm qua
- Phân nhóm theo kiểu cũ: cả 2 thuộc nhóm D
Phân nhóm theo GOLD 2017:
- BN A: tắc nghẽn bậc 4 theo GOLD, nhóm B
 - BN B: tắc nghẽn bậc 4 theo GOLD, nhóm D

*PGS, TS. Chủ tịch Hội Hô hấp TPHCM, P. chủ tịch Hội Lao và Bệnh phổi VN, PCN Bộ môn Nội ĐHYD TPHCM.

ĐÁNH GIÁ, PHÂN BẠC ĐIỀU TRỊ

- Chức năng phổi (FEV₁) được tách ra khỏi các đặc tính lâm sàng và không còn dùng để tiên lượng. Phân nhóm ABCD để điều trị bằng thuốc dựa trên triệu chứng của BN và tiền sử cơn cấp

GOLD 2016

Nguy cơ tắc nghẽn theo GOLD	4	(C)	(D)	≥1 đợt cấp nhập viện
	3	(C)	(D)	
	2	(A)	(B)	0 - 1 đợt cấp không nhập viện
	1	(A)	(B)	

CAT < 10
CAT ≥ 10
mMRC 0-1
mMRC ≥ 2
Khô thở
Triệu chứng

GOLD 2017

Tiền sử đợt cấp

Nguy cơ đợt cấp	≥2 hay ≥1 đợt cấp nhập viện	(C)	(D)
	0 hay 1 đợt cấp không nhập viện	(A)	(B)

mMRC 0-1
mMRC ≥ 2
CAT < 10
CAT ≥ 10

Vai trò hạn chế của FEV₁ trong việc ra quyết định điều trị nếu dựa trên từng cá thể

CAT, COPD Assessment Test; COPD, Chronic Obstructive Pulmonary Disease; FEV₁, forced expiratory volume in 1

ĐIỀU TRỊ THEO GOLD:

1- Biện pháp không dùng thuốc:

- Giáo dục BN và tự xử trí
- Cai thuốc lá
- Chích ngừa cảm cúm và viêm phổi
- Phục hồi chức năng
- Tập thể dục
- Dinh dưỡng
- Cận tử và chăm sóc giảm nhẹ
- Oxy liệu pháp
- Thở máy
- Nội soi phế quản can thiệp và phẫu thuật.

2- Biện pháp dùng thuốc: có 2 mục đích

- Giảm các triệu chứng*
 - Giảm các triệu chứng
 - Cải thiện tình trạng sức khỏe
- Giảm nguy cơ*
 - Ngăn chặn tiến triển của bệnh
 - Ngăn chặn và điều trị đợt kịch phát
 - Giảm tỷ lệ tử vong

Theo hướng dẫn GOLD trước 2011: điều trị COPD dựa trên mức độ tắc nghẽn đường thở qua

chỉ số FEV₁.

Theo GOLD 2011-2017:

- 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, cải thiện chất lượng cuộc sống.
- Kết hợp các thuốc giãn phế quản nhóm khác nhau 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

CÁC THUỐC GIÃN PHẾ QUẢN TRONG ĐIỀU TRỊ COPD:

Thuốc kích thích β₂ tác dụng kéo dài (LABA) đã được sử dụng 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 qui 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 là 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 oldaterol cũng có tác dụng kéo dài 24 giờ tương tự và hiệu quả.¹

LABA mỗi ngày một lần, dùng đơn độc hay phối hợp sẽ trở thành hiện thực trong tương lai rất gần nhằm tìm một 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 có khả năng tiếp tục cải thiện kết quả cho bệnh nhân.

BN Nhóm A:¹

- *Tất cả BN nhóm A được cho thuốc giãn phế quản, dựa trên triệu chứng khó thở*
- *Chọn lựa tùy theo tính hữu hiệu trong việc giảm khó thở*
- *Có thể là giãn phế quản tác dụng ngắn hoặc dài*
- *Tiếp tục cho nếu thấy giảm triệu chứng*

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

BN Nhóm B:¹

- *Điều trị ban đầu nên là thuốc giãn phế quản tác dụng dài vì thuốc này tốt hơn thuốc giãn phế quản tác dụng ngắn khi cần.*
- *Không phân biệt loại thuốc giãn phế quản tác dụng dài trong việc giảm nhẹ triệu chứng.*
- *Sự chọn lựa tùy theo cảm nhận của bệnh nhân.*
- *Dùng hai thuốc giãn phế quản cho BN khó thở nặng.*
- *Nếu thêm thuốc thứ hai không cải thiện triệu chứng → chuyển lại một thuốc.*
- *BN nhóm B có thể có bệnh đồng mắc gây khó khăn trong đánh giá triệu chứng.*

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 kịch phát.^{1,3}

Hai nghiên cứu ngẫu nhiên, đối chứng giả dược, mù đôi, giả đôi đã được tiến hành trên 1207 bệnh nhân COPD (tiotropium 402, salmeterol 405, giả dược 400), 6 tháng điều trị với 18 mcg tiotropium mỗi ngày một lần, salmeterol 50 μ g hai lần mỗi ngày, hoặc giả dược kết hợp. Các đợt cấp được xác định kéo dài ít nhất 3 ngày và thường cần điều trị. Kết quả cho thấy: Ít đợt kịch phát COPD/bệnh nhân - năm trong nhóm tiotropium (1,07 lần /năm) hơn so với nhóm dùng giả dược (1,49/năm, P = 0.025), mặc dù nhóm salmeterol (1,23 /năm) không khác nhau giả dược. Tiotropium, nhưng không phải salmeterol, tạo ra chậm trễ đáng kể trong thời gian xuất hiện đợt cấp đầu tiên so với giả dược, 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 với giả dược (không khác nhau về 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 giãn phế quản và từ 47 đến 65 ml sau khi giãn phế quản, so với nhóm giả dược (P <0,001).⁵

Trong nghiên cứu UPLIFT có 5.993 bệnh nhân bao gồm: 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 giảm số lượng trung bình đợt cấp 14% (P <0,001). Số lượng trung bình đợt kịch phát dẫn đến nhập viện là không thường xuyên và không có khác biệt đáng kể giữa hai nhóm nghiên cứu. Tiotropium kéo dài thời gian xuất hiện đợt cấp đầu tiên có ý nghĩa (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 (0.81–0.91) p<0.001.⁶

• Điều quan trọng là nhóm chứng trong thử nghiệm UPLIFT bao gồm các bệnh nhân được 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 kịch phát 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 khi sử dụng thường xuyên bromide tiotropium hít ở bệnh nhân COPD ở mọi mức độ. Kết cục chủ yếu là một kết 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

ACCLIDINIUM:

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 µg aclidinium hoặc giả dược mỗi ngày một lần. Bệnh nhân được yêu cầu phải có FEV₁/FVC ≤ 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 aclidinium ACCLAIM/COPD II (P = 0,01), nhưng không khác trong ACCLAIM/COPD I (P = 0,9).⁹

BROMIDE GLYCOPYRRONIUM: (NVA237)

Nghiên cứu đánh giá ảnh hưởng của bromide glycopyrronium (NVA237) tác dụng kéo dài, đôi 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 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

Bromide glycopyrronium, được nghiên cứu lâm sàng trong COPD 1 (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 ≥ năm 10 gói, sau giãn phế quản FEV₁ <80% và ≥ 30% dự đoán bình thường và FEV₁/FVC <0,70. Bệnh nhân được chọn ngẫu nhiên để điều trị mù đôi với NVA237 50 µg 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 khác và thời điểm. NVA237 làm giảm đáng kể nguy cơ đợt cấp đầu tiên COPD vừa/nặng 31% (P = 0,023).¹¹

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, mù đôi để điều trị 6 tháng với indacaterol 150 µg mỗi ngày một lần, salmeterol 50 µg hai lần mỗi ngày hoặc giả dược. Kết cục chính là mức đáy (24 giờ sau liều) FEV₁ sau 12 tuần. 1002 bệnh nhân được chọn ngẫu nhiên và 838 (84%) hoàn thành nghiên cứu. Indacaterol làm tăng FEV₁ tại tuần lễ 12 là 170 mL so với giả dược (P <0,001), và 60 mL hơn salmeterol (P <0,001).¹²

Một nghiên cứu song song mù đôi khác của Dahl R và cs¹³ trên bệnh nhân COPD trung bình - nặng, BN được chọn ngẫu nhiên dùng mỗi ngày một lần indacaterol 300 µg (n = 437) hoặc 600 µg (n = 428), formoterol 2 lần mỗi ngày 12 µg (n = 435), hoặc giả dược (n = 432) trong 52 tuần. Indacaterol làm tăng FEV₁ sau 12 tuần là 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

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 μg , indacaterol 300 μg , indacaterol 600 μg , hoặc giả dược, mỗi ngày một lần trong 7 ngày với thời gian làm sạch thuốc (wash out) 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 μg là 123 mL (P <0,001) và 117 mL (P <0,001), tương ứng.¹⁴

TIOTROPIUM + FORMOTEROL:

Tác dụng giãn phế quản tiotropium, formoterol, và kết hợp cả hai được so sánh trên 71 bệnh nhân COPD, được phân ngẫu nhiên, mù đôi, cách ba, bắt chéo. Nhóm điều trị được nhận hoặc tiotropium 18 μg mỗi ngày một lần, formoterol 12 μg , 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

Nhóm C là nhóm ít triệu chứng nhưng có nguy cơ cao bị đợt cấp.¹

- *Nên bắt đầu bằng một loại giãn phế quản tác dụng dài*
- *Hai nghiên cứu đối đầu cho thấy LAMA tốt hơn LABA trong đề phòng đợt cấp → khuyến dùng LAMA*
- *Bệnh nhân có những cơn kịch phát dai dẳng → cho LABA/ LAMA hoặc ICS/ LABA. Do ICS tăng nguy cơ viêm phổi → khuyến dùng LABA/LAMA*

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, hay đôi 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 các đợt kịch phát 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

Trong nghiên cứu ECLIPSE,¹⁸ có 2.138 bệnh nhân tham gia trong đánh giá đợt cấp trong 3 năm. 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 mạn 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 COPD Gene những người có các triệu chứng của viêm phế quản mạn tính có đợt cấp đáng kể thường xuyên hơn và nghiêm trọng hơn 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 mạn tính và có đờm cũng liên quan với giảm chức năng phổi và tăng tỉ lệ tử vong.¹⁹⁻²²

Nghiên cứu của Bourbeau J và cs²³ về hiệu quả của salmeterol/fluticasone (SFP), tiotropium/fluticasone (Tio+FP) and tiotropium (Tio) đơn độc trên các tế bào viêm ở đường thở của bệnh nhân COPD. Kết quả cho thấy giảm có ý nghĩa thống kê số CD8+ (P <0,001) và CD68 + (P = 0,008) sau khi điều trị với SFC nhưng không phải với 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

ICS/LABA VÀ ICS/ LAMA:

Tác dụng chống viêm của salmeterol/fluticasone (SFP), tiotropium /fluticasone (Tio + FP) và tiotropium (Tio) một mình đã được Perng DW²⁴ 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 SFP (100/1000 μg hàng ngày), Tio + FP (18/1, 000 μg hàng ngày) hoặc Tio (18 μg hàng ngày) trong 12 tuần. Kết quả cho thấy rằng điều trị với SFP làm giảm đáng kể IL-8 và MMP-9 trong đờm, so với Tio một mình. Không có khác biệt điều trị giữa các SFP 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 μg qd) cộng với formoterol (12 μg) so với salmeterol (50 μg) cộng với fluticasone (500 μg).

Sau 6 tuần, chức năng hô hấp 12-giờ 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 μg mỗi ngày một lần) cộng với hoặc budesonide/formoterol (320/9 μg) hoặc giả dược hai lần mỗi ngày. Budesonide/ formoterol cộng với tiotropium làm tăng lên đáng kể FEV₁ predose 6% và postdose 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 cải thiện hơn đáng kể so với tiotropium một mình để tăng FEV₁ ($P = 0,049$).²⁷

CHẤT ỨC CHẾ PDE4 (phosphodiesterase inhibitors):

Ngược lại với hen phế quản, các tế bào viêm chính tham gia trong COPD là TB 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 oxy hóa, chemokine (IL-8), các cytokine (TNF- α) 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 của Grootendorst DC,³⁰ 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 trầm trọng sau điều trị roflumilast, thời gian khởi phát đợt kịch phát 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 μg hoặc 250 μg 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 là 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 thể trọng giảm, phần lớn của những tác dụng phụ hồi phục trong vòng 3 tuần.³²

Nhóm D: bệnh nhân có nhiều triệu chứng và nguy cơ cao của các đợt.

- Khởi đầu với LABA/LAMA > đơn trị:

- Nếu chọn khởi đầu với một thuốc, ưu tiên LAMA trong ngày đợt cấp
- LABA/LAMA > ICS/LABA
- Nhóm D có nguy cơ cao hơn bị viêm phổi khi dùng ICS

- Một số bệnh nhân: ICS/LABA có thể là chọn lựa ưu tiên: ACOS, Eo tăng,

- Nếu BN còn nhiều đợt cấp:

- LAMA/LABA/ICS
- Chuyển sang ICS/LABA

- Nếu BN vẫn còn bị kịch phát trên nền LABA/LAMA/ICS có 3 chọn lựa khác:

- Thêm roflumilast: nếu BN có FEV₁ < 50%, viêm phế quản mạn, có ít nhất 1 đợt kịch phát/năm qua
- Thêm macrolide: azithromycin có chứng cứ tốt nhất; cần nhắc việc phát sinh chủng vi trùng kháng thuốc
- Ngưng ICS: do thiếu hiệu quả, tăng nguy cơ tác dụng phụ (viêm phổi) và không nguy hiểm nếu hút ICS

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) 2011-2017. Available from: <http://www.goldcopd.org>.
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. *Ther 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, Christodoulouopoulos 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;134:255-62.
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.