

# TIẾP CẬN VÀ XỬ TRÍ COPD ĐỢT CẤP THƯỜNG XUYÊN

*Đỗ Thị Tường Oanh\**

## TÓM TẮT

Trong thực hành lâm sàng, có những bệnh nhân bệnh phổi tắc nghẽn mạn tính (COPD) có cùng mức độ tắc nghẽn nhưng xuất hiện đợt cấp nhiều hơn những bệnh nhân khác. Kiểu hình (Phenotype) ‘Đợt cấp thường xuyên’ mô tả một nhóm bệnh nhân COPD ổn định và riêng biệt với đặc điểm có nguy cơ cao xuất hiện các biến cố cấp tính tái đi tái lại trong diễn tiến tự nhiên của bệnh, được xác định bởi có ít nhất hai đợt cấp hoặc ít nhất một đợt cấp phải nhập viện trong một năm trước đó. Các đợt cấp phải cách nhau ít nhất 4 tuần sau khi ngưng điều trị đợt cấp trước đó hoặc cách 6 tuần sau khởi đầu của đợt cấp trước nếu không điều trị.

- Gia tăng phản ứng viêm toàn thể và viêm đường thở trong và ngoài đợt cấp (tăng CRP, fibrinogen, IL-6); Sụt giảm nhanh FEV<sub>1</sub>.

- Nhạy cảm với nhiễm virus, nhiễm khuẩn hô hấp & vi khuẩn định cư. Các đợt cấp nhiễm khuẩn thường do người bệnh mắc phải chủng vi khuẩn mới, chưa diệt sạch khuẩn của đợt cấp nhiễm khuẩn trước đó hoặc tăng số lượng vi khuẩn của cùng loại vi khuẩn định cư.

- Bệnh đồng mắc nặng (trầm cảm, tăng nguy cơ bệnh tim mạch), giảm chất lượng cuộc sống, tăng nhập viện và tử vong.

**Điều trị:** LAMA hiệu quả hơn LABA trong vai trò giảm đợt cấp (bằng chứng loại A) và giảm nhập viện (bằng chứng loại B), cải thiện chất lượng cuộc sống, ít tác dụng phụ khi dùng kéo dài. Phối hợp LABA/ LAMA là lựa chọn thay thế trên bệnh nhân có nhiều đợt cấp khi LAMA đơn độc kém hiệu quả. ICS /LABA giúp giảm đợt cấp nhưng làm tăng nguy cơ viêm phổi. LABA/LAMA ưu thế hơn ICS/LABA trong phòng ngừa đợt cấp. Nếu bệnh nhân vẫn thường xuyên có nhiều đợt cấp nên được dùng phối hợp 3 thuốc LABA/ LAMA/ICS.

## ABSTRACT

### APPROACH AND MANAGEMENT OF THE FREQUENT EXACERBATOR PHENOTYPE IN COPD

During clinical practice, there are COPD patients who have the same level of airway obstruction as other patients, but with more exacerbations. The phenotype of ‘frequent exacerbation’ describes a specific group of stable COPD patients who have a high risk of recurrent acute events in the disease natural course, determined by having 2 or at least 1 exacerbation, which requires hospitalization during the previous year. The exacerbations occur must be 4

weeks after the treatment of previous exacerbation has been completed or 6 weeks after the onset of the untreated previous exacerbation.

- Increased system and airway inflammatory response during and outside the exacerbations (increased CRP, fibrinogen, IL-6); Rapidly deteriorated FEV<sub>1</sub>.

- More susceptible to virus infection, airborne and local microbiome. The acute infectious exacerbations are usually due to a new kind of bacteria, ineffective treatment of the previous infectious exacerbation, or an increasing quantity of local microbiome.

- Severe co-morbidities (depression or increased cardiovascular risks), decreased quality of life, increased hospitalization and mortality

**Treatment:** Compared with LABA, LAMA is found to have a greater effect on exacerbation reduction (evidence A) and decreased hospitalizations (evidence B), increases quality of life, produces fewer adverse effects when being used for a long time. The combined LABA/LAMA is an alternative for exacerbators when the single LAMA is not effective. ICS/LABA helps to reduce the rate of exacerbations, but it might increase the risk of pneumonia. LABA/LAMA combination decreases exacerbations to a greater extent than ICS/LABA. If a patient has further exacerbations, a triple therapy of ICS/LABA/LAMA should be used.

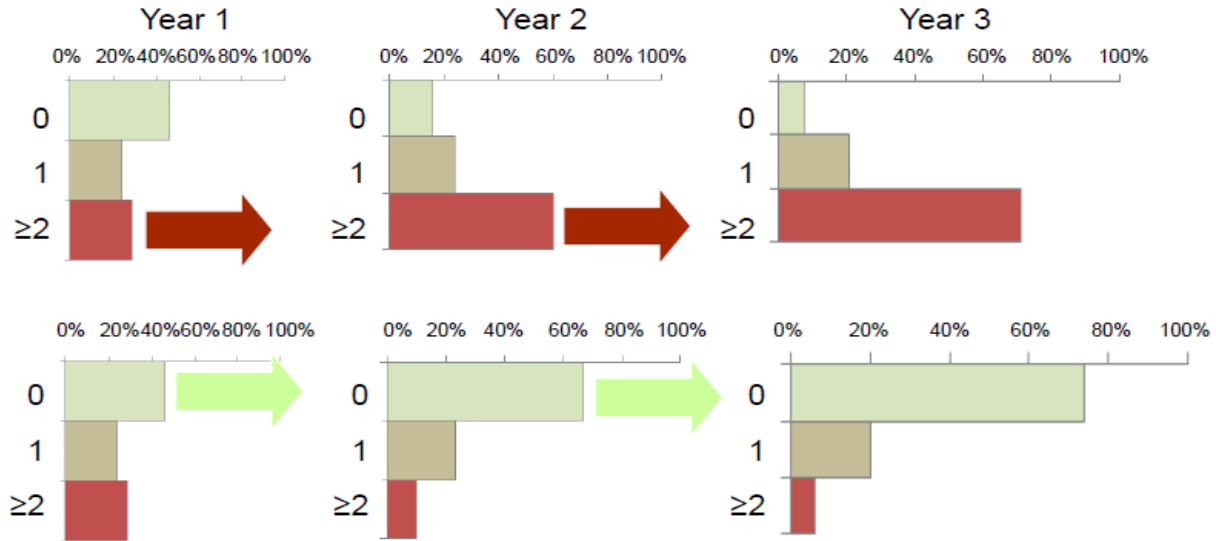
## 1. GÁNH NẶNG CỦA ĐỢT CẤP COPD

Theo GOLD 2011, đợt cấp COPD là một biến cố cấp tính, đặc trưng bởi sự thay đổi xấu đi các triệu chứng hô hấp của bệnh nhân vượt quá những diễn biến thường ngày và có thể dẫn đến thay đổi thuốc điều trị. Định nghĩa mới về đợt cấp COPD theo GOLD 2017<sup>1</sup> là “tình trạng các triệu chứng hô hấp xấu đi cấp tính dẫn đến phải tăng cường điều trị”. Hậu quả của các đợt cấp COPD làm cho bệnh nhân viêm đường thở nhiều hơn, sụt giảm nhanh chức năng hô hấp, chất lượng cuộc sống kém, gia tăng tỉ lệ tử vong và cuối cùng là tăng chi phí kinh tế - xã hội.

Các yếu tố sau làm tăng nguy cơ vào đợt cấp:

- Lớn tuổi
- COPD nặng (khó thở nhiều, FEV<sub>1</sub> thấp, PaO<sub>2</sub> thấp)
- Tiền sử nhiều đợt cấp
- Dùng kháng sinh và glucocorticosteroids toàn thân trong năm qua

\*BS BV Phạm Ngọc Thạch-TP.HCM  
Email: bstuongoanh@gmail.com

Hình 1: Nghiên cứu Eclipse<sup>6</sup>

- Tăng tiết nhiều đàm
- Vi khuẩn định cư ngoài đợt cấp
- Bệnh lý đồng mắc (bệnh tim mạch, yếu cơ, trào ngược dạ dày – thực quản).

## 2. CÁC KIỂU HÌNH COPD VÀ KIỂU HÌNH ĐỢT CẤP THƯỜNG XUYÊN:

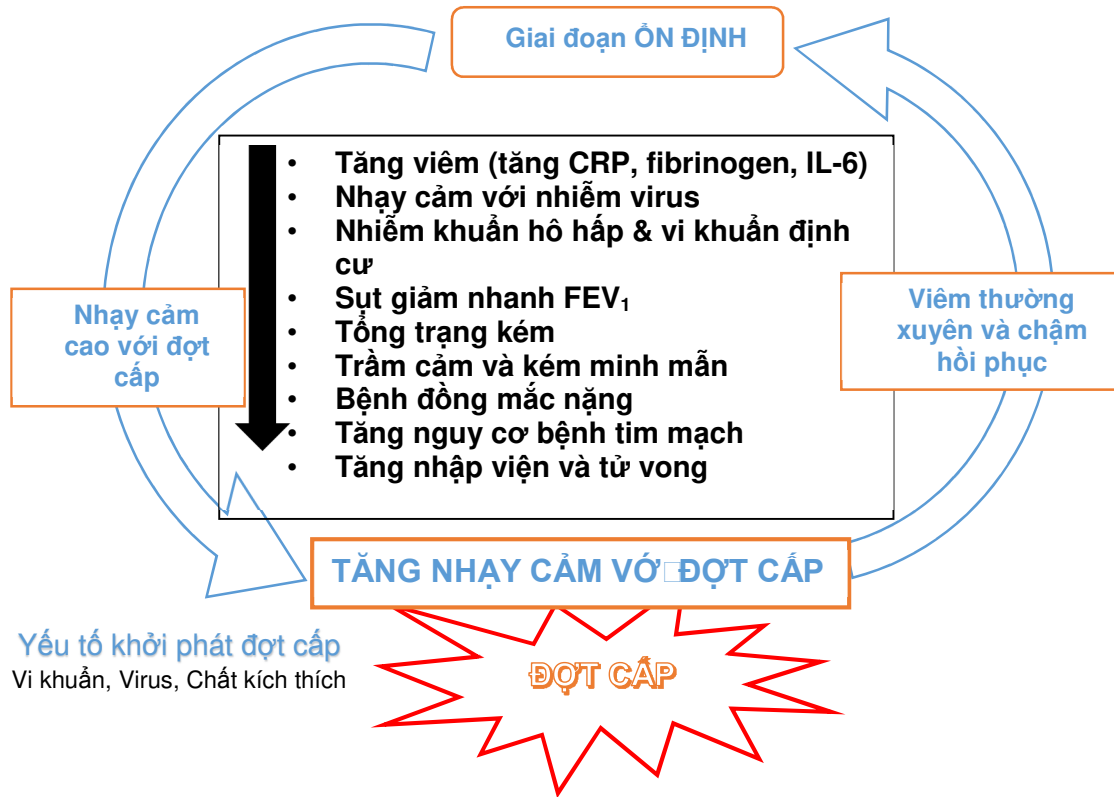
### 2.1 Kiểu hình COPD:

COPD là một bệnh lý không thuần nhất. Các nhóm bệnh nhân COPD có biểu hiện lâm sàng rất khác nhau: ngoài tắc nghẽn luồng khí, các biểu hiện ngoài phổi của bệnh thường không giống nhau, phân độ và tiên lượng bệnh không chỉ dựa vào FEV<sub>1</sub> mà còn nhiều yếu tố khác (mức độ khó thở, chất lượng cuộc sống, nguy cơ đợt cấp, bệnh lý đồng mắc...), đáp ứng điều trị cũng khác nhau đối với các loại thuốc. Có nhiều bằng chứng cho thấy COPD là một bệnh lý đa kiểu hình có thể liên quan đến tuổi tác, lối sống, kiểu di truyền và phơi nhiễm môi trường<sup>5</sup>. Các kiểu hình thường gặp như: Đợt cấp thường xuyên; Viêm phế quản mạn và tăng tiết đàm; Khí phế thũng và căng phồng phổi quá mức; Hội chứng chông lấp; Viêm toàn thể và bệnh đồng mắc; Sụt giảm nhanh FEV<sub>1</sub> ... Định nghĩa kiểu hình COPD là một nhóm các thuộc tính bệnh mô tả sự khác biệt của các nhóm bệnh nhân COPD có liên quan đến các kết cục lâm sàng khác nhau (hội chứng chông lấp, khí phế thũng & căng phồng phổi quá mức, viêm toàn thể & bệnh đồng mắc, đợt cấp thường xuyên...)<sup>6</sup>.

### 2.2 Kiểu hình COPD đợt cấp thường xuyên:

Trong thực hành lâm sàng, có những bệnh nhân COPD có cùng mức độ tắc nghẽn nhưng xuất hiện đợt cấp nhiều hơn những bệnh nhân khác. Khái niệm “Đợt cấp thường xuyên” lần đầu tiên được dùng năm 1998 trong nghiên cứu đoàn hệ “East London COPD cohort” với giá trị cut off là > 3 đợt cấp/ năm cho nhóm đợt cấp thường xuyên. Nghiên cứu ECLIPSE<sup>7</sup> thực hiện trên 2138 bệnh nhân COPD theo dõi trong 3 năm nhằm khảo sát mức độ nhạy cảm với đợt cấp trong quần thể bệnh nhân COPD (đợt cấp thường xuyên được định nghĩa là > 2 đợt cấp/ năm). Kết quả cho thấy 71% bệnh nhân có đợt cấp thường xuyên ở năm thứ 1 và năm thứ 2 sẽ có đợt cấp thường xuyên ở năm thứ 3, ngược lại 74% bệnh nhân không có đợt cấp ở năm thứ 1 và năm thứ 2 cũng sẽ không có đợt cấp ở năm thứ 3. Hay nói cách khác có một nhóm bệnh nhân COPD “nhạy cảm” với đợt cấp hơn những bệnh nhân COPD khác. (Hình 1)

Kiểu hình ‘Đợt cấp thường xuyên’ mô tả một nhóm bệnh nhân COPD ổn định và riêng biệt với đặc điểm có nguy cơ cao xuất hiện các biến cố cấp tính tái đi tái lại trong diễn tiến tự nhiên của bệnh, được xác định bởi có ít nhất hai đợt cấp hoặc ít nhất một đợt cấp phải nhập viện trong một năm trước đó. Các đợt cấp phải cách nhau ít nhất 4 tuần sau khi ngưng điều trị đợt cấp trước đó hoặc cách 6 tuần sau khởi đầu của đợt cấp trước nếu không điều trị.



Hình 2: Đặc điểm kiểu hình đợt cấp thường xuyên<sup>2</sup>

### 3. ĐẶC ĐIỂM KIỂU HÌNH ĐỢT CẤP THƯỜNG XUYÊN

Từ kết quả của nghiên cứu POET COPD<sup>3</sup> và nghiên cứu ECLIPSE<sup>7</sup>, tỉ lệ bệnh nhân kiểu hình đợt cấp thường xuyên tăng dần theo mức độ tắc nghẽn luồng khí và chiếm tỉ lệ khoảng 12 – 13,6% trong dân số bệnh nhân COPD. Nhóm bệnh nhân kiểu hình đợt cấp thường xuyên này có những đặc điểm sau:

- Gia tăng phản ứng viêm toàn thể và viêm đường thở trong và ngoài đợt cấp, biểu hiện bởi sự gia tăng CRP, fibrinogen và interleukin-6.
- Nhạy cảm với nhiễm virus, nhiễm khuẩn hô hấp và vi khuẩn định cư. Các đợt cấp nhiễm khuẩn thường do người bệnh mắc phải chủng vi khuẩn mới, chưa diệt sạch khuẩn của đợt cấp nhiễm khuẩn trước đó hoặc tăng số lượng vi khuẩn của cùng loại vi khuẩn định cư. Vi khuẩn định cư là sự tồn tại của chủng vi khuẩn gây bệnh trong đường hô hấp dưới của người bệnh trong giai đoạn ổn định, xảy ra do cơ chế bảo vệ của ký chủ bị hư hỏng nên chỉ có khả năng giới hạn số lượng vi khuẩn gây bệnh mà không thể diệt sạch chúng. Sự tồn tại của vi khuẩn định cư trong đường hô

hấp dưới làm khuếch đại phản ứng viêm khí đạo và hư hỏng cấu trúc tại chỗ dẫn đến tăng nhạy cảm với đợt cấp. Tần suất tìm thấy vi khuẩn định cư dựa trên kết quả cấy định lượng dịch phế quản và đàm là 33 - 73% bệnh nhân COPD.

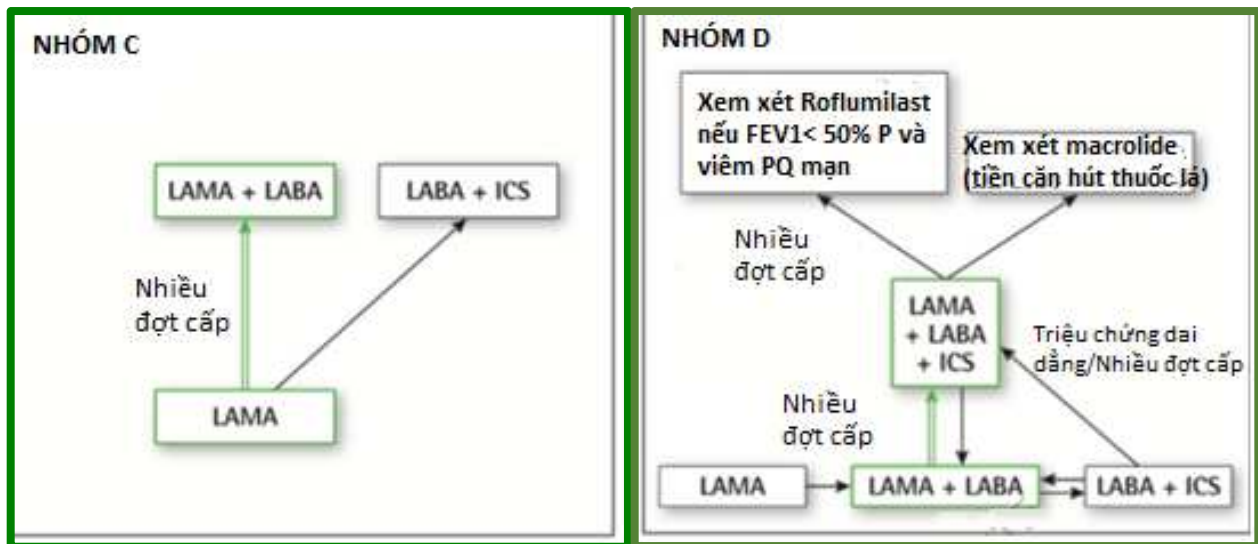
- Sụt giảm nhanh FEV<sub>1</sub>.
- Bệnh đồng mắc nặng (trầm cảm, tăng nguy cơ bệnh tim mạch),
- Giảm chất lượng cuộc sống, tăng nhập viện và tử vong.

### 4. ĐIỀU TRỊ

Điều trị nhóm bệnh nhân kiểu hình đợt cấp thường xuyên dựa theo Hướng dẫn điều trị GOLD 2017 là các chọn lựa điều trị cho những bệnh nhân được xếp vào phân nhóm C hoặc D.

#### 4.1 Thuốc giãn phế quản:

+ **Nhóm C:** Khởi đầu bằng một thuốc dẫn phế quản tác dụng dài, trong đó LABA hiệu quả hơn LABA trong vai trò giảm đợt cấp (bằng chứng loại A) và giảm nhập viện (bằng chứng loại B). Nếu bệnh nhân vẫn có đợt cấp thường xuyên, có thể thay thế bằng phối hợp LABA/LAMA hoặc ICS/LABA.



Hình 3: Điều trị COPD phân nhóm C và D (GOLD 2017)

Vì ICS/LABA làm tăng nguy cơ viêm phổi, khuyến cáo nên ưu tiên phối hợp LABA/LAMA.

+ **Nhóm D:** Nên khởi đầu với phối hợp LABA/LAMA vì LABA/LAMA ưu thế hơn ICS/LABA trong vai trò giảm đợt cấp. ICS/LABA làm tăng nguy cơ viêm phổi ở bệnh nhân nhóm D, tuy nhiên ICS/LABA có thể được chọn lựa ở những bệnh nhân có tiền sử hoặc gợi ý có hội chứng chồng lấp ACOS hay có bằng chứng viêm tăng eosinophil với eosinophil/ máu tăng cao.

Nếu bệnh nhân còn nhiều đợt cấp khi đang sử dụng LABA/LAMA, có thể thay thế bằng phối hợp ba thuốc LABA/LAMA/ICS hoặc phối hợp ICS/LABA. Cân nhắc ngưng ICS nếu ICS/LABA/LAMA vẫn không cải thiện số lần vào đợt cấp.

#### 4.2 Thuốc khác:

Ở những bệnh nhân thuộc nhóm D, khi vẫn còn xuất hiện nhiều đợt cấp khi đang dùng ICS/LABA/LAMA, thuốc ức chế PDE4 (roflumilast) nên được xem xét ở những bệnh nhân viêm phế quản mạn có nhiều đợt cấp, tăng tiết nhiều đàm và FEV<sub>1</sub> < 50%. Kháng sinh nhóm Macrolides như Azithromycin (250mg/ ngày hoặc 500mg 3 lần/ tuần) hay Erythromycin (500mg x2 lần/ ngày) ở bệnh nhân có tiền sử hút thuốc lá giúp giảm nguy cơ đợt cấp nhưng có thể làm tăng khả năng kháng thuốc và giảm thính lực. Thuốc long đàm carbocystein và N-acetyl cysteine cũng góp phần làm giảm đợt cấp.

## 5. KẾT LUẬN

Kiểu hình ‘Đợt cấp thường xuyên’ mô tả một nhóm bệnh nhân COPD có cùng đặc điểm có nguy cơ cao xuất hiện các biến cố cấp tính tái đi tái lại trong diễn tiến tự nhiên của bệnh. Điều trị giảm đợt cấp chủ yếu gồm LAMA hoặc phối hợp LABA/LAMA, ICS/LABA/LAMA. ICS/LABA, thuốc ức chế PDE4, kháng sinh macrolid và thuốc long đàm nhóm cysteine có thể được xem xét sử dụng với những chỉ định thích hợp.

#### Danh mục viết tắt:

COPD: Chronic Obstructive Pulmonary Disease (bệnh phổi tắc nghẽn mạn tính)  
ICS: Inhaled CorticoSteroids  
LAMA: long-acting muscarinic antagonist  
LABA: the long acting  $\beta$ 2-agonist  
ACOS: asthma-COPD overlap syndrome  
PDE4: Phosphodiesterase-4

#### TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Global Strategy for the Diagnosis, Management, and Prevention of Chronic Obstructive Pulmonary Disease: Updated 2017. <http://www.goldcopd.org>
2. Wedzicha et al. Mechanism and impact of the frequent exacerbator phenotype in COPD. BMC Medicine 2013, 11:181.
3. Beeh et al. Characterisation of exacerbation risk and exacerbator phenotypes in the POET-COPD trial. Respiratory Research 2013, 14:116
4. Ji Hyun Lee et al. Responses to inhaled long acting beta agonist and corticosteroid according to COPD subtype. Respiratory Medicine (2009) xx,1e8.
5. Marc Miravittles et al. Clinical Phenotypes of COPD: Identification, Definition and Implications for Guidelines. Arch Bronchopneumol 2012; 48 (3): 86 – 98.
6. Bartolome R. Celli. Chronic Obstructive Pulmonary Disease Phenotypes and Their Clinical Relevance. Proc Am Thorac Soc Vol 3. pp 461–466, 2006
7. Hurst JR, et al. ECLIPSE study. N Engl J Med. 2010;363:1128-1138.