

# CÁC YẾU TỐ NGUY CƠ VÀ PHÒNG NGỪA ĐỢT CẤP COPD

Hoàng Thủy\*

## TÓM TẮT

Đợt cấp COPD là những biến cố nghiêm trọng trong diễn tiến tự nhiên của COPD. Bệnh nhân COPD với những đợt cấp thường xuyên có sự suy giảm chức năng phổi nhanh hơn, chất lượng cuộc sống thấp hơn (HRQL), viêm đường hô hấp gia tăng và tỷ lệ tử vong cao hơn. Phần lớn các đợt cấp COPD là do nhiễm trùng đường hô hấp dưới và có liên quan đến sự tăng các marker viêm hệ thống.

Ngăn ngừa đợt cấp và giảm nguy cơ các đợt cấp trong tương lai là mục tiêu cần thiết trong điều trị COPD. Giảm đợt cấp không chỉ là một thách thức về thuốc điều trị. Cần có những nỗ lực khác ngoài việc dùng thuốc điều trị cho các chiến lược phòng ngừa đợt cấp.

## ABSTRACT

Acute exacerbations are important events in the natural history of COPD. Patients with COPD with frequent exacerbations have a faster decline in lung function, lower quality of life, increased airway inflammation and higher mortality. A large proportion of COPD exacerbations are due to infections of the lower respiratory tract and are associated with elevated markers of systemic inflammation.

Preventing exacerbations and reducing the risk of future exacerbations represent essential aims in the treatment of COPD. Reducing exacerbations is not only a pharmacological challenge. Other efforts should be made to initiate other, non-pharmacological preventive strategies.

## CÁC YẾU TỐ NGUY CƠ VÀ PHÒNG NGỪA ĐỢT CẤP COPD

Đợt cấp COPD là những biến cố nghiêm trọng trong diễn tiến tự nhiên của COPD. Bệnh nhân COPD với những đợt cấp thường xuyên có sự suy giảm chức năng phổi nhanh hơn, chất lượng cuộc sống thấp hơn, viêm đường hô hấp gia tăng và tỷ lệ tử vong cao hơn. Phần lớn các đợt cấp COPD là do nhiễm trùng đường hô hấp dưới và có liên quan đến sự tăng các marker viêm hệ thống.

Ngăn ngừa đợt cấp và giảm nguy cơ các đợt cấp trong tương lai là mục tiêu cần thiết trong điều trị COPD. Giảm đợt cấp không chỉ là một

một thách thức về thuốc điều trị. Cần có những nỗ lực khác ngoài việc dùng thuốc điều trị cho các chiến lược phòng ngừa đợt cấp.

## DỰ BÁO VỀ NGUY CƠ ĐỢT CẤP COPD

• Các bệnh nhân COPD với tiền sử đợt cấp khác như thế nào với những bệnh nhân COPD ổn định? Dữ liệu về điều tra dân số và tiền sử của bệnh nhân từ nghiên cứu BIOAIR\*\* được phân tích và so sánh giữa các bệnh nhân COPD ổn định và những bệnh nhân COPD có ít nhất một đợt cấp nghiêm trọng trong vòng 12 tháng qua. Kết quả cho thấy rằng, so với những bệnh nhân COPD ổn định, những bệnh nhân COPD có đợt cấp có chỉ số cơ thể thấp hơn (BMI), giảm chất lượng cuộc sống, giảm phần trăm nitric oxit thở ra và kèm theo tăng CRP và B-eosinophils ( $p < 0,05$  cho tất cả các tiêu chí).

• Một nghiên cứu bao gồm > 500 bệnh nhân COPD từ 5 cơ sở dữ liệu lớn đã được thử nghiệm một số mô hình dự báo nguy cơ đợt cấp COPD. Các mô hình khác nhau về loại và dự đoán (phụ thuộc vào tính khả thi). Ba thông số đã chứng minh có giá trị dự đoán đáng kể trong tất cả các mô hình được thử nghiệm, bất kể mức độ nghiêm trọng của COPD:

1. FEV<sub>1</sub> % dự đoán;
2. Tiền sử đợt cấp trước đó; và
3. Chất lượng cuộc sống thấp.

Ở bệnh nhân COPD nặng, tiền sử bệnh tim mạch (CV), có khí thũng phổi và chỉ số cơ thể thấp (BMI) được dự báo có nguy cơ đợt cấp nặng.

*\*\*Nghiên cứu BIOAIR: Đánh giá dọc các diễn tiến lâm sàng và các marker sinh học trong bệnh lý đường dẫn khí mạn tính đặt ra để so sánh đặc điểm lâm sàng, đáp ứng với steroid và các marker viêm giữa hen phế quản nhẹ và nặng và COPD, cũng như xác định dự báo về đợt cấp của cả hai bệnh.*

*Longitudinal Assessment of Clinical Course and BIOMarkers in Severe Chronic AIRway Disease (BIOAIR)*

\*ThS. BS. Bệnh viện Phổi Trung Ương

- Nồng độ midrange pro-adrenomedullin (MR-proADM) cao ở bệnh nhân COPD ổn định có thể là một dự báo độc lập về nguy cơ đợt cấp cần nhập viện (AECOPD nặng). Phát hiện này dựa trên một nghiên cứu sử dụng dữ liệu gộp của 1.285 bệnh nhân COPD từ hai nghiên cứu đoàn hệ lớn và xác định ngưỡng cắt giảm cho MR-proADM là 0,87 nmol/l ở bệnh nhân COPD ổn định.

- Một nghiên cứu đăng ký tại Đan Mạch đã chứng minh rằng nguy cơ đợt cấp của từng cá nhân có thể dao động, do đó đặt câu hỏi về khái niệm của "Kiểu hình đợt cấp thường xuyên". Theo đó, quy luật "*Một khi đợt cấp thường xuyên – luôn luôn là một đợt cấp nặng*" dường như không đúng trong mọi trường hợp.

### TĂNG NGUY CƠ ĐỢT CẤP COPD – PHÂN TÍCH CÁC YẾU TỐ NGUY CƠ

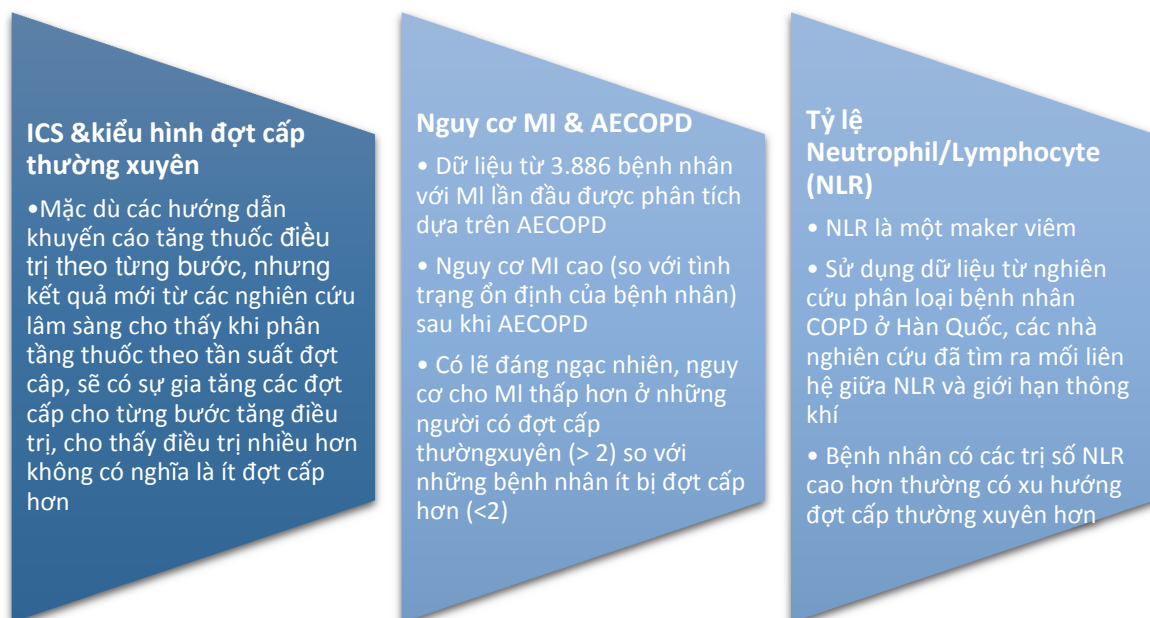
Mặc dù các hướng dẫn điều trị COPD khuyến cáo các bước điều trị thuốc dựa trên mức độ nghiêm trọng của bệnh và tần suất đợt cấp, kết quả từ một nghiên cứu quan sát ở 1.726 bệnh nhân COPD thuộc tất cả các mức độ nghiêm trọng của bệnh được phân tầng thuốc điều trị theo tần suất đợt cấp, cho thấy sự gia tăng các đợt cấp cho từng bước điều trị và không thể giảm đợt cấp. Phát hiện này có thể khuyến khích xem xét lại các quan điểm điều trị thuốc.

Tỷ lệ neutrophil/lymphocyte (NLR) là một marker đặc hiệu cho viêm. Sử dụng các dữ liệu quan sát 885 bệnh nhân COPD từ nghiên cứu phân loại bệnh nhân COPD ở Hàn Quốc, một mối quan hệ tỉ lệ nghịch giữa NLR và giới hạn thông khí đã được quan sát thấy. Bệnh nhân có giá trị NLR cao hơn có nguy cơ đợt cấp cao hơn, cho thấy NLR có tiềm năng như một marker tiên lượng ở bệnh nhân COPD.

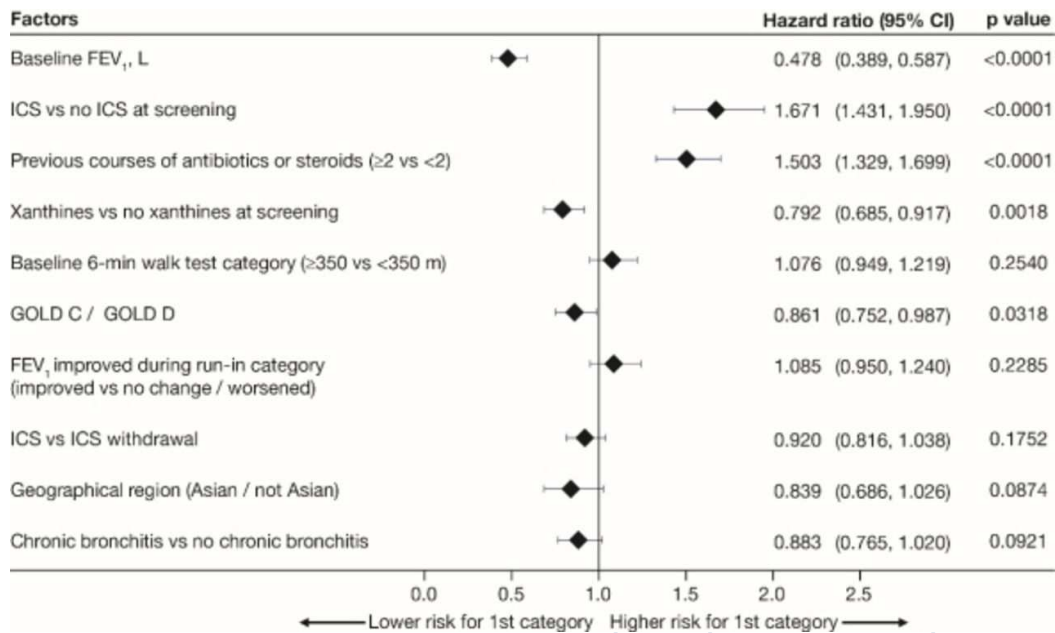
Bệnh tim mạch là bệnh phổ biến nhất ở bệnh nhân COPD. Đợt cấp (AECOPD) dường như làm tăng nguy cơ nhồi máu cơ tim (MI) trong vòng 91 ngày sau một đợt cấp so với các giai đoạn ổn định. Kết quả này đã được tìm thấy trong một nghiên cứu quan sát điều tra dữ liệu từ 3.886 bệnh nhân có MI lần đầu dựa trên AECOPD.

### LÀM THẾ NÀO ĐỂ XÁC ĐỊNH BỆNH NHÂN BỊ COPD NẶNG CÓ NGUY CƠ GIA TĂNG ĐỢT CẤP

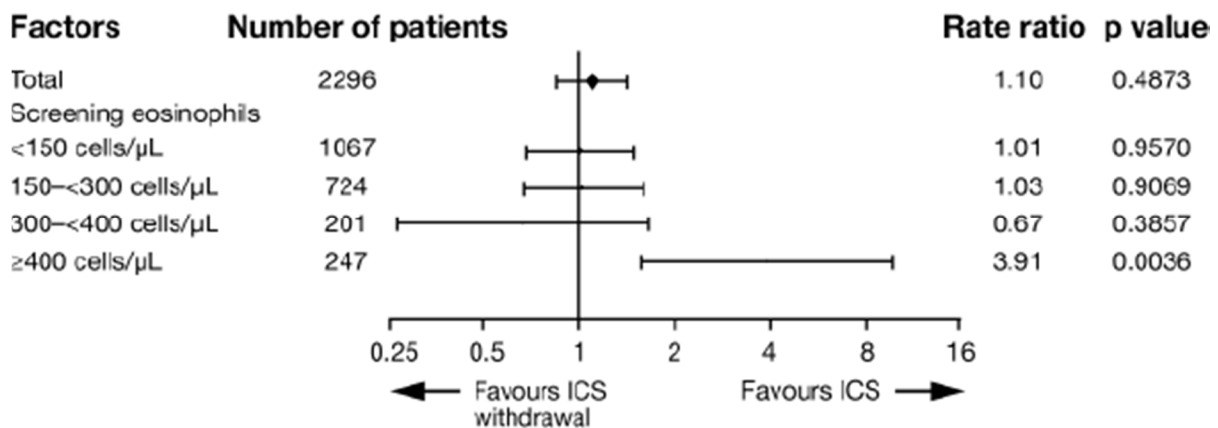
- Câu hỏi này đã được giải quyết trong một phân tích dữ liệu đa biến sau của thử nghiệm WISDOM. Phân tích trên 2.291 bệnh nhân COPD nặng cho thấy nguy cơ tăng đợt cấp ở bệnh nhân dùng corticosteroid hít hoặc điều trị kháng sinh trước đó và có tiền sử đợt cấp trước đó (Hình 2). Việc ngừng điều trị ICS không làm tăng đáng kể nguy cơ đợt cấp trong tổng số các đối tượng.



Hình 1: Nhận biết nguy cơ gia tăng đợt cấp



Hình 2: Mô hình tỷ lệ nguy cơ Cox trong thời gian đến đợt cấp vừa hoặc nặng đầu tiên



Hình 3: Sự gia tăng đáng kể tỷ lệ đợt cấp ở bệnh nhân có số lượng bạch cầu ái toan cao (≥ 400 tế bào / μL)

**Nguy cơ đợt cấp – vai trò tiềm ẩn của bạch cầu eosinophils ở bệnh nhân COPD nặng**

• Số lượng bạch cầu ái toan trong máu có thể dự đoán đáp ứng điều trị với ICS ở bệnh nhân COPD có tiền sử đợt cấp. Các nghiên cứu gần đây đã chứng minh rằng những bệnh nhân có số lượng bạch cầu ái toan máu ≥2% tổng số bạch cầu hoặc ≥280 tế bào /μL có nhiều khả năng đáp ứng với điều trị ICS.

• Trong nghiên cứu WISDOM, việc ngừng điều trị ICS ở bệnh nhân COPD với liệu pháp điều trị bộ ba (LAMA / LABA cộng với ICS) không làm tăng nguy cơ đợt cấp hơn so với bệnh nhân duy trì liệu pháp bộ ba.

• Tuy nhiên, một phân tích dưới nhóm gần đây ở các bệnh nhân trong nghiên cứu

WISDOM dựa vào số lượng bạch cầu ái toan trong máu được phân thành sáu phân nhóm. Ở những bệnh nhân có số lượng bạch cầu ái toan trong máu ≥ 5% - <6% và ≥ 400 tế bào / μL, thấy có sự gia tăng đáng kể tỷ lệ đợt cấp sau khi ngừng ICS (Hình 3).

• Số lượng bạch cầu ái toan máu trong xét nghiệm sàng lọc (≥4% hoặc 300 tế bào/μL) có liên quan đến gia tăng đợt cấp sau khi ngừng ICS ở bệnh nhân COPD nặng đến rất nặng và có tiền sử đợt cấp. Chỉ có một phân nhóm bệnh nhân mắc COPD nặng đến rất nặng, tiền sử đợt cấp và số lượng bạch cầu ái toan máu cao (≥4% hoặc 300 tế bào / μL) có nguy cơ gia tăng đợt cấp sau khi ngừng ICS, và những bệnh nhân này có thể thực sự được hưởng lợi từ việc điều trị với ICS.

## CÁC BIỆN PHÁP PHÒNG NGỪA COPD

Có ba nhóm các biện pháp để ngăn ngừa đợt cấp COPD xảy ra.

1. Các biện pháp của bác sĩ	2. Các biện pháp từ bệnh nhân	3. Các biện pháp trong cộng đồng
<p><b>Ở bệnh nhân COPD ổn định:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Tiêm chủng (như cúm)</li> <li>• Thuốc giãn phế quản (LAMA &amp; LABA)</li> <li>• ICS khi bổ sung với LABAs</li> </ul> <p><b>Biện pháp không dùng thuốc:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Quản lý bệnh mắc kèm (IDM)</li> <li>• Giáo dục</li> <li>• Tự giám sát với theo dõi hàng tháng</li> </ul> <p><b>Ở bệnh nhân trong đợt cấp:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Corticosteroid uống</li> <li>• Phục hồi chức năng</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Ngừng hút thuốc</li> <li>• Tuân thủ điều trị / dụng cụ hít</li> <li>• Hoạt động thể chất</li> <li>• Tránh tiếp xúc</li> <li>• Tiêm chủng (như cúm)</li> </ul> <p>Tất cả các biện pháp này đều có chi phí thấp và không gây nguy hiểm cho bệnh nhân, do đó cần được khuyến khích!</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Cấm hút thuốc</li> <li>• Cải thiện ô nhiễm không khí</li> </ul>

### Các điểm chính quan trọng

- Phòng ngừa đợt cấp và giảm nguy cơ các đợt cấp trong tương lai là những mục tiêu cần thiết trong điều trị bệnh nhân COPD.

- Những marker mới như pro-adrenomedullin có thể giúp đánh giá nguy cơ đợt cấp của từng cá thể bệnh nhân.

- Đặc điểm của bệnh nhân COPD theo kiểu hình có thể hữu ích để xác định cá thể có nguy cơ gia tăng đợt cấp hơn.

- Số lượng bạch cầu ái toan trong máu cao có thể xác định các phân nhóm bệnh nhân COPD

có nguy cơ bị đợt cấp, trong đó việc sử dụng ICS có thể có lợi để ngăn ngừa sự gia tăng đợt cấp trong tương lai.

- Các biện pháp dự phòng cần được thực hiện ở bác sĩ, bệnh nhân và cộng đồng.

### TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Donaldson GC, et al. Increased risk of myocardial infarction and stroke following exacerbation of COPD. *Chest* 2010;137(5):1091-1097.
2. Strandberg K, et al. Phenotypic predictors of chronic obstructive pulmonary disease exacerbations in the BIOAIR study. *ERS* 2016:PA3438.
3. Hoogendoorn M, et al. Prediction models for exacerbations in different COPD patient populations: Results of five large databases. *ERS* 2016:Oral presentation OA2006.
4. Citgez E, et al. Midrange-proadrenomedullin in stable state predicts severe exacerbation of COPD. *ERS* 2016:PA3444.
5. Reilev M, et al. Stability of the frequent exacerbator – A Danish nationwide register-based study. *ERS* 2016:Oral presentation OA1995.
6. Klopff D, et al. Do inhaled corticosteroids reduce the frequent exacerbator phenotype in COPD - A little help by a multicenter survey. *ERS* 2016:PA3664.
7. Um SJ, et al. Association of the neutrophil-to-lymphocyte ratio with lung function and exacerbations in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *ERS* 2016:PA997.
8. Rothnie K, et al. Risk of myocardial infarction (MI) associated with acute exacerbations of COPD (AECOPD): Effects of exacerbation frequency. *ERS* 2016:PA3107.
9. Vogelmeier C, et al. Identification of factors associated with exacerbation risk in severe COPD: Multivariate analysis of the WISDOM study. *ERS* 2016:PA302.
10. Siddiqui SH, et al. A biomarker of response to extrafine beclomethasone/formoterol in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2015;192:523-525.
11. Magnussen H, et al. Withdrawal of inhaled glucocorticoids and exacerbations of COPD. *N Engl J Med* 2014;371:1285-1294.
12. Calverley P, et al. Screening eosinophil counts and risk of exacerbations after inhaled corticosteroid withdrawal in severe COPD. *ERS* 2016:PA4067.
13. Garcia Aymerich J. The prevention of AECOPD. *ERS* 2016:Oral presentation 3472.
14. Porcu A, et al. An integrated disease management (IDM) programme of 12 months duration was effective for patients with COPD. *ERS* 2016:PA3687.