

VAI TRÒ CỦA NITRIC OXIDE TRONG HƠI THỞ RA (FeNO) TRONG QUẢN LÝ HEN

*Nguyễn Như Vinh**

TÓM TẮT:

Đo nồng độ nitric oxide trong hơi thở ra (FeNO) gần đây được xem như một xét nghiệm chỉ điểm tình trạng viêm theo hướng tăng bạch cầu ái toan của đường hô hấp trong bệnh hen. Hội Lồng ngực Hoa kỳ (ATS) đã công nhận FeNO như là một xét nghiệm định lượng, không xâm lấn, đơn giản và an toàn để đánh giá tình trạng viêm của đường hô hấp và có thể áp dụng trong chẩn đoán và điều trị hen. Các nghiên cứu gần đây ghi nhận FeNO là một chỉ điểm tiên đoán tốt tình trạng đáp ứng với corticoid của bệnh hen và cũng là công cụ giúp đánh giá kiểm soát hen. Bên cạnh đó, vai trò quan trọng của FeNO trong quản lý hen được đề cập gần đây là giúp điều chỉnh thuốc điều trị (corticoid) cho bệnh nhân. Vài nghiên cứu cho thấy quản lý hen dựa vào FeNO giúp bệnh nhân hen giảm được đợt cấp nhiều hơn, tuân thủ điều trị tốt hơn, sử dụng lượng corticoid ít hơn nhưng có mức kiểm soát hen tương đương với điều trị hen theo hướng dẫn hiện hành. Ngoài ra, FeNO còn giúp tiên lượng đợt cấp xảy ra trong tương lai nên có vai trò trong điều trị để ngăn ngừa các đợt cấp nguy hiểm này. Tuy nhiên các ghi nhận về lợi ích của FeNO trong quản lý hen còn nhiều mâu thuẫn nên bài viết này trình bày các bằng chứng hiện tại về vai trò của FeNO trong thực hành quản lý hen. Dù còn nhiều điều chưa thống nhất nhưng FeNO vẫn được xem như là một xét nghiệm hứa hẹn trong xu hướng cá thể hóa các quyết định điều trị bệnh hen hiện nay.

ABSTRACT:

Fraction of exhaled nitric oxide (FeNO) has emerged in recent years as a potentially useful biomarker of eosinophilic airway inflammation in asthma. The American Thoracic Society published a comprehensive review that endorsed the use of FeNO as a quantitative, noninvasive, simple, and safe method of measuring airway inflammation and provides clinical guidance for diagnosis and management of asthma. Previous studies reported that FeNO is a good predictor of corticosteroid response and an applicable tool in asthma control assessment. In addition, the most promise of FeNO in asthma management is that it can play as a treatment. Some studies have shown that FeNO-

based treatment guide to adjust patients' medications, approach provided lower exacerbation rates, improvements in patients' adherence with lower total dose of inhaled corticosteroid but comparable asthma control statuses compared to guidelines-based strategy in asthma management. Furthermore, FeNO can predict risks of future exacerbations or decline in lung function. Despite these data, concerns regarding the applicability and utility of FeNO in clinical practice remain. This article reviews the current evidence, both supportive and critical of FeNO measurement, in diagnosis and management of asthma. Although some unanswered questions remain, current evidence suggests that FeNO is potentially a valuable tool for improving the personalized management of asthma.

GIỚI THIỆU

Nitric oxide (NO) là một chất khí sinh học được tạo ra từ đường hô hấp và có vai trò sinh lý trong hệ hô hấp. Năm 1991 Gustafsson và cộng sự đã phát hiện NO tăng cao ở bệnh nhân bị viêm đường hô hấp trong đó có bệnh hen. Từ đó nhiều nghiên cứu đánh giá vai trò của NO trong quản lý hen đã được tiến hành và có nhiều bằng chứng tích cực. Việc đo nồng độ khí NO trong hơi thở ra (Fractional exhaled NO, FeNO) đã trở thành một phương pháp định lượng tình trạng viêm đường hô hấp không xâm lấn đang được sử dụng rộng rãi tại nhiều nước và được nhiều Hiệp hội Hô hấp hàng đầu như Hội Lồng ngực Hoa Kỳ và Hội Hô hấp Châu Âu ban hành các hướng dẫn sử dụng.¹ FeNO được xem xét trong nhiều khía cạnh của quản lý hen như giúp chẩn đoán hen, dự đoán khả năng đáp ứng với corticoid, hướng dẫn điều trị, theo dõi việc tuân thủ điều trị hay dự đoán tình trạng mất kiểm soát cũng như tiên đoán khả năng xuất hiện đợt cấp trong tương lai. Nhờ ưu điểm không xâm lấn, dễ thực hiện nên đo FeNO trở thành xét nghiệm có nhiều ưu điểm hơn hẳn các xét nghiệm đo lường mức độ viêm khác trong quản lý hen. Bài viết này sẽ phân tích các cơ chế về sinh tổng hợp NO trong cơ thể, cơ chế thay đổi nồng độ NO trong hen và các quan điểm cũng như ứng dụng FeNO trong quản lý hen.

* ThS Trung Tâm Đào Tạo BS Gia Đình – ĐHYD Tp.HCM
Khoa Thăm dò chức năng hô hấp - BV ĐHYD Tp.HCM
Email: nguyennhuvinh@gmail.com; ĐT: 0918141983

Bảng 1 Đặc điểm và tác động của các loại enzyme NOS cơ hữu (cNOS) và NOS cảm ứng (iNOS)⁵

Loại enzyme	cNOS	iNOS
Hiện diện	Hiện diện vĩnh viễn trong những tế bào và mô có khả năng tạo ra cNOS	Không hiện diện trong tình trạng bình thường, chỉ xuất hiện trong một số tình trạng
Vị trí	<ul style="list-style-type: none"> Loại 1 (hay eNOS): nội mô, biểu mô, cơ trơn Loại 3 (hay nNOS): hệ thần kinh non-adrenergic, non-cholinergic (NANC) 	Đại thực bào, đơn bào, bạch cầu, Biểu mô đường thở, nội mô
Kích hoạt bởi	Acetylcholine, histamine, leukotrienes, bradykinin, ADP, ATP, VIP, PAF, substance P, calcium-ionophore	Endotoxin, LPS, các cytokines tiền viêm như IFN- γ , IL-1 β , TNF- α , TNF- β
Giảm sản xuất NO bởi	NO và thuốc lá	Corticosteroids
Phụ thuộc	Calcium và calmodulin	Phiên mã của DNA
Thời gian phản ứng	Vài giây đến vài phút	Vài giờ
Kéo dài	Ngắn	Kéo dài
Mức NO	Pico molar	Nano molar
Tác động của NO	Sinh lý: dẫn truyền thần kinh, dẫn mạch, chống kết tập tiểu cầu, dẫn đường thở	Sinh bệnh lý: tiêu diệt tế bào u và bất hoạt kháng nguyên, độc tế bào, Bất hoạt các cơ chế điều hòa qua trung gian cNOS

ADP, adenosine diphosphate; ATP, adenosine triphosphate; IFN, interferon; IL, interleukin; LPS, lipopolysaccharide; PAF, platelet activating factor; TNF, tumour necrosis factor; VIP, vasoactive intestinal polypeptide.

SINH TỔNG HỢP NITRIC OXIDE TRONG CƠ THỂ

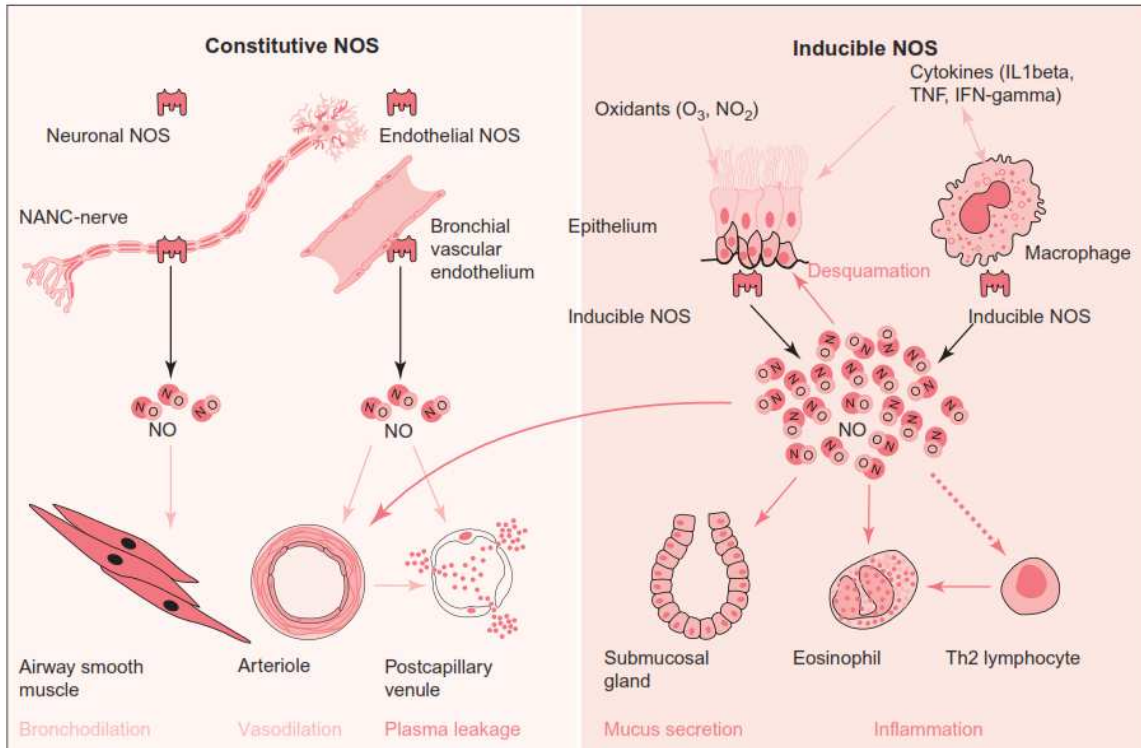
Khí NO được xem là một chất khí độc hại có mặt trong không khí ô nhiễm, trong khói thuốc lá hay trong khí thải từ các phương tiện vận chuyển.² Đến năm 1987 khi Ignaro và cộng sự xác định được NO là một chất có tính chất dẫn mạch thì vai trò sinh lý của NO trong cơ thể mới được chú ý.³ Ngày nay, NO được nhìn nhận như một chất khí có tác động sinh lý ảnh hưởng lên nhiều hệ cơ quan trong cơ thể trong đó có hệ hô hấp.

Trong phổi, NO được tổng hợp từ amino acid L-arginine bởi các men tổng hợp NO tên là NO synthases (NOS). Các men này có thể chia làm 2 nhóm là NOS cơ hữu (constitutive NOS - cNOS) luôn hiện diện trong cơ thể và NOS cảm ứng (inducible NOS-iNOS còn gọi là NOS-2) bình thường không hiện diện trong cơ thể nhưng sẽ xuất hiện rất nhiều khi đường thở bị viêm nhiễm. Các men NOS cơ hữu có 2 loại chính là NOS thần kinh (neuronal NOS viết tắt là nNOS hay NOS-1) và NOS nội mô (endothelial NOS viết tắt là eNOS hay NOS-3). Men eNOS được tìm thấy trong các tế bào nội mô của mạch máu phổi và được tiết ra từ các tế bào biểu mô phế quản và phế bào loại II và khí NO được sản xuất từ eNOS có vai trò điều hòa trương lực mạch

máu và đáp ứng lại tình trạng co mạch do thiếu oxy. Các nNOS hiện diện ở tương bào của các tế bào thần kinh và cơ vân. Cả 2 loại men cơ hữu này tiết ra một lượng NO hạn chế và chỉ trong một thời gian ngắn khoảng vài giây với số lượng ít (xem Bảng 1). Men iNOS được phát hiện ở nhiều tế bào như đại thực bào, tế bào cơ trơn mạch máu, tế bào nội mô mạch máu, tế bào cơ tim, tế bào gan và các tế bào miễn dịch. Men này chịu sự kích hoạt từ các nội độc tố (endotoxin), từ interferon- γ và các cytokines (như TNF- α và interleukin-1) hay từ các lipopolysaccharides. Men iNOS tạo ra lượng NO gấp cả ngàn lần NO được tạo ra bởi các cNOS và kéo dài đến hàng giờ. Hoạt động của iNOS chịu trách nhiệm chính cho sự tăng sản xuất NO khi có viêm bất thường trong cơ thể do vậy trong hen iNOS chiếm ưu thế (hình 1) và đây cũng là NOS duy nhất bị không chế bởi corticoid.⁴

FENO LÀ MỘT CHỈ ĐIỆM VIÊM CỦA ĐƯỜNG HÔ HẤP TRONG HEN

Trong đường thở, NO dễ dàng bị oxy hóa và trở thành peroxy nitrite (OONO-). Chất này có khả năng gây độc biểu mô và được nhận thấy gia tăng trong đường thở người hen sau khi tiếp



Hình 1. Tác dụng của hệ thống enzyme NOS và sự hình thành NO trong phổi. Nguồn: Johnston SL (2007), "Atlas of Investigation and Management - Asthma"⁵

xúc với dị nguyên. Vì thế, NO được sinh ra trong phổi có thể trực tiếp thúc đẩy quá trình phá hủy biểu mô, đây cũng là đặc trưng của hen nặng và một số bệnh đường thở khác. Ở bệnh nhân hen, khi người bệnh tiếp xúc với dị nguyên sẽ làm gia tăng IL-4 và IL-13. Các chất này sau đó kích hoạt tạo ra các iNOS và sản xuất ra rất nhiều NO.⁶ Khi NO được sản xuất nhiều nó hiện diện trong khí thở ra và có thể đánh giá được bằng một số phương pháp đo lường. Trên cơ sở đó, nồng độ NO trong khí thở ra (FeNO) cao thường phản ánh tình trạng viêm (cấp tính hoặc mạn tính) trên hệ hô hấp trong bệnh hen, viêm phế quản cấp tính do virus hoặc vi trùng, bệnh lý nhiễm trùng phổi, các bệnh lý miễn dịch hệ thống ảnh hưởng tới phổi.

Nghiên cứu đầu tiên cho thấy FeNO gia tăng trong hen được thực hiện năm 1993⁷ và cũng trong năm đó Hamid và cộng sự áp dụng phương pháp hóa mô miễn dịch đối với mẫu mô sinh thiết phế quản để nghiên cứu sự hiện diện của NOS trong bệnh hen.⁸ Nhiều nghiên cứu sau đó cũng đã chứng minh rằng FeNO tăng cao ở người bị hen so với người không bị hen^{7,9} và đặc biệt là ở người bị hen dị ứng so với hen

không dị ứng.¹⁰ FeNO được chứng minh gia tăng đáng kể trong cơn hen cấp¹¹ và giảm khi hen được điều trị với corticoid dạng hít.¹²⁻¹⁶ Năm 2011, hội Lồng ngực Hoa Kỳ¹⁷ đã xuất bản ấn phẩm tổng quan chấp thuận sử dụng FeNO như một chỉ điểm định lượng, không xâm lấn, đơn giản và an toàn để đo mức độ viêm theo hướng tăng eosinophil của đường thở.

VAI TRÒ CỦA FE_{NO} TRONG CHẨN ĐOÁN HEN

Hiện tại vai trò của FeNO trong chẩn đoán hen chưa được thống nhất và các hướng dẫn chưa đưa ra được ngưỡng FeNO cụ thể để giúp chẩn đoán hen. Trước đây, một số nghiên cứu sử dụng FeNO để chẩn đoán hen và có so sánh với một số phương tiện chẩn đoán khác như hô hấp ký hay test cơ thắt phế quản và thấy rằng FeNO có giá trị chẩn đoán cao hơn¹⁸ với độ nhạy, độ đặc hiệu, giá trị tiên đoán dương và âm lần lượt là 88%, 79%, 70% và 92%. Tuy nhiên việc xác định cắt để chẩn đoán bị khó khăn ở chỗ chưa thống nhất dùng giá trị tiên đoán hay giá trị ngưỡng của FeNO. Về giá trị tiên đoán, các nghiên cứu cho thấy có nhiều yếu tố ảnh hưởng ở cả người lớn và trẻ em. Nhiều phương

Bảng 2: Giá trị chẩn đoán hen theo các tình huống lâm sàng

Chỉ định/kết cục lâm sàng	Ngưỡng FeNO	Độ nhạy	Độ chuyên	Giá trị tiên đoán dương	Giá trị tiên đoán âm	Nghiên cứu tham khảo
Chẩn đoán hen trên những bệnh nhân có triệu chứng đường hô hấp không đặc hiệu	20 bpp	88	79	70	91	Smith 2004 ¹⁸
Chẩn đoán hen trên những bệnh nhân ho mạn tính	30 ppb	75	87	60	93	Chatkin 1999 ²²
	40 ppb	88	83	76 (50 ppb*)	94 (20bpp*)	Kowal 2009 ²³
	32 ppb	86	76	47	95	Oh 2008 ²⁴

Ghi chú: Các số được biểu diễn dưới dạng tỷ lệ phần trăm của cột tương ứng; *giá trị ngưỡng chẩn đoán của FeNO tương ứng

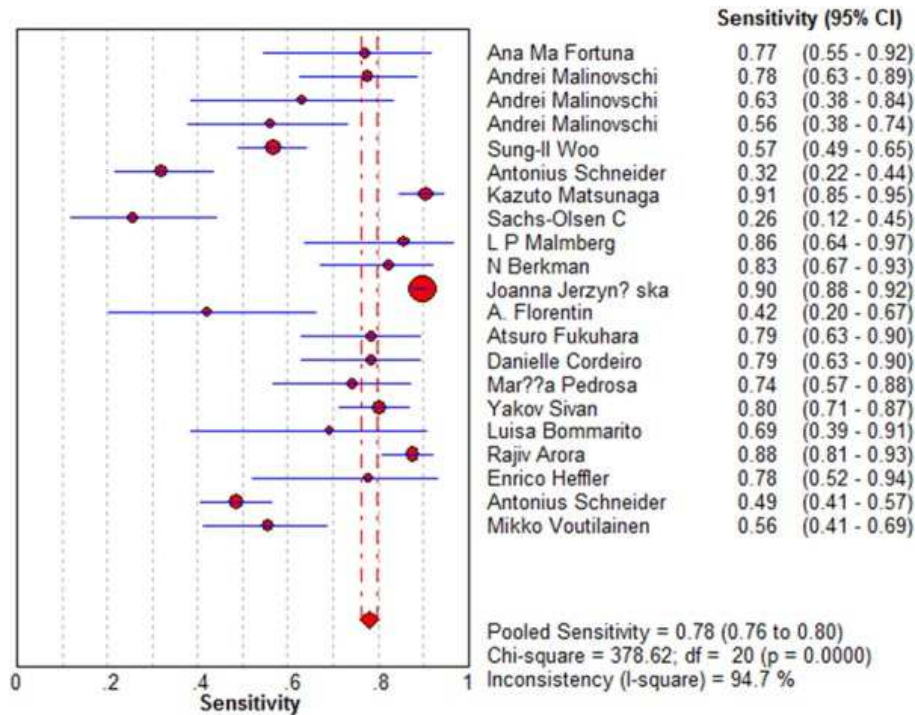
trình tiên đoán đã tính đến các yếu tố ảnh hưởng này và đã được tác giả Olin công bố trong 2 năm 2006 và 2007.^{19,20} Tuy nhiên, giá trị tiên đoán FeNO ở trẻ em và người lớn được ghi nhận từ một nghiên cứu lớn trong 3 năm 2007 – 2010 là nghiên cứu NHANES (National Health and Nutrition Examination Survey) cho thấy các phương trình dự đoán không thể giải thích đầy đủ các giá trị FeNO trong dân số nghiên cứu.²¹ Do vậy một số tác giả đề xuất sử dụng giá trị ngưỡng tốt hơn là giá trị tiên đoán trong chẩn đoán hen và điều này cũng được Hội Lồng ngực Hoa Kỳ khuyến nghị.¹⁷ Nhiều giá trị ngưỡng được sử dụng cho nhiều giá trị chẩn đoán khác nhau được ví dụ ở bảng 2. Mở rộng hơn, một nghiên cứu gộp với gần 5000 bệnh nhân (2015) từ 21 nghiên cứu đơn lẻ (biểu đồ 1) cho thấy FeNO có độ nhạy trong chẩn đoán hen là 78% dao động từ 26% đến 91%.²⁵ Trong nghiên cứu gộp này, độ đặc hiệu cộng gộp là 74% (52% - 97%) (biểu đồ 2). Hoặc một nghiên cứu gộp gần đây (2016) với gần 3000 bệnh nhân từ 8 nghiên cứu nhận thấy độ nhạy của FeNO trong chẩn đoán hen là 79% và độ đặc hiệu là 81%.²⁶ Tuy nhiên do điểm cắt quá dao động, có thể từ 12 bpp đến 50bpp, nên nhiều tác giả cho rằng độ chính xác của FeNO trong chẩn đoán hen khó xác định và chưa chắc chắn.²⁷ Do vậy liên quan đến vấn đề chẩn đoán, một số tác giả gần đây đề nghị kết hợp FeNO với hô hấp ký để giúp chẩn đoán hen như các tác giả Ba Lan và Anh quốc năm 2016²⁸ sử dụng tỷ số FeNO/thông số hô hấp ký (ví dụ như FeNO/FEV1, FeNO/FVC...) để chẩn đoán hen và đem lại vài bằng chứng hứa hẹn. Vì đây là đề xuất mới chưa được nghiên cứu trên nhiều dân số khác nhau nên việc ứng dụng sẽ được phân giải trong tương lai.

Ngoài những hạn chế vừa nêu, vì cơ chế

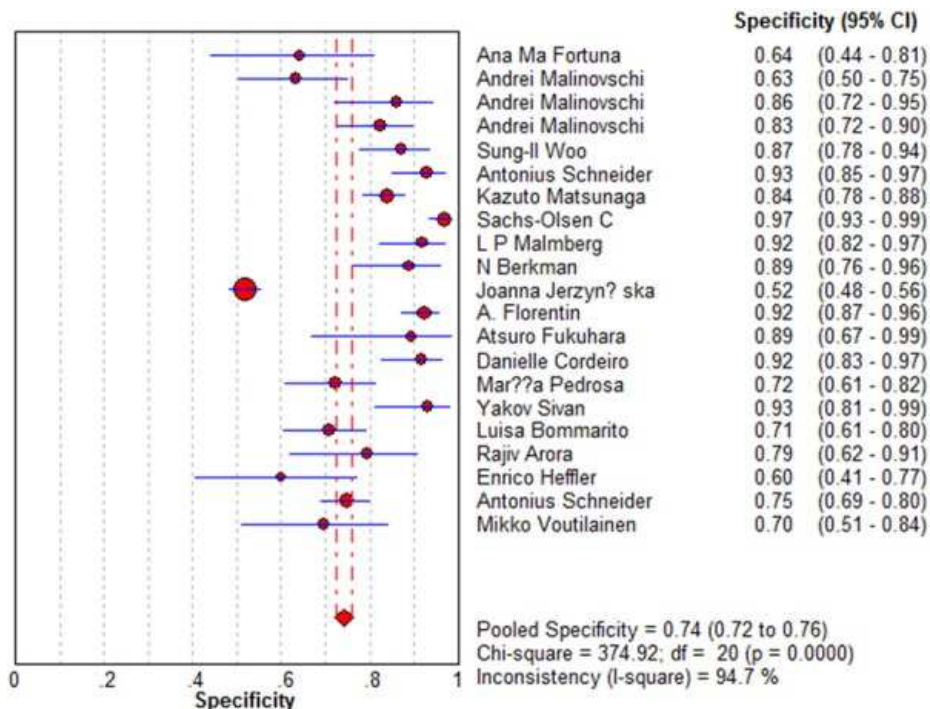
viêm trong hen không phải lúc nào cũng theo hướng tăng eosinophil nên trong trường hợp viêm theo hướng tăng neutrophil chiếm ưu thế thì FeNO không gia tăng. Tương tự, ở những bệnh nhân đã được điều trị với corticoid thì test này có thể âm tính giả. Do vậy, đề cập về khía cạnh chẩn đoán của FeNO thì xét nghiệm này có giá trị trong phát hiện các trường hợp có đáp ứng với điều trị corticoid (đề cập ở phần sau) hơn là trong chẩn đoán xác định hen.

FE_{NO} ĐÁNH GIÁ TÌNH TRẠNG ĐÁP ỨNG VỚI CORTICOID

Corticoid là hòn đá tảng trong điều trị hen nhưng thực tế chúng ta gặp rất nhiều trường hợp bệnh nhân được chẩn đoán hen một cách chắc chắn nhưng không đáp ứng với corticoid. Các nghiên cứu cũng chứng minh được rằng phản ứng viêm trong đường thở sẽ được khống chế bằng corticoid nếu nó xảy ra theo hướng tăng eosinophil chứ không phải theo hướng tăng neutrophil. Do vậy trong thực hành lâm sàng, các thầy thuốc rất muốn được biết bệnh nhân của mình có khả năng đáp ứng với corticoid hay không trước khi cho bệnh nhân tiến hành điều trị. Trong hen, khi FeNO tăng cao chứng tỏ có tình trạng viêm tăng eosinophil và báo hiệu một khả năng đáp ứng với corticoid. Do vậy, nhiều nghiên cứu chỉ ra rằng dựa vào chỉ điểm này tình trạng đáp ứng với ICS sẽ được tiên đoán tốt hơn dựa vào hô hấp ký, test giãn phế quản, lưu lượng đỉnh.^{18,29} Về các giá trị điểm cắt để tiên đoán, Hội Lồng Ngực Hoa Kỳ hướng dẫn khi FeNO dưới 25 ppb ở người lớn (và dưới 20 ppb ở trẻ em) là một dấu chỉ điểm không đáp ứng với điều trị corticoid dạng hít (ICS), ngược lại với FeNO trên 50 ppb ở người lớn (và trên 35 ppb ở trẻ em) là dấu chỉ điểm bệnh nhân đáp ứng với điều trị ICS.¹⁷



Biểu đồ 1: Phân tích gộp về độ nhạy của FeNO trong chẩn đoán hen. Độ nhạy của từng nghiên cứu đơn lẻ biểu diễn bằng chấm tròn. Độ lớn của chấm tròn thể hiện cỡ mẫu của nghiên cứu và đoạn thẳng biểu thị 95% khoảng tin cậy. Độ nhạy gộp là hình thoi dưới cùng. Nguồn Li²⁵



Biểu đồ 2: Phân tích gộp về độ đặc hiệu của FeNO trong chẩn đoán hen. Độ đặc hiệu của từng nghiên cứu đơn lẻ biểu diễn bằng chấm tròn. Độ lớn của chấm tròn thể hiện cỡ mẫu của nghiên cứu và đoạn thẳng biểu thị 95% khoảng tin cậy. Độ đặc hiệu gộp là hình thoi dưới cùng. Nguồn Li²⁵

FENO ĐÁNH GIÁ TÌNH TRẠNG KIỂM SOÁT HEN

Khi hen được điều trị với corticoid thì trị số FeNO giảm đi, do vậy nếu trong quá trình điều trị

mà FeNO vẫn còn cao thì có thể bệnh nhân không tuân thủ tốt (không dùng thuốc hay dùng thuốc hít không đúng kỹ thuật) hoặc tình trạng hen của

bệnh nhân chưa được kiểm soát tốt (như dùng thuốc chưa đủ liều). Khi bệnh nhân đang được điều trị hen ổn định mà FeNO gia tăng so với trước đó thì có thể là dấu hiệu chỉ báo kiểm soát hen sẽ diễn tiến xấu đi hay khi bệnh nhân sắp vào những đợt cấp.³⁰ Do vậy FeNO có thể được sử dụng như một công cụ để đánh giá kiểm soát hen.

Năm 2000, Sippel và cộng sự nhận thấy FeNO có liên hệ yếu với các tiêu chí đánh giá tình trạng kiểm soát hen như triệu chứng hen ($p=0.02$), mức độ khó thở ($p=0.02$), nhu cầu sử dụng thuốc cắt cơn hàng ngày ($p=0.01$) và mức độ hồi phục của tình trạng tắc nghẽn đường thở ($p=0.02$).³¹ FeNO phản ánh được mức độ kiểm soát hen ($r=-0,51$; $p=0,001$)³² và có liên hệ tốt với các mức độ này theo thời gian.³³ FeNO có thể giúp phân biệt được 3 nhóm bệnh nhân có mức độ kiểm soát hen khác nhau theo GINA (không kiểm soát, kiểm soát một phần và kiểm soát tốt)³⁴⁻³⁶ và có thể phát hiện hen không kiểm soát với độ nhạy là 83% và độ đặc hiệu là 40%.³³ FeNO còn được xem như một “chỉ điểm của hen mất kiểm soát”³⁷ vì sự gia tăng FeNO và triệu chứng lâm sàng có thể xảy ra trước khi có sự thoái triển về tính đáp ứng của đường hô hấp, eosinophil trong đàm hay chức năng hô hấp trong đợt cấp bệnh hen do ngưng corticoid hít.^{38,39} Tuy nhiên, đo lường FeNO tại một thời điểm có giá trị thấp hơn đo lường sự biến đổi của FeNO trong đánh giá hen mất kiểm soát. Jones và cộng sự nhận thấy sự thay đổi của FeNO theo thời gian có giá trị tiên đoán, độ nhạy và độ đặc hiệu trong việc tiên đoán hen mất kiểm soát cao hơn đo một lần duy nhất. Sự thay đổi này còn có liên hệ tốt với eosinophil đàm, tính tăng đáp ứng đường thở, chức năng phổi và cả triệu chứng hen.⁴⁰ Ngoài sự biến thiên qua các lần thăm khám, Saito còn nhận thấy rằng biến thiên của FeNO hàng ngày cũng giúp tiên đoán hen chưa được kiểm soát.⁴¹

FE_{NO} TIÊN ĐOÁN CƠN HEN CẤP

Một số nghiên cứu ghi nhận FeNO tăng khi xuất hiện cơn hen cấp. Zeiger⁴² ghi nhận những bệnh nhân có FeNO trên 300% giá trị tiên đoán có nguy cơ phải sử dụng thuốc cấp cứu và cần corticosteroid đường uống trong vòng 1 năm tới hoặc Gelb⁴³ ghi nhận giá trị FeNO trên 28 ppb sẽ làm tăng nguy cơ xuất hiện cơn hen cấp lên 3,4 lần và điều tương tự được tìm thấy qua

nghiên cứu của Harkins.⁴⁴ Nghiên cứu tại Thái Lan 2017 nhận thấy ở trẻ em có mức FeNO từ 31 ppb trở lên có thể tiên đoán có cơn hen cấp trong tương lai với độ nhạy là 92,3% và độ đặc hiệu là 75,4%. Tác giả này nhận thấy những đứa trẻ có FeNO < 20 ppb không có cơn hen cấp nào trong 12 tháng kế tiếp trong khi những trẻ có FeNO từ 21 đến 40 ppb có tỷ lệ xuất hiện cơn hen cấp trong 6 tháng và 12 tháng lần lượt là 20% và 30%. Ngoài ra, sự thay đổi của FeNO theo thời gian (gia tăng) cũng giúp tiên đoán cơn hen cấp sau này.⁴⁵

FE_{NO} ĐÁNH GIÁ TÌNH TRẠNG TUÂN THỦ ĐIỀU TRỊ

Như đã đề cập ở trên, khi bệnh nhân đã được chẩn đoán hen mà điều trị không hiệu quả thì ngoài lý do bệnh nhân bị thể hen không đáp ứng với corticoid hay phác đồ điều trị không đúng thì còn một lý do nữa là bệnh nhân không tuân thủ điều trị. Do vậy FeNO cao hoặc đang ổn định lại gia tăng là một chỉ điểm để các thầy thuốc rà soát lại tình trạng tuân thủ điều trị của bệnh nhân trước khi quyết định thay đổi điều trị cho họ. Các tác giả Koster và McNicholl nhận thấy mức độ FeNO có liên quan chặt chẽ với tính tuân thủ điều trị của bệnh nhân.^{46,47}

FE_{NO} HƯỚNG DẪN ĐIỀU TRỊ HEN

Do FeNO là một chỉ điểm viêm của đường hô hấp theo hướng tăng eosinophil và có thể dự đoán được tình trạng đáp ứng của bệnh nhân đối với ICS nên nhiều tác giả đã đề xuất phương pháp điều trị lấy FeNO làm kim chỉ nam để hiệu chỉnh liều thuốc cho bệnh nhân. Trong phương pháp can thiệp này, bệnh nhân được tăng liều khi FeNO tăng và giảm liều khi FeNO giảm. Mục tiêu của cách can thiệp này là nhằm kiểm soát tốt nền viêm của bệnh hen với lượng thuốc ICS phù hợp nhất nhằm tránh việc dùng thuốc quá mức (khi viêm đã ổn) hay dưới mức (khi nền viêm còn cao). Các nghiên cứu so sánh hiệu quả của 2 cách điều trị hen dựa vào FeNO và dựa vào hướng dẫn hiện hành dựa lấy các tiêu chí như tần số cơn hen cấp và lượng corticoid đưa vào cơ thể để đánh giá.

Ở khía cạnh tần số cơn hen cấp, một nghiên cứu gộp thực hiện bởi Donohue⁴⁸ ghi nhận số cơn hen kịch phát trên nhóm bệnh nhân nhận can thiệp dựa vào FeNO giảm có ý nghĩa thống kê so với nhóm chứng (giảm 0,27 cơn/năm

(95% CI: -0,42 ; -0,12) tương ứng với mức giảm tương đối là hơn 40% (RR = 0,57; 95% CI: 0,41 - 0,80). Tuy nhiên theo một nghiên cứu gộp khác năm 2016 thì điều trị theo FeNO không giảm được nguy cơ xuất hiện các đợt cấp nặng nhưng giảm được tổng số đợt cấp.⁴⁹ Dùng FeNO để hướng dẫn điều trị hen đặc biệt có lợi ở phụ nữ có thai. Powell tiến hành thực hiện một nghiên cứu trên 220 sản phụ bị hen được theo dõi trong 6 tháng ghi nhận tỷ lệ cơn kịch phát trên mỗi sản phụ thấp hơn ở nhóm can thiệp so với nhóm chứng (0,3 cơn kịch phát/sản phụ so với 0,6 cơn kịch phát/sản phụ; p = 0,001).⁵⁰ Tác giả cũng ghi nhận rằng cứ 6 sản phụ kiểm soát hen bằng chiến lược FeNO thì sẽ có 1 sản phụ tránh được 1 cơn hen cấp (number needed to treat, NTT = 6).⁵⁰

Về liều corticosteroid, điều trị dựa vào FeNO có liều ICS tối ưu vào thời điểm kết thúc nghiên cứu thấp hơn điều trị theo cách thông thường có ý nghĩa thống kê (giảm tương đương 450 µg (95% CI: 223 µg - 676 µg) budesonide với p < 0,0001).⁵¹ Một nghiên cứu gộp năm 2016 cho thấy điều trị theo FeNO có thể giảm được liều ICS cho bệnh nhân so với điều trị theo hướng dẫn hiện hành tuy nhiên việc giảm này chưa có ý nghĩa về mặt thống kê.⁴⁹ Ở thai phụ, Powell.⁵⁰ sử dụng giá trị ngưỡng 29 ppb để tăng liều và 16 ppb để giảm liều ICS trong quá trình kiểm soát hen đã ghi nhận liều ICS sử dụng trên những sản phụ trong nhóm can thiệp giảm đáng kể so với nhóm chứng. Tuy nhiên, Shaw ghi nhận tổng liều ICS sử dụng trong mẫu nghiên cứu tăng 11% trên nhóm can thiệp theo FeNO nhưng sự khác biệt này không có ý nghĩa thống kê (95%: -17% ; 42%; p > 0,40).⁵²

Tóm lại, cho tới hiện nay, các nghiên cứu thử nghiệm lâm sàng ngẫu nhiên chưa có một kết luận rõ ràng về phương thức quản lý hen dựa trên FeNO trên những bệnh nhân hen. Các kết quả không đồng nhất giữa các nghiên cứu có thể do không đồng nhất về các tiêu chuẩn nhận vào nghiên cứu cũng như là kết cục chính của từng nghiên cứu hướng tới. Tuy nhiên, qua các y văn đã lướt qua có thể xác định NO có vai trò nhất định trong hiệu chỉnh điều trị trong hen.

KẾT LUẬN

FeNO là một xét nghiệm đã được chuẩn hóa, đơn giản dễ thực hiện, dễ phân tích kết quả,

không xâm lấn và có độ tin cậy cao và đang được sử dụng rộng rãi ở nhiều quốc gia trên thế giới. Xét nghiệm này có khả năng nhận dạng và theo dõi diễn tiến viêm kiểu tăng bạch cầu ái toan ở bệnh nhân hen. FeNO được chứng minh là một chất chỉ điểm có khả năng hỗ trợ chẩn đoán hen, dự báo đáp ứng với ICS, hướng dẫn điều chỉnh liều ICS và đánh giá tuân thủ điều trị trong quản lý hen. Dù còn nhiều bằng chứng mâu thuẫn nhưng FeNO hứa hẹn là một xét nghiệm có ích trong thực hành quản lý hen bên cạnh các phương tiện hiện có như hô hấp ký và phù hợp với xu hướng cá thể hóa điều trị bệnh hen hiện nay.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Kharitonov SA, O'Connor BJ, Evans DJ, Barnes PJ. Allergen-induced late asthmatic reactions are associated with elevation of exhaled nitric oxide. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. 1995; 151(6):1894-1899.
2. Council NR. Nitrogen oxides, Committee on Medical and Biological Effects of Environmental Pollutants. *Washington, DC: National Academy of Science*. 1997.
3. Ignarro LJ, Buga GM, Wood KS, Byrns RE, Chaudhuri G. Endothelium-derived relaxing factor produced and released from artery and vein is nitric oxide. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1987;84(24):9265-9269.
4. Yates DH. Role of exhaled nitric oxide in asthma. *Immunology and cell biology*. 2001;79(2):178-190.
5. SL J. Atlas of Investigation and Management Asthma. 2007:80-83.
6. Spahn JD, Malka J, Szefer SJ. Current application of exhaled nitric oxide in clinical practice. *J Allergy Clin Immunol*. 2016;138(5):1296-1298.
7. Alving K, Weitzberg E, Lundberg JM. Increased amount of nitric oxide in exhaled air of asthmatics. *Eur Respir J*. 1993;6(9):1368-1370.
8. Hamid Q, Springall DR, Riveros-Moreno V, et al. Induction of nitric oxide synthase in asthma. *Lancet*. 1993;342(8886-8887):1510-1513.
9. Kharitonov SA, Yates D, Robbins RA, Logan-Sinclair R, Shinebourne EA, Barnes PJ. Increased nitric oxide in exhaled air of asthmatic patients. *Lancet*. 1994;343(8890):133-135.
10. Jouaville LF, Annesi-Maesano I, Nguyen LT, Bocage AS, Bedu M, Caillaud D. Interrelationships among asthma, atopy, rhinitis and exhaled nitric oxide in a population-based sample of children. *Clin Exp Allergy*. 2003; 33(11):1506-1511.
11. Crater SE, Peters EJ, Martin ML, Murphy AW, Platts-Mills TA. Expired nitric oxide and airway obstruction in asthma patients with an acute exacerbation. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. 1999;159(3):806-811.
12. Baraldi E, Azzolin NM, Zanconato S, Dario C, Zacchello F. Corticosteroids decrease exhaled nitric oxide in children with acute asthma. *The Journal of Pediatrics*. 1997;131(3):381-385.
13. Kharitonov SA, Barnes PJ. Clinical aspects of exhaled nitric oxide. *Eur Respir J*. 2000;16(4):781-792.
14. Kharitonov SA, Donnelly LE, Montuschi P, Corradi M, Collins JV, Barnes PJ. Dose-dependent onset and cessation of action of inhaled budesonide on exhaled nitric oxide and symptoms in mild asthma. *Thorax*. 2002;57(10):889-896.
15. Kharitonov SA, Yates DH, Barnes PJ. Inhaled glucocorticoids decrease nitric oxide in exhaled air of asthmatic patients. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. 1996;153(1):454-457.
16. Silkoff PE, McClean P, Spino M, Erlich L, Slutsky AS, Zamel N. Dose-response relationship and reproducibility of the fall in exhaled nitric oxide after inhaled beclomethasone dipropionate therapy in asthma patients. *Chest*. 2001;119(5):1322-1328.
17. Dweik RA, Boggs PB, Erzurum SC, et al. An official ATS clinical practice

- guideline: interpretation of exhaled nitric oxide levels (FENO) for clinical applications. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. 2011;184(5):602-615.
18. Smith AD, Cowan JO, Filsell S, et al. Diagnosing asthma: comparisons between exhaled nitric oxide measurements and conventional tests. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. 2004;169(4):473-478.
 19. Olin AC, Bake B, Toren K. Fraction of exhaled nitric oxide at 50 mL/s: reference values for adult lifelong never-smokers. *Chest*. 2007;131(6):1852-1856.
 20. Olin AC, Rosengren A, Thelle DS, Lissner L, Bake B, Toren K. Height, age, and atopy are associated with fraction of exhaled nitric oxide in a large adult general population sample. *Chest*. 2006;130(5):1319-1325.
 21. See KC, Christiani DC. Normal values and thresholds for the clinical interpretation of exhaled nitric oxide levels in the US general population: results from the National Health and Nutrition Examination Survey 2007-2010. *Chest*. 2013;143(1):107-116.
 22. Chatkin JM, Ansarin K, Silkoff PE, et al. Exhaled nitric oxide as a noninvasive assessment of chronic cough. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. 1999;159(6):1810-1813.
 23. Kowal K, Bodzenta-Lukaszyk A, Zukowski S. Exhaled nitric oxide in evaluation of young adults with chronic cough. *The Journal of asthma: official journal of the Association for the Care of Asthma*. 2009;46(7):692-698.
 24. Oh MJ, Lee JY, Lee BJ, Choi DC. Exhaled nitric oxide measurement is useful for the exclusion of nonasthmatic eosinophilic bronchitis in patients with chronic cough. *Chest*. 2008;134(5):990-995.
 25. Li Z, Qin W, Li L, Wu Q, Wang Y. Diagnostic accuracy of exhaled nitric oxide in asthma: a meta-analysis of 4,691 participants. *Int J Clin Exp Med*. 2015;8(6):8516-8524.
 26. Tang S, Xie Y, Yuan C, Sun X, Cui Y. Fractional Exhaled Nitric Oxide for the Diagnosis of Childhood Asthma: a Systematic Review and Meta-analysis. *Clin Rev Allergy Immunol*. 2016.
 27. Haman SE, Essat M, Gomersall T, et al. Exhaled nitric oxide in the diagnosis of asthma in adults: a systematic review. *Clinical and experimental allergy: Journal of the British Society for Allergy and Clinical Immunology*. 2016.
 28. Grzelewski T, Stelmach W, Stelmach R, et al. Spirometry-Adjusted Fraction of Exhaled Nitric Oxide Allows Asthma Diagnosis in Children, Adolescents, and Young Adults. *Respir Care*. 2016;61(2):162-172.
 29. Smith AD, Cowan JO, Brassett KP, et al. Exhaled nitric oxide: a predictor of steroid response. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. 2005;172(4):453-459.
 30. Sandrini A, Taylor DR, Thomas PS, Yates DH. Fractional exhaled nitric oxide in asthma: an update. *Respirology*. 2010;15(1):57-70.
 31. Sippel JM, Holden WE, Tilles SA, et al. Exhaled nitric oxide levels correlate with measures of disease control in asthma. *J Allergy Clin Immunol*. 2000;106(4):645-650.
 32. Delgado-Corcoran C, Kisson N, Murphy SP, Duckworth LJ. Exhaled nitric oxide reflects asthma severity and asthma control. *Pediatric Critical Care Medicine: A Journal of the Society of Critical Care Medicine and the World Federation of Pediatric Intensive and Critical Care Societies*. 2004;5(1):48-52.
 33. Michils A, Baldassarre S, Van Muylem A. Exhaled nitric oxide and asthma control: a longitudinal study in unselected patients. *The European Respiratory Journal*. 2008;31(3):539-546.
 34. Papakosta D, Latsios D, Manika K, Porpodis K, Kontakioti E, Gioulekas D. Asthma control test is correlated to FEV1 and nitric oxide in Greek asthmatic patients: influence of treatment. *The Journal of Asthma: official journal of the Association for the Care of Asthma*. 2011;48(9):901-906.
 35. Meyts I, Proesmans M, De Boeck K. Exhaled nitric oxide corresponds with office evaluation of asthma control. *Pediatric Pulmonology*. 2003;36(4):283-289.
 36. Prottasan P, Maneechotesuwan K, Vichyanond P, Jirapongsananuruk O, Pacharn P, Visitsunthorn N. Association between Fractional Exhaled Nitric Oxide and Asthma Control. *J Allergy Clin Immunol*. 2011;127(2):Ab9-Ab9.
 37. Kharitonov SA. Exhaled nitric oxide and carbon monoxide in asthma. *The European respiratory journal*. 1999;9:212 - 218.
 38. Kharitonov SA, Yates DH, Chung KF, Barnes PJ. Changes in the dose of inhaled steroid affect exhaled nitric oxide levels in asthmatic patients. *The European Respiratory Journal*. 1996;9(2):196-201.
 39. Jatakanon A, Uasuf C, Maziak W, Lim S, Chung KF, Barnes PJ. Neutrophilic inflammation in severe persistent asthma. *Am J Respir Crit Care Med*. 1999;160(5 Pt 1):1532-1539.
 40. Kharitonov SA, Barnes PJ. Does exhaled nitric oxide reflect asthma control? Yes, it does! *Am J Respir Crit Care Med*. 2001;164(5):727-728.
 41. Saito J, Gibeon D, Macedo P, Menzies-Gow A, Bhavsar PK, Chung KF. Domiciliary diurnal variation of exhaled nitric oxide fraction for asthma control. *The European Respiratory Journal*. 2014;43(2):474-484.
 42. Zeiger RS, Schatz M, Zhang F, et al. Elevated exhaled nitric oxide is a clinical indicator of future uncontrolled asthma in asthmatic patients on inhaled corticosteroids. *J Allergy Clin Immunol*. 2011;128(2):412-414.
 43. Gelb AF, Flynn Taylor C, Shinar CM, Gutierrez C, Zamel N. Role of spirometry and exhaled nitric oxide to predict exacerbations in treated asthmatics. *Chest*. 2006;129(6):1492-1499.
 44. Harkins MS, Fiato KL, Iwamoto GK. Exhaled nitric oxide predicts asthma exacerbation. *The Journal of asthma: official journal of the Association for the Care of Asthma*. 2004;41(4):471-476.
 45. Olaguebel JM, Puebrna MJA, Garcia Figueroa BE, Uribe MP, Tallens M. Portable exhaled nitric oxide measurement: Correlation with Eosinophils in induced sputum and asthma control level. *J Allergy Clin Immunol*. 2008;121(2):S159-S159.
 46. Koster ES, Raaijmakers JA, Vijverberg SJ, Maitland-van der Zee AH. Inhaled corticosteroid adherence in paediatric patients: the PACMAN cohort study. *Pharmacoepidemiology and drug safety*. 2011;20(10):1064-1072.
 47. McNicholl D, Stevenson M, McGarvey L, L. H. The utility of fractional exhaled nitric oxide suppression in the identification of nonadherence in difficult asthma. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. 2012;186(11):1102-1108.
 48. Donohue JF, Jain N. Exhaled nitric oxide to predict corticosteroid responsiveness and reduce asthma exacerbation rates. *Respiratory Medicine*. 2013;107(7):943-952.
 49. Essat M, Haman S, Gomersall T, et al. Fractional exhaled nitric oxide for the management of asthma in adults: a systematic review. *Eur Respir J*. 2016;47(3):751-768.
 50. Powell H, Murphy V, Taylor D, et al. Management of asthma in pregnancy guided by measurement of fraction of exhaled nitric oxide: a double-blind, randomised controlled trial. *Lancet*. 2011;378(9795):983-990.
 51. Petsky HL, Cates CJ, Lasserson TJ, et al. A systematic review and meta-analysis: tailoring asthma treatment on eosinophilic markers (exhaled nitric oxide or sputum eosinophils). *Thorax*. 2012;67(3):199-208.
 52. Shaw DE, Berry MA, Thomas M, et al. The use of exhaled nitric oxide to guide asthma management: a randomized controlled trial. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. 2007;176(3):231-237.

Người phản biện: PGS TS TRẦN VĂN
NGỌC, email: tranvanngocdhyd@ump.edu.vn

Ngày nhận bài: 02/01/2018

Ngày phản biện: 02/03/2018

Ngày đăng báo: 22/03/2018