



Bài dịch

BÀI TỔNG QUAN NGẮN GỌN VÀ CẬP NHẬT NĂM 2024 VỀ BỆNH PHỔI TẮC NGHẼN MẠN TÍNH

Dịch từ: Thawanaphong S, Nair P. Contemporary Concise Review 2024: Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Respirology*. 2025 Jul;30(7):574-586. doi: 10.1111/resp.70062. Epub 2025 May 28. PMID: 40437348; PMCID: PMC12231764.

Người dịch: **PHAN MINH NHỰT**

Khoa Hô hấp - Bệnh viện Đa khoa Trung Ương Cần Thơ

Tóm tắt và những điểm chính:

- COPD không do thuốc lá phổ biến ở các nước thu nhập thấp và trung bình, đặc biệt là ở phụ nữ. Nhiên liệu sinh khối và ô nhiễm không khí là những yếu tố nguy cơ chính với sinh lý bệnh riêng biệt.
- Kiểu hình 'ưu thế bạch cầu ái toan' ở COPD khác biệt về mặt sinh học với hen.
- PRISm, FEV₁/FVC Z-scores và CT định lượng cải thiện việc phát hiện COPD sớm.
- Dupilumab (anti-IL-4/IL-13) cải thiện các đợt cấp và chức năng phổi ở COPD với bạch cầu ái toan máu ≥ 300 tế bào/ μ L. Các cơ chế hiện đang được nghiên cứu.
- Việc cai thuốc lá vẫn là then chốt. Tỷ lệ chuyển hóa nicotine (NMR) có thể định hướng các liệu pháp dược lý. Cytisine và varenicline có hiệu quả; thuốc lá điện tử gây ra những nỗi lo ngại lớn.
- Rối loạn tâm trạng và rối loạn chức năng hô hấp là phổ biến ở COPD. Giải quyết những vấn đề này có thể làm giảm gánh nặng về triệu chứng và cải thiện chất lượng cuộc sống.
- Quản lý bệnh đồng mắc, đặc biệt là nguy cơ tim mạch, béo phì và rối loạn hô hấp khi ngủ, là một phần không thể thiếu trong quá trình chăm sóc COPD toàn diện.



1. TỔNG QUAN

Bệnh phổi tắc nghẽn mạn tính (COPD) là một bệnh đường hô hấp phổ biến, là nguyên nhân chính gây tỷ lệ mắc bệnh và tỷ lệ tử vong trên toàn cầu. Trong ba thập kỷ qua, COPD được xếp hạng là nguyên nhân gây tử vong hàng thứ ba trên toàn thế giới, cho đến khi tụt xuống vị trí thứ tư vào năm 2021 do sự xuất hiện của COVID-19. Tỷ lệ tử vong cao hơn ở Nam Á, Đông Nam Á, Đông Á và Châu Đại Dương [1]. Ngoài các vấn đề liên quan đến sức khỏe, COPD còn kéo theo chi phí chăm sóc sức khỏe đáng kể và chi phí gián tiếp do mất năng suất và khuyết tật. Một nghiên cứu từ Hoa Kỳ (US) cho thấy chi phí y tế hàng năm của bệnh nhân COPD cao hơn khoảng 2,5 lần so với bệnh nhân không mắc COPD. Chi phí quy cho riêng COPD là 25,3 tỷ đô la Mỹ (USD) vào năm 2019 (hoặc 1445 đô la Mỹ cho mỗi bệnh nhân), với dự báo tăng lên 60,5 tỷ đô la Mỹ vào năm 2029 [2]. Đáng chú ý, những ước tính này không bao gồm các chi phí gián tiếp như mất năng suất và tình trạng khuyết tật ảnh hưởng đến cả bệnh nhân và người chăm sóc. Chẩn đoán kịp thời, cung cấp phương pháp điều trị toàn diện và cá nhân hóa điều trị mang lại kết quả cải thiện lâm sàng [3]. Các chính sách sàng lọc chỉ dựa trên bảng câu hỏi hoặc kết hợp với phép đo chức năng hô hấp có vẻ hiệu quả về mặt chi phí [4].

Bài đánh giá này nhằm mục đích tóm tắt những phát hiện quan trọng dựa trên bằng chứng từ năm vừa rồi, tập trung vào sinh lý bệnh của COPD, các công cụ nghiên cứu và các lựa chọn điều trị đa phương thức bao gồm cả liệu pháp dược lý và không dược lý, cũng như việc quản lý các bệnh đồng mắc.

2. COPD KHÔNG DO THUỐC LÁ

Tóm tắt

- Ở các nước thu nhập thấp và trung bình (LMIC), 30%-40% các trường hợp COPD không liên quan đến hút thuốc, đặc biệt là ở những phụ nữ tiếp xúc với nhiên liệu sinh khối và ô nhiễm không khí được xác định là những yếu tố chính góp phần gây bệnh.
- Tiếp xúc với bụi mịn PM2.5 góp phần gây tử vong và rối loạn chức năng đường thở nhỏ.
- Các cơ chế gây viêm và tái cấu trúc đường thở riêng biệt ở COPD không hút thuốc gợi ý các cơ hội can thiệp trúng đích.

Hút thuốc lá là nguyên nhân chính gây ra COPD đã được xác định rõ ràng. Tuy nhiên, ở các nước thu nhập thấp và trung bình (LMIC), nó chỉ chiếm 30%-40% các trường hợp COPD [5]. Một đánh giá có hệ thống và phân tích tổng hợp gần đây từ Trung Quốc, bao gồm gần 500.000 người tham gia, cho thấy 41,1% bệnh nhân COPD là người chưa bao giờ hút thuốc, với tỷ lệ cao hơn đáng kể ở phụ nữ (81,3%) so với nam giới (22,3%). Nghiên cứu cũng chứng minh mối liên hệ đáng kể giữa nhiên liệu sinh khối và COPD ở những người chưa bao giờ hút thuốc (OR: 1,25; 95% CI: 1,06-1,44) [6]. Tương tự như vậy, một nghiên cứu từ Ấn Độ đã báo cáo tỷ lệ mắc COPD



không hút thuốc cao hơn ở phụ nữ, xác định việc tiếp xúc với nhiên liệu sinh khối là một yếu tố nguy cơ chính [7].

Ô nhiễm không khí trong nhà và ngoài trời ngày càng được công nhận là nguyên nhân gây ra các biến chứng về sức khỏe trên toàn cầu. Khoảng 7,3 tỷ người, trong đó 80% ở LMICS, đang tiếp xúc trực tiếp với hạt vật chất 2.5 (Bụi mịn PM_{2.5}) không an toàn hàng năm ở mức độ trung bình [8]. PM_{2.5}, một hạt siêu mịn có khả năng xâm nhập sâu vào các đường dẫn khí nhỏ và phế nang do kích thước của nó, gây ra các tác động độc hại từ nhiều thành phần hóa học và hoạt động oxy hóa khác nhau [9]. Tiếp xúc lâu dài với bụi mịn PM_{2.5}, mặc dù ở mức thấp, có liên quan đến việc tăng tỷ lệ tử vong do mọi nguyên nhân. Một phân tích gộp từ các nghiên cứu nhóm lớn từ Canada (MAPLE), Hoa Kỳ (Medicare) và Châu Âu (Elapse) ước tính tỷ lệ nguy cơ tử vong do mọi nguyên nhân là 1,04 trên mỗi 5 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ tăng nồng độ bụi mịn PM_{2.5} [10].

Chức năng đường thở nhỏ bị ảnh hưởng đáng kể bởi hít phải các chất ô nhiễm. Lưu lượng thở ra gắng sức từ 25% đến 75% dung tích sống (FEF_{25%-75%}) đã được sử dụng rộng rãi để đánh giá rối loạn chức năng đường thở nhỏ do tính đơn giản và khả năng tiếp cận từ dữ liệu đo chức năng hô hấp, mặc dù chỉ số này thiếu tính tái lập và phụ thuộc vào dung tích sống (FVC). Ngày càng có nhiều dữ liệu xuất hiện với các phép đo dao động hô hấp. Việc tăng cường tiếp xúc với ô nhiễm không khí, bao gồm bụi mịn PM_{2.5}, PM₁₀, Nitơ điôxít (NO₂), Lưu huỳnh điôxít (SO₂) và Cacbon monoxit (CO), có liên quan đến việc giảm FEF 25%-75% với các tác động đã được xác nhận trên nhiều quần thể khác nhau [11, 12]. Hơn nữa, có mối tương quan đáng kể giữa sự thay đổi hàng năm về nồng độ ô nhiễm không khí và bệnh đường thở nhỏ [12].

Mặc dù cơ chế cơ bản chính xác vẫn chưa được làm rõ, một số cơ chế đã được nghiên cứu (Hình 1) [13-15]. Một nghiên cứu về cơ chế trên mô hình động vật đã chứng minh rằng phơi nhiễm PM_{2.5} có thể kích hoạt con đường interleukin (IL)-4/Chất chuyển đổi tín hiệu và chất hoạt hóa phiên mã (STAT)6, thúc đẩy phân cực đại thực bào M2 và điều hòa tăng Matrix metalloproteinase (MMP)-12, cuối cùng dẫn đến rối loạn chức năng hàng rào biểu mô phế nang và thoái hóa cấu trúc nền ngoại bào (ECM) quá mức [16]. PM_{2.5} đã được chứng minh là gây ra sự tái cấu trúc đường thở thông qua điều hòa tăng biểu hiện collagen-I và sợi actin loại alpha của cơ trơn (α -SMA), liên quan đến sự lão hóa của các tế bào cơ trơn đường thở thông qua tín hiệu Protein liên kết GATA 4 (GATA4)/Yếu tố liên quan đến thụ thể hoại tử khối u 6 (TRAF6)/Yếu tố hạt nhân tăng cường chuỗi nhẹ kappa của các tế bào B hoạt động (NF- κ B) [17]. Một nghiên cứu riêng biệt tập trung vào bụi mịn PM_{2.5} liên quan đến nhiên liệu sinh khối đã chứng minh quá trình chuyển đổi từ nguyên bào sợi thành nguyên bào sợi cơ, với khả năng được điều hòa thông qua con đường phosphoinositide 3-kinase (PI3K)/protein kinase B (AKT)/kênh ion TRPC1 (Transient receptor potential cation channel, subfamily C, member 1) [18]. Một con đường tín hiệu khác được xác định có liên quan là con đường của yếu tố liên quan NF-E2 (Nrf2), đóng vai trò trong việc điều hòa đáp ứng chống viêm và chống stress oxy hóa tại phổi. [19]. Những hiểu biết về mặt cơ chế mới nổi này làm nổi bật các con đường sinh học riêng biệt làm nền tảng cho sự phát triển của COPD từ nhiều mức độ phơi nhiễm không hút thuốc, có thể khác với những con đường trong



COPD liên quan đến hút thuốc và hứa hẹn các chiến lược điều trị mới nhằm ngăn ngừa sự tiến triển của bệnh thay vì chỉ làm giảm các triệu chứng.

3. VIÊM ĐƯỜNG THỞ VÀ CÁC KIỂU HÌNH COPD

Tóm tắt

- Viêm đường thở trong COPD liên quan đến nhiều tương tác tế bào miễn dịch và cấu trúc khác nhau.
- “COPD ưu thế bạch cầu ái toan” có thể là một tình trạng riêng biệt với “hen suyễn ái toan”, với các đặc điểm sinh học và đáp ứng điều trị khác nhau.
- Đa hệ thống (Multi-omics) và học máy đang giúp xác định các kiểu hình COPD và có tiềm năng điều trị chính xác.

COPD là một tình trạng viêm mạn tính với hai vị trí bệnh lý chính trong hệ hô hấp: xơ hóa quanh phế quản mạch máu ở các đường dẫn khí nhỏ và những thay đổi khí phế thũng do phá hủy thành phế nang. Kiểu hình lâm sàng của bệnh nhân COPD rất đa dạng, từ các nguyên nhân khác nhau (hút thuốc so với không hút thuốc) và các biểu hiện lâm sàng (khó thở so với ho có đờm mạn tính hoặc thường xuyên có đợt cấp so với không có đợt cấp). Mặc dù phương pháp tiếp cận dựa trên lâm sàng có thể phân loại bệnh nhân thành các nhóm riêng biệt, nhưng nó có hạn chế trong việc hướng dẫn điều trị nhằm ngăn chặn tổn thương phổi thêm. Hai tình trạng di truyền đã được xác định có nguy cơ phát triển COPD là thiếu hụt alpha-1 antitrypsin (AATD) và đa hình telomere [20]. Việc xác định AATD và cung cấp liệu pháp tăng cường đã cho thấy lợi ích về khả năng sống sót [21].

Con đường gây viêm đường thở trong COPD không chỉ liên quan đến bạch cầu trung tính, đại thực bào và bạch cầu ái toan mà còn liên quan đến một loạt các tế bào khác nhau trong hệ thống miễn dịch: tế bào T CD4+, tế bào T CD8+, tế bào đơn nhân, tế bào mast và tế bào lympho bẩm sinh (ILC) [22]. Ngoài ra, các tế bào cấu trúc (tế bào biểu mô đường thở, tế bào nội mô và nguyên bào sợi) góp phần vào quá trình viêm thông qua các con đường cytokine phức tạp (Hình 1) [20, 23, 24].

Bạch cầu ái toan trong máu đã được sử dụng rộng rãi như một dấu ấn sinh học để quản lý COPD như một yếu tố dự báo đợt cấp và đáp ứng với điều trị bằng corticosteroid dạng hít (ICS) [25]. Khái niệm 'COPD ái toan' ngày càng thu hút sự quan tâm, chủ yếu là do sự thành công của các liệu pháp sinh học nhắm trúng đích vào bạch cầu ái toan trong hen suyễn. Tuy nhiên, bằng chứng gần đây cho thấy không phải tất cả bạch cầu ái toan đều có chức năng tương đương. Một nghiên cứu so sánh các phân nhóm bạch cầu ái toan từ bệnh nhân hen suyễn ổn định và COPD đã phát hiện ra một tỷ lệ khác nhau của bạch cầu ái toan viêm (iEos), có nhiều hơn ở những bệnh nhân hen suyễn, bất kể tổng số lượng bạch cầu ái toan. iEos cũng biểu hiện nhiều thụ thể IL-5 hơn



bạch cầu ái toan thường trú (resident eosinophils). Điều thú vị là số lượng iEos ở bệnh nhân COPD không liên quan đến việc sử dụng corticosteroid dạng hít, mức độ nghiêm trọng của bệnh hoặc tỷ lệ đợt cấp [26]. Những phát hiện này đặt ra những câu hỏi quan trọng về việc liệu bạch cầu ái toan có hoạt động như những dấu ấn sinh học không đặc hiệu trong COPD hay không và thách thức độ tin cậy của số lượng bạch cầu ái toan trong máu như một dấu ấn độc lập để hướng dẫn điều trị cá nhân hóa (được thảo luận thêm trong phần 6.1 về thuốc sinh học).

Những tiến bộ trong công nghệ đa hệ thống (multi-omics) đã nâng cao hiểu biết của chúng ta về COPD ở cấp độ phân tử. Các phân tích proteomics, transcriptomics và lipidomics của bạch cầu ái toan được phân lập từ bệnh nhân COPD và bệnh nhân có chồng lấp hen-COPD (ACO) cho thấy vai trò của IL-33, TNF- α và IFN- γ trong các con đường hoạt hóa bạch cầu ái toan [27]. Phân tích transcriptomic sử dụng biểu hiện gen từ các tế bào biểu mô đường thở ở COPD có tăng bạch cầu ái toan đường thở (được xác định bằng bạch cầu ái toan trong dịch rửa phế quản > 1%) cho thấy sự gia tăng biểu hiện của viêm đường thở loại 2, IL-13 và hoạt hóa tế bào mast. Điều trị bằng ICS dẫn đến giảm hiện tượng này [28]. Hơn nữa, dữ liệu từ phân tích đa phương thức cũng xác nhận sự đa dạng trong cơ chế bệnh sinh của COPD. Các kiểu hình lâm sàng tương tự nhau có thể được quyết định bởi các đặc điểm phân tử khác biệt ở đường thở nhỏ và các mô hình đáp ứng miễn dịch khác nhau. Việc tích hợp từng bộ dữ liệu omics với các thuật toán học máy (machine learning) cũng cho thấy những kết quả đầy hứa hẹn trong việc xác định các kiểu nội sinh (endotype) đặc hiệu tại phổi của bệnh COPD. [29-31].

4. CÁC PHƯƠNG PHÁP KHẢO SÁT TRONG COPD

Tóm tắt

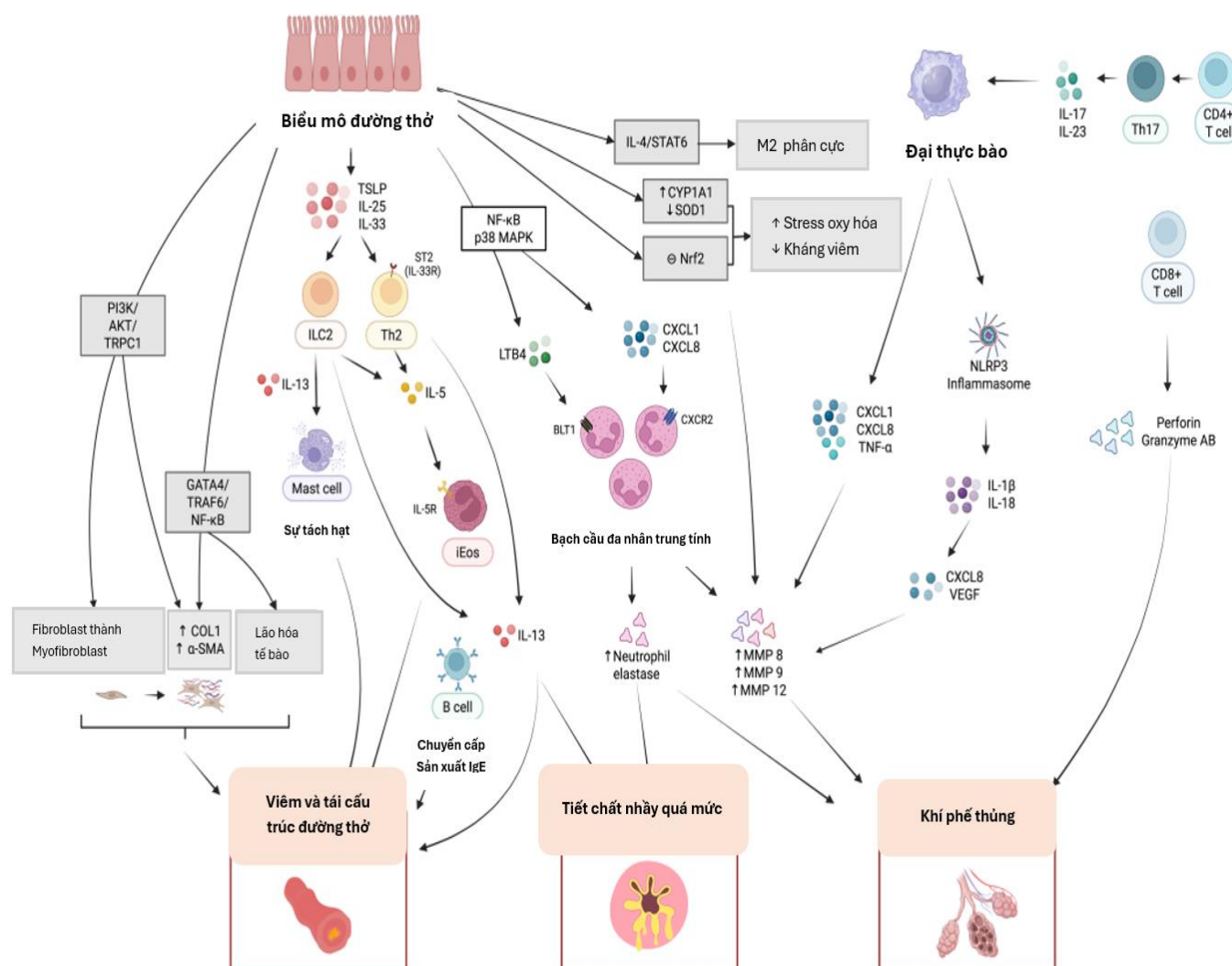
- Đo chức năng hô hấp vẫn rất cần thiết nhưng có thể bỏ sót các bệnh lý sớm hoặc không điển hình.
- Áp dụng tiêu chí PRISm và FEV₁/FVC Z scores giúp xác định sớm những người có nguy cơ mắc COPD.
- Chụp CT định lượng cho phép phát hiện sớm bệnh lý đường thở nhỏ và bệnh học ở niêm mạc.
- Chụp MRI chức năng cung cấp khả năng đánh giá cấu trúc và chức năng phổi không gây nhiễm bức xạ, mặc dù tính khả dụng của phương pháp này trên lâm sàng còn hạn chế.

Chẩn đoán COPD bao gồm sự hiện diện của các triệu chứng hô hấp và các yếu tố nguy cơ có liên quan, tiếp theo là chẩn đoán xác định bằng phép đo chức năng hô hấp cho thấy tỉ lệ thể tích thở ra gắng sức trong 1 giây đầu sau khi dùng thuốc giãn phế quản (FEV₁)/FVC nhỏ hơn 0,7. Tuy nhiên, các hướng dẫn gần đây khuyến nghị sử dụng giới hạn dưới của mức bình thường của tỷ lệ này làm ngưỡng chẩn đoán cho tình trạng hạn chế luồng khí, vì về mặt sinh lý, tỷ lệ này giảm



theo tuổi [32]. Sử dụng chiến lược tỷ lệ cố định có thể dẫn đến chẩn đoán COPD không đầy đủ ở những người trẻ tuổi. Thuật ngữ Tình trạng rối loạn chức năng hô hấp còn bảo tồn chỉ số Gaensler (PRISm) đã được đề cập gần đây, được định nghĩa là $FEV_1/FVC \geq 0,7$ với phép đo chức năng hô hấp bất thường (tức là $FEV_1 < 80\%$). Phân tích Khảo sát Sức khỏe và Dinh dưỡng Quốc gia Hoa Kỳ (NHANES) giai đoạn 2007-2012, sử dụng các chỉ số hô hấp trước khi dùng thuốc giãn phế quản (pre-BD, không phải sau khi dùng - post-BD), ước tính tỷ lệ hiện mắc của PRISm dao động từ 9,6% đến 10,2%, so với tỷ lệ mắc COPD là từ 13,1% đến 14,3%, với tỷ lệ cao hơn được ghi nhận ở nữ giới [33]. Nghiên cứu Sức khỏe Theo thời gian tại Tasmania (Tasmanian Longitudinal Health Study) đã đánh giá thêm việc diễn giải kết quả hô hấp ký bằng cách sử dụng ngưỡng FEV_1/FVC trước giãn phế quản (pre-BD) có Z-score dưới phân vị thứ 10, với những người tham gia được theo dõi từ 45 đến 53 tuổi. Nghiên cứu theo nhóm này phát hiện ra rằng những cá nhân đáp ứng tiêu chí này có nguy cơ mắc COPD cao gấp 36 lần trong 8 năm, với độ nhạy là 88% và độ đặc hiệu là 87% [34]. Nghiên cứu đoàn hệ BOLD ($n = 30.757$; thời gian theo dõi trung bình là 8,4 năm) đã chứng minh rằng việc áp dụng điểm cắt Z FEV_1/FVC trước khi dùng thuốc giãn phế quản (pre-BD) ở phân vị thứ 9 giúp phát hiện sớm tình trạng tắc nghẽn luồng khí, đặc biệt là ở những người hiện đang hút thuốc [35]. Nghiên cứu Nagahama từ Nhật Bản báo cáo rằng 53% cá nhân mắc PRISm ban đầu có các triệu chứng về hô hấp, đặc biệt là khó thở, trong khi 39% người tham gia không có triệu chứng đã phát triển các triệu chứng trong vòng 5 năm. PRISm được xác định là một yếu tố nguy cơ độc lập dẫn đến COPD bất kể tiền sử hút thuốc hay bệnh đi kèm [36].

Ngoài vai trò chẩn đoán, đo chức năng hô hấp còn cung cấp tiên lượng tử vong. Trong nhóm người đã cai thuốc lá và đang hút thuốc, việc sử dụng ngưỡng FEV_1/FVC là 0,7 mang lại lợi ích về kết quả sống còn. Nghiên cứu trên người cao tuổi sử dụng tuổi thọ còn lại (LE) làm chỉ số thay thế cho nguy cơ tử vong trong tương lai cho thấy LE còn lại thấp hơn ở nhóm người đã cai thuốc lá và không hút thuốc lá có triệu chứng hô hấp với $FEV_1/FVC < 0,7$ so với nhóm có $FEV_1/FVC \geq 0,7$ [37].

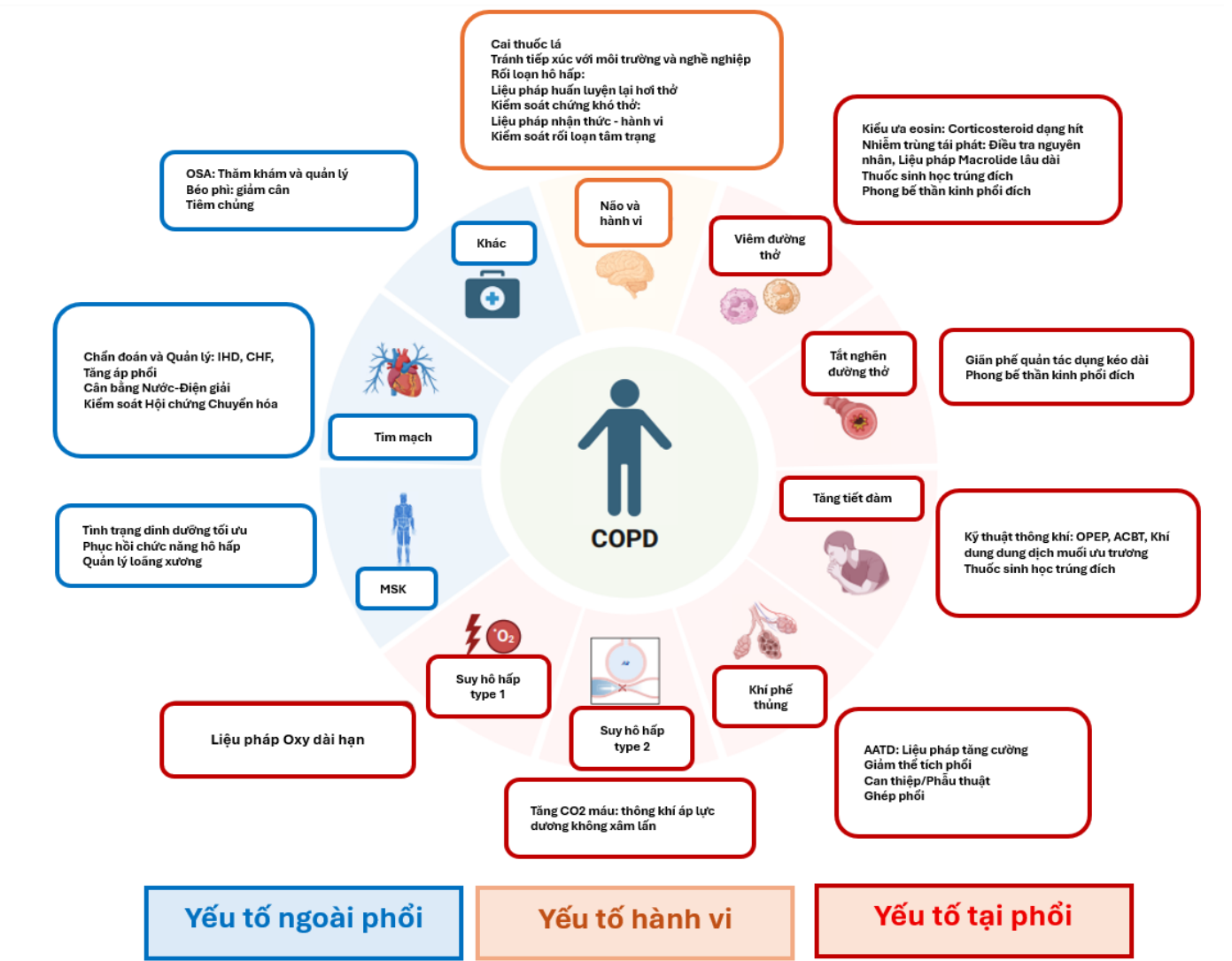


Hình 1. Các con đường viêm tích hợp trong sinh lý bệnh COPD. Hút thuốc lá và ô nhiễm không khí tác động lên biểu mô đường thở và nhiều tế bào miễn dịch. Các tương tác phức tạp giữa biểu hiện gen và tín hiệu cytokine thúc đẩy tình trạng viêm và tái cấu trúc đường thở, tăng tiết chất nhầy và phá hủy phế nang dẫn đến khí phế thũng. Các con đường cơ chế đặc trưng cho COPD không liên quan đến hút thuốc được đánh dấu trong các hộp màu xám. Hình gốc này được các tác giả tạo ra bằng cách sử dụng BioRender.com. α -SMA, sợi actin loại alpha của cơ trơn; AKT, protein kinase B; BLT1, thụ thể leukotriene B4 1; COL1, collagen loại I; CXCL, phối tử chemokine motif C-X-C; CXCR, thụ thể chemokine motif C-X-C; CYP, cytochrome P450; GATA4, protein liên kết GATA 4; iEos, bạch cầu ái toan gây viêm; IgE, immunoglobulin E; IL, interleukin; IL-5R, thụ thể interleukin-5; ILC2, tế bào lympho bẩm sinh nhóm 2; LTB4, leukotriene B4; MAPK, protein kinase hoạt hóa mitogen; MMP, matrix metalloproteinase; NF- κ B, chất tăng cường chuỗi nhẹ mang yếu tố hạt nhân kappa của tế bào B hoạt hóa; NLRP3, protein chứa miền NOD, LRR và pyrin số 3; Nrf2, yếu tố liên quan đến hạt nhân erythroid 2; PI3K, phosphoinositide 3-kinase; SOD1, superoxide dismutase 1; STAT6, chất chuyển tín hiệu và chất hoạt hóa phiên mã số 6; TRAF6, yếu tố liên kết với thụ thể TNF số 6; TRPC1, kênh chính thức số 1 của thụ thể tiềm năng thoáng qua; TSLP, lymphopoietin mô đệm tuyến ức; VEGF, yếu tố tăng trưởng nội mô mạch máu.

Trong khi phép đo sinh lý, chẳng hạn như đo chức năng hô hấp, có những hạn chế và thường được coi là một công cụ phát hiện muộn, các kỹ thuật hình ảnh tiên tiến, đặc biệt là chụp cắt lớp vi tính ngực định lượng (CT) đã chứng minh giá trị đầy hứa hẹn trong việc phát hiện những thay



đổi cấu trúc sớm liên quan đến COPD. Nghiên cứu đoàn hệ BEACON, bao gồm những người hút thuốc trẻ tuổi có chức năng phổi được bảo tồn ($FEV_1 > 80\%$ dự đoán), với độ tuổi trung bình là 39 tuổi và tiền sử hút thuốc trung bình là 16 gói-năm, đã chứng minh tỷ lệ mắc bệnh bấy khí cao hơn (bệnh đường thở nhỏ chức năng), khí phế thũng và bất thường về nhu mô phổi và mạch máu phổi. Những bất thường này có liên quan đến sự suy giảm FEV_1 nhanh hơn [38]. Việc tích hợp trí tuệ nhân tạo tạo sinh (Generative AI) cho phép đánh giá đáng tin cậy về bệnh đường thở nhỏ từ một lần chụp CT hít vào và cho thấy mối liên quan đáng kể với sự suy giảm FEV_1 [39].



Hình 2. Chăm sóc COPD toàn diện. Hình ảnh gốc này được các tác giả tạo ra bằng BioRender.com. AATD, thiếu hụt alpha-1 antitrypsin; ACBT, kỹ thuật thở chu kỳ tích cực; CHF, suy tim sung huyết; IHD, bệnh tim thiếu máu cục bộ; MSK, cơ xương khớp; OPEP, áp lực thở ra dương dao động; OSA, ngưng thở khi ngủ do tắc nghẽn.

Hơn nữa, chụp CT là một công cụ cung cấp thông tin để mô tả các nguyên nhân cơ bản của hạn chế luồng khí và xác định tiên lượng. Không chỉ xác định khí phế thũng, CT có thể được sử dụng để đánh giá bệnh lý đường thở và tình trạng nút nhầy với một số thông số định lượng, bao gồm điểm số nút nhầy (số lượng các đoạn phế quản phổi có nút nhầy bị tắc nghẽn hoàn toàn) [40],



tổng số lượng đường thở dưới (TAC) và tỷ lệ phần trăm diện tích thành của đường thở trung tâm (WA%) [41]. Trong số những người hút thuốc mắc COPD, chỉ một phần ba số người hút thuốc có điểm số nút nhầy cao được ghi nhận là có các triệu chứng liên quan đến tình trạng đàm của họ [42]. Ngược lại, một phần ba số bệnh nhân COPD không ho hoặc không có đàm thì lại có biểu hiện nút nhầy trên CT. Tuổi cao, giới tính nữ và chủng tộc da đen là các yếu tố nguy cơ gây nút nhầy thâm lặn [43]. Điểm nút nhầy cao có liên quan đến tình trạng khó thở tăng lên, nguy cơ đợt cấp cao hơn, giảm độ bão hòa oxy, FEV₁ thấp hơn (không phụ thuộc vào khí phế thũng), giảm tổng số lượng đường thở (TAC), thành đường thở dày hơn, khí phế thũng lan rộng hơn và tăng tỷ lệ tử vong [42-46].

MRI chức năng là phương thức hình ảnh có khả năng đánh giá cả những thay đổi về cấu trúc (kích thước khoảng khí phế nang) và chức năng (thông khí và trao đổi khí) mà không cần tiếp xúc với bức xạ. Tỷ lệ khiếm khuyết thông khí (VDP) được đo bằng MRI 129Xe siêu phân cực là một phương pháp nhạy và hiệu quả để đánh giá bệnh đường thở nhỏ [47]. Hệ số khuếch tán biểu kiến (ADC) và thang độ dài khuếch tán trung bình (LmD) có thể được sử dụng để định lượng kích thước khoảng khí phế nang [48]. Hiệu quả trao đổi khí có thể được đánh giá thông qua hình ảnh pha hòa tan của MRI [49]. Các kỹ thuật hình ảnh tiên tiến này không chỉ cung cấp những hiểu biết mới về sinh lý bệnh của COPD mà còn cung cấp các công cụ có giá trị cho nghiên cứu và đánh giá kết quả điều trị. Tuy nhiên, do tính khả dụng hạn chế của chúng, việc sử dụng chúng trong thực hành lâm sàng nên hướng đến những bệnh nhân được lựa chọn phù hợp, những người có nhiều khả năng được hưởng lợi nhất. Bảng 1 cung cấp tóm tắt về các công cụ khảo sát để phát hiện COPD sớm.

Tắc nghẽn chất nhầy gây ra đáng kể tình trạng tắc nghẽn luồng khí trong COPD và được coi là một trong những đặc điểm có thể điều trị được của COPD. Việc nghiên cứu bối cảnh của đường thở-chất nhầy thông qua phân tích đa phương thức hứa hẹn sẽ phân loại bệnh nhân hoặc xác định các mục tiêu điều trị mới. Một nghiên cứu gần đây về đặc tính chất nhầy-hệ vi sinh vật, sử dụng phương pháp shotgun metagenomics và phân tích sinh hóa và sinh lý chất nhầy, đã chứng minh nồng độ mucin (MUC5AC và MUC5B) cao hơn, cũng như sự kết hợp của *Achromobacter* và *Klebsiella* ở những bệnh nhân bị suy giảm chức năng phổi nhanh [50].

Do COPD là một bệnh viêm đường hô hấp mạn tính, việc xác định các dấu ấn sinh học đáng tin cậy để phân loại bệnh, theo dõi hoạt động của bệnh và hướng dẫn các quyết định điều trị vẫn là một thách thức đáng kể. Mặc dù số lượng bạch cầu ái toan trong máu được sử dụng rộng rãi trong thực hành lâm sàng, nhưng nó bị hạn chế bởi sự thay đổi trong ngày và tính không đặc hiệu [51]. Đo nitric oxide trong khí thở ra (FeNO)-một dấu ấn sinh học gây viêm chủ yếu phản ánh tình trạng viêm loại 2 do IL-13 làm trung gian và thường được sử dụng trong hen suyễn-đã chứng minh tính ổn định theo thời gian tốt hơn trong suốt cả ngày ở những bệnh nhân COPD ổn định [52]. Tuy nhiên, vai trò của FeNO như một dấu ấn sinh học dự đoán cho việc điều trị như dupilumab, đặc biệt là ở những người hiện đang hút thuốc, vẫn chưa được làm sáng tỏ hoàn toàn. Dữ liệu từ các thử nghiệm BOREAS [53] và NOTUS [54], trong đó nghiên cứu hiệu quả của dupilumab, cho thấy lợi ích lâm sàng bất kể nồng độ FeNO ban đầu, cho dù trên hay dưới 20



phần tỷ (ppb). Những phát hiện này cho thấy FeNO có thể không đóng vai trò là yếu tố dự báo độc lập về đáp ứng điều trị ở COPD tăng bạch cầu ái toan và nhấn mạnh nhu cầu xác nhận dấu ấn sinh học thêm.

Bảng 1. Các phương thức chẩn đoán sớm COPD

Phương thức	Ưu điểm	Hạn chế
Đo hô hấp ký - FEF ₍₂₅₋₇₅₎ % - Ngưỡng Z-score cho FEV ₁ /FVC	- Nhạy với rối loạn đường thở nhỏ - Có sẵn từ đo hô hấp ký tiêu chuẩn - Cho phép phát hiện sớm, đặc biệt ở bệnh nhân trẻ và người hút thuốc	- Biến thiên cao và độ lặp lại kém - Phụ thuộc vào nỗ lực và FVC - Có thể làm tăng độ phức tạp trong diễn giải
CT định lượng • Bệnh lý đường thở nhỏ - DPM _{bẫy khí} - %LAA ₋₈₅₆ - PRM _{fsAD} • Emphysema - DPM _{emph} - %LAA ₋₉₅₀ - PRM _{emph} - HU15%	- Đánh giá định lượng	- Phơi nhiễm bức xạ - Khó tiếp cận - Chi phí tương đối cao
MRI chức năng • Thông khí vùng • Tỷ lệ thông khí khiếm khuyết (VDP) • Khí phế thũng - Hệ số Khuếch tán Biểu kiến (ADC) - Thang đo độ dài khuếch tán trung bình (LmD)	- Đánh giá định lượng - Đo lường nhạy - Không phơi nhiễm bức xạ	- Khó tiếp cận - Cần chuyên môn cao

Viết tắt: %LAA -950, tỷ lệ phần trăm diện tích phổi có độ suy giảm thấp với giá trị suy giảm dưới -950 HU trên CT hít vào gắng sức; %LAA-856, tỷ lệ phần trăm diện tích phổi có độ suy giảm thấp với giá trị suy giảm dưới -856 đơn vị Hounsfield (HU) trên CT thở ra gắng sức; CT, chụp cắt lớp vi tính; DPM_{Airtrap}, xác suất bệnh lý bẫy khí được xác định bằng biện pháp; DPM_{Emph}, xác suất bệnh lý khí phế thũng được xác định bằng biện pháp; FEF25%-75%, lưu lượng thở ra gắng sức từ 25% đến 75% dung tích sống; HU15%, điểm phần trăm thứ 15 thấp nhất của biểu đồ mật độ phổi CT; MRI, chụp cộng hưởng từ; PRM_{Emph}, lập bản đồ đáp ứng tham số của khí phế thũng; PRM_{fsAD}, đáp ứng tham số của bệnh đường hô hấp nhỏ chức năng.



5. TIẾP CẬN CÁC DẠNG LÂM SÀNG CÓ THỂ ĐIỀU TRỊ ĐƯỢC TRONG COPD

Tóm tắt

- Phương pháp TT cung cấp một chiến lược đa chiều, được cá nhân hóa để quản lý COPD bằng cách nhắm mục tiêu vào các đặc điểm trên các lĩnh vực tại phổi, ngoài phổi và hành vi.
- Mở rộng sang giai đoạn tiền COPD, mô hình TT hỗ trợ can thiệp sớm dựa trên các đặc điểm có thể đo lường được.

Mô hình đặc điểm có thể điều trị (TT) đại diện cho sự thay đổi mô hình từ cách tiếp cận truyền thống 'một kích cỡ phù hợp với tất cả' sang chăm sóc cá nhân hóa, lấy người bệnh làm trung tâm trong nhiều bệnh về đường hô hấp, bao gồm cả COPD. Mô hình chăm sóc mới lạ này sử dụng đánh giá đa chiều, xác định các thành phần có liên quan về mặt lâm sàng, có thể đo lường và có thể thay đổi của bệnh. Những đặc điểm này, được phân loại đơn giản thành ba lĩnh vực chính: tại phổi, ngoài phổi và các yếu tố nguy cơ về hành vi/lối sống [55], có giá trị hạn chế và chỉ là những từ thông dụng trừ khi chúng được kết hợp với các dấu ấn sinh học thích hợp phản ánh bệnh lý học ở từng bệnh nhân. Mô hình này nhấn mạnh vào việc chăm sóc lấy người bệnh làm trung tâm và đã chứng minh được lợi ích trong việc cải thiện chất lượng cuộc sống, giảm số lần nhập viện và tăng cường độ chính xác của điều trị ở cả bệnh hen suyễn và COPD [56]. Hình 2 phác thảo một mô hình chăm sóc toàn diện, bao gồm các yếu tố chính từ liệu pháp hít cơ bản đến các can thiệp mới như phong bế thần kinh phổi có mục tiêu [57, 58]. Nó cũng tích hợp việc quản lý các yếu tố ngoài phổi và hành vi, làm nổi bật một cách tiếp cận toàn diện.

Những mở rộng gần đây của phương pháp này bao gồm việc áp dụng cho các nhóm dân số tiền COPD, với mục tiêu xác định và quản lý những cá nhân có nguy cơ trước khi phát triển hạn chế luồng khí cố định. Chiến lược phòng ngừa này được hỗ trợ bởi khuôn khổ tương tác gen-môi trường, nhấn mạnh vào việc tiếp xúc và khả năng mắc bệnh từ khi còn nhỏ. Các đặc điểm có thể nhắm đích ở tiền COPD bao gồm các triệu chứng, bất thường về cấu trúc và sinh lý, và các yếu tố ngoài phổi hoặc hành vi (ví dụ: béo phì, ít vận động, hút thuốc và tiếp xúc với môi trường) [59]. Khi mô hình được tích hợp vào chăm sóc sức khỏe ban đầu và quản lý bệnh giai đoạn đầu, phương pháp này cung cấp một chiến lược có mục tiêu và khả năng thích ứng để giải quyết tính không đồng nhất của COPD trên toàn bộ phổ lâm sàng của nó.

6. ĐIỀU TRỊ COPD

6.1. Liệu pháp sinh học trên COPD



Tóm tắt

- Dupilumab (anti-IL-4/IL-13) cải thiện các đợt cấp và chức năng phổi ở bệnh nhân COPD có bạch cầu ái toan trong máu ≥ 300 tế bào/ μ L.
- Tezepelumab cho thấy tiềm năng ở một nhóm bệnh nhân nhưng cần được xác nhận thêm.
- Các chất sinh học anti-IL-33 hiện đang được nghiên cứu.
- Anti-IL5 (mepolizumab, benralizumab) cho thấy hiệu quả điều trị kém và không đáng kể về mặt lâm sàng trong các thử nghiệm lâm sàng quy mô lớn.

Hai tác nhân sinh học nhắm vào con đường IL-5-mepolizumab và benralizumab đã không đạt được mục tiêu chính là giảm đợt cấp ở những bệnh nhân COPD có tăng bạch cầu ái toan, mặc dù các phân tích hậu kiểm (post hoc) và phân tích dự kiến trước cho thấy hiệu quả ở những bệnh nhân có số lượng bạch cầu ái toan trong máu tăng vừa phải. Trong nghiên cứu METREX, liều mepolizumab 100 mg không làm giảm đáng kể tỷ lệ đợt cấp hàng năm trong toàn bộ dân số. Tuy nhiên, ở phân nhóm tăng bạch cầu ái toan, được xác định bởi tiền sử bạch cầu ái toan ≥ 300 tế bào/ μ L trong những năm trước hoặc ≥ 150 tế bào/ μ L khi sàng lọc, đã quan sát thấy mức giảm ít nhưng có ý nghĩa thống kê là 18% (tỷ lệ 0,82, $p = 0,04$). Trong khi thử nghiệm METREO, chỉ lấy những bệnh nhân tăng bạch cầu ái toan có cùng tiêu chí nhưng sử dụng liều 100 và 300 mg, không đạt được sự khác biệt có ý nghĩa (tỷ lệ lần lượt là 0,80, $p = 0,07$ và 0,86, $p = 0,14$). Trong các thử nghiệm benralizumab, ngưỡng bạch cầu ái toan trong máu ≥ 220 tế bào/ μ L đã được sử dụng [60]. Nghiên cứu GALATHEA, sử dụng liều benralizumab 30 và 100 mg, cho thấy tỷ lệ lần lượt là 0,96 ($p = 0,65$) và 0,83 ($p = 0,05$). Một nghiên cứu TERRANOVA, sử dụng liều benralizumab 10, 30 và 100 mg, đã đưa ra tỷ lệ lần lượt là 0,85 ($p = 0,06$), 1,04 ($p = 0,66$) và 0,93 ($p = 0,40$), không quan sát thấy sự giảm đáng kể về mặt thống kê [61]. Một nghiên cứu phụ về cơ chế của benralizumab trong COPD cho thấy sự giảm đáng kể bạch cầu ái toan trong máu, bạch cầu ái toan trong đờm và các chất trung gian huyết thanh có nguồn gốc từ bạch cầu ái toan trong đờm, mà không làm thay đổi thành phần hoặc tính đa dạng của hệ vi sinh vật đờm [62]. Ngoài ra, một nghiên cứu giai đoạn 2 gần đây (ABRA) đã chỉ ra vai trò tiềm năng của việc sử dụng benralizumab (một liều duy nhất 100 mg tiêm dưới da) trong đợt cấp tính của bệnh đường hô hấp tăng bạch cầu ái toan, bao gồm hen suyễn và COPD. Những bệnh nhân đủ điều kiện có số lượng bạch cầu ái toan trong máu > 250 tế bào/ μ L trong giai đoạn ổn định và > 300 tế bào/ μ L trong giai đoạn kịch phát. Trong số 158 người tham gia, 32% được chẩn đoán mắc COPD mà không bị hen suyễn. Nghiên cứu cho thấy tỷ lệ thất bại điều trị sau 90 ngày ở nhóm dùng benralizumab (có hoặc không dùng prednisone đồng thời) thấp hơn so với nhóm chỉ dùng prednisone (45% so với 74%; tỷ lệ chênh lệch 0,26; $p = 0,0005$) [63]. Cả hai thuốc trên hiện đang được nghiên cứu trong các thử nghiệm lâm sàng giai đoạn 3 quy mô lớn đóng góp tích cực cho những bệnh nhân có bạch cầu ái toan trong máu > 300 tế bào/ μ L (mepolizumab: METINEE, NCT04133909, benralizumab: RESOLUTE, NCT04053634).



Dupilumab, một kháng thể đơn dòng (mAb) nhắm vào thụ thể IL-4 alpha, do đó ức chế cả con đường IL-4 và IL-13, đã chứng minh hiệu quả trong COPD với bạch cầu ái toan trong máu ≥ 300 tế bào/ μ L trong các nghiên cứu lâm sàng giai đoạn 3-BOREAS và NOTUS [53, 54]. Được sử dụng với cùng liều dùng cho bệnh hen suyễn (300mg tiêm dưới da mỗi 2 tuần), dupilumab làm giảm đáng kể tỷ lệ các đợt cấp hàng năm vừa hoặc nặng so với giả dược, với tỷ lệ mắc bệnh là 0,687. Sự cải thiện FEV₁ được quan sát thấy sớm nhất là vào tuần thứ 2, đạt ý nghĩa thống kê vào tuần thứ 12 và được duy trì đến tuần thứ 52. Sự cải thiện FEV₁ nhanh chóng và bền vững này cho thấy vai trò tiềm năng trong việc làm sạch chất nhầy, bên cạnh tác dụng kháng viêm. Ngoài việc cải thiện chức năng phổi, dupilumab còn chứng minh được lợi ích cải thiện các triệu chứng. Tuy nhiên, không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê về tỷ lệ đợt cấp nặng giữa nhóm dupilumab và nhóm giả dược từ phân tích dữ liệu gộp (0,084 so với 0,124; p = 0,073) [64]. Nghiên cứu COURSE, một thử nghiệm giai đoạn 2a đánh giá tezepelumab-kháng thể đơn dòng kháng lymphopoietin của mô đệm tuyến ức (TSLP), đã sử dụng liều gấp đôi liều hen suyễn đã được phê duyệt (420mg tiêm dưới da cứ sau 4 tuần) ở những bệnh nhân mắc COPD từ trung bình đến nặng, bất kể số lượng bạch cầu ái toan. Mặc dù nghiên cứu không đạt được mục tiêu chính là giảm các đợt cấp vừa hoặc nặng, nhưng đã quan sát thấy tín hiệu hiệu quả ở nhóm phụ có bạch cầu ái toan trong máu ≥ 150 tế bào/ μ L [65]. Những phát hiện này làm nổi bật tầm quan trọng của việc lựa chọn bệnh nhân phù hợp để điều trị sinh học trong COPD, thay vì phản ánh tính không hiệu quả vốn có của thuốc. Ngoài ra, cần lưu ý rằng nghiên cứu COURSE được thực hiện trong đại dịch COVID-19, trong đó SARS-CoV-2 đã được chứng minh là phá vỡ các mối nối chặt biểu mô đường thở và làm thay đổi biểu hiện TSLP, có khả năng làm nhiều các hiệu quả điều trị đã được quan sát thấy của tezepelumab. Nhìn chung, vai trò của tezepelumab trong COPD vẫn cần được nghiên cứu thêm. Bảng 2 trình bày tóm tắt các thử nghiệm lâm sàng nghiên cứu các liệu pháp sinh học cho COPD.

Bảng 2. Liệu pháp sinh học trong COPD

Tên/Cơ chế	Nghiên cứu lâm sàng và tiêu chí	Kết quả
Mepolizumab Kháng thể đơn dòng kháng IL-5 Liều: 100 hoặc 300 mg tiêm dưới da mỗi 4 tuần	Nghiên cứu pha III (METREX, METREO) Tiêu chí: Eo ≥ 150 hoặc ≥ 300 tế bào/ μ L	Không giảm đáng kể AECOPD.
Benralizumab Kháng thể đơn dòng kháng IL-5R Liều: 30 mg tiêm dưới da mỗi 8 tuần	Nghiên cứu pha III (GALATHEA, TERRANOVA) Tiêu chí: Eo ≥ 220 tế bào/ μ L	Không giảm đáng kể AECOPD.
Dupilumab Kháng thể đơn dòng kháng IL-4R α Liều: 300 mg tiêm dưới da mỗi 2 tuần	Nghiên cứu pha III (BOREAS, NOTUS) Tiêu chí: Eo ≥ 300 tế bào/ μ L	Giảm AECOPD mức độ vừa/nặng. Cải thiện FEV ₁ .



Tezepelumab Kháng thể đơn dòng kháng TSLP Liều: 420 mg tiêm dưới da mỗi 4 tuần	Nghiên cứu pha III (COURSE) Không có tiêu chí Eo cụ thể	Không giảm đáng kể AECOPD.
Itepekimab Kháng thể đơn dòng kháng IL-33 Liều: 300 mg tiêm dưới da mỗi 2 tuần	Nghiên cứu pha IIa Không có tiêu chí Eo cụ thể	Không giảm đáng kể AECOPD. Giảm AECOPD và cải thiện FEV ₁ ở nhóm đã từng hút thuốc.
Astegolimab Kháng thể đơn dòng kháng ST2 (IL-33 receptor) Liều: 490 mg tiêm dưới da mỗi 4 tuần	Nghiên cứu pha IIa (COPD-ST2OP) Không có tiêu chí Eo cụ thể	Không giảm đáng kể AECOPD. Khả năng dung nạp an toàn
Tozorakimab Kháng thể đơn dòng kháng IL-33 Liều: 600 mg tiêm dưới da mỗi 4 tuần	Nghiên cứu pha IIa (FRONTIER-4) Không có tiêu chí Eo cụ thể	Không cải thiện FEV ₁ . Không giảm đáng kể các biến cố COPDCompEx. Cải thiện FEV ₁ sau test giãn phế quản ở nhóm có nhiều đợt kịch phát.

Viết tắt: COPDCompEx, Tổng hợp các đợt cấp của bệnh phổi tắc nghẽn mạn tính kết hợp các đợt cấp với các sự kiện được xác định từ nhật ký điện tử của người tham gia và lưu lượng thở ra đỉnh (PEF); Eo, Bạch cầu ái toan; q, mỗi; SC, dưới da; wks, tuần.

6.2. Cai thuốc lá

Tóm tắt

- NMR có thể hướng dẫn điều trị được lý cá nhân hóa.
- Cả Varenicline và Cytisine đều đã cho thấy hiệu quả trong việc cai thuốc lá.
- Thuốc lá điện tử mang lại lợi ích hạn chế cho việc cai nghiện nicotine và gây ra những rủi ro đáng kể cho sức khỏe

Cai thuốc lá đóng vai trò quan trọng trong việc quản lý COPD, mang lại lợi ích về tỷ lệ tử vong, thay đổi chiều hướng suy giảm chức năng phổi và làm giảm các triệu chứng hô hấp [69]. Mặc dù một số lựa chọn được lý đã được chấp thuận để cai thuốc lá, nhưng việc lựa chọn liệu pháp phù hợp nhất cho từng bệnh nhân vẫn còn là một thách thức. Tỷ lệ chất chuyển hóa nicotine (Nicotine metabolite ratio, NMR) là tỷ lệ trans-3-hydroxycotinine (3HC) và cotinine (COT) trong máu, đại diện cho hoạt động của cytochrome P450 2A6, enzyme chính trong quá trình chuyển hóa nicotine



ở gan. NMR đã được nghiên cứu như một dấu ấn sinh học để tối ưu hóa việc điều trị cai thuốc lá [70]. Varenicline-một chất chủ vận một phần thụ thể acetylcholine nicotinic $\alpha 4\beta 2$ -đã chứng minh hiệu quả cao hơn bupropion ở những bệnh nhân COPD do hút thuốc lá có chuyển hóa NMR bình thường. Trong khi bupropion cho thấy hiệu quả tương đương ở những người chuyển hóa NMR chậm, nó có ít tác dụng phụ hơn [71]. Đối với bệnh nhân trước đây đã thất bại với varenicline, việc tiếp tục điều trị với liều cao hơn đã được chứng minh là làm tăng tỷ lệ cai thuốc. Tương tự như vậy, những cá nhân không đáp ứng với liệu pháp thay thế nicotine kết hợp (NRT) có thể được hưởng lợi từ việc tăng liều hoặc chuyển sang varenicline, cả hai đều có liên quan đến việc cải thiện kết quả cai thuốc [72]. Ngoài ra, cytisine-một chất chủ vận một phần có nguồn gốc từ thực vật của thụ thể acetylcholine nicotinic $\alpha 4\beta 2$ -đã chứng minh tỷ lệ cai nghiện cao hơn so với việc chăm sóc thông thường hoặc NRT và hiệu quả tương đương với nortriptyline, với ít tác dụng phụ được báo cáo hơn varenicline. Tuy nhiên, dữ liệu so sánh trực tiếp về hiệu quả và dữ liệu an toàn của cytisine so với varenicline vẫn còn hạn chế và cần được nghiên cứu thêm [73-75]. Thuốc lá điện tử được đề xuất như một lựa chọn thay thế cho liệu pháp cai nghiện nicotine. Một nghiên cứu đã báo cáo tỷ lệ cai nghiện thuốc lá là 28,9% ở nhóm thuốc lá điện tử so với 16,3% ở nhóm đối chứng. Tuy nhiên, khi xem xét việc kiêng hoàn toàn nicotine, tỷ lệ thấp hơn ở nhóm thuốc lá điện tử (20,1%) so với nhóm đối chứng (33,7%) [76]. Những điều này làm dấy lên mối lo ngại về việc tiếp tục phụ thuộc vào nicotine cũng như các rủi ro sức khỏe của thuốc lá điện tử, bao gồm tổn thương phổi liên quan đến sử dụng sản phẩm thuốc lá điện tử (EVALI), gây độc tính và tổn thương DNA đối với các tế bào biểu mô đường thở, tăng viêm đường thở và giảm khả năng tự làm sạch của niêm mạc [77]. Việc sử dụng thuốc lá điện tử để cai thuốc lá vẫn còn gây tranh cãi, vì những rủi ro tiềm ẩn lớn hơn lợi ích; hơn nữa, cần tăng cường các nỗ lực thúc đẩy cai thuốc lá điện tử. Ngoài ra còn có bằng chứng ủng hộ việc sử dụng varenicline để cai thuốc lá điện tử [78, 79].

6.3. Điều trị rối loạn tâm trạng

Tóm tắt

- Trạng thái tâm trạng tiêu cực có thể khuếch đại nhận thức về chứng khó thở, tạo ra một vòng luẩn quẩn.
- Các chiến lược tự quản lý là cần thiết, trong khi các lựa chọn dược lý vẫn còn hạn chế.

COPD được biết rõ là có liên quan đến nguy cơ trầm cảm tăng cao. Một nghiên cứu quan sát sử dụng phân tích ngẫu nhiên Mendel hai chiều đã xác định trầm cảm là một yếu tố góp phần gây bệnh tiềm ẩn ở bệnh nhân COPD [80]. Các trạng thái cảm xúc tiêu cực cũng đã được chứng minh là ảnh hưởng đến cảm nhận khó thở. Những người tham gia được tiếp xúc với các hình ảnh thị giác mang cảm xúc tiêu cực báo cáo điểm số mức độ khó thở cao hơn trong quá trình test gắng sức so với khi tiếp xúc với các hình ảnh trung tính hoặc tích cực [81]. Ngược lại, các triệu chứng khó thở có thể là do những trải nghiệm cảm xúc bất lợi, bao gồm các cơn hoảng loạn, do



đó lan truyền vòng luẩn quẩn giữa nhận thức về khó thở và rối loạn tâm trạng. Các chiến lược tự quản lý chủ động sẽ giúp bệnh nhân phá vỡ vòng luẩn quẩn này và giảm sự khuếch đại tâm lý của các triệu chứng hô hấp [82]. Ngoài ra, cũng có sự quan tâm đến việc điều trị khó thở bằng thuốc chống trầm cảm. Tuy nhiên, thử nghiệm BETTER-B, một nghiên cứu có đối chứng ngẫu nhiên Giai đoạn 3 đánh giá mirtazapine (15-45 mg đường uống) cho chứng khó thở nghiêm trọng, không tìm thấy sự cải thiện đáng kể nào về khó thở so với giả dược [83].

6.4. Phục hồi chức năng hô hấp

Tóm tắt

- Lợi ích của PR (Pulmonary Rehabilitation) ở cả AECOPD và COPD ổn định.
- Bệnh nhân sau BLVR-EBV được hưởng lợi từ PR liên tục.

Phục hồi chức năng hô hấp (PR) được biết đến rộng rãi nhờ những lợi ích của nó, bao gồm giảm khó thở, tăng cường khả năng vận động và cải thiện chất lượng cuộc sống, đạt được thông qua việc cải thiện sử dụng oxy, chức năng ty thể trong cơ xương và tăng cường làm sạch chất nhầy đường thở. Ở những bệnh nhân bị đợt cấp COPD (AECOPD), PR đã được chứng minh là làm giảm tỷ lệ tái nhập viện và cải thiện hiệu suất tim mạch dưới ngưỡng tối đa (improve submaximal cardiovascular performance) [84]. Ở những người đã từng hút thuốc lá và mắc COPD ổn định, chương trình PR kéo dài 8 tuần có liên quan đến việc giảm nguy cơ tim mạch [85].

Giảm thể tích phổi qua nội soi phế quản với van nội khí quản (BLVR-EBV) là một phương pháp điều trị can thiệp được thiết kế để giảm tình trạng tăng thông khí phổi ở bệnh nhân khí phế thũng và do đó cải thiện hiệu quả thông khí. Cả PR và BLVR-EBV đều đã được chứng minh là có lợi ích ở một số nhóm bệnh nhân được chọn. Một thử nghiệm ngẫu nhiên có đối chứng đánh giá hiệu quả kết hợp của các phương thức điều trị này đã sử dụng thời gian gắng sức trong bài kiểm tra đạp xe với cường độ cố định (constant work rate cycle test) làm tiêu chí đánh giá chính. Kết quả cho thấy có sự cải thiện ít về thời gian gắng sức ở những bệnh nhân được phục hồi chức năng hô hấp sau đặt van nội phế quản (BLVR-EBV) [86]. Tuy nhiên, phát hiện này không nên được hiểu là làm giảm giá trị của PR, mà có thể được lý giải bởi kiểu hình bệnh lý đặc thù của nhóm bệnh nhân được lựa chọn để thực hiện BLVR-EBV, vốn có đáp ứng phục hồi hạn chế hơn. Các kết quả này nhấn mạnh tầm quan trọng của việc tiếp tục PR sau can thiệp BLVR-EBV, và khuyến khích tham gia PR ở nhóm bệnh nhân đặc biệt này [87].

6.5. Liệu pháp oxy tại nhà dài hạn

Tóm tắt

- LTDOT có thể mang lại lợi ích cho những bệnh nhân bị giảm độ bão hòa oxy máu do gắng sức sớm.



Liệu pháp oxy tại nhà dài hạn (Long-term domiciliary oxygen therapy, LTDO) - sử dụng oxy trong hơn 15 giờ mỗi ngày-đã ghi nhận lợi ích sống còn đối với những bệnh nhân bị thiếu oxy máu nghiêm trọng khi nghỉ ngơi (áp suất riêng phần của oxy trong máu động mạch (PaO_2) ≤ 55 mmHg) nhưng không có lợi ích ở nhóm bị thiếu oxy máu nhẹ đến trung bình hoặc nhóm giảm độ bão hòa oxy về đêm [88]. Một phân tích hậu kiểm gần đây đã cung cấp dữ liệu thú vị cho thấy lợi ích tiềm năng về sống còn của LTDO ở những bệnh nhân bị giảm độ bão hòa oxy sớm trong bài kiểm tra đi bộ 6 phút, được định nghĩa là độ bão hòa oxy $< 88\%$ trong phút đầu tiên. Trong thời gian theo dõi trung bình là $4,48 \pm 2,97$ năm, tỷ lệ sống sót ở nhóm LTDO là 76%, so với 11% ở nhóm không dùng LTDO, với thời gian sống sót trung bình lần lượt là $11,83 \pm 1,12$ năm so với $4,24 \pm 0,39$ năm. Những phát hiện này cần được xem xét trong bối cảnh những hạn chế về mặt phương pháp luận của chúng vì chúng xuất phát từ phân tích nhóm nhỏ của một nghiên cứu ban đầu không được thiết kế để kiểm tra giả thuyết này. Cần có các nghiên cứu có đối chứng, có triển vọng để xác nhận những kết quả này [89].

7. BỆNH ĐỒNG MẮC TRONG COPD

Tóm tắt

- Nguy cơ CVS tăng ở bệnh nhân COPD được quan sát thấy ở tất cả các kiểu hình COPD.
- OSA và tình trạng thiếu oxy về đêm rất phổ biến và có liên quan đến tử vong; việc sàng lọc là cần thiết.
- Béo phì và ít vận động có liên quan đến chức năng phổi kém và AECOPD.
- Rối loạn hô hấp thường gặp nhưng ít được phát hiện ở bệnh nhân COPD; tình trạng này có thể làm trầm trọng thêm tình trạng khó thở và là một đặc điểm có thể điều trị được.

Mặc dù COPD chủ yếu là bệnh viêm đường thở, quá trình viêm mở rộng ra ngoài phổi. Bản chất toàn thân của nó góp phần vào cơ chế bệnh sinh chung với các bệnh tim mạch, làm tăng nguy cơ mắc các tình trạng như bệnh tim thiếu máu cục bộ, suy tim và đột quỵ. Nguy cơ tim mạch tăng cao này đã được quan sát thấy trên tất cả các kiểu hình COPD-viêm phế quản mạn tính, khí phế thũng và kiểu hình kết hợp-với OR được báo cáo lần lượt là 1,76, 2,31 và 2,98, so với những người không mắc COPD [90]. Những phát hiện này nhấn mạnh tầm quan trọng của việc sàng lọc tim mạch ở COPD, vẫn còn nhiều thách thức do sự chồng lấp và che khuất của các triệu chứng. Nguy cơ đặc biệt tăng cao ở những bệnh nhân có kiểu hình kết hợp cho thấy sự liên quan của nhiều cơ chế tiềm ẩn, làm nổi bật nhu cầu cần hiểu rõ hơn về các kiểu hình lâm sàng (phenotypes) và kiểu hình bệnh sinh (endotypes) của COPD [91].

Rối loạn hô hấp khi ngủ cũng phổ biến ở bệnh nhân COPD và có liên quan đến nguy cơ tim mạch tăng cao. Tỷ lệ ngưng thở khi ngủ do tắc nghẽn (OSA) ở bệnh nhân COPD là khoảng 32% và có liên quan độc lập với béo phì ($\text{BMI} \geq 30 \text{ kg/m}^2$) và AECOPD nặng. Mặt khác, tỷ lệ thiếu oxy máu



về đêm không kèm OSA hoặc thiếu oxy máu về đêm đơn độc là 27%, liên quan đến FEV₁ thấp hơn và độ bão hòa oxy khi nghỉ ngơi thấp hơn. Nếu không được điều trị, hội chứng chồng lấp COPD-OSA có liên quan đến nguy cơ tử vong cao hơn (tỷ lệ nguy cơ 1,74) và tăng tần suất đợt cấp [92]. Với những nguy cơ này, nên cân nhắc theo dõi độ bão hòa oxy qua đêm hoặc đo điện não đồ, đặc biệt là ở những nhóm có nguy cơ cao như những người béo phì. Bản thân tình trạng béo phì có liên quan độc lập với suy giảm chức năng phổi. BMI cao hơn ở giai đoạn đầu tuổi trưởng thành có tương quan với FEV₁ và FVC thấp, và ở phụ nữ, cũng liên quan đến tỷ lệ FEV₁/FVC thấp hơn, cho thấy mối liên hệ tiềm ẩn với tắc nghẽn luồng khí. Ngược lại, hoạt động thể chất có liên quan tích cực đến chức năng phổi tốt hơn [93]. Do đó, việc thúc đẩy giảm cân và khuyến khích hoạt động thể chất trong thời kỳ trưởng thành có thể là những chiến lược phòng ngừa để giảm gánh nặng của COPD trong tương lai [94].

Rối loạn chức năng hô hấp, hay rối loạn kiểu thở, là một vấn đề lâm sàng nan giải với tỷ lệ mắc đáng kể ở bệnh nhân COPD. Rối loạn này được đặc trưng bởi các kiểu thở bất thường, chẳng hạn như tăng thông khí, những cơn thở dài từng đợt, thở bằng ngực trên và thở không đồng bộ - thường cùng tồn tại trong một cá nhân. Mặc dù thường bị bỏ qua, rối loạn chức năng hô hấp ngày càng được công nhận là một dạng lâm sàng có thể điều trị được, có thể góp phần gây ra tình trạng khó thở không rõ nguyên nhân hoặc không cân đối, ngay cả khi đã xác định chính xác được bệnh hô hấp [95]. Dựa trên bảng câu hỏi Nijmegen về rối loạn hô hấp [96], một nghiên cứu đoàn hệ đã báo cáo tỷ lệ mắc gần 50% ở bệnh nhân COPD đến khám tại một phòng khám tuyến trung ương có đào tạo [97].

Tài liệu tham khảo

(Xin xem từ tài liệu gốc: Thawanaphong S, Nair P. Contemporary Concise Review 2024: Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Respirology*. 2025 Jul;30(7):574-586. doi: 10.1111/resp.70062. Epub 2025 May 28. PMID: 40437348; PMCID: PMC12231764.

Địa chỉ tác giả liên hệ: Email phanminhnhut229@gmail.com

Ngày nhận: 22/08/2025

Ngày chấp nhận: 07/09/2025

Phản biện nội dung dịch: TS.BS. Cao Thị Mỹ Thúy, TS.BS. Nguyễn Văn Thành