



Hướng dẫn thực hành

CẬP NHẬT ĐIỀU TRỊ CORTICOSTEROID TRONG ĐỢT CẤP CỦA BỆNH PHỔI TẮC NGHẼN MẠN TÍNH

TS. BS. ĐÀO NGỌC BẰNG

Bộ môn - Trung tâm Nội hô hấp, Bệnh viện Quân y 103, Học viện Quân y

TÓM TẮT:

Bệnh phổi tắc nghẽn mạn tính là một gánh nặng bệnh tật trên toàn cầu, với tỷ lệ tử vong cao và chi phí điều trị lớn cho các đợt cấp. Corticosteroid luôn được đề cập đến trong điều trị đợt cấp của bệnh phổi tắc nghẽn mạn tính, với các khuyến cáo thay đổi theo kết quả các nghiên cứu. Hiện nay, corticosteroid chỉ định cho bệnh nhân bệnh phổi tắc nghẽn mạn tính đợt cấp nặng, có hen phế quản kết hợp, số lượng bạch cầu ái toan tăng cao và có nhiều đợt cấp nhập viện; Ưu tiên đường uống, sau đó là tĩnh mạch, khí dung, với liều uống 40mg prednisolone/ngày, cân nhắc không quá 5 ngày; Có thể thay thế bằng methylprednisolone tĩnh mạch hoặc budesonide liều cao.

Từ khóa: Bệnh phổi tắc nghẽn mạn tính đợt cấp; Corticosteroid.

Abstract: Update on corticosteroid treatment in acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease

Chronic obstructive pulmonary disease is a global disease burden, with high mortality rate and treatment costs for acute exacerbations. Corticosteroids are consistently recommended in the treatment of chronic obstructive pulmonary disease exacerbations, with recommendations changing according to the results of studies. Currently, corticosteroids are indicated for patients with severe COPD exacerbations, concomitant asthma - COPD, high eosinophil count, and multiple acute exacerbations hospitalized; Prioritize the oral route, followed by intravenous and aerosol, with an oral dose of 40mg prednisolone/day, consider not exceeding 5 days; Can be replaced with intravenous methylprednisolone or high-dose budesonide.

Key words: Chronic obstructive pulmonary disease exacerbation; Corticosteroid.

1. ĐẶT VẤN ĐỀ

Bệnh phổi tắc nghẽn mạn tính là một gánh nặng bệnh tật trên toàn cầu, ảnh hưởng lớn đến kinh tế - xã hội. Đây là một bệnh phổ biến, với khoảng 384 triệu bệnh nhân trên toàn cầu. Ngoài ra, ước tính trên 50% bệnh nhân bệnh phổi tắc nghẽn mạn tính chưa được chẩn đoán. Bệnh phổi tắc nghẽn mạn tính luôn là 1 trong những nguyên nhân hàng đầu gây tử vong do các bệnh tật, đặc biệt ở những nước thu nhập thấp. Tỷ lệ tử vong của bệnh phổi tắc nghẽn mạn tính hiện đứng hàng thứ 3 trên toàn thế giới, trong đó bệnh nhân tử vong chủ yếu trong các đợt cấp. Bên cạnh đó, thế giới chi trên 100 tỷ đô la hàng năm để điều trị bệnh phổi tắc nghẽn mạn tính, với chi phí chủ yếu là cho những đợt cấp [1].

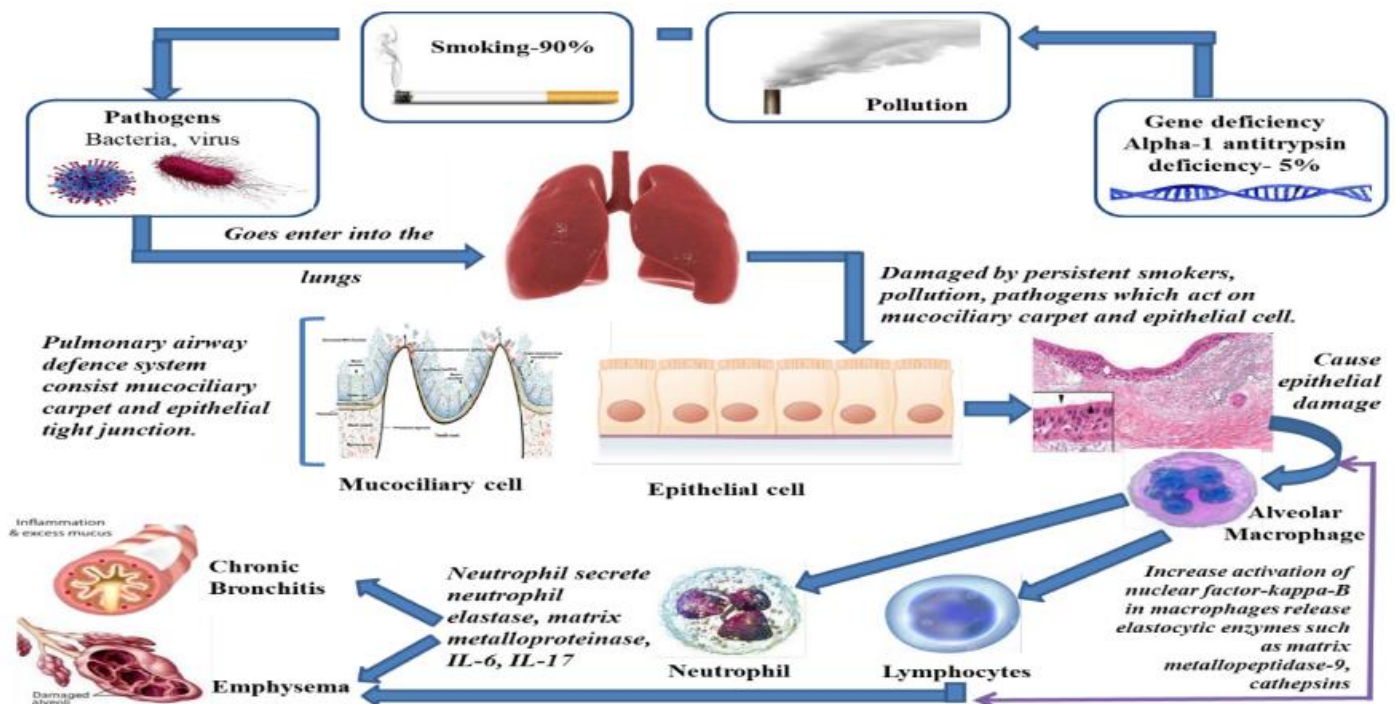
Vì vậy, việc điều trị đợt cấp luôn được các nhà khoa học quan tâm nghiên cứu, nhằm giảm tỷ lệ tử vong và giảm chi phí điều trị. Nhiều biện pháp được áp dụng phối hợp trong điều trị đợt cấp bệnh phổi tắc nghẽn mạn tính, trong đó corticosteroid luôn được đề cập đến. Việc áp dụng điều trị

corticosteroid trong các đợt cấp khác nhau ở từng thời điểm, với quan điểm điều trị theo những kết quả nghiên cứu. Nội dung bài tổng quan này giải thích vai trò của điều trị corticosteroid trong đợt cấp của bệnh phổi tắc nghẽn mạn tính cũng như phương pháp áp dụng điều trị corticosteroid trong đợt cấp của bệnh phổi tắc nghẽn mạn tính theo khuyến cáo hiện nay.

2. CƠ CHẾ VIÊM TRONG BỆNH PHỔI TẮC NGHẼN MẠN TÍNH

Cơ chế bệnh sinh của bệnh phổi tắc nghẽn mạn tính rất phức tạp. Đã có nhiều nghiên cứu về cơ chế bệnh sinh về bệnh phổi tắc nghẽn mạn tính, kết quả đưa ra những cơ chế sau: Viêm đường thở và mạch máu phổi; Tăng phản ứng phế quản không đặc hiệu; Mất cân bằng protease kháng protease; Vai trò các chất oxy hoá và các gốc tự do; Biến đổi chất gian bào; Nhiễm khuẩn phế quản tái diễn khi còn nhỏ. Trong đó, cơ chế viêm đường thở và mạch máu phổi được hầu hết các tác giả công nhận. Quá trình viêm trong bệnh phổi tắc nghẽn mạn tính đặc trưng bởi sự tăng bạch cầu đa nhân trung tính, đại thực bào, Lympho T (đặc biệt là TCD₈) ở cả đường thở và nhu mô phổi [1,2].

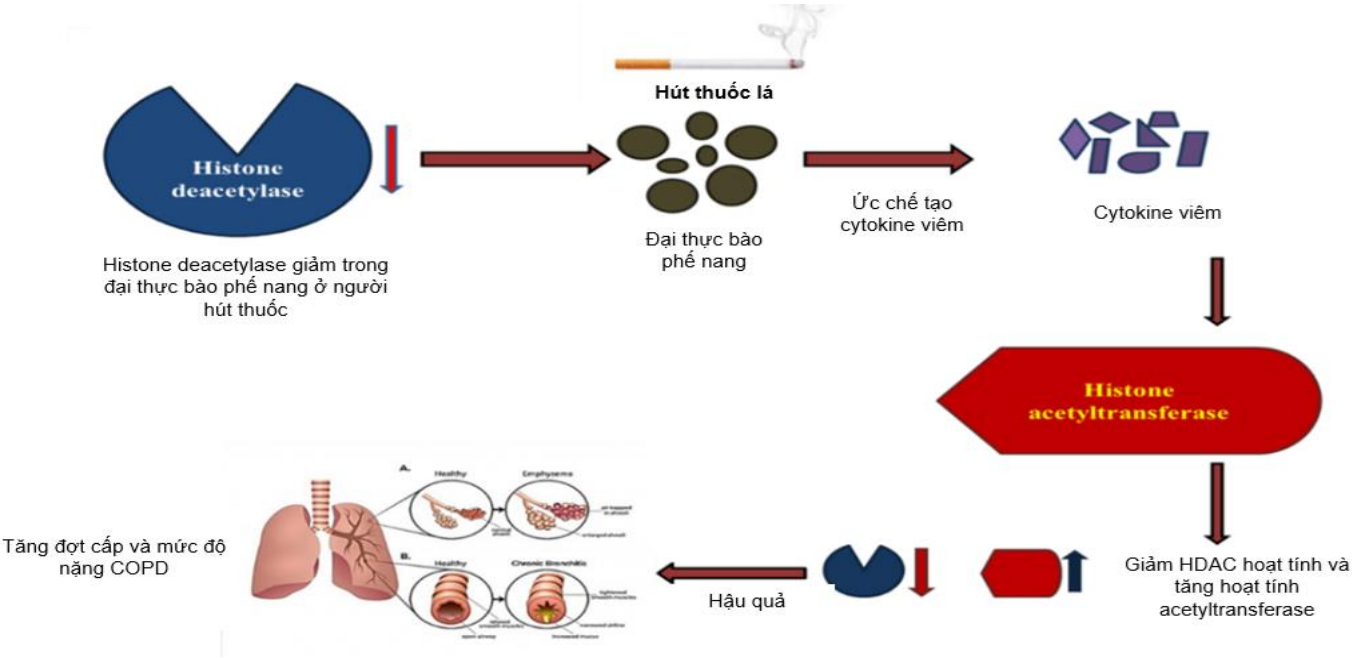
Cơ chế viêm trong bệnh phổi tắc nghẽn mạn tính được giải thích trong **Hình 1**. Khói thuốc lá, khói ô nhiễm cùng với các yếu tố vi sinh (vi khuẩn, vi rút) kết hợp với sự mất cân bằng protease và antiprotease (do thiếu hụt α_1 antitrypsin) tác động lên đường thở và nhu mô phổi dẫn tới hiện tượng phá hủy màng phế nang mao mạch ở nhu mô phổi (khí phế thũng). Bên cạnh đó, các yếu tố này tác động lên tế bào biểu mô phế quản và tế bào tiết nhầy làm tăng tiết nhầy, viêm niêm mạc phế quản mạn tính. Hậu quả của quá trình này dẫn đến tình trạng khí phế thũng và viêm phế quản mạn tính, tình trạng tắc nghẽn đường thở tiến triển dẫn đến bệnh phổi tắc nghẽn mạn tính [2].



Hình 1. Cơ chế viêm trong bệnh phổi tắc nghẽn mạn tính (Nguồn trích dẫn: Tiwari G. và cs 2024, từ [2])



Viêm đường thở trong bệnh phổi tắc nghẽn mạn tính thường biểu hiện rất sớm, trước khi có biểu hiện lâm sàng. Trong đợt cấp của bệnh có sự gia tăng quá trình viêm. Quá trình viêm trong bệnh phổi tắc nghẽn mạn tính là sự kết hợp giữa tình trạng viêm tại chỗ (đường thở và nhu mô phổi) và viêm hệ thống. Quá trình viêm hệ thống sẽ làm khởi phát hoặc làm nặng hơn các bệnh đồng phát như bệnh tim mạch, loãng xương, ung thư phổi, đái tháo đường, trầm cảm... Đặc biệt ở bệnh nhân hút thuốc, khói thuốc làm suy giảm biểu hiện và hoạt động của histone deacetylase (HDAC) trong các tế bào biểu mô phế quản và đại thực bào phế nang. Khói thuốc kích thích tăng tiết các cytokine viêm, dẫn đến giảm hoạt động HDAC và tăng hoạt động của histone acetyltransferase. Sự mất cân bằng này dẫn đến tăng số lượng đợt cấp và mức độ nặng của bệnh phổi tắc nghẽn mạn tính [2].



Hình 2. Vai trò của hoạt động histone deacetylase trong viêm nhu mô ở bệnh nhân bệnh phổi tắc nghẽn mạn tính (Nguồn trích dẫn: Theo Tiwari G. và cs 2024, từ [2]).

3. VAI TRÒ CỦA CORTICOSTEROID TRONG ĐIỀU TRỊ ĐỢT CẤP CỦA BỆNH PHỔI TẮC NGHẼN MẠN TÍNH

Các nghiên cứu cho thấy căn nguyên hàng đầu của đợt cấp COPD liên quan đến tình trạng nhiễm khuẩn hô hấp dưới. Hầu hết các đợt cấp COPD đều liên quan đến tình trạng viêm chủ yếu là do bạch cầu trung tính đường thở và phản ứng viêm toàn thân, nhưng một số đợt cấp cũng có thể biểu hiện tình trạng tăng bạch cầu ái toan trong đờm và điều này có liên quan đến nhiễm virus. Bệnh nhân có tiền sử thường xuyên bị đợt cấp có nồng độ fibrinogen huyết tương cao hơn và nhiều sự kết hợp dấu ấn sinh học khác nhau, bao gồm nhiều cytokine và chemokine tiền viêm như yếu tố hoại tử khối u alpha (TNF- α), interferon gamma (IFN- γ), interleukin-1beta (IL-1 β), interleukin-6 (IL-6), CXCL8, protein hoá ứng động tế bào đơn nhân-1 (MCP-1), metalloproteinase -12 (MMP-12), protein gây viêm đại thực bào-2, 1 α (MIP-2, MIP-1 α) được sản xuất từ các đại thực bào hoạt hóa, tế bào biểu mô đường thở, bạch cầu trung tính, tế bào lympho và các loại tế bào khác. Do vậy,



corticosteroid và kháng sinh có thể được sử dụng đồng thời để điều trị đợt cấp, mặc dù có thể có lo ngại rằng corticosteroid đường uống có thể gây ra hoặc làm trầm trọng thêm tình trạng nhiễm trùng trong đợt cấp. Căn cứ vào lợi ích và nguy cơ, GOLD cũng đã khuyến cáo chỉ nên sử dụng corticosteroid ở bệnh nhân có các đợt cấp nặng có nguy cơ suy hô hấp hoặc đang suy hô hấp, bệnh nhân có bạch cầu ái toan trong máu tăng cao và những bệnh nhân có nhiều đợt cấp nhập viện [2a, 2b].

Nhiều nghiên cứu về vai trò của corticosteroid trong điều trị đợt cấp của bệnh phổi tắc nghẽn mạn tính, đã chứng minh hiệu quả của corticosteroid, bao gồm tác dụng làm giảm viêm, giảm tính phản ứng quá mức của phế quản, làm tăng hiệu quả điều trị, cải thiện chức năng phổi, tăng oxy máu, giảm các biến chứng nặng, đồng thời giảm thời gian nằm viện và đợt cấp tái phát trong vòng 1 tháng [3]. Các nghiên cứu đã được thực hiện từ rất sớm, kết quả được thể hiện trong **Bảng 1**.

Bảng 1. Tác dụng của corticosteroid trong đợt cấp của bệnh phổi tắc nghẽn mạn tính

Nghiên cứu	Thuốc nghiên cứu	Đặc điểm bệnh nhân nghiên cứu	Kết quả nghiên cứu
Albert và cs [4]	Methylprednisolone 0,5mg/kg tĩnh mạch mỗi 6 giờ trong 72 giờ so với giả dược	Trung vị của tuổi là 62 FEV ₁ =0,72L	• Thay đổi FEV ₁ có ý nghĩa ở nhóm điều trị methylprednisolone so với nhóm chứng (220mL, <i>p</i> <0,001)
Thompson và cs [5]	Prednisone uống 80mg × 3 ngày, 40mg × 3 ngày, 20mg × 3 ngày so với giả dược	Trung vị của tuổi là 67.8 FEV ₁ =1,3L	• Thay đổi PaO ₂ so với nhóm chứng (1,12mmHg/ngày so với - 0,03mmHg/ngày, <i>p</i> = 0,002) • FEV ₁ 0,05 L/ ngày so với 0 L/ngày (<i>p</i> = 0,006) • PEF 0,15 L/s/ ngày so với 0,04 L/s/ngày (<i>p</i> = 0,009)
Davies và cs [6]	Prednisone uống 30mg 1 lần mỗi ngày × 14 ngày so với giả dược	Trung vị của tuổi là 67 FEV ₁ = 0,59L	• FEV ₁ % số lý thuyết tăng từ 28,2% lên 41,5% ở nhóm điều trị corticosteroid (<i>p</i> <0,001) Thời gian nằm viện ngắn hơn ở nhóm dùng corticosteroid
Niewoehner và cs [7]	Glucocorticoid uống trong 2 tuần so với 8 tuần và giả dược	Trung vị của tuổi là 67,6, FEV ₁ =0,77L	• Tỷ lệ thất bại điều trị glucocorticoid so với giả dược ở ngày 30 (23% so với 33%, <i>p</i> = 0,04) và 90 ngày (37% so với 48%, <i>p</i> = 0,04) • Steroid toàn thân (ở cả hai nhóm) liên quan đến thời gian nằm viện ban đầu ngắn hơn (8,5 ngày so với 9,7 ngày đối với giả dược, <i>p</i> = 0,03)



Aaron và cs [8]	Prednisone uống 40mg mỗi ngày một lần so với giả dược	Trung vị của tuổi là 69, FEV ₁ =1L	• Tỷ lệ tái phát sau 30 ngày ở nhóm prednisone thấp hơn so với giả dược (27% so với 43%, p = 0,05) • Thay đổi về FEV₁ sau test hồi phục phế quản ngày 1 đến ngày 10 của prednisone so với giả dược (34% so với 15%, p = 0,007)
---------------------------	---	---	---

Từ những kết quả nghiên cứu, GOLD 2024 vẫn tiếp tục khuyến cáo sử dụng corticosteroid trong đợt cấp, cụ thể là: Corticosteroid toàn thân nên chỉ định cho bệnh nhân bệnh phổi tắc nghẽn mạn tính đợt cấp nặng, không nên quá 5 ngày. Corticosteroid dạng hít (Inhaled corticosteroid - ICS) chỉ định sử dụng cho những bệnh nhân có đợt cấp thường xuyên và tăng bạch cầu ái toan [1]. Tuy nhiên, GOLD 2024 chưa đề cập đến nhóm bệnh nhân bệnh phổi tắc nghẽn mạn tính đồng mắc hen phế quản (Concomitant asthma - COPD), trước đây chúng ta vẫn dùng thuật ngữ Hen - COPD chồng lấp (Asthma COPD overlap - ACO). Nghiên cứu khuyến cáo của GINA 2024 điều trị đợt cấp hen phế quản, Corticosteroid toàn thân cả đường uống và tĩnh mạch rất hiệu quả trong giảm triệu chứng cấp tính của hen phế quản cũng như các cơn hen cấp. Chính vì vậy, các bệnh nhân hen có đồng mắc bệnh phổi tắc nghẽn mạn tính nên được chỉ định corticosteroid trong đợt cấp [9,10].

Hiện nay, các khuyến cáo của GOLD và GINA đều ưu tiên sử dụng corticosteroid đường toàn thân, trong đó đường uống được đưa lên hàng đầu, do dựa trên các kết quả nghiên cứu. Nghiên cứu của Woods J.A. và cs (2014) cho thấy: Corticosteroid toàn thân có hiệu quả trong điều trị bệnh phổi tắc nghẽn mạn tính đợt cấp và được khuyến cáo điều trị cho bệnh nhân mắc bệnh phổi tắc nghẽn mạn tính đợt cấp. Corticosteroid toàn thân nên được sử dụng cho tất cả các bệnh nhân bệnh phổi tắc nghẽn mạn tính đợt cấp nặng. Đồng thời, cần xem xét liều thấp nhất có hiệu quả và thời gian điều trị ngắn nhất [3]. Nghiên cứu của Galerneau L.M. và cs (2023) điều trị corticosteroid toàn thân trên 1.816 bệnh nhân bệnh phổi tắc nghẽn mạn tính đợt cấp nặng có biến chứng suy hô hấp. Kết quả cho thấy việc sử dụng corticosteroid toàn thân liều $\geq 0,5\text{mg/kg}$ cân nặng điều trị bệnh nhân bệnh phổi tắc nghẽn mạn tính đợt cấp nặng khi nhập viện ICU có hiệu quả tích cực, giảm tỷ lệ tử vong hoặc cần thở máy xâm nhập đến ngày thứ 28 sau nhập viện [11]. Nghiên cứu tổng quan từ kết quả 26 nghiên cứu do Singh và cs (2002) thực hiện cũng cho thấy corticosteroid toàn thân cải thiện hiệu quả điều trị đợt cấp, rút ngắn thời gian nằm viện, cải thiện chức năng hô hấp và ngăn ngừa tái phát đợt cấp sau 1 tháng [12]. Ngoài ra, corticosteroid đường uống có sinh khả dụng tương tự đường tĩnh mạch, đồng thời chi phí điều trị thấp hơn. Điều trị corticosteroid dài ngày tăng nguy cơ viêm phổi và tử vong [12,13]. Vì vậy, liều và cách sử dụng corticosteroid toàn thân trong bệnh phổi tắc nghẽn mạn tính đợt cấp được khuyến cáo như sau: Liều sử dụng 40mg prednisolone/ngày, trong thời gian 5 - 7 ngày, ưu tiên đường uống [14].

Tuy nhiên, các tác dụng không mong muốn của corticosteroid luôn được các nhà lâm sàng quan tâm, đặc biệt trên bệnh nhân bệnh phổi tắc nghẽn mạn tính thường có nhiều bệnh đồng mắc, có thể bị ảnh hưởng bởi corticosteroid toàn thân. Các tác dụng không mong muốn thường gặp được



các nghiên cứu kết luận bao gồm: Đái tháo đường, tăng huyết áp, béo phì, thay đổi da, rối loạn tâm lý, loãng xương, hạ kali máu và nhiễm kiềm chuyển hóa. Ngay cả những phác đồ ngắn cũng có liên quan đến các tác dụng phụ nghiêm trọng, chẳng hạn như viêm phổi, nhiễm trùng huyết và tử vong. Đường tiêm tĩnh mạch có nguy cơ tăng huyết áp, đái tháo đường cao hơn. Ngoài ra, các thuốc corticosteroid đường uống rất đáng, đôi khi làm bệnh nhân buồn nôn, nôn, không thể uống trong đợt cấp bệnh phổi tắc nghẽn mạn tính [12].

Vì vậy, câu hỏi đặt ra liệu corticosteroid dùng đường tại chỗ (ICS) có hiệu quả thế nào so với đường toàn thân? Liệu ICS có giảm được các tác dụng không mong muốn so với corticosteroid toàn thân không? Nhiều nghiên cứu so sánh hiệu quả của ICS và corticosteroid toàn thân đã được thực hiện, cho các kết quả khả quan, giúp cho việc chỉ định thay thế điều trị ICS khi bệnh nhân có các chống chỉ định của corticosteroid toàn thân.

Nghiên cứu tổng quan của Papadopoulou E. và cs (2024), tổng hợp từ 18 thử nghiệm ngẫu nhiên và hai thử nghiệm bán ngẫu nhiên có đối chứng với 2.140 người tham gia với mục tiêu so sánh hiệu quả và độ an toàn của corticosteroid dạng hít và corticosteroid toàn thân đối với các đợt cấp của bệnh phổi tắc nghẽn mạn tính. Kết quả nghiên cứu cho thấy bạch cầu ái toan có thể là yếu tố tiên lượng khả năng đáp ứng của ICS trong đợt cấp bệnh phổi tắc nghẽn mạn tính. Ngoài ra, việc sử dụng liều cao budesonide (800 - 1280µg/ngày) có hiệu quả tương đương với corticosteroid toàn thân ở bệnh nhân bệnh phổi tắc nghẽn mạn tính đợt cấp trung bình và nặng trong giảm thất bại điều trị, giảm triệu chứng khó thở và cải thiện chức năng hô hấp. So sánh về tác dụng không mong muốn của corticosteroid, kết quả thấy tỷ lệ tương tự về các tác dụng phụ nghiêm trọng giữa các nhóm corticosteroid toàn thân và ICS. ICS có xu hướng làm giảm nguy cơ tác dụng phụ nặng và tăng đường máu nhưng lại làm tăng nguy cơ nhiễm nấm miệng [15].

Nghiên cứu của Pleasants và cs (2018) từ 9 nghiên cứu trên đối tượng bệnh nhân bệnh phổi tắc nghẽn mạn tính đợt cấp nhập viện không nguy kịch, nhằm so sánh hiệu quả và độ an toàn của corticosteroid dạng hít đối với các đợt cấp của bệnh phổi tắc nghẽn mạn tính và cung cấp các đặc điểm dược lý và lâm sàng của corticosteroid dạng hít đối với các đợt cấp của bệnh phổi tắc nghẽn mạn tính. Kết quả nghiên cứu cho thấy budesonide khí dung liều cao là một lựa chọn thay thế có thể chấp nhận được đối với corticosteroid toàn thân ở những bệnh nhân nhập viện với đợt cấp của bệnh phổi tắc nghẽn mạn tính nhưng không nặng, với sự cải thiện về FEV₁ và khí máu động mạch tương tự corticosteroid toàn thân, nhưng tỷ lệ tăng đường huyết thấp hơn [16].

4. KẾT LUẬN

Từ kết quả các nghiên cứu và khuyến cáo của các hướng dẫn điều trị bệnh phổi tắc nghẽn mạn tính đợt cấp, một số kết luận được rút ra như sau:

- Corticosteroid làm tăng hiệu quả điều trị, cải thiện chức năng phổi, tăng oxy máu, giảm các biến chứng nặng, thời gian nằm viện và đợt cấp tái phát trong vòng 1 tháng.



- Chỉ định corticosteroid cho bệnh nhân bệnh phổi tắc nghẽn mạn tính đợt cấp nặng có nguy cơ suy hô hấp hoặc đang suy hô hấp; có hen phế quản kết hợp; số lượng bạch cầu ái toan tăng cao và có nhiều đợt cấp nhập viện.
- Đường dùng: Ưu tiên đường uống, sau đó là tĩnh mạch, khí dung.
- Liều dùng 40mg prednisolone/ngày uống, cân nhắc không quá 5 ngày. Có thể thay thế bằng methylprednisolone tĩnh mạch hoặc budesonide liều cao.

Email tác giả liên hệ: bsdaongocbang@gmail.com

Ngày nhận: 15/03/2025

Ngày chấp nhận: 15/04/2025

Phản biện: PGS. TS. BS. Tạ Bá Thắng, TS. BS. Nguyễn Văn Thành

Tài liệu tham khảo

1. Global Initiative for Chronic Obstructive Pulmonary Disease (2024). Global strategy document for the diagnosis, management and prevention of for Chronic Obstructive Pulmonary Disease. Updated 2024.
2. Tiwari G., Ande S.N., Deva V., et al. (2024). Role of Corticosteroids in Treatment of Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD). International Journal of Pharmaceutical Investigation, 14(3): 657-669.
- 2a. Wedzicha J.A. (2015). Mechanisms of Chronic Obstructive Pulmonary Disease Exacerbations. Annals of the American Thoracic Society, Volume 12, Issue Supplement 2.
- 2b. Jiang Z., Zhu L. (2016). Update on molecular mechanisms of corticosteroid resistance in chronic obstructive pulmonary disease. Pulmonary Pharmacology & Therapeutics, Volume 37, 1-8.
3. Woods J.A., Wheeler J.S., Finch C.K., et al. (2014). Corticosteroids in the treatment of acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. Int J Chron Obstruct Pulmon Dis.; 9: 421-430.
4. Albert R.K., Martin T.R., Lewis S.W. (1980). Controlled clinical trial of methylprednisolone in patients with chronic bronchitis and acute respiratory insufficiency. Ann Intern Med.; 92: 753-758.
5. Thompson W.H., Nielson C.P., Calvalho P., et al. (1996). Controlled trial of oral prednisone in outpatients with acute COPD exacerbation. Am J Respir Crit Care Med.; 154: 407-412.
6. Davies L., Angus R.M., Calverley P.M. (1999). Oral corticosteroids in patients admitted to hospital with exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease: a prospective randomised controlled trial. Lancet; 354: 456-460.
7. Niewoehner D.E., Erbland M.L., Deupree R.H., et al. (1999). Effect of systemic glucocorticoids on exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. Department of Veterans Affairs Cooperative Study Group. N Engl J Med.; 340: 1941-1947.



8. Aaron S.D., Vandemheen K..L, Hevert P., et al. (2003). Outpatient oral prednisone after emergency treatment of chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med.*; 348: 2618-2625.
9. Price D., Castro M., Bourdin A., et al. (2020). Short-course systemic corticosteroids in asthma: striking the balance between efficacy and safety. *European Respiratory Review*; 29 (155), 190151.
10. Global Initiative for Asthma - Global Initiative for Asthma (2024). 2024 GINA Main Report.
11. Galerneau L.M, Bailly S., Terzi N., et al (2023). Corticosteroids for severe acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease in intensive care: From the French OUTCOMEREA cohort. *PLoS One*; 18(4): e0284591.
12. Singh J. M. and Palda V. A. (2002). Corticosteroid Therapy for Patients With Acute Exacerbations of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. A Systematic Review. *Arch Intern Med.*; 162(22): 2527-2536.
13. Walters J.A.E, Tan D.J., White C.J., et al. (2014). Systemic corticosteroids for acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev*; 2014(9): CD001288.
14. Yin R., Wang Y., Ying Y., et al. (2023). Duration and dosing of systemic corticosteroids for acute exacerbation of COPD, protocol for a systematic review with meta-analysis of randomized trials and cohort studies. *PLoS One*. 31; 18(8): e0290982.
15. Papadopoulou E., Bin S., Khalil S.A., et al. (2024). Inhaled versus systemic corticosteroids for acute exacerbations of COPD: a systematic review and meta-analysis. *European Respiratory Review*. *European Respiratory Review* 33(171): 230151.
16. Pleasants R.A., Wang T., Xu X., et al. (2018). Nebulized Corticosteroids in the Treatment of COPD Exacerbations: Systematic Review, Meta-Analysis, and Clinical Perspective. *Respir Care*; 63(10): 1302-1310.