



Tổng quan

ĐIỀU TRỊ KẾT HỢP 3 THUỐC (ICS/LABA/LAMA) TRONG COPD - KHI NÀO VÀ NHƯ THẾ NÀO?

Phạm Thị Kim Nhung¹

¹Trung tâm Nội hô hấp, Bệnh viện Quân y 103, Bộ môn Nội hô hấp, Học viện Quân y

Bệnh phổi tắc nghẽn mạn tính (BPTNMT) là một bệnh lý mạn tính của đường hô hấp, có tỷ lệ mắc và tỷ lệ tử vong cao trên toàn thế giới. Các thuốc chống viêm, giãn cơ trơn phế quản là điều trị nền tảng được chỉ định trên bệnh nhân BPTNMT. Liệu pháp bộ ba thuốc bao gồm ICS, LABA và LAMA đã trở thành một phương thức điều trị quan trọng, đã được chứng minh hiệu quả, an toàn trong giảm tỷ lệ đợt cấp, giảm tỷ lệ tử vong cho bệnh nhân BPTNMT.

1. CƠ SỞ KHOA HỌC, CƠ CHẾ TÁC DỤNG CỦA LABA, LAMA, ICS

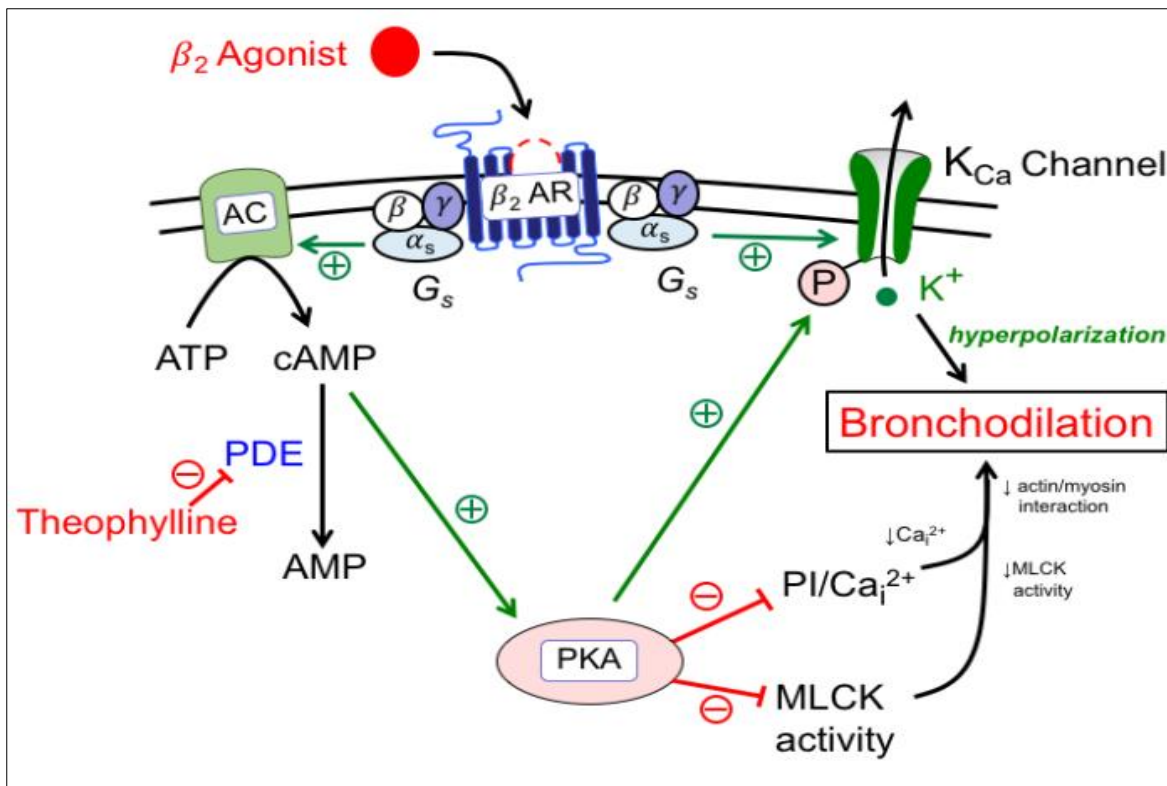
Cơ trơn phế quản là một trong bốn lớp cấu trúc chính của đường dẫn khí, còn gọi là cơ Reissessen - được lấy tên từ nhà giải phẫu và sinh lý học người Đức Carl Friedrich Reissessen với những đóng góp quan trọng trong việc khám phá và mô tả chi tiết mô cơ trong hệ hô hấp. Cơ trơn phế quản được chi phối hoạt động bởi hệ thần kinh thực vật, trong đó thụ thể bề mặt là thụ thể beta 2 adrenergic. Mỗi tế bào cơ trơn phế quản chứa khoảng 30.000 đến 40.000 thụ thể beta 2, được phân bố từ khí quản đến tiểu phế quản tận, trong đó khi đường kính phế quản càng nhỏ đi thì mật độ thụ thể beta 2 càng tăng [1].

Cơ chế giãn cơ trơn phế quản: Các hoạt chất catecholamin như epinephrine và các thuốc thuộc nhóm đồng vận beta 2 sẽ liên kết với các thụ thể beta 2 trên màng tế bào cơ trơn phế quản, làm kích hoạt protein Gs (Guanosine Triphosphate-binding protein); Protein Gs kích hoạt enzyme adenylate cyclase, giúp chuyển đổi ATP (adenosine triphosphate) thành cAMP (cyclic adenosine monophosphate). Khi nồng độ cAMP tăng sẽ kích hoạt các con đường tín hiệu nội bào: kích hoạt protein kinase A (PKA), PKA sẽ phosphoryl hoá các protein khác bao gồm các kênh kali, bơm calci và enzyme phosphodiesterase (PDE). Cụ thể: sự phosphoryl hoá của các kênh kali làm tăng dòng chảy của kali ra khỏi tế bào, gây tăng điện thế màng tế bào và dẫn đến giãn cơ; hoạt hoá bơm calci giúp bơm ion calci ra khỏi tế bào, làm giảm nồng độ calci trong tế bào, giảm/phá vỡ sự tương tác giữa actin và myosin trong tế bào cơ trơn dẫn đến giãn cơ và ức chế hoạt động của enzyme PDE làm tăng nồng độ cAMP trong tế bào và giúp kéo dài tác dụng giãn cơ.

1.1. LABA

LABA - long acting beta 2 agonist là nhóm thuốc giãn cơ trơn phế quản theo cơ chế đồng vận beta 2 adrenergic tác dụng kéo dài. Các thuốc thuộc nhóm LABA đã được FDA chấp thuận trong điều trị duy trì các bệnh lý hô hấp mạn tính như: Salmeterol, Formoterol, Arformoterol, Indacaterol, Olodaterol, Vilanterol.

Với ưu thế phân bố thụ thể beta 2 tăng ở phế quản nhỏ nên các thuốc nhóm LABA cũng ưu thế làm giãn cơ trơn phế quản ưu thế ở phế quản nhỏ.



Hình 1. Cơ chế giãn cơ trơn phế quản của thuốc đồng vận beta 2 (Nguồn: https://tmedweb.tulane.edu/pharmwiki/doku.php/short_acting_beta2_agonists)

Một số khuyến nghị về liều của LABA trong điều trị BPTNMT: Salmeterol 50 µg hai lần/ngày qua bình hít bột khô (DPI - Dry Powder Inhaler); Formoterol 12 µg hai lần/ngày qua bình hít DPI; Indacaterol 75 – 150 µg; Olodaterol 5 µg qua bình xịt hít hạt mịn dạng phun sương (SMI - Soft Mist Inhaler);...

Các thuốc LABA được chuyển hoá qua gan qua CYP3A4 nên cần thận trọng và theo dõi khi sử dụng trên những bệnh nhân suy gan nặng. Ngược lại, trên bệnh nhân suy thận thì LABA không cần điều chỉnh liều. Tác dụng không mong muốn thường gặp chủ yếu do thuốc làm kích thích hệ thần kinh giao cảm nên có thể gây bồn chồn, tăng nhịp tim, hồi hộp trống ngực, run, hạ kali máu,... Đặc biệt trên nhóm bệnh nhân có bệnh tim mạch đồng mắc, có sử dụng đồng thời thuốc lợi tiểu quai hoặc lợi tiểu nhóm thiazide, có thể dẫn đến hạ kali máu cộng hợp nên cần theo dõi chặt định lượng kali máu.

1.2. LAMA

LAMA - long acting muscarinic antagonist - là thuốc giãn cơ trơn phế quản thuộc nhóm kháng cholinergic (ức chế M cholin), dựa trên cơ chế ngăn chặn thụ thể muscarinic của acetylcholine -



một chất dẫn truyền thần kinh gây co thắt cơ trơn phế quản. Khi acetylcholine không thể gắn vào thụ thể, cơ trơn phế quản sẽ giãn, giúp đường thở thông thoáng, không khí lưu thông được dễ dàng hơn. Các thuốc kháng cholinergic chủ yếu nhắm vào thụ thể M3 - có mặt khư trú trong cơ trơn phế quản, các tuyến dưới niêm mạc. Vì hệ thần kinh phó giao cảm ngoài việc làm co thắt cơ trơn phế quản, còn gây tăng tiết dịch trong lòng phế quản, do đó thuốc kháng cholinergic vừa làm giãn cơ trơn phế quản, vừa làm giảm tiết dịch - giải quyết thêm một triệu chứng quan trọng trong phân nhóm bệnh nhân BPTNMT có viêm phế quản mạn chiếm ưu thế.

Các sợi cholinergic tập trung nhiều tại vùng rốn phổi, ở các phế quản trung tâm, và xu hướng giảm dần về phía đường dẫn khí ngoại vi. Tương tự, các thụ thể cholinergic muscarinic cũng giảm dần ở ngoại vi - ngược lại so với sự phân bố của các thụ thể beta 2 adrenergic.

Các thuốc nhóm LAMA gồm: Acclidinium bromide, Glycopyrronium, Tiotropium bromide, Umeclidinium bromide, Revefenacin. Trong đó Revefenacin được coi là một chất kháng cholinergic dạng hít “mới” với cấu trúc amin bậc ba (tertiary amine), khác biệt so với cấu trúc amoni bậc bốn (QACs - Quaternary Ammonium Compounds) của các LAMA trước đây, tạo điều kiện cho việc tăng cường tính chọn lọc tác dụng tại phổi và giảm thiểu tác dụng phụ toàn thân.

Tiotropium có trong chế phẩm độc lập dạng viên nang hít với hàm lượng 18µg cho dụng cụ hít DPI, được chỉ định với liều 1 lần/ngày; và dạng bình xịt hít hạt mịn dạng phun sương - SMI với liều 2,5 µg/nhất xịt với liều chỉ định 2 lần xịt/ngày (tổng liều 5 µg). Liều thông thường được sử dụng đối với các LAMA khác: Glycopyrronium 15,6 - 25 µg DPI hai lần mỗi ngày; Umeclidinium 62,5 µg DPI một lần mỗi ngày; Acclidinium 400 µg DPI hai lần mỗi ngày. Liều dùng, loại thuốc và sự phối hợp trong bộ đôi, bộ ba thuốc được cụ thể hoá trên từng người bệnh cũng như sự sẵn có của y tế địa phương.

Khi sử dụng LAMA cần lưu ý theo dõi các tác dụng không mong muốn toàn thân như khô miệng, mờ mắt, bí tiểu, táo bón, nhịp tim nhanh,... Về mặt chuyển hoá, các LAMA hầu hết đều được đào thải qua thận, do đó trên những bệnh nhân mắc bệnh thận mạn tính có tình trạng giảm mức lọc cầu thận có thể làm tăng tích lũy thuốc, gây nên những tác dụng phụ kháng cholinergic như bí tiểu, khô miệng. Trên nhóm bệnh nhân cao tuổi, LAMA cũng có thể làm trầm trọng thêm tình trạng phì đại tuyến tiền liệt, tăng nhãn áp góc hẹp, suy giảm nhận thức. Do đó khi chỉ định LAMA trên nhóm bệnh nhân bệnh thận mạn và người cao tuổi, các bác sĩ lâm sàng nên khởi động và duy trì liều thấp nhất có hiệu quả và lưu ý đánh giá tác dụng không mong muốn của thuốc để tối ưu hoá, cân bằng giữa lợi ích điều trị và tính an toàn.

1.3. ICS

ICS - inhaled corticosteroid - là corticoid dạng hít, là thuốc chống viêm được sử dụng tương đối phổ biến trong điều trị BPTNMT, hen phế quản, các bệnh phổi phế quản mạn tính khác. Thuốc được sử dụng đường tại chỗ, do đó giảm thiểu tác dụng phụ toàn thân so với đường uống và tiêm truyền tĩnh mạch. ICS có ở dạng nang dung dịch lỏng, dùng qua máy khí dung và các loại bình hít MDI, DPI ở dạng độc lập, phối hợp với LABA trong bộ đôi ICS-LABA và phối hợp trong bộ ba ICS-



LABA-LAMA. Các hoạt chất ICS chủ yếu bao gồm: Budesonide, Fluticasone, Beclomethasone, Mometasone, Triamcinolone, Flunisolide.

Một số tác dụng không mong muốn của ICS được ghi nhận tại chỗ như khàn tiếng, nhiễm nấm miệng. Khi dùng kéo dài, liều cao, có thể gặp các tác dụng không mong muốn toàn thân khác như tăng nhãn áp, rối loạn chuyển hoá glucose, loãng xương, hội chứng cushing, suy thượng thận... tuy nhiên tỷ lệ gặp thấp rõ rệt so với dùng corticoid hệ thống.

Ngược lại với chỉ định ICS trong bệnh hen - được chỉ định ở tất cả các mức độ bệnh với mục tiêu kiểm soát nền viêm mạn tính, giảm nguy cơ đợt cấp và giảm sự tiến triển của bệnh thì ICS trong điều trị BPTNMT được đặt ra trong bối cảnh có sự cân nhắc lợi ích - nguy cơ trên từng người bệnh cụ thể. Khuyến cáo của GOLD 2000 lần đầu tiên đã đặt ra vấn đề gợi ý rằng có thể sử dụng ICS bổ sung vào thêm trong liệu pháp giãn phế quản cho bệnh nhân BPTNMT nặng có nguy cơ bị đợt kịch phát hoặc có các đặc điểm lâm sàng của chồng lấp hen BPTNMT.

Số lượng bạch cầu ái toan là một “dấu ấn” quan trọng trong cân nhắc ICS trong điều trị BPTNMT. Một số khuyến cáo chính liên quan đến số lượng bạch cầu E và chỉ định ICS:

- Bệnh nhân có đợt cấp tiến triển khi đã sử dụng một loại thuốc giãn phế quản tác dụng kéo dài và có bạch cầu ái toan ≥ 300 tế bào/ μL có thể cân nhắc lên thang LABA + LAMA + ICS.
- Bệnh nhân có đợt cấp tiến triển khi đã sử dụng phối hợp LABA + LAMA nếu có số lượng bạch cầu ái toan ≥ 100 tế bào/ μL có thể có đáp ứng tốt khi lên thang LABA + LAMA + ICS, nếu có số lượng bạch cầu ái toan < 100 tế bào/ μL có thể có khả năng đáp ứng thấp khi lên thang bộ ba.
- Khi đang điều trị bằng LABA + LAMA + ICS (hoặc bạch cầu ái toan < 100 tế bào/ μL) mà vẫn có đợt cấp thì có thể cân nhắc rút ICS nếu có viêm phổi hoặc gia tăng đáng kể tác dụng phụ. Lưu ý: Nếu bạch cầu ái toan ≥ 300 tế bào/ μL , việc xuống thang rất có thể liên quan đến gia tăng đợt cấp và cân nhắc cẩn thận liều của ICS để giảm khả năng tác dụng phụ liên quan đến ICS xảy ra thường xuyên hơn ở liều cao.

Nếu bệnh nhân COPD không có dấu hiệu hen đã và đang được điều trị bằng LABA + ICS bởi bất kỳ lý do gì và được kiểm soát tốt triệu chứng và đợt cấp, việc tiếp tục dùng LABA + ICS có thể là một lựa chọn. Tuy nhiên, nếu bệnh nhân có xảy ra đợt cấp, cần lên thang LABA + LAMA + ICS hoặc có triệu chứng nặng, cân nhắc chuyển sang LABA + LAMA.

1.4. Lợi ích hiệp đồng

Sự kết hợp của LABA và LAMA trong điều trị BPTNMT là sự kết hợp mang tính chất hiệp đồng, bổ sung cho nhau dựa trên cơ chế tác dụng của từng nhóm. Sự phân bố của các thụ thể cholinergic tạo điều kiện cho sự giãn các phế quản trung tâm của các thuốc LAMA, trong khi LABA làm giãn các phế quản ở ngoại vi vì thụ thể beta 2 tập trung nhiều ở ngoại vi. Ở đây cơ chế của thuốc nhóm LAMA tạo điều kiện thuận lợi cho thuốc nhóm LABA tiếp cận đích tác dụng. Sự phối hợp LABA -



LAMA được khuyến cáo mạnh mẽ cho phân nhóm BPTNMT nhóm E, với cùng đích đến là cơ trơn phế quản và thông qua hai thụ thể, hai cơ chế độc lập nhưng hiệu quả không chỉ đơn thuần là phép cộng đơn thuần hiệu quả của từng thuốc riêng rẽ. Bên cạnh đó, hoạt động của hệ giao cảm xảy ra chủ yếu vào ban ngày, trong khi hệ phó giao cảm lại hoạt động mạnh về ban đêm - do đó sự phối hợp 2 nhóm có thể bao phủ tác dụng trong 24 giờ.

Xuất phát từ cơ chế phối hợp đó, các dụng cụ mới được nghiên cứu sản xuất để kết hợp LABA - LAMA trong cùng một dụng cụ, để tối ưu hoá số lần dùng thuốc cho người bệnh, gia tăng tỷ lệ tuân thủ điều trị, làm giảm liều thuốc của từng loại - do đó giảm tác dụng không mong muốn so với đơn trị liệu liều cao của từng thuốc độc lập. LABA - LAMA được khuyến cáo lựa chọn đầu tay cho BPTNMT nhóm B, E. Và LABA - ICS được nhấn mạnh không nên là lựa chọn cho bệnh nhân BPTNMT mọi phân nhóm.

.Bảng 1. Các thuốc giãn phế quản tác dụng kéo dài

LABA	LAMA	LABA + LAMA
Salmeterol	Tiotropium	Olodaterol + Tiotropium
Formoterol	Glycopyrronium	Vilanterol + Umeclidinium
Indacaterol Vilanterol	Umeclidinium	Formoterol + Glycopyrronium
Olodaterol	Aclidinium	Formoterol + Aclidinium
Arformoterol	Revefanacin	Indacaterol + Glycopyrronium

Liệu pháp bộ ba ICS-LABA-LAMA được đặt ra xuất phát từ vai trò của ICS trong điều trị BPTNMT và tác động hiệp đồng của bộ đôi LABA-LAMA. Có 2 dạng bộ ba: mở - thường là sự kết hợp ICS-LABA và LAMA trong 2 dụng cụ xịt/hít khác nhau và đóng - khi cả 3 thành phần được tích hợp trong một dụng cụ xịt/hít duy nhất. Bộ ba đóng hiện nay gồm: Fluticasone - Umeclidinium - Vilanterol, Budesonide - Formoterol - Glycopyrronium và Beclometasone - Formoterol - Glycopyrronium

2. KHI NÀO CHỈ ĐỊNH LIỆU PHÁP BỘ BA ICS/LABA/LAMA?

Từ năm 2011, GOLD đã phân loại COPD thành 4 phân nhóm A, B, C và D dựa trên mức độ triệu chứng của bệnh (thông qua sử dụng thang điểm mMRC và CAT để đánh giá tác động của bệnh lên cuộc sống hàng ngày của người bệnh) và nguy cơ đợt cấp. Theo đó, đưa ra những khuyến cáo về lựa chọn liệu pháp điều trị duy trì cho bệnh nhân COPD. Từ năm 2023, GOLD đã cập nhật lại phân loại từ ABCD thành ABE, trong đó nhóm A và B giữ nguyên; nhóm C và nhóm D được hợp nhất thành nhóm E. Trong đó khuyến cáo phác đồ kết hợp LABA + LAMA được chỉ định cho COPD nhóm B và E. Liệu pháp bộ ba ICS/LABA/LAMA được cân nhắc khởi trị cho bệnh nhân COPD nhóm E có tăng bạch cầu ái toan trong máu từ 300 tế bào/ μ l - là ngưỡng giá trị được đánh giá nhóm bệnh nhân có khả năng cao được hưởng lợi ích giảm đợt cấp từ liệu pháp có chứa ICS. Bên cạnh đó, nếu bệnh nhân COPD có đặc điểm của hen thì cũng nên được điều trị phác đồ thuốc có chứa ICS.

Trong khuyến cáo của GOLD 2025, liệu pháp kháng viêm với ICS được đưa ra với những điểm chính sau [3]:



- Việc điều trị thường quy với ICS làm tăng nguy cơ mắc viêm phổi đặc biệt trong trường hợp bệnh nặng (mức chứng cứ A);
- Sự kết hợp ICS-LABA hiệu quả hơn đơn trị liệu từng thành phần trong cải thiện chức năng hô hấp, tình trạng sức khỏe chung và giảm số đợt cấp ở bệnh nhân BPTNMT nhiều đợt cấp và có mức độ bệnh vừa đến nặng (mức chứng cứ A);
- Không khuyến khích dùng bộ đôi ICS-LABA trong BPTNMT, nếu có chỉ định ICS thì bộ ba ICS-LABA-LAMA là lựa chọn được ưu tiên hơn so với bộ đôi ICS-LABA;
- Liệu pháp bộ ba ICS-LABA-LAMA cải thiện chức năng hô hấp, triệu chứng và tình trạng sức khỏe chung, giảm đợt cấp so với ICS-LABA, LABA-LAMA hay LAMA đơn trị (mức chứng cứ A);
- Nếu bệnh nhân BPTNMT có các đặc điểm định hướng hen thì nên có ICS trong phác đồ điều trị;
- Có bằng chứng về việc tăng nguy cơ viêm phổi khi bạch cầu E trong máu $<2\%$, độc lập với việc dùng ICS (mức chứng cứ C);
- Sự kết hợp thuốc trong cùng một loại dụng cụ hít thuận tiện và hiệu quả hơn so với việc sử dụng nhiều dụng cụ.

BDP/FF/G và FLF/VI/UMEC là hai bộ ba được EU chấp thuận trong điều trị duy trì trên bệnh nhân BPTNMT mức độ trung bình đến nặng, đáp ứng không thỏa đáng với điều trị bộ đôi ICS-LABA; FLF/VI/UMEC được chấp thuận trong những bệnh nhân không đạt đáp ứng với liệu pháp bộ đôi LABA-LAMA. Tại Mỹ, FLF/VI/UMEC được chấp thuận trong điều trị duy trì, kéo dài trong điều trị tình trạng tắc nghẽn luồng khí ở bệnh nhân BPTNMT và chỉ định để giảm số đợt cấp trên bệnh nhân có tiền sử nhiều đợt cấp. Mặc dù có sự khác nhau về chỉ định, nhưng đều có một điểm chung, đó là chỉ định cho bệnh nhân không đạt được mức kiểm soát bệnh bởi dụng cụ hít hiện tại đang dùng.

2.1. Bằng chứng nghiên cứu của liệu pháp bộ ba ICS/LABA/LAMA trong điều trị bệnh nhân BPTNMT

Một số nghiên cứu lâm sàng bộ ba đóng trong điều trị BPTNMT: Bộ ba đầu tiên được nghiên cứu là Beclometasone dipropionate/formoterol fumarate/glycopyrronium bromide (BDP/FF/G; TRIMBOW®, Chiesi Farmaceutici SpA), thứ hai là fluticasone furoate/vilanterol/umeclidinium (FLF/VI/UMEC; TRELEGY ELLIPTA®, GlaxoSmithKline). BDP/FF/G được thiết kế dưới dạng bình xịt định liều áp suất với các hạt kích thước siêu mịn $<2\ \mu\text{m}$, cung cấp nồng độ thuốc tương ứng 87/5/9 μg , với liều sử dụng là 2 nhát hít/lần, 2 lần mỗi ngày. FLF/VI/UMEC được thiết kế trong bình hít bột khô đa liều (MDDPI - Multidose dry-powder inhaler), cung cấp liều tương ứng 92/22/55 μg , được khuyến cáo một lần hít/ngày.

Chương trình nghiên cứu pha III của bộ ba BDP/FF/G gồm 3 nghiên cứu kéo dài 12 tháng trên tổng số 2529 bệnh nhân BPTNMT có rối loạn thông khí tắc nghẽn mức độ nặng đến rất nặng (FEV1



<50%), có mức độ ảnh hưởng cao đến sinh hoạt với điểm CAT ≥ 10 và tiền sử $\geq$ đợt cấp trong 12 tháng trước. Cả ba nghiên cứu để loại ra những bệnh nhân đã được điều trị bộ ba trước đó. Các kết quả chính được mô tả tóm tắt trong bảng 2. Nhìn chung, các nghiên cứu đã chứng minh sự cải thiện các chỉ số FEV1, tình trạng sức khỏe thông qua bộ câu hỏi hô hấp của St George - SGRQ), giảm tỷ lệ đợt cấp vừa/nặng so với liệu pháp bộ đôi ICS/LABA, LABA/LAMA và LAMA đơn trị. Trong nghiên cứu TRINITY, bộ ba BDP/FF/G có hiệu quả cao hơn so với Tiotropium đơn trị và tương đương bộ ba mở BDP/FF kết hợp Tiotropium về FEV1 và tỷ lệ đợt cấp hàng năm vừa/nặng [4]. Trong nghiên cứu TRILOGY, BDP/FF/G kéo dài thời gian dẫn đến tình trạng suy giảm quan trọng về lâm sàng đầu tiên (CID - Clinical Important Deterioration) so với BDP/FF [5]. Các CID được xác định nếu có bất kỳ sự thay đổi nào dưới đây: giảm ≥ 100 ml FEV1 so với giá trị ban đầu, giảm ≥ 4 điểm SGRQ so với giá trị ban đầu, giảm ≥ 1 đơn vị đánh giá mức độ khó thở, xảy ra đợt kịch phát mức độ vừa/nặng hoặc tử vong [6]. Kết quả này cũng tương tự trong TRINITY: BDP/FF/G làm chậm CID so với Tiotropium và giảm đợt cấp vừa/nặng. Trong nghiên cứu TRIBUTE, ngoài việc kéo dài thời gian dẫn đến CID thì BDP/FF/G đã chứng minh tỷ lệ lợi ích/nguy cơ so với thuốc giãn phế quản kép IND/GLY, đặc biệt có sự giảm tỷ lệ đợt cấp vừa/nặng, tỷ lệ viêm phổi tương đương nhau [7].

Nghiên cứu FLF/VI/UMEC: 2 nghiên cứu chính của bộ ba đóng FLF/VI/UMEC là nghiên cứu FULFIL và IMPACT trên 5062 bệnh nhân BPTNMT có điểm CAT ≥ 10 ; trong nghiên cứu FULFIL: FEV1 <50% hoặc FEV1 $\geq 50\%$ đến <80% và có ≥ 2 đợt cấp vừa hoặc ≥ 1 đợt cấp nặng trong năm qua, cần được điều trị duy trì trong ít nhất 3 tháng trước khi sàng lọc; trong nghiên cứu IMPACT: FEV1 <50% và ≥ 1 đợt cấp vừa/nặng trong năm qua hoặc FEV1 $\geq 50\%$ đến <80% và ≥ 2 đợt cấp vừa hoặc ≥ 1 đợt cấp nặng trong năm qua. Tóm tắt thông tin 2 nghiên cứu trên được trình bày trong bảng 3. Kết quả nghiên cứu cho thấy sự vượt trội của bộ ba thuốc về FEV1 và tình trạng sức khỏe chung, giảm tỷ lệ đợt cấp so với BUD/FF [8], [9], [10].

2.2. Viêm phổi trong điều trị ICS/LABA/LAMA cho bệnh nhân BPTNMT

Vấn đề được đặt ra là tác dụng không mong muốn của thành phần ICS trong phác đồ bộ ba bởi những ghi nhận trước đó trong liệu pháp bộ đôi ICS/LABA về việc gia tăng tỷ lệ viêm phổi, như trong nghiên cứu FLAME: tỷ lệ viêm phổi cao hơn (4,8%) ở nhóm điều trị 1 năm bằng FLP/SAL so với IND/GLY ($p=0,02$) [11]. Trong nghiên cứu TRILOGY, nguy cơ viêm phổi là tương đương nhau ở cả hai nhóm (3%) BDP/FF/G và BDP/FF - đều chứa ICS. Trong nghiên cứu TRINITY, tỷ lệ viêm phổi lần lượt là 3%, 2% và 2% đối với BDP/FF/G, Tiotropium và BDP/FF + Tiotropium. Tỷ lệ này đều là 4% trong nghiên cứu TRIBUTE giữa nhóm BDP/FF/G và nhóm IND/GLY.


Bảng 2. Tóm tắt các nghiên cứu TRILOGY, TRINITY và TRIBUTE

Treatment groups ^a	TRILOGY		TRINITY			TRIBUTE	
	BDP/FF/G (N=687)	BDP/FF (N=680)	BDP/FF/G (N=1,077)	Tiotropium (N=1,074)	BDP/FF + tiotropium (N=538)	BDP/FF/G (N=764)	IND/GLY (N=768)
Run-in period	2 weeks; BDP/FF		2 weeks; tiotropium			2 weeks; IND/GLY	
Study duration	12 months		12 months			12 months	
Baseline characteristics	All patients had: • FEV₁ <50% • ≥1 moderate or severe exacerbation in the previous 12 months • CAT total score ≥10 • and were using ICS/LABA, ICS/LAMA, LAMA/LABA, or LAMA (but not triple therapy) for ≥2 months before screening TRILOGY also required Baseline Dyspnea Index focal score ≥10						
FEV ₁ % predicted, mean (SD)	36.9 (8.4)	36.2 (8.6)	36.6 (8.3)	36.6 (8.1)	36.7 (8.3)	36.4 (8.0)	36.4 (8.1)
30% to <50%	77%	77%	79%	79%	79%	80%	79%
<30%	23%	23%	21%	21%	21%	20%	21%
Exacerbation history, rate (range)	1.2 (1–5)	1.2 (1–6)	1.3 (1–11)	1.3 (1–5)	1.2 (1–7)	1.2 (1–6)	1.2 (1–4)
CAT, mean (SD)	20.8 (5.9)	20.8 (5.7)	21.5 (5.8)	21.6 (5.8)	21.7 (6.0)	Not stated (inclusion criteria: ≥10 at screening)	
Results							
Exacerbation rate (adjusted annualized)							
Moderate/severe	0.41	0.53	0.46	0.57	0.45	0.50	0.59
Rate ratio (95% CI)	0.77 (0.65–0.92); P=0.005		BDP/FF/G vs tiotropium: 0.80 (0.69–0.92); P=0.0025 ^b BDP/FF/G vs BDP/FF + tiotropium: 1.01 (0.85–1.21); P=0.89			0.848 (0.723–0.995); P=0.043 ^b	
Severe (hospitalizations)	0.12 (unadjusted)	0.14 (unadjusted)	0.07	0.10	0.06	0.07	0.09
Rate ratio (95% CI)	Not stated		BDP/FF/G vs tiotropium: 0.68 (0.50–0.94); P=0.0174 BDP/FF/G vs BDP/FF + tiotropium: 1.18 (0.77–1.80); P=0.45			0.787 (0.551–1.125); P=0.189	
Predose FEV ₁ change from baseline, L							
Week 26	0.082	0.001	Not stated	Not stated	Not stated	Not stated	Not stated
Mean difference (95% CI)	0.081 (0.052–0.109); P<0.001 ^c		BDP/FF/G vs tiotropium: P<0.001 BDP/FF/G vs BDP/FF + tiotropium: P=NS			0.020; P=NS	
Week 52	0.071	0.008	0.082	0.021	0.085	Not stated	Not stated
Mean difference (95% CI)	0.063 (0.032–0.094); P<0.001		BDP/FF/G vs tiotropium: 0.061 (0.037–0.086); P<0.0001 BDP/FF/G vs BDP/FF + tiotropium: –0.003 (–0.033 to 0.027); P=0.85			0.019; P=NS	
SGRQ total score change from baseline at Week 52	Not stated	Not stated	Not stated	Not stated	Not stated	Not stated	Not stated
Mean difference (95% CI)	–1.69 (–3.20 to –0.17); P=0.029		BDP/FF/G vs tiotropium: P<0.05 BDP/FF/G vs BDP/FF + tiotropium: P<0.05 (BDP/FF + tiotropium superior to BDP/FF/G)			–1.64; P<0.01	
Patients with pneumonia adverse event, n (%)	23 (3)	18 (3)	28 (3)	19 (2)	12 (2)	28 (4)	27 (4)
All-cause mortality	2.2%	2.4%	1.9%	2.7%	1.5%	2.1%	2.7%
Hazard ratio (95% CI)	Pooled data BDP/FF/G, BDP/FF and BDP/FF + tiotropium (N=3,745) vs tiotropium and IND/GLY (N=1,844): 0.71 (0.50–1.02); P=0.066 BDP/FF/G (N=2,528) vs tiotropium and IND/GLY (N=1,844): 0.72 (0.49–1.06); P=0.096						


Bảng 3. Tóm tắt các nghiên cứu FULFIL và IMPACT

Treatment groups ^a	FULFIL		IMPACT		
	FLF/VI/UMEC (N=911)	BUD/FF (N=899)	FLF/VI/UMEC (N=4,151)	FLF/VI (N=4,134)	UMEC/VI (N=2,070)
Run-in period	2 weeks; medication unchanged from screening		2 weeks; medication unchanged from screening		
Study duration	24 weeks, with extension to 52 weeks (N=210 and 220 for FLF/UMEC/VI and BUD/FF, respectively)		52 weeks		
Baseline characteristics	All patients had CAT ≥10 and: 1. FEV ₁ <50%, or 2. FEV ₁ ≥50% to <80%, and ≥2 moderate exacerbations or ≥1 severe exacerbation in the past year (Patients were required to be taking daily COPD maintenance therapy for at least 3 months prior to screening)		All patients had CAT ≥10 and: 1. FEV ₁ <50% and ≥1 moderate or severe exacerbation in the past year, or 2. FEV ₁ ≥50% to <80% and ≥2 moderate exacerbations or ≥1 severe exacerbation in the past year (LABA, LAMA or ICS permitted as prior medication, alone or in any combination)		
FEV ₁ % predicted, mean (SD)	45.5 (12.97)	45.1 (13.64)	45.7 (15.0)	45.5 (14.8)	45.4 (14.7)
≥80%	Not stated	Not stated	<1%	<1%	<1%
50% to <80%	Not stated	Not stated	37%	35%	35%
30% to <50%	Not stated	Not stated	47%	49%	49%
<30%	Not stated	Not stated	16%	15%	15%
Exacerbation history, rate (range)	Not stated	Not stated	Not stated	Not stated	Not stated
CAT, mean (SD)	Not stated	Not stated	20.1 (6.1)	20.1 (6.1)	20.2 (6.2)
Results					
Exacerbation rate (adjusted annualized)					
Moderate/severe	0.22	0.34	0.91	1.07	1.21
Rate ratio (95% CI)	0.65 (0.49–0.86); P=0.002 ^b		FLF/UMEC/VI vs FLF/VI: 0.85 (0.80–0.90); P<0.001 FLF/UMEC/VI vs UMEC/VI: 0.75 (0.70–0.81); P<0.001 ^c		
Severe (hospitalizations)	1% (over 24 weeks)	2% (over 24 weeks)	0.13	0.15	0.19
Rate ratio (95% CI)	Not stated		FLF/UMEC/VI vs FLF/VI: 0.87 (0.76–1.01); P=0.06 FLF/UMEC/VI vs UMEC/VI: 0.66 (0.56–0.78); P<0.001		
Predose FEV ₁ change from baseline (L)					
Week 24	0.142	–0.029	Not stated	Not stated	Not stated
Mean difference (95% CI)	0.171 (0.148–0.194); P<0.001 ^d		Not stated		
Week 52	0.126	–0.053	0.094	–0.003	0.040
Mean difference (95% CI)	0.179 (0.131–0.226); P<0.001		FLF/UMEC/VI vs FLF/VI: 0.097 (0.085–0.109); P<0.001 FLF/UMEC/VI vs UMEC/VI: 0.054 (0.039–0.069); P<0.001		
SGRQ total score change from baseline					
Week 24	–6.6	–4.3	Not stated	Not stated	Not stated
Mean difference (95% CI)	–2.2 (–3.5 to –1.0); P<0.001 ^d		Not stated		
Week 52	–4.6	–1.9	–5.5	–3.7	–3.7
Mean difference (95% CI)	–2.7 (–5.5 to 0.2); P=0.065		FLF/UMEC/VI vs FLF/VI: –1.8 (–2.4 to –1.1); P<0.001 FLF/UMEC/VI vs UMEC/VI: –1.8 (–2.6 to –1.0); P<0.001		
Patients with pneumonia adverse event of special interest, n (%)	20 (2.2) (over 24 weeks)	7 (0.8) (over 24 weeks)	317 (8)	292 (7)	97 (5)
Hazard ratio (95% CI)	Not stated		FLF/UMEC/VI vs FLF/VI: 1.02 (0.87–1.19); P=0.85 FLF/UMEC/VI vs UMEC/VI: 1.53 (1.22–1.92); P<0.001		
All-cause mortality	Six on-treatment deaths in each arm; annualized data not reported		1.20%	1.19%	1.88%
Hazard ratio (95% CI)	Not stated		FLF/UMEC/VI vs FLF/VI: 0.945 (0.637–1.402); P=0.780 FLF/UMEC/VI vs UMEC/VI: 0.579 (0.381–0.881); P=0.011		



Nguy cơ viêm phổi ghi nhận trong nghiên cứu FULFIL của nhóm điều trị FLF/UMEC/VI cao hơn so với nhóm điều trị BUD/FF, lần lượt là 2,2% và 0,8%. Trong IMPACT, bệnh nhân được điều trị FLF/UMEC/VI có tỷ lệ mắc viêm phổi 8% cao hơn so với nhóm điều trị UMEC/VI (5%, $p < 0,001$), tương đương nhóm điều trị FLF/VI (7%, $p = 0,85$).

Ngược lại với những ghi nhận đó, nghiên cứu WISDOM cho thấy không có sự gia tăng tỷ lệ viêm phổi ở nhóm duy trì ICS (Tiotropium + FLP/SAL) so với nhóm “cai” ICS (Tiotropium + SAL) với tỷ lệ lần lượt là 5,8% và 5,5 % [12]. Tương tự trong nghiên cứu SUNSET: tỷ lệ viêm phổi lần lượt là 1,7% ở nhóm duy trì Tiotropium + FLP/SAL so với 1,1% ở nhóm “cai” ICS (IND/GLY) [13].

Chưa có những kết quả ghi nhận về nguy cơ mắc các bệnh nhiễm trùng khác ngoài viêm phổi trên các bệnh nhân BPTNMT có điều trị ICS.

Những kết quả trên gợi ý rằng các đặc điểm về hoạt chất dược lý, kích thước hạt, liều lượng của ICS có thể là yếu tố ảnh hưởng tới biến cố viêm phổi trên nhóm bệnh nhân BPTNMT được điều trị liệu pháp có chứa ICS. Tuy vậy đây vẫn là vấn đề cần được nghiên cứu thêm để có những bằng chứng rõ ràng hơn. Do đó, trong thực hành lâm sàng, thầy thuốc cần cân nhắc cụ thể, chi tiết về chỉ định ICS, cân nhắc “liệu pháp xuống thang” ICS nếu bệnh nhân có những biến cố rõ về tác dụng không mong muốn hoặc có viêm phổi, ngược lại cần duy trì nếu đánh giá việc ngừng/cắt ICS có thể gia tăng tiến triển đợt cấp. Các lưu đồ về sự chuyển tiếp điều trị được cụ thể hoá trong khuyến cáo của GOLD.

3. KẾT LUẬN

Liệu pháp bộ ba ICS/LABA/LAMA đặc biệt bộ ba đóng có thể coi là liệu pháp dược lý mạnh mẽ nhất hiện nay, được chứng minh tính hiệu quả trong cải thiện chức năng hô hấp, tình trạng sức khỏe chung, nguy cơ đợt cấp, cần thiết trong điều trị bệnh phổi tắc nghẽn mạn tính. Trong thực hành lâm sàng, thầy thuốc cần cân nhắc chỉ định cho đối tượng bệnh nhân phù hợp, để tối ưu hoá được tác dụng hiệp đồng đồng thời giảm thiểu tối đa nguy cơ tác dụng không mong muốn của thuốc, nhằm đạt được mục tiêu điều trị kiểm soát triệu chứng, dự phòng biến chứng, nâng cao chất lượng cuộc sống bệnh nhân BPTNMT.

Địa chỉ tác giả liên hệ: khanhnhu106@gmail.com

Ngày nhận: 22/10/2025

Ngày chấp nhận: 14/11/2025

Phản biện: PGS.TS.BS. Tạ Bá Thắng, PGS.TS.BS. Đinh Ngọc Sỹ



Tài liệu tham khảo

1. Johnson M. (2001). Beta2-adrenoceptors: mechanisms of action of beta2 agonists. *Paediatr Respir Rev*, 2(1): 57–62.
2. Donohue J.F., Kerwin E., Sethi S., et al. (2019). Revefenacin, a once-daily, lung-selective, long-acting muscarinic antagonist for nebulized therapy: Safety and tolerability results of a 52-week phase 3 trial in moderate to very severe chronic obstructive pulmonary disease. *Respir Med*, 153: 38–43.
3. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (2025) <https://goldcopd.org/2025-gold-report/>
4. Vestbo J, Papi A, Corradi M, et al. Single inhaler extrafine triple therapy versus long-acting muscarinic antagonist therapy for chronic obstructive pulmonary disease (TRINITY): a double-blind, parallel group, randomised controlled trial. *Lancet*. 2017;389(10082):1919–1929.
5. Singh D, Papi A, Vezzoli S, et al. CHF5993 pMDI (extrafine beclometasone dipropionate:BDP, formoterol fumarate:FF, glycopyrronium bromide:GB) reduces clinically important deteriorations (CID) in COPD: post-hoc analysis of TRILOGY study. *Eur Respir J*. 2017;50(Suppl 61):PA533.
6. Singh D, Fabbri L, Papi A, et al. Extrafine triple therapy reduces exacerbations in GOLD B COPD patients: post-hoc analysis of TRILOGY and TRINITY. *Eur Respir J*. 2017;50(Suppl 61):OA2898.
7. Scuri M, Singh D, Fabbri LM, et al. Risk of pneumonia and exacerbations with single inhaler extrafine triple therapy compared to indacaterol/glycopyrronium: post-hoc analysis of the TRIBUTE study. *Am J Respir Crit Care Med*. 2018;197:A3030.
8. Lipson DA, Barnhart F, Brealey N, et al. Once-daily single-inhaler triple versus dual therapy in patients with COPD. *N Engl J Med*. 2018;378(18):1671–1680. doi: 10.1056/NEJMoa1713901.
9. Lipson DA, Barnacle H, Birk R, et al. FULFIL Trial: once-daily triple therapy for patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 2017;196(4):438–446. doi: 10.1164/rccm.201703-0449OC.
10. Lipson DA, Barnhart F, Brealey N. Reduction in all-cause mortality with single inhaler triple therapy (FF/UMEC/VI) versus dual therapy (FF/VI and UMEC/VI) in symptomatic patients with COPD: prespecified analysis of the Phase III IMPACT Trial. *Am J Respir Crit Care Med*. 2018;197:A1015.
11. Wedzicha JA, Banerji D, Chapman KR, và cộng sự. Indacaterolglycopyrronium so với salmeterol-fluticasone trong điều trị COPD. *N Engl J Med*. 2016;374(23):2222–2234. doi: 10.1056/NEJMoa1516385.
12. Magnussen H, Disse B, Rodriguez-Roisin R, et al. Withdrawal of inhaled glucocorticoids and exacerbations of COPD. *N Engl J Med*. 2014;371(14):1285–1294.
13. Chapman KR, Hurst JR, Frent SM, et al. Long-term triple therapy de-escalation to indacaterol/glycopyrronium in patients with chronic obstructive pulmonary disease (SUNSET): a randomized, double-blind, triple-dummy clinical trial. *Am J Respir Crit Care Med*. 2018;198(3):329–339.