https://trungtamthuoc.com/

TỔNG QUAN

Quản lý các đợt cấp COPD nặng: Bài tổng quan cập nhật

Dịch từ: Management of severe acute exacerbations of COPD: an updated narrative review

Ernesto Crisafulli[1], Enric Barbeta[2], Antonella Ielpo[1] and Antoni Torres[2*]

Người dịch: **BSNT. TRƯƠNG THỊ NHƯ HẢO, TS. BS. CAO THỊ MỸ THÚY**

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

Tổng quan: Bệnh nhân bệnh phổi tắc nghẽn mạn tính (COPD) thường gặp một đợt các triệu chứng hô hấp xấu đi cấp tính cần phải điều trị bổ sung; biến cố này được định nghĩa là đợt cấp COPD (AECOPD). Nhập viện do AECOPD đi cùng với tình trạng sức khỏe suy giảm nhanh chóng với nguy cơ tử vong cao hay các kết cục xấu như cần đặt nội khí quản hoặc nhập đơn vị chăm sóc tích cực (ICU). Các phương pháp điều trị AECOPD nhằm mục đích giảm thiểu tác động tiêu cực của đợt cấp hiện tại và ngăn ngừa các biến cố tiếp theo, như tái phát hay tái nhập viện.

Phần chính: Trong bài tổng quan này, chúng tôi cập nhật bằng chứng khoa học về các phương pháp điều trị, bao gồm điều trị dùng thuốc và không dùng thuốc được sử dụng trong quản lý AECOPD nặng. Chúng tôi đánh giá các phương pháp dùng thuốc gồm thuốc giãn phế quản dạng hít, steroid và kháng sinh và phương pháp không dùng thuốc gồm: oxy, liệu pháp oxy lưu lượng cao bằng ống thông mũi (HFNC), thở máy không xâm lấn (NIMV) và phục hồi chức năng phổi (PR). Chúng tôi cũng xem xét một số nghiên cứu về các loại thuốc không thường dùng được đề xuất cho AECOPD nặng.

Kết luận: Nhiều phương pháp điều trị trong trường hợp AECOPD nặng nhập viện. Các phương pháp như steroid và NIMV (ở bệnh nhân nhập viện do suy hô hấp cấp tăng CO_2 và toan hô hấp) được chứng minh mang lại hiệu quả cao. Liệu pháp oxy dòng cao qua ống thông mũi (HFNC) cần được nghiên cứu sâu hơn. Mặc dù kháng sinh được ưu tiên dành cho bệnh nhân ICU nhưng vẫn chưa đủ bằng chứng về loại thuốc nào là tốt nhất và thời gian điều trị tối ưu trong trường hợp bệnh nhân không nằm ICU. Phục hồi chức năng sớm kết hợp với điều trị tiêu chuẩn được khuyến khích do tính khả thi và an toàn. Hiện tại có rất ít lựa chọn về các loại thuốc mới hay các chỉ định mới của các loại thuốc hiện có.

Từ khóa: COPD, Đợt cấp, Nhập viện, Steroid, Kháng sinh, Oxy, Liệu pháp oxy lưu lượng cao qua ống thông mũi, Thở máy không xâm lấn, Phục hồi chức năng phổi.

Tổng quan

Trong diễn biến tự nhiên của bệnh, bệnh nhân bệnh phổi tắc nghẽn mạn tính (COPD) có thể trải qua tình trạng lâm sàng xấu đi cấp tính được mô tả là đợt cấp COPD (AECOPD) [1]. AECOPD có thể khởi phát do nhiễm virus và khuẩn đường hô hấp [2]; ô nhiễm hay nhiệt độ môi trường cũng có thể làm khởi phát hoặc trầm trọng đợt cấp [2]. AECOPD đặc trưng bởi sự gia tăng hoạt động viêm toàn thân [3], đợt cấp tác động tiêu cực đến tình trạng sức khỏe và kết cục của bệnh nhân [4,5].

https://trungtamthuoc.com/

AECOPD là gì? Các định nghĩa

Trong thời gian qua, sự thiếu đồng nhất về định nghĩa AECOPD dẫn đến nhiều ý kiến gây tranh cãi. Khả năng định nghĩa đợt cấp COPD theo cùng một cách thống nhất có thể ảnh hưởng đến việc ra quyết định, thay đổi các can thiệp điều trị trong các thử nghiệm lâm sàng [6,7]. Vào những năm 80, mặc dù tiêu chí Anthonisen [8] dựa trên các triệu chứng được bệnh nhân lượng giá về AECOPD (tăng khó thở, đờm mủ và tăng số lượng đờm), sự hiện diện của thay đổi về đặc điểm đờm, cùng với ho và khò khè tăng, có thể xác định là AECOPD cần tiếp cận điều trị kháng sinh đặc hiệu. Từ tiêu chí Anthonisen, nhiều định nghĩa khác nhau được đề xuất, nhưng nhìn chung đa phần dựa trên những thay đổi triệu chứng (khó thở, ho, tính chất đờm) hoặc yêu cầu về nguồn lực y tế (thuốc, nhập viện) hoặc kết hợp cả hai [6,7]. Trong bối cảnh này, ba tài liệu gần đây có được sự đồng thuận của các chuyên gia về quản lý AECOPD, (Sáng kiến toàn cầu về Bệnh phổi tắc nghẽn mạn tính - tài liệu GOLD [1], hướng dẫn của Viện Y tế và Lâm sàng Quốc gia - hướng dẫn NICE [9] và hướng dẫn của Hiệp hội Hô hấp Châu Âu/Hiệp hội Lồng ngực Hoa Kỳ - ERS/ATS [10]) đều mô tả các định nghĩa về AECOPD dựa trên sự khởi phát các triệu chứng và sự cần thiết điều trị bổ sung (Bảng 1). Mặc dù những định nghĩa này hữu ích trong thực hành lâm sàng, nhưng cách tiếp cận này có thể quá thực tế, dẫn đến đơn giản hóa quá mức các cơ chế bệnh sinh liên quan [7]. Gần đây, trong cách tiếp cận toàn diện, các định nghĩa chính xác hơn về AECOPD được xem xét không chỉ bao gồm các biến số lâm sàng [7,11,12]; cách tiếp cận này mang đến tính chính xác hơn trong chẩn đoán phân biệt với các bệnh lý khác của đường hô hấp.

Bảng 1. Định nghĩa AECOPD theo tài liệu GOLD, hướng dẫn NICE và hướng dẫn ERS/ATS

Tài liệu GOLD	Các triệu chứng hô hấp xấu đi cấp tính dẫn đến điều trị bổ sung.
Hướng dẫn của NICE	Tình trạng các triệu chứng của bệnh nhân trở nên trầm trọng hơn so với trạng thái ổn định thông thường hằng ngày và khởi phát cấp tính. Các triệu chứng thường được báo cáo là khó thở tăng, ho, thay đổi số lượng và màu sắc đờm. Sự thay đổi các triệu chứng này đòi hỏi phải thay đổi điều trị.
Hướng dẫn ERS/ATS	Đợt tăng các triệu chứng hô hấp, đặc biệt là khó thở, ho, tăng tiết đờm và đờm mủ.

Khi nào là AECOPD nặng và cần nhập viện

Mặc dù mức độ nặng AECOPD được phân loại dựa trên việc sử dụng thuốc [1], trong đợt cấp nặng cần nhập viện, việc nhận biết sớm tình trạng suy hô hấp cấp tính (ARF: acute respiratory failure), không đe dọa hoặc đe dọa tính mạng [1,13] (Bảng 2), rất quan trọng bởi từ đó cho phép lựa chọn phương pháp điều trị phù hợp. Bảng 3 trình bày các biến tiềm năng xác định khi nào bệnh nhân đợt cấp nặng cần nhập viện tại khoa Nội, khoa Hô hấp hay đơn vị chăm sóc tích cực (ICU) [1].

https://trungtamthuoc.com/

Bảng 2. Mức độ nặng AECOPD

Đặc điểm lâm sàng	Nhịp thở (lần/phút)	Sử dụng cơ hô hấp phụ	Thay đổi tri giác	Hỗ trợ oxy qua mặt nạ Venturi cải thiện tình trạng thiếu oxy máu (FiO_2%)	PCO_2	pH
Không suy hô hấp	20-30	Không	Không	28-35	Bình thường	Bình thường
Suy hô hấp cấp (không đe dọa tính mạng)	>30	Có	Không	35-40	Tăng (50-60mmHg)	Bình thường
Suy hô hấp cấp (đe dọa tính mạng)	>30	Có	Có	>40 hoặc không cải thiện	Tăng (>60mmHg)	≤7.25
Được sửa đổi từ tài liệu tham khảo [1,13] Viết tắt: FiO_2: nồng độ oxy trong khí hít vào, $PaCO_2$: áp suất riêng phần CO_2 máu động mạch						

Bảng 3. Các biến tiềm năng phân loại bệnh nhân AECOPD không nhập viện hoặc nhập viện tại khoa nội hoặc khoa hô hấp hoặc đơn vị hồi sức tích cực (ICU)

Các biến	Không nhập viện	Khoa Nội	Khoa Hô hấp hoặc ICU
Thiếu hỗ trợ tại nhà		x	
Đáp ứng tốt với xử trí nội khoa ban đầu	x		
Thất bại với xử trí nội khoa ban đầu		x	
Ít triệu chứng (khó thở khi gắng sức, RR <30 lần/phút, $SatO_2$ >90%, không lú lẫn, không ngủ gà	x		
Các triệu chứng nặng (khó thở khi nghỉ, RR ≥30 lần/phút, $SatO_2$ ≤90%, lú lẫn, ngủ gà)		x	
Các triệu chứng nghiêm trọng (khó thở) đáp ứng kém với điều trị cấp cứu ban đầu			x
Hiện diện của các bệnh lý đồng mắc nghiêm trọng (như suy tim, rối loạn nhịp tim mới xuất hiện…)		x	
Xuất hiện các dấu hiệu thực thể mới (như tím		x	

https://trungtamthuoc.com/

tái, phù ngoại biên)			
Suy hô hấp cấp (không sử dụng cơ hô hấp phụ và không thay đổi tri giác)		x	
Suy hô hấp cấp tính (có sử dụng cơ hô hấp phụ và thay đổi tri giác)			x
Tình trạng thiếu oxy máu dai dẳng hoặc trầm trọng (PO_2 <40mmHg) và/hoặc toan hô hấp (pH >7.25)			x
Cần hỗ trợ IMV			x
Huyết động không ổn định (cần dùng thuốc vận mạch)			x

Tại sao AECOPD nặng quan trọng?

Nhập viện vì AECOPD làm diễn tiến của bệnh càng trầm trọng và suy giảm sức khỏe nhanh chóng, liên quan đến tỷ lệ tử vong cao [5,14,15]. Mặc dù nam giới được xác định là yếu tố nguy cơ của gánh nặng bệnh tật và tử vong cao hơn trong AECOPD [14], tuy nhiên dữ liệu gần đây chỉ ra rằng bệnh nhân COPD nữ thường phải nhập viện thường xuyên hơn và thời gian nằm viện kéo dài [16]. Trong mọi trường hợp, đợt cấp nặng làm tăng khả năng tái nhập viện liên quan COPD [5], với mối liên hệ nhân quả tiềm ẩn giữa các đợt cấp trong quá khứ và tương lai [17]. Điểm này có liên quan đến kiểu hình riêng biệt của COPD, kiểu hình đợt cấp thường xuyên [18], dẫn đến kết cục lâm sàng xấu [19]. Do đó, tiền sử với ít nhất hai đợt cấp nặng có liên quan đến đợt cấp nặng tiếp theo (OR: 6,73; khoảng tin cậy 95% (95%CI) 3,53-12,83) và tăng nguy cơ tử vong (OR 7,63; 95% CI 3,41-17,05) [20]. Các yếu tố liên quan gồm tuổi, chỉ số khối cơ thể thấp, suy tim, đái tháo đường, bệnh tim thiếu máu cục bộ, bệnh lý ác tính, thể tích khí thở ra gắng sức trong giây đầu tiên (FEV_1), liệu pháp oxy dài hạn và áp lực riêng phần của oxy trong máu động mạch (PaO_2) tại thời điểm nhập viện có liên quan mật thiết đến tỷ lệ tử vong dài hạn trong thời gian theo dõi 2 năm [21]. Sự hiện diện đồng thời của hen phế quản được chứng minh có liên quan đến đợt cấp nặng thường xuyên [22]. Nhìn chung đối với một trường hợp AECOPD nặng nhập viện, tỷ lệ tử vong trung bình tại bệnh viện và tỷ lệ tử vong sau 1 năm và 5 năm lần lượt là 6,7% (95% CI 5,7-7,7), 33% (95%CI 25-40)) và 51% (95% CI 38-63) [23]. Các bằng chứng gần đây về kết cục bất lợi ở bệnh nhân AECOPD nhập viện cho thấy mối liên hệ với hạ natri máu [24], hạ albumin máu [25], bệnh tim thiếu máu cục bộ [26], và tổn thương thận cấp [27]. Gần đây, một nghiên cứu tại Anh báo cáo các bệnh nhân có giãn động mạch phổi, được xác định bằng tỷ lệ động mạch phổi và động mạch chủ (PA/A) >1 trên CT scan ngực, tăng nồng độ troponin (>0,01 ng/mL), làm tăng nguy cơ ARF, nhập ICU hay tử vong tại bệnh viện tăng lên so với bệnh nhân không có hai yếu tố trên [28].

Tại sao việc điều trị đợt cấp nặng đóng vai trò quan trọng?

https://trungtamthuoc.com/

Các điều trị trong đợt cấp nhằm giảm đến mức thấp nhất tác động tiêu cực của đợt cấp hiện tại và ngăn ngừa các biến cố tiếp theo [1], như tái phát [29] và giảm tỷ lệ tái nhập viện sớm [30] trong vòng 30 ngày sau xuất viện đối với các trường hợp nhập viện. Mặc dù có nhiều yếu tố dự đoán tái nhập viện sớm [31-33], tuy nhiên có đến 18% bệnh nhân AECOPD tái nhập viện là do một biến cố nghiêm trọng mới [34] và có liên quan đến gia tăng nguy cơ tử vong trong quá trình theo dõi dài hạn [34]. Vì lí do này, tái nhập viện sớm nên được xem xét là một chỉ dấu về mức độ nặng của bệnh với tiên lượng xấu hơn [35]. Mặc dù việc điều trị ban đầu có thể là yếu tố dự báo hữu ích cho kết cục lâm sàng sau đó [36], nhưng thất bại điều trị xảy ra từ 14% [37] đến 18% [38] và có thể được dự báo bằng đo lường tình trạng sức khỏe hàng ngày (bằng Bảng câu hỏi lâm sàng COPD-CCQ: clinical COPD Questionnare) [38]; sự gia tăng tình trạng viêm tại thời điểm nhập viện (protein phản ứng C [CRP] + 1mg/dL OR: 1,07; 95%CI 1,01-1,13) và việc sử dụng penicillin hoặc cephalosporin (OR 5,63; 95%CI 1,26-25,07) có liên quan độc lập với việc gia tăng nguy cơ thất bại điều trị, trong khi triệu chứng ho khi nhập viện (OR 0,20; 95%CI 0,05-0,75) có liên quan với nguy cơ thấp hơn [37].

Trong bài này, dựa trên tìm kiếm trên Medline được hoàn thành vào tháng 5 năm 2018, chúng tôi cập nhật bằng chứng khoa học về các điều trị dùng thuốc và không dùng thuốc được sử dụng để quản lý AECOPD nặng. Đối với phương pháp dùng thuốc, chúng tôi đã chia bằng chứng theo các nhóm thuốc (thuốc giãn phế quản dạng hít, steroid và kháng sinh). Các phương pháp điều trị không dùng thuốc bao gồm sử dụng oxy, oxy dòng cao qua ống thông mũi (HFNC), liệu pháp oxy, thở máy không xâm lấn (NIMV) và phục hồi chức năng phổi (PR). Cuối cùng, chúng tôi nhắc đến một số nghiên cứu liên quan đến các loại thuốc không thường dùng được đề xuất cho AECOPD nặng.

Thuốc giãn phế quản

Mặc dù, chủ vận β2 tác dụng ngắn (SABA: short-acting β_2 agonists) có hoặc không kết hợp với thuốc kháng cholinergic tác dụng ngắn được khuyến cáo là thuốc giãn phế quản ban đầu để điều trị AECOPD, nhưng loại thuốc này không có được bằng chứng chất lượng cao từ các thử nghiệm ngẫu nhiên có đối chứng [1]. Việc sử dụng các loại thuốc này phù hợp với mô hình điều trị gần đây dành cho bệnh nhân nhập viện [39] trong đó chỉ có 5% bệnh nhân không nhận được SABA, trong khi 72% nhận được đơn trị liệu SABA và 46% nhận được SABA kết hợp thuốc kháng cholinergic tác dụng ngắn [39].

Một phân tích tổng hợp tại Canada thực hiện trên bệnh nhân COPD có tắc nghẽn luồng khí cấp tính cho thấy không có sự khác biệt về hiệu quả của việc phân phối thuốc giãn phế quản bằng bình xịt định liều (MDI) hoặc máy phun khí dung dựa trên các đo lường khách quan [40]. Tương tự, gần đây Cochrane so sánh hiệu quả của máy phun khí dung với bình xịt định liều (pMDI) kèm buồng đệm hoặc ống hít bột khô (DPI) [41] cũng không tìm thấy sự khác biệt về sự thay đổi của FEV_1 sau 1 giờ dùng thuốc giữa máy phun khí dung so với pMDI kèm buồng đệm, mặc dù có xu hướng cải thiện FEV_1 nhiều hơn khi điều trị bằng máy phun khí dung [41]. Không có dữ liệu với chất lượng đủ tốt nào được công bố so sánh máy phun khí dung với DPI [41]. Tóm lại, những hạn

https://trungtamthuoc.com/

chế do dữ liệu khó tổng hợp và chất lượng thấp dẫn đến không cho phép các tác giả cung cấp bằng chứng ủng hộ một phương thức phân phối thuốc nào vượt trội hơn phương thức khác [41].

Nhìn chung, các thiết bị buồng đệm được khuyến cáo sử dụng để cung cấp thuốc giãn phế quản cùng với bình xịt định liều (pMDI) [1]. Một nghiên cứu đánh giá lưu lượng hít vào cần thiết khi sử dụng các loại ống hít bột khô (DPI) khác nhau trên bệnh nhân AECOPD nhập viện chứng minh khả năng sử dụng các ống hít này [42]. Khi nhập viện, trung vị (khoảng tứ phân vị) của lưu lượng hít vào (L/phút) khi sử dụng các thiết bị mô phỏng thích hợp và tỷ lệ phần trăm bệnh nhân (%) đạt được lưu lượng hít vào cần thiết tối thiểu là 30 L/phút cho mỗi thiết bị hít bột khô (DPI) lần lượt là 40 L/phút (30- 50) (91%), 50 L/phút (40-60) (95%), 60 L/phút (50-87,5) (100%) và 30 L/phút (20-40) (82%) tương ứng cho Turbuhaler®, Diskus®, Aerolizer® và Handihaler® [42]. Điều này mở ra khả năng sử dụng các thuốc chủ vận β_2 tác dụng kéo dài (LABA) để điều trị AECOPD [43]. Một nghiên cứu [44] được thực hiện trên bệnh nhân AECOPD có tình trạng khó thở từ nhẹ đến trung bình đã chứng minh điều trị sớm bằng cách tăng gấp đôi liều kết hợp LABA (Salmeterol) với corticosteroid dạng hít (ICS, Fluticasone Propionate) trong 10 ngày mang lại hiệu quả tránh yêu cầu cần dùng prednisone trong vòng 30 ngày kể từ khi khởi phát. Một thử nghiệm đơn trung tâm, mở nhãn, ngẫu nhiên, chéo và mù đơn trên 12 bệnh nhân AECOPD nhập viện, nghiên cứu đã khám phá hiệu quả cấp tính của indacaterol cho thấy sự gia tăng trung bình FEV_1 và dung tích sống gắng sức (FVC) đáng kể, tăng cao nhất ở liều 300mg; tuy nhiên, các đợt giảm độ bão hòa oxy thoáng qua đã được quan sát thấy ở một số bệnh nhân có PaO_2 trung bình (-5,9mmHg [95% CI -1,4 đến - 10,4] và -6,2mmHg [95%CI -2,7 đến - 9,8] trong đỉnh trung bình của PaO_2 trong 6 giờ ở nhóm điều trị lần lượt bằng indacaterol 150mg và indacaterol 300mg) [45]. Kết quả tương tự quan sát được khi dùng indacaterol trong 5 ngày ở khoa cấp cứu so với salbutamol [46].

Thông điệp chính

Việc sử dụng rộng rãi SABA và thuốc kháng cholinergic tác dụng ngắn trong AECOPD là thực hành điều trị phổ biến, mặc dù cho đến nay vẫn chưa có bằng chứng vững chắc. Cũng chưa có nhiều dữ liệu về phương thức phân phối thuốc giãn phế quản nào là tốt hơn. Việc sử dụng LABA trong AECOPD mặc dù hạn chế nhưng có thể được sử dụng trong liệu pháp duy trì sau xuất viện.

Kì vọng hay nghiên cứu lâm sàng trong tương lai

Hiện tại chưa có dữ liệu chất lượng về sử dụng thuốc đối kháng muscarinic tác dụng kéo dài (LAMA) trong AECOPD nặng. Trong kỷ nguyên của giãn phế quản kép trong điều trị COPD [47], điều này thể hiện một kỳ vọng lớn chưa được đáp ứng và cần được nghiên cứu thêm.

Steroid

Có nhiều bằng chứng mạnh mẽ ủng hộ việc sử dụng steroid toàn thân trong AECOPD nặng [10]. Điều này được báo cáo trong các khuyến cáo đồng thuận gần đây của Hiệp hội Hô hấp Châu Âu/Hiệp hội Lồng ngực Hoa Kỳ [10].

https://trungtamthuoc.com/

Nhiều nghiên cứu chứng minh sử dụng steroid toàn thân giúp cải thiện kết cục người bệnh, gồm: thời gian nằm viện [48, 49], tình trạng oxy hóa máu [48, 49], FEV_1 [48-50], triệu chứng khó thở [50], nguy cơ tái phát [50] và tỷ lệ thất bại điều trị [49, 51]. Prednisone/prednisolone đường tiêm tĩnh mạch hay đường uống được ưu tiên sử dụng [48, 50, 52-54]. Hiệu quả của prednisolone đường uống là tương đương so với tiêm tĩnh mạch [53]. Thời gian điều trị ngắn được ưu tiên hơn so với thời gian dài [52, 55]. Nhiều nghiên cứu thực hiện trên bệnh nhân AECOPD nhập viện nhưng chưa thực hiện trên bệnh nhân ICU [48-50], trong khi có một số nghiên cứu thực hiện trên bệnh nhân nặng [51, 56].

Năm 1999, hai nghiên cứu [48, 49] thực hiện trên các bệnh nhân không có ARF so sánh hiệu quả của prednisolone đường uống (30mg trong 14 ngày) [48] và methylprednisolone tiêm tĩnh mạch (500mg trong 3 ngày, sau đó là prednisone đường uống 60mg trong 4 ngày với liều điều chỉnh trong vòng 8 hoặc 2 tuần, tùy theo nhóm nghiên cứu) và nhóm chứng giả dược [49] chứng minh hiệu quả trong việc cải thiện FEV_1 và giảm thời gian nằm viện. Lần đầu tiên trong các thử nghiệm, nghiên cứu [49] đã báo cáo mục tiêu chính là đánh giá thất bại điều trị, được định nghĩa qua việc đánh giá các ca tử vong trong bệnh viện do bất kỳ nguyên nhân, cần NIMV hoặc nhập ICU, tái nhập viện và cần tăng cường điều trị. Các tác giả đã chứng minh tỷ lệ biến số thất bại kết hợp thấp hơn ở ngày 30 (23% so với 33%, p = 0,04) và ở ngày 90 (37% so với 48%, p = 0,04) ở bệnh nhân sử dụng steroids so với nhóm dùng giả dược [49]. Cuối cùng, trong ba nhóm nghiên cứu (bệnh nhân nhận steroids trong 8 hoặc 2 tuần và bệnh nhân nhận giả dược) đã chứng minh rằng chế độ steroids dài trong 8 tuần không mang lại hiệu quả rõ rệt về lợi ích lâm sàng so với chế độ điều trị ngắn hạn trong 2 tuần [49].

Để nghiên cứu các kết cục về nguy cơ tái phát sau đợt cấp nặng, Aaron và cộng sự [50] đã tuyển chọn bệnh nhân AECOPD được xuất viện từ khoa cấp cứu và điều trị bằng prednisone đường uống 40mg trong 10 ngày. Các tác giả đã phát hiện tỷ lệ tái phát thấp hơn ở ngày 30 (27% so với 43%, p = 0,05) và thời gian tái phát dài hơn (23 ngày so với 7 ngày, HR 0,56 [95% CI 0,32-0,99], p = 0,04) ở bệnh nhân sử dụng steroids so với nhóm dùng giả dược [50]. Hơn nữa, bệnh nhân được điều trị bằng prednisone đã cho thấy cải thiện về FEV_1 (từ ngày 1 đến ngày 10) và điểm khó thở [50].

Các nghiên cứu thực hiện cụ thể trên những bệnh nhân AECOPD thở máy hoặc nhập ICU gồm thử nghiệm mù đôi, có nhóm chứng giả dược của tác giả Alía và cộng sự tại Tây Ban Nha [51], thực hiện trên 83 bệnh nhân AECOPD nhiễm toan nhận methylprednisolone tiêm tĩnh mạch (từ liều 2mg/kg/ngày trong 3 ngày đến 0,5mg/kg/ngày từ ngày 7 đến ngày 10). Các bệnh nhân trong nhóm steroid cho thấy giảm thời gian thở máy so với nhóm giả dược (trung vị [khoảng tứ phân vị], 3 ngày [2-6] so với 4 ngày [3-7], p = 0,04) [51]; tuy nhiên, khi so sánh bệnh nhân thở máy thông thường (46 bệnh nhân) và NIMV (37 bệnh nhân), việc sử dụng steroids không làm giảm thời gian thở máy so với nhóm dùng giả dược. Tỷ lệ NIMV thấp hơn trong nhóm steroid (0%) so với nhóm dùng giả dược (37%). Một thử nghiệm ngẫu nhiên, có nhóm chứng giả dược, mở nhãn, đánh giá việc sử dụng prednisone đường uống (1mg/kg/ngày trong tối đa 10 ngày) được thực hiện trên 217 bệnh nhân AECOPD có tình trạng toan cần thở máy ban đầu (n = 53) hoặc NIMV (n = 164)

https://trungtamthuoc.com/

lại đem đến kết quả trái ngược [56]. Không có sự khác biệt về các tiêu chí chính (tỷ lệ tử vong tại ICU, được đánh giá ở tất cả các bệnh nhân thở máy và NIMV) hay các tiêu chí phụ (thất bại NIMV, thời gian thở máy, thời gian nằm ICU) [56]. Sự khác biệt về liều steroid sử dụng trong các nghiên cứu [51, 56] và mức độ nặng AECOPD (toan hô hấp và tăng CO_2 máu nghiêm trọng hơn [56]) là lời giải thích cho các khác biệt vừa nêu.

Liên quan đến đường dùng steroid (đường tiêm hay đường uống), một nghiên cứu đã chứng minh prednisolone đường uống (60mg trong 5 ngày) không thua kém so với đường tiêm tĩnh mạch [53], không có sự khác biệt về thất bại điều trị ở giai đoạn sớm (trong vòng 2 tuần) hoặc sau 90 ngày. Thời gian nằm viện tương đương giữa nhóm dùng đường uống (11,2 ngày) và nhóm đường tiêm tĩnh mạch (11,9 ngày) [53]. Ngoài ra, một nghiên cứu khác [57] so sánh bệnh nhân AECOPD dùng liều thấp đường uống steroid (methylprednisolone 32mg/ngày trong 7 ngày) so với liều cao của steroid tiêm tĩnh mạch (methylprednisolone 1mg/kg/ngày trong 4 ngày và 0,5mg/kg/ngày trong 3 ngày) đã cho thấy kết quả tương tự giữa 2 nhóm về chức năng phổi, triệu chứng và tình trạng oxy hóa máu [57]. Cũng tương tự với những phát hiện về liều lượng và đường dùng steroid tối ưu, nghiên cứu đoàn hệ dịch tễ dược học thực hiện tại hơn 400 bệnh viện ở Hoa Kỳ, với gần 80.000 bệnh nhân AECOPD [58] chứng minh rằng nguy cơ thất bại điều trị (khởi đầu thông khí cơ học, tử vong tại bệnh viện hoặc tái nhập viện do AECOPD trong vòng 30 ngày sau khi xuất viện) ở những bệnh nhân được điều trị bằng liều thấp steroid đường uống không thấp hơn so với nhóm được điều trị bằng liều cao đường tĩnh mạch [58]. Về liều lượng steroid tối ưu ở bệnh nhân AECOPD điều trị tại ICU, nghiên cứu đoàn hệ dịch tễ dược học [59] thực hiện tại 473 bệnh viện với hơn 17.000 bệnh nhân kiểm tra tính hiệu quả và an toàn của liều thấp steoid (methylprednisolone ≤240mg/ngày) so với liều cao hơn (methylprednisolone >240mg/ngày) [59]. Các tác giả nhận thấy bệnh nhân sử dụng liều steroid thấp hơn có tỷ lệ tử vong tại bệnh viện tương tự so với liều steroid cao hơn (OR 0,85; 95%CI 0,71-1,01; p = 0,06). Tuy nhiên, liều steroid thấp hơn có liên quan đến giảm thời gian nằm viện và thời gian nằm ICU, chi phí điều trị, thời gian thở máy, nhu cầu điều trị insulin và nhiễm nấm [59].

Dựa quan điểm cho rằng sử dụng corticosteroid toàn thân thời gian dài liên quan đến các tác dụng phụ như loãng xương, tăng đường huyết và yếu cơ. Thử nghiệm REDUCE (Reduction in the Use of Corticosteroids in Exacerbated COPD) công bố năm 2013 bởi Leuppi và cộng sự [52], xác định liều lượng tối ưu (prednisone 40mg mỗi ngày) và thời gian điều trị (5 ngày) đối với bệnh nhân AECOPD nhập viện. Trên thực tế, điều trị ngắn hạn trong 5 ngày không thua kém so với điều trị thông thường (14 ngày). Tỷ lệ bệnh nhân có đợt cấp mới (trung vị 180 ngày theo dõi) thấp hơn so với điều trị thông thường (36% so với 37%,p = 0,006 và 37% so với 38%,p = 0,005, tương ứng với phân tích intention-to-treat (phân tích theo dự định điều trị) và per-protocol (phân tích theo quy trình)). Tương tự, thời gian nằm viện ngắn hơn (trung vị 8 ngày [IQR 5-11] so với 9 ngày [IQR 6-14]; p = 0,04) và liều prednisone tích lũy (chênh lệch trung bình -414mg; p <0,001) thấp hơn trong nhóm điều trị ngắn hạn so với nhóm điều trị thông thường [52]. Bài tổng quan của Cochrane cập nhật năm 2018 [55], nghiên cứu các trường hợp AECOPD nặng cho thấy bệnh nhân sử dụng steroid đường uống trong 5 ngày ít gặp kết cục lâm sàng xấu hơn so với sử dụng thời gian dài (10 đến 14 ngày) [55]. Tuy nhiên, bài này [55] loại trừ các nghiên cứu có đối tượng là

https://trungtamthuoc.com/

bệnh nhân cần thông khí hỗ trợ. Một nghiên cứu trước đó thực hiện trên bệnh nhân AECOPD nhập viện nhưng có ARF tiến hành so sánh với cùng một liều methylprednisolone (2mg/kg/ngày) nhưng thời gian điều trị khác nhau (3 hoặc 10 ngày) [60] không cho thấy điều trị ngắn hạn tốt hơn đối với những bệnh nhân này. Trái lại, mặc dù cả hai nhóm nghiên cứu (3 và 10 ngày) đều có cải thiện về oxy hóa máu và FEV_1, và tỷ lệ tái phát sau 6 tháng tương đương nhau, nhưng những cải thiện này rõ rệt hơn trong suốt quá trình 10 ngày sử dụng steroid, cũng như về FVC và khó thở khi gắng sức [60].

Mặc dù corticosteroid hít tại nhà không ảnh hưởng đến đáp ứng viêm sớm và triệu chứng lâm sàng AECOPD nhập viện [61], việc sử dụng các thuốc này trong AECOPD có thể được xem là phương pháp thay thế hợp lý cho steroid toàn thân đối với bệnh nhân nhập viện; tiếp cận này có thể giảm nguy cơ các tác dụng phụ. Một nghiên cứu đa trung tâm, mù đôi, ngẫu nhiên, có đối chứng giả dược trên 199 bệnh nhân AECOPD không có tình trạng toan và không có tăng CO_2 so sánh budesonide phun khí dung (2mg bốn lần/ngày) và steroid uống (prednisolone 60mg/ngày) [62]. Cả hai liệu pháp (budesonide và prednisolone) đều cho thấy cải thiện về FEV_1 sau nghiệm pháp giãn phế quản và sự khác biệt giữa hai nhóm không có ý nghĩa thống kê [62]. Một thử nghiệm khác [63] thực hiện trên bệnh nhân AECOPD không có tắc nghẽn luồng khí nặng và không có ARF (tăng CO_2 máu với $PaCO_2$ >70mmHg được loại trừ) nhằm đánh giá hiệu quả lâm sàng khi so sánh giữa budesonide phun khí dung (2mg ba lần/ngày) và methylprednisolone tĩnh mạch (40mg/ngày). Cả hai nhóm đều cho thấy cải thiện tương tự về triệu chứng, chức năng phổi và khí máu động mạch, mặc dù ở nhóm budesonide ghi nhận tỷ lệ các biến cố bất lợi thấp hơn [63].

Thông điệp chính

Việc sử dụng steroid trong điều trị AECOPD nặng được ủng hộ bởi các bằng chứng đáng tin cậy. Điều này được xác nhận bởi các cải thiện trong nhiều tiêu chí khi nằm viện (triệu chứng, thời gian nằm viện, thất bại điều trị) và sau xuất viện (nguy cơ tái phát). Nên ưu tiên sử dụng đường uống do mang lại hiệu quả tương đương so với đường tiêm tĩnh mạch và hạn chế được các tác dụng phụ hệ thống.

Kì vọng hay nghiên cứu lâm sàng tương lai

Ở bệnh nhân COPD, các cơ chế phân tử và miễn dịch của tình trạng kháng steroid đã được ghi nhận [64]. Việc xác định một nhóm bệnh nhân cụ thể đáp ứng tốt với steroid có thể làm nổi bật một phương pháp tiếp cận điều trị khác trong quản lý AECOPD nặng.

Kháng sinh

Dữ liệu từ các kết quả nuôi cấy đờm cho thấy nhiễm trùng là nguyên nhân phổ biến trong AECOPD [2, 65, 66] có mối tương quan giữa màu sắc đờm và sự hiện diện vi khuẩn gây bệnh [67, 68]. Nhìn chung, màu sắc đờm dự đoán khả năng nuôi cấy dương tính, đờm xanh hoặc vàng

https://trungtamthuoc.com/

có khả năng phát hiện vi sinh vật gây bệnh (tương ứng 59% và 45%), so với dịch trong suốt (18%) và màu rỉ sét (39%) [67]. Ở bệnh nhân AECOPD nặng cần thông khí cơ học, vi sinh vật có khả năng gây bệnh (PPMs: potentially pathogenic microorganisms) và/hoặc kháng thể dương tính hiện diện 72% bệnh nhân [69]. Tác nhân vi khuẩn có nguồn gốc cộng đồng (*Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* và *Moraxella catarrhalis*) chiếm 56% số mẫu dương tính, trong khi các vi khuẩn gram âm (GNEB), *Pseudomonas* và *Stenotrophomonas spp* có tỷ lệ mẫu dương tính 44% [69]. Tuy nhiên sự hiện diện của các tác nhân gây bệnh không thể dự đoán lâm sàng [69]. Tiền sử không hút thuốc lá, ≥2 AECOPD hoặc ≥1 lần nhập viện vì AECOPD trong năm trước và CRP <5mg/dL được chứng minh là các yếu tố độc lập dự đoán sự hiện diện vi khuẩn kháng thuốc (MRCT) (40% mẫu phân lập ở bệnh nhân AECOPD nhập viện) [70], mặc dù bệnh nhân nhiễm vi khuẩn kháng thuốc có thời gian nằm viện lâu hơn, nhưng tỷ lệ tử vong 30 ngày, 1 năm và 3 năm không khác so với vi khuẩn nhạy cảm với điều trị kháng sinh thông thường (MSCT) [70]. Vì thế, kháng sinh được khuyến cáo trong AECOPD có đờm đục và đặc biệt là bệnh nhân rất nặng [67-70].

Gần đây, với mục đích phân biệt giữa quần cư mạn tính và nhiễm khuẩn cấp tính trong AECOPD, nồng độ procalcitonin được đề nghị như một chỉ dấu cho việc điều trị kháng sinh [71, 72]. Cập nhật phân tích tổng hợp Cochrane [73] cho thấy trong nhiễm trùng hô hấp cấp, việc sử dụng procalcitonin hữu ích để khởi động hoặc ngừng kháng sinh; kết quả cũng cho thấy nguy cơ tử vong thấp hơn, giảm tiêu thụ kháng sinh và nguy cơ các tác dụng phụ liên quan đến kháng sinh thấp hơn [73]. Bệnh nhân AECOPD nặng với nồng độ procalcitonin huyết thanh thấp (<0.1 ng/ml), điều trị bằng kháng sinh không mang lại lợi ích khi so sánh với giả dược [74].

Việc sử dụng kháng sinh trong AECOPD mà không có dấu hiệu nhiễm trùng là vấn đề tranh cãi [1]. Khuyến cáo về thời gian điều trị kháng sinh (5 đến 7 ngày) trong AECOPD [1, 75] bắt nguồn từ việc sử dụng Levofloxacin 500mg đạt được thành công về mặt lâm sàng và vi sinh bất kể chế độ điều trị (5 hoặc 7 ngày) [75]. Tuy nhiên, bằng chứng này được thu thập từ bệnh nhân được quản lý tại cộng đồng nói chung hoặc ngoại trú [75] và không phải AECOPD nặng nhập viện. Phân tích Cochrane [76] cho thấy bệnh nhân AECOPD nặng nhập viện, kháng sinh làm giảm thất bại điều trị (RR:0,77, 95%CI:0,65-0,91, chất lượng bằng chứng GRADE (Grading of Recommendations, Assessment, Development and Evaluation): cao nhưng không kéo dài thời gian nằm viện hoặc tử vong do mọi nguyên nhân (mức độ bằng chứng thấp) [76]. Vai trò của kháng sinh rõ ràng hơn ở bệnh nhân nhập ICU [76], mặc dù chỉ ghi nhận trong một nghiên cứu [77]. Kháng sinh làm giảm thất bại điều trị lên đến 4 tuần (RR: 0,19, 95%CI 0,08-0,45, chất lượng bằng chứng: cao), tử vong do mọi nguyên nhân (OR: 0,21, 95%CI:0,06-0,72, chất lượng bằng chứng: cao) và thời gian nằm viện (chênh lệch trung bình -9,60 ngày; 95%CI -12,84 - -6,36 ngày) [76]. Các tác giả kết luận lợi ích kháng sinh tại ICU là rõ ràng [76], trong khi đối với bệnh nhân nội trú các bằng chứng không nhất quán và đa phần từ các nghiên cứu cũ [78-80].

Liên quan đến việc lựa chọn kháng sinh, thử nghiệm ngẫu nhiên, có đối chứng giả dược năm 2010 đánh giá hiệu quả doxycycline (200mg) được thêm vào với corticosteroid toàn thân [81]. Vào ngày điều trị thứ 30, thành công về mặt điều trị (tiêu chí chính là khỏi bệnh hoặc cải thiện các

https://trungtamthuoc.com/

dấu hiệu và/hoặc triệu chứng của AECOPD, không có dấu hiệu hoặc triệu chứng nhiễm trùng) không có ý nghĩa trong phân tích dựa trên dự định điều trị (ITT:intention-to-treat)(OR 1,3; 95%CI 0,8- 2,0;p =0,32) hay phân tích theo quy trình (PP: per-protocol) [81]. Thành công lâm sàng sau 10 ngày (tiêu chí phụ) nghiêng về doxycycline (OR 1,9, 95%CI 1,1-3,2;p =0,03) chỉ trong ITT, nhưng không có trong PP. Sau 10 ngày, doxycycline vượt trội hơn giả dược trong đáp ứng vi sinh, cải thiện CRP huyết thanh và điểm số triệu chứng, đặc biệt là ho và đờm mủ [81].

Nghiên cứu nền tảng về sử dụng kháng sinh trong AECOPD nặng cần thở máy là nghiên cứu ngẫu nhiên, có đối chứng giả dược, mù đôi của Nouira và các cộng sự [77], tác giả đánh giá tác dụng ofloxacin - một loại fluoroquinolone (400mg trong 10 ngày). So với giả dược (n = 46), bệnh nhân sử dụng ofloxacin (n = 47) có sự cải thiện các tiêu chí chính, đặc biệt là tỷ lệ tử vong tại ICU (4% so với 17%, p = 0.05), tử vong tại bệnh viện (4% so với 22%, p = 0.01), cần thêm liệu trình kháng sinh (6% so với 35%, p = 0.0006), và các biến cố kết hợp (11% so với 57%, p <0.0001) [77]. Kết quả tương tự đối với các tiêu chí phụ, ofloxacin vượt trội so với giả dược về số ngày thở máy (trung bình 6.4 ngày ±3.1 so với 10.6 ngày ±5.1, p = 0.04), thời gian nằm tại ICU (trung bình 9.4 ngày ±5.2 so với 14.5 ngày ±6.0, p = 0.02), và thời gian nằm viện (trung bình 14.9 ngày ±7.4 so với 24.5 ngày ±8.5, p = 0.01) [77]. Các tác giả này cũng đã đánh giá kết hợp trimethoprim và sulfamethoxazole (160/800mg hai lần mỗi ngày trong 10 ngày) so với ciprofloxacin (750mg hai lần mỗi ngày trong 10 ngày) trong một thử nghiệm ngẫu nhiên, mù đôi trên cùng đối tượng nghiên cứu như trên (n = 170) [82]. Số trường hợp tử vong tại bệnh viện hoặc ICU, cần thêm liệu trình kháng sinh và các biến cố kết hợp (được coi là tiêu chí chính) là tương tự nhau giữa các nhóm, các tiêu chí phụ gồm số ngày thở máy, thời gian nằm viện hoặc ICU và khoảng thời gian không có đợt cấp [82]. Các tác giả kết luận hiệu quả của trimethoprim-sulfamethoxazole tương tự như ciprofloxacin [82].

Thông điệp chính

Kháng sinh được khuyến cáo sử dụng trong trường hợp AECOPD có đờm mủ, mặc dù vai trò của điều trị này trong AECOPD nhập viện vẫn còn gây tranh cãi và chưa hoàn toàn rõ ràng. Ở những bệnh nhân nhập ICU, kháng sinh mang lại lợi ích vượt trội. Nồng độ procalcitonin có giá trị tốt hơn để xác định nhóm bệnh nhân cần điều trị kháng sinh.

Kỳ vọng và nghiên cứu tương lai

Mặc dù hướng dẫn của GOLD khuyến nghị điều trị kháng sinh trong 5 đến 7 ngày [1], tuy nhiên chưa có bằng chứng thuyết phục về việc lựa chọn kháng sinh và thời gian điều trị.

Oxy liệu pháp, oxy lưu lượng cao qua ống thông mũi (HFNC) và thở máy không xâm lấn (NIMV)

Việc sử dụng thường quy điều trị oxy đã điều chỉnh liều lượng được khuyến nghị trong điều trị AECOPD nhập viện, do nguy cơ tử vong thấp hơn và ít khả năng nhiễm toan hô hấp hoặc tăng

https://trungtamthuoc.com/

CO_2 so với những bệnh nhân nhận được oxy lưu lượng cao [83]. Khí máu cần được theo dõi để đảm bảo mức oxy hóa máu tốt nhất mà không giữ lại carbon dioxide và/hoặc tình trạng toan trầm trọng hơn; PaO_2 nên được duy trì ở mức 7.3-10 kPa (SaO_2 85-92%) để tránh nguy cơ thiếu oxy máu và toan hóa [84]. Một thiết bị mới phát triển gần đây ($FreeO_2$) tự động điều chỉnh lưu lượng oxy dựa trên nhu cầu người bệnh, nhằm hạn chế tình trạng thừa và thiếu oxy ở bệnh nhân AECOPD nhập viện [85]. So với việc điều chỉnh oxy thủ công, thiết bị này cải thiện tỷ lệ thời gian đạt mục tiêu SaO_2 (cao hơn đáng kể với FreeO2) và giảm thời gian thiếu và thừa oxy nghiêm trọng; thời gian nằm viện thấp hơn ở bệnh nhân sử dụng $FreeO_2$ [85].

HFNC là liệu pháp điều trị mới và tiện lợi, có khả năng cung cấp lượng oxy trong khí hít vào (FiO_2) cao, tạo ra mức áp lực dương thấp và loại bỏ khoảng chết vùng hầu họng [86-89]. Tác dụng của HFNC gồm tăng thể tích phổi cuối kỳ thở ra, cải thiện oxy hóa máu và kiểu thở, giảm công hô hấp [86-89]. Đây được xem là lựa chọn thay thế dành cho bệnh nhân suy hô hấp cấp thiếu oxy nặng [86]. Một tổng quan hệ thống kèm phân tích tổng hợp gần đây khi so sánh HFNC với liệu pháp oxy thông thường và NIM, HFNC không cho thấy làm giảm đáng kể tỷ lệ đặt nội khí quản và tỷ lệ tử vong [90]. Tương tự, phân tích của Cochrane [91], do hạn chế về mặt dữ liệu, không thể chứng minh liệu HFNC có là phương thức hỗ trợ hô hấp hiệu quả cho bệnh nhân ICU người lớn hay không. Ngoài ra, các sai lệch giữa các ngiên cứu gồm sự khác biệt về nhóm bệnh nhân và sự không đồng nhất về mặt thống kê cao đối với một số kết quả, dẫn đến kết quả không chắc chắn [91].

Gần đây, vai trò của HFNC ở bệnh nhân tăng CO2 máu ổn định được chứng minh là an toàn [92, 93]. HFNC làm giảm mức độ tăng CO2 máu phụ thuộc vào lưu lượng; điều này có khả năng đạt được thông qua làm sạch đường hô hấp và giảm khoảng chết chức năng [93].

Trong thử nghiệm ngẫu nhiên, đơn trung tâm, có đối chứng trên 24 bệnh nhân AECOPD nhập viện, đánh giá tác động ngắn hạn của HFNC lên mức $PaCO_2$ [94]. Cả hai can thiệp (HFNC với lưu lượng 35 l/phút và oxy tiêu chuẩn được cung cấp qua ống thông mũi) đều được áp dụng trong 30 phút, với oxy được điều chỉnh để duy trì độ bão hòa oxy cơ bản và có 15 phút làm sạch giữa các can thiệp. Sự khác biệt về áp suất CO2 qua da (PtCO2) ở 30 phút (tiêu chí chính) thấp hơn khi sử dụng HFNC so với oxy tiêu chuẩn (-1,4mmHg; 95%CI -2,2 đến -0,6; p = 0,001). Tuy nhiên, ở 30 phút, không có sự khác biệt giữa các nhóm về SaO_2 và tần số thở [94].

Gần đây, thử nghiệm quan sát tiến cứu 88 trường hợp AECOPD nặng có ARF tăng CO2 mức độ trung bình, hiệu quả lâm sàng của HFNC so với NIMV [95], kết quả không chứng minh được bất kỳ tác động đáng kể nào. Tỷ lệ đặt nội khí quản và tỷ lệ tử vong sau 30 ngày tương tự nhau giữa hai nhóm, cũng như pH, PaO_2 và $PaCO_2$ sau 6 và 24 giờ [95]. Tuy nhiên, nghiên cứu này báo cáo các hạn chế về phương pháp, sai lệch tự nhiên và kỹ thuật (cài đặt NIMV) có thể được giải thích do các mức độ điều trị khác nhau [96].

https://trungtamthuoc.com/

Ở bệnh nhân COPD, mức độ tăng $PaCO_2$ với tình trạng toan hô hấp liên quan kết cục lâm sàng xấu [84,97,98], gồm nguy cơ nhập ICU [84] hay tử vong [84,97,98]. Một số thử nghiệm ngẫu nhiên chứng minh hiệu quả của NIMV (sử dụng hai mức áp lực dương) trong AECOPD so với điều trị tiêu chuẩn [99-103]; vì lý do này, dữ liệu từ Mẫu bệnh nhân nội trú quốc gia của Dự án Chi phí và Sử dụng Dịch vụ Y tế (Healthcare Cost and Utilization Project's Nationwide Inpatient Sample) xác nhận việc sử dụng phương pháp điều trị này đã kéo dài đáng kể thời gian nhập viện vì AECOPD, trong khi nhu cầu đặt nội khí quản và tỷ lệ tử vong tại bệnh viện giảm rõ rệt [104]. Khuyến cáo thực hành lâm sàng chính thức của ERS/ATS về thông khí không xâm nhập đối với suy hô hấp cấp tính [105], khuyến nghị rằng bệnh nhân AECOPD, việc sử dụng NIMV ở bệnh nhân ARF có toan hô hấp cấp hoặc cấp trên nền mạn (pH ≤7.35) khuyến cáo mạnh, mức độ bằng chứng cao, trong khi khuyến cáo có điều kiện, bằng chứng thấp được báo cáo để ngăn ngừa nhiễm toan hô hấp cấp tính ($PaCO_2$ bình thường hoặc tăng nhưng pH bình thường) [105]. Trong bệnh cảnh toan hô hấp, NIMV là quan trọng nhằm tránh đặt nội khí quản và thở máy xâm lấn ở những bệnh nhân nhiễm toan nhẹ đến trung bình và suy hô hấp, nhằm mục đích ngăn ngừa tình trạng xấu đi đến mức cần thông khí xâm lấn [105]. Các tác giả của hướng dẫn ERS/ATS [105] đề nghị xem xét NIMV ở bệnh nhân AECOPD toan hô hấp cấp khi nhập viện, đặc biệt khi pH ≤7,35, $PaCO_2$ >45mmHg và nhịp thở >20-24 nhịp thở/phút mặc dù đã điều trị nội khoa chuẩn [105]. Các tác giả gợi ý không có giới hạn dưới của pH mà tại đó việc áp dụng thử nghiệm NIV là không phù hợp, mặc dù cần theo dõi chặt chẽ ở các bệnh nhân có pH thấp hơn do nguy cơ thất bại cao và cần can thiệp nội khí quản nhanh chóng [105]. Các tổng quan Cochrane trước [106] và gần đây [107] xác nhận hiệu quả của NIMV đối với các biến cố bất lợi nghiêm trọng như cần đặt nội khí quản và tỉ lệ tử vong, và lợi ích tương tự đối với các bệnh nhân toan nhẹ (pH 7,30 - 7,35) so với toan nặng (pH <7,30), và khi NIMV được áp dụng trong ICU hay trong bối cảnh khoa Nội [107].

Nghiên cứu nền tảng về NIMV trong AECOPD nhập viện thực hiện bởi Brochard và cộng sự [99]. Nghiên cứu so sánh hiệu quả NIMV phối hợp với điều trị chuẩn (oxy đến lưu lượng tối đa là 5 L/m qua gọng mũi, để đạt được độ bão hòa oxy máu động mạch trên 90%, kháng sinh, thuốc giãn phế quản và corticosteroid hoặc/và aminophylline) so với điều trị chuẩn ở bệnh nhân nhập ICU, các tác giả đã chứng minh giảm nhu cầu đặt nội khí quản (26% so với 74%,p <0,001 tương ứng NIMV và liệu pháp tiêu chuẩn). Hơn nữa, tỷ lệ phần trăm các biến chứng không hiện diện lúc nhập viện (như viêm phổi, chấn thương khí áp, xuất huyết tiêu hóa, suy thận, biến cố thần kinh và tắc mạch phổi) (16% so với 48%,p = 0,001), thời gian nằm viện trung bình (23 ± 17 ngày so với 35 ± 33, p =0,005) và tỷ lệ tử vong (9,3% so với 28,5%, p = 0,02) ở nhóm NIMV thấp hơn so với điều trị chuẩn [99]. Kết quả tương tự cũng được chứng minh trong các thử nghiệm khác, gồm ở các bệnh nhân nhập viện khoa hô hấp [102,108], hoặc bệnh nhân có các nguyên nhân ARF khác ngoài COPD (bệnh lý phổi không liên quan COPD, bệnh lý thần kinh cơ và tình trạng sau rút ống nội khí quản) [103]. NIMV cũng ghi nhận cải thiện triệu chứng khó thở [109,110]. Cuối cùng, bệnh nhân AECOPD nhận được điều trị NIMV cho khả năng sống sót dài hạn tốt hơn [111].

Để đánh giá tính hiệu quả về chi phí của NIMV, một phân tích về chi phí gia tăng trên mỗi ca tử vong tại bệnh viện được thực hiện trên 236 bệnh nhân có tình trạng toan hô hấp nhẹ đến trung bình (pH 7,25-7,35) do AECOPD nặng và nhập viện tại 14 khoa Nội ở Vương quốc Anh [112].

https://trungtamthuoc.com/

Bệnh nhân nhận được điều trị NIMV giảm chi phí £49,362 (78,741 $; 73,109€), chủ yếu thông qua việc giảm nhập ICU [112]. Tỷ lệ hiệu quả chi phí gia tăng là -£645/tử vong tránh được (CI 95% -£2310 - £386), chứng tỏ rằng NIMV là chiến lược hiệu quả về chi phí [112].

Nhìn chung, NIMV đòi hỏi sử dụng các loại mặt nạ mặt và mặt nạ mũi - đây là yếu tố then chốt quyết định thành công của phương pháp điều trị này [113,114]. Tuy nhiên, nghiên cứu gần đây đã chứng minh, trong giai đoạn suy hô hấp cấp có tăng CO_2, mặt nạ dạng mũ mới (helmet) có thể là giải pháp thay thế hợp lý cho trong việc cải thiện khí máu, đạt được dung nạp tốt [115]. Do đó, việc sử dụng tuần tự mặt nạ và mặt nạ dạng mũ (helmet) giúp giảm tỷ lệ thất bại [116]. Cuối cùng, phương pháp thông khí bằng miệng mở (open mouthpiece method of ventilation), tương tự NIV truyền thống qua mặt nạ mũi, đây là kỹ thuật hữu ích giúp ngăn ngừa sự suy giảm về trao đổi khí ở bệnh nhân AECOPD với tình trạng toan nhẹ đến trung bình [117]. Theo các chiến lược nhằm tối ưu tương tác giữa bệnh nhân và máy thở, việc phân tích dạng sóng lưu lượng và áp suất do máy thở tạo ra có thể hữu ích [118]; thông khí được tối ưu hóa dẫn đến bình thường hóa pH nhanh hơn sau 2 giờ, cải thiện sự dung nạp của bệnh nhân sau 2 giờ và giảm $PaCO_2$ nhiều hơn sau 2 giờ và 6 giờ [118].

Trong số các chiến lược cải thiện hiệu quả NIMV, việc sử dụng hỗn hợp trộn khí helium/oxy (heliox) thay cho hỗn hợp không khí/oxy đã được đề xuất là liệu pháp bổ trợ cho NIMV trong AECOPD nặng. Cơ sở lý luận cho việc sử dụng helium liên quan đến mật độ thấp của nguyên tố này so với không khí. Về mặt sinh lý, 10 bệnh nhân AECOPD, heliox giúp giảm công thở và PCO_2 mà không làm thay đổi đáng kể kiểu thở hay oxy hóa máu [119]. Mặc dù hỗn hợp helium/oxy cải thiện tình trạng toan hô hấp và nhịp thở nhanh hơn không khí/O_2 [120] tuy nhiên một số thử nghiệm gần đây ở bệnh nhân AECOPD tăng CO_2 chưa cho thấy hiệu quả đáng kể của hỗn hợp helium/oxy đối với kết cục lâm sàng, như tỷ lệ thất bại NIMV [120-122] hay tỷ lệ đặt nội khí quản [123].

Các yếu tố dự đoán thất bại sớm với NIMV: mức độ nặng tăng CO_2 máu và tình trạng nhiễm toan khi nhập viện [111,124], trong khi sự cải thiện tình trạng toan hóa và nhịp thở sau 4 giờ sử dụng NIMV có liên quan đến thành công của NIMV. Biểu đồ nguy cơ mô tả xác suất thất bại ở bệnh nhân ARF được điều trị bằng NIMV [125]. Gần đây, việc đánh giá siêu âm sớm về rối loạn chức năng cơ hoành (DD: diaphragmatic dysfunction) trong AECOPD nặng được chứng minh là đáng tin cậy và chính xác trong việc xác định bệnh nhân có nguy cơ cao thất bại NIMV và tiên lượng xấu [126]. Bệnh nhân được chẩn đoán DD khi đánh giá sự thay đổi độ dày cơ hoành (ΔTdi) <20% trong thể tích lưu thông, là yếu tố nguy cơ thất bại NIMV cao hơn so với bệnh nhân không có DD (RR 4,4;P <0,001), và có liên quan chặt chẽ với tỷ lệ tử vong trong bệnh viện và trong 90 ngày cao hơn, thời gian thở máy dài hơn, tỷ lệ mở khí quản cao hơn và thời gian nằm ICU lâu hơn [126]. Độ chính xác để dự đoán thất bại bằng ΔTdi <20% cao hơn giá trị pH nền và sự thay đổi sớm hơn cả pH máu động mạch và PCO_2 khi bắt đầu NIV (diện tích dưới đường cong [AUC] lần lượt là 0,84, 0,51, 0,56 và 0,54;p <0,0001) [126].

Thông điệp chính

https://trungtamthuoc.com/

NIMV được xem là phương pháp điều trị chính cho bệnh nhân ARF tăng CO_2 kèm theo tình trạng toan hô hấp. Mặc dù HFNC có thể làm giảm CO_2 máu, tuy nhiên ứng dụng trong thực hành lâm sàng vẫn còn tranh cãi và chưa rõ ràng do các nghiên cứu còn hạn chế. Hiện tại, việc tiếp cận một cách thận trọng là hợp lý.

Kỳ vọng và nghiên cứu trong tương lai

Bệnh nhân AECOPD có tình trạng toan hô hấp mức độ trung bình (pH từ 7,35 - 7,25), các thử nghiệm ngẫu nhiên có đối chứng so sánh về tiềm năng không thua kém giữa HFNC so với NIMV đang được tiến hành [127,128] nhằm đánh giá hiệu quả sinh lý [128] hay lâm sàng (ngăn ngừa đặt nội khí quản) [127]. Các nghiên cứu tương lai cần làm rõ khi nào HFNC có thể được đề xuất là lựa chọn thay thế hợp lý dành cho bệnh nhân ARF tăng CO_2 máu và khi nào nên chuyển sang NIMV; ví dụ như khi nào đặt nội khí quản cho NIMV, trì hoãn trong điều trị bằng HFNC có thể dẫn đến kết cục xấu ở bệnh nhân AECOPD.

Phục hồi chức năng phổi

Phục hồi chức năng phổi (PR: pulmonary rehabilitation) là phương thức điều trị không dùng thuốc toàn diện dễ dàng áp dụng giúp cải thiện nhiều nhất trong COPD [129]. Khả năng gắng sức và các triệu chứng như khó thở và chất lượng cuộc sống là những tiêu chí chính [129-132]. PR mang lại lợi ích cho bệnh nhân COPD ở các giai đoạn chức năng khác nhau [133] và các kiểu hình khác nhau [134], người già [135], người có ít hoặc nhiều bệnh đồng mắc [136,137], bệnh nhân suy nhược thể chất [138], và thậm chí cả những bệnh nhân suy kiệt rất nặng [139]. Lịch sử cho thấy PR được đề xuất cho bệnh nhân COPD giai đoạn ổn định [129] và ngay sau AECOPD nặng [140], nhưng không được chỉ định trong AECOPD do yếu tố liên quan đến an toàn. Tuy nhiên, bằng chứng gần đây chứng minh tính hiệu quả của chương trình PR đối với bệnh nhân AECOPD nặng nhập viện [141-147].

AECOPD làm giảm hoạt động thể chất của người bệnh [148]. Nhập viện do AECOPD dẫn đến suy nhược thể chất và chức năng [149] kèm theo mất sức mạnh cơ tứ đầu đùi [150], khả năng dung nạp khi gắng sức [151] và tình trạng sức khỏe [152]. Do đó, vai trò của PR trong thời gian nằm viện được chứng minh.

Bằng chứng đầu tiên về PR ở bệnh nhân suy hô hấp cấp được công bố bởi Trooster và cộng sự năm 2010 [141] từ đó, mở ra những tiềm nặng mới cho việc điều trị phục hồi chức năng sớm [153]. Thử nghiệm ngẫu nhiên trên 40 bệnh nhân AECOPD nặng cho thấy chương trình tập luyện sức đề kháng bổ sung là khả thi và an toàn trong thời gian nằm viện và có thể ngăn ngừa tình trạng suy giảm khối cơ [141]. Các bệnh nhân được tập luyện cho thấy sự cải thiện về sức cơ tứ đầu đùi và khả năng đi bộ (được ghi lại bằng 6MWD [nghiệm pháp đi bộ 6 phút]) khi xuất viện; các cải thiện cũng được ghi nhận sau 1 tháng theo dõi [141]. Các nghiên cứu gần đây và tương tự trên bệnh nhân AECOPD nặng nhập viện [142] và những bệnh nhân già yếu [143] cho thấy sự cải thiện về sức mạnh cơ bắp chi dưới [142,143], thăng bằng [143], khả năng gắng sức [142,143],

https://trungtamthuoc.com/

và chất lượng cuộc sống [142]. Các nghiên cứu về kích thích điện thần kinh cơ (NMES: neuromuscular electrical stimulation) cho thấy cải thiện cơ tứ đầu đùi [154,155]. Do đó, tất cả các nghiên cứu được đề xuất cho bệnh nhân AECOPD nặng nhập viện đều cho thấy can thiệp phục hồi chức năng là khả thi và an toàn [142-146,154,155]. Tại thời điểm này, chỉ có một thử nghiệm ngẫu nhiên [156] với mục tiêu giảm tỷ lệ tái nhập viện sau 12 tháng (kết quả thất bại) đã ghi nhận nguy cơ tử vong cao hơn ở nhóm được điều trị (OR 1,74, 95%CI 1,05-2,88,p =0,03) [156]; tuy nhiên, sự khác biệt về tỷ lệ tử vong bắt đầu >5 tháng sau khi hoàn thành can thiệp và không liên quan đến can thiệp phục hồi chức năng sớm [157].

Thông điệp chính

Trong AECOPD nhập viện, chương trình PR sớm được chứng minh là khả thi và an toàn. Tuy nhiên, vẫn còn ít bằng chứng khuyến nghị phương pháp điều trị này dành cho bệnh nhân nhập viện.

Kỳ vọng và nghiên cứu tương lai

Cần có các nghiên cứu tiến cứu để xác định các can thiệp PR mang lại lợi ích lớn nhất.

Tóm tắt các khuyến cáo hay đề xuất mới

Bảng 4. Tóm tắt các khuyến nghị từ tài liệu GOLD, hướng dẫn NICE và hướng dẫn ERS/ATS về các phương pháp điều trị dùng thuốc và không dùng thuốc được sử dụng trong quản lý AECOPD

Điều trị tại bệnh viện AECOPD	Tài liệu GOLD	Hướng dẫn NICE	Hướng dẫn ERS/ATS
Thuốc giãn phế quản	SABA kèm hoặc không kèm kháng cholinergic tác dụng ngắn là thuốc giãn phế quản đầu tay được khuyến cáo. Khuyến cáo bệnh nhân không nên dùng phun khí dung liên tục mà nên sử dụng ống hít định liều MDI. Nên tiếp tục hoặc khởi đầu càng sớm càng tốt dùng thuốc giãn phế quản tác dụng kéo dài.	Tăng liều giãn phế quản tác dụng ngắn. Cả phun khí dung và ống hít cầm tay có thể được sử dụng Bệnh nhân nên chuyển sang ống hít cầm tay ngay khi tình trạng đã ổn định.	Không được báo cáo
Steroid	Prednisone 40mg mỗi ngày trong 5 ngày được khuyến cáo. Điều trị bằng prednisolone đường uống có hiệu quả tương đương với đường tiêm tĩnh mạch.	Prednisolone 30mg đường uống nên được kê đơn trong 7 đến 14 ngày.	Khuyến cáo dùng đường uống (khuyến cáo có điều kiện, chất lượng bằng chứng thấp)

https://trungtamthuoc.com/

Kháng sinh	Nên dùng khi bệnh nhân có: cả ba triệu chứng (tăng khó thở, lượng đờm và đờm có mủ); tăng đờm có mủ; cần thông khí cơ học. Thời gian điều trị 5 đến 7 ngày.	Kháng sinh được sử dụng để điều trị đợt cấp COPD với tiền sử nhiều đờm mủ.	Không được báo cáo ở bệnh nhân AECOPD nhập viện.
Oxy liệu pháp	Nếu cần thiết, nên cung cấp oxy để giữ SaO_2 theo mục tiêu cá thể hóa.	Hỗ trợ oxy điều chỉnh để cải thiện giảm oxy máu, mục tiêu SaO_2 từ 88 đến 92%.	Không được báo cáo
HFNC	Ở bệnh nhân ARF giảm oxy máu, đây là phương pháp thay thế cho liệu pháp oxy tiêu chuẩn hoặc NIMV. Cần có các thử nghiệm đa trung tâm, ngẫu nhiên, được thiết kế tốt để nghiên cứu tác động của HFNC trong ARF thiếu oxy/tăng CO2.	Không được báo cáo	Không được báo cáo
NIMV	Chỉ định ở bệnh nhân có tình trạng toan hô hấp hoặc khó thở nghiêm trọng với các dấu hiệu lâm sàng gợi ý mỏi cơ hô hấp, tăng công thở hoặc giảm oxy máu dai dẳng mặc dù đã hỗ trợ liệu pháp oxy.	Lựa chọn điều trị cho tình trạng giảm thông khí tăng CO_2 máu dai dẳng trong đợt cấp dù điều trị nội khoa tối ưu.	Khuyến cáo cho bệnh nhân suy hô hấp tăng CO_2 cấp hay cấp trên nền mạn (khuyến cáo mạnh, mức độ bằng chứng thấp)
Phục hồi chức năng phổi	Không được báo cáo ở bệnh nhân AECOPD nhập viện	Không được báo cáo ở bệnh nhân AECOPD nhập viện	Khuyến cáo không khởi động trong thời gian nằm viện (khuyến nghị có điều kiện, chất lượng bằng chứng rất thấp)

Tài liệu tham khảo [1, 9, 10]

Chữ viết tắt: SABA: chủ vận β_2 tác dụng ngắn, MDI: bình xịt định liều, HFNC: liệu pháp oxy lưu lượng cao qua ống thông mũi, NIMV: thở máy không xâm lấn, SaO_2 độ bão hòa oxy, ARF: suy hô hấp cấp

Thuốc không thường dùng

https://trungtamthuoc.com/

Một số phương pháp tiếp cận không thường dùng được đề xuất trong quản lý AECOPD nặng [158-160]

Trong một thử nghiệm lâm sàng ngẫu nhiên, mù đôi, đánh giá hiệu quả của furosemide khí dung (40mg) như một liệu pháp bổ trợ cho điều trị chuẩn được thực hiện tại khoa cấp cứu trên 100 bệnh nhân AECOPD [158]. Các chỉ số của nghiên cứu gồm thay đổi triệu chứng khó thở, FEV_1, các thông số khí máu động mạch, huyết áp, tần số thở và nhịp tim lúc nhập viện và lúc 1 giờ. Ở cả hai nhóm (furosemide khí dung và nước muối), tất cả các thông số đều cải thiện sau 1 giờ, mặc dù FEV_1, điểm khó thở, PaO_2, pH, huyết áp, tần số thở, nhịp tim cải thiện đáng kể hơn trong nhóm dùng furosemide. Bệnh nhân có FEV_1 thấp khi nhập viện được hưởng lợi nhiều hơn từ furosemide so với bệnh nhân có FEV_1 nền cao hơn [158].

Một thử nghiệm chéo ngẫu nhiên, mù đôi, đối chứng giả dược [159] tuyển chọn 24 bệnh nhân AECOPD thử nghiệm hiệu quả của magie sulfat (1,5 g tiêm tĩnh mạch trong 20 phút). FEV_1 được đo lường sau 15, 30 và 45 phút dùng magie sulfat hoặc giả dược và sau 1 liều 400 µg salbutamol. Xét về FEV_1 sau 15, 30 và 45 phút không có sự khác biệt giữa các nhóm, trong khi FEV_1 đo sau khi dùng salbutamol cho thấy sự gia tăng đáng kể trong nhóm magie sulfat so với giả dược (+ 0,185 L và + 0,081 L;p = 0,004) [159]. Kết luận, magie sulfat không có tác dụng giãn phế quản ở bệnh nhân AECOPD, mặc dù nó làm tăng cường hiệu quả giãn phế quản của salbutamol [159].

Cuối cùng, thử nghiệm ngẫu nhiên mù đôi, đối chứng giả dược, theo nhóm song song đánh giá hiệu quả của zileuton uống (một chất ức chế 5-lipoxygenase tác động đến leukotrien) ở liều 2400mg mỗi ngày trong 14 ngày [160]. Tiêu chí chính là thời gian nằm viện, trong khi các tiêu chí phụ là thất bại điều trị và các dấu ấn sinh học về sản xuất leukotrien. Kết quả cho thấy không có sự khác biệt về thời gian nằm viện (3.75 ngày so với 3.86 ngày, p = 0.39, tương ứng nhóm zileuton và giả dược) và thất bại trong điều trị (23% so với 27%, p = 0.63 tương ứng nhóm zileuton và giả dược), mặc dù sự suy giảm nồng độ leukotrien trong nước tiểu trong nhóm điều trị zileuton được ghi nhận sau 24 và 72 giờ [160]. Do quá trình tuyển chọn bệnh nhân chậm, nghiên cứu đã bị dừng trước khi đạt được mục tiêu số lượng cỡ mẫu đề ra, đo đó, số lượng mẫu phân tích không đủ để có ý nghĩa.

Kết luận

Có nhiều phương pháp điều trị dành cho bệnh nhân AECOPD nặng nhập viện. Tuy nhiên, một số phương pháp thiếu bằng chứng thuyết phục. Hiện tại, liệu pháp điều trị có bằng chứng đủ mạnh là việc sử dụng steroid và NIMV ở bệnh nhân nhập viện vì suy hô hấp cấp có tăng CO_2 và toan hô hấp. Liệu pháp HFNC cần có thêm bằng chứng để được khuyến nghị. Đối với việc sử dụng kháng sinh, dù đã có nhiều báo cáo về lợi ích vượt trội dành cho bệnh nhân ICU, nhưng chưa đủ bằng chứng về loại kháng sinh nào nên được ưu tiên và thời gian điều trị tối ưu cho bệnh nhân nhập viện. Phục hồi chức năng sớm nếu kết hợp với điều trị chuẩn nên được đề xuất do tính khả thi và an toàn: chúng ta nên áp dụng nguyên tắc “nhiều hơn là tốt hơn”. Hiện nay, chưa có nhiều lựa chọn về các thuốc mới hay các chỉ định mới của các thuốc hiện có.

https://trungtamthuoc.com/

Tài liệu tham khảo

1. Global Strategy for the Diagnosis, Management, and Prevention of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. 2018 Report. Available at https://goldcopd. org/. Accessed 30 July 2018.

2. White AJ, Gompertz S, Stockley RA. Chronic obstructive pulmonary disease. 6: the aetiology of exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. Thorax. 2003;58:73-80.

3. Hurst JR, Donaldson GC, Perera WR, Wilkinson TM, Bilello JA, Hagan GW, et al. Use of plasma biomarkers at exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease. Am J Respir Crit Care Med. 2006;174:867-74.

4. Spencer S, Jones PW. Time course of recovery of health status following an infective exacerbation of chronic bronchitis. Thorax. 2003;58(7):589-93.

5. Suissa S, Dell'Aniello S, Ernst P. Long-term natural history of chronic obstructive pulmonary disease: severe exacerbations and mortality. Thorax. 2012;67(11):957-63.

6. Pauwels R, Calverley P, Buist AS, Rennard S, Fukuchi Y, Stahl E, et al. COPD exacerbations: the importance of a standard definition. Respir Med. 2004; 98(2):99-107.

7. Montes de Oca M, Laucho-Contreras ME. Is It Time to Change the Definition of Acute Exacerbation of Chronic Obstructive Pulmornary Disease? What Do We Need to Add? Med Sci (Basel). 2018;6(2) https://doi.org/10.3390/ medsci6020050.

8. Anthonisen NR, Manfreda J, Warren CP, Hershfield ES, Harding GK, Nelson NA. Antibiotic therapy in exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. Ann Intern Med. 1987;106:196-204.

9. National Institute for Health and Care Excellence. Chronic obstructive pulmonary disease in over 16s: diagnosis and management. 2010. Available at https://www.nice.org.uk/guidance/CG101. Accessed 30 July 2018.

10. Wedzicha JA, Miravitlles M, Hurst JR, Calverley PM, Albert RK, Anzueto A, et al. Management of COPD exacerbations: a European Respiratory Society/ American Thoracic Society guideline. Eur Respir J. 2017;49(3) https://doi.org/ 10.1183/13993003.00791-2016.

11. Noell G, Cosío BG, Faner R, Monsó E, Peces-Barba G, de Diego A, et al. Multi-level differential network analysis of COPD exacerbations. Eur Respir J. 2017; 50(3) https://doi.org/10.1183/13993003.00075-2017.

12. Celli BR. Dissecting COPD exacerbations: time to rethink our definition. Eur Respir J. 2017;50(3) https://doi.org/10.1183/13993003.01432-2017.

13. Celli BR, Barnes PJ. Exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. Eur Respir J. 2007;29(6):1224-38.

14. Antoniu SA, Carone M. Hospitalizations for chronic obstructive pulmonary disease exacerbations and their impact on disease and subsequent morbidity and mortality. Expert Rev Pharmacoecon Outcomes Res. 2013; 13(2):187-9.

15. Garcia-Aymerich J, Serra Pons I, Mannino DM, Maas AK, Miller DP, Davis KJ. Lung function impairment, COPD hospitalisations and subsequent mortality. Thorax. 2011;66:585-59.

16. Kilic H, Kokturk N, Sari G, Cakır M. Do females behave differently in COPD exacerbation? Int J Chron Obstruct Pulmon Dis. 2015;10:823-30.

https://trungtamthuoc.com/

17. Sadatsafavi M, Xie H, Etminan M, Johnson K, FitzGerald JM. Canadian Respiratory Research Network. The association between previous and future severe exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease: Updating the literature using robust statistical methodology. PLoS One. 2018;13(1): e0191243.

18. Hurst JR, Vestbo J, Anzueto A, Locantore N, Müllerova H, Tal-Singer R, et al. Evaluation of COPD longitudinally to identify predictive surrogate endpoints (ECLIPSE) investigators. Susceptibility to exacerbation in chronic obstructive pulmonary disease. N Engl J Med. 2010;363(12):1128-38.

19. Müllerova H, Maselli DJ, Locantore N, Vestbo J, Hurst JR, Wedzicha JA, et al. Hospitalized exacerbations of COPD: risk factors and outcomes in the ECLIPSE cohort. Chest. 2015;147(4):999-1007.

20. Santibáñez M, Garrastazu R, Ruiz-Nuñez M, Helguera JM, Arenal S, Bonnardeux C, et al. Predictors of hospitalized exacerbations and mortality in chronic obstructive pulmonary disease. PLoS One. 2016; 11(6):e0158727.

21. Singanayagam A, Schembri S, Chalmers JD. Predictors of mortality in hospitalized adults with acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease. Ann Am Thorac Soc. 2013;10(2):81-9.

22. Jeong SH, Lee H, Carriere KC, Shin SH, Moon SM, Jeong BH, et al. Comorbidity as a contributor to frequent severe acute exacerbation in COPD patients. Int J Chron Obstruct Pulmon Dis. 2016;11:1857-65.

23. Hoogendoorn M, Hoogenveen RT, Rutten-van Mölken MP, Vestbo J, Feenstra TL. Case fatality of COPD exacerbations: a meta-analysis and statistical modelling approach. Eur Respir J. 2011;37(3):508-15.

24. Chalela R, González-García JG, Chillarón JJ, Valera-Hernández L, Montoya-Rangel C, Badenes D, et al. Impact of hyponatremia on mortality and morbidity in patients with COPD exacerbations. Respir Med. 2016;117:237-42.

25. Chen CW, Chen YY, Lu CL, Chen SC, Chen YJ, Lin MS, et al. Severe hypoalbuminemia is a strong independent risk factor for acute respiratory failure in COPD: a nationwide cohort study. Int J Chron Obstruct Pulmon Dis. 2015;10:1147-54.

26. Aliyali M, Mehravaran H, Abedi S, Sharifpour A, Yazdani CJ. Impact of comorbid ischemic heart disease on short-term outcomes of patients hospitalized for acute exacerbations of COPD. Tanaffos. 2015;14(3):165-71.

27. Fabbian F, De Giorgi A, Manfredini F, Lamberti N, Forcellini S, Storari A, et al. Impact of renal dysfunction on in-hospital mortality of patients with severe chronic obstructive pulmonary disease: a single-center Italian study. Int Urol Nephrol. 2016;48(7):1121-7.

28. Wells JM, Morrison JB, Bhatt SP, Nath H, Dransfield MT. Pulmonary artery enlargement is associated with cardiac injury during severe exacerbations of COPD. Chest. 2016;149(5):1197-204.

29. Mantero M, Rogliani P, Di Pasquale M, Polverino E, Crisafulli E, Guerrero M, et al. Acute exacerbations of COPD: risk factors for failure and relapse. Int J Chron Obstruct Pulmon Dis. 2017;12:2687-93.

30. Prieto-Centurion V, Markos MA, Ramey NI, Gussin HA, Nyenhuis SM, Joo MJ, et al. Interventions to reduce rehospitalizations after chronic obstructive pulmonary disease exacerbations. A systematic review. Ann Am Thorac Soc. 2014;11:417-24.

31. Sharif R, Parekh TM, Pierson KS, Kuo YF, Sharma G. Predictors of early readmission among patients 40 to 64 years of age hospitalized for chronic obstructive pulmonary disease. Ann Am Thorac Soc. 2014;11:685-94.

https://trungtamthuoc.com/

32. Crisafulli E, Torres A, Huerta A, Méndez R, Guerrero M, Martinez R, et al. C-reactive protein at discharge, diabetes mellitus and ≥1 hospitalization during previous year predict early readmission in patients with acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease. COPD. 2015;12(3): 306-14.

33. Crisafulli E, Ortega S, Torres A. Predictors of readmission in a period of 30 days or less in acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease. Clin Pulm Med. 2015;22(4):172-6.

34. Guerrero M, Crisafulli E, Liapikou A, Huerta A, Gabarrús A, Chetta A, et al. Readmission for acute exacerbation within 30 days of discharge is associated with a subsequent progressive increase in mortality risk in COPD patients: a long-term observational study. PLoS One. 2016;11(3):e0150737.

35. Crisafulli E, Guerrero M, Chetta A, Torres A. Readmission in COPD patients: should we consider it a marker of quality of care or a marker of a more severe disease with a worse prognosis? Eur Respir J. 2016;48(1):279-81.

36. Calverley PM, Anzueto AR, Dusser D, Mueller A, Metzdorf N, Wise RA. Treatment of exacerbations as a predictor of subsequent outcomes in patients with COPD. Int J Chron Obstruct Pulmon Dis. 2018;13:1297-308.

37. Crisafulli E, Torres A, Huerta A, Guerrero M, Gabarrús A, Gimeno A, et al. Predicting in-hospital treatment failure (≤7 days) in patients with COPD exacerbation using antibiotics and systemic steroids. COPD. 2016;13(1):82-92.

38. Kocks JW, van den Berg JW, Kerstjens HA, Uil SM, Vonk JM, de Jong YP, et al. Day-to-day measurement of patient-reported outcomes in exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. Int J Chron Obstruct Pulmon Dis. 2013;8:273-86.

39. Amin AN, Bollu V, Stensland MD, Netzer L, Ganapathy V. Treatment patterns for patients hospitalized with chronic obstructive pulmonary disease. Am J Health Syst Pharm. 2018;75(6):359-66.

40. Turner MO, Patel A, Ginsburg S, FitzGerald JM. Bronchodilator delivery in acute airflow obstruction. A meta-analysis Arch Intern Med. 1997;157(15): 1736-44.

41. van Geffen WH, Douma WR, Slebos DJ, Kerstjens HA. Bronchodilators delivered by nebuliser versus pMDI with spacer or DPI for exacerbations of COPD. Cochrane Database Syst Rev. 2016;8:CD011826.

42. Papaioannou AI, Herodotou Y, Tomos I, Apollonatou V, Verykokou G, Papathanasiou E, et al. Ability of using different dry powder inhalers during COPD exacerbations. Pulm Pharmacol Ther. 2018;48:211-6.

43. Cazzola M, Matera MG. Long-acting β2 agonists as potential option in the treatment of acute exacerbations of COPD. Pulm Pharmacol Ther. 2003;16: 197-201.

44. Bourbeau J, Sedeno MF, Metz K, Li PZ, Pinto L. Early COPD exacerbation treatment with combination of ICS and LABA for patients presenting with mild-to-moderate worsening of dyspnea. COPD. 2016;13(4):439-47.

45. Rogliani P, Ora J, Ciaprini C, Senis L, Stirpe E, Cazzola E. Effect of indacaterol on arterial blood gases in patients suffering from acute exacerbation of COPD. Respir Med. 2014;108:307-13.

46. Segreti A, Fiori E, Calzetta L, Sabatini M, Segreti V, Rogliani P, et al. The effect of indacaterol during an acute exacerbation of COPD. Pulm Pharmacol Ther. 2013;26:630-4.

47. Wedzicha JA, Banerji D, Chapman KR, Vestbo J, Roche N, Ayers RT, et al. FLAME investigators. Indacaterol-Glycopyrronium versus salmeterol-fluticasone for COPD. N Engl J Med. 2016;374(23):2222-34.

https://trungtamthuoc.com/

48. Davies L, Angus RM, Calverley PM. Oral corticosteroids in patients admitted to hospital with exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease: a prospective randomised controlled trial. Lancet. 1999;354(9177):456-60.

49. Niewoehner DE, Erbland ML, Deupree RH, Collins D, Gross NJ, Light RW, et al. Effect of systemic glucocorticoids on exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. Department of veterans affairs cooperative study group. N Engl J Med. 1999;340(25):1941-7.

50. Aaron SD, Vandemheen KL, Hebert P, Dales R, Stiell IG, Ahuja J, et al. Outpatient oral prednisone after emergency treatment of chronic obstructive pulmonary disease. N Engl J Med. 2003;348(26):2618-25.

51. Alía I, de la Cal MA, Esteban A, Abella A, Ferrer R, Molina FJ, et al. Efficacy of corticosteroid therapy in patients with an acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease receiving ventilatory support. Arch Intern Med. 2011;171(21):1939-46.

52. Leuppi JD, Schuetz P, Bingisser R, Bodmer M, Briel M, Drescher T, et al. Short-term vs conventional glucocorticoid therapy in acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease: the REDUCE randomized clinical trial. JAMA. 2013;309(21):2223-31.

53. de Jong YP, Uil SM, Grotjohan HP, Postma DS, Kerstjens HA, van den Berg JW. Oral or IV prednisolone in the treatment of COPD exacerbations: a randomized, controlled, double-blind study. Chest. 2007;132(6):1741-7.

54. Aggarwal P, Wig N, Bhoi S. Efficacy of two corticosteroid regimens in acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease. Int J Tuberc Lung Dis. 2011;15(5):687-92.

55. Walters JA, Tan DJ, White CJ, Wood-Baker R. Different durations of corticosteroid therapy for exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. Cochrane Database Syst Rev. 2018;3:CD006897.

56. Abroug F, Ouanes-Besbes L, Fkih-Hassen M, Ouanes I, Ayed S, Dachraoui F, et al. Prednisone in COPD exacerbation requiring ventilatory support: an open-label randomised evaluation. Eur Respir J. 2014;43(3):717-24.

57. Ceviker Y, Sayiner A. Comparison of two systemic steroid regimens for the treatment of COPD exacerbations. Pulm Pharmacol Ther. 2014;27(2): 179-83.

58. Lindenauer PK, Pekow PS, Lahti MC, Lee Y, Benjamin EM, Rothberg MB. Association of corticosteroid dose and route of administration with risk of treatment failure in acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease. JAMA. 2010;303(23):2359-67.

59. Kiser TH, Allen RR, Valuck RJ, Moss M, Vandivier RW. Outcomes associated with corticosteroid dosage in critically ill patients with acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. Am J Respir Crit Care Med. 2014; 189(9):1052-64.

60. Sayiner A, Aytemur ZA, Cirit M, Unsal I. Systemic glucocorticoids in severe exacerbations of COPD. Chest. 2001;119(3):726-30.

61. Crisafulli E, Guerrero M, Menéndez R, Huerta A, Martinez R, Gimeno A, et al. Inhaled corticosteroids do not influence the early inflammatory response and clinical presentation of hospitalized subjects with COPD exacerbation. Respir Care. 2014;59(10):1550-9.

https://trungtamthuoc.com/

62. Maltais F, Ostinelli J, Bourbeau J, Tonnel AB, Jacquemet N, Haddon J, et al. Comparison of nebulized budesonide and oral prednisolone with placebo in the treatment of acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease: a randomized controlled trial. Am J Respir Crit Care Med. 2002; 165(5):698-703.

63. Ding Z, Li X, Lu Y, Rong G, Yang R, Zhang R, et al. A randomized, controlled multicentric study of inhaled budesonide and intravenous methylprednisolone in the treatment on acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease. Respir Med. 2016;121:39-47.

64. Jiang Z, Zhu L. Update on molecular mechanisms of corticosteroid resistance in chronic obstructive pulmonary disease. Pulm Pharmacol Ther. 2016;37:1-8.

65. Sethi S, Murphy TF. Infection in the pathogenesis and course of chronic obstructive pulmonary disease. N Engl J Med. 2008;359:2355-65.

66. Wedzicha JA, Seemungal TA. COPD exacerbations: defining their cause and prevention. Lancet. 2007;370:786-96.

67. Miravitlles M, Kruesmann F, Haverstock D, Perroncel R, Choudhri SH, Arvis P. Sputum colour and bacteria in chronic bronchitis exacerbations: a pooled analysis. Eur Respir J. 2012;39(6):1354-60.

68. Huerta A, Crisafulli E, Menéndez R, Martínez R, Soler N, Guerrero M, et al. Pneumonic and nonpneumonic exacerbations of COPD: inflammatory response and clinical characteristics. Chest. 2013;144(4):1134-42.

69. Soler N, Torres A, Ewig S, Gonzalez J, Celis R, El-Ebiary M, et al. Bronchial microbial patterns in severe exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease (COPD) requiring mechanical ventilation. Am J Respir Crit Care Med. 1998;157:1498-505.

70. Estirado C, Ceccato A, Guerrero M, Huerta A, Cilloniz C, Vilaró O, et al. Microorganisms resistant to conventional antimicrobials in acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. Respir Res. 2018;19(1):119.

71. Stolz D, Christ-Crain M, Bingisser R, Leuppi J, Miedinger D, Müller C, et al. Antibiotic treatment of exacerbations of COPD: a randomized, controlled trial comparing procalcitonin-guidance with standard therapy. Chest. 2007; 131(1):9-19.

72. Schuetz P, Christ-Crain M, Thomann R, Falconnier C, Wolbers M, Widmer I, et al. Effect of procalcitonin-based guidelines vs standard guidelines on antibiotic use in lower respiratory tract infections: the ProHOSP randomized controlled trial. JAMA. 2009;302(10):1059-66.

73. Schuetz P, Wirz Y, Sager R, Christ-Crain M, Stolz D, Tamm M, et al. Procalcitonin to initiate or discontinue antibiotics in acute respiratory tract infections. Cochrane Database Syst Rev. 2017;10:CD007498.

74. Wang JX, Zhang SM, Li XH, Zhang Y, Xu ZY, Cao B. Acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease with low serum procalcitonin values do not benefit from antibiotic treatment: a prospective randomized controlled trial. Int J Infect Dis. 2016;48:40-5.

75. Masterton RG, Burley CJ. Randomized, double-blind study comparing 5- and 7-day regimens of oral levofloxacin in patients with acute exacerbation of chronic bronchitis. Int J Antimicrob Agents. 2001;18(6):503-12.

76. Vollenweider DJ, Jarrett H, Steurer-Stey CA, Garcia-Aymerich J, Puhan MA. Antibiotics for exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. Cochrane Database Syst Rev. 2012;12:CD010257.

https://trungtamthuoc.com/

77. Nouira S, Marghli S, Belghith M, Besbes L, Elatrous S, Abroug F. Once daily oral ofloxacin in chronic obstructive pulmonary disease exacerbation requiring mechanical ventilation: a randomised placebo-controlled trial. Lancet. 2001;358(9298):2020-5.

78. Alonso Martínez JL, Rubio Obanos MT, Sampériz Legarre AL, Escolar Castellón F, Carrasco del Amo ME. Antibiotic treatment for acute episodes of chronic obstructive pulmonary disease. An Med Interna. 1992;9(8):377-80.

79. Pines A, Raafat H, Plucinski K, Greenfield JS, Solari M. Antibiotic regimens in severe and acute purulent exacerbations of chronic bronchitis. Br Med J. 1968;2(5607):735-8.

80. Pines A, Raafat H, Greenfield JS, Linsell WD, Solari ME. Antibiotic regimens in moderately ill patients with purulent exacerbations of chronic bronchitis. Br J Dis Chest. 1972;66(2):107-15.

81. Daniels JM, Snijders D, de Graaff CS, Vlaspolder F, Jansen HM, Boersma WG. Antibiotics in addition to systemic corticosteroids for acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. Am J Respir Crit Care Med. 2010; 181(2):150-7.

82. Nouira S, Marghli S, Besbes L, Boukef R, Daami M, Nciri N, et al. Standard versus newer antibacterial agents in the treatment of severe acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease: a randomized trial of trimethoprim-sulfamethoxazole versus ciprofloxacin. Clin Infect Dis. 2010; 51(2):143-9.

83. Austin MA, Wills KE, Blizzard L, Walters EH, Wood-Baker R. Effect of high flow oxygen on mortality in chronic obstructive pulmonary disease patients in prehospital setting: randomised controlled trial. BMJ. 2010;341:c5462.

84. Plant PK, Owen JL, Elliott MW. One year period prevalence study of respiratory acidosis in acute exacerbations of COPD: implications for the provision of non-invasive ventilation and oxygen administration. Thorax. 2000;55(7):550-4.

85. Lellouche F, Bouchard PA, Roberge M, Simard S, L'Her E, Maltais F, et al. Automated oxygen titration and weaning with FreeO2 in patients with acute exacerbation of COPD: a pilot randomized trial. Int J Chron Obstruct Pulmon Dis. 2016;11:1983-90.

86. Frat JP, Coudroy R, Marjanovic N, Thille AW. High-flow nasal oxygen therapy and noninvasive ventilation in the management of acute hypoxemic respiratory failure. Ann Transl Med. 2017;5(14):297.

87. Sztrymf B, Messika J, Bertrand F, Hurel D, Leon R, Dreyfuss D, et al. Beneficial effects of humidified high flow nasal oxygen in critical care patients: a prospective pilot study. Intensive Care Med. 2011;37(11):1780-6.

88. Sztrymf B, Messika J, Mayot T, Lenglet H, Dreyfuss D, Ricard JD. Impact of high-flow nasal cannula oxygen therapy on intensive care unit patients with acute respiratory failure: a prospective observational study. J Crit Care. 2012; 27(3):324.e9-13. https://doi.org/10.1016/j.jcrc.2011.07.075.

89. Riera J, Pérez P, Cortés J, Roca O, Masclans JR, Rello J. Effect of high-flow nasal cannula and body position on end-expiratory lung volume: a cohort study using electrical impedance tomography. Respir Care. 2013;58(4):589-96.

90. Lin SM, Liu KX, Lin ZH, Lin PH. Does high-flow nasal cannula oxygen improve outcome in acute hypoxemic respiratory failure? A systematic review and meta-analysis. Respir Med. 2017;131:58-64.

https://trungtamthuoc.com/

91. Corley A, Rickard CM, Aitken LM, Johnston A, Barnett A, Fraser JF, et al. High-flow nasal cannulae for respiratory support in adult intensive care patients. Cochrane Database Syst Rev. 2017;5:CD010172. https://doi.org/10.1002/14651858.CD010172.pub2.

92. Vogelsinger H, Halank M, Braun S, Wilkens H, Geiser T, Ott S, et al. Efficacy and safety of nasal high-flow oxygen in COPD patients. BMC Pulm Med. 2017;17(1):143.

93. Bräunlich J, Köhler M, Wirtz H. Nasal highflow improves ventilation in patients with COPD. Int J Chron Obstruct Pulmon Dis. 2016;11:1077-85.

94. Pilcher J, Eastlake L, Richards M, Power S, Cripps T, Bibby S, et al. Physiological effects of titrated oxygen via nasal high-flow cannulae in COPD exacerbations: a randomized controlled cross-over trial. Respirology. 2017;22(6):1149-55.

95. Lee MK, Choi J, Park B, Kim B, Lee SJ, Kim SH, et al. High flow nasal cannulae oxygen therapy in acute-moderate hypercapnic respiratory failure. Clin Respir J. 2018;12(6):2046-56.

96. Soo Hoo GW, Esquinas AM, Karim HMR. High flow nasal cannulae versus non-invasive ventilation in moderate hypercapnic respiratory failure: different roads, same destination but doubtful equality. Clin Respir J. 2018; https://doi.org/10.1111/crj.12942. [Epub ahead of print]

97. Roberts CM, Stone RA, Buckingham RJ, Pursey NA, Lowe D. National Chronic Obstructive Pulmonary Disease Resources and outcomes project implementation group. Acidosis, non-invasive ventilation and mortality in hospitalised COPD exacerbations. Thorax. 2011;66(1):43-8.

98. Jeffrey AA, Warren PM, Flenley DC. Acute hypercapnic respiratory failure in patients with chronic obstructive lung disease: risk factors and use of guidelines for management. Thorax. 1992;47(1):34-40.

99. Brochard L, Mancebo J, Wysocki M, Lofaso F, Conti G, Rauss A, et al. Noninvasive ventilation for acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. N Engl J Med. 1995;333(13):817-22.

100. Celikel T, Sungur M, Ceyhan B, Karakurt S. Comparison of noninvasive positive pressure ventilation with standard medical therapy in hypercapnic acute respiratory failure. Chest. 1998;114(6):1636-42.

101. Thys F, Roeseler J, Reynaert M, Liistro G, Rodenstein DO. Noninvasive ventilation for acute respiratory failure: a prospective randomised placebo-controlled trial. Eur Respir J. 2002;20(3):545-55.

102. Carrera M, Marín JM, Antón A, Chiner E, Alonso ML, Masa JF, et al. A controlled trial of noninvasive ventilation for chronic obstructive pulmonary disease exacerbations. J Crit Care. 2009;24(3):473. e7-14

103. Martin TJ, Hovis JD, Costantino JP, Bierman MI, Donahoe MP, Rogers RM, et al. A randomized, prospective evaluation of noninvasive ventilation for acute respiratory failure. Am J Respir Crit Care Med. 2000;161(3 Pt 1):807-13.

104. Chandra D, Stamm JA, Taylor B, Ramos RM, Satterwhite L, Krishnan JA, et al. Outcomes of noninvasive ventilation for acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease in the United States, 1998-2008. Am J Respir Crit Care Med. 2012;185(2):152-9.

105. Rochwerg B, Brochard L, Elliott MW, Hess D, Hill NS, Nava S, et al. Official ERS/ ATS clinical practice guidelines: noninvasive ventilation for acute respiratory failure. Eur Respir J. 2017;50(2). https://doi.org/10.1183/13993003.02426-2016.

https://trungtamthuoc.com/

106. Lightowler JV, Wedzicha JA, Elliott MW, Ram FS. Non-invasive positive pressure ventilation to treat respiratory failure resulting from exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease: Cochrane systematic review and meta-analysis. BMJ. 2003;326(7382):185.

107. Osadnik CR, Tee VS, Carson-Chahhoud KV, Picot J, Wedzicha JA, Smith BJ. Non-invasive ventilation for the management of acute hypercapnic respiratory failure due to exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease. Cochrane Database Syst Rev. 2017;7:CD004104.

108. Plant PK, Owen JL, Elliott MW. Early use of non-invasive ventilation for acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease on general respiratory wards: a multicentre randomised controlled trial. Lancet. 2000;355(9219):1931-5.

109. Bott J, Carroll MP, Conway JH, Keilty SE, Ward EM, Brown AM, et al. Randomised controlled trial of nasal ventilation in acute ventilatory failure due to chronic obstructive airways disease. Lancet. 1993;341(8860):1555-7.

110. Kramer N, Meyer TJ, Meharg J, Cece RD, Hill NS. Randomized, prospective trial of noninvasive positive pressure ventilation in acute respiratory failure. Am J Respir Crit Care Med. 1995;151(6):1799-806.

111. Plant PK, Owen JL, Elliott MW. Non-invasive ventilation in acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease: long term survival and predictors of in-hospital outcome. Thorax. 2001;56(9):708-12.

112. Plant PK, Owen JL, Parrott S, Elliott MW. Cost effectiveness of ward based non-invasive ventilation for acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease: economic analysis of randomised controlled trial. BMJ. 2003;326(7396):956.

113. Nava S, Hill N. Non-invasive ventilation in acute respiratory failure. Lancet. 2009;374(9685):250-9.

114. Nava S, Navalesi P, Gregoretti C. Interfaces and humidification for noninvasive mechanical ventilation. Respir Care. 2009;54(1):71-84.

115. Pisani L, Mega C, Vaschetto R, Bellone A, Scala R, Cosentini R, et al. Oronasal mask versus helmet in acute hypercapnic respiratory failure. Eur Respir J. 2015;45(3):691-9.

116. Antonaglia V, Ferluga M, Molino R, Lucangelo U, Peratoner A, Roman-Pognuz E, et al. Comparison of noninvasive ventilation by sequential use of mask and helmet versus mask in acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease: a preliminary study. Respiration. 2011;82(2):148-54.

117. Nicolini A, Santo M, Ferrari-Bravo M, Barlascini C. Open-mouthpiece ventilation versus nasal mask ventilation in subjects with COPD exacerbation and mild to moderate acidosis: a randomized trial. Respir Care. 2014;59(12):1825-31.

118. Di Marco F, Centanni S, Bellone A, Messinesi G, Pesci A, Scala R, et al. Optimization of ventilator setting by flow and pressure waveforms analysis during noninvasive ventilation for acute exacerbations of COPD: a multicentric randomized controlled trial. Crit Care. 2011;15(6):R283.

119. Jaber S, Fodil R, Carlucci A, Boussarsar M, Pigeot J, Lemaire F, et al. Noninvasive ventilation with helium-oxygen in acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. Am J Respir Crit Care Med. 2000;161(4 Pt 1):1191-200.

https://trungtamthuoc.com/

120. Jolliet P, Ouanes-Besbes L, Abroug F, Ben Khelil J, Besbes M, Garnero A, et al. A multicenter randomized trial assessing the efficacy of helium/ oxygen in severe exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. Am J Respir Crit Care Med. 2017;195(7):871-80.

121. Abroug F, Ouanes-Besbes L, Hammouda Z, Benabidallah S, Dachraoui F, Ouanes I, et al. Noninvasive ventilation with helium-oxygen mixture in hypercapnic COPD exacerbation: aggregate meta-analysis of randomized controlled trials. Ann Intensive Care. 2017;7(1):59.

122. Ferrer M, Torres A. Noninvasive ventilation with helium/oxygen in chronic obstructive pulmonary disease exacerbations. When physiologic improvement does not translate into clinical benefit. Am J Respir Crit Care Med. 2017;195(7):843-4.

123. Maggiore SM, Richard JC, Abroug F, Diehl JL, Antonelli M, Sauder P, et al. A multicenter, randomized trial of noninvasive ventilation with helium-oxygen mixture in exacerbations of chronic obstructive lung disease. Crit Care Med. 2010;38(1):145-51.

124. Ambrosino N, Foglio K, Rubini F, Clini E, Nava S, Vitacca M. Non-invasive mechanical ventilation in acute respiratory failure due to chronic obstructive pulmonary disease: correlates for success. Thorax. 1995;50(7):755-7.

125. Confalonieri M, Garuti G, Cattaruzza MS, Osborn JF, Antonelli M, Conti G, et al. Italian noninvasive positive pressure ventilation (NPPV) study group. A chart of failure risk for noninvasive ventilation in patients with COPD exacerbation. Eur Respir J. 2005;25(2):348-55.

126. Marchioni A, Castaniere I, Tonelli R, Fantini R, Fontana M, Tabbì L, et al. Ultrasound-assessed diaphragmatic impairment is a predictor of outcomes in patients with acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease undergoing noninvasive ventilation. Crit Care. 2018;22(1):109.

127. https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03014869?term=NCT03014869&rank= 1. Accessed 30 July 2018.

128. https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03033251?term=NCT03033251&rank= 1. Accessed 30 July 2018.

129. Spruit MA, Singh SJ, Garvey C, ZuWallack R, Nici L, Rochester C, et al. An official American Thoracic Society/European Respiratory Society statement: key concepts and advances in pulmonary rehabilitation. Am J Respir Crit Care Med. 2013;188(8):e13-64.

130. Clini EM, Crisafulli E. Exercise capacity as a pulmonary rehabilitation outcome. Respiration. 2009;77(2):121-8.

131. Crisafulli E, Clini EM. Measures of dyspnea in pulmonary rehabilitation. Multidiscip Respir Med. 2010;5(3):202-10.

132. Garrod R, Malerba M, Crisafulli E. Determinants of success. Eur Respir J. 2011; 38(5):1215-8.

133. Vogiatzis I, Terzis G, Stratakos G, Cherouveim E, Athanasopoulos D, Spetsioti S, et al. Effect of pulmonary rehabilitation on peripheral muscle fiber remodeling in patients with COPD in GOLD stages II to IV. Chest. 2011; 140(3):744-52.

134. Crisafulli E, Venturelli E, Biscione G, Vagheggini G, Iattoni A, Lucic S, et al. Exercise performance after standard rehabilitation in COPD patients with lung hyperinflation. Intern Emerg Med. 2014;9(1):23-31.

https://trungtamthuoc.com/

135. Crisafulli E, Morandi A, Olivini A, Malerba M, Clini EM. Rehabilitation and supportive therapy in elderly patients with chronic obstructive pulmonary disease. Eur J Intern Med. 2014;25(4):329-35.

136. Crisafulli E, Costi S, Luppi F, Cirelli G, Cilione C, Coletti O, et al. Role of comorbidities in a cohort of patients with COPD undergoing pulmonary rehabilitation. Thorax. 2008;63(6):487-92.

137. Crisafulli E, Gorgone P, Vagaggini B, Pagani M, Rossi G, Costa F, et al. Efficacy of standard rehabilitation in COPD outpatients with comorbidities. Eur Respir J. 2010;36(5):1042-8.

138. Maddocks M, Kon SS, Canavan JL, Jones SE, Nolan CM, Labey A, et al. Physical frailty and pulmonary rehabilitation in COPD: a prospective cohort study. Thorax. 2016;71(11):988-95.

139. Vogiatzis I, Simoes DC, Stratakos G, Kourepini E, Terzis G, Manta P, et al. Effect of pulmonary rehabilitation on muscle remodelling in cachectic patients with COPD. Eur Respir J. 2010;36(2):301-10.

140. Clini EM, Crisafulli E, Costi S, Rossi G, Lorenzi C, Fabbri LM, et al. Effects of early inpatient rehabilitation after acute exacerbation of COPD. Respir Med. 2009;103(10):1526-31.

141. Troosters T, Probst VS, Crul T, Pitta F, Gayan-Ramirez G, Decramer M, et al. Resistance training prevents deterioration in quadriceps muscle function during acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. Am J Respir Crit Care Med. 2010;181(10):1072-7.

142. Borges RC, Carvalho CR. Impact of resistance training in chronic obstructive pulmonary disease patients during periods of acute exacerbation. Arch Phys Med Rehabil. 2014;95(9):1638-45.

143. Torres-Sánchez I, Valenza MC, Cabrera-Martos I, López-Torres I, Benítez-Feliponi Á, Conde-Valero A. Effects of an exercise intervention in frail older patients with chronic obstructive pulmonary disease hospitalized due to an exacerbation: a randomized controlled trial. COPD. 2017;14(1):37-42.

144. Eaton T, Young P, Fergusson W, Moodie L, Zeng I, O'Kane F, et al. Does early pulmonary rehabilitation reduce acute health-care utilization in COPD patients admitted with an exacerbation? A randomized controlled study. Respirology. 2009;14(2):230-8.

145. He M, Yu S, Wang L, Lv H, Qiu Z. Efficiency and safety of pulmonary rehabilitation in acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease. Med Sci Monit. 2015;21:806-12.

146. Tang CY, Blackstock FC, Clarence M, Taylor NF. Early rehabilitation exercise program for inpatients during an acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease: a randomized controlled trial. J Cardiopulm Rehabil Prev. 2012;32(3):163-9.

147. Clini E, Venturelli E, Crisafulli E. Rehabilitation in COPD patients admitted for exacerbation. Pneumonol Alergol Pol. 2011;79(2):116-20.

148. Alahmari AD, Patel AR, Kowlessar BS, Mackay AJ, Singh R, Wedzicha JA, et al. Daily activity during stability and exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease. BMC Pulm Med. 2014;14:98.

149. Torres-Sánchez I, Cabrera-Martos I, Díaz-Pelegrina A, Valenza-Demet G, Moreno-Ramírez MP, Valenza MC. Physical and functional impairment during and after hospitalization in subjects with severe COPD exacerbation. Respir Care. 2017;62(2):209-14.

https://trungtamthuoc.com/

150. Spruit MA, Gosselink R, Troosters T, Kasran A, Gayan-Ramirez G, Bogaerts P, et al. Muscle force during an acute exacerbation in hospitalised patients with COPD and its relationship with CXCL8 and IGF-I. Thorax. 2003;58(9):752-6.

151. Carr SJ, Hill K, Brooks D, Goldstein RS. Pulmonary rehabilitation after acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease in patients who previously completed a pulmonary rehabilitation program. J Cardiopulm Rehabil Prev. 2009;29(5):318-24.

152. Miravitlles M, Ferrer M, Pont A, Zalacain R, Alvarez-Sala JL, Masa F, et al. Effect of exacerbations on quality of life in patients with chronic obstructive pulmonary disease: a 2 year follow up study. Thorax. 2004;59(5):387-95.

153. Clini E, Roversi P, Crisafulli E. Early rehabilitation: much better than nothing. Am J Respir Crit Care Med. 2010;181(10):1016-7.

154. Chaplin EJ, Houchen L, Greening NJ, Harvey-Dunstan T, Morgan MD, Steiner MC, et al. Neuromuscular stimulation of quadriceps in patients hospitalised during an exacerbation of COPD: a comparison of low (35 Hz) and high (50 Hz) frequencies. Physiother Res Int. 2013;18(3):148-56.

155. Giavedoni S, Deans A, McCaughey P, Drost E, MacNee W, Rabinovich RA. Neuromuscular electrical stimulation prevents muscle function deterioration in exacerbated COPD: a pilot study. Respir Med. 2012;106(10):1429-34.

156. Greening NJ, Williams JE, Hussain SF, Harvey-Dunstan TC, Bankart MJ, Chaplin EJ, et al. An early rehabilitation intervention to enhance recovery during hospital admission for an exacerbation of chronic respiratory disease: randomised controlled trial. BMJ. 2014;349:g4315.

157. Spruit MA, Singh SJ, Rochester CL, Greening NJ, Franssen FME, Pitta F, et al. Pulmonary rehabilitation for patients with COPD during and after an exacerbation-related hospitalisation: back to the future? Eur Respir J. 2018; 51:1701312.

158. Sheikh Motahar Vahedi H, Mahshidfar B, Rabiee H, Saadat S, Shokoohi H, Chardoli M, et al. The adjunctive effect of nebulized furosemide in COPD exacerbation: a randomized controlled clinical trial. Respir Care. 2013;58(11): 1873-7.

159. Abreu González J, Hernández García C, Abreu González P, Martín García C, Jiménez A. Effect of intravenous magnesium sulfate on chronic obstructive pulmonary disease exacerbations requiring hospitalization: a randomized placebo-controlled trial. Arch Bronconeumol. 2006;42(8):384-7.

160. Woodruff PG, Albert RK, Bailey WC, Casaburi R, Connett JE, Cooper JA Jr, et al. Randomized trial of zileuton for treatment of COPD exacerbations requiring hospitalization. COPD. 2011;8(1):21-9.