



Bài báo nghiên cứu

# BỆNH NHÂN BỆNH PHỔI TẮC NGHẼN MẠN TÍNH CÓ YẾU TỔ HEN TẠI VIỆT NAM: LƯU HÀNH ĐỘ VÀ SỰ THÍCH HỢP CHO Y HỌC CÁ THỂ HÓA

Nguyễn Văn Thọ<sup>1,2</sup>, Thu Phương Phan<sup>3,4</sup>, Anh Tuấn Đinh-Xuân<sup>5</sup>, Quý Châu Ngô<sup>3,6</sup> và Lê Thị Tuyết Lan<sup>2,\*</sup>

<sup>1</sup> Bộ môn Lao và Bệnh Phổi, Đại học Y Dược Thành phố Hồ Chí Minh, Thành Phố Hồ Chí Minh, Việt Nam; thonguyen0225@ump.edu.vn

<sup>2</sup> Khoa Thăm Dò Chức Năng Hô Hấp, Bệnh Viện Đại Học Y Dược Thành phố Hồ Chí Minh, Việt Nam;

<sup>3</sup> Bộ môn Nội, Trường Đại học Y Hà Nội, Hà Nội, Việt Nam; thuphuongdr@gmail.com (T.P.P.); ngoquychaubmh@gmail.com (Q.C.N.)

<sup>4</sup> Trung Tâm Hô Hấp, Bệnh Viện Bạch Mai, Hà Nội, Việt Nam

<sup>5</sup> AP-HP, Bệnh Viện Cochin, Khoa Thăm Dò Sinh Lý - Chức Năng, Paris, Pháp; anh-tuan.dinh-xuan@aphp.fr

<sup>6</sup> Bệnh viện Đa khoa Tâm Anh, Hà Nội, Việt Nam

\* Liên hệ: tuyetlanyds@gmail.com; Tel.: +84-028-3859-4470

**Trích dẫn:** Van Tho, N.; Phan, T.P.; Dinh-Xuan, A.T.; Ngo, Q.C.; Lan, L.T.T. COPD Patients with Asthma Features in Vietnam: Prevalence and Suitability for Personalized Medicine. *J. Pers. Med.* **2023**, *13*, 901.

<https://doi.org/10.3390/jpm13060901>

Biên tập viên học thuật: Nikoletta K. Rovina

Ngày nhận bài: 12.04.2023

Ngày chỉnh sửa: 24.05.2023

Ngày chấp thuận: 25.05.2023

Ngày công bố: 26.05.2023



**Bản quyền:** © 2023 bởi tác giả. Cấp phép bởi MDPI, Basel, Thụy Sĩ.

Bài báo được truy cập mở tuân theo các điều khoản và điều kiện của giấy phép Creative Commons Attribution (CC BY)

(<https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>).

**Bản dịch Tiếng Việt:** bài báo Tiếng Anh được dịch sang Tiếng Việt bởi Bác sĩ nội trú Nguyễn Phan Quỳnh Lâm

**Tóm tắt:** Bệnh nhân bệnh phổi tắc nghẽn mạn tính (BPTNMT) có yếu tố hen thường hưởng lợi từ phác đồ điều trị có corticosteroids dạng hít (ICS), nhưng gánh nặng và tiêu chuẩn chẩn đoán vẫn là vấn đề tồn đọng. Mục đích của nghiên cứu này nhằm ước tính tỷ lệ bệnh nhân có yếu tố hen trong số bệnh nhân được bác sĩ lâm sàng chẩn đoán BPTNMT và khảo sát sự khác biệt về đặc điểm lâm sàng và điều trị hiện tại giữa bệnh nhân BPTNMT có yếu tố hen và BPTNMT đơn thuần. Nghiên cứu cắt ngang được tiến hành tại Phòng Khám Hô Hấp ở Bệnh Viện Đại học Y Dược Thành phố Hồ Chí Minh và Bệnh Viện Bạch Mai, Hà Nội, Việt Nam. Bệnh nhân BPTNMT có yếu tố hen được xác định bởi bác sĩ điều trị dựa trên khuyến cáo đồng thuận của ủy ban phối hợp GOLD – GINA. Trong số 332 bệnh nhân được sàng lọc, 300 bệnh nhân được đưa vào nghiên cứu. Tỷ lệ bệnh nhân BPTNMT có yếu tố hen là 27.3% (khoảng tin cậy 95% (KTC 95%) 22.6 – 32.6%). BPTNMT có yếu tố hen thường ở đối tượng trẻ hơn, giá trị FEV1 cao hơn, tỷ lệ có test hồi phục phế quản dương tính cao hơn, số lượng bạch cầu ái toan trong máu cao hơn và thường được điều trị bằng ICS/LABA (ICS/đồng vận beta-2 tác dụng kéo dài dạng hít) so với bệnh nhân BPTNMT đơn thuần. Tỷ lệ bệnh nhân BPTNMT có yếu tố hen đặc biệt cao ở Việt Nam, vì thế cần có kế hoạch hành động trên lâm sàng phù hợp.

**Từ khóa:** hen, bệnh phổi tắc nghẽn mạn tính, COPD, chồng lấp

## 1. Giới thiệu

Bệnh nhân BPTNMT có biểu hiện đa dạng trên lâm sàng, đặc điểm hình ảnh học, suy giảm chức năng phổi, đáp ứng điều trị và tình trạng sống còn [1]. Khoảng 15%-20% bệnh nhân BPTNMT có biểu hiện các đặc tính hen bao gồm tiền sử dị ứng, viêm mũi dị ứng, tăng đáp ứng đường thở hoặc bằng chứng tăng bạch cầu ái toan trong máu hoặc đàm [2,3]. Những bệnh nhân này được xem như có biểu hiện của cả hen và BPTNMT, thường gọi là chồng lấp hen-BPTNMT (ACO) hoặc hen + BPTNMT [3,4] hay BPTNMT có yếu tố hen [5]. Bệnh nhân BPTNMT có yếu tố hen là một dạng kiểu hình khác biệt của BPTNMT, thường có chất lượng cuộc sống xấu hơn, có đợt cấp thường xuyên hơn và nặng hơn, cũng như khả năng mắc các biến cố hô hấp cấp thường xuyên hơn so với BPTNMT đơn thuần [6,7]. Quản lý bệnh nhân BPTNMT có yếu tố hen đòi hỏi nhiều nguồn lực y tế và tiền bạc hơn một cách có ý nghĩa thống kê do bệnh nhân thường xuyên đi cấp cứu, nhập viện và nhập khoa hồi sức tích cực [8].

Nhận diện yếu tố hen ở bệnh nhân BPTNMT là bước đầu tiên để xây dựng kế hoạch cá thể hóa điều trị [5,9]. Bệnh nhân BPTNMT có yếu tố hen thường hưởng lợi nhờ ICS, trong khi bệnh nhân BPTNMT đơn thuần thì không [3,5]. Tuy nhiên, chẩn đoán BPTNMT có yếu tố hen là một thách thức trên thực hành lâm sàng [10,11]. Kể từ đồng thuận của ủy ban phối hợp GOLD-GINA (Chiến lược toàn cầu về Hen-Chiến lược toàn cầu về BPTNMT) được công bố năm 2015 [12], đã có nhiều

tiêu chuẩn chẩn đoán thay thế được đề nghị bởi nhiều chuyên gia và các hiệp hội chuyên ngành [13,16]. Bác sĩ lâm sàng đối mặt với thách thức trong việc chọn lựa tiêu chuẩn chẩn đoán để áp dụng bởi vì họ không rõ tiêu chuẩn chẩn đoán nào là phù hợp về mặt lâm sàng với cơ sở y tế của riêng họ [1,17]. Tỷ lệ bệnh nhân BPTNMT có yếu tố hen sẽ dao động lớn tùy thuộc dân số nghiên cứu và tiêu chuẩn chẩn đoán được áp dụng [18-20]. Do đó, gánh nặng của BPTNMT có yếu tố hen vẫn là vấn đề chưa được xác định rõ [17,21]. Mục đích của nghiên cứu này là ước tính tỷ lệ BPTNMT có yếu tố hen trong số bệnh nhân BPTNMT được bác sĩ lâm sàng chẩn đoán tại Việt Nam và để khảo sát sự khác biệt về đặc điểm lâm sàng và điều trị hiện tại giữa BPTNMT có yếu tố hen và BPTNMT đơn thuần.

## 2. Đối tượng & phương pháp

### 2.1. Thiết kế nghiên cứu

Nghiên cứu cắt ngang, không can thiệp tại Phòng Khám Hô Hấp Bệnh Viện Đại học Y Dược Thành phố Hồ Chí Minh và Bệnh Viện Bạch Mai, Hà Nội, Việt Nam. Bệnh nhân được thu tuyển theo phương pháp lấy mẫu tuần tự từ tháng 9 năm 2016 đến tháng 6 năm 2017. Tất cả bệnh nhân BPTNMT đến khám tại các phòng khám ngoại trú bệnh viện được sàng lọc và đưa vào nghiên cứu. Trong quá trình sàng lọc, nghiên cứu viên ghi nhận thông tin bệnh nhân, giải thích nghiên cứu cho bệnh nhân, sàng lọc bệnh nhân thông qua tiêu chuẩn nhận vào và tiêu chuẩn loại trừ. Sau khi giải thích đầy đủ về nghiên cứu, nghiên cứu viên thu cam kết đồng thuận bằng văn bản của những bệnh nhân thỏa mãn tiêu chuẩn nhận vào và không vi phạm tiêu chí loại trừ nào. Nghiên cứu này không thay đổi việc đánh giá và điều trị BPTNMT của bác sĩ điều trị trong thực hành hằng ngày.

### 2.2. Đối tượng

Tất cả bệnh nhân BPTNMT được bác sĩ lâm sàng chẩn đoán tại hai phòng khám từ tháng 09 năm 2016 đến tháng 06 năm 2017 được thu tuyển. Bác sĩ chẩn đoán xác định BPTNMT theo hướng dẫn GOLD, bao gồm: triệu chứng hô hấp mạn tính, phơi nhiễm các hạt hoặc khí độc hại và tỷ lệ FEV<sub>1</sub>/FVC sau hít thuốc dẫn phế quản dưới 70% [5]. Bệnh nhân BPTNMT được đưa vào nghiên cứu nếu thỏa tất cả các tiêu chí sau: tuổi > 40, BPTNMT được chẩn đoán ít nhất 1 năm, được theo dõi tại phòng khám ngoại trú, đang trong giai đoạn ổn định. Bệnh nhân bị loại khỏi nghiên cứu nếu vi phạm bất kỳ tiêu chí sau: đợt cấp BPTNMT theo định nghĩa GOLD (bất kỳ triệu chứng nào của bệnh nhân xấu đi vượt quá sự thay đổi bình thường hằng ngày và đòi hỏi thay đổi điều trị) trong 6 tuần qua, các bệnh lý đường thở mạn tính như dẫn phế quản, lao phổi, lao nội phế quản và ung thư phổi hoặc có tiền sử mắc các bệnh lý này dựa trên phán đoán của bác sĩ lâm sàng; hiện đang mắc viêm phổi, viêm phế quản cấp, hoặc đang được phân ngẫu nhiên trong các thử nghiệm lâm sàng khác.

### 2.3. Thu thập số liệu

Nghiên cứu viên phỏng vấn bệnh nhân và thu thập các đặc điểm lâm sàng sau: nhân khẩu học, tiền sử hút thuốc lá, tiền sử gia đình (hen, dị nguyên, dị ứng), bệnh đồng mắc, số đợt cấp năm trước, triệu chứng hô hấp, mức độ khó thở dựa trên thang đo khó thở hiệu chỉnh của Hội đồng Nghiên cứu Y khoa (mMRC) và chất lượng cuộc sống dựa trên thang điểm Kiểm tra đánh giá BPTNMT (CAT) [22]. Nghiên cứu viên hỏi cứu kết quả đo hô hấp ký của bệnh nhân từ bệnh án để làm bằng chứng cho chẩn đoán BPTNMT, bao gồm các hô hấp ký gần đây nhất, tốt nhất và xấu nhất trong 3 năm qua. Bệnh nhân được thực hiện đo hô hấp ký thường quy ở cả hai phòng khám bằng máy hô hấp kế KoKo (nSpire Health Inc, Longmont, CO, USA) trước và sau khi hít 400 µg Salbutamol (Ventolin, GlaxoSmithKline, Middlesex, UK) tại thời điểm lần đầu chẩn đoán BPTNMT. Ở những lần tái khám, bệnh nhân không cần thực hiện lại test hồi phục phế quản. Tất cả các thao tác đo hô hấp ký đều thỏa các tiêu chuẩn chất lượng của Hiệp hội lồng ngực Hoa

Kỳ/Hiệp hội Hô hấp Châu Âu [23]. Các thông số hô hấp ký được biểu thị bằng giá trị tuyệt đối và tỷ lệ phần trăm của giá trị dự đoán dựa trên phương trình tham chiếu NHANES III, với hệ số hiệu chỉnh 0.88 cho người Châu Á [24]. Các kết quả xét nghiệm khác sẽ được thu thập nếu có sẵn trong bệnh án ngoại trú bao gồm số lượng bạch cầu ái toan trong máu, X-quang ngực thẳng. Nghiên cứu viên cũng thu thập thông tin về thuốc mà bệnh nhân đang sử dụng do bác sĩ điều trị chỉ định.

#### 2.4. Chẩn đoán BPTNMT có yếu tố hen

Chẩn đoán BPTNMT có yếu tố hen tùy thuộc vào quyết định của bác sĩ điều trị. Trong nghiên cứu này, bác sĩ điều trị áp dụng tiếp cận chẩn đoán theo từng bước dựa trên tiêu chuẩn chẩn đoán do ủy ban phối hợp GOLD-GINA khuyến cáo [12]. Nói một cách ngắn gọn, BPTNMT có yếu tố hen được chẩn đoán khi bệnh nhân BPTNMT có ít nhất 3 đặc tính hen: triệu chứng bắt đầu trước 40 tuổi, triệu chứng nặng hơn vào ban đêm hoặc gần sáng, được khởi phát bởi gắng sức, cảm xúc (bao gồm cả cười), hoặc bụi/dị nguyên, các triệu chứng thay đổi theo mùa, theo thời gian, không xấu đi theo thời gian, triệu chứng tự cải thiện, đáp ứng sau vài tuần điều trị ICS, đo hô hấp ký cho kết quả test hồi phục phế quản dương tính mạnh – FEV<sub>1</sub> thay đổi  $\geq 15\%$  và 400ml sau khi hít 400  $\mu\text{g}$  salbuterol [12].

Nhằm mục đích khảo sát, nghiên cứu viên xác định lại bệnh nhân BPTNMT có yếu tố hen dựa trên các tiêu chuẩn chẩn đoán do các chuyên gia hoặc hiệp hội chuyên ngành đề xuất như sau: tiêu chuẩn “hen được bác sĩ lâm sàng chẩn đoán” nếu bệnh nhân BPTNMT từng được bác sĩ chẩn đoán hen trước năm 40 tuổi [7]; tiêu chuẩn “đồng thuận Tây Ban Nha hiệu chỉnh” nếu bệnh nhân BPTNMT thỏa hoặc tiêu chuẩn “hen được bác sĩ lâm sàng chẩn đoán” hoặc test hồi phục phế quản dương tính mạnh (FEV<sub>1</sub> thay đổi  $\geq 15\%$  và 400ml sau khi hít 400  $\mu\text{g}$  salbuterol) [14]; tiêu chuẩn “FEV<sub>1</sub> thay đổi theo thời gian” nếu bệnh nhân BPTNMT thỏa hoặc tiêu chuẩn “hen được bác sĩ lâm sàng chẩn đoán” hoặc FEV<sub>1</sub> khác biệt lúc tốt nhất và xấu nhất là  $\geq 15\%$  và  $\geq 400\text{ml}$  [25].

#### 2.5. Phân tích thống kê

Cỡ mẫu được ước tính dựa trên tỷ lệ BPTNMT có yếu tố hen khoảng 20%. Với độ tin cậy 95%, cỡ mẫu tối thiểu ước tính là 246. Các biến phân loại được mô tả bằng số lượng và tỷ lệ phần trăm. Các biến liên tục được mô tả bằng trung bình và độ lệch chuẩn nếu phân phối bình thường, mô tả bằng trung vị và khoảng tứ phân vị nếu phân phối không chuẩn. So sánh các biến số liên tục giữa BPTNMT có yếu tố hen và BPTNMT đơn thuần bằng kiểm định Student T-test nếu phân phối chuẩn và bằng kiểm định Kruskal – Wallis test nếu phân phối không chuẩn. So sánh các biến phân loại giữa BPTNMT có yếu tố hen và BPTNMT đơn thuần bằng kiểm định Chi bình phương hoặc Fisher. Phân tích thống kê bằng phần mềm JMP 9.0.2 (SAS Institute Inc., Cary, NC, Hoa Kỳ). Giá trị p-value <0.05 được xem là có ý nghĩa thống kê.

### 3. Kết quả

#### 3.1. Tỷ lệ bệnh nhân BPTNMT có yếu tố hen

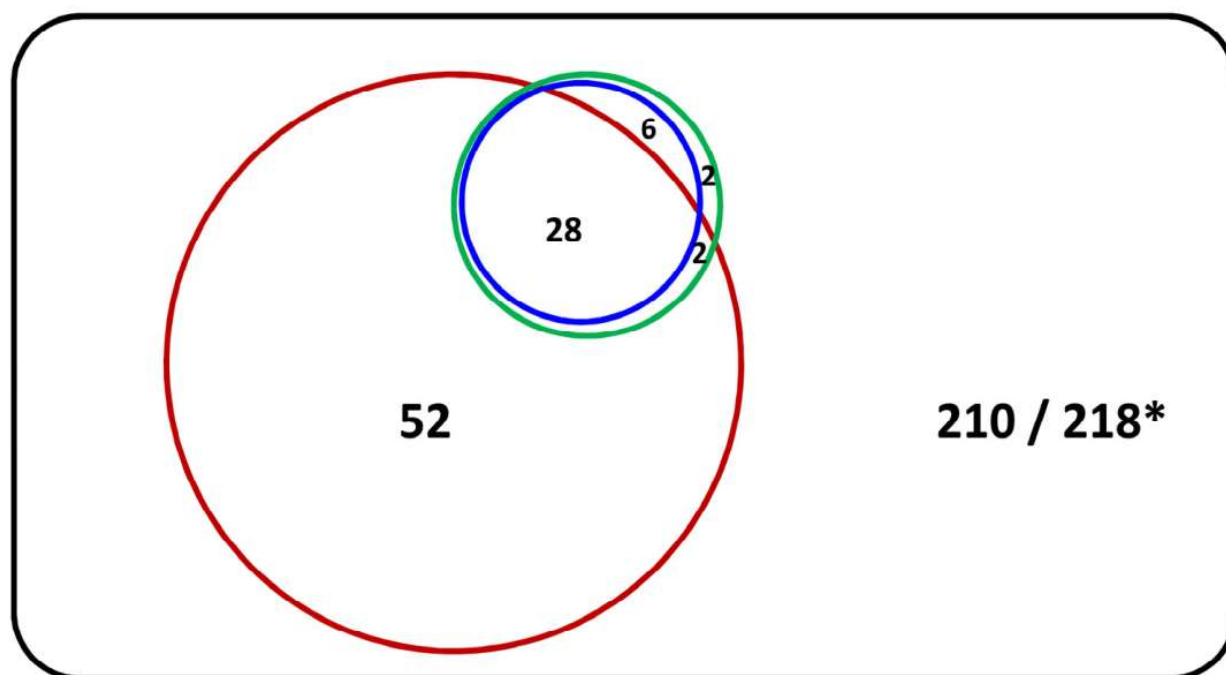
Trong 332 bệnh nhân BPTNMT được sàng lọc, có 300 bệnh nhân được đưa vào nghiên cứu. Trong số đó, bệnh nhân BPTNMT có yếu tố hen được xác định bởi bác sĩ điều trị theo tiêu chuẩn của “ủy ban phối hợp GOLD-GINA” là 82 hay 27.3% (khoảng tin cậy 95% (KTC 95%) 22.6 – 32.6%). Bảng 1 ghi nhận sự khác biệt của yếu tố hen giữa bệnh nhân BPTNMT có yếu tố hen và BPTNMT đơn thuần do các bác sĩ điều trị ghi nhận. Tất cả yếu tố ủng hộ chẩn đoán hen cao hơn có ý nghĩa thống kê ở nhóm BPTNMT có yếu tố hen ngoại trừ giới hạn luồng khí có thể hồi phục ( $p = 0.828$ ). Ngược lại, các yếu tố ủng hộ chẩn đoán BPTNMT ít hơn có ý nghĩa thống kê trên nhóm BPTNMT có yếu tố hen ngoại trừ giới hạn luồng dẫn khí dai dẳng ( $p=0.941$ ), đáp ứng với thuốc giãn phế quản tác dụng ngắn ( $p=0.050$ ) và dấu hiệu căng phồng phổi quá mức trên X-quang ngực ( $p = 0.225$ ).

**Bảng 1.** Tần suất yếu tố ủng hộ chẩn đoán hen hoặc BPTNMT theo ủy ban phối hợp GOLD-GINA

Yếu tố	BPTNMT có yếu tố hen* (n = 82)	BPTNMT đơn thuần* (n = 218)	p-Value
<b>Đặc điểm ủng hộ chẩn đoán hen</b>			
Triệu chứng thay đổi theo thời gian	43 (52.4%)	40 (18.4%)	<0.001
Triệu chứng thay đổi theo mùa	19 (23.2%)	9 (4.1%)	<0.001
Triệu chứng nặng dần về đêm hoặc sáng sớm	42 (51.2%)	18 (8.3%)	<0.001
Triệu chứng khởi phát bởi gắng sức, cảm xúc hoặc phơi nhiễm bụi/dị nguyên	42 (51.2%)	23 (10.6%)	<0.001
Triệu chứng không nặng dần theo thời gian	17 (20.7%)	3 (1.4%)	<0.001
Triệu chứng tự cải thiện	16 (19.5%)	15 (6.9%)	0.002
Triệu chứng cải thiện sau vài tuần điều trị ICS	37 (45.2%)	15 (6.9%)	<0.001
Giới hạn luồng khí có thể hồi phục	4 (4.9%)	12 (5.5%)	0.828
Viêm mũi dị ứng	13 (15.9%)	3 (1.4%)	<0.001
Hen được bác sĩ lâm sàng chẩn đoán trước đó	28 (34.1%)	6 (2.8%)	<0.001
Tiền sử gia đình có người mắc hen	9 (11.0%)	7 (3.2%)	0.016
<b>Đặc điểm ủng hộ chẩn đoán BPTNMT</b>			
Triệu chứng khởi phát sau 40 tuổi	68 (89.5%)	207 (97.6%)	0.006
Triệu chứng dai dẳng mặc dù điều trị	33 (40.2%)	146 (67.0%)	<0.001
Ngày tốt/xấu nhưng triệu chứng được quan sát ở mỗi ngày	22 (26.8%)	130 (59.6%)	<0.001
Ho mạn tính và đàm xuất hiện khi khó thở không liên quan yếu tố kích phát	40 (48.8%)	159 (72.9%)	<0.001
Triệu chứng xấu dần theo thời gian	52 (63.4%)	181 (83.0%)	<0.001
Điều trị thuốc dẫn phế quản tác dụng ngắn giúp giảm triệu chứng một cách hạn chế	34 (41.5%)	118 (54.1%)	0.050
Đã từng ghi nhận giới hạn luồng khí dai dẳng	80 (97.6%)	213 (97.7%)	0.941
Bất thường chức năng hô hấp giữa những đợt có triệu chứng	52 (100%) (n = 52)	111 (94.9%) (n = 117)	0.034
Căng phòng phổi quá mức trên X quang ngực	21 (40.4%) (n = 52)	45 (31.0%) (n = 73)	0.225

Ghi chú: Số liệu được trình bày bằng tần số (%). \* Xác định bởi bác sĩ điều trị sử dụng tiêu chuẩn của “ủy ban phối hợp GOLD-GINA”. In đậm chữ ở cột p-value mang ý nghĩa khác biệt có ý nghĩa thống kê. Viết tắt: GINA, Global Initiative for Asthma; GOLD, Global Initiative for COPD; ICS, inhaled corticosteroids.

Số lượng và tỷ lệ bệnh nhân BPTNMT có yếu tố hen được xác định hồi cứu bởi nghiên cứu viên theo tiêu chuẩn “hen được bác sĩ lâm sàng chẩn đoán”, “đồng thuận Tây Ban Nha hiệu chỉnh”, “FEV<sub>1</sub> thay đổi theo thời gian” tương ứng là 34 (11.3%; KTC 95% 8.2-15.4%), 38 (12.7%; KTC 95% 9.4-16.9%), và 34 (11.3%; KTC 95% 8.2-15.4%). Biểu đồ 1 thể hiện giản đồ Venn về số lượng bệnh nhân BPTNMT có yếu tố hen trong 300 bệnh nhân theo các tiêu chuẩn chẩn đoán khác nhau. Số lượng theo tiêu chuẩn “hen được bác sĩ lâm sàng chẩn đoán” tương đồng với tiêu chuẩn “FEV<sub>1</sub> thay đổi theo thời gian” (n=34). Hầu hết bệnh nhân BPTNMT có yếu tố hen được xác định theo tiêu chuẩn “đồng thuận Tây Ban Nha hiệu chỉnh” chồng lấp với tiêu chuẩn “hen được bác sĩ lâm sàng chẩn đoán” ngoại trừ 4 bệnh nhân. Bằng việc sử dụng tiêu chuẩn “ủy ban phối hợp GOLD-GINA”, bác sĩ điều trị xác định được hầu hết (30 trong 38) bệnh nhân BPTNMT có yếu tố hen được xác định bởi 3 tiêu chuẩn chẩn đoán còn lại và thêm 52 bệnh nhân không được xác định bởi 3 tiêu chuẩn đó (Biểu đồ 1).



**Biểu đồ 1:** Giãn đồ Venn về số lượng bệnh nhân BPTNMT có yếu tố hen theo các tiêu chuẩn chẩn đoán khác nhau. Chú thích: Vòng tròn đỏ, số lượng bệnh nhân BPTNMT có yếu tố hen theo tiêu chuẩn “ủy ban phổi hợp GOLD-GINA”; vòng tròn xanh dương, số lượng bệnh nhân BPTNMT có yếu tố hen theo tiêu chuẩn “hen được bác sĩ lâm sàng chẩn đoán” hoặc “FEV<sub>1</sub> thay đổi theo thời gian”; vòng tròn xanh lá, số lượng bệnh nhân BPTNMT có yếu tố hen theo tiêu chuẩn “đồng thuận Tây Ban Nha hiệu chỉnh”; và hình chữ nhật đen, số lượng bệnh nhân BPTNMT đơn thuần dựa trên kết hợp 4 tiêu chuẩn chẩn đoán (\*n=210) hoặc theo tiêu chuẩn “ủy ban phổi hợp GOLD-GINA” (\*n=218).

### 3.2. Đặc điểm bệnh nhân BPTNMT có yếu tố hen

Các phân tích thống kê sau đây tập trung vào bệnh nhân BPTNMT có yếu tố hen được xác định bằng tiêu chuẩn “ủy ban phổi hợp GOLD-GINA” vì tiêu chuẩn này giúp các bác sĩ lâm sàng xác định hầu hết bệnh nhân BPTNMT có yếu tố hen trong 4 tiêu chuẩn chẩn đoán. Bảng 2 cho thấy hầu hết các đặc điểm nhân khẩu học không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê giữa bệnh nhân BPTNMT có yếu tố hen và BPTNMT đơn thuần. Tuy nhiên, bệnh nhân BPTNMT có yếu tố hen ở độ tuổi trẻ hơn ( $p = 0.021$ ), có triệu chứng khởi phát ở tuổi trẻ hơn, thường ở nữ nhiều hơn ( $p < 0.001$ ) và ít khả năng là người hút thuốc (bao gồm đang và đã từng hút thuốc) ( $p < 0.001$ ) so với bệnh nhân BPTNMT đơn thuần.

**Bảng 2.** Đặc điểm nhân khẩu học ở 300 bệnh nhân BPTNMT

Đặc điểm	Tổng (n = 300)	BPTNMT có yếu tố hen* (n = 82)	BPTNMT đơn thuần* (n = 218)	p-value
Tuổi (năm)	65.0 ± 9.7	62.7 ± 10.6	65.8 ± 9.2	0.021
Tuổi khởi phát triệu chứng (năm)	60.5 ± 12.2	56.0 ± 15.8	62.1 ± 10.2	0.004
Nữ	24 (8.0%)	14 (17.1%)	10 (4.6%)	<0.001
Cân nặng (kg)	55.4 ± 9.7	55.9 ± 8.8	55.2 ± 10.0	0.572
Chiều cao (cm)	160.1 ± 6.7	159.7 ± 6.8	160.2 ± 6.6	0.585
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	21.6 ± 3.6	21.9 ± 3.4	21.5 ± 3.6	0.345
Còn hút thuốc	53 (17.7%)	15 (18.3%)	38 (17.4%)	
Từng hút thuốc	202 (67.3%)	40 (48.8%)	162 (74.3%)	<0.001

Không hút thuốc	45 (15.0%) n = 237	27 (32.9%) n = 53	18 (8.3%) n = 184	
Số gói năm	33.7 ± 17.9	34.0 ± 18.7	33.6 ± 17.7	0.884
Bệnh lý nền				
Tăng huyết áp	56 (18.7%)	16 (19.5%)	40 (18.4%)	0.818
Viêm mũi dị ứng	16 (5.5%)	13 (15.9%)	3 (1.4%)	<0.001
GERD	16 (5.5%)	4 (4.9%)	12 (5.5%)	0.828
Thiếu máu cục bộ cơ tim	14 (4.7%)	4 (4.9%)	10 (4.6%)	0.916
Đái tháo đường type 2	10 (3.3%)	2 (2.4%)	8 (3.7%)	0.585

Chú thích: Số liệu được trình bày dưới dạng trung bình ± độ lệch chuẩn hoặc số lượng (%) hoặc trung vị (khoảng tứ phân vị). \*xác định bằng tiêu chuẩn “ủy ban phổi hợp GOLD-GINA”. In đậm chữ ở cột p-value mang ý nghĩa khác biệt có ý nghĩa thống kê. Viết tắt: COPD, bệnh phổi tắc nghẽn mạn tính; BMI, chỉ số khối cơ thể; GERD: trào ngược dạ dày thực quản.

Bảng 3 cho thấy rằng đợt cấp BPTNMT, nhập viện trong năm qua, CAT và mMRC khác biệt không có ý nghĩa thống kê giữa bệnh nhân BPTNMT có yếu tố hen và BPTNMT đơn thuần. Tuy nhiên, số lượng bạch cầu ái toan trong máu hoặc phần trăm của nó ở nhóm BPTNMT có yếu tố hen lớn hơn đáng kể so với nhóm bệnh nhân BPTNMT đơn thuần (lần lượt p = 0.016 hoặc p = 0.004). Bảng 3 cũng cho thấy tỷ lệ có tăng bạch cầu ái toan trong máu cao hơn ở bệnh nhân BPTNMT có yếu tố hen so với bệnh nhân BPTNMT đơn thuần với ngưỡng 300/ $\mu$ L và 3% (lần lượt là p = 0.038 và p = 0.007)

**Bảng 3.** Đặc điểm lâm sàng và bạch cầu ái toan trong máu ở 300 bệnh nhân BPTNMT.

Đặc điểm	Tổng (n = 300)	BPTNMT có yếu tố hen* (n = 82)	BPTNMT đơn thuần* (n = 218)	P- value
≥ 1 đợt cấp trong năm trước	90 (30%)	22 (26.8%)	68 (31.2%)	0.459
≥ 2 đợt cấp trong năm trước	45 (15.0%)	8 (9.8%)	37 (17.0%)	0.106
≥ 1 đợt cấp nhập viện trong năm trước	45 (15.0%)	11 (13.4%)	34 (15.6%)	0.634
CAT	(n=181) 16.0 ± 6.3	(n=45) 14.8 ± 5.6	(n=136) 16.4 ± 6.5	0.111
CAT ≥ 10	151 (83.4%) (n = 179)	37 (82.2%) (n=54)	114 (83.8%) (n=125)	0.804
mMRC	2 (2;3)	2(2;3)	2(2;3)	0.091
mMRC ≥ 2	143 (79.9%)	42 (77.8%)	101 (80.8%)	0.646
Số lượng bạch cầu ái toan trong máu (mỗi $\mu$ L)	(n=36) 190 (102.5;297.5)	(n=10) 310 (162.5; 650)	(n=26) 145 (100;215)	<b>0.016</b>
Phần trăm bạch cầu ái toan trong máu	2.3% (1.2%;3.8%)	4.4% (2.2%;6.7%)	1.9% (1.0%;2.8%)	<b>0.004</b>
bạch cầu ái toan trong máu ≥ 300/ $\mu$ L	9 (25.0%)	5 (50.0%)	4 (15.4%)	<b>0.038</b>
bạch cầu ái toan trong máu ≥ 3%	12 (33.3%)	7 (70.0%)	5 (19.2%)	<b>0.007</b>

Chú thích: Số liệu được trình bày dưới dạng trung bình ± độ lệch chuẩn hoặc số lượng (%) hoặc trung vị (khoảng tứ phân vị). \*xác định bằng tiêu chuẩn “ủy ban phổi hợp GOLD-GINA”. In đậm chữ ở cột p-value mang ý nghĩa khác biệt có ý nghĩa thống kê. Viết tắt: CAT, COPD assessment test; mMRC, modified Medical Research Council dyspnea scale.

Bảng 4 thể hiện sự khác biệt trong hô hấp ký giữa bệnh nhân BPTNMT có yếu tố hen và bệnh nhân BPTNMT đơn thuần. Ở lần đo gần đây nhất, FEV<sub>1</sub> ở bệnh nhân BPTNMT có yếu tố hen cao hơn so với bệnh nhân BPTNMT đơn thuần (p <0.001). Khi thực hiện test hồi phục phế quản, tỷ lệ test hồi phục phế quản dương tính (FEV<sub>1</sub> tăng ≥ 12% và 200ml) hoặc test hồi phục phế quản dương tính mạnh (FEV<sub>1</sub> tăng ≥ 15% và 400ml) ở nhóm bệnh nhân BPTNMT có yếu tố hen cao hơn đáng kể so với nhóm bệnh nhân BPTNMT đơn thuần (lần lượt p <0.001, p = 0.017). Trong số 77 bệnh nhân BPTNMT có yếu tố hen, tỷ lệ test hồi phục phế quản dương tính và tỷ lệ test hồi phục phế quản dương tính mạnh giữa nam và nữ là khác biệt không có ý nghĩa thống kê (28.6% so với 2.6%, p = 0.324; 6.5% so với

0.0%,  $p = 0.582$ ), hoặc giữa người hút thuốc lá và không hút thuốc lá (23.4% so với 7.8%,  $p = 0.340$ ; 3.9% so với 2.6%,  $p = 0.657$ ). Khi đánh giá sự thay đổi FEV<sub>1</sub> theo thời gian, tỷ lệ bệnh nhân có FEV<sub>1</sub> tăng  $\geq 400$ ml và  $\geq 15\%$  cao hơn đáng kể ở bệnh nhân BPTNMT có yếu tố hen so với BPTNMT đơn thuần ( $p = 0.035$ ).

**Bảng 4.** Đặc điểm hô hấp ký của 300 bệnh nhân BPTNMT.

Đặc điểm	Tổng (n = 300)	BPTNMT có yếu tố hen* (n = 82)	BPTNMT đơn thuần* (n = 218)	p- value
Kết quả hô hấp ký gần nhất				
	n = 201	n = 54	n = 147	
%FEV <sub>1</sub> sau hít thuốc giãn phế quản	54.6 ± 18.1	61.7 ± 16.1	52.0 ± 18.2	<0.001
%FVC sau hít thuốc giãn phế quản	74.2 ± 16.8	80.8 ± 14.4	71.8 ± 17.0	<0.001
FEV <sub>1</sub> /FVC sau hít thuốc giãn phế quản	53.6 ± 11.6	57.4 ± 8.4	52.2 ± 12.3	<0.001
Kết quả test hồi phục phế quản ở lần đo hô hấp ký đầu tiên				
	n = 284	n = 77	n = 207	
FEV <sub>1</sub> thay đổi (ml)	80 (20;170)	120 (50;215)	70 (20;150)	0.001
%FEV <sub>1</sub> thay đổi (%)	7.9 (2.1;15.7)	11.8 (2.7;21.6)	7.0 (1.7;14.2)	0.014
FEV <sub>1</sub> tăng $\geq 200$ ml và $\geq 12\%$	45 (15.8%)	24 (31.2%)	21 (10.1%)	<0.001
FEV <sub>1</sub> tăng $\geq 400$ ml và $\geq 15\%$	7 (2.5%)	5 (6.5%)	2 (1.0%)	0.017
FEV <sub>1</sub> khác biệt giữa hai lần đo tốt nhất và xấu nhất trong 3 năm theo dõi				
	n = 117	n = 36	n = 81	
Khác biệt của FEV <sub>1</sub> trước hít thuốc DPQ (ml)	240 (85;420)	300 (170;600)	200 (75;355)	0.012
Khác biệt của %FEV <sub>1</sub> trước hít thuốc DPQ (%)	8 (3;17)	10 (4;24)	7.0 (3;15.5)	0.298
FEV <sub>1</sub> khác biệt $\geq 200$ ml và $\geq 12\%$	45 (38.5%)	16 (44.4%)	29 (38.5%)	0.377
FEV <sub>1</sub> khác biệt $\geq 400$ ml và $\geq 15\%$	22 (18.8%)	11 (30.6%)	11 (13.6%)	0.035

Chú thích: Số liệu được trình bày dưới dạng trung bình ± độ lệch chuẩn hoặc số lượng (%) hoặc trung vị (khoảng tứ phân vị). \*xác định bằng tiêu chuẩn “ủy ban phối hợp GOLD-GINA”. In đậm chữ ở cột p-value mang ý nghĩa khác biệt có ý nghĩa thống kê. Viết tắt: COPD, Chronic obstructive pulmonary disease; BD, bronchodilator; FEV<sub>1</sub>, forced expiratory volume in one second; FVC, forced vital capacity.

Bảng 5 cho thấy bệnh nhân BPTNMT có yếu tố hen được kê đơn ICS/LABA (đồng vận beta-2 tác dụng kéo dài) hoặc thuốc đối kháng thụ thể Leukotriene ( $p < 0.001$ ) nhưng ít có khả năng được kê LABA đơn thuần ( $p = 0.031$ ) hoặc theophylline ( $p = 0.001$ ) hơn bệnh nhân BPTNMT đơn thuần. ICS/LABA là thuốc được chỉ định phổ biến nhất cho bệnh nhân BPTNMT có yếu tố hen (89.0%) và bệnh nhân BPTNMT đơn thuần (76.6%).

**Bảng 5.** Thuốc duy trì được bác sĩ điều trị kê đơn cho 300 bệnh nhân BPTNMT.

Thuốc	Tổng (n = 300)	BPTNMT có yếu tố hen* (n = 82)	BPTNMT đơn thuần* (n = 218)	p-value
LABA †	42 (14.0%)	6 (7.3%)	35 (16.5%)	0.031
LAMA	104 (34.7%)	24 (29.3%)	80 (36.7%)	0.224
LABA/ICS ‡	240 (80.0%)	73 (89.0%)	167 (76.6%)	0.012
LABA/ICS + LAMA §	70 (23.3%)	20 (24.4%)	50 (22.9%)	0.791
LTRA	50 (16.7%)	25 (30.5%)	25 (11.5%)	<0.001
Theophylline	92 (30.7%)	14 (17.1%)	78 (35.8%)	0.001

Chú thích: Số liệu được trình bày dưới dạng trung bình ± độ lệch chuẩn hoặc số lượng (%) hoặc trung vị (khoảng tứ phân vị). \*xác định bằng tiêu chuẩn “ủy ban phối hợp GOLD-GINA”. † Bao gồm đồng vận beta-2 kéo dài dạng hít và uống, † 66.4% (158/238) salmeterol/fluticasone propionate đã được sử dụng thông qua bình định liều (pMDI) và 33.6% formoterol/budesonide được sử dụng qua bình hít bột khô (DPI); § LABA/ICS and LAMA được sử dụng bằng hai bình hít riêng biệt. In đậm chữ ở cột p-value mang ý nghĩa khác biệt có ý nghĩa thống kê. Viết tắt: COPD, Chronic obstructive disease; ICS, inhaled corticosteroids; LABA, long-acting beta-2 agonist; LAMA, long-acting muscarinic antagonist; LTRA, leukotriene receptor antagonist.

#### 4. Bàn luận

Nghiên cứu này chỉ ra rằng, ở Việt Nam, tỷ lệ BPTNMT có yếu tố hen được xác định bằng tiêu chuẩn “ủy ban phối hợp GOLD-GINA” là 27.3%. Tỷ lệ này cao hơn so với việc sử dụng các tiêu chuẩn khác như “Đồng thuận Tây Ban Nha hiệu chỉnh” (12.7%), “hen được bác sĩ lâm sàng chẩn đoán” (11.3%), “thay đổi FEV<sub>1</sub> theo thời gian” (11.3%). Nghiên cứu cũng cho thấy nhóm bệnh nhân BPTNMT có yếu tố hen thường trẻ hơn, thường là nữ, ít khả năng là người hút thuốc lá hơn và có FEV<sub>1</sub> tốt hơn, tỷ lệ cao hơn có test hồi phục phế quản dương tính hoặc test hồi phục phế quản dương tính mạnh, thường được kê đơn với ICS/LABA nhiều hơn BPTNMT đơn thuần.

Những phát hiện của nghiên cứu này phù hợp với những nghiên cứu trước đây. Tỷ lệ bệnh nhân BPTNMT có yếu tố hen đã được báo cáo khác nhau ở các dân số khác nhau khi áp dụng những tiêu chuẩn chẩn đoán khác nhau [1,26-28]. Tỷ lệ ACO trong 568 bệnh nhân có triệu chứng hô hấp mạn tính tại bệnh viện Phạm Ngọc Thạch, Việt Nam chiếm 32% khi áp dụng phương thức chẩn đoán được đề xuất [16]. Tỷ lệ bệnh nhân ACO trong 522 bệnh nhân mắc BPTNMT ở Canada thay đổi từ 3.8%-31% khi sử dụng từng định nghĩa trong 7 định nghĩa khác nhau [19]. Một nghiên cứu khác trên 1008 bệnh nhân BPTNMT ở Nhật Bản cho thấy tỷ lệ ACO là 16.6% khi áp dụng tiêu chuẩn “ủy ban phối hợp GOLD-GINA” [25]. Tỷ lệ ACO trong 1015 bệnh nhân được chẩn đoán BPTNMT tại cơ sở chăm sóc sức khỏe ban đầu trong Cơ sở dữ liệu nghiên cứu chăm sóc bệnh nhân tối ưu của Vương Quốc Anh là 20.5% [29]. Nghiên cứu mới đây tại Tây Ban Nha cho thấy tỷ lệ ACO trong số 603 bệnh nhân BPTNMT là 27.4% [30]. Trong số 396 bệnh nhân BPTNMT có dữ liệu cần thiết để chẩn đoán ACO bằng tiêu chuẩn của Hiệp hội Hô hấp Nhật Bản [13], tỷ lệ bệnh nhân ACO là 25.5% [31]. Kết quả từ hai nghiên cứu sau này và của chúng tôi cho thấy rằng càng nhiều đặc điểm được sử dụng để xác định ACO hay yếu tố hen thì càng nhiều bệnh nhân BPTNMT được chẩn đoán BPTNMT có yếu tố hen.

Các phát hiện trong nghiên cứu này gợi ý rằng tiêu chuẩn “ủy ban phối hợp GOLD-GINA” có thể xác định bệnh nhân BPTNMT có yếu tố hen nhiều hơn so với bất kỳ tiêu chuẩn nào khác. Phát hiện này khá hợp lý vì thực tế tiêu chuẩn này sử dụng nhiều yếu tố hen hơn các tiêu chuẩn khác [11]. Do các yếu tố hen là các yếu tố điều trị được, BPTNMT có yếu tố hen có thể được hưởng lợi từ điều trị phù hợp chẳng hạn ICS, đáp ứng tốt hơn với các điều trị sẵn có và tiên lượng tốt hơn nếu được điều trị thích hợp [32]. Trong thực hành lâm sàng, bác sĩ nên xác định càng nhiều bệnh nhân BPTNMT có yếu tố hen càng tốt vì điều trị chứa ICS có thể giúp giảm đợt cấp, giảm nhập viện [33], cải thiện FEV<sub>1</sub> [34] và điều trị hen không dùng ICS có thể liên quan đến vấn đề an toàn [3]. Tiêu chuẩn “ủy ban phối hợp GOLD-GINA” được sử dụng trong nghiên cứu của chúng tôi bao gồm lâm sàng và các xét nghiệm được thu thập thường xuyên, phản ánh hiện thực tại các phòng khám ngoại trú cho bệnh nhân hen hay BPTNMT. Trong thực hành bận rộn hằng ngày, các bác sĩ có xu hướng sử dụng các yếu tố lâm sàng và kết quả hô hấp ký thay vì các xét nghiệm khác để xác định bệnh nhân có yếu tố hen bởi vì các xét nghiệm khác không sẵn có và không thuận tiện hoặc tốn nhiều thời gian để thực hiện.

Nghiên cứu này ước tính tần suất của các yếu tố ủng hộ chẩn đoán hen hay chẩn đoán BPTNMT được thu thập hoặc ghi lại để xác định bệnh nhân BPTNMT có yếu tố hen. Các yếu tố ủng hộ chẩn đoán hen sau đây khá thường gặp bao gồm triệu chứng thay đổi theo thời gian, triệu chứng nặng dần về đêm hay sáng sớm, triệu chứng khởi phát bởi gắng sức, cảm xúc hoặc tiếp xúc với bụi/dị nguyên và các triệu chứng cải thiện sau vài tuần sử dụng ICS. Nghiên cứu cũng chỉ ra rằng các ghi nhận về giới hạn luồng khí dai dẳng hay có thể hồi phục trên hô hấp ký hay căng phồng phổi quá mức trên X-quang có giá trị rất hạn chế trong việc xác định bệnh nhân BPTNMT có yếu tố hen.

Chỉ một số ít bệnh nhân BPTNMT (2.5%) đáp ứng tiêu chuẩn FEV<sub>1</sub> tăng  $\geq$  400ml và  $\geq$  15% ở lần đo hô hấp ký đầu tiên. Phát hiện này tương đồng với nhận định trong nghiên cứu ECLIPSE, theo đó chỉ 5% bệnh nhân BPTNMT có FEV<sub>1</sub> tăng



từ 400ml sau khi hít 400 µg Salbutamol [35]. Do đó, test hồi phục phế quản dương tính mạnh trong một lần đo hô hấp ký ít có giá trị trong việc xác định BPTNMT có yếu tố hen. Tuy nhiên, 18.8% BPTNMT đáp ứng với tiêu chí đáp ứng dần phế quản dương tính mạnh khi so sánh giữa lần đo hô hấp ký tốt nhất và xấu nhất của bệnh nhân trong 3 năm theo dõi. Điều này đồng nghĩa với việc cần theo dõi cẩn thận để chẩn đoán BPTNMT có yếu tố hen. Nghiên cứu cũng đưa ra rằng ngưỡng bạch cầu ái toan trong máu (300 tế bào/ $\mu$ L và 3%) đều hữu ích trong việc phân biệt BPTNMT có yếu tố hen và BPTNMT đơn thuần ( $p = 0.038$  và  $p = 0.007$ ). Một nghiên cứu gần đây cho thấy bệnh nhân BPTNMT có yếu tố hen có tăng bạch cầu ái toan trong máu có chất lượng cuộc sống kém [36].

Hầu hết bệnh nhân BPTNMT có yếu tố hen được dùng ICS/LABA theo khuyến cáo của GINA [3] hoặc theo đồng thuận các chuyên gia [11]. Các bác sĩ điều trị tại Bệnh Viện Đại học Y Dược Thành Phố Hồ Chí Minh và Bệnh Viện Bạch Mai Hà Nội, Việt Nam, cả hai là bệnh viện thực hành chuyên sâu, đã quản lý bệnh nhân theo hướng dẫn quốc tế. Nghiên cứu cho thấy 18.8% bệnh nhân BPTNMT có yếu tố hen có FEV<sub>1</sub> thay đổi  $\geq 400$ ml và  $\geq 15\%$  trong 3 năm theo dõi phản ánh hiệu quả tốt hơn của các thuốc được kê đơn cho bệnh nhân BPTNMT có yếu tố hen so với bệnh nhân BPTNMT đơn thuần (30.6% so với 13.6%). Một nghiên cứu tổng quan gần đây cho thấy sử dụng ICS/thuốc dẫn phế quản giúp giảm 7.3 ml/năm (KTC 95%, 4.1-10.5) tốc độ sụt giảm FEV<sub>1</sub> so với giả dược [37]. Do đó, kết quả của chúng tôi phù hợp với ý tưởng rằng điều trị hiện tại có thể thay đổi tiến triển bệnh của bệnh nhân BPTNMT.

Một số bệnh nhân được điều trị bằng LTRA do có bệnh đi kèm như viêm mũi dị ứng và/hoặc các yếu tố hen theo khuyến cáo của GINA hoặc đồng thuận của các chuyên gia [3]. Một số bệnh nhân cũng được kê theophylline do triệu chứng dai dẳng sau điều trị bằng LABA/LAMA hoặc ICS/LABA/LAMA. Việc kê đơn LTRA hay theophylline ở bệnh nhân BPTNMT có yếu tố hen cho thấy các bác sĩ cố gắng sử dụng các loại thuốc có sẵn khác nhau với kỳ vọng đem lại lợi ích cho cả hen và BPTNMT. Điều này cũng phản ánh việc thiếu hụt các loại thuốc trong điều trị BPTNMT có yếu tố hen. Mô hình kê toa này ở Việt Nam có thể thay đổi khi có nhiều bằng chứng hơn về tính hiệu quả của một số loại thuốc cho bệnh nhân BPTNMT có yếu tố hen.

Nghiên cứu này có một số hạn chế nhất định. Thứ nhất, việc xác định các đặc điểm hen bằng tiêu chuẩn “ủy ban phối hợp GOLD-GINA” còn phụ thuộc vào kinh nghiệm của bác sĩ. Vì vậy, suy diễn tỷ lệ BPTNMT có yếu tố hen từ kết quả của nghiên cứu này cho các cơ sở y tế khác nên được thực hiện một cách cẩn trọng. Thứ hai, một lo ngại hiện hữu là vài bệnh nhân BPTNMT, chẳng hạn bệnh nhân nữ, người không hút thuốc lá hoặc bệnh nhân thỏa mãn tiêu chuẩn test hồi phục phế quản dương tính trong lần đo hô hấp ký đầu tiên, có thể bị chẩn đoán nhầm thành BPTNMT có yếu tố hen trong khi họ thực sự là hen khởi phát muộn. Tuy nhiên, chúng tôi cho rằng đây là những bệnh nhân BPTNMT có yếu tố hen vì chỉ có bệnh nhân BPTNMT có các đặc điểm sau mới được đưa vào nghiên cứu: BPTNMT đã được chẩn đoán theo hướng dẫn của GOLD ít nhất 1 năm bởi bác sĩ và có FEV<sub>1</sub>/FVC sau hít thuốc dẫn phế quản  $< 0.7$ . Hơn thế nữa, không chỉ bệnh nhân hen mà một tỷ lệ bệnh nhân BPTNMT vẫn thỏa mãn tiêu chuẩn test hồi phục phế quản dương tính [38]. Thực tế, chúng tôi không tìm thấy sự khác biệt có ý nghĩa thống kê giữa nam và nữ hay giữa bệnh nhân hút thuốc và không hút thuốc trong tỷ lệ có test hồi phục phế quản dương tính; gợi ý rằng hen khởi phát muộn không liên quan đến giới tính hay tình trạng hút thuốc trong nghiên cứu của chúng tôi. Thứ ba, do đây là nghiên cứu cắt ngang, nên chúng tôi không chắc chắn các bệnh nhân BPTNMT có yếu tố hen được chẩn đoán bằng tiêu chuẩn của “ủy ban phối hợp GOLD-GINA” liệu đáp ứng có khác với các thuốc điều trị hiện tại hay tiên lượng có khác không. Một nghiên cứu dọc nên được tiến hành để trả lời câu hỏi này. Thứ tư, rất ít bệnh nhân BPTNMT trong nghiên cứu được làm xét nghiệm bạch cầu ái toan trong máu, vì thế chúng tôi không biết liệu BPTNMT có yếu tố hen được chẩn đoán dựa trên tiêu chuẩn “ủy

ban phối hợp GOLD-GINA” có cơ chế bệnh sinh gì. Các nghiên cứu sâu hơn với các dấu ấn sinh học khác như phân suất nitrite oxide trong khí thở ra, bạch cầu ái toan trong đàm, và hệ vi sinh đường hô hấp cần được tiến hành [39].

### 5. Kết luận

Tỷ lệ bệnh nhân BPTNMT có yếu tố hen tại Việt Nam tương đối cao, chiếm hơn ¼ số bệnh nhân mắc BPTNMT. Nhóm bệnh nhân này có những đặc điểm khác biệt và sử dụng thuốc khác so với nhóm BPTNMT đơn thuần. Trong thực hành lâm sàng, BPTNMT có yếu tố hen cần được xác định kỹ lưỡng bằng việc khai thác kỹ bệnh sử và sử dụng hô hấp ký và các dấu ấn sinh học khác. Nhóm bệnh nhân BPTNMT có yếu tố hen nên được điều trị bằng các thuốc hiện có một cách cá thể hóa dựa trên bằng chứng suy diễn từ các thử nghiệm đối chứng ngẫu nhiên và các nghiên cứu quan sát.

**Đóng góp tác giả:** Ý tưởng nghiên cứu: N.V.T., L.T.T.L. và Q.C.N.; phương pháp học N.V.T., T.P.P. và A.T.D.-X.; Phân tích số liệu: N.V.T., T.P.P. and A.T.D.-X.; Điều tra lâm sàng: N.V.T., L.T.T.L., T.P.P. và Q.C.N.; viết – tổng hợp – chỉnh sửa, N.V.T., L.T.T.L. và A.T.D.-X.; giám sát, Q.C.N.; quản lý dự án: T.P.P.; xin kinh phí, L.T.T.L. và Q.C.N. Tất cả các tác giả đều đã đọc và đồng ý với phiên bản xuất bản của bản thảo.

**Kinh phí:** Nghiên cứu này được tài trợ bởi công ty AstraZeneca Việt Nam, số tài trợ: D2287R00106. Chi phí đăng báo được tài trợ bởi AstraZeneca Việt Nam.

**Hội đồng Đạo đức trong Nghiên cứu Y sinh:** Nghiên cứu được thực hiện theo Tuyên bố Helsinki và được phê duyệt bởi Hội đồng Đạo đức Nghiên cứu Y sinh bệnh viện Đại học Y Dược Thành phố Hồ Chí Minh (số: 8/GCN-HDDD, ngày chấp thuận: 16 tháng 06 năm 2016) và bệnh viện Bạch Mai (số: 38/BM-HDDD, ngày phê duyệt: 31 tháng 05 năm 2015).

**Giấy chấp thuận:** Tất cả bệnh nhân đều đồng ý tham gia nghiên cứu.

**Tính khả dụng dữ liệu:** Tất cả dữ liệu không được công bố trong bài báo này đều được cung cấp theo yêu cầu cho bất kỳ các nhà nghiên cứu nào đủ điều kiện.

**Lời cảm ơn:** Nhóm tác giả xin chân thành cảm ơn các thành viên trong Khoa Khám Dò Chức Năng Hô Hấp Bệnh Viện Đại Học Y Dược Thành Phố Hồ Chí Minh và Trung Tâm Hô Hấp, Bệnh Viện Bạch Mai thành phố Hà Nội, Việt Nam đã thu tuyển bệnh nhân vào nghiên cứu này. Các tác giả cũng cảm ơn Phương Lễ Trí và Nguyễn Thị Xuân Khanh đến từ công ty AstraZeneca đã giúp đỡ cho nghiên cứu này.

**Xung đột lợi ích:** N.V.T., Q.C.N., T.P.P. and L.T.T.L. đã nhận phí diễn giả từ công ty AstraZeneca, Boehringer Ingelheim, Novartis, và GSK. Các tác giả khẳng định không có xung đột lợi ích nào trong công việc này. Các nhà tài trợ không có vai trò nào trong thiết kế nghiên cứu, thu thập, phân tích hay giải thích dữ liệu; trong quá trình viết bản thảo, hay trong quyết định công bố kết quả.

### Tài liệu tham khảo

1. Mekov, E.; Nunez, A.; Sin, D.D.; Ichinose, M.; Rhee, C.K.; Maselli, D.J.; Cote, A.; Suppli Ulrik, C.; Maltais, F.; Anzueto, A.; et al. Update on Asthma-COPD Overlap (ACO): A Narrative Review. *Int. J. Chronic Obstr. Pulm. Dis.* 2021, *16*, 1783–1799. <https://doi.org/10.2147/COPD.S312560>.
2. Mart, M.F.; Peebles, R.S., Jr. Asthma-chronic obstructive pulmonary disease overlap syndrome. *Curr. Opin. Immunol.* 2020, *66*, 161–166. <https://doi.org/10.1016/j.coi.2020.10.006>.
3. Global Initiative for Asthma (GINA). Global Strategy for Asthma Management and Prevention (Updated 2022). Available online: <http://www.ginasthma.org/> (accessed on 5 May 2022).
4. Gibson, P.G.; McDonald, V.M. Asthma-COPD overlap 2015: Now we are six. *Thorax* 2015, *70*, 683–691. <https://doi.org/10.1136/thoraxjnl-2014-206740>.
5. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD). Global Strategy For The Diagnosis, Management, and Prevention of Chronic Obstructive Pulmonary Disease (2023 Report). Available online: <http://www.goldcopd.org/> (accessed on 15 November 2022).

6. Chung, W.S.; Lin, C.L.; Kao, C.H. Comparison of acute respiratory events between asthma-COPD overlap syndrome and COPD patients: A population-based cohort study. *Medicine* 2015, *94*, e755. <https://doi.org/10.1097/MD.0000000000000755>.
7. Hardin, M.; Silverman, E.K.; Barr, R.G.; Hansel, N.N.; Schroeder, J.D.; Make, B.J.; Crapo, J.D.; Hersh, C.P. The clinical features of the overlap between COPD and asthma. *Respir. Res.* 2011, *12*, 127. <https://doi.org/10.1186/1465-9921-12-127>.
8. Rhee, C.K.; Yoon, H.K.; Yoo, K.H.; Kim, Y.S.; Lee, S.W.; Park, Y.B.; Lee, J.H.; Kim, Y.; Kim, K.; Kim, J.; et al. Medical utilization and cost in patients with overlap syndrome of chronic obstructive pulmonary disease and asthma. *COPD* 2014, *11*, 163–170. <https://doi.org/10.3109/15412555.2013.831061>.
9. Maselli, D.J.; Hardin, M.; Christenson, S.A.; Hanania, N.A.; Hersh, C.P.; Adams, S.G.; Anzueto, A.; Peters, J.I.; Han, M.K.; Martinez, F.J. Clinical Approach to the Therapy of Asthma-COPD Overlap. *Chest* 2019, *155*, 168–177. <https://doi.org/10.1016/j.chest.2018.07.028>.
10. Tho, N.V.; Park, H.Y.; Nakano, Y. Asthma-COPD overlap syndrome (ACOS): A diagnostic challenge. *Respirology* 2016, *21*, 410–418. <https://doi.org/10.1111/resp.12653>.
11. Alsayed, A.R.; Abu-Samak, M.S.; Alkhatib, M. Asthma-COPD Overlap in Clinical Practice (ACO\_CP 2023): Toward Precision Medicine. *J. Pers. Med.* 2023, *13*, 677. <https://doi.org/10.3390/jpm13040677>.
12. GINA and GOLD. Diagnosis of Diseases of Chronic Airflow Limitation: Asthma, Copd and Asthma-Copd Overlap Syndrome (ACOS) (updated 2015). Available online: <http://www.ginasthma.org/> (accessed on 13 April 2015).
13. Yanagisawa, S.; Ichinose, M. Definition and diagnosis of asthma-COPD overlap (ACO). *Allergol. Int.* 2018, *67*, 172–178. <https://doi.org/10.1016/j.alit.2018.01.002>.
14. Miravittles, M.; Alvarez-Gutierrez, F.J.; Calle, M.; Casanova, C.; Cosio, B.G.; Lopez-Vina, A.; Perez de Llano, L.; Quirce, S.; Roman-Rodriguez, M.; Soler-Cataluna, J.J.; et al. Algorithm for identification of asthma-COPD overlap: Consensus between the Spanish COPD and asthma guidelines. *Eur. Respir. J.* 2017, *49*, 1700068. <https://doi.org/10.1183/13993003.00068-2017>.
15. Sin, D.D.; Miravittles, M.; Mannino, D.M.; Soriano, J.B.; Price, D.; Celli, B.R.; Leung, J.M.; Nakano, Y.; Park, H.Y.; Wark, P.A.; et al. What is asthma-COPD overlap syndrome? Towards a consensus definition from a round table discussion. *Eur. Respir. J.* 2016, *48*, 664–673. <https://doi.org/10.1183/13993003.00436-2016>.
16. Chu, H.T.; Nguyen, T.C.; Godin, I.; Michel, O. A Proposal to Differentiate ACO, Asthma and COPD in Vietnam. *J. Pers. Med.* 2022, *13*, 78. <https://doi.org/10.3390/jpm13010078>.
17. Fouka, E.; Papaioannou, A.I.; Hillas, G.; Steiropoulos, P. Asthma-COPD Overlap Syndrome: Recent Insights and Unanswered Questions. *J. Pers. Med.* 2022, *12*, 708. <https://doi.org/10.3390/jpm12050708>.
18. Reddel, H.K.; Vestbo, J.; Agusti, A.; Anderson, G.P.; Bansal, A.T.; Beasley, R.; Bel, E.H.; Janson, C.; Make, B.; Pavord, I.D.; et al. Heterogeneity within and between physician-diagnosed asthma and/or COPD: NOVELTY cohort. *Eur. Respir. J.* 2021, *58*, 2003927. <https://doi.org/10.1183/13993003.03927-2020>.
19. Barrecheuren, M.; Pinto, L.; Mostafavi-Pour-Manshadi, S.M.; Tan, W.C.; Li, P.Z.; Aaron, S.D.; Benedetti, A.; Chapman, K.R.; Walker, B.; Fitzgerald, J.M.; et al. Identification and definition of asthma-COPD overlap: The CanCOLD study. *Respirology* 2020, *25*, 836–849. <https://doi.org/10.1111/resp.13780>.
20. Nunez, A.; Sarasate, M.; Loeb, E.; Esquinas, C.; Miravittles, M.; Barrecheuren, M. Practical Guide to the Identification and Diagnosis of Asthma-COPD Overlap (ACO). *COPD* 2019, *16*, 1–7. <https://doi.org/10.1080/15412555.2019.1575802>.
21. Leung, C.; Sin, D.D. Asthma-COPD Overlap: What Are the Important Questions? *Chest* 2022, *161*, 330–344. <https://doi.org/10.1016/j.chest.2021.09.036>.
22. Jones, P.W.; Harding, G.; Berry, P.; Wiklund, I.; Chen, W.H.; Kline Leidy, N. Development and first validation of the COPD Assessment Test. *Eur. Respir. J.* 2009, *34*, 648–654. <https://doi.org/10.1183/09031936.00102509>.
23. Graham, B.L.; Steenbruggen, I.; Miller, M.R.; Barjaktarevic, I.Z.; Cooper, B.G.; Hall, G.L.; Hallstrand, T.S.; Kaminsky, D.A.; McCarthy, K.; McCormack, M.C.; et al. Standardization of Spirometry 2019 Update. An Official American Thoracic Society and European Respiratory Society Technical Statement. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2019, *200*, e70–e88. <https://doi.org/10.1164/rccm.201908-1590ST>.
24. Hankinson, J.L.; Kawut, S.M.; Shahar, E.; Smith, L.J.; Stukovsky, K.H.; Barr, R.G. Performance of American Thoracic Society recommended spirometry reference values in a multiethnic sample of adults: The multi-ethnic study of atherosclerosis (MESA) lung study. *Chest* 2010, *137*, 138–145. <https://doi.org/10.1378/chest.09-0919>.
25. Inoue, H.; Nagase, T.; Morita, S.; Yoshida, A.; Jinnai, T.; Ichinose, M. Prevalence and characteristics of asthma-COPD overlap syndrome identified by a stepwise approach. *Int. J. Chronic Obstr. Pulm. Dis.* 2017, *12*, 1803–1810. <https://doi.org/10.2147/COPD.S133859>.

26. Lim, J.U.; Kim, D.K.; Lee, M.G.; Hwang, Y.I.; Shin, K.C.; In, K.H.; Lee, S.Y.; Rhee, C.K.; Yoo, K.H.; Yoon, H.K. Clinical Characteristics and Changes of Clinical Features in Patients with Asthma-COPD Overlap in Korea according to Different Diagnostic Criteria. *Tuberc. Respir. Dis.* 2020, 83, S34–S45. <https://doi.org/10.4046/trd.2020.0031>
27. Kang, J.; Zheng, J.; Cai, B.; Wen, F.; Yao, W.; Zhang, X.; Chen, Y.; Wang, G.; Li, W.; Cao, J. Current situation of asthma-COPD overlap in Chinese patients older than 40 years with airflow limitation: A multicenter, cross-sectional, non-interventional study. *Ther. Adv. Respir. Dis.* 2020, 14, 1753466620961699. <https://doi.org/10.1177/1753466620961699>.
28. Barczyk, A.; Maskey-Warzechowska, M.; Gorska, K.; Barczyk, M.; Kuziemski, K.; Sliwinski, P.; Batura-Gabryel, H.; Mroz, R.; Kania, A.; Obojski, A.; et al. Asthma-COPD Overlap—A Discordance Between Patient Populations Defined by Different Diagnostic Criteria. *J. Allergy Clin. Immunol. Pract.* 2019, 7, 2326–2336.e5. <https://doi.org/10.1016/j.jaip.2019.04.022>.
29. Krishnan, J.A.; Nibber, A.; Chisholm, A.; Price, D.; Bateman, E.D.; Bjermer, L.; van Boven, J.F.M.; Brusselle, G.; Costello, R.W.; Dandurand, R.J.; et al. Prevalence and Characteristics of Asthma-Chronic Obstructive Pulmonary Disease Overlap in Routine Primary Care Practices. *Ann. Am. Thorac. Soc.* 2019, 16, 1143–1150. <https://doi.org/10.1513/AnnalsATS.201809-607OC>.
30. Toledo-Pons, N.; van Boven, J.F.M.; Roman-Rodriguez, M.; Perez, N.; Valera Felices, J.L.; Soriano, J.B.; Cosio, B.G. ACO: Time to move from the description of different phenotypes to the treatable traits. *PLoS ONE* 2019, 14, e0210915. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0210915>.
31. Hashimoto, S.; Sorimachi, R.; Jinnai, T.; Ichinose, M. Asthma and Chronic Obstructive Pulmonary Disease Overlap According to the Japanese Respiratory Society Diagnostic Criteria: The Prospective, Observational ACO Japan Cohort Study. *Adv. Ther.* 2021, 38, 1168–1184. <https://doi.org/10.1007/s12325-020-01573-x>.
32. Kondo, M.; Tamaoki, J. Therapeutic approaches of asthma and COPD overlap. *Allergol. Int.* 2018, 67, 187–190. <https://doi.org/10.1016/j.alit.2017.09.002>.
33. Gershon, A.S.; Campitelli, M.A.; Croxford, R.; Stanbrook, M.B.; To, T.; Upshur, R.; Stephenson, A.L.; Stukel, T.A. Combination long-acting beta-agonists and inhaled corticosteroids compared with long-acting beta-agonists alone in older adults with chronic obstructive pulmonary disease. *JAMA* 2014, 312, 1114–1121. <https://doi.org/10.1001/jama.2014.11432>.
34. Lee, S.Y.; Park, H.Y.; Kim, E.K.; Lim, S.Y.; Rhee, C.K.; Hwang, Y.I.; Oh, Y.M.; Lee, S.D.; Park, Y.B. Combination therapy of inhaled steroids and long-acting beta2-agonists in asthma-COPD overlap syndrome. *Int. J. Chronic Obstr. Pulm. Dis.* 2016, 11, 2797–2803. <https://doi.org/10.2147/COPD.S114964>.
35. Wurst, K.E.; Rheault, T.R.; Edwards, L.; Tal-Singer, R.; Agusti, A.; Vestbo, J. A comparison of COPD patients with and without ACOS in the ECLIPSE study. *Eur. Respir. J.* 2016, 47, 1559–1562. <https://doi.org/10.1183/13993003.02045-2015>.
36. Hiles, S.A.; Gibson, P.G.; McDonald, V.M. Disease burden of eosinophilic airway disease: Comparing severe asthma, COPD and asthma-COPD overlap. *Respirology* 2021, 26, 52–61. <https://doi.org/10.1111/resp.13841>.
37. Celli, B.R.; Anderson, J.A.; Cowans, N.J.; Crim, C.; Hartley, B.F.; Martinez, F.J.; Morris, A.N.; Quasny, H.; Yates, J.; Vestbo, J.; et al. Pharmacotherapy and Lung Function Decline in Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease. A Systematic Review. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2021, 203, 689–698. <https://doi.org/10.1164/rccm.202005-1854OC>.
38. Albert, P.; Agusti, A.; Edwards, L.; Tal-Singer, R.; Yates, J.; Bakke, P.; Celli, B.R.; Coxson, H.O.; Crim, C.; Lomas, D.A.; et al. Bronchodilator responsiveness as a phenotypic characteristic of established chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax* 2012, 67, 701–708. <https://doi.org/10.1136/thoraxjnl-2011-201458>.
39. Alsayed, A.R.; Abed, A.; Jarrar, Y.B.; Alshammari, F.; Alshammari, B.; Basheti, I.A.; Zihlif, M. Alteration of the Respiratory Microbiome in Hospitalized Patients with Asthma-COPD Overlap during and after an Exacerbation. *J. Clin. Med.* 2023, 12, 2118. <https://doi.org/10.3390/jcm12062118>.

**Tuyên bố miễn trừ trách nhiệm/Lưu ý từ nhà xuất bản:** Các tuyên bố, ý kiến và dữ liệu có trong tất cả các ấn phẩm là của (các) tác giả và (những) người đóng góp chứ không phải của MDPI và/hoặc (những) người biên tập. MDPI và/hoặc (những) biên tập viên từ chối trách nhiệm đối với bất kỳ tổn hại nào đối với người hoặc tài sản phát sinh từ bất kỳ ý tưởng, phương pháp, hướng dẫn hoặc thành phẩm nào được đề cập trong nội dung.