

NGHIÊN CỨU ĐẶC ĐIỂM BỆNH NHÂN BỆNH PHỔI TẮC NGHỀN
MẠN TÍNH GIAI ĐOẠN ỔN ĐỊNH ĐƯỢC ĐIỀU TRỊ VỚI THUỐC
KHÁNG MUSCARINIC TÁC DỤNG KÉO DÀI ĐƠN TRỊ TẠI BỆNH VIỆN
TRƯỜNG ĐẠI HỌC Y DƯỢC CẦN THƠ

Võ Thị Kim Hoàng, Võ Phạm Minh Thu*

Trường Đại học Y Dược Cần Thơ

*Email: vpmthu@ctump.edu.vn

TÓM TẮT

Đặt vấn đề: Hiện nay có nhiều loại thuốc và hướng dẫn điều trị cho bệnh phổi tắc nghẽn mạn tính (BPTNMT). Các đặc điểm trên bệnh nhân thường được dùng để định hướng điều trị phần nhiều dựa vào triệu chứng, tiền sử đợt cấp, số lượng bạch cầu ái toan và chức năng phổi của bệnh nhân. **Mục tiêu nghiên cứu:** Xác định đặc điểm bệnh nhân BPTNMT được điều trị với thuốc giãn phế quản kháng Muscarinic tác dụng kéo dài (LAMA) đơn trị liệu tại Bệnh viện Trường Đại học Y Dược Cần Thơ. **Đối tượng và phương pháp nghiên cứu:** Nghiên cứu mô tả cắt ngang được tiến hành trên 36 bệnh nhân BPTNMT giai đoạn ổn định được điều trị với thuốc giãn phế quản kháng Muscarinic tác dụng kéo dài tại Bệnh viện Trường Đại học Y Dược Cần Thơ. **Kết quả:** Tỷ lệ nam giới chiếm tỉ lệ là 100%. Tỷ lệ hút thuốc lá ≥ 20 gói-năm là 83,3%. Điểm mMRC từ 2-4 chiếm tỉ lệ là 75%. Tỷ lệ bệnh nhân có nguy cơ đợt cấp cao là 50%. Phân nhóm bệnh nhân theo GOLD với tỷ lệ là 11,1% nhóm A, 41,7% nhóm B, 11,1% nhóm C, 36,1% nhóm D. Tỷ lệ bạch cầu ái toan máu $\geq 2\%$ là 64,7%. Rối loạn thông khí hỗn hợp có tỉ lệ là 33,3%. Thể tích thở ra gắng sức trong 1 giây (FEV_1) sau nghiệm pháp hồi phục phế quản $\geq 50\%$ chiếm 66,7%. **Kết luận:** Tỷ lệ nam giới chiếm 100%, mMRC từ 2-4 chiếm tỷ lệ là 75%, bệnh nhân nhóm B chiếm tỷ lệ cao nhất. $FEV_1 \geq 50\%$ chiếm tỷ lệ 66,7%.

Từ khóa: BPTNMT, thuốc giãn phế quản kháng Muscarinic, rối loạn thông khí.

ABSTRACT

THE STUDY ON CHARACTERISTICS OF PATIENTS IN STABLE
CHRONIC OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASE TREATED WITH
LONG-ACTING MUSCARINIC ANTAGONISTS MONOTHERAPY IN
THE CAN THO UNIVERSITY OF MEDICINE AND PHARMACY
HOSPITAL

Vo Thi Kim Hoang, Vo Pham Minh Thu*

Can Tho University of Medicine and Pharmacy

Background: The number of pharmacological agents and guidelines available for chronic obstructive pulmonary disease (COPD) has increased markedly. Patients' characteristics used to guide treatment decisions are dominated by symptoms, exacerbation history, the value of blood eosinophil and lung function. **Objectives:** This study aimed to characterize patients with chronic obstructive pulmonary disease who are treated with long-acting muscarinic antagonists (LAMAs) in the Can Tho University of Medicine and Pharmacy Hospital. **Materials and methods:** We carried out a cross-sectional study including 36 patients with COPD treated with LAMA monotherapy in the Can Tho University of Medicine and Pharmacy Hospital. **Results:** Males were 100%. Patients with smoking history ≥ 20 pack-year were 83.3%, 75% of patients had mMRC 2-4. There were 50% of patients with a high risk of exacerbation. GOLD group distribution in cases was 11.1% A, 41.7% B, 11.1% C and 36.1% D. The percentage of patients with eosinophils $\geq 2\%$ was 64.7%. The combined restrictive obstructive lung disorder was about 33.3%. The FEV1 post-bronchodilator

$\geq 50\%$ was 66.7%. **Conclusion:** Males were 100%, 75% of patients had mMRC 2-4, group B takes the highest percentage, and the $FEV_1 \geq 50\%$ was 66.7%.

Keywords: Chronic obstructive pulmonary disease, long-acting muscarinic antagonists, pulmonary disorder.

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Bệnh phổi tắc nghẽn mạn tính (BPTNMT) là một bệnh có thể dự phòng và điều trị, đặc trưng bởi sự tắc nghẽn đường thở tiến triển và không hồi phục. Khoảng 20 năm trở lại đây, số lượng các thuốc được dùng điều trị bệnh nhân BPTNMT đang tăng đáng kể, đặc biệt các thuốc đường thở. Các thuốc giãn phế quản tác dụng kéo dài dạng hít giữ vai trò chính trong các phương pháp điều trị BPTNMT. Hai loại chính của các thuốc giãn phế quản tác dụng kéo dài dạng hít là thuốc đồng vận thụ thể beta và thuốc đối kháng thụ thể Muscarinic. Các thuốc giãn phế quản kháng thụ thể Muscarinic tác dụng kéo dài (LAMAs) được chứng tỏ có hiệu quả vượt trội trong ngăn ngừa đợt cấp, cải thiện triệu chứng, chức năng phổi hơn nhóm kích thích thụ thể beta 2 tác dụng kéo dài (LABAs). Với những gánh nặng đối với sức khỏe, kinh tế mà BPTNMT mang đến cho người bệnh, cũng như vai trò của nhóm thuốc giãn phế quản tác dụng kéo dài, đặc biệt là LAMAs trong quản lý BPTNMT, chúng tôi thực hiện nghiên cứu: Đặc điểm bệnh nhân BPTNMT ngoài đợt cấp được điều trị với LAMA đơn trị tại Bệnh viện Trường Đại học Y Dược Cần Thơ với mục tiêu: Xác định đặc điểm bệnh nhân BPTNMT được điều trị với thuốc giãn phế quản kháng Muscarinic tác dụng kéo dài (LAMA) đơn trị liệu tại Bệnh viện Trường Đại học Y Dược Cần Thơ.

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. Đối tượng và phương pháp nghiên cứu

- **Đối tượng nghiên cứu:** Bệnh nhân BPTNMT được chẩn đoán theo tiêu chuẩn GOLD 2020 với tình trạng lâm sàng ổn định.

- **Tiêu chuẩn chọn mẫu:** Tất cả bệnh nhân BPTNMT với tình trạng lâm sàng ổn định, điều trị với LAMA đơn trị, đồng ý tham gia nghiên cứu.

- **Tiêu chuẩn loại trừ:** Bệnh nhân có xuất hiện tình trạng hô hấp nặng như: Tràn khí màng phổi, ho ra máu, thuyên tắc phổi...; những bệnh nhân có bệnh lý ác tính tiến triển; bệnh nhân có nhiều bệnh đồng mắc nặng.

2.2. Phương pháp nghiên cứu

- **Thiết kế nghiên cứu:** Nghiên cứu được tiến hành theo phương pháp mô tả, cắt ngang.

- **Cỡ mẫu và chọn mẫu:** Công thức tính ước lượng cỡ mẫu:

$$n = Z^2_{(1-\alpha/2)} \times \frac{p(1-p)}{d^2}$$

n: cỡ mẫu nghiên cứu.

Z: hệ số tin cậy, chọn độ tin cậy 95% vậy $Z=1,96$.

p= 0,924, tỷ lệ bệnh nhân BPTNMT điều trị LAMA đơn trị có hút thuốc lá [9].

d: là sai số cho phép, chọn $d = 0,09$.

Theo công thức tính cỡ mẫu trên chúng tôi tính được $n = 33,3$. Thực tế chúng tôi thu thập được 36 mẫu.

- **Nội dung nghiên cứu:**

+ Đặc điểm chung về tuổi, giới, tiền sử hút thuốc lá (số gói-năm trung bình, <20 và ≥ 20 gói -năm), bệnh đồng mắc quan trọng.

+ Lâm sàng: Triệu chứng, mức độ khó thở theo thang điểm mMRC, mức độ triệu chứng theo thang điểm CAT, nguy cơ đợt cấp (dựa theo tiền sử đợt cấp trong 12 tháng trước).

+ Cận lâm sàng: Hình ảnh trên X-quang ngực thẳng, số lượng bạch cầu ái toan (BCAT), đa hồng cầu (dựa trên hematocrit và hemoglobin), chỉ số chức năng hô hấp trên hô hấp ký (FEV₁, FVC, FEV₁/FVC) sau nghiệm pháp hồi phục phế quản (NPHPPQ).

- **Phương pháp thu thập số liệu:** Bộ câu hỏi phỏng vấn đối tượng, khám lâm sàng, thu thập các kết quả xét nghiệm cần thiết.

- **Phương pháp xử lý số liệu:** Sử dụng phần mềm SPSS phiên bản 18.0.

III. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

3.1. Đặc điểm chung và lâm sàng của bệnh nhân BPTNMT khởi trị LAMA đơn trị

Bảng 1. Đặc điểm chung của bệnh nhân BPTNMT, khởi trị bằng LAMA đơn trị

Đặc điểm		Tần số (n)	Tỷ lệ (%)
Giới	Nam	36	100%
	Nữ	0	0%
Tuổi (năm)	40-59	5	13,9%
	≥60	31	86,1%
	Trung bình ± SD	67,86±9,30	
Chỉ số BMI (kg/m ²)	< 18,5	3	8,3%
	18,5 -22,9	26	72,3%
	≥ 23	7	19,4%
	Trung bình ± SD	21,07±2,36	
Số gói-năm	< 20	6	16,7%
	≥ 20	30	83,3%
	Trung bình ± SD	32,17±17,92	

Nhận xét: 86,1% bệnh nhân ≥60 tuổi, với độ tuổi trung bình là 67,86±9,30. Phần lớn bệnh nhân có BMI từ 18,5 -22,9. Số gói-năm thuốc lá trung bình là 32,17±17,92 gói-năm, với 83,3% bệnh nhân hút ≥ 20 gói-năm.

Bảng 2. Đặc điểm lâm sàng của bệnh nhân BPTNMT, khởi trị bằng LAMA đơn trị

Đặc điểm		Tần số (n)	Tỷ lệ (%)
Điểm mMRC	0-1	9	25%
	2-4	27	75%
Điểm CAT	0-9	9	25%
	≥ 10	27	75%
	Trung bình ± SD	13,92±5,68	
Nguy cơ đợt cấp	Thấp	18	50%
	Cao	18	50%
Phân nhóm theo GOLD	A	4	11,1%
	B	15	41,7%
	C	4	11,1%
	D	13	36,1%

Nhận xét: Điểm CAT trung bình là 13,92±5,68 điểm. Có 25% bệnh nhân có mMRC từ 0 đến 1. Có 50% bệnh nhân có nguy cơ đợt cấp cao. Bệnh nhân nhóm B và D chiếm tỷ lệ cao nhất, lần lượt là 41,7% và 36,1%

3.2. Đặc điểm cận lâm sàng của bệnh nhân BPTNMT, điều trị bằng LAMA đơn trị

Bảng 3. Đặc điểm về tế bào máu và hình ảnh trên X-quang ngực của bệnh nhân BPTNMT, điều trị bằng LAMA đơn trị

Đặc điểm		Tần số (n)	Tỷ lệ (%)
BCAT	<2%	12	35,3%
	≥2%	22	64,7%
	Trung bình ± SD	3,52±3,1%	
Đa hồng cầu	Có	2	5,9%
	Không	32	94,4%
Xquang ngực	Hình ảnh gợi ý khí phế thũng	13	38,2%
	Hình ảnh phổi bản	2	5,9%

Nhận xét: Tỷ lệ bệnh nhân có BCAT ≥ 2% là 64,7%, có 5,9% bệnh nhân có tình trạng đa hồng cầu. Có 38,2% bệnh nhân ghi nhận hình ảnh khí phế thũng trên X-quang ngực.

Bảng 4. Đặc điểm về chức năng hô hấp của bệnh nhân BPTNMT, điều trị bằng LAMA đơn trị

Đặc điểm		Tần suất (n)	Tỷ lệ (%)
Mức độ tắc nghẽn theo FEV ₁	≥ 50%	20	66,7%
	< 50%	10	33,3%
Kiểu rối loạn thông khí	Tắc nghẽn đơn thuần	20	66,7%
	Hỗn hợp	10	33,3%
Đáp ứng nghiệm pháp hồi phục phế quản	Có	5	16,7%
	Không	25	83,3%

Nhận xét: Có 66,7% bệnh nhân có chỉ số FEV₁<50%, 66,7% bệnh nhân có rối loạn thông khí tắc nghẽn đơn thuần, 16,7% bệnh nhân có đáp ứng nghiệm pháp hồi phục phế quản.

IV. BÀN LUẬN

4.1. Đặc điểm chung của bệnh nhân BPTNMT điều trị với LAMA đơn trị

Trong nghiên cứu của chúng tôi, tất cả bệnh nhân đều là nam giới và tuổi trung bình là 67,86±9,30 năm, tương đồng với 2 tác giả Việt Nam là tác giả Bùi Xuân Trà, tuổi trung bình là 74,3±9,9 năm, 90,3% là nam giới và tác giả Nguyễn Thị Thu Thảo là 64,34±8,46 năm với nam giới chiếm tỷ lệ 96,7% [3], [2]. Tương đồng với nghiên cứu của M. Montegudo và cộng sự năm 2017, trên các bệnh nhân BPTNMT được quản lý với LAMA, tuổi trung bình của các bệnh nhân là 69,4 năm [7]. Chỉ số khối cơ thể (BMI) có liên quan đến tỷ lệ tử vong chung do bệnh hô hấp. Trong nghiên cứu của chúng tôi là 21,07±2,36 kg/m², với 8,3% bệnh nhân có BMI thuộc mức gầy (<18,5 kg/m²) và 19,4% bệnh nhân có BMI thuộc mức thừa cân-béo phì, tương đồng tác giả Bùi Xuân Trà là 20,3±3,7 kg/m² [3], nhóm bệnh nhân có BMI ≥ 23 kg/m² chiếm tỷ lệ 19,4%. Không có sự tương đồng kết quả của tác giả L. McGarvey tại Anh với BMI trung bình là 27,2± 6,3 kg/m² [6]. Sự khác nhau này có thể đến từ thể trạng của các chủng tộc cũng như mức sống, chế độ dinh dưỡng ở từng quốc gia. Khói thuốc lá là một trong những yếu tố nguy cơ quan trọng hàng đầu của BPTNMT. Nghiên cứu của chúng tôi ghi nhận, tỷ lệ hút thuốc lá ≥20 gói-năm là 83,3%, với số gói-năm trung bình là 32,17±17,92 gói-năm. Kết quả này tương đồng với tác giả Nguyễn Thị Thu Thảo năm 2021 với tỷ lệ hút thuốc lá ≥20 gói-năm là 98,9% và số gói-năm trung bình là 29,5 gói-năm [2].

4.2. Đặc điểm lâm sàng của bệnh nhân BPTNMT điều trị với LAMA đơn trị

Trong nghiên cứu của chúng tôi, tỷ lệ bệnh nhân có điểm mMRC từ 2 đến 4 điểm và CAT ≥ 10 điểm lần lượt là 75% và 75%. Điểm CAT trung bình là $13,61 \pm 5,92$. Kết quả này tương đồng nghiên cứu LASSYC của tác giả A. Casas, cụ thể ở những bệnh nhân điều trị LAMA đơn trị điểm mMRC và CAT trung bình lần lượt là $1,7 \pm 1,0$ và $11,9 \pm 7,2$ điểm. Một nghiên cứu khác cũng có kết quả tương tự là nghiên cứu của B. Hahn, tác giả cũng thực hiện trên các bệnh nhân điều trị LAMA đơn trị, có 85% bệnh nhân có điểm CAT ≥ 10 điểm, điểm CAT trung bình là $18,5 \pm 8,4$, điểm mMRC trung bình là $1,60 \pm 1,0$ [5].

Đợt cấp BPTNMT là một biến cố quan trọng trong việc quản lý BPTNMT. Trong nghiên cứu của chúng tôi, ở các bệnh nhân điều trị với LAMA đơn trị, bệnh nhân có nguy cơ đợt cấp cao chiếm 50%. Tương đồng với nghiên cứu của Lê Minh Thắng năm 2021 với 64,4% bệnh nhân có nguy cơ đợt cấp cao [1]. Kết quả này không tương đồng với nghiên cứu của tác giả B. Hahn năm 2019 là 36,6% và tác giả L. McGarvey năm 2014 là 28% [5], [6].

Theo nhiều nghiên cứu, dựa theo phân loại của GOLD 2011, nhóm B và D là hai nhóm chiếm tỷ lệ cao nhất. Như trong nghiên cứu của Nguyễn Thị Thu Thảo năm 2021, tỷ lệ nhóm B và D lần lượt là 42,2% và 40% [2]. Nghiên cứu của tác giả Lê Minh Thắng năm 2021, tỷ lệ nhóm D và B chiếm tỷ lệ cao, lần lượt là 63,4% và 32,2% [1]. Nghiên cứu của chúng tôi cũng có kết quả tương tự, với 41,7% và 36,1% là tỷ lệ bệnh nhân thuộc nhóm B và D.

4.3. Đặc điểm cận lâm sàng của bệnh nhân BPTNMT điều trị với LAMA đơn trị

X-quang ngực là một cận lâm sàng đơn giản, rẻ tiền, dễ thực hiện và cần thiết cho các bệnh nhân có bệnh lý hô hấp. Tuy nhiên X-quang ngực có độ nhạy kém để phát hiện BPTNMT. Theo nghiên cứu Elizabeth Pudney và Martin Doherty, độ nhạy của X-quang trong chẩn đoán BPTNMT là 35%. Nghiên cứu Nguyễn Thị Thu Thảo ghi nhận có 13,3% bệnh nhân có hình ảnh phổi tăng sáng [2]. Trong nghiên cứu của chúng tôi ghi nhận 38,2% bệnh nhân có hình ảnh khí phế thũng trên X-quang ngực ở các bệnh nhân BPTNMT được quản lý bằng LAMA đơn trị.

Số lượng BCAT máu được nhận thấy là một dấu ấn sinh học phản ánh tình trạng viêm đường thở tăng BCAT. Trong nghiên cứu của chúng tôi có 64,7% bệnh nhân có BCAT máu $\geq 2\%$, kết quả này khác biệt so với nghiên cứu của M. C. Chan năm 2020 là 73,68% [4]. Sự khác biệt này đến từ quần thể đối tượng nghiên cứu, nghiên cứu của Chan trên các bệnh nhân BPTNMT nói chung, không giới hạn thuốc quản lý, còn nghiên cứu của chúng tôi tập trung trên nhóm bệnh nhân đơn trị với LAMA. Một nghiên cứu phân tích tổng hợp của H. X. Wu năm 2019 cũng cho thấy sự dao động của tỷ lệ BCAT theo từng nghiên cứu, trong nghiên cứu này, tỷ lệ bệnh nhân BPTNMT có BCAT máu $\geq 2\%$ dao động từ 18,84% tới 66,88%, và trung bình cho tất cả nghiên cứu là 54,95%, tùy vào đối tượng và phương pháp nghiên cứu. Từ lâu, BPTNMT được biết là nguyên nhân thường gặp gây đa hồng cầu thứ phát do tình trạng thiếu oxy mạn tính. Trong nghiên cứu của chúng tôi ghi nhận 3% bệnh nhân có tình trạng đa hồng cầu. Khác biệt với nghiên cứu của Jingzhou Zhang, ghi nhận 6,6% bệnh nhân BPTNMT, có tình trạng đa hồng cầu. Nghiên cứu này chọn các bệnh nhân có BPTNMT mức độ trung bình tới nặng [10]. Dựa vào chỉ số FEV₁, các hướng dẫn của GOLD cũng hướng dẫn phân chia các nhóm dựa theo mức độ tắc nghẽn đường thở. Trong nghiên cứu của chúng tôi có 66,7% bệnh nhân có FEV₁ $\geq 50\%$, tương đồng với nghiên cứu của N. Roche năm 2019 với tỷ lệ bệnh nhân thuộc nhóm I và II là 62,7% và nghiên cứu của Nguyễn Đức Thọ năm 2018 với 66,4%. Có khác biệt với nghiên cứu của Nguyễn Văn Thành năm 2018 với tỷ lệ FEV₁ $> 50\%$ là 50,8% [8].

Hội chứng tắc nghẽn đường thở là đặc trưng của BPTNMT, tuy nhiên một số bệnh nhân BPTNMT trên kết quả hô hấp ký cho thấy có đi kèm hội chứng hạn chế. Trong nghiên cứu của chúng tôi, rối loạn thông khí hỗn hợp chiếm 33,3%, tỷ lệ này thấp hơn so với nghiên cứu của Nguyễn Thị Thu Thảo năm 2021 là 57,% và nghiên cứu của Võ Phạm Minh Thư năm 2017 là 56% [2], sự khác nhau này có thể đến từ đối tượng nghiên cứu của chúng tôi là các bệnh nhân mới, được lựa chọn khởi trị với LAMA đơn trị, trong khi nghiên cứu của tác giả Nguyễn Thị Thu Thảo là các bệnh nhân có phối hợp điều trị. Tỷ lệ đáp ứng với NPHPPQ trong nghiên cứu của chúng tôi là 16,7%. Sự đáp ứng với NPHPPQ cũng là một gợi ý cho kiểu hình chồng lấp hen và BPTNMT và có thể cần được điều trị phối hợp ICS. Tỷ lệ đáp ứng NPHPPQ trong bệnh nhân BPTNMT trong nghiên cứu của C. Janson năm 2019 là 18,4%, kết quả này tương đồng với nghiên cứu của chúng tôi.

V. KẾT LUẬN

Xác định đặc điểm bệnh nhân BPTNMT điều trị với thuốc giãn phế quản kháng Muscarinic tác dụng kéo dài để định hướng điều trị cần được quan tâm. Trong nghiên cứu của chúng tôi, ở các bệnh nhân điều trị LAMA đơn trị, tất cả bệnh nhân đều là nam giới, bệnh nhân phần lớn trên 60 tuổi và có tiền sử phơi nhiễm khói thuốc lá nhiều (≥ 20 gói-năm). Phân nhóm bệnh nhân theo GOLD, nhóm B và D chiếm đa số. Gần 2/3 bệnh nhân có BCAT máu $\geq 2\%$. Khoảng 1/3 bệnh nhân có chỉ số FEV₁ < 50%.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Lê Minh Thắng (2021), Nghiên cứu tình hình, chất lượng cuộc sống và kết quả quản lý điều trị bệnh phổi tắc nghẽn mạn tính ngoài đợt cấp tại Bệnh viện 30 tháng 4 tỉnh Sóc Trăng năm 2020-2021, Luận văn Tiến sĩ, Trường Đại học Y Dược Cần Thơ, Cần Thơ.
2. Nguyễn Thị Thu Thảo (2021), Nghiên cứu đặc điểm một số kiểu hình và kết quả điều trị bệnh nhân bệnh phổi tắc nghẽn mạn tính ngoài đợt cấp có chỉ định kháng viêm đường hít tại Bệnh viện Trường Đại học Y Dược Cần Thơ và Bệnh viện Hoàn Mỹ Cửu Long năm 2020-2021, Luận văn chuyên khoa cấp II, trường Đại học Y Dược Cần Thơ, Cần Thơ.
3. Bùi Xuân Trà (2019), Nghiên cứu đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng và đánh giá kết quả điều trị bệnh nhân có hội chứng chồng lấp bệnh phổi tắc nghẽn mạn tính và dẫn phế quản nhập viện năm 2017-2019, Luận văn Bác sĩ Nội trú, Trường Đại học Y Dược Cần Thơ, Cần Thơ.
4. Chan M C (2020), “Blood Eosinophil and Risk of Exacerbation in Chronic Obstructive Pulmonary Disease Patients: A Retrospective Cohort Analysis”, 15(3), pp. 2869-2877.
5. Hahn B, Stanford R H., Goolsby H A, *et al* (2019), Patient-Reported Burden of Illness in a Prevalent COPD Population Treated with Long-Acting Muscarinic Antagonist Monotherapy: A Claims-Linked Patient Survey Study, *Pulmonary Therapy*, 5(1), pp. 69-80.
6. McGarvey L, Lee A J, Roberts J, *et al* (2015), Characterisation of the frequent exacerbator phenotype in COPD patients in a large UK primary care population, *Respir Med*, 109(2), pp. 228-237.
7. Monteagudo M, Roset M, Rodriguez-Blanco T, *et al* (2017), Characteristics of COPD patients initiating treatment with aclidinium or tiotropium in primary care in Catalonia: a population-based study, *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*, 12, pp. 1145-1152.
8. Roche N (2019), Are there specific clinical characteristics associated with physician’s treatment choices in COPD?, *Respiratory Research*, 20(1), pp. 189-191.
9. Suissa S, Dell’Aniello S., Ernst P. (2021), Comparative Effectiveness of Initial LAMA versus LABA in COPD: Real-World Cohort Study, *COPD: Journal of Chronic Obstructive Pulmonary Disease* 18(1), pp. 1-8.

10.Zhang J (2021), Secondary polycythemia in chronic obstructive pulmonary disease: prevalence and risk factors, BMC Pulmonary Medicine, 21(1), pp. 235-237.

(Ngày nhận bài: 22/8/2022 – Ngày duyệt đăng: 09/10/2022)
