

BUDESONIDE-FORMOTEROL DẠNG XỊT ĐỊNH LIỀU SO VỚI FLUTICASONE-SALMETEROL DẠNG BỘT KHÔ

Alexander S. Rabin, MD; Sarah M. Seelye, PhD; Julien B. Weinstein, MS; Cainnear K. Hogan, MSW; Taylor N. Whittington, MPH; Jennifer Cano, MPH; Shelie A. Miller, PhD; Catherine Kelley, PharmD; Hallie C. Prescott, MD, MSc

Ths.BS.Mai Diệu Linh, ThS.BS.Hoàng Nguyễn Thanh Thủy – dịch

TẦM QUAN TRỌNG Việc chuyển từ các thuốc xịt định liều (metered-dose inhaler – MDI) sang dạng hít bột khô (dry-powder inhaler – DPI) không sử dụng khí đẩy có thể giúp giảm lượng khí nhà kính trong chăm sóc y tế. Tuy nhiên, chưa rõ liệu sự thay đổi này có làm ảnh hưởng đến kết quả lâm sàng của người bệnh hay không.

MỤC TIÊU Đánh giá sự khác biệt về kết quả lâm sàng liên quan đến việc thay đổi danh mục thuốc điều trị tại Hệ thống Y tế Cựu chiến binh Hoa Kỳ (VHA) vào tháng 7/2021, trong đó thuốc MDI budesonide-formoterol được thay thế bằng DPI fluticasone-salmeterol trong điều trị COPD và hen suyễn.

THIẾT KẾ, ĐỊA ĐIỂM VÀ ĐỐI TƯỢNG Thiết kế nghiên cứu tự kiểm soát theo từng cá nhân (self-controlled case series – SCCS) và nghiên cứu đoàn hệ quan sát (cohort study) sử dụng dữ liệu từ hệ thống y tế VA Hoa Kỳ từ tháng 1/2018 đến tháng 12/2022. Những bệnh nhân được kê toa cả trước và sau khi thay đổi danh mục thuốc đều được đưa vào phân tích

PHƠI NHIỄM Sử dụng budesonide-formoterol dạng MDI so với fluticasone-salmeterol dạng DPI.

KẾT CỤC CHÍNH VÀ CHỈ SỐ ĐÁNH GIÁ Tần suất sử dụng thuốc cắt cơn (albuterol và prednisone), số lần đi cấp cứu và nhập viện (do mọi nguyên nhân, do hô hấp, và do viêm phổi).

KẾT QUẢ Sau khi danh mục thuốc của VHA thay đổi, có tổng cộng 260.268 bệnh nhân đã chuyển từ liệu pháp xịt định liều budesonide-formoterol sang liệu pháp dạng bột khô fluticasone-salmeterol.

Trong nghiên cứu self-controlled case series (SCCS) (tuổi trung vị [IQR] là 71 [62–75] tuổi; 91% là nam), ở những bệnh nhân đã chuyển thuốc và gặp các biến cố bất lợi, điều trị bằng fluticasone-salmeterol dạng bột khô liên quan đến: giảm 10% số lần nhận albuterol (tỉ số tỷ lệ mắc [IRR]: 0,90; KTC 95%: 0,90–0,91); tăng 2% số lần nhận prednisone (IRR: 1,02; KTC 95%: 1,01–1,03); tăng 5% số lượt khám cấp cứu do mọi nguyên nhân (IRR: 1,05; KTC 95%: 1,04–1,06); tăng 8% số lượt nhập viện do mọi nguyên nhân (IRR: 1,08; KTC 95%: 1,06–1,09); tăng 10% số lượt nhập viện liên quan đến hô hấp (IRR: 1,10; KTC 95%: 1,07–1,14); tăng 24% số lượt nhập viện do viêm phổi (IRR: 1,24; KTC 95%: 1,17–1,31).

Trong nghiên cứu đoàn hệ gồm 258.557 bệnh nhân (tuổi trung bình [SD]: 68,9 [11,3] tuổi; 94% là nam), những người chuyển sang thuốc fluticasone-salmeterol dạng bột khô: không có sự khác biệt về tỷ lệ tử vong (1,89% so với 1,90%; chênh lệch tuyệt đối hiệu chỉnh: –0,01 điểm phần trăm; KTC 95%: –0,12 đến 0,10), nhưng có gia tăng: nhập viện do mọi nguyên nhân (16,14% vs 15,64%; chênh lệch tuyệt đối: 0,49 điểm phần trăm; KTC 95%: 0,21–0,78), nhập viện do bệnh lý hô hấp (3,15% vs 2,74%; chênh lệch tuyệt đối: 0,41 điểm phần trăm; KTC 95%: 0,27–0,55), nhập viện do viêm phổi (1,15% vs 1,03%; chênh lệch tuyệt đối: 0,12 điểm phần trăm; KTC 95%: 0,04–0,21) trong vòng 180 ngày sau khi chuyển thuốc, so với nhóm bệnh nhân không chuyển thuốc.

KẾT LUẬN VÀ Ý NGHĨA Việc chuyển từ thuốc MDI budesonide-formoterol sang DPI fluticasone-salmeterol trong hệ thống VHA liên quan đến gia tăng sử dụng dịch vụ y tế, cho thấy khả năng gây hại và cần xem xét lại chính sách này.

JAMA Intern Med. doi:10.1001/jamainternmed.2025.2299

Published online July 7, 2025.

Máy hít định liều chứa hydrofluorocarbon —khí tổng hợp giữ nhiệt trong khí quyển mạnh hơn carbon dioxide hàng nghìn lần.¹⁻³ Để giảm thiểu khí thải nhà kính liên quan đến chăm sóc sức khỏe, một số tổ chức, bao gồm Dịch vụ Y tế Quốc gia Anh,⁴ Hiệp hội Lồng ngực Canada,⁵ và Hội đồng Hen suyễn Quốc gia Úc,⁶ đã khuyến nghị bệnh nhân chuyển từ máy hít định liều sang máy hít bột khô không chứa chất đẩy khi cần thiết.

Tuy nhiên, việc chuyển đổi thiết bị hít đặt ra những thách thức lâm sàng. Các máy hít trong cùng một nhóm điều trị (ví dụ: corticosteroid dạng hít cộng với thuốc chủ vận β tác dụng kéo dài [LABA]) có thể khác nhau về cả thành phần thuốc và đặc điểm của thiết bị. Máy hít định liều đưa thuốc vào phổi không phụ thuộc vào nỗ lực hít vào nhưng yêu cầu bệnh nhân phải phối hợp giữa việc hít vào và kích hoạt, trong khi máy hít bột khô dựa vào việc hít vào nhanh và sâu để giảm thiểu lắng đọng thuốc ở hầu họng, điều này có thể khó khăn đối với những bệnh nhân suy giảm chức năng phổi.⁷ Hơn nữa, không phải tất cả các loại thuốc đều có sẵn ở cả dạng bình hít định liều và dạng bột khô tại Hoa Kỳ, gây phức tạp cho quá trình chuyển đổi thiết bị trên quy mô lớn.⁸

Vào tháng 7 năm 2021, sau quá trình đấu thầu cạnh tranh dựa trên chi phí, Cục Quản lý Y tế Cựu chiến binh (VHA) đã thay thế budesonide-formoterol liều định (Symbicort) bằng fluticasone-salmeterol dạng bột khô (Wixela Inhub) làm phối hợp corticosteroid dạng hít cộng với LABA được ưu tiên cho bệnh nhân mắc bệnh phổi tắc nghẽn mạn tính (COPD) và hen suyễn.^{9,10} Các nghiên cứu trước đây so sánh các phối hợp thuốc này đã đưa ra kết quả trái chiều, với một số ít giải thích sự khác biệt về thiết bị cung cấp.¹¹⁻¹⁴ Trong bệnh hen suyễn, budesonide-formoterol có liên quan đến ít đợt kịch phát hơn và kiểm soát triệu chứng được cải thiện so với fluticasone-salmeterol.¹⁵ Ngoài ra, việc sử dụng phối hợp corticosteroid dạng hít cộng với formoterol trong một chiến lược duy trì và giảm triệu chứng duy nhất đã trở thành một phương pháp tiếp cận được ưa chuộng để điều trị hen suyễn.^{16,17} Ngược lại, một nghiên cứu gần đây so sánh một ống hít bột khô phối hợp ba loại chứa fluticasone với một Thuốc hít định liều phối hợp ba thành phần chứa budesonide ở những bệnh nhân COPD cho thấy tỷ lệ đợt cấp COPD từ trung bình đến nặng cao hơn một chút khi dùng phối hợp budesonide, trong khi các kết quả khác tương đương.¹⁸

Việc thay đổi công thức của VHA đã tạo ra một thí nghiệm tự nhiên để đánh giá sự khác biệt về kết quả lâm sàng liên quan đến việc chuyển đổi cả thuốc (budesonide-formoterol so với fluticasone-salmeterol) và thiết bị cung cấp (ống hít định liều so với ống hít bột khô) trong một nhóm cựu chiến binh trên toàn quốc. Chúng tôi đưa ra giả thuyết rằng kết quả lâm sàng sẽ tương tự nhau giữa liệu pháp hít định liều budesonide-formoterol và fluticasone-salmeterol, và sự tương đương lâm sàng có thể cung cấp bằng chứng thuyết phục để hỗ trợ việc áp dụng rộng rãi hơn phương pháp thay thế bột khô ít tốn kém hơn¹⁹ à bền vững về mặt môi trường. Để kiểm tra giả thuyết này, chúng tôi đã tiến hành phân tích sơ bộ trên người bệnh và phân tích nhóm đối chứng thứ cấp để đánh giá mối liên quan giữa việc thay đổi công thức và kết quả lâm sàng.

Các điểm chính

Câu hỏi Có sự khác biệt nào về mặt lâm sàng trong kết quả liên quan đến việc chuyển từ liệu pháp hít định liều budesonide-formoterol sang liệu pháp hít bột khô fluticasone-salmeterol để điều trị bệnh phổi tắc nghẽn mãn tính và hen suyễn không?

Các phát hiện Trong loạt ca bệnh tự kiểm soát chính này và nghiên cứu nhóm đối chứng thứ cấp gồm 260.268 và 258.577 cựu chiến binh Hoa Kỳ, việc chuyển sang liệu pháp hít bột khô fluticasone-salmeterol theo thay đổi trong danh mục thuốc quốc gia có liên quan đến tỷ lệ sử dụng prednisone cao hơn và tăng số lần khám cấp cứu và nhập viện do mọi nguyên nhân và liên quan đến hô hấp.

Ý nghĩa Những kết quả này cho thấy có sự gia tăng các kết quả sức khỏe bất lợi sau khi chuyển từ liệu pháp hít định liều budesonide-formoterol sang liệu pháp hít bột khô fluticasone-salmeterol tại Cục Quản lý Y tế Cựu chiến binh.

Phương Pháp Nghiên Cứu

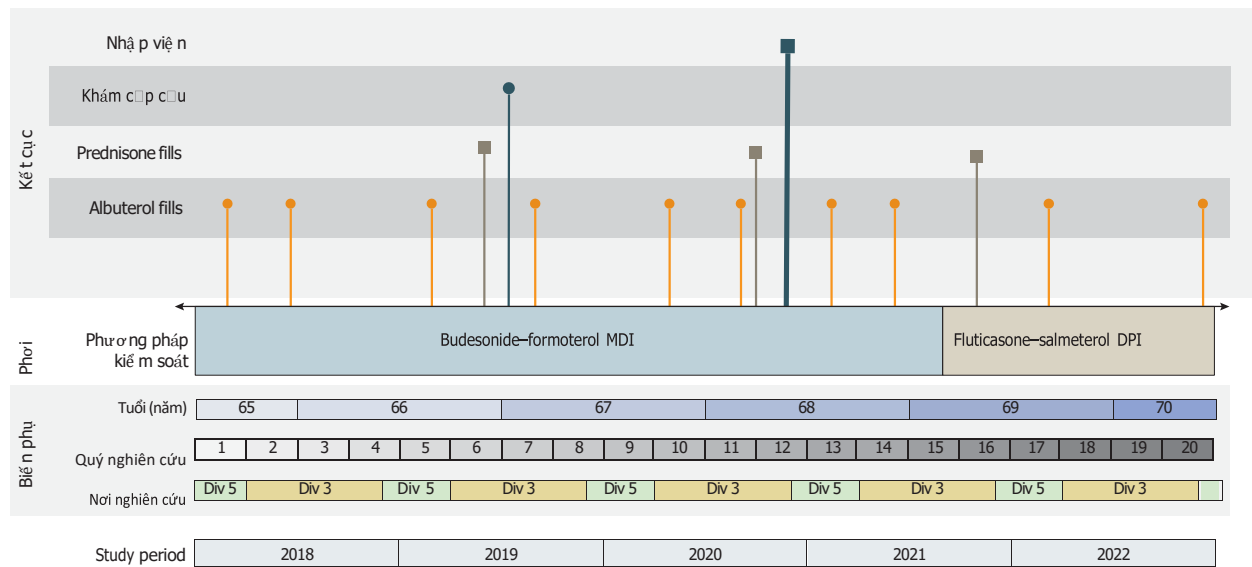
Tổng quan nghiên cứu

Chúng tôi đã bao gồm tất cả các cựu chiến binh từ ngày 1 tháng 1 năm 2018 đến ngày 31 tháng 12 năm 2022, những người được kê đơn thuốc hít kiểm soát kết hợp trước và sau khi thay đổi danh mục thuốc quốc gia của VHA vào tháng 7 năm 2021, trong đó thuốc hít định liều budesonide-formoterol được thay thế bằng thuốc hít bột khô fluticasone-salmeterol làm thuốc kết hợp corticosteroid hít cộng với LABA được ưu tiên để điều trị cho bệnh nhân mắc COPD và hen suyễn. Việc thay đổi danh mục thuốc hít đã được các dịch vụ Quản lý Lợi ích Dược phẩm của Veterans Affairs (VA) và Ủy ban Danh mục Thuốc Quốc gia chấp thuận sau khi đàm phán hợp đồng đấu thầu cạnh tranh.²⁰ Nghiên cứu đã được hội đồng đánh giá thể chế của VA Ann Arbor, Michigan chấp thuận và được coi là miễn trừ nhu cầu đồng ý theo 45CFR§46, loại 4 (sử dụng thứ cấp dữ liệu có thể nhận dạng). Nghiên cứu tuân theo hướng dẫn báo cáo Tăng cường Báo cáo Nghiên cứu Quan sát trong Dịch tễ học (STROBE).

Thu thập dữ liệu và Định nghĩa

Dữ liệu được trích xuất từ Kho Dữ liệu Doanh nghiệp của VA và được liên kết với các yêu cầu bồi thường Medicare như một phần của Nghiên cứu VA về Chuyển đổi Thiết bị Cung cấp Ống hít Thực tế về Khí hậu và Kết quả Sức khỏe (VA-SWITCH).²¹ Dữ liệu nhân khẩu học và lâm sàng bao gồm tuổi, giới tính, chẩn đoán COPD, chẩn đoán hen suyễn, tình trạng hút thuốc, tình trạng cựu chiến binh và vị trí theo vùng điều tra dân số. Ống hít điều khiển kết hợp được định nghĩa là loại chứa 2 hoặc nhiều nhóm thuốc sau: corticosteroid dạng hít, LABA và thuốc đối kháng muscarinic tác dụng kéo dài từ nhóm thuốc điều trị hen suyễn trong danh mục thuốc quốc gia của VA,⁹ như được mô tả trong Phương pháp điện tử trong Phụ lục 1. Chẩn đoán hô hấp được xác định bằng cách sử dụng mã Phân loại thống kê quốc tế về bệnh tật và các vấn đề sức khỏe liên quan, lần sửa đổi thứ mười (ICD-10) (COPD: J41*, J42*, J43*, J44*; hen suyễn: J45*, J46*; và viêm phổi: J09.X1, J10*-J18*, A01.03, A02.22, A37.01, A37.11, A37.81, A37.91, A54.84, B01.2, B05.2, B06.81, B77.81, J85.1, J22*). Các biện pháp chức năng phổi đã được trích xuất

Hình 1. Sơ đồ thiết kế nghiên cứu loạt ca tự kiểm soát



chuỗi ca tự kiểm soát, tỷ lệ kết quả được so sánh giữa các giai đoạn phơi nhiễm, điều chỉnh theo các biến số phụ thuộc thay đổi theo thời gian là tuổi, quý nghiên cứu và khu vực địa lý. Hình 4 trong Phụ lục 1 minh họa cách đồng thời gian của bệnh nhân giả định này được thể hiện trong tập dữ liệu nghiên cứu. ED là khoa cấp cứu.

Biểu đồ thể hiện dòng thời gian phơi nhiễm, kết quả và các biến số phụ thuộc thay đổi theo thời gian của một bệnh nhân giả định chuyển từ liệu pháp hít định liều budesonide-formoterol (MDI) sang liệu pháp hít bột khô fluticasone-salmeterol (DPI) sau khi danh mục thuốc quốc gia thay đổi. Bệnh nhân có độ tuổi từ 65 đến 70 trong suốt thời gian nghiên cứu và chia thời gian giữa Michigan (phần nhóm 3 [phần nhóm 3]) và Florida (phần nhóm 5 [phần nhóm 5]). Sử dụng phương pháp nghiên cứu

sử dụng các phương pháp đã mô tả trước đây.²² Đơn thuốc albuterol dạng khí dung được chuẩn hóa theo đơn thuốc tương đương với ống hít; việc sử dụng prednisone được định nghĩa là số lượng đơn thuốc riêng biệt được sử dụng. Vì nhiều cựu chiến binh được chăm sóc cấp tính bên ngoài hệ thống y tế VA (ví dụ, trong đợt cấp COPD),²³ chúng tôi đã trích xuất các lần khám cấp cứu và nhập viện từ hồ sơ sức khỏe VA, các yêu cầu bồi thường dựa trên phí cho dịch vụ chăm sóc do VA chi trả trong cộng đồng và các yêu cầu bồi thường của Medicare. Việc sử dụng dịch vụ chăm sóc sức khỏe liên quan đến hô hấp cho bệnh hen suyễn, COPD và viêm phổi được xác định theo mã ICD-10 chính.

Phân tích thống kê

Chúng tôi đã tiến hành phân tích loạt ca bệnh tự kiểm soát (SCCS) chính²⁴⁻²⁶ và một nghiên cứu đoàn hệ quan sát ghép đôi thứ cấp (nghiên cứu đoàn hệ). SCCS là một phân tích trong một cá nhân, trong đó bệnh nhân đóng vai trò là đối chứng của chính họ. Sử dụng phương pháp phân tích này, chúng tôi đã xác định tỷ lệ mắc tương đối (tỷ lệ mắc [IRR]) của các kết quả lâm sàng bất lợi khi được điều trị bằng liệu pháp hít định liều budesonide-formoterol so với liệu pháp hít bột khô fluticasone-salmeterol. Theo định nghĩa, IRR chỉ có thể được tính toán trong số những bệnh nhân từng trải qua kết quả quan tâm, do đó, tỷ lệ mắc tương đối không thể áp dụng cho toàn bộ đoàn hệ nghiên cứu. Là một phân tích trong một cá nhân, SCCS vốn đã điều chỉnh theo các đặc điểm bất biến theo thời gian (ví dụ: giới tính) và tránh nhiều từ sự khác biệt giữa các cá nhân. Chúng tôi cũng điều chỉnh thêm các biến thể thay đổi theo thời gian sau: tuổi, quý dương lịch (để tính đến tính theo mùa), khu vực địa lý và sự tương tác giữa quý và khu vực (để tính đến sự thay đổi về mặt địa lý trong bệnh do vi-rút đường hô hấp) như thể hiện trong Hình 1.

Chúng tôi ước tính IRR bằng phương pháp hồi quy Poisson hiệu ứng cố định có điều kiện bằng cách so sánh tỷ lệ các kết quả sức khỏe bất lợi giữa các giai đoạn phơi nhiễm. Thời gian phơi nhiễm của bình xịt định liều budesonide-formoterol và bình xịt bột khô fluticasone-salmeterol được xác định bằng cách sử dụng dữ liệu kê đơn theo chiều dọc. Do việc sử dụng bình xịt chỉ có thể suy ra từ những dữ liệu này chứ không thể đo lường trực tiếp, chúng tôi đã xem xét 3 phương pháp để tính thời gian phơi nhiễm bình xịt: không có thời gian gia hạn (giả định bình xịt được sử dụng theo chỉ định; bình xịt 30 ngày kéo dài 30 ngày); thời gian gia hạn 33% (giả định bình xịt được sử dụng 75% thời gian; bình xịt 30 ngày kéo dài 40 ngày); và thời gian gia hạn 100% (giả sử sử dụng máy xịt 50% thời gian; máy xịt 30 ngày dùng được 60 ngày), như đã giải thích trong Hình 1 trong Phụ lục 1. Phương pháp thời gian gia hạn 33% đã được sử dụng trong phân tích chính vì nó phản ánh mức độ tuân thủ chung của bệnh nhân.^{27,28} Chúng tôi cũng đã hoàn thành các phân tích loại trừ những bệnh nhân có khoảng cách dài hơn 3 tháng giữa các giai đoạn tiếp xúc với máy xịt.

Chúng tôi đã xem xét 8 kết quả: lượng thuốc tương đương ống hít albuterol; lượng thuốc prednisone; số lần khám cấp cứu do mọi nguyên nhân, liên quan đến hô hấp và viêm phổi; và số lần nhập viện do mọi nguyên nhân, liên quan đến hô hấp và viêm phổi. Chúng tôi đã hoàn thành phân tích nhóm nhỏ cho từng kết quả theo giới tính, chẩn đoán hô hấp (COPD và hen suyễn), tình trạng hút thuốc (hiện tại, đã từng và chưa từng), tình trạng cựu chiến binh, việc sử dụng thuốc cấp cứu trước khi chuyển đổi, việc sử dụng cấp cứu trước khi chuyển đổi và việc nhập viện trước khi chuyển đổi. Chúng tôi đã hoàn thành các phân tích độ nhạy trong đó các chuyển thăm ED viêm phổi xảy ra ngay trước khi nhập viện do viêm phổi đã bị loại trừ và trong đó các kết quả được phân tầng bởi những bệnh nhân trải qua 1 so với nhiều sự kiện quan tâm trong giai đoạn nghiên cứu.

Cuối cùng, chúng tôi đã hoàn thành phân tích phân nhóm thăm dò theo thể tích thở ra gắng sức trong giây đầu tiên (FEV1) phần trăm được dự đoán ở một nhóm bệnh nhân có đo chức năng phổi.

Do phân tích SCCS có thể có yếu tố gây nhiễu tạm thời và không thể tạo ra sự khác biệt tuyệt đối về nguy cơ, chúng tôi đã hoàn thành thêm một nghiên cứu đoàn hệ. Các đặc điểm thiết kế đầy đủ của phân tích thứ cấp này được trình bày trong Bảng 1 của Phụ lục 1. Tóm lại, chúng tôi đã so sánh kết quả của những bệnh nhân chuyển sang liệu pháp hít bột khô fluticasone-salmeterol với những bệnh nhân tiếp tục dùng liệu pháp hít bột khô không phải fluticasone-salmeterol. Kết quả lâm sàng được so sánh tại thời điểm 90 và 180 ngày sau khi ghi danh, được định nghĩa là ngày đầu tiên sử dụng bình xịt bột khô fluticasone-salmeterol sau khi thay đổi danh mục thuốc quốc gia cho nhóm đã chuyển đổi hoặc lần đầu tiên sử dụng bình xịt không phải fluticasone-salmeterol trong nhóm không chuyển đổi. Để kiểm soát yếu tố gây nhiễu, chúng tôi đã sử dụng cả trọng số và điều chỉnh hồi quy để cân bằng giữa nhóm đã chuyển đổi và nhóm không chuyển đổi. Đầu tiên, sử dụng trọng số khớp chính xác được làm thô²⁹, chúng tôi cân bằng các quần thể theo các đặc điểm sau được đo khi ghi danh: tuổi, giới tính, chẩn đoán COPD, chẩn đoán hen suyễn, sử dụng ED trong năm trước, nhập viện trong năm trước, sử dụng albuterol trong năm trước, sử dụng prednisone trong năm trước, tình trạng hút thuốc và khu vực địa lý. Chúng tôi đã đánh giá sự cân bằng của các biến phụ thuộc bằng cách sử dụng các khác biệt trung bình chuẩn hóa. Thứ hai, sử dụng hồi quy trong các quần thể có trọng số, chúng tôi đã điều chỉnh các biến phụ thuộc tương tự để kiểm soát thêm yếu tố gây nhiễu và đưa ra các ước tính chính xác liên quan đến phương pháp điều trị.³⁰

Cuối cùng, chúng tôi ước tính sự khác biệt về kết quả của việc thay đổi công thức liên quan đến lượng khí thải nhà kính liên quan đến máy hít, như được mô tả trong Phương pháp điện tử trong Phụ lục 1. Các phân tích được thực hiện từ ngày 19 tháng 4 năm 2024 đến ngày 4 tháng 4 năm 2025, sử dụng Stata MP, phiên bản 18.0 (StataCorp LLC). Mã thống kê có sẵn tại GitHub.³¹ Ý nghĩa thống kê được định nghĩa là CI 95% không bao gồm 1.

Kết quả

Nhân khẩu học và mô hình chuyển đổi thiết bị

Trong thời gian nghiên cứu, 347.486 bệnh nhân đã được kê đơn liệu pháp hít phối hợp cả trước và sau khi thay đổi danh mục thuốc. Trong số những bệnh nhân này, 260.268 bệnh nhân đáp ứng các tiêu chí lựa chọn của SCCS: kê đơn liệu pháp hít định liều budesonide-formoterol trước khi thay đổi danh mục thuốc, sau đó kê đơn liệu pháp hít bột khô fluticasone-salmeterol sau khi thay đổi danh mục thuốc (Hình 2 trong Phụ lục 1).

Nhóm SCCS có độ tuổi trung vị (IQR) là 71 (62-75); 9% là nữ và 91% là nam. Hầu hết bệnh nhân mắc COPD (69%), 32% bị hen suyễn và 81% có tiền sử hút thuốc. Trong năm trước khi thay đổi danh mục thuốc, 82% đã mua thuốc albuterol, 16% mua thuốc prednisone, 29% phải đến khoa cấp cứu và 24% phải nhập viện (Bảng 1). Đúng như dự đoán, sau khi thay đổi danh mục thuốc, số lượng đơn thuốc budesonide-formoterol dạng xịt định liều giảm đáng kể, trong khi số lượng đơn thuốc fluticasone-salmeterol dạng xịt bột khô tăng (Hình 2).

Bảng 1. Đặc điểm cơ bản của nhóm bệnh nhân tự kiểm soát chuyển từ liệu pháp hít định liều Budesonide-Formoterol sang liệu pháp hít bột khô Fluticasone-Salmeterol

Đặc điểm	Số BN (%) ^b
Tổng số BN	260 268
Tuổi, trung vị	71 (62-75)
Giới tính	
Nữ	22 354 (8.6)
Nam	237 914 (91.4)
Bệnh hô hấp ^{c,d}	
Bệnh phổi tắc nghẽn mạn tính (COPD)	180 013 (69.2)
Hen suyễn	84 300 (32.4)
Tình trạng hút thuốc lá ^c	
Hiện tại	72 389 (27.8)
Trước đây	136 944 (52.6)
Chưa từng	50 935 (19.6)
Tình trạng cựu chiến binh ^e	79 196 (30.4)
Khu vực điều tra dân số địa lý ^c	
Nam	116 494 (44.8)
Miền trung Tây	62 935 (24.2)
Tây	48 317 (18.6)
Đông Bắc	32 522 (12.5)
Việc sử dụng thuốc và chăm sóc sức khỏe trong năm trước khi chuyển sang dùng máy hít	
Albuterol	213 648 (82.1)
Prednisone	40 588 (15.6)
Cần nhập cấp cứu	76 210 (29.3)
Nhập viện	61 318 (23.6)

^a Các nguồn dữ liệu và phương pháp bổ sung được cung cấp trong Phương pháp ở Phụ lục 1.

^b Tổng phần trăm có thể không bằng 100 vì làm tròn.

^c Vào thời điểm chuyển đổi bình xịt.

^d Chẩn đoán hô hấp được xác định bằng cách sử dụng mã Phân loại Thống kê Quốc tế về Bệnh tật và Các Vấn đề Sức khỏe Liên quan, Phiên bản thứ Mười. Bệnh nhân có thể được chỉ định nhiều hơn 1 chẩn đoán hô hấp.

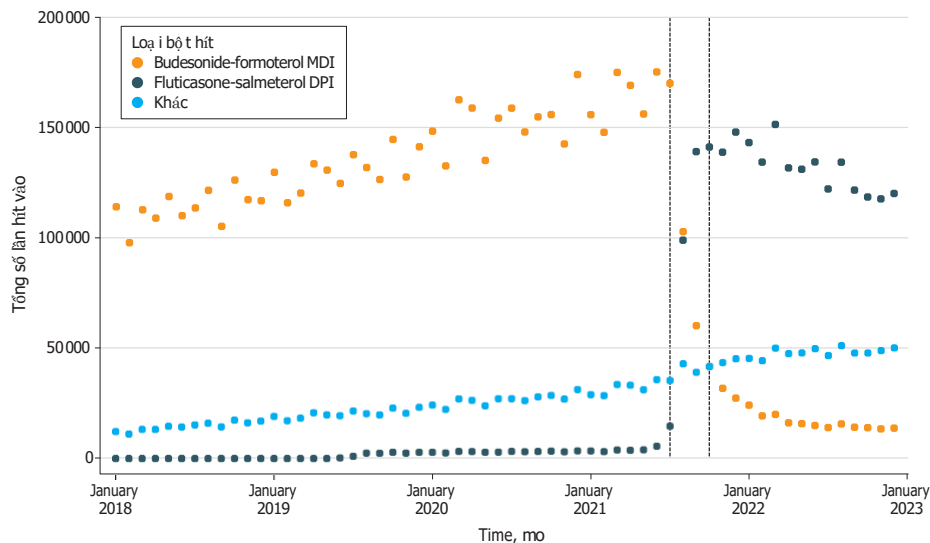
^e Tình trạng cựu chiến binh được lấy từ hồ sơ sức khỏe điện tử và nguồn dữ liệu Xu hướng và Thống kê về Tư cách Cựu chiến binh Hoa Kỳ.

Tổng thời gian tiếp xúc với liệu pháp hít định liều budesonide-formoterol và liệu pháp hít bột khô fluticasone-salmeterol lần lượt là 485.695 và 174.814 người – năm (Bảng 2 trong Phụ lục 1).

Phân tích loại ca bệnh tự kiểm soát chính

Trong số những bệnh nhân từng trải qua các kết quả quan tâm tương ứng, các giai đoạn sử dụng thuốc hít bột khô fluticasone-salmeterol có liên quan đến việc giảm 10% lượng thuốc albuterol được nạp vào (IRR, 0,90; [95% CI, 0,90-0,91]) so với các giai đoạn điều trị bằng thuốc hít liều định lượng budesonide-formoterol. Tuy nhiên, các giai đoạn hít bột khô fluticasone-salmeterol có liên quan đến mức tăng 2% trong số lần nạp prednisone (IRR, 1,02 [95% CI, 1,01-1,03]), mức tăng 5% trong số lần khám cấp cứu do mọi nguyên nhân (IRR, 1,05 [95% CI, 1,04-1,06]), mức tăng 6% trong số lần khám cấp cứu liên quan đến hô hấp (IRR, 1,06 [95% CI, 1,03-1,09]), mức tăng 25% trong số lần khám cấp cứu do viêm phổi cụ thể (IRR, 1,25 [95% CI, 1,18-1,32]), tăng 8% số ca nhập viện do mọi nguyên nhân

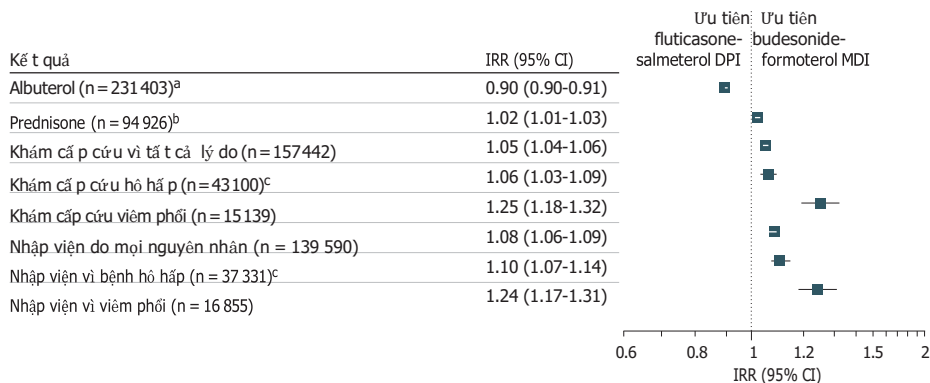
Hình 2. Phân phối thuốc hít trước và sau khi thay đổi danh mục thuốc quốc gia trong nhóm bệnh nhân tự kiểm soát



Biểu đồ cho thấy số lượng thuốc hít kiểm soát hàng tháng được phân phối (thuốc hít định liều budesonide-formoterol [MDI], thuốc hít bột khô fluticasone-salmeterol [DPI]) hoặc các thuốc corticosteroid dạng hít kết hợp khác, thuốc chủ vận β tác dụng kéo dài hoặc thuốc đối kháng muscarinic tác dụng kéo dài từ ngày 1 tháng 1 năm 2018 đến ngày 31 tháng 12 năm 2022, trong số 347.486 bệnh nhân đã dùng thuốc hít kiểm soát trong thời gian nghiên cứu trước và sau khi chuyển đổi danh mục thuốc. Số lượng

thuốc MDI budesonide-formoterol ngày càng tăng theo thời gian phản ánh số lượng bệnh nhân lớn hơn được đưa vào nhóm nghiên cứu trước khi thay đổi danh mục thuốc. Có 272.538 bệnh nhân được kê đơn thuốc hít kiểm soát trước khi chuyển đổi danh mục thuốc đã bị loại khỏi nhóm nghiên cứu vì họ không được cấp thuốc hít kiểm soát sau khi chuyển đổi danh mục thuốc. Các đường thẳng đứng nét đứt thể hiện giai đoạn thay đổi danh mục thuốc từ ngày 1 tháng 7 năm 2021 đến ngày 30 tháng 9 năm 2021.

Hình 3. Kết quả lâm sàng ở những bệnh nhân đã chuyển đổi máy hít trong nhóm bệnh nhân tự kiểm soát



Biểu đồ thể hiện tỷ lệ tương đối các kết quả sức khỏe bất lợi trong giai đoạn sử dụng bình xịt bột khô fluticasone-salmeterol (DPI) so với giai đoạn sử dụng bình xịt định liều budesonide-formoterol (MDI) ở những người có kết quả mong muốn. Trong phân tích này, chúng tôi cho phép thời gian gia hạn 33% cho việc nạp bình xịt để xác định thời gian phơi nhiễm. IRR biểu thị tỷ lệ mắc bệnh.

^aAlbuterol được biểu thị dưới dạng thuốc tương đương với thuốc hít.

^bPrednisone được biểu diễn như các liệu trình riêng biệt của thuốc đã được điều.

^cNguyên nhân hô hấp được xác định là mã chẩn đoán chính của bệnh phổi tắc nghẽn mãn tính hoặc hen suyễn.

(IRR 1,08 [95% CI, 1,06-1,09]), tăng 10% số ca nhập viện liên quan đến hô hấp (IRR, 1,10 [95% CI, 1,07-1,14]) và tăng 24% số ca nhập viện do viêm phổi (IRR, 1,24 [95% CI, 1,17-1,31]) so với giai đoạn điều trị bằng bình xịt định liều budesonide-formoterol (Hình 3). Do đó, trong số 16.855 bệnh nhân nhập viện vì viêm phổi trong giai đoạn nghiên cứu, tỷ lệ nhập viện do viêm phổi cao hơn 24% trong giai đoạn dùng fluticasone-salmeterol so với giai đoạn dùng budesonide-formoterol.

Phân tích độ nhạy, phân nhóm và thăm dò

Tất cả kết quả phân tích sơ bộ vẫn có ý nghĩa khi được hiệu chỉnh cho nhiều so sánh bằng quy trình Hochberg. Các phát hiện đều nhất quán trong các phân tích độ nhạy sử dụng các phương pháp khác nhau để xác định thời gian tiếp xúc với thuốc hít: loại trừ những bệnh nhân có khoảng trống điều trị, loại trừ các lần đến khoa cấp cứu viêm phổi gần với các lần nhập viện do viêm phổi, và phân tầng theo bệnh nhân gặp 1 so với nhiều biến cố quan tâm (Bảng điện tử 3-5 trong Phụ lục 1). Phân tích độ nhạy khi xem xét các thời gian gia hạn khác nhau và loại trừ những bệnh nhân có khoảng cách sử dụng máy hít kiểm soát dài hơn 3 tháng được thể hiện trong Bảng 3 của Phụ lục 1.

Bảng 2. Kết quả sức khỏe ước tính 180 ngày (đã điều chỉnh) của BN đã chuyển đổi so với BN không chuyển đổi trong Nghiên cứu ^a

Outcome ^b	Đã điều chỉnh %		OR đã điều chỉnh (95% CI)	Sự khác biệt tuyệt đối đã điều chỉnh, % (95% CI)
	Đã chuyển đổi (n = 167 331)	Không chuyển đổi (n = 91 226)		
Số lần nhập Albuterol ^c	3.47 ^d	3.43 ^d	1.01 (0.99 to 1.04) ^e	0.05 (-0.03 to 0.13)
Số lần nhập Prednisone ^f	0.21 ^d	0.21 ^d	1.01 (0.98 to 1.04) ^e	0.002 (-0.004 to 0.008)
Khám cấp cứu vì mọi lý do	19.45	18.31	1.09 (1.07 to 1.12)	1.14 (0.84 to 1.45)
Khám cấp cứu hô hấp	3.29	2.97	1.12 (1.06 to 1.17)	0.32 (0.18 to 0.46)
Khám cấp cứu viêm phổi	0.96	0.83	1.15 (1.05 to 1.26)	0.12 (0.04 to 0.20)
Nhập viện vì mọi lý do	16.14	15.64	1.04 (1.02 to 1.07)	0.49 (0.21 to 0.78)
Nhập viện vì bệnh hô hấp	3.15	2.74	1.16 (1.10 to 1.22)	0.41 (0.27 to 0.55)
Nhập viện vì viêm phổi	1.15	1.03	1.12 (1.04 to 1.22)	0.12 (0.04 to 0.21)
Tử vong	1.89	1.90	0.99 (0.94 to 1.06)	-0.01 (-0.12 to 0.10)

Viết tắt: ED, emergency department; khoa cấp cứu

^a Bệnh nhân chuyển đổi được chuyển từ bình xịt định liều budesonide-formoterol sang bình xịt bột khô fluticasone-salmeterol. Bệnh nhân không chuyển đổi tiếp tục dùng bình xịt bột khô không chứa fluticasone-salmeterol. Giữa bệnh nhân chuyển đổi và không chuyển đổi, không có sự khác biệt về tỷ lệ tử vong và sử dụng thuốc cấp cứu; có sự gia tăng nhỏ trong việc sử dụng dịch vụ chăm sóc sức khỏe do mọi nguyên nhân và liên quan đến hô hấp.

^b Kết quả được ước tính bằng hồi quy logistic hoặc Poisson và biên độ dự đoán được báo cáo cho từng nhóm điều trị.

^c Albuterol được biểu thị dưới dạng thuốc tương đương với thuốc hít.

^d Số lượng điều chỉnh.

^e Tỷ lệ mắc bệnh (95% CI).

^f Prednisone được biểu diễn như các liệu trình riêng biệt của thuốc đã được điền.

Kết quả cũng nhất quán giữa các phân nhóm được xác định theo giới tính, chẩn đoán hô hấp, tình trạng hút thuốc, tình trạng cựu chiến binh, việc sử dụng thuốc hồi sức trước khi chuyển đổi và việc sử dụng dịch vụ chăm sóc sức khỏe trước khi chuyển đổi (Hình 3 trong Phụ lục 1). Thời gian sử dụng thuốc hít bột khô fluticasone-salmeterol có liên quan đến việc giảm số lần nạp albuterol so với thời gian sử dụng thuốc hít định liều budesonide-formoterol giữa các phân nhóm. Tuy nhiên, thời gian sử dụng thuốc hít bột khô fluticasone-salmeterol phần lớn có liên quan đến việc tăng tỷ lệ mắc các biến cố bất lợi khác giữa các phân nhóm, bao gồm cả ở những bệnh nhân mắc COPD hoặc hen suyễn. Các phát hiện cũng nhất quán trong phân tích phân nhóm thăm dò theo phần trăm FEV1 dự đoán (Bảng 6 và Bảng 7 trong Phụ lục 1). Lượng khí thải nhà kính ước tính liên quan đến máy hít đã giảm sau khi thay đổi công thức, với lượng khí thải trung bình trên mỗi cựu chiến binh trong nhóm SCCS là 279,8 kg carbon dioxide tương đương vào năm 2018 so với 101,0 kg carbon dioxide tương đương vào năm 2022 (Bảng 8 trong Phụ lục 1).

Nghiên cứu đoàn hệ quan sát ghép đôi thứ cấp

Trong nghiên cứu đoàn hệ, kết quả của 167.331 bệnh nhân chuyển sang liệu pháp hít bột khô fluticasone-salmeterol (tuổi trung bình [SD], 68,9 [11,5] tuổi; 6% nữ và 94% nam) đã được so sánh với kết quả của 91.226 bệnh nhân (tuổi trung bình [SD], 68,9 [11,0] tuổi; 6% nữ và 94% nam) tiếp tục được điều trị bằng liệu pháp hít không phải fluticasone-salmeterol. Các nhóm chuyển đổi và không chuyển đổi có sự cân bằng tốt về các đặc điểm ban đầu sau khi cân nhắc (Bảng 9 trong Phụ lục 1). Bệnh nhân chuyển sang liệu pháp hít bột khô fluticasone-salmeterol so với việc tiếp tục dùng thuốc hít không chứa fluticasone-salmeterol không có sự khác biệt đáng kể về tỷ lệ tử vong sau 90 ngày (0,46% so với 0,52%; chênh lệch tuyệt đối đã hiệu chỉnh, -0,05 điểm phần trăm [95% CI, -0,11 đến 0,00 điểm phần trăm]) hoặc sau 180 ngày (1,89% so với 1,90%; chênh lệch tuyệt đối đã hiệu chỉnh, -0,01 điểm phần trăm

[95% CI, -0,12 đến 0,10 điểm phần trăm]). Ngược lại với SCCS, không có thay đổi nào trong việc bổ sung albuterol (chênh lệch tuyệt đối đã hiệu chỉnh, 0,05 lần bổ sung [95% CI, -0,03 đến 0,13]) hoặc bổ sung prednisone (chênh lệch tuyệt đối đã hiệu chỉnh, 0,002 lần bổ sung [95% CI, -0,004 đến 0,008]) sau 180 ngày. Tuy nhiên, bệnh nhân chuyển đổi đã làm tăng số lần nhập viện do mọi nguyên nhân (16,14% so với 15,64%; chênh lệch tuyệt đối đã hiệu chỉnh, 0,49 điểm phần trăm [95% CI, 0,21-0,78 điểm phần trăm]), số lần nhập viện liên quan đến hô hấp (3,15% so với 2,74%, chênh lệch tuyệt đối đã hiệu chỉnh, 0,41 điểm phần trăm [95% CI, 0,27-0,55 điểm phần trăm]) và số lần nhập viện liên quan đến viêm phổi (1,15% so với 1,03%; chênh lệch tuyệt đối đã hiệu chỉnh, 0,12 điểm phần trăm [95% CI, 0,04-0,21 điểm phần trăm]) sau 180 ngày (Bảng 2). Kết quả sức khỏe cũng nhất quán sau 90 ngày (Bảng 10 trong Phụ lục 1) và trong các phân tích sử dụng trọng số mà không điều chỉnh biến phụ (Bảng 11 và Bảng 12 trong Phụ lục 1).

Bàn luận

Việc thay đổi danh mục thuốc quốc gia của VHA từ bình xịt định liều (budesonide-formoterol) sang bình xịt bột khô (fluticasone-salmeterol) có liên quan đến việc tăng sử dụng prednisone và tăng tỷ lệ sử dụng dịch vụ chăm sóc sức khỏe. Kết quả của nghiên cứu này rất thuyết phục qua nhiều phân tích độ nhạy, phân tích nhóm phụ và 2 phương pháp phân tích tương phản. Một câu hỏi quan trọng mà nghiên cứu của chúng tôi đặt ra là liệu tỷ lệ mắc các biến cố bất lợi gia tăng ở những bệnh nhân chuyển sang dùng bình xịt bột khô fluticasone-salmeterol có liên quan đến thuốc, thiết bị hay các yếu tố khác hay không. Câu trả lời có thể liên quan đến cả 3 yếu tố. Thứ nhất, đặc tính dược lý của các thành phần corticosteroid dạng hít và LABA khác nhau. Mặc dù các so sánh trực tiếp do ngành công nghiệp tài trợ giữa phối hợp budesonide-formoterol và fluticasone-salmeterol¹⁴ đã cho thấy hiệu quả lâm sàng tương tự, các nghiên cứu khác chỉ ra rằng fluticasone có liên quan đến nguy cơ viêm phổi cao hơn budesonide,^{13,32,33}

có thể do tác dụng ức chế miễn dịch toàn thân³⁴ và tại chỗ³⁵ kéo dài hơn. Trong nghiên cứu SCCS hiện tại, trong số 16.855/260.268 bệnh nhân nhập viện do viêm phổi trong thời gian nghiên cứu, tỷ lệ nhập viện do viêm phổi tăng 24% trong giai đoạn sử dụng fluticasone-salmeterol so với giai đoạn sử dụng budesonide-formoterol. Trong nghiên cứu đoàn hệ thứ cấp, những bệnh nhân chuyển sang fluticasone-salmeterol có nguy cơ nhập viện do viêm phổi tăng 0,12% (1,15% so với 1,03%) trong 180 ngày sau khi thay đổi danh mục thuốc, tương đương với khoảng 310 ca nhập viện do viêm phổi nếu tất cả 258.557 bệnh nhân trong phân tích đều chuyển sang dùng thuốc xịt (so với không có bệnh nhân nào chuyển sang dùng thuốc). 1 nghiên cứu của Feldman và cộng sự¹⁸ không tìm thấy nguy cơ viêm phổi tăng lên khi sử dụng liệu pháp ba thuốc có chứa fluticasone trong điều trị COPD, có thể là do đặc tính hóa học riêng biệt³⁶ và thời gian tác dụng dài hơn của fluticasone furoate so với fluticasone propionate. Ngoài ra, việc chuyển sang salmeterol, một LABA có thời gian khởi phát tác dụng chậm hơn formoterol^{37,38}, có thể đã ảnh hưởng tiêu cực đến nhận thức của bệnh nhân về hiệu quả của thuốc hít, đặc biệt là khi các hướng dẫn ngày càng ưu tiên các phối hợp có chứa formoterol cho bệnh hen suyễn.^{16,39}

Thứ hai, sự khác biệt trong cơ chế phân phối thuốc có thể đã ảnh hưởng đến kết quả. Mặc dù các thử nghiệm lâm sàng ở Châu Âu đã chứng minh hiệu quả tương đương giữa bình xịt định liều và bình xịt bột khô,^{40,41} nhưng bình xịt bột khô lại chiếm thị phần nhỏ hơn ở Hoa Kỳ.^{1,3} Việc các cựu chiến binh chưa quen với bình xịt bột khô có thể dẫn đến nhận thức tiêu cực và giảm khả năng dung nạp, làm giảm khả năng kiểm soát bệnh. Mặc dù phân tích thăm dò của chúng tôi không cho thấy sự khác biệt lớn về kết quả dựa trên mức độ nghiêm trọng của bệnh ban đầu (tức là mức độ tắc nghẽn sinh lý phổi nhẹ đến trung bình so với mức độ tắc nghẽn nặng đến rất nặng), nhưng những bệnh nhân COPD lớn tuổi cũng có thể gặp khó khăn trong việc tạo ra đủ lực hít vào để phân phối thuốc bột khô hiệu quả.

Thứ ba, việc thay đổi danh mục thuốc có thể đã làm gián đoạn các quy trình điều trị đã được thiết lập, với bằng chứng cho thấy việc chuyển đổi thiết bị bắt buộc có thể làm giảm sự tuân thủ thuốc, dẫn đến lỗi trong kỹ thuật hít và làm xấu đi kết quả lâm sàng.^{42,43} Ví dụ, một thay đổi danh mục thuốc do bên thanh toán khởi xướng năm 2016 từ bình xịt định liều sang bình xịt bột khô đã ghi nhận chức năng phổi kém hơn ở những người chuyển đổi thiết bị.⁴⁴ Ngược lại, một phân tích SCCS lớn ở Anh không tìm thấy sự gia tăng trong việc sử dụng dịch vụ chăm sóc sức khỏe ở những bệnh nhân chuyển đổi bình xịt, nhưng hầu hết những người tham gia vẫn giữ nguyên loại thuốc đó và ba phần tư không chuyển đổi loại thiết bị.²⁴

Các chiến lược triển khai có thể đóng vai trò giảm thiểu tác động liên quan đến thay đổi danh mục thuốc hít: cách thức triển khai chuyển đổi có thể quan trọng như việc lựa chọn thuốc hoặc thiết bị. Mặc dù việc thay đổi danh mục thuốc của VHA được xác định tập trung sau khi xem xét bằng chứng, nhưng việc áp dụng chính sách này ở các cơ sở khác nhau¹⁰, các nỗ lực đào tạo về thuốc hít—đặc biệt là trong đại dịch COVID-19 khi việc tiếp cận dịch vụ chăm sóc chuyên khoa của VHA bị gián đoạn.⁴⁵ Việc giáo dục về ống hít có cấu trúc và giao tiếp rõ ràng giữa bệnh nhân và chuyên gia chăm sóc sức khỏe trong quá trình thay đổi danh mục thuốc là rất cần thiết để giảm thiểu gián đoạn chăm sóc.⁴⁶ Việc đánh giá lại thường xuyên kỹ thuật hít và theo dõi lưu lượng đỉnh cũng có thể cải thiện việc cung cấp thuốc bột khô ở những bệnh nhân chuyển sang nhóm thiết bị này.⁴⁷

Kết quả của chúng tôi làm nổi bật sự căng thẳng giữa việc giảm chi phí ống hít, cải thiện kết quả lâm sàng và giải quyết tác động môi trường của việc cung cấp dịch vụ chăm sóc. Mặc dù việc thay đổi danh mục thuốc có thể làm giảm chi phí ống hít và giảm lượng khí thải nhà kính trực tiếp liên quan đến ống hít - tương đương với việc loại bỏ khoảng 6000 xe chở khách chạy bằng xăng khỏi lưu thông trong 1 năm - nhưng việc sử dụng dịch vụ chăm sóc sức khỏe cao hơn có thể bù đắp những lợi ích về khí hậu này bằng cách tăng số lần khám cấp cứu và nhập viện tiêu tốn nhiều tài nguyên. Đối với các hệ thống y tế hướng tới mục tiêu giảm phát thải carbon,⁴⁸ các biện pháp can thiệp phải tối ưu hóa kết quả lâm sàng và lượng khí thải nhà kính trong khi vẫn cân bằng chi phí.

Điểm mạnh và điểm yếu

Điểm mạnh của nghiên cứu này bao gồm việc tận dụng sự thay đổi chính sách quốc gia để đánh giá kết quả lâm sàng, quy mô mẫu lớn và thiết kế nghiên cứu cá nhân có tính đến các yếu tố gây nhiễu bất biến theo thời gian. Sự nhất quán giữa các định nghĩa và phương pháp tiếp xúc, bao gồm cả phân tích SCCS và phân tích đoàn hệ quan sát phù hợp, càng củng cố thêm tính xác thực của những phát hiện của chúng tôi.

Nghiên cứu này cũng cần xem xét những hạn chế quan trọng. Thứ nhất, nhóm bệnh nhân bao gồm các cựu chiến binh nam lớn tuổi mắc COPD, hạn chế khả năng khái quát hóa cho bệnh nhân trẻ tuổi và bệnh nhân hen suyễn. Tuy nhiên, các phát hiện đều nhất quán trong phân tích phân nhóm. Thứ hai, mặc dù chúng tôi sử dụng dữ liệu phân phối theo chiều dọc, chúng tôi không thể đo lường trực tiếp việc sử dụng ống hít. Tuy nhiên, các phát hiện đều nhất quán trong các phân tích độ nhạy sử dụng các phương pháp khác nhau để vận hành thời gian tiếp xúc với ống hít. Mặc dù phân tích SCCS chính của chúng tôi sử dụng thời gian gia hạn 33% khi xác định thời gian tiếp xúc với ống hít, điều này có thể gây ra sai lệch⁴⁹, nhưng nó phản ánh sự tuân thủ chung của bệnh nhân và mang lại những phát hiện nhất quán như các phương pháp thay thế. Thứ ba, mặc dù chúng tôi đã điều chỉnh theo khu vực địa lý và quý nghiên cứu trong SCCS và so sánh kết quả giữa các bệnh nhân được điều trị đồng thời trong nghiên cứu nhóm, nhưng vẫn có thể tồn tại nhiều còn sót lại từ những thay đổi trong hành vi tìm kiếm sự chăm sóc y tế trong đại dịch COVID-19. Ngoài ra, việc sử dụng quý nghiên cứu để tính đến tính thời vụ có thể không phản ánh đầy đủ sự thay đổi theo mùa của các biến cố hô hấp. Thứ tư, chúng tôi tập trung vào các kết quả lâm sàng ngắn hạn, chứ không phải các tác động dài hạn liên quan đến tiến triển của COPD hoặc hen suyễn cũng như chất lượng cuộc sống. Thứ năm, việc sử dụng SCCS để nghiên cứu các biến cố tái phát có thể dẫn đến sai lệch. Tuy nhiên, kết quả vẫn nhất quán trong các phân tích độ nhạy được phân tầng theo số lượng biến cố. Thứ sáu, các phân tích phân nhóm thăm dò theo phần trăm FEV1 dự đoán chỉ có thể được thực hiện trên một mẫu cựu chiến binh nhỏ hơn, không ngẫu nhiên với dữ liệu sẵn có. Thứ bảy, những phát hiện này chỉ dành riêng cho một thay đổi trong danh mục thuốc và có thể không áp dụng cho các lần chuyển đổi ống hít khác. Ngoài ra, mặc dù việc tiết kiệm chi phí từ việc thay đổi danh mục thuốc cho phép VA phân bổ lại ngân sách cho các dịch vụ chăm sóc sức khỏe khác, chúng tôi không thể định lượng những lợi ích này để hiểu được tác động toàn diện liên quan đến việc thay đổi danh mục thuốc.

Kết luận

Nghiên cứu này phát hiện ra rằng việc thay đổi từ bình xịt định liều budesonide-formoterol sang bình xịt bột khô fluticasone-salmeterol để điều trị COPD và hen suyễn là

liên quan đến việc tăng cường sử dụng dịch vụ chăm sóc sức khỏe và nguy cơ gây hại lâm sàng tiềm ẩn ở các cựu chiến binh. Cần có thêm nghiên cứu để tinh chỉnh các chiến lược chuyển đổi ống hít trên khắp các hệ thống y tế lớn nhằm tối ưu hóa kết quả điều trị cho bệnh nhân và sức khỏe toàn cầu.

THÔNG TIN BÀI VIẾT

Được chấp nhận xuất bản: April 24, 2025.

Xuất bản Online: July 7, 2025.

doi:10.1001/jamainternmed.2025.2299

Truy cập mở: This is an open access article distributed under the terms of the [CC-BY License](#). © 2025 Rabin AS et al. *JAMA Internal Medicine*.

Tác giả đóng góp: Drs Rabin and Prescott had full access to all of the data in the study and take responsibility for the integrity of the data and the accuracy of the data analysis. Drs Rabin and Seelye contributed equally to this study.

Concept and design: Rabin, Seelye, Prescott. **Acquisition, analysis, or interpretation of data:** All authors.

Drafting of the manuscript: Rabin, Seelye.

Critical review of the manuscript for important intellectual content: All authors.

Statistical analysis: Seelye, Weinstein.

Obtained funding: Rabin, Hogan, Whittington, Prescott. **Administrative, technical, or material support:** Seelye, Hogan, Whittington, Prescott.

Supervision: Rabin, Seelye, Hogan, Prescott.

Conflict of Interest Disclosures: None reported.

Funding/Support: The study was funded by grant IIR 23-032 from the US Department of Veterans Affairs Office of Health Systems Research. Support for VA/CMS (Veterans Affairs/Centers for Medicare and Medicaid Services) data provided by the Department of Veterans Affairs, Office of Research and Development, VA Information Resource Center (project Nos. SDR 02-237 and 98-004).

Role of the Funder/Sponsor: The funder had no role in the design and conduct of the study; collection, management, analysis, and interpretation of the data; preparation, review, or approval of the manuscript; and decision to submit the manuscript for publication.

Disclaimer: The content is solely the responsibility of the authors and does not necessarily represent the official views of the US Department of Veterans Affairs or the US government.

Data Sharing Statement: See [Supplement 2](#).

REFERENCES

1. Tirumalasetty J, Miller SA, Prescott HC, et al. Greenhouse gas emissions and costs of inhaler devices in the US. *JAMA*. 2024;332(12):1017-1019. doi:10.1001/jama.2024.15331
2. Woodcock A. Hydrofluorocarbons, climate, and health — moving the Montreal protocol beyond ozone-layer recovery. *N Engl J Med*. 2023;388(26):2404-2406. doi:10.1056/NEJMp2302197
3. Rabin AS, Harlan EA, Ambinder AJ. Small devices, big problems: addressing the global warming potential of metered-dose inhalers. *Ann Am Thorac Soc*. 2022;19(7):1090-1092. doi:10.1513/AnnalsATS.202202-131VP
4. Delivering a 'net zero' National Health Service. NHS England. Accessed November 5, 2024. <https://www.england.nhs.uk/greenernhs/publication/delivering-a-net-zero-national-health-service/>

5. Gupta S, Couillard S, Digby G, et al. Canadian Thoracic Society position statement on climate change and choice of inhalers for patients with respiratory disease. *Can J Respir Crit Care Sleep Med*. 2023;7(5):232-239. doi:10.1080/24745332.2023.2254283
6. Reducing the environmental impact of asthma treatment. National Asthma Council Australia. Accessed November 15, 2024. <https://www.nationalasthma.org.au/living-with-asthma/resources/health-professionals/information-paper/reducing-the-environmental-impact-of-asthma-treatment>
7. Dolovich MA, MacIntyre NR, Anderson PJ, et al; American Association for Respiratory Care. Consensus statement: aerosols and delivery devices. *Respir Care*. 2000;45(6):589-596.
8. Arora NS, Zhou S, Baptist AP. Regulatory and insurance challenges must be overcome in the United States to meet global standards for asthma management. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2024;12(3):624-626. doi:10.1016/j.jaip.2023.10.027
9. US Dept of Veterans Affairs. Formulary Advisor. Accessed June 12, 2024. <https://www.va.gov/formularyadvisor/class/RE109>
10. Rabin AS, Weinstein JB, Whittington TN, et al. Implementation of a metered-dose inhaler to dry-powder inhaler national formulary transition. *JAMA Netw Open*. 2024;7(12):e2449234. doi:10.1001/jamanetworkopen.2024.49234
11. Shang N, Liu Y, Jin Y. Comparative efficacy of budesonide/formoterol versus fluticasone/salmeterol in patients with moderate-to-severe chronic obstructive pulmonary disease: a systematic review and meta-analysis. *COPD*. 2024;21(1):2328708. doi:10.1080/15412555.2024.2328708
12. Suissa S, Dell'Aniello S, Ernst P. Comparing initial LABA-ICS inhalers in COPD: real-world effectiveness and safety. *Respir Med*. 2021;189(106645):106645. doi:10.1016/j.rmed.2021.106645
13. Lodise TP, Li J, Gandhi HN, O'Brien G, Sethi S. Intraclass difference in pneumonia risk with fluticasone and budesonide in COPD: a systematic review of evidence from direct-comparison studies. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2020;15:2889-2900. doi:10.2147/COPD.S269637
14. Lasserson TJ, Ferrara G, Casali L. Combination fluticasone and salmeterol versus fixed dose combination budesonide and formoterol for chronic asthma in adults and children. *Cochrane Database Syst Rev*. 2011;2011(12):CD004106. doi:10.1002/14651858.CD004106.pub4
15. Tunceli O, Williams SA, Kern DM, et al. Comparative effectiveness of budesonide-formoterol combination and fluticasone-salmeterol combination for asthma management: a United States retrospective database analysis. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2014;2(6):719-726. doi:10.1016/j.jaip.2014.07.016
16. 2024 GINA Main Report: global strategy for asthma management and prevention. Global Initiative for Asthma. May 7, 2024. Accessed

November 23, 2024. <https://ginasthma.org/2024-report/>

17. Reddel HK, Bateman ED, Schatz M, Krishnan JA, Cloutier MM. A practical guide to implementing SMART in asthma management. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2022;10(15):S31-S38. doi:10.1016/j.jaip.2021.10.011
18. Feldman WB, Suissa S, Kesselheim AS, et al. Comparative effectiveness and safety of single inhaler triple therapies for chronic obstructive pulmonary disease: new user cohort study. *BMJ*. 2024;387:e080409. doi:10.1136/bmj-2024-080409
19. Office of procurement, acquisition and logistics (OPAL). US Department of Veterans Affairs. Accessed April 3, 2025. <https://www.va.gov/opal/nac/fss/pharmprices.asp>
20. Pharmacy benefits management services. US Department of Veterans Affairs. Accessed November 18, 2024. <https://www.pbm.va.gov/nationalformulary.asp>
21. IIR 23-032 – HSR study: Veterans Affairs study of a real-world inhaler delivery device transition on climate and health outcomes (VA-SWITCH). US Department of Veterans Affairs. Accessed May 19, 2025. https://hsrd.research.va.gov/research/abstracts.cfm?Project_ID=2141709943
22. Rabin AS, Weinstein JB, Seelye SM, Whittington TN, Hogan CK, Prescott HC. Development and validation of a pulmonary function test data extraction tool for the US department of veterans affairs electronic health record. *BMC Res Notes*. 2024;17(1):115. doi:10.1186/s13104-024-06770-3
23. Shen Y, Hendricks A, Zhang S, Kazis LE. VHA enrollees' health care coverage and use of care. *Med Care Res Rev*. 2003;60(2):253-267. doi:10.1177/1077558703060002007
24. Bloom CI, Douglas I, Olney J, D'Ancona G, Smeeth L, Quint JK. Cost saving of switching to equivalent inhalers and its effect on health outcomes. *Thorax*. 2019;74(11):1078-1086. doi:10.1136/thoraxjnl-2018-212957
25. Petersen I, Douglas I, Whitaker H. Self controlled case series methods: an alternative to standard epidemiological study designs. *BMJ*. 2016;354:i4515. doi:10.1136/bmj.i4515
26. Whitaker HJ, Farrington CP, Spiessens B, Musonda P. Tutorial in biostatistics: the self-controlled case series method. *Stat Med*. 2006;25(10):1768-1797. doi:10.1002/sim.2302
27. Turégano-Yedro M, Trillo-Calvo E, Navarro i Ros F, et al. Inhaler adherence in COPD: a crucial step towards the correct treatment. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2023;18:2887-2893. doi:10.2147/COPD.S431829
28. Zaeh SE, Ramsey R, Bender B, Hommel K, Mosnaim G, Rand C. The impact of adherence and health literacy on difficult-to-control asthma. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2022;10(2):386-394. doi:10.1016/j.jaip.2021.11.003
29. Blackwell M, Iacus S, King G, Porro G. Cem: coarsened exact matching in Stata. *Stata J*. 2009;9(4):524-546. doi:10.1177/1536867X0900900402

30. Holmberg MJ, Andersen LW. Adjustment for baseline characteristics in randomized clinical trials. *JAMA*. 2022;328(21):2155-2156. doi:10.1001/jama.2022.21506
31. CCMRPulmCritCare/VA_SWITCH. GitHub. Accessed May 9, 2025. (https://github.com/CCMRPulmCritCare/VA_SWITCH)
32. Choi JH, Jeong KB, Park YH, et al. Comparison of risk of pneumonia caused by fluticasone propionate versus budesonide in chronic obstructive pulmonary disease: a nationwide retrospective cohort study. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2021;16:3229-3237. doi:10.2147/COPD.S332151
33. Kew KM, Seniukovich A. Inhaled steroids and risk of pneumonia for chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014;2014(3):CD010115. doi:10.1002/14651858.CD010115.pub2
34. Kachroo P, Stewart ID, Kelly RS, et al. Metabolomic profiling reveals extensive adrenal suppression due to inhaled corticosteroid therapy in asthma. *Nat Med*. 2022;28(4):814-822. doi:10.1038/s41591-022-01714-5
35. Dekhuijzen PNR, Batsiou M, Bjermer L, et al. Incidence of oral thrush in patients with COPD prescribed inhaled corticosteroids: effect of drug, dose, and device. *Respir Med*. 2016;120:54-63. doi:10.1016/j.rmed.2016.09.015
36. Biggadike K. Fluticasone furoate/fluticasone propionate - different drugs with different properties. *Clin Respir J*. 2011;5(3):183-184. doi:10.1111/j.1752-699X.2011.00244.x
37. Cote C, Pearle JL, Sharafkhaneh A, Spangenthal S. Faster onset of action of formoterol versus salmeterol in patients with chronic obstructive pulmonary disease: a multicenter, randomized study. *Pulm Pharmacol Ther*. 2009;22(1):44-49. doi:10.1016/j.pupt.2008.11.010
38. Lötvall J. Pharmacological similarities and differences between beta2-agonists. *Respir Med*. 2001;95(suppl B):S7-S11. doi:10.1053/rmed.2001.1139
39. Cloutier MM, Baptist AP, Blake KV, et al; Expert Panel Working Group of the National Heart, Lung, and Blood Institute (NHLBI) administered and coordinated National Asthma Education and Prevention Program Coordinating Committee (NAEPPCC). 2020 Focused Updates to the Asthma Management Guidelines: A Report From the National Asthma Education and Prevention Program Coordinating Committee Expert Panel Working Group. *J Allergy Clin Immunol*. 2020;146(6):1217-1270. doi:10.1016/j.jaci.2020.10.003
40. Woodcock A, Janson C, Rees J, et al. Effects of switching from a metered dose inhaler to a dry powder inhaler on climate emissions and asthma control: post-hoc analysis. *Thorax*. 2022;77(12):1187-1192. doi:10.1136/thoraxjnl-2021-218088
41. Beeh KM, Kuna P, Corradi M, Viaud I, Guasconi A, Georges G. Comparison of dry-powder inhaler and pressurized metered-dose inhaler formulations of extrafine beclomethasone dipropionate/formoterol fumarate/glycopyrronium in patients with COPD: the TRI-D randomized controlled trial. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2021;16:79-89. doi:10.2147/COPD.S291030
42. Albanna AS, Alhajji M, Alsowayan W, Soliman MH. The impact of unsupervised and unconsented switch of inhalers in patients with controlled asthma — a targeted literature review. *Ann Thorac Med*. 2023;18(3):103-115. doi:10.4103/atm.atm_438_22
43. Braido F, Lavorini F, Blasi F, Baiardini I, Canonica GW. Switching treatments in COPD: implications for costs and treatment adherence. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2015;10:2601-2608. doi:10.2147/COPD.S79635
44. Bickel S, Morton R, O'Hagan A, Canal C, Sayat J, Eid N. Impact of payor-initiated switching of inhaled corticosteroids on lung function. *J Pediatr*. 2021;234:128-133.e1. doi:10.1016/j.jpeds.2021.03.008
45. Griffith KN, Asfaw DA, Childers RG, Wilper AP. Changes in US veterans' access to specialty care during the COVID-19 pandemic. *JAMA Netw Open*. 2022;5(9):e2232515. doi:10.1001/jamanetworkopen.2022.32515
46. Thomas RM, Locke ER, Woo DM, et al. Inhaler training delivered by internet-based home videoconferencing improves technique and quality of life. *Respir Care*. 2017;62(11):1412-1422. doi:10.4187/respcare.05445
47. Leving MT, Bosnic-Anticevich S, van Cooten J, et al. Clinical recommendations for dry powder inhaler use in the management of COPD in primary care. *NPJ Prim Care Respir Med*. 2022;32(1):59. doi:10.1038/s41533-022-00318-3
48. Dzau VJ, Levine R, Barrett G, Witty A. Decarbonizing the U.S. health sector — a call to action. *N Engl J Med*. 2021;385(23):2117-2119. doi:10.1056/NEJMp2115675
49. Zhang H, Bilker WB, Leonard CE, Hennessy S, Miano TA. Grace periods and exposure misclassification in self-controlled case-series studies of drug-drug interactions. *Am J Epidemiol*. 2025;194(3):802-810. doi:10.1093/aje/kwae231