

BIOLOGIC THERAPY IN SEVERE ASTHMA: A REVIEW OF EFFICACY, SAFETY, AND PRACTICE-ORIENTED SELECTION

Huynh Thien Chinh¹, Phan Thanh Tai¹, Nguyen Kim Vuong¹

Vo Truong Toan University – National Highway 1A, Thanh Xuan Commune, Can Tho City, Vietnam

Received: 05/12/2025

Revised: 05/02/2025; Accepted: 29/04/2026

ABSTRACT

Objective: To synthesize current evidence on the efficacy and safety of biologic therapies in severe asthma and to provide practice-oriented guidance for treatment selection based on phenotype and biomarkers.

Methods: This narrative review searched PubMed, Embase, the Cochrane Library, and Google Scholar up to October 31, 2025, using keywords related to severe asthma, difficult-to-treat asthma, and biologic agents. Eligible publications included practice guidelines, systematic reviews, umbrella reviews, and pivotal phase III clinical trials in patients aged 12 years and older.

Results: Biologic agents, including omalizumab, mepolizumab, benralizumab, dupilumab, and tezepelumab, consistently reduced exacerbations, improved lung function, lowered oral corticosteroid requirements, and enhanced quality of life in appropriately selected patients. Omalizumab showed particular value in severe allergic asthma; mepolizumab and benralizumab were effective in eosinophilic asthma; dupilumab was suitable for patients with high type 2 inflammation and allergic comorbidities; and tezepelumab expanded treatment options for less typical phenotypes.

Conclusion: Biologic therapy has fundamentally changed the management of severe asthma, but optimal benefit depends on selecting the right agent according to phenotype, biomarkers, treatment goals, comorbidities, and affordability.

Keywords: severe asthma, biologic therapy, efficacy, safety, biomarkers

*Corresponding author

Email: pttai@vttu.edu.vn **Phone:** (+84) 947401446 **DOI:** 10.52163/yhc.v67iCD5.5008



LIỆU PHÁP SINH HỌC TRONG ĐIỀU TRỊ HEN NẶNG: TỔNG QUAN VỀ HIỆU QUẢ, AN TOÀN VÀ ĐỊNH HƯỚNG LỰA CHỌN TRONG THỰC HÀNH

Huỳnh Thiện Chính¹, Phan Thành Tài¹, Nguyễn Kim Vượng¹

Trường Đại Học Võ Trường Toản – QL 1A, Xã Thạnh Xuân, Tp Cần Thơ, Việt Nam

Ngày nhận bài: 05/12/2025

Ngày chỉnh sửa: 05/02/2025; Ngày duyệt đăng: 29/04/2026

TÓM TẮT

Mục tiêu: Tổng hợp bằng chứng hiện có về hiệu quả và an toàn của các liệu pháp sinh học trong điều trị hen nặng, đồng thời định hướng lựa chọn thuốc theo kiểu hình và biomarker trong thực hành lâm sàng.

Phương pháp: Nghiên cứu tổng quan tường thuật, tìm kiếm tài liệu trên PubMed, Embase, Cochrane Library và Google Scholar đến ngày 31/10/2025 với các từ khóa liên quan đến hen nặng, hen khó kiểm soát và các thuốc sinh học. Các tài liệu được lựa chọn gồm hướng dẫn thực hành, tổng quan hệ thống, umbrella review và các thử nghiệm lâm sàng pha III then chốt ở bệnh nhân từ 12 tuổi trở lên.

Kết quả: Các sinh phẩm như omalizumab, mepolizumab, benralizumab, dupilumab và tezepelumab đều cho thấy khả năng giảm đợt kịch phát, cải thiện chức năng hô hấp, giảm nhu cầu corticosteroid đường uống và nâng cao chất lượng cuộc sống ở các nhóm bệnh nhân phù hợp. Omalizumab nổi bật ở hen dị ứng nặng; mepolizumab và benralizumab hiệu quả ở hen tăng bạch cầu ái toan; dupilumab phù hợp với hen type 2 cao và bệnh đồng mắc dị ứng; tezepelumab mở rộng lựa chọn cho các trường hợp ít điển hình hơn.

Kết luận: Liệu pháp sinh học đã làm thay đổi chiến lược điều trị hen nặng, nhưng hiệu quả tối ưu chỉ đạt được khi lựa chọn thuốc dựa trên kiểu hình, biomarker, mục tiêu điều trị, bệnh đồng mắc và điều kiện chi trả.

Từ khóa: hen nặng, liệu pháp sinh học, hiệu quả, an toàn, biomarker

1. ĐẶT VẤN ĐỀ

Hen phế quản là bệnh viêm mạn tính đường thở thường gặp, nhưng chỉ một tỷ lệ nhỏ người bệnh rơi vào nhóm hen khó kiểm soát và hen nặng. Dù vậy, chính nhóm này lại gánh phần lớn số đợt kịch phát, nhập viện, tác dụng phụ do corticosteroid toàn thân và chi phí y tế [1],[3]. Sự phát triển của y học chính xác đã cho thấy hen nặng không phải là một thực thể đồng nhất mà bao gồm nhiều kiểu hình và endotype khác nhau, trong đó viêm type 2 giữ vai trò trung tâm ở phần lớn bệnh nhân trưởng thành [2]–[4].

Hiểu biết về các trục bệnh sinh như IgE, IL-5, IL-4/IL-13 và TSLP đã mở ra kỷ nguyên điều trị đích bằng sinh phẩm. Các thuốc này không chỉ làm giảm kịch phát mà còn giúp giảm nhu cầu corticosteroid đường uống, cải thiện chức năng hô hấp và chất lượng cuộc sống ở những quần thể bệnh nhân phù hợp [3],[4]. Tuy nhiên, thực hành lâm sàng hiện nay vẫn đối mặt với ba câu hỏi lớn: ai là người thật sự nên bắt đầu sinh phẩm, nên chọn sinh phẩm nào cho từng kiểu hình, và khi nào cần tiếp tục, đổi hay ngừng điều trị.

Trong bối cảnh Việt Nam, các thách thức càng rõ hơn do chi phí cao, khả năng tiếp cận biomarker chưa đồng đều giữa các tuyến, thiếu dữ liệu thể giới thực và chưa có nhiều

phân tích chi phí – hiệu quả trong điều kiện trong nước. Từ thực tế đó, bài tổng quan này được thực hiện nhằm: (1) chuẩn hóa lại cách hiểu về hen khó kiểm soát và hen nặng; (2) tổng hợp bằng chứng chính về hiệu quả và an toàn của omalizumab, mepolizumab, benralizumab, dupilumab và tezepelumab; (3) đề xuất khung lựa chọn, đánh giá đáp ứng và điều chỉnh sinh phẩm theo hướng thực hành.

2. PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. Thiết kế nghiên cứu

Đây là tổng quan tường thuật, tập trung vào giá trị ứng dụng lâm sàng của sinh phẩm trong hen nặng ở thanh thiếu niên và người lớn. Bài viết không thực hiện phân tích gộp định lượng mà tổng hợp định tính những bằng chứng có ảnh hưởng lớn đến quyết định điều trị.

2.2. Chiến lược tìm kiếm

Tác giả tìm kiếm trên PubMed, Embase, Cochrane Library và Google Scholar đến ngày 31/10/2025 bằng các nhóm từ khóa kết hợp với AND/OR: “severe asthma”, “difficult-to-treat asthma”, “biologic*”, “omalizumab”, “mepolizumab”,

*Tác giả liên hệ

Email: pttai@vttu.edu.vn Điện thoại: (+84) 947401446 DOI: 10.52163/yhc.v67iCD5.5008

“benralizumab”, “dupilumab”, “tezepelumab”, “randomized controlled trial”, “systematic review”, “meta-analysis”, “umbrella review”, “phenotype”, “endotype”.

2.3. Tiêu chuẩn lựa chọn và loại trừ

Tài liệu được lựa chọn khi đáp ứng các tiêu chí sau: đối tượng là bệnh nhân từ 12 tuổi trở lên bị hen nặng hoặc hen khó kiểm soát theo khung phân loại của GINA; can thiệp là một trong năm sinh phẩm gồm omalizumab, mepolizumab, benralizumab, dupilumab hoặc tezepelumab; thiết kế là hướng dẫn thực hành, tổng quan hệ thống, umbrella review, bài tổng quan định hướng lựa chọn sinh phẩm theo kiểu hình/endotype, hoặc thử nghiệm lâm sàng pha III then chốt; có báo cáo ít nhất một kết cục lâm sàng quan trọng như kích phát, FEV1, nhu cầu OCS, kiểm soát hen, chất lượng cuộc sống hoặc an toàn; ngôn ngữ tiếng Anh.

Các bài bình luận không có dữ liệu gốc, báo cáo ca bệnh, loạt ca nhỏ, nghiên cứu nhi khoa thuần túy, hoặc nghiên cứu không tách riêng dữ liệu hen nặng bị loại trừ.

2.4. Cách chọn bộ tài liệu cốt lõi

Từ số lượng tài liệu thu được ban đầu, bài viết không chọn theo cảm tính mà áp dụng bộ tiêu chí định trước gồm: mức độ ảnh hưởng đến thực hành hiện tại; giá trị đại diện cho từng nhóm sinh phẩm; chất lượng phương pháp; và khả năng trả lời trực tiếp các câu hỏi thực hành của bài viết. Trên cơ sở đó, 10 tài liệu cốt lõi được giữ lại, bao gồm 1 hướng dẫn GINA, 3 bài tổng quan mức cao, 5 thử nghiệm/pooled analysis then chốt, và 1 bài tổng quan định hướng lựa chọn theo kiểu hình/endotype.

Bảng 1. Tài liệu cốt lõi được đưa vào tổng hợp và lý do lựa chọn

STT	Tài liệu	Loại bằng chứng	Lý do lựa chọn
1	GINA 2024 severe asthma guide [1]	Hướng dẫn thực hành	Khung chuẩn cho định nghĩa, chỉ định, theo dõi đáp ứng và xử trí tiếp theo
2	Krings và cs. [2]	Tổng quan chuyên sâu	Tóm tắt cơ chế và khác biệt có ý nghĩa thực hành giữa các sinh phẩm
3	Gyawali và cs. [3]	State-of-the-art review	Tổng hợp cập nhật, nhấn mạnh dữ liệu extension và real-world
4	Xiao và cs. [4]	Umbrella review	Đánh giá tổng quát hiệu quả, an toàn và chất lượng phương pháp của SR/MA
5	Pavord và cs. – DREAM [5]	Pha III	Xác lập vai trò mepolizumab trong hen tăng eosinophil
6	Ortega và cs. [6]	Pha III	Củng cố hiệu quả mepolizumab trên kích phát và chức năng phổi
7	FitzGerald và cs. [7]	Pooled analysis	Làm rõ đối tượng đáp ứng tốt hơn với benralizumab

STT	Tài liệu	Loại bằng chứng	Lý do lựa chọn
8	Castro và cs. – QUEST [8]	Pha III	Bằng chứng then chốt cho dupilumab ở hen không kiểm soát
9	Menzies-Gow và cs. – NAVIGATOR [9]	Pha III	Bằng chứng nền tảng cho tezepelumab, kể cả ở quần thể biomarker thấp hơn
10	D’Amato và cs. [10]	Tổng quan định hướng thực hành	Hỗ trợ cách tiếp cận phenotype/endotype trong lựa chọn sinh phẩm

3. KẾT QUẢ

3.1. Chuẩn hóa khái niệm hen khó kiểm soát và hen nặng

Một điểm cần làm rõ ngay từ đầu là hen không kiểm soát không đồng nghĩa với hen nặng. Theo GINA, hen không kiểm soát bao gồm kiểm soát triệu chứng kém và/hoặc có từ hai đợt kích phát cần OCS mỗi năm hoặc ít nhất một đợt phải nhập viện [1]. Hen khó kiểm soát là hen vẫn không kiểm soát dù đã được kê ICS liều trung bình hoặc cao phối hợp với thuốc kiểm soát thứ hai, hoặc cần mức điều trị cao để duy trì ổn định [1]. Tuy nhiên, ở giai đoạn này, nhiều trường hợp vẫn chỉ là “giả nặng” do chẩn đoán sai, kỹ thuật hít kém, kém tuân thủ, hút thuốc, phơi nhiễm dị nguyên hay bệnh đồng mắc chưa được kiểm soát [1].

Hen nặng là một tập con của hen khó kiểm soát. Chẩn đoán này chỉ được đặt ra sau khi đã tối ưu điều trị nền, xác nhận kỹ thuật hít và tuân thủ, xử trí yếu tố góp phần và bệnh đồng mắc, nhưng người bệnh vẫn không kiểm soát hoặc tái mất kiểm soát khi giảm bậc điều trị [1]. Việc nhấn mạnh chuỗi điều kiện này có ý nghĩa thực hành rất lớn vì giúp tránh chỉ định sinh phẩm không cần thiết.

3.2. Cơ sở sinh học và biomarker định hướng lựa chọn

Phần lớn bệnh nhân hen nặng ở người lớn thuộc nhóm viêm type 2. Trục IgE liên quan chặt với hen dị ứng; IL-5 và IL-5Ra liên quan đến sinh học bạch cầu ái toan; IL-4/IL-13 liên quan đến tăng tiết nhầy, viêm type 2, FeNO và chuyển lớp kháng thể; còn TSLP là alarmin thượng nguồn, có khả năng chi phối nhiều nhánh đáp ứng viêm [2]–[4].

Trong thực hành, các biomarker thường dùng để định hướng gồm tổng IgE, bằng chứng dị ứng với dị nguyên hô hấp, bạch cầu ái toan máu, FeNO, tình trạng phụ thuộc OCS và bệnh đồng mắc type 2 như polyp mũi. Tuy vậy, biomarker không nên được xem như điều kiện duy nhất để ra quyết định mà cần được đặt trong bối cảnh lâm sàng, số đợt kích phát, tuổi khởi phát, mức gánh nặng triệu chứng và tính sẵn có của thuốc [1],[3],[10].

Bảng 2. So sánh thực hành giữa các sinh phẩm chính trong hen nặng

Thuốc	Đích tác động	Kiểu hình/đối tượng phù hợp	Biomarker gợi ý	Lợi ích nổi bật	Lưu ý an toàn và giám sát	Điểm mạnh - hạn chế
Omalizumab	IgE	Hen dị ứng nặng, dị nguyên quanh năm, khởi phát sớm	IgE trong khoảng liều; có test dị ứng dương tính; eos/FeNO tăng làm tăng khả năng đáp ứng	Giảm kích phát, giảm nhập viện, cải thiện kiểm soát hen	Phản vệ hiếm gặp; cần theo dõi sau tiêm, nhất là giai đoạn đầu	Mạnh ở hen dị ứng; ít lợi thế hơn nếu mục tiêu chính là giảm OCS ở hen eosinophil rõ
Mepolizumab	IL-5	Hen tăng eosinophil, nhiều kích phát, có thể phụ thuộc OCS	Eosinophil máu tăng, thường từ $\geq 150-300$ tế bào/ μL	Giảm kích phát, giảm OCS, cải thiện CLCS	Đau đầu, phản ứng tại chỗ tiêm, nhiễm trùng hô hấp nhẹ	Kinh nghiệm sử dụng nhiều; hiệu quả rõ ở eosinophil cao
Benralizumab	IL-5R α	Hen tăng eosinophil, người bệnh muốn lịch tiêm thưa hơn	Eosinophil cao, kích phát nhiều, khởi phát muộn, polyp mũi	Giảm kích phát, giảm OCS, cải thiện FEV1	Dung nạp tốt, ADR nhìn chung nhẹ	Cạn kiệt eosinophil mạnh; phù hợp hen eosinophil rõ
Dupilumab	IL-4R α	Hen type 2 cao, eosinophil và/hoặc FeNO tăng, có polyp mũi hay viêm da cơ địa, phụ thuộc OCS	Eosinophil tăng, FeNO tăng, hoặc đang dùng OCS duy trì	Giảm kích phát, cải thiện FEV1, giảm OCS	Tăng eosinophil thoáng qua; cần thận trọng khi giảm OCS; có thể viêm kết mạc	Hiệu quả rộng trên biểu hiện type 2; thuận lợi khi có bệnh đồng mắc dị ứng
Tezepelumab	TSLP	Hen nặng có kích phát tái diễn; hữu ích khi kiểu hình không hoàn toàn điển hình	Có thể dùng ngay cả khi biomarker không cao, nhưng eos/FeNO cao vẫn dự báo đáp ứng tốt hơn	Giảm kích phát, cải thiện FEV1 và kiểm soát hen; mở rộng đối tượng điều trị	ADR thường nhẹ; theo dõi giống các sinh phẩm khác	Tiềm năng ở quần thể rộng hơn; nhưng không nên diễn giải là thuốc "cho mọi T2-low"

3.3. Hiệu quả của omalizumab trong hen dị ứng nặng

Omalizumab là sinh phẩm kháng IgE có lịch sử ứng dụng lâu nhất trong hen nặng. Bằng chứng tổng hợp cho thấy thuốc làm giảm rõ đợt kích phát, giảm nhập viện, cải thiện kiểm soát hen và chất lượng cuộc sống, đặc biệt ở những bệnh nhân có hen dị ứng điển hình, có bằng chứng miễn cảm với dị nguyên quanh năm và có dấu ấn viêm type 2 đi kèm [2],[3]. So với các thuốc tác động trực tiếp lên trục eosinophil hoặc IL-4/13, lợi ích của omalizumab trên FEV1 hoặc giảm OCS thường không nổi trội bằng, nhưng vai trò của thuốc trong hen dị ứng nặng vẫn vững chắc [2],[10].

3.4. Hiệu quả của mepolizumab và benralizumab trong hen tăng bạch cầu ái toan

DREAM và các nghiên cứu tiếp nối đã xác lập mepolizumab như một lựa chọn chuẩn ở hen tăng bạch cầu ái toan, với hiệu quả giảm kích phát rõ rệt và mối liên quan giữa mức eosinophil nền với cường độ đáp ứng [5],[6]. Ở bệnh nhân phải dùng OCS kéo dài, mepolizumab còn cho phép giảm liều OCS đáng kể mà vẫn duy trì kiểm soát hen [3],[5],[6].

Benralizumab khác với mepolizumab ở cơ chế gắn IL-5R α và gây cạn kiệt eosinophil qua ADCC. Phân tích gộp từ SIROCCO và CALIMA cho thấy hiệu quả của benralizumab đặc biệt rõ ở bệnh nhân có eosinophil nền cao, nhiều kích phát trong năm trước, hen khởi phát ở tuổi trưởng thành hoặc có polyp mũi [7]. Trong thực hành, benralizumab thường được cân nhắc khi bác sĩ hướng đến mục tiêu giảm gánh nặng eosinophil mạnh và muốn phác đồ tiêm duy trì thưa hơn [3],[7].

3.5. Dupilumab và vai trò ở hen type 2 cao, đặc biệt khi cần giảm OCS

Dupilumab ức chế đồng thời tín hiệu IL-4 và IL-13, vì vậy tác động trên cả viêm type 2 hệ thống lẫn tại chỗ. Thử nghiệm

QUEST cho thấy thuốc giúp giảm đáng kể tần suất kích phát và cải thiện FEV1, kiểm soát hen và chất lượng cuộc sống, với lợi ích nổi bật hơn ở bệnh nhân có eosinophil hoặc FeNO cao [8]. Một ưu điểm thực hành của dupilumab là hiệu quả đồng thời trên các bệnh đồng mắc type 2 như polyp mũi hay viêm da cơ địa, từ đó hỗ trợ lựa chọn thuốc khi người bệnh có biểu hiện đa cơ quan [3],[10].

Tuy nhiên, dupilumab không phải là lựa chọn "không điều kiện". Ở bệnh nhân có eosinophil nền rất cao hoặc có tiền sử tăng eosinophil không giải thích được, cần đánh giá thận trọng trước khi dùng và đặc biệt chú ý trong giai đoạn giảm OCS do có thể bộc lộ các hội chứng tăng eosinophil hoặc EGPA tiềm ẩn [1],[3].

3.6. Tezepelumab: mở rộng phổ điều trị nhưng vẫn cần chọn bệnh nhân hợp lý

Tezepelumab là sinh phẩm tác động lên TSLP, một alarmin thượng nguồn của đáp ứng viêm đường thở. NAVIGATOR chứng minh thuốc làm giảm đợt kích phát và cải thiện chức năng hô hấp, kiểm soát hen và chất lượng cuộc sống ở bệnh nhân hen nặng không kiểm soát [9]. Điểm đáng chú ý là thuốc vẫn cho thấy hiệu quả ở một phần bệnh nhân không có biểu hiện type 2 cao điển hình, điều mà các sinh phẩm trước đó làm được kém hơn [3],[4],[9].

Tuy nhiên, đây là điểm cần diễn giải thận trọng. "Có hiệu quả ở một phần T2-low" không có nghĩa tezepelumab là lựa chọn tối ưu cho mọi trường hợp biomarker thấp. Ngay cả trong khung của GINA, eosinophil máu và FeNO cao vẫn là các yếu tố dự báo đáp ứng tốt hơn với anti-TSLP [1]. Vì vậy, tezepelumab nên được nhìn nhận như một thuốc mở rộng ngưỡng tiếp cận điều trị, hơn là một thuốc xóa bỏ hoàn toàn vai trò của phenotype và biomarker.

3.7. Bảng chứng tổng hợp từ các bài review mức cao

Umbrella review của Xiao và cộng sự cho thấy sinh phẩm nhìn chung làm giảm kịch phát, giảm nhập viện liên quan hen, cải thiện FEV1, ACQ, AQLQ và FeNO, đồng thời có hồ sơ an toàn chấp nhận được [4]. Tuy vậy, chính bài này cũng chỉ ra một hạn chế quan trọng: chất lượng phương pháp của nhiều tổng quan hệ thống còn thấp hoặc rất thấp, nên cần thận trọng khi suy luận sự hơn kém giữa các thuốc [4].

Ở chiều ngược lại, các bài tổng quan định hướng thực hành nhất quán ở điểm không có một sinh phẩm “tốt nhất” cho mọi bệnh nhân. Giá trị lớn nhất của sinh phẩm không nằm ở việc thay thế toàn bộ chiến lược điều trị nền, mà ở khả năng đưa quyết định điều trị tiến gần hơn đến y học cá thể hóa [2],[3],[10].

3.8. Phần thực hành: khi nào bắt đầu, đánh giá đáp ứng ra sao, khi nào đổi hoặc ngừng

Sinh phẩm nên được cân nhắc khi người bệnh đã được xác nhận hen nặng thật sự và vẫn còn kịch phát hoặc kiểm soát triệu chứng kém dù đã dùng ICS liều cao phối hợp LABA, đã xử trí các yếu tố góp phần, và đã đánh giá đầy đủ kiểu hình viêm [1]. Trên thực tế, các chỉ dấu thường khiến bác sĩ cân nhắc mạnh hơn gồm: có nhiều đợt kịch phát trong năm trước, phải nhập viện hoặc cấp cứu, cần OCS lặp đi lặp lại, hoặc phụ thuộc OCS duy trì.

Mục tiêu ngắn hạn là giảm kịch phát, giảm nhu cầu OCS, cải thiện triệu chứng ban ngày và ban đêm, nâng FEV1, giảm sử dụng thuốc cắt cơn và tăng khả năng hoạt động. Mục tiêu trung hạn là duy trì kiểm soát hen bền vững với mức điều trị thấp nhất có hiệu quả, ưu tiên cắt hoặc giảm OCS trước. Do hiện chưa có một bộ tiêu chí cứng duy nhất cho “đáp ứng tốt”, đánh giá nên dựa trên tổ hợp các miền kết cục: tần suất kịch phát, mức giảm OCS, cải thiện FEV1, thay đổi ACQ/AQLQ, gánh nặng triệu chứng và sự hài lòng của người bệnh [1],[3]. Cách tiếp cận đa miền này phù hợp hơn với thực hành so với chỉ nhìn vào một biomarker đơn lẻ.

3.9. An toàn và những điểm ít gặp nhưng quan trọng

Nhìn chung, các sinh phẩm có hồ sơ an toàn thuận lợi, với tác dụng không mong muốn thường gặp là phản ứng tại chỗ tiêm, đau đầu và nhiễm trùng hô hấp trên nhẹ [3],[4]. Tuy nhiên, bài tổng quan thực hành cần nhấn mạnh một số điểm ít gặp nhưng có ý nghĩa lâm sàng.

Thứ nhất, phản vệ với omalizumab là hiếm nhưng không thể bỏ qua; vì vậy việc khởi trị nên thực hiện ở cơ sở có khả năng xử trí phản vệ và theo dõi sau tiêm theo quy trình phù hợp [1],[2]. Thứ hai, với dupilumab, tăng eosinophil thoáng qua có thể gặp và một số trường hợp bệnh lý tăng eosinophil hoặc EGPA có thể bộc lộ khi giảm hoặc ngừng OCS, do đó việc giảm OCS cần được thực hiện từng bước và có giám sát [1],[3]. Thứ ba, ở khu vực lưu hành ký sinh trùng hoặc ở người có eosinophil máu tăng, cần nghĩ đến nguyên nhân ngoài hen như Strongyloides; bỏ sót nhiễm ký sinh trùng trước khi dùng OCS hoặc sinh phẩm có thể làm tăng nguy cơ bệnh cảnh lan tỏa [1]. Sau cùng, dữ liệu an toàn dài hạn của từng thuốc ngày càng tăng nhưng chưa đủ để loại bỏ hoàn toàn những câu hỏi về thời gian điều trị tối ưu, nguy cơ rất hiếm gặp và chiến lược dừng thuốc sau nhiều năm.

3.10. Hàm ý triển khai tại Việt Nam

Trong thực hành Việt Nam, trở ngại lớn nhất không chỉ là giá thuốc mà còn là sự phân tầng năng lực giữa các tuyến. Một chiến lược hợp lý là triển khai theo bậc: tuyến chuyên khoa hoặc bệnh viện có đủ điều kiện đảm nhận xác định phenotype, quyết định thuốc khởi đầu và đánh giá sớm; tuyến tỉnh hoặc tuyến gần người bệnh hơn phối hợp theo dõi định kỳ, ghi nhận kịch phát, nhu cầu OCS và tác dụng không mong muốn. Song song với đó, cần xây dựng sổ bộ hen nặng, chuẩn hóa gói biomarker tối thiểu và phát triển mô hình nghiên cứu thế giới thực cũng như chi phí – hiệu quả trong bối cảnh thanh toán của Việt Nam. Đây không chỉ là nhu cầu nghiên cứu mà còn là điều kiện để sinh phẩm được sử dụng bền vững và công bằng hơn.

4. BÀN LUẬN

Điểm mạnh chính của bài tổng quan này là chuyển trọng tâm từ mô tả hiệu quả từng thuốc sang giải quyết các câu hỏi thường gặp trong phòng khám: ai là người nên được xem là hen nặng thật sự, biomarker nào giúp chọn thuốc, đánh giá đáp ứng ra sao và khi nào nên đổi hay ngừng thuốc. Cách tiếp cận này phù hợp hơn với thực hành hiện đại, nơi sinh phẩm không còn là “cứu cánh cuối cùng” mang tính kinh nghiệm mà là can thiệp đích cần được đặt đúng bệnh nhân, đúng thời điểm.

Các dữ liệu hiện có ủng hộ rõ ràng vai trò của phân tầng kiểu hình. Omalizumab vẫn có chỗ đứng riêng ở hen dị ứng nặng; mepolizumab và benralizumab đặc biệt mạnh ở trục eosinophil và mục tiêu giảm OCS; dupilumab nổi bật ở hen type 2 cao kèm bệnh đồng mắc dị ứng; còn tezepelumab giúp thu hẹp khoảng trống điều trị ở những người bệnh không điển hình hơn. Tuy nhiên, sự chồng lấp kiểu hình là rất phổ biến. Không ít bệnh nhân vừa dị ứng, vừa tăng eosinophil, vừa có FeNO cao. Khi đó, quyết định lựa chọn không thể dựa trên một chỉ số duy nhất mà phải cân nhắc mục tiêu điều trị ưu tiên, bệnh đồng mắc, tần suất tiêm, sở thích người bệnh và điều kiện chi trả [3],[10].

Một vấn đề nổi bật khác là khoảng cách giữa thử nghiệm lâm sàng và thực hành. Phần lớn bằng chứng đến từ các nghiên cứu pha III với tiêu chuẩn chọn mẫu chặt chẽ, trong khi đời sống thực có nhiều bệnh nhân lớn tuổi hơn, nhiều bệnh đồng mắc hơn, kỹ thuật hít và tuân thủ không đồng đều hơn, thậm chí có chồng lấp COPD. Vì vậy, dữ liệu real-world không chỉ có ý nghĩa bổ sung mà còn có vai trò quyết định trong việc xác định hiệu quả thực sự, độ bền đáp ứng và giá trị chi phí – hiệu quả tại từng hệ thống y tế.

Bài viết cũng có những giới hạn riêng. Đây là tổng quan tường thuật nên không tránh khỏi nguy cơ thiên lệch lựa chọn và không cung cấp được ước lượng hiệu quả tổng hợp theo phương pháp định lượng. Tuy nhiên, bằng việc công khai tiêu chí chọn bộ tài liệu cốt lõi và giới hạn phạm vi vào các thuốc đang có giá trị thực hành rõ nhất, bài viết hướng nhiều hơn đến mục tiêu hỗ trợ quyết định lâm sàng hơn là bao phủ toàn bộ văn liệu theo nghĩa thư mục.

5. KẾT LUẬN

Liệu pháp sinh học đã làm thay đổi cơ bản chiến lược điều trị hen nặng nhờ khả năng làm giảm đợt kịch phát, giảm phụ thuộc corticosteroid toàn thân, cải thiện chức năng

hô hấp và nâng cao chất lượng cuộc sống. Tuy nhiên, giá trị lớn nhất của sinh phẩm không nằm ở bản thân thuốc mà ở cách sử dụng có chọn lọc. Hen nặng cần được xác nhận sau khi đã loại trừ hen giả nặng, tối ưu điều trị nền và xử trí các yếu tố góp phần. Sau đó, lựa chọn thuốc nên dựa trên kiểu hình/endotype, biomarker, mục tiêu điều trị ưu tiên, bệnh đồng mắc và khả năng chi trả. Omalizumab phù hợp với hen dị ứng nặng; mepolizumab và benralizumab đặc biệt hữu ích ở hen tăng bạch cầu ái toan và phụ thuộc OCS; dupilumab có lợi thế trong hen type 2 cao và bệnh đồng mắc dị ứng; tezepelumab mở rộng thêm lựa chọn cho các kiểu hình ít điển hình hơn nhưng vẫn cần chọn bệnh nhân thận trọng. Trong tương lai, dữ liệu thế giới thực, sổ bộ hen nặng và các phân tích chi phí – hiệu quả tại Việt Nam sẽ là nền tảng để tối ưu hóa việc triển khai sinh phẩm trong thực hành.

6. LỜI CẢM ƠN

Nhóm tác giả trân trọng cảm ơn Trường Đại học Võ Trường Toản đã hỗ trợ về học thuật và tạo điều kiện thuận lợi cho quá trình xây dựng đề cương, tìm kiếm tài liệu và hoàn thiện bài tổng quan.

7. TÀI LIỆU THAM KHẢO

- [1] Global Initiative for Asthma (GINA). Difficult-to-treat and severe asthma in adolescent and adult patients: Diagnosis and management. V5.0, published November 2024. Available from: ginasthma.org.
- [2] Krings JG, McGregor MC, Bacharier LB, Castro M. Biologics for severe asthma: Treatment-specific effects are important in choosing a specific agent. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2019;7(5):1379-1392. doi:10.1016/j.jaip.2019.03.008.
- [3] Gyawali B, Georas SN, Khurana S. Biologics in severe asthma: a state-of-the-art review. *Eur Respir Rev*. 2025;34(175):240088. doi:10.1183/16000617.0088-2024.
- [4] Xiao Q, Huang Y, Xue B, Wang M. The efficacy and safety of biologics for patients with severe asthma: an umbrella review of systematic reviews and meta-analyses. *Front Med (Lausanne)*. 2025;12:1573596. doi:10.3389/fmed.2025.1573596.
- [5] Pavord ID, Korn S, Howarth P, Bleecker ER, Buhl R, Keene ON, et al. Mepolizumab for severe eosinophilic asthma (DREAM): a multicentre, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet*. 2012;380(9842):651-659. doi:10.1016/S0140-6736(12)60988-X.
- [6] Ortega HG, Liu MC, Pavord ID, Brusselle GG, FitzGerald JM, Chetta A, et al. Mepolizumab treatment in patients with severe eosinophilic asthma. *N Engl J Med*. 2014;371(13):1198-1207. doi:10.1056/NEJMoa1403290.
- [7] FitzGerald JM, Bleecker ER, Menzies-Gow A, Zangrilli JG, Hirsch I, Metcalfe P, et al. Predictors of enhanced response with benralizumab for patients with severe asthma: pooled analysis of the SIROCCO and CALIMA studies. *Lancet Respir Med*. 2018;6(1):51-64. doi:10.1016/S2213-2600(17)30344-2.
- [8] Castro M, Corren J, Pavord ID, Maspero J, Wenzel S, Rabe KF, et al. Dupilumab efficacy and safety in moderate-to-severe uncontrolled asthma. *N Engl J Med*. 2018;378(26):2486-2496. doi:10.1056/NEJMoa1804092.
- [9] Menzies-Gow A, Corren J, Bourdin A, Chupp G, Israel E, Wechsler ME, et al. Tezepelumab in adults and adolescents with severe, uncontrolled asthma. *N Engl J Med*. 2021;384(19):1800-1809. doi:10.1056/NEJMoa2034975.
- [10] D'Amato M, Pastore D, Lupia C, Candia C, Bruni A, Garofalo E, et al. Biologic therapy in severe asthma: a phenotype-driven and targeted approach. *J Clin Med*. 2025;14(13):4749. doi:10.3390/jcm14134749.