

BỘ GIÁO DỤC VÀ ĐÀO TẠO

BỘ Y TẾ

TRƯỜNG ĐẠI HỌC DƯỢC HÀ NỘI



NGUYỄN THU MINH

**NGHIÊN CỨU NÂNG CAO HIỆU QUẢ
SỬ DỤNG KHÁNG SINH TRONG ĐIỀU TRỊ
ĐỢT CẤP BỆNH PHỔI TÁC NGHẼN MẠN TÍNH
TẠI TRUNG TÂM HÔ HẤP BỆNH VIỆN BẠCH MAI
THÔNG QUA HOẠT ĐỘNG DƯỢC LÂM SÀNG**

LUẬN ÁN TIẾN SĨ DƯỢC HỌC

HÀ NỘI, NĂM 2022

BỘ GIÁO DỤC VÀ ĐÀO TẠO

BỘ Y TẾ

TRƯỜNG ĐẠI HỌC DƯỢC HÀ NỘI

NGUYỄN THU MINH

**NGHIÊN CỨU NÂNG CAO HIỆU QUẢ
SỬ DỤNG KHÁNG SINH TRONG ĐIỀU TRỊ
ĐỢT CẤP BỆNH PHỔI TẮC NGHẼN MẠN TÍNH
TẠI TRUNG TÂM HÔ HẤP BỆNH VIỆN BẠCH MAI
THÔNG QUA HOẠT ĐỘNG DƯỢC LÂM SÀNG**

LUẬN ÁN TIẾN SĨ DƯỢC HỌC

CHUYÊN NGÀNH: DƯỢC LÝ-DƯỢC LÂM SÀNG

MÃ SỐ: 62720405

Người hướng dẫn khoa học:

PGS.TS. Nguyễn Hoàng Anh

GS.TS. Ngô Quý Châu

HÀ NỘI, NĂM 2022

Lời cam đoan

Tôi là Nguyễn Thu Minh, nghiên cứu sinh niên khóa 2017 chuyên ngành Dược lý-Dược lâm sàng, Trường Đại học Dược Hà Nội, xin cam đoan:

1. Luận án này do tôi trực tiếp thực hiện dưới sự hướng dẫn của PGS.TS. Nguyễn Hoàng Anh – Giảng viên bộ môn Dược lý, Giám đốc Trung tâm DI & ADR Quốc gia và GS.TS. Ngô Quý Châu – Nguyên Giám đốc Trung tâm Hô hấp, Nguyên Phó Giám đốc phụ trách Bệnh viện Bạch Mai.
2. Luận án này không trùng lặp với bất kỳ nghiên cứu nào khác đã được công bố tại Việt Nam.
3. Các số liệu và thông tin trong luận án chính xác, khách quan, danh sách bệnh nhân nghiên cứu đã được xác nhận của cơ sở nghiên cứu.
4. Các kết quả công bố chung đã được cán bộ hướng dẫn và các đồng tác giả cho phép sử dụng trong luận án.

Nghiên cứu sinh

Nguyễn Thu Minh

Lời cảm ơn

Trước tiên, tôi xin bày tỏ lòng kính trọng và biết ơn sâu sắc đến những người thầy đã hướng dẫn tôi hoàn thành luận văn này: **PGS.TS. Nguyễn Hoàng Anh** – Giảng viên bộ môn Dược lý, Giám đốc Trung tâm DI & ADR Quốc gia và **GS.TS. Ngô Quý Châu** – Nguyên Giám đốc Trung tâm Hô hấp, Nguyên Phó Giám đốc phụ trách Bệnh viện Bạch Mai là người đã tận tình hướng dẫn về cả kiến thức và phương pháp luận, luôn sát sao, động viên tôi trong suốt quá trình thực hiện và hoàn thành luận văn tốt nghiệp này.

Tôi cũng xin bày tỏ lòng kính trọng và lời cảm ơn tới **PGS.TS. Vũ Đình Hòa** – Giảng viên bộ môn Dược lâm sàng, Phó Giám đốc Trung tâm DI & ADR Quốc gia người thầy đã giúp đỡ và đóng góp nhiều công sức trong nghiên cứu này của tôi.

Tôi cũng xin gửi lời cảm ơn chân thành đến các dược sĩ **Ngô Thu Huế, Trần Thúy Hoàng** và **Nguyễn Thị Diệp Anh** nguyên là sinh viên Đại học Dược Hà Nội và thạc sĩ, bác sĩ **Đặng Thị Yên** nguyên là học viên cao học của Trung tâm Hô hấp, Bệnh viện Bạch Mai đã cùng tôi thực hiện nghiên cứu này.

Tôi xin gửi lời cảm ơn đến **PGS.TS. Phan Thu Phương** - Giám đốc Trung tâm Hô hấp và các thầy cô trong Ban giám đốc Trung tâm Hô hấp cùng tập thể các bác sĩ, điều dưỡng của Trung tâm Hô hấp, Bệnh viện Bạch Mai đã tạo điều kiện tốt nhất cho tôi trong quá trình lấy mẫu và thu thập số liệu cho đề tài.

Tôi xin gửi lời cảm ơn **TS. Trương Thái Phương**, Trưởng Khoa Vi sinh, **TS. Phạm Thị Hồng Nhung**, Phó trưởng Khoa Vi sinh và các đồng nghiệp trong khoa Vi sinh, Bệnh viện Bạch Mai đã giúp đỡ tôi trong quá trình thực hiện nghiên cứu này.

Tôi xin cảm ơn Bộ môn Hóa Phân tích & Độc chất, trường Đại học Dược Hà Nội, đặc biệt là **PGS. TS. Lê Đình Chi** và **TS. Vũ Ngân Bình**, cùng dược sĩ Phạm Lan Hương, Phạm Thị Nhật Anh nguyên là sinh viên Đại học Dược Hà Nội đã luôn hỗ trợ cho tôi trong công tác bảo quản và định lượng mẫu nghiên cứu.

Tôi xin bày tỏ lòng biết ơn và trân trọng đến các thầy cô chuyên ngành Dược lý- Dược lâm sàng, đặc biệt là **PGS.TS. Đào Thị Vui, PGS.TS. Nguyễn Thùy Dương, PGS.TS. Phạm Thị Thúy Vân, PGS.TS. Nguyễn Thị Liên Hương** trường Đại học Dược Hà Nội và các dược sĩ **Cao Thị Thu Huyền, Nguyễn Hoàng Anh B,**

Nguyễn Mai Hoa, Trần Thúy Ngân, Trung tâm DI & ADR Quốc gia, lãnh đạo và đồng nghiệp tại Khoa Dược, Bệnh viện Bạch Mai là những người sẵn sàng giúp đỡ, chia sẻ kiến thức, cũng như động viên tôi vượt qua những khó khăn trong quá trình học tập và thực hiện luận văn này.

Cuối cùng, tôi xin gửi cảm ơn chân thành đến bố mẹ cùng cả gia đình, những người bạn thân thiết của tôi đã luôn yêu thương, ủng hộ tôi trong suốt quá trình học tập và cũng như trong cuộc sống.

Tôi xin chân thành cảm ơn!

Hà Nội, ngày tháng năm 2022
Nghiên cứu sinh

Nguyễn Thu Minh

MỤC LỤC

ĐẶT VẤN ĐỀ	1
Chương 1. TỔNG QUAN	3
1.1. Bệnh phổi tắc nghẽn mạn tính	3
1.1.1. Bệnh phổi tắc nghẽn mạn tính.....	3
1.1.2. Đợt cấp bệnh phổi tắc nghẽn mạn tính	5
1.2. Kháng sinh trong đợt cấp bệnh phổi tắc nghẽn mạn tính.....	11
1.2.1. Vai trò của kháng sinh cho đợt cấp BPTNMT	11
1.2.2. Phân tầng nguy cơ để sử dụng kháng sinh.....	12
1.2.3. Chỉ dấu sinh học gợi ý sử dụng kháng sinh	13
1.2.4. Lựa chọn kháng sinh	15
1.2.5. Độ dài đợt điều trị.....	17
1.2.6. Phối hợp kháng sinh và corticosteroid đường toàn thân	18
1.2.7. Đánh giá hiệu quả điều trị kháng sinh trong đợt cấp BPTNMT.....	18
1.2.8. Hướng dẫn điều trị kháng sinh trong đợt cấp BPTNMT.....	20
1.2.9. Tuân thủ hướng dẫn sử dụng kháng sinh trong đợt cấp bệnh phổi tắc nghẽn tính	20
1.3. Khái niệm về lưu đồ điều trị và phương pháp xây dựng lưu đồ điều trị	22
1.3.1. Khái niệm về lưu đồ điều trị.....	22
1.3.2. Phân biệt lưu đồ điều trị và hướng dẫn điều trị.....	22
1.3.3. Lợi ích của việc áp dụng lưu đồ điều trị	23
1.3.4. Phương pháp xây dựng lưu đồ điều trị	25
1.3.5. Vai trò của dược sĩ trong xây dựng và áp dụng lưu đồ điều trị.....	29
1.4. Tình hình điều trị đợt cấp BPTNMT tại trung tâm Hô Hấp bệnh viện Bạch Mai	30
Chương 2. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU	32
2.1. Mục tiêu 1: Khảo sát thực trạng sử dụng kháng sinh trong điều trị đợt cấp bệnh phổi tắc nghẽn mạn tính tại trung tâm Hô hấp Bệnh viện Bạch Mai.....	33
2.1.1. Đối tượng nghiên cứu của mục tiêu 1	33
2.1.2. Phương pháp nghiên cứu của mục tiêu 1	33
2.1.3. Nội dung và chỉ tiêu nghiên cứu của mục tiêu 1	33
2.2. Mục tiêu 2: Xây dựng lưu đồ điều trị kháng sinh trong đợt cấp bệnh phổi tắc nghẽn mạn tính.	35

2.2.1. Phân tích tổng quan hệ thống y văn đặc điểm sử dụng kháng sinh trong đợt cấp BPTNMT	35
2.2.2. Khảo sát nồng độ ức chế tối thiểu của các chủng <i>P.aeruginosa</i> phân lập được trong đợt cấp BPTNMT tại trung tâm Hô hấp với 2 kháng sinh có độ nhạy cảm thấp nhất... ..	40
2.2.3. Khảo sát được động học và khả năng đạt PK/PD mục tiêu của 2 kháng sinh có mức độ nhạy cảm với <i>P.aeruginosa</i> thấp nhất trên bệnh nhân đợt cấp BPTNMT.....	41
2.3. Mục tiêu 3: Đánh giá khả năng áp dụng lưu đồ điều trị kháng sinh trên bệnh nhân mắc đợt cấp bệnh phổi tắc nghẽn mạn tính có yếu tố nguy cơ nhiễm <i>P.aeruginosa</i>	45
2.3.1. Đối tượng nghiên cứu của mục tiêu 3	45
2.3.2. Phương pháp nghiên cứu của mục tiêu 3.....	45
2.4. Một số tiêu chí đánh giá, quy ước trong nghiên cứu	48
2.4.1. Tiêu chuẩn chẩn đoán xác định BPTNMT	48
2.4.2. Tiêu chuẩn chẩn đoán đợt cấp BPTNMT.....	49
2.4.3. Yếu tố nguy cơ nhiễm <i>P.aeruginosa</i>	49
2.4.4. Đánh giá chức năng thận:.....	49
2.4.5. Phác đồ kháng sinh	50
2.5. Xử lý số liệu.....	51
2.6. Đạo đức trong nghiên cứu.....	51
Chương 3. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU	52
3.1. Kết quả khảo sát thực trạng sử dụng kháng sinh trong điều trị đợt cấp bệnh phổi tắc nghẽn mạn tính tại trung tâm Hô hấp, bệnh viện Bạch Mai.....	52
3.1.2. Đặc điểm bệnh nhân trong mẫu nghiên cứu	52
3.1.3. Đặc điểm vi sinh phân lập được trong mẫu nghiên cứu	55
3.1.4. Đặc điểm sử dụng kháng sinh trong mẫu nghiên cứu.....	57
3.2. Kết quả xây dựng lưu đồ điều trị kháng sinh trong đợt cấp bệnh phổi tắc nghẽn mạn tính	62
3.2.1. Phân tích tổng quan hệ thống về đặc điểm sử dụng kháng sinh trong đợt cấp BPTNMT	62
3.2.2. Khảo sát nồng độ ức chế tối thiểu của các chủng <i>P.aeruginosa</i> phân lập được trong đợt cấp BPTNMT tại trung tâm Hô hấp với 2 kháng sinh có độ nhạy cảm thấp nhất... ..	78

3.2.3. Khảo sát thông số dược động học và khả năng đạt PK/PD mục tiêu của một số kháng sinh nhóm β -lactam được chỉ định nhiều nhất trên bệnh nhân đợt cấp BPTNMT ...	79
3.2.4. Đề xuất lưu đồ phân tầng bệnh nhân và chế độ liều kháng sinh trong điều trị đợt cấp BPTNMT	89
3.3. Đánh giá khả năng áp dụng lưu đồ điều trị kháng sinh trên bệnh nhân mắc đợt cấp bệnh phổi tắc nghẽn mạn tính có yếu tố nguy cơ nhiễm <i>P.aeruginosa</i>	94
3.3.2. Đặc điểm chung của bệnh nhân	94
3.3.3. Đặc điểm yếu tố nguy cơ nhiễm <i>P.aeruginosa</i>	96
3.3.4. Đặc điểm cận lâm sàng liên quan đến nhiễm khuẩn	97
3.3.5. Đặc điểm điều trị kháng sinh	98
3.3.6. Diễn biến lâm sàng của bệnh nhân	101
3.3.7. Kết quả điều trị	104
Chương 4. BÀN LUẬN	106
4.1. Thực trạng sử dụng kháng sinh trong điều trị đợt cấp bệnh phổi tắc nghẽn mạn tính tại trung tâm Hô hấp Bệnh viện Bạch Mai	106
4.1.1. Đặc điểm bệnh nhân trong mẫu nghiên cứu	106
4.1.2. Thực trạng sử dụng kháng sinh trong điều trị đợt cấp BPTNMT tại Trung tâm Hô hấp	111
4.2. Xây dựng lưu đồ điều trị kháng sinh trong đợt cấp bệnh phổi tắc nghẽn mạn tính.	113
4.2.1. Tổng quan hệ thống các nghiên cứu và hướng dẫn điều trị	113
4.2.2. Khảo sát nồng độ ức chế tối thiểu của các chủng <i>P.aeruginosa</i> phân lập được trong đợt cấp BPTNMT tại trung tâm Hô hấp với 2 kháng sinh có độ nhạy cảm thấp nhất... ..	125
4.2.3. Khảo sát dược động học và khả năng đạt PK/PD mục tiêu của một số kháng sinh nhóm β -lactam trên bệnh nhân đợt cấp BPTNMT	127
4.3. Đánh giá khả năng áp dụng lưu đồ điều trị kháng sinh trên bệnh nhân mắc đợt cấp bệnh phổi tắc nghẽn mạn tính có yếu tố nguy cơ nhiễm <i>P.aeruginosa</i>	132
KẾT LUẬN VÀ KIẾN NGHỊ	143
TÀI LIỆU THAM KHẢO	
DANH MỤC CÁC BÀI BÁO ĐÃ CÔNG BỐ LIÊN QUAN ĐẾN LUẬN ÁN	
LIÊN QUAN ĐẾN LUẬN ÁN	
DANH MỤC CÁC PHỤ LỤC	

DANH MỤC CÁC BẢNG

Bảng 1.1. Đặc điểm chẩn đoán bệnh phổi tắc nghẽn mạn tính [126]	5
Bảng 1.2. Khuyến cáo sử dụng kháng sinh theo kết quả xét nghiệm CRP [45]	15
Bảng 1.3. Thang điểm đánh giá đặc điểm lâm sàng của bệnh nhân đợt cấp bệnh phổi tắc nghẽn mạn tính [105]	19
Bảng 1.4. Vai trò của dược sĩ trong lưu đồ điều trị [112]	29
Bảng 2.2. Nội dung nghiên cứu hiệu quả điều trị	46
Bảng 2.3. Phân loại mức lọc cầu thận ước tính theo KDIGO 2012	50
Bảng 3.1. Đặc điểm chung của mẫu nghiên cứu (n=814)	53
Bảng 3.2. Đặc điểm quản lý - điều trị BPTNMT của mẫu nghiên cứu (n=814)	54
Bảng 3.3. Đặc điểm lấy bệnh phẩm xét nghiệm vi sinh của mẫu nghiên cứu	55
Bảng 3.4. Kết quả vi sinh phân lập được trong mẫu nghiên cứu (n=750)	56
Bảng 3.5. Số lượng phác đồ kháng sinh	57
Bảng 3.6. Đặc điểm phù hợp giữa phác đồ kháng sinh và kháng sinh đồ	60
Bảng 3.7. Lý do thay đổi phác đồ kháng sinh	61
Bảng 3.8. Kết quả điều trị (n=814)	61
Bảng 3.9. Các tiêu chí được khuyến cáo trong các nghiên cứu và HDĐT	64
Bảng 3.10. Đặc điểm của bệnh nhân được chỉ định kháng sinh	65
Bảng 3.11. Đặc điểm các nghiên cứu có kết quả vi sinh	69
Bảng 3.12. Chỉ số sinh học quyết định dùng kháng sinh	71
Bảng 3.13. Các kháng sinh được khuyến cáo sử dụng theo các HDĐT	75
Bảng 3.14. Mức độ đề kháng của <i>P.aeruginosa</i> với ceftazidim và imipenem	79
Bảng 3.15. Đặc điểm bệnh nhân trong mẫu nghiên cứu	81
Bảng 3.16. Mô hình PK quần thể ước tính và kết quả bootstrap của ceftazidim và imipenem sau truyền tĩnh mạch	84
Bảng 3.17. Cơ sở xây dựng lưu đồ điều trị	89
Bảng 3.18. Chế độ liều ceftazidim và imipenem trên bệnh nhân đợt cấp BPTNMT	92
Bảng 3.19. Đặc điểm chung của bệnh nhân nghiên cứu	94
Bảng 3.20. Đặc điểm yếu tố nguy cơ nhiễm <i>P.aeruginosa</i> trong nghiên cứu	97
Bảng 3.21. Đặc điểm sử dụng kháng sinh của bệnh nhân nghiên cứu	99
Bảng 3.22. Kháng sinh được sử dụng trong điều trị ban đầu	100
Bảng 3.23. Diễn biến lâm sàng của bệnh nhân nghiên cứu	101
Bảng 3.24. Kết quả điều trị bệnh nhân nghiên cứu	104

DANH MỤC CÁC HÌNH

Hình 1.1. Các hậu quả của đợt cấp BPTNMT [190].....	11
Hình 2.1. Sơ đồ thiết kế nghiên cứu.....	32
Hình 2.2. Sơ đồ thiết kế lấy mẫu nghiên cứu được động học	43
Hình 3.1. Sơ đồ lựa chọn mẫu nghiên cứu của mục tiêu 1.....	52
Hình 3.2. Mức độ nhạy cảm với kháng sinh của <i>P.aeruginosa</i> phân lập được trong mẫu nghiên cứu	57
Hình 3.3. Đặc điểm phác đồ ban đầu và phác đồ thay thế	58
Hình 3.4. Số lượng kháng sinh có phổ trên <i>P.aeruginosa</i> trong các phác đồ	59
Hình 3.5. Thời điểm thay đổi phác đồ kháng sinh	59
Hình 3.6. Quy trình lựa chọn nghiên cứu để đưa vào tổng quan hệ thống.....	63
Hình 3.7. Đặc điểm vi sinh theo khu vực địa lý trong các nghiên cứu	69
Hình 3.8. Đặc điểm của bệnh nhân có nguy cơ gặp đợt cấp nặng	72
Hình 3.9. Yếu tố nguy cơ dự đoán nhiễm <i>P.aeruginosa</i>	73
Hình 3.10. Các kháng sinh được chỉ định trong đợt cấp BPTNMT.....	74
Hình 3.11. Phân bố MIC của <i>P.aeruginosa</i> với ceftazidim và imipenem.....	78
Hình 3.12. Kết quả thu nhận bệnh nhân và lấy mẫu được động học.....	80
Hình 3.13. Logarit độ thanh thải ước tính của ceftazidim (trái) và imipenem (phải) cá thể so với log độ thanh thải creatinin ước tính theo Cockcroft và Gault	85
Hình 3.14. Khớp nồng độ dự đoán của thông số quần thể (bên trái) và thông số cá thể (bên phải) – nồng độ quan sát của mô hình cuối.....	86
Hình 3.15. Khả năng đạt đích (PTA) of ceftazidim với mục tiêu of 60% fT>MIC và imipenem với 40%fT>MIC.....	87
Hình 3.16. Chế độ liều dựa theo kết quả mô phỏng ceftazidim và imipenem trong điều trị đợt cấp BPTNMT với mục tiêu đạt 60%fT>MIC với ceftazidim và 40%fT>MIC với imipenem.....	88
Hình 3.17. Lưu đồ phân tầng bệnh nhân chỉ định KS trong đợt cấp BPTNMT.....	91
Hình 3.18. Sơ đồ lựa chọn mẫu nghiên cứu cho mục tiêu 3	94
Hình 3.19. Đặc điểm cận lâm sàng của bệnh nhân nghiên cứu.....	98

DANH MỤC CÁC PHỤ LỤC

Phụ lục 1. Các phiếu thu thập thông tin bệnh nhân

Phụ lục 2. Bảng thiết kế câu lệnh Pubmed

Phụ lục 3. Mẫu thu thập thông tin từ nghiên cứu

Phụ lục 4. Thang điểm Charlson

Phụ lục 5. Các bước lựa chọn mô hình dược động học quần thể cơ bản của ceftazidim và imipenem ở bệnh nhân có đợt cấp BPTNMT

Phụ lục 6. Các bước lựa chọn cho các mô hình hiệp biến của ceftazidim và imipenem ở bệnh nhân mắc đợt cấp của BPTNMT trong nghiên cứu

Phụ lục 7. Khả năng đạt mục tiêu (PTA) của ceftazidim và imipenem khi truyền ngắn (SI: 0,5 giờ), truyền nhiễm kéo dài (EI: 3 giờ) và truyền liên tục (CI) theo các điểm gãy nhạy cảm của Viện Tiêu chuẩn Phòng thí nghiệm và Lâm sàng 2020 (CLSI 2020)

Phụ lục 8. Biểu đồ Spaghetti minh họa nồng độ ceftazidim và imipenem theo thời gian

Phụ lục 9. Biểu đồ Goodness-of-fit mô hình cuối cùng với các biến cho ceftazidim (trên) và imipenem (dưới)

Phụ lục 10. Biểu đồ Visual Predictive Check (A-B) và Normalized Prediction Distribution Error (C-D) so với thời gian

Phụ lục 11. Sơ đồ chế độ liều được đề xuất dựa trên kết quả mô phỏng PK/PD ceftazidim và imipenem trong đợt cấp BPTNMT với mục đích đạt được 100% $ft > MIC$

Phụ lục 12. Sơ đồ phân tầng bệnh nhân để chỉ định kháng sinh của S.Sethi 2019 [148]

Phụ lục 13. Sơ đồ phân tầng bệnh nhân để chỉ định kháng sinh Uptodate (ngày truy cập 08/06/2020) [277]

Phụ lục 14. Hướng dẫn dùng kháng sinh cho đợt cấp BPTNMT mức độ trung bình theo Bộ Y tế (Việt Nam) năm 2018 [24]

Phụ lục 15. Hướng dẫn dùng kháng sinh cho đợt cấp BPTNMT nhập viện

Phụ lục 16. Danh sách bệnh nhân nghiên cứu

Phụ lục 17. Phê duyệt của Hội đồng khoa học và Hội đồng Đạo đức

Phụ lục 18. Phương pháp nuôi cấy định danh vi khuẩn và phương pháp xác định mức độ nhạy cảm và nồng độ ức chế tối thiểu của kháng sinh với chủng vi khuẩn gây bệnh bằng phương pháp Etest

DANH MỤC CÁC KÝ HIỆU, CÁC CHỮ VIẾT TẮT

ABW	Cân nặng hiệu chỉnh (Adjusted body weight)
AECOPD	Đợt cấp bệnh phổi tắc nghẽn mạn tính (Acute Exacerbation of Chronic Obstructive Pulmonary Disease)
AIC	Điểm Akaike information criterion
ATS	Hiệp hội lồng ngực Hoa Kỳ (American Thoracic Society)
ATS/ERS	Hiệp hội Lồng ngực Hoa Kỳ và Hội Hô hấp châu Âu (American Thoracic Society/ European Respiratory Society)
BIC	Điểm Bayesian Information Criterion
BICc	Điểm Bayesian Information Criteria hiệu chỉnh
BMI	Chỉ số khối cơ thể (Body Mass Index)
BN	Bệnh nhân
BPTNMT	Bệnh phổi tắc nghẽn mạn tính
C1G	Cephalosporin thế hệ 1
C2G	Cephalosporin thế hệ 2
C3G	Cephalosporin thế hệ 3
C4G	Cephalosporin thế hệ 4
Cindpred	Nồng độ ước đoán bởi thông số cá thể
CL_{cr}	Độ thanh thải creatinin
CL_{cr}-CG	Thanh thải creatinin ước tính theo công thức Cockcroft-Gault
CL_{cr}-MDRD	Thanh thải creatinin ước tính theo công thức Modified Diet Renal Disease
CLSI	Viện Tiêu chuẩn Lâm sàng và Xét nghiệm Hoa Kỳ (Clinical & Laboratory Standards Institute)
COPD	Bệnh phổi tắc nghẽn mạn tính (Chronic Obstructive Pulmonary Disease)
Cpoppred	Nồng độ ước đoán bởi thông số cá thể
Cobs	Nồng độ quan sát
CRP	Protein phản ứng C (C-reactive protein)
eGFR	Mức lọc cầu thận ước tính (estimated glomerular filtration rate)
ER	Tác dụng kéo dài (Extended release)
ERS	Hội Hô hấp châu Âu (European Respiratory Society)

EUCAST	Ủy ban về thử nghiệm độ nhạy cảm của châu Âu (The European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing)
FENO	Nồng độ NO trong hơi thở (Fraction of exhaled NO)
FEV1	Thể tích thở ra gắng sức trong giây đầu tiên (Forced Expiratory Volume in One Second)
FFM	Cân nặng trừ mỡ (Fat free mass)
FQ	Kháng sinh nhóm fluoroquinolon
FVC	Dung tích sống gắng sức (Force vital capacity)
GOLD	Chiến lược toàn cầu về bệnh phổi tắc nghẽn mạn tính (Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease)
HCAP	Viêm phổi liên quan đến chăm sóc y tế (Healthcare-associated pneumonia)
HDDT	Hướng dẫn điều trị
IBW	Cân nặng lý tưởng (Ideal body weight)
ICS	Corticosteroid dạng hít (Inhaled corticosteroid)
ICU	Khoa Hồi sức tích cực (Intensive care unit)
IR	Tác dụng nhanh (Immediated Release)
IV	Đường tĩnh mạch (Intravenous)
IWRES	Sai số dự đoán bởi thông số cá thể có trọng số (Individual weighted residual error)
KDIGO	Hội đồng cải thiện kết quả toàn cầu về bệnh thận (Kidney Disease Improving Global Outcomes)
KS	Kháng sinh
LABA	Thuốc cường beta-2 tác dụng kéo dài (Long-acting beta2-agonists)
LRT	Likehood ratio test
LL	Loglikelihood
MIC	Nồng độ ức chế tối thiểu (Minimal Inhibitory Concentration)
%fT>MIC	Tỷ lệ thời gian duy trì nồng độ thuốc trên nồng độ ức chế tối thiểu so với khoảng đưa liều
mMRC	Thang điểm đánh giá mức độ khó thở (modified Medical Research Council)
MRSA	Tụ cầu vàng kháng methicillin (Methicillin resistant <i>S.aureus</i>)
NC	Nghiên cứu

NICE	Viện Chăm sóc sức khỏe quốc gia Anh (National Institute for Health and Care Excellence)
PCT	Procalcitonin
PK/PD	Dược động học/ Dược lực học (Pharmacokinetic/Pharmacodynamic)
PO	Đường uống (per os)
PWRES	Sai số dự đoán bởi thông số quần thể có trọng số (Population weighted residual error)
RCT	Thử nghiệm ngẫu nhiên, có đối chứng (Randomized controlled trial)
RSE	Sai số chuẩn tương đối (Relative standard error)
SABA	Thuốc cường beta-2 tác dụng ngắn (Short-acting beta2-agonists)
Scr	Nồng độ creatinin huyết thanh
SE	Sai số chuẩn (Standard error)
TBW	Cân nặng thực (Total body weight)
TDM	Giám sát nồng độ thuốc trong máu (Therapeutic drug monitoring)
TLTV	Tiên lượng tử vong
TL	Tài liệu
TMP-SMX	Trimethoprim/sulfamethoxazol (co-trimoxazol)
Trung tâm DI&ADR Quốc gia	Trung tâm Quốc gia về thông tin thuốc và Theo dõi phản ứng có hại của thuốc
VK	Vi khuẩn
WHO	Tổ chức Y tế thế giới (World Health Organization)
YTNC	Yếu tố nguy cơ

ĐẶT VẤN ĐỀ

Bệnh phổi tắc nghẽn mạn tính (BPTNMT) là bệnh lý hô hấp mạn tính đặc trưng bởi sự tắc nghẽn luồng khí thở ra không có khả năng hồi phục hoàn toàn, sự cản trở thông khí này thường tiến triển từ từ và liên quan đến phản ứng viêm bất thường của phổi với các hạt bụi hoặc khí độc hại mà trong đó khói thuốc lá, thuốc lào đóng vai trò hàng đầu [24].

Đợt cấp BPTNMT là nguyên nhân chính khiến bệnh nhân phải nhập viện, tàn phế, tử vong và tăng gánh nặng về kinh tế, y tế cho xã hội. Hơn 50% chi phí để điều trị BPTNMT được sử dụng để điều trị trong các đợt cấp [190].

Việt Nam là nước có tỷ lệ mắc BPTNMT cao nhất trong khu vực Châu Á Thái Bình Dương (khoảng 6,7 %) và là nước đang phát triển nên hệ thống y tế chưa hỗ trợ để chăm sóc các trường hợp tàn tật nặng [223]. Bệnh nhân BPTNMT không thể lao động và người thân sẽ phải nghỉ làm để chăm sóc, trở thành gánh nặng lớn cho mỗi gia đình có người mắc BPTNMT và cho toàn xã hội [107]. Chi phí về thuốc trong một lần nhập viện do đợt cấp BPTNMT chiếm tỷ lệ cao nhất với 69,62%, trong đó phí thuốc kháng sinh chiếm đến 51,43% [12].

Trong đợt cấp BPTNMT có sự tăng tiết đờm mủ và 50-70% thường do bội nhiễm vi khuẩn. Do đó, điều trị kháng sinh trong đợt cấp BPTNMT giúp cải thiện triệu chứng và bảo tồn chức năng phổi, phòng ngừa biến chứng nhiễm khuẩn toàn thân [210]. Tuy nhiên, tỷ lệ nuôi cấy ra căn nguyên gây bệnh từ bệnh phẩm đờm của bệnh nhân BPTNMT không cao, khoảng 19-61%, là một trong những nguyên nhân gây khó khăn trong việc chỉ định kháng sinh phù hợp cho bệnh nhân [46], [53], [140]. Điều trị kháng sinh không phù hợp có thể dẫn đến thất bại trong điều trị, làm nặng thêm tình trạng bệnh của bệnh nhân, gia tăng tình trạng kháng thuốc của vi khuẩn và tăng chi phí điều trị. Mặc dù vậy, các hướng dẫn điều trị chưa khuyến cáo chi tiết về việc sử dụng kháng sinh trong đợt cấp BPTNMT.

Lưu đồ điều trị (clinilcal pathway-CPW) được từng bệnh viện cụ thể hóa từ các hướng dẫn điều trị chung đã được triển khai trên nhiều hệ thống y tế trên thế giới và được sử dụng nhiều nhất là ở trong các bệnh viện để giảm sự không nhất quán thông qua chuẩn hóa các quy trình chăm sóc, thúc đẩy làm việc theo nhóm, giảm chi phí và cải thiện hiệu quả điều trị người bệnh tại Hoa Kỳ từ những năm 1980 [137]. Áp dụng lưu đồ điều trị trong sử dụng kháng sinh đối với nhiễm khuẩn đường hô hấp ngoài

việc đạt được nhiều lợi ích trong việc kê đơn kháng sinh như giảm sử dụng kháng sinh phổ rộng, ngăn ngừa đề kháng thuốc, giảm thời gian và giá thành điều trị mà không làm tăng nguy cơ thất bại điều trị còn làm tăng nhận thức của bác sĩ đang không tuân thủ lưu đồ điều trị, làm thay đổi thực hành của bác sĩ, làm giảm tỷ lệ tử vong do nhiễm khuẩn, đặc biệt là ở các lưu đồ điều trị dựa trên dược động học và dược lực học của kháng sinh [100], [153], [176].

Nhiều nghiên cứu đã khẳng định hiệu quả dược sĩ lâm sàng trong tất cả các bước của việc xây dựng lưu đồ điều trị cũng như trong điều trị BPTNMT sẽ làm tăng tuân thủ điều trị của bệnh nhân, cải thiện hiệu quả điều trị và cải thiện chất lượng cuộc sống của bệnh nhân [84], [210]. Trong việc quản lý sử dụng kháng sinh, sự tham gia của dược sĩ lâm sàng sẽ làm tăng tỷ lệ sử dụng kháng sinh hợp lý, giảm mức tiêu thụ kháng sinh, giảm tỷ lệ gặp tác dụng không mong muốn, giảm tỷ lệ tử vong của bệnh nhân [87], [154], [181], đặc biệt trong xây dựng và áp dụng các lưu đồ điều trị kháng sinh [74], [86].

Trung tâm Hô hấp bệnh viện Bạch Mai là cơ sở hàng đầu trong cả nước điều trị các bệnh về hô hấp, trong đó tỷ lệ bệnh nhân được chẩn đoán BPTNMT lúc ra viện chiếm 25,1%, đứng hàng đầu trong các bệnh lý về phổi [1]. Tuy nhiên, Trung tâm chưa có lưu đồ điều trị kháng sinh trong đợt cấp BPTNMT theo căn nguyên gây bệnh, mức độ kháng kháng sinh và mức độ nặng của bệnh nhân tại trung tâm. Để nâng cao vai trò của dược sĩ lâm sàng đồng thời mang lại hiệu quả tối ưu trong điều trị đợt cấp BPTNMT, giảm chi phí điều trị, giảm sự kháng thuốc, chúng tôi mong muốn thực hiện đề tài: ***“Nghiên cứu nâng cao hiệu quả sử dụng kháng sinh trong điều trị đợt cấp bệnh phổi tắc nghẽn mạn tính tại trung tâm Hô hấp Bệnh viện Bạch Mai thông qua hoạt động dược lâm sàng”*** với các mục tiêu:

1. Khảo sát thực trạng sử dụng kháng sinh trong điều trị đợt cấp bệnh phổi tắc nghẽn mạn tính tại trung tâm Hô hấp Bệnh viện Bạch Mai từ 01/12/2017-30/11/2018.
2. Xây dựng lưu đồ điều trị kháng sinh trong đợt cấp bệnh phổi tắc nghẽn mạn tính.
3. Đánh giá khả năng áp dụng lưu đồ điều trị kháng sinh trên bệnh nhân mắc đợt cấp bệnh phổi tắc nghẽn mạn tính có yếu tố nguy cơ nhiễm *P.aeruginosa*.

CHƯƠNG 1. TỔNG QUAN

1.1. Bệnh phổi tắc nghẽn mạn tính

1.1.1. Bệnh phổi tắc nghẽn mạn tính

1.1.1.1. Định nghĩa

Bệnh phổi tắc nghẽn mạn tính (BPTNMT) là bệnh hô hấp phổ biến có thể phòng và điều trị được. Bệnh đặc trưng bởi các triệu chứng hô hấp dai dẳng và giới hạn luồng khí, là hậu quả của những bất thường của đường thở và/hoặc phế nang thường do phơi nhiễm với các phân tử hoặc khí độc hại, trong đó khói thuốc lá, thuốc lào là yếu tố nguy cơ chính, ô nhiễm không khí và khói chất đốt cũng là yếu tố nguy cơ quan trọng gây BPTNMT. Các bệnh đồng mắc và đợt kịch phát làm nặng thêm tình trạng bệnh [24].

1.1.1.2. Dịch tễ học bệnh phổi tắc nghẽn mạn tính

Theo số liệu của Chiến lược toàn cầu về Bệnh phổi tắc nghẽn mạn tính 2021 (GOLD), năm 2010 có 384 triệu trường hợp mắc bệnh phổi tắc nghẽn mạn tính, chiếm 11,7% dân số toàn cầu. Hàng năm có 3 triệu trường hợp tử vong trên toàn cầu do BPTNMT, con số này được ước tính tăng lên trên 5,4 triệu trường hợp vào năm 2060 [107].

Tỷ lệ mắc và tỷ lệ tử vong do BPTNMT khác nhau theo từng khu vực. Tại Mỹ, BPTNMT là nguyên nhân gây tử vong thứ 4 sau các bệnh lý về tim mạch, ung thư và bệnh mạch máu não. Ước tính chi phí cả gián tiếp và trực tiếp cho BPTNMT tại Mỹ là 52,41 tỷ USD. Năm 2011, trên 2,7 triệu người được chẩn đoán BPTNMT, trong đó có 135.000 người tử vong. Ở châu Âu, chi phí trực tiếp dùng để điều trị BPTNMT hàng năm chiếm 6% trong tổng số ngân sách y tế [107]. Mặc dù, tỷ lệ mắc cao ở các nước phát triển nhưng 90% các trường hợp tử vong do BPTNMT lại ở các nước có thu nhập thấp và trung bình. Tại châu Á, một số nghiên cứu về dịch tễ học BPTNMT cho thấy tỷ lệ mắc BPTNMT chiếm khoảng 6,2% dân số khu vực này. Tại Hồng Kông, BPTNMT là nguyên nhân đứng thứ 3 gây tử vong do các bệnh về hô hấp [63].

Tại Việt Nam tỷ lệ mắc và tỷ lệ tử vong do BPTNMT cao thứ 3 trong khu vực châu Á, sau Trung Quốc và Ấn Độ [48], tuy nhiên các nghiên cứu dịch tễ về BPTNMT trong cộng đồng chưa được thực hiện rộng rãi và cập nhật thường xuyên. Năm 2007,

một nghiên cứu dịch tễ bệnh phổi tắc nghẽn mạn tính toàn quốc được Nguyễn Thị Xuyên và cộng sự thực hiện trên 25.000 người từ 15 tuổi trở lên tại 70 điểm thuộc 48 tỉnh thành phố, đại diện cho dân số Việt Nam. Kết quả cho thấy tỷ lệ mắc BPTNMT chung của toàn quốc ở tất cả các lứa tuổi nghiên cứu là 2,2%, tỷ lệ mắc BPTNMT ở nam là 3,4 và nữ là 1,1% [36].

Tại Hà Nội, Ngô Quý Châu và cộng sự nghiên cứu dịch tễ học BPTNMT trong cộng đồng dân cư có độ tuổi từ 40 tuổi trở lên của thành phố Hà Nội thấy tỷ lệ mắc chung cho cả 2 giới là 2%, tỷ lệ mắc bệnh ở nam là 3,4% và ở nữ là 0,7% [2].

Bệnh nhân BPTNMT chiếm khoảng 25% số giường trong các khoa hô hấp và trong phòng chăm sóc tích cực lúc nào cũng có bệnh nhân BPTNMT thở máy [16]. Chi phí về thuốc chiếm tỷ lệ cao nhất trong tổng số chi phí một lần nhập viện do đợt cấp BPTNMT với 69,62%, chiếm tỷ trọng thứ 2 là chi phí cho thủ thuật với 16,9%, chi phí cho giường bệnh chiếm tỷ lệ thấp nhất với 0,79%. Trong chi phí thuốc, chi phí kháng sinh chiếm đến 51,43%, thuốc giãn phế quản chiếm 28,05%, corticosteroid 7,25%, phối hợp giãn phế quản và corticosteroid là 0,95% chi phí một đợt điều trị [12].

1.1.1.3. Chẩn đoán bệnh phổi tắc nghẽn mạn tính

Chẩn đoán BPTNMT dựa theo các triệu chứng lâm sàng của bệnh nhân bao gồm ho, tăng tiết đờm, khó thở và tiền sử tiếp xúc với các yếu tố nguy cơ như hút thuốc lá, nguy cơ nghề nghiệp (bảng 1.2).

Bệnh nhân có thể ho vài năm trước khi xuất hiện khó thở và thường không đi khám đến khi khó thở nhiều hơn. Nên cân nhắc chẩn đoán sàng lọc BPTNMT ở tất cả bệnh nhân trên 40 tuổi có khó thở dai dẳng và tiến triển, có ho mạn tính kèm tiết đờm và những người không thường xuyên hoặc bất thường giảm hoạt động thể chất, đặc biệt là ở những người có tiếp xúc với môi trường có khói thuốc lá. Bên cạnh đó, cần đánh giá yếu tố gen, bao gồm thiếu hụt gen α -antitrypsin và nguy cơ nghề nghiệp vì 15% người mắc BPTNMT không hút thuốc lá [126].

Bảng 1.1. Đặc điểm chẩn đoán bệnh phổi tắc nghẽn mạn tính [126]

Triệu chứng	Ho mạn tính Tăng tiết đờm Khó thở
Phơi nhiễm với các yếu tố nguy cơ	Hút thuốc lá Thiếu hụt α -antitrypsin Nguy cơ nghề nghiệp
Khám lâm sàng	Niêm mạc tím tái Lồng ngực hình thùng Tăng nhịp thở khi nghỉ Thở nông Chúm môi khi thở ra Sử dụng cơ hô hấp phụ khi thở
Xét nghiệm cận lâm sàng	Xét nghiệm phục hồi phế quản X quang ngực Khí máu động mạch (không làm thường quy ở bệnh nhân không có đợt cấp)

Đánh giá chức năng thông khí phổi bằng phế dung kế. Chẩn đoán xác định BPTNMT dựa trên tỷ lệ thể tích khí thở ra tối đa trong giây đầu tiên/dung tích sống gắng sức (FEV1/FVC), tỷ lệ này < 70% chỉ điểm thông khí bị tắc nghẽn. Tuổi tác có thể ảnh hưởng đến tỷ lệ này, tuy nhiên hiện tại đây vẫn là tiêu chuẩn để xác định BPTNMT [126].

Kết quả hô hấp ký sau hít thuốc giãn phế quản được sử dụng để đánh giá chức năng phổi ở bệnh nhân BPTNMT. Sử dụng các chỉ số lưu lượng đỉnh thở ra là công cụ chẩn đoán không đầy đủ do độ đặc hiệu thấp và phụ thuộc nhiều vào sự gắng sức, tuy nhiên, lưu lượng đỉnh thở ra thấp phù hợp với biểu hiện lâm sàng của bệnh nhân BPTNMT. Kết hợp đo hô hấp ký và đánh giá triệu chứng lâm sàng sẽ cải thiện mức độ chính xác trong chẩn đoán BPTNMT [126].

1.1.2. Đợt cấp bệnh phổi tắc nghẽn mạn tính

1.1.2.1. Định nghĩa

Đợt cấp BPTNMT có hai điểm chính: (1) tình trạng hô hấp của bệnh nhân diễn

biến xấu đi so với triệu chứng BPTNMT ổn định và (2) cần có sự thay đổi so với điều trị hàng ngày của bệnh nhân. Các điểm này được thể hiện rõ trong các định nghĩa về đợt cấp BPTNMT như sau:

Chiến lược toàn cầu về bệnh phổi tắc nghẽn mạn tính (Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease - GOLD) (2021) định nghĩa “Đợt cấp BPTNMT là tình trạng hô hấp của bệnh nhân xấu đi cấp tính và đòi hỏi phải thêm liệu pháp điều trị” [107].

Hiệp Hội Lồng ngực Hoa Kỳ và Hội Hô hấp châu Âu (American Thoracic Society/ European Respiratory Society - ATS/ERS) (2017) định nghĩa: “Đợt cấp BPTNMT là một sự thay đổi cấp tính các triệu chứng cơ bản ho, khó thở và/hoặc khạc đờm ngoài những diễn biến hàng ngày và đòi hỏi phải thay đổi trị liệu hàng ngày của bệnh nhân” [234].

Theo Anthonisen và cộng sự (1987): “Đợt cấp BPTNMT được biểu hiện bởi ba triệu chứng chính: khó thở tăng, số lượng đờm tăng và đờm nhầy mủ” [42].

1.1.2.2. Căn nguyên gây đợt cấp BPTNMT

Dữ liệu đã công bố cho thấy 50 - 70% căn nguyên gây các đợt cấp là do nhiễm trùng đường hô hấp (bao gồm vi khuẩn, vi khuẩn không điển hình và vi rút đường hô hấp), 10% là do ô nhiễm môi trường (tùy theo mùa và vị trí địa lý), và 30% là do căn nguyên không xác định [203].

Căn nguyên vi sinh vật:

Các nghiên cứu về vi sinh của bệnh phẩm đường hô hấp dưới đã phát hiện ra mối liên hệ giữa vi khuẩn và đợt cấp với khoảng 30% bệnh phẩm đờm và 50% bệnh phẩm dịch tiết phế quản được nuôi cấy có sự hiện diện của vi khuẩn gây bệnh. Trong đợt cấp nặng cần hỗ trợ thở máy, tỷ lệ này thậm chí còn cao hơn (trên 70%). Các vi khuẩn thường phân lập được bao gồm *Haemophilus influenzae*, *Streptococcus pneumoniae*, *Moraxella catarrhalis*, *Haemophilus parainfluenzae*, *Pseudomonas aeruginosa* và *Klebsiella pneumoniae*. Nhiễm *Pseudomonas* spp, *Stenotrophomonas* spp và vi khuẩn Gram âm thường xảy ra trong các đợt cấp mức độ nặng hơn, chủ yếu xuất hiện trên những bệnh nhân suy nhược [203].

Chủng vi khuẩn gây đợt cấp BPTNMT phổ biến nhất được ghi nhận ở Trung Quốc và Đài Loan là *Pseudomonas aeruginosa*, *Klebsiella pneumoniae* và *Haemophilus influenzae*; ở Hồng Kông và Úc là *H. influenzae*, *P. aeruginosa* và *Moraxella catarrhalis*; ở Hàn Quốc là *Streptococcus pneumoniae*, *P. aeruginosa* và

K. pneumoniae. Mặc dù, hơn 80% các chủng *Pseudomonas* nhạy cảm với kháng sinh có phổ tác dụng trên *Pseudomonas* thông thường, nhưng nhiễm *P.aeruginosa* trong đợt cấp được ghi nhận có liên quan đến kết quả lâm sàng xấu [131]. Bệnh nhân BPTNMT có *P. aeruginosa* quần cư có diễn biến bệnh nặng hơn so với bệnh nhân BPTNMT không có vi khuẩn này quần cư. Bệnh nhân BPTNMT nhập viện với đợt cấp do *P. aeruginosa* có chức năng phổi kém hơn, khó thở nhiều hơn và số lần nhập viện nhiều hơn trong năm trước. Do đó, nhiễm *P. aeruginosa* thường được ghi nhận là gây ra các triệu chứng nghiêm trọng của BPTNMT, gây đợt cấp nặng và có liên quan đến tăng tiến triển của bệnh và tiên lượng xấu ở người bệnh [159].

Vai trò gây bệnh của các vi khuẩn không điển hình như *Mycoplasma pneumoniae*, *Chlamydophila pneumoniae* và *Legionella* spp. trong đợt cấp BPTNMT hiện nay vẫn còn nhiều tranh cãi. Nghiên cứu của Beaty và cộng sự (1991) chỉ ra rằng *Mycoplasma pneumoniae* và *Legionella* hầu như không phải là nguyên nhân gây đợt cấp, tỷ lệ phân lập được *Chlamydophila pneumoniae* chỉ chiếm 4 – 16% [82].

Nhiễm vi khuẩn trong đợt cấp làm tăng số lần mắc đợt cấp [151]. Tuy nhiên, một loạt các vi khuẩn gây bệnh có liên quan đến đợt cấp BPTNMT, do đó, sự biến đổi đa dạng của các mô hình kháng kháng sinh đã được quan sát thấy ở các quốc gia khác nhau trong khu vực Châu Á - Thái Bình Dương. Vì vậy, khuyến cáo về sử dụng kháng sinh ở khu vực châu Âu có thể không phù hợp cho khu vực châu Á Thái Bình Dương, bên cạnh đó cần giám sát liên tục các vi khuẩn gây bệnh phổ biến và mô hình kháng kháng sinh của các chủng phân lập được [131].

Một phân tích hệ thống liên quan đã chỉ ra tỷ lệ đợt cấp BPTNMT gây ra do virus là 34,1 %, trong đó tỷ lệ cao nhất được ghi nhận tại Châu Âu [167]. Virus gây bệnh theo khu vực địa lý. Trong khi virus *influenza* là virus gây bệnh phổ biến nhất ở châu Á thì ở Úc, Châu Âu và Bắc Mỹ căn nguyên chính là picornavirus. Các loại vi rút gây bệnh tương đối phổ biến khác bao gồm vi rút hợp bào hô hấp, coronavirus, parainfluenza, adenovirus và virus gây viêm phổi ở người (human metapneumovirus) [30], [167]. Đợt cấp do vi rút có diễn biến lâm sàng nghiêm trọng hơn, thời gian nằm viện dài hơn, suy giảm chức năng phổi và giảm oxy máu nặng hơn mặc dù số đợt cấp ít hơn [151].

Căn nguyên ô nhiễm môi trường: Sự gia tăng các chất dạng hạt khói đen, lưu huỳnh dioxyd (SO₂), ôzôn (O₃) và nitơ dioxyd (NO₂) có liên quan đến sự gia tăng các triệu chứng hô hấp, nhập viện do đợt cấp và tử vong. Các biến cố bất lợi này đã được

mô tả rõ ràng nhất với ô nhiễm không khí dạng hạt bao gồm 50% chất hữu cơ và 50% chất vô cơ có đường kính $\leq 10 \mu\text{m}$ (PM10) và với nồng độ ôzôn cao dẫn đến tăng nguy cơ nhập viện do đợt cấp BPTNMT. Tăng tiết chất nhầy và tổn thương biểu mô là những đặc điểm của BPTNMT và có thể làm giảm khả năng thanh thải các hạt bị hít vào vào hoặc khí hòa tan. Hậu quả là làm cho bệnh nhân dễ bị ảnh hưởng bởi tác dụng gây viêm của các chất ô nhiễm hít phải, do đó, sẽ dẫn đến tiết nhiều chất nhầy hơn, phù nề đường thở, kích hoạt và tăng bạch cầu trung tính, đều là đặc điểm của đợt cấp BPTNMT [203]. Ở khu vực Châu Á - Thái Bình Dương, ô nhiễm không khí ngoài trời là một nguyên nhân quan trọng gây ra đợt cấp BPTNMT [131].

Căn nguyên khác: Các căn nguyên khác có thể gây đợt cấp BPTNMT bao gồm: (1) Thay đổi nhiệt độ môi trường (trong và ngoài nhà) đột ngột; (2) Dùng thuốc an thần, thuốc ngủ [24]; (3) Huyết khối tĩnh mạch [131].

1.1.2.3. Chẩn đoán và phân loại bệnh nhân trong đợt cấp BPTNMT

*** Chẩn đoán**

Bệnh nhân đã được chẩn đoán BPTNMT và có triệu chứng đợt cấp theo tiêu chuẩn Anthonisen (1987) [24]:

- Khó thở tăng.
- Khạc đờm tăng.
- Thay đổi màu sắc của đờm, đờm chuyển thành đờm mủ.

*** Phân loại mức độ nặng theo tiêu chuẩn Anthonisen**

- Mức độ nặng: khó thở tăng, số lượng đờm tăng và đờm chuyển thành đờm mủ.
- Mức độ trung bình: có 2 trong số 3 triệu chứng của mức độ nặng.
- Mức độ nhẹ: có 1 trong số triệu chứng của mức độ nặng và có các triệu chứng khác: ho, tiếng rít, sốt không do các nguyên nhân nào khác, có nhiễm khuẩn đường hô hấp trên trong vòng 5 ngày trước đó, nhịp thở, nhịp tim tăng $> 20\%$ so với giá trị nền [24], [42].

*** Phân loại yếu tố nguy cơ nhiễm *P. aeruginosa***

Những yếu tố nguy cơ nhiễm *P. aeruginosa* được nhiều nghiên cứu chứng minh bao gồm: (1) FEV1 $< 35\%$ [149], [40]; (2) tiền sử sử dụng corticosteroid toàn thân [149], [168]; (3) tiền sử sử dụng kháng sinh trong vòng 3 tháng trước đó [149], [168]; (4) đã từng phân lập được *P. aeruginosa* trước đó [24], [103]; (5) đã từng nhập viện trong năm trước [24], [103].

Nghiên cứu của Allegra và cộng sự cho thấy, nhóm bệnh nhân có FEV1 < 35% có tỷ lệ phân lập được *P.aeruginosa* và vi khuẩn họ *Enterobacteriaceae* cao hơn nhóm bệnh nhân còn lại ($p < 0,001$) [40]. Mô hình dự đoán được xây dựng bởi Lode đã chỉ ra nếu bệnh nhân không có cả 3 yếu tố: FEV1 < 35%, tiền sử dùng corticosteroid toàn thân và tiền sử sử dụng kháng sinh 3 tháng trước đó thì khả năng bệnh nhân không có nguy cơ nhiễm *P.aeruginosa* lên đến 89% [149]. Phân tích đa biến trong nghiên cứu của Monso và cộng sự cũng phát hiện nguy cơ nhiễm *P.aeruginosa* của bệnh nhân có tiền sử dùng kháng sinh trong vòng 3 tháng tăng gấp 6,06 lần so với bệnh nhân không có yếu tố này (OR=6,06; 95%CI: 1,29 - 28,44; $p=0,02$), ngược lại, tiêm phòng vaccin cúm lại là một yếu tố bảo vệ với OR = 0,15 (95%CI: 0,03-0,67; $p=0,01$) [168]. Các yếu tố khác như đã từng phân lập được *P. aeruginosa* trước đó hoặc đã từng nhập viện trong năm trước cũng được Garcia-Vidal chứng minh làm tăng nguy cơ nhiễm *P.aeruginosa* với OR lần lượt là 23,1 (95%CI: 5,7-94,3; $p < 0,001$) và 1,65 (95%CI: 1,13-2,43; $p < 0,005$) [103].

1.1.2.4. Mục tiêu điều trị đợt cấp BPTNMT

Hướng dẫn của GOLD 2021 khuyến cáo mục tiêu điều trị đợt cấp BPTNMT bao gồm giảm thiểu ảnh hưởng tiêu cực của đợt cấp hiện tại, đồng thời ngăn ngừa xuất hiện các biến chứng [107]. Đây là những mục tiêu điều trị quan trọng nhất trong điều trị. Hiện nay cũng có những tài liệu khuyến cáo cần thiết lập những mục tiêu chi tiết hơn do đã có những phát hiện mới về vai trò của đợt cấp đối với tiến triển của BPTNMT như vai trò của nhiễm trùng trong đợt cấp, tỷ lệ bệnh nhân tái phát cao dù đã có đáp ứng lâm sàng ban đầu đầy đủ và vai trò của nhiễm trùng mạn tính trong sinh bệnh học của BPTNMT. Siddiqi và cộng sự đề xuất một số mục tiêu điều trị quan trọng khác, cả về lâm sàng và sinh học, bao gồm [210]:

- Mục tiêu lâm sàng:
 - + Triệu chứng lâm sàng được giải quyết hoàn toàn
 - + Ngăn ngừa tái phát
 - + Kéo dài khoảng cách đến lần xuất hiện đợt cấp tiếp theo
 - + Thời gian hồi phục ngắn
 - + Duy trì chất lượng cuộc sống
- Mục tiêu sinh học:
 - + Loại trừ vi khuẩn hoàn toàn

- + Không còn tình trạng viêm của đường hô hấp
- + Không còn tình trạng viêm toàn thân
- + Phục hồi chức năng phổi về giá trị ban đầu
- + Bảo tồn chức năng phổi.

Việc loại trừ vi khuẩn hoàn toàn sau đợt cấp BPTNMT đã được nhiều nghiên cứu chứng minh sẽ kéo dài khoảng cách mắc đợt cấp tiếp theo [235], [236]. Để đạt mục tiêu này cần điều trị kháng sinh trong thời gian dài hơn so với chỉ cần đạt mục tiêu bệnh nhân hồi phục sau đợt cấp [65]. Một số bệnh nhân đã có hồi phục về mặt lâm sàng dù vẫn còn vi khuẩn cư trú trong đường hô hấp. Ngược lại, nếu điều trị để bệnh nhân sạch khuẩn thì thời gian cần thiết để vi khuẩn nhân lên vượt ngưỡng sẽ lâu hơn, từ đó khoảng cách giữa các đợt cấp sẽ kéo dài hơn [50].

1.1.2.5. Hậu quả của đợt cấp BPTNMT

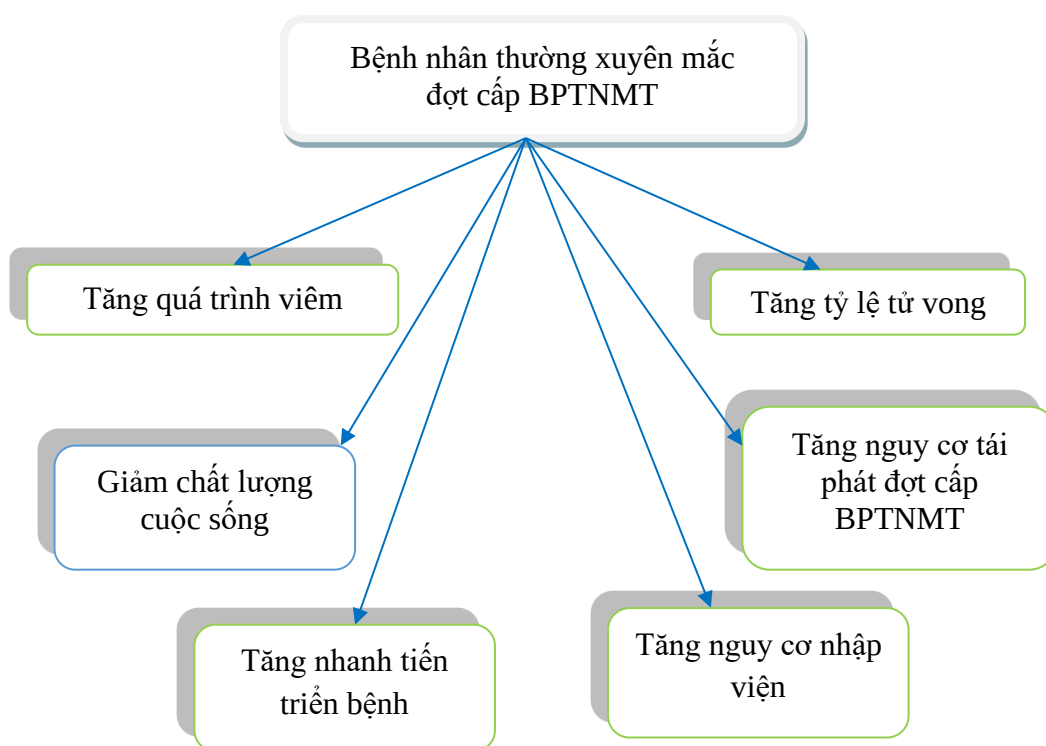
Ở bệnh nhân mắc BPTNMT ở mức độ trung bình và nặng thường bị nhiều đợt cấp BPTNMT trong năm, gây giảm chức năng phổi lâu dài, ảnh hưởng đến sinh hoạt hàng ngày và chất lượng cuộc sống của bệnh nhân.

Đợt cấp BPTNMT là nguyên nhân chính khiến bệnh nhân phải nhập viện, tàn phế, tử vong và tăng gánh nặng về kinh tế và y tế cho xã hội. Hơn 50% chi phí để điều trị BPTNMT được sử dụng để điều trị trong các đợt cấp [190]. **Hình 1.1.** mô tả các hậu quả của đợt cấp BPTNMT.

Theo Sethi (2010), mặc dù đã được điều trị tích cực, cứ một trong số 3 bệnh nhân có đợt cấp BPTNMT xuất viện tại khoa cấp cứu sẽ xuất hiện lại triệu chứng và 17% các trường hợp này phải tái nhập viện do đợt cấp tiếp theo trong vòng 14 ngày sau [207].

Tại các nước đang phát triển như Việt Nam, hệ thống y tế chưa hỗ trợ để chăm sóc các trường hợp tàn tật nặng, bệnh nhân BPTNMT không thể lao động và người thân sẽ phải nghỉ làm để chăm sóc, đó sẽ là gánh nặng lớn cho mỗi gia đình có người mắc BPTNMT và cho toàn xã hội [107].

Tùy thuộc vào mức độ nặng của đợt cấp và các bệnh mắc kèm, đa số các trường hợp mắc đợt cấp BPTNMT có thể kiểm soát được nếu điều trị đúng theo phác đồ.



Hình 1.1. Các hậu quả của đợt cấp BPTNMT [190]

1.2. Kháng sinh trong đợt cấp bệnh phổi tắc nghẽn mạn tính

1.2.1. Vai trò của kháng sinh cho đợt cấp BPTNMT

Việc kê đơn kháng sinh để điều trị đợt cấp BPTNMT đã và đang tiếp tục là vấn đề chuyên môn còn nhiều tranh cãi [135]. Tranh luận này chủ yếu dựa trên dữ liệu cho thấy khoảng hơn một nửa số đợt cấp có nguồn gốc từ vi khuẩn, còn lại do các nguyên nhân khác bao gồm nhiễm virus, các yếu tố từ môi trường [204]. Các nghiên cứu trong thời gian trước đây đã không tìm thấy sự khác biệt giữa tỷ lệ vi khuẩn phân lập trong đờm của BPTNMT ở giai đoạn ổn định và đợt cấp. Tuy nhiên, nhiều nghiên cứu gần đây đã tìm thấy mối liên quan giữa đợt cấp và vi khuẩn phân lập được [206]. So với giai đoạn ổn định, trong đợt cấp, tỷ lệ bệnh nhân cấy đờm dương tính cao hơn nhiều, thêm vào đó là sự tăng lên đáng kể của lượng vi khuẩn trong đường thở. Ngoài ra, hiệu quả trong giảm tần suất đợt cấp được báo cáo từ kết quả của việc điều trị bằng kháng sinh macrolid dài ngày có thể gợi ý rằng vi khuẩn có liên quan đến việc gây ra các đợt cấp mặc dù đây còn là vấn đề chưa đạt được sự đồng thuận [39]. Điều trị bằng kháng sinh thích hợp làm giảm đáng kể tải lượng vi khuẩn, từ đó giảm thất bại điều trị và giảm nguy cơ tiến triển thành nhiễm trùng nặng hơn như viêm phổi [148].

Nghiên cứu thuần tập được thực hiện bởi nhóm nghiên cứu của Rothberg trên 84.621 bệnh nhân đợt cấp nhập viện đã cho thấy hiệu quả vượt trội của việc sử dụng kháng sinh sớm, làm giảm đáng kể tỷ lệ tái nhập viện, thất bại điều trị, tử vong, thờ

máy sau ngày 2 so với không dùng kháng sinh hoặc dùng kháng sinh muộn [198]. Tổng quan hệ thống và phân tích gộp của Dobler và cộng sự được thực hiện năm 2019 cũng cho thấy hiệu quả của kháng sinh qua việc giải quyết các triệu chứng của đợt cấp khi kết thúc điều trị và giảm thất bại điều trị ở cả bệnh nhân nội trú, ngoại trú, không phụ thuộc vào mức độ nặng của đợt cấp [85].

Tuy nhiên, lạm dụng kháng sinh và sử dụng kháng sinh không phù hợp được ghi nhận là nguyên nhân chính của tình trạng kháng thuốc. Dùng kháng sinh trong đợt cấp BPTNMT như thế nào để đạt được hiệu quả điều trị tối ưu và giảm các bất lợi do sử dụng kháng sinh, đặc biệt là sự đề kháng kháng sinh trong những năm gần đây đã trở thành một vấn đề đáng quan ngại trên thế giới và cần có những nỗ lực tích cực để hạn chế tối đa mối hiểm họa này. Việc sử dụng kháng sinh không phù hợp trong BPTNMT cũng là một trong những nguyên nhân khiến bệnh nhân phải nhập viện [102]. Do đó, xác định các đặc điểm của bệnh nhân đợt cấp BPTNMT có thể hưởng lợi từ kháng sinh cũng như những đối tượng không cần dùng kháng sinh mà vẫn đảm bảo hiệu quả điều trị là vô cùng quan trọng. Chính vì vậy, nhiều nghiên cứu đã được tiến hành để xác định các yếu tố nhằm tối ưu việc sử dụng kháng sinh trên bệnh nhân đợt cấp BPTNMT, đa số các nghiên cứu này đề cập đến các vấn đề xin được nêu chi tiết ở các mục tiếp theo.

1.2.2. Phân tầng nguy cơ để sử dụng kháng sinh

Các kỹ thuật thường quy không cho phép chẩn đoán chính xác nhanh chóng căn nguyên trong nhiều hội chứng nhiễm trùng. Do đó, phân tầng nguy cơ để quyết định điều trị theo kinh nghiệm và sử dụng loại kháng sinh cụ thể nào đã được các chuyên gia đồng thuận trong nhiều bệnh lý, như viêm phổi, viêm tai giữa cấp và nhiễm trùng đường tiết niệu.

Trong đợt cấp BPTNMT, có hai nguy cơ cần lưu ý là (1) nguy cơ có kết quả lâm sàng xấu và (2) nguy cơ kháng kháng sinh.

Nguy cơ kết quả lâm sàng xấu có thể được phân loại là biến chứng hoặc không biến chứng. Bệnh nhân không biến chứng không có bất kỳ yếu tố nguy cơ nào, trong khi bệnh nhân có biến chứng có một hoặc nhiều yếu tố nguy cơ được đề cập đến trong nghiên cứu của Jacobs: lớn tuổi (> 65 tuổi), BPTNMT nặng (được định nghĩa là FEV₁ dự đoán $< 50\%$), mắc đợt cấp thường xuyên (≥ 2 đợt cấp trong vòng 12 tháng qua), mắc kèm bệnh tim, nhập viện vì đợt cấp trong vòng 12 tháng qua và cần hỗ trợ hô hấp bằng oxy liên tục. Trong số những bệnh nhân có biến chứng, được phân tiếp nhóm

có nguy cơ nhiễm *Pseudomonas* với một các yếu tố nguy cơ bổ sung. Bệnh nhân được phân loại có biến chứng cần được ưu tiên sử dụng phác đồ kháng sinh tích cực sớm và bao gồm cả kháng sinh có phổ tác dụng trên *P.aeruginosa* nếu bệnh nhân có nguy cơ nhiễm [120].

Nguy cơ kháng kháng sinh (ngoài nguy cơ đối với *Pseudomonas*) được dự đoán tốt nhất bằng việc sử dụng kháng sinh trước đó vì bất kỳ lý do gì trong vòng 3 tháng qua. Kháng thuốc có thể là đặc trưng cho cả một nhóm kháng sinh, do đó, nên sử dụng thuốc kháng sinh thuộc một nhóm khác với nhóm đã dùng trước đó [120].

Nhiều nghiên cứu đã được thực hiện để phân tầng bệnh nhân sử dụng kháng sinh theo kinh nghiệm trong đợt cấp BPTNMT dựa trên các yếu tố nguy cơ, độ nhạy cảm *in vitro* và hiệu quả lâm sàng của kháng sinh theo thang điểm Anthonisen [210]. Tuy nhiên, các yếu tố được lựa chọn phân tầng bệnh nhân trong các nghiên cứu này còn chưa đồng nhất, nên lựa chọn yếu tố nguy cơ phân tầng nào để phù hợp với quần thể bệnh nhân theo từng khu vực vẫn là vấn đề băn khoăn với các bác sĩ lâm sàng.

1.2.3. Chỉ dấu sinh học gợi ý sử dụng kháng sinh

Các nghiên cứu trên thế giới đã cố gắng xác định căn cứ dựa vào chỉ số sinh học nhằm phân loại nhóm bệnh nhân nên được chỉ định kháng sinh trong đợt cấp BPTNMT. Giá trị chẩn đoán và điều trị nhiễm khuẩn trong đợt cấp BPTNMT của procalcitonin (PCT) và C-reactive protein (CRP) đã được đánh giá trong nhiều nghiên cứu. Phân tích gộp từ các tổng quan hệ thống cho thấy việc sử dụng các chỉ số này để bắt đầu hoặc ngừng sử dụng kháng sinh sẽ giúp giảm tỷ lệ kê đơn kháng sinh không cần thiết, giảm độ dài đợt điều trị kháng sinh và giảm chi phí điều trị mà không ảnh hưởng đến hiệu quả lâm sàng bao gồm tỷ lệ thất bại điều trị, thời gian nằm viện, tỷ lệ tái phát hoặc tử vong [59], [217].

- Procalcitonin (PCT)

PCT thường chỉ tăng trong nhiễm khuẩn và giữ ở mức thấp trong nhiễm virus hay viêm do các nguyên nhân khác [233]. Vì vậy, PCT có thể đặc trưng cho nhiễm khuẩn hơn và có thể sử dụng chỉ số này để quyết định sử dụng kháng sinh [66]. Tuy nhiên, giá thành xét nghiệm PCT còn khá cao và không có sẵn ở một số cơ sở y tế [107]. Ngoài ra, hạn chế khác của PCT là chỉ số này bị ảnh hưởng bởi tình trạng viêm mạn tính và sự thường trú của các vi khuẩn quần cư tại đường hô hấp ở bệnh nhân BPTNMT.

Nghiên cứu của Daubin và cộng sự xuất bản tháng 3 năm 2021, cho thấy nồng

độ PCT cao hơn ở bệnh nhân đợt cấp BPTNMT nặng do căn nguyên nhiễm khuẩn nhưng giá trị PCT ít chính xác để phân biệt giữa nhiễm trùng do vi khuẩn hay không phải do vi khuẩn và giá trị PCT đơn độc không đủ để quyết định sử dụng kháng sinh [77].

Nghiên cứu của Ergon và cộng sự đề xuất ngưỡng nồng độ để xác định nhiễm khuẩn ở bệnh nhân mắc đợt cấp BPTNMT là $> 0,25\text{ng/ml}$ [91]. Một số nghiên cứu lâm sàng lựa chọn ngưỡng nồng độ PCT để quyết định việc sử dụng hay ngừng kháng sinh là: sử dụng kháng sinh khi $\text{PCT} > 0,25\text{ng/ml}$ hoặc ngừng sử dụng kháng sinh khi $\text{PCT} \leq 0,1\text{ng/ml}$ [158].

Gần đây nhất, nghiên cứu của Leah J. Nguyen xuất bản tháng 6 năm 2021, áp dụng giá trị xét nghiệm $\text{PCT} > 0,25\text{ng/ml}$ và tình trạng lâm sàng để quyết định sử dụng kháng sinh ở bệnh nhân mắc đợt cấp BPTNMT mức độ nhẹ và vừa cho kết quả: việc sử dụng kết quả xét nghiệm PCT giúp giảm đáng kể kê đơn kháng sinh mà không tăng tỷ lệ tái phát đợt cấp. Do đó, có thể cân nhắc áp dụng PCT để định hướng kê đơn kháng sinh cho bệnh nhân mắc đợt cấp BPTNMT điều trị ngoại trú [139].

Tuy nhiên, cũng trong năm 2021, phân tích tổng quan hệ thống của Jiaqi Di đã kết luận sử dụng kháng sinh theo kết quả PCT có thể làm giảm số ngày dùng kháng sinh và tỷ lệ kê đơn kháng sinh ở bệnh nhân đợt cấp BPTNMT mà không ảnh hưởng đến tỷ lệ điều trị thành công hoặc gây ra các tác dụng phụ (tử vong do mọi nguyên nhân, tái nhập viện, tái phát đợt cấp), nhưng kết quả này nên được nghiên cứu sâu hơn do chất lượng bằng chứng ở mức độ thấp hoặc trung bình [123].

- C-reactive protein (CRP)

Khi so sánh 36 chỉ số sinh học chỉ điểm nhiễm khuẩn trong đợt cấp BPTNMT, Hurst đã ghi nhận CRP là chỉ số chọn lọc nhất khi kết hợp với các tiêu chí lâm sàng của Anthonisen trong việc khẳng định nhiễm khuẩn trong đợt cấp BPTNMT [117]. Năm 2021, nghiên cứu của Wen Song cũng khẳng định, interleukin -6 và PCT tăng trong đợt cấp BPTNMT và có giá trị trong chẩn đoán đợt cấp, tuy nhiên CRP có giá trị cao hơn trong định hướng sử dụng kháng sinh trong đợt cấp [214]. Kết hợp nồng độ CRP và thang điểm của Anthonisen trong xác định nhiễm khuẩn có thể giúp giảm tỷ lệ sử dụng kháng sinh khoảng 45% [45]. Một số nghiên cứu khác đề xuất phân nhóm bệnh nhân theo nồng độ CRP trong huyết thanh. Nghiên cứu của Janie Bates đã đề xuất vai trò của kháng sinh trong đợt cấp tùy theo kết quả xét nghiệm CRP như sau [45]:

Bảng 1.2. Khuyến cáo sử dụng kháng sinh theo kết quả xét nghiệm CRP [45]

CRP (mg/L)	Khuyến cáo sử dụng kháng sinh
< 20	Sử dụng kháng sinh sẽ không có lợi và không nên sử dụng kháng sinh.
20 – 40	Sử dụng kháng sinh sẽ có hiệu quả khi bệnh nhân có đờm mủ. Quyết định sử dụng kháng sinh dựa trên tình trạng lâm sàng của bệnh nhân.
> 40	Sử dụng kháng sinh sẽ có hiệu quả. Nên sử dụng kháng sinh trừ khi bệnh nhân ít có nguy cơ biến chứng hoặc không có dấu hiệu nhiễm khuẩn như không có đờm mủ và không có dấu hiệu mắc đợt cấp.

Kết quả nghiên cứu ngẫu nhiên có đối chứng và đa trung tâm trên 653 bệnh nhân của Butler và cộng sự công bố một lần nữa khẳng định sử dụng giá trị CRP trong chỉ định kháng sinh ở đợt cấp BPTNMT sẽ làm giảm việc sử dụng kháng sinh mà không gia tăng các biến chứng [59].

Tuy nhiên trong năm 2020, nghiên cứu của tác giả Janie Bates cùng với Nick A Francis và cộng sự có kết quả đờm mủ là chỉ số dự đoán tốt nhất cho biết nhiễm khuẩn trong đợt cấp, chỉ số CRP tăng liên quan đến nhiễm khuẩn nhưng không thay thế được cho chỉ số đờm mủ [99].

Vì sự không đồng nhất trong các kết quả nghiên cứu, việc áp dụng các chỉ số này trong thực hành lâm sàng như thế nào hiện vẫn còn đang được bàn luận.

1.2.4. Lựa chọn kháng sinh

Khi đã xác định được bệnh nhân nào được điều trị bằng kháng sinh, việc lựa chọn kháng sinh cụ thể sẽ trở thành câu hỏi quan trọng tiếp theo. Nhiều nhóm kháng sinh có phổ tác dụng trên các căn nguyên vi khuẩn gây đợt cấp nhưng có sự khác biệt rõ ràng về tính nhạy cảm với kháng sinh của các tác nhân gây bệnh, về các đặc tính dược động học/dược lực học và tác dụng không mong muốn của các kháng sinh này. Tình trạng mạn tính và các đợt cấp BPTNMT có nhiều khác biệt nên việc sử dụng một phác đồ kháng sinh trong tất cả các tình trạng bệnh sẽ không mang lại hiệu quả điều trị tối ưu. Bên cạnh đó tỷ lệ điều trị thất bại cao khi lựa chọn kháng sinh ban đầu không phù hợp với tình trạng bệnh. Những người có nguy cơ bị kết cục kém (thất bại trong điều trị, tái phát sớm, nhập viện và tử vong) có thể sẽ được hưởng lợi từ liệu

pháp kháng sinh tích cực sớm [120]. Do vậy, hiện nay, việc lựa chọn kháng sinh, đặc biệt là kháng sinh ban đầu theo kinh nghiệm trong đợt cấp BPTNMT vẫn được đưa ra để bàn luận và còn nhiều tranh cãi.

Kháng sinh nhóm quinolon, macrolid, betalactam, doxycyclin hay sulfamethoxazol/trimethoprim đã được chứng minh có hiệu quả trong điều trị nhiễm khuẩn trong đợt cấp BPTNMT [232]. Kết quả từ một phân tích gộp năm 2017 trên 5.960 bệnh nhân cho thấy, trong điều trị đợt cấp BPTNMT: dirithromycin đem lại tỷ lệ thành công về lâm sàng cao và ít gây tác dụng không mong muốn cho bệnh nhân; trong khi đó, ofloxacin, ciprofloxacin và sulfamethoxazol/trimethoprim cũng có tỷ lệ khỏi bệnh trên lâm sàng cao nhưng tỷ lệ bệnh nhân gặp tác dụng không mong muốn ghi nhận cao hơn dirithromycin; doxycyclin đem lại hiệu quả vi sinh tốt hơn nhưng không có sự khác biệt về tỷ lệ tái phát và tỷ lệ tử vong so với placebo; levofloxacin, moxifloxacin và clarithromycin cho hiệu quả thấp hơn (đây chỉ là kết luận từ số lượng ít nghiên cứu và so sánh với các thuốc khác không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê) [243].

Theo cách tiếp cận kinh điển, nên sử dụng các kháng sinh ban đầu là các kháng sinh phổ hẹp (như amoxicillin, ampicillin, sulfamethoxazol/trimethoprim hay doxycyclin), các kháng sinh có phổ tác dụng rộng (cephalosporin, macrolid, amoxicillin/acid clavulanic, fluoroquinolon) chỉ nên sử dụng trong trường hợp đã thất bại với liệu pháp kháng sinh ban đầu. Một phân tích meta từ kết quả nghiên cứu của 12 thử nghiệm lâm sàng ngẫu nhiên có đối chứng bao gồm 2.261 bệnh nhân mắc đợt cấp BPTNMT so sánh các kháng sinh ban đầu và kháng sinh thay thế trong đợt cấp BPTNMT cho thấy: các kháng sinh sử dụng ban đầu liên quan đến tỷ lệ điều trị thành công thấp hơn so với các kháng sinh thay thế khi tiêu chí điều trị thành công được xác định là hết hoặc cải thiện các triệu chứng bệnh, không có sự khác biệt về tỷ lệ tử vong và tỷ lệ gặp tác dụng không mong muốn giữa 2 nhóm [83].

Hiệu quả và tính an toàn của các kháng sinh thay thế trong điều trị đợt cấp BPTNMT có khác nhau không? Một phân tích meta khác tổng hợp từ 19 thử nghiệm lâm sàng ngẫu nhiên có đối chứng bao gồm 7.405 bệnh nhân, so sánh các kháng sinh macrolid, fluoroquinolon và amoxicillin/acid clavulanic cho thấy không có sự khác biệt về tỷ lệ điều trị thành công giữa các nhóm [211]. Tuy nhiên, hiệu quả sạch khuẩn ở những bệnh nhân có kết quả cấy vi sinh dương tính từ bệnh phẩm đờm của nhóm sử dụng macrolid thấp hơn so với nhóm sử dụng fluoroquinolon. Ngoài ra, số bệnh

nhân được điều trị với fluoroquinolon có nguy cơ tái phát đợt cấp ít hơn trong thời gian theo dõi 26 tuần sau đó. Một nghiên cứu gần đây chỉ ra rằng, macrolid có tỷ lệ thành công về vi sinh với *H. influenzae* thấp có thể là nguyên nhân dẫn đến giảm hiệu quả điều trị với nhóm kháng sinh này [184].

Nghiên cứu MAESTRAL đánh giá sâu hơn về hiệu quả của moxifloxacin so với amoxicillin/acid clavulanic trong điều trị các bệnh nhân ngoại trú có nguy cơ thất bại điều trị cao. Kết quả cho thấy nhóm bệnh nhân sử dụng moxifloxacin có tỷ lệ thất bại về lâm sàng thấp hơn so với nhóm sử dụng amoxicillin/acid clavulanic (trong phân tích theo dự định điều trị ban đầu của 2 phác đồ kháng sinh với tỷ lệ thất bại lần lượt là 62/327 bệnh nhân (19,0%) so với 85/335 bệnh nhân (25,4%), $p=0,016$). Tuy nhiên, khi đánh giá hiệu quả điều trị (thành công về lâm sàng và vi sinh) cho kết quả tương đương trong điều trị đợt cấp BPTNMT ở bệnh nhân ngoại trú [236].

Kê đơn kháng sinh ban đầu trong điều trị đợt cấp BPTNMT phụ thuộc vào mục tiêu điều trị bao gồm hiệu quả vi sinh, hiệu quả lâm sàng ngắn hạn cũng như dài hạn. Kháng sinh phổ rộng như fluoroquinolon hoặc amoxicillin/ acid clavulanic nên sử dụng cho tất cả các trường hợp mắc đợt cấp trung bình và nặng. Tuy nhiên, chiến lược này có thể làm tăng áp lực kháng sinh và gia tăng nguy cơ kháng thuốc, tác dụng không mong muốn và chi phí điều trị. Do đó, nên tiếp cận bằng cách phân tầng bệnh nhân để đạt hiệu quả với điều trị sớm và tích cực bằng các kháng sinh phổ rộng.

1.2.5. Độ dài đợt điều trị

Đa số các Hướng dẫn khuyến cáo thời gian điều trị kháng sinh từ 5-7 ngày. Hướng dẫn của Bộ Y tế năm 2018 khuyến cáo thời gian sử dụng kháng sinh tùy theo mức độ nặng của đợt cấp và đáp ứng của người bệnh [24]. Với đợt cấp mức độ nhẹ và điều trị ngoại trú, thời gian điều trị trung bình là 5-7 ngày, với đợt cấp mức độ trung bình đến nặng là 7-10 ngày. Theo GOLD 2021, độ dài đợt điều trị kháng sinh trong đợt cấp BPTNMT cũng được khuyến cáo là 5-7 ngày[107]. Phân tích gộp thực hiện bởi Moussaoui và cộng sự cho thấy sử dụng kháng sinh trong thời gian ngắn (≤ 5 ngày) trên bệnh nhân đợt cấp BPTNMT hoặc viêm phế quản mạn tính mức độ nhẹ đến trung bình đem lại hiệu quả khỏi lâm sàng và vi sinh không thua kém so với sử dụng kháng sinh dài ngày hơn đồng thời còn giảm được nguy cơ xuất hiện tác dụng không mong muốn và nguy cơ gia tăng đề kháng kháng sinh. Ngoài ra, sử dụng kháng sinh trong thời gian ngắn còn giúp tăng sự tuân thủ và giảm chi phí điều trị [169].

1.2.6. Phối hợp kháng sinh và corticosteroid đường toàn thân

Hiện, vẫn chưa có bằng chứng rõ ràng về việc sử dụng phối hợp kháng sinh với corticosteroid đường toàn thân sẽ mang lại lợi ích cộng gộp ở bệnh nhân mắc đợt cấp nặng. Theo kết quả nghiên cứu của Daniels, không có sự khác biệt về hiệu quả lâm sàng giữa nhóm doxycyclin phối hợp với corticosteroid đường toàn thân và nhóm giả được phối hợp với corticosteroid đường toàn thân đánh giá sau 30 ngày điều trị [76]. Để có thể đưa ra khuyến cáo sử dụng chính thức, cần thêm các nghiên cứu về lợi ích và hiệu quả khi sử dụng đồng thời kháng sinh với corticosteroid đường toàn thân. Các nghiên cứu gần đây đưa ra gợi ý rằng có các kiểu hình khác nhau trong đợt cấp BPTNMT nên cần cân nhắc các kiểu hình viêm khác nhau trong đợt cấp BPTNMT khi thiết kế các nghiên cứu lâm sàng về hiệu quả của kháng sinh và/hoặc corticosteroid ở bệnh này [164].

1.2.7. Đánh giá hiệu quả điều trị kháng sinh trong đợt cấp BPTNMT

Hiệu quả điều trị trong các nghiên cứu sử dụng kháng sinh trong đợt cấp BPTNMT thường được đánh giá với các tiêu chí khỏi đợt cấp hoặc thất bại điều trị hoặc chia thành 3 mức khỏi, đỡ và thất bại điều trị.

Thành công lâm sàng được xem xét khi ghi nhận sự mất đi hoặc cải thiện các triệu chứng hay tình trạng lâm sàng của bệnh nhân. Tiêu chí đánh giá khỏi đợt cấp được định nghĩa trong các nghiên cứu như đáp ứng lâm sàng tốt, không phải sử dụng các thuốc điều trị biến chứng, hết sốt, cải thiện các xét nghiệm cận lâm sàng (bach cầu,...), không còn dấu hiệu đợt cấp trên phim X quang. Một số nghiên cứu còn đánh giá các tiêu chí như không phải nhập viện lại vào cấp cứu hay tái nhập viện [188]. Các chỉ số khác cũng được sử dụng để đánh giá hiệu quả sử dụng kháng sinh như đáp ứng lâm sàng tốt, cấy đờm âm tính, bệnh nhân ổn định trong đợt cấp: (không phải đặt nội khí quản, không gặp ADR, không phải điều trị biến chứng nhiễm khuẩn) hoặc thời gian tái nhập viện, tử vong trong bệnh viện, không cần thay đổi kháng sinh [148], [194].

Tác giả Massimo khi nghiên cứu về hiệu quả giữa hai kháng sinh nhóm quinolon trong điều trị đợt cấp BPTNMT đã đề xuất thang điểm tối đa 15 điểm theo các triệu chứng và dấu hiệu lâm sàng (**bảng 1.3**) [105]. Theo đó, bệnh nhân được đánh giá là khỏi khi tổng điểm sau điều trị giảm 3 điểm so với trước điều trị.

Bảng 1.3. Thang điểm đánh giá đặc điểm lâm sàng của bệnh nhân đợt cấp bệnh phổi tắc nghẽn mạn tính [105]

Tiêu chí	Đặc điểm	Điểm
Màu sắc đờm	Nhày trắng hoặc xám	0
	Nhày mủ vàng	1
	Mủ xanh	2
	Mủ nhiều màu nâu	3
Thể tích đờm (đánh giá trong vòng 1 giờ sau khi ngủ dậy vào buổi sáng)	Không có đờm	0
	Ít đờm (dưới 1 thìa café)	1
	Đờm ở mức độ trung bình (1-2 thìa cafe)	2
	Nhiều đờm (>2 thìa cafe)	3
Khó thở	Không khó thở	0
	Khó thở nhẹ (khó thở khi đi nhanh trên đường bằng phẳng hoặc hơi dốc)	1
	Khó thở vừa (cần dừng lại để thở khi đi trên đường bằng phẳng)	2
	Khó thở nặng (cần dừng lại để thở khi đi 150m hoặc vài phút sau khi trên đường bằng phẳng)	3
Ho	Không ho	0
	Ho nhẹ (chỉ ho vào buổi sáng)	1
	Ho vừa (ho cả ngày và đêm nhưng không ảnh hưởng đến giấc ngủ)	2
	Ho nhiều (ho gây ảnh hưởng đến giấc ngủ)	3
Sốt	<37 ⁰ C	0
	37 ⁰ C-37,5 ⁰ C	1
	37,5 ⁰ C-38 ⁰ C	2
	38 ⁰ C	3
Tổng		15

1.2.8. Hướng dẫn điều trị kháng sinh trong đợt cấp BPTNMT

Năm 2018, Bộ Y tế ban hành hướng dẫn điều trị đợt cấp BPTNMT nằm trong Hướng dẫn Chẩn đoán và điều trị BPTNMT, trong đó khuyến cáo [24]:

- Điều trị đợt cấp mức độ nhẹ

Sử dụng các thuốc giãn phế quản và corticosteroid dạng khí dung (chưa cần sử dụng kháng sinh).

- Điều trị đợt cấp mức độ trung bình (điều trị tại bệnh viện huyện hoặc bệnh viện tỉnh hoặc ở các cơ sở y tế có nguồn lực thích hợp):

Chỉ định kháng sinh khi bệnh nhân có chẩn đoán đợt cấp Anthonisen mức độ nặng hoặc trung bình (có dấu hiệu đờm mủ).

Các kháng sinh được khuyến cáo sử dụng bao gồm: beta-lactam/kháng betalactamase (amoxicilin/acid clavulanic; ampicilin/sulbactam) 3g/ngày hoặc cefuroxim 1,5g/ngày hoặc moxifloxacin 400mg/ngày hoặc levofloxacin 750mg/ngày.

Điều trị đợt cấp mức độ nặng (điều trị tại bệnh viện tuyến tỉnh hoặc tuyến trung ương hoặc các cơ sở y tế có nguồn lực thích hợp): Kháng sinh cefotaxim 1-2g x 3 lần/ngày hoặc ceftriaxon 2g x 1-2 lần/ngày hoặc ceftazidim 1-2g x 3 lần/ngày; phối hợp với nhóm aminoglycosid 5mg/kg/ngày hoặc fluoroquinolon (levofloxacin 750mg/ngày, moxifloxacin 400mg/ngày,...).

Thời gian sử dụng kháng sinh trong đợt cấp BPTNMT:

- Đợt cấp mức độ nhẹ, điều trị ngoại trú: thời gian điều trị kháng sinh trung bình 5-7 ngày.

- Đợt cấp mức độ trung bình và nặng: thời gian trung bình điều trị kháng sinh từ 7-10 ngày.

- Thời gian điều trị kháng sinh cụ thể tùy thuộc vào mức độ nặng của đợt cấp và đáp ứng của người bệnh.

1.2.9. Tuân thủ hướng dẫn sử dụng kháng sinh trong đợt cấp bệnh phổi tắc nghẽn mạn tính

Việc sử dụng kháng sinh đã được khuyến cáo trong các hướng dẫn điều trị của các tổ chức, các hiệp hội chuyên môn trên thế giới [81], [94].

Các hướng dẫn điều trị chủ yếu đề cập một cách khái quát và thường khuyến

cáo cho tất cả bệnh nhân đợt cấp hoặc tất cả bệnh nhân có mức độ trung bình đến nặng, vì vậy, việc lựa chọn kháng sinh và đánh giá bệnh nhân trong từng trường hợp cụ thể vẫn cần được xác định chi tiết hơn để đạt hiệu quả điều trị tối ưu và dễ áp dụng trong thực hành lâm sàng.

Hướng dẫn kháng sinh ở cấp độ vùng/quốc gia có những hạn chế trong việc áp dụng như các vấn đề kháng thuốc tại từng nơi khiến các giải pháp, thực hành kê đơn khác nhau theo các khu vực địa lý và hơn nữa sự khác biệt lớn về kinh tế và xã hội giữa các khu vực khác nhau sẽ đòi hỏi các cách tiếp cận khác nhau theo các cấp độ khác nhau [238].

Do một số hạn chế của hướng dẫn điều trị, tỷ lệ tuân thủ hướng dẫn điều trị kháng sinh trong đợt cấp BPTNMT theo các nghiên cứu trên thế giới không cao.

Tại châu Âu, nghiên cứu của López-Campos và cộng sự về kê đơn kháng sinh trong đợt cấp BPTNMT tại 384 bệnh viện trên 13 nước Châu Âu cho kết quả 86% bệnh nhân đợt cấp BPTNMT nhập viện được kê đơn kháng sinh và chỉ 61,4% trường hợp đáp ứng theo các tiêu chí khuyến cáo của GOLD [150]. Tỷ lệ kê kháng sinh trong đợt cấp BPTNMT tại bệnh viện ở Thụy Sĩ là 72,5%, thấp hơn có ý nghĩa so với các bệnh viện ở các nước Châu Âu khác [57]. Nghiên cứu tại 3 bệnh viện ở Hà Lan trong 04 năm từ 2009-2013 cho kết quả 64% bệnh nhân có 1 đợt cấp được kê đơn kháng sinh và 87% bệnh nhân tái phát đợt cấp được kê kháng sinh nhưng tỷ lệ tuân thủ các hướng dẫn liên quan đến kê đơn thuốc kháng sinh ở mức thấp, đặc biệt là trong các đợt cấp tái phát. Lý do của việc tuân thủ còn thấp chưa được sáng tỏ, sự khác biệt về dịch tễ vi khuẩn tại từng nước cần được phân tích tiếp để xác định nguyên nhân và áp dụng thực hành điều trị tốt hơn [46].

Tại Úc, theo một nghiên cứu khảo sát ở một bệnh viện trong 9 tháng năm 2014, 59% bệnh nhân được sử dụng thuốc kháng sinh phổ rộng, trong khi chỉ 10% đơn thuốc phù hợp với các khuyến cáo hiện hành của Úc. Tại bệnh viện này, không có sự khác biệt về thời gian nằm viện, hoặc tỷ lệ tái nhập viện do đợt cấp BPTNMT giữa nhóm bệnh nhân dùng kháng sinh phổ rộng và kháng sinh phổ hẹp [54]. Tại một bệnh viện khác ở Úc, các hướng dẫn của Úc về điều trị bệnh nhân đợt cấp BPTNMT hiếm khi được tuân thủ, 85,7% bệnh nhân đợt cấp BPTNMT nhập viện được kê đơn kháng

sinh, trong đó có 76% là kê đơn kháng sinh đường tĩnh mạch. Việc sử dụng liệu pháp điều trị không tuân thủ theo hướng dẫn điều trị dẫn đến thời gian nằm viện dài hơn và phát sinh chi phí lớn hơn [97]. Nghiên cứu được thực hiện tại bệnh viện Hoàng gia Melbourne với đối tượng là các bệnh nhân tử vong do đợt cấp BPTNMT trong 12 năm từ 2004-2015 cho kết quả: kháng sinh được kê đơn quá mức, trong đó có 68,3% không theo hướng dẫn sử dụng kháng sinh. Các biện pháp như tăng cường đào tạo nhân viên y tế, xem xét việc sử dụng thuốc thường xuyên và sử dụng thang điểm để đánh giá mức độ nặng của bệnh hoặc các lưu đồ điều trị có thể cải thiện việc sử dụng kháng sinh [224].

1.3. Khái niệm về lưu đồ điều trị và phương pháp xây dựng lưu đồ điều trị

1.3.1. Khái niệm về lưu đồ điều trị

Lưu đồ điều trị (clinical pathway-CPW), còn được gọi là sơ đồ hay lưu đồ, là các lưu đồ chăm sóc đa ngành dựa trên bằng chứng được mô tả chi tiết từng bước tiếp cận để điều trị người bệnh mắc một bệnh cụ thể. Lưu đồ điều trị là lưu đồ của từng bệnh viện được cụ thể hóa từ các hướng dẫn điều trị chung để có thể áp dụng tốt vào thực hành lâm sàng [137].

Mặc dù nhiều tài liệu trước đây đã định nghĩa lưu đồ điều trị là một tập hợp các can thiệp nhưng các định nghĩa này vẫn chưa đầy đủ và không thể sử dụng để xây dựng các can thiệp dựa trên bằng chứng từ các y văn cho một lưu đồ điều trị. Hiện nay, có nhiều khái niệm được sử dụng để mô tả lưu đồ điều trị, do đó, Lawal và cộng sự đã tổng kết từ y văn những tiêu chí chung cho một lưu đồ điều trị bao gồm (1) can thiệp của lưu đồ điều trị phải là một kế hoạch chăm sóc có cấu trúc đa ngành; (2) can thiệp là sự cụ thể hóa các hướng dẫn hoặc bằng chứng vào các quy trình tại từng nơi; (3) can thiệp là chi tiết các bước trong quá trình điều trị hoặc trong một kế hoạch chăm sóc, lộ trình, lưu đồ, hướng dẫn, quy trình hoặc bảng kiểm các hoạt động khác (tức là can thiệp có tiến triển theo khung thời gian hoặc các tiêu chí); và (4) can thiệp nhằm chuẩn hóa việc chăm sóc cho một quần thể cụ thể [138].

1.3.2. Phân biệt lưu đồ điều trị và hướng dẫn điều trị

Lưu đồ điều trị khác với các hướng dẫn lâm sàng. Hướng dẫn điều trị thường được xây dựng bởi hội đồng các chuyên gia trong một chuyên ngành nhất định theo

nguyên tắc và có hệ thống dựa trên bằng chứng từ các nghiên cứu, do đó, việc thay đổi hướng dẫn thường bị chậm. Hướng dẫn điều trị không bao gồm các hoạt động và trách nhiệm của bệnh viện cũng như nhân viên y tế sẽ chăm sóc người bệnh [112].

Lưu đồ điều trị rõ ràng hơn về trình tự thời gian và nêu rõ các biện pháp can thiệp cùng nhân viên chịu trách nhiệm cho từng hành động trong quy trình. Lưu đồ điều trị bao gồm bác sĩ điều trị chính, nhân viên y tế khác và cơ sở vật chất trong hoạt động khám, chữa bệnh của bệnh viện,... Lưu đồ điều trị thường được xây dựng dựa trên các hướng dẫn điều trị bởi một nhóm bác sĩ, dược sĩ, điều dưỡng hoặc quản lý của từng bệnh viện hoặc sự kết hợp của các nhóm này. Lưu đồ điều trị đồng thời cũng là một phương pháp đánh giá thực hành để cải thiện chất lượng hoặc quản lý chất lượng tổng thể bệnh viện nên luôn cần được liên tục xem xét và đánh giá lại. Ví dụ, lưu đồ thay thế toàn bộ khớp háng mô tả quy trình làm việc dự kiến của các nhân viên y tế, thiết lập khung thời gian để thực hành dựa trên bằng chứng. Lưu đồ này đưa ra một khung chuẩn cho các giai đoạn trước, trong và sau phẫu thuật để thực hành chăm sóc y tế từ các hướng dẫn thực hành lâm sàng về dự phòng kháng sinh, quản lý đường máu, dự phòng huyết khối,...[112].

1.3.3. Lợi ích của việc áp dụng lưu đồ điều trị

1.3.3.1. Lợi ích của việc áp dụng lưu đồ điều trị trong thực hành lâm sàng

Lưu đồ điều trị đã được triển khai trên nhiều hệ thống y tế trên thế giới và được sử dụng nhiều nhất là ở trong các bệnh viện để giảm sự không nhất quán thông qua chuẩn hóa các quy trình chăm sóc, thúc đẩy làm việc theo nhóm, giảm chi phí và cải thiện hiệu quả điều trị người bệnh tại Hoa Kỳ từ những năm 1980 [137].

Năm 2012, Thomas Rotter và cộng sự đã tiến hành tổng quan hệ thống kết quả của 27 nghiên cứu đánh giá hiệu quả của lưu đồ điều trị trong thực hành lâm sàng theo nhận định của các chuyên gia về hiệu quả điều trị, thời gian nằm viện và chi phí điều trị. Thời gian nằm viện là tiêu chí được sử dụng phổ biến nhất trong các nghiên cứu đánh giá việc áp dụng lưu đồ điều trị, tiêu chí này đã được báo cáo là giảm có ý nghĩa trong hầu hết các nghiên cứu. Bên cạnh đó, kết quả phân tích tổng quan hệ thống cho thấy việc áp dụng lưu đồ điều trị làm giảm các biến chứng trong thời gian nằm viện (OR: 0,58; khoảng tin cậy 95% (CI) 0,36 - 0,94). Chi phí điều trị cũng được

ghi nhận giảm trong một số nghiên cứu về lưu đồ điều trị [199].

Đến năm 2018, tác giả Taufiqurrahman tiếp tục tổng kết các y văn đánh giá chi phí điều trị sau khi áp dụng lưu đồ điều trị trong cơ sở dữ liệu Science Direct cũng cho kết quả: việc áp dụng lưu đồ điều trị cải thiện có ý nghĩa chi phí điều trị [201].

1.3.3.2. Lợi ích của việc áp dụng lưu đồ điều trị trong BPTNMT

Đối với các bệnh mạn tính có nhiều nguy cơ biến chứng cần điều trị và theo dõi lâu dài như bệnh phổi tắc nghẽn mạn tính (BPTNMT), nghiên cứu của Koichi Nishimura năm 2011 đánh giá việc xây dựng lưu đồ điều trị từ các hướng dẫn điều trị và kinh nghiệm trong 5,5 năm áp dụng lưu đồ điều trị gồm các nội dung (1) các xét nghiệm thường quy, (2) điều trị bằng thuốc, (3) hướng dẫn sử dụng thuốc của dược sĩ lâm sàng, (4) theo dõi hô hấp, (5) hồi sức phổi trong đợt cấp, (6) hỗ trợ dinh dưỡng, (7) kế hoạch ra viện sớm tại 300 bệnh viện của Nhật Bản cho thấy việc áp dụng y học dựa trên bằng chứng và xây dựng một lưu đồ điều trị chuẩn dựa trên các hướng dẫn lâm sàng sẽ cho phép áp dụng hiệu quả lưu đồ điều trị trong điều trị đợt cấp BPTNMT, bên cạnh đó việc áp dụng lưu đồ điều trị giúp rút ngắn khoảng cách giữa hướng dẫn điều trị và thực hành lâm sàng [177]. Năm 2012, Andrea Ban so sánh hiệu quả lâm sàng giữa hai nhóm áp dụng lưu đồ điều trị và không áp dụng lưu đồ điều trị trong điều trị đợt cấp BPTNMT đã kết luận việc áp dụng lưu đồ điều trị làm giảm thời gian nằm viện và tỷ lệ biến chứng ở người bệnh phải nhập viện do đợt cấp BPTNMT. Phân tích tổng quan hệ thống của Christopher T. Plishka xuất bản năm 2019 xác định hiệu quả của lưu đồ điều trị trong điều trị BPTNMT đối với người bệnh, bác sĩ và hiệu quả điều trị ở mức độ hệ thống trong 10 nghiên cứu đã đưa ra kết luận việc áp dụng lưu đồ điều trị trong điều trị BPTNMT có khả năng làm giảm biến chứng, tái nhập viện, thời gian nằm viện mà không ảnh hưởng đến tỷ lệ tử vong và chất lượng cuộc sống của người bệnh, tuy nhiên chất lượng của bằng chứng còn thấp và cần thêm các nghiên cứu trong lĩnh vực này [187].

1.3.3.3. Lợi ích của việc áp dụng lưu đồ điều trị trong sử dụng kháng sinh

Áp dụng lưu đồ điều trị trong điều trị kháng sinh đã được chứng minh làm giảm việc kê đơn và sử dụng kháng sinh phổ rộng ở người bệnh ngoại trú cũng như nội trú.

Nghiên cứu của Timothy C. Jenkins năm 2013 đánh giá lợi ích của việc áp dụng

lưu đồ điều trị trong sử dụng kháng sinh điều trị một số bệnh nhiễm khuẩn thông thường ở người bệnh ngoại trú trên các vùng địa lý khác nhau của nước Mỹ cho thấy: áp dụng lưu đồ điều trị về cải thiện sử dụng kháng sinh cho người bệnh ngoại trú làm giảm việc kê đơn kháng sinh và sử dụng kháng sinh phổ rộng trong năm đầu tiên [121].

Đối với người bệnh nội trú, G. Christopher Wood năm 2005 đã đánh giá việc thay đổi dịch tể vi sinh gây bệnh và kê đơn kháng sinh kinh nghiệm trong viêm phổi thở máy trước và sau 3 năm áp dụng lưu đồ điều trị tại một trung tâm Chấn thương của nước Mỹ cho thấy: căn nguyên gây bệnh *Acinetobacter baumannii* giảm có ý nghĩa (11% so với 22%, $p < 0,001$), mức độ nhạy cảm của *P.aeruginosa* với các kháng sinh penicillin phổ rộng ($p = 0,016$) không thay đổi qua 3 năm, tỷ lệ phác đồ kháng sinh kinh nghiệm được kê phù hợp đạt ở 76 % người bệnh viêm phổi thở máy. Các nghiên cứu khác trong các năm tiếp theo trên nhiều loại bệnh nhiễm khuẩn ở cả trẻ em và người lớn cũng chứng minh việc áp dụng lưu đồ điều trị trong sử dụng kháng sinh mang lại nhiều lợi ích bao gồm giảm việc kê đơn kháng sinh, giảm sử dụng kháng sinh phổ rộng, ngăn ngừa đề kháng thuốc, giảm thời gian và giá thành điều trị mà không làm tăng nguy cơ thất bại điều trị [74], [86], [227].

Áp dụng lưu đồ điều trị trong sử dụng kháng sinh đối với nhiễm khuẩn đường hô hấp ngoài việc đạt được nhiều lợi ích như các nghiên cứu trên còn làm tăng nhận thức của bác sĩ đang không tuân thủ lưu đồ điều trị, làm thay đổi thực hành của bác sĩ, làm giảm tỷ lệ tử vong do nhiễm khuẩn, đặc biệt là ở các lưu đồ điều trị dựa trên được động học và dược lực học của kháng sinh [100], [153], [176].

Từ các kết quả trên cho thấy, để sử dụng kháng sinh hợp lý cần có các lưu đồ điều trị cụ thể, chi tiết việc sử dụng kháng sinh cho từng loại bệnh nhiễm khuẩn. Để xây dựng một hướng dẫn điều trị hay một lưu đồ điều trị cho một bệnh hoặc về sử dụng một thuốc cụ thể cần phải xác định rõ đối tượng và mục tiêu của lưu đồ để tìm kiếm các bằng chứng trong các y văn.

1.3.4. Phương pháp xây dựng lưu đồ điều trị

Mỗi hệ thống y tế sử dụng một quy trình xây dựng, thực hiện và đánh giá lưu đồ điều trị khác nhau phù hợp với cấu trúc, văn hóa, thực hành, chính sách và quy

trình riêng của từng hệ thống y tế, nhưng các quy trình này có chung các yếu tố và các bước xây dựng sau đây [185]:

Bước 1: Lựa chọn chẩn đoán và cách thức thực hiện: Chẩn đoán và cách thức thực hiện được lựa chọn thường là các chẩn đoán và cách thức thực hiện có sự khác nhau nhiều, giá thành cao, số lượng người bệnh cần chẩn đoán nhiều và có nguy cơ cao. Có thể xây dựng lưu đồ điều trị cho các chẩn đoán thông thường hoặc chuyên sâu (như nhồi máu cơ tim, đái tháo đường,...) hoặc cho các chẩn đoán gây ảnh hưởng đến tình trạng sức khỏe người bệnh (như hen không kiểm soát,...) hoặc cho các bệnh cần quá trình điều trị bằng thuốc phức tạp (như nhiễm HIV/AIDS) hoặc các thủ thuật (như thủ thuật cắt bỏ tuyến tiền liệt qua ngả niệu đạo,...). Để đảm bảo sự chấp nhận trong toàn bệnh viện, lãnh đạo khoa lâm sàng và hành chính phải xây dựng các tiêu chí để lựa chọn chẩn đoán và cách thức thực hiện dựa trên bằng chứng khoa học.

Bước 2: Xác định nhóm xây dựng lưu đồ điều trị: Nhóm xây dựng nên bao gồm các thành viên có liên quan đến lưu đồ điều trị, nếu có thể, nên xem xét bao gồm một người bệnh.

Bước 3: Tiến hành tìm kiếm trong các y văn: Việc tìm kiếm trong các y văn và cơ sở dữ liệu sẽ giúp xác định các chỉ số đánh giá quá trình và hiệu quả điều trị hiện tại theo cách tiếp cận dựa trên bằng chứng.

Bước 4: Tổng hợp tài liệu tìm kiếm được về các quá trình và hiệu quả điều trị hiện tại: Các quy trình hiện tại, chi phí, phương sai và kết quả cần được ghi lại, thường thông qua biểu đồ dòng chảy, xem xét hồi cứu biểu đồ và chấm điểm chuẩn. Chấm điểm chuẩn có thể là từ nội bộ hoặc bên ngoài hệ thống y tế. Tùy thuộc vào điều kiện của hệ thống y tế, chấm điểm chuẩn có thể dựa trên biểu đồ đánh giá hoặc cơ sở dữ liệu trên máy vi tính để so sánh các bác sĩ sử dụng cơ sở vật chất, chi phí y tế và hiệu quả cho các chẩn đoán cụ thể. Bước này xác định thực hành của hệ thống y tế và so sánh với các hướng dẫn điều trị đã được công bố dựa trên sự đồng thuận. Nhóm xây dựng lưu đồ điều trị nên sử dụng cách tiếp cận dựa trên bằng chứng để xác định, thảo luận và giải quyết khoảng cách giữa hướng dẫn điều trị và thực hành hiện tại ở bệnh viện.

Bước 5: Xây dựng lưu đồ điều trị: Việc xây dựng lưu đồ điều trị được chuẩn

hoá theo nhóm đa ngành sẽ đảm bảo sự chăm sóc thống nhất, loại bỏ sự trùng lặp và vô lý. Lưu đồ điều trị cần nêu rõ mục tiêu, xác định các hành động thiết yếu để đạt được những mục tiêu đó, giáo dục người bệnh, đánh giá an toàn cho người bệnh, xác định các chỉ tiêu phù hợp, hiệu quả và mô tả các báo cáo cần thực hiện. Các hành động và cơ sở cần thiết để thực hiện lưu đồ điều trị nên được thảo luận và thống nhất bởi tất cả các chuyên khoa liên quan.

Bước 6: Đạt được sự phê duyệt thông qua lưu đồ điều trị và đào tạo nhân viên y tế liên quan: Để đảm bảo sự chấp nhận trong toàn bệnh viện, lưu đồ điều trị phải được phê duyệt và chấp thuận thông qua của hội đồng phù hợp trong bệnh viện. Sau khi được phê duyệt, cần thực hiện đào tạo cho các nhóm đa ngành liên quan về hiệu quả, hoạt động cụ thể và khung thời gian cũng như mối quan hệ giữa các nhóm liên quan đến lưu đồ điều trị.

Bước 7: Áp dụng thực hiện lưu đồ điều trị: Sau khi đào tạo các bên liên quan, có thể bắt đầu áp dụng thực hiện lưu đồ điều trị cho một số lượng người bệnh nhỏ trước khi mở rộng phạm vi áp dụng.

Bước 8: Đánh giá lưu đồ điều trị: Do không thể dự đoán được trước tất cả kết quả của lưu đồ điều trị nên cần định kỳ đánh giá lại lưu đồ điều trị. Đánh giá lại sau một vài ngày hoặc vài tuần áp dụng để đánh giá tính khả thi (chưa đánh giá thành công) của lưu đồ điều trị trong việc đạt được mục tiêu mong muốn, việc đánh giá này có thể xác định được sự cố chưa dự đoán được khi xây dựng lưu đồ điều trị và yêu cầu sửa đổi lưu đồ điều trị nếu cần. Khảo sát quan điểm của các nhà thực hành lâm sàng có thể hữu ích trong các đánh giá ban đầu này. Đánh giá sau một vài tháng áp dụng có thể cung cấp bối cảnh đầu tiên về thành công của lưu đồ điều trị nhưng có thể không đủ để đánh giá hiệu quả. Đánh giá sau thời gian dài có thể xác định bằng chứng ủng hộ việc đạt được mục tiêu ban đầu của lưu đồ điều trị. Phân tích thường xuyên các kết quả và các sai lệch cũng như thông tin mới (ví dụ: chỉ định mới của thuốc) và công nghệ (ví dụ: liệu pháp điều trị bằng thuốc mới) để cung cấp dữ liệu cho phân tích nguyên nhân gốc rễ và cải tiến liên tục lưu đồ điều trị.

Bước 9: Thông báo kết quả đánh giá: Kết quả đánh giá cần được chia sẻ không chỉ với các nhà quản lý hệ thống y tế hoặc các thành viên xây dựng/giám sát lưu đồ

điều trị mà còn với tất cả các nhân viên tham gia vào lưu đồ điều trị. Việc phổ biến kết quả đánh giá rộng rãi cho phép tất cả các nhân viên y tế liên quan đến lưu đồ điều trị đề xuất ý kiến nhiều hơn để cải thiện, khuyến khích cũng như chấp nhận mọi thay đổi trong lưu đồ điều trị theo yêu cầu từ kết quả đánh giá. Công bố kết quả trên một tạp chí, chia sẻ kinh nghiệm với hệ thống thực hành hoặc trình bày kết quả tại một cuộc họp sẽ bổ sung vào dữ liệu kiến thức chung về lưu đồ điều trị.

Riêng đối với đợt cấp BPTNMT, để xây dựng quy trình chuyên môn trong điều trị đợt cấp BPTNMT, năm 2012, Lodewijckx và cộng sự đã phát triển một phương pháp gồm 8 bước chỉ ra 38 can thiệp điều trị quan trọng dựa trên bằng chứng và 24 phương pháp điều trị cùng 15 chỉ số đánh giá hiệu quả. Trong 38 can thiệp có một can thiệp thuộc về sử dụng kháng sinh cho người bệnh đợt cấp BPTNMT cần xây dựng lưu đồ điều trị [62].

Tại Canada, Rotter cùng cộng sự xây dựng lưu đồ cho điều trị đợt cấp BPTNMT theo các bước [200]:

Xác định phương pháp thực hành tốt nhất hiện hành để chẩn đoán và quản lý BPTNMT;

Kết hợp các phương pháp thực hành tốt nhất đã được xác minh với các nguồn lực tại vùng nông thôn và thành thị để phát triển hai lưu đồ điều trị cho hai vùng này;

Điều chỉnh các chiến lược áp dụng bằng chứng thông tin cho phù hợp với bối cảnh địa phương với mục tiêu khuyến khích sự kế thừa các lưu đồ điều trị đã phát triển;

Thí điểm áp dụng lưu đồ điều trị BPTNMT ở hai vùng khác nhau; một đô thị và một ở nông thôn;

Đánh giá hiệu quả của lưu đồ điều trị dựa trên các kết quả đã chọn;

Cải thiện những điểm yếu được xác định thông qua đánh giá.

Trong đợt cấp BPTNMT, với khoảng 50 - 70% đợt cấp BPTNMT do căn nguyên từ vi khuẩn nên việc sử dụng kháng sinh càng cần phải chuẩn hóa và cụ thể hóa. Để xây dựng lưu đồ điều trị về sử dụng kháng sinh trong đợt cấp BPTNMT cần phải xác định rõ căn nguyên gây bệnh, mức độ đề kháng kháng sinh của vi khuẩn gây bệnh, mức độ nặng của người bệnh.

1.3.5. Vai trò của dược sĩ trong xây dựng và áp dụng lưu đồ điều trị

Vai trò và các công việc dược sĩ có thể thực hiện trong quá trình xây dựng và áp dụng lưu đồ điều trị được tóm tắt trong **bảng** 1.4 [112].

Bảng 1.4. Vai trò của dược sĩ trong lưu đồ điều trị [112]

Vai trò	Hoạt động
Quản lý thuốc điều trị	Lựa chọn thuốc, xem xét thuốc có nguy cơ cao
Hỗ trợ y tế	Xác định nhu cầu, hỗ trợ để có được thuốc trong quá trình chuyển viện
Đào tạo bệnh nhân và người nhà	Đào tạo bệnh nhân và người nhà về việc thay đổi thuốc, tác dụng phụ và hiệu quả mong muốn đạt được
Đào tạo nhân viên y tế	Đào tạo nhân viên y tế về vai trò của thuốc trong liệu pháp điều trị, kê đơn thuốc, thời gian dùng tối ưu, tương tác thuốc, hỗ trợ xây dựng các tài liệu đào tạo
Xem xét và thiết lập các chính sách và quy trình	Xem xét các quy trình hiện tại và khuyến cáo thay đổi dựa trên bằng chứng y học hoặc để quản lý lưu đồ điều trị
Nghiên cứu và đánh giá hiệu quả	Đánh giá việc sử dụng thuốc, viết báo cáo và trình bày báo cáo với nhà quản lý.

Các hoạt động và dịch vụ liên quan thuốc như tư vấn sử dụng thuốc, hiệu chỉnh liều dùng của thuốc,... nên được tích hợp trong lưu đồ điều trị có sử dụng thuốc để điều trị. Các thuốc được lựa chọn để sử dụng trong lưu đồ điều trị phải dựa trên danh mục thuốc của từng hệ thống y tế, có thể cần bổ sung, loại bỏ hoặc hạn chế các loại thuốc cụ thể trong danh mục. Dược sĩ là một thành phần trong nhóm xây dựng và triển khai lưu đồ điều trị, do đó, trước tiên, dược sĩ phải xem xét chỉnh sửa cũng như thực hiện các chính sách và quy trình về thuốc của khoa Dược, chính sách của Hội đồng Thuốc và Điều trị và các chỉ số đánh giá sử dụng thuốc nhất quán với các lưu đồ điều trị [84].

Dược sĩ có thể đào tạo cho nhân viên y tế và điều dưỡng về các phác đồ và liệu pháp về thuốc sẽ được sử dụng hoặc kết hợp trong lưu đồ điều trị khi bắt đầu triển

khai lưu đồ điều trị. Dược sĩ cũng có thể đóng vai trò quan trọng trong nhóm đánh giá lưu đồ điều trị, dược sĩ xem xét việc sử dụng thuốc phù hợp bao gồm cả các thuốc phụ trợ như thuốc để chẩn đoán hoặc thuốc dùng trong các thủ thuật [84]. Dược sĩ nên thiết kế các đánh giá sử dụng thuốc theo cách có thể đánh giá mọi khía cạnh của lưu đồ điều trị liên quan đến an toàn, tuân thủ, thay đổi và hiệu quả.

Ngoài ra, dược sĩ nên xây dựng một hệ thống dữ liệu và báo cáo về các can thiệp lâm sàng và dịch vụ về dược trong lưu đồ điều trị, ghi nhận sử dụng thuốc hợp lý, tiết kiệm chi phí và cải thiện các mục tiêu chất lượng điều trị và chất lượng cuộc sống do áp dụng lưu đồ điều trị [84].

1.4. Tình hình điều trị đợt cấp BPTNMT tại trung tâm Hô Hấp bệnh viện Bạch Mai

Trung tâm Hô hấp, bệnh viện Bạch Mai là tuyến cuối nghiên cứu, chẩn đoán, điều trị các bệnh lý hô hấp. Trung tâm hiện có 24 phòng bệnh, 116 giường bệnh, 1 phòng thăm dò chức năng hô hấp, 1 phòng soi phế quản và 1 phòng thủ thuật cùng với một đội ngũ các nhà khoa học có chuyên môn vững, trình độ tay nghề cao. Mỗi năm, trung tâm Hô hấp đã điều trị và cứu sống cho hàng chục nghìn lượt bệnh nhân nội trú và ngoại trú. Tỷ lệ bệnh nhân mắc đợt cấp BPTNMT tại trung tâm Hô hấp Bệnh viện Bạch Mai chiếm $\frac{1}{4}$ số bệnh nhân nhập viện của trung tâm [1]. Bệnh nhân mắc đợt cấp BPTNMT tại trung tâm có các đặc điểm:

Về căn nguyên vi khuẩn gây đợt cấp: Kết quả nghiên cứu của Nguyễn Hương Giang năm 2013 cho thấy tỷ lệ gặp *A. baumannii* chiếm 54,6% trường hợp có kết quả cấy đờm dương tính của bệnh nhân đợt cấp BPTNMT, *K.pneumoniae* chiếm 22,7%, *P.aeruginosa* chiếm 18,2%, *A. junii* chiếm 4,5% [7]. Nghiên cứu của Nguyễn Mạnh Thắng năm 2017 cũng cho thấy kết quả tương tự, với tỷ lệ phân lập được các vi khuẩn ở đờm bệnh nhân đợt cấp BPTNMT là *P.aeruginosa* (24,4%), *H.influenzae* (21,9%), *S.pneumoniae* (14,6%) và *A.baumannii* (12,2%) [25].

Pseudomonas aeruginosa: Theo kết quả nghiên cứu của Nguyễn Mạnh Thắng năm 2017 tỉ lệ nhạy cảm của *Pseudomonas aeruginosa* phân lập được từ bệnh phẩm hô hấp của người bệnh mắc đợt cấp BPTNMT tại trung tâm Hô hấp bệnh viện Bạch Mai với các kháng sinh như sau: meropenem (90%), tobramycin (90%), imipenem

(80%), amikacin (80%), gentamicin (80%), aztreonam (70%), ceftazidim (70%), ciprofloxacin (70%), piperacillin/tazobactam (70%).

K.pneumoniae: Tỷ lệ nhạy cảm với imipenem là 52,2%, meropenem là 56,5%, fosfomycin là 75%, các cephalosporin từ 52- 57% (tại khoa Hồi sức tích cực bệnh viện Bạch Mai năm 2012) [6]. Mức độ nhạy cảm của *K.pneumoniae* với kháng sinh tại Trung tâm Hô hấp giảm dần qua các năm, *K.pneumoniae* giảm nhạy cảm nhất với piperacillin/tazobactam, co-trimoxazol và kháng sinh nhóm quinolon. Tuy nhiên, vi khuẩn này vẫn còn giữ được mức độ nhạy cảm tương đối với kháng sinh aminoglycosid, với tỷ lệ 60-80% [6].

Acinetobacter baumannii: Trong nghiên cứu của Nguyễn Thị Tuyền năm 2018 về tình trạng kháng thuốc của 03 vi khuẩn Gram âm hay gặp nhất tại bệnh viện Bạch Mai, tỷ lệ nhạy cảm của *A.baumannii* tại trung tâm Hô hấp với carbapenem chỉ đạt khoảng 30% và có xu hướng giảm dần qua các năm. Tỷ lệ nhạy cảm với kháng sinh nhóm tetracyclin vào khoảng 60%, với aminoglycosid khoảng 40%, với quinolon và piperacillin/tazobactam dao động từ 20 - 30% [33].

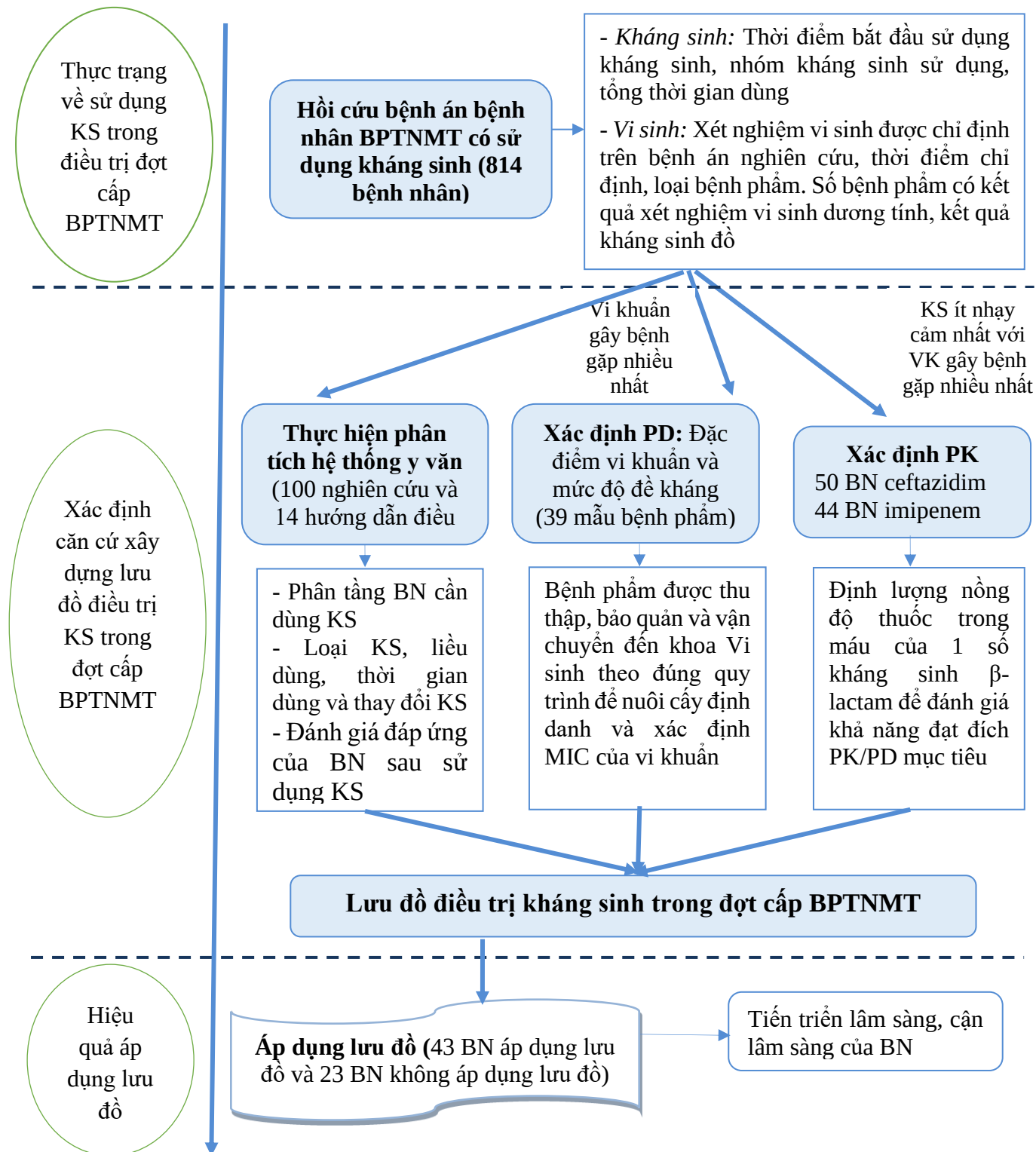
Về tỷ lệ nhập viện do đợt cấp BPTNMT: Tại Trung tâm Hô hấp bệnh viện Bạch Mai, tỷ lệ bệnh nhân được chẩn đoán BPTNMT khi ra viện trong số 3.606 bệnh nhân nhập viện điều trị từ 1996 - 2000 chiếm 25,1%, đứng hàng đầu trong các bệnh lý về phổi [1].

Về chi phí điều trị cho đợt cấp BPTNMT: Kết quả nghiên cứu của Đào Quỳnh Hương cho thấy năm 2015 tỷ lệ chi phí cho thuốc là $8.883,3 \pm 1.0814,4$ nghìn đồng, chiếm 47,6% trong tổng số chi phí điều trị cho bệnh nhân mắc BPTNMT trong một đợt điều trị nội trú tại trung tâm Hô hấp bệnh viện Bạch Mai [13].

Hoạt động Dược lâm sàng tại Trung tâm Hô hấp, Bệnh viện Bạch Mai đã được triển khai từ đầu những năm 2010. Một dược sĩ lâm sàng thực hiện đi buồng cùng bác sĩ và tư vấn sử dụng thuốc, đào tạo các vấn đề về sử dụng thuốc cho bác sĩ và điều dưỡng của Trung tâm. Đến nay hoạt động dược lâm sàng đã được ban lãnh đạo, các bác sĩ và điều dưỡng Trung tâm hợp tác và ủng hộ.

CHƯƠNG 2. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

Quá trình nghiên cứu chia thành 3 giai đoạn tương ứng với 3 mục tiêu của nghiên cứu và được trình bày trong **hình 2.1**.



Hình 2.1. Sơ đồ thiết kế nghiên cứu

2.1. Mục tiêu 1: Khảo sát thực trạng sử dụng kháng sinh trong điều trị đợt cấp bệnh phổi tắc nghẽn mạn tính tại trung tâm Hô hấp Bệnh viện Bạch Mai

2.1.1. Đối tượng nghiên cứu của mục tiêu 1

- Tất cả hồ sơ bệnh án của bệnh nhân điều trị nội trú tại Trung tâm Hô hấp, Bệnh viện Bạch Mai được chẩn đoán đợt cấp BPTNMT, có thời gian ra viện từ ngày 01/12/2017 đến ngày 30/11/2018 thỏa mãn tiêu chuẩn lựa chọn và loại trừ sau:

- Tiêu chuẩn lựa chọn: Bệnh nhân được chẩn đoán mắc đợt cấp BPTNMT.

- Tiêu chuẩn loại trừ:

+ Bệnh nhân < 40 tuổi.

+ Bệnh nhân không sử dụng kháng sinh hoặc có thời gian sử dụng kháng sinh $\leq$ 2 ngày trong thời gian điều trị tại khoa.

+ Hồ sơ bệnh án không tiếp cận được trong quá trình thu thập thông tin.

2.1.2. Phương pháp nghiên cứu của mục tiêu 1

2.1.2.1. Thiết kế nghiên cứu

Nghiên cứu hồi cứu mô tả trên các bệnh án của bệnh nhân điều trị nội trú tại Trung tâm Hô hấp, Bệnh viện Bạch Mai thỏa mãn tiêu chuẩn lựa chọn và tiêu chuẩn loại trừ.

2.1.2.2. Phương pháp thu thập số liệu

Bước 1: Từ phần mềm kê đơn thuốc của bệnh viện Bạch Mai, tra cứu danh sách bệnh nhân có chẩn đoán BPTNMT, tương ứng mã ICD10: J44 được điều trị tại Trung tâm Hô hấp trong thời gian nghiên cứu và thu được mã bệnh án của từng bệnh nhân.

Bước 2:

- Tìm kiếm bệnh án được lưu trữ tại phòng Lưu trữ bệnh án hoặc tại Trung tâm Hô hấp có mã thu được ở bước 1.

- Thông tin trong bệnh án được điền vào mẫu phiếu thu thập thông tin bệnh án (Phụ lục 1) để khảo sát các tiêu chí đã định trước.

2.1.3. Nội dung và chỉ tiêu nghiên cứu của mục tiêu 1

2.1.3.1. Đặc điểm bệnh nhân trong mẫu nghiên cứu

- Đặc điểm chung của bệnh nhân: Tuổi, giới tính, BMI, tình trạng hút thuốc, chức năng thận trong thời gian điều trị, bệnh mắc kèm ghi trong mục chẩn đoán bệnh,

điểm Charlson (Phụ lục 4).

- Đặc điểm quản lý - điều trị BPTNMT: mức độ nặng của đợt cấp BPTNMT, số phác đồ kháng sinh để điều trị đợt cấp trên mỗi bệnh nhân, thời gian sử dụng kháng sinh trong đợt cấp, thuốc đã sử dụng để quản lý BPTNMT giai đoạn ổn định, tiền sử sử dụng kháng sinh trong vòng 90 ngày trước nhập viện.

- Đặc điểm hiệu quả điều trị: thời gian nằm viện, tình trạng ra viện được ghi nhận theo kết quả điều trị ghi trong hồ sơ bệnh án.

2.1.3.2. Đặc điểm vi sinh trong mẫu nghiên cứu

- Tỷ lệ bệnh nhân lấy được bệnh phẩm đường hô hấp/máu để làm xét nghiệm nuôi cấy vi khuẩn.

- Số lần lấy mẫu bệnh phẩm để nuôi cấy vi khuẩn.

- Số lượng các loại bệnh phẩm đường hô hấp/máu.

- Tỷ lệ các loại vi khuẩn phân lập được từ bệnh phẩm đường hô hấp/máu.

- Mức độ nhạy cảm với kháng sinh của các căn nguyên vi khuẩn phân lập được phổ biến nhất trong mẫu nghiên cứu.

2.1.3.3. Đặc điểm sử dụng kháng sinh trên mẫu nghiên cứu

- Số lần thay đổi phác đồ kháng sinh của bệnh nhân trong quá trình điều trị.

- Các phác đồ kháng sinh được sử dụng (phác đồ ban đầu và phác đồ thay thế).

- Thời điểm thay đổi phác đồ kháng sinh và thời điểm có kết quả kháng sinh đồ.

- Lý do thay đổi phác đồ.

2.1.3.4. Kết quả điều trị

Kết quả điều trị được đánh giá dựa trên tình trạng ra viện của bệnh nhân được bác sĩ đánh giá và ghi nhận trong bệnh án. Kết quả điều trị của bệnh nhân được chia thành 2 nhóm: Khỏi/đỡ và tử vong/tiên lượng tử vong. Trong đó, bệnh nhân có kết quả điều trị tử vong/tiên lượng tử vong bao gồm: bệnh nhân tử vong ngay tại viện, bệnh nhân có tiên lượng tử vong được cho về, bệnh nhân nặng hơn/không đỡ nên xin về.

Sau khi có kết quả nghiên cứu của mục tiêu 1 sẽ xác định các vấn đề cần chi tiết hóa trong điều trị kháng sinh cho đợt cấp BPTNMT để tập trung tìm kiếm và làm rõ các yếu tố này trong mục tiêu 2.

2.2. Mục tiêu 2: Xây dựng lưu đồ điều trị kháng sinh trong đợt cấp bệnh phổi tắc nghẽn mạn tính.

Phương pháp xây dựng lưu đồ được thực hiện theo hướng dẫn của Hiệp hội được sĩ bệnh viện Mỹ từ bước 1 đến bước 8 như đã trình bày trong mục 1.3.4 (trang 25). Các yếu tố cụ thể cần xác định trong lưu đồ điều trị kháng sinh cho đợt cấp BPTNMT tại trung tâm Hô hấp bệnh viện Bạch Mai bao gồm: đặc điểm bệnh nhân, phân tầng bệnh nhân sử dụng kháng sinh, loại kháng sinh khuyến cáo sử dụng, liều dùng của kháng sinh, thay đổi kháng sinh theo diễn biến bệnh, đánh giá đáp ứng của BN sau sử dụng kháng sinh, xác định mức độ đề kháng của vi khuẩn phân lập được nhiều nhất trong đợt cấp BPTNMT, xác định được động học và khả năng đạt PK/PD của một số kháng sinh có mức độ nhạy cảm thấp nhất đã khảo sát được ở mục tiêu 1 được trình bày trong phần này.

2.2.1. Phân tích tổng quan hệ thống y văn đặc điểm sử dụng kháng sinh trong đợt cấp BPTNMT

2.2.1.1. Đối tượng nghiên cứu

❖ Với các hướng dẫn điều trị

Các hướng dẫn điều trị có hướng dẫn sử dụng kháng sinh trong đợt cấp BPTNMT tìm kiếm được trong cơ sở dữ liệu Pubmed, Google Scholar, thư viện điện tử của cục Quản lý khám chữa bệnh Việt Nam.

Tiêu chuẩn lựa chọn: Các hướng dẫn điều trị BPTNMT có khuyến cáo về chỉ định kháng sinh trong đợt cấp BPTNMT; là bản hướng dẫn điều trị cập nhật nhất; có dạng toàn văn bằng ngôn ngữ tiếng Anh/tiếng Việt.

Tiêu chuẩn loại trừ: Hướng dẫn chỉ đề cập đến kháng sinh dự phòng đợt cấp BPTNMT.

❖ Với các nghiên cứu

Các dữ liệu về đặc điểm sử dụng kháng sinh để điều trị đợt cấp BPTNMT trong các nghiên cứu từ cơ sở dữ liệu Pubmed (bao gồm toàn bộ dữ liệu từ tháng 11/2019 trở về trước), bao gồm dữ liệu về đặc điểm (lâm sàng, cận lâm sàng, vi sinh, tuổi, tiền sử, bệnh mắc kèm, thuốc dùng kèm/can thiệp) của bệnh nhân được chỉ định kháng sinh, các yếu tố nguy cơ giúp phân nhóm bệnh nhân để chỉ định kháng sinh cho phù

hợp, các kháng sinh được lựa chọn chỉ định cho đợt cấp.

- Tiêu chuẩn lựa chọn:

- + Nghiên cứu về kháng sinh điều trị đợt cấp BPTNMT.

- + Đối tượng tham gia nghiên cứu là bệnh nhân được chẩn đoán bệnh chính là BPTNMT và được sử dụng kháng sinh để điều trị đợt cấp hoặc một trong số đối tượng tham gia nghiên cứu có bệnh nhân mắc đợt cấp BPTNMT và có nội dung đánh giá riêng cho nhóm bệnh nhân này.

- + Nghiên cứu có nội dung đề cập đến đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng, vi sinh, bệnh mắc kèm, tiền sử, liệu pháp điều trị của bệnh nhân và các yếu tố nguy cơ liên quan đến chỉ định kháng sinh điều trị đợt cấp BPTNMT.

- + Lấy được bản đầy đủ (fulltext).

- + Ngôn ngữ: Tiếng Anh.

- Tiêu chuẩn loại trừ:

- + Các nghiên cứu về sử dụng kháng sinh trước nhập viện.

- + Các nghiên cứu về sử dụng kháng sinh dự phòng đợt cấp.

- + Không phải tài liệu cấp 1.

- + Các báo cáo ca đơn lẻ/chuỗi.

- + Nghiên cứu *in vitro*, nghiên cứu trên động vật.

- + Nghiên cứu trùng lặp, protocol của các bài đã chọn.

2.2.1.2. Phương pháp nghiên cứu

❖ Với các hướng dẫn điều trị

- Tra cứu hệ thống trong cơ sở dữ liệu Pubmed được xác định qua hai chiến lược tìm kiếm: dựa theo hệ thống MeSH (Medical Subject Headings) và dựa trên từ ngữ trong bài (textword). Các từ khóa tìm kiếm chính là “COPD” và “guideline”. Các subject headings và textwords của mỗi từ khóa trên được nối với nhau bằng toán tử “OR”. Sau đó, nối các cụm chứa “OR” của các từ khóa chính bằng toán tử “AND”. Cuối cùng, sử dụng bộ lọc để lựa chọn các kết quả là “guideline” và giới hạn thời gian công bố từ năm 2000 đến 11/2019.

- Tra cứu trong cơ sở dữ liệu Google scholar: chọn công cụ tìm kiếm nâng cao và tìm kiếm tiêu đề có các từ “COPD” hoặc “Chronic Obstructive Pulmonary

Disease” và “guideline” hoặc “guidance” hoặc “recommendations”, loại bỏ các tiêu đề có các từ “trial”, “study”, “adherence”, “systematic review”, giới hạn thời gian phát hành các hướng dẫn từ năm 2000 đến năm 2019 và ngôn ngữ tìm kiếm bằng tiếng Anh.

❖ **Với các nghiên cứu**

- Chiến lược tìm kiếm

Nhóm nghiên cứu sử dụng bộ câu hỏi PICO để xác định các từ khóa của câu lệnh tìm kiếm:

- P (population/bệnh nhân): AECOPD
- I (intervention/phác đồ điều trị): Antibiotic
- C (comparison/phác đồ đối chứng): Không có
- O (outcome/ kết quả đầu ra): Stratification, characteristic, risk factor.

Từ các từ khóa tìm được, câu lệnh được xác định thông qua hai chiến lược tìm kiếm dựa theo hệ thống MeSH (Medical Subject Headings) và tìm kiếm dựa trên từ ngữ trong bài (textword). Việc kết hợp hai phương pháp trên làm tăng độ nhạy và độ chính xác cho kết quả tìm kiếm cuối cùng [122].

Xác định các từ khóa cho câu hỏi nghiên cứu trên: AECOPD, COPD, Chronic Bronchitis, Exacerbation, Antibiotic, Stratification, Characteristic, Risk factor. Với mỗi từ khóa trên, tiếp tục tìm các subject headings và textwords (từ đồng nghĩa) được trình bày trong **Phụ lục 2**.

Nối các subject headings và textword của mỗi từ khóa bằng toán tử “OR”.

+ Cú pháp (1) cho P (population/bệnh nhân): AECOPD được xây dựng như sau: Nối cụm subject headings và textword của các từ khóa COPD, Chronic Bronchitis với nhau bằng toán tử “OR” sau đó nối với cụm của từ khóa Exacerbation bằng toán tử “AND”. Cuối cùng, tất cả cụm trên được nối với cụm subject headings và textword của từ khóa AECOPD bằng toán tử “OR”.

+ Cú pháp (2) cho I (intervention/can thiệp): Antibiotic là cụm subject headings và textword của từ khóa Antibiotic được nối với nhau bằng toán tử “OR”

+ Cú pháp (3) cho O (Outcome/dữ liệu đầu ra): Stratification, Characteristic, Risk factor được xây dựng như sau: Nối tất cả cụm subject headings và textword của

3 từ khóa trên với nhau bằng toán tử “OR”.

Cuối cùng, nối 3 cú pháp (1), (2) và (3) với nhau bằng toán tử “AND” thu được câu lệnh để đưa vào ô tìm kiếm trong cơ sở dữ liệu Pubmed.

- Quy trình lựa chọn nghiên cứu

Quá trình lựa chọn nghiên cứu được thực hiện bởi hai thành viên trong nhóm nghiên cứu. Mỗi thành viên sẽ làm việc một cách độc lập để lựa chọn các nghiên cứu, việc đánh giá được dựa trên các tiêu chuẩn lựa chọn và tiêu chuẩn loại trừ đã được thống nhất từ trước. Sau quá trình đọc tiêu đề và tóm tắt kết thúc, hai thành viên của nhóm nghiên cứu sẽ thống nhất chọn lựa các tóm tắt nghiên cứu để tiếp tục đọc bản đầy đủ (dựa trên khả năng cho phép của nguồn thông tin mà nhóm có thể tham khảo). Với các lựa chọn không thống nhất, ý kiến của một thành viên thứ ba sẽ được tham khảo để đưa ra quyết định.

- Chiết xuất dữ liệu

Một mẫu chiết xuất dữ liệu được xây dựng để ghi nhận tối đa thông tin phù hợp với các chỉ tiêu nghiên cứu. Mẫu thu dữ liệu được trình bày ở **Phụ lục 3**. Mẫu này sẽ được trao đổi và thống nhất giữa các thành viên trong nhóm nghiên cứu. Nội dung được ghi nhận bao gồm: thông tin về nghiên cứu, thông tin về bệnh nhân, thông tin về kháng sinh điều trị đợt cấp BPTNMT.

+ Thông tin về nghiên cứu gồm có: tên tác giả chính, tên tạp chí, trang, năm xuất bản, địa điểm nghiên cứu, cỡ mẫu, loại hình nghiên cứu, thời gian tiến hành nghiên cứu, đặc điểm đối tượng tham gia nghiên cứu (tuổi, giới tính, hút thuốc, FEV1 dự đoán), thời gian theo dõi, can thiệp của nghiên cứu (đối với nghiên cứu can thiệp).

+ Thông tin về bệnh nhân gồm có: đặc điểm bệnh nhân (lâm sàng, cận lâm sàng, vi sinh, tuổi, bệnh mắc kèm, tiền sử, thuốc dùng kèm/can thiệp) cần chỉ định kháng sinh trong các nghiên cứu; các yếu tố nguy cơ giúp phân tầng bệnh nhân (đặc điểm bệnh nhân có nguy cơ gặp đợt cấp phức tạp, yếu tố nguy cơ dự đoán nhiễm *P.aeruginosa*).

+ Thông tin về kháng sinh gồm có: tên hoạt chất/nhóm dược lý, cách dùng (liều dùng, đường dùng, thời gian dùng), hiệu quả lâm sàng/vi sinh của kháng sinh.

❖ Địa điểm nghiên cứu: Nghiên cứu được thực hiện tại trung tâm Quốc gia về

Thông tin thuốc và Theo dõi phản ứng có hại của thuốc.

- ❖ Thời gian nghiên cứu: Thời điểm tìm kiếm trên cơ sở dữ liệu vào tháng 11/2019.

2.2.1.3. Nội dung và chỉ tiêu nghiên cứu

❖ Với các hướng dẫn điều trị

- Phân tầng bệnh nhân sử dụng kháng sinh.
- Loại kháng sinh khuyến cáo sử dụng.
- Liều dùng của kháng sinh.
- Khuyến cáo thay đổi kháng sinh theo diễn biến bệnh.
- Tổng thời gian điều trị kháng sinh.
- Đánh giá đáp ứng của bệnh nhân sau sử dụng kháng sinh.

❖ Với các nghiên cứu

➤ Đặc điểm bệnh nhân cần chỉ định kháng sinh trong đợt cấp BPTNMT:

- Lâm sàng: triệu chứng (tình trạng đờm, ho, khó thở, sốt), mức độ nặng (phân loại theo Anthonisen).
- Cận lâm sàng: Chức năng hô hấp, nồng độ procalcitonin, CRP huyết thanh, kết quả chụp X-quang ngực, nồng độ bạch cầu trung tính, bạch cầu ái toan, nồng độ NO trong hơi thở, nồng độ H₂S trong máu, điểm BAP-65
- Vi sinh: các vi khuẩn, vi khuẩn kháng thuốc thường gặp trong đợt cấp
- Đặc điểm khác:
 - Độ tuổi
 - Tiền sử: đợt cấp, sử dụng thuốc, hút thuốc, can thiệp
 - Bệnh mắc kèm
 - Liệu pháp điều trị khác ngoài kháng sinh:
 - + Can thiệp: liệu pháp oxy, đặt nội khí quản, thở máy
 - + Thuốc dùng đồng thời
- Các yếu tố nguy cơ giúp phân tầng bệnh nhân:
 - Đặc điểm của bệnh nhân có nguy cơ gặp đợt cấp phức tạp
 - Yếu tố nguy cơ dự đoán nhiễm *P.aeruginosa*

■ **Đặc điểm kháng sinh lựa chọn cho từng nhóm đối tượng bệnh nhân:**

- Phân nhóm dược lý, hoạt chất
- Cách dùng (đường dùng, liều lượng, thời gian sử dụng)
- Hiệu quả lâm sàng, hiệu quả vi sinh của phác đồ kháng sinh được chỉ định

2.2.2. Khảo sát nồng độ ức chế tối thiểu của các chủng *P.aeruginosa* phân lập được trong đợt cấp BPTNMT tại trung tâm Hô hấp với 2 kháng sinh có độ nhạy cảm thấp nhất

Nhóm nghiên cứu lựa chọn 02 kháng sinh được sử dụng nhiều nhất và có độ nhạy cảm thấp nhất để khảo sát nồng độ ức chế tối thiểu (MIC) của các chủng *P.aeruginosa* phân lập được trong đợt cấp BPTNMT tại trung tâm Hô hấp.

2.2.2.1. Đối tượng nghiên cứu

Bệnh phẩm đờm của bệnh nhân nhập viện do đợt cấp BPTNMT và điều trị tại trung tâm Hô Hấp Bệnh viện Bạch Mai từ 3/2018-12/2019.

- Tiêu chuẩn lựa chọn: Bệnh phẩm đờm của bệnh nhân nhập viện do đợt cấp BPTNMT

- Tiêu chuẩn loại trừ: Bệnh phẩm đờm không nuôi cấy ra *P.aeruginosa*.

2.2.2.2. Phương pháp nghiên cứu

❖ Hồi cứu kết hợp tiến cứu mô tả

❖ Phương pháp tiến hành:

Với hồi cứu:

- Bệnh phẩm đờm của bệnh nhân mắc đợt cấp BPTNMT tại trung tâm Hô hấp Bệnh viện Bạch Mai có kết quả nuôi cấy được *P.aeruginosa* được lưu trữ tại khoa Vi sinh Bệnh viện Bạch mai được rửa đông để xác định nồng độ ức chế tối thiểu (minimum inhibitor concentration – MIC).

Với tiến cứu:

- Lấy bệnh phẩm đờm của bệnh nhân đợt cấp BPTNMT ngay sau nhập viện 1 giờ.

+ Phương pháp lấy bệnh phẩm: Vỗ rung, khạc sâu, có thể dùng liệu pháp kích thích khạc đờm.

+ Tiêu chuẩn chất lượng đờm: Lượng đờm $\geq 2\text{ml}$, không có chất nhày và mủ.

- + Phương pháp bảo quản: Đặt trong hộp sạch vô trùng, gửi khoa Vi sinh.
- Bệnh phẩm được gửi đến khoa Vi sinh bệnh viện Bạch Mai để nuôi cấy định danh vi khuẩn [23]. Khoa Vi sinh, Bệnh viện Bạch Mai đạt tiêu chuẩn Chứng chỉ chất lượng Phòng xét nghiệm đạt ISO 15189.
- Xác định mức độ nhạy cảm và MIC của kháng sinh với chủng vi khuẩn gây bệnh bằng phương pháp Etest. Mô tả chi tiết phương pháp trong phụ lục 18.

2.2.2.3. Nội dung và chỉ tiêu nghiên cứu

Giá trị MIC (mcg/ml) của *P.aeruginosa* với ceftazidim, imipenem được phân loại theo các giá trị của phương pháp Etest và mức độ nhạy cảm, trung gian và kháng theo tiêu chuẩn CLSI (*The Clinical and Laboratory Standards Institute*) [67].

2.2.3. Khảo sát dược động học và khả năng đạt PK/PD mục tiêu của 2 kháng sinh có mức độ nhạy cảm với *P.aeruginosa* thấp nhất trên bệnh nhân đợt cấp BPTNMT

2.2.3.1. Đối tượng nghiên cứu:

Bệnh nhân nhập viện do đợt cấp BPTNMT và điều trị tại trung tâm Hô hấp bệnh viện Bạch Mai từ 08/8/2018 đến 31/3/2019.

- Tiêu chuẩn lựa chọn: Bệnh nhân được chỉ định ceftazidim hoặc imipenem để điều trị đợt cấp BPTNMT.
- Tiêu chuẩn loại trừ: Bệnh nhân không đồng ý tham gia nghiên cứu, bệnh nhân mắc kèm nhiễm khuẩn bệnh viện.

2.2.3.2. Phương pháp nghiên cứu:

❖ *Tiến cứu mô tả*

❖ *Phương pháp tiến hành:*

Thu thập thông tin của bệnh nhân trong quá trình điều trị

Thông tin bệnh nhân từ ngày nhập viện và trong quá trình điều trị được ghi nhận theo Phiếu thu thập thông tin (Phụ lục 1).

Lấy mẫu:

- Lấy máu tĩnh mạch của bệnh nhân được chỉ định sử dụng kháng sinh ceftazidim hoặc imipenem theo chế độ liều bác sĩ chỉ định để định lượng nồng độ thuốc trong máu tại các thời điểm thuốc đạt nồng độ ổn định trong máu và nồng độ đáy như sau:

+ Lần 1: T_1 (0,5 giờ sau khi kết thúc truyền liều thứ 3 hoặc thứ 4 kháng sinh ceftazidim hoặc imipenem với truyền tĩnh mạch ngắt quãng, và sau 4-5 $t_{1/2}$ với truyền tĩnh mạch kéo dài).

+ Lần 2: T_2 (1 giờ trước khi truyền liều kế tiếp với khoảng cách liều là 6 giờ, hoặc 2 giờ trước liều kế tiếp nếu khoảng cách liều là 8 giờ).

- Phương pháp xử lý mẫu tại chỗ:

+ Mẫu máu (khoảng 2 ml) lấy vào ống đựng máu xét nghiệm chống đông heparin

+ Ly tâm 1800g (3000 r.p.m), 4-5°C, tách lấy khoảng 1ml huyết tương trong

+ Với imipenem: Thêm ngay 1 thể tích tương ứng dung dịch MOPS (3-(N-morpholino) propanesulfonic acid) 0,5M, pH 6,8. Trộn đều huyết tương với MOPS.

+ Bảo quản ở tủ âm sâu dưới -40°C

+ Vận chuyển mẫu: Để mẫu vào thùng giữ nhiệt, vận chuyển lên cơ quan phân tích, bảo quản bằng tủ âm sâu, định lượng trong vòng 7 ngày.

- Phương pháp định lượng: Mẫu huyết tương được động học được định lượng theo phương pháp sắc ký lỏng hiệu năng cao (HPLC). Phương pháp được xây dựng và chuẩn hóa bởi bộ môn Hóa phân tích và Độc chất, Đại học Dược Hà Nội [29].

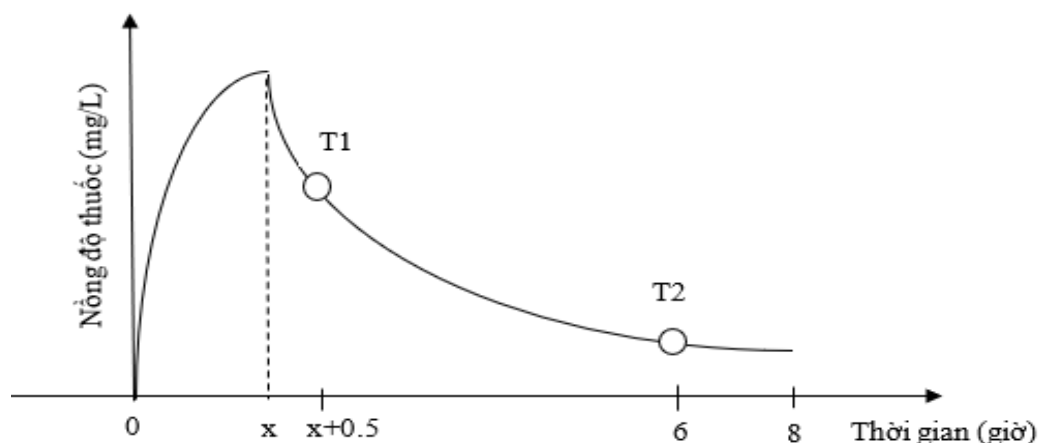
+ Tóm tắt phương pháp định lượng imipenem: Mẫu huyết tương thêm chất chuẩn nội meropenem, tủa protein bằng acetonitril, ly tâm và hút dịch trong, hoặc hơi dung môi dưới dòng khí nitơ. Hoà tan cân bằng dung dịch MOPS. Tách imipenem và chuẩn nội được thực hiện trên cột sắc ký C8 (Eclipse, XDB-C8) với pha động bao gồm đệm phosphats 0,1 M (pH 7,4) và dung dịch methanol 40% trong nước, chạy theo chương trình gradient. Các pic được phát hiện với detector UV-VIS ở bước sóng 298 nm [3].

Đặc điểm của phương pháp định lượng: Phương pháp có khoảng tuyến tính rộng 0,5-80,0 µg/ml, giới hạn định lượng dưới là 0,5 µg/ml, giới hạn định lượng 0,25 µg/ml, giới hạn phát hiện 0,083 µg/ml. Phương pháp có độ đúng, độ chính xác, độ lặp lại đạt yêu cầu định lượng nồng độ imipenem trong huyết tương [3].

+ Tóm tắt phương pháp định lượng ceftazidim: Mẫu huyết tương được thêm chất chuẩn nội cefadroxil, tủa protein bằng acetonitril, lắc xoáy, ly tâm. Hút lấy lớp nước phía trên đem tiêm sắc ký. Tách ceftazidim và chuẩn nội bằng cột C18 với pha động bao gồm acetonitril và dung dịch đệm phosphat 50 mmol pH 3.4, chạy theo chương

trình gradient. Các pic được phát hiện với detector UV-VIS ở bước sóng 260 nm [4].

Đặc điểm của phương pháp định lượng: Phương pháp có khoảng tuyến tính rộng 2,0-100,0 $\mu\text{g/ml}$, giới hạn định lượng dưới là 2,0 $\mu\text{g/ml}$. Phương pháp có độ đúng, độ chính xác, độ lặp lại đạt yêu cầu định lượng nồng độ ceftazidim trong huyết tương [4].



x : thời điểm kết thúc truyền.

$T1, T2$: thời điểm lấy mẫu lần 1 (0,5 giờ sau khi kết thúc truyền liều thứ 3 hoặc thứ 4 với truyền tĩnh mạch ngắt quãng) và lần 2 (1 giờ trước khi truyền liều kế tiếp với khoảng cách liều là 6 giờ, hoặc 2 giờ trước liều kế tiếp nếu khoảng cách liều là 8 giờ).

Hình 2.2. Sơ đồ thiết kế lấy mẫu nghiên cứu dược động học

2.2.3.3. Nội dung và chỉ tiêu nghiên cứu

❖ **Phân tích dược động học quần thể của ceftazidim và imipenem trên bệnh nhân đợt cấp BPTNMT tại trung tâm Hô hấp, Bệnh viện Bạch Mai.**

- *Đặc điểm chung của bệnh nhân trong mẫu nghiên cứu:*

- Tuổi, giới, cân nặng thực (TBW), cân nặng trừ mỡ (FFM).
- Điểm Anthonisen (đánh giá mức độ nặng của bệnh ngày đầu nhập khoa).
- Thở máy, sử dụng thuốc lợi tiểu.
- Nồng độ creatinin huyết thanh gần ngày lấy mẫu nhất, độ thanh thải theo công

thức Cockcroft-Gault và công thức MDRD [226].

- *Phân tích dược động học quần thể của ceftazidim và imipenem ở bệnh nhân đợt cấp BPTNMT:*

- Đặc điểm về mẫu dược động học và nồng độ mẫu trong huyết tương.

- Xây dựng mô hình dược động học quần thể phù hợp với dữ liệu dược động học thu được trong nghiên cứu.
- Xác định các yếu tố ảnh hưởng đến các thông số dược động học quần thể thu được từ mô hình.
- Thẩm định mô hình dược động học quần thể cuối cùng.

❖ **Mô phỏng PK/PD của ceftazidim và imipenem trên bệnh nhân đợt cấp BPTNMT tại trung tâm Hô hấp, Bệnh viện Bạch Mai**

Chế độ liều ceftazidim bao gồm: 3g mỗi 8 giờ, 2g mỗi 8 giờ, 2g mỗi 12 giờ, 1g mỗi 8 giờ, 1g mỗi 12 giờ [78], [225]. Các chế độ liều được mô phỏng với thời gian truyền là 30 phút, chế độ liều 2g mỗi 8 giờ và 1g mỗi 8 giờ được mô phỏng với thời gian truyền lần lượt là 30 phút, 3 giờ và truyền liên tục [133]. Căn cứ mô hình dược động học quần thể đã xây dựng, tiến hành mô phỏng bằng phương pháp Monte Carlo với 1000 bệnh nhân, dùng các chế độ liều khác nhau và tính toán khả năng đạt % $fT > MIC$ (60% $fT > MIC$ và 100% $fT > MIC$) đối với một số MIC giả định tương ứng (0,125; 0,25; 0,5; 1; 2; 4; 6; 8; 16; 32). Ngưỡng PTA (khả năng đạt đích) đạt 90% được coi là tối ưu [58], [133].

Chế độ liều imipenem được mô phỏng bao gồm: 500 mg mỗi 6 giờ, 500 mg mỗi 8 giờ, 1000 mg mỗi 6 giờ, 1000 mg mỗi 8 giờ hoặc 500 mg mỗi 3 giờ (đều được truyền trong 30 phút); 500mg mỗi 6 giờ truyền trong 30 phút, 1 giờ, 2 giờ hoặc 3 giờ; 500mg mỗi 3 giờ truyền trong 3 giờ (truyền liên tục) [78]. Khả năng đạt % $fT > MIC$ được mô phỏng với 2 mức đích 40% $fT > MIC$ và 100% $fT > MIC$ đối với một số MIC giả định tương ứng (0,125; 0,25; 0,5; 1; 2; 4; 6; 8; 16; 32) trên các nhóm bệnh nhân có chức năng thận khác nhau ($CL_{cr} < 60$ mL/phút, $CL_{cr} 60- < 90$ mL/phút, $CL_{cr} \geq 90$ /phút. Ngưỡng PTA (khả năng đạt đích) đạt 90% được coi là tối ưu [133].

Sau khi khảo sát thực trạng sử dụng kháng sinh trong đợt cấp BPTNMT tại trung tâm Hô hấp, phân tích tổng quan hệ thống các tài liệu tham khảo, khảo sát các thông số dược động học và dược lực học, xây dựng mô hình dược động học quần thể của kháng sinh imipenem và ceftazidim với *P.aeruginosa* phân lập được từ bệnh phẩm đờm của bệnh nhân mắc đợt cấp BPTNMT tại trung tâm Hô hấp, chúng tôi đề xuất

lưu đồ điều trị kháng sinh cho đợt cấp BPTNMT. Dược sỹ tư vấn thực hiện lưu đồ nghiên cứu với nhóm bệnh nhân đợt cấp BPTNMT có yếu tố nguy cơ nhiễm *P.aeruginosa* tại trung tâm Hô hấp, Bệnh viện Bạch Mai và đánh giá hiệu quả trên lâm sàng.

2.3. Mục tiêu 3: Đánh giá khả năng áp dụng lưu đồ điều trị kháng sinh trên bệnh nhân mắc đợt cấp bệnh phổi tắc nghẽn mạn tính có yếu tố nguy cơ nhiễm *P.aeruginosa*

2.3.1. Đối tượng nghiên cứu của mục tiêu 3

- Bệnh nhân đã được chẩn đoán xác định BPTNMT có triệu chứng đợt cấp theo tiêu chuẩn Anthonisen 1987 trong 6 tháng từ 30/10/2020 đến 30/4/2021.

- Tiêu chuẩn lựa chọn: Bệnh nhân đợt cấp BPTNMT có nghi ngờ nhiễm *P.aeruginosa*, điều trị nội trú tại trung tâm Hô hấp bệnh viện Bạch Mai.

Tiêu chuẩn loại trừ: Là đợt cấp BPTNMT do các nguyên nhân khác đã được xác định ngay trong ngày đầu nhập viện: tràn khí màng phổi, suy tim sung huyết, tiếp xúc với các hạt hoặc khí độc hại gây kích ứng đường hô hấp, thay đổi thời tiết, thiếu tuân thủ điều trị, do dùng một số thuốc (như chẹn beta giao cảm, an thần...) hoặc căn nguyên vi sinh khác (*Klebsiella pneumoniae*, *Hemophilus influenzae*...).

2.3.2. Phương pháp nghiên cứu của mục tiêu 3

2.3.2.1. Thiết kế nghiên cứu

- Thiết kế nghiên cứu: Nghiên cứu thuần tập tiến cứu, theo dõi trực tiếp bệnh nhân có sự tham gia của dược sỹ lâm sàng.

- Phương pháp chọn mẫu: Chọn mẫu thuận tiện.

2.3.2.2. Nội dung và chỉ tiêu nghiên cứu:

Dược sỹ tư vấn áp dụng lưu đồ sử dụng kháng sinh để điều trị bệnh nhân mắc đợt cấp BPTNMT, sau đó đi buồng cùng bác sỹ điều trị và ghi nhận kết quả theo 2 nhóm: bệnh nhân được áp dụng lưu đồ và bệnh nhân không được áp dụng lưu đồ dược sỹ đã tư vấn. Nội dung nghiên cứu được trình bày trong bảng:

Bảng 2.2. Nội dung nghiên cứu hiệu quả điều trị

	Nội dung	Chỉ tiêu nghiên cứu
Tiền sử	- Hút thuốc lá, thuốc lào	- Không hút, đã ngừng, đang hút (số bao /năm)
	- Tiền sử BPTNMT: + Số năm (thời gian) được chẩn đoán + Đợt cấp đã mắc/12 tháng qua.	+ Số đợt cấp/ 12 tháng (được tính đến thời điểm nhập viện)
	- Tiền sử bệnh	- Lao, tăng huyết áp, đái tháo đường, suy tim, giãn phế quản, ung thư, suy gan/thận...
	- Tiền sử dùng thuốc: corticoid toàn thân, giãn phế quản, kháng sinh trong vòng 90 ngày trước khi nhập viện,...	
Cận lâm sàng	- Cây đờm	- Bệnh phẩm đờm được nuôi cấy định danh và làm kháng sinh đồ được thực hiện tại khoa Vi sinh bệnh viện Bạch Mai - Kết quả xét nghiệm vi sinh: Kết quả dương tính có vi khuẩn được định danh và kết quả kháng sinh đồ của vi khuẩn được phân thành nhạy, trung gian, kháng theo từng vi khuẩn và từng kháng sinh.
	- Công thức máu	- Xét nghiệm công thức máu được tiến hành tại khoa Huyết học, bệnh viện Bạch Mai. Kết quả được phân loại: + Theo bạch cầu: Bình thường: Số lượng bạch cầu 4-10 G/l. Tăng bạch cầu: > 10 G/l + Theo bạch cầu trung tính: xếp theo mức > 75% và < 75% + Theo bạch cầu ưa eosin: theo các mức 0-2% và > 2 %
	- Sinh hóa máu (ure, creatinin, ASAT/ALAT, điện giải, CRP/PCT,...)	- Các xét nghiệm sinh hoá máu được thực hiện tại khoa Hoá sinh, bệnh viện Bạch Mai + Kết quả định lượng creatinin huyết thanh được dùng để tính mức lọc cầu thận. + CRP phân loại thành các nhóm < 0,5 mg/L; và ≥ 0,5 mg/L [45].

	Nội dung	Chỉ tiêu nghiên cứu
Lâm sàng	- Triệu chứng cơ năng: + Ho khạc đờm + Số lượng đờm + Màu sắc đờm + Khó thở - Triệu chứng toàn thân: + Nhiệt độ cơ thể	+ Mức độ ho tính theo thang điểm: Không ho: 0 điểm; ít (chỉ ho vào buổi sáng) 1 điểm; trung bình (ho ngày đêm nhưng không ảnh hưởng đến giấc ngủ): 2 điểm; nặng (ho ảnh hưởng đến giấc ngủ): 3 điểm [105] + Số lượng đờm được thu thập vào buổi sáng trong 1 giờ sau khi người bệnh thức dậy và được phân loại theo điểm: không có: 0 điểm; ít (tối đa đến 1 thìa cà phê): 1 điểm; trung bình (1 -2 thìa cà phê); nặng (> 2 thìa cà phê): 3 điểm [105] + Màu sắc đờm được phân loại theo điểm: đờm nhày (trắng đến xám): 0 điểm; đờm mủ (màu vàng): 1 điểm; đờm mủ (màu xanh): 2 điểm; đờm mủ (màu nâu): 3 điểm [105] - Đánh giá mức độ khó thở: + Không khó thở: 0 điểm + Xuất hiện khó thở khi đi nhanh hoặc leo dốc: 1 điểm + Đi chậm hơn do khó thở hoặc phải dừng lại để thở khi đi cạnh người cùng tuổi: 2 điểm + Phải dừng lại để thở sau khi đi 150m: 3 điểm [105] + Nhiệt độ cơ thể được phân loại và tính theo thang điểm: $\leq 37^{\circ}\text{C}$: 0 điểm; $37 - 37,5^{\circ}\text{C}$: 1 điểm; $37,6 - 38^{\circ}\text{C}$: 2 điểm; $> 38^{\circ}\text{C}$: 3 điểm [105]
Phân tầng bệnh nhân	- Phân loại mức độ nặng của đợt cấp theo tiêu chí Anthonisen [42]	- Phân loại theo tiêu chí Anthonisen: + Nhóm 1 (Nặng): có cả 3 triệu chứng chính (khó thở tăng, số lượng đờm tăng và đờm chuyển thành đờm mủ) + Nhóm 2 (Trung bình): có 2 trong số 3 triệu chứng chính. + Nhóm 3 (Nhẹ): có 1 trong 3 triệu chứng trên kết hợp với ít nhất một trong năm triệu chứng sau: Nhiễm trùng hô hấp trong 5 ngày trước đó, sốt không liên quan đến nguyên nhân

	Nội dung	Chỉ tiêu nghiên cứu
		khác, thở rít, tăng ho, tăng tần số thở hoặc nhịp tim > 20% so với lúc bệnh nhân ổn định.
	Đánh giá yếu tố nguy cơ nhiễm <i>P.aeruginosa</i> [24]	- Các yếu tố nguy cơ nhiễm <i>P.aeruginosa</i> bao gồm: + Có bằng chứng BPTNMT nặng, FEV₁ ban đầu < 50%. + Đã phân lập được <i>Pseudomonas aeruginosa</i> trong đờm từ lần khám, điều trị trước. + Có giãn phế quản kèm theo. + Dùng kháng sinh trong vòng 3 tháng trước. + Nhập viện thường xuyên trong 1 năm trước. + Có dùng thường xuyên corticoid toàn thân.

- Thời gian điều trị được tính từ ngày bệnh nhân nhập trung tâm Hô hấp đến ngày ra viện.

- Thời gian sử dụng kháng sinh được tính từ ngày bắt đầu dùng kháng sinh đến ngày ngừng hoàn toàn kháng sinh.

❖ **Tiêu chí đánh giá kết quả điều trị**

- **Tiêu chí chính:**

Cải thiện về lâm sàng (giảm các triệu chứng và dấu hiệu của đợt cấp) so với ngày đầu nhập viện và không cần dùng kháng sinh tiếp; thất bại về lâm sàng (ít nhất một triệu chứng của ngày đầu nhập viện nặng lên) hoặc không thay đổi hoặc cần sử dụng thêm/thay đổi kháng sinh sau 2 ngày nhập viện [51], [105].

- **Tiêu chí phụ:**

+ Bệnh nhân cải thiện lâm sàng sớm (sau ≤ 4 ngày nhập viện).

+ Bệnh nhân cải thiện lâm sàng muộn (sau ≥ 8 ngày nhập viện) [105].

2.4. Một số tiêu chí đánh giá, quy ước trong nghiên cứu

2.4.1. Tiêu chuẩn chẩn đoán xác định BPTNMT

+ Tuổi > 40.

+ Tiền sử tiếp xúc với các yếu tố nguy cơ: Khói thuốc lá, khói bếp, hóa chất, bụi nghề nghiệp.

+ Khó thở: Tiến triển nặng dần theo thời gian và khó thở liên tục. Bệnh nhân

phải gắng sức để thở, thở nặng, cảm giác thiếu không khí hoặc thở hổn hển. Khó thở tăng lên khi gắng sức hoặc nhiễm trùng đường hô hấp.

- + Ho, khạc đờm 3 tháng trong 1 năm và liên tiếp trong 2 năm trở lên.

- + Khám lâm sàng: Rì rào phế nang giảm là dấu hiệu thường gặp nhất, các dấu hiệu khác có thể bao gồm: Lồng ngực hình thùng, gõ vang trống, ran rít, ran ngáy, ran ẩm, ran nổ. Giai đoạn muộn có thể thấy các dấu hiệu của suy tim phải (gan to, tĩnh mạch cổ nổi, phù 2 chân).

- + Đo chức năng thông khí: Rối loạn thông khí tắc nghẽn không hồi phục hoàn toàn sau test hồi phục phế quản: Chỉ số Gaensler (FEV_1/FVC) < 70%, FEV_1 sau test hồi phục phế quản tăng < 12% và/hoặc < 200ml [24].

2.4.2. Tiêu chuẩn chẩn đoán đợt cấp BPTNMT

Bệnh nhân đã được chẩn đoán BPTNMT và có triệu chứng đợt cấp theo tiêu chuẩn Anthonisen (1987) [42]:

- + Khó thở tăng.

- + Khạc đờm tăng.

- + Thay đổi màu sắc của đờm, đờm chuyển thành đờm mủ.

2.4.3. Yếu tố nguy cơ nhiễm *P.aeruginosa*

- + Có bằng chứng BPTNMT nặng, FEV_1 ban đầu < 50%

- + Phân lập được *P.aeruginosa* trước đó

- + Nhập viện do đợt cấp trong năm trước

- + Có giãn phế quản kèm theo

- + Sử dụng KS trong vòng 3 tháng trước đó

- + Sử dụng corticoid toàn thân trước đó [24].

2.4.4. Đánh giá chức năng thận:

Chức năng thận của bệnh nhân được đánh giá dựa vào mức lọc cầu thận tính theo công thức Cockcroft Gault.

Độ thanh thải Creatinin = $((140 - \text{tuổi}) \times \text{cân nặng (kg)}) / \text{creatinin (mg/dL)} \times 72$.

Từ đó, phân loại chức năng thận của bệnh nhân dựa trên hướng dẫn của Hội Thận học Quốc tế (Kidney Disease Improving Global Outcomes – KDIGO) (2012) (bảng 2.2) [129].

Bảng 2.3. Phân loại mức lọc cầu thận ước tính theo KDIGO 2012

Nhóm	Phân loại	eGFR (ml/phút/1,73m ²)
G1	Bình thường hoặc cao	≥ 90
G2	Suy giảm nhẹ	60-89
G3a	Suy giảm nhẹ tới trung bình	45-59
G3b	Suy giảm trung bình tới nặng	30-44
G4	Suy giảm nặng	15-30
G5	Suy thận	< 15

2.4.5. Phác đồ kháng sinh

- **Thay đổi phác đồ kháng sinh:** Bệnh nhân được coi là có thay đổi phác đồ kháng sinh khi có sự thêm và/hoặc bớt một hay nhiều hoạt chất vào phác đồ kháng sinh bệnh nhân đang sử dụng vì bất kỳ lý do nào.

- **Phác đồ ban đầu và phác đồ thay thế:** Phác đồ ban đầu là phác đồ điều trị đầu tiên của bệnh nhân sau khi có chẩn đoán đợt cấp BPTNMT. Phác đồ thay thế là các phác đồ bệnh nhân được sử dụng sau khi có sự thay đổi phác đồ.

- **Phân loại các phác đồ kháng sinh:** Dựa trên căn nguyên vi khuẩn thường gặp trên bệnh nhân đợt cấp BPTNMT được ghi nhận trong nhiều nghiên cứu, chúng tôi phân loại phác đồ kháng sinh sử dụng trên bệnh nhân vào một hoặc nhiều loại phác đồ như sau:

+ **Phác đồ kháng sinh hướng đến vi khuẩn cộng đồng:** Là phác đồ chứa ít nhất một kháng sinh có phổ tác dụng trên vi khuẩn cộng đồng (*S.pneumoniae*, *H.influenzae*, *M.catarrhalis* và vi khuẩn không điển hình), bao gồm kháng sinh nhóm penicillin phối hợp với chất ức chế β -lactamase, kháng sinh cephalosporin (trừ cephalosporin có phổ tác dụng trên *P.aeruginosa*: ceftazidim và cefepim), kháng sinh macrolid, kháng sinh quinolon hô hấp không có phổ tác dụng trên *P.aeruginosa* (moxifloxacin).

+ **Phác đồ kháng sinh hướng đến *Pseudomonas aeruginosa*:** Là phác đồ chứa ít nhất một trong các kháng sinh có phổ tác dụng trên *P.aeruginosa*, bao gồm: Kháng sinh cephalosporin (ceftazidim, cefepim), carbapenem (imipenem, meropenem,

doripenem), piperacillin-tazobactam, quinolon (ciprofloxacin, levofloxacin), aminoglycosid (gentamycin, tobramycin, amikacin), colistin.

+ **Phác đồ có bổ sung thêm kháng sinh tác dụng trên tụ cầu vàng kháng methicillin (MRSA):** Là phác đồ có chứa kháng sinh glycopeptid (vancomycin, teicoplanin) hoặc linezolid.

- Phác đồ kháng sinh được đánh giá phù hợp với kháng sinh đồ khi kết quả kháng sinh đồ cho thấy vi khuẩn còn nhạy cảm với ít nhất một kháng sinh trong phác đồ.

- Tình trạng bệnh được đánh giá là có cải thiện khi trong bệnh án ghi nhận ít nhất một trong các triệu chứng sau cải thiện: Sốt, tăng thể tích đờm, tăng lượng đờm mũi, ho và khó thở [51].

2.5. Xử lý số liệu

Số liệu được xử lý bằng phương pháp thống kê y học, trên phần mềm Excel 2010 và SPSS 20.0. Các biến liên tục mô tả dưới dạng giá trị trung bình $\pm$ độ lệch chuẩn (trung bình $\pm$ SD) nếu có phân phối chuẩn, trung vị (tứ phân vị) với các biến có phân phối không chuẩn, giá trị lớn nhất, giá trị nhỏ nhất, tỷ lệ phần trăm. Các biến phân loại được trình bày giá trị tuyệt đối và tỷ lệ phần trăm. Các biến liên tục có phân phối chuẩn được so sánh bằng kiểm định thống kê t-test cho 2 mẫu độc lập. Các biến liên tục có phân phối không chuẩn được so sánh bằng kiểm định phi tham số Mann-Whitney U. Các biến định tính được so sánh tỷ lệ bằng kiểm định thống kê χ^2 cho 2 mẫu độc lập.

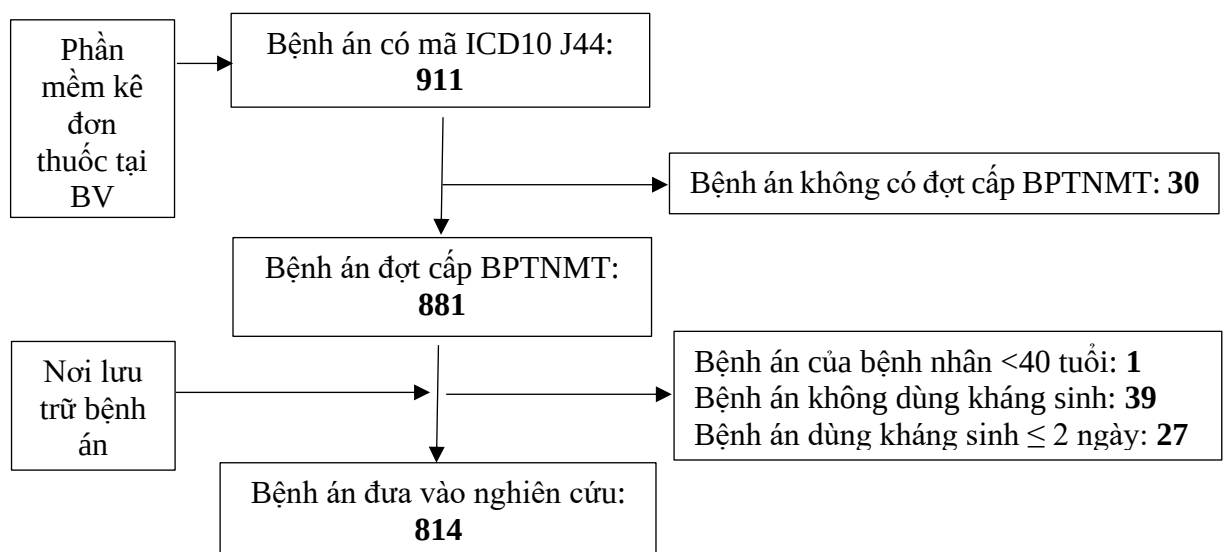
2.6. Đạo đức trong nghiên cứu

Nghiên cứu tuân thủ các quy định về đạo đức nghiên cứu khoa học, tiến hành nghiên cứu trên cơ sở phục vụ cho quá trình điều trị và nâng cao chất lượng điều trị. Các nội dung của nghiên cứu được phê duyệt bởi Hội đồng Khoa học và Đạo đức Bệnh viện Bạch Mai.

CHƯƠNG 3. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

3.1. Kết quả khảo sát thực trạng sử dụng kháng sinh trong điều trị đợt cấp bệnh phổi tắc nghẽn mạn tính tại trung tâm Hô hấp, bệnh viện Bạch Mai

Trong thời gian từ ngày 01/12/2017 đến ngày 30/11/2018, chúng tôi đã tra cứu và thu thập được 911 bệnh án có mã ICD10: J44, tương ứng với chẩn đoán BPTNMT. Trong đó có 814 bệnh án thỏa mãn các tiêu chuẩn lựa chọn và tiêu chuẩn loại trừ được đưa vào nghiên cứu. Quá trình lựa chọn và thu thập bệnh án nghiên cứu được trình bày trong hình 3.1.



Hình 3.1. Sơ đồ lựa chọn mẫu nghiên cứu của mục tiêu 1

3.1.2. Đặc điểm bệnh nhân trong mẫu nghiên cứu

3.1.2.1. Đặc điểm chung của bệnh nhân

Đặc điểm chung của bệnh nhân trong mẫu nghiên cứu được trình bày ở bảng 3.1.

Nhận xét: Bệnh nhân trong mẫu nghiên cứu có độ tuổi tương đối cao, với trung vị là 70 tuổi, dao động từ 40 đến 96 tuổi. Trong đó, bệnh nhân nam giới chiếm đa số (89,4%). BMI của bệnh nhân có dao động lớn, với trung vị 19,4 kg/m². Tỷ lệ bệnh nhân đã từng hút thuốc lá chiếm gần một nửa số bệnh nhân nghiên cứu (49,4%) nhưng trong số này, đa số đã ngừng hút (40,8%).

Bảng 3.1. Đặc điểm chung của mẫu nghiên cứu (n=814)

Chỉ tiêu	Kết quả (n = 814)
Đặc điểm chung của bệnh nhân	
Tuổi (năm) , trung vị (khoảng tứ phân vị)	70,0 (63,0-77,0)
Giới tính nam , n (%)	728 (89,4)
BMI (kg/m²)* , trung vị (khoảng tứ phân vị)	19,4 (17,3-21,6)
Thói quen hút thuốc , n (%)	
Không hút thuốc	190 (23,3)
Đã ngừng hút thuốc	332 (40,8)
Đang hút	70 (8,6)
Không rõ thông tin	222 (27,3)
GFR (ml/phút/1,73m²) , trung vị (khoảng tứ phân vị)	99,8 (82,6-120,7)
GFR ≥ 90, n (%)	514 (63,1)
60 ≤ GFR < 90, n (%)	231 (28,4)
45 ≤ GFR < 60, n (%)	30 (3,7)
30 ≤ GFR < 45, n (%)	17 (2,1)
15 ≤ GFR < 30, n (%)	4 (0,5)
GFR < 15, n (%)	2 (0,2)
Không đủ thông tin để tính GFR, n (%)	16 (2,0)
Bệnh mắc kèm , n (%)	
Không	163 (20,0)
Có	651 (80,0)
Tăng huyết áp	265 (32,6)
Suy tim	237 (29,1)
Đái tháo đường	126 (15,5)
Hen phế quản	47 (5,8)
Giãn phế quản	33 (4,1)
Suy thận mạn	22 (2,7)
Rung nhĩ	21 (2,6)
Xơ gan	18 (2,2)
Bệnh mắc kèm khác	306 (37,6)
Điểm Charlson , trung vị (khoảng tứ phân vị)	1,0 (0-2,0)

* Ghi chú: BMI được tính dựa trên 739 bệnh nhân có thông tin.

Tại thời điểm nhập viện, đa số bệnh nhân có chức năng thận bình thường hoặc chỉ giảm nhẹ, với 91,5% bệnh nhân có mức lọc cầu thận ≥ 60 ml/phút/1,73m². Bệnh nhân suy thận nặng (eGFR < 30 ml/phút/1,73m²) chiếm tỷ lệ nhỏ, với tỷ lệ 0,7%. Đa số bệnh nhân (80%) có bệnh mắc kèm, trong đó các bệnh mắc kèm thường gặp nhất là tăng huyết áp, suy tim và đái tháo đường, với tỷ lệ lần lượt là 32,6%, 29,1% và 15,5%. Điểm Charlson của bệnh nhân trong nghiên cứu tương đối thấp, với trung vị là 1,0 điểm.

3.1.2.2. Đặc điểm quản lý - điều trị và hiệu quả điều trị đợt cấp BPTNMT

Đặc điểm quản lý - điều trị BPTNMT và hiệu quả điều trị đợt cấp được trình bày trong bảng 3.2.

Bảng 3.2. Đặc điểm quản lý - điều trị BPTNMT của mẫu nghiên cứu (n=814)

Chỉ tiêu	Kết quả (n=814)
Đặc điểm quản lý - điều trị BPTNMT	
Mức độ nặng của đợt cấp BPTNMT, n (%)	
Mức độ nhẹ	208 (25,6)
Mức độ trung bình	349 (42,9)
Mức độ nặng	257 (31,6)
Số phác đồ kháng sinh để điều trị đợt cấp trên mỗi bệnh nhân, trung vị (khoảng tứ phân vị)	1,0 (1,0-2,0)
Thời gian sử dụng kháng sinh trong đợt cấp (ngày), trung vị (khoảng tứ phân vị)	9,0 (7,0-11,0)
Tiền sử sử dụng kháng sinh, n (%)	
Không rõ thông tin	421 (51,7)
Có thông tin	393 (48,3)
Không có tiền sử dùng kháng sinh	200 (24,5)
Có tiền sử dùng kháng sinh	193 (23,7)
<i>Penicilin</i>	25 (3,1)
<i>C1G</i>	1 (0,1)
<i>C2G</i>	11 (1,4)
<i>C3G</i>	81 (10,0)
<i>C4G</i>	12 (1,5)
<i>Carbapenem</i>	22 (2,7)
<i>Piperacilin/tazobactam</i>	3 (0,4)
<i>Quinolon</i>	101 (12,4)
<i>Aminosid</i>	14 (1,7)
<i>Macrolid</i>	9 (1,1)
<i>Kháng sinh không rõ loại</i>	28 (3,4)
Thuốc đã sử dụng để quản lý BPTNMT giai đoạn ổn định, n (%)	
Không rõ thông tin	388 (47,7)
Có thông tin	426 (52,3)
<i>SABA</i>	293 (30,6)
<i>LABA</i>	185 (22,7)
<i>ICS</i>	199 (24,4)
<i>ICS/LABA</i>	176 (21,6)
<i>Kháng cholinergic</i>	204 (25,1)
<i>Dẫn xuất xanthin</i>	53 (6,5)
<i>Corticosteroid</i>	40 (4,9)

Nhận xét: Tỷ lệ bệnh nhân mắc đợt cấp BPTNMT nhập viện trong tình trạng nặng tương đối cao với 31,6% khi tính theo thang điểm của Anthonisen. Đa số bệnh nhân được sử dụng 1 - 2 phác đồ, tuy nhiên cũng có 2 bệnh nhân được điều trị đến 5

phác đồ. Thời gian điều trị bằng kháng sinh của bệnh nhân tương đối dài (trung vị là 9,0 ngày), gần bằng thời gian nằm viện (trung vị 10,0 ngày). Có 52,3% bệnh nhân có tiền sử sử dụng thuốc để quản lý BPTNMT giai đoạn ổn định được ghi trong bệnh án. Trong đó, các thuốc sử dụng nhiều nhất là SABA và thuốc kháng cholinergic, với tỷ lệ lần lượt là 30,6% và 25,1%. Gần nửa số bệnh nhân nghiên cứu (48,3%) có thông tin ghi chép về tiền sử sử dụng kháng sinh trong bệnh án, trong số đó có 23,7% bệnh nhân đã sử dụng kháng sinh trước khi nhập viện, với hai nhóm kháng sinh được sử dụng nhiều nhất là cephalosporin thế hệ 3 và quinolon (tỷ lệ lần lượt là 10,0% và 12,4%).

3.1.3. Đặc điểm vi sinh phân lập được trong mẫu nghiên cứu

3.1.3.1. Đặc điểm lấy mẫu bệnh phẩm để xét nghiệm vi sinh

Đặc điểm lấy mẫu bệnh phẩm để thực hiện xét nghiệm vi sinh (nuôi cấy, định danh, kháng sinh đồ) của bệnh nhân được trình bày trong bảng 3.3.

Bảng 3.3. Đặc điểm lấy bệnh phẩm xét nghiệm vi sinh của mẫu nghiên cứu

Chỉ tiêu	Số lượng (Tỷ lệ %)
Bệnh nhân lấy được bệnh phẩm đường hô hấp/máu để làm xét nghiệm nuôi cấy vi khuẩn (n = 814)	482 (59,2)
Loại bệnh phẩm (n = 750)	
Đờm	498 (66,4)
Dịch phế quản	28 (3,7)
Dịch màng phổi	2 (0,3)
Máu	222 (29,6)
Tổng số lượng bệnh phẩm	750 (100,0)
Bệnh phẩm đường hô hấp/máu phân lập được vi khuẩn/vi nấm (n = 750)	109 (14,5)
Bệnh phẩm đường hô hấp phân lập được vi khuẩn/vi nấm (n = 528)	106 (20,1)

Nhận xét: Có 59,2% bệnh nhân lấy được bệnh phẩm để làm xét nghiệm nuôi cấy vi khuẩn. Trong các loại bệnh phẩm, bệnh phẩm đờm chiếm đa số với 66,4%. Tỷ lệ phân lập được vi khuẩn hoặc vi nấm trên tổng số các loại bệnh phẩm chỉ chiếm tỷ lệ 14,5%.

3.1.3.2. Đặc điểm kết quả vi sinh phân lập được

Kết quả vi sinh phân lập được từ các bệnh phẩm nuôi cấy được trình bày trong

bảng 3.4.

Bảng 3.4. Kết quả vi sinh phân lập được trong mẫu nghiên cứu (n=750)

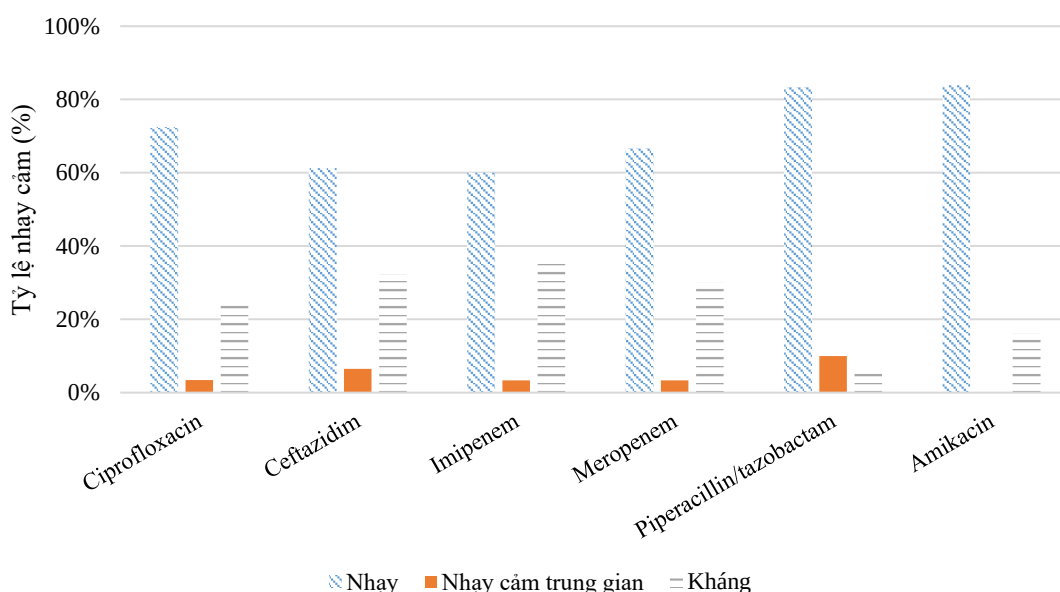
Kết quả vi sinh (n = 750)	Số lượng (Tỷ lệ %)
Vi khuẩn	
<i>P.aeruginosa</i>	32 (4,3)
<i>A.baumannii</i>	15 (2,0)
<i>S.maltophilia</i>	11 (1,5)
<i>K.pneumoniae</i>	8 (1,1)
<i>H.influenzae</i>	4 (0,5)
<i>A.bereziniae</i>	4 (0,5)
<i>S.marcescens</i>	3 (0,4)
<i>Acinetobacter sp.</i>	3 (0,4)
<i>S.aureus</i>	2 (0,3)
<i>A.junii</i>	2 (0,3)
<i>S.pneumoniae</i>	2 (0,3)
Khác*	17 (2,3)
Nấm	
<i>A. fumigatus</i>	7 (0,9)
Khác**	2 (0,3)

Ghi chú: *Vi khuẩn khác gồm: *A.lwoffii*, *A.ursingii*, *A.hydrophila*, *E.meningosepticum*, *E.asburial*, *Enterobacter sp.*, *E.coli*, *E.facium*, *M.catarrhalis*, *P.mirabilis*, *P.alcaliphila*, *P.aeruginosa* + *K.pneumoniae*, *P.aeruginosa* + *A.junii*, *K.pneumoniae* + *S.maltophilia*. **Vi nấm khác gồm: *A.flavus*, *C.tropicalis*.

Nhận xét: Các vi sinh phân lập được từ bệnh phẩm đường hô hấp và máu rất đa dạng, với 22 chủng vi khuẩn và 3 chủng vi nấm khác nhau. Các chủng vi khuẩn phân lập được nhiều nhất là các vi khuẩn bệnh viện như *P.aeruginosa*, *A.baumannii*, *S.maltophilia*, *K.pneumoniae* với tỷ lệ lần lượt là 4,3%, 2,0%, 1,5% và 1,1%. Tỷ lệ nuôi cấy dương tính các vi khuẩn cộng đồng như *S.pneumoniae*, *H.influenzae*, *M.catarrhalis* rất thấp. Đa số trường hợp phát hiện đơn tác nhân, chỉ có 3 trong số 109 trường hợp phát hiện đa tác nhân.

3.1.3.3. Độ nhạy cảm của vi khuẩn phân lập được nhiều nhất

Kết quả kháng sinh đồ của vi khuẩn gây bệnh thường gặp nhất (*P.aeruginosa*) trong mẫu nghiên cứu được trình bày trong hình 3.2.



Hình 3.2. Mức độ nhạy cảm với kháng sinh của *P.aeruginosa* phân lập được trong mẫu nghiên cứu

Nhận xét: Mức độ nhạy cảm của *P.aeruginosa* với các kháng sinh kháng *P.aeruginosa* vẫn còn được giữ ở mức trên 60%. Hai kháng sinh có mức độ nhạy cảm thấp nhất là ceftazidim và imipenem.

3.1.4. Đặc điểm sử dụng kháng sinh trong mẫu nghiên cứu

3.1.4.1. Đặc điểm số lượng phác đồ kháng sinh

Đặc điểm về số lượng phác đồ bệnh nhân được chỉ định trong quá trình điều trị được trình bày trong bảng 3.5.

Bảng 3.5. Số lượng phác đồ kháng sinh

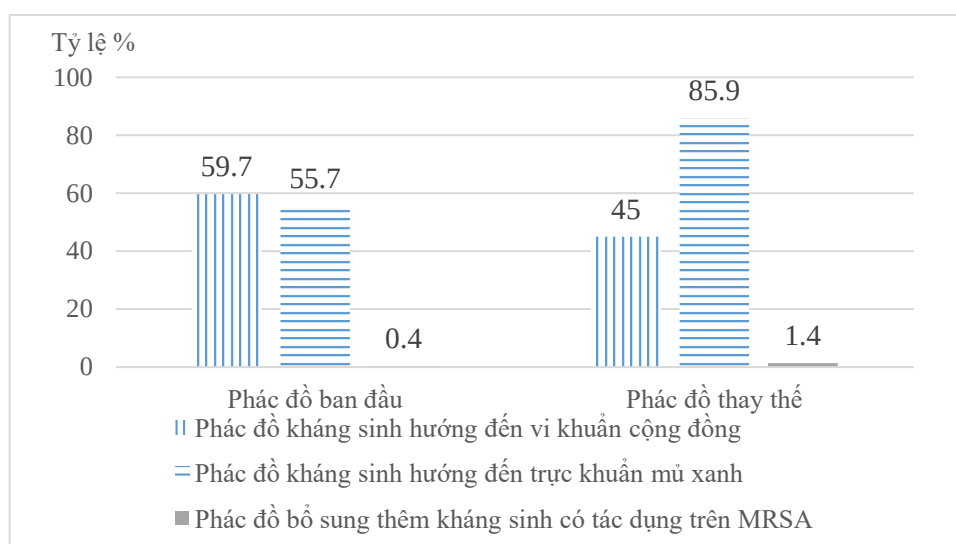
Đặc điểm	Số lượng (n)	Tỷ lệ (%)
Bệnh nhân không có thay đổi phác đồ kháng sinh	549	67,4
Bệnh nhân có thay đổi phác đồ kháng sinh	265	32,6
Thay đổi 1 lần	186	22,9
Thay đổi 2 lần	63	7,7
Thay đổi 3 lần	14	1,7
Thay đổi 4 lần	2	0,2
Tổng	814	100%

Nhận xét: Đa số bệnh nhân chỉ điều trị bằng một phác đồ duy nhất trong suốt thời gian điều trị, chiếm tỷ lệ 67,4%. Trong số 265 bệnh nhân có thay đổi phác đồ

(tương ứng với 32,6%), bệnh nhân được thay đổi phác đồ 1 lần chiếm đa số với 22,9%. Có 2 bệnh nhân được sử dụng đến 5 phác đồ kháng sinh trong đợt điều trị.

3.1.4.2. Đặc điểm phác đồ ban đầu và phác đồ thay thế

Đặc điểm các phác đồ của bệnh nhân trong mẫu nghiên cứu được trình bày trong hình 3.3.



Hình 3.3. Đặc điểm phác đồ ban đầu và phác đồ thay thế

*Ghi chú: Tỷ lệ % các loại phác đồ trong phác đồ ban đầu được tính trên tổng số phác đồ ban đầu $N = 814$; Tỷ lệ % các loại phác đồ trong phác đồ thay thế được tính trên tổng số phác đồ thay thế $N = 362$. Mỗi phác đồ kháng sinh sử dụng trên bệnh nhân có thể được phân loại vào một hoặc nhiều loại phác đồ (phác đồ hướng đến vi khuẩn cộng đồng, phác đồ hướng đến *P.aeruginosa* và phác đồ bổ sung thêm kháng sinh tác dụng trên MRSA).*

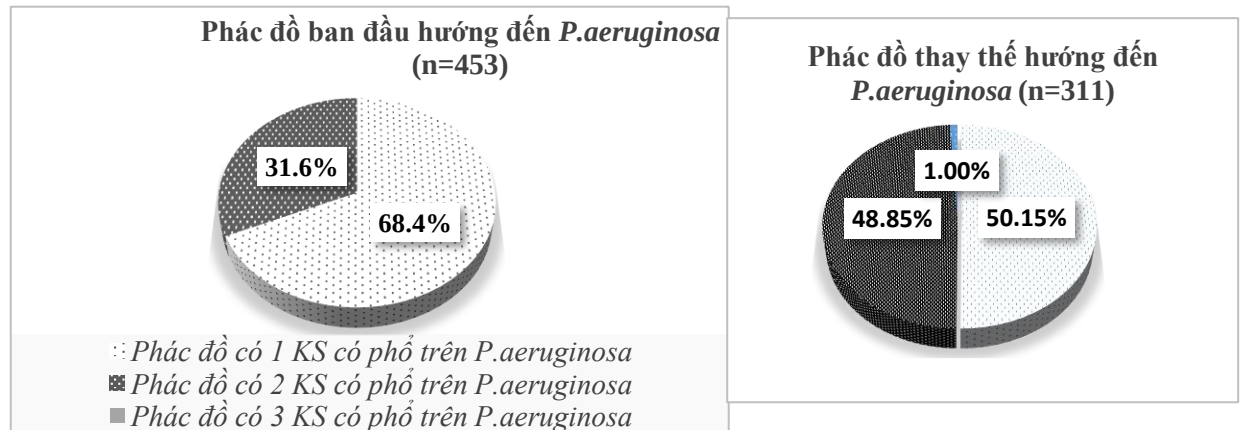
Nhận xét: Trong cả phác đồ ban đầu và phác đồ thay thế, phần lớn bệnh nhân được sử dụng phác đồ kháng sinh hướng đến vi khuẩn cộng đồng hoặc phác đồ kháng sinh hướng đến *P.aeruginosa*. Tuy nhiên, xu hướng chỉ định 2 loại phác đồ này có sự thay đổi trong toàn đợt điều trị.

Với phác đồ ban đầu, tỷ lệ phác đồ kháng sinh hướng đến vi khuẩn cộng đồng và phác đồ kháng sinh hướng đến *P.aeruginosa* được sử dụng gần tương tự nhau, lần lượt là 59,7% và 55,7%. Khi chuyển sang phác đồ thay thế, phần lớn phác đồ kháng sinh thay thế hướng đến *P.aeruginosa*, chiếm tới 85,9%, trong khi tỷ lệ phác đồ kháng sinh hướng đến vi khuẩn cộng đồng giảm xuống, tương ứng với 45,0%.

Phác đồ có bổ sung thêm kháng sinh tác dụng trên tụ cầu vàng kháng methicillin (MRSA) chỉ chiếm tỷ lệ nhỏ, với lần lượt 0,4% trong phác đồ ban đầu và 1,4% trong phác đồ thay thế.

3.1.4.3. Đặc điểm phác đồ hướng đến *P.aeruginosa*

Phác đồ hướng đến *P.aeruginosa* có thể chứa 1, 2 hoặc 3 kháng sinh có phổ tác dụng trên *P.aeruginosa*. Đặc điểm về số lượng kháng sinh tác dụng trên *P.aeruginosa* của phác đồ ban đầu và phác đồ thay thế được thể hiện trong hình 3.4.

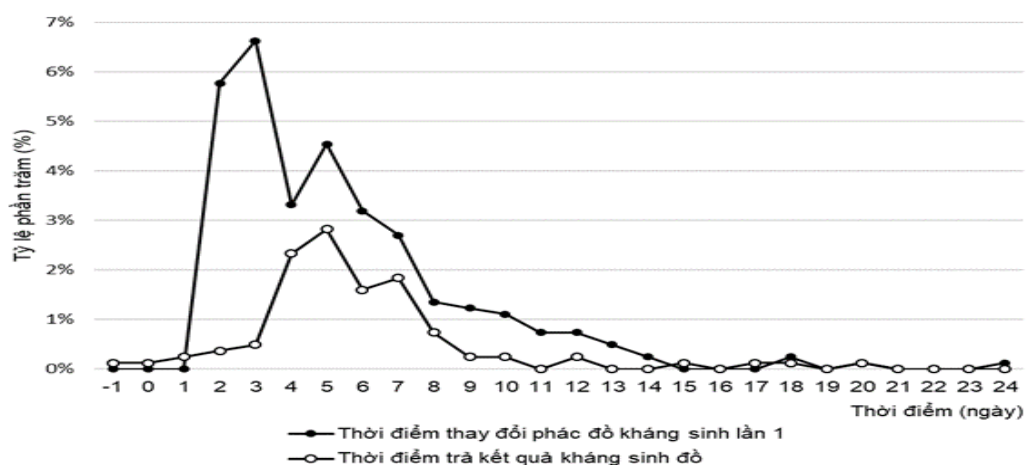


Hình 3.4. Số lượng kháng sinh có phổ trên *P.aeruginosa* trong các phác đồ

Nhận xét: Số lượng kháng sinh trong phác đồ hướng đến *P.aeruginosa* cũng có xu hướng tăng lên khi chuyển từ phác đồ ban đầu sang phác đồ thay thế. Trong đó, phác đồ chứa 1 kháng sinh có phổ trên *P.aeruginosa* giảm từ 68,4% xuống 50,2%. Ngược lại, phác đồ chứa 2 kháng sinh có phổ trên *P.aeruginosa* tăng 17,3% và xuất hiện thêm phác đồ chứa 3 kháng sinh có phổ trên *P.aeruginosa* (chiếm 1,0%).

3.1.4.4. Thời điểm thay đổi phác đồ kháng sinh

Trong quá trình điều trị, bệnh nhân có thể được chỉ định thay đổi phác đồ kháng sinh dựa trên diễn biến lâm sàng hoặc đặc điểm vi sinh phân lập được. Đặc điểm về thời điểm thay đổi phác đồ kháng sinh được trình bày trong hình 3.5.



Hình 3.5. Thời điểm thay đổi phác đồ kháng sinh

Ghi chú: Tỷ lệ % được tính trên tổng số bệnh nhân (n = 814)

Nhận xét: Thời điểm bệnh nhân được chỉ định phác đồ thay thế và thời điểm có kết quả kháng sinh đồ tương đối trùng nhau, chủ yếu vào ngày thứ 3 đến ngày thứ 5 sau khi bệnh nhân bắt đầu sử dụng kháng sinh.

3.1.4.5. Đặc điểm phù hợp giữa phác đồ kháng sinh và kết quả kháng sinh đồ

Đặc điểm phù hợp giữa phác đồ kháng sinh và kháng sinh đồ được trình bày trong bảng 3.6.

Bảng 3.6. Đặc điểm phù hợp giữa phác đồ kháng sinh và kháng sinh đồ

Đặc điểm (n=814)	Số lượng (Tỷ lệ %)
Bệnh nhân có thay đổi phác đồ kháng sinh	265 (32,6)
Phác đồ kháng sinh thay đổi phù hợp với KSD	20 (2,5)
Phác đồ kháng sinh thay đổi không phù hợp với KSD	20 (2,5)
Bệnh nhân không có KSD*	225 (27,6)
Bệnh nhân không thay đổi phác đồ kháng sinh	549 (67,4)
Phác đồ ban đầu đã phù hợp với KSD	13 (1,6)
Phác đồ ban đầu không phù hợp với KSD	35 (4,3)
Bệnh nhân không có KSD	501 (61,5)
Tổng	814 (100,0)

Ghi chú: KSD: kháng sinh đồ. *Bệnh nhân không có KSD là bệnh nhân không được chỉ định xét nghiệm vi sinh hoặc có kết quả vi sinh âm tính hoặc có phân lập được vi khuẩn nhưng không được làm kháng sinh đồ.

Nhận xét: Trong số 10,8% bệnh nhân có kết quả kháng sinh đồ, chỉ 4,1% bệnh nhân được chỉ định phác đồ kháng sinh (phác đồ ban đầu hoặc phác đồ thay thế) phù hợp. Có 4,3% bệnh nhân được giữ nguyên phác đồ kháng sinh ban đầu dù không phù hợp với kết quả kháng sinh đồ được trả về và 2,5% bệnh nhân có kháng sinh đồ nhưng phác đồ thay thế vẫn chưa được lựa chọn phù hợp. Tỷ lệ bệnh nhân được thay đổi phác đồ kháng sinh khi không có kháng sinh đồ chiếm tỷ lệ lớn, (27,6%).

3.1.4.6. Lý do thay đổi phác đồ kháng sinh

Lý do thay đổi phác đồ kháng sinh ghi nhận trong bệnh án được trình bày trong bảng 3.7.

Bảng 3.7. Lý do thay đổi phác đồ kháng sinh

Lý do thay đổi phác đồ ghi nhận trong bệnh án (N=362)	Số lượng (Tỷ lệ %)
Tình trạng lâm sàng không cải thiện	255 (70,4%)
Tình trạng lâm sàng cải thiện	24 (6,6%)
Thay đổi theo kết quả kháng sinh đồ	14 (3,9%)
Các lý do khác	10 (2,8%)
Không ghi lý do	59 (16,3%)
Tổng	362 (100,0%)

Nhận xét: Có 256 bệnh nhân thay đổi kháng sinh trong đó có tổng số 362 lượt thay đổi phác đồ, phần lớn bệnh nhân được ghi nhận lý do trong bệnh án là theo diễn tiến lâm sàng của bệnh nhân, với 70,4% nguyên nhân do tình trạng bệnh không cải thiện và 6,6% do tình trạng bệnh cải thiện. Còn lại 6,7% phác đồ thay đổi do các lý do khác và 16,3% bệnh án không ghi lý do.

3.1.4.7. Kết quả điều trị đợt cấp BPTNMT

Kết quả điều trị của bệnh nhân nghiên cứu được thể hiện trong bảng 3.8.

Bảng 3.8. Kết quả điều trị (n=814)

Đặc điểm kết quả điều trị đợt cấp (n=814)	
Thời gian nằm viện (ngày), trung vị (khoảng tứ phân vị)	10,0 (7,0-13,0)
Hiệu quả điều trị, n (%)	
Khỏi/đỡ	752 (92,4)
Tử vong/tiên lượng tử vong	62 (7,6)

Nhận xét: Sau đợt điều trị, tỷ lệ BN khỏi hoặc đỡ chiếm đa số với 92,4%. Bệnh nhân tử vong/tiên lượng tử vong chỉ chiếm tỷ lệ nhỏ, với 62 bệnh nhân chiếm 7,6%.

Các kết quả trên cho thấy, tỷ lệ bệnh nhân phải thay đổi phác đồ kháng sinh ban đầu tương đối cao, chiếm gần 40% số bệnh nhân mắc đợt cấp BPTNMT dùng kháng sinh, phác đồ kháng sinh thay thế có đến 85,9% phác đồ hướng đến *P.aeruginosa* do phân lập được vi khuẩn *P.aeruginosa* nhiều nhất và vi khuẩn này có mức độ nhạy cảm thấp nhất với 02 kháng sinh là ceftazidim và imipenem. Từ kết quả này, nhóm nghiên cứu xác định tập trung chủ yếu vào vấn đề sử dụng kháng sinh cho *P.aeruginosa* và mức độ đề kháng của vi khuẩn này với ceftazidim và imipenem.

3.2. Kết quả xây dựng lưu đồ điều trị kháng sinh trong đợt cấp bệnh phổi tắc nghẽn mạn tính

3.2.1. Phân tích tổng quan hệ thống về đặc điểm sử dụng kháng sinh trong đợt cấp BPTNMT

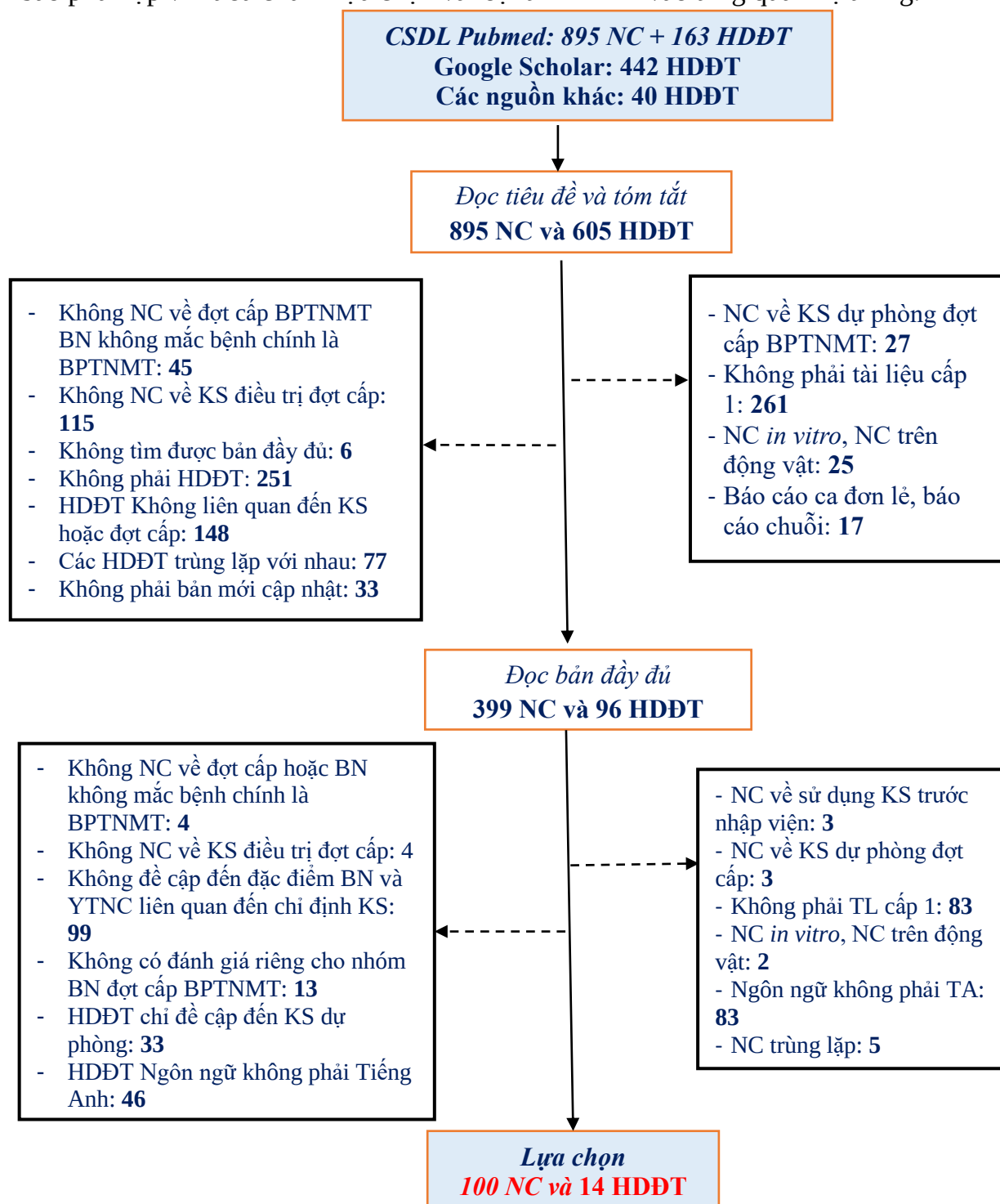
3.2.1.1. Kết quả tìm kiếm để đưa vào phân tích tổng quan hệ thống

Kết quả quá trình tìm kiếm và lựa chọn nghiên cứu để đưa vào tổng quan hệ thống được trình bày ở sơ đồ theo hình 3.6. Về HDĐT: Trong CSDL Pubmed tìm kiếm được 163 bài, loại trừ 28 bài không phải HDĐT, 78 bài không đề cập đến đợt cấp hoặc kháng sinh trong đợt cấp BPTNMT, 14 bài không phải bản cập nhật mới nhất, loại tiếp 35 bài chỉ đề cập đến kháng sinh dự phòng đợt cấp hoặc bản toàn văn không phải tiếng Anh, còn 8 HDĐT đạt tiêu chuẩn. Với CSDL Google Scholar, thu được 9 HDĐT sau khi phân loại theo các tiêu chí lựa chọn và loại trừ. Với các nguồn dữ liệu khác, thực hiện tương tự thu được 4 HDĐT. Sau khi loại bỏ các hướng dẫn trùng lặp giữa các nguồn dữ liệu, có 14 HDĐT được chọn để đưa vào tổng quan.

Tương tự, trong cơ sở dữ liệu Pubmed, nhóm nghiên cứu thu được 895 bài báo. Khi đã khảo sát tiêu đề và tóm tắt của 895 bài: 405 bài báo thỏa mãn tiêu chuẩn được lựa chọn; 490 bài báo bị loại (mỗi bài có thể bị loại do nhiều hơn một tiêu chuẩn) bao gồm: 45 bài không phải là nghiên cứu về đợt cấp BPTNMT hoặc lựa chọn bệnh nhân không được chẩn đoán mắc bệnh chính là BPTNMT; 115 bài không phải là nghiên cứu về kháng sinh điều trị đợt cấp BPTNMT; 27 nghiên cứu về kháng sinh dự phòng đợt cấp BPTNMT; 261 bài không phải tài liệu cấp 1; 25 bài là nghiên cứu *in vitro* hoặc trên động vật và 17 bài là các báo cáo ca đơn lẻ, báo cáo chuỗi.

Sau đó, 399 bản đầy đủ trong 405 bài báo còn lại tiếp tục được rà soát. Sau khi đọc bản đầy đủ, có 299 bài báo không đạt tiêu chuẩn lựa chọn, bao gồm: 4 bài không phải là nghiên cứu về đợt cấp BPTNMT hoặc lựa chọn bệnh nhân không được chẩn đoán mắc bệnh chính là BPTNMT; 4 bài không phải là nghiên cứu về kháng sinh điều trị đợt cấp BPTNMT; 99 nghiên cứu không có nội dung đề cập đến đặc điểm bệnh nhân và các yếu tố nguy cơ liên quan đến chỉ định kháng sinh trong đợt cấp BPTNMT; 13 nghiên cứu có lựa chọn bệnh nhân đợt cấp BPTNMT thuộc đối tượng nghiên cứu nhưng không có đánh giá riêng cho đối tượng bệnh nhân này; 3 nghiên cứu về kháng sinh dự phòng đợt cấp BPTNMT; 3 nghiên cứu về sử dụng kháng sinh trước nhập viện; 83 bài không phải tài liệu cấp 1; 2 bài là nghiên cứu *in vitro* hoặc trên động vật;

83 nghiên cứu có ngôn ngữ không phải Tiếng Anh và 5 nghiên cứu trùng lặp hoặc là protocol của các bài đã chọn. Cuối cùng, nhóm nghiên cứu ghi nhận được 100 bài báo phù hợp với tiêu chuẩn lựa chọn và loại trừ để đưa vào tổng quan hệ thống.



Hình 3.6. Quy trình lựa chọn nghiên cứu để đưa vào tổng quan hệ thống

Chú thích: NC: nghiên cứu; KS: kháng sinh; BN: bệnh nhân; YTNC: yếu tố nguy cơ; BPTNMT: bệnh phổi tắc nghẽn mạn tính; TL: tài liệu.

3.2.1.2. Kết quả phân tích tổng quan hệ thống y văn về chỉ định kháng sinh trong đợt cấp BPTNMT

Số lượng các nghiên cứu và hướng dẫn điều trị có đề cập đến các yếu tố căn cứ để: Chỉ định kháng sinh trong đợt cấp BPTNMT; Lựa chọn kháng sinh trong đợt cấp BPTNMT; Theo dõi bệnh nhân, thời gian dùng kháng sinh và đánh giá hiệu quả điều trị được trình bày trong **bảng 3.9**.

Bảng 3.9. Các tiêu chí được khuyến cáo trong các nghiên cứu và HDĐT

Tiêu chí	Số nghiên cứu	Số HDĐT
Các đối tượng được chỉ định kháng sinh	100	14 HDĐT
Phân tầng bệnh nhân để chỉ định kháng sinh trong đợt cấp BPTNMT	26	6
Lựa chọn kháng sinh cho đợt cấp BPTNMT	100	10
Các xét nghiệm có thể áp dụng để định hướng lựa chọn kháng sinh	30	8
Chỉ định nuôi cấy đờm	53	5
Đánh giá đáp ứng của bệnh nhân sau phác đồ điều trị ban đầu và xử trí khi bệnh nhân không đáp ứng	78	3
Thời gian sử dụng kháng sinh điều trị đợt cấp BPTNMT	100	9

Nhận xét: Về phân tầng bệnh nhân, có dưới 50% các nghiên cứu và HDĐT đề cập đến phân tầng bệnh nhân để sử dụng kháng sinh. Về lựa chọn kháng sinh trong đợt cấp, tất cả các nghiên cứu nêu loại kháng sinh sử dụng nhưng chỉ có 10 HDĐT khuyến cáo loại kháng sinh cụ thể trong đó chỉ có 03 hướng dẫn khuyến cáo rõ thời gian đánh giá phác đồ kháng sinh ban đầu và xử trí khi bệnh nhân không đáp ứng.

3.2.1.3. Đối tượng bệnh nhân được chỉ định kháng sinh

Tất cả các đặc điểm của bệnh nhân được chỉ định kháng sinh trong các nghiên cứu được trình bày trong **bảng 3.10**.

Bảng 3.10. Đặc điểm của bệnh nhân được chỉ định kháng sinh

Đặc điểm bệnh nhân			Số nghiên cứu				Số HDĐT
			Số NC can thiệp		Số NC quan sát		
			Chỉ định KS*	Không nên chỉ định KS**	Chỉ định KS*	Không nên chỉ định KS**	
Đặc điểm lâm sàng							
Phân nhóm theo Anthonisen	Chỉ nhóm I		5		5		3
	Nhóm I và II		14 ^B	2	10 ^B		
	Cả 3 nhóm I, II và III		2 ^a		7	2 ^b	
Đờm mủ (đờm xanh/nâu)/ thay đổi màu sắc đờm ^d			8		11		
Đờm màu trắng, trong						1	
Tăng lượng đờm					3		
Khó thở nặng					1		
Tăng ho			1 ^e		1		
Không sốt			1				
Sốt			1 ^c	1	3		
Đặc điểm cận lâm sàng							
Chức năng phổi	FEV1	≥ 50%	1				2
		Thấp (< 50%)	2		11		
		FEV1 giảm ≥ 200ml và ≥ 12% so với bình thường		1	1		
	FEV1/FVC	Thấp (< 60%)	1		2		
X-quang ngực thấy hình ảnh thâm nhiễm/ đông đặc ở phổi					3		
Giãn phế quản					3		
[Bạch cầu trung tính] cao (≥ 12)					3		
Mức albumin thấp			1				
[Bạch cầu ái toan] < 2%					1		
[FENO] (nồng độ NO trong hơi thở) thấp (< 27ppb)					1		
Nồng độ H ₂ S trong máu thấp					1		
Điểm BAP-65 cao ^f (điểm dự đoán nguy cơ tử vong/cần thở máy)					1		
Đặc điểm khác							
Tuổi	≥ 65 tuổi		3		4		1
Tiền sử	Gặp ≥ 2 đợt cấp trong năm trước		8	1	7		1
	Nhập viện do đợt cấp trong năm trước				6		

Đặc điểm bệnh nhân		Số nghiên cứu				Số HDĐT
		Số NC can thiệp		Số NC quan sát		
		Chỉ định KS*	Không nên chỉ định KS**	Chỉ định KS*	Không nên chỉ định KS**	
	Sử dụng corticoid toàn thân			4		
	Sử dụng kháng sinh trong vòng 1 tháng trước đó			6		
	Thất bại với kháng sinh để điều trị đợt cấp trong 2-4 tuần trước đó	1				
	Thở oxy dài ngày			1		
	Hút thuốc ^a			1		
	Tuần thủ liệu pháp thuốc hít kém ^b			1		
Bệnh mắc kèm	Có bệnh mắc kèm nặng (Đái tháo đường, suy tim sung huyết, bệnh gan, thận mạn, bệnh tim phổi, bệnh động mạch vành,..)	5		2	1	2
	Điểm Charlson ≥ 4			1	1	
Vi sinh	Phân lập ra P.aeruginosa trước đó			6		
	Dữ liệu vi sinh cho thấy nhiễm ít nhất 1 chủng vi khuẩn kháng thuốc	1				1
	Nhuộm Gram đờm kết quả dương tính	1		2		1
Liệu pháp điều trị khác ngoài kháng sinh	Đợt cấp nặng, cần nhập ICU, suy hô hấp, cần đặt nội khí quản hoặc thở máy xâm lấn/ không xâm lấn	1		9		1
	Thuốc kháng cholinergic	1				
	Liệu pháp oxy			1		
	Corticoid toàn thân			3		1
	Thuốc giãn phế quản	1		1		

Chú thích: BN: bệnh nhân, KS: kháng sinh, NC: nghiên cứu;

*: Đặc điểm BN được chỉ định KS trong nghiên cứu/ có xu hướng được chỉ định KS trên lâm sàng/ có yếu tố dự đoán nhiễm khuẩn.

** : Đặc điểm BN có xu hướng không được chỉ định KS trên lâm sàng/ dự đoán không nhiễm khuẩn/ sử dụng KS trong NC không hiệu quả/ được nghiên cứu chỉ rõ là không nên dùng kháng sinh

^a: 6 NC can thiệp, 2 NC quan sát dùng KS trên BN nhóm I và II Anthonisen có kèm theo đờm mủ

^a: Xu hướng chỉ định KS trên bệnh nhân tăng lượng đờm và/hoặc khó thở [168].

^a: 3 NC có Anthonisen nhóm III là có 1 triệu chứng chính (tăng khó thở, tăng lượng đờm, tăng đờm mủ) và có ≥ 1 dấu hiệu sau: Dấu hiệu của nhiễm trùng hô hấp trên: đau họng và chảy mũi trong 5 ngày trước đó, sốt không rõ nguyên nhân, tăng hắt hơi, thở khò khè, tăng ho, tăng nhịp thở, nhịp tim.

^b: 1 NC chỉ rõ không dùng KS trên BN nhóm III, 1 NC không dùng KS trên BN nhóm II, III

^c: 1 NC có sốt kèm nhiễm khuẩn hô hấp cấp (viêm phổi, viêm phế quản, viêm họng, viêm amidan)

^d: 1 NC chỉ ra đờm mủ không có khả năng phân biệt đợt cấp nhiễm khuẩn và nhiễm virus

^e: Dùng KS trên BN tăng ho và đờm mủ

^f: Điểm mức độ nặng của đợt cấp, dự đoán nguy cơ tử vong/ cần thở máy, được đánh giá dựa trên các thông số: BUN, trạng thái tinh thần, nhịp tim, tuổi

Nhận xét: Trong 100 nghiên cứu được lựa chọn vào tổng quan hệ thống, có 59 nghiên cứu quyết định chỉ định kháng sinh hoặc đánh giá nhiễm khuẩn dựa trên đặc điểm lâm sàng của bệnh nhân. Tương tự, hầu hết các HDĐT đều thống nhất khuyến cáo sử dụng kháng sinh khi bệnh nhân có tăng tiết đờm mủ với mức độ trung bình và nặng theo thang điểm của Anthonisen hoặc phải thở máy xâm lấn. Riêng NICE 2018 khuyến cáo thêm chỉ định kháng sinh cần cân nhắc các yếu tố bệnh ≥ 18 tuổi, có tiền sử gặp đợt cấp và nhập viện, có nguy cơ gặp biến chứng, có kết quả vi sinh trước đó và có tiền sử sử dụng kháng sinh nhiều lần [95]. Duy nhất HDĐT của Ấn Độ khuyến cáo sử dụng kháng sinh cho tất cả bệnh nhân mắc đợt cấp BPTNMT [124]. Theo GOLD 2019, việc sử dụng kháng sinh trong đợt cấp vẫn còn gây tranh cãi do các nghiên cứu chưa loại trừ được viêm phế quản (cấp và mạn tính), không có nhóm đối chứng hoặc không có xét nghiệm chụp X-quang để loại trừ viêm phổi [106].

10 nghiên cứu (5 nghiên cứu can thiệp, 5 nghiên cứu quan sát) chỉ sử dụng kháng sinh cho bệnh nhân nhóm I, 26 nghiên cứu (16 nghiên cứu can thiệp, 10 nghiên cứu quan sát) dùng kháng sinh cho bệnh nhân nhóm I và II. Tuy nhiên, có 2 nghiên cứu can thiệp cho kết quả về hiệu quả của kháng sinh không vượt trội hơn nhóm placebo [55], [75]. Có 2 nghiên cứu chỉ rõ không dùng kháng sinh trên bệnh nhân typ III [64], [220]. Các nghiên cứu còn lại dùng kháng sinh cho cả 3 nhóm hoặc phân nhóm Anthonisen không phải yếu tố cân nhắc khi chỉ định kháng sinh cho bệnh nhân đợt cấp BPTNMT.

20 nghiên cứu cho rằng màu sắc của đờm là yếu tố để chỉ định kháng sinh. Trong đó, 19 nghiên cứu (8 nghiên cứu can thiệp, 11 nghiên cứu quan sát) chỉ định kháng sinh khi bệnh nhân xuất hiện đờm mủ, 1 nghiên cứu quan sát chỉ rõ không dùng kháng sinh nếu bệnh nhân có đờm trắng hoặc trong [216], 8 nghiên cứu (2 nghiên cứu quan sát, 6 nghiên cứu can thiệp) dùng kháng sinh trên bệnh nhân nhóm I, II Anthonisen có kèm theo đờm mủ, 1 nghiên cứu chỉ ra đờm mủ không có khả năng trong việc xác định đợt cấp do nguyên nhân nhiễm khuẩn [56].

Các đặc điểm lâm sàng khác như tăng lượng đờm, khó thở nặng, tăng ho,

sốt/không sốt cũng là yếu tố cân nhắc khi chỉ định kháng sinh trong 14 nghiên cứu, đa số là các nghiên cứu quan sát ghi nhận khách quan trên thực tế lâm sàng.

Có 54 nghiên cứu cân nhắc đến đặc điểm cận lâm sàng của bệnh nhân khi chỉ định kháng sinh. Các yếu tố được nhiều nghiên cứu quan tâm và ảnh hưởng đến việc chỉ định kháng sinh là FEV1 dự đoán, nồng độ CRP, PCT huyết thanh.

Bên cạnh đó, tuổi cao, bệnh mắc kèm cũng được nhiều nghiên cứu cân nhắc khi chỉ định kháng sinh nhưng thường là yếu tố để phân loại bệnh nhân có nguy cơ gặp đợt cấp phức tạp hơn để nâng bậc điều trị kháng sinh. Tiền sử nhập viện do đợt cấp trong năm trước, tiền sử sử dụng kháng sinh, phân lập được *P.aeruginosa* cũng được nhiều nghiên cứu đề cập là yếu tố nguy cơ dự đoán nhiễm khuẩn.

Ngoài ra, các đặc điểm khác (dùng kèm thuốc kháng cholinergic, corticoid toàn thân, tiền sử thở oxy dài ngày, hút thuốc,...) cũng được một số nghiên cứu quan sát đề cập.

3.2.1.4. Các xét nghiệm có thể áp dụng để định hướng lựa chọn kháng sinh và theo dõi điều trị:

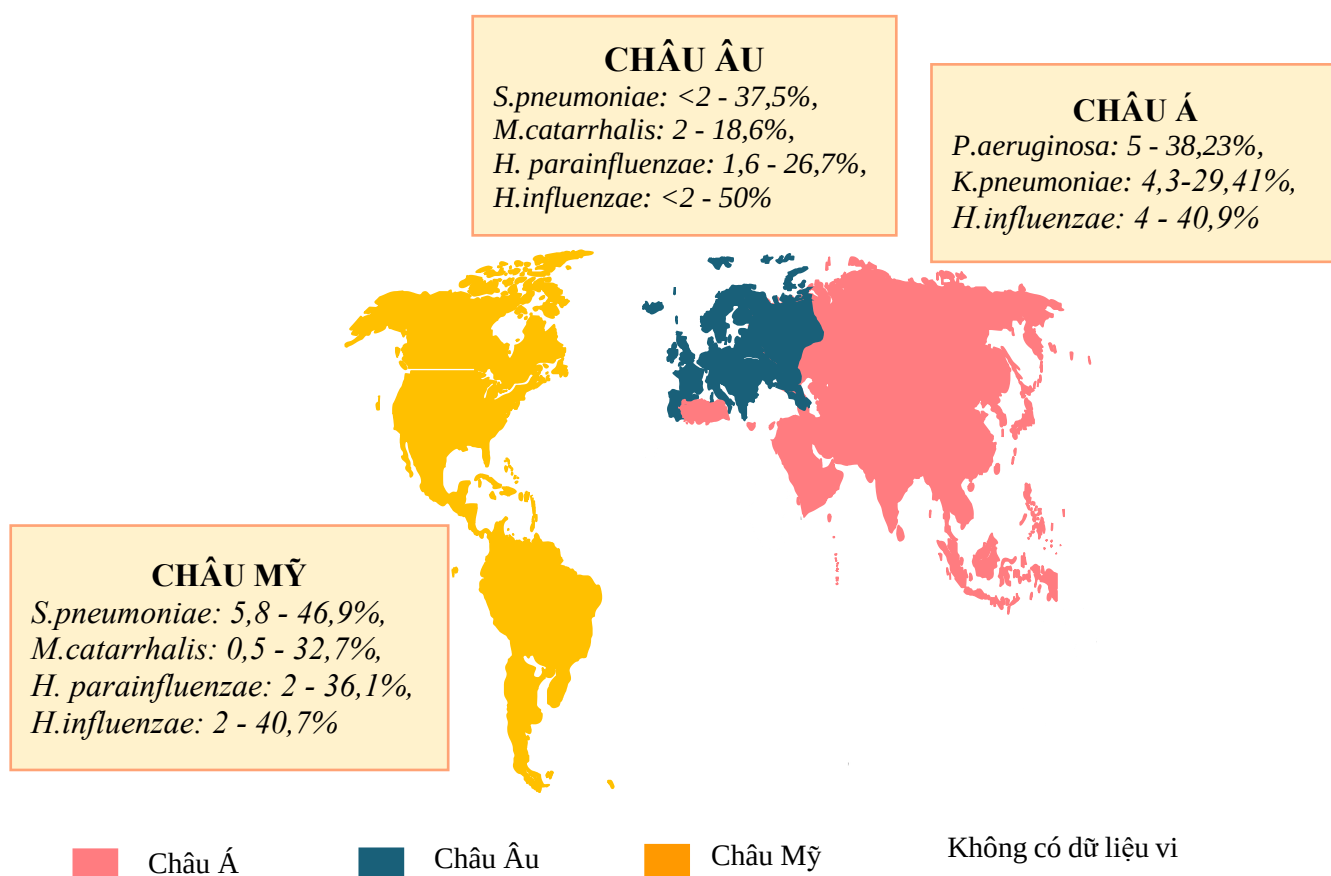
❖ Chỉ định nuôi cấy đờm:

Có 09/14 HDĐT không đề cập đến việc nuôi cấy đờm để chỉ định kháng sinh. Duy nhất HDĐT của BYT Singapore 2018 khuyến cáo không nên nuôi cấy đờm trong chăm sóc ban đầu [163]. Còn lại 04/14 HDĐT (GOLD 2019, BYTVN 2018, NICE 2018, Nam Phi 2011) khuyến cáo nuôi cấy đờm để tìm căn nguyên gây bệnh trong đợt cấp BPTNMT [24], [90], [95], [106] trong đó, GOLD 2019 chỉ khuyến cáo nuôi cấy đờm ở bệnh nhân thường gặp đợt cấp, mức độ tắc nghẽn đường thở nặng và/hoặc phải thở máy trong đợt cấp.

Trong các nghiên cứu, đặc điểm vi sinh của đợt cấp BPTNMT được trình bày trong **bảng 3.11 và hình 3.7.**

Bảng 3.11. Đặc điểm các nghiên cứu có kết quả vi sinh

Đặc điểm	Chi tiết
Số NC có kết quả vi sinh	53
Vùng lãnh thổ/khu vực NC	Châu Á, Châu Âu, Châu Mỹ
Mẫu bệnh phẩm	Đờm, dịch phế quản, bàn chải ngoáy họng, máu
Số BN/đợt cấp được XN vi sinh	15 - 2180
Tỷ lệ BN/ đợt cấp có vi khuẩn (%)	17-100
Chủng VK phổ biến được phân lập	<i>Paeruginosa</i> , <i>H.influenzae</i> , <i>M.catarrhalis</i> , <i>K.pneumoniae</i> , <i>A.baumannii</i> , <i>S.maltophilia</i> , <i>H.parainfluenzae</i> , <i>S.pneumoniae</i> , <i>S.aureus</i> , <i>E.coli</i>



Hình 3.7. Đặc điểm vi sinh theo khu vực địa lý trong các nghiên cứu

Nhận xét: Trong 100 nghiên cứu được lựa chọn vào tổng quan hệ thống, có 53 nghiên cứu đề cập đến tỷ lệ vi sinh phân lập được trong đợt cấp BPTNMT. Hầu hết các nghiên cứu đều chỉ định lấy mẫu bệnh phẩm hô hấp, chỉ có 1 nghiên cứu lấy mẫu bệnh phẩm là huyết thanh để đánh giá nhiễm vi khuẩn *Mycoplasma pneumoniae* trong đợt cấp [143]. Trong các loại bệnh phẩm hô hấp, bệnh phẩm đờm chiếm đa số với 50/53 nghiên cứu chỉ định. Cỡ mẫu (số lượng bệnh nhân được xét nghiệm vi sinh) trong các nghiên cứu dao động lớn, từ 15 đến 2.180 bệnh nhân. Tỷ lệ bệnh nhân phân lập được vi khuẩn cũng chênh lệch lớn, từ 17 - 100%, trong đó nghiên cứu có 100% bệnh nhân phân lập được vi khuẩn là do đánh giá đặc điểm vi sinh trên tất cả bệnh nhân nhiễm *M.pneumoniae*.

Căn nguyên vi sinh gây đợt cấp BPTNMT, tỷ lệ từng loại vi khuẩn không đồng nhất giữa các nghiên cứu. Tuy nhiên, có thể thấy một xu hướng chung trong đợt cấp BPTNMT, vi khuẩn Gram âm chiếm ưu thế hơn Gram dương. Những vi khuẩn thường chiếm một tỷ lệ lớn trong đợt cấp bao gồm: *H.influenza*, *P.aeruginosa*, *M.catarrhalis*, *S.pneumoniae*. Trong số các căn nguyên gây ra đợt cấp, những vi khuẩn được đề cập nhiều nhất về tình trạng kháng thuốc là *P.aeruginosa*, MRSA, *A.baumannii*, *Enterobacter* và *Klebsiella species*.

❖ **Các chỉ số sinh học chỉ điểm dấu hiệu nhiễm khuẩn:**

Trong số 7 HDĐT đề cập đến việc sử dụng các chỉ số sinh học để quyết định việc sử dụng kháng sinh, có 3 HDĐT (GOLD 2019, COPDX Plan 2018, Thụy Sĩ 2018) khuyến cáo sử dụng kết quả xét nghiệm procalcitonin huyết thanh để xem xét sử dụng và ngừng kháng sinh trong đợt cấp BPTNMT [69], [106], [217]. 02 HDĐT (VA/DoD 2014, Ấn Độ 2013) không ủng hộ việc sử dụng các chỉ dấu sinh học để quyết định việc sử dụng kháng sinh [81], [124] và 02 HDĐT (ATS/ERS 2017, GesEPOC 2014) không nêu rõ nên sử dụng chỉ số sinh học nào [234].

Bảng 3.12 trình bày số nghiên cứu và giá trị cận lâm sàng được sử dụng trong nghiên cứu để chỉ điểm việc sử dụng kháng sinh.

Bảng 3.12. Chỉ số sinh học quyết định dùng kháng sinh

Đặc điểm bệnh nhân		Số nghiên cứu				Số HDĐT
		Số NC can thiệp		Số NC quan sát		
		Chỉ định KS*	Không nên chỉ định KS**	Chỉ định KS*	Không nên chỉ định KS**	
[CRP] ^f	[CRP] > 50mg/L	2		6		
	20 ≤ [CRP] ≤ 40 mg/L nếu có đờm mủ	1				
	[CRP] < 20 mg/L		1		3	
[PCT] ^g	[PCT] ≥ 0,25µg/L	3		6		
	[PCT] < 0,25µg/L	2 ^h	3		4	
	Với [PCT] ban đầu > 5ng/ml: khi triệu chứng cải thiện, [PCT] giảm > 80%		1		1	
	Không nêu giá trị					3

Ghi chú: ^f: 1 NC: [CRP] có khả năng dự đoán nhiễm khuẩn tốt hơn [PCT], có thể dùng làm marker [75]. 1 NC: dùng KS chỉ có lợi nếu có [CRP]>40mg/L kèm theo đờm mủ/nguy cơ biến chứng (COPD nặng (FEV1<50%), tiền sử đợt cấp nặng cần nhập viện, bệnh mắc kèm nghiêm trọng như suy tim, đái tháo đường kiểm soát kém, ung thư phổi) [45]. 1 NC: xét nghiệm [CRP] làm giảm đáng kể kê đơn kháng sinh [202]

^g: 1 NC: [PCT] không phân biệt được nhiễm vi khuẩn và virus [96]

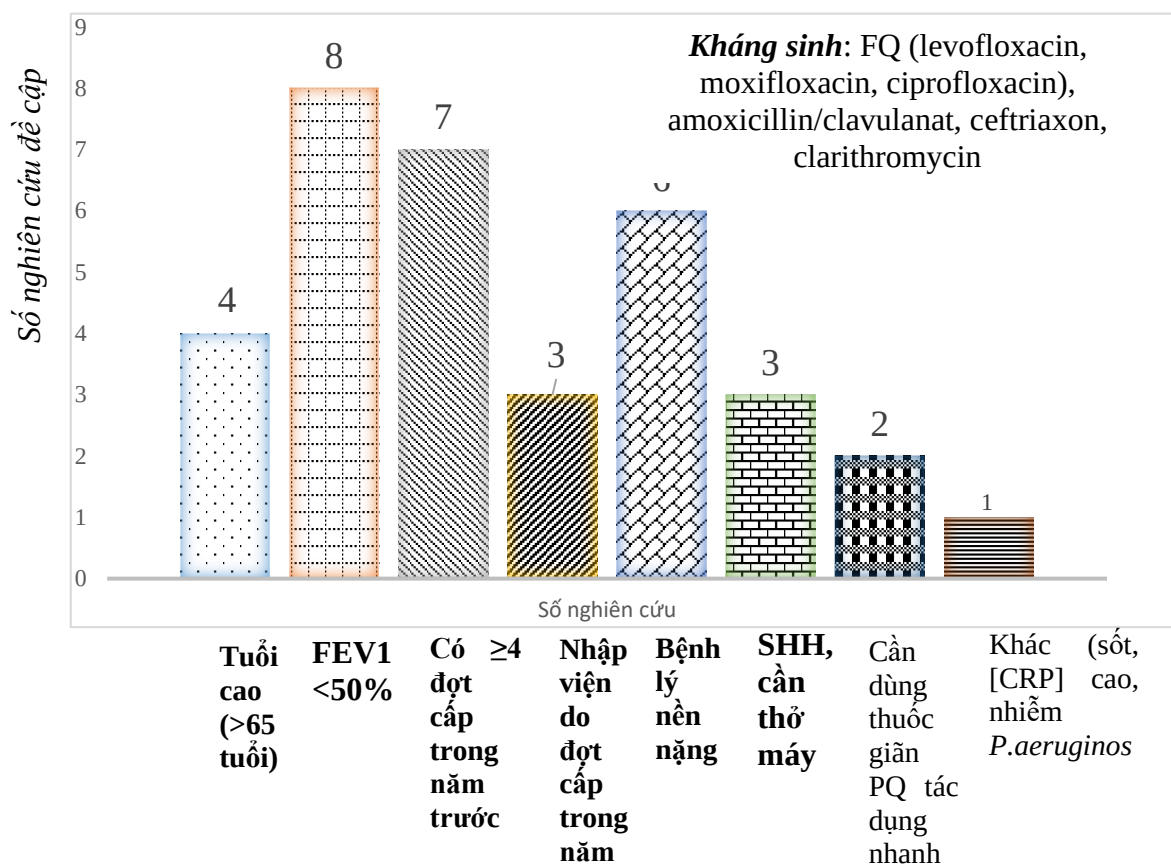
^h: 1 NC: có thể dùng KS ở BN có $0,1 \leq [PCT] < 0,25 \mu\text{g/L}$ nếu lâm sàng không ổn định [218]

Nhận xét: Hai chỉ số cận lâm sàng liên quan đến nhiễm khuẩn được sử dụng nhiều nhất trong các nghiên cứu là CRP và PCT. Đa số các nghiên cứu áp dụng chỉ định kháng sinh khi giá trị CRP >50mg/L hoặc PCT ≥ 0,25µg/L.

3.2.1.5. Các yếu tố nguy cơ phân tầng bệnh nhân để định hướng sử dụng kháng sinh

❖ Yếu tố nguy cơ gặp đợt cấp phức tạp

Đặc điểm của bệnh nhân có nguy cơ gặp đợt cấp phức tạp được trình bày trong hình 3.8.



Hình 3.8. Đặc điểm của bệnh nhân có nguy cơ gặp đợt cấp nặng

Nhận xét: Có 13 nghiên cứu đề cập đặc điểm bệnh nhân có nguy cơ gặp đợt cấp phức tạp. Những bệnh nhân này thường có nguy cơ thất bại điều trị (2 nghiên cứu), tử vong (1 nghiên cứu), phức tạp (2 nghiên cứu) hoặc đợt cấp diễn biến nặng dần, tiên lượng hiệu quả điều trị kém với kháng sinh lựa chọn cho đợt cấp thông thường, cần nâng bậc điều trị kháng sinh (8 nghiên cứu).

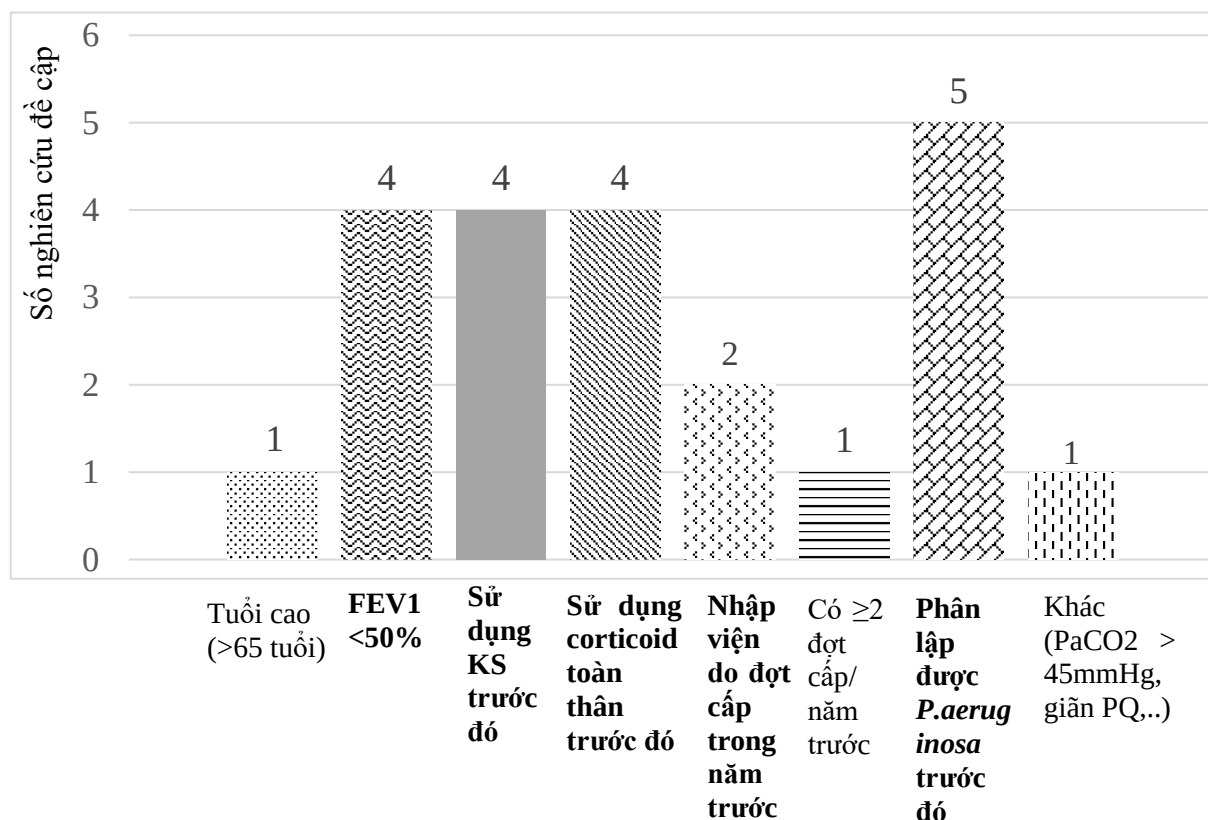
Những đặc điểm của bệnh nhân có nguy cơ gặp đợt cấp phức tạp được nhiều nghiên cứu đồng thuận bao gồm: Tuổi cao (≥ 65 tuổi) (4 nghiên cứu), chức năng thông khí của phổi giảm ($FEV1 < 80\%$) (8 nghiên cứu), tiền sử gặp ít nhất 4 đợt cấp trong năm trước (7 nghiên cứu), nhập viện do đợt cấp trong năm trước (4 nghiên cứu), có bệnh mắc kèm nặng như suy tim, đái tháo đường, ung thư phổi,... (6 nghiên cứu). Ngoài ra, một số đặc điểm khác như đợt cấp nặng, suy hô hấp cần thở máy, cần dùng thuốc giãn phế quản tác dụng ngắn, $PaCO_2 < 60$ mmHg, tiền sử viêm phổi, sử dụng corticoid kéo dài, sử dụng liệu pháp oxy kéo dài, kết quả xét nghiệm CRP cao, có sốt cũng được một số nghiên cứu đề cập.

Với những bệnh nhân gặp đợt cấp nặng, các kháng sinh được nghiên cứu chứng minh là sử dụng có hiệu quả (lâm sàng/vi sinh) cao hoặc được chỉ định phổ biến trên lâm sàng cho đối tượng bệnh nhân này bao gồm: fluoroquinolon (levofloxacin,

moxifloxacin, ciprofloxacin), amoxicillin/ clavulanat, ceftriaxon, clarithromycin.

❖ **Yếu tố nguy cơ dự đoán nhiễm *P.aeruginosa***

Các yếu tố nguy cơ dự đoán nhiễm *P.aeruginosa* được đánh giá trong các nghiên cứu tổng hợp trong **hình 3.9**.



Hình 3.9. Yếu tố nguy cơ dự đoán nhiễm *P.aeruginosa*

Nhận xét: Có 14 nghiên cứu đánh giá yếu tố nguy cơ nhiễm *P.aeruginosa*. Trong số đó, có 1 nghiên cứu đánh giá đặc điểm của bệnh nhân có nguy cơ được sử dụng kháng sinh kinh nghiệm để điều trị *P.aeruginosa* trên lâm sàng [186], 1 nghiên cứu đánh giá xu hướng nhiễm *P.aeruginosa* kháng thuốc so với *P.aeruginosa* còn nhạy cảm [196]. Đối tượng bệnh nhân được nhiều nghiên cứu lựa chọn để đánh giá là bệnh nhân nhóm I, II phân loại theo Anthonisen (5 nghiên cứu). Ngoài ra, bệnh nhân nhập khoa hồi sức tích cực hoặc xuất hiện đờm mủ hoặc có tiền sử gặp đợt cấp trong năm trước hoặc lâm sàng tăng lượng đờm và/hoặc đờm mủ cũng được một số nghiên cứu quan tâm, đánh giá. Số lượng bệnh nhân phân lập được *P.aeruginosa* được đánh giá yếu tố nguy cơ chênh lệch không nhiều giữa các nghiên cứu, dao động từ 12 đến 48 bệnh nhân.

Yếu tố nguy cơ nhiễm *P.aeruginosa* thường tập trung vào các đặc điểm: FEV1 dự đoán thấp (< 50%) (4 nghiên cứu), tiền sử sử dụng kháng sinh trước khi nhập viện

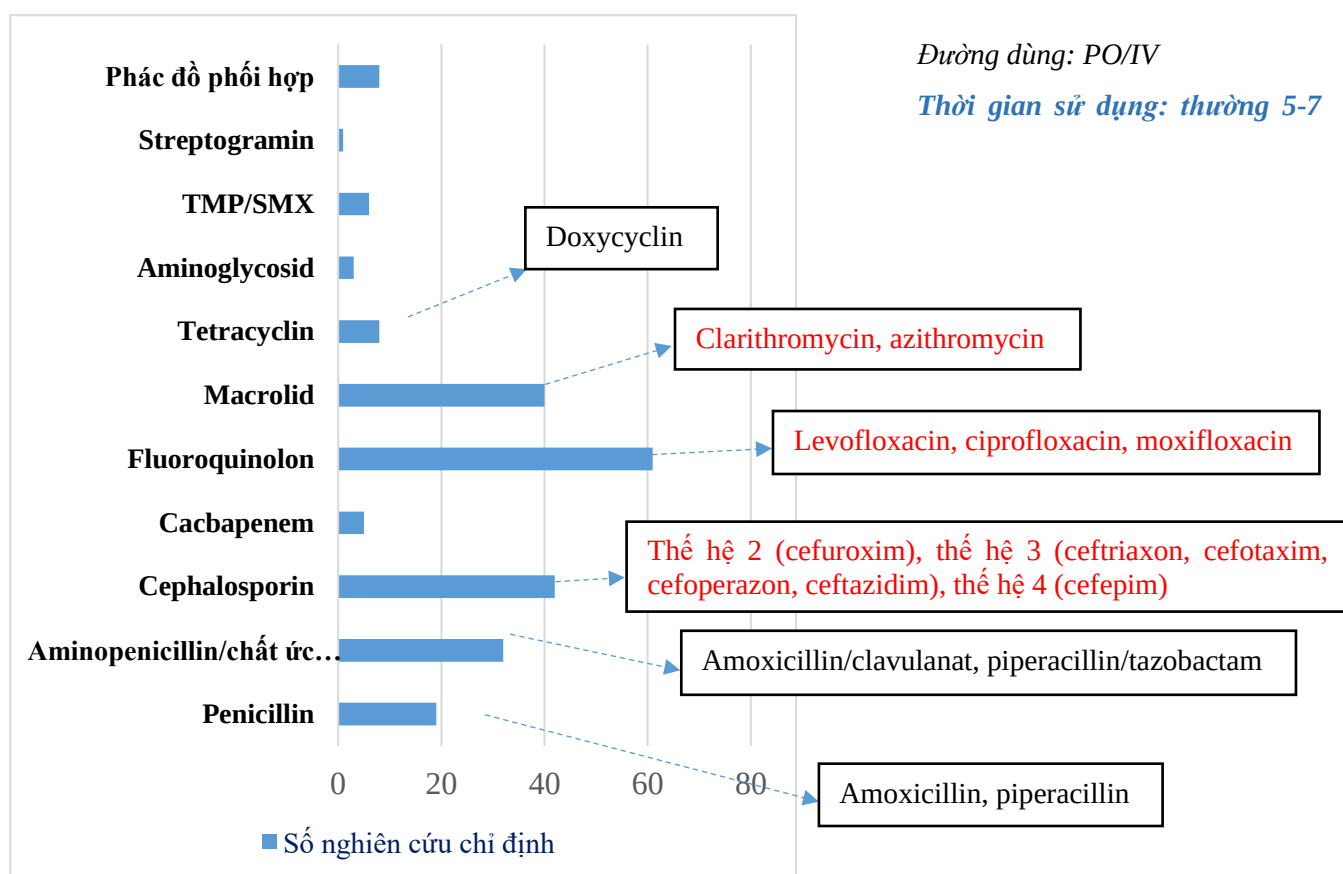
(4 nghiên cứu), tiền sử sử dụng corticoid toàn thân (4 nghiên cứu), nhập viện do đợt cấp trong năm trước (2 nghiên cứu) và tiền sử phân lập được *P.aeruginosa* (5 nghiên cứu). Ngoài ra, một số đặc điểm khác như kết quả xét nghiệm CRP < 5mg/dL, không hút thuốc, điểm BODE index cao, PaCO₂ > 45mmHg, không sử dụng vaccin phòng cúm, thuốc giãn phế quản cũng được 1 trong 14 nghiên cứu đánh giá.

Kháng sinh có phổ tác dụng trên *P.aeruginosa* hoặc được chỉ định phổ biến cho bệnh nhân nhiễm *P.aeruginosa* được các nghiên cứu lựa chọn bao gồm: fluoroquinolon (ciprofloxacin, levofloxacin), cephalosporin (ceftazidim, cefepim), piperacillin/tazobactam, carbapenem (meropenem, imipenem), aminoglycosid (gentamycin, amikacin, tobramycin), colistin, aztreonam hoặc phác đồ phối hợp kháng sinh có phổ tác dụng trên *P.aeruginosa*.

3.2.1.6. Lựa chọn kháng sinh điều trị đợt cấp BPTNMT

❖ Các kháng sinh được chỉ định trong đợt cấp BPTNMT

Có 67 nghiên cứu đề cập đến loại kháng sinh chỉ định cho bệnh nhân gặp đợt cấp BPTNMT, các kháng sinh được lựa chọn được trình bày trong **hình 3.10**.



Hình 3.10. Các kháng sinh được chỉ định trong đợt cấp BPTNMT

Nhận xét: Có 31 nghiên cứu đề cập đến đường dùng, bệnh nhân được dùng kháng sinh chủ yếu theo đường uống hoặc đường tiêm (tiêm tĩnh mạch), 41 nghiên cứu đề cập đến liều dùng, thời gian dùng kháng sinh, thời gian điều trị thường kéo dài từ 3 - 10 ngày.

Các phác đồ kháng sinh sử dụng cho đợt cấp rất đa dạng với nhiều nhóm kháng sinh như β -lactam (penicillin, cephalosporin, carbapenem), fluoroquinolon, aminoglycosid, macrolid, tetracyclin, streptogramin; một số loại kháng sinh có thể được chỉ định với nhiều liều dùng, đường dùng khác nhau. Đa số các nghiên cứu chỉ đề cập đến lựa chọn loại kháng sinh, chỉ có một số ít đề cập đến việc dùng kháng sinh theo phác đồ đơn độc hay phối hợp (8 nghiên cứu). Amoxicillin, amoxicillin/clavulanat, piperacillin/tazobactam, cephalosporin (cefuroxim, ceftriaxon, ceftazidim, cefepim), fluoroquinolon (ciprofloxacin, moxifloxacin, levofloxacin), macrolid (azithromycin, clarithromycin, erythromycin), tetracyclin (doxycyclin), co-trimoxazol là những kháng sinh được chỉ định trong nhiều nghiên cứu nhất. Các kháng sinh khác được một số ít nghiên cứu đề cập.

Với bệnh nhân có nguy cơ gặp đợt cấp phức tạp, các kháng sinh thường được sử dụng bao gồm: Aminopenicillin/chất ức chế β -lactamase (amoxicillin/clavulanat, piperacillin/tazobactam), cephalosporin thế hệ 3 (ceftriaxon), fluoroquinolon (ciprofloxacin, moxifloxacin, levofloxacin).

Với bệnh nhân có nguy cơ nhiễm *P.aeruginosa*, các kháng sinh được chỉ định trong nhiều nghiên cứu gồm có: piperacillin/tazobactam, ceftazidim, cefepim, carbapenem (imipenem, meropenem), fluoroquinolon (ciprofloxacin, levofloxacin), amikacin.

Các nghiên cứu luôn đề cập đến sử dụng kháng sinh cụ thể nhưng hầu hết các HDĐT không đề cập đến lựa chọn kháng sinh hoặc chỉ nêu khái quát lựa chọn kháng sinh phù hợp với tình trạng căn nguyên vi sinh hoặc yếu tố nguy cơ. **Bảng 3.13** trình bày các kháng sinh (KS) cụ thể được khuyến cáo trong điều trị đợt cấp BPTNMT dựa trên phân tầng bệnh nhân trong các HDĐT.

Bảng 3.13. Các kháng sinh được khuyến cáo sử dụng theo các HDĐT

HDĐT	Kháng sinh được khuyến cáo sử dụng
BYTVN 2018 [24]	+ BPTNMT không có biến chứng: Phác đồ đơn độc: amoxicillin/acid clavulanic; ampicillin/sulbactam hoặc cefuroxim hoặc fluoroquinolon (FQ) như

HDDT	Kháng sinh được khuyến cáo sử dụng
	moxifloxacin, levofloxacin. + BPTNMT có biến chứng: Phác đồ phối hợp: FQ (moxifloxacin, levofloxacin) với amoxicillin/acid clavulanic hoặc cefuroxim. Nếu nghi tới <i>Pseudomonas</i>, chọn ciprofloxacin, ceftazidim. Với bệnh nhân có mức độ trung bình và nặng xác định được yếu tố nguy cơ nhiễm <i>Pseudomonas</i>? + <i>Có yếu tố nguy cơ:</i> Ciprofloxacin truyền tĩnh mạch (TM) hoặc levofloxacin 750mg, uống hoặc TM, hoặc Cefepim TM hoặc ceftazidim TM hoặc piperacillin-tazobactam TM hoặc carbapenem nhóm 2 hoặc phối hợp kháng sinh nhóm betalactam với nhóm FQ hoặc aminoglycosid + <i>Không có yếu tố nguy cơ:</i> Levofloxacin 750mg, uống hoặc TM hoặc moxifloxacin uống hoặc TM hoặc ceftazidim TM hoặc cefotaxim TM hoặc carbapenem nhóm 1 hoặc phối hợp kháng sinh nhóm betalactam với nhóm FQ hoặc aminoglycosid
NICE 2018 [95]	+ Nhóm 1: KS uống là lựa chọn đầu tiên: Amoxicillin 500mg x 3 lần/ngày x 5 ngày hoặc doxycyclin 200mg ngày đầu, sau đó là 100mg 1 lần/ngày x 4 ngày hoặc clarithromycin 500mg 2 lần/ngày x 5 ngày + Nhóm 2: KS đường uống thay thế: Sử dụng một trong số các KS ban đầu như nhóm 1 nhưng không dùng loại đã sử dụng trước đó. + Nhóm 3: Lựa chọn thay thế KS đường uống amoxicillin/acid clavulanic 500/125 mg 3 lần/ngày x 5 ngày hoặc levofloxacin 500mg 1 lần/ngày x 5 ngày hoặc cotrimoxazol 960 mg 2 lần/ngày x 5 ngày. + Nhóm 4: Kháng sinh tiêm tĩnh mạch ưu tiên: Amoxicillin 500mg 3 lần/ngày hoặc amoxicillin/acid clavulanic 1,2g 3 lần/ngày hoặc clarithromycin 500 mg 2 lần/ngày hoặc co-trimoxazol 960mg 2 lần/ngày hoặc piperacillin/tazobactam 4,5g 3 lần/ngày + Nhóm 5: KS đường tiêm TM thay thế căn cứ vào kháng sinh đồ hoặc hội chẩn của chuyên gia vi sinh + Co-trimoxazol cân nhắc chỉ sử dụng cho đợt cấp BPTNMT khi có bằng chứng về độ nhạy của vi khuẩn và có lý do rõ ràng để ưu tiên phối hợp này hơn so với KS đơn độc + FQ không nên sử dụng cho nhiễm khuẩn nhẹ hoặc trung bình trừ khi không thể sử dụng được KS khác
Canada 2008 [60]	- Nhóm đợt cấp đơn giản: KS ưu tiên: amoxicillin, cephalosprin thế hệ 2,3, doxycyclin, macrolid thế hệ mới, co-trimoxazol - Nhóm đợt cấp phức tạp: KS ưu tiên: FQ, betalactam/ chất ức chế betalactam
VA/DoD 2014 [81]	- Nhóm 1: KS ưu tiên lựa chọn doxycyclin uống 100 mg/12 giờ, co-trimoxazol, cephalosporin thế hệ 2 (cefuroxim 250-500mg/12 giờ, cefprozil 500mg 12 giờ), amoxicillin 500-875mg x 2 lần/ngày, amoxicillin/clavulanat 875 mg/12 giờ và azithromycin 500 mg ngày 1, 250 mg/ngày x 4 ngày còn lại, (khuyến cáo yếu) - Nhóm 2 (BN có chỉ định đặc biệt): Chọn KS phổ rộng như FQ (levofloxacin 500mg/ngày, moxifloxacin/ ngày), (khuyến cáo yếu) - FQ chỉ nên dùng cho BN có đợt cấp nghiêm trọng, nguy cơ thất bại điều trị cao.

HDDT	Kháng sinh được khuyến cáo sử dụng
Ấn Độ 2013 [124]	- Nhóm 1: (Bệnh nhân ngoại trú) amoxicillin 500-1000 mg 3 lần/ngày x 5-7 ngày, doxycyclin 100 mg 2 lần/ngày x 5-7 ngày, azithromycin 500 mg 1 lần/ngày x 3 ngày - Nhóm 2: (Bệnh nhân nhập viện): amoxicillin/acid clavulanic 625 mg 3 lần/ ngày x 5-7 ngày, cephalosporin thế hệ 2, 3 (cefixim 200 mg 2 lần/ ngày x 5-7 ngày). FQ không nên sử dụng để điều trị đợt cấp BPTNMT
GOLD 19 [106]	Không đưa ra khuyến cáo về KS, liều dùng cụ thể nào cho từng mức độ nặng của đợt cấp và tình trạng BN. Điều trị theo kinh nghiệm ban đầu thường là kết hợp 1 aminopenicillin với acid clavulanic, macrolid hoặc tetracyclin.
COPDX 2018 [69]	KS được khuyến cáo sử dụng đường uống: Doxycyclin hoặc amoxicillin. - Nếu nghi ngờ viêm phổi, nhiễm <i>Pseudomonas</i> hoặc <i>Staphylococcus</i> nên lựa chọn KS thích hợp -Việc lựa chọn KS kinh nghiệm ban đầu nên dựa vào lâm sàng và X-quang phổi
Nam Phi 2011 [90]	Tránh sử dụng macrolid ở những vùng có tỷ lệ kháng cao, thay thế bằng amoxicillin/acid clavulanic, cefuroxim hoặc FQ
IPCRG 2006 [119]	Lựa chọn KS có phổ trên các tác nhân phổ biến liên quan đến đợt cấp như <i>Streptococcus pneumoniae</i> , <i>Haemophilus influenzae</i> , <i>Moraxella catarrhalis</i>
BTS 2007 [212]	- Bệnh nhân có nguy cơ thất bại điều trị cao (tăng tần suất gặp đợt cấp, suy giảm FEV1 nghiêm trọng, có bệnh mắc kèm hoặc tuổi cao) hoặc nhiễm vi khuẩn kháng thuốc cần lựa chọn KS thích hợp. - Tránh lặp lại KS đã sử dụng ở những bệnh nhân điều trị đợt cấp tái phát.
ATS/ ERS 2017, Thụy Sĩ 2018, BYT Singapore 2018, GesEPOC 2014: Không đề cập	

Nhận xét: Nhìn chung, kháng sinh được khuyến cáo lựa chọn cho bệnh nhân mức độ nhẹ, đợt cấp đơn giản là amoxicillin hoặc cephalosporin thế hệ 2 hoặc doxycyclin, mức độ nặng có thể phải dùng FQ, amoxicillin/clavulanat, cephalosporin hoặc kháng sinh hướng đến vi khuẩn kháng thuốc. Riêng khuyến cáo của BYT lựa chọn amoxicillin/acid clavulanic hoặc ampicillin/sulbactam hoặc cefuroxim hoặc FQ ngay từ đầu cho nhóm BPTNMT không có biến chứng và phối hợp 2 kháng sinh đối với BPTNMT có biến chứng.

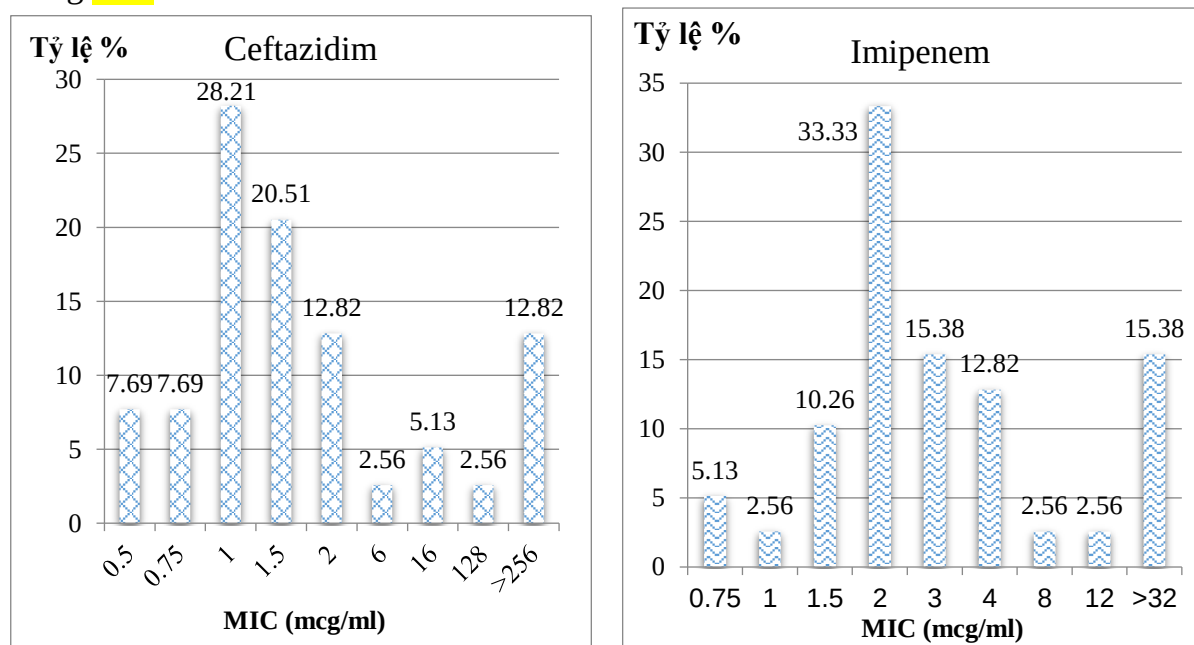
3.2.1.7. Đánh giá đáp ứng của BN sau phác đồ điều trị ban đầu, xử trí khi BN không đáp ứng và thời gian sử dụng KS trong điều trị đợt cấp BPTNMT:

Chỉ có 03 HDDT (BYTVN 2018, NICE 2019, COPDX 2018) đưa ra khuyến cáo đánh giá đáp ứng của bệnh nhân với phác đồ kháng sinh ban đầu sau 48-72 giờ và khuyến cáo thay thế kháng sinh nếu bệnh nhân không đáp ứng hoặc có kết quả vi sinh mới [24], [69], [95].

BYTVN 2018 và BYT Singapore 2018 khuyến cáo độ dài đợt điều trị kháng sinh cho mức độ nặng từ 7-10 ngày hoặc thời gian điều trị kháng sinh cụ thể tùy thuộc vào mức độ nặng của đợt cấp và đáp ứng của người bệnh [24], [163]. Các hướng dẫn còn lại đều khuyến cáo nên dùng kháng sinh dưới 5 ngày.

3.2.2. Khảo sát nồng độ ức chế tối thiểu của các chủng *P.aeruginosa* phân lập được trong đợt cấp BPTNMT tại trung tâm Hô hấp với 2 kháng sinh có độ nhạy cảm thấp nhất

Tổng số có 39 mẫu bệnh phẩm đờm của bệnh nhân đợt cấp BPTNMT nuôi cấy được *P.aeruginosa*. Cả 39 mẫu này được xác định MIC với ceftazidim và imipenem (02 kháng sinh có độ nhạy cảm với *P.aeruginosa* thấp nhất) bằng phương pháp Etest. Kết quả phân bố MIC của *P.aeruginosa* với ceftazidim và imipenem được thể hiện trong hình 3.11.



Hình 3.11. Phân bố MIC của *P.aeruginosa* với ceftazidim và imipenem

Nhận xét: *P.aeruginosa* có MIC với ceftazidim = 1 chiếm tỷ lệ cao nhất (28,21%), tiếp đến là giá trị MIC=1,5 mcg/ml (21,51%), tỷ lệ vi khuẩn có MIC > 256 mcg/ml chiếm tỷ lệ thứ 3 (12,82%). Tương tự, *P.aeruginosa* có MIC với imipenem = 2 chiếm tỷ lệ cao nhất (33,33%), tuy nhiên MIC > 32 mcg/ml và MIC = 3 mcg/ml có tỷ lệ bằng nhau chiếm vị trí thứ 2 (15,38%).

Mức độ đề kháng của *P.aeruginosa* với ceftazidim và imipenem được phiên giải thành các mức nhạy, trung gian, kháng theo giá trị MIC tham chiếu tiêu chuẩn của

Clinical And Laboratory Standards Institute (CLSI) [67] được trình bày trong **bảng 3.14.**

Bảng 3.14. Mức độ đề kháng của *P.aeruginosa* với ceftazidim và imipenem

Kháng sinh	MIC (mcg/ml)	n	%
Ceftazidim (n=39)	Nhạy, MIC $\leq$ 8	31	79,49
	Trung gian, MIC = 16	2	5,13
	Kháng, MIC $\geq$ 32	6	15,38
Imipenem (n=39)	Nhạy, MIC $\leq$ 2	20	51,28
	Trung gian, MIC = 4	11	28,21
	Kháng, MIC $\geq$ 8	8	20,51

Nhận xét: Tỷ lệ *P.aeruginosa* phân lập được từ bệnh phẩm đờm của bệnh nhân mắc đợt cấp BPTNMT nhạy cảm với ceftazidim chiếm gần 80% trong khi tỷ lệ nhạy cảm với imipenem chỉ còn khoảng 50%. Tỷ lệ kháng của *P.aeruginosa* với ceftazidim chỉ chiếm 15,38% nhưng trong số này đều là các vi khuẩn có giá trị MIC cao gấp nhiều lần giới hạn MIC kháng (> 256 mcg/ml). Tỷ lệ kháng của *P.aeruginosa* với imipenem chiếm khoảng 20%, trong số vi khuẩn kháng imipenem, tỷ lệ vi khuẩn có giá trị MIC cao gấp nhiều lần giới hạn MIC kháng (> 32 mcg/ml) chiếm đa số (13,16%/18,42%), tỷ lệ đề kháng trung gian của *P.aeruginosa* với imipenem chiếm gần 30%.

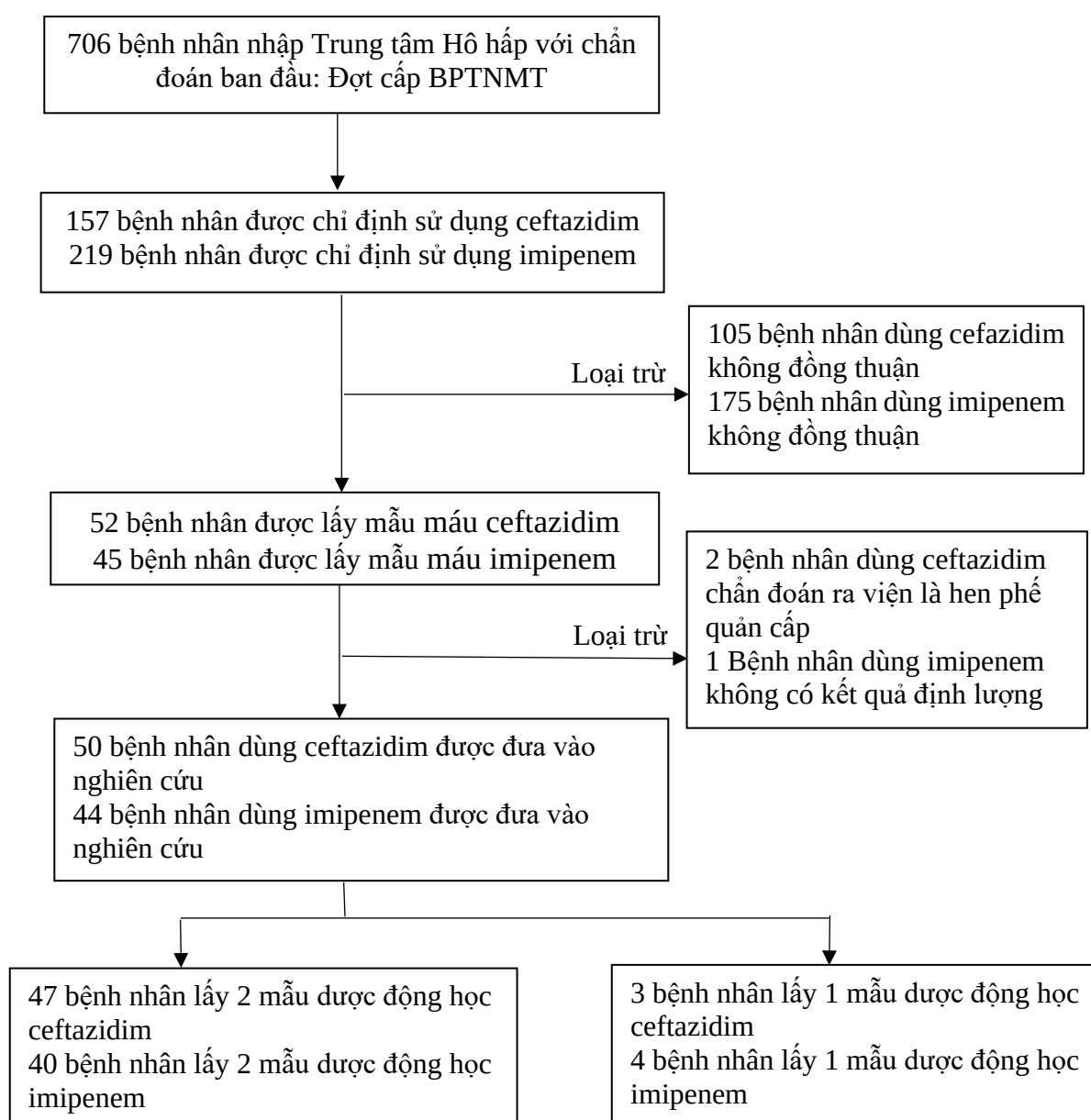
3.2.3. Khảo sát thông số dược động học và khả năng đạt PK/PD mục tiêu của một số kháng sinh nhóm β -lactam được chỉ định nhiều nhất trên bệnh nhân đợt cấp BPTNMT

Từ kết quả khảo sát trong mục tiêu 1, chúng tôi xác định tập trung tối ưu sử dụng kháng sinh trên *P.aeruginosa* và 02 kháng sinh được chỉ định nhiều nhất đồng thời có mức độ nhạy cảm thấp nhất với *P.aeruginosa* là ceftazidim và imipenem. Hai kháng sinh này được đưa vào để khảo sát thông số dược động học và khả năng đạt PK/PD mục tiêu trên bệnh nhân mắc đợt cấp BPTNMT.

3.2.3.1. Thông tin thu mẫu nghiên cứu dược động học

Trong khoảng thời gian từ tháng 8/2018 đến tháng 3/2019, có 157 bệnh nhân được chỉ định ceftazidim và 219 bệnh nhân được chỉ định imipenem trong tổng số 706 bệnh nhân nhập trung tâm Hô hấp, bệnh viện Bạch Mai với chẩn đoán ban đầu

là đợt cấp BPTNMT. Tuy vậy, chỉ có 50 bệnh nhân dùng ceftazidim và 40 bệnh nhân dùng imipenem đạt tiêu chuẩn đưa vào nghiên cứu. Trong số bệnh nhân nghiên cứu dùng ceftazidim, có 47 bệnh nhân được lấy mẫu được động học 2 lần (tương ứng 94 bộ mẫu), 3 bệnh nhân chỉ được lấy mẫu được động học 1 lần (tương ứng 3 bộ mẫu). Trong số bệnh nhân nghiên cứu dùng imipenem, có 40 bệnh nhân được lấy mẫu được động học 2 lần (tương ứng 80 bộ mẫu), 4 bệnh nhân chỉ được lấy mẫu được động học 1 lần (tương ứng 4 bộ mẫu). Thông tin thu mẫu được động học được tiến hành song song với theo dõi chức năng thận ở bệnh nhân trình bày ở **hình 3.12**.



Hình 3.12. Kết quả thu nhận bệnh nhân và lấy mẫu được động học

3.2.3.2. Đặc điểm bệnh nhân trong mẫu nghiên cứu

Bảng 3.15 tóm tắt đặc điểm của bệnh nhân trong nghiên cứu và chế độ liều ceftazidim và imipenem trong thời gian nghiên cứu.

Bảng 3.15. Đặc điểm bệnh nhân trong mẫu nghiên cứu

Thông số	Ceftazidim (n=50)	Imipenem (n=44)
Tuổi (năm)	69,52 ± 9,15	64,91 ± 9,70
Nam giới (n, %)	47 (94)	41 (93)
Tiền sử chẩn đoán BPTNMT		
< 1 năm (n, %)	18 (36)	10 (23)
1-10 năm (n, %)	31 (62)	30 (68)
> 10 năm (n, %)	1 (2)	4 (9)
Chỉ số khối cơ thể (BMI) (kg/m ²)	19,53 ± 3,08	19,45 ± 2,45
Cân nặng trừ mỡ (FFM) (kg)	43,32 ± 6,01	42,59 ± 4,61
Điểm Anthonisen ^b		
Nặng (n, %)	12 (24)	18 (41)
Trung bình (n, %)	27 (54)	8 (18)
Nhẹ (n, %)	11 (22)	18 (41)
Thở máy không xâm nhập (n, %)	7 (14)	13 (30)
CLCR _{CG} (mL/min)	67,85 ± 27,48	90,32 ± 26,71
Phân lập được <i>P.aeruginosa</i>	1 (2)	4 (9)
Thuốc dùng đồng thời		
Lợi tiểu (n, %)	9 (18)	8 (18)
Chế độ liều		
0,5g mỗi 12 giờ, n (%)	---	1 (2)
0,5g mỗi 8 giờ, n (%)	---	4 (9)
0,5g mỗi 6 giờ, n (%)	---	7 (16)
1g mỗi 12 giờ, n (%)	1 (2)	8 (18)
1g mỗi 8 giờ, n (%)	39 (78)	24 (55)

Thông số	Ceftazidim (n=50)	Imipenem (n=44)
1g mỗi 6 giờ, n (%)	1 (2)	---
2g mỗi 12 giờ, n (%)	3 (6)	---
2g mỗi 8 giờ, n (%)	6 (12)	---
Thể tích dung môi (NaCl 0,9 %)		
100 ml, n (%)	37 (74)	16 (36)
250 ml, n (%)	13 (26)	28 (64)
Thời gian truyền (giờ), trung vị (tứ phân vị)	0,85 (0,67 – 1,05)	1,82 ± 0,86

Nhận xét: Bệnh nhân trong mẫu nghiên cứu đa số là bệnh nhân cao tuổi với độ tuổi trung bình là 69,52 và 64,21 tương ứng với nhóm dùng ceftazidim và imipenem. Bệnh nhân chủ yếu là nam giới, chiếm > 90%. Trong 50 bệnh nhân dùng ceftazidim, số bệnh nhân có thang điểm Anthonisen mức độ trung bình chiếm cao nhất với 54% (27 bệnh nhân). Với nhóm bệnh nhân dùng imipenem, bệnh nhân có mức độ nhẹ và nặng bằng nhau, 18 bệnh nhân ở mỗi mức độ (41%). Tỷ lệ bệnh nhân được chẩn đoán suy hô hấp và phải thở máy chiếm tỷ lệ khá lớn ở nhóm dùng ceftazidim và imipenem (lần lượt là 14% và 30%). Thuốc lợi tiểu được sử dụng trên 9 bệnh nhân (18%) ở nhóm dùng ceftazidim và 8 bệnh nhân (18%) ở nhóm dùng imipenem. Mức lọc cầu thận trung bình ở nhóm dùng ceftazidim là $67,58 \pm 27,48$ ml/phút/1,73m² và nhóm dùng imipenem là $90,32 \pm 26,71$ ml/phút/1,73m² tính theo công thức Cockcroft-Gault (CL_{cr}-CG).

Về chế độ liều: Liều dùng ceftazidim của bệnh nhân trong mẫu nghiên cứu chủ yếu là 1g mỗi 8 giờ (chiếm 78%). Ngoài ra cũng có 6 bệnh nhân sử dụng liều 2g mỗi 8 giờ (chiếm 12%), số bệnh nhân dùng các chế độ liều khác chỉ chiếm tỷ lệ nhỏ. Tất cả đều sử dụng dung môi hoàn nguyên là natri clorid 0,9% với thể tích pha chủ yếu là 100 ml (37 bệnh nhân, chiếm 74%). Thời gian truyền thuốc có trung vị là 0,85 giờ, khoảng tứ phân vị là 0,67 - 1,05 giờ. Liều dùng imipenem của bệnh nhân trong mẫu nghiên cứu chủ yếu là 1g mỗi 8 giờ (chiếm 55%). Ngoài ra cũng có 8 bệnh nhân sử dụng liều 1g mỗi 12 giờ (chiếm 18%) và 16% bệnh nhân sử dụng liều 0,5 g mỗi 6 giờ. Số bệnh nhân dùng các chế độ liều khác chỉ chiếm tỷ lệ nhỏ. Tất cả đều sử dụng

dung môi hoàn nguyên là natri clorid 0,9% với thể tích pha chủ yếu là 250 ml (28 bệnh nhân, chiếm 64%). Thời gian truyền thuốc có trung bình là 1,82 giờ với độ lệch chuẩn 0,86 giờ.

3.2.3.3. Xây dựng mô hình dược động học ceftazidim trên bệnh nhân mắc đợt cấp bệnh phổi tắc nghẽn mạn tính tại trung tâm Hô hấp, bệnh viện Bạch Mai

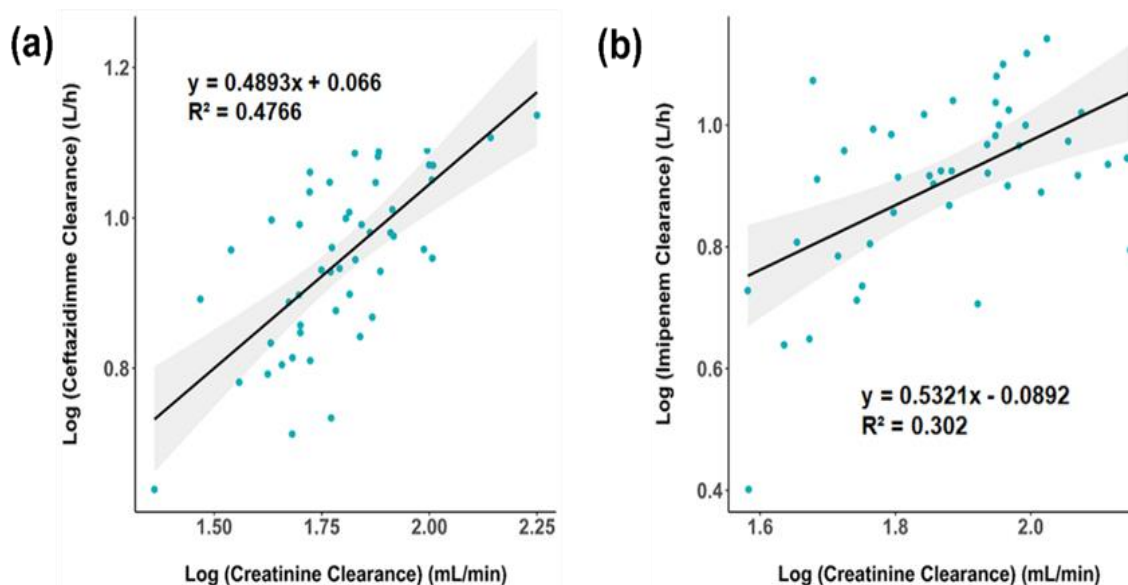
Tổng số 97 và 84 mẫu huyết tương được lấy từ các bệnh nhân sử dụng ceftazidim và imipenem, tương ứng. Có 7 bệnh nhân chỉ lấy được 01 mẫu (5 bệnh nhân từ chối lấy mẫu máu lần thứ hai, 1 bệnh nhân chuyển sang khoa khác sau lần lấy mẫu máu đầu tiên, và một mẫu không thể lấy máu do đang cấp cứu). Nồng độ ceftazidim và imipenem trong mẫu máu bệnh nhân được trình bày trong **phụ lục 8**. Kết quả xây dựng mô hình dược động học (PK) cơ bản được trình bày trong **phụ lục 5**. Với cả ceftazidim và imipenem, giá trị BIC nhỏ nhất (613,47 và 552,06 đối với ceftazidim và imipenem, tương ứng) được quan sát trong mô hình một ngăn với thải trừ bậc một, sai số tỷ lệ và phân phối thông số log-chuẩn. Các mô hình phân tích yếu tố cộng tuyến được trình bày trong **phụ lục 6**. Không có yếu tố nào cho thấy ảnh hưởng đáng kể đến thể tích phân bố (Vd) của cả hai thuốc. Ngược lại, độ thanh thải creatinin tính theo công thức Cockcroft-Gault (CL_{crCG}) là yếu tố ảnh hưởng có ý nghĩa với sự thanh thải (CL) của cả ceftazidim và imipenem và sự giảm **giá trị mục tiêu** là lớn nhất so với các yếu tố có ý nghĩa khác. Việc bổ sung các yếu tố khác không cải thiện đáng kể **giá trị mục tiêu**.

Bảng 3.16 tóm tắt các ước tính dược động học quần thể và kết quả bootstrap cho ceftazidim và imipenem trong mô hình đã chọn. Vd và CL quần thể ước tính lần lượt là 23,7L và 8,74L/giờ đối với ceftazidim, 15,5L và 7,96L/giờ đối với imipenem. Đối với tác động ngẫu nhiên, độ biến thiên giữa các cá thể của Vd và CL lần lượt là 13% và 20,8% đối với ceftazidim, 12,9% và 30% đối với imipenem. Mối tương quan giữa nồng độ của ceftazidim và imipenem với CL_{crCG} được minh họa trong **hình 3.13**. Ảnh hưởng của CL_{crCG} đến CL của ceftazidim và imipenem như sau: ceftazidim: $CL_i = 8,74 \times (CL_{cri} / 67,85)^{0,485} \times e^{\eta_{CL}}$; imipenem: $CL_i = 7,96 \times (CL_{cri} / 90,32)^{0,539} \times e^{\eta_{CL}}$. Kết quả bootstrap của 1.000 lần lặp lại cho thấy sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê so với các ước tính tương ứng trong mô hình cuối cùng.

Bảng 3.16. Mô hình PK quần thể ước tính và kết quả bootstrap của ceftazidim và imipenem sau truyền tĩnh mạch

Thông số	Mô hình cuối cùng			Kết quả Bootstrap		
	Ước tính	RSE (%)	p	Trung vị	95% CI	
					2,5%	97,5%
Ceftazidim						
Vd (L)	23,7	2,96	2,8 x 10 ⁻⁸	23,98	22,361	25,66
CL (L/h)	8,74	3,18		8,76	8,185	9,358
β _{CLCR on CL}	0,485	17,2		0,492	0,328	0,643
ωV (%)	13	32		9,55	3,9	20,1
ωCL (%)	20,8	12,2		19,9	14,8	24,8
b (%)	12,1	16		12,65	7,1	16,6
Imipenem						
Vd (L)	15,5	6,06	8,1 x 10 ⁻⁵	15,18	13,395	17,317
CL (L/h)	7,96	5,41		7,88	7,097	8,845
β _{CL_tCLcr}	0,539	27,2		0,543	0,13	0,972
ωV (%)	12,9	47,1		14,86	6,7	29,1
ωCL (%)	30	12,7		28,89	19,3	38,5
b (%)	23,5	13,8		21,3	16	27

* Vd, thể tích phân bố; CL, thanh thải; ωV, hệ số biến thiên cá thể của Vd; ωCL, hệ số biến thiên cá thể của CL; b, **Residual variability**; CL_{cr}, độ thanh thải creatinin tính theo công thức Cockcroft-Gault; β_{CL_tCL_{cr}}, hệ số hồi quy của CL theo CL_{cr}; SE: sai số chuẩn; RSE: sai số chuẩn tương đối

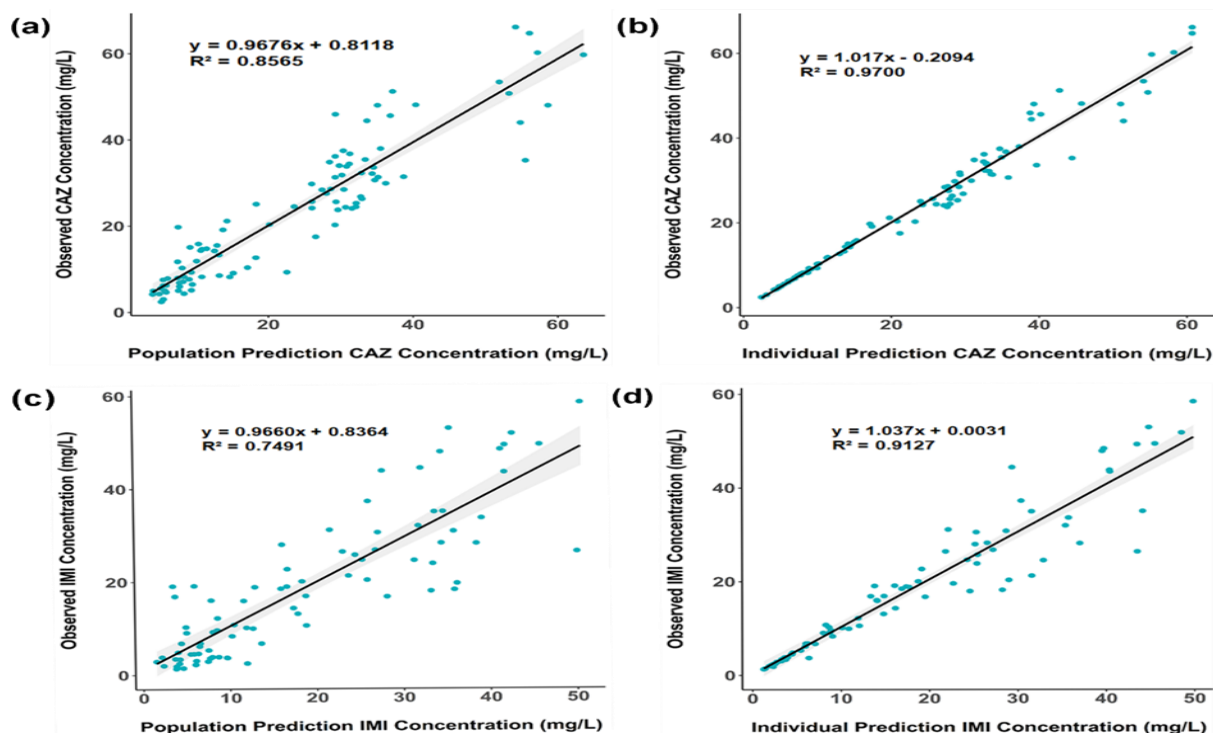


Đường liền nét và vùng tô màu xám minh họa đường hồi quy tuyến tính và khoảng tin cậy 95% tương ứng.

Hình 3.13. Logarit độ thanh thải ước tính của ceftazidim (trái) và imipenem (phải) cá thể so với log độ thanh thải creatinin ước tính theo Cockcroft và Gault

3.2.3.4. Thẩm định mô hình

Đồ thị khớp nồng độ dự đoán của thông số quần thể (bên trái) và thông số cá thể (bên phải) – nồng độ quan sát của mô hình cuối được hiển thị trong hình 3.14. Nồng độ dự đoán của quần thể cho thấy mối tương quan tốt với nồng độ quan sát (hệ số tương quan là 0,86 và 0,75 tương ứng đối với ceftazidim và imipenem). Sai số dự đoán bởi thông số cá thể (IWRES), sai số dự đoán bởi thông số quần thể (PWRES) và phân bố sai số dự đoán có hiệu chỉnh (NPDE) theo thời gian và theo nồng độ dự đoán (phụ lục 9). Kết quả VPC (visual predictive checks) nhằm so sánh nồng độ quan sát và các khoảng phân vị của nồng độ dự đoán từ quần thể bệnh nhân mô phỏng. Biểu đồ VPC cũng chỉ ra mô hình cuối cùng mô tả dữ liệu tương đối tốt. Tất cả dữ liệu quan sát đều đã nằm trong khoảng trị số dự đoán bởi dữ liệu mô phỏng quần thể 1.000 bệnh nhân (phụ lục 10).

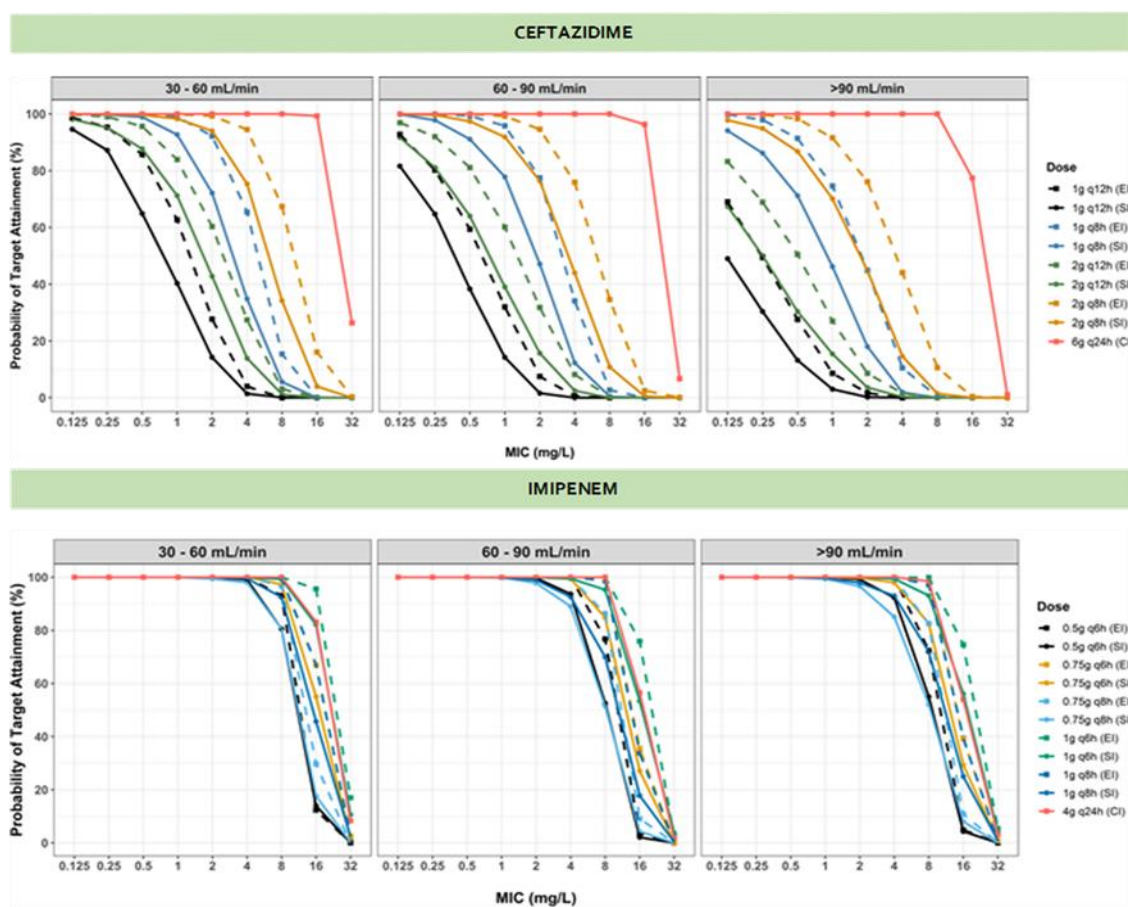


Nồng độ ceftazidim (CAZ) và imipenem (IMI) đo được tương quan với nồng độ CAZ (a) hoặc IMI (c) quần thể và nồng độ CAZ (b) hoặc IMI (d) cá thể. Đường liền nét biểu thị các đường hồi quy tuyến tính với các vùng bóng là khoảng tin cậy 95% của chúng. Các phương trình hồi quy và hệ số tương quan tương ứng (R^2) được chú thích trên hình.

Hình 3.14. Khớp nồng độ dự đoán của thông số quần thể (bên trái) và thông số cá thể (bên phải) – nồng độ quan sát của mô hình cuối.

3.2.3.5. Mô phỏng Monte Carlo và xác định khả năng đạt PK/PD với các chế độ liều

Hình 3.15, phụ lục 7 minh họa khả năng đạt đích (probability of target attainment - PTA) PK/PD cho các chế độ liều CAZ và IMI khác nhau sử dụng các mục tiêu 60-100% $\%T > MIC$ cho CAZ và 40-100% $\%T > MIC$ cho IMI. Mô phỏng được thực hiện và phân tích dựa trên chức năng thận của bệnh nhân. Đối với cả hai thuốc, không có liều thực tế nào bao phủ được *P.aeruginosa* kháng thuốc cao, với $MIC \geq 32$ mg/L. Bệnh nhân có chức năng thận tốt ($CL_{crCG} > 90$ mL/phút) có thể không đạt đến ngưỡng 90% khả năng đạt đích với *P.aeruginosa* có giá trị MIC cao, đặc biệt khi dùng liều thấp và truyền ngắn. Đối với CAZ, truyền liên tục cải thiện khả năng đạt đích được so với truyền kéo dài. Đối với cả hai loại thuốc, truyền ngắn (30 phút) luôn tỏ ra kém hơn so với truyền kéo dài nên không được xem xét thêm.



Hình 3.15. Khả năng đạt đích (PTA) of ceftazidim với mục tiêu of 60% $fT > MIC$ và imipenem với 40% $fT > MIC$.

Giá trị MIC dựa trên khuyến cáo của Clinical and Laboratory Standards Institute 2020 (CLSI 2020); Mô phỏng các chế độ liều truyền ngắn 0,5 giờ (SI: 0.5-hour), truyền kéo dài (EI: 3-hour) và truyền liên tục (CI).

Theo kết quả mô phỏng và lựa chọn mô hình của chúng tôi, ba phương án phân tầng được xác lập để xác định chế độ dùng thuốc thích hợp nhất khi nghi ngờ hoặc đã nuôi cấy ra *P. aeruginosa*. Hình 3.16 và phụ lục 11 minh họa 2 sơ đồ chế độ liều thuốc được mô tả từ các mô phỏng dựa trên đặc điểm MIC của *P. aeruginosa*. Khi hướng đến mục tiêu 100% $T > MIC$, truyền kéo dài (truyền kéo dài và truyền liên tục) làm tăng cơ hội đạt được 90% PTA cho cả ceftazidim và imipenem. Truyền liên tục 6g ceftazidim hoặc 4g imipenem trong 24 giờ bao phủ được hầu hết các chủng *P. aeruginosa* có MIC ở mức nhạy cảm. Đối với *P. aeruginosa* kháng thuốc, trung gian và thậm chí với MIC là 8mg/L, truyền liên tục liều imipenem 4g/ ngày có thể bao phủ được vi khuẩn. Đối với ceftazidim, không có chế độ liều nào, ngay cả khi truyền liên tục, có thể bao phủ các *P. aeruginosa* có MIC ở mức đề kháng trung gian (phụ lục 7 và phụ lục 11).

3.2.4. Đề xuất lưu đồ phân tầng bệnh nhân và chế độ liều kháng sinh trong điều trị đợt cấp BPTNMT

Sau quá trình tổng hợp và đúc kết từ các thông tin chính liên quan đến việc sử dụng kháng sinh điều trị đợt cấp trong 100 nghiên cứu trên thế giới (bao gồm 37 nghiên cứu can thiệp và 63 nghiên cứu không can thiệp), 14 HDĐT và kết hợp với kết quả xác định PK và PD của 2 kháng sinh có mức độ nhạy cảm thấp nhất (ceftazidim và imipenem) với *P.aeruginosa*, vi khuẩn đáng quan ngại và phân lập được nhiều nhất từ bệnh phẩm đờm của bệnh nhân mắc đợt cấp BPTNMT tại trung tâm Hô hấp, bệnh viện Bạch Mai, chúng tôi tổng kết lại các vấn đề và cơ sở trong xây dựng lưu đồ điều trị (bảng 3.17) cũng như đề xuất một lưu đồ phân tầng về đặc điểm bệnh nhân đợt cấp BPTNMT và kháng sinh sử dụng theo phân tầng bệnh nhân trong hình 3.17 và bảng 3.18.

Bảng 3.17. Cơ sở xây dựng lưu đồ điều trị

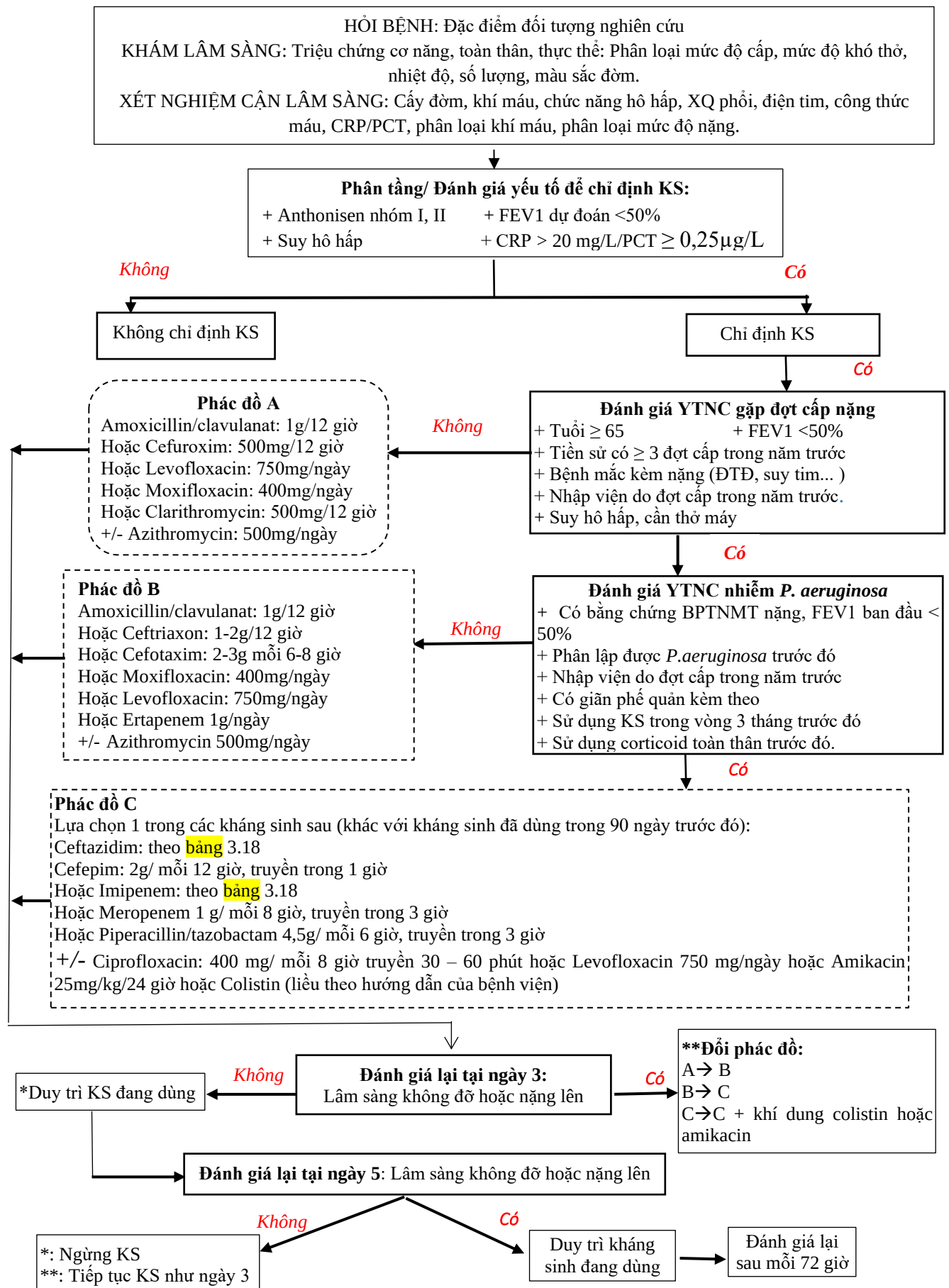
Nội dung	Cơ sở
Phân tầng bệnh nhân	Tổng quan hệ thống tài liệu
Phác đồ điều trị kháng sinh	Tổng quan hệ thống tài liệu
	Kết quả khảo sát đặc điểm sử dụng kháng sinh, kết quả nghiên cứu dược động học quần thể và đặc điểm vi sinh
Theo dõi, đánh giá bệnh nhân	Tổng quan hệ thống tài liệu

Khi mắc đợt cấp BPTNMT, bệnh nhân cần được sàng lọc ban đầu để đánh giá mức độ cần thiết của việc chỉ định kháng sinh. Dược sỹ có thể căn cứ trên một số đặc điểm sau để tư vấn quyết định chỉ định kháng sinh bao gồm: Có xuất hiện đờm mủ; đợt cấp thuộc nhóm I hoặc II theo phân loại của Anthonisen; có suy hô hấp cần thở máy/ đặt nội khí quản; kết quả xét nghiệm cho nồng độ CRP > 50mg/L; hoặc nồng độ PCT $\geq 0,25\mu\text{g/L}$; hoặc đo chức năng hô hấp có FEV1 < 50%. Không dùng kháng sinh trên bệnh nhân typ III không có đờm mủ, hoặc có nồng độ CRP < 20 mg/L hoặc nồng độ PCT < 0,25 $\mu\text{g/L}$.

Sau khi xác định được bệnh nhân nên được điều trị kháng sinh, cần cân nhắc

một số yếu tố nguy cơ trên bệnh nhân để lựa chọn loại kháng sinh phù hợp. Bệnh nhân được đánh giá mức độ cấp phức tạp nếu có ít nhất một trong các dấu hiệu sau: tuổi ≥ 65 ; FEV1 $< 50\%$; tiền sử có ≥ 3 đợt cấp trong năm trước; Có bệnh mắc kèm nặng như đái tháo đường, suy tim, ung thư phổi, bệnh tim phổi,...; nhập viện do đợt cấp trong năm trước. Với đối tượng bệnh nhân này, lựa chọn các kháng sinh như: Cephalosporin thế hệ 3 trở lên (ceftriaxon, cefotaxim...), fluoroquinolon (ciprofloxacin, levofloxacin, moxifloxacin), amoxicillin/clavulanat, piperacillin/tazobactam. Ngược lại, bệnh nhân gặp đợt cấp không phức tạp nếu không có các dấu hiệu nêu trên. Với đối tượng bệnh nhân này, lựa chọn các kháng sinh như: amoxicillin, piperacillin, cefuroxim, levofloxacin, macrolid (clarithromycin, azithromycin), co-trimoxazol.

Cuối cùng, đánh giá xem bệnh nhân có nguy cơ nhiễm *P.aeruginosa* hay không dựa trên các yếu tố nguy cơ như: FEV1 lúc nhập viện thấp ($<50\%$); phân lập được *P.aeruginosa* trước đó; nhập viện do đợt cấp trong năm trước; sử dụng kháng sinh trong vòng 3 tháng trước đó; sử dụng corticoid toàn thân trước đó. Nếu có, cần chỉ định các kháng sinh như cephalosporin (ceftazidim, cefepim), fluoroquinolon (ciprofloxacin, levofloxacin), carbapenem (meropenem, imipenem), piperacillin/tazobactam.



Hình 3.17. Lưu đồ phân tầng bệnh nhân chỉ định KS trong đợt cấp BPTNMT

Chú thích: BPTNMT: bệnh phổi tắc nghẽn mạn tính; FQ: fluoroquinolon; TMP-SMX: trimethoprim-sulfamethoxazol; [PCT]: nồng độ procalcitonin huyết thanh; [CRP]: nồng độ protein phản ứng C

Bảng 3.18. Chế độ liều ceftazidim và imipenem trên bệnh nhân đợt cấp BPTNMT

Bảng 3.18a. Chế độ liều ceftazidim

CEFTAZIDIM	Chế độ liều		
	CLCR 30-60 mL/ph	CLCR 61-90 mL/ph	CLCR > 90 mL/ph
*Trường hợp 1: Có yếu tố nguy cơ nhiễm <i>P.aeruginosa</i> hoặc nhiễm <i>P.aeruginosa</i> nhưng không có kết quả kháng sinh đồ			
	1g mỗi 8 giờ truyền trong 3 giờ	2g mỗi 8 giờ truyền 30 phút	2g mỗi 8 giờ truyền trong 3 giờ
* Trường hợp 2: Nhiễm <i>P.aeruginosa</i> , có kháng sinh đồ nhưng không có giá trị MIC cụ thể			
Kết quả KSD là nhạy	1g mỗi 8 giờ truyền trong 3 giờ	2g mỗi 8 giờ truyền 30 phút	2g mỗi 8 giờ truyền trong 3 giờ
Kết quả KSD là trung gian	2g mỗi 8 giờ truyền trong 3 giờ	<u>Liều nạp 2 g sau đó truyền liên tục 6g/24 giờ</u>	<u>Liều nạp 2 g sau đó truyền liên tục 6g/24 giờ</u>
Kết quả KSD là kháng	Chuyển kháng sinh khác		
* Trường hợp 3: Nhiễm <i>P.aeruginosa</i> , có kết quả MIC (mcg/ml) cụ thể			
< 0,25	1g mỗi 12 giờ truyền trong 0,5 giờ	1g mỗi 12 giờ truyền trong 0,5 giờ	1g mỗi 12 giờ truyền trong 0,5 giờ
0,5-1	1g mỗi 12 giờ truyền trong 0,5 giờ	1g mỗi 12 giờ truyền trong 0,5 giờ	1g mỗi 12 giờ truyền trong 3 giờ
2	1g mỗi 12 giờ truyền trong 3 giờ	1g mỗi 8 giờ truyền trong 0,5 giờ	1g mỗi 8 giờ SI
4	1g mỗi 8 giờ truyền trong 0,5 giờ	1g mỗi 8 giờ truyền trong 3 giờ	1g mỗi 8 giờ truyền trong 3 giờ
8	1g mỗi 8 giờ truyền trong 3 giờ	2g mỗi 8 giờ truyền trong 0,5 giờ	2g mỗi 8 giờ truyền trong 3 giờ
16	2g mỗi 8 giờ truyền trong 3 giờ	<u>Liều nạp 2 g sau đó truyền liên tục 6g/24 giờ</u>	<u>Liều nạp 2 g sau đó truyền liên tục 6g/24 giờ</u>
≥ 32	Chuyển kháng sinh khác		

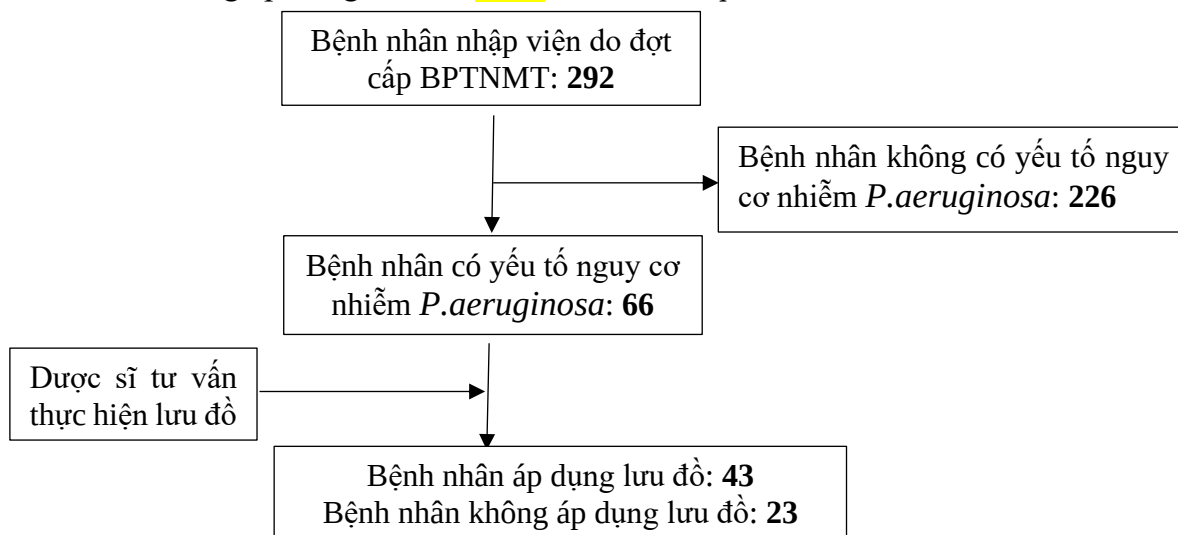
Bảng 3.18b. Chế độ liều imipenem

IMIPENEM	Chế độ liều		
	CLCR 30-60 mL/ph	CLCR 61-90 mL/ph	CLCR > 90 mL/ph
* Trường hợp 1: Có yếu tố nguy cơ nhiễm P.aeruginosa hoặc nhiễm P.aeruginosa nhưng không có kết quả kháng sinh đồ			
	0,5g mỗi 8 giờ truyền trong 0,5 giờ	0,5g mỗi 8 giờ truyền trong 0,5 giờ	0,5g mỗi 8 giờ truyền trong 3 giờ
* Trường hợp 2: Nhiễm P.aeruginosa, có kháng sinh đồ nhưng không có giá trị MIC cụ thể			
Kết quả KSD là nhạy	0,5g mỗi 8 giờ truyền trong 0,5 giờ	0,5g mỗi 8 giờ truyền trong 0,5 giờ	0,5g mỗi 8 giờ truyền trong 3 giờ
Kết quả KSD là trung gian	0,5g mỗi 8 giờ truyền trong 0,5 giờ	0,5g mỗi 8 giờ truyền trong 3 giờ	0,5g mỗi 8 giờ truyền trong 3 giờ
Kết quả KSD là kháng	Chuyển kháng sinh khác		
*Trường hợp 3: Nhiễm P.aeruginosa, có kết quả MIC (mcg/ml) cụ thể			
< 0,25	0,5g mỗi giờ truyền trong 0,5 giờ	0,5g mỗi 8 giờ truyền trong 0,5 giờ	0,5g mỗi 8 giờ truyền trong 0,5 giờ
0,25-1	0,5g mỗi 8 giờ truyền trong 0,5 giờ	0,5g mỗi 8 giờ truyền trong 0,5 giờ	0,5g mỗi 8 giờ truyền trong 0,5 giờ
2	0,5g mỗi 8 giờ truyền trong 0,5 giờ	0,5g mỗi 8 giờ truyền trong 0,5 giờ	0,5g mỗi 8 giờ truyền trong 3 giờ
4	0,5g mỗi 8 giờ truyền trong 0,5 giờ	0,5g mỗi 8 giờ truyền trong 3 giờ	0,5g mỗi 8 giờ truyền trong 3 giờ
8	0,5g mỗi 8 giờ truyền trong 3 giờ	0,5g mỗi 6 giờ truyền trong 3 giờ	1g mỗi 8 giờ truyền trong 3 giờ
16	1g 8 giờ truyền trong 3 giờ	1g 6 giờ truyền trong 3 giờ	Chuyển kháng sinh khác
≥ 32	Chuyển kháng sinh khác		

Dược sĩ lâm sàng tư vấn bác sĩ điều trị chỉ định, lựa chọn kháng sinh và theo dõi bệnh nhân có yếu tố nguy cơ nhiễm *P.aeruginosa* theo lưu đồ này và ghi nhận hiệu quả điều trị. Dược sĩ cũng bác sĩ xây dựng và điền biểu mẫu ghi nhận tình trạng và theo dõi bệnh nhân (phụ lục 1.2).

3.3. Đánh giá khả năng áp dụng lưu đồ điều trị kháng sinh trên bệnh nhân mắc đợt cấp bệnh phổi tắc nghẽn mạn tính có yếu tố nguy cơ nhiễm *P.aeruginosa*

Trong thời gian thực hiện nghiên cứu, chúng tôi ghi nhận có 292 bệnh nhân nhập viện do đợt cấp BPTNMT, rà soát phân tầng bệnh nhân, thu được 66 bệnh nhân có yếu tố nguy cơ nhiễm *P.aeruginosa*, được sĩ tư vấn thực hiện lưu đồ trên nhóm bệnh nhân này, kết quả có 43 bệnh nhân được chỉ định thuốc theo lưu đồ, 23 bệnh nhân bác sĩ không áp dụng lưu đồ. **Hình 3.18** mô tả quá trình lựa chọn bệnh nhân.



Hình 3.18. Sơ đồ lựa chọn mẫu nghiên cứu cho mục tiêu 3

3.3.2. Đặc điểm chung của bệnh nhân

Đặc điểm chung của bệnh nhân trong mẫu nghiên cứu được trình bày trong **bảng 3.19**.

Bảng 3.19. Đặc điểm chung của bệnh nhân nghiên cứu

Đặc điểm	Không áp dụng lưu đồ (n=23)	Áp dụng lưu đồ (n=43)	P
Tuổi	68,78 ± 9,728	70,14 ± 10,288	0,605
Giới tính Nam, n (%)	23 (100)	31 (72,1)	0,041
BMI	19,43 ± 3,177	19,39 ± 2,83	0,956
Tình trạng hút thuốc			
Đang hút, n (%)	2 (8,7)	7 (16,3)	0,576
Đã bỏ thuốc, n (%)	19 (82,6)	29 (67,4)	
Thời gian bỏ thuốc	9,17	9,97	0,936
Bệnh mắc kèm			
Không, n (%)	4 (17,4)	7 (16,3)	0,908
Có, n (%)	19 (82,6)	36 (83,7)	
Đái tháo đường, n (%)	4 (17,4)	7 (16,3)	0,908

Đặc điểm	Không áp dụng lưu đồ (n=23)	Áp dụng lưu đồ (n=43)	p
Tăng huyết áp, n (%)	8 (34,8)	17 (39,5)	0,705
Suy tim, n (%)	2 (8,7)	3 (6,9)	0,801
Suy thận, n (%)	0	1 (2,3)	0,461
Suy gan, n (%)	0	2 (4,6)	0,294
Thiếu máu cơ tim, n (%)	2 (8,7)	4 (9,3)	0,935
Bệnh mắc kèm khác, n (%)	8 (34,8)	14 (32,6)	0,855
Đặt nội khí quản, n (%)	1 (4,3)	3 (6,9)	0,670
Tiền sử đợt cấp phải nhập viện trong năm, số lần	1,22 ± 0,518	1,21 ± 0,466	0,949
Tiền sử sử dụng thuốc ngay trước khi nhập viện			
Kháng sinh, n (%)	0	7 (16,3)	0,041
ICS, LABA, LAMA, SABA, Corticoid toàn thân, Theophyllin, n (%)	19 (82,6)	34 (79,1)	0,731
Không rõ thuốc gì, n (%)	0	5 (11,6)	0,089
Chưa điều trị, n (%)	5 (21,7)	9 (20,9)	0,567
Thở máy tại nhà			
Chưa, n (%)	16 (69,6%)	39 (90,7%)	0,225
Đang, n (%)	7 (30,4%)	4 (9,3%)	
Lý do nhập viện			
Tăng khó thở, n (%)	23 (100%)	42 (97,7%)	0,461
Đau ngực, n (%)	1 (4,3)	5 (11,6)	0,327
Ho có đờm, n (%)	18	40	0,80
Màu sắc đờm:			
Trắng đục, n (%)	15 (65,2)	23 (53,4)	0,618
Xanh, n (%)	5 (21,7)	11 (25,6)	
Vàng, n (%)	3 (13,0)	9 (20,9%)	
Sốt, n (%)	4 (17,4)	5 (11,6)	0,516
Điểm Anthonisen			
1, n (%)	2 (8,7)	3 (6,9)	0,751
2, n (%)	12 (52,2)	19 (44,2)	
3, n (%)	9 (39,1)	21 (48,8)	
Số năm mắc COPD	5,43 ± 4,099	6,49 ± 5,09	0,395
Số lần nhập viện trong năm trước			
0, n (%)	2 (8,7)	5 (11,6)	0,278
1, n (%)	2 (8,7)	12 (27,9)	
2, n (%)	6 (26,1)	9 (20,9)	
≥ 3, n (%)	13 (56,5)	17 (39,6)	
Nhập viện trong vòng 90 ngày trước đó, n (%)	23 (100)	28 (65,1)	0,506
eGFR (ml/phút/1,73m²)			

Đặc điểm	Không áp dụng lưu đồ (n=23)	Áp dụng lưu đồ (n=43)	p
eGFR $\geq$ 90, n (%)	6 (26,1)	9 (20,9)	0,835
60 $\leq$ eGFR <90, n (%)	8 (34,8)	20 (46,5)	
45 $\leq$ eGFR <60, n (%)	6 (26,1)	9 (20,9)	
30 $\leq$ eGFR <45, n (%)	3 (13,0)	5 (11,6)	
15 $\leq$ eGFR <30, n (%)	0	0	
eGFR <15, n (%)	0	0	
Không rõ, n (%)	0	0	

Nhận xét: Tuổi trung bình của bệnh nhân nghiên cứu dao động xung quanh 70 tuổi, giới tính nam chiếm 100 % ở nhóm không áp dụng lưu đồ và chiếm trên 72,1% ở nhóm áp dụng lưu đồ. Bệnh nhân hút thuốc lá nhưng đã bỏ chiếm đa số (gần 70% ở nhóm áp dụng lưu đồ và trên 80% ở nhóm không áp dụng lưu đồ). Trên 80% bệnh nhân ở cả 2 nhóm có bệnh mắc kèm, trong đó bệnh mắc kèm chiếm nhiều nhất là tăng huyết áp ($> 30\%$), tiếp đến là đái tháo đường ($> 15\%$) ở cả hai nhóm. Trên 70% bệnh nhân nghiên cứu đã nhập viện trong vòng 90 ngày trước đó, trong đó gần 40% bệnh nhân ở nhóm áp dụng lưu đồ phải nhập viện trên 3 lần/năm, tỷ lệ này ở nhóm không áp dụng lưu đồ là 56,5%. Chỉ có 16,3% bệnh nhân ở nhóm áp dụng lưu đồ được sử dụng kháng sinh trước đó, có sự khác nhau có ý nghĩa thống kê giữa 2 nhóm, $p = 0,041$. Trên $> 97\%$ bệnh nhân phải nhập viện do tăng khó thở. Ở cả hai nhóm, lý do nhập viện không có sự khác nhau có ý nghĩa thống kê giữa 2 nhóm, $p > 0,05$. Về phân loại mức độ nặng theo tiêu chí của Anthonisen, đa số bệnh nhân nhập viện ở nhóm không áp dụng lưu đồ có mức độ đợt cấp trung bình (52,2%), trong khi ở nhóm áp dụng lưu đồ bệnh nhân có mức độ đợt cấp nặng chiếm nhiều nhất (48,8%), không có sự khác nhau có ý nghĩa thống kê giữa 2 nhóm, $p > 0,05$.

3.3.3. Đặc điểm yếu tố nguy cơ nhiễm *P.aeruginosa*

Đặc điểm yếu tố nguy cơ nhiễm *P.aeruginosa* của đối tượng nghiên cứu được trình bày trong **bảng 3.20**.

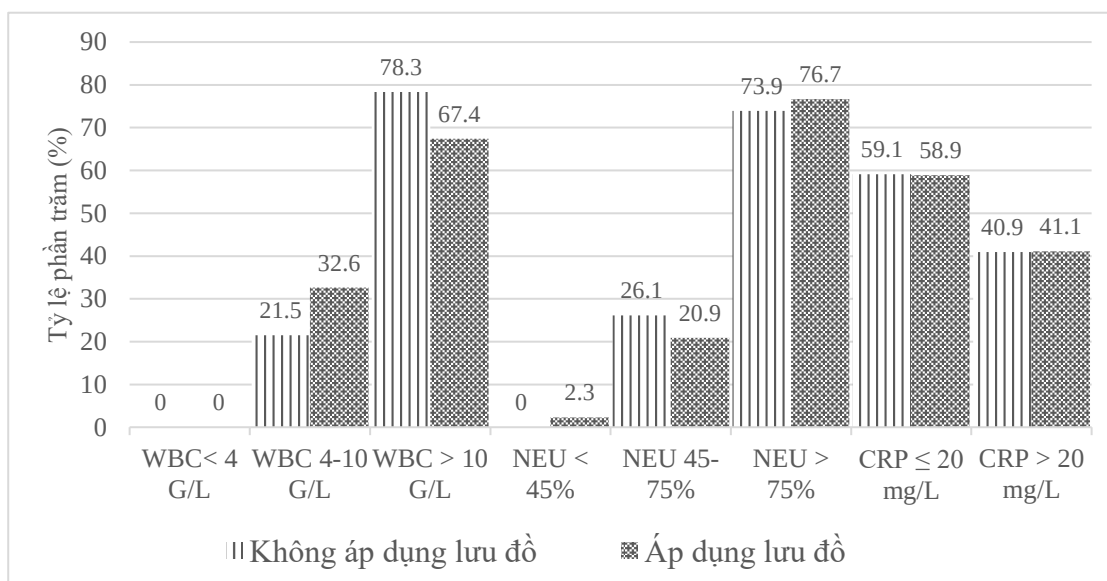
Bảng 3.20. Đặc điểm yếu tố nguy cơ nhiễm *P.aeruginosa* trong nghiên cứu

Yếu tố	Không áp dụng lưu đồ (n = 23)	Áp dụng lưu đồ (n = 43)	p
Có bằng chứng BPTNMT nặng, FEV1 ban đầu < 50%, n (%)	3 (13,0)	7 (16,3)	
Có giãn phế quản kèm theo	10 (43,5)	18 (41,9)	
Phân lập được <i>P.aeruginosa</i> trước đó, n (%)	0	2 (4,7)	
Phải nhập viện do đợt cấp trong năm trước, n (%)	20 (87,0)	34 (79,1)	
Sử dụng KS phổ rộng trong vòng 3 tháng trước đó,	20 (87,0)	37 (86)	
Sử dụng corticoid toàn thân trước đó, n (%)	21 (91,3%)	34 (79,1%)	
Số yếu tố nguy cơ			
1, n (%)	15	25	0,350
2, n (%)	8	12	
≥ 3, n (%)	0	6	

Nhận xét: Trong số các yếu tố nguy cơ mắc *P.aeruginosa*, bệnh nhân đã được sử dụng kháng sinh phổ rộng trong vòng 3 tháng chiếm tỷ lệ cao nhất ở cả 2 nhóm: Nhóm không áp dụng lưu đồ (87,0%) và nhóm áp dụng lưu đồ (86%). Tiếp sau là tỷ lệ bệnh nhân phải nhập viện do đợt cấp trong năm trước hoặc sử dụng corticoid toàn thân trước đó. Corticoid cũng là một trong các yếu tố nguy cơ nhiễm khuẩn trực khuẩn mủ xanh với tỷ lệ lớn bệnh nhân dùng corticoid toàn thân trước đó của nhóm không áp dụng lưu đồ 91,3% và nhóm áp dụng lưu đồ là 79,1%. Có 2 bệnh nhân ở nhóm áp dụng lưu đồ phân lập được trực khuẩn xanh trước đó. Ở nhóm áp dụng lưu đồ điều trị có 6 bệnh nhân có 3 yếu tố nguy cơ mắc *P.aeruginosa*, trong khi tất cả bệnh nhân nhóm không áp dụng lưu đồ chỉ có ít hơn 3 yếu tố nguy cơ. Sự khác biệt về số yếu tố nguy cơ giữa 2 nhóm không có ý nghĩa thống kê, $p > 0,05$.

3.3.4. Đặc điểm cận lâm sàng liên quan đến nhiễm khuẩn

Đặc điểm cận lâm sàng liên quan đến nhiễm khuẩn và mức lọc cầu thận của bệnh nhân được trình bày trong **hình 3.19**.



Hình 3.19. Đặc điểm cận lâm sàng của bệnh nhân nghiên cứu

Nhận xét: Số lượng bạch cầu máu ngoại vi tăng trên giá trị bình thường (>10 G/L) chiếm tỷ lệ cao nhất ở cả 2 nhóm trong đó nhóm không áp dụng lưu đồ là 78,3% và nhóm áp dụng lưu đồ là 67,4%. Không có bệnh nhân nào có số lượng bạch cầu thấp hơn giá trị bình thường. Số lượng bạch cầu trung bình của nhóm không áp dụng lưu đồ là $11,42 \pm 3,258$, nhóm áp dụng lưu đồ là $12,444 \pm 4,991$. Sự khác biệt giữa 2 nhóm không có ý nghĩa thống kê, $p > 0,05$.

Đa số bệnh nhân ($> 70\%$) ở cả hai nhóm có số lượng bạch cầu đa nhân trung tính tăng trên giới hạn bình thường với nhóm không áp dụng lưu đồ là 73,9% và nhóm áp dụng lưu đồ chiếm 76,7%. Sự khác biệt giữa 2 nhóm không có ý nghĩa thống kê, $p > 0,05$.

Tỷ lệ bệnh nhân có $CRP \leq 20$ mg/L chiếm đa số ở cả nhóm không theo lưu đồ và nhóm theo lưu đồ theo thứ tự là 69,1% và 58,9%. Sự khác biệt giữa 2 nhóm không có ý nghĩa thống kê, $p > 0,05$.

3.3.5. Đặc điểm điều trị kháng sinh

Đặc điểm sử dụng kháng sinh được trình bày trong **bảng 3.21**.

Bảng 3.21. Đặc điểm sử dụng kháng sinh của bệnh nhân nghiên cứu

Chỉ tiêu		Không áp dụng lưu đồ (n=23)	Áp dụng lưu đồ (n=43)	p
Phác đồ ban đầu, n (%)	Đơn độc	22 (95,6)	14 (32,6)	0,002
	Phối hợp	1 (4,4)	29 (67,4)	
Thay đổi phác đồ trong quá trình điều trị, n (%)	Không	12 (52,2)	29 (67,4)	0,223
	Có	11 (47,8)	14 (32,6)	
Đơn độc ban đầu phải đổi, n (%)		10 (45,4)	11 (42,3)	0,223
Phối hợp ban đầu phải đổi, n (%)		1 (100)	3 (17,6)	
Ngày đổi kháng sinh trung bình (ngày)		1,35 ± 1,78	1,40 ± 2,4	0,932

Nhận xét: Trong số 66 bệnh nhân được lựa chọn vào nghiên cứu, 100% bệnh nhân được điều trị kháng sinh và có 43 (65%) bệnh nhân áp dụng lưu đồ điều trị đã được xây dựng ở mục tiêu 2. Tỷ lệ phác đồ điều trị đơn độc ban đầu (95,6%) cao hơn nhóm áp dụng lưu đồ điều trị (11,6%), ngược lại nhóm áp dụng lưu đồ điều trị có tỷ lệ phác đồ điều trị phối hợp ban đầu (88,4%) cao hơn nhiều lần so với nhóm không theo quy trình điều trị (4,4%), sự khác biệt có ý nghĩa thống kê, $p < 0,05$.

Trong quá trình điều trị có 47,8% bệnh nhân nhóm không áp dụng lưu đồ điều trị và 32,5% bệnh nhân nhóm theo quy trình điều trị phải thay đổi phác đồ, trong đó tỷ lệ thay đổi phác đồ đơn độc ban đầu chiếm gần 50 % trong tổng số phác đồ đơn độc ban đầu ở cả hai nhóm (45,4% ở nhóm không áp dụng lưu đồ điều trị và 42,3% ở nhóm áp dụng lưu đồ điều trị), ngược lại tỷ lệ thay đổi phác đồ phối hợp ban đầu chỉ chiếm 17,6 % ở nhóm áp dụng lưu đồ và duy nhất 01 bệnh nhân dùng phác đồ phối hợp ở nhóm không áp dụng lưu đồ cũng phải đổi kháng sinh. Sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê giữa 2 nhóm, $p > 0,05$.

Trong điều trị đợt cấp BPTNMT việc sử dụng đơn độc 1 kháng sinh hay phối hợp nhiều nhóm kháng sinh phụ thuộc vào phân tầng và đáp ứng điều trị của từng đối tượng nghiên cứu cụ thể. Một số kháng sinh cụ thể được dùng để điều trị ban đầu cho đợt cấp BPTNMT nghi do *P.aeruginosa* được thể hiện trong **bảng 3.22** như sau:

Bảng 3.22. Kháng sinh được sử dụng trong điều trị ban đầu

Kháng sinh cụ thể	Không áp dụng lưu đồ (n=23)	Áp dụng lưu đồ (n=43)
Amoxicillin/clavulanic	3 (13,0)	0
Đơn độc	3 (100)	0
Phối hợp	0	0
Cefoxitin	18 (78,3)	2 (4,6)
Đơn độc	18 (100)	0
Phối hợp	0 (85)	2 (100)
Ceftriaxon	2	0
Đơn độc	0	0
Phối hợp	2 (100)	0
Cefoperazon/sulbactam	0	1
Đơn độc	0	0
Phối hợp	0	1
Ceftazidim	0	34 (79,0)
Đơn độc	0	13 (38,2)
Phối hợp	0	21 (61,8)
Imipenem	0	1 (2,3)
Đơn độc	0	0
Phối hợp	0	1 (100)
Meropenem	0	3 (2,3)
Đơn độc	0	2 (66,7)
Phối hợp	0	1 (33,3)
Piperacilin/tazobactam	0	3 (6,9)
Đơn độc	0	1 (33,3)
Phối hợp	0	2 (66,7)
Levofloxacin	0	11 (25,6)
Đơn độc	0	0
Phối hợp	0	11 (100)
Ciprofloxacin	0	4 (9,3)
Đơn độc	0	0
Phối hợp	0	4 (100)
Amikacin	0	1 (2,3)
Đơn độc	0	0
Phối hợp	0	1 (100)

Nhận xét: Trong các kháng sinh cụ thể sử dụng điều trị đợt cấp BPTNMT nghi do *P.aeruginosa*:

Nhóm kháng sinh cephalosporin được sử dụng nhiều nhất. Cefoxitin được sử dụng cho 18/23 bệnh nhân nhóm không áp dụng lưu đồ điều trị trong khi chỉ có 02/43 bệnh nhân nhóm áp dụng lưu đồ được sử dụng cefoxitin trong phác đồ phối hợp và

ngược lại không có bệnh nhân nào nhóm áp dụng lưu đồ được sử dụng ceftazidim trong khi có 34/43 bệnh nhân nhóm áp dụng lưu đồ được sử dụng ceftazidim.

Nhóm carbapenem: Về sử dụng imipenem hoặc meropenem, không có đối tượng nghiên cứu nào ở nhóm không áp dụng lưu đồ điều trị sử dụng, ở nhóm áp dụng lưu đồ điều trị có 04 bệnh nhân sử dụng.

Nhóm penicillin phổ rộng: Amoxicilin/clavulanat chỉ được sử dụng cho 03 bệnh nhân nhóm không áp dụng lưu đồ điều trị và cả 03 trường hợp này sau đó đều được đổi phác đồ kháng sinh. Piperacilin/tazobactam được sử dụng với tỷ lệ thấp 8,6% (n=3) ở nhóm áp dụng lưu đồ điều trị, trong đó có 1 bệnh nhân dùng đơn độc và 2 bệnh nhân dùng phối hợp.

Trong nhóm kháng sinh quinolon: Nhóm kháng sinh này đều được dùng trong phác đồ phối hợp ở nhóm áp dụng lưu đồ điều trị. Tỷ lệ sử dụng levofloxacin chiếm 25,6% (n=11), ciprofloxacin chỉ có tỷ lệ sử dụng là 4,9% (n=4).

Nhóm kháng sinh aminoglycosid có tỷ lệ sử dụng để điều trị rất thấp và chỉ dùng phối hợp kháng sinh, trong đó chỉ có 1 bệnh nhân được sử dụng amikacin ở nhóm áp dụng lưu đồ điều trị (2,3%) trong phác đồ phối hợp.

3.3.6. Diễn biến lâm sàng của bệnh nhân

Diễn biến lâm sàng của bệnh nhân trong quá trình điều trị được trình bày trong bảng 3.23.

Bảng 3.23. Diễn biến lâm sàng của bệnh nhân nghiên cứu

Triệu chứng	Ngày 1			Ngày 3			Ngày 5		
	Không áp dụng lưu đồ (n=23)	Áp dụng lưu đồ (n=43)	p	Không áp dụng lưu đồ (n=23)	Áp dụng lưu đồ (n=43)	p	Không áp dụng lưu đồ (n=27)	Áp dụng lưu đồ (n=32)	p
Sốt	36,93 ± 0,394	36,85 ± 0,445		36,80 ± 0,10	36,742 ± 0,218		36,81 ± 0,246	36,73 ± 0,108	
≤ 37°C	23 (82,1%)	34 (89,5%)	0,141	27 (96,4%)	36 (94,7%)	0,195	26 (92,9%)	30 (78,9%)	0,529
37,1-37,5 °C	2 (7,1%)	0		1 (3,6%)	2 (5,3%)		1 (3,6%)	1 (2,6%)	
37,6-38 °C	3 (10,7%)	4 (10,5%)		0	0		0	0	

Triệu chứng	Ngày 1			Ngày 3			Ngày 5		
	Không áp dụng lưu đồ (n=23)	Áp dụng lưu đồ (n=43)	p	Không áp dụng lưu đồ (n=23)	Áp dụng lưu đồ (n=43)	p	Không áp dụng lưu đồ (n=27)	Áp dụng lưu đồ (n=32)	p
> 38 °C	0	0		0	0		0	1 (2,6)	
Khó thở									
Không khó thở	0	0	0,308	0	0	0,867	2 (7,1)	0	0,220
Xuất hiện khó thở khi đi nhanh	0	0		0	1 (2,6)		1 (3,6)	4 (10,5)	
Đi chậm hơn do khó thở	1 (3,6)	2 (5,3)		5 (17,9)	8 (21,1)		3 (10,7)	5 (13,2)	
Phải dừng lại để thở	21 (75,0)	29 (76,3)		21 (75,0)	26 (68,4)		20 (71,7)	19 (50,0)	
Rất khó thở	6 (21,4)	7 (18,4)		2 (7,1)	3 (7,9)		1 (3,6)	4 (10,5)	
Ho									
Không	1 (3.6%)	0	0,491	0	1 (2.6%)	0,410	0	4 (10.5%)	0,178
Ít (chỉ ho vào buổi sáng)	5 (17.9%)	3 (7,9%)		9 (32.1%)	8 (21.1%)		19 (67.9%)	22 (57.9%)	
Trung bình (ho cả ngày đêm nhưng ko ảnh hưởng	22 (78,6%)	33 (86,8%)		18 (64,3%)	29 (76,3%)		8 (28,6%)	6 (15,8%)	

Triệu chứng	Ngày 1			Ngày 3			Ngày 5		
	Không áp dụng lưu đồ (n=23)	Áp dụng lưu đồ (n=43)	p	Không áp dụng lưu đồ (n=23)	Áp dụng lưu đồ (n=43)	p	Không áp dụng lưu đồ (n=27)	Áp dụng lưu đồ (n=32)	p
đến giấc ngủ)									
Nặng (ho ảnh hưởng đến giấc ngủ)	0	2 (5,3%)		1 (3,6)	0		0	0	
Số lượng đờm									
Không	3 (10,7%)	1 (2,6)	0,758	1 (3,6%)	3 (7,9%)	0,793	5 (17,9%)	6 (15,8%)	0,520
Ít (tối đa 1 thìa cà phê)	7 (25,0%)	9 (23,7%)		16 (57,1%)	20 (52,6%)		20 (71,4%)	24 (63,2%)	
Trung bình (1-2 thìa café)	14 (50%)	21 (55,3%)		11 (39,3%)	14 (36,8%)		2 (7,1%)	1 (2,6%)	
Nặng (> 2 thìa café)	4 (14,3%)	7 (18,4%)		0	1 (2,6%)		0	1 (2,6%)	
Đặc điểm của đờm									
Trắng đục	18 (64,3%)	20 (52,6%)	0,855	20 (71,4%)	24 (63,2%)	0,101	25 (89,3%)	28 (73,7%)	0,396
Xanh	5 (17,9%)	9 (23,7%)		3 (10,7%)	11 (28,9%)		1 (3,6)	3 (7,9%)	
Vàng	5 (17,9%)	9 (23,7%)		4 (14,3%)	3 (7,9%)		0	1 (2,6%)	
Nâu	0	0		1 (3,6)	0		1 (3,6%)	0	

Nhận xét: Ở ngày đầu điều trị, đa số bệnh nhân (chiếm 80%) có nhiệt độ $\leq 37^{\circ}\text{C}$, ho ở mức độ trung bình với lượng đờm từ 1-2 thìa cà phê có màu trắng đục ở cả

hai nhóm nghiên cứu.

Sau 3 ngày điều trị, tỷ lệ bệnh nhân có nhiệt độ $\leq 37^{\circ}\text{C}$ tăng, phải dùng lại đờ thờ giảm, có mức độ ho ít chiếm $\frac{1}{4}$ bệnh nhân với lượng đờm ít dưới 1 thìa cà phê chiếm đa số và có màu trắng đục ở cả hai nhóm nghiên cứu.

Sau 5 ngày điều trị, tỷ lệ bệnh nhân có nhiệt độ $\leq 37^{\circ}\text{C}$ tăng ($> 90\%$), phải dùng lại đờ thờ giảm chỉ còn dưới 72%, đa số bệnh nhân có mức độ ho ít (chiếm $> 50\%$) với lượng đờm ít dưới 1 thìa cà phê chiếm đa số ($> 60\%$) và có màu trắng đục ($> 70\%$) ở cả hai nhóm nghiên cứu.

3.3.7. Kết quả điều trị

Kết quả điều trị đợt cấp BPTNMT nghi do căn nguyên *P.aeruginosa* được đánh giá dựa trên lâm sàng và bảng điểm của các triệu chứng lâm sàng sau 5 ngày điều trị được thể hiện ở **bảng 3.24**.

Bảng 3.24. Kết quả điều trị bệnh nhân nghiên cứu

Tiêu chí đánh giá	Không áp dụng lưu đồ (n=23)	Áp dụng lưu đồ (n=43)	p
Tiêu chí chính			
Khởi về lâm sàng			
- Giảm các triệu chứng và dấu hiệu của đợt cấp mà đã gặp ở ngày đầu nhập viện, n (%)	20 (86,9)	37 (86,0)	0,918
Thất bại về lâm sàng			
- Ít nhất một triệu chứng của ngày đầu nhập viện nặng lên hoặc không thay đổi, n (%)	1 (4,3)	3 (7,0)	0,670
- Cần thay đổi kháng sinh sau 2 ngày nhập viện, n (%)	7 (30,4)	4 (9,3)	0,028
Tiêu chí phụ			
Bệnh nhân khởi lâm sàng sớm (sau ≤ 4 ngày nhập viện), n (%)	1 (4,3)	3 (7,0)	0,670
Bệnh nhân khởi lâm sàng muộn (sau ≥ 8 ngày nhập viện), n (%)	15 (65,2)	24 (55,8)	0,459
Báo cáo về tác dụng không mong muốn của thuốc, n (%)	0	0	
Số ngày dùng kháng sinh (ngày)	8,57 $\pm$ 3,43	8,28 $\pm$ 3,76	0,763
Số ngày nằm viện (ngày)	9,57 $\pm$ 4,52	9,19 $\pm$ 3,96	0,726

Nhận xét: Sau 5 ngày điều trị, giảm các triệu chứng lâm sàng có những thay đổi đáng kể so với lúc vào viện, 2 nhóm khác nhau không có ý nghĩa thống kê, $p > 0,05$ nhưng ở nhóm không áp dụng lưu đồ điều trị tỷ lệ bệnh nhân được thay đổi kháng sinh chiếm 30,4%, trong khi đó tỷ lệ này ở nhóm áp dụng lưu đồ chỉ là 9,3, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê, $p < 0,05$.

Có 4 bệnh nhân khỏi bệnh sau 3 ngày nhập viện được xuất viện điều trị ngoại trú (3 bệnh nhân nhóm áp dụng lưu đồ trong khi nhóm không áp dụng lưu đồ chỉ có 1 bệnh nhân). Trên 50% bệnh nhân của 2 nhóm phải điều trị trên 8 ngày, 65,2% ở nhóm không áp dụng lưu đồ, cao hơn nhóm áp dụng lưu đồ với 55,8%, sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê, $p > 0,05$.

Số ngày điều trị kháng sinh trung bình của nhóm không áp dụng lưu đồ điều trị và nhóm áp dụng lưu đồ điều trị tương đương nhau (8,57 ngày ở nhóm không áp dụng lưu đồ điều trị và 8,28 ngày ở nhóm áp dụng lưu đồ điều trị), sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê, $p > 0,05$.

CHƯƠNG 4. BÀN LUẬN

Đợt cấp BPTNMT có tác động lớn đến tiến triển lâm sàng và chất lượng cuộc sống của bệnh nhân. Đây cũng là một trong những nguyên nhân chính dẫn đến tình trạng bệnh nhân phải nhập viện và tử vong. Mặc dù nhiều nghiên cứu đã chứng minh hiệu quả của kháng sinh trong điều trị đợt cấp, việc sử dụng kháng sinh hợp lý trên các đối tượng này vẫn gặp nhiều khó khăn do các hướng dẫn trên thế giới hiện tại chưa đưa ra khuyến cáo thống nhất và chi tiết. Trong khi đó, trung tâm Hô hấp, bệnh viện Bạch Mai là tuyến cuối cùng điều trị các bệnh lý về hô hấp, bệnh nhân điều trị tại đây phần lớn đều là bệnh nhân nặng, đã điều trị ở tuyến dưới nhưng không hiệu quả. Vì vậy, việc lựa chọn kháng sinh cho bệnh nhân luôn trở thành một thách thức lớn đối với bác sĩ điều trị.

4.1. Thực trạng sử dụng kháng sinh trong điều trị đợt cấp bệnh phổi tắc nghẽn mạn tính tại trung tâm Hô hấp Bệnh viện Bạch Mai

Nghiên cứu của chúng tôi là nghiên cứu đầu tiên khảo sát tình hình sử dụng kháng sinh trong điều trị đợt cấp BPTNMT tại bệnh viện Bạch Mai. Do đó, nghiên cứu không chỉ phản ánh thực trạng sử dụng kháng sinh mà còn là tiền đề cho các nghiên cứu phân tích, đánh giá và tối ưu sử dụng kháng sinh sau này.

4.1.1. Đặc điểm bệnh nhân trong mẫu nghiên cứu

Các bệnh nhân trong mẫu nghiên cứu có đặc điểm đặc trưng của bệnh nhân mắc đợt cấp BPTNMT bao gồm: Bệnh nhân tuổi cao, với trung vị 70 tuổi và chủ yếu là nam giới (89,4%). Kết quả này tương đồng với nghiên cứu của Hurst và cộng sự năm 2010, với tuổi trung bình là 63 ± 7 tuổi, nam giới chiếm tỷ lệ 65% [118].

Điểm Charlson trong nghiên cứu khá thấp, với trung vị là 1,0 điểm. Các nghiên cứu khác thường có điểm số này cao hơn, với $3,6 \pm 2,7$ trong nghiên cứu của Ho [113], hoặc $6,6 \pm 2,1$ trong nghiên cứu của Medrano [37]. Bệnh mắc kèm thường gặp trong mẫu nghiên cứu là tăng huyết áp, suy tim và đái tháo đường với tỷ lệ lần lượt là 32,6%, 29,1% và 15,5%. Đây cũng là các bệnh mắc kèm được ghi nhận nhiều nhất trong các nghiên cứu khác. Theo tổng kết của Georgios Hillas và cộng sự, tỷ lệ bệnh nhân đợt cấp BPTNMT có bệnh đồng mắc tim mạch dao động từ 13-68% và đái tháo đường từ 2-19% [111]. Nghiên cứu khác của Crisafulli cũng ghi nhận tỷ lệ bệnh đồng mắc cao nhất là suy tim (25,7%) và đái tháo đường (15,5%) [72]. Ảnh hưởng của điểm Charlson và bệnh đồng mắc đã được phân tích trong nghiên cứu đa trung tâm theo dõi trên 600 bệnh nhân mắc đợt cấp BPTNMT của Almagro và cộng sự. Kết quả của nghiên cứu cho thấy, bệnh nhân có điểm Charlson ≥ 2 có nguy cơ tái nhập viện

cao hơn nhóm còn lại, tuy nhiên hai bệnh mắc kèm phổ biến là đái tháo đường và tăng huyết áp không thể hiện mối liên quan với nguy cơ này [41].

Ngoài ra, trong nghiên cứu của chúng tôi cũng ghi nhận có tới 80 (9,8%) bệnh nhân mắc kèm viêm phổi tại thời điểm nhập viện. Ở bệnh nhân BPTNMT, viêm phổi mắc phải tại cộng đồng là một trong những bệnh nhiễm trùng phổ biến nhất [115]. Nguyên nhân có thể liên quan đến tình trạng rối loạn cấu trúc nhu mô phổi, bệnh nhân thường xuyên được điều trị bằng kháng sinh và corticosteroid đường uống hoặc dạng hít, hoặc bệnh nhân có thể có những thay đổi trong đáp ứng miễn dịch tại chỗ và toàn thân [71], [114]. Nghiên cứu của Gomez-Junyent cho thấy, ở nhóm bệnh nhân viêm phổi mắc kèm BPTNMT, tỷ lệ phân lập được *Pseudomonas aeruginosa* cao hơn ở nhóm không mắc kèm BPTNMT (3,4% so với 0,5%). Yếu tố nguy cơ độc lập mắc viêm phổi do *P.aeruginosa* ở bệnh nhân BPTNMT được xác định là giá trị FEV1 < 80%. Đồng thời, phân tích đa biến trong nghiên cứu này cũng chỉ ra viêm phổi do *P.aeruginosa* làm gia tăng nguy cơ tử vong, với OR =19,1 (95%CI: 4,3 - 84,2; p < 0,001). Trong khi đó, tỷ lệ lớn bệnh nhân mắc viêm phổi do *P.aeruginosa* được điều trị bằng kháng sinh kinh nghiệm không phù hợp (42,4% so với 3,3% ở nhóm không phát hiện *P.aeruginosa*; p <0,001). Do đó, ở bệnh nhân viêm phổi trên nền BPTNMT nặng, *P.aeruginosa* là yếu tố cần được xem xét cẩn thận khi lựa chọn phác đồ kháng sinh ban đầu, đặc biệt ở những đối tượng đã sử dụng liệu pháp hỗ trợ oxy tại nhà hoặc cần nhập khoa Hồi sức tích cực [108].

Trong nghiên cứu của chúng tôi, 48,3% bệnh nhân có thông tin ghi chép về tiền sử sử dụng kháng sinh trong bệnh án, trong số đó có 23,7% bệnh nhân đã sử dụng kháng sinh trước khi nhập viện với hai nhóm kháng sinh được sử dụng nhiều nhất là cephalosporin thế hệ 3 và quinolon (chiếm tỷ lệ lần lượt 10,0% và 12,4%). Ngoài ra, cũng có đến 2,7% bệnh nhân đã sử dụng carbapenem. Điều đó cho thấy, mặc dù chỉ có thông tin của gần nửa số bệnh nhân, tỷ lệ bệnh nhân có tiền sử sử dụng kháng sinh cũng tương đối lớn, bao gồm cả kháng sinh phổ rộng sử dụng đường tĩnh mạch. Điều này đặt ra thách thức rất lớn cho bác sĩ tại trung tâm Hồi sức trong việc lựa chọn kháng sinh ban đầu, đặc biệt khi đã có nhiều nghiên cứu và hướng dẫn chỉ ra đây là yếu tố nguy cơ nhiễm *P.aeruginosa* [24], [149], [168]. Những bệnh nhân chưa có thông tin có thể do bác sĩ không được khai thác khi nhập viện, hoặc đã được khai thác nhưng không được lưu lại trong bệnh án hoặc bệnh nhân không nhớ được đã dùng thuốc gì. Điều này gợi ý các nhà lâm sàng cần có các biện pháp điều soát thuốc giúp hỗ trợ việc ra quyết định sử dụng kháng sinh hợp lý nhất. Nghiên cứu ngẫu nhiên có đối chứng của Kilcup năm 2009 tại Mỹ cho thấy hoạt động điều soát thuốc của dược sĩ

làm giảm có ý nghĩa tỷ lệ tái nhập viện sau 7 ngày và sau 14 ngày, đồng thời tiết kiệm chi phí điều trị 1,5 triệu đô la mỗi năm [130].

Về đặc điểm chung sử dụng kháng sinh, thời gian sử dụng trung vị là 9 ngày. Đây là thời gian tương đối dài so với các khuyến cáo điều trị đợt cấp BPTNMT [24], [107]. **Tuy nhiên, điều này có thể giải thích do bệnh nhân vào bệnh viện Bạch Mai là bệnh viện tuyến cuối, thường có bệnh cảnh nặng hoặc được chuyển từ tuyến dưới lên nên thời gian điều trị kéo dài.**

❖ ***Đặc điểm lấy mẫu vi sinh để tiến hành nuôi cấy***

Theo quy trình thực hành thường quy tại trung tâm Hô hấp, tất cả các bệnh nhân mắc đợt cấp BPTNMT khi nhập viện đều được chỉ định lấy bệnh phẩm đường hô hấp/máu để làm xét nghiệm nuôi cấy vi khuẩn trước khi bắt đầu sử dụng kháng sinh. Một điểm cần lưu ý là các hướng dẫn điều trị hiện nay không khuyến cáo thực hiện xét nghiệm nuôi cấy trên tất cả các đối tượng bệnh nhân. Theo hướng dẫn của GOLD 2021, chỉ tiến hành xét nghiệm nuôi cấy bệnh phẩm đờm hoặc bệnh phẩm khác từ phổi đối với những bệnh nhân thường xuyên gặp đợt cấp, có mức độ tắc nghẽn đường thở nặng và/hoặc yêu cầu phải thở máy trong đợt cấp hiện tại [107]. Hướng dẫn của NICE 2018 khuyến cáo chỉ nuôi cấy đờm khi có dấu hiệu đờm mủ và nuôi cấy bệnh phẩm máu nếu bệnh nhân có sốt [175].

Trong nghiên cứu của chúng tôi, mặc dù tất cả bệnh nhân được chỉ định lấy bệnh phẩm nhưng chỉ có 59,2% bệnh nhân lấy được bệnh phẩm để làm xét nghiệm nuôi cấy vi khuẩn. Nghiên cứu của Kherad và cộng sự cũng ghi nhận tỷ lệ lấy được bệnh phẩm đờm để nuôi cấy chỉ là 71% (29% bệnh nhân không khạc được đờm) [128]. Như vậy, khó khăn đầu tiên trong việc xác định căn nguyên gây bệnh trong đợt cấp BPTNMT là việc lấy bệnh phẩm để thực hiện xét nghiệm nuôi cấy vi khuẩn. Điều này xuất phát từ việc bệnh nhân BPTNMT có đặc trưng là tuổi cao, thường mắc kèm các bệnh mạn tính khác nên bệnh cảnh tương đối nặng, khó phối hợp để lấy được bệnh phẩm đờm đúng kỹ thuật.

Tỷ lệ phân lập được vi khuẩn hoặc vi nấm từ bệnh phẩm đường hô hấp chỉ chiếm 20,1%. Kết quả này tương đối thấp hơn so với các nghiên cứu khác. Nghiên cứu của Aydemir năm 2014 cho thấy tỷ lệ nuôi cấy dương tính là 36,8% [43], trong khi nghiên cứu của Lin và cộng sự, tỷ lệ này lên đến 60,7% [146]. Điều này phản ánh khó khăn thứ hai trong việc xác định căn nguyên vi sinh trong đợt cấp BPTNMT là khả năng phát hiện tác nhân gây bệnh thường không cao. Nguyên nhân của tình trạng này do các vi khuẩn thường gặp nhất trong nhiễm trùng đường hô hấp dưới là các chủng khó nuôi cấy, không chỉ đòi hỏi có đủ các môi trường phân lập thích hợp mà còn đòi hỏi

mẫu phải được nuôi cấy ngay, trong khi các phòng thí nghiệm vi sinh lâm sàng tại các bệnh viện ở Việt Nam thường ít đáp ứng được các yêu cầu này. Ngoài ra, một lý do khác có thể kể đến là tỷ lệ lớn bệnh nhân đã sử dụng kháng sinh trước đó nên các vi khuẩn gây bệnh dù còn sống trong các dịch lót biểu mô của phế nang nhưng trong mẫu đờm (bệnh phẩm chủ yếu được nuôi cấy), các vi khuẩn này đã chết [35].

Khó khăn thứ ba gặp phải trong thực hành vi sinh liên quan đến độ tin cậy của kết quả nuôi cấy. Bệnh phẩm chủ yếu để phát hiện các tác nhân vi sinh gây bệnh đợt cấp BPTNMT là đờm của bệnh nhân. Đây là bệnh phẩm không vô trùng do quá trình thu mẫu phải qua đường hầu họng, nên việc nuôi cấy tìm được đúng vi khuẩn gây bệnh mà không phải là vi khuẩn tạp nhiễm là một thách thức lớn. Với bệnh phẩm máu, thách thức chính là tỷ lệ dương tính thường rất thấp do không phải tác nhân vi khuẩn gây bệnh đường hô hấp nào cũng có khả năng xâm lấn vào máu và bệnh nhân đã được dùng kháng sinh trước khi có chỉ định cấy máu. Đồng thời, kết quả cấy máu nhiều khi bị dương giả do tạp nhiễm do các lỗi kỹ thuật trong quá trình nuôi cấy và theo dõi.

❖ **Đặc điểm vi khuẩn phân lập được**

Các chủng vi khuẩn phân lập được nhiều nhất trong nghiên cứu là các vi khuẩn bệnh viện, gồm *P.aeruginosa*, *A.baumannii*, *S.maltophilia*, *K.pneumoniae* với tỷ lệ lần lượt 4,3%, 2,0%, 1,5% và 1,1%. Tỷ lệ nuôi cấy dương tính các vi khuẩn cộng đồng như *S.pneumoniae*, *H.influenzae*, *M.catarrhalis* rất thấp. Kết quả này trái ngược với các nghiên cứu vi sinh được thực hiện tại châu Âu và Mỹ trước đó. Hàng loạt nghiên cứu đã chỉ ra: Tác nhân gây bệnh thường gặp nhất trong đợt cấp BPTNMT là *H.influenzae*, *S.pneumoniae*, *M.catarrhalis*, *P.aeruginosa* [92]. Tuy nhiên, kết quả nghiên cứu của chúng tôi khá tương đồng với một số nghiên cứu trong nước và khu vực châu Á. Một nghiên cứu tại Đài Loan cho kết quả các vi khuẩn bệnh viện chiếm ưu thế hơn: Với *K.pneumoniae* (19,6%), *P.aeruginosa* (16,8%), *A.baumannii* (6,9%); trong khi tỷ lệ phân lập được vi khuẩn cộng đồng khá thấp với *H.influenzae* (7,5%), *S.pneumoniae* (2,4%) [146]. Kết quả vi khuẩn phân lập được trong nghiên cứu của Dai M tại Trung quốc chủ yếu là *P.aeruginosa*, tiếp đến là *K.pneumoniae*, *A.baumannii* [73]. Kết quả nuôi cấy vi khuẩn trong nghiên cứu REAL 2016-2017 của Phạm Hùng Vân tại Việt Nam cũng thu được tỷ lệ vi khuẩn bệnh viện cao hơn, *H.influenzae* có tỷ lệ rất thấp và không phân lập được *S.pneumoniae* [35]. Theo nghiên cứu của Salma Messous tại 3 bệnh viện Tunisia, vi khuẩn phân lập được trong đợt cấp BPTNMT chủ yếu là *P.aeruginosa* (25,8%) và *K.pneumoniae* (16,2%) [162]. Nhiễm *P.aeruginosa* mạn tính có liên quan đến tắc nghẽn nghiêm trọng ở bệnh nhân BPTNMT đã được đề

cập [197]. Bệnh nhân BPTNMT có *P.aeruginosa* quần cư có diễn biến bệnh nặng hơn so với bệnh nhân BPTNMT không có *P.aeruginosa*. Bệnh nhân BPTNMT nhập viện với đợt cấp do *P.aeruginosa* cho thấy chức năng phổi kém hơn, khó thở nhiều hơn và số lần nhập viện nhiều hơn trong năm trước. Do đó, nhiễm *P.aeruginosa* thường được quan sát thấy là gây ra các triệu chứng nghiêm trọng của BPTNMT, gây đợt cấp tính nặng, làm tăng tiến triển của bệnh và tiên lượng xấu [159] đặc biệt khi *P.aeruginosa* quần cư ở phổi bệnh nhân hàng năm [156].

Sự khác biệt này có thể được giải thích bởi đặc điểm dịch tễ của từng khu vực địa lý là khác nhau. Như vậy, với các kết quả hiện tại, áp dụng phác đồ kháng sinh tại các khu vực khác vào châu Á có thể không phù hợp và khó đạt được hiệu quả điều trị tốt.

❖ **Độ nhạy cảm của vi khuẩn *P.aeruginosa***

Độ nhạy cảm của *P.aeruginosa* với các kháng sinh có phổ tác dụng trên *P.aeruginosa* vẫn còn được giữ ở mức trung bình khá, trên 60%. Với amikacin và piperacillin/tazobactam tỷ lệ nhạy cảm của *P.aeruginosa* cao hơn, ở mức trên 80%, còn với carbapenem tỷ lệ nhạy cảm khoảng 60%. Trong nghiên cứu của Nguyễn Thị Tuyền năm 2018, vi khuẩn *P.aeruginosa* phân lập được trong giai đoạn 2012-2016 tại trung tâm Hô hấp, bệnh viện Bạch Mai còn khá nhạy cảm với các kháng sinh kháng *P.aeruginosa*, bao gồm carbapenem, aminoglycosid, piperacillin/tazobactam, ceftazidim và ciprofloxacin, với tỷ lệ khoảng 80% [33]. Tỷ lệ nhạy cảm của *P.aeruginosa* với carbapenem trong các nghiên cứu này tương đối cao so với một số nghiên cứu gần đây trên các bệnh nhân mắc viêm phổi bệnh viện tại trung tâm Hô hấp. Nghiên cứu của Phạm Thị Quỳnh và cộng sự năm 2017 cho thấy tỷ lệ kháng carbapenem là 66,7% [22]. Một nghiên cứu khác về viêm phổi bệnh viện do *P.aeruginosa* thực hiện tại 3 khoa là Trung tâm Hô hấp, Khoa Hồi sức tích cực và Khoa Thần kinh tại Bệnh viện Bạch Mai cho thấy tỷ lệ vi khuẩn này kháng carbapenem khoảng 60% [19]. Như vậy, mặc dù vi khuẩn *P.aeruginosa* trong nghiên cứu của chúng tôi còn khá nhạy cảm với kháng sinh, các biện pháp quản lý kháng sinh cần được nghiên cứu và thực hiện nghiêm túc để bảo tồn các nhóm kháng sinh còn giữ được độ nhạy cảm thấp nhất trong số các kháng sinh đang được sử dụng như ceftazidim, imipenem. Một số biện pháp giúp tối ưu hóa việc sử dụng kháng sinh có thể áp dụng bao gồm: Cân nhắc tính cần thiết của việc chỉ định kháng sinh, lựa chọn phác đồ ban đầu và phác đồ thay thế hợp lý, xác định độ nhạy cảm của vi khuẩn với các kháng sinh, tối ưu chế độ liều của kháng sinh dựa trên nguyên tắc dược động học/dược lực học.

4.1.2. Thực trạng sử dụng kháng sinh trong điều trị đợt cấp BPTNMT tại Trung tâm Hô hấp

Trong cả phác đồ ban đầu và phác đồ thay thế, bệnh nhân chủ yếu được sử dụng phác đồ kháng sinh hướng đến vi khuẩn cộng đồng hoặc phác đồ kháng sinh hướng đến *P.aeruginosa*, trong khi phác đồ bổ sung kháng sinh tác dụng trên MRSA chỉ chiếm tỷ lệ rất nhỏ. Cụ thể, phác đồ kháng sinh hướng đến *P.aeruginosa* chiếm 55,7% ở phác đồ ban đầu, 85,9% ở phác đồ thay thế và tính chung cả 2 nhóm là 65,0%. Tỷ lệ này tương đồng với kết quả nghiên cứu của Planquette và cộng sự. Nghiên cứu hồi cứu trong 10 năm từ năm 2000 đến 2010 của Planquette cho thấy, tỷ lệ sử dụng phác đồ kháng sinh kháng *P.aeruginosa* trong đợt cấp BPTNMT tăng từ 22% (giai đoạn 2000 - 2006) lên 60,7% (giai đoạn 2006 -2010) ($p < 0,001$). Sự thay đổi này có thể ảnh hưởng bởi chẩn đoán viêm phổi liên quan đến chăm sóc y tế (HCAP) trên bệnh nhân đợt cấp BPTNMT khi năm 2005 là thời điểm ATS đưa ra hướng dẫn điều trị HCAP. Bệnh nhân được chẩn đoán xác định mắc HCAP có xác suất được chỉ định kháng sinh kháng *P.aeruginosa* cao gấp 4 lần nhóm không mắc (mặc dù sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê). Tuy nhiên, giả thiết này chưa thể giải thích hoàn toàn xu hướng trên, do giai đoạn sau năm 2006, tỷ lệ chẩn đoán HCAP là 13% nhưng tỷ lệ kê đơn kháng sinh kháng *P.aeruginosa* lên tới 53%. Một nguyên nhân khác lý giải sự tăng tỷ lệ lựa chọn kháng sinh kháng *Pseudomonas* là tỷ lệ nuôi cấy ra *P.aeruginosa* ở trung tâm Hô hấp chiếm cao nhất so với các vi khuẩn khác [186].

Khi chuyển từ phác đồ ban đầu sang phác đồ thay thế, tỷ lệ phác đồ kháng sinh hướng đến *P.aeruginosa* tăng lên đáng kể, từ 55,7% lên tới 85,9%. Điều này có thể giải thích do đa số nguyên nhân thay đổi phác đồ của bệnh nhân được ghi nhận trong bệnh án là tình trạng bệnh không cải thiện (chiếm 70,4%). Vì vậy, bác sĩ nghĩ đến các căn nguyên gây bệnh khó điều trị hơn và có xu hướng chuyển sang lựa chọn phác đồ kháng sinh hướng đến *P.aeruginosa*. Như vậy, khi tối ưu phác đồ sử dụng kháng sinh trong đợt cấp tại trung tâm Hô hấp, cần ưu tiên chú trọng tối ưu phác đồ điều trị *P.aeruginosa* và các tối ưu liệu các kháng sinh hướng đến *P.aeruginosa* được dùng nhiều nhất.

Về thời điểm thay đổi phác đồ kháng sinh, thời điểm bệnh nhân được chỉ định phác đồ thay thế chủ yếu vào ngày thứ 3 đến ngày thứ 5 sau khi bệnh nhân nhập viện. Đây là thời điểm tương đối phù hợp với một số hướng dẫn và nghiên cứu, khuyến cáo thời gian đánh giá lại mức độ cải thiện các triệu chứng của bệnh nhân là sau 48 - 72 giờ [95], [210]. Thời điểm bệnh nhân được thay đổi phác đồ phần lớn trùng với

khoảng thời gian bệnh nhân có kết quả kháng sinh đồ. Tuy nhiên, tỷ lệ bệnh nhân được điều chỉnh phác đồ kháng sinh theo kết quả kháng sinh đồ khá thấp. Trong số 10,8% bệnh nhân có kết quả kháng sinh đồ, chỉ 4,1% bệnh nhân được chỉ định phác đồ kháng sinh (phác đồ ban đầu hoặc phác đồ thay thế) phù hợp. Theo khuyến cáo của NICE 2019, khi bệnh nhân có kết quả vi sinh, nên đánh giá lại việc sử dụng kháng sinh. Trong trường hợp phân lập được vi khuẩn kháng thuốc, đồng thời với triệu chứng lâm sàng của đợt cấp ở bệnh nhân không cải thiện, cần cân nhắc đổi kháng sinh phù hợp [95]. Như vậy, việc lựa chọn phác đồ thay thế không chỉ dựa trên đặc điểm vi sinh mà còn phải dựa trên đặc điểm lâm sàng của bệnh nhân. Do đó, ngay cả khi đã phân lập được vi khuẩn từ bệnh phẩm đường hô hấp, việc lựa chọn phác đồ điều trị phù hợp vẫn là thách thức với bác sĩ điều trị do kết quả vi sinh và tình trạng lâm sàng của bệnh nhân đôi khi không hoàn toàn nhất quán với nhau.

Hạn chế lớn nhất trong nghiên cứu là chúng tôi tiến hành theo phương pháp mô tả hồi cứu cắt ngang. Đây là một phương pháp tiết kiệm chi phí và thời gian tiến hành nghiên cứu. Tuy nhiên, phương pháp này có hạn chế là không khai thác được đầy đủ một số dữ liệu cần thiết (không có dữ liệu đánh giá mức độ nặng của bệnh nhân BPTNMT giai đoạn ổn định, không khai thác được trực tiếp thông tin tiền sử sử dụng thuốc của bệnh nhân,...). Chúng tôi cũng gặp khó khăn trong việc theo dõi các đợt cấp trước đó do mỗi lần bệnh nhân nhập viện có một hồ sơ bệnh án khác nhau. Trong khi đó, số đợt cấp trong năm cũ và tiền sử sử dụng kháng sinh có thể ảnh hưởng đến việc lựa chọn và thời gian sử dụng kháng sinh trong đợt cấp hiện tại được nghiên cứu của bệnh nhân.

Trong phần xác định tính phù hợp của phác đồ kháng sinh với kết quả kháng sinh đồ, nghiên cứu của chúng tôi chỉ dựa trên phác đồ thay thế lần 1. Tuy nhiên có những bệnh nhân được thay đổi phác đồ nhiều lần, hoặc bệnh nhân được chỉ định thay đổi phác đồ lần 1 trước khi có kết quả kháng sinh đồ trả về. Do đó, việc đánh giá trên phác đồ thay thế lần 1 có thể chưa phản ánh được toàn diện đặc điểm thay đổi phác đồ của bệnh nhân trong mẫu nghiên cứu.

Tuy nhiên, từ các kết quả này, có thể thấy phác đồ kháng sinh được sử dụng khá đa dạng, tỷ lệ chuyển đổi phác đồ cao, chưa có phân tầng bệnh nhân để sử dụng kháng sinh. Vì vậy, chúng tôi nhận thấy để định hướng sử dụng kháng sinh hợp lý, cần thiết phải xây dựng lưu đồ chi tiết về điều trị kháng sinh trong đợt cấp BPTNMT tại Bệnh

viện Bạch Mai, đặc biệt là phân tầng bệnh nhân và tối ưu sử dụng 02 kháng sinh được chỉ định nhiều nhất đồng thời có mức độ nhạy cảm thấp nhất trên vi khuẩn được phân lập nhiều nhất trong đợt cấp BPTNMT tại trung tâm Hô hấp là *P.aeruginosa* là ceftazidim và imipenem theo nguyên tắc PK/PD.

4.2. Xây dựng lưu đồ điều trị kháng sinh trong đợt cấp bệnh phổi tắc nghẽn mạn tính.

Sau khi xác định các vấn đề cần xây dựng trong lưu đồ, nhóm nghiên cứu thực hiện các bước tiếp theo trong quy trình xây dựng lưu đồ bao gồm tổng quan hệ thống tài liệu, xác định mức độ nhạy cảm của *P.aeruginosa* với ceftazidim và imipenem, xác định thông số dược động học của ceftazidim và imipenem và khả năng đạt PK/PD mục tiêu với *P.aeruginosa*.

4.2.1. Tổng quan hệ thống các nghiên cứu và hướng dẫn điều trị

14 HDĐT đều có thời gian trong khoảng từ 2011 - 2019 và tất cả các khuyến cáo trong các hướng dẫn này đều dựa trên các nghiên cứu, bằng chứng với mức độ từ thấp đến cao. Trong đó, 11 hướng dẫn được phát triển và thay đổi từ 3 hướng dẫn chính (GOLD, NICE, ATS/ERS) để phù hợp với mô hình bệnh phổi tắc nghẽn mạn tính tại từng khu vực.

Sử dụng kháng sinh không phù hợp với tình trạng bệnh sẽ dẫn đến tỷ lệ điều trị thất bại cao, do đó cần phân tầng bệnh nhân để sử dụng và lựa chọn kháng sinh phù hợp. Tiêu chí phân tầng bệnh nhân để sử dụng kháng sinh chưa đồng nhất giữa các HDĐT, GOLD phân loại bệnh nhân thành 3 nhóm theo 3 mức độ nhẹ, trung bình và nặng nhưng việc khuyến cáo sử dụng kháng sinh không nêu rõ dựa vào phân loại này mà khuyến cáo theo thang điểm của Anthonisen. Bộ Y tế Việt Nam (BYTVN) cũng khuyến cáo phân loại bệnh nhân để sử dụng kháng sinh theo thang điểm của Anthonisen nhưng bổ sung yếu tố nguy cơ mắc *Pseudomonas* cho mức độ trung bình và nặng. Các hướng dẫn khác phân tầng bệnh nhân thành hai nhóm chủ yếu dựa trên mức độ đờm mủ hoặc bệnh nhân nội/ngoại trú. NICE 2018 phân tầng bệnh nhân thành 5 nhóm dựa theo sử dụng kháng sinh kinh nghiệm và đáp ứng với kháng sinh. Tuy nhiên, kiến thức mới về phân loại BPTNMT theo kiểu hình có thể dẫn đến phân loại đợt cấp thay đổi theo kiểu hình. Có kiểu hình cần sử dụng kháng sinh thường xuyên hơn như kiểu hình liên quan đến viêm phế quản mạn tính [230].

Việc sử dụng kháng sinh được khuyến cáo theo một số triệu chứng hô hấp và màu sắc đờm, áp dụng các xét nghiệm cận lâm sàng chẩn đoán chỉ được khuyến cáo trong một vài hướng dẫn được xuất bản trong vòng 1-2 năm gần đây. Một phân tích

gộp từ các tổng quan hệ thống năm 2018 cho thấy sử dụng các chỉ số procalcitonin và C-reactive protein như là tiêu chí để bắt đầu hoặc ngừng sử dụng kháng sinh sẽ làm giảm tỷ lệ kê đơn kháng sinh không cần thiết, giảm độ dài đợt điều trị kháng sinh và giảm giá thành điều trị mà không ảnh hưởng đến hiệu quả lâm sàng bao gồm tỷ lệ thất bại điều trị, thời gian nằm viện, tỷ lệ tái phát hoặc tử vong [145].

Trước khi đưa ra khuyến cáo về kháng sinh cụ thể trong điều trị đợt cấp BPTNMT, các HDĐT đều đề cập đến việc lựa chọn kháng sinh phải luôn được cân nhắc dựa trên đặc điểm lâm sàng, tình trạng của bệnh nhân, tình hình kháng thuốc của vi khuẩn tại địa phương. Đối với đợt cấp mức độ trung bình và nặng, BYTVN đã khuyến cáo sử dụng fluoroquinolon hoặc amoxicillin/ampicillin phối hợp chất ức chế β -lactamase. Sự khác biệt này so với các HDĐT khác là do có sự khác nhau về đặc điểm dịch tễ theo từng khu vực địa lý. Trong một khảo sát được thực hiện gần đây tại Việt Nam, các chủng vi khuẩn phân lập được nhiều nhất từ bệnh phẩm đờm của bệnh nhân mắc đợt cấp BPTNMT tại một bệnh viện tuyến trung ương là các vi khuẩn bệnh viện, gồm *P.aeruginosa*, *A.baumannii*, *S.maltophilia*, *K.pneumoniae*, kết quả này trái ngược với các nghiên cứu vi sinh được thực hiện tại Châu Âu và Mỹ trước đó [26]. 03 HDĐT khuyến cáo về việc đánh giá đáp ứng của bệnh nhân với phác đồ kháng sinh ban đầu đều là các hướng dẫn mới được cập nhật.

Thời gian sử dụng kháng sinh tương đối thống nhất giữa các HDĐT là khoảng 5 ngày. Kết quả từ một phân tích gộp cho thấy điều trị kháng sinh trong thời gian ngắn đạt hiệu quả trong đợt cấp BPTNMT. Thêm vào đó, sử dụng kháng sinh trong thời gian ngắn sẽ tăng sự tuân thủ điều trị và giảm chi phí điều trị cho bệnh nhân [169].

Các HDĐT chủ yếu đề cập một cách khái quát và thường khuyến cáo cho tất cả bệnh nhân đợt cấp hoặc tất cả bệnh nhân có mức độ trung bình đến nặng. Đặc biệt, vẫn chưa hướng dẫn về việc lựa chọn kháng sinh phổ hẹp hay phổ rộng. Do vậy, việc lựa chọn kháng sinh và đánh giá bệnh nhân trong từng trường hợp cụ thể vẫn cần được hướng dẫn chi tiết hơn để đạt hiệu quả điều trị tối ưu và dễ áp dụng trong thực hành lâm sàng.

Sau quá trình tìm kiếm trên cơ sở dữ liệu Pubmed theo câu lệnh được thiết kế sẵn với các tiêu chuẩn lựa chọn và loại trừ, 100 nghiên cứu bao gồm 37 nghiên cứu can thiệp và 63 nghiên cứu quan sát đã được chọn lọc để đưa vào tổng quan hệ thống. So với các tổng quan hệ thống về kháng sinh trong đợt cấp BPTNMT được thực hiện trước đó, nghiên cứu của chúng tôi vượt trội hơn về số lượng nghiên cứu được lựa chọn. Nghiên cứu của Vollenweider và cộng sự năm 2018 đã tổng hợp 19 thử nghiệm

ngẫu nhiên, có đối chứng để đánh giá hiệu quả của kháng sinh trong điều trị đợt cấp BPTNMT [231]. Tổng quan hệ thống được thực hiện bởi nhóm nghiên cứu của Li năm 2019 đánh giá lợi ích của việc sử dụng xét nghiệm nồng độ PCT huyết thanh trong định hướng chỉ định kháng sinh đã lựa chọn được 8 RCT [187]. Có thể thấy, khác biệt này là do nghiên cứu của chúng tôi tập trung giải quyết nhiều vấn đề xoay quanh việc điều trị kháng sinh trong đợt cấp BPTNMT bao gồm đặc điểm của đối tượng cần chỉ định kháng sinh và lựa chọn kháng sinh cho từng nhóm đối tượng. Ngoài ra, loại nghiên cứu được lựa chọn vào tổng quan cũng khá đa dạng, không giới hạn ở một loại hình nghiên cứu bởi ngoài đặc điểm liên quan đến sử dụng kháng sinh trong các RCT, chúng tôi cũng muốn ghi nhận xu hướng sử dụng kháng sinh trên thực tế, cũng như đặc điểm vi sinh trong đợt cấp BPTNMT ở các quốc gia trên thế giới được đề cập ở các nghiên cứu quan sát.

4.2.1.1. Đặc điểm bệnh nhân cần chỉ định kháng sinh trong đợt cấp BPTNMT

Một tổng quan hệ thống - phân tích gộp gồm các nghiên cứu được thực hiện trên 28 quốc gia từ năm 1990 đến 2004 đã cung cấp bằng chứng cho thấy tỷ lệ mắc BPTNMT cao hơn đáng kể ở những bệnh nhân đã/đang hút thuốc so với không hút thuốc, ở người trên 40 tuổi so với người dưới 40 tuổi và ở nam so với nữ [110]. Bệnh nhân tham gia các nghiên cứu trong tổng quan của chúng tôi cũng có đặc điểm đặc trưng trên của bệnh nhân mắc đợt cấp BPTNMT bao gồm tuổi cao, với trung bình hoặc trung vị lớn hơn 50 tuổi ở tất cả nghiên cứu, trong đó phần lớn là nam giới.

❖ Đặc điểm lâm sàng

Trong những đặc điểm lâm sàng được đề cập, ở cả hai loại nghiên cứu can thiệp và nghiên cứu quan sát, kháng sinh có xu hướng được chỉ định nhiều nhất trên những bệnh nhân có đợt cấp thuộc nhóm I, II theo phân loại của Anthonisen và/hoặc có tình trạng đờm mủ.

Hiện nay, có sự thống nhất giữa các y văn và các hướng dẫn điều trị trên lâm sàng khi khuyến cáo chỉ định kháng sinh trên bệnh nhân thuộc phân nhóm Anthonisen I, II như hướng dẫn điều trị BPTNMT của Bộ Y tế 2018, GOLD 2021 (bệnh nhân nhóm I, II có kèm theo đờm mủ) [24], [107]. Nghiên cứu của Anthonisen và cộng sự ủng hộ cho việc dùng kháng sinh trên bệnh nhân Anthonisen nhóm I, II khi chỉ ra rằng bệnh nhân đợt cấp nhóm I được hưởng lợi nhiều nhất từ kháng sinh, với 63% các đợt cấp được giải quyết triệu chứng bằng kháng sinh và 43% đợt cấp trong nhóm placebo giải quyết được triệu chứng. Những bệnh nhân gặp đợt cấp nhóm II được hưởng lợi ích trung bình từ kháng sinh với 70% đợt cấp được giải quyết bằng kháng sinh và

60% đợt cấp được giải quyết khi không dùng kháng sinh (không có ý nghĩa thống kê). Bệnh nhân mắc đợt cấp nhóm III không cho thấy bất kỳ lợi ích nào từ điều trị kháng sinh [42]. Mặc dù rất nhiều nghiên cứu được lựa chọn trong tổng quan chứng minh lợi ích của kháng sinh trên bệnh nhân Anthonisen nhóm I, II, nhưng trong số này, có 2 nghiên cứu cho thấy kháng sinh có hiệu quả không vượt trội hơn nhóm giả dược khi dùng cho đối tượng bệnh nhân này [55], [75]. Kết quả trái ngược này có thể do trong nghiên cứu của Brusse-Keizer, tất cả bệnh nhân được sử dụng kháng sinh có nồng độ PCT huyết thanh $\leq 0,25\mu\text{g/L}$ mà giá trị PCT này thường được khuyến cáo không cần thiết phải sử dụng kháng sinh [55]. Ngược lại, nghiên cứu của Daniels lựa chọn doxycyclin cho bệnh nhân, có thể kháng sinh lựa chọn không phù hợp với mô hình kháng thuốc tại địa phương và đặc điểm bệnh nhân [75]. Tuy nhiên, nhiều nghiên cứu hiện nay cho thấy doxycyclin có hiệu quả lâm sàng và vi sinh hạn chế, tỷ lệ thất bại điều trị cao hơn các kháng sinh khác [229].

Trong số các nghiên cứu được lựa chọn, kết quả nghiên cứu của Stockley quan sát trên 87 bệnh nhân có đờm mủ và 34 bệnh nhân đờm nhầy (đờm trắng, trong) cho thấy: 83,9% bệnh nhân đờm mủ phân lập được vi khuẩn trong đờm, trong khi chỉ có 38,2% bệnh nhân có đờm nhầy gặp đợt cấp có căn nguyên vi khuẩn; tất cả bệnh nhân có đờm nhầy giải quyết được hết triệu chứng mà không cần dùng kháng sinh, 89% bệnh nhân có đờm mủ giải quyết được hết triệu chứng sau khi dùng kháng sinh [216]. Tuy nhiên, nghiên cứu của Keizer và cộng sự lại cho thấy việc phân biệt giữa có đờm mủ hay không chưa đủ để xác định bệnh nhân nào cần dùng kháng sinh [56]. Kết quả trái chiều này có thể do cỡ mẫu của nghiên cứu nhỏ (22 bệnh nhân) và tất cả bệnh nhân trong nghiên cứu đều đã được sử dụng kháng sinh trong vòng 4 tuần trước thời điểm nghiên cứu [56]. Trong một phân tích gộp được thực hiện trên 8 RCT với 917 bệnh nhân mắc đợt cấp BPTNMT, nhóm nghiên cứu của Ram đưa ra kết luận rằng kháng sinh có lợi với bệnh nhân đợt cấp Anthonisen nhóm I, II, đặc biệt khi đờm mủ là một trong các triệu chứng của bệnh nhân [191]. Đờm mủ cũng là đặc điểm để khuyến cáo sử dụng kháng sinh trong nhiều hướng dẫn điều trị trên thế giới như GOLD 2021, NICE 2019, hướng dẫn của Singapore 2018 [95], [107], [144]. Hiệp hội Lồng ngực Hoa Kỳ và hội Hô hấp châu Âu (ATS/ERS) năm 2017 khuyến cáo rằng mặc dù lợi ích của kháng sinh cao nhất trong giai đoạn đờm mủ nhưng vẫn phải cân nhắc các yếu tố khác (mức độ nặng của bệnh) khi chỉ định kháng sinh [234].

Ngoài ra, đặc điểm tăng lượng đờm, sốt cũng được nhiều nghiên cứu đề cập khi chỉ định kháng sinh cho bệnh nhân đợt cấp BPTNMT. Hầu hết các nghiên cứu này đều là những quan sát trên lâm sàng và ghi nhận tăng lượng đờm hoặc sốt là các

đặc điểm gắn với xu hướng kê đơn kháng sinh bởi bác sỹ. Tuy nhiên, trong số đó, nghiên cứu của Alexis Gerber cho thấy mặc dù bệnh nhân sốt có xu hướng được sử dụng kháng sinh nhưng đây chỉ là yếu tố dự đoán nhiễm trùng, chưa chắc chắn có nhiễm khuẩn [104]. Một số nghiên cứu lại chỉ ra sốt là yếu tố dự đoán của nhiễm virus, bệnh nhân không sốt có xu hướng được chỉ định kháng sinh [160], [217]. Hơn nữa, những đặc điểm là xu hướng kê đơn của bác sỹ trên lâm sàng có mức độ bằng chứng thấp và việc sử dụng kháng sinh có đem lại lợi ích bệnh nhân tăng lượng đờm, sốt hay không thì các nghiên cứu trên không đề cập. Một nghiên cứu quan sát được thực hiện bởi nhóm nghiên cứu của López-Campos quan sát trên 16.018 bệnh nhân mắc đợt cấp BPTNMT cho thấy chỉ có 61,4% bệnh nhân được kê đơn kháng sinh tuân thủ đúng khuyến cáo của GOLD 2010 [150]. Các đặc điểm khác như ho, khó thở nặng được rất ít nghiên cứu đề cập, chủ yếu là quan sát trên lâm sàng và thường cần đi kèm với đờm mủ hoặc Anthonisen nhóm I, II mới được chỉ định kháng sinh.

❖ Đặc điểm cận lâm sàng

Kết quả đo FEV1, nồng độ PCT, CRP huyết thanh là những chỉ số cận lâm sàng được nhiều nghiên cứu đề cập nhất. Giá trị FEV1 < 50% được nhiều nghiên cứu quan tâm khi chỉ định kháng sinh, trong số đó có 6 nghiên cứu chỉ ra FEV1 < 80% là yếu tố dự đoán nhiễm khuẩn, bệnh nhân có FEV1 < 80% có tỷ lệ cấy đờm dương tính cao hơn đáng kể so với nhóm có FEV1 cao, đặc biệt là các vi khuẩn *H.influenzae*, *S.pneumoniae*, *P.aeruginosa*, trực khuẩn Gram âm [103], [109], [134], [168], [195], [213]. Hướng dẫn điều trị của Hội Hô hấp Châu Âu năm 2011 cũng đồng thuận chỉ định kháng sinh trên bệnh nhân BPTNMT nặng (FEV1 < 50%). Ngoài ra, FEV1 dự đoán thấp cũng là yếu tố giúp phân tầng mức độ nặng của bệnh nhân để lựa chọn kháng sinh trong nhiều nghiên cứu và hướng dẫn điều trị như nghiên cứu của Martinez và cộng sự năm 2005, Roche và cộng sự năm 2006, hướng dẫn điều trị của Bộ Y tế năm 2018, Hội lồng ngực Canada năm 2008 [24], [80], [157], [195].

Hiện nay, PCT và CRP là những dấu ấn sinh học có tiềm năng trong xác định đợt cấp nhiễm khuẩn nhưng vẫn còn nhiều ý kiến trái chiều. Trong tổng quan của chúng tôi, 2 dấu ấn sinh học này được rất nhiều nghiên cứu quan tâm và sử dụng khi chỉ định kháng sinh. Bệnh nhân có nồng độ PCT huyết thanh cao ($PCT > 0,25\mu g/L$) hoặc nồng độ CRP cao ($CRP \geq 50\text{ mg/L}$) thường được cho là có nguy cơ nhiễm khuẩn và cần sử dụng kháng sinh. Ngược lại, khi nồng độ PCT, CRP thấp thì bệnh nhân không có nhiễm khuẩn và không nên chỉ định kháng sinh. Trong các nghiên cứu sử dụng nồng độ PCT, CRP huyết thanh để chỉ định kháng sinh, có 6 nghiên cứu cho thấy việc xét nghiệm nồng độ các dấu ấn sinh học này góp phần làm giảm kê đơn

kháng sinh mà không ảnh hưởng đến hiệu quả điều trị. Kết quả này cũng được ghi nhận ở một phân tích gộp của 8 thử nghiệm lâm sàng đánh giá trên 1062 bệnh nhân mắc đợt cấp BPTNMT đã chứng minh rằng việc sử dụng PCT có thể làm giảm kê đơn kháng sinh (OR 0,56; 95% CI 0,43-0,73) mà không ảnh hưởng xấu đến kết quả lâm sàng như thất bại điều trị, thời gian điều trị, nhập viện, tỷ lệ tái phát đợt cấp hoặc tử vong [158]. Tuy nhiên, trong các nghiên cứu được lựa chọn vào tổng quan của chúng tôi, nghiên cứu của Falsey lại chỉ ra rằng giá trị PCT không phân biệt được nhiễm vi khuẩn với nhiễm virus [96], nghiên cứu của Daniels cho thấy CRP có khả năng dự đoán nhiễm khuẩn tốt hơn PCT, có thể áp dụng để định hướng việc chỉ định kháng sinh [75]. Khi so sánh 36 chỉ số sinh học chỉ điểm nhiễm khuẩn trong đợt cấp BPTNMT, kết quả của Hurst cũng cho thấy CRP là chỉ số sinh học chọn lọc nhất khi kết hợp với các tiêu chí lâm sàng của Anthonisen trong việc khẳng định chắc chắn nhiễm khuẩn trong đợt cấp BPTNMT [117]. Do đó, cần kết hợp chỉ số sinh học với các dấu hiệu lâm sàng để xác định chính xác tình trạng nhiễm khuẩn.

Ngoài ra, một số kết quả xét nghiệm khác như nồng độ bạch cầu ái toan, nồng độ NO trong hơi thở, nồng độ H₂S trong máu, số lượng bạch cầu,... cũng được đề cập là yếu tố dự đoán nhiễm khuẩn, cần cân nhắc sử dụng kháng sinh, tuy nhiên số lượng nghiên cứu đề cập đến còn ít. Cần tiến hành thêm nhiều nghiên cứu về các chỉ số cận lâm sàng này để tìm ra phương pháp chẩn đoán xác định nhiễm khuẩn tối ưu nhất.

❖ **Đặc điểm khác (vi sinh, tuổi, bệnh mắc kèm, thuốc dùng kèm/can thiệp)**

Bên cạnh đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng, các yếu tố khác được nhiều nghiên cứu quan tâm và ảnh hưởng đến quyết định chỉ định kháng sinh là can thiệp đặt nội khí quản hoặc thở máy (xâm lấn/ không xâm lấn) cho bệnh nhân suy hô hấp, cần nhập khoa hồi sức tích cực; tiền sử gặp ≥ 2 đợt cấp trong năm trước; tuổi cao; bệnh mắc kèm; tiền sử nhập viện do đợt cấp trong năm trước; tiền sử sử dụng kháng sinh; phân lập được *P.aeruginosa*. Tuy nhiên, ngoài đặc điểm suy hô hấp cần thở máy thì phần lớn các đặc điểm khác là yếu tố để phân loại bệnh nhân có nguy cơ gặp đợt cấp phức tạp hoặc có nguy cơ nhiễm vi khuẩn kháng thuốc để nâng bậc điều trị kháng sinh. Bệnh nhân điều trị tại khoa hồi sức tích cực, cần đặt nội khí quản hoặc thở máy xâm lấn/ không xâm lấn cũng được rất nhiều hướng dẫn điều trị khuyến cáo cần chỉ định kháng sinh như hướng dẫn của GOLD 2021, Singapore 2018, Thụy Sĩ 2018, Nam Phi 2011 [38], [107], [144], [217]. Nhiều nghiên cứu trước đây đã cho thấy vi khuẩn Gram âm và vi khuẩn kháng thuốc thường xuyên xuất hiện trong đợt cấp BPTNMT nặng cần can thiệp thở máy [98], [179]. Trục khuẩn Gram âm được báo cáo có mặt ở 30% những bệnh nhân này. Tổng quan hệ thống và phân tích gộp do nhóm nghiên

cứu của Vollenweider thực hiện trên 19 thử nghiệm ngẫu nhiên, có đối chứng cũng cho thấy kháng sinh mang lại lợi ích lớn cho đối tượng bệnh nhân nhập khoa hồi sức tích cực [231].

Trong số nghiên cứu được chọn vào tổng quan này, nghiên cứu của Laura J. Spece và cộng sự quan sát trên lâm sàng thấy xu hướng không dùng kháng sinh ở bệnh nhân đợt cấp BPTNMT có mắc kèm suy tim sung huyết, bệnh mạch vành, suy thận mạn, có điểm Charlson ≥ 4 [215]. Nhóm nghiên cứu có biện giải cho vấn đề này là do bác sĩ lâm sàng ưu tiên điều trị các bệnh mắc kèm hơn, việc điều trị cả đợt cấp BPTNMT và bệnh mắc kèm sẽ rất phức tạp, giảm hiệu quả điều trị và tăng nguy cơ tương tác thuốc. Việc ít khi đo chức năng hô hấp trong thực hành lâm sàng dẫn đến một số bệnh nhân không được chẩn đoán BPTNMT, các triệu chứng hô hấp như khó thở, ho có thể được coi là triệu chứng của bệnh mắc kèm. Ngoài ra, hướng dẫn điều trị về sử dụng kháng sinh trong đợt cấp BPTNMT còn chưa rõ ràng nên bác sĩ hạn chế sử dụng cho bệnh nhân [215].

4.2.1.2. Các yếu tố nguy cơ phân tầng bệnh nhân để định hướng sử dụng kháng sinh

❖ Yếu tố nguy cơ gặp đợt cấp phức tạp

Đợt cấp phức tạp là đợt cấp có diễn biến nặng dần, tiên lượng kết quả điều trị kém, có nguy cơ gặp phức tạp, thất bại điều trị hoặc tử vong, cần thay đổi kháng sinh để giảm tình trạng nhiễm khuẩn ở bệnh nhân và nâng cao hiệu quả điều trị. Do nguy cơ gặp đợt cấp phức tạp liên quan đến nhiều yếu tố khác nhau nên đặc điểm bệnh nhân có nguy cơ gặp đợt cấp phức tạp thu được từ các nghiên cứu rất đa dạng và không đồng nhất. Tuy nhiên, các xu hướng chung bao gồm bệnh nhân tuổi cao (≥ 65 tuổi), chức năng phổi giảm ($FEV1 < 80\%$), tiền sử gặp ít nhất 4 đợt cấp trong năm trước, nhập viện do đợt cấp trong năm trước, có bệnh mắc kèm nặng như suy tim, đái tháo đường, ung thư phổi,..., suy hô hấp cần nhập khoa hồi sức tích cực và thở máy được nhiều nghiên cứu đánh giá có thể dẫn đến đợt cấp phức tạp. Yếu tố nguy cơ này cũng được áp dụng để cân nhắc lựa chọn kháng sinh trong một số hướng dẫn điều trị như hướng dẫn của Bộ Y tế năm 2018, Hội lồng ngực Canada năm 2008 và tương đối thống nhất với những đặc điểm nêu trên [24], [80]. Tuy nhiên, vẫn có một số điểm khác biệt như yếu tố nguy cơ có nhập viện do đợt cấp trong năm trước và suy hô hấp cần nhập khoa hồi sức tích cực, thở máy không đề cập trong 2 hướng dẫn trên. Đặc điểm thở oxy tại nhà, dùng corticosteroid dài ngày được hướng dẫn của Canada đề cập nhưng chỉ có 1 nghiên cứu trong tổng quan đề cập đến nội dung trên [24], [80].

❖ Yếu tố nguy cơ dự đoán nhiễm *P.aeruginosa*

Các yếu tố nguy cơ dự đoán nhiễm *P.aeruginosa* trong tất cả nghiên cứu đều

là kết quả của phân tích hồi quy đa biến trừ nghiên cứu của Rodrigo-Troyano đánh giá xu hướng nhiễm *P.aeruginosa* kháng thuốc so với *P.aeruginosa* còn nhạy cảm [196]. Có thể thấy, yếu tố dự đoán về khả năng nhiễm *P.aeruginosa* còn chưa đồng nhất giữa các nghiên cứu. Tuy nhiên, một số yếu tố nguy cơ vẫn được thể hiện ở kết quả của nhiều nghiên cứu như: FEV1 dự đoán thấp (< 50%), tiền sử sử dụng kháng sinh trước khi nhập viện, tiền sử sử dụng corticosteroid toàn thân, nhập viện do đợt cấp trong năm trước và tiền sử phân lập ra *P.aeruginosa*. Có thể thấy, các yếu tố nguy cơ này tương đối đồng nhất với hướng dẫn điều trị của Bộ Y tế năm 2018, Uptodate 2020 [24], [228]. Tuy nhiên, hai tài liệu trên đều coi giãn phế quản là một trong các yếu tố nguy cơ nhiễm *P.aeruginosa* nhưng trong khi kết quả tổng hợp ở đề tài này chỉ thấy có 1 nghiên cứu đề cập vấn đề trên. Giới hạn giá trị FEV1 < 50% tương đồng với hướng dẫn của Bộ Y tế nhưng có sự khác biệt so với khuyến cáo của Uptodate (< 30%). Yếu tố tiền sử sử dụng kháng sinh trong vòng 3 tháng trước của Uptodate được 2 nghiên cứu chúng tôi lựa chọn đề cập, trong khi đó, yếu tố nguy cơ này của Bộ Y tế là “tiền sử sử dụng kháng sinh thường xuyên” chỉ được 1 nghiên cứu đề cập.

Mối quan hệ giữa loại vi khuẩn phân lập được và mức độ suy giảm chức năng phổi được đo bằng FEV1 vẫn là một vấn đề gây tranh luận trong những năm gần đây. Ở đây, chúng tôi thu được 4 nghiên cứu chứng minh FEV1 dự đoán thấp có liên quan đến sự hiện diện của *P.aeruginosa* [142], [149], [165], [195]. Suy giảm chức năng phổi thường gây ra viêm mạn tính, suy giảm miễn dịch tại chỗ và tổn thương cấu trúc phế quản. Những thay đổi này có thể tạo ra một môi trường đặc biệt phù hợp cho việc tồn tại và phát triển của các mầm bệnh phức tạp trong đó có *P.aeruginosa*. Tuy nhiên, nghiên cứu của Groenewegen và cộng sự lại không chứng minh được mối liên quan giữa loại vi khuẩn phân lập được và các thông số chức năng phổi [109]. Kết quả này có thể giải thích do bệnh nhân được đo chức năng hô hấp trước khi nhập viện nên những giá trị này không thực sự có ý nghĩa.

4.2.1.3. Lựa chọn kháng sinh chỉ định trong đợt cấp BPTNMT

❖ Đặc điểm vi sinh của đợt cấp BPTNMT

Hầu hết các nghiên cứu đều đánh giá đặc điểm vi sinh từ mẫu bệnh phẩm đờm được nuôi cấy. Căn nguyên vi sinh thường gặp trong đợt cấp BPTNMT trong các nghiên cứu rất đa dạng và không đồng nhất. Những vi khuẩn thường chiếm tỷ lệ lớn trong đa số nghiên cứu bao gồm: *H.influenzae*, *P.aeruginosa*, *M.catarrhalis*, *S.pneumoniae*. Trong đó, các nghiên cứu được thực hiện tại châu Á cho kết quả vi sinh có xu hướng phân lập được *P.aeruginosa*, *K.pneumoniae*, *H.influenzae* chiếm

ưu thế. Nghiên cứu của Nguyễn Mạnh Thắng năm 2017 và kết quả khảo sát tại mục tiêu một tại tung tâm Hô hấp, bệnh viện Bạch Mai cũng cho thấy kết quả khá tương đồng với vi khuẩn chiếm ưu thế ở đờm là *P.aeruginosa*, *H. influenzae* (nghiên cứu của Nguyễn Mạnh Thắng) và *P.aeruginosa*, *K.pneumoniae* (kết quả tại mục tiêu 1). Tuy nhiên, riêng với vi khuẩn *A.baumannii* chiếm tỷ lệ lớn trong 2 nghiên cứu tại bệnh viện Bạch Mai nhưng lại chiếm tỷ lệ thấp trong đa số các nghiên cứu thực hiện tại châu Á [26]. Bên cạnh đó, phần lớn các nghiên cứu được thực hiện tại châu Âu và châu Mỹ chỉ ra tác nhân gây bệnh thường gặp nhất trong đợt cấp BPTNMT là *S.pneumoniae*, *M.catarrhalis*, *H.influenzae*, *H.parainfluenzae*. Sự khác biệt này có thể được giải thích bởi đặc điểm dịch tễ của từng khu vực địa lý là khác nhau. Điều này cho thấy, khi lựa chọn kháng sinh kinh nghiệm cần cân nhắc đến đặc điểm dịch tễ tại địa phương. Tuy nhiên, một nguyên nhân khác cũng cần lưu ý là khả năng phân lập được các chủng vi khuẩn bằng phương pháp nuôi cấy vi sinh truyền thống từ bệnh phẩm đờm có thể chưa tối ưu. Do đó, cần cân nhắc việc ứng dụng các phương pháp sinh học phân tử như PCR giúp phát hiện vai trò của phế cầu và các vi khuẩn khác trong đợt cấp BPTNMT chính xác hơn để chỉ định chính xác loại kháng sinh theo căn nguyên. Điều này đã được chứng minh qua kết quả phân tích từ nghiên cứu của Aydemir và cộng sự cho thấy, phương pháp PCR có khả năng phát hiện vi khuẩn cao hơn so với phương pháp nuôi cấy ở mức có ý nghĩa thống kê ($p = 0,01$) [43].

Trong các căn nguyên gây ra đợt cấp BPTNMT, những vi khuẩn phổ biến nhất liên quan đến tình trạng kháng thuốc là *P.aeruginosa*, MRSA, *A.baumannii*, *Enterobacter* và *Klebsiella sp.* Đặc biệt, *P.aeruginosa* là một vi khuẩn thường kháng thuốc trong đợt cấp được nhiều nghiên cứu quan tâm do gây ảnh hưởng xấu đến hiệu quả điều trị, làm tăng nguy cơ tử vong [146], [173], [196] và là yếu tố được nhiều hướng dẫn cân nhắc khi quyết định lựa chọn kháng sinh cho bệnh nhân [24], [228].

❖ Kháng sinh được chỉ định trong đợt cấp BPTNMT

Kháng sinh được lựa chọn chỉ định điều trị cho bệnh nhân mắc đợt cấp BPTNMT trong các nghiên cứu rất đa dạng. Điều này có thể thấy là do căn nguyên vi sinh trong đợt cấp rất phức tạp, phụ thuộc vào dịch tễ của từng địa phương, từng khu vực. Hơn nữa, các hướng dẫn điều trị, các nghiên cứu về sử dụng kháng sinh trong điều trị đợt cấp trên thế giới vẫn chưa đồng nhất, rõ ràng, còn rất nhiều ý kiến trái chiều. Amoxicillin, amoxicillin/clavulanat, piperacillin/tazobactam, cephalosoprin (cefuroxim, ceftriaxon, ceftazidim, cefepim), fluoroquinolon (ciprofloxacin, moxifloxacin, levofloxacin), macrolid (azithromycin, clarithromycin, erythromycin), tetracyclin (doxycyclin), co-trimoxazol là những kháng sinh được chỉ

định trong nhiều nghiên cứu nhất. Đây cũng là những kháng sinh được khuyến cáo trong hướng dẫn điều trị của GOLD 2021, NICE 2019, Bộ Y tế 2018 [24], [95], [107]. Trong khảo sát thực trạng sử dụng kháng sinh tại mục tiêu 1 của nghiên cứu cho thấy tại trung tâm Hô hấp, bệnh viện Bạch Mai cũng có xu hướng chỉ định những kháng sinh này cho bệnh nhân đợt cấp BPTNMT. Trong số các kháng sinh đó, fluoroquinolon là kháng sinh được sử dụng trong nhiều nghiên cứu nhất, một số nghiên cứu quan sát trong thực hành lâm sàng cho thấy đây là kháng sinh phổ biến nhất trong đợt cấp [93], [142], [166]. Do trong những năm gần đây, tình trạng kháng thuốc của *S. pneumoniae* đang gia tăng và tỷ lệ phân lập mầm bệnh không điển hình ở bệnh nhân mắc BPTNMT cũng tăng lên [132]. Ngoài ra, với hiệu lực dược động học tốt, nồng độ thuốc cao trong mô phổi, thời gian bán hủy dài, hiệu quả diệt khuẩn cao, phổ kháng sinh rộng, tỷ lệ kháng thuốc thấp, an toàn, tiện lợi và dung nạp tốt ở bệnh nhân, kháng sinh quinolon hô hấp đang được sử dụng ngày càng phổ biến.

Trong đợt cấp phức tạp, các kháng sinh phổ rộng có xu hướng được sử dụng bao gồm aminopenicillin/ chất ức chế β -lactamase (amoxicillin/clavulanat, piperacillin/tazobactam), cephalosporin thế hệ 3 (ceftriaxon, cefotaxim, cefoperazon), fluoroquinolon (ciprofloxacin, moxifloxacin, levofloxacin). Những kháng sinh trên cũng được nhiều hướng dẫn điều trị khuyến cáo sử dụng cho bệnh nhân có tình trạng bệnh nặng, tiên lượng xấu [24], [80], [95]. Nghiên cứu MOSAIC đã so sánh một loại kháng sinh phổ rộng là moxifloxacin với các kháng sinh phổ hẹp (amoxicillin, clarithromycin hoặc cefuroxim axetil). RCT này được thực hiện trên 730 bệnh nhân, cho kết quả moxifloxacin và kháng sinh phổ hẹp tương đương về điều trị thành công trên lâm sàng (cải thiện hoặc chữa khỏi) khi kết thúc điều trị; tuy nhiên, moxifloxacin có liên quan đến tỷ lệ chữa khỏi trên lâm sàng và khả năng diệt khuẩn vượt trội hơn [237]. Những kết quả này cho thấy các kháng sinh phổ rộng cho hiệu quả cao hơn trong điều trị các đợt cấp. Tuy nhiên, kháng sinh phổ hẹp vẫn đem lại hiệu quả điều trị tốt cho bệnh nhân gặp đợt cấp thông thường. Do vậy, chỉ nên chọn kháng sinh phổ rộng cho bệnh nhân có tiên lượng hiệu quả điều trị kém để đảm bảo kiểm soát đợt cấp và hạn chế tình trạng kháng kháng sinh.

Đối với đợt cấp có nguy cơ nhiễm *P.aeruginosa*, piperacillin/tazobactam, ceftazidim, cefepim, carbapenem (imipenem, meropenem), fluoroquinolon (ciprofloxacin, levofloxacin), amikacin được nhiều nghiên cứu lựa chọn do có phổ tác dụng lên *P.aeruginosa*, độ nhạy cao của *P.aeruginosa* với những kháng sinh này cũng được quan sát trong nhiều nghiên cứu [101], [134], [142]. Nghiên cứu của Nguyễn Thị Tuyền năm 2018 tại trung tâm Hô hấp, bệnh viện Bạch Mai cũng cho

thấy *P.aeruginosa* phân lập được trong giai đoạn 2012-2016 còn khá nhạy cảm với các kháng sinh như carbapenem, aminoglycosid, piperacillin/tazobactam, ceftazidim và ciprofloxacin, với tỷ lệ khoảng 80% [33]. Các kháng sinh được sử dụng phổ biến cho bệnh nhân có nguy cơ nhiễm *P.aeruginosa* trong các nghiên cứu thu được của chúng tôi cũng khá tương đồng với kháng sinh được khuyến cáo cho bệnh nhân có yếu tố nguy cơ nhiễm *P.aeruginosa* trong hướng dẫn điều trị bệnh phổi tắc nghẽn mãn tính năm 2018 của Bộ Y tế [24].

❖ **Phân tầng bệnh nhân để chỉ định kháng sinh trong đợt cấp BPTNMT**

Trên thế giới, nhiều tác giả đã và đang quan tâm đến vấn đề chỉ định kháng sinh trong đợt cấp BPTNMT theo hướng phân tầng yếu tố nguy cơ. Nhóm nghiên cứu của Sethi nhận thấy phương pháp này có thể thúc đẩy việc sử dụng kháng sinh một cách hợp lý, giải quyết mối lo ngại về tình trạng kháng kháng sinh và kết quả lâm sàng dưới mức tối ưu [208]. Năm 2019, Jacobs, Sethi và cộng sự đã bàn luận dựa vào một số nghiên cứu then chốt và đưa ra được một lưu đồ phân tầng dựa vào yếu tố nguy cơ gặp đợt cấp phức tạp, nhiễm *P.aeruginosa* và tiền sử sử dụng kháng sinh trước đó [120]. Những bệnh nhân sử dụng kháng sinh trong vòng 3 tháng trước được đánh giá là có nguy cơ nhiễm vi khuẩn đa kháng, cần dùng kháng sinh khác loại với kháng sinh đã sử dụng. Trong tổng quan của chúng tôi, do có rất ít nghiên cứu đánh giá yếu tố nguy cơ nhiễm vi khuẩn đa kháng nên chưa thể kết luận được nội dung trên. Ngoài ra, đặc điểm của đối tượng bệnh nhân cần sử dụng kháng sinh mới chỉ được tác giả quan tâm ở khía cạnh lâm sàng. Lưu đồ phân tầng do Sethi và cộng sự đề xuất được trình bày ở **Phụ lục 12**.

Năm 2020, cơ sở thông tin y khoa trực tuyến Uptodate đã đưa ra khuyến cáo về lựa chọn kháng sinh kinh nghiệm cho bệnh nhân nhập viện do đợt cấp BPTNMT và cũng đưa ra được một lưu đồ phân tầng bệnh nhân [228]. Lưu đồ phân tầng này được trình bày ở **Phụ lục 13**. Theo Uptodate, tất cả bệnh nhân đợt cấp BPTNMT nhập viện (đã loại trừ viêm phổi) sẽ được sử dụng kháng sinh. Khuyến cáo này phân tầng bệnh nhân chỉ dựa trên yếu tố nguy cơ nhiễm *P.aeruginosa* còn việc lựa chọn kháng sinh dựa vào đặc điểm bệnh nhân, dịch tễ địa phương và tiền sử sử dụng kháng sinh nhưng không đề cập cụ thể loại kháng sinh theo từng đặc điểm của bệnh nhân và cũng không đánh giá yếu tố nguy cơ gặp đợt cấp phức tạp. Do chỉ lựa chọn kháng sinh cho bệnh nhân nhập viện nên kháng sinh được khuyến cáo không đa dạng. Do đó, cần xây dựng một lưu đồ xác định cụ thể hơn đối tượng bệnh nhân cần chỉ định kháng sinh dựa vào tình trạng bệnh nhân, phân tầng bệnh nhân chi tiết hơn và kháng sinh chỉ định đa dạng hơn.

Hướng dẫn điều trị của Bộ Y tế Việt Nam, năm 2018 cũng đã quan tâm đến vấn đề phân tầng bệnh nhân [24]. Các sơ đồ trên được trình bày ở Phụ lục 14 và 15. Có thể thấy, hướng dẫn của Bộ Y tế cũng chỉ định kháng sinh chỉ dựa vào đặc điểm lâm sàng của bệnh nhân, phân tầng bệnh nhân dựa vào yếu tố nguy cơ gặp đợt cấp phức tạp và yếu tố nguy cơ nhiễm *P.aeruginosa* giống như sơ đồ phân tầng của Sethi 2019. Tuy nhiên, kháng sinh được đề xuất bởi Bộ Y tế đa dạng hơn, cụ thể hơn, đưa ra nhiều phác đồ phối hợp. Một số nghiên cứu đã chỉ ra việc chỉ định kinh nghiệm phác đồ phối hợp cho bệnh nhân đợt cấp BPTNMT là do bác sĩ không tuân thủ hướng dẫn điều trị và có xu hướng chịu ảnh hưởng bởi các phác đồ điều trị viêm phổi [54], [198]. Tuy nhiên, trong trường hợp nghi nhiễm *P.aeruginosa*, phác đồ phối hợp vẫn có thể sử dụng khi có chỉ định lâm sàng của bác sĩ căn cứ trên tình trạng bệnh nhân.

Năm 2015, nhóm nghiên cứu của Lopez-Campos đã thực hiện một nghiên cứu về phân tầng bệnh nhân nhưng không dựa vào các yếu tố nguy cơ gặp đợt cấp phức tạp hay nguy cơ nhiễm *P.aeruginosa* như nghiên cứu của chúng tôi cũng như các tác giả trên [150]. Nghiên cứu này chỉ định kháng sinh cho bệnh nhân đờm mủ hoặc bệnh nhân điều trị tại khoa hồi sức tích cực. Tuy nhiên, việc phân tầng bệnh nhân được dựa trên: dấu hiệu lâm sàng (đờm mủ); điểm BAP-65 (được tính dựa vào nồng độ nitơ urê máu, trạng thái tâm thần, nhịp tim và tuổi; bệnh nhân mắc BPTNMT được phân làm 5 nhóm có liên quan đến tử vong trong bệnh viện, cần thở máy, thời gian nằm viện và chi phí); điểm DeCOPD (được tính dựa trên độ tuổi, mức độ khó thở, tiền sử thở oxy kéo dài tại nhà hoặc thở máy không xâm lấn, thay đổi trạng thái tâm thần, co kéo cơ hô hấp hoặc thở đảo ngược khi vào khoa cấp cứu); điểm Roche (đánh giá nguy cơ tử vong trong đợt cấp BPTNMT dựa vào độ tuổi, khó thở, các dấu hiệu lâm sàng) [150]. Để lựa chọn kháng sinh, nhóm nghiên cứu phân loại bệnh nhân thành 2 mức là E2 (nguy cơ thấp nhiễm khuẩn) và E4 (nguy cơ cao nhiễm khuẩn). Bệnh nhân ở mức E2 được xác định bằng đặc điểm: có đờm mủ, điểm BAP-65 nhóm I-III, điểm DeCOPD ≤ 6 , điểm Roche ≤ 2 [150]. Những bệnh nhân này nên sử dụng kháng sinh đường uống. Bệnh nhân ở mức E4 có đờm mủ, điểm BAP-65 nhóm IV-V, điểm DeCOPD ≥ 7 , điểm Roche ≥ 3 và nên sử dụng kháng sinh phổ rộng và/hoặc corticoid [150]. Cách phân tầng của Lopez-Campos là một ý tưởng mới, tuy nhiên, việc căn cứ trên các chỉ số đặc thù như điểm BAP- 65, điểm DeCOPD và điểm Roche để quyết định chỉ định kháng sinh cho bệnh nhân có thể khó áp dụng trên lâm sàng.

Nhóm nghiên cứu đã tiến hành tìm kiếm tài liệu một cách có hệ thống để thu được tối đa các nghiên cứu có sử dụng kháng sinh điều trị đợt cấp BPTNMT. Chúng

tôi đã tiến hành tổng hợp và phân tích các khía cạnh quan trọng liên quan đến việc xác định bệnh nhân nào cần hưởng lợi từ kháng sinh và phân tầng những đối tượng bệnh nhân này để lựa chọn kháng sinh phù hợp. Nghiên cứu của chúng tôi không chỉ giới hạn lựa chọn ở một loại hình nghiên cứu mà tổng hợp tất cả thông tin liên quan đến sử dụng kháng sinh trong đợt cấp BPTNMT từ nghiên cứu can thiệp đến ghi nhận khách quan trên thực tế ở nghiên cứu quan sát để phù hợp nhất với tình hình dịch tễ phức tạp, tình trạng bệnh nhân đa dạng trong thực hành lâm sàng.

Tuy nhiên, nhóm nghiên cứu vẫn chưa tiếp cận được các nghiên cứu được công bố bằng ngôn ngữ khác ngoài tiếng Anh. Bên cạnh đó, nghiên cứu mới chỉ được thực hiện trên cơ sở dữ liệu Pubmed, Google Scholar nên có thể bỏ sót những nghiên cứu chỉ có trong các nguồn dữ liệu cần trả phí truy cập. Ngoài ra, do hạn chế về mặt thời gian và nhân lực nên hiệu quả của phác đồ kháng sinh được lựa chọn cho từng đối tượng bệnh nhân chỉ được định tính theo từng nghiên cứu đơn lẻ, chưa đủ số lượng nghiên cứu có tính tương đồng (về chất lượng nghiên cứu, loại bệnh nhân, kháng sinh,...) để thực hiện phân tích gộp nên chất lượng khuyến cáo chưa cao.

Nhìn chung, tổng quan hệ thống này đã cung cấp những hiểu biết toàn diện hơn về xu hướng và các đặc điểm liên quan đến sử dụng kháng sinh trong đợt cấp BPTNMT thông qua tổng hợp thông tin liên quan từ các nghiên cứu trên thế giới và đưa ra những định hướng góp phần tối ưu hóa việc sử dụng kháng sinh, hạn chế tình trạng lạm dụng dẫn đến đề kháng kháng sinh trong thực hành lâm sàng.

4.2.2. Khảo sát nồng độ ức chế tối thiểu của các chủng *P.aeruginosa* phân lập được trong đợt cấp BPTNMT tại trung tâm Hô hấp với 2 kháng sinh có độ nhạy cảm thấp nhất

Trong giai đoạn 2012-2016, *K. pneumoniae* và *A.baumannii*, *P.aeruginosa* là vi khuẩn có tỷ lệ phân lập được nhiều nhất tại trung tâm Hô hấp bệnh viện Bạch Mai. Trong đó, tỷ lệ vi khuẩn *P.aeruginosa* là cao nhất và cao hơn cả ở khoa Hồi sức tích cực là đơn vị điều trị nhiều bệnh lý nhiễm khuẩn phức tạp trong toàn viện trong suốt 5 năm. Tỷ lệ phân lập được *P.aeruginosa* vào năm 2016 tại Trung tâm Hô hấp là 21,0% trong khi tại khoa Hồi sức tích cực chỉ là 15,1% [20]. Thêm vào đó, số lượng chủng vi khuẩn *P.aeruginosa* phân lập được có xu hướng tăng dần tại Trung tâm Hô hấp, với 158 chủng vào năm 2012 đã tăng lên 221 chủng vào năm 2015 [20]. Tỷ lệ nhiễm *P.aeruginosa* chiếm 5-30% trường hợp nhiễm khuẩn trong đợt cấp BPTNMT

[174], [183]. Tại trung tâm Hô hấp, *P.aeruginosa* cũng là một trong những căn nguyên nhiễm khuẩn được phân lập nhiều nhất trên bệnh nhân mắc đợt cấp BPTNMT với tỷ lệ 40% trong giai đoạn 2016-2017 [26].

Trong những năm gần đây, tỷ lệ chủng *P.aeruginosa* kháng thuốc ngày càng tăng nhanh, chỉ còn một số ít loại kháng sinh còn hiệu quả điều trị. Độ nhạy cảm của *P.aeruginosa* đang có xu hướng giảm dần tại trung tâm Hô hấp, trong đó độ nhạy cảm với ceftazidim là 90% vào năm 2012 đã giảm xuống còn 80% vào năm 2016 [20] và còn 60% trong năm 2018 theo kết quả khảo sát của chúng tôi ở mục tiêu 1.

Xác định mức độ nhạy cảm *in vitro* của kháng sinh có thể dự đoán đáp ứng lâm sàng với điều trị và định hướng lựa chọn kháng sinh. Nồng độ ức chế tối thiểu (MIC) của vi khuẩn là nồng độ thấp nhất của kháng sinh ức chế được sự phát triển của vi khuẩn. Vi khuẩn được phiên giải thành nhạy cảm, trung gian hoặc kháng thuốc dựa trên các giá trị điểm gãy MIC. Sự phiên giải này thể hiện sự phân bố MIC của vi khuẩn và mối tương quan với kết quả lâm sàng. Do vậy, cần xác định cụ thể mức độ kháng thuốc của *P.aeruginosa* để lựa chọn kháng sinh phù hợp.

Kết quả xác định giá trị MIC trong nghiên cứu của chúng tôi cho thấy tỷ lệ *P.aeruginosa* nhạy cảm với ceftazidim và imipenem chiếm đa số. *P.aeruginosa* nhạy cảm với ceftazidim chiếm tỷ lệ 79,49 % trong khi *P.aeruginosa* nhạy cảm với imipenem chỉ còn gần 52,63%. So với phần khảo sát hồi cứu về sử dụng kháng sinh trong đợt cấp BPTNMT ở mục tiêu 1 được thực hiện vào một năm trước, tỷ lệ nhạy cảm của *P.aeruginosa* với imipenem đã giảm từ 60% xuống còn 52,63%. Trong số các vi khuẩn *P.aeruginosa* nhạy cảm với ceftazidim, các chủng có MIC nhạy cảm nhưng ở mức gần bằng giới hạn trên với ceftazidim (MIC với ceftazidim = 1) chiếm tỷ lệ cao nhất (28,21%), tiếp đến là các chủng có giá trị MIC = 1,5 mcg/ml (20,51%). Trong số các vi khuẩn *P.aeruginosa* nhạy cảm với imipenem, các chủng có MIC với imipenem = 2 chiếm tỷ lệ cao nhất (32,56%).

Tỷ lệ kháng của *P.aeruginosa* với ceftazidim chỉ chiếm 15,38%, nhưng trong số này tỷ lệ vi khuẩn có giá trị MIC > 256 mcg/ml cao gấp nhiều lần giá trị MIC kháng (> 32 mcg/ml) chiếm đa số (12,82%/15,38%). Tỷ lệ kháng và trung gian của *P.aeruginosa* với imipenem bằng nhau 25,58%, trong số vi khuẩn kháng imipenem, tỷ lệ vi khuẩn có giá trị MIC > 32 mcg/ml cao gấp nhiều lần giới hạn MIC kháng (> 8 mcg/ml) chiếm đa số (18,6%/25,58%).

Tỷ lệ kháng của *P.aeruginosa* với ceftazidim và imipenem trong nghiên cứu của chúng tôi cao với nghiên cứu của Miguel, tỷ lệ nhạy cảm của *P.aeruginosa* với

imipenem còn 64,1% và với ceftazidim là 74,4% [101]. Tỷ lệ kháng của *P.aeruginosa* với imipenem cao hơn nhiều so với nghiên cứu của Yu S. tại Trung quốc (37,5%) [240].

Những bệnh nhân nhiễm *P.aeruginosa* thường có kết cục lâm sàng xấu, đặc biệt trong trường hợp kháng thuốc sẽ làm tăng nguy cơ tử vong [174], [183]. Hơn nữa, *P.aeruginosa* có khả năng đề kháng tự nhiên với một hoặc nhiều kháng sinh.

Như vậy, nếu không kịp thời có các biện pháp để đảm bảo sử dụng kháng sinh hợp lý sẽ không chỉ làm tăng tỷ lệ đề kháng của vi khuẩn mà còn làm gia tăng đột biến kháng thuốc với vi khuẩn có giá trị MIC rất cao, thuốc không thể đạt đến nồng độ điều trị dẫn đến tăng nguy cơ và tỷ lệ tử vong. Tối ưu hóa chế độ liều của kháng sinh theo PK/PD là hướng tiếp cận hiện nay để duy trì độ nhạy của vi khuẩn với kháng sinh.

4.2.3. Khảo sát dược động học và khả năng đạt PK/PD mục tiêu của một số kháng sinh nhóm β -lactam trên bệnh nhân đợt cấp BPTNMT

Tại Việt Nam, cũng như tại trung tâm Hô hấp bệnh viện Bạch Mai, ceftazidim và imipenem được sử dụng thường xuyên trong trường hợp nhiễm khuẩn nghi ngờ hoặc xác định do *P.aeruginosa* vì hai kháng sinh này đã được chứng minh còn giữ được hiệu quả trên các chủng *P.aeruginosa* tại đây [26]. Tuy nhiên, những quan ngại đang gia tăng với việc đảm bảo sử dụng hai kháng sinh này đúng cách để duy trì hiệu quả đồng thời ngăn chặn sự kháng thuốc. Các yếu tố sinh lý bệnh và tình trạng lâm sàng liên quan đến BPTNMT có thể ảnh hưởng đến đặc tính dược động học của thuốc kháng sinh, do đó, chế độ liều của thuốc không phù hợp có thể dẫn đến thất bại điều trị, tăng kháng thuốc và tỷ lệ tử vong [89]. Vì vậy, việc thiết kế chế độ dùng thuốc phù hợp, tối ưu hóa cho quần thể cụ thể, đặc biệt là những bệnh nhân bị bệnh nặng như những người có đợt cấp BPTNMT là rất cần thiết.

Hầu hết bệnh nhân tham gia nghiên cứu đều là đối tượng cao tuổi với trung vị tuổi là 69,52 tuổi ở nhóm dùng imipenem và 65 tuổi ở nhóm dùng ceftazidim, trong đó nam giới chiếm trên 90%. Các đặc điểm này cũng khá tương đồng với các nghiên cứu về đặc điểm bệnh nhân BPTNMT trong nghiên cứu của Hurst và cộng sự năm 2010, với tuổi trung bình 63 ± 7 tuổi, nam giới chiếm tỷ lệ 65% [118].

Độ thanh thải creatinin tính theo công thức Cockcroft - Gault khá dao động, độ thanh thải creatinin trung bình của bệnh nhân dùng ceftazidim là $67,85 \pm 27,48$ mL/phút/m², với nhóm dùng imipenem là $90,32 \pm 26,71$ mL/phút/m².

Bệnh nhân trong nghiên cứu đa số có mức độ nặng theo thang điểm Anthonisen

từ trung bình đến nặng (78% ở nhóm dùng ceftazidim và 59% ở nhóm dùng imipenem). Kết quả này phù hợp với kết quả nghiên cứu trước đó về đợt cấp BPTNMT tại các bệnh viện Bạch Mai, bệnh viện Phổi Trung ương và nước ngoài như: Nghiên cứu của Nguyễn Mạnh Thắng (2017), bệnh nhân có mức độ nặng (64,2%), mức độ trung bình (29,1%) [26]; Nghiên cứu của Phan Thị Hạnh (2012), bệnh nhân có mức độ nặng (70%), mức độ trung bình (16,7%) [9]; Nghiên cứu của Đỗ Khánh Linh (2013), bệnh nhân có mức độ nặng chiếm 62,5%, mức độ trung bình chiếm 26,25% [17]; Nghiên cứu của Stolz D (2007), trong 167 bệnh nhân tham gia nghiên cứu thì mức độ nặng (47,9%); mức độ trung bình (21,6%); [219]; Nghiên cứu của Lin S.H. (2007), bệnh nhân có mức độ nặng và rất nặng chiếm 52,1%, bệnh nhân có mức độ trung bình chỉ chiếm 35,5 % [146].

Trên thực tế, bệnh nhân sử dụng ceftazidim trong các nghiên cứu được động học thường được sử dụng nhiều mức liều. Trong nghiên cứu của chúng tôi, chế độ liều ceftazidim sử dụng trên bệnh nhân đợt cấp BPTNMT tại trung tâm Hô hấp, bệnh viện Bạch Mai bao gồm 5 chế độ liều: 2g mỗi 8 giờ, 2g mỗi 12 giờ, 1g mỗi 8 giờ, 1g mỗi 12 giờ và 1g mỗi 6 giờ. Các bệnh nhân được truyền tĩnh mạch ngắt quãng, thời gian truyền từ 20 phút – 1 giờ (trung vị 0,85 giờ, tương đương 51 phút). Tất cả bệnh nhân đều sử dụng ceftazidim pha trong NaCl 0,9%. Các chế độ liều, thời gian truyền và dung môi pha truyền nêu trên phù hợp với khuyến cáo của nhà sản xuất và y văn [147]. Tuy chế độ liều 1g mỗi 6 giờ không được ghi nhận với cách truyền tĩnh mạch ngắt quãng nhưng tổng lượng thuốc 4g mỗi ngày truyền tĩnh mạch liên tục đã được đề cập và khuyến cáo đối với bệnh nhân nặng. Tất cả các chế độ liều này cũng phù hợp với độ ổn định của thuốc (khoảng 9 giờ ở nhiệt độ phòng khi hoàn nguyên trong dung môi phù hợp) [225].

Trong khi đó, chế độ liều imipenem sử dụng trên bệnh nhân đợt cấp BPTNMT tại trung tâm Hô hấp, bệnh viện Bạch Mai bao gồm: 500 mg mỗi 6, 8 và 12 giờ; 1000 mg mỗi 8, 12 giờ. Thuốc được truyền tĩnh mạch ngắt quãng với thời gian truyền trung bình 1,82 giờ (tương đương 109,2 phút). Tất cả bệnh nhân đều sử dụng imipenem pha trong NaCl 0,9%. Các chế độ liều, thời gian truyền và dung môi pha truyền nêu trên phù hợp với khuyến cáo của nhà sản xuất và y văn [68], [171].

Trong nghiên cứu của chúng tôi, 50 bệnh nhân dùng ceftazidim và 44 bệnh nhân dùng imipenem, mô hình 1 ngăn, sai số tỷ lệ là mô hình với CL_{CrCG} làm yếu tố dự đoán mô tả tốt nhất dữ liệu nồng độ thuốc – thời gian. Kết quả này phù hợp với các công trình trước đây được công bố trên bệnh nhân xơ nang và bệnh nhân nặng [47], [141].

Các thông số PK của ceftazidim và imipenem quan sát được ở bệnh nhân BPTNMT của chúng tôi cũng phù hợp với các thông số đã được báo cáo ở các quần thể bệnh nặng khác, dự đoán tình trạng sinh lý của đợt cấp BPTNMT có thể dẫn đến nồng độ thuốc thấp hơn khi áp dụng chế độ dùng thuốc thông thường [172], [209]. Trong nghiên cứu này, Vd của ceftazidim là 23,7 L so với 23,1 L ở bệnh nhân viêm phổi bệnh viện [172], lớn hơn giá trị ở dân số khỏe mạnh (15-20 L) [193]. CL của ceftazidim trong nghiên cứu này là 8,74 L/giờ so với 6,47 L/giờ ở bệnh nhân viêm phổi bệnh viện hoặc 8,57 L/giờ ở bệnh nhân xơ nang [209], [170]. Tuy nhiên, giá trị này phù hợp với giá trị CL được báo cáo ở những người tình nguyện khỏe mạnh (8,77 L/giờ) [47], cho thấy chức năng thận là biến số có thể dự đoán việc thải trừ ceftazidim. Do đó, $CL_{Cr_{CG}}$ là **hiệp biến** duy nhất thể hiện mối quan hệ tuyến tính CL của ceftazidim khi log cả hai vế của phương trình (hệ số tương quan 0,4766). Ngược lại, trong nghiên cứu của chúng tôi, Vd của imipenem là 15,5 L thấp hơn so với 20,4 L ở bệnh nhân viêm phổi bệnh viện [217], cao hơn giá trị ở quần thể dân số khỏe mạnh, do những bệnh nhân nặng có nhiều yếu tố làm tăng thể tích phân bố của các kháng sinh thân nước như beta-lactam bao gồm tăng tính thấm mao mạch do nhiễm khuẩn, được điều trị bằng truyền dịch tĩnh mạch và sử dụng thuốc vận mạch, giảm albumin máu,... [52], [116]. Giá trị thanh thải của imipenem được ước tính trong nghiên cứu của chúng tôi là 7,96 L/h, thấp hơn thanh thải của imipenem trên người tình nguyện khỏe mạnh ($10,5 \pm 1,38$ L/h). Điều này có thể do tuổi bệnh nhân trong nghiên cứu của chúng tôi (trung vị là 65) thấp hơn nghiên cứu trên người tình nguyện khỏe mạnh (trung bình 24,9 tuổi) dẫn đến độ thanh thải creatinin thấp hơn [88]. Tuy nhiên, tương tự như với ceftazidim, $CL_{Cr_{CG}}$ có ảnh hưởng đáng kể đến CL của imipenem với hệ số tương quan là 0,302.

Kết quả của chúng tôi khẳng định việc thải trừ ceftazidim và imipenem bị ảnh hưởng đáng kể bởi chức năng thận của bệnh nhân (giảm **giá trị mục tiêu** OFV tương ứng với ceftazidim và imipenem là 26,26 và 11,89) và phù hợp với các dữ liệu đã công bố trong y văn [70], [152], [172]. Từ đó, chúng tôi mô phỏng thêm về chế độ liều tối ưu và xây dựng các chế độ liều theo CL_{CR} ước tính. Hầu hết bệnh nhân BPTNMT trong nghiên cứu là bệnh nhân cao tuổi đồng mắc các bệnh mạn tính nên ít có khả năng bị tăng thanh thải thận [44]. Do đó, chúng tôi thực hiện mô phỏng với liều thông thường hàng ngày từ 2 đến 6g đối với ceftazidim và 2 đến 4g đối với imipenem. Chúng tôi cũng mô phỏng liều ceftazidim cao hơn (2g mỗi 8 giờ và truyền kéo dài trong 3 giờ) để tăng khả năng bao phủ các chủng *P.aeruginosa* giảm tính nhạy

cảm [180].

Hệ số tương quan R^2 khi ước đoán từ quần thể và thông số cá thể của imipenem lần lượt là 0,749 và 0,912 và ceftazidim lần lượt là 0,856 và 0,97 cho thấy mô hình có khả năng dự đoán nồng độ thuốc trong máu thông qua các thông số dược động học quần thể và cá thể. Kết quả này tương đồng với kết quả của Bùi Phương Hạnh trên bệnh nhân khoa Hồi sức tích cực và khoa Nội tổng hợp (kết quả lần lượt là 0,7752 và 0,917) [8].

Theo tiêu chuẩn CLSI [67], điểm gãy (break point) nhạy cảm của *P.aeruginosa* với imipenem là ≤ 4 mg/, với ceftazidim là ≤ 8 mcg/ml. Do đó, cần tối ưu hóa chế độ liều của imipenem và ceftazidim theo PK/PD để bao phủ được vi khuẩn có các mức MIC này nhằm đảm bảo hiệu quả điều trị của imipenem và ceftazidim trên bệnh nhân, trong đó, các biện pháp tăng khả năng đạt đích PK/PD bao gồm: tăng tổng liều trong ngày, chia nhỏ liều và kéo dài thời gian truyền. Ngoài ra, chức năng thận của bệnh nhân cũng có ảnh hưởng đến khả năng đạt đích PK/PD.

Để đạt đích 40% $fT > MIC$ trên các chủng vi khuẩn hiện tại được coi là nhạy cảm với imipenem, chế độ liều thấp nhất có thể sử dụng là 500mg mỗi 8 giờ, truyền trong 30 phút (với bệnh nhân có $CL_{Cr} < 60$ mL/phút); 1000mg mỗi 8 giờ hoặc 500mg mỗi 6 giờ, truyền trong 30 phút (với bệnh nhân có $60 \text{ mL/phút} < CL_{Cr} < 90 \text{ mL/phút}$); 1000mg mỗi 6 h, truyền trong 30 phút hoặc 500mg truyền trong 2 giờ (với bệnh nhân có $CL_{Cr} > 90 \text{ mL/phút}$).

Để đạt 100% $fT > MIC$ trên các bệnh nhân đợt cấp BPTNMT nặng được chỉ định imipenem, cần dùng mức liều 500 mg mỗi 3 giờ với thời gian truyền 30 phút trên bệnh nhân có mức lọc cầu thận $< 90 \text{ mL/ph}$ và chế độ truyền liên tục (500mg mỗi 3 giờ truyền trong 3 tiếng) trên bệnh nhân có mức lọc cầu thận $> 90 \text{ mL/ph}$.

Theo CLSI, *P.aeruginosa* kháng trung gian với ceftazidim có giá trị MIC là 16 mg/L [67]. Dựa trên nghiên cứu của chúng tôi, không có liều thực tế nào có thể đạt được mục tiêu 60-100% $fT > MIC$ ở bệnh nhân có chức năng thận bình thường khi có kháng thuốc trung gian. Tuy nhiên, liều 6g hàng ngày truyền liên tục có thể đạt mục tiêu trên 60% $fT > MIC$ ở bệnh nhân suy giảm chức năng thận đối với các chủng kháng trung gian. Trong các trường hợp, không có chế độ liều nào được mô phỏng có thể bao phủ được các chủng kháng với MIC $> 16 \text{ mg/L}$, nên xem xét thay thế các kháng sinh khác [241]. Ngược lại, *P.aeruginosa* có điểm gãy nhạy cảm với imipenem thấp hơn (4 mg/L), ở liều thấp 0,5g mỗi 6 giờ truyền kéo dài có thể đạt được mục tiêu 40% $fT > MIC$. Trước đây, chế độ liều 1g mỗi 8 giờ đã được đề xuất để bao phủ

P.aeruginosa đa kháng thuốc [180]. Đối với các bằng chứng về nhiễm *P.aeruginosa* có MIC cao tới 8 mg/L, cần dùng liều imipenem 4g mỗi ngày nếu bệnh nhân có chức năng thận tốt.

Mục tiêu 100% $fT > MIC$ được khuyến cáo cho các trường hợp nhiễm khuẩn nặng [242], để đạt mục tiêu này cần dùng liều imipenem 4g/ngày truyền liên tục (phụ lục 11). Khác với truyền ngắt quãng, ở những bệnh nhân nặng, truyền liên tục cho phép nồng độ kháng sinh duy trì ở mức ổn định [189], do đó, dễ dàng đạt được mục tiêu 100% $fT > MIC$ bao phủ vi khuẩn còn nhạy cảm với kháng sinh. Tuy nhiên, trong trường hợp vi khuẩn giảm tính nhạy cảm, nếu dùng liều kháng sinh thấp và truyền liên tục có thể nồng độ kháng sinh không bao giờ đạt đến mức giá trị MIC, làm tăng nguy cơ thất bại điều trị và xuất hiện kháng thuốc [221]. Để giải quyết vấn đề đó, chúng tôi chỉ mô phỏng truyền liên tục với chế độ liều kháng sinh cao.

Theo quan sát trong nghiên cứu của chúng tôi, liều lượng, khoảng cách liều và thời gian truyền khác biệt nhiều giữa các bệnh nhân, tuy nhiên lại chưa có khuyến cáo về chế độ liều cụ thể cho quần thể bệnh nhân. Do đó, một vấn đề mà bệnh viện chúng tôi đang phải đối mặt là có khả năng bệnh nhân dùng quá liều hoặc thiếu liều làm tăng nguy cơ thất bại điều trị, kéo dài thời gian nằm viện, tử vong và thúc đẩy nguy cơ xuất hiện đột biến kháng thuốc [222]. Để hiểu rõ hơn về vai trò của kháng sinh trong việc quản lý đợt cấp BPTNMT, các nghiên cứu sâu hơn bao gồm mô hình PK/PD và mô phỏng Monte Carlo được thực hiện [79]. Theo hiểu biết của chúng tôi, nghiên cứu của chúng tôi là nghiên cứu đầu tiên được thực hiện để làm rõ hơn về tác động của liều lượng và khoảng cách giữa liều lượng đối với hiệu quả dự đoán của imipenem và ceftazidim ở bệnh nhân đợt cấp BPTNMT. Tuy nhiên, do hạn chế về số lượng các nghiên cứu dược động học quần thể của ceftazidim trên bệnh nhân mắc đợt cấp BPTNMT tại Việt Nam cũng như trên thế giới. Nghiên cứu của chúng tôi tồn tại một số hạn chế cần lưu ý trong quá trình biện giải kết quả. Thứ nhất, việc xác định các đặc điểm bệnh lý có thể gây ảnh hưởng lên các thông số dược động học của ceftazidim trên bệnh nhân đợt cấp BPTNMT còn ít và có thể thiếu do chưa có nghiên cứu tương đồng. Thứ hai, mức độ dao động các thông số dược động học quần thể của ceftazidim trong nghiên cứu của chúng tôi chưa được so sánh với các nghiên cứu trên cùng quần thể bệnh nhân để đánh giá sự khác biệt và các yếu tố liên quan. Thứ ba, do những thách thức về quan điểm của người bệnh và có thể cả của nhân viên y tế liên quan đến việc lấy mẫu máu cho mục đích nghiên cứu, nghiên cứu PK được thực hiện với chiến lược lấy mẫu thưa có thể ảnh hưởng đến độ chính xác của các mô hình dược

động học của quần thể đã xây dựng [125]. Tuy nhiên, các mô hình PK của chúng tôi so sánh được tương đối đồng nhất so với các mô hình đã được công bố khác, cho thấy sự phù hợp để mô phỏng liều.

Sau khi xác định được các yếu tố của lưu đồ, nhóm nghiên cứu đề xuất một lưu đồ sử dụng kháng sinh chi tiết cho bệnh nhân mắc đợt cấp BPTNMT tại trung tâm Hô hấp, bệnh viện Bạch Mai bao gồm phân tầng bệnh nhân theo y văn, lựa chọn kháng sinh, chế độ liều của kháng sinh theo y văn, đặc biệt là chế độ liều của 02 kháng sinh imipenem và ceftazidim trên *P.aeruginosa* theo đặc điểm PK và PD của bệnh nhân mắc đợt cấp BPTNMT tại trung tâm Hô hấp, bệnh viện Bạch Mai, cuối cùng là theo dõi đánh giá trong thời gian dùng kháng sinh.

So với các lưu đồ về điều trị kháng sinh trong đợt cấp BPTNMT hiện có, chúng tôi đã đưa ra được một sơ đồ cụ thể hơn về phân tầng bệnh nhân và chi tiết hơn về liều dùng của kháng sinh, đồng thời cần nhắc đến một số yếu tố khác là xu hướng mới hiện nay như áp dụng các chỉ dấu sinh học để định hướng những nhóm bệnh nhân cần được sử dụng kháng sinh, đặc điểm đề kháng của *P.aeruginosa* và đặc điểm PK/PD của kháng sinh tại trung tâm Hô hấp, bệnh viện Bạch Mai.

4.3. Đánh giá khả năng áp dụng lưu đồ điều trị kháng sinh trên bệnh nhân mắc đợt cấp bệnh phổi tắc nghẽn mạn tính có yếu tố nguy cơ nhiễm *P.aeruginosa*

Sau khi xây dựng được lưu đồ điều trị kháng sinh chi tiết với đặc điểm dịch tễ, mức độ đề kháng của *P.aeruginosa*, đặc điểm dược động học và dược lực học của 02 kháng sinh có mức độ đề kháng của *P.aeruginosa* thấp nhất của bệnh nhân đợt cấp BPTNMT. Nhóm nghiên cứu trình bày lưu đồ điều trị tại trung tâm Hô hấp và bước đầu triển khai áp dụng trên một nhóm bệnh nhân có yếu tố nguy cơ nhiễm *P.aeruginosa* để bước đầu xác định hiệu quả của việc áp dụng lưu đồ. Vai trò của dược sĩ trong xây dựng và tư vấn, hướng dẫn áp dụng lưu đồ đã được khuyến cáo cụ thể trong các hướng dẫn hiệp hội Dược sĩ bệnh viện Hoa kỳ [185]. Do đó, dược sĩ tư vấn áp dụng lưu đồ và ghi nhận kết quả giữa nhóm bệnh nhân có yếu tố nguy cơ nhiễm *P.aeruginosa* được điều trị theo lưu đồ và nhóm bệnh nhân không điều trị theo lưu đồ.

Kết quả của nghiên cứu ghi nhận: tuổi trung bình của bệnh nhân ở cả 2 nhóm xấp xỉ 70 tuổi. Kết quả này tương tự kết quả nghiên cứu của một số tác giả: Nguyễn Mạnh Thắng (2017) tuổi trung bình $67,8 \pm 9,1$ [26]; Phan Thị Hạnh (2012) tuổi trung

bình $68 \pm 9,7$ [9], Đặng Văn Huyền (2012) tuổi trung bình là $68,33 \pm 9,11$ [14]. Tuổi trung bình trong nghiên cứu Salma Messous (2018) cũng tương đồng với $68,3 \pm 10,5$ tuổi [162], trong nghiên cứu của Sethi S là $69,6 \pm 6,7$ tuổi [205].

Tỷ lệ bệnh nhân nam giới chiếm đa số trong nghiên cứu ($>70\%$), tương đồng với tỷ lệ bệnh nhân nam trong nghiên cứu của Nguyễn Mạnh Thắng (2017) với nam giới chiếm $91,8\%$ [26]. Theo kết quả của Sethi S (2016) tỷ lệ nam giới chiếm đa số với $79,8\%$ [205]. Trong nghiên cứu của Salma Messous (2018), tỷ lệ nam giới cũng chiếm $90,8\%$ [162]. Hút thuốc lá là một trong những yếu tố nguy cơ dẫn đến BPTNMT [136], tỷ lệ nam giới mắc bệnh nhiều hơn nữ chủ yếu do thói quen hút thuốc lá, thuốc lào ở nam giới nhiều hơn so với nữ giới [15].

Tuổi cao, hút thuốc lá là yếu tố nguy cơ hàng đầu và còn là yếu tố tiên lượng bệnh của BPTNMT cũng như của các bệnh lý khác. Kết quả nghiên cứu cho thấy tỷ lệ hút thuốc chiếm $> 80\%$ ở cả hai nhóm trong đó có $> 67\%$ bệnh nhân đã bỏ hút thuốc. Kết quả của chúng tôi tương tự kết quả nghiên cứu của Nguyễn Mạnh Thắng (2017), tỷ lệ hút thuốc lá chiếm đa số với $93,3\%$ [26]. Trong nghiên cứu của Lê Thị Giang (2014) tỷ lệ hút thuốc lá, thuốc lào chiếm $87,23\%$ [21]. Tại 13 nước Châu Âu, tỷ lệ bệnh nhân mắc đợt cấp BPTNMT đang hút thuốc chiếm $31,1\%$ và không hút thuốc chiếm $5,3\%$ [150].

BMI trung bình của bệnh nhân trong nghiên cứu lần lượt là $19,43 \pm 3,177$ và $19,39 \pm 2,83$ ở nhóm không áp dụng lưu đồ và áp dụng lưu đồ. Kết quả này cao hơn BMI của bệnh nhân trong các nghiên cứu của Nguyễn Đức Long (2014) BMI trung bình là $17,8 \pm 2,66$ [18]; Đinh Thị Phương Thảo (2014) BMI trung bình là $17,6 \pm 3,1$ [28].

Tỷ lệ bệnh nhân có bệnh mắc kèm chiếm $> 80\%$ ở cả hai nhóm, trong đó tỷ lệ mắc bệnh tăng huyết áp cao nhất chiếm $> 30\%$, đái tháo đường týp 2 là $> 16\%$, các bệnh mắc kèm khác chiếm $> 30\%$ ở cả 2 nhóm trong nghiên cứu. Kết quả này tương đồng với kết quả nghiên cứu ở mục tiêu 1, tăng huyết áp và đái tháo đường với tỷ lệ lần lượt là $32,6\%$, $15,5\%$ và tương đồng với nghiên cứu của Nguyễn Mạnh Thắng (2017) với 65% bệnh nhân mắc ít nhất 1 bệnh mắc kèm trong đó tăng huyết áp là $43,3\%$, đái tháo đường týp 2 là $26,1\%$ [26]. Nghiên cứu của Phan Thị Hạnh (2012) cũng cho kết quả tương tự, tỷ lệ mắc kèm tăng huyết áp 25% và đái tháo đường týp 2 là $8,2\%$ [9]. Tương tự kết quả nghiên cứu Hà Thị Tuyết Trinh (2015) có 53% mắc ít nhất một bệnh kèm theo, tuy nhiên tỷ lệ tăng huyết áp chỉ chiếm $14,6\%$ [32]. Các bệnh mắc kèm này cũng là các bệnh mắc kèm được ghi nhận nhiều nhất trong các nghiên cứu khác trên thế giới. Nghiên cứu của Islem Ouanes 2015 kết luận bệnh nhân

có bệnh tim mạch đồng mắc liên quan đến tăng nguy cơ phải nhập đơn vị hồi sức tích cực [182]. Do đó, việc tầm soát tiền sử và chẩn đoán phát hiện chính xác bệnh mắc kèm để điều trị kịp thời song song với điều trị BPTNMT sẽ làm cải thiện tình trạng bệnh, giảm tỷ lệ tử vong.

Thời gian mắc BPTNMT trung bình lần lượt là $5,43 \pm 4,099$ và $6,49 \pm 5,09$ ở nhóm không áp dụng lưu đồ và nhóm áp dụng lưu đồ tương tự nghiên cứu Phan Thị Hạnh (2012) với thời gian mắc bệnh trung bình là $5,64 \pm 4,97$ năm [9], cao hơn kết quả nghiên cứu của Đinh Xuân Thắng (2017), thời gian mắc bệnh trung bình là $4,6 \pm 3,7$ năm [25].

Có trên 70% bệnh nhân trong nghiên cứu phải nhập viện vì đợt cấp trong vòng 12 tháng và số đợt cấp trung bình/năm là $2,65 \pm 1,907$, tương đồng với nghiên cứu của Nguyễn Mạnh Thắng (2017) có 80,3% bệnh nhân có ít nhất 1 đợt cấp phải nhập viện và số đợt cấp trung bình/năm là $2,3 \pm 1,5$ [26]. Tuy nhiên, số đợt cấp trung bình/năm mà bệnh nhân phải nhập viện thấp hơn nghiên cứu của Phan Thị Hạnh (2012) với trung bình $4,02 \pm 2,56$ đợt/năm [9]. Kết quả nghiên cứu của Jose M Marin (2009) cũng cho kết quả tương tự, 240/275 (87,3%) bệnh nhân có ít nhất 1 đợt cấp phải nhập viện, số đợt cấp trung bình/năm là 1,95 [155]. Theo nghiên cứu của Sethi S (2015), số đợt cấp trung bình khiến bệnh nhân phải nhập viện trong năm trước là $2,5 \pm 1,1$ đợt/năm [205]. Số đợt cấp trung bình/năm càng lớn thì mức độ nặng, tỷ lệ tử vong của BPTNMT, nguy cơ nhiễm *P.aeruginosa* và các vi khuẩn kháng thuốc trong bệnh viện càng cao. Do vậy, cần phải chẩn đoán sớm BPTNMT, điều trị dự phòng tốt, hạn chế các yếu tố nguy cơ của BPTNMT để giảm nguy cơ đợt cấp, giảm tình trạng nặng của bệnh.

Kết quả nghiên cứu của chúng tôi chỉ có 7 bệnh nhân ở nhóm áp dụng lưu đồ dùng kháng sinh ngay trước khi nhập viện. Kết quả này thấp hơn so với nghiên cứu của Vũ Duy Thường (2008) 17/30 bệnh nhân đã sử dụng kháng sinh khi nhập viện (56,67%) [31]. Nghiên cứu của Saad Nseir, tỷ lệ bệnh nhân đã dùng kháng sinh trước đó chiếm 68% [179] còn trong nghiên cứu của Sethi S, có 34,2% bệnh nhân đã sử dụng kháng sinh trước đó [205].

Tình trạng dùng kháng sinh trước khi nhập viện sẽ ảnh hưởng tới các triệu chứng lâm sàng của bệnh nhân khi nhập viện, kết quả nuôi cấy đờm và chỉ dấu sinh học chỉ điểm tình trạng nhiễm khuẩn. Việc dùng kháng sinh trước đó cũng ảnh hưởng đến nguy cơ nhiễm *P.aeruginosa* và kháng kháng sinh của vi khuẩn [24] khiến việc điều trị trở nên phức tạp hơn và cũng là thách thức lớn cho bác sĩ khi định hướng sử dụng kháng sinh ban đầu.

Một số hướng dẫn điều trị đợt cấp BPTNMT áp dụng phân loại mức độ nặng của đợt cấp theo tiêu chí Anthonisen 1987 để khuyến cáo sử dụng kháng sinh [24], [81]. Tỷ lệ bệnh nhân nhóm không áp dụng lưu đồ có đợt cấp BPTNMT theo phân loại Anthonisen 1987 ở mức độ trung bình là cao nhất (52,2%) và ở nhóm áp dụng lưu đồ, tỷ lệ bệnh nhân có mức độ nặng là cao nhất (48,8%). Từ kết quả này cho thấy nhóm áp dụng lưu đồ có bệnh nhân mắc đợt cấp BPTNMT theo phân loại Anthonisen nặng hơn, tỷ lệ dùng kháng sinh ngay trước nhập viện cao hơn, tuy nhiên sự khác biệt chưa có ý nghĩa thống kê. Kết quả phân loại mức độ nặng theo tiêu chí Anthonisen trong nghiên cứu của chúng tôi tương đồng với nghiên cứu của 1 số tác giả: Nguyễn Mạnh Thắng (2017), bệnh nhân có mức độ nặng (64,2%); mức độ trung bình (29,1%), mức độ nhẹ (6,7%) [26]. Theo nghiên cứu của Phan Thị Hạnh (2012): bệnh nhân có mức độ nặng (70%); mức độ trung bình (16,7%); mức độ nhẹ (8,3%) [9]. Trong nghiên cứu của Đỗ Khánh Linh (2013), bệnh nhân có mức độ nặng chiếm 62,5%; mức độ trung bình chiếm 26,25%; mức độ nhẹ chiếm 11,25% [17]. Nghiên cứu của Stolz D (2007) cho kết quả tương đồng với bệnh nhân ở nhóm áp dụng lưu đồ điều trị, trong 167 bệnh nhân tham gia nghiên cứu thì mức độ nặng chiếm 47,9%; mức độ trung bình chiếm 21,6%; mức độ nhẹ chiếm 30,5% [219]. Với kết quả nghiên cứu của Lin SH (2007), bệnh nhân có mức độ nặng và rất nặng chiếm 52,1%, bệnh nhân có mức độ trung bình chỉ chiếm 35,5 % và mức độ nhẹ là 12,4% [146].

Trong 6 yếu tố nguy cơ nhiễm *P.aeruginosa*, yếu tố nguy cơ sử dụng kháng sinh phổ rộng trong vòng 3 tháng trước đó chiếm gần 90% số bệnh nhân nghiên cứu, tiếp đó là giãn phế quản chiếm > 40%. Nghiên cứu của Miguel Gallego đã chỉ ra việc dùng kháng sinh trước đó là yếu tố độc lập làm tăng nguy cơ phân lập được *P.aeruginosa* ở bệnh nhân mắc đợt cấp BPTNMT, yếu tố nguy cơ chính dẫn đến nhiễm *P.aeruginosa* và dùng kháng sinh trước đó và giãn phế quản [101].

Một mô hình dự đoán được xây dựng bởi Lode đã chỉ ra nếu bệnh nhân không có cả 3 yếu tố: FEV1 < 35%, tiền sử dùng corticoid toàn thân và tiền sử dùng kháng sinh 3 tháng trước đó thì khả năng bệnh nhân không có nguy cơ nhiễm *P.aeruginosa* lên đến 89% [149]. Các yếu tố khác như đã từng phân lập được *P.aeruginosa* trước đó hoặc đã từng nhập viện trong năm trước cũng được Garcia-Vidal chứng minh làm tăng nguy cơ nhiễm *P. aeruginosa* với OR lần lượt là 23,1 (95%CI: 5,7-94,3; $p < 0,001$) và 1,65 (95%CI: 1,13-2,43; $p < 0,005$) [103].

Nhiễm khuẩn phế quản mạn tính do *P.aeruginosa* làm giảm nhanh chức năng phổi, làm đợt cấp nặng hơn, bởi vậy, ở những bệnh nhân có yếu tố nguy nhiễm *P.aeruginosa*, nên lựa chọn kháng sinh ban đầu có phổ tác dụng trên *P.aeruginosa*

trước khi có kết quả nuôi cấy bệnh phẩm đường hô hấp.

Do sự tổn thương cấu trúc đường thở và sự tích tụ đờm cũng như tạo biofilm của *P.aeruginosa*, việc điều trị phối hợp kháng sinh đường tĩnh mạch liều cao để làm giảm đờm mủ là điều cần thiết. Phác đồ điều trị kháng sinh phổ biến để điều trị đợt cấp nặng hay nghi do trực khuẩn xanh thường là sự phối hợp kháng sinh nhóm β -lactam kháng trực khuẩn xanh với nhóm fluoroquinolon hô hấp hoặc nhóm aminoglycosid ở những bệnh nhân có đợt cấp biến chứng [24].

Số lượng bạch cầu trung bình của bệnh nhân trong ngày nhập viện đầu tiên ở cả 2 nhóm đều > 10 G/l. Kết quả này tương tự kết quả nghiên cứu của một số tác giả: Nguyễn Mạnh Thắng (2017) với số lượng bạch cầu > 10 G/l chiếm 65,7% [26]; Hà Thị Tuyết Trinh (2015) với số lượng bạch cầu trung bình là $12,09 \pm 4,56$ G/l, trong đó tỷ lệ bạch cầu > 10 G/l chiếm 62% [32].

Số lượng bệnh nhân có phần trăm bạch cầu đa nhân trung tính $> 75\%$ cũng chiếm $> 70\%$ ở cả 2 nhóm trong nghiên cứu. Kết quả này của chúng tôi cao hơn nghiên cứu của Nguyễn Thanh Hiếu (2018) với tỷ lệ bạch cầu đa nhân trung tính chiếm 62,5% [11]. Nghiên cứu của Vũ Văn Thành cũng chỉ ra giá trị bạch cầu đa nhân trung tính trong đợt cấp cao hơn ngoài đợt cấp và có tương quan thuận với nồng độ CRP huyết thanh ($r = 0,45$; $p < 0,01$) [27].

Hướng dẫn của GOLD 2021 đã tổng kết các nghiên cứu sử dụng giá trị CRP hoặc PCT để định hướng việc sử dụng kháng sinh, tuy nhiên màu sắc đờm vẫn là chỉ số nhạy và đặc hiệu hơn để xác định tải lượng vi khuẩn cao trong đợt cấp BPTNMT [107]. Kết hợp nồng độ CRP và thang điểm của Anthonisen trong xác định nhiễm khuẩn có thể làm giảm tỷ lệ sử dụng kháng sinh khoảng 45%. Bates đưa ra khuyến cáo cân nhắc chỉ định dùng kháng sinh khi giá trị CRP > 20 mg/l [45]. Tuy nhiên, nghiên cứu của Đoàn Thị Tú Uyên (2014) về đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng và nồng độ CRP huyết thanh của bệnh nhân đợt cấp BPTNMT tại trung tâm Hô hấp, bệnh viện Bạch Mai cho kết quả bệnh nhân nhiễm khuẩn có giá trị CRP trung bình là $4,71 \pm 9,55$ [34]. Tiếp theo, trong nghiên cứu của Trần Thị Thu Hiền (2017) về vi khuẩn học, một số dấu ấn viêm: CRP, Procalcitonin và điều trị kháng sinh đợt cấp BPTNMT cũng tại trung tâm Hô hấp, bệnh viện Bạch Mai cho kết quả giá trị CRP trung bình ở bệnh nhân nuôi cấy được vi khuẩn từ bệnh phẩm đờm là $9,09 \pm 9,36$ [10]. Theo nghiên cứu của Bican A và cộng sự (2008) nồng độ CRP của bệnh nhân đợt cấp BPTNMT là $3,7 \pm 4,4$ mg/dl [49].

Trong ngày đầu nhập viện, chỉ có gần 60% bệnh nhân trong nghiên cứu của chúng tôi có giá trị CRP > 20 mg/L, tuy nhiên, do tình trạng lâm sàng và có yếu tố

nguy cơ mắc *P.aeruginosa* nên 100% bệnh nhân vẫn được chỉ định dùng kháng sinh. Quyết định này do dấu hiệu lâm sàng là yếu tố quan trọng nhất để quyết định sử dụng thuốc cho bệnh nhân [127] và giá trị CRP chỉ điểm tình trạng viêm ở các nghiên cứu tại trung tâm Hô hấp bệnh viện Bạch Mai thấp hơn so với ở các khu vực khác. Trong nghiên cứu được xuất bản gần đây nhất của Francis về yếu tố lâm sàng và CRP để dự đoán nhiễm khuẩn trong đợt cấp BPTNMT đã đưa ra kết luận đờm mủ là yếu tố tối ưu nhất dự đoán nhiễm khuẩn, CRP tăng cao có thể do căn nguyên vi khuẩn nhưng không làm tăng giá trị dự đoán của tình trạng đờm mủ [99]. Việc lựa chọn phác đồ điều trị phù hợp vẫn là thách thức điều trị do kết quả cận lâm sàng và tình trạng lâm sàng của bệnh nhân đôi khi không hoàn toàn nhất quán với nhau.

Như vậy, các đặc điểm của bệnh nhân ở nhóm áp dụng lưu đồ và nhóm không áp dụng lưu đồ tương đồng nhau. Tuy nhiên, ở nhóm không áp dụng lưu đồ, phác đồ điều trị đơn độc ban đầu được lựa chọn nhiều hơn (95,6%) so với nhóm áp dụng lưu đồ điều trị (60,5%), ngược lại, nhóm áp dụng lưu đồ điều trị có tỷ lệ sử dụng phác đồ điều trị phối hợp ban đầu (39,5%) cao hơn nhóm không theo áp dụng lưu đồ điều trị (4,4%), sự khác biệt có ý nghĩa thống kê, $p < 0,05$. Trong quá trình điều trị có 47,8% bệnh nhân ở nhóm không áp dụng lưu đồ điều trị và 32,5% bệnh nhân ở nhóm áp dụng lưu đồ điều trị phải thay đổi phác đồ, đa số sự thay đổi là chuyển từ phác đồ đơn độc sang phác đồ phối hợp ở cả hai nhóm, sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê, $p > 0,05$. Việc điều trị kháng sinh phối hợp cho bệnh nhân theo phân tầng có nguy cơ hoặc có kết quả nuôi cấy ra *P.aeruginosa* đã được hướng dẫn của Tây ban nha cũng như Bộ Y tế Việt Nam khuyến cáo để đạt hiệu quả điều trị tốt [24], [161].

Nhóm kháng sinh cephalosporin được sử dụng nhiều nhất trong nghiên cứu, tuy nhiên, tỷ lệ sử dụng cefoxitin và ceftazidim có sự khác biệt giữa 2 nhóm. Ở nhóm không áp dụng lưu đồ, kháng sinh cefoxitin được sử dụng trong phác đồ đơn độc cho 18/23 bệnh nhân. Trong khi đó, có 34/43 bệnh nhân nhóm áp dụng lưu đồ điều trị sử dụng ceftazidim và chủ yếu trong phác đồ phối hợp (60,4%). Ceftazidim được dùng nhiều ở trung tâm Hô hấp do đây là kháng sinh cephalosporin thế hệ 3 có phổ trên *P.aeruginosa* và mức độ nhạy cảm của ceftazidim với vi khuẩn này tại đây còn khá cao, trên 60% [26], tuy nhiên vẫn cần lưu ý tối ưu sử dụng kháng sinh này để bảo tồn mức độ nhạy cảm với *P.aeruginosa*. Cefoxitin là kháng sinh cephalosporin thế hệ 2, không có phổ tác dụng trên *P.aeruginosa* và được khuyến cáo chủ yếu sử dụng trong nhiễm khuẩn thận, tiết niệu, sinh dục, ổ bụng [192]. Hiện chưa có khuyến cáo hay nghiên cứu nào khuyến cáo sử dụng cefoxitin trong đợt cấp BTNMT có nguy cơ mắc *P.aeruginosa*. Do đó, khi sử dụng trong các trường hợp bệnh nhân có yếu tố nguy cơ

nhễm *P.aeruginosa* cần phối hợp với một kháng sinh có phổ trên *P.aeruginosa*, trong nghiên cứu chỉ có 3 bệnh nhân được dùng kháng sinh cefoxitin đơn độc ở nhóm không áp dụng lưu đồ điều trị. Nhóm penicillin phổ rộng: Amoxicilin/clavulanat chỉ được sử dụng đơn độc cho 3 bệnh nhân nhóm không áp dụng lưu đồ điều trị, tuy nhiên, sau đó cả 3 trường hợp này đều được đổi phác đồ kháng sinh. Mặc dù tỷ lệ nhạy cảm với kháng sinh của *P.aeruginosa* tại trung tâm Hô hấp còn khá cao nhưng đối với các kháng sinh như amoxicilin/clavulanat, tỷ lệ nhạy cảm của các vi khuẩn Gram âm ở mức khá thấp nên việc đổi kháng sinh đơn độc ban đầu là không tránh khỏi. Theo nghiên cứu của Salma Messous tại 3 bệnh viện Tunisia, vi khuẩn phân lập được trong đợt cấp BPTNMT chủ yếu là *P.aeruginosa* (25,8%) và *K.pneumoniae* (16,2%) và gần một ½ (40,9%) đã kháng với kháng sinh amoxicillin/clavulanat [162]. Do vậy, việc sử dụng kháng sinh ban đầu dựa theo kinh nghiệm ở những bệnh nhân có yếu tố nguy cơ mắc *P.aeruginosa* cũng cần dựa theo tình hình đề kháng kháng sinh của vi khuẩn tại từng nơi để lựa chọn kháng sinh phù hợp, tránh trường hợp phải thay đổi kháng sinh và thất bại điều trị. Trái ngược với kháng sinh amoxicillin/clavulanat, kháng sinh piperacilin/tazobactam chỉ dùng cho 3 bệnh nhân ở nhóm áp dụng lưu đồ điều trị trong đó có 1 bệnh nhân dùng đơn độc và 2 bệnh nhân dùng phối hợp. Nghiên cứu của Ponce González MA, cho kết quả vi khuẩn phân lập được nhiều nhất là *P.aeruginosa* và kháng sinh được sử dụng nhiều nhất là piperacilin/tazobactam và an toàn khi sử dụng cho bệnh nhân ngoại trú [188].

Kháng sinh nhóm carbapenem bao gồm imipenem và meropenem được chỉ định điều trị ban đầu cho 02 bệnh nhân nghiên cứu ở nhóm áp dụng lưu đồ điều trị trong phác đồ phối hợp. Hai kháng sinh này trong nhóm carbapenem đều có phổ tác dụng trên *P.aeruginosa* và hướng dẫn về điều trị nhiễm khuẩn do *P.aeruginosa* của Tây ban nha cũng khuyến cáo phối hợp kháng sinh trong các trường hợp nhiễm khuẩn nặng, có tải lượng vi khuẩn lớn hay có yếu tố nguy cơ nhiễm *P.aeruginosa* đa kháng [161].

Hai kháng sinh nhóm fluoroquinolon có phổ tác dụng trên *P.aeruginosa* là levofloxacin và ciprofloxacin đều được dùng trong phác đồ phối hợp ở nhóm áp dụng lưu đồ điều trị. Nhóm không áp dụng lưu đồ điều trị không sử dụng kháng sinh nhóm này. Tỷ lệ sử dụng levofloxacin chiếm 25,1% (n=11) ở nhóm áp dụng lưu đồ điều trị. Ciprofloxacin được sử dụng ít hơn, chỉ có 01 bệnh nhân ở nhóm áp dụng lưu đồ điều trị được sử dụng. Nghiên cứu của Massimo Giusti đã chứng minh sử dụng fluoroquinolon có hiệu quả trong điều trị đợt cấp BPTNMT đã kháng với các kháng sinh khác [105]. Khuyến cáo của Trung quốc khuyến cáo sử dụng kháng sinh

fluoroquinolon cho các trường hợp nhẹ có nghi nhiễm *P.aeruginosa*, các trường hợp nặng khuyến cáo sử dụng fluoroquinolon, beta-lactam có phổ trên *P.aeruginosa* có thể kết hợp với aminoglycosid [239], khuyến cáo này tương đối đồng nhất với hướng dẫn điều trị *P.aeruginosa* của Tây ban nha [161].

Nhóm kháng sinh aminoglycosid chỉ được sử dụng ban đầu cho 01 bệnh nhân trong phác đồ phối hợp ở nhóm áp dụng lưu đồ điều trị. Điều này là do kháng sinh aminoglycosid có độc tính cao và được khuyến cáo sử dụng khi các phác đồ khác thất bại và đây là kháng sinh phổ hẹp không khuyến khích sử dụng đơn độc để giảm sự đề kháng kháng sinh [24], [161].

Lựa chọn kháng sinh ban đầu không phù hợp thường gặp hơn ở bệnh nhân đợt cấp nhiễm vi khuẩn đa kháng, làm tăng tỷ lệ bệnh nhân phải thở máy, tử vong [178]. Nên lựa chọn kháng sinh phù hợp sớm khi bệnh nhân có nhiễm trùng nặng, có suy giảm miễn dịch, có bệnh mắc kèm hoặc tuổi cao. Điều trị phối hợp kháng sinh beta-lactam với amikacin hoặc ciprofloxacin hoặc colistin (dựa theo tình hình đề kháng kháng sinh tại từng nơi) làm tăng khả năng sử dụng kháng sinh ban đầu phù hợp. Nên tối ưu việc sử dụng kháng sinh theo các thông số được động học, tránh gây kháng thuốc khi không đủ nồng độ điều trị [61].

Hình ảnh sử dụng kháng sinh ở nhóm áp dụng lưu đồ và không áp dụng lưu đồ khác nhau mặc dù đặc điểm của bệnh nhân là tương đồng cho thấy cần thay đổi việc kê đơn của bác sĩ. Để thực hiện việc này cần đưa các hướng dẫn điều trị, phác đồ điều trị tiếp cận gần hơn với thực hành lâm sàng thông qua xây dựng lưu đồ lựa chọn, phối hợp kháng sinh theo mức độ nặng, nguy cơ kháng thuốc, chế độ liều theo nguyên tắc được động học/dược lực học.

Số ngày điều trị kháng sinh trung bình của nhóm không áp dụng lưu đồ điều trị và nhóm áp dụng lưu đồ điều trị không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê $p > 0,05$ (8,57 ngày ở nhóm không áp dụng lưu đồ điều trị và 8,28 ngày ở nhóm áp dụng lưu đồ điều trị). Thời gian này chiếm gần như toàn bộ thời gian nằm viện của bệnh nhân và dài hơn so với khuyến cáo của GOLD 2021 [107] khuyến cáo dùng kháng sinh trong 5 ngày mặc dù lâm sàng của bệnh nhân có cải thiện sau 5 ngày điều trị. Nghiên cứu về sử dụng kháng sinh tại 13 bệnh viện tại Châu Âu trên 16.018 bệnh nhân đợt cấp BPTNMT cho thấy: kháng sinh được kê cho bệnh nhân từ lúc nhập viện cho đến lúc ra viện [150]. Hướng dẫn của Bộ Y tế khuyến cáo dùng 5-10 ngày [24], hướng dẫn của Trung quốc khuyến cáo dùng 5-10 ngày và thời gian sử dụng kháng sinh có thể dài hơn tùy trường hợp cụ thể [239]. Tuy nhiên, trong trường hợp không thể ngừng hoàn toàn phác đồ kháng sinh sau 5 ngày khi dấu hiệu lâm sàng của đợt cấp đã giảm

cần cân nhắc xuống thang sử dụng kháng sinh, chuyển sang kháng sinh đường uống để giảm nguy cơ kháng thuốc, giảm thời gian nằm viện và giảm phản ứng không mong muốn liên quan đến tiêm truyền kháng sinh [239].

Đối tượng nghiên cứu khi nhập viện có nhiệt độ $> 37^{\circ}\text{C}$ chiếm 2-18% trong các thời điểm điều trị. Kết quả nghiên cứu của chúng tôi thấp hơn kết quả nghiên cứu của Nguyễn Mạnh Thắng (2017) với tỷ lệ bệnh nhân sốt khi nhập viện chiếm 28,4% và kết quả của Nguyễn Hương Giang (2013) là 32% [7], [26].

Khó thở là 1 trong 3 triệu chứng chính để đánh giá mức độ nặng của đợt cấp BPTNMT theo phân loại Anthonisen 1987 và là triệu chứng thường gặp của bệnh nhân phải nhập viện vì đợt cấp. Theo kết quả nghiên cứu của chúng tôi, 100% bệnh nhân phải đi chậm hơn do khó thở hoặc phải dừng lại để thở hoặc rất khó thở ở ngày đầu nhập viện. Kết quả nghiên cứu tương tự cũng được chỉ ra trong nghiên cứu của một số tác giả như Nguyễn Mạnh Thắng (2012), có 97% bệnh nhân phải nhập viện do khó thở [26]; Phan Thị Hạnh (2012) với 98,3% bệnh nhân có khó thở [9]; Nguyễn Hương Giang (2013), tỷ lệ bệnh nhân khó thở chiếm $> 90\%$, Sapey E và cộng sự (2006) bệnh nhân có triệu chứng khó thở tăng là 92,8% [203]. Sau quá trình điều trị, có bệnh nhân không còn khó thở ở ngày điều trị thứ 3 và đến ngày điều trị thứ 5, tỷ lệ bệnh nhân không còn khó thở và chỉ khó thở khi đi nhanh chỉ còn chiếm gần 12%.

Tỷ lệ bệnh nhân có mức độ ho trung bình (ho cả ngày đêm nhưng ko ảnh hưởng đến giấc ngủ) với số lượng đờm trung bình và nhiều chiếm $> 70\%$ ở ngày điều trị 1. Kết quả này tương tự kết quả nghiên cứu của Nguyễn Mạnh Thắng (2017), có 85,8% ho tăng và 80% khạc đờm tăng [26]; và cao hơn kết quả của Vũ Duy Thường (2008) có tỷ lệ ho tăng và khạc đờm tăng tương ứng là 80% và 73,3% [31]. Đến ngày điều trị thứ 5, tỷ lệ bệnh nhân ho mức độ trung bình chỉ còn 28,6% ở nhóm không áp dụng lưu đồ và 15,8% ở nhóm áp dụng lưu đồ. Bệnh nhân không ho và ho ít chiếm gần 70% có ít đờm hoặc không có chiếm xấp xỉ 80%.

Thay đổi màu sắc đờm cũng là một trong các triệu chứng để đánh giá mức độ nặng của đợt cấp BPTNMT theo Anthonisen 1987 và tình trạng nhiễm khuẩn trong đó đờm màu xanh hoặc vàng chiếm khoảng 40-50% ở cả nhóm điều trị trong ngày nhập viện đầu tiên. Kết quả của chúng tôi về tỷ lệ bệnh nhân có đờm mủ thấp hơn nghiên cứu của Nguyễn Mạnh Thắng (2017) với tỷ lệ đờm mủ là 79,7% [26]; Phan Thị Hạnh (2012) có tỷ lệ là 85% [9]. Ở ngày điều trị thứ 5, chỉ còn 01 bệnh nhân có đờm mủ ở nhóm không áp dụng lưu đồ và 03 bệnh nhân ở nhóm áp dụng lưu đồ, sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê, $p > 0,05$.

Theo kết quả nghiên cứu của chúng tôi, nhóm áp dụng lưu đồ điều trị có ngày

trung bình nằm viện là $9,57 \pm 4,52$ cao hơn $0,38$ ngày so với nhóm áp dụng quy trình điều trị ($9,19 \pm 3,96$), tuy nhiên sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê, $p > 0,05$. Kết quả nghiên cứu của chúng tôi tương tự kết quả của Lê Đăng Định (2020) với ngày nằm viện trung bình $9,3 \pm 4$ ngày [5]. Bệnh nhân trong nghiên cứu của Meng-Yuan Dai (2015) cũng có ngày nằm viện trung bình là $9,6 \pm 4,1$ ngày. Meng-Yuan Dai đã chỉ ra ở bệnh nhân đợt cấp BPTNMT có nhiễm trùng, thời gian nằm viện dài hơn, do vi khuẩn hoặc virus làm nặng hơn các triệu chứng của đợt cấp [73]. Trong nghiên cứu của Lin S.H. (2007), thời gian nằm viện trung bình của bệnh nhân có nhiễm *K.pneumoniae*, *P.aeruginosa* là $17,4 \pm 19,2$ ngày, có 36% bệnh nhân nằm viện > 14 ngày [146].

Theo tiêu chí đánh giá chính về lâm sàng, số bệnh nhân có ít nhất một triệu chứng giảm so với lúc vào viện chiếm tỷ lệ trên 80% ở cả hai nhóm (86,9% ở nhóm không áp dụng lưu đồ điều trị và 86% ở nhóm theo áp dụng lưu đồ điều trị). Ở nhóm áp dụng lưu đồ điều trị có 01 (4,3%) trường hợp có triệu chứng lâm sàng nặng lên và 03 (7,0%) trường hợp nặng lên ở nhóm áp dụng lưu đồ điều trị. Sự khác biệt về kết quả điều trị khỏi không khác nhau có ý nghĩa thống kê giữa 2 nhóm, $p > 0,05$. Tuy nhiên, với tiêu chí thất bại về lâm sàng có 30,4% bệnh nhân phải thay đổi kháng sinh ($n=7$) ở nhóm không áp dụng lưu đồ điều trị và 9,3% ($n=4$) bệnh nhân phải thay đổi kháng sinh ở nhóm áp dụng lưu đồ điều trị, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê giữa 2 nhóm, $p < 0,05$.

Điều trị đợt cấp BPTNMT là sự phối hợp của sử dụng thuốc kháng sinh, khí dung, chống viêm, giãn phế quản và hỗ trợ hô hấp, điều trị tích cực ngay khi vào viện, do vậy có 4 bệnh nhân khỏi bệnh sau 3 ngày nhập viện được xuất viện điều trị ngoại trú (1 bệnh nhân nhóm không theo quy trình điều trị và 3 bệnh nhân nhóm theo quy trình điều trị). 55,8% bệnh nhân của áp dụng quy trình và 65,2 % bệnh nhân ở nhóm không áp dụng quy trình phải điều trị trên 8 ngày, sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê với $p > 0,05$.

Trong nghiên cứu của chúng tôi có gần 100% bệnh nhân ổn định ra viện, chỉ có tỷ lệ rất nhỏ bệnh nhân nặng xin về (2,9%) ở nhóm không áp dụng lưu đồ điều trị tuy nhiên sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê với $p > 0,05$. Kết quả này tương tự kết quả của Lê Đăng Định (2020) có tỷ lệ bệnh nhân ổn định ra viện là 97,3% [5]. Bước đầu có thể thấy việc áp dụng lưu đồ điều trị không làm xấu đi hiệu quả điều trị bệnh nhân. Bên cạnh đó, trong nghiên cứu về hiệu quả của việc áp dụng lưu đồ sử dụng kháng sinh điều trị viêm phổi cộng đồng tại Trung Quốc cho kết quả tỷ lệ tuân thủ sử

dụng kháng sinh ban đầu đúng thời điểm, sử dụng kháng sinh theo khuyến cáo, phối hợp kháng sinh theo khuyến cáo và tỷ lệ tuân thủ tổng thể cao hơn đáng kể ở nhóm áp dụng lưu đồ so với nhóm không áp dụng lưu đồ [244].

Như vậy, bên cạnh sự khác biệt có ý nghĩa thống kê về tiêu chí thất bại điều trị, có thể thấy nhóm áp dụng lưu đồ có tỷ lệ bệnh nhân khỏi bệnh muộn và bệnh nhân nặng xin về thấp hơn so với nhóm không áp dụng lưu đồ mặc dù sự khác biệt chưa có ý nghĩa thống kê. Kết quả ban đầu cho thấy tính khả thi của việc áp dụng lưu đồ. Bước đánh giá lưu đồ điều trị trong quy trình xây dựng lưu đồ đã nêu rõ việc đánh giá sau một vài tháng áp dụng có thể cung cấp bối cảnh đầu tiên về thành công của lưu đồ điều trị nhưng có thể không đủ để đánh giá hiệu quả [185].

Bên cạnh đó, việc chưa có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê về tiêu chí khỏi về lâm sàng có thể do những hạn chế của nghiên cứu như cỡ mẫu nghiên cứu nhỏ, do đề tài được thực hiện trong tình trạng dịch bệnh Covid-19 diễn ra căng thẳng, mới áp dụng lưu đồ trên một phân tầng bệnh nhân, tại một bệnh viện. Hơn nữa, quá trình đánh giá tác động và hiệu quả của lưu đồ là một quá trình lâu dài, đòi hỏi nhiều thời gian. Do đó, nên tiếp tục thực hiện các nghiên cứu khác triển khai rộng việc áp dụng lưu đồ và đánh giá hiệu quả cũng như tác động lâu dài của việc áp dụng lưu đồ trên toàn bộ bệnh nhân mắc đợt cấp BPTNMT có sử dụng kháng sinh đồng thời làm tăng nhận thức của bác sĩ đang không tuân thủ lưu đồ điều trị, làm thay đổi thực hành của bác sĩ, làm giảm tỷ lệ tử vong do nhiễm khuẩn, đặc biệt là ở các lưu đồ điều trị dựa trên dược động học và dược lực học của kháng sinh như kết quả đã được ghi nhận trong các y văn [100], [153], [176].

KẾT LUẬN VÀ KIẾN NGHỊ

KẾT LUẬN

Tình hình sử dụng kháng sinh trong điều trị đợt cấp BPTNMT tại Trung tâm Hô hấp, bệnh viện Bạch Mai

- Tỷ lệ phân lập được vi khuẩn/vi nấm từ bệnh phẩm đường hô hấp là 20,1%.
- Các căn nguyên vi khuẩn phân lập được nhiều nhất là các vi khuẩn bệnh viện gồm: *P.aeruginosa*, *A.baumannii*, *S.maltophilia*, *K.pneumoniae* với tỷ lệ lần lượt là 4,3%, 2,0%, 1,5% và 1,1%. Tỷ lệ nuôi cấy dương tính các vi khuẩn cộng đồng như *S.pneumoniae*, *H.influenzae*, *M.catarrhalis* rất thấp (dưới 0,5%).
- Độ nhạy cảm của *P.aeruginosa* với các kháng sinh vẫn còn được giữ ở mức > 60%, riêng với amikacin và piperacillin/tazobactam, tỷ lệ nhạy cảm của *P.aeruginosa* đạt 80%.
- Tỷ lệ thay đổi phác đồ kháng sinh ban đầu chiếm 32,6%. Trong phác đồ ban đầu, tỷ lệ phác đồ kháng sinh hướng đến vi khuẩn cộng đồng và phác đồ kháng sinh hướng đến *P.aeruginosa* được sử dụng gần tương tự nhau, lần lượt là 59,7% và 55,7%. Trong phác đồ thay thế, phần lớn phác đồ hướng đến *P.aeruginosa*, chiếm tới 85,9%.

Xây dựng lưu đồ điều trị kháng sinh trong đợt cấp bệnh phổi tắc nghẽn mạn tính

- Thông qua tìm kiếm hệ thống và phân tích tài liệu trong y văn với 100 nghiên cứu và 14 HDDT về đặc điểm sử dụng kháng sinh trong điều trị đợt cấp BPTNMT, chúng tôi rút ra một số tiêu chí để áp dụng vào lưu đồ như sau:
 - + Đặc điểm bệnh nhân được chỉ định kháng sinh bao gồm: Nhóm I, II theo tiêu chí Anthonisen, FEV1 dự đoán < 50%, suy hô hấp, CRP > 20mg/L hoặc PCT ≥ 0,25 µg/L.
 - + Yếu tố nguy cơ nhiễm *P.aeruginosa* là: FEV1 < 80% tại thời điểm nhập viện (<50%); phân lập được *P.aeruginosa* trước đó; nhập viện do đợt cấp trong năm trước; sử dụng kháng sinh trong vòng 3 tháng trước đó; sử dụng corticoid toàn thân trước đó.
 - + Các kháng sinh nhóm β -lactam, fluoroquinolon, macrolid, tetracyclin, aminoglycosid, thường được chỉ định trong đợt cấp.

- Tỷ lệ đề kháng của *P.aeruginosa* với ceftazidim chỉ chiếm 15,38%, nhưng trong số này tỷ lệ vi khuẩn có giá trị MIC cao gấp nhiều lần giới hạn MIC kháng (> 256 mcg/ml) chiếm đa số (12,82%/15,38%). Tỷ lệ kháng và trung gian của *P.aeruginosa* với imipenem bằng nhau, đều chiếm 25,58%, trong số vi khuẩn kháng imipenem, tỷ lệ vi khuẩn có giá trị MIC cao gấp nhiều lần giới hạn MIC kháng (> 32 mcg/ml) chiếm đa số (18,6%/25,58%).

- Đã nghiên cứu xây dựng được mô hình dược động học quần thể ceftazidim và imipenem trên bệnh nhân đợt cấp BPTNMT là mô hình một ngăn thời gian với 2 thông số đặc trưng là V và CL.

- Mô phỏng PK/PD của ceftazidim và imipenem trên bệnh nhân đợt cấp BPTNMT tại trung tâm Hô hấp, bệnh viện Bạch Mai, đề xuất được chế độ liều với đợt cấp nghi nhiễm *P.aeruginosa* theo 3 mức độ. Mức độ 1: nghi ngờ nhiễm *P.aeruginosa*, không biết mức độ nhạy cảm, không xác định được MIC; Mức độ 2: xác định nhiễm *P.aeruginosa*, không biết mức độ nhạy cảm, không xác định được MIC; Mức độ 3: xác định nhiễm *P.aeruginosa*, biết mức độ nhạy cảm, xác định được MIC.

- Từ các kết quả trên, nhóm nghiên cứu đề xuất 1 lưu đồ điều trị kháng sinh và tư vấn thực hiện theo lưu đồ trong quá trình điều trị.

Đánh giá khả năng áp dụng lưu đồ điều trị kháng sinh trên bệnh nhân mắc đợt cấp bệnh phổi tắc nghẽn mạn tính có yếu tố nguy cơ nhiễm *P.aeruginosa*

- Trong số 66 bệnh nhân được lựa chọn vào nghiên cứu, 100% bệnh nhân được điều trị kháng sinh và có 43 (65%) bệnh nhân điều trị theo lưu đồ đã được xây dựng trong nghiên cứu. Hai nhóm không khác biệt có ý nghĩa thống kê về các đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng, phân tầng nguy cơ nhiễm *P.aeruginosa*.

- Tỷ lệ phác đồ điều trị đơn độc ban đầu ở nhóm không áp dụng lưu đồ điều trị (95,6%) cao hơn ở nhóm áp dụng lưu đồ điều trị (60,5%), sự khác biệt có ý nghĩa thống kê, $p < 0,05$.

- Tỷ lệ khỏi về lâm sàng của bệnh nhân chiếm trên 85%. Kết quả điều trị không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê giữa 2 nhóm, $p > 0,05$. Tuy nhiên, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê giữa 2 nhóm về thất bại lâm sàng khi thay đổi phác đồ kháng sinh sau 2 ngày điều trị, $p < 0,05$, tỷ lệ bệnh nhân phải đổi kháng sinh ở nhóm không áp dụng lưu đồ cao hơn nhóm áp dụng lưu đồ.

KIẾN NGHỊ

- Tăng cường thực hiện theo lưu đồ sử dụng kháng sinh đã được xây dựng và tiếp tục đánh giá hiệu quả điều trị lâu dài cũng như chi phí-hiệu quả. Từ đó có thể áp dụng lưu đồ rộng rãi hơn.

- Thường xuyên cập nhật, điều chỉnh lưu đồ phù hợp với tình hình dịch tễ học và thực hiện các nghiên cứu PK/PD với kháng sinh khác.

- Áp dụng cách tiếp cận tương tự cho các nhiễm khuẩn đường hô hấp như viêm phổi bệnh viện trong chương trình quản lý kháng sinh tại bệnh viện, thúc đẩy sử dụng kháng sinh hợp lý, an toàn.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

Tiếng Việt

1. Ngô Quý Châu (2003), "Tình hình bệnh phổi tắc nghẽn mạn tính tại khoa Hô hấp Bệnh viện Bạch Mai trong 5 năm 1996-2000", *Nghiên cứu y học*. **1**, pp. 5.
2. Ngô Quý Châu et al. (2005), *Nghiên cứu dịch tễ học bệnh phổi tắc nghẽn mạn tính trong dân cư thành phố Hà Nội*, Báo cáo nghiệm thu đề tài nghiên cứu khoa học cấp bộ.
3. Lê Đình Chi et al. (2017), "Xây dựng phương pháp định lượng imipenem và meropenem trong huyết tương bằng HPLC", *Tạp chí Dược học*. **12**, pp. 4.
4. Lê Đình Chi et al. (2018), "Xây dựng phương pháp định lượng ceftazidim trong huyết tương bằng HPLC", *Tạp chí Dược học*. **501**.
5. Lê Đăng Định (2020), "Nghiên cứu đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng và kết quả điều trị đợt cấp bệnh phổi tắc nghẽn mạn tính có tăng bạch cầu ái toan", *Luận văn Thạc sỹ y học, Trường Đại học Y Hà Nội*.
6. Bùi Hồng Giang (2013), *Nghiên cứu đặc điểm vi khuẩn và điều trị nhiễm khuẩn bệnh viện tại khoa Hồi sức tích cực Bệnh viện Bạch Mai năm 2012*, Luận văn Thạc sĩ Y Học, Trường Đại học Y Hà Nội.
7. Nguyễn Hương Giang (2013), *Nghiên cứu đặc điểm lâm sàng và vi khuẩn học của đợt cấp bệnh phổi tắc nghẽn mạn tính điều trị tại trung tâm Hô hấp bệnh viện Bạch mai năm 2012*, Khóa luận tốt nghiệp bác sỹ, Trường Đại học Y Hà Nội.
8. Bùi Phương Hạnh (2018), *Bước đầu xây dựng mô hình dược động học quần thể của kháng sinh imipenem trên các bệnh nhân điều trị tại bệnh viện đa khoa tỉnh Phú Thọ* Khóa luận tốt nghiệp Dược sĩ, Đại học Dược Hà Nội.
9. Phan Thị Hạnh (2012), *Nghiên cứu mức độ nặng của đợt cấp bệnh phổi tắc nghẽn mạn tính tại Trung tâm Hô hấp Bệnh viện Bạch Mai*, Luận văn tốt nghiệp bác sĩ nội trú, Đại học Y Hà Nội.
10. Trần Thị Thu Hiền (2017), *Nghiên cứu về vi khuẩn học, một số dấu ấn viêm: CRP, Procalcitonin và điều trị kháng sinh đợt cấp bệnh phổi tắc nghẽn mạn tính cũng tại trung tâm Hô hấp - Bệnh viện Bạch Mai*, Khóa luận tốt nghiệp bác sĩ y khoa, Trường Đại học Y Hà Nội.
11. Nguyễn Thanh Hiếu (2018), *Nghiên cứu đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng và một số yếu tố liên quan đến diễn biến bệnh phổi tắc nghẽn mạn tính*, Luận văn thạc sỹ y học, Trường Đại học Y Hà Nội.
12. Phan Thị Thanh Hoa (2013), *Đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng, và chi phí điều trị trực tiếp của bệnh nhân đợt cấp bệnh phổi tắc nghẽn mạn tính tại trung tâm Hô hấp - bệnh viện Bạch mai*, Khóa luận tốt nghiệp bác sỹ đa khoa, Đại học Y Hà nội.
13. Đào Quỳnh Hương (2017), *Nghiên cứu các khoản chi cho khám chữa bệnh nội trú bệnh phổi tắc nghẽn mạn tính tại trung tâm Hô hấp Bệnh viện Bạch Mai năm 2013-2015*, Luận văn thạc sĩ quản lý bệnh viện, Đại học Y Hà Nội.
14. Đặng Văn Huyền (2012), *Nghiên cứu hiệu quả của thông khí không xâm nhập bằng máy BiPAP Vision trong điều trị đợt cấp bệnh phổi tắc nghẽn mạn tính tại Trung tâm Hô hấp Bệnh viện Bạch Mai*, Luận văn Thạc sỹ y học, Trường Đại học Y Hà Nội.
15. Tổng cục thống kê (2015), "Báo cáo tóm tắt điều tra tình hình sử dụng thuốc lá ở người trưởng thành Việt Nam".
16. Lê Thị Tuyết Lan (2011), "Tình hình bệnh phổi tắc nghẽn mạn tính (COPD) tại Việt Nam", *J Fran Viet Pneu*. **02** (04), pp. 90.

17. Đỗ Khánh Linh (2013), "Nghiên cứu đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng và nguyên nhân gây đợt cấp bệnh phổi tắc nghẽn mạn tính tại Trung tâm Hô hấp Bệnh viện Bạch Mai", *Tạp chí Y học*. **407**, pp. 6.
18. Nguyễn Đức Long (2014), *Khảo sát tình trạng dinh dưỡng và nhận xét chế độ dinh dưỡng đang sử dụng ở bệnh nhân bệnh phổi tắc nghẽn mạn tính*, Luận văn thạc sĩ y học, Trường Đại học Y Hà Nội.
19. Nguyễn Đức Nghĩa et al. (2017), *Nghiên cứu đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng và đánh giá kết quả điều trị viêm phổi bệnh viện do Pseudomonas aeruginosa tại Bệnh viện Bạch Mai từ tháng 9-2016 đến tháng 6-2017*, Kỷ yếu Hội nghị khoa học thường niên Hội Hô hấp Việt Nam.
20. Phạm Hồng Nhung et al. (2018), "Tình hình đề kháng kháng sinh của *Klebsiella pneumoniae*, *Pseudomonas aeruginosa* và *Acinetobacter baumannii* phân lập tại Khoa Hồi sức tích cực và Trung tâm Hô hấp Bệnh viện Bạch Mai giai đoạn 2012-2016", *Y học lâm sàng*. **101**, pp. 43.
21. Phan Thu Phương et al. (2015), "Nhận xét một số phiền phức và tai biến thở máy không xâm nhập trong điều trị đợt cấp bệnh phổi tắc nghẽn mạn tính", *Tạp chí Y học dự phòng*. **4** (164).
22. Phạm Thị Quỳnh et al. (2017), *Một số đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng, viêm phổi bệnh viện tại Trung tâm Hô hấp Bệnh viện Bạch Mai 2016-2017*, Kỷ yếu Hội nghị khoa học thường niên Hội Hô hấp Việt Nam.
23. Bộ Y Tế (2013), *Hướng dẫn quy trình kỹ thuật chuyên ngành Vi sinh Y học*, Quyết định số 26 /QĐ-BYT ngày 03 tháng 01 năm 2013.
24. Bộ Y Tế (2018), *Hướng dẫn Chẩn đoán và điều trị bệnh phổi tắc nghẽn mạn tính*, Nhà xuất bản Y học.
25. Đinh Xuân Thắng (2017), *Nghiên cứu đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng đợt cấp bệnh phổi tắc nghẽn mạn tính có giãn phế quản*, Luận văn tốt nghiệp bác sĩ nội trú, Trường Đại học Y Hà Nội.
26. Nguyễn Mạnh Thắng (2017), *Nghiên cứu đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng và căn nguyên vi sinh trong đợt cấp bệnh phổi tắc nghẽn mạn tính tại trung tâm Hô hấp, bệnh viện Bạch Mai*, Luận văn Thạc sĩ y học, Trường Đại học Y Hà Nội.
27. Vũ Văn Thành (2019), "Vai trò của chỉ số neutrophil/lymphocyte ở tế bào máu ngoại vi trong dự báo đợt cấp bệnh phổi tắc nghẽn mạn tính", *Tạp chí Y học lâm sàng*. **109**, pp. 8.
28. Đinh Thị Phương Thảo (2014), *Khảo sát tình trạng dinh dưỡng ở bệnh nhân đợt cấp bệnh phổi tắc nghẽn mạn tính tại Bệnh viện Bạch Mai*, Khóa luận tốt nghiệp bác sĩ y khoa, Trường Đại học Y Hà Nội.
29. Trần Mạnh Thông et al. (2012), "Xây dựng phương pháp định lượng 3 kháng sinh carbapenem trong huyết tương bằng HPLC", *Tạp chí Nghiên cứu dược và Thông tin thuốc*. **1**, pp. 4.
30. Võ Phạm Minh Thư (2016), *Nghiên cứu đặc điểm lâm sàng, tác nhân vi sinh và một số dấu ấn sinh học trong đợt cấp bệnh phổi tắc nghẽn mạn tính*, Luận án tiến sĩ y học, Học viện Quân Y.
31. Vũ Duy Thường (2008), *Nghiên cứu đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng, vi khuẩn gây bệnh trong đợt cấp bệnh phổi tắc nghẽn mạn tính*, Luận văn Thạc sĩ y học, Trường Đại học Y Hà Nội.
32. Hà Thị Tuyết Trinh (2015), *Nghiên cứu đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng và một số yếu tố*

nguy cơ của đợt cấp bệnh phổi tắc nghẽn mạn tính tại bệnh viện phổi Trung ương, Luận văn bác sỹ chuyên khoa II, Trường đại học Y Hà Nội.

33. Nguyễn Thị Tuyền (2018), *Phân tích thực trạng sử dụng kháng sinh carbapenem tại bệnh viện Bạch Mai*, Luận văn Thạc sỹ dược học, Trường Đại học Dược Hà Nội.
34. Đoàn Thị Tú Uyên (2014), *Đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng và nồng độ CRP huyết thanh của bệnh nhân đợt cấp BPTNMT tại trung tâm Hô Hấp, Bệnh viện Bạch Mai*, Khóa luận tốt nghiệp bác sỹ y khoa, Trường Đại học Y Hà Nội.
35. Phạm Hùng Vân et al. (2018), "Tác nhân vi sinh gây viêm phổi cộng đồng phải nhập viện - kết quả nghiên cứu REAL 2016-2017", *Thời sự y học*, pp. 51-63.
36. Nguyễn Thị Xuyên et al. (2010), "Nghiên cứu tình hình dịch tễ bệnh phổi tắc nghẽn mạn tính ở Việt Nam", *Tạp chí Y học thực hành*. **2** (704), pp. 4.

Tiếng Anh

37. Abadias Medrano M.J. et al. (2018), "Exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease: An analysis of the care process in a regional hospital emergency department", *Medicine (Baltimore)*. **97** (31), pp. e11601.
38. Abdool-Gaffar M.S. et al. (2011), "Guideline for the management of Chronic Obstructive Pulmonary Disease – 2011 update", *S Afr Med J*. **101** (5), pp. 61-73.
39. Albert R.K. et al. (2011), "Azithromycin for prevention of exacerbations of COPD", *N Engl J Med*. **365** (8), pp. 689-698.
40. Allegra L. et al. (2005), "Sputum color as a marker of acute bacterial exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease", *Respir Med*. **99** (6), pp. 742-747.
41. Almagro P. et al. (2012), "Comorbidities and short-term prognosis in patients hospitalized for acute exacerbation of COPD: the EPOC en Servicios de medicina interna (ESMI) study", *Chest*. **142** (5), pp. 1126-1133.
42. Anthonisen N.R. et al. (1987), "Antibiotic Therapy in Exacerbations of Chronic Obstructive Pulmonary Disease", *Annals of Internal Medicine*. **106** (2), pp. 196-204.
43. Aydemir Y. et al. (2014), "Relationship between the GOLD combined COPD assessment staging system and bacterial isolation", *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. **9**, pp. 1045-1051.
44. Baptista J.P. (2018), "Augmented renal clearance. In Antibiotic pharmacokinetic/pharmacodynamic considerations in the critically ill", *Springer*, pp. 26.
45. Bates J. et al. (2017), "General practitioner use of a C-reactive protein point-of-care test to help target antibiotic prescribing in patients with acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease (the PACE study): study protocol for a randomised controlled trial", *Trials*. **18** (1), pp. 442.
46. Bathoorn E. et al. (2017), "Real-life data on antibiotic prescription and sputum culture diagnostics in acute exacerbations of COPD in primary care", *International Journal of COPD*(12), pp. 6.
47. Bensman T.J. et al. (2017), "Pharmacokinetic-Pharmacodynamic Target Attainment Analyses To Determine Optimal Dosing of Ceftazidime-Avibactam for the Treatment of Acute Pulmonary Exacerbations in Patients with Cystic Fibrosis.", *Antimicrob Agents Chemother*. **61**, pp. 30.
48. Bhome A.B. et al. (2014), "Profiles of chronic obstructive lung disease", *Current Opinion in Pulmonary Medicine*. **20** (2), pp. 8.
49. Bircan A. et al. (2008), "C-Reactive Protein levels in patient with Chronic Obstructive Pulmonary Disease: Role of Infection", *Med Prine Pract*. **17**, pp. 7.

50. Blasi F. et al. (2015), "*Textbook of respiratory and critical care infections*", 1st edition, Jaypee Brothers Medical Pub.
51. Blasi F. et al. (2013), "Prulifloxacin versus levofloxacin in the treatment of severe COPD patients with acute exacerbations of chronic bronchitis", *Pulm Pharmacol Ther.* **26** (5), pp. 609-616.
52. Blot S.I. et al. (2014), "The Effect of Pathophysiology on Pharmacokinetics in the Critically Ill Patient—Concepts Appraised by the Example of Antimicrobial Agents", *Advanced drug delivery reviews.* **77**, pp. 9.
53. Boixeda R. et al. (2012), "Microbiological study of patients hospitalized for acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease (AE-COPD) and the usefulness of analytical and clinical parameters in its identification (VIRAE study)", *International Journal of COPD*(7), pp. 9.
54. Brownridge D.J. et al. (2017), "Retrospective audit of antimicrobial prescribing practices for acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary diseases in a large regional hospital", *J Clin Pharm Ther.* **42** (3), pp. 301-305.
55. Brusse-Keizer M. et al. (2014), "Necessity of amoxicillin clavulanic acid in addition to prednisolone in mild-to-moderate COPD exacerbations", *BMJ Open Respir Res.* **1** (1), pp. e000052.
56. Brusse-Keizer M.G. et al. (2009), "Relation of sputum colour to bacterial load in acute exacerbations of COPD", *Respir Med.* **103** (4), pp. 601-606.
57. Buess M. et al. (2017), "Treatment of COPD Exacerbation in Switzerland: Results and Recommendations of the European COPD Audit", *Respiration.* **94** (4), pp. 11.
58. Bulitta J.B. et al. (2010), "Population pharmacokinetic comparison and pharmacodynamic breakpoints of ceftazidime in cystic fibrosis patients and healthy volunteers", *Antimicrobial agents and chemotherapy.* **54**, pp. 8.
59. Butler C.C. et al. (2019), "C-Reactive Protein Testing to Guide Antibiotic Prescribing for COPD Exacerbations", *N Engl J Med.* **381**, pp. 10.
60. Canadian Thoracic Society (2019), *Canadian Thoracic Society Clinical Practice Guideline on pharmacotherapy in patients with COPD-2019 update of evidence.*
61. Cardozo C. et al. (2019), "Antibiotic selection in the treatment of acute invasive infections by *Pseudomonas aeruginosa*", *Rev Esp Quimioter.* **32**, pp. 3.
62. Cathy L. et al. (2012), "Eight-step method to build the clinical content of an evidence-based care pathway: the case for COPD exacerbation", *Trials.* **13** (229), pp. 12.
63. Chan-Yeung M. et al. (2008), "The burden of lung disease in Hong Kong: a report from the Hong Kong Thoracic Society", *Respirology.* **13**, pp. 33.
64. Chen Y. H. et al. (2009), "Serum hydrogen sulfide as a novel marker predicting bacterial involvement in patients with community-acquired lower respiratory tract infections", *Respirology.* **14** (5), pp. 746-752.
65. Chodosh S. (2005), "Clinical significance of the infection-free interval in the management of acute bacterial exacerbations of chronic bronchitis.", *Chest.* **127**, pp. 6.
66. Christ-Crain M. et al. (2004), "Effect of procalcitonin-guided treatment on antibiotic use and outcome in lower respiratory tract infections: cluster-randomised, single-blinded intervention trial", *Lancet.* **363** (9409), pp. 600-607.
67. Clinical and Laboratory Standards Institute (2018), "M100-Performance Standards For Antimicrobial Susceptibility Testing, 28th Edition".

68. Compendium The electronic Medicines (2019), *Primaxin IV 500 mg/500 mg powder for solution for infusion*, <https://www.medicines.org.uk/emc/product/1515/smpc>, ngày truy cập 06/10/2019-2019.
69. COPD-X Australian and New Zealand (2018), "Guidelines for the diagnosis and management of chronic obstructive pulmonary disease".
70. Couffignal C. et al. (2014), "Population Pharmacokinetics of Imipenem in Critically Ill Patients with Suspected Ventilator-Associated Pneumonia and Evaluation of Dosage Regimens: Population Pharmacokinetics of Imipenem in ICU", *Br J Clin Pharmacol.* **78**, pp. 13.
71. Crisafulli E. et al. (2013), "Systemic inflammatory pattern of patients with community-acquired pneumonia with and without COPD", *Chest.* **143** (4), pp. 1009-1017.
72. Crisafulli E. et al. (2016), "Predicting In-Hospital Treatment Failure (≤ 7 days) in Patients with COPD Exacerbation Using Antibiotics and Systemic Steroids", *COPD.* **13** (1), pp. 82-92.
73. Dai M. et al. (2015), "Respiratory infectious phenotypes in acute exacerbation of COPD: an aid to length of stay and COPD Assessment Test", *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis.* **10** (1), pp. 7.
74. Daniele D. et al. (2018), "Effects of clinical pathway implementation on antibiotic prescriptions for pediatric community-acquired pneumonia", *PloS one.* **13** (2), pp. e0193581.
75. Daniels J.M. et al. (2010), "Procalcitonin vs C-reactive protein as predictive markers of response to antibiotic therapy in acute exacerbations of COPD", *Chest.* **138** (5), pp. 1108-1115.
76. Daniels J.M. et al. (2010), "Antibiotics in addition to systemic corticosteroids for acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease", *Am J Respir Crit Care Med.* **181** (2), pp. 150-157.
77. Daubin C. et al. (2021), "Ability of procalcitonin to distinguish between bacterial and nonbacterial infection in severe acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary syndrome in the ICU", *Annals of intensive care.* **11** (29).
78. David G.N. et al. (2019), "The Sanford Guide to Antimicrobial Therapy: 2019, Antimicrobial Therapy".
79. de Velde F. et al. (2018), "Clinical Applications of Population Pharmacokinetic Models of Antibiotics: Challenges and Perspectives", *Pharmacological Research.* **134**, pp. 8.
80. Denis E.O. et al. (2008), "Canadian Thoracic Society recommendations for management of chronic obstructive pulmonary disease – 2008 update – highlights for primary care", *Can Respir J.* **15**, pp. 1A-8A.
81. Department of Veterans Affairs Department of Defense (VA/DoD) (2014), "Clinical practice guideline for the management of chronic obstructive pulmonary disease".
82. Diederens B.M.W. et al. (2007), "The role of atypical respiratory pathogens in exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease", *Eur Respir J.* **30**, pp. 4.
83. Dimopoulos G. et al. (2007), "Comparison of first-line with second-line antibiotics for acute exacerbations of chronic bronchitis: a metaanalysis of randomized controlled trials", *Chest.* **132** (2), pp. 9.
84. Dobesh P.P. et al. (2006), "Critical Pathways: The Role of Pharmacy Today and Tomorrow", *Pharmacotherapy.* **26** (9), pp. 1358-1368.

85. Dobler C.C. et al. (2020), "Pharmacologic Therapies in Patients With Exacerbation of Chronic Obstructive Pulmonary Disease: A Systematic Review With Meta-analysis", *Ann Intern Med.* **172** (6), pp. 413-422.
86. Dona D. et al. (2018), "The Impact of Clinical Pathways on Antibiotic Prescribing for Acute Otitis Media and Pharyngitis in the Emergency Department", *Pediatr Infect Dis J.* **37** (9), pp. 7.
87. Doron S. et al. (2011), "Antimicrobial Stewardship", *Mayo Clin Proc.* **86** (11), pp. 12.
88. Dreetz M. et al. (1996), "Serum bactericidal activities and comparative pharmacokinetics of meropenem and imipenem-cilastatin", *Antimicrobial agents and chemotherapy.* **40** (1), pp. 105-109.
89. Eklöf J. et al. (2020), "*Pseudomonas aeruginosa* and Risk of Death and Exacerbations in Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease: An Observational Cohort Study of 22 053 Patients", *Clinical Microbiology and Infection.* **26**, pp. 8.
90. Ellappen Emelia (2011), "Guideline for the management of chronic obstructive pulmonary disease – 2011 update", *South African Medical Journal.* **101** (1), pp. 13.
91. Ergan B. et al. (2016), "Serum Procalcitonin as a Biomarker for the Prediction of Bacterial Exacerbation and Mortality in Severe COPD Exacerbations Requiring Mechanical Ventilation", *Respiration.* **91** (4), pp. 316-324.
92. Erkan L. et al. (2008), "Role of bacteria in acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease", *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis.* **3**, pp. 463-467.
93. Estirado C. et al. (2018), "Microorganisms resistant to conventional antimicrobials in acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease", *Respir Res.* **19** (1), pp. 1-11.
94. European Respiratory Society/American Thoracic Society (ATS/ERS) (2017), "Management of COPD exacerbations: a European Respiratory Society/American Thoracic Society guideline".
95. Excellence National Institute for Health and Clinical (2019), "*Chronic obstructive pulmonary disease (acute exacerbation): antimicrobial prescribing*", Public Health England.
96. Falsey A.R. et al. (2012), "Utility of serum procalcitonin values in patients with acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease: a cautionary note", *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis.* **7**, pp. 127-135.
97. Fanning M. et al. (2014), "Adherence to guideline-based antibiotic treatment for acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease in an Australian tertiary hospital", *Intern Med J.* **44** (9), pp. 8.
98. Ferrer M. et al. (2005), "Microbial airway colonization is associated with noninvasive ventilation failure in exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease", *Crit Care Med.* **33** (9), pp. 2003-2009.
99. Francis N.A. et al. (2020), "Clinical Features and C-Reactive Protein as Predictors of Bacterial Exacerbations of COPD", *International Journal of Chronic Obstructive Pulmonary Disease.* **15**, pp. 12.
100. Frei C.R. et al. (2011), "A clinical pathway for community-acquired pneumonia: an observational cohort study", *BMC Infectious Diseases.* **11** (188), pp. 6.
101. Gallego M. et al. (2014), "*Pseudomonas aeruginosa* isolates in severe chronic obstructive pulmonary disease: characterization and risk factors", *BMC Pulm Med.* **14**, pp. 1-12.
102. García-Sanz M.T. et al. (2012), "Factors associated with hospital admission in patients

- reaching the emergency department with COPD exacerbation", *Multidiscip Respir Med.* **7**.
103. Garcia-Vidal C. et al. (2009), "*Pseudomonas aeruginosa* in patients hospitalised for COPD exacerbation: a prospective study", *Eur Respir J.* **34** (5), pp. 1072-1078.
 104. Gerber A. et al. (2018), "Compliance with a COPD bundle of care in an Australian emergency department: A cohort study", *Clin Respir J.* **12** (2), pp. 706-711.
 105. Giusti M. et al. (2016), "Prulifloxacin vs Levofloxacin for Exacerbation of COPD after Failure of Other Antibiotics", *COPD*,. **13** (5), pp. 6.
 106. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (2019), "GOLD 2019 report: Global strategy for diagnosis, management and prevention of COPD".
 107. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (2021), "2022 Global strategy for prevention, diagnosis and management of COPD". **2022 edition**.
 108. Gomez-Junyent J. et al. (2014), "Clinical features, etiology and outcomes of community-acquired pneumonia in patients with chronic obstructive pulmonary disease", *PloS one.* **9** (8), pp. e105854.
 109. Groenewegen K.H. et al. (2003), "Bacterial infections in patients requiring admission for an acute exacerbation of COPD; a 1-year prospective study", *Respir Med.* **97** (7), pp. 770-777.
 110. Halbert R.J. et al. (2006), "Global burden of COPD: systematic review and meta-analysis", *Eur Respir J.* **28** (3), pp. 523-532.
 111. Hillas G. et al. (2015), "Managing comorbidities in COPD", *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis.* **10** (15), pp. 95.
 112. Hipp R. et al. (2016), "A Primer on Clinical Pathways", *Hosp Pharm.* **51** (5), pp. 6.
 113. Ho T.W. et al. (2014), "In-hospital and one-year mortality and their predictors in patients hospitalized for first-ever chronic obstructive pulmonary disease exacerbations: a nationwide population-based study", *PloS one.* **9** (12), pp. e114866.
 114. Hogg J.C. (2004), "Pathophysiology of airflow limitation in chronic obstructive pulmonary disease", *The Lancet.* **364** (9435), pp. 709-721.
 115. Holguin F. et al. (2005), "Comorbidity and mortality in COPD related hospitalizations in the united states, 1979 to 2001", *Chest.* **128**, pp. 2005-2011.
 116. Huang Y. et al. (2020), "Association Between Pathophysiology and Volume of Distribution Among Patients With Sepsis or Septic Shock Treated With Imipenem: A Prospective Cohort Study", *The Journal of Infectious Diseases.* **221**, pp. 7.
 117. Hurst J.R. et al. (2006), "Use of plasma biomarkers at exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease", *Am J Respir Crit Care Med.* **174** (8), pp. 867-874.
 118. Hurst J.R. et al. (2010), "Susceptibility to exacerbation in chronic obstructive pulmonary disease", *New England Journal of Medicine.* **363** (12), pp. 1128-1138.
 119. International Primary Care Respiratory Group (IPCRG) (2006), "Guidelines: management of chronic obstructive pulmonary disease (COPD)".
 120. Jacobs D.M. et al. (2019), "Acute exacerbations in chronic obstructive pulmonary disease: should we use antibiotics and if so, which ones?", *Curr Opin Infect Dis.* **32** (2), pp. 9.
 121. Jenkins T.C. et al. (2013), "Effects of Clinical Pathways for Common Outpatient Infections on Antibiotic Prescribing", *American journal of medicine.* **126** (4), pp. 9.
 122. Jenuwine E.S. et al. (2004), "Comparison of Medical Subject Headings and text-word searches in MEDLINE to retrieve studies on sleep in healthy individuals", *J Med Libr Assoc.* **92** (3), pp. 349-353.

123. Jiaqi D. et al. (2021), "Procalcitonin-guided antibiotic therapy in AECOPD patients: Overview of systematic reviews", *Clin Respir J.* **15**, pp. 16.
124. Joint Indian Chest Society and National College of Chest Physicians (2013), "Guidelines for diagnosis and management of chronic obstructive pulmonary disease", *Lung Indian.* **30** (3), pp. 40.
125. Jonsson E.N. et al. (1996), "Comparison of Some Practical Sampling Strategies for Population Pharmacokinetic Studies", *Journal of pharmacokinetics and biopharmaceutics.* **24**, pp. 19.
126. Josheph T.D. et al. (2017), "*Pharmacotherapy*", A Pathophysiologic Approach, 10, ed, Mc Graw Hill Education, New York.
127. Kahn J.B. et al. (2007), "Study entry microbiology in patients with acute bacterial exacerbation of chronic bronchitis in a clinical trial stratifying by disease severity", *Curr Med Res Opin.* **23** (1), pp. 1-7.
128. Kherad O. et al. (2014), "Is acute exacerbation of COPD (AECOPD) related to viral infection associated with subsequent mortality or exacerbation rate?", *The Open Respiratory Medicine Journal.* **8**, pp. 18-21.
129. Kidney Disease Improving Global Outcomes (2012), "*Clinical practice guideline for the evaluation and management of chronic kidney disease*", Vol. 3.
130. Kilcup M. et al. (2013), "Postdischarge pharmacist medication reconciliation: impact on readmission rates and financial savings", *J Am Pharm Assoc (2003).* **53** (1), pp. 78-84.
131. Ko F.W. et al. (2016), "Acute exacerbation of COPD", *Respirology.* **21**, pp. 14.
132. Ko F.W. et al. (2005), "Sputum bacteriology in patients hospitalized with acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease and concomitant pneumonia in Hong Kong", *Intern Med J.* **35** (11), pp. 661-667.
133. Koomanachai P. et al. (2016), "Application of pharmacodynamic profiling for the selection of optimal β -lactam regimens in a large university hospital", *International Journal of Infectious Diseases.* **46**, pp. 5.
134. Kuwal A. et al. (2018), "A Prospective Study of Bacteriological Etiology in Hospitalized Acute Exacerbation of COPD Patients: Relationship with Lung Function and Respiratory Failure", *Turk Thorac J.* **19** (1), pp. 19-27.
135. Labaki W.W. et al. (2017), "Antibiotics for COPD exacerbations", *Lancet Respir Med.* **5** (6), pp. 461-462.
136. Laniado-Laborín R. (2009), "Smoking and Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD). Parallel Epidemics of the 21st Century", *Int J Environ Res Public Health.* **6** (1), pp. 209.
137. Lawal A.K. et al. (2019), "Development of a program theory for clinical pathways in hospitals: protocol for a realist review", *Syst Rev.* **8** (136).
138. Lawal A.K. et al. (2016), "What is a clinical pathway? Refinement of an operational definition to identify clinical pathway studies for a Cochrane systematic review", *BMC Medicine.* **14**.
139. Leah N.J. et al. (2021), "Procalcitonin-Guided Antibiotic Prescribing for Acute Exacerbations of Chronic Obstructive Pulmonary Disease in the Emergency Department", *Fed Pract.* **38** (6), pp. 6.
140. Levent E. et al. (2008), "Role of bacteria in acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease ", *International Journal of COPD.* **3** (3), pp. 5.

141. Li S. et al. (2019), "Population Pharmacokinetics and Simulations of Imipenem in Critically Ill Patients Undergoing Continuous Renal Replacement Therapy", *International journal of antimicrobial agents*. **53**, pp. 8.
142. Li X.J. et al. (2011), "Bacteriological differences between COPD exacerbation and community-acquired pneumonia", *Respir Care*. **56** (11), pp. 1818-1824.
143. Lieberman D. et al. (2002), "Serological evidence of *Mycoplasma pneumoniae* infection in acute exacerbation of COPD", *Diagn Microbiol Infect Dis*. **44** (1), pp. 1-6.
144. Lim T.K. et al. (2018), "Ministry of Health Clinical Practice Guidelines: Chronic Obstructive Pulmonary Disease", *Singapore Med J*. **59** (2), pp. 76-86.
145. Lin C. et al. (2018), "Meta-analysis and systematic review of procalcitonin-guided treatment in acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease", *Clin Respir J*. **12** (1), pp. 10-15.
146. Lin S. et al. (2007), "Sputum bacteriology in hospitalized patients with acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease in Taiwan with an emphasis on *Klebsiella pneumoniae* and *Pseudomonas aeruginosa*", *Respirology*. **12**, pp. 81-87.
147. Lindsay G.M. et al. (2017), "*Kucers' The Use of Antibiotics: A Clinical Review of Antibacterial, Antifungal, Antiparasitic, and Antiviral Drugs, -Three Volume Set*", CRC Press.
148. Llor C. et al. (2012), "Efficacy of antibiotic therapy for acute exacerbations of mild to moderate chronic obstructive pulmonary disease", *Am J Respir Crit Care Med*. **186** (8), pp. 716-723.
149. Lode H. et al. (2007), "A prediction model for bacterial etiology in acute exacerbations of COPD", *Infection*. **35** (3), pp. 143-149.
150. López-Campos J.L. et al. (2015), "Antibiotic Prescription for COPD Exacerbations Admitted to Hospital: European COPD Audit", *PloS one*. **10** (4), pp. e0124374.
151. MacDonald M.I. et al. (2021), "MULTI-PHACET: multidimensional clinical phenotyping of hospitalised acute COPD exacerbations", *ERJ Open Research*. **7** (3).
152. MacVane S.H. et al. (2014), "Clinical Pharmacodynamics of Antipseudomonal Cephalosporins in Patients with Ventilator-Associated Pneumonia", *Antimicrob. Agents Chemother*. **58**, pp. 6.
153. Madran B. et al. (2019), "Effectiveness of clinical pathway for upper respiratory tract infections in emergency department", *International Journal of Infectious Diseases*. **86**, pp. 154.
154. Magedanz L. et al. (2012), "Impact of the pharmacist on a multidisciplinary team in an antimicrobial stewardship program: a quasi-experimental study", *Int J Clin Pharm*. **34** (2), pp. 290-294.
155. Marin J.M. (2009), "Prediction of risk of COPD exacerbations by the BODE index", *Respir Med*. **103** (3), pp. 6.
156. Martínez-Solano Laura et al. (2008), "Chronic *Pseudomonas aeruginosa* Infection in Chronic Obstructive Pulmonary Disease", *Clinical Infectious Diseases*. **47**, (12), pp. 8.
157. Martinez F.J. et al. (2005), "Patient stratification in the management of acute bacterial exacerbation of chronic bronchitis: the role of levofloxacin 750 mg", *Eur Respir J*. **25** (6), pp. 1001-1010.
158. Mathioudakis A.G. et al. (2017), "Procalcitonin to guide antibiotic administration in COPD exacerbations: a meta-analysis", *Eur Respir Rev*. **26** (143).

159. Matsumoto T. et al. (2018), "*Bacterial Pathogenesis and Antibacterial Control, Chapter Chronic Pseudomonas aeruginosa Infection as the Pathogenesis of Chronic Obstructive Pulmonary Disease*", intechopen.
160. McManus T.E. et al. (2008), "Respiratory viral infection in exacerbations of COPD", *Respir Med.* **102** (11), pp. 1575-1580.
161. Mensa J. et al. (2018), "Antibiotic selection in the treatment of acute invasive infections by *Pseudomonas aeruginosa*: Guidelines by the Spanish Society of Chemotherapy", *Rev Esp Quimioter.* **31**, pp. 23.
162. Messous S. et al. (2018), "Bacteriology of acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease in Tunisia", *Rev Mal Respir.* **35** (1), pp. 12.
163. Ministry of Health Singapore (MoH) (2018), "Clinical Practice Guidelines: Chronic Obstructive Pulmonary Disease".
164. Miravittles M. et al. (2013), "Antibiotics for acute and chronic respiratory infection in patients with chronic obstructive pulmonary disease", *Am J Respir Crit Care Med.* **188** (9), pp. 1052-1057.
165. Miravittles M. et al. (1999), "Relationship between bacterial flora in sputum and functional impairment in patients with acute exacerbations of COPD. Study Group of Bacterial Infection in COPD", *Chest.* **116** (1), pp. 40-46.
166. Miravittles M. et al. (2013), "Clinical outcomes and cost analysis of exacerbations in chronic obstructive pulmonary disease", *Lung.* **191** (5), pp. 523-530.
167. Mohan A. et al. (2010), "Prevalence of viral infection detected by PCR and RT-PCR in patients with acute exacerbation of COPD: a systematic review", *Respirology.* **15**, pp. 7.
168. Monsó E. et al. (2003), "Bacterial infection in exacerbated COPD with changes in sputum characteristics", *Epidemiol Infect.* **131** (1), pp. 799-804.
169. Moussaoui R.El et al. (2008), "Short-course antibiotic treatment in acute exacerbations of chronic bronchitis and COPD: a meta-analysis of double-blind studies", *Thorax.* **63** (5), pp. 415-422.
170. Mouton J.W. et al. (2005), "A Retrospective Analysis Using Monte Carlo Simulation to Evaluate Recommended Ceftazidime Dosing Regimens in Healthy Volunteers, Patients with Cystic Fibrosis, and Patients in the Intensive Care Unit", *Clin Ther.* **27**, pp. 11.
171. MSD (2013), *TIENAM*, <http://www.meppo.com/pdf/drugs/1721-TIENAM-1332149098.pdf>, ngày truy cập 07/10/2019-2019.
172. Muller A.E. et al. (2013), "Optimal Exposures of Ceftazidime Predict the Probability of Microbiological and Clinical Outcome in the Treatment of Nosocomial Pneumonia", *Journal of Antimicrobial Chemotherapy.* **68**, pp. 6.
173. Murphy T.F. (2009), "*Pseudomonas aeruginosa* in adults with chronic obstructive pulmonary disease", *Curr Opin Pulm Med.* **15** (2), pp. 138-142.
174. Murphy T.F. et al. (2008), "*Pseudomonas aeruginosa* in chronic obstructive pulmonary disease.", *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* **177**, pp. 8.
175. National Institute for Health and Care Excellence (2018), "Chronic obstructive pulmonary disease in over 16s: diagnosis and management".
176. Nicasio A.M. et al. (2010), "Pharmacodynamic-based clinical pathway for empiric antibiotic choice in patients with ventilator-associated pneumonia", *Journal of Critical Care.* **25**, pp. 69.
177. Nishimura K. et al. (2011), "Clinical pathway for acute exacerbations of chronic

- obstructive pulmonary disease: Method development and five years of experience", *International Journal of COPD*. **6**, pp. 8.
178. Nseir S. et al. (2008), "Prevalence and outcome of severe chronic obstructive pulmonary disease exacerbations caused by multidrug-resistant bacteria", *Curr Opin Pulm Med*. **14** (2), pp. 6.
 179. Nseir S. et al. (2006), "Multiple-drug-resistant bacteria in patients with severe acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease: Prevalence, risk factors, and outcome", *Crit Care Med*. **34** (12), pp. 2959-2966.
 180. O'Donnell J.N. et al. (2020), "Approach to the Treatment of Patients with Serious Multidrug-Resistant *Pseudomonas aeruginosa* Infections", *Pharmacotherapy*. **40** (9), pp. 18.
 181. Okumura L.M. et al. (2015), "Effects of a bundled Antimicrobial Stewardship Program on mortality: A cohort study", *Braz. J. Infect. Dis*. **19**, pp. 7.
 182. Ouane I. et al. (2015), "Trends in use and impact on outcome of empiric antibiotic therapy and non-invasive ventilation in COPD patients with acute exacerbation", *Ann. Intensive Care*. **30** (5).
 183. Papi A. et al. (2006), "Infections and airway inflammation in chronic obstructive pulmonary disease severe exacerbations", *Am.J.Respir.Crit Care Med*. **173**, pp. 8.
 184. Pettigrew M.M. et al. (2016), "Effect of Fluoroquinolones and Macrolides on Eradication and Resistance of *Haemophilus influenzae* in Chronic Obstructive Pulmonary Disease", *Antimicrob Agents Chemother*. **60** (8), pp. 4151.
 185. Pharmacists American Society of Health-System (2004), "ASHP Guidelines on the Pharmacist's Role in the Development, Implementation, and Assessment of Critical Pathways", *Am J Health-Syst Pharm*. **61**, pp. 7.
 186. Planquette B. et al. (2015), "Antibiotics against *Pseudomonas aeruginosa* for COPD exacerbation in ICU: a 10-year retrospective study", *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. **10**, pp. 379-388.
 187. Plishka C.T. et al. (2019), "Effects of Clinical Pathways for COPD on Patient, Professional, and Systems Outcomes", *Chest*. **156** (5), pp. 14.
 188. Ponce González M.A. et al. (2017), "Effectiveness and safety of outpatient parenteral antimicrobial therapy in acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease", *Int J Clin Pract*. **71** (12).
 189. Prescott W.A. Jr et al. (2011), "Continuous-Infusion Antipseudomonal Beta-Lactam Therapy in Patients with Cystic Fibrosis", *Pharmacy and Therapeutics*. **36**, pp. 723.
 190. Qureshi H. et al. (2014), "Chronic obstructive pulmonary disease exacerbations: latest evidence and clinical implications", *Ther Adv Chronic Dis*. **5** (5), pp. 6.
 191. Ram F.S. et al. (2006), "Antibiotics for exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease", *Cochrane Database Syst Rev*(2), pp. 1-38.
 192. Renascence Pharma Ltd (2019), *Renoxitin 1g Powder for solution for injection or Infusion*, <https://www.medicines.org.uk/emc/product/10505/smpc>, ngày truy cập 23 February-2022.
 193. Richards D.M. et al. (1985), "Ceftazidime", *Drugs*. **29**, pp. 57.
 194. Robert W. et al. (2013), "Antibiotics for treatment and prevention of exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease", *Journal of Infection*. **67** (6), pp. 9.
 195. Roche N. et al. (2007), "Yield of sputum microbiological examination in patients

- hospitalized for exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease with purulent sputum", *Respiration*. **74** (1), pp. 19-25.
196. Rodrigo-Troyano A. et al. (2016), "*Pseudomonas aeruginosa* resistance patterns and clinical outcomes in hospitalized exacerbations of COPD", *Respirology*. **21** (7), pp. 1235-1242.
 197. Rosell A. et al. (2005), "Microbiologic Determinants of Exacerbation in Chronic Obstructive Pulmonary Disease", *Arch Intern Med*. **165** (8), pp. 7.
 198. Rothberg M.B. et al. (2010), "Comparative effectiveness of macrolides and quinolones for patients hospitalized with acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease (AECOPD)", *J Hosp Med*. **5** (5), pp. 261-267.
 199. Rotter T. et al. (2010), "Clinical pathways: effects on professional practice, patient outcomes, length of stay and hospital costs", *Cochrane Database of Systematic Reviews*(3).
 200. Rotter T. et al. (2017), "The development, implementation and evaluation of clinical pathways for chronic obstructive pulmonary disease (COPD) in Saskatchewan: protocol for an interrupted times series evaluation", *BMC Health Serv Res*. **17** (782).
 201. Rotter T. et al. (2019), "Clinical pathways as a quality strategy", *Improving healthcare quality in Europe: Characteristics, effectiveness and implementation of different strategies (Health Policy Series)*. **53**.
 202. Salwan A.A. et al. (2015), "Predictors of treatment with antibiotics and systemic corticosteroids for acute exacerbations of asthma and chronic obstructive pulmonary disease in primary care", *BMC Fam Pract*. **16**, pp. 40.
 203. Sapely E. et al. (2006), "COPD exacerbations 2: Aetiology", *Thorax*. **61** (3), pp. 8.
 204. Sethi S. (2004), "Bacteria in exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease: phenomenon or epiphenomenon?", *Proc Am Thorac Soc*. **1** (2), pp. 109-114.
 205. Sethi S. et al. (2016), "Determinants of bacteriological outcomes in exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease", *Infection*. **44** (1), pp. 65-76.
 206. Sethi S. et al. (2002), "New strains of bacteria and exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease", *N Engl J Med*. **347** (7), pp. 465-471.
 207. Sethi S. et al. (2010), "Pulsed moxifloxacin for the prevention of exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease: a randomized controlled trial", *Respir Res*. **11**, pp. 10.
 208. Sethi S. et al. (2008), "Infection in the Pathogenesis and Course of Chronic Obstructive Pulmonary Disease", *The new england journal of medicine*, pp. 2355-2365.
 209. Shaw A.R. et al. (2016), "We Underdose Antibiotics in Patients on CRRT. In Proceedings of the Seminars in dialysis", *Wiley Online Library*. **29**, pp. 3.
 210. Siddiqi A. et al. (2008), "Optimizing antibiotic selection in treating COPD exacerbations", *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. **3** (1), pp. 14.
 211. Siempos I.I. et al. (2007), "Macrolides, quinolones and amoxicillin/clavulanate for chronic bronchitis: a meta-analysis", *Eur Respir J*. **29** (6), pp. 11.
 212. Society British Thoracic (2007), "Guideline- Intermediate care- Hospital-at-Home in chronic obstructive pulmonary disease".
 213. Soler N. et al. (2007), "Bronchoscopic validation of the significance of sputum purulence in severe exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease", *Thorax*. **62** (1), pp. 29-35.
 214. Song W. et al. (2021), "Clinical Significance of Procalcitonin, C-Reactive Protein, and Interleukin-6 in Helping Guide the Antibiotic Use for Patients with Acute Exacerbations

- of Chronic Obstructive Pulmonary Disease", *Disease Markers*. **2021**, pp. 9.
215. Spece L.J. et al. (2018), "Role of Comorbidities in Treatment and Outcomes after Chronic Obstructive Pulmonary Disease Exacerbations", *Ann Am Thorac Soc*. **15** (9), pp. 1033-1038.
 216. Stockley R.A. et al. (2000), "Relationship of sputum color to nature and outpatient management of acute exacerbations of COPD", *Chest*. **117** (6), pp. 1638-1645.
 217. Stolz D. et al. (2018), "Diagnosis, Prevention and Treatment of Stable COPD and Acute Exacerbations of COPD: The Swiss Recommendations 2018", *Respiration*. **96** (4), pp. 17.
 218. Stolz D. et al. (2007), "Antibiotic treatment of exacerbations of COPD: a randomized, controlled trial comparing procalcitonin-guidance with standard therapy", *Chest*. **131** (1), pp. 9-19.
 219. Stolz D. et al. (2007), "Copeptin, C-reactive protein and procalcitonin as prognostic biomarkers in acute exacerbation of COPD", *Chest*. **131** (4), pp. 10.
 220. Strykowski D.F. et al. (2015), "An intervention with access to C-reactive protein rapid test reduces antibiotic overprescribing in acute exacerbations of chronic bronchitis and COPD", *Fam Pract*. **32** (4), pp. 395-400.
 221. Suchánková H. et al. (2017), "Is Continuous Infusion of Imipenem Always the Best Choice? ", *International journal of antimicrobial agents*. **49**, pp. 7.
 222. Tada T. et al. (2016), "Multidrug-Resistant Sequence Type 235 *Pseudomonas aeruginosa* Clinical Isolates Producing IMP-26 with Increased Carbapenem-Hydrolyzing Activities in Vietnam", *Antimicrob. Agents Chemother*. **60**, pp. 6.
 223. Tan Wan C. et al. (2003), "COPD prevalence in 12 Asia-Pacific countries and regions: Projections based on the COPD prevalence estimation model", *Respirology*. **8** (2), pp. 7.
 224. Taverner J. et al. (2019), "Antimicrobial prescription in patients dying from chronic obstructive pulmonary disease", *Intern Med J*. **49** (1), pp. 8.
 225. The electronic Medicines Compendium (2019), *Fortum 1g Injection*, <https://www.medicines.org.uk/emc/product/275/smhc>, ngày truy cập 19/05/2019-2019.
 226. The National Kidney Foundation, "Cockcroft-Gault Formula, MDRD Study Equation".
 227. Thursky K. et al. (2018), "Implementation of a whole of hospital sepsis clinical pathway in a cancer hospital: impact on sepsis management, outcomes and costs ", *BMJ Open Quality*. **7**, pp. e000355.
 228. UpToDate (2020), *Antibiotic selection hospitalized patients* ngày truy cập 3/2-2020.
 229. Velzen P. et al. (2017), "Doxycycline for outpatient-treated acute exacerbations of COPD: a randomised double-blind placebo-controlled trial", *Lancet Respir Med*. **5** (6), pp. 492-499.
 230. Victor K. et al. (2015), "The Chronic Bronchitis Phenotype in COPD: Features and Implications", *Curr Opin Pulm Med. Mar*. **21** (2), pp. 9.
 231. Vollenweider D.J. et al. (2018), "Antibiotics for exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease", *Cochrane Database Syst Rev*. **10**, pp. 1-83.
 232. Vollenweider D.J. et al. (2012), "Antibiotics for exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease", *Cochrane Database Syst Rev*. **12**, pp. CD010257.
 233. Wacker C. et al. (2013), "Procalcitonin as a diagnostic marker for sepsis: a systematic review and meta-analysis", *The Lancet Infectious Diseases*. **13** (5), pp. 426-435.
 234. Wedzicha J.A. et al. (2017), "Management of COPD exacerbations: a European Respiratory Society/American Thoracic Society guideline", *Eur Respir J*. **49** (3), pp. 1-16.

235. Wilson R. et al. (2004), "Short-term and long-term outcomes of moxifloxacin compared to standard antibiotic treatment in acute exacerbations of chronic bronchitis", *Chest*. **125** (3), pp. 953-964.
236. Wilson R. et al. (2012), "Moxifloxacin versus amoxicillin/clavulanic acid in outpatient acute exacerbations of COPD: MAESTRAL results", *Eur Respir J*. **40** (1), pp. 17-27.
237. Wilson R. et al. (2006), "Antibiotic treatment and factors influencing short and long term outcomes of acute exacerbations of chronic bronchitis", *Thorax*. **61** (4), pp. 337-342.
238. World Health Organization (2014), "Step-by-Step Approach for Development and Implementation of Hospital Antibiotic Policy and Standard Treatment Guidelines".
239. Xin Zhou (2014), "Comparison and evaluation of domestic and international guidelines of anti-infective therapy in acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease treatment", *Community Acquired Infection*. **1** (2).
240. Yu S. et al. (2015), "Analysis of the Aetiological Distribution and Drug Resistance of Pathogens in Hospitalized Patients with Acute Exacerbation of Chronic Obstructive Pulmonary Disease", *WIMJ Open*. **2** (2), pp. 5.
241. Zasowski E.J. et al. (2015), "The β -Lactams Strike Back: Ceftazidime-Avibactam", *Pharmacotherapy*. **35**, pp. 755.
242. Zelenitsky S.A. et al. (2011), "Pharmacodynamics of Empirical Antibiotic Monotherapies for an Intensive Care Unit (ICU) Population Based on Canadian Surveillance Data", *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*. **66**, pp. 7.
243. Zhang H.L. et al. (2017), "Antibiotics for treatment of acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease: a network meta-analysis", *BMC Pulm Med*. **17** (1), pp. 196.
244. Zhu L. et al. (2018), "Effects of a clinical pathway on antibiotic use in patients with community-acquired pneumonia: a multi-site study in China", *BMC Infect Dis*. **18** (1).

DANH MỤC CÁC BÀI BÁO ĐÃ CÔNG BỐ LIÊN QUAN ĐẾN LUẬN ÁN

TT	Tên bài báo	Tên tạp chí	Số Tạp chí và thời điểm phát hành
1.	Sử dụng kháng sinh trong đợt cấp bệnh phổi tắc nghẽn mạn tính Nguyễn Thu Minh, Trần Nhân Thắng, Cẩn Tuyết Nga, Nguyễn Hoàng Anh, Ngô Quý Châu	Tạp chí Y học lâm sàng	Số 101, 2018
2.	Kháng sinh trong điều trị đợt cấp bệnh phổi tắc nghẽn mạn tính: tổng quan hệ thống từ các hướng dẫn điều trị Nguyễn Thu Minh, Cẩn Tuyết Nga, Dương Đức Hùng, Ngô Quý Châu, Nguyễn Thị Diệp Anh, Cao Thị Thu Huyền, Nguyễn Hoàng Anh	Tạp chí Y được lâm sàng 108	Tập 14, số 9/2019
3.	Phân tích thực trạng sử dụng kháng sinh trong đợt cấp bệnh phổi tắc nghẽn mạn tính tại trung tâm Hô hấp, bệnh viện Bạch mai Nguyễn Thu Minh, Trần Thúy Hương, Nguyễn Mai Hoa, Cẩn Tuyết Nga, Phan Thu Phương, Nguyễn Hoàng Anh, Ngô Quý Châu	Tạp chí Dược học	Số 522, 2019
4.	Phân tích dược động học quần thể của imipenem trên bệnh nhân đợt cấp bệnh phổi tắc nghẽn mạn tính tại trung tâm Hô hấp, bệnh viện Bạch mai Ngô Thu Huế, Nguyễn Thu Minh, Nguyễn Hoàng Anh (B), Ngô Quý Châu Cẩn Tuyết Nga, Lê Đình Chi, Vũ Ngân Bình, Nguyễn Hoàng Anh, Vũ Đình Hòa	Tạp chí Dược học	Số 524, 2019

5.	Population Pharmacokinetics and Dose Optimization of Ceftazidime and Imipenem in Patients with Acute Exacerbations of Chronic Obstructive Pulmonary Disease Thu-Minh Nguyen, Thu-Hue Ngo, Anh-Quan Truong, Dinh-Hoa Vu, Dinh-Chi Le, Ngan-Binh Vu, Tuyet-Nga Can, Hoang-Anh Nguyen, Thu-Phuong Phan, Françoise Van Bambeke, Céline Vidaillac, Quy-Chau Ngo	Pharmaceutics	13, 456, 2021
----	--	---------------	---------------

DANH SÁCH ĐỒNG TÁC GIẢ

TT	Đồng tác giả
1.	Ngô Quý Châu
2.	Nguyễn Hoàng Anh
3.	Vũ Đình Hòa
4.	Lê Đình Chi
5.	Phan Thu Phương
6.	Trương Anh Quân
7.	Ngô Thu Huế
8.	Cần Tuyết Nga
9.	Francoise Van Bambeke
10.	Celine Vidaillac
11.	Nguyễn Hoàng Anh B
12.	Cao Thị Thu Huyền
13.	Nguyễn Mai Hoa
14.	Nguyễn Thị Diệp Anh
15.	Dương Đức Hùng
16.	Trần Thúy Hương
17.	Trần Nhân Thắng
18.	Trần Thúy Ngân
19.	Vũ Ngân Bình

DANH MỤC CÁC PHỤ LỤC

Phụ lục 1. Các phiếu thu thập thông tin bệnh nhân

Phụ lục 2. Bảng thiết kế câu lệnh Pubmed

Phụ lục 3: Mẫu thu thập thông tin từ nghiên cứu

Phụ lục 4. Thang điểm Charlson

Phụ lục 5. Các bước lựa chọn mô hình được động học quần thể cơ bản của ceftazidim và imipenem ở bệnh nhân có đợt cấp BPTNMT

Phụ lục 6. Các bước lựa chọn cho các mô hình hiệp biến của ceftazidim và imipenem ở bệnh nhân mắc đợt cấp của BPTNMT trong nghiên cứu

Phụ lục 7. Khả năng đạt mục tiêu (PTA) của ceftazidim và imipenem khi truyền ngắn (SI: 0,5 giờ), truyền nhiễm kéo dài (EI: 3 giờ) và truyền liên tục (CI) theo các điểm gây nhạy cảm của Viện Tiêu chuẩn Phòng thí nghiệm và Lâm sàng 2020 (CLSI 2020)

Phụ lục 8. Biểu đồ Spaghetti minh họa nồng độ ceftazidim và imipenem theo thời gian.

Phụ lục 9. Biểu đồ Goodness-of-fit mô hình cuối cùng với các biến cho ceftazidim (trên) và imipenem (dưới).

Phụ lục 10. Biểu đồ Visual Predictive Check (A-B) và Normalized Prediction Distribution Error (C-D) so với thời gian.

Phụ lục 11. Sơ đồ chế độ liều được đề xuất dựa trên kết quả mô phỏng PK/PD ceftazidim và imipenem trong đợt cấp BPTNMT với mục đích đạt được 100% FT> MIC.

Phụ lục 12. Sơ đồ phân tầng bệnh nhân để chỉ định kháng sinh của S.Sethi 2019 [148]

Phụ lục 13. Sơ đồ phân tầng bệnh nhân để chỉ định kháng sinh Uptodate (ngày truy cập 08/06/2020) [277]

Phụ lục 14. Hướng dẫn dùng kháng sinh cho đợt cấp BPTNMT mức độ trung bình theo Bộ Y tế (Việt Nam) năm 2018 [24]

Phụ lục 15. Hướng dẫn dùng kháng sinh cho đợt cấp BPTNMT nhập viện

Phụ lục 16. Danh sách bệnh nhân nghiên cứu

Phụ lục 17. Phê duyệt của Hội đồng khoa học và Hội đồng Đạo đức

Phụ lục 18. Phương pháp nuôi cấy định danh vi khuẩn và phương pháp xác định mức độ nhạy cảm và nồng độ ức chế tối thiểu của kháng sinh với chủng vi khuẩn gây bệnh bằng phương pháp Etest

5. Tiền sử dị ứng:

1.Không 2.Có 2.1. Thức ăn 2.2. Thời tiết. 2.3. Thuốc.....2.4.Khác:.....

6. Tiền sử hút thuốc lá thuốc lào

1. Không 2. Có 2.1. Số điều 1 ngày:.....điều/ngày 2.2. Số năm hút:.....bao/năm 3. Có hút nhưng đã bỏ được.....năm

7. Tiền sử sử dụng thuốc: 1. Không 2. Có

TT	Tên thuốc, hàm lượng, nồng độ, liều dùng	Tổng số ngày dùng	TT	Tên thuốc, hàm lượng, nồng độ, liều dùng	Tổng số ngày dùng

VI.TRIỆU CHỨNG LÂM SÀNG:

1. Triệu chứng

Triệu chứng		/	/2	/	/2				
Nhiệt độ									
Ho máu									
Ho khan									
Ho đờm									
Tính chất đờm	màu sắc,								
	đậm đặc,								
	số lượng								
Đau ngực									
Khó thở									
Tần số (nhịp) thở									
Nghe phổi	Bình thường								
	Ran nổ								
	Ran rít,ngáy								
	HC đông đặc								
	RRPN giảm								
Co kéo cơ hô hấp,tím môi đầu chi									
Rối loạn ý thức (có, không)									

2. Điểm đánh giá các triệu chứng lâm sàng

		Điểm	Lần 1 Ngày 1: / /2	Lần 2 Ngày 3: / /2	Lần 3 Ngày 5-7: / /2
Mức độ ho	Không ho:	0			
	Ít (chỉ ho vào buổi sáng)	1			
	Trung bình (ho cả ngày đêm nhưng không ảnh hưởng đến	2			

		Điểm	Lần 1 Ngày 1: / /2	Lần 2 Ngày 3: / /2	Lần 3 Ngày 5-7: / /2
	giấc ngủ)				
	Nặng (ho ảnh hưởng đến giấc ngủ)	3			
Số lượng đờm thu thập vào buổi sáng trong 1 giờ sau khi người bệnh thức dậy	Không có	0			
	Ít (tối đa 1 thìa cà phê)	1			
	Trung bình (1 -2 thìa cà phê)	2			
	Nặng (> 2 thìa cà phê)	3			
Màu sắc đờm	Đờm nhày (trắng đến xám)	0			
	Đờm mủ (màu vàng)	1			
	Đờm mủ (màu xanh)	2			
	Đờm mủ (màu nâu)	3			
Mức độ khó thở	Không khó thở	0			
	Xuất hiện khó thở khi đi nhanh hoặc leo dốc	1			
	Đi chậm hơn do khó thở hoặc phải dừng lại để thở khi đi cạnh người cùng tuổi	2			
	Phải dừng lại để thở sau khi đi 100m	3			
	Rất khó thở khi đi khỏi nhà hoặc thay quần áo	4			
Nhiệt độ cơ thể	$\leq 37^{\circ}\text{C}$	0			
	$37 - 37,5^{\circ}\text{C}$	1			
	$37,6 - 38^{\circ}\text{C}$	2			
	$> 38^{\circ}\text{C}$	3			
Tổng điểm					

V.TRIỆU CHỨNG CẬN LÂM SÀNG:

1. Công thức máu-Đông máu:

Chỉ số	Giá trị BT	Đơn vị							
1.HC	4.5-5.9	T/L							
2.Hb	135-175	g/L							
3. Hct	0.41-0.53	L/L							
4.Tiểu cầu	150-400	G/L							

3. Khí máu động mạch

1. Không

2. Có

Thông số	Đơn vị	/ /20	/ /20	/ /20	Thông số	Đơn vị	/ /20	/ /20	/ /20
1. pH					SaO ₂	%			
2. pO ₂	mmHg				SpO ₂ kẹp tay				
3. pCO ₂	mmHg				FiO ₂	%			
4. HCO ₃ ⁻	mmol/L				pO ₂ /FiO ₂	mmHg			

4. Chức năng hô hấp:

/ /202..	FEV1/FVC:	FEV1:	FVC:
----------	-----------	-------	------

5. X-Quang: 1. Không

2. Có phim

1.1 Phổi phải	/ /2	/ /2	1.2 Phổi trái	/ /2	/ /2
1. Bình thường			1. Bình thường		
2. Tổn thương dạng nốt			2. Tổn thương dạng nốt		
3. Tổn thương kẽ			3. Tổn thương kẽ		
4. Tổn thương dạng đám mờ			4. Tổn thương dạng đám mờ		
5. Mờ toàn bộ phổi			5. Mờ toàn bộ phổi		
6. Viêm rãnh liên thùy			6. Viêm rãnh liên thùy		
7. Đám mờ hình tam giác			7. Đám mờ hình tam giác		
8. TDMP			8. TDMP		
9. TKMP			9. TKMP		
10. Cơ hoành hình bậc thang			10. Cơ hoành hình bậc thang		
11. Hình ảnh bóng khí			11. Hình ảnh bóng khí		
12. Tim hình giọt nước			12. Tim hình giọt nước		
13. Hình ảnh ‘phổi bản’			13. Hình ảnh ‘phổi bản’		
14. Dây kẽ vùng đáy phổi 2 bên			14. Dây kẽ vùng đáy phổi 2 bên		
15. Bóng tim không to			15. Bóng tim không to		

6. CT-scanner: 1. Không

2. Có phim

2.1 Phổi phải	/ /2	/ /2	2.2 Phổi trái	/ /2	/ /2
1. Bình thường			1. Bình thường		

2.Tổn thương dạng nốt			2.Tổn thương dạng nốt		
3.Tổn thương kẽ			3.Tổn thương kẽ		
4.Tổn thương dạng đám mờ			4.Tổn thương dạng đám mờ		
5.Mờ toàn bộ phổi			5.Mờ toàn bộ phổi		
6.Viêm rãnh liên thùy			6.Viêm rãnh liên thùy		
7.Đám mờ hình tam giác			7.Đám mờ hình tam giác		
8.TDMP			8.TDMP		
9.Hình ảnh giãn phế quản			9.Hình ảnh giãn phế quản		
10.Dấu hiệu khí phế thũng			10.Dấu hiệu khí phế thũng		
11.Hình túi, hình ống			11.Hình túi, hình ống		

7. Siêu âm tim: Ngày:...../...../202.... EF:.....%,

8.XN vi khuẩn, vi nấm đờm

8.a. 1.Không làm. 2. Có làm. ngày...../...../2020 3.AFB(+) 3.AFB(-)

4.Nấm..... ngày...../...../2020

8.b. Kháng sinh đồ:

Ngày cấy	(-)	(+)	Tên vi khuẩn	Nhạy	Trung gian	Kháng	MIC (nếu có)
Ngày đầu nhập viện / /20							
Ngày điều trị 5-7							

9.Bệnh phẩm khác: 1. Không 2. Có

Bệnh phẩm	Ngày	Kết quả	
		3. (-)	4. (+), tên VK

Kháng sinh đồ::

Ngày	Tên vi khuẩn	Nhạy	Trung gian	Kháng

VI. Phân loại BN

1. Phân loại mức độ nặng theo thang điểm Anthonisen: (Mỗi tiêu chuẩn nếu có sẽ được 1 điểm)

1. Khó thở tăng
2. Số lượng đờm tăng
3. Đờm chuyển thành đờm mủ

2. Phân loại bệnh nhân theo tiêu chí Grossman

+ Nhóm 1: Viêm khí quản cấp

+ Nhóm 2: Không phức tạp: FEV1 50%, < 4 đợt cấp/ năm, không có bệnh mắc kèm*

+ Nhóm 3: Phức tạp: FEV1 < 50% / $50\% \leq \text{FEV1} \leq 65\%$ có bệnh mắc kèm/ ≥ 4 đợt cấp/ năm

+ Nhóm 4: Phức tạp: Các tiêu chuẩn của nhóm 3 kèm theo có đờm trong thời gian suốt năm

3. Các yếu tố tăng mức độ nặng của đợt cấp BPTNMT

1. Rối loạn ý thức
2. Có ≥ 3 đợt cấp BPTNMT trong năm trước
3. BMI ≤ 20
4. Các triệu chứng nặng lên rõ hoặc có rối loạn chức năng sống
5. Hoạt động thể lực kém
6. Bệnh mắc kèm (a.thiếu máu cục bộ cơ tim b.suy tim sung huyết c.viêm phổi d.ĐTĐ e.suy gan f. suy thận).

4. Yếu tố nguy cơ nhiễm trực khuẩn mủ xanh: Có 1 trong các yếu tố sau (khoanh tròn yếu tố chọn)

- + Có bằng chứng BPTNMT nặng, FEV1 ban đầu < 50%
- + Có giãn phế quản kèm theo
- + Phân lập được *P.aeruginosa* trước đó
- + Phải nhập viện do đợt cấp trong năm trước
- + Sử dụng KS phổ rộng trong vòng 3 tháng trước đó
- + Sử dụng corticoid toàn thân trước đó.

5. Đánh giá nguy cơ nhiễm *P.aeruginosa* đa kháng: Có 1 trong các yếu tố sau (khoanh tròn yếu tố chọn)

- Suy giảm miễn dịch (NEU < 500/mm³)
- Có yếu tố nguy cơ nhiễm *P.aeruginosa* đa kháng (điều trị với beta-lactam có phổ trên *P.aeruginosa* trong vòng 30-90 ngày trước đó, nhập viện trong > 3-5 ngày tại khoa có tỷ lệ nhiễm *P.aeruginosa* đa kháng > 10-20% hoặc tiền sử nhiễm *P.aeruginosa* đa kháng trước đó.
- Cây đờm ra *P.aeruginosa* có MIC ≥ 1

VII. ĐIỀU TRỊ

1. Kháng sinh: 1. Không 2. Có 3. Phác đồ (A, B, C, D):

T	Tên thuốc, hàm lượng	Ngày bắt đầu	Ngày kết thúc	Tổng ngày dùng KS	Liều dùng 1 lần	Số lần dùng/ ngày	Tổng liều 1 ngày	Đường dùng	Thể tích dung môi pha thuốc	Tốc độ truyền, tổng thời gian truyền 1 lần
1										
2										
3										
4										
5										
6										
7										

2. Thuốc khác: 1. Không 2. Có

3. Truyền dịch: 1. Không 2. Có:ml/ngày: NaCl 0,9%:ml; Gluc 5%.....ml; Glu 10%:.....ml; Ringer lactat.....ml Khác.....Lý do truyền dịch:.....

4. Điều trị hỗ trợ

4.1. Hô hấp: 1. Không 2. Có

	Từ ngày...../...../2...đến/...../2...	Tổng số ngày
Thở O2 kính		
Thở O2		
CIAP, BIPAP		
Thở máy xâm nhập		

4.2. Thận 1. Không 2. Có 1. Lọc máu chu kỳ 2. Lọc máu liên tục 3. Lọc màng bụng

Phục lục 1.2: Phiếu thu thập thông tin bệnh nhân cho mục tiêu 2

I. THÔNG TIN HÀNH CHÍNH

Mã phiếu: (ghi khi xử lý số liệu).....Mã bệnh án:.....

Họ tên:.....Giới: ☐ Nam ☐ Nữ

Tuổi:.....Cân nặng:.....kg Chiều cao:.....m

Ngày vào viện:.....Ngày ra viện:

Vào viện từ ☐ Tuyến trước.....☐ Khoa Cấp cứu

☐ Khoa Khám Bệnh

Chẩn đoán tuyến trước (nếu có):.....

Chẩn đoán lúc vào viện:.....

Chẩn đoán lúc ra viện:

Kết quả điều trị: ☐ Khỏi ☐ Đỡ ☐ Không đỡ

☐ Nặng hơn ☐ Tử vong ☐ Cho về (TL. tử vong)

III. ĐẶC ĐIỂM BỆNH NHÂN

1. Tiền sử

Nằm viện trước đó: ☐ ≤ 90 ngày ☐ > 90 ngày

Bệnh mắc kèm

☐ Đái tháo đường

☐ Tăng huyết áp

☐ Suy tim

☐ Suy thận

☐ Thiếu máu cơ tim cục bộ

☐ Giãn phế quản

☐ Khác.....

2. Đặc điểm phân loại mức độ nặng theo thang điểm Anthonisen tại thời điểm nhập viện

☐ Khó thở tăng

☐ Số lượng đờm tăng

☐ Đờm chuyển thành đờm mủ

☐ Triệu chứng khác: ho, tiếng rít, sốt không vì một nguyên nhân nào khác, có nhiễm khuẩn đường hô hấp trên 5 ngày trước, nhịp thở, nhịp tim tăng $> 20\%$ so với ban đầu.

3. Đặc điểm cận lâm sàng

Chỉ số	Đơn vị	Ngày	Ngày	Ngày	Ngày	Ngày	Ngày
Hồng cầu	T/L						
Tiểu cầu	G/L						
Bạch cầu	G/L						
BC trung tính	%						
BC mono	%						
BC lympho	%						
Ure	$\mu\text{mol/l}$						
Albumin	$\mu\text{mol/l}$						
Creatinin	$\mu\text{mol/l}$						
CRP	mg/dL						
Lactat	mmol/l						

Procalcitonin	ng/mL						
Troponin T	ng/L						
FVC	%						
FEV1	%						
FEV1/FVC	%						

IV. ĐẶC ĐIỂM VI SINH

Mã bệnh phẩm	Loại bệnh phẩm	Ngày nuôi cấy	Ngày có kết quả	Kết quả nuôi cấy	
				(-)	(+) (Ghi rõ tên VK)

Kháng sinh đồ:

Mã bệnh phẩm	Ngày có kết quả	Tên vi khuẩn	Nhạy	Trung gian	Kháng

VI. ĐẶC ĐIỂM KHÁNG SINH SỬ DỤNG

T T	Tên thuốc, hàm lượng	Ngày bắt đầu	Ngày kết thúc	Liều dùng /lần	Số lần dùng /ngày	Đường dùng
1						
2						
3						
4						

Phụ lục 1.3: Thông tin thu mẫu được động học

1. Thông tin tình trạng bệnh nhân khi lấy mẫu

Họ và tên BN	Mã bệnh án	Tuổi	Creatinin	Ngày đo creatinin	Cân nặng	Chiều cao

2. Thông tin sử dụng ceftazidim tại thời điểm lấy mẫu

Ngày dùng thuốc đầu tiên	Tên thuốc	Liều 1 lần ngày đầu tiên	Số lần dùng/ngày đầu tiên	Dung môi	Thể tích dung môi	Liều 1 lần các ngày tiếp theo	Số lần dùng/ngày tiếp theo	Ghi chú

3. Thông tin lấy mẫu

	Mã số mẫu	Ngày	Liều thứ	Giờ bắt đầu truyền	Giờ kết thúc truyền	Giờ lấy mẫu	Giờ truyền liều tiếp theo	Ghi chú
Mẫu 1								
Mẫu 2								

Phụ lục 1.4: Bản đồng ý tham gia nghiên cứu của bệnh nhân
Phiếu tình nguyện tham gia nghiên cứu

(Áp dụng cho đối tượng tình nguyện tham gia nghiên cứu không cần bí mật danh tính)

Họ tên bệnh nhân: Tuổi:

Địa chỉ:

Mã bệnh án:

Sau khi được bác sĩ thông báo về mục đích, quyền lợi, nghĩa vụ, những nguy cơ tiềm tàng và lợi ích của đối tượng tham gia vào nghiên cứu: ***Xây dựng chế độ liều của một số kháng sinh nhóm beta lactam đạt mục tiêu dược động học/dược lực học trên bệnh nhân mắc đợt cấp bệnh phổi tắc nghẽn mạn tính tại trung tâm Hô hấp Bệnh viện Bạch Mai.***

Tôi đồng ý tự nguyện tham gia vào nghiên cứu này (đồng ý làm tất cả các xét nghiệm, thăm dò trong đề cương nghiên cứu và chấp nhận các tai biến có thể xảy ra trước khi làm bất cứ can thiệp nào trong quá trình điều trị). Tôi xin tuân thủ các quy định của nghiên cứu.

Hà nội, ngày tháng năm 202

Bệnh nhân/Người nhà bệnh nhân

(ký, ghi rõ họ tên)

Tên đề tài nghiên cứu: Xây dựng chế độ liều của một số kháng sinh nhóm beta lactam đạt mục tiêu dược động học/dược lực học trên bệnh nhân mắc đợt cấp bệnh phổi tắc nghẽn mạn tính tại trung tâm Hô hấp Bệnh viện Bạch Mai.

Cơ quan chủ trì: Bệnh viện Bạch Mai

Đơn vị thực hiện:

- Khoa Dược
- Trung tâm Hô hấp

Nghiên cứu đã được phê duyệt bởi: Hội đồng Đạo đức trong nghiên cứu Y sinh học bệnh viện Bạch mai

PHIẾU CUNG CẤP THÔNG TIN CHO ĐỐI TƯỢNG THAM GIA NGHIÊN CỨU NGƯỜI LỚN

Họ và tên của bệnh nhân:

Mã bệnh án:

Giới thiệu:

>Ông/bà được mời vào tham gia nghiên cứu có tên nêu trên. Ông/bà sẽ được nghiên cứu viên giải thích trực tiếp để rõ hơn về nghiên cứu này. Tài liệu Ông/bà đang đọc giải thích mục đích, phương pháp tiến hành nghiên cứu, các nguy cơ, biến cố và biện pháp phòng ngừa có thể gặp trong nghiên cứu, các lợi ích đem lại của nghiên cứu. Ông/bà có thể mang phiếu cung cấp thông tin này về nhà và trao đổi với các thành viên trong gia đình và/hoặc bác sĩ riêng của mình trước khi đưa ra quyết định.

>Việc tham gia vào nghiên cứu này là hoàn toàn tự nguyện. Nếu Ông/bà quyết định đồng ý tham gia vào nghiên cứu, Ông/bà sẽ ký phiếu chấp thuận tham gia nghiên cứu.

>Ngay cả khi Ông/bà đã ký phiếu chấp nhận tham gia nghiên cứu này, Ông/bà có thể thay đổi ý định và quyết định không tham gia vào nghiên cứu hoặc rút khỏi nghiên cứu bất kỳ lúc nào mà không cần cho biết lý do. Điều này không ảnh hưởng đến sự chăm sóc y khoa, không bị phạt và cũng không bị mất bất kỳ lợi ích nào mà Ông/bà có quyền được hưởng từ bệnh viện theo quy định.

>Việc lựa chọn bệnh nhân tham gia vào nghiên cứu là hoàn toàn tùy thuộc vào

quyết định của Ông/bà và việc Ông/bà có thỏa mãn các tiêu chí thu nhận và loại trừ của nghiên cứu hay không.

>Quyền cơ bản của Ông/bà sẽ được đảm bảo trong suốt quá trình tham gia nghiên cứu.

1. Thông tin chung của nghiên cứu

Bệnh phổi tắc nghẽn mạn tính mà Ông/bà đang mắc có xu hướng tăng lên trên toàn thế giới trong đó có Việt Nam. Tần suất mắc bệnh phổi tắc nghẽn mạn tính trung bình và nặng ở Việt Nam chiếm 6,7 % dân số, đứng cao nhất trong khu vực châu Á Thái Bình Dương. Các đợt viêm đường hô hấp cấp tính xen lẫn các đợt viêm mạn tính là đặc tính chủ yếu của bệnh phổi tắc nghẽn mạn tính. Ở bệnh nhân mắc bệnh phổi tắc nghẽn mạn tính ở mức độ nặng và trung bình thường bị nhiều đợt cấp bệnh phổi tắc nghẽn mạn tính trong một năm. Những đợt cấp của bệnh phổi tắc nghẽn mạn tính làm trầm trọng thêm tình trạng viêm đường thở, tình trạng này sẽ gây giảm chức năng phổi lâu dài, ảnh hưởng đến sinh hoạt hàng ngày và chất lượng cuộc sống của bệnh nhân

Trong đợt cấp bệnh phổi tắc nghẽn mạn tính có sự tăng tiết đờm mủ và 50-70% thường do bội nhiễm vi khuẩn. Do đó, điều trị kháng sinh giúp cải thiện triệu chứng và bảo tồn chức năng phổi, phòng ngừa biến chứng nhiễm khuẩn toàn thân trong điều trị đợt cấp bệnh phổi tắc nghẽn mạn tính. Các hướng dẫn điều trị đợt cấp bệnh phổi tắc nghẽn mạn tính cũng đã khẳng định vai trò của việc sử dụng kháng sinh trong điều trị đợt cấp bệnh phổi tắc nghẽn mạn tính, sử dụng kháng sinh hợp lý trong điều trị đợt cấp bệnh phổi tắc nghẽn mạn tính làm giảm nguy cơ thất bại điều trị và kéo dài khoảng cách giữa các đợt bội nhiễm. Tuy nhiên, sử dụng kháng sinh như thế nào để đạt hiệu quả điều trị và phòng tránh kháng thuốc trong đợt cấp vẫn còn là một vấn đề cần được tiếp tục nghiên cứu.

Kháng kháng sinh dẫn đến không có thuốc kháng sinh điều trị hiệu quả đối với một số bệnh nhiễm khuẩn, nhất là đối với các phẫu thuật, phương pháp điều trị như hóa trị liệu ung thư, cấy ghép mô, bộ phận cơ thể người gây kéo dài thời gian nằm viện, tăng tỷ lệ tàn tật và tử vong và ảnh hưởng lớn đến kinh tế xã hội. Nhà kinh tế học Jim O'Neill đã đề cập rằng đến năm 2030, hậu quả mà con người

phải gánh cho tình trạng kháng kháng sinh là 50 triệu trường hợp tử vong mỗi năm và tiêu tốn hết 100 nghìn tỷ đô la.

Vì vậy, để phòng tránh kháng kháng sinh và mang lại hiệu quả điều trị tối ưu cho người bệnh, cần lựa chọn và chỉnh liều dựa trên đáp ứng của bệnh nhân thông qua xác định nồng độ thuốc trong máu để chỉnh liều theo các thông số dược lực học/dược động học của kháng sinh.

Mục đích của nghiên cứu này nhằm xác định nồng độ kháng sinh ceftazidim, trong máu của bệnh nhân để xây dựng chế độ liều thuốc tối ưu trong điều trị đợt cấp bệnh phổi tắc nghẽn mạn tính.

Khoảng thời gian dự kiến: 01/08/2018-1/4/2019

Phương pháp tiến hành:

- + Thiết kế nghiên cứu: nghiên cứu không can thiệp.
- + Cỡ mẫu dự kiến: 30 bệnh nhân.

2. Những việc Ông/bà phải trải qua khi tham gia nghiên cứu:

Trước khi bắt kỳ xét nghiệm và quy trình nào liên quan đến nghiên cứu được tiến hành, Ông/bà sẽ được đề nghị đọc phiếu thông tin này và ký tên vào phiếu tình nguyện tham gia nghiên cứu. Ông/bà sẽ nhận được bản sao của bản ký của hai phiếu này để mang về nhà.

Nghiên cứu này bao gồm 2 lần lấy mẫu máu trong 1 đợt điều trị: mỗi mẫu 2ml máu:

- + Mẫu 1: 30 phút sau khi kết thúc liều ceftazidim/imipenem thứ 3
- + Mẫu 2: 60-120 phút trước khi truyền liều ceftazidim/imipenem

3. Tiêu chuẩn Ông/bà được lựa chọn vào nghiên cứu

Ông/bà được chỉ định kháng sinh ceftazidim/imipenem để điều trị đợt cấp bệnh phổi tắc nghẽn mạn tính

4. Tiêu chuẩn Ông/bà bị loại trừ vào nghiên cứu

Ông/bà không được tham gia nghiên cứu nếu có số ngày nằm viện < 3 ngày

5. Người đánh giá các thông tin cá nhân và y khoa để chọn lọc Ông/bà tham gia vào nghiên cứu này là nhân viên y tế tại bệnh viện Bạch mai có tên trong danh sách nghiên cứu viên đã được phê duyệt bởi Hội đồng chuyên môn và Hội đồng Đạo đức.

6.Lợi ích khi tham gia nghiên cứu

Lợi ích trực tiếp: Ông/bà được chỉnh liều thuốc kháng sinh để đạt được hiệu quả điều trị tối ưu.

Lợi ích gián tiếp: Khi tham gia nghiên cứu này Ông/bà đã góp phần to lớn trong việc xây dựng một chế độ liều kháng sinh tối ưu cho các bệnh nhân mắc đợt cấp bệnh phổi tắc

ngheen mạn tính và phòng tránh được nguy cơ kháng thuốc, điều này sẽ góp phần giảm nguy cơ thất bại điều trị cho các bệnh nhân mắc các bệnh nhiễm khuẩn.

7.Những bất tiện và nguy cơ có thể xảy ra

Ông/bà sẽ phải trải qua 02 lần lấy máu trong quá trình nằm viện

8.Những khoản nào được chi trả trong nghiên cứu

Ông/bà không phải chi trả tiền xét nghiệm cho 02 lần lấy máu của nghiên cứu.

Các thuốc kháng sinh, thuốc điều trị duy trì bệnh phổi tắc nghẽn mạn tính theo giai đoạn của Ông/bà được bảo hiểm y tế thanh toán theo quy định của luật Bảo hiểm y tế nếu Ông/bà có Bảo hiểm y tế hoặc Ông/bà tự chi trả nếu không có Bảo hiểm y tế.

9.Công bố phương pháp hoặc phương pháp thay thế

Ông/bà có thể quyết định tham gia vào một nghiên cứu khác hoặc không điều trị vào thời gian này.

10.Phương pháp lưu giữ thông tin của Ông/bà

- Sau khi vào phiếu đồng ý này, nhóm nghiên cứu sẽ thu thập và sử dụng thông tin cá nhân của Ông/bà cho nghiên cứu (“dữ liệu nghiên cứu”). Các thông tin này bao gồm: ngày tháng năm sinh, giới tính, thông tin cá nhân về tình trạng sức khỏe thể chất và tâm thần.

- Thông tin nghiên cứu của Ông/bà được dán nhãn với một mã số (ví dụ: 123456). Mã số sẽ không bao gồm tên và địa chỉ của Ông/bà. Chỉ nghiên cứu viên mới biết mối liên quan giữa mã số với tên và địa chỉ của Ông/bà. Nghiên cứu viên sẽ không chia sẻ thông tin cho bất kỳ ai.

- Nghiên cứu viên, công ty tài trợ sẽ sử dụng dữ liệu để tiến hành nghiên cứu. Cơ quan của nghiên cứu viên và công ty tài trợ có trách nhiệm xử lý các dữ liệu

nghiên cứu tuân thủ theo luật bảo vệ dữ liệu.

- Nếu Ông/bà rút lại Phiếu tình nguyện tham gia nghiên cứu, nghiên cứu viên sẽ không bao giờ được sử dụng dữ liệu hoặc chia sẻ dữ liệu với người khác. Công ty tài trợ có thể vẫn sử dụng các dữ liệu nghiên cứu được đã chia sẻ trước khi Ông/bà rút lại Phiếu tình nguyện tham gia nghiên cứu

11.Cơ quan quản lý có thể kiểm tra hồ sơ của Ông/bà

Đại diện có thẩm quyền của Bộ Y tế Việt nam, Hội đồng Đạo đức của nghiên cứu theo quy định của pháp luật.

12.Người để liên hệ khi Ông/bà có câu hỏi

Để hiểu rõ hơn về nghiên cứu này hay trường hợp có tổn thương liên quan đến nghiên cứu hay bất cứ khi nào Ông/bà có vấn đề gì cần hỏi về nghiên cứu, vui lòng liên hệ:

Dược sĩ: Nguyễn Thu Minh

Địa chỉ: Khoa Dược- Bệnh viện Bạch Mai, 78 Giải Phóng, Đống Đa, Hà Nội

Số điện thoại: 0904215693

Email: nguyvenminh802002@gmail.com

13.Quyền của bệnh nhân

Các nghiên cứu viên và bệnh viện cam kết thực hiện các quyền sau đây đối với Ông/bà khi tham gia nghiên cứu:

- Quyền được thông tin: Ông/bà sẽ được cung cấp các thông tin có liên quan một cách đầy đủ, được giải đáp rõ ràng về những vấn đề còn thắc mắc. Đảm bảo rằng các thông tin mà ông bà nhận được đều trung thực.
- Quyền được phục vụ: khi tham gia vào nghiên cứu này, các bác sĩ xem Ông/bà là đối tượng phục vụ, sẽ được điều trị tốt nhất có thể.
- Quyền được bảo vệ: Ông/bà sẽ được bảo vệ trong suốt quá trình nghiên cứu, đặc biệt khi có bất lợi hoặc nguy cơ do điều trị gây ra.
- Quyền được tôn trọng: các thông tin về cá nhân của Ông/bà sẽ được bảo mật trong suốt quá trình tham gia nghiên cứu, cũng như khi công bố kết quả, không ai nhận biết Ông/bà đã tham gia nghiên cứu, không ai được lợi dụng thông tin vì mục đích cá nhân, phi khoa học.

- Quyền không tham gia: tham gia nghiên cứu là tự nguyện, Ông/bà có quyền từ chối tham gia hoặc rút khỏi nghiên cứu vào bất kỳ thời điểm nào mà không phải chịu trách nhiệm pháp lý và không ảnh hưởng đến quyền được chăm sóc sức khỏe của Ông/bà sau này.

14. Nghĩa vụ của bệnh nhân

Ông/bà phải tuân thủ mọi chỉ dẫn trong quá trình điều trị.

Ông/bà phải sẵn lòng cung cấp những thông tin cần thiết theo quy định, kịp thời báo cho bác sĩ điều trị khi có những biểu hiện bất thường.

Nghiên cứu viên có quyền rút Ông/bà khỏi danh sách nghiên cứu bất kỳ lúc nào mà không cần sự đồng ý của Ông/bà nếu Ông/bà không tuân thủ nghiêm ngặt các hướng dẫn về tham gia nghiên cứu.

Ông/bà phải chấp nhận chấm dứt tham gia nghiên cứu nếu nghiên cứu không thể tiếp tục vì lý do hành chính hoặc lý do khác.

Nghiên cứu viên và nhà tài trợ được quyền sử dụng các thông tin và dữ liệu thu thập được trước khi Ông/bà rút khỏi nghiên cứu cho những mục tiêu nghiên cứu đã mô tả.

15. Trong trường hợp có thương tích liên quan đến nghiên cứu

Ông/bà sẽ được hỗ trợ chi trả cho các chi phí điều trị y tế cho bất kỳ tổn thương nào liên quan trực tiếp đến việc lấy mẫu máu để định lượng nồng độ thuốc.

Nhắc lại rằng, sự tham gia nghiên cứu này của Ông/bà là tình nguyện, không bị phạt nếu từ chối tham gia và có thể dừng tham gia vào bất cứ thời điểm nào.

Phụ lục 2. Bảng thiết kế câu lệnh Pubmed

Từ khóa	Subject headings (MeSH)	Textword
COPD	Pulmonary Disease, Chronic Obstructive [Mesh]	Chronic Obstructive Pulmonary Disease [Title/Abstract] OR Chronic Airflow Obstruction [Title/Abstract] OR COAD [Title/Abstract] OR Chronic Obstructive Airway Disease [Title/Abstract] OR Chronic Obstructive Lung Disease [Title/Abstract] OR Airflow Obstruction, Chronic [Title/Abstract] OR Airflow Obstructions, Chronic [Title/Abstract] OR Chronic Airflow Obstructions [Title/Abstract]
Chronic Bronchitis	Bronchitis, Chronic [Mesh]	Chronic Bronchitis [Title/Abstract]
Exacerbation	Symptom Flare Up [Mesh]	Exacerbation* [Title/Abstract] OR Exacerbated [Title/Abstract] OR Flare up [Title/Abstract] OR Flare-up [Title/Abstract]
AECOPD		AECOPD* [Title/Abstract] OR AE-COPD* [Title/Abstract] OR ECOPD*[Title/Abstract] OR COPDE*[Title/Abstract] OR ACOPD* [Title/Abstract] OR AECB* [Title/Abstract] OR ABECB* [Title/Abstract] OR ECB* [Title/Abstract]
Antibiotic	Anti-Bacterial Agents [Mesh]	Antibiotic*[Title/Abstract] OR Agents, Antimycobacterial [Title/Abstract] OR Agents, Anti-Bacterial [Title/Abstract] OR Anti Bacterial Agents [Title/Abstract] OR Antibacterial Agents [Title/Abstract] OR Agents, Antibacterial [Title/Abstract] OR Anti-Bacterial Compounds [Title/Abstract] OR Anti Bacterial Compounds [Title/Abstract] OR Compounds, Anti-Bacterial[Title/Abstract] OR Bacteriocidal Agents [Title/Abstract] OR Agents, Bacteriocidal [Title/Abstract] OR Bacteriocides [Title/Abstract] OR Anti-Mycobacterial Agents [Title/Abstract] OR Agents, Anti-Mycobacterial [Title/Abstract] OR Anti Mycobacterial Agents [Title/Abstract] OR Antimycobacterial Agents [Title/Abstract]

Stratification	Classification [Mesh]	Stratification* [Title/Abstract]) OR Stratifying [Title/Abstract] OR Stratify [Title/Abstract] OR Stratified [Title/Abstract] OR Taxonomy [Title/Abstract] OR Systematics [Title/Abstract] OR Taxonomies [Title/Abstract] OR Classification* [Title/Abstract] OR categorization* [Title/Abstract]
Characteristic		Characteristic*[Title/Abstract] OR Trait* [Title/Abstract] OR Properties [Title/Abstract] OR Feature* [Title/Abstract] OR Property [Title/Abstract] OR Characterization*[Title/Abstract]
Risk factor	Risk [Mesh]	Risk*[Title/Abstract] OR predict* [Title/Abstract] OR factor* [Title/Abstract]

Phụ lục 3: Mẫu thu thập thông tin từ nghiên cứu

Tác giả:

Năm công bố:

Số thứ tự:

Tên tạp chí:

Trang:

Đặc điểm nghiên cứu			
• Loại nghiên cứu: • Giai đoạn nghiên cứu: • Quốc gia/ vùng lãnh thổ:	• Cỡ mẫu (nhóm AECOPD): • Loại bệnh nhân: • Tuổi:	• Giới tính: • Hút thuốc: • FEV1:	• Thời gian theo dõi:
			• Số BN dùng KS:
			• Can thiệp (nếu có):
Cỡ đề cập		Phương pháp nghiên cứu (định nghĩa tiêu chuẩn xác định...)	
Đặc điểm BN AECOPD sử dụng kháng sinh			
Đặc điểm BN được chỉ định kháng sinh			
BN có nguy cơ cao NK			
BN có nguy cơ nhiễm VK đa kháng			
BN có nguy cơ gặp đợt cấp phức tạp			
Kháng sinh được chỉ định			
Loại KS, liều, đường dùng, thời gian			
Hiệu quả PD kháng sinh			
- Cải thiện/ đáp ứng/ chữa khỏi trên LS/ thất bại điều trị			
- Thời gian hồi phục nằm viện			
- Nguy cơ tái phát đợt cấp			
- Hiệu quả vi sinh (khả năng diệt khuẩn)			
Hiệu quả của việc dùng biomarker chỉ định KS: (Lượng KS sử dụng, số ngày sử dụng KS, thời gian nằm viện, hiệu quả lâm sàng)			
An toàn của PD kháng sinh/ dùng biomarker chỉ định KS: TDKMM			

Phụ lục 4. Thang điểm Charlson

Bệnh lý	Điểm	Bệnh lý	Điểm
Nhồi máu cơ tim	1	ĐTĐ có biến chứng	2
Suy tim xung huyết	1	Suy thận vừa và nặng	2
Bệnh lý mạch ngoại vi	1	Liệt	2
Bệnh lý mạch não	1	Leukemia	2
Mất trí nhớ	1	U lympho ác tính	2
BPTNMT	1	Ung thư dạng rắn	2
Bệnh mô liên kết	1	Suy gan vừa và nặng	3
Suy gan nhẹ	1	Ung thư di căn	6
Loét dạ dày - tá tràng	1	AIDS	6
ĐTĐ không biến chứng	1		

Phụ lục 5. Các bước lựa chọn mô hình dược động học quần thể cơ bản của ceftazidim và imipenem ở bệnh nhân có đợt cấp BPTNMT

Ceftazidim			
Chỉ số	Ngăn	Sai số mô hình	BIC
PK_C_01	1	constant	620,83
PK_C_02	1	proportional	613,47
PK_C_03	1	combine 1	617,63
PK_C_04	1	combine 2	617,14
PK_C_05	1	constant	632,10
PK_C_06	1	proportional	625,41
PK_C_07	1	combine 1	627,87
PK_C_08	1	combine 2	628,46
Imipenem			
Chỉ số	Ngăn	Sai số mô hình	BIC
PK_I_01	1	constant	566,55
PK_I_02	1	proportional	552,06
PK_I_03	1	combine 1	556,34
PK_I_04	1	combine 2	556,38
PK_I_05	2	constant	577,08
PK_I_06	2	proportional	567,09
PK_I_07	2	combine 1	571,34
PK_I_08	2	combine 2	568,53

BIC: Tiêu chí thông tin Bayesian, BICc: Tiêu chí thông tin Bayesian phù hợp, giải thích thông số được bôi vàng.

PK_C_02 or PK_I_02 được lựa chọn do BIC thấp nhất

Phụ lục 6. Các bước lựa chọn cho các mô hình hiệp biến của ceftazidim và imipenem ở bệnh nhân mắc đợt cấp của BPTNMT trong nghiên cứu

Chỉ số	Ảnh hưởng của hiệp biến đến tương quan	$\Delta 2LL$	Duy trình ảnh hưởng
CEFTAZIDIME			
PK_C_09	PK_C_02 + ANTHOSINEN với V	0,18	Không
PK_C_10	PK_C_02 + LỢI TIỂU với V	1,4	Không
PK_C_11	PK_C_02 + GIỚI TÍNH với V	2,78	Không
PK_C_12	PK_C_02 + ARDS với V	0,32	Không
PK_C_13	PK_C_02 + THỞ MÁY với V	0,53	Không
PK_C_14	PK_C_02 + TUỔI với V	0,02	Không
PK_C_15	PK_C_02 + CLCR với V	-0,2	Không
PK_C_16	PK_C_02 + CREATININ với V	0,21	Không
PK_C_17	PK_C_02 + FFM với V	0,68	Không
PK_C_18	PK_C_02 + MDRD với V	0,24	Không
PK_C_19	PK_C_02 + CÂN NẶNG với V	0,22	Không
PK_C_20	PK_C_02 + ANTHOSINEN với CL	0,51	Không
PK_C_21	PK_C_02 + LỢI TIỂU với CL	1,28	Không
PK_C_22	PK_C_02 + GIỚI TÍNH với CL	2,19	Không
PK_C_23	PK_C_02 + ARDS với CL	1,52	Không
PK_C_24	PK_C_02 + THỞ MÁY với CL	1,37	Không
PK_C_25	PK_C_02 + TUỔI với CL	8,2	Có
PK_C_26	PK_C_02 + CLCR với CL	26,26	Có
PK_C_27	PK_C_02 + CREATININ với CL	12,98	Có
PK_C_28	PK_C_02 + FFM với CL	4,86	Không
PK_C_29	PK_C_02 + MDRD với CL	14,27	Có
PK_C_30	PK_C_02 + CÂN NẶNG với CL	1,77	Không
PK_C_31	PK_C_26 + MDRD với CL	0,21	Không
PK_C_32	PK_C_26 + CREATININ với CL	-1,16	Không
PK_C_33	PK_C_26 + TUỔI với CL	0,31	Không
Chỉ số	Ảnh hưởng của hiệp biến đến tương quan	$\Delta 2LL$	Duy trình ảnh hưởng
IMIPENEM			

PK_I_09	PK_I_02 + ANTHOSINEN với V	1,06	Không
PK_I_10	PK_I_02 + LỢI TIỂU với V	1,42	Không
PK_I_11	PK_I_02 + GIỚI TÍNH với V	0,71	Không
PK_I_12	PK_I_02 + ARDS với V	4,12	Không
PK_I_13	PK_I_02 + THỞ MÁY với V	2,7	Không
PK_I_14	PK_I_02 + TUỔI với V	-0,12	Không
PK_I_15	PK_I_02 + CLCR với V	-0,54	Không
PK_I_16	PK_I_02 + CREATININ với V	-0,47	Không
PK_I_17	PK_I_02 + FFM với V	5,5	Không
PK_I_18	PK_I_02 + MDRD với V	0,51	Không
PK_I_19	PK_I_02 + CÂN NẶNG với V	4,11	Không
PK_I_20	PK_I_02 + ANTHOSINEN với CL	7,28	Có
PK_I_21	PK_I_02 + LỢI TIỂU với CL	3,73	Không
PK_I_22	PK_I_02 + GIỚI TÍNH với CL	-0,09	Không
PK_I_23	PK_I_02 + ARDS với CL	0,49	Không
PK_I_24	PK_I_02 + THỞ MÁY với CL	-0,11	Không
PK_I_25	PK_I_02 + TUỔI với CL	8,23	Có
PK_I_26	PK_I_02 + CLCR với CL	11,89	Có
PK_I_27	PK_I_02 + CREATININ với CL	6,37	Không
PK_I_28	PK_I_02 + FFM với CL	-0,38	Không
PK_I_29	PK_I_02 + MDRD với CL	7,84	Có
PK_I_30	PK_I_02 + CÂN NẶNG với CL	-0,1	Không
PK_I_31	PK_I_26 + TUỔI với CL	3,35	Không
PK_I_32	PK_I_26 + MDRD với CL	0,02	Không
PK_I_33	PK_I_26 + ANTHIOSINEN với CL	3,35	Không

PK_C_26 or PK_I_26 được lựa chọn do làm giảm 2LL nhiều nhất ($\Delta 2LL$ cao nhất)

Phụ lục 7. Khả năng đạt mục tiêu (PTA) của ceftazidim và imipenem khi truyền ngắn (SI: 0,5 giờ), truyền nhiễm kéo dài (EI: 3 giờ) và truyền liên tục (CI) theo các điểm gãy nhạy cảm của Viện Tiêu chuẩn Phòng thí nghiệm và Lâm sàng 2020 (CLSI 2020)

[illegible]

>90 mL/phút	1g mỗi 12giờ (SI)	51,1	30	13,8	2,6	0	0	0	0	0	97,6	93,2	82,6	59,4	27,4	3,5	0	0	0
	2g mỗi 12giờ (SI)	68,4	51,4	32,4	14,8	3,2	0,2	0	0	0	99,2	97,4	94,7	84,4	61,4	29,1	3,7	0	0
	1g mỗi 8giờ (SI)	95	88,8	71	46,1	17,8	2,2	0,1	0	0	100	99,8	99,6	96,7	87,9	51,6	6,4	0,1	0
	2g mỗi 8giờ (SI)	97,8	94,7	87,6	72,8	45	15,7	2,6	0,1	0	100	100	100	99,5	97,4	87,3	53,3	7,8	0
	1g mỗi 12giờ (EI)	69,3	47,9	26	9	1,3	0	0	0	0	100	99,5	97,8	87,7	58,2	15,5	0,5	0	0
	2g mỗi 12giờ (EI)	84,3	70,6	50,4	27,7	8,7	0,4	0	0	0	99,8	99,8	99,3	97,1	88,2	58,9	15	0	0
	1g mỗi 8giờ (EI)	99	97,8	91,6	76,4	45,5	10,5	0,2	0	0	100	100	100	100	99,1	88,7	29	0	0
	2g mỗi 8giờ (EI)	99,9	99,5	97,1	91,7	76,1	43,2	11,4	0,5	0	100	100	100	100	100	99,6	89,9	27,1	0
	6g mỗi 24giờ (CI)	100	100	100	100	100	100	100	74,5	0,6	100	100	100	100	100	100	100	74,5	0,6
Imipenem		Khả năng đạt 100% $fT>MIC^a$										Khả năng đạt 40% $fT>MIC^a$							
		MIC (mg/L)										MIC (mg/L)							
CLCR _{CG}	Chế độ liều	0,125	0,25	0,5	1	2	4	8	16	32	0,125	0,25	0,5	1	2	4	8	16	32
30-60 mL/phút	0,75g mỗi 8giờ (SI)	96,9	93,3	84,5	69,2	44,3	15,8	2,3	0,2	0	100	100	100	100	99,4	98	80,6	17,6	0,2
	0,5g mỗi 6giờ (SI)	99,3	98,9	94,6	86,3	66,5	34	6,8	0,2	0	100	100	100	100	99,9	99	80,5	13	0
	1g mỗi 8giờ (SI)	97,4	94,2	87,8	76,1	54,1	28	7,7	0,8	0	100	100	100	100	99,8	98,7	90	44,2	2,1
	0,75g mỗi 6giờ (SI)	99,8	99,6	97,8	92,1	77,6	52,4	17,9	1	0	100	100	100	100	100	100	97,3	55	1,6
	1g mỗi 6giờ (SI)	99,9	99,7	98,3	94,6	84,3	63,9	30,5	4,9	0	100	100	100	100	100	100	99,3	79,5	13,3
	0,75g mỗi 8giờ (EI)	99,7	98,7	95	87,2	68,1	35,4	9	0,4	0	100	100	100	100	100	100	96,7	29,7	0
	0,5g mỗi 6giờ (EI)	100	100	99,7	97,8	90,6	61,8	19	0,6	0	100	100	100	100	100	100	93,9	14,2	0
	1g mỗi 8giờ (EI)	99,4	99	97,3	91,6	77,7	49,7	18,3	2,1	0	100	100	100	100	100	100	99,6	66,7	2,3
	0,75g mỗi 6giờ (EI)	100	99,9	99,8	99,1	77,6	81	44,1	7,3	0	100	100	100	100	100	100	100	67	2,6
	1g mỗi 6giờ (EI)	100	100	99,7	98,9	96,1	88	60,5	18,3	1	100	100	100	100	100	100	99,9	90,5	14,9
	4g mỗi 24giờ (CI)	100	100	100	100	100	100	100	81,8	9,4	100	100	100	100	100	100	100	81,8	9,4
60-90	0,75g mỗi 8giờ (SI)	86,9	75,8	58,8	38,7	16,4	4	0,3	0	0	100	100	100	99,9	97,8	89	51,5	4,3	0

mL/phút	0,5g mỗi 6giờ (SI)	95,7	90,8	80,6	61,4	33,7	10,6	1	0	0	100	100	100	100	99,6	93,4	50,9	2,3	0
	1g mỗi 8giờ (SI)	88,3	78,5	65	48,1	26,2	8,8	1,3	0,1	0	100	100	100	99,9	98,9	92,4	70,1	18	0,3
	0,75g mỗi 6giờ (SI)	98,8	95,8	88,4	76,2	51,2	24,5	4,6	0,2	0	100	100	100	100	99,9	99,4	84,8	27,1	0,3
	1g mỗi 6giờ (SI)	97,6	95,3	90,4	80,9	62	35,5	9,6	0,8	0	100	100	100	100	100	99,1	92,9	53,1	2,1
	0,75g mỗi 8giờ (EI)	96,8	91,9	82,6	65,9	39,4	14,1	1,3	0,1	0	100	100	100	100	100	99,9	86,3	9,1	0,1
	0,5g mỗi 6giờ (EI)	100	100	100	100	100	100	74,1	2,5	0	100	100	100	100	100	100	74,1	2,5	0
	1g mỗi 8giờ (EI)	98,6	95,8	89,4	74,3	52,5	24	5,4	0,1	0	100	100	100	100	100	100	98,4	36,2	0,2
	0,75g mỗi 6giờ (EI)	99,8	99,8	99	95,8	84,8	53,8	16,3	0,5	0	100	100	100	100	100	100	99,2	35,6	0,1
	1g mỗi 6giờ (EI)	100	100	99,4	98	91,4	70,8	34	5	0	100	100	100	100	100	100	100	77,4	3,2
	4g mỗi 24giờ (CI)	100	100	100	100	100	100	100	56,5	1,3	100	100	100	100	100	100	100	56,5	1,3
>90 mL/phút	0,75g mỗi 8giờ (SI)	82,6	73,3	58,7	40,1	21,4	7,3	0,7	0	0	100	100	99,9	99,4	96,6	85,1	52,1	8	0
	0,5g mỗi 6giờ (SI)	89	78,9	62	39	39	2,9	0,2	0	0	100	100	100	99,8	99,8	82,9	28,8	0,8	0
	1g mỗi 8giờ (SI)	74,9	61,2	45,5	24,5	9,9	2,7	0,3	0	0	100	100	99,9	99,3	96,6	85,4	48,3	5,4	0
	0,75g mỗi 6giờ (SI)	97,2	93,1	85,5	71,7	52,3	26,6	6,5	0,8	0	100	100	100	99,9	99,7	98	82,6	29,3	0,8
	1g mỗi 6giờ (SI)	94,5	89,2	79,9	64	37,2	16,7	3,7	0,4	0	100	100	100	100	99,5	97,1	83,8	29,7	0,8
	0,75g mỗi 8giờ (EI)	94,8	89,3	80,3	63,5	40,7	15,1	2,2	0,1	0	100	100	100	100	100	99,7	82,5	10,8	0,1
	0,5g mỗi 6giờ (EI)	99	97,4	91,2	74,6	47,1	15,8	0,9	0	0	100	100	100	100	100	99,8	54,9	0,5	0
	1g mỗi 8giờ (EI)	92,3	84,6	70,3	48,1	25,2	8	1,1	0	0	100	100	100	100	100	100	91,9	13,7	0
	0,75g mỗi 6giờ (EI)	99,9	98,9	97,4	93,1	80,2	55,8	21,4	2,7	0	100	100	100	100	100	100	98,4	39,2	0,8
	1g mỗi 6giờ (EI)	99,5	98,8	96,9	90	75,2	45,7	14,9	0,9	0	100	100	100	100	100	100	100	54,1	0,6
	4g mỗi 24giờ (CI)	100	100	100	100	100	100	96,9	32,7	0,3	100	100	100	100	100	100	96,9	32,7	0,3

CLCR_{CG}, thanh thải creatinine theo công thức Cockcroft and Gault; PK: dược lực học; PD: dược động học;

^a Đánh giá PTA cho mục tiêu PD/PD 100%^a>MIC với ceftazidime and imipenem,

^b Theo Clinical and Laboratory Standards Institute 2020 (CLSI): Ceftazidim S, MIC ≤ 8 mg/L; I, MIC = 16 mg/L; R, MIC ≥ 32 mg/L,

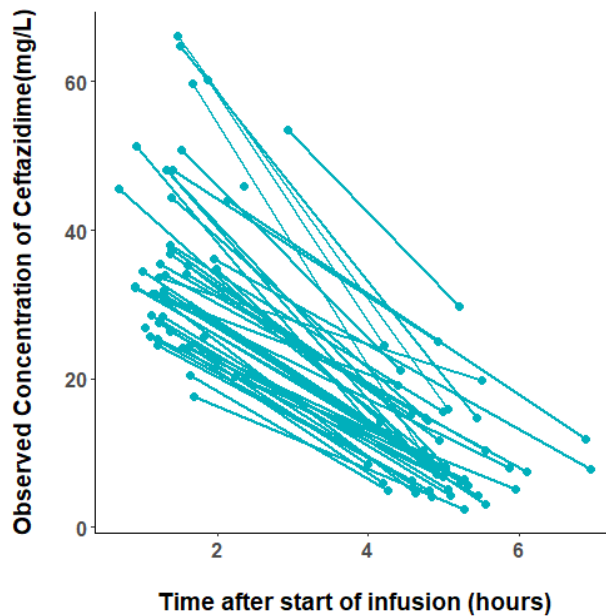
^c Theo Clinical and Laboratory Standards Institute 2020 (CLSI): Imipenem S, MIC ≤ 2 mg/L; I, MIC = 4 mg/L; R, MIC ≥ 8 mg/L,

Màu xanh: PTA ≥90%

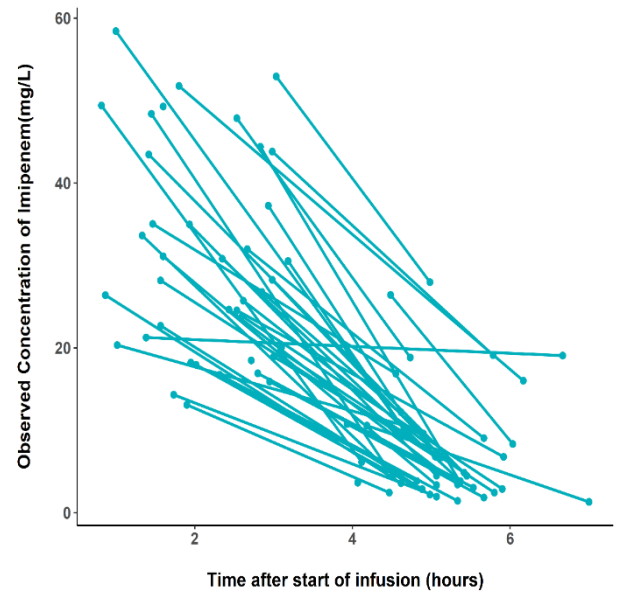
Phụ lục 8. Biểu đồ Spaghetti minh họa nồng độ ceftazidim và imipenem theo thời gian.

Mỗi đường kẻ là một biến thiên nồng độ thuốc (mg/L), dấu chấm đầu tiên được đo sau khi kết thúc truyền thuốc 30 phút, dấu chấm thứ 2 được đo trong vòng 1-2 giờ trước liều tiếp theo.

CEFTAZIDIME

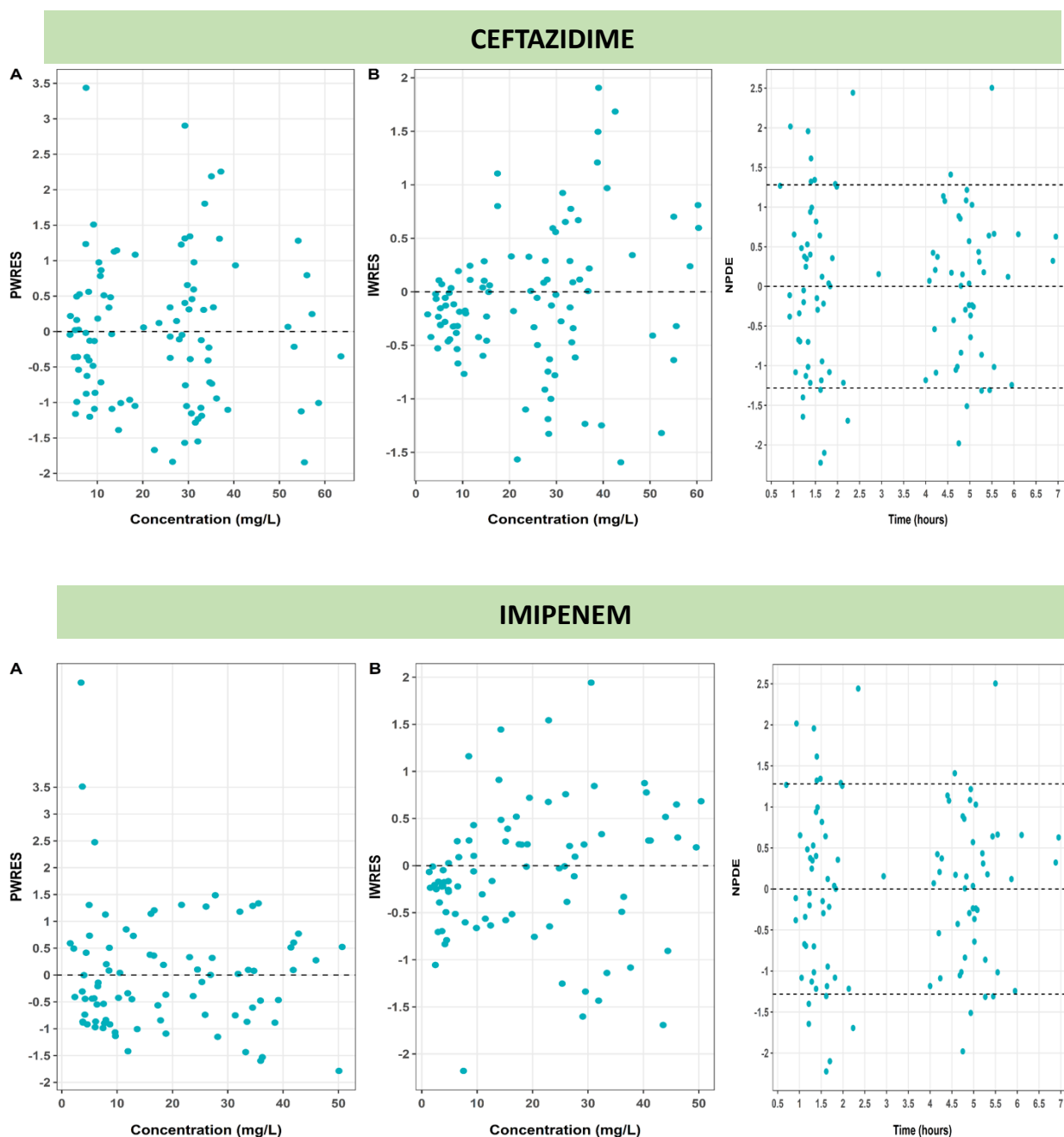


IMIPENEM



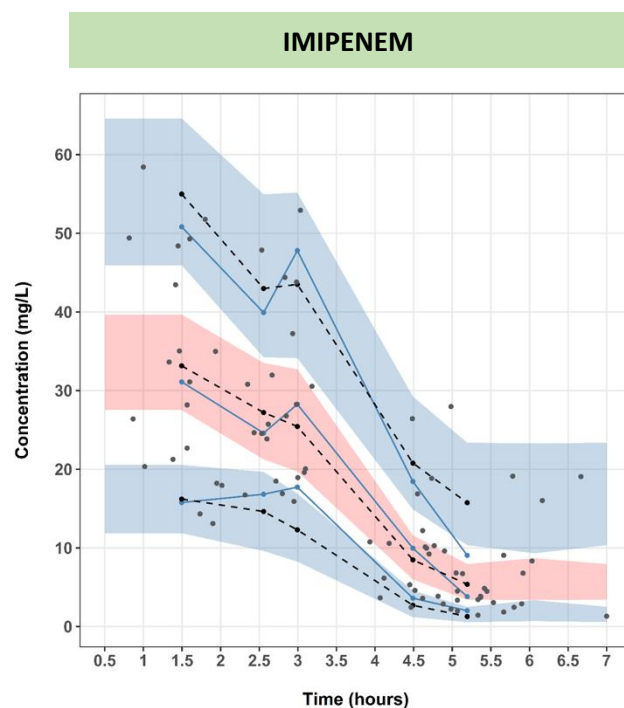
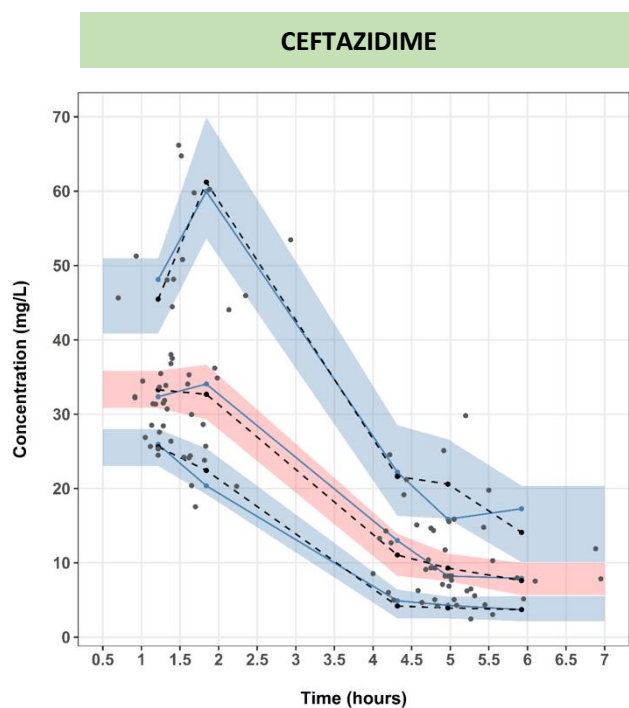
Phụ lục 9. Biểu đồ Goodness-of-fit mô hình cuối cùng với các biến cho ceftazidim (trên) và imipenem (dưới).

Thông số quần thể (PWRES) so với giá trị dự đoán quần thể (trái); thông số cá thể (IWRES) so với các giá trị dự đoán cá thể (phải).

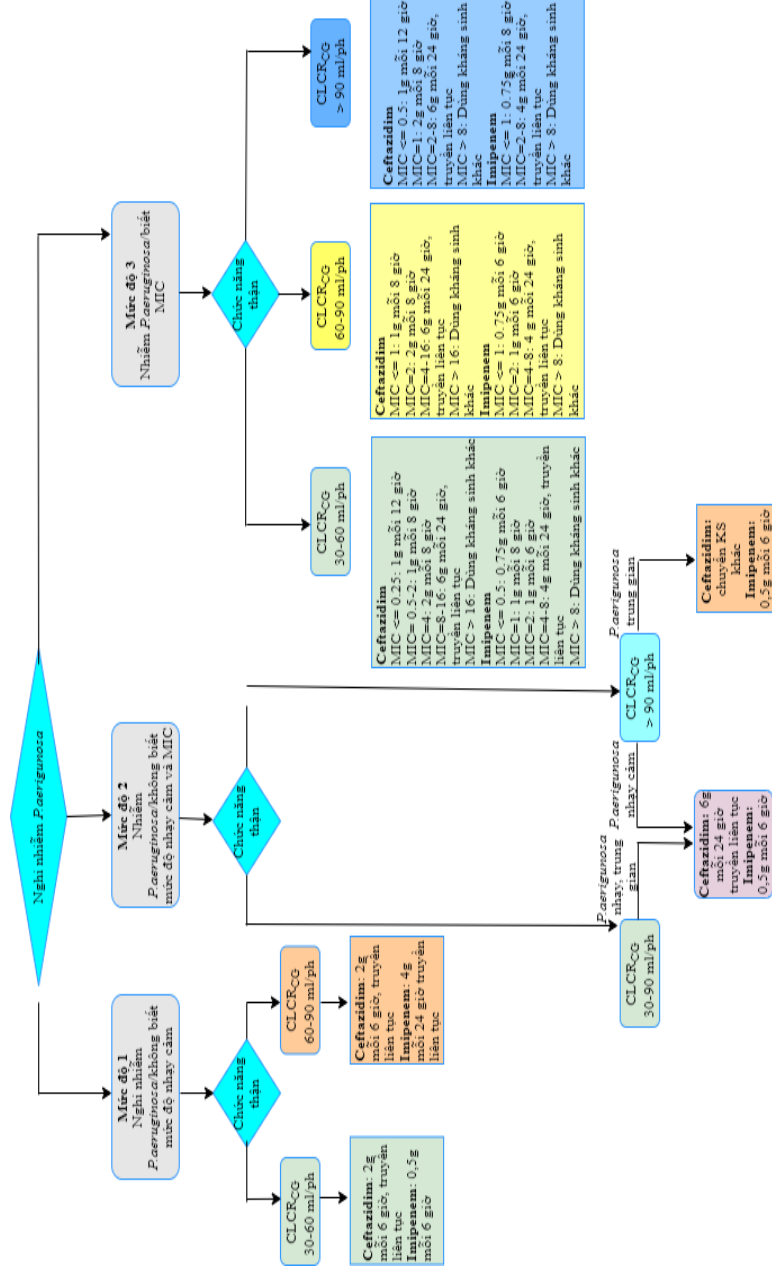


Phụ lục 10. Biểu đồ Visual Predictive Check (A-B) và Normalized Prediction Distribution Error (C-D) so với thời gian.

Các đường kẻ liền chỉ ra phần trăm thứ 10, 50 và 90 của dữ liệu ban đầu, Các vùng màu xám và đen có bóng đại diện cho khoảng dự đoán 90% từ các phân vị tương ứng như dự đoán của mô hình. Ngoại lai là các vùng và chấm đỏ.

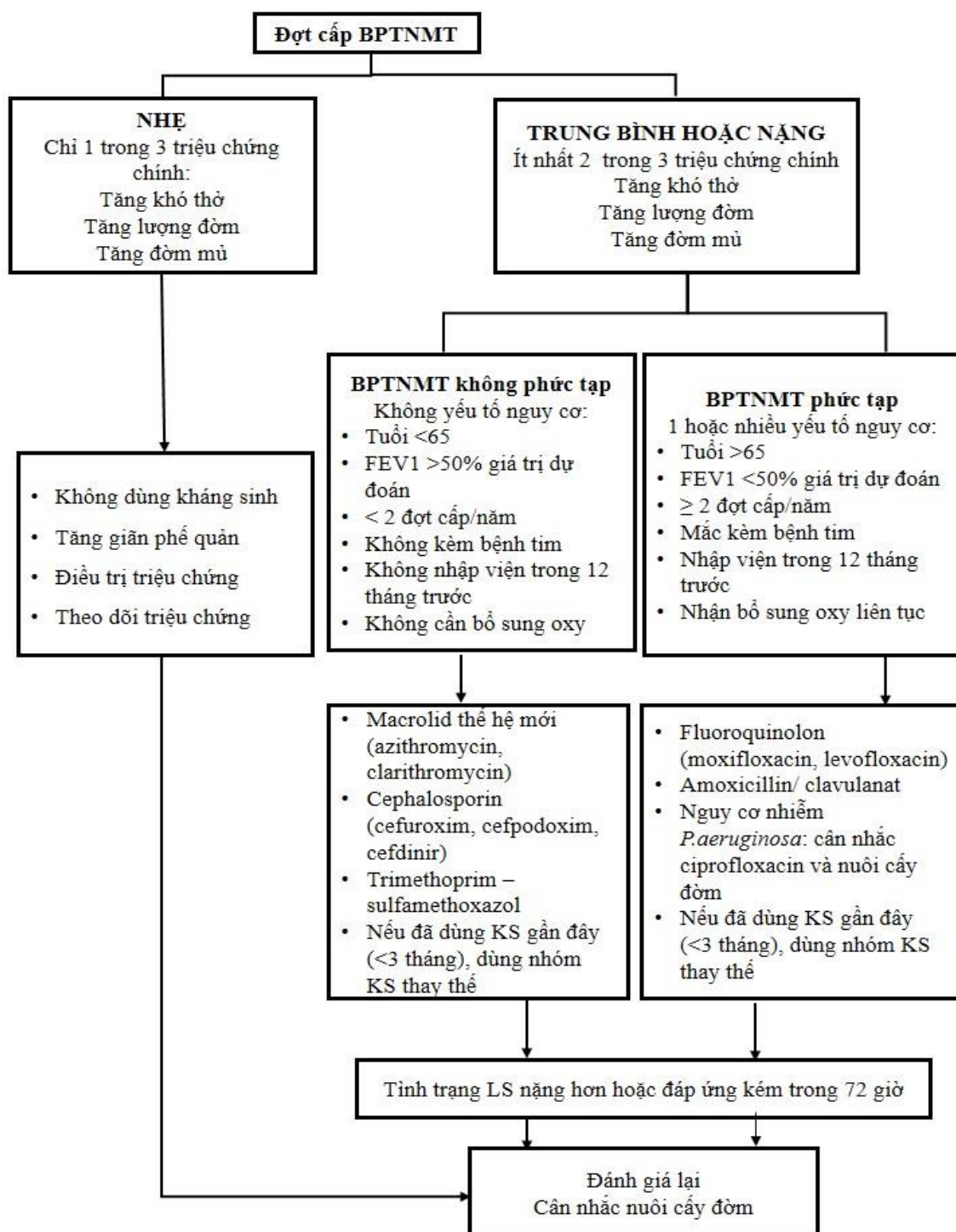


Phụ lục 11. Sơ đồ chế độ liều được đề xuất dựa trên kết quả mô phỏng PK/PD ceftazidim và imipenem trong đợt cấp BPTNMT với mục đích đạt được 100% fT> MIC.

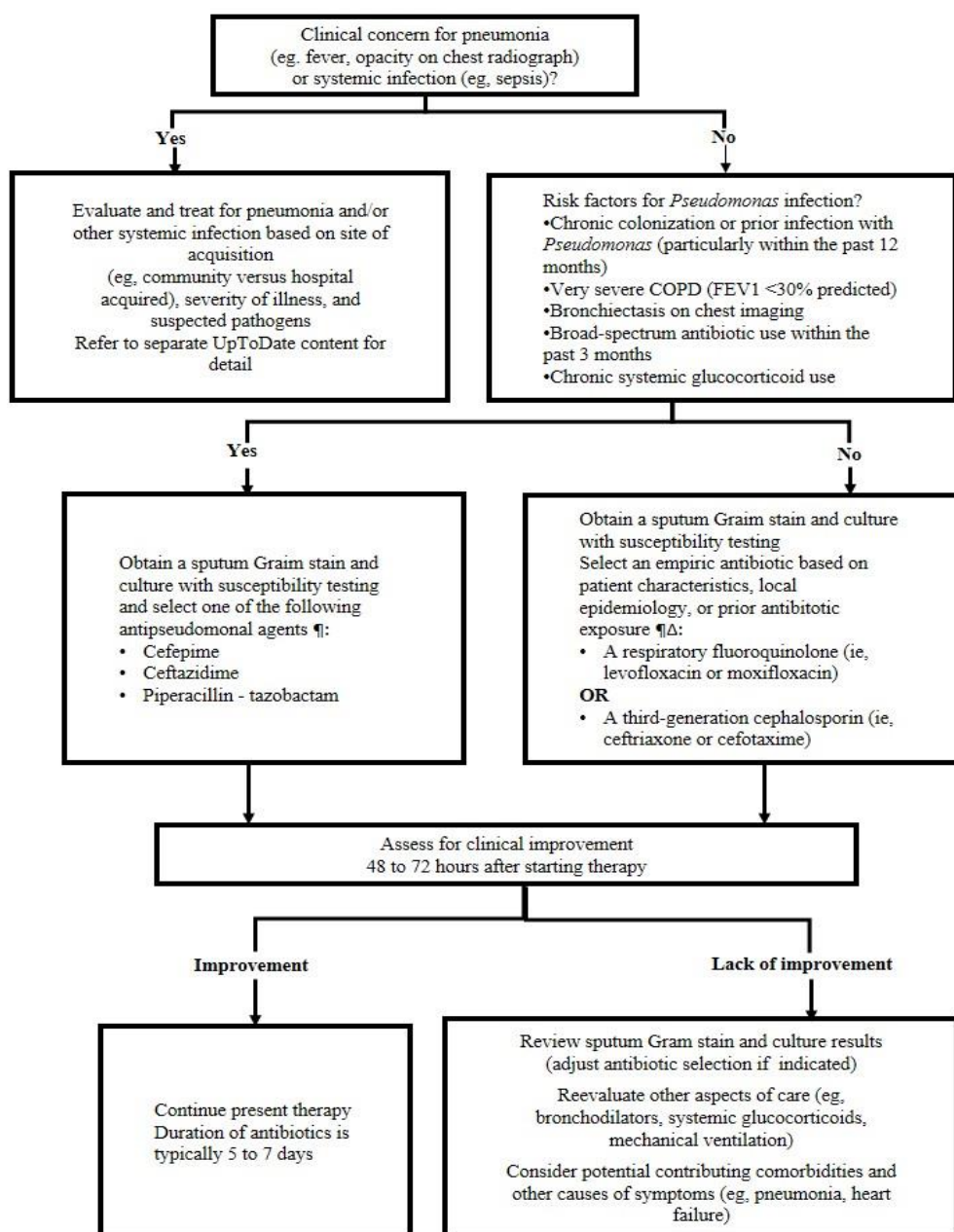


PA: *Pseudomonas aeruginosa*; (S): Nhảy cẫng; (I): Trung gian; IMI: imipenem; CFZ: ceftazidim; CLCRG: Thanh thải creatinin theo công thức Cockcroft và Gault; truyền kéo dài 3 giờ với khoảng cách giữa các liều là 6 giờ (q6 giờ), 8 giờ (q8 giờ), 12 giờ (q12 giờ); CI: truyền liên tục

Phụ lục 12. Sơ đồ phân tầng bệnh nhân để chỉ định kháng sinh của S.Sethi 2019 [120]



Phụ lục 13. Sơ đồ phân tầng bệnh nhân để chỉ định kháng sinh Uptodate (ngày truy cập 08/06/2020) [228]

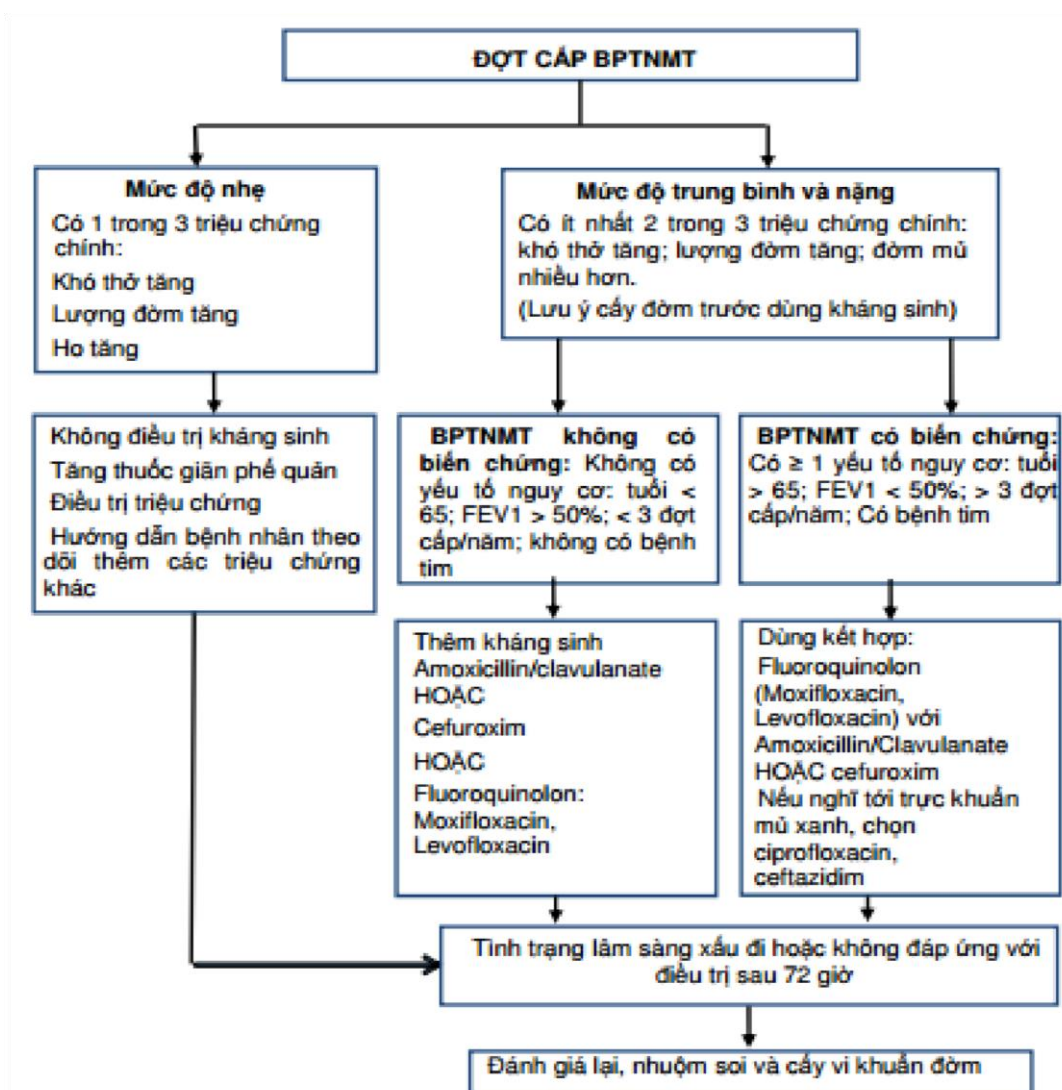


Chú thích:

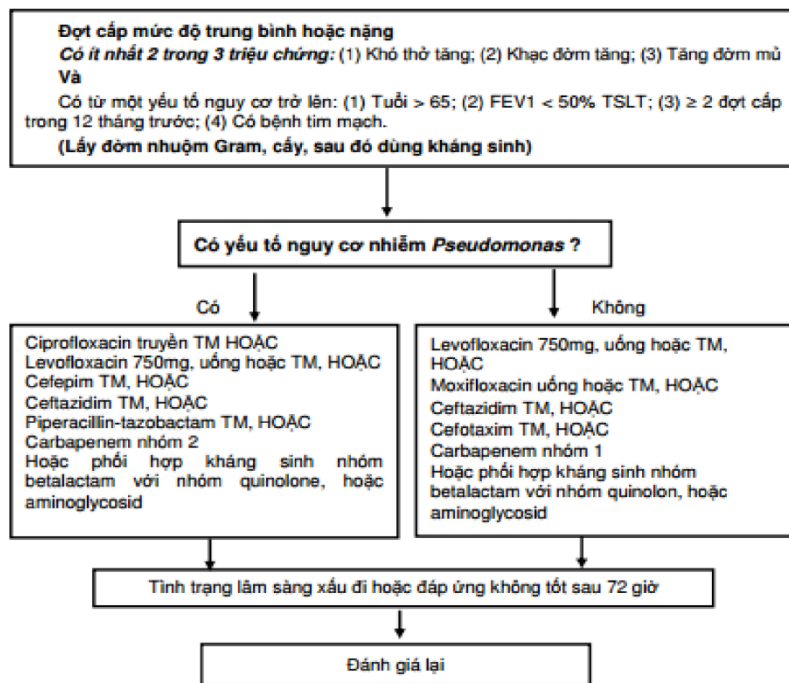
¶: Selection among antibiotic choices is based on local microbial sensitivity patterns, patient comorbidities, prior infecting organisms, potential adverse events and drug interactions, and also provider and patient preferences. Modifications to these regimens may be needed for patients with suspicion for specific pathogens and/or history of drug-resistant organisms (eg, drug-resistant *Pseudomonas*).

Δ: If recent antibiotic exposure (eg, within the past 3 months), select an antibiotic from a different class than the most recent agent used.

Phụ lục 14. Hướng dẫn dùng kháng sinh cho đợt cấp BPTNMT mức độ trung bình theo Bộ Y tế (Việt Nam) năm 2018 [24]



Phụ lục 15. Hướng dẫn dùng kháng sinh cho đợt cấp BPTNMT nhập viện theo Bộ Y tế (Việt Nam) năm 2018 [24]



Chú thích: Carbapenem nhóm 1 (etarpenem) dùng cho nhiễm khuẩn không do *Pseudomonas*. Nếu không loại trừ *Pseudomonas* thì nên dùng carbapenem nhóm 2 (imipenem, meropenem)

Phụ lục 16. Danh sách bệnh nhân nghiên cứu

Phụ lục 17: Phê duyệt của Hội đồng khoa học và Hội đồng Đạo đức

BỘ Y TẾ
BỆNH VIỆN BẠCH MAI
Số 29.19/QĐ - BM

CỘNG HÒA XÃ HỘI CHỦ NGHĨA VIỆT NAM
Độc lập - Tự do - Hạnh phúc

Hà Nội, ngày 26 tháng 12 năm 2017

QUYẾT ĐỊNH

Về việc: Phê duyệt đề tài KHCN cấp Cơ sở năm 2017

GIÁM ĐỐC BỆNH VIỆN BẠCH MAI

- Căn cứ Quyết định số 1027/QĐ-BYT ngày 26/03/2015 của Bộ trưởng Bộ Y tế về việc ban hành Điều lệ Tổ chức và Hoạt động của Bệnh viện Bạch Mai;
- Căn cứ vào kết quả cuộc họp xét duyệt Đề tài nghiên cứu khoa học cấp Cơ sở năm 2017 của Thường trực Hội đồng Khoa học và Hội đồng Đạo đức của Bệnh viện ngày 25/12/2017;
- Theo đề nghị của phòng Nghiên cứu khoa học và Công nghệ thông tin.

QUYẾT ĐỊNH

Điều 1: Phê duyệt và chấp thuận về các khía cạnh đạo đức của đề tài nghiên cứu khoa học cấp Cơ sở năm 2017, tên đề tài:

Xây dựng chế độ liều của một số kháng sinh nhóm β -lactam đạt mục tiêu được động học/được lực học trên bệnh nhân mắc đợt cấp bệnh phổi tắc nghẽn mãn tính tại Trung tâm Hô hấp Bệnh viện Bạch Mai.

- Mã đề tài: BM-2017-957-50
- Chủ nhiệm đề tài: Ths. Nguyễn Thu Minh
- Đơn vị thực hiện đề tài: Khoa Dược
- Thời gian thực hiện đề tài: 28/12/2017 - 31/12/2018
- Kinh phí thực hiện: 5000000 (vnd).

Điều 2: Phòng NCKH&CNTT và Lãnh đạo các đơn vị có đề tài được phê duyệt chịu trách nhiệm hỗ trợ, kiểm tra, giám sát chủ nhiệm đề tài thực hiện theo đề cương nghiên cứu đã được Thường trực Hội đồng Khoa học và Hội đồng Đạo đức Bệnh viện thông qua.

Điều 3: Chủ nhiệm đề tài có trách nhiệm triển khai và nghiệm thu đề tài đúng thời hạn đã được phê duyệt. Thực hiện các quy định của Nhà nước về khoa học công nghệ, chi tiêu tài chính.

Điều 4: Các Ông/Bà: Phụ trách phòng NCKH&CNTT, Trưởng phòng TCKT, Thư ký HĐKH, Lãnh đạo các Đơn vị có liên quan và các cá nhân có tên trong điều 1 chịu trách nhiệm thi hành quyết định này. Quyết định có hiệu lực từ ngày ký ban hành.

Nơi nhận:

- Như điều 1,4;
- Lưu Phòng NCKH&CNTT.

GIÁM ĐỐC BỆNH VIỆN
CHỦ TỊCH HỘI ĐỒNG KHOA HỌC
VÀ HỘI ĐỒNG ĐẠO ĐỨC
BỆNH VIỆN BẠCH MAI
PGS.TS. Nguyễn Quốc Anh

Phụ lục 18: Phương pháp nuôi cấy định danh vi khuẩn và phương pháp xác định mức độ nhạy cảm và nồng độ ức chế tối thiểu của kháng sinh với chủng vi khuẩn gây bệnh bằng phương pháp Etest

1. Quy trình nuôi cấy:

1.1. Xử lý bệnh phẩm:

Ngay khi nhận được bệnh phẩm, càng sớm càng tốt

- Chọn phần bệnh phẩm có dịch máu hoặc mủ để làm tiêu bản.
- Nhuộm Gram

Lưu ý: Xử lý các mẫu bệnh phẩm nên được làm ở trong tủ an toàn sinh học cấp 2 vì các giọt nhỏ bệnh phẩm có thể làm lây nhiễm cho người làm xét nghiệm.

1.1.1. Soi trực tiếp:

- Nhuộm Gram để đánh giá tế bào: soi vật kính 10X (20-40 vi trường)
- Nhuộm Gram để đánh giá vi khuẩn: soi vật kính 100X (20-40 vi trường). Quan sát và ghi lại hình thái, cách sắp xếp, tính chất bắt màu của vi khuẩn; loại vi khuẩn chiếm ưu thế.

1.1.2. Tiêu chuẩn đếm đạt yêu cầu cho nuôi cấy:

- <10 TBBM/ 1 vi trường hoặc >10 TBBM/ 1 vi trường và > 25 BCĐN/1vi trường

1.1.3. Cách ghi kết quả tiêu bản nhuộm soi:

1.1.4 Cấy bệnh phẩm:

- Sử dụng que cấy vô trùng cấy bệnh phẩm phân vùng thành 4 vùng lần lượt vào đĩa thạch Socola, thạch máu, Macconkey.
- Chọc thêm *S. aureus* ATCC 25922 vào đĩa thạch máu để làm thử nghiệm vệ tinh phát hiện *Haemophilus* ngay trên đĩa nuôi cấy (trong trường hợp không sử dụng đĩa socola)

1.2. Ủ ấm:

- Ủ ấm đĩa thạch máu và Socola ở 35-37°C trong khí trường 5-10% CO₂ tối thiểu trong 48h, tốt nhất là 72h.
- Ủ ấm đĩa Mac conkey ở 35-37°C trong khí trường thường, tối thiểu trong 48h, tốt nhất là 72h.

1.3. Đọc kết quả:

1.3.1. Đọc bệnh phẩm:

- o Kiểm tra đĩa nuôi cấy sau 24h.
- o Ủ đĩa nuôi cấy thêm 24-48 h nữa để có thể phát hiện được các trực khuẩn Gram âm khó nuôi cấy, mọc chậm như *Bordetella* spp. hoặc các chủng nấm như *Aspergillus* spp.

- o Khi đã thấy có khuẩn lạc mọc sau 24h, đĩa nuôi cấy vẫn nên kiểm tra lại sau 48h để có thể phát hiện thêm các khuẩn lạc mọc chậm.

1.3.2. Nhuộm Gram:

- o Tiêu bản nhuộm Gram từ bệnh phẩm nên được sử dụng để định hướng cho việc đọc kết quả nuôi cấy.

- o Vi khuẩn gây bệnh mọc trên đĩa nuôi cấy cũng phải có trên tiêu bản nhuộm Gram từ bệnh phẩm.

- o Nếu có một hoặc nhiều loại vi khuẩn mọc trên đĩa nuôi cấy mà không thấy có ở trên tiêu bản nhuộm Gram từ bệnh phẩm thì tiêu bản này cần được kiểm tra lại.

1.3.2. Định danh vi khuẩn

- Chỉ tiến hành định danh các vi sinh vật mọc trên đĩa nuôi cấy khi số lượng khuẩn lạc mọc của các vi sinh vật này được coi là có ý nghĩa*, đó là xác định các khuẩn lạc mọc:

- a. Số lượng lớn ở vùng thứ 2 trở đi hoặc

- (i) >103 ở bệnh phẩm PBS hoặc

- (ii) >104 ở bệnh phẩm BAL

- b. Bất kỳ số lượng như thế nào của một số căn nguyên gây bệnh ở bệnh nhân xơ nang phổi

- c. Mọc ít khuẩn lạc của vi khuẩn gây bệnh nhưng phù hợp với hình ảnh trên tiêu bản nhuộm Gram và có mặt của bạch cầu đa nhân trung tính trên tiêu bản Gram

- d. Khuẩn lạc chỉ có ở vùng thứ nhất nhưng có mặt rất ít hoặc không có mặt của các vi sinh vật thuộc vi hệ bình thường của đường hô hấp (90% thuần) và trên tiêu bản nhuộm Gram có mặt rất nhiều tế bào mũ.

- Nếu có thể định danh nhanh từ đĩa nuôi cấy, chuyển làm kháng sinh đồ ngay.

- Nếu chưa định danh nhanh được, cấy chuyển sang đĩa thạch thường/thạch máu và UTI và/hoặc Socola và môi trường thử nghiệm SVHH thích hợp cho bước định danh tiếp theo và làm kháng sinh đồ.

- Thực hiện định danh vi khuẩn.

2. Xác định MIC bằng phương pháp Etest

- Chuẩn bị thạch: Chọn thạch thích hợp cho từng loài vi khuẩn (Muller-Hinton, Muller-Hinton máu...), đảm bảo chất lượng và độ dày (4.0 +/- 0.5 mm).

- Chuẩn bị kháng sinh: Các hộp đựng kháng sinh phải được đặt ở nhiệt độ phòng ít nhất 30 phút nếu lưu giữ ở 4°C hoặc 60 phút nếu lưu giữ ở -20°C.

- Chuẩn bị canh khuẩn: Nhặt khuẩn lạc vi khuẩn hòa đều vào ống nước muối sinh lý vô trùng để có độ đục tương đương với độ đục McFarland 0.5.

- Dùng tấm bông vô trùng nhúng vào ống huyền dịch vi khuẩn đã pha, ép nhẹ và xoay tròn tấm bông trên thành bên của ống huyền dịch vi khuẩn để loại bớt phần huyền dịch vi khuẩn đã thấm vào đầu tấm bông. Ria que tấm bông bằng máy như phần kháng sinh đồ khoan giấy khuếch tán. Đóng nắp đĩa thạch và để đĩa thạch sau rìa cây vài phút ở nhiệt độ phòng cho mặt thạch se lại.

- Để mặt thạch se hoàn toàn trước khi đặt dải giấy.

- Đặt dải giấy lên mặt thạch sao cho mặt có ghi dải nồng độ hướng lên trên và phải đảm bảo toàn bộ bề mặt của dải giấy được tiếp xúc hoàn toàn với mặt thạch.

- Khi đã đặt xong dải giấy không được dịch chuyển băng Etest khỏi vị trí.

- Để các đĩa thạch vào điều kiện khí trường phù hợp cho loài vi khuẩn cần thử nghiệm tủ ẩm thường hoặc tủ ẩm CO₂ nếu chủng vi khuẩn là *H. influenzae*, *Streptococci*, *Neisseria*, hộp chứa pack tạo khí trường vi hiếu khí hoặc kỵ khí.

- Sau ủ ẩm 16 – 24 h và khi thấy rõ vi khuẩn mọc, đọc giá trị MIC ở điểm cắt của vùng ức chế hình elip với dải giấy. Không đọc kết quả khi bị lẫn hai hay nhiều chủng vi khuẩn, khi vi khuẩn mọc quá dày hoặc quá thưa.

- Làm tròn giá trị MIC ở điểm giữa hai bậc pha loãng lên giá trị cao hơn trước khi phiên giải kết quả.

- Phiên giải kết quả MIC ra giá trị S, I hoặc R theo tài liệu của CLSI M100 cập nhật hàng năm.

- Với các kháng sinh diệt khuẩn, phải đọc giá trị MIC tại điểm vi khuẩn bị ức chế hoàn toàn. Với các kháng sinh kìm khuẩn, phải đọc giá trị MIC tại điểm vi khuẩn bị ức chế 80%.

*Có ý nghĩa được định nghĩa là mọc với số lượng lớn ở vùng 2nd hoặc vùng lớn hơn trên đĩa nuôi cấy hoặc >10³ đối với bệnh phẩm PSB hoặc >10⁴ in với bệnh phẩm BAL; mọc số lượng nhỏ trên đĩa nuôi cấy nhưng phù hợp với hình ảnh căn nguyên trên tiêu bản nhuộm Gram cùng với hình ảnh tế bào viêm; hoặc khuẩn lạc ở vùng 1st nhưng có rất ít hoặc không có vi hệ (thuần 90%) và trên tiêu bản có hình ảnh tế bào viêm.

3. Tài liệu tham khảo:

Clinical Microbiology Procedures Handbook. Lynne S Garcia. 4th edition. 2016. ASM Press, Washington, DC.