

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**

Chuyên ngành: Dược lý-dược lâm sàng

Mã số: 62720405

TÓM TẮT LUẬN ÁN TIẾN SĨ DƯỢC HỌC

Hà Nội, năm 2022

Công trình được hoàn thành tại:

Trường Đại học Dược Hà Nội

Người hướng dẫn khoa học:

1. PGS.TS. Nguyễn Hoàng Anh

2. GS.TS. Ngô Quý Châu

Phản biện 1: PGS.TS. Nguyễn Huy Lực

Phản biện 2: PGS.TS. Nguyễn Đình Tiến

Phản biện 3: PGS.TS. Phạm Thị Vân Anh

Luận án được bảo vệ trước Hội đồng đánh giá luận án cấp

Trường tại: Phòng Hội đồng, Đại học Dược Hà Nội

Vào hồi 14 giờ 00 ngày 29 tháng 8 năm 2022

Có thể tìm hiểu luận án tại:

Thư viện Quốc gia Việt Nam

Thư viện Trường ĐH Dược HN

A. GIỚI THIỆU LUẬN ÁN

1. Bối cảnh luận án

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 điều trị BPTNMT được sử dụng để điều trị trong các đợt cấp.

Nhiều nghiên cứu đã khẳng định hiệu quả dược sĩ lâm sàng trong tất cả các bước 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.

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%, cao nhất trong các bệnh lý về phổi. 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.”***

2. Mục tiêu của luận án

- 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.

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

- 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*.

3. Tính mới của luận án

Đây là luận án đầu tiên xây dựng được lưu đồ điều trị theo cách tiếp

cận bài bản bao gồm:

- Khảo sát thực trạng sử dụng kháng sinh trong đợt cấp BPTNMT tại trung tâm Hô hấp trong 1 năm để xác định các vấn đề trọng tâm của lưu đồ.

- Tổng quan hệ thống y văn (các hướng dẫn điều trị và nghiên cứu) với số nghiên cứu vượt trội hơn về số lượng nghiên cứu được lựa chọn so với các tổng quan hệ thống về kháng sinh trong đợt cấp BPTNMT được thực hiện trước đó.

- Xây dựng được dược động học quần thể của 02 kháng sinh ceftazidim và imipenem trên bệnh nhân mắc đợt cấp BPTNMT tại trung tâm Hô hấp, bệnh viện Bạch Mai. Mô phỏng chế độ liều của ceftazidim và imipenem trên quần thể bệnh nhân này.

- Xác định giá trị MIC của *P.aeruginosa*, căn nguyên nuôi cấy được nhiều nhất trong bệnh phẩm đờm của bệnh nhân mắc đợt cấp BPTNMT tại trung tâm Hô hấp, bệnh viện Bạch Mai.

4. Bộ cục của luận án

Luận án có 145 trang bao gồm: Đặt vấn đề (2 trang); Chương 1. Tổng quan (29 trang); Chương 2. Đối tượng và Phương pháp nghiên cứu (20 trang); Chương 3. Kết quả nghiên cứu (54 trang); Chương 4. Bàn luận (37 trang); Kết luận và Kiến nghị (3 trang). Luận án có 243 tài liệu tham khảo trong đó có 35 tài liệu tiếng Việt, 209 tài liệu tiếng Anh. Ngoài ra, luận án có 23 bảng, 19 hình và 18 phụ lục kèm theo.

B. NỘI DUNG CỦA LUẬN ÁN

Chương 1. TỔNG QUAN

1.1. Đợt cấp bệnh phổi tắc nghẽn mạn tính

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

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 mù”.

1.2. Kháng sinh cho đợt cấp BPTNMT

Nhiều nghiên cứu 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, thở máy sau ngày 2 so với không dùng kháng sinh hoặc dùng kháng sinh muộn.

Tuy nhiên, việc kê đơn kháng sinh để điều trị đợt cấp BPTNMT đã và đang tiếp tục là vấn đề còn nhiều tranh cãi. 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 như nhiễm virus, các yếu tố từ môi trường.

Việc sử dụng kháng sinh không phù hợp trong BPTNMT cũng là một trong những nguyên nhân khiến bệnh nhân phải nhập viện. 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.

1.3. 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. CPW là lưu đồ của từng bệnh viện được cụ thể hoá từ các hướng dẫn điều trị chung để có thể áp dụng tốt vào thực hành lâm sàng.

Áp dụng CPW 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 CPW, làm thay đổi thực hành của bác sĩ, làm giảm tỷ lệ tử vong do nhiễm khuẩn, đặc biệt là ở các CPW dựa trên được động học và dược lực học của kháng sinh.

Các quy trình xây dựng CPW thường có các bước sau đây: Bước 1: Lựa chọn chẩn đoán và cách thức thực hiện; Bước 2: Xác định nhóm xây dựng CPW; Bước 3: Tiến hành tìm kiếm trong các y văn; Bước 4: Tổng hợp tài liệu tìm kiếm được về các quá trình và hiệu quả điều trị hiện tại; Bước 5: Xây dựng CPW; Bước 6: Đạt được sự phê duyệt thông qua CPW và đào tạo người tham gia; Bước 7: Áp dụng thực hiện CPW; Bước 8: Đánh giá CPW; Bước 9: Thông báo kết quả đánh giá.

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

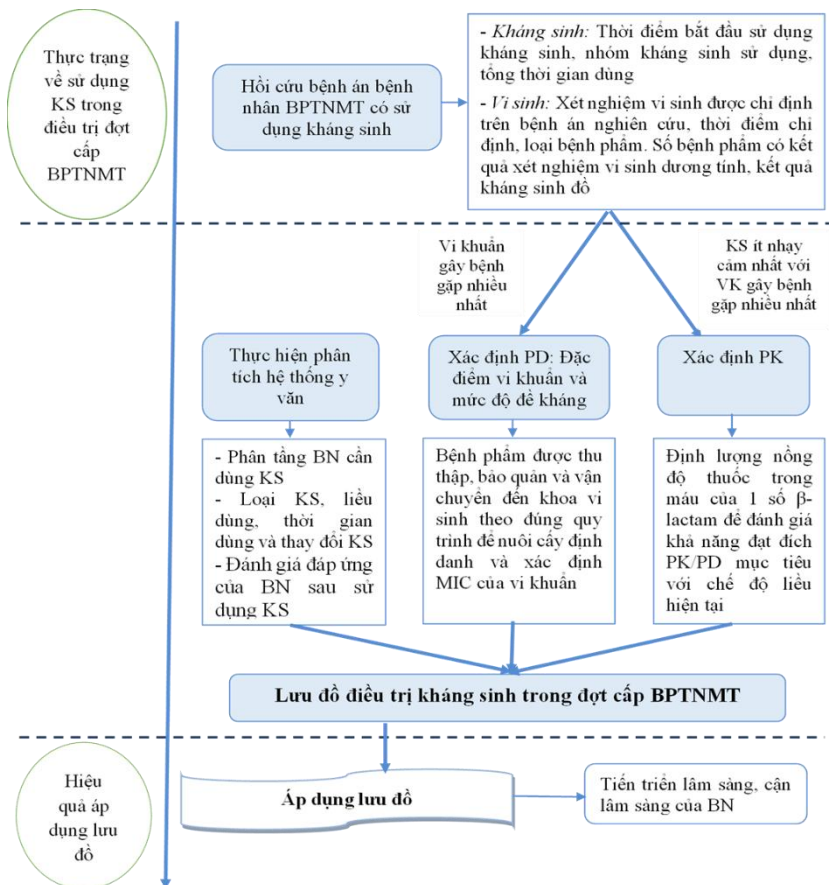
Về tỷ lệ nhập viện do đợt cấp BPTNMT: Tại Trung tâm Hồ hấp bệnh viện Bạch Mai, tỷ lệ bệnh nhân được chẩn đoán BPTNMT khi ra viện trong số 3.606 bệnh nhân nhập viện điều trị từ 1996 - 2000 chiếm 25,1%, đứng hàng đầu trong các bệnh lý về phổi.

Về căn nguyên vi khuẩn gây đợt cấp tại Trung tâm Hồ hấp bệnh viện Bạch Mai: 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%.

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 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 Hồ hấp bệnh viện Bạch Mai.

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 nghiên cứu

2.1. Mục tiêu 1: Khảo sát thực trạng sử dụng kháng sinh trong điều trị đợt cấp BPTNMT tại trung tâm Hồi sức Bệnh viện Bạch Mai

2.1.1. Đối tượng nghiên cứu

- Tất cả hồ sơ bệnh án của bệnh nhân (BN) điều trị nội trú tại Trung tâm Hồi sức, Bệnh viện Bạch Mai được chẩn đoán đợt cấp BPTNMT, có thời gian ra viện từ 01/12/2017 đến 30/11/2018 thỏa mãn:

- Tiêu chuẩn lựa chọn: BN được chẩn đoán mắc đợt cấp BPTNMT.
- Tiêu chuẩn loại trừ: BN <40 tuổi, không sử dụng kháng sinh hoặc có

thời gian sử dụng kháng sinh ≤ 2 ngày; Hồ sơ bệnh án không tiếp cận được trong quá trình thu thập thông tin.

2.1.2. Phương pháp nghiên cứu

2.1.2.1. Thiết kế nghiên cứu: Nghiên cứu hồi cứu mô tả.

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 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 Hồ hấp có mã thu được ở bước 1. Thông tin trong bệnh án được điền vào mẫu phiếu thu thập thông tin.

2.1.3. Nội dung và chỉ tiêu nghiên cứu

Đặc điểm bệnh nhân trong mẫu nghiên cứu; Đặc điểm vi sinh trong mẫu nghiên cứu; Đặc điểm sử dụng kháng sinh trên mẫu nghiên cứu; Kết quả điều trị.

2.2. Mục tiêu 2: Xây dựng lưu đồ điều trị kháng sinh trong đợt cấp BPTNMT.

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 trong cơ sở dữ liệu (CSDL) 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 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 trong cơ sở dữ liệu Pubmed (bao gồm toàn bộ dữ liệu từ tháng 11/2019 trở về trước).

- 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.
- + 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 YTNC liên quan đến chỉ định kháng sinh điều trị đợt cấp BPTNMT.
- + Lấy được bản đầy đủ (fulltext) bằng tiếng Anh
- Tiêu chuẩn loại trừ: Các nghiên cứu về sử dụng kháng sinh trước nhập viện hoặc 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 với các bài đã chọn.

2.2.1.2. Phương pháp nghiên cứu:

❖ Với các nghiên cứu

Sử dụng bộ câu hỏi PICO để xác định các từ khóa của câu lệnh: 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.

- Quy trình lựa chọn nghiên cứu: Được thực hiện bởi hai thành viên trong nhóm nghiên cứu. Mỗi thành viên sẽ làm việc độc lập để lựa chọn các nghiên cứu. 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: Dữ liệu được chiết xuất theo mẫu và được trao đổi và thống nhất giữa các thành viên trong nhóm nghiên cứu.

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 và liều dùng của kháng sinh; Thay đổi kháng sinh theo diễn biến bệnh; Tổng thời gian điều trị kháng sinh; Đánh giá đáp ứng của BN sau sử dụng kháng sinh.

❖ Với các nghiên cứu

- Đặc điểm BN cần chỉ định kháng sinh trong đợt cấp BPTNMT.
- Đặc điểm kháng sinh lựa chọn cho từng nhóm đối tượng BN.

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 Hồ hấp với 2 kháng sinh có độ nhạy cảm thấp nhất

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 Hồ Hấp Bệnh viện Bạch Mai từ 3/2018-12/2019.

- Tiêu chuẩn lựa chọn: Bệnh phẩm đờm của BN 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:

- ❖ Tiến cứu mô tả
- ❖ Phương pháp tiến hành:

- Lấy bệnh phẩm đờm của bệnh nhân đợt cấp BPTNMT ngay sau nhập viện 1 giờ và gửi đến khoa Vi sinh bệnh viện Bạch Mai để nuôi cấy định danh vi khuẩn bằng máy tự động.

- Xác định mức độ nhạy cảm và nồng độ ức chế tối thiểu (minimum inhibitor concentration – MIC) của kháng sinh với chủng vi khuẩn gây bệnh bằng phương pháp Etest.

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 phân loại mức độ nhạy cảm, trung gian và kháng theo tiêu chuẩn CLSI (*The Clinical and Laboratory Standards Institute*).

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 Hồ hấp bệnh viện Bạch Mai từ 08/08/2018 đến 31/03/2019.

- Tiêu chuẩn lựa chọn: Bệnh nhân được chỉ định ceftazidim hoặc imipenem để điều trị đợt cấp BPTNMT.
- Tiêu chuẩn loại trừ: BN không đồng ý tham gia nghiên cứu.

2.2.3.2. Phương pháp nghiên cứu:

-Tiến cứu mô tả

- Thu thập thông tin của bệnh nhân theo Phiếu thu thập thông tin.

- Lấy máu tĩnh mạch của bệnh nhân được chỉ định sử dụng kháng sinh ceftazidim hoặc imipenem tại các thời điểm:

+ Lần 1: T₁ (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).

+ Lần 2: T₂ (1 giờ trước 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 định lượng: Phương pháp sắc ký lỏng hiệu năng cao (HPLC) được xây dựng và chuẩn hóa bởi bộ môn Hóa phân tích và Độc chất, Đại học Dược Hà Nội.

2.2.3.3. Nội dung và chỉ tiêu nghiên cứu

- Đặc điểm chung của bệnh nhân trong mẫu nghiên cứu.

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

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

Căn cứ mô hình dược động học quần thể đã xây dựng, mô phỏng bằng phương pháp Monte Carlo với 1000 bệnh nhân, dùng các chế độ liều khác nhau và tính toán khả năng đạt 60% fT>MIC và 100% fT>MIC với ceftazidim và 40% fT>MIC và 100% fT>MIC với imipenem 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.

Sau khi đạt được các kết quả trên, chúng tôi đề xuất lưu đồ điều trị kháng sinh cho đợt cấp BPTNMT tại trung tâm Hô Hấp, Bệnh viện Bạch Mai. Dược sỹ tư vấn áp dụng lưu đồ nghiên cứu tại trung tâm Hô hấp.

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

BN đã được chẩn đoán xác định BPTNMT có triệu chứng đợt cấp theo

tiêu chuẩn Anthonisen 1987 từ 30/10/2020 đến 30/4/2021.

- Tiêu chuẩn lựa chọn: BN đợt cấp BPTNMT có nghi ngờ nhiễm *P.aeruginosa*, điều trị nội trú tại trung tâm Hồ 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 hoặc căn nguyên vi sinh khác (*Klebsella pneumoniae*, *Hemophilus influenzae*...).

2.3.2. Phương pháp nghiên cứu

2.3.2.1. Thiết kế nghiên cứu

Nghiên cứu thuần tập tiến cứu, chọn mẫu thuận tiện, theo dõi trực tiếp bệnh nhân có sự tham gia của dược sĩ lâm sàng.

2.3.2.2. Nội dung và chỉ tiêu nghiên cứu:

Dược sĩ tư vấn áp dụng lưu đồ sử dụng kháng sinh để điều trị BN mắc đợt cấp BPTNMT, và ghi nhận kết quả theo 2 nhóm: BN áp dụng lưu đồ và BN không được áp dụng lưu đồ đã tư vấn với nội dung nghiên cứu: Tiền sử: mắc bệnh và sử dụng thuốc; Đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng; Yếu tố nguy cơ mắc *P.aeruginosa*; Thời gian điều trị được tính từ ngày bệnh nhân nhập trung tâm Hồ 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 so với ngày đầu nhập viện và không cần dùng kháng sinh tiếp; thất bại về lâm sàng.

- *Tiêu chí phụ*: BN cải thiện lâm sàng sớm (sau ≤ 4 ngày nhập viện) hoặc muộn (sau ≥ 8 ngày nhập viện).

2.4. 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.

2.5. Đạo đức trong nghiên cứu

Nghiên cứu tuân thủ các quy định về đạo đức nghiên cứu khoa học, 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 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 Hồ Hấp, bệnh viện Bạch Mai

Trong thời gian từ ngày 01/12/2017 đến ngày 30/11/2018, chúng tôi đã thu thập được 814 bệnh án thoả mãn các tiêu chuẩn lựa chọn và tiêu chuẩn loại trừ để đưa vào nghiên cứu.

3.1.1. Đặc điểm bệnh nhân nghiên cứu

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%). Điểm Charlson của bệnh nhân trong nghiên cứu tương đối thấp, với trung vị là 1,0 điểm.

3.1.2. Đặc điểm vi sinh của mẫu nghiên cứu

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/vi nấm từ bệnh phẩm đường hô hấp là 20,1%.

Căn nguyên vi sinh phân lập được từ bệnh phẩm đường hô hấp và máu rất đa dạng: 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.

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.

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

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.

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%.

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%).

Bệnh nhân chủ yếu được thay đổi phác đồ kháng sinh theo tình trạng lâm sàng.

Trong 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.

3.1.4. Kết quả điều trị

Sau đợt điều trị, tỷ lệ bệnh nhân khỏi hoặc đỡ chiếm đa số với 92,4%. Bệnh nhân tử vong/TLTV chỉ chiếm tỷ lệ nhỏ, chiếm 7,6%.

3.2. Kết quả mục tiêu 2: Xây dựng lưu điều trị kháng sinh trong đợt cấp bệnh phổi tắc nghẽn mạn tính

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

Có 14 hướng dẫn điều trị (HDĐT) và 100 bài báo phù hợp với tiêu chuẩn lựa chọn và loại trừ trên để đưa vào tổng quan hệ thống.

3.2.1.1. Đối tượng bệnh nhân được chỉ định kháng sinh

Yếu tố được nhiều nghiên cứu quan tâm và ảnh hưởng đến việc chỉ định kháng sinh nhất là đặc điểm lâm sàng phân loại theo tiêu chuẩn của Anthonisen và tình trạng đờm mủ. Tương tự, hầu hết các HDĐT đều đồng 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.

Có 10 nghiên cứu chỉ sử dụng kháng sinh cho bệnh nhân nhóm I, 26 nghiên cứu 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. Có 2 nghiên cứu chỉ rõ không dùng kháng sinh trên bệnh nhân typ III. 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.

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

❖ **Chỉ định nuôi cấy đờm:**

Chỉ có 04/14 HDĐT khuyến cáo nuôi cấy đờm để tìm căn nguyên gây bệnh trong đợt cấp BPTNMT.

Có 53/100 nghiên cứu đề cập đến tỷ lệ vi sinh phân lập được trong 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, Thụỵ Sỷ 2018) khuyến cáo sử dụng procalcitonin huyết thanh

để xem xét sử dụng và ngừng kháng sinh trong đợt cấp BPTNMT, 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 và 02 HDĐT (ATS/ERS 2017, GesEPOC 2014) không nêu rõ nên sử dụng chỉ số sinh học nào.

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 \geq 0,25 μ g/L.

3.2.1.3. Các yếu tố nguy cơ phân loại bệnh nhân sử dụng kháng sinh

Những đặc điểm của bệnh nhân có nguy cơ gặp đợt cấp phức tạp được nhiều nghiên cứu đồng thuận bao gồm: tuổi cao (\geq 65 tuổi) (4 nghiên cứu), chức năng phổi giảm (FEV1 thấp) (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).

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.

3.2.1.4. 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 HDĐT (BYTVN 2018, NICE 2019, COPDX 2018) đưa ra khuyến cáo đánh giá đáp ứng của bệnh nhân với phác đồ khác 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.

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 tùy thuộc vào mức độ nặng của đợt cấp và đáp ứng của người bệnh. Các hướng dẫn còn lại đều khuyến cáo nên dùng kháng sinh dưới 5 ngày.

3.2.1.5. Lựa chọn kháng sinh điều trị đợt cấp BPTNMT

Các phác đồ kháng sinh sử dụng cho đợt cấp rất đa dạng như: β -lactam, fluoroquinolon, aminoglycosid, macrolid, tetracyclin, streptogramin.

Đối 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.

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.

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 Hồ 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* được xác định MIC với ceftazidim và imipenem bằng phương pháp Etest.

Tỷ lệ phân lập được *P.aeruginosa* từ bệnh phẩm đờm của bệnh nhân mắc đợt cấp BPTNMT nhạy cảm với ceftazidim chiếm > 80% trong khi tỷ lệ nhạy cảm với imipenem chỉ còn khoảng 50%. Tỷ lệ kháng của *P.aeruginosa* với ceftazidim và imipenem chỉ chiếm khoảng 20% nhưng chủ yếu là vi khuẩn có giá trị MIC cao gấp nhiều lần giới hạn MIC kháng.

Tỷ lệ trung gian của *P.aeruginosa* với imipenem chiếm gần 30%.

3.2.3. 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

3.2.3.1. Thông tin thu mẫu dược động học

Có 50 bệnh nhân dùng ceftazidim và 40 bệnh nhân dùng imipenem đạt tiêu chuẩn của nghiên cứu. Với ceftazidim, có 47 bệnh nhân được lấy mẫu dược động học 2 lần, 3 bệnh nhân chỉ được lấy mẫu dược động học 1 lần. Với imipenem, có 40 bệnh nhân được lấy mẫu dược động học 2 lần, 4 bệnh nhân chỉ được lấy mẫu dược động học 1 lần.

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).

Liều dùng ceftazidim trong mẫu nghiên cứu chủ yếu là 1g mỗi 8 giờ (chiếm 78%). Tất cả đều dùng dung môi natri clorid 0,9% hoàn nguyên 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 trong mẫu nghiên cứu chủ yếu là 1g mỗi 8 giờ (chiếm 55%). 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.

3.2.3.2. Xây dựng mô hình dược động học ceftazidim trên bệnh nhân mắc đợt cấp BPTNMT tại Trung tâm Hô hấp, Bệnh viện Bạch Mai

Độ thanh thải creatinin tính theo công thức Cockcroft-Gault (CL_{cr}CG) là yếu tố ảnh hưởng có ý nghĩa với sự thanh thải (CL) của cả ceftazidim và imipenem.

Vd và CL quần thể ước tính lần lượt là 23,7L và 8,74L / giờ đối với ceftazidim, và 15,5L và 7,96L / giờ đối với imipenem.

3.2.3.3. Mô phỏng Monte Carlo và các xác định các chế độ liều

Truyền liên tục 6g ceftazidim hoặc 4g imipenem 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 trung gian.

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

Từ các kết quả trên, nhóm nghiên cứu 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 3.1.

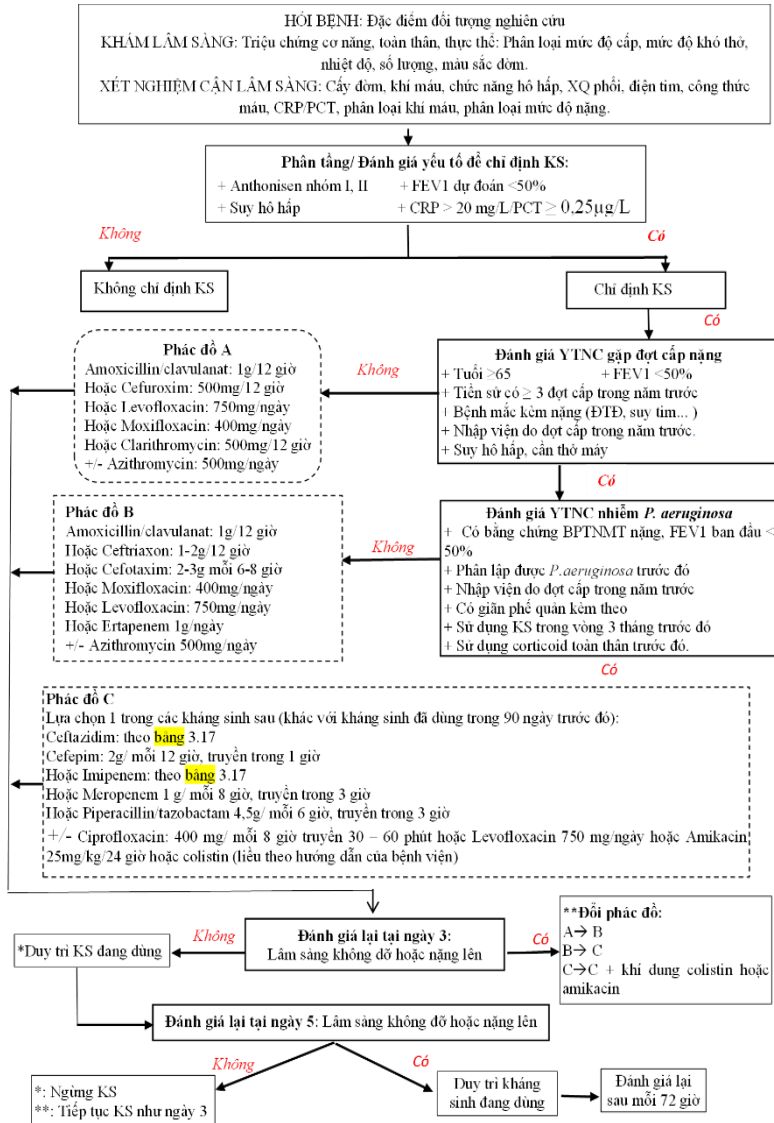
3.3. Kết quả mục tiêu 3: Đánh giá khả năng áp dụng lưu đồ điều trị kháng sinh trên bệnh nhân mắc đợt cấp bệnh phổi tắc nghẽn mạn tính có yếu tố nguy cơ nhiễm *P.aeruginosa*

Có 66 bệnh nhân có yếu tố nguy cơ nhiễm *P.aeruginosa*, được sĩ tư vấn thực hiện lưu đồ, trong số này có 43 bệnh nhân được chỉ định thuốc theo lưu đồ, 23 bệnh nhân không áp dụng theo lưu đồ.

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. 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%. Tỷ lệ bệnh nhân có CRP ≤ 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, $p > 0,05$.

Tỷ lệ phác đồ điều trị đơn độc ban đầu (95,6%) cao hơn nhóm áp dụng lưu đồ điều trị (60,5%), ngược lại nhóm áp dụng quy trình điều trị có tỷ lệ phác đồ điều trị phối hợp ban đầu (39,5%) cao hơn nhóm không theo quy trình điều trị (4,4%), sự khác biệt có ý nghĩa thống kê, $p < 0,05$.



Hình 3.1. Lưu đồ phân tầng BN chỉ định KS trong đợt cấp BPTNMT

Sau 5 ngày điều trị, các triệu chứng lâm sàng có những thay đổi đáng kể so với lúc vào viện, khác biệt không có ý nghĩa thống kê, $p > 0,05$

nhưng theo tiêu chí thất bại về lâm sàng, 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, sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê, $p > 0,05$.

Chương 4. BÀN LUẬN

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

Kết quả nuôi cấy vi khuẩn của các nghiên cứu tại châu Âu, châu Mỹ có sự khác biệt với nghiên cứu của chúng tôi 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.

Bệnh nhân BPTNMT có *P.aeruginosa* quần cư có diễn biến bệnh nặng hơn so với bệnh nhân BPTNMT không có *P.aeruginosa*. 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.

Tỷ lệ phác đồ kháng sinh hướng đến *P.aeruginosa* tăng lên đáng kể 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 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 Hồ 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* có mức độ nhạy cảm thấp nhất.

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.

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

4.2.1. Tổng quan hệ thống các tài liệu

4.2.1.1. Phân tầng bệnh nhân cần chỉ định kháng sinh trong đợt cấp BPTNMT

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. 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 2019 (bệnh nhân nhóm I, II có kèm theo đờm mủ). 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.

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.

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 từ nghiên cứu của Rodrigo-Troyano đánh giá xu hướng nhiễm *P.aeruginosa* kháng thuốc so với *P.aeruginosa* còn nhạy cảm. Có thể thấy, yếu tố dự đoán về khả năng nhiễm *P.aeruginosa* còn chưa đồng nhất giữa các nghiên cứu.

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

Căn nguyên vi sinh thường gặp trong đợt cấp BPTNMT trong các nghiên cứu rất đa dạng và không đồng nhất. Sự khác biệt này có thể được giải thích bởi đặc điểm dịch tễ của từng khu vực địa lý là khác nhau.

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 và là yếu tố được nhiều hướng dẫn cân nhắc khi quyết định lựa chọn kháng sinh cho bệnh nhân.

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 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. Do vậy, vẫn cần hướng dẫn chi tiết hơn việc lựa chọn kháng sinh và đánh giá bệnh nhân trong từng trường hợp cụ thể để đạt hiệu quả điều trị tối ưu và dễ áp dụng 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 Hồ hấp với 2 kháng sinh có độ nhạy cảm thấp nhất

Tỷ lệ đề kháng của *P.aeruginosa* với ceftazidim và imipenem trong nghiên cứu của chúng tôi cao hơn nghiên cứu của Miguel và của Yu S.

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. Hơn nữa, *P.aeruginosa* có khả năng đề kháng tự nhiên với một hoặc nhiều kháng sinh. 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 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

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. Vì vậy, 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.

Các thông số PK của ceftazidim và imipenem quan sát được ở bệnh nhân BPTNMT của chúng tôi 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.

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.

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*

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. Việc chưa có sự khác biệt có ý nghĩa có thể do cỡ mẫu nghiên cứu còn nhỏ, do đó, nên tiếp tục thực hiện các nghiên cứu khác, áp dụng và đánh giá hiệu quả áp dụng lưu đồ trên toàn bộ bệnh nhân mắc đợt cấp BPTNMT có sử dụng kháng sinh.

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%.

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 HDĐT 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 \geq 0,25 μ g/L.

+ Yếu tố nguy cơ nhiễm *P.aeruginosa* là: FEV1 thấp 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, hường 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.

- 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, 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.

- 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.

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

Bài báo trong nước

1. Nguyễn Thu Minh, Trần Nhân Thắng, Cẩn Tuyết Nga, Nguyễn Hoàng Anh, Ngô Quý Châu (2018), “Sử dụng kháng sinh trong đợt cấp bệnh phổi tắc nghẽn mạn tính”, *Tạp chí Y học lâm sàng*, số 101, 4-9.

2. Nguyễn Thu Minh, Cẩn Tuyết Nga, Dương Đức Hùng, Ngô Quý Châu, Nguyễn Thị Diệp Anh, Cao Thị Thu Huyền, Nguyễn Hoàng Anh (2019), “Kháng sinh trong điều trị đợt cấp bệnh phổi tắc nghẽn mạn tính: tổng quan hệ thống từ các hướng dẫn điều trị”, *Tạp chí Y dược lâm sàng* 108, Tập 14, số 9/2019, 73-81.

3. Nguyễn Thu Minh, Trần Thúy Hường, Nguyễn Mai Hoa, Cẩn Tuyết Nga, Phan Thu Phương, Nguyễn Hoàng Anh, Ngô Quý Châu (2019), “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”, *Tạp chí Dược học*, Số 522, 3-8.

4. Ngô Thu Huệ, 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 (2019), “Phân tích dược động học quần thể của imipenem trên bệnh nhân đợt cấp COPD tại trung tâm Hô hấp, bệnh viện Bạch mai”, *Tạp chí Dược học*, Số 524, 2-8

Bài báo quốc tế

5. 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 (2021), “Pharmacokinetics and Dose Optimization of Ceftazidime and Imipenem in Patients with Acute Exacerbations of Chronic Obstructive Pulmonary Disease” *Pharmaceutics*, 13(4):456, doi: 10.3390/pharmaceutics13040456.