BỘ Y TẾ

TRƯỜNG ĐẠI HỌC DƯỢC HÀ NỘI

BÙI TIẾN SƠN

PHÂN TÍCH TÌNH HÌNH SỬ DỤNG THUỐC KHÁNG NẤM TẠI TRUNG TÂM HÔ HẤP, BỆNH VIỆN BẠCH MAI

KHÓA LUẬN TỐT NGHIỆP DƯỢC SĨ

HÀ NỘI - 2020

Trung tâm DI&ADR Quốc gia - Tài liệu chia sẻ tại CANHGIACDUOC.ORG.VN và facebook CANHGIACDUOC

BỘ Y TẾ

TRƯỜNG ĐẠI HỌC DƯỢC HÀ NỘI

BÙI TIẾN SƠN

MÃ SINH VIÊN: 1501429

PHÂN TÍCH TÌNH HÌNH SỬ DỤNG THUỐC KHÁNG NẤM TẠI TRUNG TÂM HÔ HẤP, BỆNH VIỆN BẠCH MAI

KHÓA LUẬN TỐT NGHIỆP DƯỢC SĨ

Người hướng dẫn:

1. TS. Vũ Đình Hòa

2. ThS. Bùi Thị Ngọc Thực

Nơi thực hiện:

1. Trung tâm Hô hấp, Bệnh viện Bạch Mai

2. Trung tâm DI & ADR Quốc gia

HÀ NỘI - 2020

Trung tâm DI&ADR Quốc gia - Tài liệu chia sẻ tại CANHGIACDUOC.ORG.VN và facebook CANHGIACDUOC

LỜI CẢM ƠN

Đầu tiên, tôi xin tỏ lòng biết ơn sâu sắc tới **TS. Vũ Đình Hòa**, Phó Giám đốc Trung tâm DI & ADR Quốc gia, người thầy đã trực tiếp hướng dẫn, chỉ bảo tận tình và động viên tôi trong suốt quá trình thực hiện và hoàn thành khóa luận này.

Tôi xin được bày tỏ lòng biết ơn chân thành nhất tới **ThS. Bùi Thị Ngọc Thực**, Dược sĩ lâm sàng, Khoa Dược, **PGS. TS. Chu Thị Hạnh**, Phó Giám đốc Trung tâm Hô hấp, Bệnh viện Bạch Mai đã cho tôi những lời khuyên quý báu và giúp đỡ tôi tận tình trong quá trình tiến hành nghiên cứu tại Bệnh viện.

Tôi xin được gửi lời cảm ơn chân thành nhất tới **PGS. TS. Nguyễn Hoàng Anh,** Giám đốc Trung tâm DI & ADR Quốc gia, người thầy đã định hướng và cho tôi những lời khuyên quý báu trong suốt thời gian qua.

Xin được cảm ơn **ThS. Nguyễn Mai Hoa, DS. Nguyễn Hoàng Anh và ThS. Nguyễn Thị Tuyến**, Chuyên viên Trung tâm DI & ADR Quốc gia đã luôn giúp đỡ tôi từ những ngày đầu làm khoa học và hỗ trợ tôi rất nhiều trong việc hoàn thành khóa luận tốt nghiệp này.

Tôi cũng xin tỏ lòng biết ơn tới **GS. TS. Ngô Quý Châu**, Quyền Chủ tịch Hội đồng Quản lý và Điều hành Bệnh viện Bạch Mai, nguyên Giám đốc, **PGS. TS. Phan Thu Phương**, Giám đốc Trung tâm Hô hấp cùng toàn thể các bác sĩ, điều dưỡng tại Trung tâm đã tạo điều kiện để nghiên cứu được tiến hành thuận lợi.

Tôi xin chân thành cảm ơn **TS. Cẩn Tuyết Nga**, Trưởng Khoa Dược, **ThS. Nguyễn Thu Minh** và các anh chị Dược sĩ Đơn vị Thông tin thuốc – Dược lâm sàng, Khoa Dược đã giúp đỡ, tạo điều kiện cho tôi trong quá trình nghiên cứu tại Bệnh viện.

Xin cảm ơn Ban giám hiệu, các thầy cô trong trường Đại học Dược Hà Nội và toàn thể các bạn sinh viên làm khóa luận tốt nghiệp tại Trung tâm DI & ADR Quốc gia.

Cuối cùng, tôi xin gửi lời cảm ơn chân thành nhất đến gia đình và bạn bè của tôi, những người đã luôn ở bên động viên và giúp đỡ tôi trong mọi vấn đề của cuộc sống.

Tôi xin chân thành cảm ơn!

Hà Nội, ngày 20 tháng 6 năm 2020

SINH VIÊN

Bùi Tiến Sơn

Trung tâm DI&ADR Quốc gia - Tài liệu chia sẻ tại CANHGIACDUOC.ORG.VN và facebook CANHGIACDUOC

MỤC LỤC

DANH MỤC CÁC KÝ HIỆU, CÁC CHỮ VIẾT TẮT

DANH MỤC CÁC BẢNG

DANH MỤC CÁC HÌNH VẼ, ĐỒ THỊ

ĐẶT VẤN ĐỀ 1

CHƯƠNG 1: TỔNG QUAN 3

1.1. Tổng quan về nhiễm nấm phổi xâm lấn 3

1.1.1. Dịch tễ học nhiễm nấm phổi xâm lấn 3

1.1.2. Căn nguyên gây bệnh nhiễm nấm phổi xâm lấn 3

1.1.3. Yếu tố nguy cơ nhiễm nấm phổi xâm lấn 5

1.1.4. Chẩn đoán nhiễm nấm phổi xâm lấn 6

1.2. Điều trị nhiễm nấm phổi xâm lấn 7

1.2.1. Chiến lược điều trị nhiễm nấm phổi xâm lấn 7

1.2.2. Thuốc sử dụng trong điều trị nhiễm nấm phổi xâm lấn 8

1.2.3. Tình hình đề kháng với các thuốc kháng nấm 14

1.2.4. Hướng dẫn điều trị nhiễm nấm phổi xâm lấn 16

1.3. Chương trình quản lý thuốc kháng nấm 18

CHƯƠNG 2: ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU 21

2.1. Đối tượng nghiên cứu 21

2.1.1. Đối tượng nghiên cứu của mục tiêu 1 21

2.1.2. Đối tượng nghiên cứu của mục tiêu 2 21

2.2. Phương pháp nghiên cứu 21

2.2.1. Phương pháp nghiên cứu của mục tiêu 1 21

2.2.2. Phương pháp nghiên cứu của mục tiêu 2 22

2.3. Phương pháp xử lý số liệu 32

CHƯƠNG 3: KẾT QUẢ 34

3.1. Phân tích mức độ và xu hướng tiêu thụ thuốc kháng nấm tại Trung tâm Hô hấp, Bệnh viện Bạch Mai giai đoạn 2013 - 2019 34

3.1.1. Đặc điểm tiêu thụ thuốc kháng nấm tại Trung tâm hô hấp so với toàn viện 34

3.1.2. Xu hướng tiêu thụ thuốc kháng nấm của toàn viện và tại Trung tâm Hô Hấp 35

3.1.3. Xu hướng tiêu thụ từng thuốc kháng nấm tại Trung tâm Hô hấp 36

Trung tâm DI&ADR Quốc gia - Tài liệu chia sẻ tại CANHGIACDUOC.ORG.VN và facebook CANHGIACDUOC

3.2. Phân tích việc sử dụng thuốc kháng nấm trong điều trị nhiễm nấm phổi xâm lấn tại Trung tâm Hô hấp 38
3.2.1. Đặc điểm của bệnh nhân trong mẫu nghiên cứu 38
3.2.2. Đặc điểm của vi nấm 41
3.2.3. Đặc điểm về sử dụng thuốc kháng nấm và biến cố bất lợi ghi nhận được trong quá trình sử dụng thuốc kháng nấm 43
3.2.4. Phân tích sử dụng thuốc theo bộ tiêu chí 49
CHƯƠNG 4: BÀN LUẬN 52
4.1. Bàn luận về tiêu thụ thuốc kháng nấm tại Trung tâm Hô hấp 53
4.1.1. Bàn luận về đặc điểm tiêu thụ thuốc kháng nấm tại Trung tâm hô hấp so với toàn viện 53
4.1.2. Bàn luận về xu hướng tiêu thụ thuốc kháng nấm tại Trung tâm hô hấp so với toàn viện 54
4.1.3. Bàn luận về xu hướng tiêu thụ từng thuốc kháng nấm tại Trung tâm Hô hấp 54
4.2. Bàn luận về tình hình sử dụng thuốc kháng nấm trong điều trị nhiễm nấm phổi xâm lấn tại Trung tâm Hô hấp 56
4.2.1. Bàn luận về đặc điểm mẫu nghiên cứu 56
4.2.2. Bàn luận về đặc điểm vi nấm 57
4.2.3. Bàn luận về đặc điểm sử dụng thuốc kháng nấm và biến cố bất lợi ghi nhận được trong quá trình sử dụng thuốc kháng nấm 59
4.3. Ưu điểm và hạn chế của nghiên cứu 66
KẾT LUẬN VÀ KIẾN NGHỊ 68
TÀI LIỆU THAM KHẢO 1
PHỤ LỤC 10

Trung tâm DI&ADR Quốc gia - Tài liệu chia sẻ tại CANHGIACDUOC.ORG.VN và facebook CANHGIACDUOC

DANH MỤC CÁC KÝ HIỆU, CÁC CHỮ VIẾT TẮT

AFS	Quản lý thuốc kháng nấm (Antifungal stewardship)
AmB	Amphotericin B
COPD	Bệnh phổi tắc nghẽn mạn tính (Chronic obstructive pulmonary disease)
CT	Chụp cắt lớp vi tính (Computed Tomography)
DDD	Liều xác định trong ngày (Defined daily dose)
EMA	Cơ quan quản lý thuốc châu Âu (European Medicines Agency)
EORTC	Tổ chức Nghiên cứu và Điều trị ung thư Châu Âu (European Organisation for Research and Treatment of Cancer)
ESCMID	Hiệp hội Vi sinh lâm sàng và Bệnh nhiễm trùng Châu Âu (European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases)
GM	Kháng nguyên Galactomannan
HIV	Virus gây suy giảm miễn dịch ở người (Human immunodeficiency virus)
HMG – CoA reductase	5-hydroxy-3-methylglutaryl-coenzyme A reductase
IDSA	Hiệp hội các bệnh nhiễm trùng Hoa Kỳ (Infection Diseases Society of American)
IFI	Nhiễm nấm xâm lấn (Invasive fungal infections)
IPFI	Nhiễm nấm phổi xâm lấn (Invasive pulmonary fungal infections)
IV	Đường tĩnh mạch (Intravenous)
MIC	Nồng độ ức chế tối thiểu (Minimal Inhibitory Concentration)
MSG	Nhóm Nghiên cứu về nhiễm nấm, Viện các Bệnh dị ứng và Nhiễm trùng Quốc gia Hoa Kỳ (Mycoses Study Group, National Institute of Allergy and Infectious Diseases)
PDD	Liều kê đơn trong ngày (Prescribed daily dose)
PO	Đường uống (By mouth)
WHO	Tổ chức Y tế Thế giới (World Health Organisation)

Trung tâm DI&ADR Quốc gia - Tài liệu chia sẻ tại CANHGIACDUOC.ORG.VN và facebook CANHGIACDUOC

WHOCC	Trung tâm Hợp tác về Phương pháp Thống kê dược, Tổ chức Y tế Thế giới (WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology)

Trung tâm DI&ADR Quốc gia - Tài liệu chia sẻ tại CANHGIACDUOC.ORG.VN và facebook CANHGIACDUOC

DANH MỤC CÁC BẢNG

Bảng 1.1. Hướng dẫn điều trị kinh nghiệm và điều trị đích theo hướng nhiễm nấm *Aspergillus* của IDSA 2016 17
Bảng 2.1. Phân loại mức độ độc tính thận 25
Bảng 2.2. Chỉ định dùng thuốc kháng nấm 27
Bảng 2.3. Lựa chọn thuốc, liều dùng và đường dùng 31
Bảng 2.4. Hiệu chỉnh liều fluconazol ở bệnh nhân suy thận 32
Bảng 2.5. Hiệu chỉnh liều caspofungin ở bệnh nhân suy gan 32
Bảng 2.6. Giá trị DDD của thuốc kháng nấm sử dụng trong nghiên cứu 33
Bảng 3.1. Đặc điểm của bệnh nhân trong mẫu nghiên cứu 39
Bảng 3.2. Đặc điểm xét nghiệm mô bệnh học và tế bào học của bệnh nhân trong mẫu nghiên cứu 41
Bảng 3.3. Đặc điểm vi nấm nhuộm soi trực tiếp theo bệnh phẩm 42
Bảng 3.4. Đặc điểm vi nấm phân lập được theo loài và theo bệnh phẩm 42
Bảng 3.5. Đặc điểm về thuốc sử dụng và thời gian sử dụng 43
Bảng 3.6. Đặc điểm về thay đổi thuốc trong quá trình điều trị 45
Bảng 3.7. Đặc điểm về biến cố bất lợi trong quá trình sử dụng thuốc kháng nấm 46
Bảng 3.8. Phân loại biến cố bất lợi theo thuốc kháng nấm và loại biến cố 47
Bảng 3.9. Đặc điểm về độc tính trên thận trong quá trình sử dụng amphotericin B dạng quy ước 48
Bảng 3.10. Mức độ phù hợp của phác đồ so với bộ tiêu chí 50

Trung tâm DI&ADR Quốc gia - Tài liệu chia sẻ tại CANHGIACDUOC.ORG.VN và facebook CANHGIACDUOC

DANH MỤC CÁC HÌNH VẼ, ĐỒ THỊ

Hình 1.1. Các bước xây dựng chương trình quản lý thuốc kháng nấm.....19
Hình 3.1. Tiêu thụ thuốc kháng nấm toàn viện và các khoa lâm sàng giai đoạn 2013 – 2019 34
Hình 3.2. Xu hướng tiêu thụ thuốc kháng nấm toàn viện và Trung tâm Hô hấp 35
Hình 3.3. Mức độ tiêu thụ từng thuốc kháng nấm tại Trung tâm Hô hấp.....36
Hình 3.4. Xu hướng tiêu thụ từng thuốc kháng nấm tại Trung tâm Hô hấp 37
Hình 3.5. Xu hướng tiêu thụ voriconazol và caspofungin tại Trung tâm Hô hấp năm 2019 37
Hình 3.6. Sơ đồ lựa chọn mẫu nghiên cứu 38
Hình 3.7. Mức độ phù hợp của phác đồ với bộ tiêu chí 49

Trung tâm DI&ADR Quốc gia - Tài liệu chia sẻ tại CANHGIACDUOC.ORG.VN và facebook CANHGIACDUOC

ĐẶT VẤN ĐỀ

Nhiễm nấm xâm lấn đã xuất hiện trong nhiều thập kỷ qua và là một trong những nguyên nhân quan trọng gây bệnh cho con người [65]. Bệnh thường phổ biến trên bệnh nhân có yếu tố nguy cơ cao như bệnh lý huyết học ác tính, dị ghép tế bào gốc, leukemia cấp hoặc giảm bạch cầu trung tính kéo dài do hóa trị liệu [5], [25]. Nhiễm nấm xâm lấn có thể gặp ở rất nhiều cơ quan khác nhau như nhiễm nấm máu, phổi, ổ bụng, thần kinh, khớp; tuy nhiên, tại các đơn vị hô hấp, bệnh nấm chủ yếu là nấm phổi. Nhiễm nấm phổi xâm lấn là một biến chứng phổ biến ở bệnh nhân suy giảm miễn dịch [23]. Theo một nghiên cứu tại Đài Loan năm 2018, tỷ lệ bệnh nhân nhiễm nấm phổi xâm lấn là 5,9/100 bệnh nhân/năm trên bệnh nhân có bệnh lý huyết học ác tính và 13,7/100 bệnh nhân/năm trên bệnh nhân leukemia cấp dòng tủy [22]. Rất nhiều loại nấm có khả năng gây bệnh cho phổi, tuy nhiên tác nhân thường gặp nhất là *Aspergillus* [22], [46], [65]. Tỷ lệ mắc bệnh cũng như mức độ nghiêm trọng trên lâm sàng của nhiễm nấm phổi xâm lấn đã tăng đáng kể trong những năm gần đây do sự gia tăng của quần thể bệnh nhân có nguy cơ nhiễm nấm cao. Quần thể đó bao gồm các bệnh nhân suy giảm miễn dịch bao gồm bệnh lý ác tính, bệnh lý huyết học và HIV, cũng như những bệnh nhân được điều trị bằng thuốc ức chế miễn dịch trong các bệnh tự miễn hay để chống thải ghép [51].

Sự gia tăng tỷ lệ mắc bệnh cũng như mức độ nghiêm trọng của nhiễm nấm phổi xâm lấn đã dẫn đến xu hướng gia tăng sử dụng thuốc kháng nấm theo thời gian. Tuy nhiên sử dụng thuốc kháng nấm không hợp lý có thể dẫn đến nguy cơ gặp tác dụng không mong muốn do thuốc, tăng chi phí điều trị và gây ra tình trạng kháng thuốc [69]. Một nghiên cứu đánh giá sử dụng thuốc kháng nấm tại một bệnh viện ở Tây Ban Nha cho thấy sự không phù hợp về chỉ định thuốc kháng nấm ở 47,3% trường hợp, lựa chọn thuốc, liều và đường dùng không phù hợp ở 55,3% số trường hợp [68]. Do đó, các chương trình quản lý thuốc kháng nấm đã được phát triển nhằm mục tiêu thúc đẩy việc sử dụng thuốc chống nấm tối ưu, thông qua lựa chọn thuốc kháng nấm phù hợp với tình trạng bệnh nhân, căn nguyên gây bệnh, độc tính, chi phí và nguy cơ xuất hiện kháng thuốc [55].

Trung tâm Hô hấp, bệnh viện Bạch Mai là đơn vị chuyên khoa hô hấp thuộc bệnh viện đa khoa tuyến cuối hạng đặc biệt, bệnh nhân có mặt bệnh đa dạng, có nhiều yếu tố nguy cơ nhiễm nấm, do đó nguy cơ mắc bệnh và tử vong do nhiễm nấm phổi xâm lấn cao. Đồng thời do sự gia tăng sử dụng các liệu pháp ức chế miễn dịch và kháng sinh phổ

Trung tâm DI&ADR Quốc gia - Tài liệu chia sẻ tại CANHGIACDUOC.ORG.VN và facebook CANHGIACDUOC

rộng cũng làm gia tăng tỷ lệ nhiễm nấm phổi tại Trung tâm. Cùng với sự gia tăng của bệnh nấm, mức độ tiêu thụ thuốc kháng nấm tại Trung tâm cũng tăng theo, đặt ra một thách thức mới trong việc lựa chọn và sử dụng hợp lý thuốc kháng nấm trong điều trị nhiễm nấm phổi xâm lấn.

Trên cơ sở đó, chúng tôi thực hiện đề tài: "**Phân tích tình hình sử dụng thuốc kháng nấm tại Trung tâm Hô Hấp, Bệnh viện Bạch Mai**" với hai mục tiêu:

1. Phân tích mức độ và xu hướng tiêu thụ thuốc kháng nấm tại Trung tâm Hô hấp – Bệnh viện Bạch Mai

2. Phân tích việc sử dụng thuốc kháng nấm trong điều trị nhiễm nấm phổi xâm lấn tại Trung tâm Hô hấp – Bệnh viện Bạch Mai

Chúng tôi hy vọng đề tài sẽ giúp phân tích tình hình và xu hướng tiêu thụ thuốc kháng nấm, đồng thời, phản ánh thực tế việc sử dụng thuốc kháng nấm tại Trung tâm Hô hấp. Từ đó, đưa ra những đề xuất, góp phần nâng cao hiệu quả sử dụng thuốc kháng nấm tại Trung tâm Hô hấp cũng như trong Bệnh viện Bạch Mai.

Trung tâm DI&ADR Quốc gia - Tài liệu chia sẻ tại CANHGIACDUOC.ORG.VN và facebook CANHGIACDUOC

CHƯƠNG 1: TỔNG QUAN

1.1. Tổng quan về nhiễm nấm phổi xâm lấn

1.1.1. Dịch tễ học nhiễm nấm phổi xâm lấn

Nhiễm nấm xâm lấn (Invasive Fungal Infections – IFI) được xác định khi có sự hiện diện của nấm, có thể là nấm men, nấm sợi hay nấm lưỡng hình, tại các mô sâu của cơ thể, được khẳng định bằng các xét nghiệm sinh thiết hoặc chọc hút kim nhỏ [81]. Nấm phổi là bệnh lý do nấm gây nên ở đường hô hấp của người và động vật.

Nhiễm nấm phổi xâm lấn là bệnh có tỷ lệ mắc cao trong các bệnh nấm xâm lấn và đang ngày một gia tăng trên thế giới. Đặc biệt bệnh phổ biến ở những bệnh nhân có tình trạng suy giảm miễn dịch với tỷ lệ mắc bệnh và tỷ lệ tử vong cao [23], [50]. Trong một nghiên cứu tại Nhật Bản năm 2012, trong 38 (1,3%) bệnh nhân được chẩn đoán nhiễm nấm xâm lấn có 55,26% bệnh nhân nhiễm nấm phổi xâm lấn [47]. Theo một nghiên cứu khác năm 2018 trên 2083 bệnh nhân có bệnh lý huyết học ác tính tại Đài Loan, có 11,33% bệnh nhân nhiễm nấm phổi xâm lấn, trong đó tỷ lệ tử vong là 5,9%. Tỷ lệ nhiễm nấm phổi xâm lấn là 5,9 mỗi 100 bệnh nhân mỗi năm trên đối tượng bệnh nhân này [22].

Tại Việt Nam, dữ liệu về dịch tễ nhiễm nấm xâm lấn nói chung và nấm phổi xâm lấn nói riêng còn hạn chế. Khảo sát trên đối tượng bệnh nhân HIV/AIDS tại Bệnh viện Bệnh nhiệt đới Thành phố Hồ Chí Minh năm 2005 cho thấy tỷ lệ nhiễm nấm phổi xâm lấn là 28% [8]. Tại Bệnh viện Bạch Mai, theo một nghiên cứu được thực hiện năm 2017, tỷ lệ nấm trên tổng số căn nguyên gây bệnh phân lập được trong 4 năm từ 2013 – 2016 của toàn viện là 8,9%, tỷ lệ này tăng rõ rệt từ 7% vào năm 2013 lên đến 10,6% vào năm 2016 [4]. Nghiên cứu này cũng chỉ ra tỷ lệ nấm trên tổng số căn nguyên gây bệnh phân lập được từ dịch tiết hô hấp trong 4 năm là 4,1% [4]. Tại Trung tâm Hô hấp, Bệnh viện Bạch Mai, theo một nghiên cứu được thực hiện năm 2018 trên đối tượng bệnh nhân có chẩn đoán nhiễm nấm phổi xâm lấn, tỷ lệ tử vong sau 6 tháng là 25% và sau 12 tháng lên đến 31,25% [6].

1.1.2. Căn nguyên gây bệnh nhiễm nấm phổi xâm lấn

Có rất nhiều loại nấm có khả năng gây bệnh nhiễm nấm xâm lấn ở phổi, trong đó các tác nhân chính bao gồm *Aspergillus, Cryptococcus, Pneumocystis* và 1 số loài nấm đặc hữu [50]. Các nghiên cứu trên thế giới cho thấy tác nhân thường gặp nhất là *Aspergillus* spp.. Tổng kết về dịch tễ học nhiễm nấm tại Bắc Mỹ cho thấy, *Aspergillus*

Trung tâm DI&ADR Quốc gia - Tài liệu chia sẻ tại CANHGIACDUOC.ORG.VN và facebook CANHGIACDUOC

là tác nhân chính gây nhiễm nấm phổi xâm lấn ở khu vực này [65]. Tại Đài Loan, theo nghiên cứu của Chen và cộng sự năm 2018, khảo sát trên 2083 bệnh nhân có bệnh lý huyết học ác tính được chẩn đoán nhiễm nấm phổi xâm lấn, căn nguyên nấm *Aspergillus* chiếm tới 77,6%, còn lại là tỷ lệ nhỏ *Cryptococcus* và *Mucorales* (tương ứng là 7,8% và 3,4%) [22].

Theo nghiên cứu của Nguyễn Nhị Hà tại Bệnh viện Bạch Mai (2017), *Aspergillus* cũng là căn nguyên chính trong số các loài nấm gây nhiễm trùng xâm lấn phân lập được trên bệnh phẩm đường hô hấp, với tỷ lệ 98,2% [4].

Nhiễm nấm phổi xâm lấn do Aspergillus

Aspergillus là một trong những loài nấm gây bệnh phổ biến nhất, với khả năng xâm nhập cơ thể thông qua đường hô hấp và gây ra tình trạng nhiễm trùng ở phổi [50]. Nhiễm nấm *Aspergillus* phổi xâm lấn là bệnh lý nghiêm trọng, không chỉ ở những bệnh nhân suy giảm miễn dịch mà còn ở những bệnh nhân bệnh nặng và những người mắc bệnh phổi tắc nghẽn mạn tính (COPD). Trong hai thập kỷ qua, bệnh đang có xu hướng tăng lên do tình trạng sử dụng rộng rãi các liệu pháp ức chế miễn dịch và hóa trị liệu trong điều trị ung thư [46]. Đặc biệt, trong những năm gần đây, *Aspergillus* đã trở thành tác nhân gây nhiễm nấm xâm lấn nổi trội nhất trong khi tỷ lệ nhiễm nấm *Candida* có xu hướng giảm [47]. Theo dữ liệu công bố tại 40 quốc gia, tỷ lệ nhiễm *Aspergillus* xâm lấn hàng năm ước tính khoảng 81927 ca trong số 2000 triệu người, đứng hàng thứ 2 trong số các trường hợp nhiễm nấm xâm lấn nói chung [91]. Tỷ lệ tử vong do *Aspergillus* tương đối cao. Theo Meersseman và cộng sự (2004, n = 1.850), tỷ lệ nhiễm nấm xâm lấn do *Aspergillus* là 6,9%, trong đó 80% bệnh nhân tử vong [54]. Một nghiên cứu khác của Taccone và cộng sự (2016, n = 563) cho thấy, 47% nhiễm nấm *Aspergillus* xâm lấn, trong đó 94% nhiễm nấm phổi, tỷ lệ tử vong là 38% [77]. Có nhiều loài *Aspergillus* gây bệnh khác nhau, trong đó phần lớn các tác nhân thường gặp là *A. fumigatus*, *A. flavus*, *A. niger* và *A. terreus và A. nidulans* [75]. Mặc dù *A. fumigatus* là phổ biến nhất, tuy nhiên ngày càng có nhiều báo cáo về nhiễm nấm phổi ở bệnh nhân ung thư do các tác nhân khác gây nên [46].

Tại Trung tâm Hô hấp, Bệnh viện Bạch Mai, *Aspergillus* cũng là căn nguyên gây nhiễm nấm xâm lấn thường gặp nhất, chiếm 72%, xác định được thông qua xét nghiệm mô bệnh học, tế bào học hay phân lập được thông qua bệnh phẩm đờm, dịch phế quản

Trung tâm DI&ADR Quốc gia - Tài liệu chia sẻ tại CANHGIACDUOC.ORG.VN và facebook CANHGIACDUOC

và dịch màng phổi. Về định danh loài, tại Trung tâm chỉ phân lập được 2 loài là *A. fumigatus* và *A. flavus*, trong đó căn nguyên chính là *A. fumigatus* [6].

Nhiễm nấm phổi xâm lấn do một số loài nấm khác

Các loài nấm gây bệnh nấm phổi xâm lấn khác như *Cryptococcus*, *Mucorales* hay các loài khác chủ yếu xảy ra trên những bệnh nhân có suy giảm miễn dịch [51], [65]. Nhìn chung, đây là các tác nhân ít gặp hơn trong nhiễm nấm phổi xâm lấn, nhưng bệnh nấm do các tác nhân này có xu hướng gia tăng trong những năm gần đây với tỷ lệ tử vong tương đối cao [50], [65]. Đồng thời, bệnh nấm xâm lấn do các tác nhân này có thể dẫn đến những biến chứng nghiêm trọng, tiêu biểu là *Cryptococcus* với nguy cơ biến chứng viêm màng não [50]. Bệnh nấm xâm lấn do các loài nấm đặc hữu như *Hitoplasma*, *Blastomyces* hay *Coccidioides* có tỷ lệ tử vong cao ngay cả trên bệnh nhân không có suy giảm miễn dịch nhưng thường chỉ xuất hiện ở một số khu vực địa lý nhất định, ví dụ như *Paracoccidioides* được tìm thấy chủ yếu ở Châu Mỹ Latinh [50], [65].

1.1.3. Yếu tố nguy cơ nhiễm nấm phổi xâm lấn

Nhiễm nấm phổi xâm lấn đặc biệt phổ biến và có tỷ lệ tử vong cao trên đối tượng bệnh nhân có nguy cơ cao. Vì vậy, việc nhận diện đối tượng bệnh nhân có nguy cơ cao đóng vai trò quan trọng, giúp tăng hiệu quả điều trị và giảm tỷ lệ tử vong [71]. Đối tượng có nguy cơ cao đối với *Aspergillus* phổi xâm lấn là những bệnh nhân suy giảm miễn dịch, như nhiễm HIV/AIDS, ghép tạng rắn, sử dụng liệu pháp ức chế miễn dịch hoặc corticosteroid, bệnh u hạt mạn tính hoặc các tình trạng suy giảm miễn dịch khác [70]. Trong đó, giảm bạch cầu trung tính kéo dài là yếu tố nguy cơ độc lập quan trọng nhất, chủ yếu liên quan đến leukemia cấp, hội chứng rối loạn sinh tủy giảm đáp ứng với hóa trị và bệnh nhân ghép tế bào gốc tạo máu. Nguy cơ nhiễm nấm phổi *Aspergillus* xâm lấn tăng dần theo thời gian kéo dài giảm bạch cầu trung tính, và lên đến 70% sau 34 ngày giảm bạch cầu trung tính [70]. Các yếu tố nguy cơ khác được báo cáo bao gồm: tuổi cao, bệnh lý huyết học ác tính, cấy ghép tế bào gốc dị ghép, có bệnh ghép chống chủ GVHD, sử dụng kháng sinh phổ rộng dài ngày, điều trị infliximab hoặc chất ức chế TNF khác, bệnh nhân có bệnh phổi tắc nghẽn mạn tính, bệnh xơ gan, suy thận cấp, bỏng nặng, suy dinh dưỡng và sau phẫu thuật,...[11], [46], [65]. Phần lớn các bệnh nấm xâm lấn phổi với các tác nhân khác cũng chủ yếu xảy ra trên đối tượng bệnh nhân có suy giảm miễn dịch. Do đó chiến lược chính để kiểm soát các bệnh nhiễm trùng này là giảm thiểu tối đa các thuốc ức chế miễn dịch, sử dụng chất kích thích miễn dịch và nhanh chóng kiểm soát

Trung tâm DI&ADR Quốc gia - Tài liệu chia sẻ tại CANHGIACDUOC.ORG.VN và facebook CANHGIACDUOC

các bệnh lý nền, như nhiễm HIV, đái tháo đường, giảm bạch cầu do hóa trị [50], [51], [65].

1.1.4. Chẩn đoán nhiễm nấm phổi xâm lấn

Tiêu chuẩn chẩn đoán nhiễm nấm phổi xâm lấn đã được xây dựng và sửa đổi theo đồng thuận của Tổ chức Nghiên cứu và Điều trị ung thư Châu Âu (European Organisation for Research and Treatment of Cancer - EORTC) và Nhóm Nghiên cứu về nhiễm nấm, Viện các Bệnh dị ứng và Nhiễm trùng Quốc gia Hoa Kỳ (Mycoses Study Group, National Institute of Allergy and Infectious Diseases - MSG) năm 2008. Theo đó, bệnh nhân được chẩn đoán nấm phổi xâm lấn thuộc 1 trong 3 nhóm: chắc chắn (proven), nhiều khả năng (probable), có thể (possible) dựa vào việc xác định các yếu tố về cơ địa bệnh nhân, tình trạng lâm sàng và bằng chứng về nấm [26].

Chẩn đoán nhiễm nấm phổi Aspergillus xâm lấn

Aspergillus là tác nhân gây nhiễm nấm phổi xâm lấn thường gặp nhất tại các đơn vị hô hấp. Có 3 bộ tiêu chuẩn chẩn đoán nhiễm nấm phổi xâm lấn do *Aspergillus* thường được đề xuất sử dụng trong thực hành lâm sàng. Bộ tiêu chuẩn EORTC/MSG được xây dựng bởi đồng thuận của Tổ chức Nghiên cứu và Điều trị ung thư Châu Âu (European Organisation for Research and Treatment of Cancer - EORTC) và Nhóm Nghiên cứu về nhiễm nấm, Viện các Bệnh dị ứng và Nhiễm trùng Quốc gia Hoa Kỳ (Mycoses Study Group, National Institute of Allergy and Infectious Diseases - MSG), sửa đổi năm 2008 [26], được sử dụng chủ yếu trên đối tượng bệnh nhân có bệnh lý huyết học ác tính. Bulpa đã đề xuất một bộ tiêu chuẩn khác trong năm 2007 đặc biệt để sử dụng cho bệnh nhân có bệnh phổi tắc nghẽn mạn tính (COPD) tại các đơn vị hô hấp [19], [20], bộ tiêu chuẩn này đã được sửa đổi vào năm 2017 [39]. Theo cả hai bộ tiêu chí, bệnh nhân được chẩn đoán nhiễm *Aspergillus* phổi xâm lấn được phân loại theo 3 nhóm: chắc chắn (proven), nhiều khả năng (probable) và có thể (possible). Một bộ tiêu chí thứ ba được đưa ra bởi Vandewoude và cộng sự năm 2012, sử dụng trên bệnh nhân nặng điều trị tại Khoa Hồi sức tích cực, với tiêu chí đầu vào là bệnh nhân có kết quả dương tính với *Aspergillus* thông qua nuôi cấy bệnh phẩm đường hô hấp dưới [17], [83]. Bộ tiêu chuẩn này phân loại bệnh nhân là nhiễm *Aspergillus* phổi xâm lấn chắc chắn (proven) hoặc giả định (putative), trong đó mức độ giả định (putative) có thể được coi là nhiều khả năng (probable) trong hai bộ tiêu chí được đề cập ở trên. Chẩn đoán nhiễm nấm *Aspergillus* phổi xâm lấn thông qua việc xác định các yếu tố vật chủ (cơ địa bệnh nhân), bằng chứng

Trung tâm DI&ADR Quốc gia - Tài liệu chia sẻ tại CANHGIACDUOC.ORG.VN và facebook CANHGIACDUOC

về nấm, triệu chứng lâm sàng và các chẩn đoán hình ảnh cho thấy tình trạng nhiễm trùng tại phổi. Chi tiết về các bộ tiêu chuẩn chẩn đoán nhiễm nấm *Aspergillus* phổi xâm lấn được trình bày trong mục 2.2.2.5.

1.2. Điều trị nhiễm nấm phổi xâm lấn

1.2.1. Chiến lược điều trị nhiễm nấm phổi xâm lấn

Chiến lược điều trị nhiễm nấm phổi xâm lấn có thể được chia thành thành điều trị dự phòng, điều trị định hướng, điều trị kinh nghiệm và điều trị đích, theo chiến lược điều trị chung cho các bệnh nấm xâm lấn [29].

1.2.1.1. Điều trị dự phòng

Điều trị kháng nấm dự phòng được cân nhắc khi bệnh nhân có nguy cơ nhiễm nấm cao do tình trạng bệnh lý nền nghiêm trọng như ghép tủy xương, ghép tạng rắn hay thủng ống tiêu hóa [29]. Phương pháp này được chứng minh đem lại hiệu quả tốt trên bệnh nhân mắc các bệnh ung thư [88]. Đối với nhiễm *Aspergillus* phổi xâm lấn, điều trị dự phòng được khuyến cáo đặc biệt trên những bệnh nhân có bệnh ghép chống chủ (Graft Versus Host Disease - GVHD), phẫu thuật cấy ghép phổi hoặc phẫu thuật cấy ghép tạng rắn khác. Tuy nhiên việc cân nhắc dự phòng thuốc kháng nấm phải dựa trên việc đánh giá các đặc điểm về dịch tễ học và cơ địa bệnh nhân, theo hướng dẫn của Hiệp hội các bệnh nhiễm trùng Hoa Kỳ (Infection Diseases Society of American – IDSA) năm 2016 [62].

1.2.1.2. Điều trị kinh nghiệm

Khởi đầu điều trị sớm phù hợp ở bệnh nhân nghi ngờ nhiễm nấm xâm lấn được chứng minh làm giảm tỷ lệ tử vong cho bệnh nhân [71]. Trong đó, điều trị kinh nghiệm là điều trị được bắt đầu trên những bệnh nhân có yếu tố nguy cơ cao, có dấu hiệu và triệu chứng tương thích nhưng chưa có bằng chứng phù hợp về nấm [29]. Đối với bệnh nhân nghi ngờ nhiễm nấm phổi *Aspergillus* xâm lấn, điều trị kinh nghiệm được cân nhắc khi bệnh nhân có giảm bạch cầu trung tính kéo dài, sốt kéo dài hoặc sốt trở lại mặc dù đang điều trị kháng sinh phổ rộng [62].

1.2.1.3. Điều trị định hướng

Điều trị định hướng được coi là một chiến lược điều trị sớm dựa trên các đề xuất của Segal và cộng sự, Eggimann và Ostrosky-Zeichner và Playford et al [30], [66], [72]. Hiện nay chưa có định nghĩa nào được đồng thuận về chiến lược điều trị này, tuy nhiên mục tiêu chung của điều trị định hướng là hạn chế sử dụng thuốc kháng nấm trên bệnh

Trung tâm DI&ADR Quốc gia - Tài liệu chia sẻ tại CANHGIACDUOC.ORG.VN và facebook CANHGIACDUOC

nhân còn đang ở giai đoạn đầu của nhiễm nấm phổi xâm lấn, từ đó làm giảm độc tính, chi phí điều trị và nguy cơ xuất hiện các chủng kháng thuốc. Phương pháp này chủ yếu sử dụng trong chẩn đoán nhiễm nấm sợi, chủ yếu là nhiễm nấm *Aspergillus* xâm lấn [25]. Điều trị định hướng nhiễm nấm phổi *Aspergillus* xâm lấn được cân nhắc ở những bệnh nhân có nguy cơ nhiễm nấm cao và tìm thấy chỉ dấu sinh học của nấm trong huyết thanh hoặc dịch rửa phế quản phế nang (như galactomannan (GM) hoặc 1,3–β–D-glucan) [62]. Ngoài ra, điều trị định hướng còn được cân nhắc trong trường hợp nhiễm nấm xâm lấn mức độ có thể (possible) hoặc không chắc chắn (uncertain) được định nghĩa bởi EORTC/MSG 2008 trên bệnh nhân ung thư, cấy gép tế bào gốc hoặc suy giảm miễn dịch nghiêm trọng [59]. Phương pháp này được chứng minh có thể làm giảm chi phí thuốc điều trị mà không làm tăng tỷ lệ tử vong so với điều trị kinh nghiệm [62], tuy nhiên việc bắt đầu điều trị định hướng trên bệnh nhân còn đang gây nhiều tranh cãi, đặc biệt là sự không sẵn có của các xét nghiệm chỉ dấu sinh học tại các bệnh viện ở Việt Nam.

1.2.1.2. Điều trị đích

Điều trị đích được bắt đầu khi nhiễm nấm xâm lấn có bằng chứng về vi sinh vật, cho phép điều trị nhắm mục tiêu [29]. Tiêu chuẩn chẩn đoán nhiễm nấm phổi *Aspergillus* xâm lấn đã được đưa ra theo 3 bộ tiêu chuẩn thường được sử dụng trong thực hành lâm sàng: tiêu chuẩn EORTC/MSG 2008, tiêu chuẩn AspICU được xây dựng bởi Vandewoude và cộng sự năm 2012 và tiêu chuẩn Bulpa sửa đổi năm 2017 (xem mục 1.1.4). Chi tiết về các bộ tiêu chuẩn chẩn đoán nhiễm nấm *Aspergillus* phổi xâm lấn được trình bày trong mục 2.2.2.5.

1.2.2. Thuốc sử dụng trong điều trị nhiễm nấm phổi xâm lấn

1.2.2.1. Nhóm polyen

Các thuốc kháng nấm thuộc nhóm polyen bao gồm nystatin và amphotericin B, tuy nhiên chỉ có amphotericin B (AmB) được lựa chọn để điều trị nhiễm nấm xâm lấn [51], [67]. Dạng quy ước của amphotericin B là amphotericin B deoxycholat, là một lựa chọn cơ bản trong điều trị các bệnh nhiễm nấm nặng, đặc biệt là các bệnh đe dọa đến tính mạng, bao gồm bệnh nấm xâm lấn do *Aspergillus*, *Cryptococcus*, *Candida*, và nhiễm nấm xâm lấn nghiêm trọng do *Histoplasma*, *Blastomyces*, *Coccidioides*,…[51].

Cơ chế tác dụng chính của AmB là liên kết với ergosterol ở màng tế bào của các loài nấm nhạy cảm. Sự tương tác này dẫn đến sự thay đổi tính thấm của màng, gây ly giải các thành phần quan trọng của tế bào và dẫn đến kết quả cuối cùng là chết tế bào

Trung tâm DI&ADR Quốc gia - Tài liệu chia sẻ tại CANHGIACDUOC.ORG.VN và facebook CANHGIACDUOC

[14]. Ngoài ra, AmB còn gây độc tế bào nấm bằng cách peroxid hóa lipid và ức chế bơm proton của màng tế bào [67]. Tuy nhiên, do AmB cũng liên kết với các sterol khác (ví dụ như cholesterol) nên việc sử dụng bị hạn chế do nguy cơ gây các tác dụng không mong muốn trên bệnh nhân, đặc biệt là độc tính trên thận [14]. Về dược động học, do sự hạn chế về khả năng hòa tan cũng như sinh khả dụng đường uống, AmB luôn được sử dụng thông qua đường truyền tĩnh mạch [58]. AmB phân phối vào nhiều mô bao gồm gan, lá lách, phổi, thận, dịch não tủy và gắn kết với protein cao (90%). Nồng độ đỉnh của thuốc dao động trong khoảng 0,5 – 2 mg/l với liều 30 – 50 mg, thời gian bán thải từ 24 – 48 giờ. Con đường chuyển hóa của AmB vẫn chưa thực sự rõ ràng, chỉ 2,5 – 5% thuốc được thải trừ qua đường nước tiểu dưới dạng còn hoạt tính và một lượng nhỏ được thải trừ qua đường mật. Thải trừ hoàn toàn có thể trong vài tuần đến vài tháng sau khi điều trị và không loại bỏ được hoàn toàn thông qua lọc máu [67]. AmB là một trong những thuốc kháng nấm có phổ rộng nhất, thể hiện hoạt tính chống lại một loạt các loài nấm men, nấm sợi như *Cryptococcus* spp., *Candida* spp., *Aspergillus* spp., và một số loài nấm lưỡng hình bao gồm *Histoplasma capsulatum*, *Blastomyces dermatitidis*, *Coccidioides immitis*, *Coccidioides posadasii* và *Paracoccidioides* spp.. Đã phát hiện một số chủng đề kháng với AmB bao gồm *Candida lusitania*, *Trichosporon* spp., *Geotrichum* spp., *Scedosporium* spp., *Fusarium* spp. và *Aspergillus terrus* [67].

Mặc dù có hoạt tính diệt nấm mạnh, nhưng việc sử dụng AmB thường bị hạn chế bởi nguy cơ gây độc tính cao trên bệnh nhân. Các tác dụng không mong muốn thường gặp của AmB bao gồm độc tính trên thận, phản ứng tiêm truyền, bất thường điện giải và tổn thương gan [58]. Dạng quy ước của AmB là amphotericin B deoxycholat có nguy cơ độc tính thận cao và đặc biệt nghiêm trọng trên những bệnh nhân có nguy cơ cao như sử dụng đồng thời các thuốc có độc tính trên thận. Điều này dẫn đến sự ra đời của các dạng bào chế mới của amphotericin B [86]. Ngoài amphotericin B dạng deoxycholat, hai dạng lipid của amphotericin B đã được phát triển và đang được sử dụng hiện nay là amphotericin B dạng liposom và dạng phức hợp lipid. Các thuốc này có sự khác biệt về chế độ liều và độc tính so với dạng quy ước, nhưng nhìn chung đều có độc tính trên thận ít hơn rõ rệt so với amphotericin B dạng quy ước [14], [31], [51]. Các dạng lipid của amphotericin B không có hiệu quả điều trị cao hơn so với amphotericin B dạng quy ước, đồng thời chi phí điều trị cũng lớn hơn nhiều so với amphotericin B dạng quy ước [51], [79]. Do vậy, chỉ định rõ ràng nhất đối với các dạng lipid của amphotericin B là trên

Trung tâm DI&ADR Quốc gia - Tài liệu chia sẻ tại CANHGIACDUOC.ORG.VN và facebook CANHGIACDUOC

những bệnh nhân có nguy cơ cao suy thận hoặc bệnh nhân đang sử dụng các thuốc có độc tính trên thận [51].

Trong điều trị nhiễm nấm phổi *Aspergillus* xâm lấn, AmB được khuyến cáo điều trị thay thế cho bệnh nhân không dung nạp hoặc đề kháng với voriconazol. Thuốc cũng được khuyến cáo là lựa chọn ưu tiên trong điều trị kinh nghiệm hay điều trị định hướng trên những bệnh nhân có nguy cơ cao nhiễm nấm phổi *Aspergillus* xâm lấn [5], [62], [67]. Do có phổ kháng nấm rộng, AmB cũng được khuyến cáo trong điều trị nhiễm nấm phổi xâm lấn do các tác nhân khác như *Cryptococcus*, *Murcorales*, *Coccidioide*s,…[5], [67]. Tuy nhiên, AmB đã bị hạn chế sử dụng trong những năm gần đây do nguy cơ gặp độc tính nghiêm trọng của thuốc cũng như sự ra đời của nhiều thuốc kháng nấm có tính hiệu quả và an toàn cao hơn [67].

1.2.2.2. Nhóm azol

Các thuốc kháng nấm dẫn chất imidazol và triazol được sử dụng nhiều nhất hiện nay trên lâm sàng [14]. Tuy nhiên nhóm imidazol không được sử dụng trong điều trị nhiễm nấm phổi xâm lấn. Các thuốc thuộc nhóm triazol được dùng trong điều trị nhiễm nấm phổi xâm lấn bao gồm: fluconazol, itraconazol, voriconazol, posaconazol và isavuconazol.

Tương tự như các polyen, các thuốc triazol có hoạt tính kháng nấm thông qua nhắm mục tiêu vào ergosterol, thành phần sterol chính ở màng tế bào của nhiều loại nấm gây bệnh [49]. Cụ thể, thông qua việc ức chế enzym 14α-demethylase (lanosterol demethylase), một enzym phụ thuộc cytochrom P450 của nấm, các thuốc kháng nấm triazol làm giảm tổng hợp ergosterol màng tế bào, làm giảm tính lưu động của màng, dẫn đến tích tụ các methylsterol độc hại, làm ngừng phát triển và gây chết tế bào nấm [49], [51], [67]. Do ái lực với các enzym cytochrom P450 khác nhau giữa các thuốc, nên hiệu lực và phổ tác dụng của các thuốc trong nhóm cũng khác nhau. Đồng thời sự ức chế không chọn lọc trên enzym cytochrom của tế bào người giải thích các tác dụng không mong muốn và tương tác thuốc ghi nhận được trên thực tế lâm sàng của nhóm azol [67].

Đặc tính dược động học của các thuốc trong nhóm triazol tương đối khác biệt [42], [67]. Mặc dù tất cả các thuốc đều có dạng dùng đường uống, nhưng khả năng hấp thu của các thuốc rất khác nhau. Fluconazol có sinh khả dụng cao (hơn 90%), đồng thời hấp thu không bị ảnh hưởng bởi thức ăn, pH dạ dày hay phẫu thuật dạ dày – ruột. Trong khi, itraconazol có sinh khả dụng chỉ khoảng 55% và bị ảnh hưởng đáng kể bởi thức ăn

Trung tâm DI&ADR Quốc gia - Tài liệu chia sẻ tại CANHGIACDUOC.ORG.VN và facebook CANHGIACDUOC

và pH. Ngoài ra, với itraconazol, hấp thu thuốc còn bị ảnh hưởng bởi dạng bào chế. Itraconazol dạng viên nang được tối ưu hóa hấp thu khi có thức ăn và axit dạ dày, trong khi đó, dạng dung dịch được khuyến cáo sử dụng khi đói [67]. Voriconazol và isavuconazol có sinh khả dụng đường uống đều rất cao, tương ứng là 96% và 98% [42]. Posaconazol có 2 dạng bào chế dùng đường uống, dạng hỗn dịch uống và dạng viên giải phóng kéo dài, trong đó dạng hỗn dịch uống có sinh khả dụng thấp hơn đáng kể và thường được sử dụng cùng với thức ăn giàu chất béo để cải thiện khả năng hấp thu [42]. Cụ thể, sinh khả dụng posaconazol khi uống lúc đói dao động từ 8% - 47% và tăng hơn 400% khi sử dụng cùng thức ăn giàu chất béo [67]. Hấp thu của posaconazol và isavuconazol dạng viên giải phóng kéo dài đều không phụ thuộc vào bữa ăn, nên có thể uống lúc đói [42]. Trong các thuốc triazol, fluconazol là thuốc duy nhất thải trừ chủ yếu qua thận, với khoảng 60 - 80% thuốc có mặt trong nước tiểu dưới dạng còn hoạt tính, các thuốc còn lại trong nhóm đều thải trừ chủ yếu qua gan thông qua hệ enzym cytochrom P450, trong đó chuyển hóa của voriconazol bị ảnh hưởng đáng kể bởi yếu tố di truyền [67]. Do đó các thuốc kháng nấm azol thường gây ra những tương tác thuốc liên quan đến hệ enzym này [51]. Voriconazol có thời gian bán thải tương đối ngắn (khoảng 6 giờ). Thời gian bán thải của fluconazol, itraconazol đều khoảng 30 giờ. Thời gian bán thải của posaconazol phụ thuộc nhiều vào dạng bào chế, có giá trị dao động từ 27 – 35 giờ. Isavuconazol có thời gian bán thải khoảng 110 – 115 giờ, dài nhất trong các thuốc kháng nấm triazol [15].

Phổ tác dụng của các thuốc kháng nấm trong nhóm triazol rất khác nhau. Fluconazol có phổ hẹp nhất trong tất cả các thuốc và chỉ giới hạn ở *Candida* spp., *Cryptococcus neoformans* và nấm lưỡng hình [67]. Tuy nhiên, MIC của fluconazol trên nấm lưỡng hình tương đối cao, do đó fluconazol thường ít được sử dụng trên các tác nhân này [58]. Itraconazol có phổ hoạt động tương tự fluconazol nhưng có bổ sung thêm một số chủng *Aspergillus* bao gồm *A. fumigatus*, *A. flavus*, *A. nidulans* và *A. terreus*. Voriconazol, isavuconazol và posaconazol được coi là các thuốc kháng nấm triazol phổ rộng [42]. Phổ tác dụng của voriconazol bao gồm các loài như *Candida* spp. (bao gồm cả *C. krusei*), *Aspergillus* spp., *Scedoporium apiospermum*, *Fusarium* spp., *Cryptococcus* spp., và nấm lưỡng hình [67]. Đặc biệt, voriconazol có phổ tác dụng trên hầu hết các tác nhân *Aspergillus* spp., bao gồm cả *A. terreus* kháng amphotericin B [58]. Isavuconazol cũng có phổ tác dụng trên hầu hết các chủng *Candida* spp. và *Aspergillus*

Trung tâm DI&ADR Quốc gia - Tài liệu chia sẻ tại CANHGIACDUOC.ORG.VN và facebook CANHGIACDUOC

spp.. Ngoài ra, isavuconazol thể hiện hoạt tính mạnh trên *Cryptococcus* spp., cũng như các loại nấm lưỡng hình như *B. dermatitidis*, *Coccidioides immitis* và *H. capsulatum* [58]. Posaconazol là thuốc có phổ rộng nhất trong nhóm triazol. Ngoài phổ tác dụng tương tự như voriconazol, posaconazol còn có hoạt tính trên nấm *Zygomycetes* [67].

Nhìn chung, các thuốc triazol được dung nạp tương đối tốt. Các tác dụng không mong muốn phổ biến nhất của các thuốc nhóm triazol bao gồm phát ban, nhức đầu và rối loạn tiêu hóa [58]. Tỷ lệ tác dụng không mong muốn của voriconazol và itraconazol cao hơn so với các thuốc còn lại trong nhóm. Ngoài ra voriconazol còn gây ra rối loạn thị giác, các phản ứng trên da và rối loạn tâm thần. Đối với itraconazol, do nguy cơ cao ảnh hưởng đến tim mạch, thuốc bị chống chỉ định ở những bệnh nhân bị suy tim sung huyết hoặc có tiền sử suy tim sung huyết [67]. Các thuốc kháng nấm azol đều chống chỉ định trên phụ nữ có thai. Đối với trường hợp này, lựa chọn ưu tiên là amphotericin B và các dạng lipid của amphotericin B [51].

Do đặc tính về dược lực học và dược động học khác nhau giữa các thuốc nhóm triazol, vai trò của các thuốc này trong điều trị nhiễm nấm phổi xâm lấn cũng khác nhau.

Fluconazol không có phổ tác dụng trên *Aspergillus* spp, do đó không được khuyến cáo trong điều trị nhiễm nấm phổi *Aspergillus* xâm lấn. Trong điều trị nhiễm nấm phổi xâm lấn do *Candidas* spp. và *Cryptococcus* spp., fluconazol được khuyến cáo là liệu pháp thay thế khi bệnh nhân không dung nạp hoặc đề kháng với các thuốc khác [5], [51], [62], [80].

Itraconazol được khuyến cáo là liệu pháp thay thế trong điều trị nhiễm nấm *Aspergillus* phổi xâm lấn [5], [62], [67]. Tuy nhiên, theo các hướng dẫn điều trị hiện nay, việc sử dụng itraconazol không được khuyến cáo trong điều trị kinh nghiệm hoặc điều trị định hướng trên đối tượng bệnh nhân có nguy cơ cao nhiễm nấm phổi xâm lấn do tác nhân này [5], [62]. Itraconazol cũng được khuyến cáo là lựa chọn ưu tiên trong điều trị nhiễm nấm phổi xâm lấn do các tác nhân hiếm gặp như *Histoplasma*, *Coccidioides* hay *Blastomyces* [51].

Voriconazol được khuyến cáo là liệu pháp ưu tiên trong điều trị nhiễm nấm phổi *Aspergillus* xâm lấn. Ngoài ra, voriconazol cũng thường được sử dụng trong điều trị dự phòng nhiễm nấm *Aspergillus* xâm lấn trên bệnh nhân cấy ghép tế bào gốc dị ghép [51], [62], [80]. Đối với các trường hợp nhiễm nấm phổi xâm lấn do các tác nhân khác như

Trung tâm DI&ADR Quốc gia - Tài liệu chia sẻ tại CANHGIACDUOC.ORG.VN và facebook CANHGIACDUOC

Cryptococcus, *Blastomyces*, *Histoplasma*,…, voriconazol ít được khuyến cáo sử dụng [51].

Posaconazol chủ yếu được nghiên cứu trong dự phòng nhiễm nấm xâm lấn ở bệnh nhân có nguy cơ cao và được khuyến cáo là liệu pháp ưu tiên trong dự phòng nhiễm nấm phổi *Aspergillus* xâm lấn. Trong điều trị nhiễm nấm phổi xâm lấn, posaconazol được khuyến cáo là liệu pháp thay thế trong điều trị nhiễm nấm *Aspergillus* xâm lấn khi không dung nạp hoặc đề kháng với các thuốc khác [51], [62], [67].

Isavuconazol được khuyến cáo là liệu pháp thay thế trong điều trị nhiễm nấm *Aspergillus* phổi xâm lấn khi bệnh nhân không dung nạp hoặc đề kháng với voriconazol [5], [62]. Trong điều trị nhiễm nấm phổi xâm lấn với các tác nhân khác, dữ liệu về lựa chọn isavuconazol còn tương đối hạn chế.

1.2.2.3. Nhóm echinocandin

Nhóm echinocandin là một nhóm thuốc kháng nấm mới, bao gồm: caspofungin, micafungin và anidulafungin. Thuốc có hoạt tính kháng nấm thông qua việc ức chế tổng hợp 1,3-β-D-glucan, từ đó phá vỡ thành tế bào nấm [51].

Đặc tính dược động học và dược lực học của các thuốc thuộc nhóm echinocandin gần như tương tự nhau [58]. Do sự hấp thu kém qua đường uống nên tất cả các thuốc đều được sử dụng theo đường truyền tĩnh mạch. Các thuốc trong nhóm echinocandin đều có tỷ lệ liên kết protein huyết tương cao, 97% với caspofungin và > 99% với micafungin và anidulafungin [67]. Quá trình chuyển hóa của các thuốc trong nhóm tương đối khác biệt. Caspofungin được chuyển hóa qua gan thông qua quá trình N – acetyl hóa và thủy phân, trong khi micafungin được chuyển hóa qua gan thành ba chất chuyển hóa khác nhau (M1, M2 và M5) [15]. Ngược lại, anidulafungin không trải qua quá trình chuyển hóa ở gan mà thông qua sự phân hủy bởi pH và nhiệt độ [67]. Đặc biệt, cả caspofungin và anidulafungin đều không tác động đến hệ thống enzym CYP450, trong khi micafungin vừa là chất nền, vừa là chất ức chế của hệ thống enzym CYP3A [15], [67]. Tỷ lệ thải trừ qua thận và mật lần lượt là 41% và 35% đối với caspofungin, dưới 15% và 71% đối với micafungin và dưới 1% và 30% đối với anidulafungin [67].

Các thuốc nhóm echinocandin có phổ tác dụng trên hầu hết các loài *Candida* spp. và nhiều loài *Aspergillus* spp., trong đó bao gồm *A. fumigatus, A. flavus* và *A. terreus*. Tuy nhiên, các thuốc nhóm echinocandin không có hoạt tính trên *Cryptococcus neoformans*, *Trichosporon* spp., *Fusarium* spp. hoặc *Zygomycetes*. Ngoài ra, các thuốc

Trung tâm DI&ADR Quốc gia - Tài liệu chia sẻ tại CANHGIACDUOC.ORG.VN và facebook CANHGIACDUOC

này không được khuyến cáo sử dụng trong nhiễm trùng do các loại nấm lưỡng hình như *Blastomyces dermatiditis, Histoplasma capsulatum* và *Coccidioides immitis* [67].

Các thuốc nhóm echinocandin thường được dung nạp tốt và bệnh nhân gặp rất ít tác dụng không mong muốn. Các phản ứng bất lợi thường gặp nhất bao gồm rối loạn tiêu hóa, đau đầu, tăng men gan (aminotransferase) hoặc phản ứng truyền dịch ở mức độ nhẹ [58]. Về tương tác thuốc, caspofungin nên được sử dụng thận trọng trong trường hợp bệnh nhân dùng đồng thời cyclosporin, vì cyclosporin làm tăng diện tích dưới đường cong (AUC) của caspofungin lên đến 35%. Micafungin cũng có tương tác thuốc khi sử dụng đồng thời với sirolimus, itraconazol hoặc nifedipin; do đó có thể cần điều chỉnh liều của các thuốc này khi sử dụng đồng thời với micafungin [67].

Trong điều trị nhiễm nấm *Aspergillus* phổi xâm lấn, caspofungin và micafungin được khuyến cáo là liệu pháp thay thế khi bệnh nhân không dung nạp hoặc đề kháng với các thuốc kháng nấm khác [5], [51], [62]. Đồng thời, các thuốc này cũng được khuyến cáo trong điều trị kinh nghiệm, điều trị định hướng và dự phòng đối với những bệnh nhân có nguy cơ cao nhiễm nấm phổi xâm lấn do *Aspergillus* [62]. Ngoài ra, các thuốc nhóm echinocandin được khuyến cáo là liệu pháp ưu tiên trong điều trị nhiễm nấm *Candida* phổi xâm lấn trên những bệnh nhân có nguy cơ cao [5]. Đối với các trường hợp nhiễm nấm phổi xâm lấn do các tác nhân khác, các thuốc thuộc nhóm echinocandin không được khuyến cáo sử dụng [51].

1.2.3. Tình hình đề kháng với các thuốc kháng nấm

Việc sử dụng rộng rãi các thuốc kháng nấm toàn thân làm gia tăng đề kháng kháng nấm trong khi số lượng loại thuốc hiện có rất hạn chế. Đề kháng của các thuốc kháng nấm khác nhau có cơ chế rất khác nhau, dẫn đến tỷ lệ đề kháng cũng khác nhau. Do đó, việc xác định cơ chế và tình hình đề kháng các thuốc kháng nấm đóng vai trò quan trọng trong việc lựa chọn thuốc, nâng cao hiệu quả trong điều trị nhiễm nấm xâm lấn nói chung và nấm phổi xâm lấn nói riêng.

Đề kháng với polyen

Cơ chế kháng với amphotericin B chủ yếu liên quan đến việc giảm hàm lượng ergosterol màng tế bào. Ngoài ra, điều trị bằng thuốc kháng nấm azol làm giảm nồng độ sterol của tế bào có thể dẫn đến đề kháng amphotericin B. Đề kháng của các chủng *Candida* và *Cryptococcus* với amphotericin B rất hiếm gặp, trong khi đó, có khoảng 11,5% các chủng *A. fumigatus* đề kháng với thuốc này được xác định theo điểm gãy nhạy

Trung tâm DI&ADR Quốc gia - Tài liệu chia sẻ tại CANHGIACDUOC.ORG.VN và facebook CANHGIACDUOC

cảm của EUCAST (≤ 1 µg/mL) [64]. Amphotericin B có hoạt tính trên hầu hết các loài nấm hiếm gặp, tuy nhiên, *Scedoporium* spp. và *Fusarium* spp. có trong phổ tác dụng của amphotericin B nhưng thường có giá trị MIC cao. Nhìn chung, amphotericin B vẫn là thuốc kháng nấm có hoạt tính mạnh và tình trạng đề kháng amphotericin B là cực kỳ hiếm gặp mặc dù tác nhân này đã sử dụng trên lâm sàng trong nhiều thập kỷ qua [58].

Đề kháng với azol

Đề kháng với các thuốc kháng nấm azol có thể theo nhiều cơ chế khác nhau nhưng phần lớn liên quan đến thay đổi biểu hiện gen tại đích tác dụng, bao gồm gen mã hóa bơm tống thuốc hoặc gen mã hóa cho enzym lanosterol C14α-demethylase [64]. Ngoài ra, kháng chéo giữa các thuốc kháng nấm azol tương đối phổ biến, với hầu hết các chủng kháng fluconazol cũng biểu hiện đề kháng với voriconazol [58]. Các nghiên cứu dịch tễ đã ghi nhận, tỷ lệ đáng kể các chủng *Candida* và *Aspergilus* đề kháng với azol nhưng ít gặp đề kháng với các chủng *Cyprotococcus* [64]. Trong những năm gần đây, tỷ lệ *A. fumigatus* kháng azol đang tăng lên đáng kể, đặc biệt là ở châu Âu, nơi tỷ lệ đề kháng được báo cáo cao tới 20%, mặc dù tỷ lệ này thay đổi theo khu vực địa lý. Tỷ lệ đề kháng azol cao hơn ở một số khu vực nhất định có liên quan đến việc sử dụng thuốc chống nấm trong lĩnh vực nông nghiệp. Đặc biệt, nhiễm *Aspergillus* xâm lấn kháng azol có tiên lượng rất xấu, với tỷ lệ tử vong trên 80% [58]. Đối với nấm *Candida*, tỷ lệ đề kháng azol của các chủng *Candida* xâm lấn thường gặp trên thế giới hiện còn thấp (1,0 - 2,1% với *C. albicans*, 0,4 - 4,2% với *C. parasilosis*, 1,4 - 6,6% với *C. tropicalis*), ngoại trừ *C. glabrata* với tỷ lệ đề kháng lên đến 7 - 12% [44]. Ngoài ra, một số loài nấm hiếm gặp cũng được ghi nhận về khả năng đề kháng cao với các thuốc azol, điển hình như *Fusarium* spp., *Scedoporium* spp. và *Mucorales* spp. [64].

Đề kháng với echinocandin

Cơ chế kháng echinocandin ở các loài *Candida* chủ yếu liên quan đến các đột biến gen trong gen FKS, mã hóa các tiểu đơn vị xúc tác của glucan synthase [64]. Đối với *Aspergillus*, đề kháng với echinocandin cũng liên quan tới đột biến điểm trong gen FKS1, tuy nhiên dữ liệu về đột biến này trên các chủng *Aspergillus* spp. còn tương đối hạn chế [43]. Đề kháng với echinocandin chỉ mới được ghi nhận chủ yếu trên các chủng *Candida* spp. Trong các nghiên cứu giám sát quy mô lớn, tỷ lệ đề kháng của *C. albicans* là dưới 1%. Ngoại trừ *C. glabrata*, các chủng khác đều có tỷ lệ đề kháng bằng hoặc thấp hơn giá trị này [64]. *C. glabrata* là chủng có tỷ lệ đề kháng cao nhất và đang có xu hướng

Trung tâm DI&ADR Quốc gia - Tài liệu chia sẻ tại CANHGIACDUOC.ORG.VN và facebook CANHGIACDUOC

tăng lên. Tỷ lệ đề kháng của chủng này hiện được báo cáo ở mức từ 3% đến 15% [58]. Nhìn chung, hiện nay, tỷ lệ đề kháng của các thuốc nhóm echinocandin còn tương đối thấp. Nhưng, không loại trừ được khả năng việc gia tăng áp lực sử dụng các thuốc kháng nấm dự trữ này có thể tiềm tàng nguy cơ xuất hiện kháng thuốc trong tương lai. Do đó, việc xác định dịch tễ đề kháng tại địa phương là vô cùng quan trọng, giúp bác sĩ lựa chọn thuốc phù hợp, giảm thiểu hậu quả bất lợi trên lâm sàng hoặc thất bại điều trị.

1.2.4. Hướng dẫn điều trị nhiễm nấm phổi xâm lấn

Như đã phân tích ở trên, *Aspergillus* là loài nấm gây bệnh thường gặp nhất trên bệnh nhân tại các đơn vị hô hấp. Nhiều Hiệp hội chuyên môn trên thế giới đã ban hành các hướng dẫn điều trị nhiễm nấm phổi xâm lấn do tác nhân này, như Hiệp hội các bệnh nhiễm trùng Hoa kỳ (IDSA), năm 2016 [62]; Hiệp hội Vi sinh lâm sàng và Bệnh nhiễm trùng Châu Âu (European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases - ESCMID), Liên đoàn Y học Châu Âu (European Confederation of Medical Mycology - ECMM), Hiệp hội Hô hấp Châu Âu (European Respiratory Society - ERS) năm 2017 [80]. Tại Việt Nam, Hội Hô hấp Việt Nam và Hội Hồi sức - Cấp cứu và Chống độc Việt Nam đã soạn thảo và giới thiệu Hướng dẫn chẩn đoán và điều trị nhiễm nấm xâm lấn vào năm 2017 [5].

Bảng 1.1 (trang 17) trình bày hướng dẫn điều trị kinh nghiệm và điều trị đích theo hướng nhiễm nấm phổi *Aspergillus* xâm lấn của IDSA bản cập nhật mới nhất năm 2016, cũng là hướng dẫn điều trị được soạn thảo bởi Hội Hô hấp Việt Nam và Hội Hồi sức - Cấp cứu và Chống độc Việt Nam năm 2017 và đang được tham khảo tại Trung tâm Hô hấp, Bệnh viện Bạch Mai.

Trung tâm DI&ADR Quốc gia - Tài liệu chia sẻ tại CANHGIACDUOC.ORG.VN và facebook CANHGIACDUOC

Bảng 1.1. Hướng dẫn điều trị kinh nghiệm và điều trị đích theo hướng nhiễm nấm *Aspergillus* của IDSA 2016

Mức độ khuyến cáo:	I: mạnh	II: yếu		
Chất lượng bằng chứng:	A: cao	B: trung bình	C: thấp	D: rất thấp

Chỉ định	**Điều trị ưu tiên**	**Điều trị thay thế**
Điều trị kinh nghiệm theo hướng nhiễm nấm *Aspergillus*	- Amphotericin B liposom: IV, liều 3 mg/kg/ngày (I-A) - Caspofungin: IV, liều nạp 70 mg x 1 ngày, liều duy trì 50 mg/ngày; micafungin: IV, liều 100 mg/ngày (I-A) Voriconazol (I-B): + IV: liều nạp 6 mg/kg x 2 lần/ngày x 1 ngày, liều duy trì 4 mg/kg x 2 lần/ngày + PO: liều 200 – 300 mg (3 – 4 mg/kg) x 2 lần/ngày	
Điều trị đích theo hướng nhiễm nấm *Aspergillus*	- Voriconazol (I-A): + IV: liều nạp 6 mg/kg x 2 lần/ngày x 1 ngày, liều duy trì 4 mg/kg x 2 lần/ngày + PO: liều 200 – 300 mg (3 – 4 mg/kg) x 2 lần/ngày	- Amphotericin B liposom: IV, liều 3 - 5 mg/kg/ngày (I-B) - Isavuconazol: IV/PO, liều nạp 200 mg x 3 lần/ngày x 2 ngày, liều duy trì 200 mg/ngày (I-B) - Amphotericin B phức hợp lipid: IV, liều 5 mg/kg/ngày (III-C) - Caspofungin: IV, liều nạp 70 mg x 1 ngày, liều duy trì 50 mg/ngày; micafungin: IV, liều 100 – 150 mg/ngày (III-B) - Posaconazol: + Hỗn dịch uống: liều 200 mg x 2 lần/ngày + Viên nén: liều nạp 300 mg x 2 lần/ngày x 1 ngày, liều duy trì 300 mg/ngày + IV: liều nạp 300 mg x 2 lần/ngày x 1 ngày, liều duy trì 300 mg/ngày - Itraconazol: PO, liều 200 mg x 2 lần/ngày
Ký hiệu:	**PO: đường uống**	**IV: Đường tĩnh mạch**

Trung tâm DI&ADR Quốc gia - Tài liệu chia sẻ tại CANHGIACDUOC.ORG.VN và facebook CANHGIACDUOC

1.3. Chương trình quản lý thuốc kháng nấm

Trong những năm gần đây, thuốc kháng nấm đang dần trở thành một phần quan trọng trong mô hình chăm sóc sức khỏe tại các cơ sở y tế. Tuy nhiên trên thế giới, việc sử dụng thuốc kháng nấm không hợp lý vẫn còn chiếm tỷ lệ cao [57]. Theo một nghiên cứu đánh giá sử dụng thuốc tại một bệnh viện lớn ở Pháp năm 2012, chỉ 65% bệnh nhân có lựa chọn thuốc kháng nấm được coi là phù hợp theo các khuyến cáo [59]. Một nghiên cứu khác ở Thái Lan năm 2008 trên đối tượng bệnh nhân được chỉ định thuốc kháng nấm cho thấy tỷ lệ sử dụng không phù hợp lên đến 70% [76]. Việc sử dụng thuốc kháng nấm không phù hợp đã góp phần làm gia tăng sự đề kháng với các thuốc kháng nấm trên toàn thế giới, tăng tỷ lệ mắc và tỷ lệ tử vong, đồng thời đóng vai trò quan trọng trong sự thay đổi các đặc điểm về căn nguyên của nhiễm nấm xâm lấn. Không những thế, việc lạm dụng thuốc chống nấm cũng có thể dẫn đến gia tăng độc tính do sự phơi nhiễm thuốc không cần thiết và làm tăng đáng kể chi phí điều trị [57]. Do đó, việc xây dựng các chương trình quản lý thuốc kháng nấm (Antifungal stewardship – AFS) tại các cơ sở là vô cùng cần thiết để làm tăng tỷ lệ sử dụng thuốc phù hợp, giúp tối ưu hóa hiệu quả, giảm thiểu nguy cơ độc tính và chi phí trong điều trị nhiễm nấm xâm lấn.

Theo đề xuất của Munoz và cộng sự, mỗi cơ sở điều trị cần xây dựng 1 chương trình quản lý thuốc kháng nấm với mục tiêu riêng [57]. Các bước xây dựng chương trình AFS bao gồm:

1. Thành lập một nhóm các chuyên gia về các lĩnh vực bệnh nhiễm trùng, vi sinh học, bác sỹ, dược sỹ và chuyên gia của các đơn vị sử dụng nhiều thuốc kháng nấm.

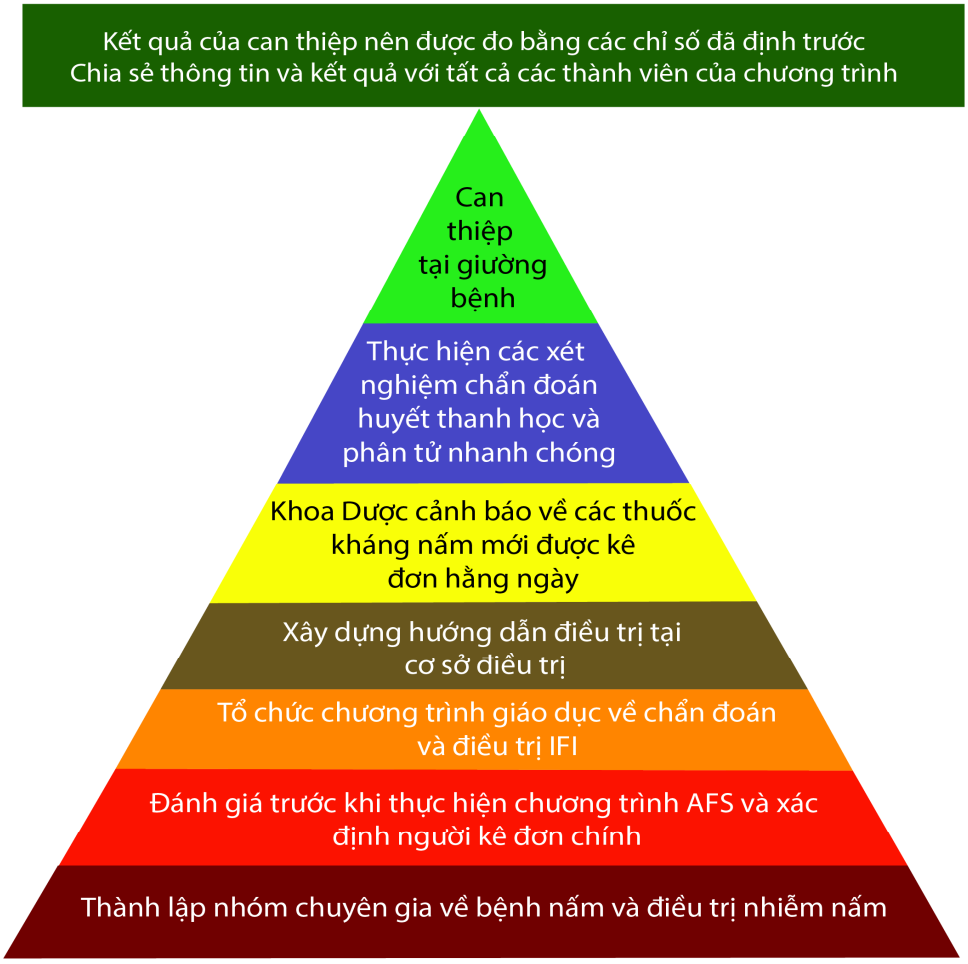
2. Khi nguồn nhân lực đã sẵn sàng, cần tiến hành đánh giá việc sử dụng thuốc ở mỗi cơ sở. Khuyến cáo sử dụng nghiên cứu đánh giá sử dụng thuốc để phát hiện vấn đề: các khoa chỉ định thuốc kháng nấm, bệnh nhân được chỉ định và vấn đề quan trọng nhất nằm ở đâu.

3. Tổ chức chương trình tập huấn ít nhất là hàng năm để tăng nhận thức về chẩn đoán và điều trị nhiễm nấm xâm lấn. Cần tập trung vào những khoa phòng sử dụng nhiều thuốc kháng nấm nhất để ghi nhận được những phản hồi hoặc trong trường hợp phát hiện những sai lệch lớn trong việc sử dụng thuốc kháng nấm.

4. Mỗi cơ sở nên xây dựng hướng dẫn điều trị riêng dựa trên đặc điểm dịch tễ và nhân khẩu học tại địa phương, cập nhật tối thiểu 2 năm một lần..

Trung tâm DI&ADR Quốc gia - Tài liệu chia sẻ tại CANHGIACDUOC.ORG.VN và facebook CANHGIACDUOC

5. Khoa Dược cần tham gia giám sát chỉ định thuốc kháng nấm hàng ngày thông qua hệ thống kê đơn điện tử, giúp tăng cường tuân thủ hướng dẫn điều trị, đồng thời đưa ra những cảnh báo về tương tác thuốc và độc tính của thuốc. Tiến hành đánh giá hiệu quả của chương trình quản lý thuốc kháng nấm thông qua phân tích chi phí hàng tháng hoặc phân tích DDD/1000 ngày nằm viện.



Hình 1.1. Các bước xây dựng chương trình quản lý thuốc kháng nấm

6. Tăng cường sử dụng các công cụ chẩn đoán hiện đại, có kết quả nhanh và chính xác nhằm khởi đầu điều trị sớm, hợp lý cho bệnh nhân, giảm thiểu việc điều trị không cần thiết và giúp điều chỉnh phác đồ kháng nấm nhanh chóng và hiệu quả. Tối ưu hóa liều sử dụng thông qua giám sát nồng độ thuốc trong máu là công cụ cần thiết, nhằm tối ưu hóa hiệu quả điều trị và giảm độc tính.

7. Các chuyên gia về bệnh nhiễm trùng có thể can thiệp tại giường bệnh và tư vấn thêm cho các chuyên gia khác trong điều trị nhiễm nấm xâm lấn. Các thành viên khác

Trung tâm DI&ADR Quốc gia - Tài liệu chia sẻ tại CANHGIACDUOC.ORG.VN và facebook CANHGIACDUOC

của chương trình cần hợp tác với các chuyên gia về bệnh nhiễm trùng, đặc biệt là tại các khoa phòng sử dụng nhiều thuốc kháng nấm.

8. Chọn loại can thiệp phù hợp. Chỉ thực hiện các phương pháp thụ động như xây dựng hướng dẫn điều trị và hoạt động giáo dục thường là không đủ.

9. Chọn các chỉ số phù hợp để đo lường hiệu quả của các can thiệp: tỷ lệ nhiễm nấm, tỷ lệ dùng thuốc kháng nấm, tỷ lệ tuân thủ hướng dẫn điều trị, chi phí thuốc kháng nấm, số lượng xét nghiệm vi sinh.

10. Cần trao đổi thông tin, chia sẻ kết quả giữa các thành viên của nhóm chuyên gia và với tất cả các khoa phòng có liên quan dù mức độ thành công của chương trình là lớn hay nhỏ, đồng thời tiến hành thu thập phản hồi định kỳ.

Chương trình quản lý thuốc kháng nấm này có thể áp dụng cho tất cả các đối tượng bệnh nhân và các khoa phòng, trong đó có các bệnh nhân nhiễm nấm phổi xâm lấn tại các đơn vị chuyên khoa hô hấp.

Trung tâm DI&ADR Quốc gia - Tài liệu chia sẻ tại CANHGIACDUOC.ORG.VN và facebook CANHGIACDUOC

CHƯƠNG 2: ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. Đối tượng nghiên cứu

2.1.1. Đối tượng nghiên cứu của mục tiêu 1

Số lượng tiêu thụ thuốc kháng nấm và số ngày nằm viện của bệnh nhân tại Trung tâm Hô hấp, Bệnh viện Bạch Mai giai đoạn 2013 – 2019.

2.1.2. Đối tượng nghiên cứu của mục tiêu 2

2.1.2.1. Tiêu chuẩn lựa chọn

Toàn bộ bệnh nhân có chỉ định dùng thuốc kháng nấm toàn thân tại Trung tâm Hô hấp, Bệnh viện Bạch Mai từ ngày 20/9/2019 đến ngày 15/3/2020.

2.1.2.2. Tiêu chuẩn loại trừ

- Bệnh nhân dưới 18 tuổi.
- Bệnh nhân dùng thuốc kháng nấm từ trước và tiếp tục dùng sau khi vào Trung tâm Hô hấp
- Bệnh nhân sử dụng thuốc kháng nấm với chỉ định dự phòng
- Bệnh nhân nhiễm nấm tại chỗ hoặc vị trí ngoài phổi

2.2. Phương pháp nghiên cứu

2.2.1. Phương pháp nghiên cứu của mục tiêu 1

2.2.1.1. Thiết kế nghiên cứu

Nghiên cứu hồi cứu phân tích định lượng số liều DDD/100 ngày nằm viện của thuốc kháng nấm tại Trung tâm Hô hấp, Bệnh viện Bạch Mai theo từng tháng trong giai đoạn 2013 – 2019

2.2.1.2. Phương pháp thu thập dữ liệu

Số liệu tiêu thụ của từng thuốc kháng nấm của toàn viện và các khoa lâm sàng trong giai đoạn 2013 – 2019 được trích xuất theo từng tháng từ phần mềm quản lý thuốc của Khoa Dược.

Số liệu thống kê về số ngày nằm viện của toàn viện và các khoa lâm sàng trong giai đoạn 2013 – 2019 được trích xuất theo từng tháng từ phần mềm quản lý bệnh nhân nội trú của bệnh viện.

2.2.1.3. Chỉ tiêu nghiên cứu

- Đặc điểm tiêu thụ thuốc kháng nấm của Trung tâm Hô hấp so với các khoa lâm sàng khác và toàn viện.

Trung tâm DI&ADR Quốc gia - Tài liệu chia sẻ tại CANHGIACDUOC.ORG.VN và facebook CANHGIACDUOC

- Xu hướng tiêu thụ thuốc kháng nấm của Trung tâm Hô hấp so với toàn viện.
- Xu hướng tiêu thụ từng thuốc kháng nấm tại Trung tâm Hô hấp.

2.2.2. Phương pháp nghiên cứu của mục tiêu 2

2.2.2.1. Thiết kế nghiên cứu

Nghiên cứu mô tả, không can thiệp, theo dõi tiến cứu bệnh nhân trong quá trình điều trị. Mỗi bệnh nhân được theo dõi bắt đầu từ ngày đầu tiên dùng thuốc cho đến khi bệnh nhân ngừng sử dụng thuốc kháng nấm, tử vong hoặc bệnh nhân được xuất viện, chuyển khoa, chuyển tuyến khỏi Trung tâm Hô hấp.

2.2.2.2. Phương pháp thu thập dữ liệu

Bệnh nhân thỏa mãn tiêu chuẩn lựa chọn và tiêu chuẩn loại trừ của nghiên cứu được tiến hành theo dõi thu thập thông tin vào Phiếu thu thập thông tin bệnh nhân (Phụ lục 1).

2.2.2.3. Chỉ tiêu nghiên cứu

Chỉ tiêu liên quan đến đặc điểm của mẫu nghiên cứu

Các chỉ tiêu sau được tính cho toàn bộ mẫu nghiên cứu và từng nhóm điều trị

- Đặc điểm về tuổi bệnh nhân
- Đặc điểm về giới tính bệnh nhân
- Đặc điểm về bệnh lý nền của bệnh nhân
- Đặc điểm về lâm sàng và cận lâm sàng của bệnh nhân
- Đặc điểm về tình trạng suy giảm chức năng thận của bệnh nhân
- Đặc điểm về thời gian điều trị tại Trung tâm Hô hấp của bệnh nhân
- Đặc điểm về kết quả điều trị của bệnh nhân khi rời Trung tâm Hô hấp

Chỉ tiêu liên quan đến vi nấm

Chỉ tiêu sau được tính cho toàn bộ mẫu nghiên cứu và từng nhóm điều trị

- Đặc điểm về vi nấm thông qua xét nghiệm mô bệnh học và tế bào học

Các chỉ tiêu sau được tính cho toàn bộ mẫu nghiên cứu

- Đặc điểm về vi nấm quan sát được thông qua nhuộm soi trực tiếp theo bệnh phẩm
- Đặc điểm về vi nấm phân lập được theo loài và theo bệnh phẩm

Chỉ tiêu liên quan đến sử dụng thuốc kháng nấm và biến cố bất lợi trong quá trình sử dụng thuốc kháng nấm

Các chỉ tiêu sau được tính cho toàn bộ mẫu nghiên cứu và từng nhóm điều trị

- Đặc điểm về thuốc sử dụng, liều dùng, đường dùng và thời gian dùng

Trung tâm DI&ADR Quốc gia - Tài liệu chia sẻ tại CANHGIACDUOC.ORG.VN và facebook CANHGIACDUOC

- Đặc điểm về thay đổi thuốc trong quá trình điều trị
- Đặc điểm về biến cố bất lợi ghi nhận được trong quá trình sử dụng thuốc kháng nấm

Chỉ tiêu phân tích phác đồ theo bộ tiêu chí đánh giá sử dụng thuốc kháng nấm trong điều trị khởi đầu nhiễm nấm Aspergillus phổi xâm lấn

Chỉ đánh giá đối với bệnh nhân điều trị đích và điều trị kinh nghiệm nhiễm nấm phổi Aspergillus xâm lấn. Các chỉ tiêu sau được tính cho toàn bộ quần thể nghiên cứu và từng nhóm điều trị

- Tính phù hợp về chỉ định dùng thuốc
- Tính phù hợp về lựa chọn thuốc (chỉ xét với bệnh nhân có chỉ định phù hợp)
- Tính phù hợp về liều dùng và đường dùng thuốc (chỉ xét với bệnh nhân có chỉ định phù hợp và lựa chọn thuốc phù hợp)

2.2.2.4. Một số quy ước sử dụng trong nghiên cứu

Các quy ước về phân loại chỉ định dùng thuốc

Bệnh nhân dùng thuốc kháng nấm với chỉ định dự phòng bao gồm các bệnh nhân thỏa mãn 2 tiêu chuẩn sau theo định nghĩa được sử dụng trong nghiên cứu [59]:

- Có giảm bạch cầu trung tính do bệnh máu ác tính hoặc sau ghép tế bào gốc tạo máu; hoặc bệnh nhân sau ghép tạng rắn.
- Không có bất kỳ triệu chứng nào của nhiễm nấm và không có xét nghiệm dương tính với nấm (có trong tiêu chuẩn chẩn đoán nhiễm nấm ở mức "chắc chắn", "nhiều khả năng" và "có thể" của Tổ chức Nghiên cứu và Điều trị ung thư Châu Âu và Nhóm Nghiên cứu về nhiễm nấm, Viện các Bệnh dị ứng và Nhiễm trùng Quốc gia Hoa Kỳ (EORTC/MSG) năm 2008 [26])

Bệnh nhân dùng thuốc kháng nấm với chỉ định điều trị đích bao gồm các bệnh nhân có chỉ định dùng thuốc kháng nấm sau khi có kết quả dương tính với nấm

Bệnh nhân dùng thuốc kháng nấm với chỉ định điều trị kinh nghiệm bao gồm các bệnh nhân có chỉ định dùng thuốc kháng nấm khi chưa có bằng chứng dương tính với nấm, có triệu chứng lâm sàng nghi ngờ nhiễm nấm

Các quy ước về tình trạng lâm sàng của bệnh nhân

- **Sốt** được xác định khi bệnh nhân có nhiệt độ đo ở miệng ≥ 38,3 ºC tại thời điểm bất kỳ hoặc nhiệt độ ≥ 38 ºC trong ≥ 1 giờ, theo định nghĩa của Hiệp hội các bệnh nhiễm trùng Hoa Kỳ (Infection Diseases Society of American - IDSA) [60].

Trung tâm DI&ADR Quốc gia - Tài liệu chia sẻ tại CANHGIACDUOC.ORG.VN và facebook CANHGIACDUOC

- **Sốt kéo dài trong khi đang dùng kháng sinh phổ rộng** được xác định khi bệnh nhân sốt liên tiếp ≥ 4 ngày trong khi đang dùng kháng sinh phổ rộng, theo định nghĩa được sử dụng trong các nghiên cứu [26], [53], [89].

- **Sốt trở lại trong khi đang dùng kháng sinh phổ rộng** được xác định khi bệnh nhân sốt lại sau khi dừng sốt ít nhất 48 giờ trong khi đang dùng kháng sinh phổ rộng, theo định nghĩa được sử dụng trong các nghiên cứu [17], [83].

- **Giảm bạch cầu trung tính** được xác định khi xét nghiệm số lượng bạch cầu trung tính của bệnh nhân < 0,5 G/L, theo hướng dẫn của IDSA [62].

- **Độ thanh thải creatinin (ClCr)** của bệnh nhân được tính theo công thức Cockcroft – Gault [24], trong đó, nồng độ creatinin huyết thanh và cân nặng của bệnh nhân được lấy tại thời điểm bắt đầu dùng thuốc:

$$Cl_{Cr} = \frac{(140 - \text{tuổi}) \times \text{cân nặng}}{72 \times \text{nồng độ creatinin huyết thanh}} \text{ (nhân hệ số 0,85 đối với nữ giới)}$$

(ClCr (mL/phút); tuổi (năm); cân nặng (kg); nồng độ creatinin huyết thanh (mg/dl))

Các quy ước về biến cố bất lợi trong quá trình sử dụng thuốc kháng nấm

- Quy ước về các loại biến cố bất lợi gặp phải trong quá trình sử dụng thuốc kháng nấm

+ **Độc tính thận** được định nghĩa là tăng nồng độ creatinin huyết thanh trên 1,5 lần hoặc mức lọc cầu thận giảm trên 25% so với giá trị tại thời điểm trước khi bắt đầu dùng thuốc (thỏa mãn mức độ R theo tiêu chuẩn RIFLE) [84].

+ **Hạ kali máu** được định nghĩa là nồng độ kali máu dưới 3,5 mmol/l [3].

+ **Phản ứng liên quan đến truyền thuốc theo kiểu dị ứng** được định nghĩa là các biến cố bất lợi được ghi trong hồ sơ bệnh án hoặc trong ghi chú điều dưỡng hoặc mô tả các triệu chứng phù hợp khi sử dụng thuốc chống nấm đường tĩnh mạch (sốt, run, ớn lạnh, buồn nôn, nôn và huyết áp không kiểm soát được) [27].

+ **Phản ứng tại vị trí truyền thuốc** được định nghĩa là viêm trong hoặc tổn thương mô xung quanh vị trí truyền thuốc, các triệu chứng bao gồm sưng, ban đỏ, ngứa và đau xung quanh vị trí truyền thuốc [40], [78], [92].

+ **Dị ứng trên da** được định nghĩa là các biến cố bất lợi được ghi trong hồ sơ bệnh án hoặc trong ghi chú điều dưỡng, mô tả các triệu chứng phù hợp bao gồm ngứa, đỏ da, mụn, nổi mề đay, phù mạch, tăng nhạy cảm với ánh sáng, đôi khi bong tróc hoặc đau [33], [40].

Trung tâm DI&ADR Quốc gia - Tài liệu chia sẻ tại CANHGIACDUOC.ORG.VN và facebook CANHGIACDUOC

- **Phân loại biến cố độc tính thận trong quá trình sử dụng amphotericin B quy ước theo mức độ**

Mức độ độc tính thận trong quá trình sử dụng amphotericin B quy ước được phân loại dựa trên tiêu chuẩn RIFLE [84], phân loại theo 3 mức độ: "R - Nguy cơ", "I - Tổn thương" và "F – Suy". Trong trường hợp phân loại theo thay đổi SCr và theo thay đổi GFR ở 2 mức độ khác nhau thì lựa chọn mức độ nghiêm trọng hơn.

Bảng 2.1. Phân loại mức độ độc tính thận

Mức độ	Tiêu chí xác định
R – Nguy cơ	Tăng nồng độ creatinin từ 1,5 – 1,9 lần so với ban đầu hoặc GFR giảm > 25%
I – Tổn thương	Tăng nồng độ creatinin từ 2,0 – 2,9 lần so với ban đầu hoặc GFR giảm > 50%
F – Suy	Tăng nồng độ creatinin ≥ 3 lần so với ban đầu hoặc GFR giảm > 75%

Ghi chú: GFR được tính theo công thức Cockcroft – Gault [24], trong đó, nồng độ creatinin huyết thanh và cân nặng của bệnh nhân được lấy tại thời điểm bắt đầu dùng thuốc

- **Yếu tố nguy cơ liên quan đến độc tính thận trong quá trình sử dụng amphotericin B dạng quy ước** được sử dụng theo các nghiên cứu [21], [32], [34], [36], [52], bao gồm:

+ Liều trung bình hàng ngày amphotericin B quy ước ≥ 35 mg
+ Giới tính nam
+ Cân nặng ≥ 90 kg
+ Mắc bệnh thận mạn
+ Sử dụng amikacin hoặc ciclosporin
+ Sử dụng thuốc lợi tiểu quai

2.2.2.5. Bộ tiêu chí đánh giá sử dụng thuốc kháng nấm trong điều trị khởi đầu nhiễm nấm phổi *Aspergillus* xâm lấn

Căn cứ xây dựng bộ tiêu chí

Các tiêu chí về chỉ định dùng thuốc

Trung tâm DI&ADR Quốc gia - Tài liệu chia sẻ tại CANHGIACDUOC.ORG.VN và facebook CANHGIACDUOC

- *Tiêu chí về chỉ định điều trị đích* được áp dụng theo 3 bộ tiêu chuẩn thường được sử dụng trong các nghiên cứu (chỉ định dùng thuốc được coi là phù hợp khi bệnh nhân thỏa mãn một trong 3 bộ tiêu chuẩn):

+ Bộ tiêu chuẩn chẩn đoán nhiễm nấm *Aspergillus* phổi xâm lấn, với mức độ "chắc chắn" (proven) và "nhiều khả năng" (probable) được xây dựng bởi Tổ chức Nghiên cứu và Điều trị ung thư Châu Âu và Nhóm Nghiên cứu về nhiễm nấm, Viện các bệnh dị ứng và nhiễm trùng Quốc gia – Hoa Kỳ (EORTC/MSG) năm 2008 [26].

+ Bộ tiêu chuẩn AspICU sử dụng trong chẩn đoán *Aspergillus* phổi xâm lấn mức độ "chắc chắn" (proven) và "nhiều khả năng" (putative), theo nghiên cứu của Vandewoude và cộng sự năm 2006 [17], [83].

+ Bộ tiêu chuẩn Bulpa sửa đổi về chẩn đoán nhiễm *Aspergillus* phổi xâm lấn trên bệnh nhân COPD, mức độ "chắc chắn" (proven) và "nhiều khả năng" (probable), theo nghiên cứu của Linna Huang và cộng sự năm 2017 [39] được xây dựng trên cơ sở tiêu chuẩn Bulpa được xây dựng năm 2007 bởi Bulpa và cộng sự [19], [20].

- *Tiêu chí về chỉ định điều trị kinh nghiệm* được xây dựng dựa trên Hướng dẫn xử trí lâm sàng nhiễm nấm *Aspergillus* của IDSA năm 2016 [62].

Các tiêu chí về lựa chọn thuốc, liều dùng, đường dùng được xây dựng dựa trên Hướng dẫn xử trí lâm sàng nhiễm nấm *Aspergillus* của IDSA năm 2016 [62] và Khuyến cáo chẩn đoán và điều trị nhiễm nấm xâm lấn của Hội Hô hấp Việt Nam và Hội Hồi sức - Cấp cứu và Chống độc Việt Nam năm 2017 [5].

Riêng các *tiêu chí về lựa chọn amphotericin B* được tham khảo theo Tờ thông tin sản phẩm của biệt dược Fungizone 50 mg dạng bột đông khô, biệt dược Abelcet Lipid Complex 5 mg/mL dạng phức hợp lipid truyền tĩnh mạch được phê duyệt tại Anh [93] và Thông tư 01/2020/TT-BYT hợp nhất về điều kiện thanh toán các thuốc hóa dược, sinh phẩm cho người tham gia bảo hiểm y tế [1].

Các tiêu chí về hiệu chỉnh liều trên bệnh nhân suy gan, suy thận:

- Hiệu chỉnh liều fluconazol trên bệnh nhân suy thận: dựa trên thông tin trong Tờ thông tin sản phẩm của biệt dược Fluconazole 2 mg/ml dạng dung dịch tiêm truyền, được phê duyệt ở Anh [93].

- Hiệu chỉnh liều caspofungin trên bệnh nhân suy gan: dựa trên thông tin trong Tờ thông tin sản phẩm của biệt dược Cancidas 70 mg và Cancidas 50 mg dạng dung dịch tiêm truyền, được phê duyệt ở Anh [93].

Trung tâm DI&ADR Quốc gia - Tài liệu chia sẻ tại CANHGIACDUOC.ORG.VN và facebook CANHGIACDUOC

Nội dung bộ tiêu chí đánh giá sử dụng thuốc kháng nấm

Nội dung tiêu chí đánh giá về chỉ định dùng thuốc được trình bày trong Bảng 2.2. Nội dung tiêu chí đánh giá về lựa chọn thuốc, liều dùng và đường dùng thuốc được trình bày trong Bảng 2.3. Hiệu chỉnh liều thuốc trên bệnh nhân suy thận và suy gan được trình bày trong Bảng 2.4 và Bảng 2.5.

Bảng 2.2. Chỉ định dùng thuốc kháng nấm

Phân loại	Chỉ định
Điều trị đích	
Tiêu chuẩn EORTC/MSG 2008	**Mức độ chắc chắn (proven)** Quan sát trên bệnh phẩm vô khuẩn: mô bệnh học, tế bào học, hoặc soi trực tiếp thấy sợi nấm cùng hình ảnh hủy hoại mô trên bệnh phẩm lấy qua chọc hút kim nhỏ hoặc sinh thiết vô khuẩn. Nuôi cấy trên bệnh phẩm vô khuẩn thấy hình ảnh *Aspergillus* trên bệnh phẩm sinh thiết phổi. **Mức độ nhiều khả năng (probable)** Có đủ 3 tiêu chuẩn sau: 1. Yếu tố vật chủ (1 trong các yếu tố sau): - Tiền sử hạ bạch cầu (< 0,5 G/L) trong vòng > 10 ngày. - Dị ghép tế bào gốc. - Sử dụng kéo dài corticoid với liều trung bình tối thiểu tương đương prednison 0,3 mg/kg/ngày trong > 3 tuần. - Điều trị thuốc ức chế miễn dịch tế bào T, như cyclosporin, thuốc ức chế TNF-α, kháng thể đơn dòng đặc hiệu hoặc chất tương tự nucleosid trong vòng 90 ngày. - Suy giảm miễn dịch bẩm sinh nặng. 2. Đặc điểm lâm sàng (1 trong 3 dấu hiệu trên CLVT): - Tổn thương đặc, bờ rõ có hoặc không có halo sign - Dấu liềm hơi - Khoang/lỗ 3. Tiêu chuẩn vi sinh (1 trong các tiêu chuẩn):

Trung tâm DI&ADR Quốc gia - Tài liệu chia sẻ tại CANHGIACDUOC.ORG.VN và facebook CANHGIACDUOC

	- Xét nghiệm trực tiếp (tế bào học, soi trực tiếp, nuôi cấy) trên đờm, dịch rửa phế quản, dịch chải phế quản có mặt sợi nấm hoặc cấy ra *Aspergillus*. - Xét nghiệm gián tiếp (phát hiện kháng nguyên hoặc thành phần vách tế bào) phát hiện kháng nguyên galactomannan trong huyết tương, huyết thanh hoặc dịch rửa phế quản.
Tiêu chuẩn AspICU	**Mức độ chắc chắn (proven)** Quan sát trên bệnh phẩm vô khuẩn: mô bệnh học, tế bào học, hoặc soi trực tiếp thấy sợi nấm cùng hình ảnh hủy hoại mô trên bệnh phẩm lấy qua chọc hút kim nhỏ hoặc sinh thiết vô khuẩn. Nuôi cấy trên bệnh phẩm vô khuẩn thấy hình ảnh *Aspergillus* trên bệnh phẩm sinh thiết phổi. **Mức độ nhiều khả năng (putative)** Có tất cả 4 tiêu chuẩn sau: 1. Nuôi cấy bệnh phẩm đường hô hấp dưới (đờm, dịch rửa phế quản phế nang (BAL), chải phế quản) dương tính với *Aspergillus* spp. 2. Triệu chứng lâm sàng phù hợp với một quá trình bệnh nhiễm trùng ở phổi (1 trong các tiêu chuẩn) - Sốt không đáp ứng với điều trị ít nhất 3 ngày với phác đồ kháng sinh thích hợp - Sốt tái phát sau giai đoạn hạ sốt ít nhất 48 giờ trong khi vẫn dùng kháng sinh và không có nguyên nhân rõ ràng khác - Đau ngực kiểu màng phổi - Tiếng cọ màng phổi - Khó thở - Ho ra máu - Suy hô hấp ngày càng trầm trọng mặc dù điều trị bằng kháng sinh thích hợp và hỗ trợ thở máy

Trung tâm DI&ADR Quốc gia - Tài liệu chia sẻ tại CANHGIACDUOC.ORG.VN và facebook CANHGIACDUOC

	3. Hình ảnh X – quang lồng ngực hoặc chụp cắt lớp vi tính (CT) phổi cho thấy tổn thương ở phổi 4. Đạt 4a hoặc 4b 4a. Có 1 trong các yếu tố vật chủ: - Giảm bạch cầu trung tính - Có bệnh máu ác tính hoặc ung thư ác tính điều trị bằng thuốc gây độc tế bào - Dùng corticoid (tương đương prednison > 20 mg/ngày) - Suy giảm miễn dịch bẩm sinh hoặc mắc phải 4b. Dịch rửa phế quản phế nang: nuôi cấy bán định lượng dương tính với *Aspergillus* spp. (+/++) hoặc soi kính hiển vi trực tiếp thấy sợi nhánh mà không thấy đồng thời vi khuẩn
Tiêu chuẩn Bulpa	**Mức độ chắc chắn (proven)** Quan sát trên bệnh phẩm vô khuẩn: mô bệnh học, tế bào học, hoặc soi trực tiếp thấy sợi nấm cùng hình ảnh hủy hoại mô trên bệnh phẩm lấy qua chọc hút kim nhỏ hoặc sinh thiết vô khuẩn. Nuôi cấy trên bệnh phẩm vô khuẩn thấy hình ảnh *Aspergillus* trên bệnh phẩm sinh thiết phổi. **Mức độ nhiều khả năng (probable)** Có tất cả 4 tiêu chuẩn sau: 1. Yếu tố vật chủ (đồng thời có) - Chức năng phổi: GOLD III hoặc IV - Corticosteroid: dùng corticosteroid toàn thân mà không có yêu cầu đặc hiệu về liều hoặc liệu trình điều trị, hoặc điều trị với corticosteroid đường hít trong ít nhất 3 tháng. 2. Dấu hiệu hoặc triệu chứng phù hợp (1 trong số sau đây) - Sốt không đáp ứng với điều trị ít nhất 3 ngày dù điều trị phác đồ kháng sinh thích hợp - Sốt lại sau 1 thời gian ít nhất 48h không có sốt dù đang dùng kháng sinh và không có nguyên nhân sốt nào khác.

Trung tâm DI&ADR Quốc gia - Tài liệu chia sẻ tại CANHGIACDUOC.ORG.VN và facebook CANHGIACDUOC

	- Khó thở hoặc ho máu gần đây - Hô hấp ngày càng kém hiệu quả dù điều trị kháng sinh và hỗ trợ thông khí thích hợp. 3. Chẩn đoán hình ảnh (1 trong số sau đây) Bất thường hình ảnh trên cắt lớp vi tính (CT) hoặc X-quang trong vòng 3 tháng: - Thâm nhiễm và hình ảnh không đồng nhất không đặc hiệu - Đa nốt lan tỏa đường hô hấp - Nốt bờ rõ, có hoặc không có dấu halo - Đám mờ hình chêm - Đám mờ dạng khối - Dấu liềm hơi - Khoang/lỗ 4. Dữ liệu nấm học (1 trong số sau đây) - Cấy và hoặc soi tươi bệnh phẩm đường hô hấp dưới dương tính với *Aspergillus* - Test galactomannan huyết thanh hoặc dịch rửa phế quản dương tính trong 2 lần liên tiếp - Test galactomannan dương tính với huyết thanh và dương tính với dịch rửa phế quản.
Điều trị kinh nghiệm	
Điều trị kinh nghiệm theo hướng nhiễm *Aspergillus* phổi xâm lấn	Sốt kéo dài hoặc sốt trở lại trong khi đang dùng kháng sinh phổ rộng và có giảm bạch cầu trung tính ≥ 10 ngày

Trung tâm DI&ADR Quốc gia - Tài liệu chia sẻ tại CANHGIACDUOC.ORG.VN và facebook CANHGIACDUOC

Bảng 2.3. Lựa chọn thuốc, liều dùng và đường dùng

Chỉ định	Lựa chọn thuốc, đường dùng, liều dùng
Điều trị đích	- Voriconazol: + IV: liều nạp 6 mg/kg x 2 lần/ngày x 1 ngày, liều duy trì 4 mg/kg x 2 lần/ngày + PO: liều 200 – 300 mg (3 – 4 mg/kg) x 2 lần/ngày - Isavuconazol: IV/PO, liều nạp 200 mg x 3 lần/ngày x 2 ngày, liều duy trì 200 mg/ngày - Amphotericin B liposom: IV, liều 3 - 5 mg/kg/ngày - Amphotericin B phức hợp lipid: IV, liều 5 mg/kg/ngày - Caspofungin: IV, liều nạp 70 mg x 1 ngày, liều duy trì 50 mg/ngày - Micafungin: IV, liều 100 - 150 mg/ngày - Posaconazol: + Hỗn dịch uống: liều 200 mg x 2 lần/ngày + Viên nén: liều nạp 300 mg x 2 lần/ngày x 1 ngày, liều duy trì 300 mg/ngày + IV: liều nạp 300 mg x 2 lần/ngày x 1 ngày, liều duy trì 300 mg/ngày - Itraconazol: PO, liều 200 mg x 2 lần/ngày
Điều trị kinh nghiệm	- Amphotericin B liposom: IV, liều 3 mg/kg/ngày - Caspofungin: IV, liều nạp 70 mg x 1 ngày, liều duy trì 50 mg/ngày - Micafungin: IV, liều 100 mg/ngày - Voriconazol: + IV: liều nạp 6 mg/kg x 2 lần/ngày x 1 ngày, liều duy trì 4 mg/kg x 2 lần/ngày + PO: 200 – 300 mg (3 – 4 mg/kg) x 2 lần/ngày

Trung tâm DI&ADR Quốc gia - Tài liệu chia sẻ tại CANHGIACDUOC.ORG.VN và facebook CANHGIACDUOC

Tiêu chí về lựa chọn amphotericin B	- Amphotericin B dạng quy ước: liều 0,5 – 1,5 mg/kg/ngày IV, lựa chọn ưu tiên trong trường hợp sử dụng amphotericin B. - Amphotericin B phức hợp lipid: liều 5 mg/kg/ngày IV, sử dụng trên những bệnh nhân không đáp ứng với amphotericin B quy ước hoặc các thuốc chống nấm toàn thân khác, ở những bệnh nhân suy thận (CrCl < 50 ml/phút theo quy ước của nhóm nghiên cứu) hoặc có chống chỉ định khác với amphotericin B dạng quy ước, hoặc bệnh nhân xuất hiện độc tính trên thận trong quá trình sử dụng amphotericin B quy ước.
Ký hiệu:	IV: truyền tĩnh mạch PO: uống

Bảng 2.4. Hiệu chỉnh liều fluconazol ở bệnh nhân suy thận

Thanh thải creatinin (mL/phút)	Liều dùng so với liều khuyến cáo
> 50	Giữ nguyên liều
≤ 50 (không lọc máu)	Liều nạp giữ nguyên, liều duy trì giảm 50%
≤ 50 (có lọc máu)	Giữ nguyên liều sau mỗi lần lọc máu

Bảng 2.5. Hiệu chỉnh liều caspofungin ở bệnh nhân suy gan

Suy gan	Liều dùng so với liều khuyến cáo
Điểm Child – Pugh A: 5 – 6	Giữ nguyên liều
Điểm Child – Pugh B: 7 – 9	Liều nạp 70 mg giữ nguyên, liều duy trì 35 mg

2.3. Phương pháp xử lý số liệu

Phương pháp xử lý số liệu của mục tiêu 1

Số liều DDD/100 ngày nằm viện theo từng tháng được sử dụng để đánh giá mức độ và xu hướng sử dụng thuốc kháng nấm của Trung tâm Hô hấp, các khoa lâm sàng khác cũng như toàn viện giai đoạn 2013 – 2019. Số liều DDD/100 ngày nằm viện được tính theo công thức [90]:

Trung tâm DI&ADR Quốc gia - Tài liệu chia sẻ tại CANHGIACDUOC.ORG.VN và facebook CANHGIACDUOC

$$\text{DDD/100 ngày nằm viện} = \frac{\text{Tổng số gram sử dụng x 100}}{\text{DDD x số ngày nằm viện}}$$

Giá trị DDD của các thuốc kháng nấm được tham khảo từ cơ sở dữ liệu của Trung tâm Hợp tác về Phương pháp Thống kê dược, Tổ chức Y tế Thế giới (WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology – WHOCC) [94]. Do cơ sở dữ liệu này chưa có giá trị DDD cho amphotericin B phức hợp lipid, nhóm nghiên cứu sử dụng liều kê đơn hàng ngày (Prescribed daily dose – PDD) thường được sử dụng trong các nghiên cứu [7], [9], [35], [74] và dựa trên tham khảo ý kiến bác sĩ. Theo đó, giá trị PDD được sử dụng trong nghiên cứu là 0,25 g.

Bảng 2.6. Giá trị DDD của thuốc kháng nấm sử dụng trong nghiên cứu

Tên hoạt chất	DDD (g)
Amphotericin B dạng quy ước	0,035
Amphotericin B phức hợp lipid	0,25 (PDD)
Caspofungin	0,05
Fluconazol	0,2
Itraconazol	0,2
Voriconazol	0,4

Sử dụng kiểm định Mann – Kendall để phân tích xu hướng tiêu thụ thuốc kháng nấm tại Trung tâm hô hấp và toàn viện, cũng như xu hướng sử dụng từng thuốc kháng nấm tại Trung tâm hô hấp. Xu hướng được kết luận tăng nếu các chỉ số phân tích $S > 0$ và $p < 0,05$, xu hướng được kết luận giảm nếu $S < 0$ và $p < 0,05$. Các trường hợp cho kết quả phân tích có $p > 0,05$ được kết luận không có xu hướng. Số liệu được xử lý bằng Microsoft Excel 2013 và GraphPad Prism 6.

Phương pháp xử lý số liệu của mục tiêu 2

Số liệu được xử lý bằng phần mềm Microsoft Excel 2013 và SPSS 16.0 theo các chỉ tiêu nghiên cứu. Với biến liên tục, mẫu được đại diện bằng giá trị trung bình ± độ lệch chuẩn nếu mẫu tuân theo phân phối chuẩn, hoặc đại diện bằng giá trị trung vị và khoảng tứ phân vị nếu mẫu không tuân theo phân phối chuẩn. Kiểm chuẩn bằng kiểm định Kolmogorov – Smirnov trong trường hợp cỡ mẫu trên 50, sử dụng kiểm định Shapiro – Wilk trong trường hợp cỡ mẫu dưới 50, biến được coi là có phân phối chuẩn khi mức ý nghĩa (Sig.) lớn hơn 0,05. Với biến định danh, mẫu nghiên cứu được đại diện bằng số lượng và tỷ lệ %.

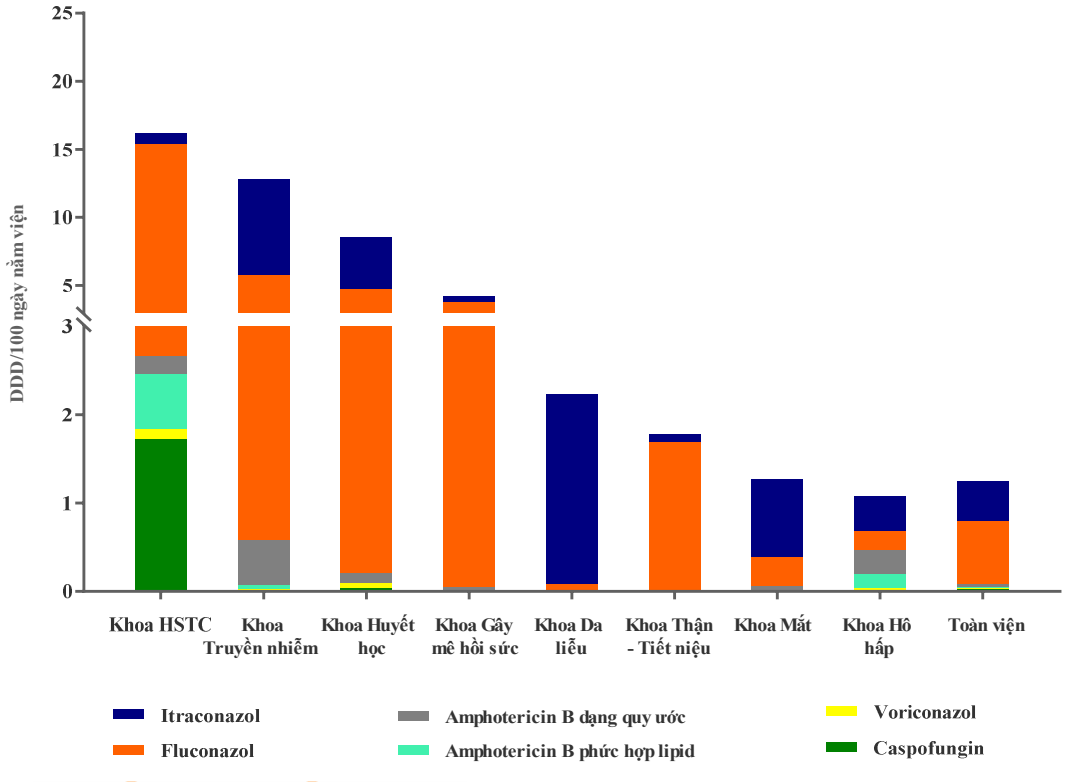
Trung tâm DI&ADR Quốc gia - Tài liệu chia sẻ tại CANHGIACDUOC.ORG.VN và facebook CANHGIACDUOC

CHƯƠNG 3: KẾT QUẢ

3.1. Phân tích mức độ và xu hướng tiêu thụ thuốc kháng nấm tại Trung tâm Hô hấp, Bệnh viện Bạch Mai giai đoạn 2013 - 2019

3.1.1. Đặc điểm tiêu thụ thuốc kháng nấm tại Trung tâm hô hấp so với toàn viện

Tiêu thụ thuốc kháng nấm tính theo số liều DDD/100 ngày điều trị của toàn viện và tất cả các khoa lâm sàng giai đoạn 2013 - 2019 được trình bày ở Phụ lục 2. Tiêu thụ thuốc kháng nấm của toàn viện và 8 khoa lâm sàng tiêu thụ thuốc kháng nấm nhiều nhất được trình bày ở Hình 3.1.



Hình 3.1. Tiêu thụ thuốc kháng nấm toàn viện và các khoa lâm sàng giai đoạn 2013 – 2019

Nhận xét:

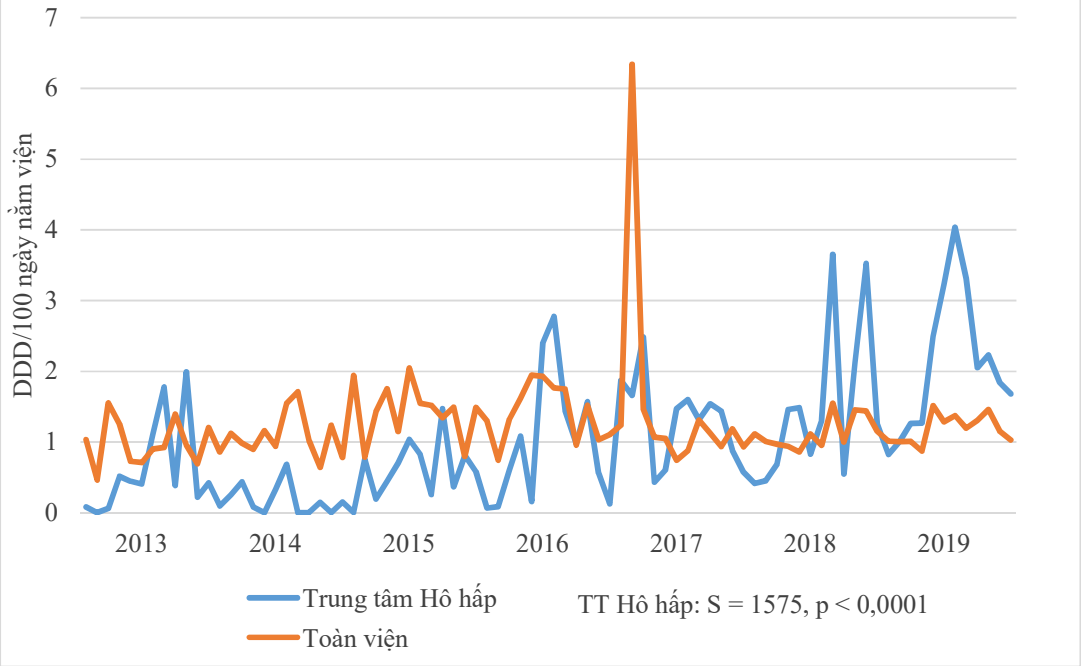
Về số lượng tiêu thụ, Trung tâm Hô hấp là đơn vị tiêu thụ thuốc kháng nấm thứ 8 (1,08 liều DDD/100 ngày nằm viện), đứng sau các khoa bao gồm Hồi sức tích cực (16,19 liều DDD/100 ngày nằm viện), Truyền nhiễm (12,84 liều DDD/100 ngày nằm viện), Huyết học (8,57 liều DDD/100 ngày nằm viện) và một số đơn vị khác. Số lượng tiêu thụ thuốc kháng nấm ở Trung tâm Hô hấp thấp hơn một chút so với trung bình chung toàn viện (1,24 liều DDD/100 ngày nằm viện).

Trung tâm DI&ADR Quốc gia - Tài liệu chia sẻ tại CANHGIACDUOC.ORG.VN và facebook CANHGIACDUOC

Hình ảnh các thuốc kháng nấm được sử dụng tại Trung tâm Hô hấp khá đa dạng và khác biệt so với các khoa khác cũng như toàn viện. Tỷ lệ sử dụng fluconazol và itraconazol tại các khoa lâm sàng khác chiếm tới khoảng 90%, trong khi tỷ lệ này tại Trung tâm Hô hấp chỉ ở mức trên 50%. Mặc dù chỉ đứng thứ 8 về tổng lượng tiêu thụ toàn bộ các thuốc kháng nấm nhưng đơn vị này có mức tiêu thụ một số thuốc khá cao so với các khoa khác. Trung tâm Hô hấp là đơn vị tiêu thụ nhiều thứ 2 các thuốc kháng nấm gồm có amphotericin B dạng quy ước (0,27 liều DDD/100 ngày nằm viện), ít hơn Khoa Truyền nhiễm (0,51 liều DDD/100 ngày nằm viện) và amphotericin B phức hợp lipid (0,16 liều DDD/100 ngày nằm viện), ít hơn Khoa Hồi sức tích cực (0,63 liều DDD/100 ngày nằm viện). Đồng thời, Trung tâm Hô hấp cũng có tiêu thụ voriconazol đứng thứ 3 (0,02 liều DDD/100 ngày nằm viện), sau Khoa Hồi sức tích cực và Khoa Huyết học (tương ứng 0,11 và 0,04 liều DDD/100 ngày nằm viện). Đối với các thuốc kháng nấm còn lại như fluconazol (0,22 liều DDD/100 ngày điều trị), itraconazol (0,40 liều DDD/100 ngày điều trị) và caspofungin (0,01 liều DDD/100 ngày điều trị) được sử dụng ít hơn trung bình chung toàn viện (tương ứng 0,70; 0,46 và 0,02 liều DDD/100 ngày nằm viện).

3.1.2. Xu hướng tiêu thụ thuốc kháng nấm của toàn viện và tại Trung tâm Hô Hấp

Xu hướng tiêu thụ thuốc kháng nấm tại Trung tâm Hô hấp và toàn viện được trình bày ở Hình 3.2.



Hình 3.2. Xu hướng tiêu thụ thuốc kháng nấm toàn viện và Trung tâm Hô hấp

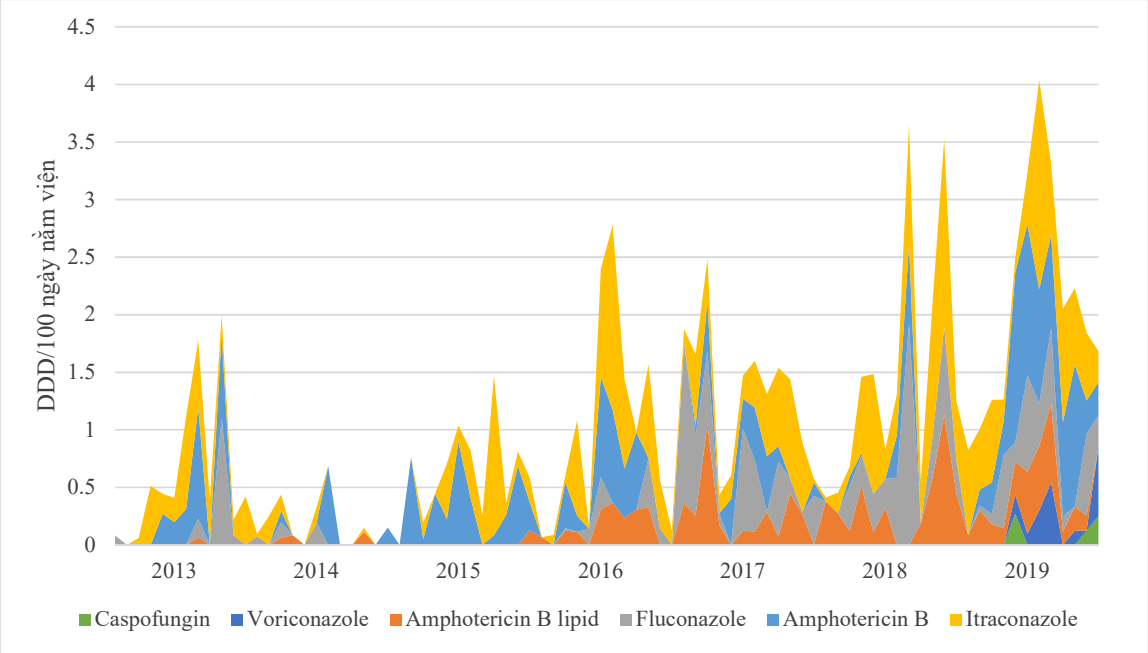
Trung tâm DI&ADR Quốc gia - Tài liệu chia sẻ tại CANHGIACDUOC.ORG.VN và facebook CANHGIACDUOC

Nhận xét:

Trong giai đoạn 2013 - 2019, tiêu thụ thuốc kháng nấm toàn viện có xu hướng ổn định trong khi tiêu thụ tại Trung tâm Hô hấp có xu hướng tăng. Xu hướng này được thể hiện cụ thể qua kết quả của kiểm định Mann - Kendall. Theo đó, mức độ tiêu thụ thuốc toàn viện trong giai đoạn 2013 - 2019 ổn định với các chỉ số S = 248 > 0, p = 0,34. Mức độ tiêu thụ thuốc kháng nấm tại Trung tâm Hô hấp trong giai đoạn này có xu hướng tăng với các chỉ số S = 1575 > 0, p < 0,0001.

3.1.3. Xu hướng tiêu thụ từng thuốc kháng nấm tại Trung tâm Hô hấp

Mức độ và xu hướng tiêu thụ từng thuốc kháng nấm tại Trung tâm Hô hấp giai đoạn 2013 - 2019 được trình bày ở Hình 3.3 và Hình 3.4. Riêng voriconazol và caspofungin mới bắt đầu được sử dụng tại Trung tâm Hô hấp từ năm 2019, xu hướng tiêu thụ được trình bày ở Hình 3.5.

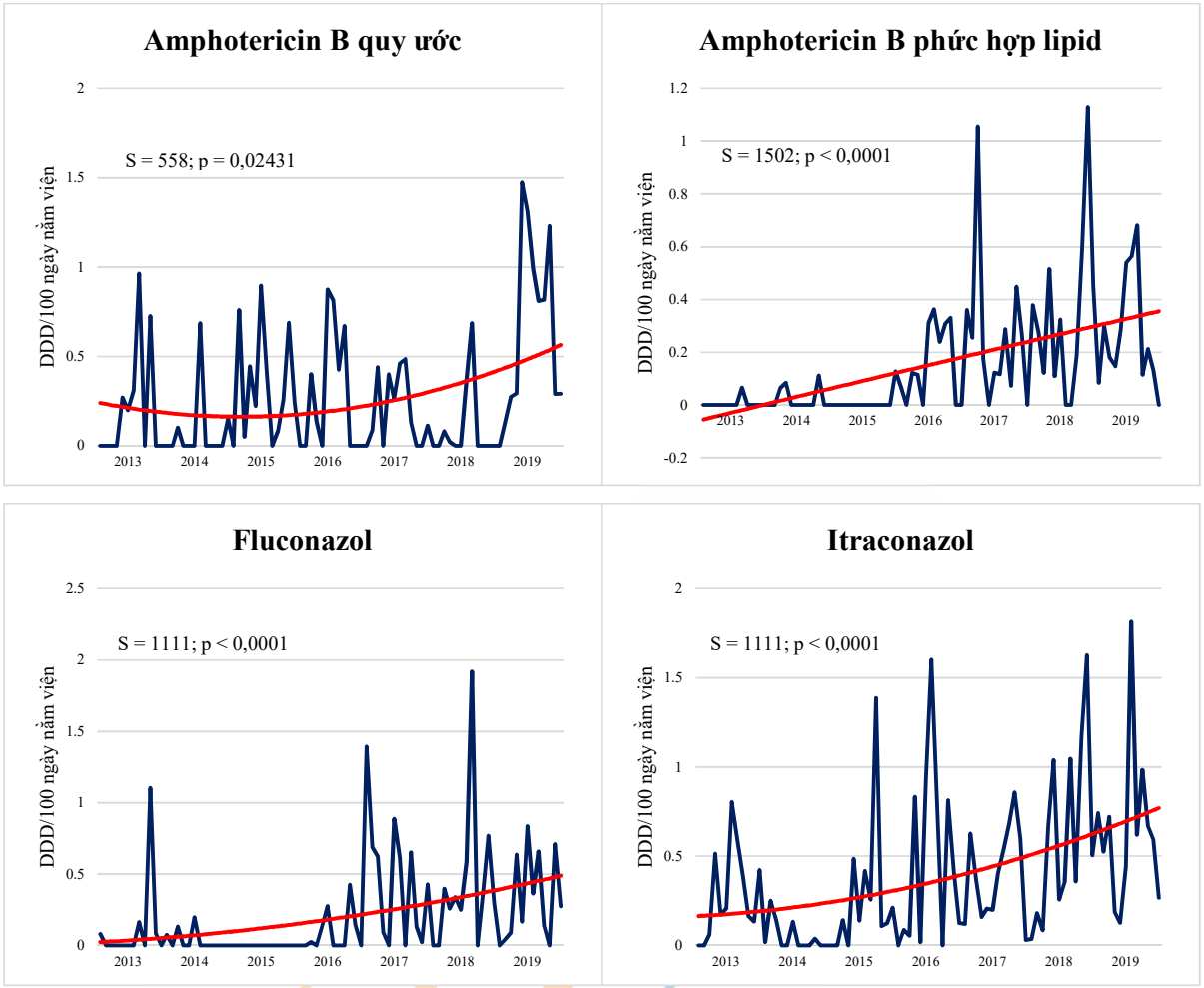


Hình 3.3. Mức độ tiêu thụ từng thuốc kháng nấm tại Trung tâm Hô hấp

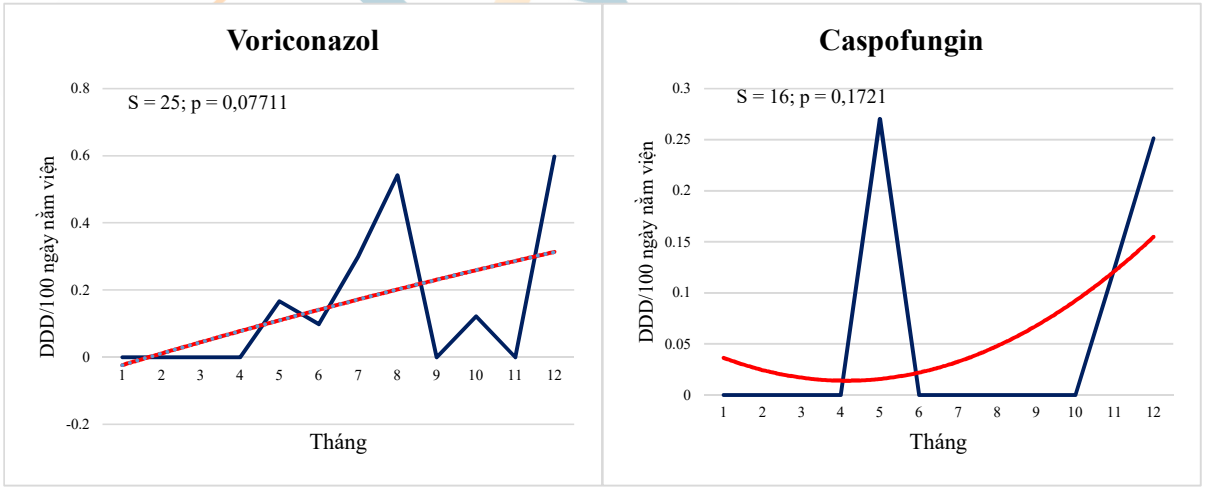
Nhận xét:

Itraconazol và amphotericin B dạng quy ước là 2 thuốc kháng nấm được sử dụng chủ yếu tại Trung tâm Hô hấp giai đoạn 2013 – 2019, trong đó mức độ tiêu thụ itraconazol gấp 1,5 lần so với amphotericin B dạng quy ước. Theo sau là fluconazol và amphotericin B phức hợp lipid (tương ứng 0,22 và 0,16 liều DDD/100 ngày nằm viện). Voriconazol và caspofungin là 2 thuốc kháng nấm có mức độ tiêu thụ thấp nhất tại Trung tâm (tương ứng 0,02 và 0,01 liều DDD/100 ngày nằm viện).

Trung tâm DI&ADR Quốc gia - Tài liệu chia sẻ tại CANHGIACDUOC.ORG.VN và facebook CANHGIACDUOC



Hình 3.4. Xu hướng tiêu thụ từng thuốc kháng nấm tại Trung tâm Hô hấp



Hình 3.5. Xu hướng tiêu thụ voriconazol và caspofungin tại Trung tâm Hô hấp năm 2019

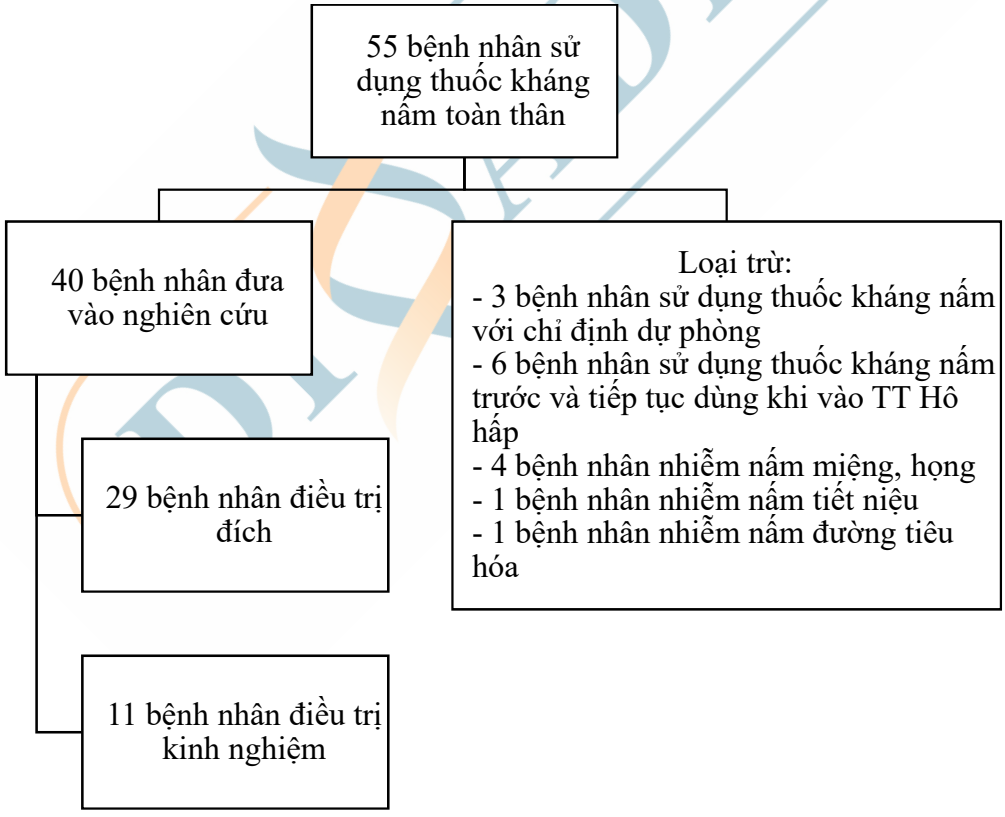
Trung tâm DI&ADR Quốc gia - Tài liệu chia sẻ tại CANHGIACDUOC.ORG.VN và facebook CANHGIACDUOC

Nhận xét:

Theo kết quả kiểm định Mann – Kendall, có sự gia tăng sử dụng các thuốc kháng nấm cũ như amphotericin B dạng quy ước (S = 558 > 0, p = 0,02431), amphotericin B phức hợp lipid (S = 1502 > 0, p < 0,0001), fluconazol (S = 1111 > 0, p < 0,0001) và itraconazol (S = 1111 > 0, p < 0,0001). Voriconazol và caspofungin là 2 thuốc kháng nấm mới được sử dụng từ tháng năm 2019, tiêu thụ 2 thuốc này có xu hướng ổn định (các chỉ số tương ứng là S = 25 > 0, p = 0,07711 và S = 16 > 0, p = 0,1721).

3.2. Phân tích việc sử dụng thuốc kháng nấm trong điều trị nhiễm nấm phổi xâm lấn tại Trung tâm Hô hấp

Từ ngày 20/9/2019 đến ngày 15/3/2020, chúng tôi ghi nhận được 55 bệnh nhân sử dụng thuốc kháng nấm toàn thân, sau khi loại trừ 15 bệnh nhân thuộc tiêu chuẩn loại trừ, có tổng cộng 40 bệnh nhân được đưa vào nghiên cứu. Việc lựa chọn mẫu nghiên cứu được mô tả ở Hình 3.6.



Hình 3.6. Sơ đồ lựa chọn mẫu nghiên cứu

3.2.1. Đặc điểm của bệnh nhân trong mẫu nghiên cứu

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

Trung tâm DI&ADR Quốc gia - Tài liệu chia sẻ tại CANHGIACDUOC.ORG.VN và facebook CANHGIACDUOC

Bảng 3.1. Đặc điểm của bệnh nhân trong mẫu nghiên cứu

Chỉ tiêu nghiên cứu	Nhóm điều trị kinh nghiệm (n = 11)	Nhóm điều trị đích (n = 29)	Mẫu nghiên cứu (n = 40)
Số lượng bệnh nhân (%)	11/40 (27,5%)	29/40 (72,5%)	40/40 (100%)
Tuổi (năm)	54,7 ± 20,5	67 (55 - 71)	66 (50 - 71)
Số bệnh nhân nam (%)	11/11 (100%)	20/29 (69,0%)	31/40 (77,5%)
Bệnh lý nền (%)			
COPD	3/11 (27,3%)	10/29 (34,5%)	13/40 (32,5%)
Tăng huyết áp	1/11 (9,1%)	11/29 (37,9%)	12/40 (30,0%)
Đái tháo đường	4/11 (36,4%)	8/29 (27,6%)	12/40 (30,0%)
Viêm gan B	0/11 (0%)	3/29 (10,3%)	3/40 (7,5%)
Phẫu thuật cắt thùy phổi	1/11 (9,1%)	3/29 (10,3%)	4/40 (10,0%)
Hội chứng thận hư	1/11 (9,1%)	2/29 (6,9%)	3/40 (7,5%)
Đột quỵ	1/11 (9,1%)	2/29 (6,9%)	3/40 (7,5%)
Đặc điểm lâm sàng và cận lâm sàng của bệnh nhân (%)			
Đặc điểm lâm sàng			
Sốt	9/11 (81,8%)	11/29 (37,9%)	20/40 (50,0%)
Đau ngực	4/11 (36,4%)	12/29 (41,4%)	16/40 (40,0%)
Khó thở	8/11 (72,7%)	23/29 (79,3%)	31/40 (77,5%)
Ho đờm	5/11 (45,5%)	22/29 (75,9%)	27/40 (67,5%)
Ho máu	0/11 (0%)	1/29 (3,4%)	1/40 (2,5%)
Suy hô hấp	5/11 (45,5%)	12/29 (41,4%)	17/40 (42,5%)

Trung tâm DI&ADR Quốc gia - Tài liệu chia sẻ tại CANHGIACDUOC.ORG.VN và facebook CANHGIACDUOC

Chẩn đoán hình ảnh			
Tổn thương phổi trên X-quang	7/11 (63,6%)	19/29 (65,5%)	26/40 (65,0%)
Tổn thương phổi trên CT	6/11 (54,5%)	20/29 (69,0%)	26/40 (65,0%)
Suy giảm chức năng thận ClCr < 50 mL/phút (%)	2/11 (18,2%)	5/29 (17,2%)	7/40 (17,5%)
Thời gian điều trị tại Trung tâm (ngày)	22 (18,5 – 32)	23,3 ± 10,9	22,5 (16 – 30,5)
Kết quả điều trị khi rời Trung tâm (%)			
Đỡ	7/11 (63,6%)	22/29 (75,9%)	29/40 (72,5%)
Không đỡ	2/11 (18,2%)	1/29 (3,4%)	3/40 (7,5%)
Nặng thêm	2/11 (18,2%)	6/29 (20,7%)	8/40 (20,0%)

Ghi chú: Các biến liên tục có phân phối chuẩn được biểu diễn bằng giá trị trung bình ± độ lệch chuẩn, biến phân phối không chuẩn được biểu diễn bằng trung vị - khoảng tứ phân vị. Biến định tính được biểu diễn bằng số lượt xuất hiện và tỷ lệ %

Nhận xét:

Trong mẫu nghiên cứu, số lượng bệnh nhân thuộc nhóm điều trị đích chiếm đa số với 72,5%, tỷ lệ bệnh nhân thuộc nhóm điều trị kinh nghiệm chỉ ở mức 27,5%. Tuổi của bệnh nhân trong mẫu nghiên cứu khá cao với trung vị là 66 tuổi. Số bệnh nhân nam chiếm đa số, chiếm 77,5% mẫu nghiên cứu, đặc biệt ở trong nhóm điều trị kinh nghiệm chiếm tới 100%.

Đặc điểm về bệnh lý nền của bệnh nhân trong mẫu nghiên cứu rất khác nhau. Trong đó tỷ lệ lớn bệnh nhân mắc các bệnh lý như COPD (32,5%), tăng huyết áp (30,0%), đái tháo đường (30,0%). Một số bệnh lý nền chiếm tỷ lệ thấp hơn như phẫu thuật cắt thùy phổi, đột quỵ, viêm gan B và hội chứng thận hư. Các bệnh lý nền khác trong mẫu nghiên cứu được trình bày cụ thể trong Phụ lục 3.

Triệu chứng lâm sàng của bệnh nhân trong mẫu nghiên cứu tương đối đa dạng. Những triệu chứng thường gặp là khó thở (chiếm 77,5%), ho đờm (chiếm 67,5%), sốt (chiếm 50,0%), đau ngực (chiếm 40,0%). Đặc biệt tỷ lệ bệnh nhân có suy hô hấp lên đến 42,5%. Về chẩn đoán hình ảnh, tỷ lệ bệnh nhân có tổn thương phổi trên X-quang và cắt lớp vi tính trước khi sử dụng thuốc kháng nấm đều tương đối cao (chiếm 65,0%). Số

Trung tâm DI&ADR Quốc gia - Tài liệu chia sẻ tại CANHGIACDUOC.ORG.VN và facebook CANHGIACDUOC

bệnh nhân trong mẫu nghiên cứu có suy giảm chức năng thận (CrCl < 50 mL/phút) chiếm tỷ lệ 17,5%.

Thời gian điều trị tại Trung tâm của bệnh nhân trong mẫu nghiên cứu có trung vị là 22,5 ngày. Về kết quả điều trị, trong mẫu nghiên cứu, số bệnh nhân khi rời Trung tâm Hô hấp có kết quả "đỡ" chiếm tỷ lệ cao (chiếm 72,5%), nhóm "không đỡ" và "nặng thêm" chiếm tỷ lệ tương ứng là 7,5% và 20,0%, không có bệnh nhân tử vong.

3.2.2. Đặc điểm của vi nấm

3.2.2.1. Đặc điểm về xét nghiệm mô bệnh học và tế bào học

Đặc điểm xét nghiệm mô bệnh học và tế bào học của bệnh nhân thuộc mẫu nghiên cứu được trình bày trong Bảng 3.2.

Bảng 3.2. Đặc điểm xét nghiệm mô bệnh học và tế bào học của bệnh nhân trong mẫu nghiên cứu

Chỉ tiêu nghiên cứu	Nhóm điều trị kinh nghiệm (n = 11)	Nhóm điều trị đích (n = 29)	Mẫu nghiên cứu (n = 40)
Xét nghiệm mô bệnh học (%)			
Số bệnh nhân có xét nghiệm mô bệnh học	2/11 (18,2%)	5/29 (17,2%)	7/40 (17,5%)
Số bệnh nhân có kết quả dương tính	0/2 (0%)	5/5 (100%)	5/7 (71,4%)
Xét nghiệm tế bào học (%)			
Số bệnh nhân có xét nghiệm tế bào học	6/11 (54,5%)	8/29 (27,6%)	14/40 (35,0%)
Số bệnh nhân có kết quả dương tính	0/6 (0%)	0/8 (0%)	0/14 (0%)

Nhận xét:

Trong 40 bệnh nhân thuộc mẫu nghiên cứu, có 7 bệnh nhân (17,5%) được xét nghiệm mô bệnh học. Kết quả dương tính với nấm được ghi nhận ở 5/7 bệnh nhân (chiếm 71,4%). Trong đó, 4 bệnh nhân cho thấy tổn thương phổi do *Aspergillus* xâm lấn và 1 bệnh nhân có tổn thương do nấm sợi chưa rõ loài. Có 14 bệnh nhân được xét nghiệm tế bào học, tương ứng với 35,0%, tuy nhiên không có bệnh nhân nào ghi nhận được có kết quả dương tính.

Trung tâm DI&ADR Quốc gia - Tài liệu chia sẻ tại CANHGIACDUOC.ORG.VN và facebook CANHGIACDUOC

3.2.2.2. Kết quả nhuộm soi trực tiếp

Đặc điểm vi nấm quan sát được thông qua nhuộm soi trực tiếp theo bệnh phẩm được trình bày trong Bảng 3.3.

Bảng 3.3. Đặc điểm vi nấm nhuộm soi trực tiếp theo bệnh phẩm

Vi nấm	Bệnh phẩm
Chủng nấm	**Đờm**
Nấm sợi (n = 11)	11/11
Giả nấm sợi (n = 1)	1/1

Nhận xét:

Có 12 bệnh phẩm của 11 bệnh nhân có kết quả nhuộm soi thành phần của nấm dương tính. Tất cả các mẫu bệnh phẩm đều là đờm, trong đó chủ yếu cho kết quả dương tính với nấm sợi (11 bệnh phẩm), trường hợp còn lại cho kết quả thấy thành phần giả nấm sợi (1 bệnh phẩm).

3.2.2.3. Kết quả nuôi cấy vi sinh

Đặc điểm vi nấm phân lập được theo loài và theo bệnh phẩm được trình bày trong Bảng 3.4.

Bảng 3.4. Đặc điểm vi nấm phân lập được theo loài và theo bệnh phẩm

Vi nấm		Bệnh phẩm		
Chủng nấm	**Định danh loài**	**Dịch phế quản**	**Đờm**	**Tổng**
Aspergillus spp. (n = 28)	*A. flavus*	1/28	0/28	1
	A. fumigatus	5/28	22/28	27

Nhận xét:

Trong thời gian theo dõi, có 28 vi nấm được phân lập từ 27 mẫu bệnh phẩm, trong đó tất cả đều thuộc loài *Aspergillus* spp.. Về định danh loài, *A. fumigatus* chiếm đa số với 27 bệnh phẩm phân lập được, trong khi đó chỉ có 1 bệnh phẩm phân lập được *A.flavus*.

Các bệnh phẩm phân lập ra nấm gồm có đờm và dịch phế quản. Từ bệnh phẩm dịch phế quản phân lập ra 2 loài gồm *A. fumigatus* (5 bệnh phẩm) và *A.flavus* (1 bệnh phẩm). Bệnh phẩm đờm chỉ phân lập được *A. fumigatus* (22 bệnh phẩm).

Trung tâm DI&ADR Quốc gia - Tài liệu chia sẻ tại CANHGIACDUOC.ORG.VN và facebook CANHGIACDUOC

3.2.3. Đặc điểm về sử dụng thuốc kháng nấm và biến cố bất lợi ghi nhận được trong quá trình sử dụng thuốc kháng nấm

3.2.3.1. Đặc điểm về thuốc sử dụng và thời gian sử dụng

Đặc điểm về thuốc sử dụng và thời gian sử dụng của bệnh nhân trong mẫu nghiên cứu được trình bày ở Bảng 3.5.

Bảng 3.5. Đặc điểm về thuốc sử dụng và thời gian sử dụng

Chỉ tiêu nghiên cứu	Nhóm điều trị kinh nghiệm (n = 11)	Nhóm điều trị đích (n = 29)	Mẫu nghiên cứu (n = 40)
Phác đồ dùng thuốc khởi đầu (%)			
Phác đồ đơn độc	11/11 (100%)	29/29 (100%)	40/40 (100%)
Tỷ lệ lựa chọn thuốc khởi đầu (%)			
Amphotericin B quy ước	1/11 (9,1%)	15/29 (51,7%)	16/40 (40,0%)
Amphotericin B phức hợp lipid	0/11 (0%)	1/29 (3,4%)	1/40 (2,5%)
Itraconazol	7/11 (63,6%)	4/29 (13,8%)	11/40 (27,5%)
Voriconazol	3/11 (27,3%)	9/29 (31,0%)	12/40 (30,0%)
Tỷ lệ dùng thuốc trong quá trình điều trị (%)			
Amphotericin B quy ước	1/11 (9,1%)	16/29 (55,2%)	17/40 (42,5%)
Amphotericin B phức hợp lipid	0/11 (0%)	6/29 (20,7%)	6/40 (15,0%)
Itraconazol	7/11 (63,6%)	8/29 (27,6%)	15/40 (37,5%)
Voriconazol	4/11 (36,4%)	13/29 (44,8%)	17/40 (42,5%)
Fluconazol	1/11 (9,1%)	0/29 (0%)	1/40 (2,5%)
Caspofungin	0/11(0%)	1/29 (3,4%)	1/40 (2,5%)
Thời gian nằm tại TT Hô hấp trước khi dùng thuốc (ngày)	9 (7 – 16,5)	7 (3 - 13)	8 (3,75 – 13,5)
Thời gian dùng thuốc (ngày)	8 (7 - 16)	10 (7 - 22)	9,5 (7 – 19,25)

Trung tâm DI&ADR Quốc gia - Tài liệu chia sẻ tại CANHGIACDUOC.ORG.VN và facebook CANHGIACDUOC

Nhận xét:

Tất cả bệnh nhân trong mẫu nghiên cứu đều dùng phác đồ kháng nấm đơn độc trong thời điểm bắt đầu sử dụng thuốc. Các thuốc kháng nấm được lựa chọn trong khởi đầu điều trị bao gồm amphotericin B dạng quy ước, amphotericin B phức hợp lipid, itraconazol và voriconazol. Trong toàn bộ quá trình điều trị, bệnh nhân được sử dụng thêm fluconazol và caspofungin.

Amphotericin B dạng quy ước là thuốc kháng nấm được lựa chọn nhiều nhất tại thời điểm bắt đầu dùng thuốc với tỷ lệ là 40,0%, đồng thời cũng là thuốc được sử dụng nhiều nhất trong toàn bộ quá trình điều trị (42,5%). Voriconazol và itraconazol cũng được sử dụng tương đối nhiều, tương ứng là 30,0% và 27,5% bệnh nhân nghiên cứu tại thời điểm bắt đầu dùng thuốc, 42,5% và 37,5% trong toàn bộ quá trình điều trị. Amphotericin B phức hợp lipid được sử dụng tương đối ít, chỉ được sử dụng ở 1 bệnh nhân tại thời điểm điểm bắt đầu dùng thuốc và 6 bệnh nhân trong toàn bộ quá trình điều trị (15,0%). Fluconazol và caspofungin là hai thuốc ít được lựa chọn nhất, chỉ được sử dụng trên 1 bệnh nhân trong toàn bộ quá trình điều trị. Ở nhóm điều trị kinh nghiệm, bệnh nhân chủ yếu được sử dụng itraconazol và voriconazol, tương ứng với 63,6% và 36,4%. Trong khi đó, thuốc được sử dụng phổ biến ở nhóm điều trị đích là amphotericin B dạng quy ước và voriconazol được, với tỷ lệ lần lượt là 55,2% và 44,8%.

Thời gian nằm tại Trung tâm Hô hấp trước khi dùng thuốc kháng nấm của bệnh nhân nghiên cứu có giá trị dao động lớn, khoảng tứ phân vị là 3,75 đến 13,5 ngày, trung vị là 8 ngày. Thời gian dùng thuốc của bệnh nhân nghiên cứu cũng rất khác nhau, khoảng tứ phân vị là 7 đến 19,25 ngày, trung vị là 9,5 ngày. Giữa 2 nhóm điều trị, nhóm điều trị kinh nghiệm có thời gian nằm tại Trung tâm Hô hấp trước khi dùng thuốc dài hơn so với nhóm điều trị đích. Trong khi đó, nhóm điều trị đích có thời gian sử dụng thuốc kháng nấm dài hơn so với nhóm điều trị kinh nghiệm.

3.2.3.2. Đặc điểm về thay đổi thuốc trong quá trình điều trị

Đặc điểm về thay đổi thuốc trong quá trình điều trị của bệnh nhân nghiên cứu được trình bày ở Bảng 3.6.

Trung tâm DI&ADR Quốc gia - Tài liệu chia sẻ tại CANHGIACDUOC.ORG.VN và facebook CANHGIACDUOC

Bảng 3.6. Đặc điểm về thay đổi thuốc trong quá trình điều trị

Chỉ tiêu nghiên cứu	Nhóm điều trị kinh nghiệm (n = 11)	Nhóm điều trị đích (n = 29)	Mẫu nghiên cứu (n = 40)
Đặc điểm thay đổi thuốc (%)			
Không thay đổi	9/11 (81,8%)	17/29 (58,6%)	26/40 (65,0%)
1 lần	2/11 (18,2%)	9/29 (31,0%)	11/40 (27,5%)
2 lần	0/11 (0%)	3/29 (10,3%)	3/40 (7,5%)
Lý do đổi thuốc (%)			
Đổi thuốc do biến cố bất lợi	1/2 (50,0%)	9/12 (75,0%)	10/14 (71,4%)
Đổi thuốc do không đáp ứng điều trị	1/2 (50,0%)	3/12 (25,0%)	4/14 (28,6%)

Nhận xét:

Có tất cả 14 bệnh nhân đổi thuốc trong quá trình điều trị, trong đó có 11 bệnh nhân đổi thuốc 1 lần (9 bệnh nhân thuộc nhóm điều trị đích và 2 bệnh nhân thuộc nhóm điều trị kinh nghiệm) và 3 bệnh nhân đổi thuốc 2 lần (thuộc nhóm điều trị đích).

Trong số này, 10 bệnh nhân đổi thuốc do biến cố bất lợi gặp phải trong quá trình sử dụng thuốc kháng nấm (chiếm 71,4%) và 4 bệnh nhân đổi thuốc do không đáp ứng điều trị (chiếm 28,6%). Chi tiết về số lượt đổi thuốc của bệnh nhân trong mẫu nghiên cứu được trình bày cụ thể trong Phụ lục 4.

3.2.3.3. Đặc điểm về biến cố bất lợi ghi nhận được trong quá trình sử dụng thuốc kháng nấm

a. Đặc điểm về biến cố bất lợi chung trong quá trình sử dụng thuốc kháng nấm

Đặc điểm về biến cố bất lợi chung trong quá trình sử dụng thuốc kháng nấm được trình bày ở Bảng 3.7.

Trung tâm DI&ADR Quốc gia - Tài liệu chia sẻ tại CANHGIACDUOC.ORG.VN và facebook CANHGIACDUOC

Bảng 3.7. Đặc điểm về biến cố bất lợi trong quá trình sử dụng thuốc kháng nấm

Chỉ tiêu nghiên cứu	Nhóm điều trị kinh nghiệm (n = 11)	Nhóm điều trị đích (n = 29)	Mẫu nghiên cứu (n = 40)
Số bệnh nhân gặp biến cố (%)	3/11 (27,3%)	13/29 (44,8%)	16/40 (40,0%)
Số bệnh nhân gặp biến cố theo thuốc kháng nấm (%)			
Amphotericin B dạng quy ước	1/3 (33,3%)	10/13 (76,9%)	11/16 (68,8%)
Amphotericin B phức hợp lipid	0/3 (0%)	2/13 (15,4%)	2/16 (12,5%)
Voriconazol	2/3 (66,7%)	2/13 (15,4%)	4/16 (25,0%)
Itraconazol	0/3 (0%)	1/13 (7,7%)	1/16 (6,3%)
Số bệnh nhân gặp biến cố theo loại biến cố (%)			
Độc tính trên thận	1/3 (33,3%)	7/13 (53,8%)	8/16 (50,0%)
Phản ứng tại vị trí truyền thuốc	1/3 (33,3%)	2/13 (15,4%)	3/16 (18,8%)
Phản ứng liên quan đến truyền thuốc theo kiểu dị ứng	0/3 (0%)	3/13 (23,1%)	3/16 (18,8%)
Dị ứng trên da	1/3 (33,3%)	0/13 (0%)	1/16 (6,3%)
Hạ kali máu	3/3 (100%)	9/13 (69,2%)	12/16 (75,0%)

Nhận xét:

Trong thời gian theo dõi, nhóm nghiên cứu ghi nhận được 30 biến cố bất lợi gặp phải trên 16 bệnh nhân trong quá trình sử dụng thuốc kháng nấm (chiếm 40,0%). Trong đó, tỷ lệ bệnh nhân gặp biến cố bất lợi của nhóm điều trị đích cao hơn so với nhóm điều trị kinh nghiệm (tương ứng là 44,8% so với 27,3%).

Trong các loại thuốc nghi ngờ liên quan đến biến cố bất lợi, amphotericin B dạng quy ước được ghi nhận với tỷ lệ cao nhất (chiếm 68,8%), sau đó là voriconazol (chiếm 25,0%). Tỷ lệ bệnh nhân gặp biến cố bất lợi do amphotericin B phức hợp lipid và itraconazol tương đối thấp chỉ ở mức 12,5% và 6,3%.

Các biến cố ghi nhận được bao gồm độc tính trên thận, phản ứng tại vị trí truyền thuốc, phản ứng liên quan đến truyền thuốc theo kiểu dị ứng, dị ứng trên da và hạ kali máu. Trong đó, biến cố phổ biến nhất là hạ kali máu ở 12 bệnh nhân (chiếm 75,0%) và

Trung tâm DI&ADR Quốc gia - Tài liệu chia sẻ tại CANHGIACDUOC.ORG.VN và facebook CANHGIACDUOC

độc tính trên thận ở 8 bệnh nhân (chiếm 50,0%). Phản ứng tại vị trí truyền thuốc và phản ứng liên quan đến truyền thuốc theo kiểu dị ứng chiếm tỷ lệ nhỏ (3 bệnh nhân, chiếm 18,8%). Các biến cố này đều liên quan đến amphotericin B quy ước và amphotericin B phức hợp lipid. Dị ứng trên da chỉ xảy ra trên 1 bệnh nhân sử dụng voriconazol.

Phân loại biến cố bất lợi của bệnh nhân theo thuốc kháng nấm và theo loại biến cố được trình bày cụ thể trong Bảng 3.8.

Bảng 3.8. Phân loại biến cố bất lợi theo thuốc kháng nấm và loại biến cố

Thuốc	Số biến cố	Loại biến cố	Tỷ lệ biến cố
Amphotericin B dạng quy ước	19	Độc tính trên thận	8/19 (42,1%)
		Phản ứng tại vị trí truyền thuốc	3/19 (15,8%)
		Phản ứng liên quan đến truyền thuốc theo kiểu dị ứng	2/19 (10,5%)
		Hạ kali máu	6/19 (31,6%)
Amphotericin phức hợp lipid	3	Phản ứng liên quan đến truyền thuốc theo kiểu dị ứng	1/3(33,3%)
		Hạ kali máu	2/3 (66,7%)
Voriconazol	7	Hạ kali máu	6/7 (85,7%)
		Dị ứng trên da	1/7 (14,3%)
Itraconazol	1	Hạ kali máu	1/1 (100%)

Nhận xét:

Tổng số biến cố bất lợi ghi nhận được trong nghiên cứu là 30 biến cố. Về phân loại biến cố theo thuốc kháng nấm, amphotericin B dạng quy ước chiếm đa số với 19 biến cố (chiếm 63,3% tổng số biến cố), trong đó chủ yếu là độc tính trên thận (8 biến cố, chiếm 42,1%) và hạ kali máu (6 biến cố, chiếm 31,6%). Có 7 biến cố bất lợi ghi nhận được trên bệnh nhân sử dụng voriconazol, bao gồm hạ kali máu (6 biến cố, chiếm 85,7%) và dị ứng trên da (1 biến cố, chiếm 14,3%). Chỉ có 3 biến cố ghi nhận được trên bệnh

Trung tâm DI&ADR Quốc gia - Tài liệu chia sẻ tại CANHGIACDUOC.ORG.VN và facebook CANHGIACDUOC

nhân sử dụng amphotericin B phức hợp lipid và 1 biến cố ghi nhận được trên bệnh nhân sử dụng itraconazol.

b. Đặc điểm về độc tính trên thận trong quá trình sử dụng amphotericin B dạng quy ước

Đặc điểm về độc tính trên thận trong quá trình sử dụng amphotericin B dạng quy ước của bệnh nhân trong mẫu nghiên cứu được trình bày ở Bảng 3.9.

Bảng 3.9. Đặc điểm về độc tính trên thận trong quá trình sử dụng amphotericin B dạng quy ước

Chỉ tiêu nghiên cứu	Kết quả
Số bệnh nhân gặp biến cố (%)	8/17 (47,1%)
Mức độ (%)	
Mức độ R	2/8 (25,0%)
Mức độ I	4/8 (50,0%)
Mức độ F	2/8 (25,0%)
Yếu tố nguy cơ (%)	
Liều trung bình hàng ngày ≥ 35 mg	8/8 (100%)
Giới tính nam	4/8 (50,0%)
Cân nặng ≥ 90 kg	0/8 (0%)
Mắc bệnh thận mạn	0/8 (0%)
Sử dụng đồng thời amikacin hoặc ciclosporin	0/8 (0%)
Sử dụng thuốc lợi tiểu quai	1/8 (12,5%)
Tỷ lệ bệnh nhân có đồng thời giảm kali máu (%)	5/8 (62,5%)
Xử trí (%)	
Đổi thuốc Amphotericin B phức hợp lipid	5/8 (62,5%)
Đổi thuốc kháng nấm khác	3/8 (37,5%)

Trung tâm DI&ADR Quốc gia - Tài liệu chia sẻ tại CANHGIACDUOC.ORG.VN và facebook CANHGIACDUOC

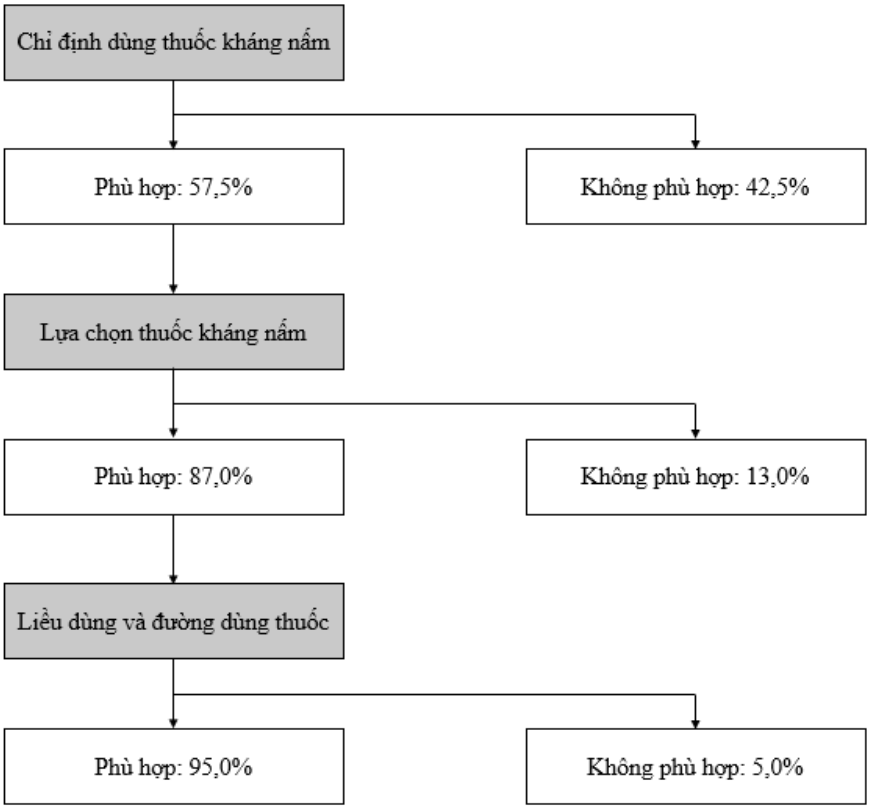
Nhận xét:

Số bệnh nhân có độc tính thận trong quá trình sử dụng amphotericin B dạng quy ước là 8 bệnh nhân, chiếm 47,1%. Theo phân loại theo mức độ của biến cố, chiếm tỷ lệ cao nhất là mức độ I (chiếm 50,0%), mức độ R và F đều chiếm tỷ lệ 25,0%. Về nguy cơ xuất hiện độc tính thận, trong 8 bệnh nhân kể trên có: 8 bệnh nhân (100%) có liều trung bình hàng ngày ≥ 35 mg, 4 bệnh nhân (50,0%) giới tính nam, 1 bệnh nhân (12,5%) sử dụng thuốc lợi tiểu và không có bệnh nhân nào có các yếu tố nguy cơ còn lại. Tỷ lệ bệnh nhân có đồng thời giảm kali máu là 62,5%

Các bệnh nhân gặp độc tính thận trong quá trình sử dụng amphotericin B dạng quy ước được xử trí bằng cách chuyển sang sử dụng thuốc kháng nấm khác. Trong đó, 5 bệnh nhân được chuyển sang amphotericin B phức hợp lipid (62,5%), 2 trường hợp sử dụng voriconazol và 1 trường hợp sử dụng itraconazol.

3.2.4. Phân tích sử dụng thuốc theo bộ tiêu chí

Toàn bộ 40 bệnh nhân thuộc mẫu nghiên cứu đều được điều trị đích hoặc điều trị kinh nghiệm theo hướng nhiễm nấm *Aspergillus* phổi xâm lấn.Tính phù hợp của phác đồ được phân tích dựa trên bộ tiêu chí đã được xây dựng ở mục 2.2.2.5. Mức độ phù hợp của phác đồ được thể hiện ở Hình 3.7.



Hình 3.7. Mức độ phù hợp của phác đồ với bộ tiêu chí

Trung tâm DI&ADR Quốc gia - Tài liệu chia sẻ tại CANHGIACDUOC.ORG.VN và facebook CANHGIACDUOC

Nhận xét:

Trong số 40 bệnh nhân có chỉ định dùng thuốc điều trị nhiễm nấm *Aspergillus* phổi xâm lấn, có 57,5% bệnh nhân có chỉ định phù hợp. Trong số các bệnh nhân này, có 87,0% bệnh nhân có lựa chọn thuốc phù hợp. Trong số các bệnh nhân có lựa chọn thuốc phù hợp, 95,0% bệnh nhân có liều dùng và đường dùng thuốc phù hợp. Số bệnh nhân phù hợp về toàn bộ tiêu chí là 47,5%. Mức độ phù hợp về từng tiêu chí trong từng nhóm bệnh nhân được trình bày ở Bảng 3.10.

Bảng 3.10. Mức độ phù hợp của phác đồ so với bộ tiêu chí

Chỉ tiêu nghiên cứu	Nhóm điều trị kinh nghiệm (n = 11)	Nhóm điều trị đích (n = 29)	Mẫu nghiên cứu (n = 40)
Chỉ định phù hợp (% theo số bệnh nhân)	1/11 (9,1%)	22/29 (75,9%)	23/40 (57,5%)
Lựa chọn thuốc phù hợp (% theo số bệnh nhân có chỉ định phù hợp)	0/1 (0%)	20/22 (90,9%)	20/23 (87,0%)
Liều dùng và đường dùng phù hợp (% theo số bệnh nhân có chỉ định và lựa chọn thuốc phù hợp)		19/20 (95,0%)	19/20 (95,0%)
Phù hợp về toàn bộ tiêu chí	0/11 (0%)	19/29 (65,5%)	19/40 (47,5%)

Nhận xét:

Trong các tiêu chí đánh giá, tiêu chí về chỉ định đạt tỷ lệ phù hợp ở mức trung bình, với 57,5%. Tiêu chí về lựa chọn thuốc và liều dùng, đường dùng đạt tỷ lệ phù hợp tương đối cao, lần lượt là 87,0% và 95,0%. Tiêu chí về chỉ định dùng thuốc ở nhóm điều trị đích có tỷ lệ phù hợp (75,9%) cao hơn nhiều so với nhóm điều trị kinh nghiệm (9,1%). Tiêu chí về lựa chọn thuốc ở nhóm điều trị đích cũng có tỷ lệ phù hợp cao (chiếm 90,9%), tuy nhiên ở nhóm điều trị kinh nghiệm không có bệnh nhân nào phù hợp. Tỷ lệ phù hợp về toàn bộ tiêu chí ở nhóm điều trị đích cao hơn so với nhóm điều trị kinh nghiệm (tương ứng là 65,5% so với 0%).

Về chỉ định dùng thuốc

Trong nhóm điều trị kinh nghiệm, các bệnh nhân có chỉ định không phù hợp đều do không có tình trạng giảm bạch cầu trung tính kéo dài. Ngoài ra có 2 bệnh nhân trong

Trung tâm DI&ADR Quốc gia - Tài liệu chia sẻ tại CANHGIACDUOC.ORG.VN và facebook CANHGIACDUOC

đó không có tình trạng sốt kéo dài hoặc sốt trở lại khi đang dùng kháng sinh phổ rộng. Do đó không đáp ứng đầy đủ tiêu chuẩn điều trị kinh nghiệm theo hướng nhiễm nấm *Aspergillus* phổi xâm lấn.

Trong nhóm điều trị đích, tất cả bệnh nhân có kết quả mô bệnh học, tế bào học dương tính với nấm *Aspergillus* có chỉ định dùng thuốc là phù hợp. Đối với các trường hợp bệnh nhân phân lập ra *Aspergillus* spp. hoặc nhuộm soi trực tiếp thấy thành phần của nấm sợi trong bệnh phẩm đờm và dịch phế quản, đa số có chỉ định dùng thuốc phù hợp. Có 7 bệnh nhân phân lập hoặc nhuộm soi trực tiếp bệnh phẩm đường hô hấp dưới có kết quả dương tính với nấm nhưng có chỉ định dùng thuốc là không phù hợp do không đáp ứng đủ tiêu chuẩn chẩn đoán theo 3 bộ tiêu chuẩn được đưa ra trong mục 2.2.2.5.

Về lựa chọn thuốc (chỉ đánh giá trên bệnh nhân có chỉ định dùng thuốc phù hợp)

Trong nhóm điều trị kinh nghiệm, 1 bệnh nhân được chỉ định dùng itraconazol, đây là thuốc không có trong khuyến cáo điều trị kinh nghiệm. Do đó, lựa chọn thuốc ở bệnh nhân này được đánh giá là không phù hợp.

Trong nhóm điều trị đích, các bệnh nhân đều có lựa chọn thuốc khởi đầu là amphotericin B quy ước, amphotericin B phức hợp lipid, voriconazol và itraconazol. Đây là các thuốc nằm trong khuyến cáo, vì vậy lựa chọn thuốc ở những bệnh nhân này được đánh giá là phù hợp. Tuy nhiên, có 2 bệnh nhân có tình trạng suy giảm chức năng thận (có CrCl là 42,5 và 33,2 ml/phút) được chỉ định sử dụng amphotericin B dạng quy ước, đây là thuốc không được khuyến cáo trong trường hợp này, do đó lựa chọn thuốc ở 2 bệnh nhân này được đánh giá là không phù hợp.

Về liều dùng và đường dùng (chỉ đánh giá trên bệnh nhân có chỉ định dùng thuốc và lựa chọn thuốc phù hợp)

Đa số các bệnh nhân đều được sử dụng thuốc kháng nấm với đường dùng và liều dùng phù hợp với khuyến cáo. Do đó, tỷ lệ phù hợp về đường dùng và liều dùng thuốc kháng nấm trong mẫu nghiên cứu tương đối cao. Tuy nhiên, có 1 bệnh nhân được sử dụng itraconazol đường tĩnh mạch, khác với khuyến cáo sử dụng đường uống. Do đó đường dùng và liều dùng ở bệnh nhân này được đánh giá là không phù hợp.

Trung tâm DI&ADR Quốc gia - Tài liệu chia sẻ tại CANHGIACDUOC.ORG.VN và facebook CANHGIACDUOC

CHƯƠNG 4: BÀN LUẬN

Nhiễm nấm phổi xâm lấn là bệnh chiếm tỷ lệ cao trong các bệnh nấm xâm lấn. Trong những năm gần đây, bệnh có xu hướng ngày càng gia tăng về tỷ lệ mắc bệnh cũng như mức độ nghiêm trọng trên lâm sàng do sự gia tăng của quần thể bệnh nhân có nguy cơ nhiễm nấm cao. Quần thể đó bao gồm các bệnh nhân suy giảm miễn dịch bao gồm bệnh lý ác tính, bệnh lý huyết học và HIV, cũng như những bệnh nhân được điều trị bằng thuốc ức chế miễn dịch trong các bệnh tự miễn hay để chống thải ghép [51]. Tỷ lệ tử vong do nấm phổi xâm lấn tương đối cao. Theo nghiên cứu của Pagano và cộng sự năm 1995, tỉ lệ tử vong của bệnh nhân nhiễm nấm phổi xâm lấn trên nền leukemia cấp trong 2 giai đoạn 1987 – 1998 và 1999 – 2000 lần lượt là 40% và 38,5% [61]. Cùng với sự gia tăng của bệnh, mức độ sử dụng thuốc kháng nấm cũng có xu hướng gia tăng theo thời gian. Tuy nhiên, việc sử dụng thuốc kháng nấm một cách không hợp lý có thể dẫn đến nguy cơ gặp các tác dụng không mong muốn do thuốc, tăng chi phí điều trị và tăng nguy cơ xuất hiện các chủng kháng thuốc [57].

Bệnh viện Bạch Mai là bệnh viện đa khoa tuyến cuối, bệnh nhân có mặt bệnh đa dạng và có nhiều yếu tố nguy cơ nhiễm nấm. Do đó thuốc kháng nấm được sử dụng tại nhiều khoa lâm sàng khác nhau trong Bệnh viện. Tại Bệnh viện đã có nghiên cứu năm 2017 phân tích về tình hình nhiễm nấm và sử dụng thuốc kháng nấm tại Khoa Hồi sức tích cực [9]. Tại đơn vị này chủ yếu là nhiễm nấm *Candida* máu và ổ bụng, tỷ lệ bệnh nhân nhiễm nấm phổi rất thấp. Trong khi đó, tại Trung tâm Hô hấp, bệnh nấm chủ yếu là nhiễm nấm xâm lấn phổi do tác nhân chính là *Aspergillus*. Đồng thời, nhiễm nấm *Aspergillus* phổi xâm lấn là bệnh có thể lâm sàng đa dạng nhưng không có tính đặc hiệu, đặc biệt là trên đối tượng bệnh nhân không có giảm bạch cầu trung tính, dẫn đến việc chẩn đoán rất khó khăn, tỷ lệ tử vong cao kể cả khi bệnh nhân được điều trị đầy đủ bằng thuốc kháng nấm [41], [70]. Do đó, việc sử dụng thuốc kháng nấm tại Trung tâm Hô Hấp là vấn đề mới và còn nhiều tranh luận, cần được phân tích và đánh giá.

Trên cơ sở đó, chúng tôi thực hiện nghiên cứu này nhằm đánh giá tình hình sử dụng thuốc kháng nấm trên bệnh nhân nhiễm nấm phổi xâm lấn tại Trung tâm Hô hấp, Bệnh viện Bạch Mai. Từ đó, nhóm nghiên cứu hy vọng đề xuất được các biện pháp góp phần nâng cao hiệu quả sử dụng thuốc kháng nấm tại Trung tâm cũng như toàn viện.

Trung tâm DI&ADR Quốc gia - Tài liệu chia sẻ tại CANHGIACDUOC.ORG.VN và facebook CANHGIACDUOC

4.1. Bàn luận về tiêu thụ thuốc kháng nấm tại Trung tâm Hô hấp

4.1.1. Bàn luận về đặc điểm tiêu thụ thuốc kháng nấm tại Trung tâm hô hấp so với toàn viện

Trung tâm Hô hấp không phải là đơn vị tiêu thụ thuốc kháng nấm cao so với các khoa lâm sàng khác trong Bệnh viện. Về số lượng tiêu thụ, Trung tâm Hô hấp là đơn vị tiêu thụ thuốc kháng nấm đứng thứ 8 (1,08 liều DDD/100 ngày nằm viện), thấp hơn một chút so với mức độ tiêu thụ của toàn viện (1,24 liều DDD/100 ngày nằm viện). Tuy nhiên, có sự khác biệt về hình ảnh tiêu thụ thuốc kháng nấm giữa Trung tâm Hô hấp với các khoa lâm sàng khác và toàn viện nói chung. Tại các khoa lâm sàng khác, tỷ lệ sử dụng fluconazol và itraconazol chiếm tới khoảng 90%, các thuốc kháng nấm khác được sử dụng với tỷ lệ rất thấp. Trong khi đó, Trung tâm Hô hấp có hình ảnh tiêu thụ các thuốc kháng nấm tương đối đa dạng. Đồng thời, mặc dù tổng lượng tiêu thụ toàn bộ các thuốc kháng nấm chỉ đứng thứ 8 nhưng đơn vị này có mức tiêu thụ một số thuốc tương đối cao so với các khoa khác. Trong đó, tiêu thụ amphotericin B dạng quy ước và dạng phức hợp lipid đứng thứ 2 toàn viện, tiêu thụ voriconazol đứng thứ 3 toàn viện. Điều này có thể được giải thích dựa trên mô hình bệnh bệnh tật của Trung tâm và các hướng dẫn điều trị nhiễm nấm thường được sử dụng trong thực hành lâm sàng. Bệnh nấm ở Trung tâm Hô hấp chủ yếu là nấm phổi xâm lấn với tác nhân thường gặp là *Aspergillus*. Các thuốc được khuyến cáo sử dụng đối với tác nhân này là voriconazol, amphotericin B và itraconazol [62]. Itraconazol và amphotericin B quy ước là 2 thuốc được sử dụng nhiều nhất tại Trung tâm giai đoạn 2013 – 2019, điều này cũng phù hợp với những phân tích ở trên. Nghiên cứu khảo sát trên 52 bệnh viện ở Tây Ban Nha cho thấy mức độ tiêu thụ thuốc kháng nấm của toàn viện và các khoa Nội nói chung tương ứng là 2,69 và 3,08 liều DDD/100 ngày nằm viện [35]. Như vậy mức độ tiêu thụ của các bệnh viện trong nghiên cứu này cao hơn nghiên cứu của chúng tôi khoảng 3 lần. Điều này có thể do sự khác biệt về đặc điểm nhân khẩu học, dịch tễ học của bệnh nấm và quy mô của từng quốc gia và từng bệnh viện. Nghiên cứu của Fondevilla và cộng sự tại Tây Ban Nha chỉ khảo sát được mức độ tiêu thụ thuốc kháng nấm của các khoa Nội nói chung, không đặc thù cho đơn vị chuyên khoa hô hấp, có thể là một phần nguyên nhân tạo nên sự khác biệt nói trên.

Trung tâm DI&ADR Quốc gia - Tài liệu chia sẻ tại CANHGIACDUOC.ORG.VN và facebook CANHGIACDUOC

4.1.2. Bàn luận về xu hướng tiêu thụ thuốc kháng nấm tại Trung tâm hô hấp so với toàn viện

Trong giai đoạn 2013 – 2019, mức độ tiêu thụ thuốc kháng nấm toàn viện có xu hướng ổn định trong khi tại Trung tâm Hô hấp có xu hướng gia tăng. Điều này có thể do tại Bệnh viện Bạch Mai, nhiều khoa phòng sử dụng thuốc kháng nấm, số lượng bệnh nhân được điều trị bằng thuốc kháng nấm hàng năm lớn. Do đó sự thay đổi nhỏ về tỷ lệ bệnh nhân cũng như số lượng tiêu thụ thuốc kháng nấm tại các khoa phòng không làm thay đổi xu hướng tiêu thụ trên quy mô toàn bệnh viện. Ngược lại, Trung tâm Hô hấp có xu hướng gia tăng mức độ tiêu thụ thuốc kháng nấm đáng kể. Kết quả này có thể do bệnh lý nhiễm nấm có xu hướng tăng lên, đặc biệt là các bệnh nhiễm nấm đường hô hấp. Ngoài ra, do nhận thức về tầm quan trọng của điều trị bệnh nấm tăng lên cũng góp phần làm tăng việc sử dụng thuốc kháng nấm tại Trung tâm. Nghiên cứu của Fondevilla và cộng sự trên 52 bệnh viện tại Tây Ban Nha cho thấy tiêu thụ thuốc kháng nấm của toàn viện và các khoa Nội nói chung đều gia tăng không có ý nghĩa thống kê [35]. Kết quả này tuy tương đồng với kết quả xu hướng tiêu thụ toàn viện của bệnh viện Bạch Mai nhưng khác biệt về xu hướng tiêu thụ tại Trung tâm Hô hấp. Điều này có thể được giải thích do nghiên cứu của Fondevilla khảo sát xu hướng tiêu thụ của các khoa Nội nói chung chứ không đặc thù cho đơn vị hô hấp, do đó khác biệt với kết quả của chúng tôi.

4.1.3. Bàn luận về xu hướng tiêu thụ từng thuốc kháng nấm tại Trung tâm Hô hấp

Các thuốc kháng nấm được sử dụng tại Trung tâm gồm có fluconazol, itraconazol, voriconazol, caspofungin, amphotericin B dạng quy ước và dạng phức hợp lipid. Trong đó chiếm tỷ trọng lớn nhất là amphotericin B dạng quy ước và itraconazol. Đây là các thuốc được khuyến cáo trong điều trị đích hoặc kinh nghiệm nhiễm nấm *Aspergillus* phổi xâm lấn [5], [62]. Trong các hướng dẫn điều trị, amphotericin B và itraconazol là lựa chọn đứng hàng thứ 3 trong điều trị nhiễm nấm phổi *Aspergillus* xâm lấn. Tuy nhiên tại Trung tâm, đây là 2 thuốc kháng nấm được sử dụng chủ yếu. Các thuốc này có chi phí thấp và đã được sử dụng từ lâu, trong khi các thuốc được khuyến cáo trong các hướng dẫn điều trị gần đây hoặc chưa có tại bệnh viện hoặc có chi phí cao làm giảm khả năng tiếp cận thuốc của bệnh nhân. Tỷ lệ tiêu thụ amphotericin B phức hợp lipid tại Trung tâm trong giai đoạn 2013 – 2019 ở mức tương đối cao. Amphotericin B phức hợp lipid có hiệu quả tương đương nhưng ít độc tính hơn so với dạng quy ước, do đó có xu hướng được các bác sĩ điều trị sử dụng thay thế cho amphotericin B dạng

Trung tâm DI&ADR Quốc gia - Tài liệu chia sẻ tại CANHGIACDUOC.ORG.VN và facebook CANHGIACDUOC

quy ước. Fluconazol không phải là thuốc được khuyến cáo trong nhiễm nấm phổi *Aspergillus* xâm lấn, tuy nhiên vẫn được sử dụng tương đối nhiều tại Trung tâm. Điều này có thể do fluconazol là thuốc được sử dụng nhiều trong các trường hợp nhiễm nấm tại chỗ, hoặc trong trường hợp nhiễm nấm xâm lấn do các tác nhân ít gặp hơn như *Candida* hoặc *Cryptococcus* [5]. Kết quả phân tích xu hướng cho thấy, amphotericin B quy ước, amphotericin B phức hợp lipid, itraconazol và fluconazol đều có xu hướng gia tăng sử dụng tại Trung tâm trong giai đoạn 2013 - 2019. Điều này có thể do sự gia tăng tỷ lệ nhiễm nấm nói chung tại Trung tâm. Voriconazol được khuyến cáo ưu tiên hàng đầu trong điều trị nhiễm nấm *Aspergillus* phổi xâm lấn. Nhưng thuốc này mới chỉ được đưa vào danh mục thuốc của bệnh viện từ năm 2016, bắt đầu được sử dụng tại Trung tâm từ năm 2019 sau Thông tư 30/2018/TT-BYT cho phép bảo hiểm y tế thanh toán 50% chi phí liên quan đến thuốc [2]. Caspofungin được khuyến cáo là liệu pháp ưu tiên trong điều trị nhiễm nấm *Candida*, nhưng đối với nấm phổi *Aspergillus* xâm lấn chỉ được khuyến cáo sử dụng trong trường hợp bệnh nhân không đáp ứng hoặc có chống chỉ định với các thuốc kháng nấm azol và polyen [62]. Điều này giải thích cho việc tiêu thụ caspofungin tại Trung tâm tương đối thấp. Thêm vào đó, caspofungin cũng là thuốc kháng nấm mới được sử dụng tại Trung tâm từ năm 2019 sau Thông tư 30/2018/TT-BYT có hiệu lực, do đó tiêu thụ thuốc này tại Trung tâm còn ở mức thấp [2]. Tiêu thụ voriconazol và caspofungin tại Trung tâm Hô hấp có xu hướng ổn định. Tuy nhiên, do sự hạn chế về mặt thời gian khảo sát nên xu hướng tiêu thụ của 2 thuốc này chưa được đánh giá một cách chính xác và cần theo dõi trong thời gian tiếp theo.

Phân tích số liệu đã cho thấy bức tranh toàn cảnh về tình hình sử dụng thuốc kháng nấm tại Trung tâm Hô hấp so với các khoa lâm sàng khác và toàn viện. Mặc dù mức độ tiêu thụ thuốc kháng nấm không cao nhưng xu hướng tiêu thụ tại Trung tâm nói chung và từng thuốc kháng nấm nói riêng gia tăng một cách có ý nghĩa. Tuy nhiên, số liệu về tiêu thụ thuốc không phản ánh được đối tượng sử dụng thuốc, đặc điểm vi sinh, mục đích sử dụng thuốc cũng như tính phù hợp của chỉ định và lựa chọn thuốc trên bệnh nhân. Trên cơ sở đó chúng tôi tiến hành mục tiêu 2 nhằm phân tích thực trạng sử dụng thuốc kháng nấm trong điều trị nhiễm nấm phổi xâm lấn tại Trung tâm Hô hấp dựa trên bộ tiêu chí đã xây dựng.

Trung tâm DI&ADR Quốc gia - Tài liệu chia sẻ tại CANHGIACDUOC.ORG.VN và facebook CANHGIACDUOC

4.2. Bàn luận về tình hình sử dụng thuốc kháng nấm trong điều trị nhiễm nấm phổi xâm lấn tại Trung tâm Hô hấp

4.2.1. Bàn luận về đặc điểm mẫu nghiên cứu

Có 40 bệnh nhân được đưa vào nghiên cứu, trong đó chủ yếu bệnh nhân thuộc nhóm điều trị đích với 19 bệnh nhân, chỉ có 11 bệnh nhân thuộc nhóm điều trị kinh nghiệm. Tiêu chuẩn để khởi đầu điều trị kinh nghiệm nhiễm nấm xâm lấn phổi tương đối nghiêm ngặt. Cụ thể, điều trị kinh nghiệm nhiễm nấm *Aspergillus* phổi xâm lấn chỉ được áp dụng trên bệnh nhân có giảm bạch cầu trung tính kéo dài ít nhất 10 ngày theo hướng dẫn của IDSA [62]. Trung tâm Hô Hấp có rất ít đối tượng bệnh nhân này. Đồng thời, biểu hiện lâm sàng của nấm phổi xâm lấn rất đa dạng và không có tính đặc hiệu, tùy thuộc vào cơ địa bệnh nhân, loại nấm, do đó việc điều trị khi không có kết quả vi sinh tương đối khó khăn. Đây có thể là lý do tỷ lệ bệnh nhân trong nhóm điều trị kinh nghiệm thấp hơn khá nhiều so với nhóm điều trị đích. Kết quả này cũng được ghi nhận trong nghiên cứu của Nivoix và cộng sự đánh giá việc sử dụng thuốc kháng nấm tại Bệnh viện Hautepierre ở Pháp, cho thấy tỷ lệ bệnh nhân nhóm điều trị đích nhiều gấp 2,5 lần nhóm điều trị kinh nghiệm [59].

Đặc điểm về bệnh lý nền tương đối đa dạng trong mẫu nghiên cứu, trong đó chiếm tỷ lệ cao nhất là COPD (chiếm 32,5%). Đây là một trong những yếu tố nguy cơ cao cho nhiễm nấm phổi xâm lấn [20], [28]. Theo nghiên cứu thực hiện tại Trung tâm năm 2018 trên 50 bệnh nhân được chẩn đoán nhiễm nấm phổi xâm lấn, có 10,0% số bệnh nhân có bệnh phổi tắc nghẽn mạn tính, thấp hơn so với nghiên cứu của chúng tôi [6]. Điều này có thể do sự gia tăng đối tượng bệnh nhân COPD tại Trung tâm theo thời gian. Ngoài ra, sự gia tăng sử dụng liệu pháp toàn thân corticoid liều cao kéo dài cũng làm gia tăng khả năng nhiễm nấm phổi trên bệnh nhân COPD. Nhiều nghiên cứu trên thế giới cũng cho thấy COPD là bệnh mắc kèm thường gặp của nấm phổi xâm lấn. Theo các tác giả Bhaskaran (2017), Claire (2018) và Taccone (2015), tỷ lệ bệnh nhân COPD lần lượt là 26%, 18,6% và 31% [16], [28], [77]. Đái tháo đường cũng là yếu tố nguy cơ nổi bật trong nhiễm nấm phổi xâm lấn. Trong nghiên cứu của chúng tôi tỷ lệ bệnh nhân có đái tháo đường chiếm tới 30,0%. Kết quả này cũng tương đương với nghiên cứu trước đó tại Trung tâm (2018, n = 50), với 36,0% bệnh nhân có đái tháo đường [6]. Một số nghiên cứu trên thế giới cũng đưa ra những kết quả khác nhau về tỷ lệ đái tháo đường trên bệnh nhân nhiễm nấm phổi xâm lấn. Tuy nhiên các kết quả đều cho thấy đây là

Trung tâm DI&ADR Quốc gia - Tài liệu chia sẻ tại CANHGIACDUOC.ORG.VN và facebook CANHGIACDUOC

bệnh lý nền thường gặp trên đối tượng bệnh nhân này. Theo các tác giả Taccone (2015, n = 563), Ana (2017, n = 23) và Chen (2018, n = 236), tỷ lệ bệnh nhân đái tháo đường lần lượt là 16%, 26% và 14,8% [10], [22], [77]. Một số bệnh lý nền khác cũng được được xếp vào yếu tố nguy cơ cao nhiễm nấm phổi xâm lấn như viêm gan B (chiếm 7,5%), hội chứng thận hư (chiếm 7,5%), phẫu thuật cắt thùy phổi (chiếm 10,0%).

Bệnh nhân có suy giảm chức năng thận (thanh thải creatinin < 50 mL/phút) chiếm tỷ lệ 17,5% bệnh nhân trong mẫu nghiên cứu. Đây là đối tượng có thể cần cân nhắc lựa chọn amphotericin B phức hợp lipid thay dạng quy ước nếu sử dụng amphotericin B, nhằm làm giảm nguy cơ xuất hiện độc tính thận [86].

Các triệu chứng lâm sàng chủ yếu trên bệnh nhân trong mẫu nghiên cứu bao gồm sốt, ho đờm, ho máu, khó thở, đau ngực, suy hô hấp, là những triệu chứng lâm sàng thường gặp trên bệnh nhân nhiễm nấm phổi xâm lấn nói chung [22]. Ngoài ra, tỷ lệ bệnh nhân có kết quả X – quang và CT trước khi sử dụng thuốc kháng nấm tương đối cao. Đối với những bệnh nhân không có tiêu chuẩn vàng như xét nghiệm mô bệnh học hay tế bào học, triệu chứng lâm sàng và chẩn đoán hình ảnh là một trong những tiêu chí bắt buộc giúp chẩn đoán nhiễm nấm phổi xâm lấn [26], [39], [83]. Do đó việc xác định chính xác các yếu tố này đóng vai trò quan trọng.

Về kết quả điều trị, tỷ lệ bệnh nhân trong mẫu nghiên cứu được điều trị cải thiện bệnh tương đối cao, chiếm 72,5%. Tuy nhiên, không có bệnh nhân nào khỏi bệnh hoàn toàn và vẫn có 27,5% bệnh nhân không đáp ứng điều trị. Đặc biệt có đến 20,0% bệnh nhân tiến triển bệnh nặng hơn. Kết quả này cũng tương tự với nghiên cứu của Perkhofer và cộng sự (2010, n = 294), tỷ lệ bệnh nhân nặng thêm là 21% [63]. Đồng thời, thời gian điều trị tại Trung tâm của bệnh nhân tương đối ngắn với trung vị là 22,5 ngày. Theo hướng dẫn của IDSA năm 2016, điều trị nhiễm nấm phổi *Aspergillus* xâm lấn nên tiếp diễn trong vòng 6 – 12 tuần [62]. Điều này cho thấy những thách thức lớn trong điều trị nhiễm nấm phổi xâm lấn tại Trung tâm.

4.2.2. Bàn luận về đặc điểm vi nấm

Tại Trung tâm Hô hấp, các loại xét nghiệm tìm nấm trên bệnh nhân nhiễm nấm phổi xâm lấn bao gồm xét nghiệm giải phẫu bệnh gồm có xét nghiệm mô bệnh học và tế bào học và xét nghiệm vi sinh bệnh phẩm đường hô hấp gồm có soi tươi tìm nấm, vi nấm nuôi cấy và định danh.

Trung tâm DI&ADR Quốc gia - Tài liệu chia sẻ tại CANHGIACDUOC.ORG.VN và facebook CANHGIACDUOC

Về xét nghiệm giải phẫu bệnh, trong nghiên cứu của chúng tôi có 14 bệnh nhân (chiếm 35,0%) được xét nghiệm tế bào học và không có bệnh nhân nào cho kết quả dương tính với nấm. Xét nghiệm mô bệnh học được thực hiện trên 7 bệnh nhân (chiếm 17,5%), trong đó có 5 bệnh nhân (chiếm 71,4%) có kết quả dương tính. Trong các kết quả dương tính, 4 bệnh nhân cho thấy tổn thương phổi do *Aspergillus* xâm lấn và 1 bệnh nhân cho thấy tổn thương do nấm sợi chưa rõ loài. Kết quả này cũng tương tự với nghiên cứu trước đó của Chen và cộng sự, có 35 bệnh nhân (chiếm 14,8%) được xét nghiệm mô bệnh học, trong đó 24 bệnh nhân (chiếm 68,6%) có kết quả dương tính với nấm [22]. Sinh thiết phổi để xét nghiệm mô bệnh học là phương pháp chẩn đoán có độ nhạy cao, đồng thời đây là tiêu chuẩn vàng cho chẩn đoán chiễm nấm phổi xâm lấn [5], [56]. Tuy nhiên hạn chế của xét nghiệm này là không định danh được loại nấm gây bệnh. Do đó cần làm thêm các xét nghiệm vi sinh với mẫu bệnh phẩm sinh thiết, giúp nhận biết chính xác căn nguyên gây bệnh, tăng hiệu quả trong chẩn đoán và điều trị nhiễm nấm phổi xâm lấn.

Về xét nghiệm vi sinh bệnh phẩm đường hô hấp, các phương pháp được thực hiện là nhuộm soi trực tiếp và nuôi cấy định danh. Các mẫu bệnh phẩm ghi nhận được trong nghiên cứu của chúng tôi bao gồm đờm và dịch phế quản. Đối với nhuộm soi trực tiếp, kết quả cho thấy có 12 mẫu bệnh phẩm cho kết quả dương tính với nấm, trong đó chủ yếu cho kết quả dương tính với nấm sợi (11 bệnh phẩm). Xét nghiệm nuôi cấy và định danh phân lập được 28 vi nấm từ 27 mẫu bệnh phẩm đờm và dịch phế quản, trong đó tất cả đều thuộc loài *Aspergillus* spp.. Đây là căn nguyên chính gây nhiễm nấm phổi xâm lấn được ghi nhận trong các nghiên cứu trên thế giới và Việt Nam. Theo nghiên cứu của Chen và cộng sự năm 2018, căn nguyên *Aspergillus* spp. chiếm đa số với 74,6% [22]. Nghiên cứu trước đó tại Trung tâm cũng ghi nhận căn nguyên chủ yếu xác định được trong các bệnh phẩm đường hô hấp dưới là nấm sợi *Aspergillus*, chiếm 68% [6]. Ngoài *Aspergillus* spp., một số vi nấm khác như *Cryptococcus* và *Mucorales* cũng được ghi nhận với tỷ lệ nhỏ (tương ứng là 7,8% và 3,4%) trong nghiên cứu của Chen và cộng sự năm 2018 [22]. Cỡ mẫu trong nghiên cứu của chúng tôi còn chưa đủ lớn và thời gian theo dõi chưa đủ dài nên có thể chưa ghi nhận được các tác nhân hiếm gặp đó. Về định danh loài, căn nguyên chủ yếu phân lập được là *A. fumigatus*, chỉ có 1 trường hợp phân lập được *A. flavus*. Kết quả này cũng được ghi nhận trong nghiên cứu của Taccone và cộng sự (2015, n = 563), căn nguyên *A. fumigatus* chiếm đa số với 92%, các trường hợp

Trung tâm DI&ADR Quốc gia - Tài liệu chia sẻ tại CANHGIACDUOC.ORG.VN và facebook CANHGIACDUOC

khác như *A. flavus*, *A. niger* và các chủng khác chỉ chiếm 8% [77]. Nghiên cứu của Nguyễn Nhị Hà và cộng sự năm 2017 cũng cho thấy kết quả tương tự, các chủng *Aspergillus* phân lập được bao gồm *A. fumigatus* và *A. flavus*, trong đó 89,6% là *A. fumigatus* [4]. Điều này cho thấy *A. fumigatus* là căn nguyên thường gặp và đáng chú ý nhất trong bệnh nấm *Aspergillus* phổi nói riêng và nhiễm nấm phổi xâm lấn nói chung.

Trong quá trình theo dõi, tất cả các kết quả phân lập vi nấm đều chưa được làm kháng nấm đồ. Khi chưa xác định được độ nhạy cảm cụ thể với các thuốc kháng nấm thì việc lựa chọn thuốc kháng nấm phù hợp trên từng đối tượng bệnh nhân vẫn là một ẩn số. Đây là một thách thức lớn trong chẩn đoán và điều trị nhiễm nấm phổi xâm lấn tại Trung tâm. Do đó ngoài các xét nghiệm vi sinh, cần làm thêm kháng nấm đồ để giúp lựa chọn thuốc hợp lý, tăng hiệu quả điều trị và giảm nguy cơ đề kháng với thuốc kháng nấm trên bệnh nhân.

4.2.3. Bàn luận về đặc điểm sử dụng thuốc kháng nấm và biến cố bất lợi ghi nhận được trong quá trình sử dụng thuốc kháng nấm

4.2.3.1. Về chỉ định thuốc kháng nấm

Toàn bộ các bệnh nhân thuộc mẫu nghiên cứu đều được điều trị đích hoặc điều trị kinh nghiệm theo hướng nhiễm nấm *Aspergillus* phổi xâm lấn. Tuy nhiên chỉ có 23 bệnh nhân được chỉ định phù hợp (chiếm 57,5%). Trong đó, tỷ lệ phù hợp cao ở nhóm điều trị đích (22/29 chỉ định phù hợp, chiếm 75,8%), cao hơn nhiều so với tỷ lệ phù hợp của nhóm điều trị kinh nghiệm (1/11 chỉ định phù hợp, chiếm 9,1%).

Trong nhóm điều trị kinh nghiệm, chỉ có một bệnh nhân được đánh giá là chỉ định phù hợp (chiếm 9,1%). Các bệnh nhân còn lại có chỉ định không phù hợp do không có giảm bạch cầu trung tính kéo dài, trong đó, 2 bệnh nhân không có tình trạng sốt kéo dài hoặc sốt trở lại trong khi đang dùng kháng sinh phổ rộng. Theo IDSA, tiêu chí khởi đầu điều trị kinh nghiệm nhiễm nấm phổi *Aspergillus* xâm lấn khá nghiêm ngặt [62]. Bệnh nhân chỉ được điều trị kinh nghiệm khi có giảm bạch cầu trung tính kéo dài ít nhất 10 ngày. Đây là đặc điểm không phổ biến của bệnh nhân tại Trung tâm Hô Hấp. Một số nghiên cứu trên thế giới đã đề cập tới sự cần thiết của việc chỉ định thuốc kháng nấm sớm khi nghi ngờ có bệnh nấm xâm lấn phổi *Aspergillus* trên những bệnh nhân không có giảm bạch cầu trung tính kéo dài nhưng có yếu tố nguy cơ cao khác như COPD, sử dụng corticosteroid hoặc liệu pháp ức chế miễn dịch kéo dài, suy gan hoặc các tình trạng suy giảm miễn dịch khác [12], [13]. Trong bối cảnh tỷ lệ mắc và tỷ lệ tử vong do

Trung tâm DI&ADR Quốc gia - Tài liệu chia sẻ tại CANHGIACDUOC.ORG.VN và facebook CANHGIACDUOC

Aspergillus phổi xâm lấn đang có xu hướng gia tăng do chẩn đoán muộn trên đối tượng bệnh nhân này [12]. Tuy nhiên việc chỉ định thuốc kháng nấm trên đối tượng bệnh nhân không có giảm bạch cầu trung tính vẫn còn chưa rõ ràng và chưa được khuyến cáo trong các hướng dẫn điều trị. Vì vậy, việc xác định các đối tượng phù hợp để điều trị kinh nghiệm kháng nấm tại Trung tâm là vấn đề đáng lưu ý.

Về chỉ định điều trị đích, chúng tôi đánh giá chỉ định thuốc kháng nấm phù hợp thông qua 3 bộ tiêu chuẩn chẩn đoán nhiễm nấm phổi *Aspergillus* phổi xâm lấn được tham khảo theo các hướng dẫn điều trị và các nghiên cứu trên thế giới [5], [17], [26], [39], [83]. Mỗi bộ tiêu chuẩn được xây dựng hướng đến một nhóm đối tượng bệnh nhân nhất định. Cụ thể, tiêu chuẩn EORTC/MSG được xây dựng và sửa đổi năm 2008 chủ yếu sử dụng trên bệnh nhân huyết học hoặc ung thư; tiêu chuẩn AspICU được xây dựng bởi Vanderwood và cộng sự năm 2012, được sử dụng chủ yếu trên bệnh nhân ICU và tiêu chuẩn Bulpa sửa đổi năm 2017, chủ yếu được sử dụng trên đối tượng bệnh nhân COPD. Đối tượng bệnh nhân tại Trung tâm Hô Hấp tương đối đa dạng, không đặc thù cho mặt bệnh cụ thể nào. Do đó chúng tôi xây dựng bộ tiêu chí đánh giá dựa trên trên 3 bộ tiêu chuẩn nhằm bao phủ được tối đa các đối tượng nhiễm nấm phổi *Aspergillus* tại Trung tâm. Tỷ lệ phù hợp ở bệnh nhân điều trị đích tương đối cao, chiếm 75,8%. Trong đó, 5 bệnh nhân có kết quả xét nghiệm mô bệnh học dương tính với nấm, được chẩn đoán là nhiễm nấm *Aspergillus* phổi xâm lấn mức độ "chắc chắn" (proven). Các bệnh nhân còn lại, có kết quả soi tươi hoặc nuôi cấy bệnh phẩm đường hô hấp dưới dương tính với nấm, được chẩn đoán theo mức độ "nhiều khả năng" (probable hoặc putative). Có 7 bệnh nhân được đánh giá là chỉ định không phù hợp do có kết quả vi sinh dương tính với nấm sợi hoặc *Aspergillus* nhưng không đạt tiêu chuẩn chẩn đoán. Các bệnh nhân này không đáp ứng được tiêu chuẩn về yếu tố vật chủ hoặc đặc điểm lâm sàng phù hợp với chẩn đoán nhiễm nấm xâm lấn ở phổi. Như vậy trong nhóm điều trị đích, tỷ lệ chỉ định phù hợp tương đối cao, tuy nhiên vẫn còn một số trường hợp không phù hợp, một phần có thể do sự không đồng nhất trong 3 bộ tiêu chuẩn chẩn đoán.

4.2.3.2. Về lựa chọn thuốc kháng nấm

Tất cả các bệnh nhân trong mẫu nghiên cứu sử dụng phác đồ kháng nấm đơn độc tại thời điểm bắt đầu dùng thuốc. Kết quả này cũng tương tự với nghiên cứu đã được thực hiện tại Khoa Hồi sức tích cực năm 2017 [9]. Kết quả này phù hợp với khuyến cáo trong các hướng dẫn điều trị nhiễm nấm xâm lấn, theo đó việc phối hợp thuốc kháng

Trung tâm DI&ADR Quốc gia - Tài liệu chia sẻ tại CANHGIACDUOC.ORG.VN và facebook CANHGIACDUOC

nấm chỉ được cân nhắc khi bệnh nhân không đáp ứng với điều trị đơn độc trước đó [5], [62].

Về đánh giá lựa chọn thuốc kháng nấm trên bệnh nhân, bộ tiêu chí của chúng tôi được xây dựng chủ yếu dựa trên hướng dẫn Hướng dẫn xử trí lâm sàng nhiễm nấm *Aspergillus* của IDSA năm 2016 [62]. Riêng tiêu chí về lựa chọn amphotericin B, chúng tôi xây dựng dựa trên Tờ thông tin sản phẩm của biệt dược gốc Fungizone 50 mg dạng bột đông khô, biệt dược Abelcet Lipid Complex 5 mg/mL dạng phức hợp lipid truyền tĩnh mạch được phê duyệt tại Anh [93] và Thông tư 01/2020/TT-BYT về điều kiện thanh toán các thuốc hóa dược, sinh phẩm cho người tham gia bảo hiểm y tế [1]. Điều này tuy có khác biệt với các hướng dẫn điều trị nhưng phù hợp với tình hình tại Việt Nam nói chung và Trung tâm Hô Hấp nói riêng. Theo hướng dẫn của IDSA, amphotericin B dạng liposom được ưu tiên lựa chọn, sau đó đến amphotericin B phức hợp lipid, cuối cùng amphotericin B quy ước chỉ được khuyến cáo khi các thuốc khác không có sẵn tại bệnh viện [62]. Tuy nhiên, amphotericin B dạng liposom chưa có ở Việt Nam, dạng phức hợp lipid và dạng quy ước giống nhau về dược lý và có hiệu quả tương đương, khác nhau về giá thành và độc tính. Amphotericin B dạng phức hợp lipid có giá thành cao, chỉ được lựa chọn trên những bệnh nhân được thanh toán bảo hiểm y tế như bệnh nhân suy thận, không dung nạp hoặc có độc tính thận trong quá trình sử dụng amphotericin B quy ước, hoặc bệnh nhân có chống chỉ định với amphotericin B quy ước. Do đó, amphotericin B dạng quy ước được ưu tiên sử dụng tại Trung tâm Hô hấp.

Các thuốc kháng nấm được sử dụng trong mẫu nghiên cứu bao gồm amphotericin B quy ước, amphotericin B phức hợp lipid, itraconazol, voriconazol, fluconazol và caspofungin. Trong đó, thuốc được lựa chọn nhiều nhất là amphotericin B dạng quy ước (40,0%) và voriconazol (30,0%), sau đó là itraconazol (27,5%). Kết quả này có sự khác biệt so với mục tiêu 1. Trong giai đoạn 2013 – 2019, amphotericin B quy ước và itraconazol là 2 thuốc được sử dụng nhiều nhất, voriconazol chỉ chiếm tỷ trọng thấp. Như vậy, sau khi voriconazol được đưa vào thanh toán bảo hiểm y tế, việc sử dụng thuốc kháng nấm tại Trung tâm Hô hấp đã cập nhật hơn theo hướng dẫn điều trị mới của IDSA [62]. Itraconazol chỉ được khuyến cáo như lựa chọn dự trữ ở trong điều trị nhiễm nấm *Aspergilus* phổi xâm lấn khi không có lựa chọn khác. Một số nghiên cứu chỉ ra tỷ lệ *Aspergillus* đề kháng itraconazol ở mức cao [18], [37], [38], [85]. Tại Trung tâm Hô hấp, itraconazol được lựa chọn sử dụng với tỷ lệ tương đối cao, đặc biệt ở nhóm điều trị

Trung tâm DI&ADR Quốc gia - Tài liệu chia sẻ tại CANHGIACDUOC.ORG.VN và facebook CANHGIACDUOC

kinh nghiệm (chiếm 63,6%). Itraconazol là thuốc kháng nấm có chi phí tương đối thấp, đồng thời chưa có thông tin về đề kháng của vi nấm với thuốc này tại bệnh viện. Đây có thể là lý do dẫn đến itraconazol vẫn được sử dụng thường xuyên. Như vậy, việc phân lập vi nấm, làm kháng nấm đồ và tổng kết tình hình đề kháng của vi nấm gây bệnh tại Bệnh viện đóng vai trò quan trọng trong việc lựa chọn thuốc kháng nấm hợp lý.

Trong nhóm điều trị kinh nghiệm, chỉ có 1 bệnh nhân có chỉ định phù hợp được tiếp tục đánh giá về lựa chọn thuốc. Tuy nhiên lựa chọn thuốc trên bệnh nhân này cũng được đánh giá là không phù hợp do bệnh nhân được sử dụng itraconazol. Theo IDSA 2016, itraconazol không được khuyến cáo trong điều trị kinh nghiệm nhiễm nấm phổi *Aspergillus* xâm lấn [62]. Các thuốc khác được khuyến cáo trong trường hợp này gồm có voriconazol, caspofungin và amphotericin B. Tỷ lệ lựa chọn thuốc phù hợp trong nhóm điều trị đích tương đối cao với 20 bệnh nhân (90,9%), do các bệnh nhân đều sử dụng các thuốc được khuyến cáo trong điều trị nhiễm nấm phổi *Aspergillus* xâm lấn. Có 2 bệnh nhân trong nhóm điều trị đích được đánh giá là lựa chọn thuốc không phù hợp do sử dụng amphotericin B dạng quy ước khi suy giảm chức năng thận. Trong trường hợp này, việc chuyển đổi sang amphotericin B phức hợp lipid hoặc các thuốc triazol có thể là lựa chọn phù hợp hơn.

4.2.3.3. Thay đổi thuốc trong quá trình điều trị

Trong nhóm điều trị kinh nghiệm, có 2 bệnh nhân có đổi thuốc trong quá trình điều trị. Một bệnh nhân đổi từ itraconazol sang fluconazol do tình trạng lâm sàng không cải thiện. Tuy nhiên fluconazol không có phổ tác dụng trên *Aspergillus*, chỉ có phổ trên *Candida* và *Cryptococcus*. Trong trường hợp này, nếu nghi ngờ nhiễm nấm phổi *Aspergillus*, bệnh nhân nên được chuyển sang sử dụng voriconazol, amphotericin B hoặc caspofungin [62]. Bệnh nhân còn lại được đổi từ amphotericin B dạng quy ước sang voriconazol do xuất hiện độc tính trên thận. Việc đổi thuốc này là hợp lý do voriconazol ít gây độc tính trên thận, đồng thời là lựa chọn ưu tiên hơn trong điều trị nhiễm nấm *Aspergillus* phổi xâm lấn [49], [62].

Tỷ lệ bệnh nhân thuộc nhóm điều trị đích thay đổi thuốc trong quá trình điều trị tương đối lớn. Cụ thể, có 12 bệnh nhân (41,4%) thay đổi thuốc, trong đó, 9 bệnh nhân thay đổi thuốc 1 lần và 3 bệnh nhân đổi thuốc 2 lần. Trong đó, các bệnh nhân chủ yếu được chuyển từ amphotericin B quy ước sang amphotericin B dạng phức hợp lipid hoặc các azol do xuất hiện độc tính trên thận (7 bệnh nhân). Amphotericin B dạng phức hợp

Trung tâm DI&ADR Quốc gia - Tài liệu chia sẻ tại CANHGIACDUOC.ORG.VN và facebook CANHGIACDUOC

lipid có hiệu quả tương đương nhưng có nguy cơ độc tính thận thấp hơn dạng quy ước. Các thuốc kháng nấm azol như voriconazol hoặc itraconazol cũng được coi như lựa chọn thay thế vì ít gây độc tính trên thận [49], [58].

Có 1 bệnh nhân được thay đổi thuốc từ amphotericin B phức hợp lipid sang itraconazol và 2 bệnh nhân chuyển từ amphotericin B phức hợp lipid sang voriconazol. Lý do của việc đổi thuốc này là phản ứng liên quan đến truyền thuốc theo kiểu dị ứng, do sự lo ngại về suy giảm chức năng thận hoặc bệnh nhân không đáp ứng điều trị. Theo hướng dẫn của IDSA năm 2016, voriconazol là lựa chọn ưu tiên trong điều trị nhiễm nấm *Aspergillus* phổi xâm lấn [62]. Do đó, có thể cân nhắc đổi thuốc sang voriconazol trong trường hợp không đáp ứng điều trị với thuốc khác. Ngoài ra, các thuốc kháng nấm triazol ít có nguy cơ xuất hiện độc tính thận và phản ứng truyền thuốc theo kiểu dị ứng [49]. Do đó có thể đổi sang các thuốc này khi lo ngại xuất hiện những biến cố bất lợi này trên bệnh nhân.

Ngoài ra, có 3 bệnh nhân đang sử dụng voriconazol được chuyển sang phác đồ khác như itraconazol, amphotericin B dạng quy ước hoặc phối hợp caspofungin. Bệnh nhân được chuyển sang itraconazol do lo ngại về tình trạng xơ gan tiến triển. Itraconazol có nguy cơ gây tổn thương gan thấp hơn so với voriconazol [58]. Do đó có thể cân nhắc đổi thuốc sang itraconazol khi lo ngại về nguy cơ nhiễm độc gan do voriconazol. Tuy nhiên theo một số nghiên cứu itraconazol vẫn có nguy cơ gây độc tính trên gan tương đối cao, do đó đổi thuốc sang amphotericin B có thể là sự lựa chọn phù hợp hơn [45], [87]. Hai trường hợp thay đổi phác đồ còn lại đều do không đáp ứng với voriconazol. Theo hướng dẫn của IDSA 2016, chỉ nên sử dụng phác đồ phối hợp các thuốc kháng nấm trong những trường hợp nhất định, không khuyến cáo sử dụng thường quy phác đồ này. Như vậy, có thể cân nhắc phối hợp voriconazol và caspofungin nếu bệnh nhân không đáp ứng với voriconazol [62]. Ngoài ra, IDSA cũng khuyến cáo sử dụng amphotericin B phức hợp lipid khi bệnh nhân không dung nạp với các thuốc azol [62]. Tuy nhiên, trong mẫu nghiên cứu của chúng tôi bệnh nhân được chuyển sang sử dụng amphotericin B dạng quy ước. Bệnh nhân không có suy giảm chức năng thận và không có chống chỉ định với amphotericin B quy ước. Do đó, trong trường hợp không thể sử dụng amphotericin B dạng lipid có thể cân nhắc sử dụng dạng quy ước cho bệnh nhân này.

Trung tâm DI&ADR Quốc gia - Tài liệu chia sẻ tại CANHGIACDUOC.ORG.VN và facebook CANHGIACDUOC

4.2.3.4. Về liều dùng và đường dùng

Tỷ lệ phù hợp về đường dùng và liều dùng của bệnh nhân trong mẫu nghiên cứu tương đối cao, chiếm 95,0%. Theo nghiên cứu của Valerio và cộng sự năm 2014, tỷ lệ không phù hợp về liều dùng và đường dùng lần lượt là 16% và 20%, cao hơn so với nghiên cứu của chúng tôi [82], cho thấy việc sử dụng thuốc kháng nấm tại Trung tâm Hô hấp đã tuân thủ tốt các khuyến cáo về liều dùng và đường dùng theo các hướng dẫn điều trị [5], [62]. Tuy nhiên, tỷ lệ phù hợp về đường dùng và liều dùng chỉ được đánh giá ở nhóm điều trị đích. Trong nhóm điều trị kinh nghiệm, không có bệnh nhân nào được đánh giá về liều dùng và đường dùng, do các bệnh nhân điều trị kinh nghiệm đều được đánh giá trước đó là không phù hợp về chỉ định và lựa chọn thuốc kháng nấm.

Tỷ lệ phù hợp về toàn bộ tiêu chí của bệnh nhân trong toàn mẫu nghiên cứu chỉ ở mức trung bình (chiếm 47,5% bệnh nhân nghiên cứu). Tỷ lệ này rất thấp ở nhóm điều trị kinh nghiệm (chiếm 0%) và cao hơn ở nhóm điều trị đích (chiếm 65,5%). Trong các đánh giá về chỉ định, lựa chọn thuốc, đường dùng và liều dùng, có thể thấy sự không phù hợp chủ yếu nằm ở chỉ định dùng thuốc kháng nấm, cho thấy sự cần thiết của việc thống nhất các bộ tiêu chí đánh giá thành một bộ tiêu chí duy nhất phù hợp hơn với đối tượng bệnh nhân và tình hình nhiễm nấm tại Trung tâm, giúp tăng hiệu quả trong chẩn đoán và điều trị nhiễm nấm phổi xâm lấn tại Trung tâm Hô hấp nói riêng và Bệnh viện Bạch Mai nói chung.

4.2.3.5. Về thời gian dùng thuốc kháng nấm

Thời gian từ lúc bắt đầu vào Trung tâm Hô hấp cho đến lúc dùng thuốc kháng nấm của bệnh nhân tương đối ngắn, trung vị là 8 ngày. Nhóm điều trị đích bắt đầu dùng thuốc sớm hơn nhóm điều trị kinh nghiệm (trung vị tương ứng là 7 và 9 ngày), có thể do triệu chứng lâm sàng của nhiễm nấm phổi xâm lấn không có tính đặc hiệu, việc điều trị phụ thuộc nhiều vào loại nấm gây bệnh, do đó việc chẩn đoán và điều trị sớm thường khó khăn và bắt đầu muộn hơn so với việc điều trị dựa trên kết quả vi sinh.

Thời gian dùng thuốc của bệnh nhân tại Trung tâm tương đối ngắn, trung vị là 9,5 ngày. Tuy nhiên điều này chưa thể phản ánh đầy đủ thời gian cũng như quá trình điều trị của bệnh nhân, khi kết quả điều trị cho thấy không có bệnh nhân nào khỏi bệnh hoàn toàn trong thời điểm rời Trung tâm, đặc biệt có đến 27,5% bệnh nhân không cải thiện tình trạng bệnh. Ngoài ra, bệnh nhân chỉ nằm tại Trung tâm trong thời gian ngắn, khi bệnh nhân ổn định về lâm sàng sẽ được cho xuất viện hoặc chuyển xuống tuyến

Trung tâm DI&ADR Quốc gia - Tài liệu chia sẻ tại CANHGIACDUOC.ORG.VN và facebook CANHGIACDUOC

dưới. Khi đó bệnh nhân có thể sẽ không tiếp tục sử dụng thuốc kháng nấm hoặc không tuân thủ điều trị, dẫn đến nguy cơ tái phát bệnh nấm hoặc làm gia tăng tỷ lệ đề kháng. Đây là một trong những thách thức lớn trong điều trị nhiễm nấm phổi xâm lấn, cần lưu ý khi triển khai các hướng dẫn thực hành tại Việt Nam

4.2.3.6. Về biến cố bất lợi trong quá trình sử dụng thuốc kháng nấm

Tỷ lệ bệnh nhân gặp biến cố bất lợi trong quá trình sử dụng thuốc kháng nấm trong mẫu nghiên cứu tương đối cao (16 bệnh nhân, chiếm 40,0%), trong đó bệnh nhân thuộc nhóm điều trị đích có tỷ lệ gặp biến cố cao hơn nhóm điều trị kinh nghiệm. Bệnh nhân nhóm điều trị kinh nghiệm chủ yếu sử dụng itraconazol với nguy cơ gặp tác dụng không mong muốn thấp hơn so với các thuốc như amphotericin B dạng quy ước, amphotericin B phức hợp lipid hay voriconazol, được sử dụng nhiều ở nhóm điều trị đích. Trong số các thuốc kháng nấm được phân tích trong nghiên cứu, amphotericin B dạng quy ước là thuốc được ghi nhận số biến cố cao nhất (19 biến cố, chiếm 63,3%). Kết quả này tương đồng với nghiên cứu của Souza và cộng sự năm 2016, cho thấy số biến cố do amphotericin B quy ước chiếm 45,8%, cao nhất trong các thuốc nghiên cứu [27]. Số lượng biến cố ghi nhận liên quan đến voriconazol cũng tương đối cao (7 biến cố, chiếm 23,3%). Amphotericin B phức hợp lipid và itraconazol có số lượng biến cố ghi nhận thấp (tương ứng là 10,0% và 3,3%). Chúng tôi chưa ghi nhận được biến cố bất lợi nào trong quá trình sử dụng fluconazol và caspofungin, có thể do các thuốc này chỉ được sử dụng trên số lượng ít bệnh nhân và thời gian sử dụng chưa đủ dài.

Các biến cố bất lợi được ghi nhận bao gồm độc tính trên thận, hạ kali máu, phản ứng truyền thuốc theo kiểu dị ứng, phản ứng tại vị trí truyền thuốc và dị ứng trên da. Trong đó, chiếm tỷ lệ cao nhất là hạ kali máu (15 biến cố, chiếm 50,0%), theo sau là độc tính thận (8 biến cố, chiếm 26,7%). Phản ứng tại vị trí truyền thuốc và phản ứng liên quan đến truyền thuốc theo kiểu dị ứng chiếm tỷ lệ thấp (3 biến cố, chiếm 10,0%). Tỷ lệ này có khác biệt so với nghiên cứu của Souza và cộng sự tại Brazil (2016, n = 183), theo đó biến cố bất lợi thường gặp nhất là phản ứng liên quan đến truyền thuốc theo kiểu dị ứng (chiếm 25,0%), sau đó là hạ kali máu (chiếm 22,9%) và độc tính trên thận (chiếm 18,7%) [27]. Trong nghiên cứu của chúng tôi, amphotericin B và voriconazol được sử dụng chủ yếu. Đây có thể là nguyên nhân dẫn đến các biến cố thường gặp trong mẫu nghiên cứu là độc tính thận và hạ kali máu [48], [73]. Trong thời gian gần đây, việc xây dựng và áp dụng Hướng dẫn sử dụng amphotericin B đường tiêm truyền tĩnh mạch tại

Trung tâm DI&ADR Quốc gia - Tài liệu chia sẻ tại CANHGIACDUOC.ORG.VN và facebook CANHGIACDUOC

Bệnh viện bởi các dược sĩ lâm sàng kèm theo tập huấn về các biện pháp dự phòng giảm thiểu các tai biến khi sử dụng thuốc cho điều dưỡng đã giúp giảm đáng kể nguy cơ gặp các biến cố liên quan đến truyền thuốc tại Trung tâm.

Tỷ lệ bệnh nhân gặp độc tính trên thận liên quan đến amphotericin B quy ước tương đối cao, chiếm 47,1%, trong khi không ghi nhận được bệnh nhân nào có độc tính trên thận trong quá trình sử dụng amphotericin B phức hợp lipid. Theo nghiên cứu của Falci và cộng sự năm 2015, tỷ lệ độc tính thận do amphotericin B dạng quy ước và dạng phức hợp lipid lần lượt là 52,3% và 27,1%, cao hơn so với nghiên cứu của chúng tôi, nhưng đều cho thấy sự khác biệt về tỷ lệ độc tính thận giữa 2 loại amphotericin B [31]. Vì vậy, các bệnh nhân có nguy cơ hoặc xuất hiện độc tính trên thận khi sử dụng amphotericin B dạng quy ước có thể cân nhắc sử dụng amphotericin B phức hợp lipid như là lựa chọn thay thế. Các yếu tố nguy cơ mô tả trong y văn được ghi nhận trong nghiên cứu này bao gồm liều amphotericin B quy ước trung bình hàng ngày ≥ 35 mg, giới tính nam và sử dụng đồng thời thuốc lợi tiểu quai. Trong đó, yếu tố nổi bật nhất là liều trung bình hàng ngày cao ≥ 35 mg, ghi nhận được trên toàn bộ các bệnh nhân có độc tính thận. Đây cũng là yếu tố ảnh hưởng lớn nhất đến khả năng xuất hiện biến cố, vì độc tính trên thận do thuốc phụ thuộc vào liều dùng và tăng lên theo tổng liều tích lũy [58]. Theo Fisher và cộng sự, cứ tăng liều trung bình hàng ngày amphotericin B quy ước lên 0,1 mg/kg/ngày sẽ làm tăng nguy cơ độc tính trên thận khoảng 2 lần [34]. Trong một số nghiên cứu khác, các yếu tố khác như thuốc dùng kèm và giới tính cũng được ghi nhận làm gia tăng độc tính trên thận ở bệnh nhân sử dụng amphotericin B quy ước [21], [32], [34], [36], [52]. Do đó, việc xác định bệnh nhân có yếu tố nguy cơ gia tăng độc tính thận rất quan trọng, nhằm tăng cường giám sát chức năng thận và thay đổi thuốc kịp thời trong trường hợp xuất hiện độc tính.

4.3. Ưu điểm và hạn chế của nghiên cứu

Trong mục tiêu 1 chúng tôi đã phân tích được đặc điểm và xu hướng sử dụng thuốc kháng nấm tại Trung tâm Hô hấp và so với toàn viện, đồng thời phân tích được xu hướng sử dụng các thuốc kháng nấm cụ thể tại Trung tâm. Sử dụng phân tích DDD cho ra các số liệu trực quan, dễ dàng so sánh tiêu thụ giữa các khoa và các thuốc kháng nấm với nhau. Kiểm định Mann - Kendall được sử dụng giúp đánh giá chính xác xu hướng tiêu thụ thuốc kháng nấm hơn. Đặc biệt, các số liệu trong nghiên cứu đều được

Trung tâm DI&ADR Quốc gia - Tài liệu chia sẻ tại CANHGIACDUOC.ORG.VN và facebook CANHGIACDUOC

thu thập từ cơ sở dữ liệu của bệnh viện, do đó quá trình thu thập thuận tiện và đảm bảo độ chính xác cao.

Tuy nhiên, do chưa có giá trị DDD cho amphotericin B dạng phức hợp lipid, nghiên cứu sử dụng liều thường được chỉ định (PDD) là 0,25 g, là mức liều được sử dụng phổ biến tại viện. Trong một số nghiên cứu đánh giá về tiêu thụ thuốc kháng nấm, liều PDD được sử dụng thay cho DDD, do PDD gần hơn với thực tế điều trị. Ngoài ra, mức độ tiêu thụ thuốc kháng nấm có thể bị ảnh hưởng bởi hoạt động cung ứng thuốc, do đó, xu hướng tiêu thụ có thể chưa phản ánh đầy đủ được đặc điểm về sử dụng thuốc kháng nấm tại Trung tâm, đặc biệt với các thuốc kháng nấm mới được đưa vào sử dụng với thời gian theo dõi ngắn.

Trong mục tiêu 2, chúng tôi đã tập trung phân tích thực trạng sử dụng thuốc kháng nấm trong điều trị nhiễm nấm phổi xâm lấn tại Trung tâm Hô hấp. Thông qua bộ tiêu chí đánh giá sử dụng thuốc do nhóm nghiên cứu xây dựng. Nghiên cứu sử dụng thiết kế tiến cứu, giúp thu thập thông tin một cách chính xác và đầy đủ hơn.

Tuy nhiên, do hạn chế về thời gian chỉ tiến hành trong 6 tháng nên số lượng bệnh nhân còn ở mức độ khiêm tốn. Tuy nhiên với cách tiếp cận được áp dụng trong nghiên cứu này, chúng tôi hy vọng sẽ tiếp tục phân tích được việc sử dụng thuốc kháng nấm trên số lượng bệnh nhân lớn hơn để có được hình ảnh toàn diện hơn, từ đó định hướng cho chương trình quản lý thuốc kháng nấm trong tương lai tại Trung tâm.

Trung tâm DI&ADR Quốc gia - Tài liệu chia sẻ tại CANHGIACDUOC.ORG.VN và facebook CANHGIACDUOC

KẾT LUẬN VÀ KIẾN NGHỊ

1. Kết luận

Từ kết quả nghiên cứu, chúng tôi rút ra một số kết luận sau

1.1. Tiêu thụ thuốc kháng nấm tại Trung tâm Hô hấp, Bệnh viện Bạch Mai giai đoạn 2013 - 2019

Trung tâm Hô hấp là đơn vị tiêu thụ thuốc kháng nấm nhiều thứ 8 với 1,08 liều DDD/100 ngày nằm viện, thấp hơn một chút so với trung bình chung toàn viện. Đây là đơn vị sử dụng amphotericin B quy ước và amphotericin B phức hợp lipid nhiều thứ 2 và sử dụng voriconazol nhiều thứ 3 toàn viện, với giá trị tương ứng là 0,27; 0,16 và 0,02 liều DDD/100 ngày nằm viện.

Tiêu thụ thuốc kháng nấm toàn viện có xu hướng ổn định trong khi tiêu thụ tại Trung tâm Hô hấp có xu hướng tăng.

Itraconazol và amphotericin B là 2 thuốc kháng nấm được sử dụng nhiều nhất tại Trung tâm Hô hấp. Tiêu thụ của amphotericin B quy ước, amphotericin B phức hợp lipid, itraconazol và fluconazol có xu hướng tăng. Trong khi đó, voriconazol và caspofungin có xu hướng tiêu thụ ổn định.

1.2. Phân tích việc sử dụng thuốc kháng nấm trong điều trị nhiễm nấm phổi xâm lấn tại Trung tâm Hô hấp, Bệnh viện Bạch Mai

Thông qua theo dõi 40 bệnh nhân, độ tuổi có trung vị là 66 tuổi, nam giới chiếm 77,5%, bệnh lý nền chiếm tỷ lệ cao nhất là COPD, đã xác định 11 bệnh nhân được điều trị kháng nấm theo kinh nghiệm, 29 bệnh nhân được sử dụng thuốc kháng nấm theo điều trị đích.

Toàn bộ bệnh nhân trong mẫu nghiên cứu đều sử dụng phác đồ kháng nấm đơn độc trong khởi đầu điều trị. Thuốc được lựa chọn khởi đầu nhiều nhất ở nhóm điều trị kinh nghiệm là itraconazol, trong khi đó ở nhóm điều trị đích lựa chọn nhiều nhất là amphotericin B dạng quy ước.

57,5% bệnh nhân được chỉ định dùng thuốc kháng nấm phù hợp. 87,0% bệnh nhân trong số này được lựa chọn thuốc phù hợp và 95,0% bệnh nhân có liều dùng và đường dùng thuốc phù hợp. Tỷ lệ phù hợp tổng thể là 47,5%. Tỷ lệ này ở nhóm điều trị đích và điều trị kinh nghiệm tương ứng là 65,5% và 0%.

Trung tâm DI&ADR Quốc gia - Tài liệu chia sẻ tại CANHGIACDUOC.ORG.VN và facebook CANHGIACDUOC

Tỷ lệ bệnh nhân gặp biến cố bất lợi tương đối cao, chiếm 40,0%, chủ yếu là hạ kali máu và độc tính trên thận. Amphotericin B quy ước là thuốc được ghi nhận gặp nhiều biến cố bất lợi nhất trong các thuốc kháng nấm sử dụng trong mẫu nghiên cứu.

2. Kiến nghị

Trên cơ sở kết quả nghiên cứu, chúng tôi xin đề xuất một số kiến nghị sau:

- Xây dựng hướng dẫn điều trị nhiễm nấm phổi xâm lấn cho bệnh nhân tại Trung tâm Hô hấp, dựa trên cập nhật các hướng dẫn điều trị trên thế giới, hướng dẫn điều trị nhiễm nấm xâm lấn của Hội Hô hấp Việt Nam và Hội Hồi sức - Cấp cứu và Chống độc Việt Nam, có sự điều chỉnh phù hợp dựa trên đặc điểm nhân khẩu học và tình hình dịch tễ lâm sàng và vi sinh.

- Triển khai chương trình quản lý thuốc kháng nấm với sự tham gia tích cực của bác sĩ lâm sàng, bác sĩ vi sinh và dược sĩ lâm sàng, chú trọng đến tăng cường chỉ định và lựa chọn thuốc kháng nấm hợp lý cả trong điều trị kinh nghiệm và điều trị đích, tăng cường xét nghiệm vi sinh phân lập vi nấm và đánh giá độ nhạy cảm, tăng cường giám sát và giảm thiểu các tác dụng không mong muốn trong quá trình sử dụng thuốc kháng nấm và phân tích đánh giá sử dụng thuốc với các thuốc kháng nấm mới hoặc các thuốc kháng nấm có độc tính cao.

Trung tâm DI&ADR Quốc gia - Tài liệu chia sẻ tại CANHGIACDUOC.ORG.VN và facebook CANHGIACDUOC

TÀI LIỆU THAM KHẢO

TIẾNG VIỆT

1. Bộ Y tế (2020), *Thông tư 01/2020/TT-BYT ngày 16/1/2020 sửa đổi Thông tư 30/2018/TT-BYT về Danh mục và tỷ lệ, điều kiện thanh toán đối với thuốc hóa dược, sinh phẩm, thuốc phóng xạ và chất đánh dấu thuộc phạm vi được hưởng của người tham gia bảo hiểm y tế*, Hà Nội.

2. Bộ Y tế (2018), *Thông tư 30/2018/TT-BYT ngày 30/10/2018 ban hành Danh mục và tỷ lệ, điều kiện thanh toán đối với thuốc hóa dược, sinh phẩm, thuốc phóng xạ và chất đánh dấu thuộc phạm vi được hưởng của người tham gia bảo hiểm y tế*, Hà Nội.

3. Bộ Y tế (2015), *Hướng dẫn chẩn đoán và xử trí hồi sức tích cực*, NXB Y học, tr.185-193.

4. Nguyễn Nhị Hà (2017), Tình hình nhiễm nấm xâm nhập và mức độ đề kháng thuốc kháng nấm của các chủng nấm phân lập được tại Bệnh viện Bạch Mai từ 2013 - 2017, Luận văn Thạc sĩ Y học, Đại học Y Hà Nội.

5. Hội Hô hấp Việt Nam, Hội Hồi sức - Cấp cứu và Chống độc Việt Nam (2017), *Khuyến cáo chẩn đoán và điều trị nhiễm nấm xâm lấn*, NXB Y học Hà Nội, tr.1-83.

6. Nguyễn Thị Như Quỳnh (2018), Đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng và kết quả điều trị nấm phổi xâm lấn tại Trung tâm Hô hấp - Bệnh viện Bạch Mai, Luận văn Thạc sĩ Y học, Đại học Y Hà Nội.

7. Nguyễn Tùng Sơn (2017), Phân tích tình hình sử dụng thuốc kháng nấm dự phòng trên bệnh nhân ghép tế bào gốc tại Viện Huyết học – Truyền máu Trung ương, Khóa luận tốt nghiệp Dược sĩ, Đại học Dược Hà Nội.

8. Nguyễn Lê Như Tùng (2007), "Đặc điểm dịch tễ, lâm sàng nhiễm trùng huyết trên bệnh nhân nhiễm HIV/AIDS tại bệnh viện Nhiệt đới năm 2005", *Y học thành phố Hồ Chí Minh*, 11(1), tr.396-401.

9. Bùi Thị Thu Uyên (2017), Phân tích tình hình sử dụng thuốc kháng nấm tại khoa Hồi sức tích cực, Bệnh viện Bạch Mai, Khóa luận tốt nghiệp Dược sĩ, Đại học Dược Hà Nội.

TIẾNG ANH

10. Aller-García Ana I, Castro-Méndez Carmen, et al. (2017), "Case series study of invasive pulmonary aspergillosis", *Mycopathologia*, 182(5-6), pp.505-515.

Trung tâm DI&ADR Quốc gia - Tài liệu chia sẻ tại CANHGIACDUOC.ORG.VN và facebook CANHGIACDUOC

11. Baddley J. W. (2011), "Clinical risk factors for invasive aspergillosis", *Medical Mycology*, 49(S1), pp.S7-S12.

12. Bassetti Matteo, Peghin Maddalena, et al. (2018), "Challenges and solution of invasive aspergillosis in non-neutropenic patients: a review", *Infectious Diseases and Therapy*, 7(1), pp.17-27.

13. Bassetti Matteo, Righi Elda, et al. (2014), "How to manage aspergillosis in non-neutropenic intensive care unit patients", *Critical Care*, 18(4), pp.458.

14. Bauters Tiene GM, Buyle Franky MA, et al. (2005), "Antifungal drugs and rational use of antifungals in treating invasive aspergillosis: the role of the hospital pharmacist", *Pharmacy World & Science*, 27(1), pp.31-34.

15. Bellmann Romuald, Smuszkiewicz Pio (2017), "Pharmacokinetics of antifungal drugs: practical implications for optimized treatment of patients", *Infection*, 45(6), pp.737-779.

16. Bhaskaran A., Kabbani D., et al. (2017), "(1,3) beta-D-Glucan in Bronchoalveolar Lavage of Lung Transplant Recipients for the Diagnosis of Invasive Pulmonary Aspergillosis", *Med Mycol*, 55(2), pp.173-179.

17. Blot Stijn I, Taccone Fabio Silvio, et al. (2012), "A clinical algorithm to diagnose invasive pulmonary aspergillosis in critically ill patients", *American journal of respiratory and critical care medicine*, 186(1), pp.56-64.

18. Bueid A., Howard S. J., et al. (2010), "Azole antifungal resistance in *Aspergillus fumigatus*: 2008 and 2009", *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, 65(10), pp.2116-8.

19. Bulpa Pierre A, Dive Alain M, et al. (2001), "Chronic obstructive pulmonary disease patients with invasive pulmonary aspergillosis: benefits of intensive care?", *Intensive care medicine*, 27(1), pp.59-67.

20. Bulpa Pierre, Dive A, et al. (2007), "Invasive pulmonary aspergillosis in patients with chronic obstructive pulmonary disease", *European Respiratory Journal*, 30(4), pp.782-800.

21. Chen Chien-Yuan, Kumar Ritesh N, et al. (2006), "Treatment outcomes in patients receiving conventional amphotericin B therapy: a prospective multicentre study in Taiwan", *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, 57(6), pp.1181-1188.

Trung tâm DI&ADR Quốc gia - Tài liệu chia sẻ tại CANHGIACDUOC.ORG.VN và facebook CANHGIACDUOC

22. Chen Chien-Yuan, Sheng Wang-Huei, et al. (2018), "Clinical characteristics and treatment outcomes of pulmonary invasive fungal infection among adult patients with hematological malignancy in a medical centre in Taiwan, 2008–2013", *Journal of Microbiology, Immunology and Infection.*, 53(1), pp.106-114.

23. Chen Wei, Xiong Xuanqi, et al. (2019), "Pulmonary invasive fungal disease and bacterial pneumonia: a comparative study with high-resolution CT", *American journal of translational research*, 11(7), pp.4542–4551.

24. Cockcroft Donald W, Gault M Henry (1976), "Prediction of Creatinine Clearance from Serum Creatinine", *Nephron*, 16(1), pp.31-41.

25. Cordonnier Catherine, Robin Christine, et al. (2014), "Antifungal pre-emptive strategy for high-risk neutropenic patients: why the story is still ongoing", *Clinical Microbiology and Infection*, 20, pp.27-35.

26. De Pauw Ben, Walsh Thomas J, et al. (2008), "Revised definitions of invasive fungal disease from the European organization for research and treatment of cancer/invasive fungal infections cooperative group and the national institute of allergy and infectious diseases mycoses study group (EORTC/MSG) consensus group", *Clinical infectious diseases*, 46(12), pp.1813-1821.

27. de Souza Maria Clara Padovani, Santos Andrezza Gouvêa dos, et al. (2016), "Adverse drug reactions in patients receiving systemic antifungal therapy at a high - complexity Hospital", *The Journal of Clinical Pharmacology*, 56(12), pp.1507-1515.

28. Delsuc Claire, Cottereau Aurélie, et al. (2015), "Putative invasive pulmonary aspergillosis in critically ill patients with chronic obstructive pulmonary disease: a matched cohort study", *Critical Care*, 19(1), pp.421.

29. Dimopoulos George, Antonopoulou Anastasia, et al. (2013), "How to select an antifungal agent in critically ill patients", *Journal of critical care*, 28(5), pp.717-727.

30. Eggimann P., Ostrosky-Zeichner L. (2010), "Early antifungal intervention strategies in ICU patients", *Current Opinion in Critical Care*, 16(5), pp.465–469.

31. Falci Diego R, da Rosa Franciane B, et al. (2015), "Comparison of nephrotoxicity associated to different lipid formulations of amphotericin B: a real - life study", *Mycoses*, 58(2), pp.104-112.

32. Fanos Vassilios, Cataldi L (2000), "Amphotericin B-induced nephrotoxicity: a review", *Journal of Chemotherapy*, 12(6), pp.463-470.

Trung tâm DI&ADR Quốc gia - Tài liệu chia sẻ tại CANHGIACDUOC.ORG.VN và facebook CANHGIACDUOC

33. Farshchian Mahmood, Ansar Akram, et al. (2015), "Drug-induced skin reactions: a 2-year study", *Clinical, cosmetic investigational dermatology*, 8, pp.53.

34. Fisher Melanie A, Talbot George H, et al. (1989), "Risk factors for amphotericin B-associated nephrotoxicity", *The American journal of medicine*, 87(5), pp.547-552.

35. Fondevilla Esther, Grau Santiago, et al. (2016), "Consumption of systemic antifungal agents among acute care hospitals in Catalonia (Spain), 2008–2013", *Expert review of anti-infective therapy*, 14(1), pp.137-144.

36. Harbarth Stephan, Pestotnik Stanley L, et al. (2001), "The epidemiology of nephrotoxicity associated with conventional amphotericin B therapy", *The American journal of medicine*, 111(7), pp.528-534.

37. Howard S. J., Cerar D., et al. (2009), "Frequency and evolution of Azole resistance in *Aspergillus fumigatus* associated with treatment failure", *Emerg Infect Dis*, 15(7), pp.1068-1076.

38. Hsueh P. R., Lau Y. J., et al. (2005), "Antifungal susceptibilities of clinical isolates of *Candida* species, *Cryptococcus neoformans*, and *Aspergillus* species from Taiwan: surveillance of multicenter antimicrobial resistance in Taiwan program data from 2003", *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 49(2), pp.512-517.

39. Huang Linna, He Hangyong, et al. (2017), "Is Bulpa criteria suitable for the diagnosis of probable invasive pulmonary Aspergillosis in critically ill patients with chronic obstructive pulmonary disease? A comparative study with EORTC/MSG and ICU criteria", *BMC infectious diseases*, 17(1), pp.209.

40. James William D, Elston Dirk, et al. (2011), *Andrew's Diseases of the Skin E-Book: Clinical Dermatology*, Elsevier Health Sciences.

41. Jenks J. D., Hoenigl M. (2018), "Treatment of Aspergillosis", *Journal of Fungi (Basel)*, 4(3), pp.98.

42. Jenks J. D., Mehta S. R., et al. (2019), "Broad spectrum triazoles for invasive mould infections in adults: Which drug and when?", *Med Mycol*, 57(S2), pp.S168-S178.

43. Jiménez-Ortigosa Cristina, Moore Caroline, et al. (2017), "Emergence of echinocandin resistance due to a point mutation in the fks1 gene of *Aspergillus fumigatus* in a patient with chronic pulmonary aspergillosis", *Antimicrobial agents chemotherapy*, 61(12), pp.e01277-17.

Trung tâm DI&ADR Quốc gia - Tài liệu chia sẻ tại CANHGIACDUOC.ORG.VN và facebook CANHGIACDUOC

44. Kanafani Zeina A, Perfect John R (2008), "Resistance to antifungal agents: mechanisms and clinical impact", *Clinical infectious diseases*, 46(1), pp.120-128.

45. Khoza S., Moyo I., et al. (2017), "Comparative Hepatotoxicity of Fluconazole, Ketoconazole, Itraconazole, Terbinafine, and Griseofulvin in Rats", *Journal of Toxicology*, 2017, pp.1-9.

46. Kousha M, Tadi R, et al. (2011), "Pulmonary aspergillosis: a clinical review", *European Respiratory Review*, 20(121), pp.156-174.

47. Kurosawa Mitsutoshi, Yonezumi Masakatsu, et al. (2012), "Epidemiology and treatment outcome of invasive fungal infections in patients with hematological malignancies", *International journal of hematology*, 96(6), pp.748-757.

48. Laniado-Laborín Rafael, Cabrales-Vargas Maria Noemí (2009), "Amphotericin B: side effects and toxicity", *Revista iberoamericana de micología*, 26(4), pp.223-227.

49. Lewis Russell E (2011), "Current concepts in antifungal pharmacology", *Mayo Clinic Proceedings*, 86(8), pp.805-817.

50. Li Z., Lu G., et al. (2019), "Pathogenic fungal infection in the lung", *Front Immunol*, 10, pp.1524.

51. Limper Andrew H, Knox Kenneth S, et al. (2011), "An official American Thoracic Society statement: treatment of fungal infections in adult pulmonary and critical care patients", *American journal of respiratory and critical care medicine*, 183(1), pp.96-128.

52. Luber Andrew D, Maa Lucy, et al. (1999), "Risk factors for amphotericin B-induced nephrotoxicity", *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, 43(2), pp.267-271.

53. Malhotra Pankaj, Makkar Akash, et al. (2014), "Empirical amphotericin B therapy on day 4 or day 8 of febrile neutropenia", *Mycoses*, 57(2), pp.110-115.

54. Meersseman W., Vandecasteele S. J., et al. (2004), "Invasive aspergillosis in critically ill patients without malignancy", *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, 170(6), pp.621-625.

55. Micallef C., Aliyu S. H., et al. (2015), "Introduction of an antifungal stewardship programme targeting high-cost antifungals at a tertiary hospital in Cambridge, England", *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, 70(6), pp.1908-11.

Trung tâm DI&ADR Quốc gia - Tài liệu chia sẻ tại CANHGIACDUOC.ORG.VN và facebook CANHGIACDUOC

56. Mrazek Cornelia, Lass-Flörl Cornelia (2011), "Biopsy procedures for molecular tissue diagnosis of invasive fungal infections", *Current infectious disease reports*, 13(6), pp.504-509.

57. Muñoz Patricia, Valerio Maricela, et al. (2015), "Antifungal stewardship in daily practice and health economic implications", *Mycoses*, 58, pp.14-25.

58. Nett Jeniel E, Andes David R (2016), "Antifungal agents: spectrum of activity, pharmacology, and clinical indications", *Infectious Disease Clinics*, 30(1), pp.51-83.

59. Nivoix Yasmine, Launoy Anne, et al. (2012), "Adherence to recommendations for the use of antifungal agents in a tertiary care hospital", *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, 67(10), pp.2506-2513.

60. O'Grady Naomi P, Barie Philip S, et al. (2008), "Guidelines for evaluation of new fever in critically ill adult patients: 2008 update from the American College of Critical Care Medicine and the Infectious Diseases Society of America", *Critical care medicine*, 36(4), pp.1330-1349.

61. Pagano Livio, Ricci Paolo, et al. (1995), "Fatal haemoptysis in pulmonary filamentous mycosis: an underevaluated cause of death in patients with acute leukaemia in haematological complete remission. A retrospective study and review of the literature", *British journal of haematology*, 89(3), pp.500-505.

62. Patterson Thomas F, Thompson III George R, et al. (2016), "Practice guidelines for the diagnosis and management of aspergillosis: 2016 update by the Infectious Diseases Society of America", *Clinical infectious diseases*, 63(4), pp.e1-e60.

63. Perkhofer S, Lass-Flörl C, et al. (2010), "The Nationwide Austrian *Aspergillus* Registry: a prospective data collection on epidemiology, therapy and outcome of invasive mould infections in immunocompromised and/or immunosuppressed patients", *International journal of antimicrobial agents*, 36(6), pp.531-536.

64. Perlin David S, Rautemaa-Richardson Riina, et al. (2017), "The global problem of antifungal resistance: prevalence, mechanisms, and management", *The Lancet infectious diseases*, 17(12), pp.e383-e392.

65. Pfaller Michael A, Diekema Daniel J (2010), "Epidemiology of invasive mycoses in North America", *Critical reviews in microbiology*, 36(1), pp.1-53.

Trung tâm DI&ADR Quốc gia - Tài liệu chia sẻ tại CANHGIACDUOC.ORG.VN và facebook CANHGIACDUOC

66. Playford E. G., Lipman J., et al. (2010), "Prophylaxis, empirical and preemptive treatment of invasive candidiasis", *Current Opinion in Critical Care*, 16(5), pp.470–474.

67. Pound Melanie W, Townsend Mary L, et al. (2011), "Overview of treatment options for invasive fungal infections", *Medical mycology*, 49(6), pp.561-580.

68. Ramírez E, García-Rodríguez J, et al. (2012), "Use of antifungal agents in pediatric and adult high-risk areas", *European Journal of Clinical Microbiology & Infectious Diseases*, 31(3), pp.337-347.

69. Ramos Antonio, Pérez-Velilla Claudia, et al. (2015), "Antifungal stewardship in a tertiary hospital", *Revista iberoamericana de micología*, 32(4), pp.209-213.

70. Reichenberger F., Habicht J. M., et al. (2002), "Diagnosis and treatment of invasive pulmonary aspergillosis in neutropenic patients", *European Respiratory Journal*, 19(4), pp.743-755.

71. Ruping M. J., Vehreschild J. J., et al. (2008), "Patients at high risk of invasive fungal infections: when and how to treat", *Drugs*, 68(14), pp.1941-1962.

72. Segal B. H., Herbrecht R., et al. (2008), "Defining responses to therapy and study outcomes in clinical trials of invasive fungal diseases: Mycoses Study Group and European Organization for Research and Treatment of Cancer consensus criteria", *Clinical Infectious Diseases*, 47(5), pp.674–683.

73. Sienkiewicz Beata M, Łapiński Łukasz, et al. (2016), "Comparison of clinical pharmacology of voriconazole and posaconazole", *Współczesna Onkologia*, 20(5), pp.365-373.

74. Steib-Bauert Michaela, Knoth Holger, et al. (2005), "Hospital use of systemic antifungal drugs", *BMC clinical pharmacology*, 5(1), pp.1.

75. Sugui J. A., Kwon-Chung K. J., et al. (2014), "*Aspergillus fumigatus* and related species", *Cold Spring Harb Perspect Med*, 5(2), pp.a019786.

76. Sutepvarnon Apisada, Apisarnthanarak Anucha, et al. (2008), "Inappropriate use of antifungal medications in a tertiary care center in Thailand: a prospective study", *Infection Control Hospital Epidemiology*, 29(4), pp.370-373.

77. Taccone F. S., Van den Abeele A. M., et al. (2015), "Epidemiology of invasive aspergillosis in critically ill patients: clinical presentation, underlying conditions, and outcomes", *Critical Care*, 19(1), pp.7.

Trung tâm DI&ADR Quốc gia - Tài liệu chia sẻ tại CANHGIACDUOC.ORG.VN và facebook CANHGIACDUOC

78. Thomaidou Elena, Ramot Yuval (2019), "Injection site reactions with the use of biological agents", *Dermatologic therapy*, 32(2), pp.e12817.

79. Tuon Felipe Francisco, Florencio Khaiany Lino, et al. (2019), "Burden of acute kidney injury in HIV patients under deoxycholate amphotericin B therapy for cryptococcal meningitis and cost-minimization analysis of amphotericin B lipid complex", *Medical mycology*, 57(3), pp.265-269.

80. Ullmann Andrew J, Aguado Jose M, et al. (2017), "Diagnosis and management of *Aspergillus* diseases: executive summary of the 2017 ESCMID-ECMM-ERS guideline", *Clinical Microbiology and Infection*, 24, pp.e1-e38.

81. V Ramana K., Kandi Sabitha, et al. (2013), "Invasive Fungal Infections: A Comprehensive Review", *American Journal of Infectious Diseases and Microbiology*, 1(4), pp.64-69.

82. Valerio M., Rodriguez-Gonzalez C. G., et al. (2014), "Evaluation of antifungal use in a tertiary care institution: antifungal stewardship urgently needed", *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, 69(7), pp.1993-1999.

83. Vandewoude Koenraad H, Blot Stijn I, et al. (2006), "Clinical relevance of *Aspergillus* isolation from respiratory tract samples in critically ill patients", *Crit Care*, 10(1), pp.R31.

84. Venkataraman Ramesh, Kellum John A (2007), "Defining acute renal failure: the RIFLE criteria", *Journal of intensive care medicine*, 22(4), pp.187-193.

85. Verweij P. E., Chowdhary A., et al. (2016), "Azole Resistance in *Aspergillus fumigatus*: Can We Retain the Clinical Use of Mold-Active Antifungal Azoles?", *Clin Infect Dis*, 62(3), pp.362-368.

86. Wade Rolin L, Chaudhari Paresh, et al. (2013), "Comparison of adverse events and hospital length of stay associated with various amphotericin B formulations: sequential conventional amphotericin b/lipid versus lipid-only therapy for the treatment of invasive fungal infections in hospitalized patients", *Pharmacy Therapeutics*, 38(5), pp.278-287.

87. Wang J. L., Chang C. H., et al. (2010), "Systematic review and meta-analysis of the tolerability and hepatotoxicity of antifungals in empirical and definitive therapy for invasive fungal infection", *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 54(6), pp.2409-2419.

Trung tâm DI&ADR Quốc gia - Tài liệu chia sẻ tại CANHGIACDUOC.ORG.VN và facebook CANHGIACDUOC

88. Weinstein R. A. , Rex J. H., et al. (2001), "Prophylactic Antifungal Therapy in the Intensive Care Unit", *Clinical Infectious Diseases*, 32(8), pp.1191–1200.

89. Winston Drew J, Hathorn James W, et al. (2000), "A multicenter, randomized trial of fluconazole versus amphotericin B for empiric antifungal therapy of febrile neutropenic patients with cancer", *The American journal of medicine*, 108(4), pp.282-289.

90. World Health Organisation (2003), *Introduction to Drug Utilization Research*.

TRANG WEB

91. Infections Global Action Fund for Fungal, "How precise are country estimates of fungal disease burden? An updated analysis", truy cập ngày 19/6/2020, tại https://www.gaffi.org/.

92. Institute Virginia Cancer, "Injection Site Reaction", truy cập ngày 19/6/2020, tại https://www.vacancer.com/.

93. Limited Datapharm Communications, "Electronic Medicines Compendium (eMC)", truy cập ngày 19/6/2020, tại http://www.medicines.org.uk/emc/.

94. Methodology WHO Collaborating Centre for Drug Statistics, "ATC/DDD Index 2020", truy cập ngày 19/6/2020, tại http://www.whocc.no/.

Trung tâm DI&ADR Quốc gia - Tài liệu chia sẻ tại CANHGIACDUOC.ORG.VN và facebook CANHGIACDUOC

PHỤ LỤC

Phụ lục 1: Phiếu thu thập thông tin bệnh nhân

I. THÔNG TIN HÀNH CHÍNH

Họ tên bệnh nhân:…….. Tuổi:……. Giới: □ Nam □ Nữ

Mã phiếu:…… Mã bệnh án:…….

Ngày vào viện:……..Ngày vào khoa:.....Ngày rời khoa:.....

Chẩn đoán:……

Kết quả điều trị: □ Khỏi □ Đỡ □ Không đỡ

□ Nặng hơn □ Tử vong, xin về

II. ĐẶC ĐIỂM BỆNH NHÂN

1. Thể trạng:

Cân nặng:……kg Chiều cao:……cm

2. Tiền sử:

Tiền sử bệnh:.....

Bệnh mắc kèm:.....

3. Đặc điểm lâm sàng:

Ngày						
Tình trạng ý thức Sốt (ºC) Tình trạng nhiễm trùng						

Triệu chứng lâm sàng đặc trưng cho nhiễm trùng ở phổi:

Đau ngực kiểu màng phổi □ Tiếng cọ màng phổi □

Khó thở □ Ho ra máu □

Tình trạng suy hô hấp: .....

Thở máy □ Thời gian bắt đầu/kết thúc:.....

Lọc máu: □ Kiểu lọc: Thời gian bắt đầu/kết thúc:……

4. Đặc điểm cận lâm sàng:

Trung tâm DI&ADR Quốc gia - Tài liệu chia sẻ tại CANHGIACDUOC.ORG.VN và facebook CANHGIACDUOC

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	%						
Số lượng NEU	G/L						
Kali	Mmol/l						
Natri	Mmol/l						
Calci	Mmol/l						
Ure	µmol/l						
Albumin	µmol/l						
AST	UI/l						
ALT	UI/l						
Bilirubin tự do	µmol/l						
Bilirubin TP	µmol/l						
Creatinin	µmol/l						
CRP	mg/dL						
Lactat	mmol/l						
Procalcitonin	ng/mL						
FVC	%						
FEV1	%						
FEV1/FVC	%						

5. Chẩn đoán hình ảnh:

X-quang:

.....

III. ĐẶC ĐIỂM VI SINH

Soi kính hiển vi trực tiếp:

Mã bệnh phẩm	Bệnh phẩm	Phương pháp	Ngày lấy bệnh phẩm	Ngày lấy kết quả	Vi nấm

Nuôi cấy vi sinh:

Trung tâm DI&ADR Quốc gia - Tài liệu chia sẻ tại CANHGIACDUOC.ORG.VN và facebook CANHGIACDUOC

Mã bệnh phẩm	Bệnh phẩm	Phương pháp	Ngày lấy bệnh phẩm	Ngày lấy kết quả	Vi nấm

Kháng nấm đồ:

Mã bệnh phẩm	Ngày có kết quả	Tên vi nấm	Nhạy	Trung gian	Kháng

VI. ĐẶC ĐIỂM THUỐC SỬ DỤNG:

1. Thuốc kháng nấm:

STT	Tên thuốc	Đường dùng	Liều dùng	Ngày bắt đầu	Ngày kết thúc
1.					
2.					
3.					

2. Thuốc kháng sinh:

STT	Tên thuốc	Đường dùng	Liều dùng	Ngày bắt đầu	Ngày kết thúc
1.					
2.					
3.					

3. Các thuốc ức chế miễn dịch, thuốc gây độc tế bào:

STT	Tên thuốc	Đường dùng	Liều dùng	Ngày bắt đầu	Ngày kết thúc
1.					
2.					
3.					

VII. ĐẶC ĐIỂM VỀ TDKMM TRONG QUÁ TRÌNH SỬ DỤNG THUỐC:

1. Độc tính trên thận:

Trung tâm DI&ADR Quốc gia - Tài liệu chia sẻ tại CANHGIACDUOC.ORG.VN và facebook CANHGIACDUOC

Ngày	SCr	CrCl	Ngày	SCr	CrCl	Ngày	SCr	CrCl

2. Độc tính do tiêm truyền:

Đặc điểm phản ứng trong quá trình tiêm truyền:

Có phản ứng bất lợi trong tiêm truyền □

Ngày xuất hiện phản ứng:……..... Phản ứng kéo dài trong: ….....

Biểu hiện: Sốt □ Ớn lạnh, rét run □ Hạ huyết áp □ Nhịp tim nhanh □ Đau ngực □ Khó thở, thiếu oxy □ Buồn nôn, nôn □ Đau bụng, cơ, khớp □ Đỏ bừng, nổi mề đay □

Xử trí: .....

3. Các biến cố bất lợi khác:

Tên biến cố:……

Biểu hiện:

……

……

……

Các xét nghiệm, chẩn đoán hình ảnh (nếu có):

……

……

Ngày xuất hiện phản ứng:……..... Phản ứng kéo dài trong:…….....

Xử trí: ……

Trung tâm DI&ADR Quốc gia - Tài liệu chia sẻ tại CANHGIACDUOC.ORG.VN và facebook CANHGIACDUOC

Phụ lục 2. Mức độ tiêu thụ thuốc kháng nấm toàn viện và từng khoa lâm sàng

STT	Khoa	DDD/100 ngày nằm viện
1	Khoa Hồi sức tích cực	16.1907
2	Khoa Truyền nhiễm	12.8421
3	Khoa Huyết học	8.5673
4	Khoa Gây mê hồi sức	4.1896
5	Khoa Da liễu	2.2334
6	Khoa Thận - Tiết niệu	1.7726
7	Khoa Mắt	1.2731
8	**TT. Hô hấp**	**1.0804**
9	TT. Dị ứng & MDLS	1.0098
10	Khoa Chống độc	0.6815
11	Khoa Nội tiết & ĐTĐ	0.3325
12	Khoa Phẫu thuật thần kinh	0.2954
13	Khoa Phẫu thuật lồng ngực	0.2929
14	Khoa Cơ - Xương - Khớp	0.2707
15	Viện Tim mạch	0.2224
16	Khoa Đông y	0.1976
17	Khoa Cấp cứu	0.1673
18	TT. Phục hồi chức năng	0.1465
19	Khoa Ngoại	0.0978
20	Khoa Tiêu hoá	0.0927
21	Khoa Chấn thương chỉnh hình & cột sống	0.0747
22	TT. YHHN & Ung bướu	0.0688
23	Khoa Tai Mũi Họng	0.0582
24	Khoa Thần kinh	0.0552
25	Khoa Răng Hàm Mặt	0.0377
26	Viện SK Tâm thần	0.0326
27	Khoa Sản	0.0041
28	Khoa Thận nhân tạo	0
29	**Toàn viện**	**1.2446**

Trung tâm DI&ADR Quốc gia - Tài liệu chia sẻ tại CANHGIACDUOC.ORG.VN và facebook CANHGIACDUOC

Phụ lục 3: Đặc điểm bệnh lý nền cụ thể trên bệnh nhân

Bệnh lý nền	Nhóm điều trị kinh nghiệm (n = 11)	Nhóm điều trị đích (n = 29)	Mẫu nghiên cứu (n = 40)
COPD	3 (27,3%)	10 (34,5%)	13 (32,5%)
Đái tháo đường	4 (36,4%)	8 (27,6%)	12 (30,0%)
Tăng huyết áp	1 (9,1%)	11 (37,9%)	12 (30,0%)
Phẫu thuật cắt thùy phổi	1 (9,1%)	3 (10,3%)	4 (10,0%)
Viêm gan B	0	3 (10,3%)	3 (7,5%)
Hội chứng thận hư	1 (9,1%)	2 (6,9%)	3 (7,5%)
Đột quỵ	1 (9,1%)	2 (6,9%)	3 (7,5%)
Lao phổi	0	2 (6,9%)	2 (5,0%)
Leukemia	1 (9,1%)	1 (3,4%)	2 (5,0%)
Lupus ban đỏ	2	0	2 (5,0%)
Ung thư vú	0	1 (3,4%)	1 (2,5%)
Ung thư đại tràng	0	1 (3,4%)	1 (2,5%)
Lyell	1 (9,1%)	0	1 (2,5%)
Gout	0	1 (3,4%)	1 (2,5%)
Xuất huyết giảm tiểu cầu tự miễn	0	1 (3,4%)	1 (2,5%)
Xuất huyết tiêu hóa	0	1 (3,4%)	1 (2,5%)
Xơ gan	0	1 (3,4%)	1 (2,5%)
Tan máu bẩm sinh	0	1 (3,4%)	1 (2,5%)
Động kinh	0	1 (3,4%)	1 (2,5%)
Tăng tiểu cầu nguyên phát	0	1 (3,4%)	1 (2,5%)
Đa u tủy xương	0	1 (3,4%)	1 (2,5%)

Trung tâm DI&ADR Quốc gia - Tài liệu chia sẻ tại CANHGIACDUOC.ORG.VN và facebook CANHGIACDUOC

Phụ lục 4: Số lượt đổi thuốc cụ thể trên bệnh nhân

Số lượt đổi thuốc	Nhóm điều trị đích (n = 29)	Nhóm điều trị kinh nghiệm (n = 11)	Mẫu nghiên cứu (n = 40)
Amphotericin B quy ước → Amphotericin B phức hợp lipid	5/29 (17,2%)	0/11 (0%)	5/40 (12,5%)
Amphotericin B quy ước → Voriconazol	2/29 (6,9%)	1/11 (9,1%)	3/40 (7,5%)
Amphotericin B quy ước → Itraconazol	2/29 (6,9%)	0/11 (0%)	2/40 (5,0%)
Amphotericin B phức hợp lipid → Itraconazol	1/29 (3,4%)	0/11 (0%)	1/40 (2,5%)
Itraconazol → Fluconazol	0/29 (0%)	1/11 (9,1%)	1/40 (2,5%)
Amphotericin B phức hợp lipid → Voriconazol	2/29 (6,9%)	0/11 (0%)	2/40 (5,0%)
Voriconazol → Amphotericin B quy ước	1/29 (3,4%)	0/11 (0%)	1/40 (2,5%)
Voriconazol → Itraconazol	1/29 (3,4%)	0/11 (0%)	1/40 (2,5%)
Voriconazol → Caspofungin + voriconazol	1/29 (3,4%)	0/11 (0%)	1/40 (2,5%)

Trung tâm DI&ADR Quốc gia - Tài liệu chia sẻ tại CANHGIACDUOC.ORG.VN và facebook CANHGIACDUOC

Phụ lục 5: Danh sách bệnh nhân trong nghiên cứu

STT	Họ tên	Mã bệnh nhân	Giới tính	Tuổi
1	Nguyễn Thị T.	190765592	Nữ	57
2	Đặng Thị X.	190033867	Nữ	53
3	Hoàng Xuân Đ.	190232428	Nam	66
4	Nguyễn Quảng B.	190232006	Nam	29
5	Cảnh Chi C.	190775699	Nam	25
6	Hoàng Thị T.	190775765	Nữ	33
7	Phan Lạc D.	190232543	Nam	70
8	Lê Ngọc H.	190232628	Nam	60
9	Đỗ Minh T.	190227683	Nam	71
10	Dương Văn T.	190031274	Nam	36
11	Nguyễn Văn M.	190229419	Nam	73
12	Nguyễn Anh T.	190043375	Nam	76
13	Lê Đức T.	190233730	Nam	24
14	Nguyễn Đình Q.	190237522	Nam	75
15	Lưu Tiến Đ.	190237504	Nam	80
16	Hứa Văn S.	190237857	Nam	29
17	Bùi Thị M.	190048871	Nữ	69
18	Phạm Văn H.	190244626	Nam	58
19	Nguyễn Thị Trà G.	190045707	Nữ	25
20	Nguyễn Văn S.	190049751	Nam	68

Trung tâm DI&ADR Quốc gia - Tài liệu chia sẻ tại CANHGIACDUOC.ORG.VN và facebook CANHGIACDUOC

21	Nguyễn Văn H.	190239241	Nam	58
22	Nguyễn Văn V.	200203471	Nam	70
23	Vũ Văn M.	200003183	Nam	38
24	Phan Đăng M.	202000155	Nam	66
25	Trần Đình T.	200200775	Nam	69
26	Nguyễn Thị X.	200201108	Nữ	59
27	Nguyễn Phúc T.	190244854	Nam	85
28	Hoàng Văn H.	200001998	Nam	55
29	Đỗ Thị H.	200201237	Nữ	41
30	Nguyễn Quốc H.	191605032	Nam	84
31	Nguyễn Ngọc T.	190049227	Nam	68
32	Phạm Thanh B.	200202376	Nam	73
33	Trần Thị L.	190239584	Nữ	80
34	Nguyễn Đình C.	200201793	Nam	71
35	Trần Khắc H.	200203411	Nam	67
36	Vi Thanh M.	200200155	Nam	66
37	Tô Quốc V.	200002536	Nam	34
38	Phạm Văn Q.	200201712	Nam	65
39	Dương Thị D.	200204816	Nữ	84
40	Nguyễn Quốc T.	200201797	Nam	66

Xác nhận của Trung tâm Hô hấp, Bệnh viện Bạch Mai

Trung tâm DI&ADR Quốc gia - Tài liệu chia sẻ tại CANHGIACDUOC.ORG.VN và facebook CANHGIACDUOC