

Điều trị nhiễm khuẩn trong đợt cấp bệnh phổi tắc nghẽn mạn tính (COPD)

ĐỢT CẤP COPD

Định nghĩa: Ở bệnh nhân BPTNMT, đợt cấp là tình trạng nặng lên trong vòng 14 ngày qua, được đặc trưng bởi khó thở và/hoặc ho khác đờm, có thể kèm tăng tần số thở và/hoặc tăng nhịp tim, thường liên quan đến tăng đáp ứng viêm tại phổi hoặc toàn thân do nhiễm trùng phế quản hoặc do ô nhiễm không khí hoặc do tổn hại khác với phế quản.

Đợt cấp BPTNMT thường do các yếu tố kích phát làm tăng đáp ứng viêm trong phế quản, gây ra phù nề niêm mạc, tăng tiết đờm và co thắt phế quản. Tình trạng này sẽ gây giới hạn luồng khí thở, từ đó xuất hiện căng phồng phổi động quá mức và tạo cảm giác khó thở. Trong một đợt cấp, triệu chứng thường kéo dài 7-10 ngày, nhưng triệu chứng có thể dai dẳng hơn ở một số bệnh nhân. Đợt cấp làm giảm chất lượng cuộc sống, làm tăng tốc độ sụt giảm chức năng hô hấp phổi, gây nhập viện và thậm chí tử vong.



Các nguyên nhân gây đợt cấp COPD

Nguyên nhân do nhiễm trùng: đây là nguyên nhân thường gặp nhất, chiếm tới 70- 80% nguyên nhân gây đợt cấp BPTNMT. Do Vi khuẩn: chiếm tới 50%, các vi khuẩn thường gặp là *Haemophilus influenzae*, *Streptococcus pneumoniae*, *Moraxella catarrhalis*, *Pseudomonas aeruginosa*.

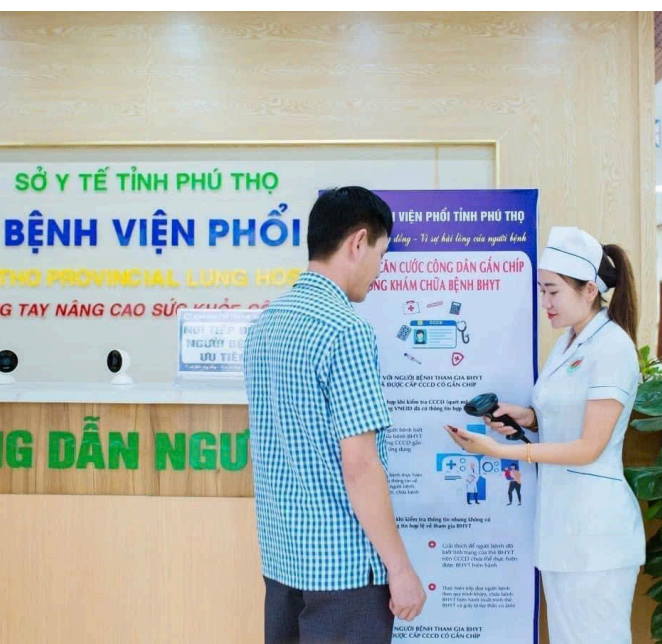
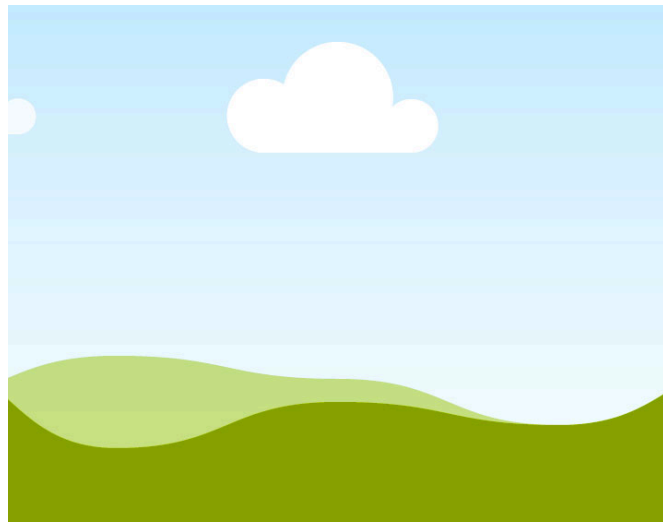
Bệnh nhân bị đợt cấp nặng phải nhập viện còn có thể nhiễm các vi khuẩn Gram âm không sinh mủ như *Acinetobacter baumannii*, *Stenotrophomonas maltophilia*, *Pseudomonas spp.*; các vi khuẩn đường ruột khác như *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Klebsiella aerogenes*, *Proteus spp.*, và *Staphylococcus aureus* (kể cả chủng kháng methicillin). (gợi ý người bệnh nhân nhiễm vi khuẩn khi bệnh nhân có đờm tăng và mủ)

Do Virus: thường gặp là virus gây bệnh cảm (rhinovirus, virus corona), cúm, á cúm, virus hợp bào hô hấp. Gợi ý nguyên nhân virus khi bệnh nhân có triệu chứng đường hô hấp trên: chảy mũi, nghẹt mũi, đau họng hoặc rát họng, ho; nếu có thêm triệu chứng toàn thân như sốt, lạnh run, mệt mỏi, đau cơ toàn thân sẽ gợi ý nguyên nhân cúm.

Không do nhiễm trùng: Ô nhiễm không khí (khói thuốc, tiếp xúc khói bụi nghề nghiệp, tiếp xúc bụi mịn).

Giảm nhiệt độ môi trường (trong và ngoài nhà) đột ngột; viêm có tăng bạch cầu ái toan; kỹ thuật hít thuốc điều trị duy trì không đúng, ngưng thuốc điều trị duy trì đột ngột.

Dùng thuốc an thần, thuốc ngủ. Một số trường hợp không rõ căn nguyên.



2. Triệu chứng lâm sàng của đợt cấp BPTNMT
Bệnh nhân đã được chẩn đoán BPTNMT xuất hiện các triệu chứng nặng hơn thường ngày, hoặc các trường hợp tuổi trung niên chưa có chẩn đoán, nhưng xuất hiện các triệu chứng:

- Triệu chứng hô hấp: Ho tăng, Khó thở tăng hoặc tăng tần số thở, Khạc đờm tăng và/hoặc thay đổi màu sắc của đờm: đờm chuyển thành đờm mủ, nghe phổi thấy rì rào phế nang giảm, hoặc ran rít, ran ngáy lan tỏa 2 phổi. Các biểu hiện khác có thể có hoặc không có tùy thuộc vào mức độ nặng của bệnh: Tim mạch: nặng ngực, nhịp nhanh, loạn nhịp...

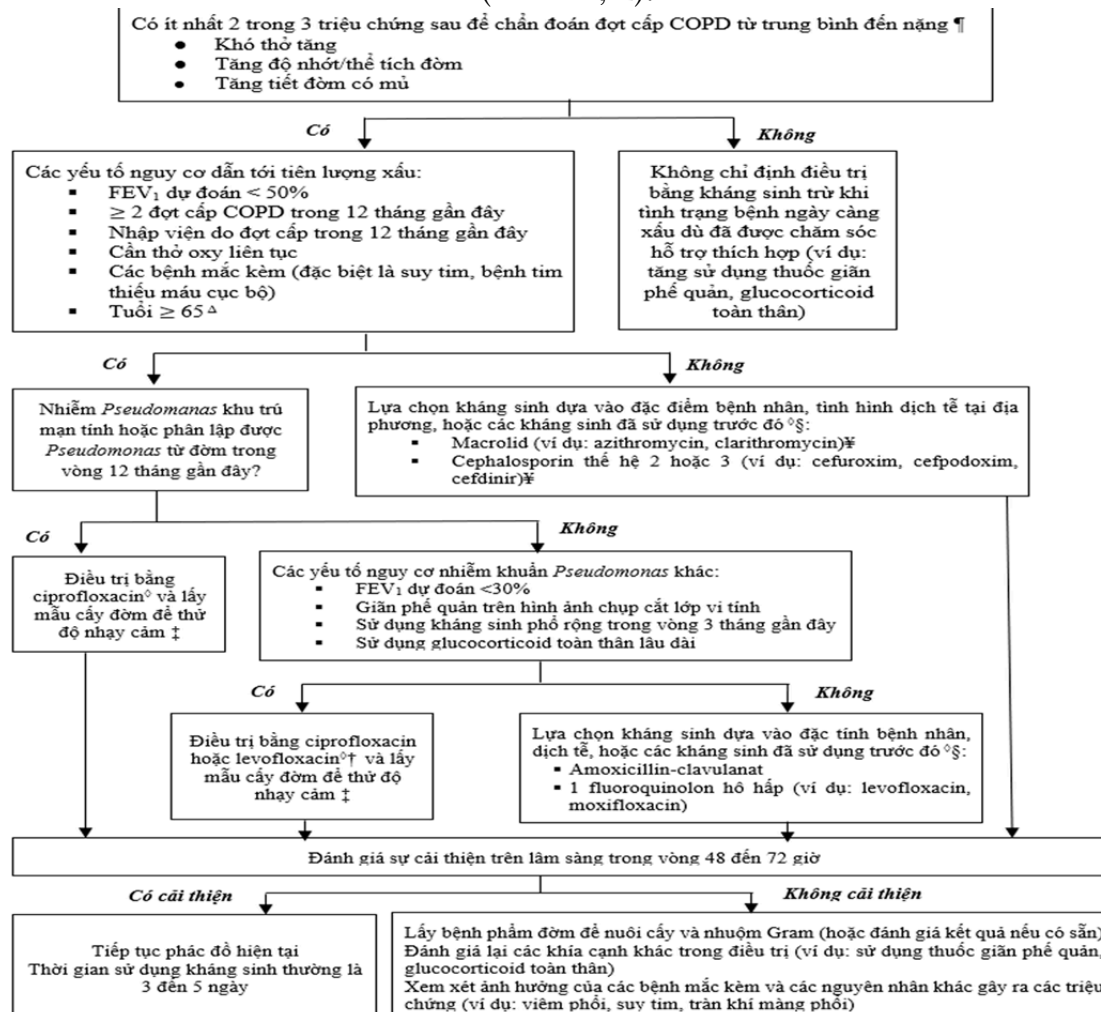
Các dấu hiệu của tâm phế mạn (phù, tĩnh mạch cổ nổi, gan to...). Triệu chứng toàn thân có thể có: sốt, rối loạn tri giác, trầm cảm, mất ngủ, giảm khả năng gắng sức... Trường hợp nặng có dấu hiệu suy hô hấp, trường hợp nặng có dấu hiệu suy hô hấp cấp: thở nhanh nông hoặc thở chậm, tím môi đầu chi, nổi ngát quầng, co kéo cơ hô hấp phụ, vã mồ hôi hấp cấp.

ĐIỀU TRỊ BẰNG KHÁNG SINH THEO KINH NGHIỆM



Phân tầng nguy cơ

Khuyến cáo này sử dụng cách tiếp cận “phân tầng nguy cơ” trong việc lựa chọn kháng sinh đầu tiên theo kinh nghiệm để điều trị đợt cấp COPD. Phân nhóm bệnh nhân dựa vào nơi điều trị (như ngoại trú và nội trú), nguy cơ tiên lượng xấu và nguy cơ nhiễm khuẩn *Pseudomonas* (Hình 1, 2).



Nguy cơ về tiên lượng xấu

Bệnh nhân với tình trạng COPD nặng hơn có nguy cơ tiên lượng xấu nếu không đáp ứng với điều trị ban đầu bằng kháng sinh. Do vậy sử dụng một phác đồ theo kinh nghiệm rộng hơn trên các bệnh nhân này. Các yếu tố làm tăng nguy cơ có tiên lượng xấu bao gồm:

- Có bệnh mắc kèm (đặc biệt là suy tim hoặc bệnh tim thiếu máu cục bộ)
- COPD ở mức nặng (thể tích thở ra gắng sức trong một giây [FEV₁] < 50%)
- Thường xuyên gặp đợt cấp COPD (≥ 2 đợt trong một năm)
- Nội trú do đợt cấp COPD trong vòng 3 tháng gần đây
- Cần thở oxy liên tục
- Tuổi cao (≥ 65 tuổi) có liên quan đến kết quả điều trị kém hơn và/hoặc tăng nguy cơ nhiễm các chủng kháng thuốc. Tuy không phải căn cứ để bắt buộc mở rộng điều trị kháng sinh, tuổi cao là yếu tố bổ sung cho các yếu tố nêu trên.

Nguy cơ nhiễm khuẩn do *Pseudomonas*

Bệnh nhân có tình trạng COPD nặng hơn có nguy cơ nhiễm trực khuẩn mủ xanh (*Pseudomonas*) cao hơn.

Các yếu tố làm tăng nguy cơ nhiễm *Pseudomonas* bao gồm:

Có tiền sử quần cư mạn tính *Pseudomonas aeruginosa* hoặc đã được phân lập được vi khuẩn này trong đờm trước đó: COPD ở mức rất nặng (FEV₁ dự đoán < 30%)

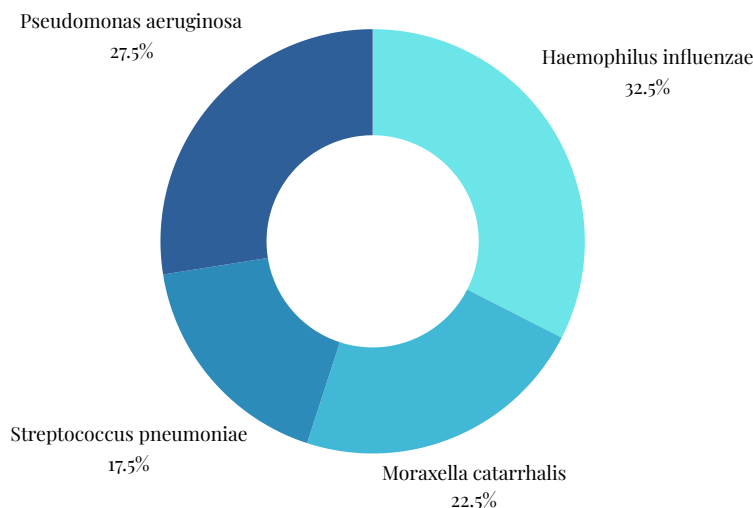
Giãn phế quản trên hình ảnh chụp lồng ngực (như chụp X-quang hoặc CT)

Sử dụng kháng sinh phổ rộng trong vòng 3 tháng gần đây, Sử dụng corticosteroid toàn thân dài ngày.

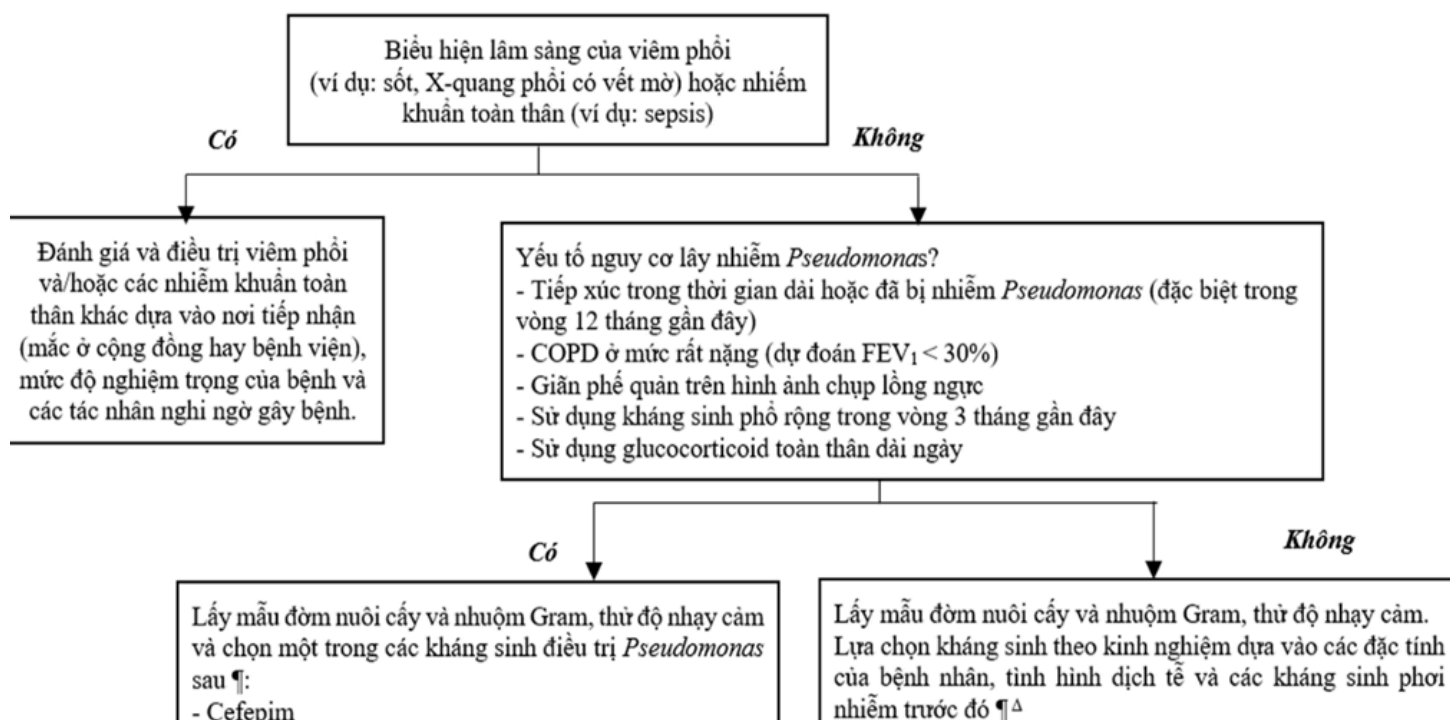
Cách tiếp cận phân tầng nguy cơ này khuyến khích sử dụng kháng sinh hợp lý bằng cách giới hạn phác đồ kháng sinh kinh nghiệm phổ rộng cho bệnh nhân có tình trạng COPD nặng hơn. Tuy chưa được kiểm chứng trong thử nghiệm lâm sàng, các cách tiếp cận tương tự cũng đã được sử dụng trong điều trị các bệnh nhiễm trùng khác (như viêm phổi cộng đồng, viêm mũi xoang cấp tính do vi khuẩn).

Lựa chọn kháng sinh

Phác đồ kháng sinh kinh nghiệm được đề xuất hướng đến các loại tác nhân vi sinh vật gây bệnh có khả năng cao nhất gây nhiễm khuẩn (Biểu đồ 1).



Việc lựa chọn kháng sinh nhất định, mức độ cấp thiết phải làm nhuộm Gram và nuôi cấy vi khuẩn phụ thuộc vào nguy cơ tiền lượng xấu, nguy cơ nhiễm *Pseudomonas* và nơi điều trị (Hình 1, 2).



Bệnh nhân ngoại trú

Kháng sinh được chỉ định cho bệnh nhân ngoại trú gặp COPD mức độ trung bình đến nặng (có ≥ 2 trong số 3 triệu chứng điển hình: khó thở tăng, tăng lượng đờm/ tăng độ đặc của đờm, hoặc đờm mủ) (Hình 1). Nhìn chung, bệnh nhân gặp COPD mức độ nhẹ không cần điều trị bằng kháng sinh.

Đối với bệnh nhân ngoại trú không có yếu tố nguy cơ có tiên lượng xấu hoặc nhiễm *Pseudomonas*, khuyến cáo sử dụng kháng sinh có phổ tác dụng hướng đến *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* và *Moraxella catarrhalis*; các lựa chọn về kháng sinh có thể bao gồm macrolid thế hệ mới (azithomycin, clarithromycin) hoặc cephalosporin đường uống thế hệ 2, 3 (cefuroxim, cefpodoxim, cefdinir). Cotrimoxazol được coi là một lựa chọn thay thế hợp lý, tuy nhiên không nên sử dụng đầu tay do dữ liệu thử nghiệm cho thấy thuốc đường như kém hiệu quả hơn.

Đối với bệnh nhân có yếu tố nguy cơ gặp tiên lượng xấu (nhưng không có yếu tố nguy cơ nhiễm *Pseudomonas*), phác đồ ban đầu, hướng tới *S. pneumoniae* kháng macrolid và tăng cường diệt *H. influenzae*. Trên các bệnh nhân này, khuyến cáo sử dụng amoxicilin-clavulanat hoặc fluoroquinolon hô hấp (levofloxacin hoặc moxifloxacin).

Đối với bệnh nhân có yếu tố nguy cơ có tiên lượng xấu và có yếu tố nguy cơ nhiễm *Pseudomonas*, thường sử dụng ciprofloxacin. Do kháng fluoroquinolon có khả năng xảy ra đối với *P. aeruginosa*, nhuộm Gram và nuôi cấy vi khuẩn trên bệnh phẩm đờm cũng được tiến hành để làm kháng sinh đồ cho các bệnh nhân này để giúp định hướng điều trị tiếp theo (như thay đổi phác đồ dựa trên kết quả kháng sinh đồ trên bệnh nhân không đáp ứng với điều trị theo kinh nghiệm).

Levofloxacin là một lựa chọn thay thế hợp lý cho bệnh nhân có yếu tố nguy cơ nhiễm *Pseudomonas* nhưng không có tiền sử nuôi cấy phát hiện *Pseudomonas*. Tuy levofloxacin có hoạt tính kém hơn ciprofloxacin trên *Pseudomonas* nhưng thuốc có hoạt tính mạnh hơn trên các vi khuẩn thường gặp khác (*S. pneumoniae* và *M. catarrhalis*). Không khuyến cáo sử dụng moxifloxacin cho bệnh nhân có yếu tố nguy cơ nhiễm *Pseudomonas* do thuốc có hoạt tính thấp trên vi khuẩn này.

Kháng sinh được chọn dựa trên đáp ứng trước đây của bệnh nhân đối với thuốc đó, tiền sử dị ứng hoặc không dung nạp của bệnh nhân, đặc điểm về biến cố bất lợi của thuốc, tương tác với các thuốc bệnh nhân đang sử dụng, xu hướng nhạy cảm của các vi khuẩn được phân lập trong bệnh phẩm đờm trong thời gian gần đây (nếu có) và xu hướng kháng kháng sinh tại địa phương. Trong một số trường hợp, có thể xác định tỷ lệ kháng kháng sinh ở địa phương thông qua dữ liệu tổng kết từ một bệnh viện trên địa bàn. Tuy nhiên, thông tin này có thể không sẵn có hoặc không dễ dàng tiếp cận.

Nhìn chung, tránh sử dụng lặp lại một nhóm kháng sinh hơn trong cùng khoảng thời gian 3 tháng. Tiền sử phơi nhiễm kháng sinh trong vòng 3 tháng trước đó là một trong các yếu tố dự đoán tốt nhất về chủng vi khuẩn kháng nhóm kháng sinh đó ở một bệnh nhân. Chẳng hạn, nếu một bệnh nhân đã đáp ứng tốt và dung nạp với một loại kháng sinh và kháng sinh đó không được sử dụng trong 3 tháng trước thì kháng sinh đó (hoặc một kháng sinh khác cùng nhóm) là một lựa chọn tốt. Tuy nhiên, nếu kháng sinh đó đã được sử dụng trong 3 tháng trước, nên lựa chọn một kháng sinh thuộc nhóm khác.

Bệnh nhân nội trú

* Đối với bệnh nhân nội trú, để điều trị đợt cấp COPD (mà không có căn cứ lâm sàng hoặc chẩn đoán hình ảnh để nghi ngờ viêm phổi), chủ yếu lựa chọn kháng sinh theo kinh nghiệm dựa trên nguy cơ nhiễm *Pseudomonas* (Hình 2). Kháng sinh được chỉ định trong số các lựa chọn phù hợp với căn cứ trên đáp ứng trước đây của bệnh nhân đối với thuốc đó, tiền sử dị ứng và không dung nạp của bệnh nhân, đặc điểm về biên cô bất lợi của thuốc, tương tác thuốc, xu hướng nhạy cảm của các vi khuẩn được phân lập trong bệnh phẩm đờm trong thời gian gần đây (nếu có) và xu hướng kháng kháng sinh tại địa phương.

* Đối với hầu hết các bệnh nhân nội trú không có yếu tố nguy cơ nhiễm *Pseudomonas*, các lựa chọn bao gồm một fluoroquinolon hô hấp (levofloxacin 500 mg đường uống/ tĩnh mạch một lần/ngày, hoặc moxifloxacin 400 mg đường uống/tĩnh mạch một lần/ngày) hoặc một cephalosporin thế hệ 3 (ceftriaxon hoặc cefotaxim).

* Đối với hầu hết các bệnh nhân nội trú có yếu tố nguy cơ nhiễm *Pseudomonas*, lựa chọn một trong các kháng sinh sau: cefepim, ceftazidim hoặc piperacilin-tazobactam (4,5 g đường tĩnh mạch, mỗi 6 giờ).

* Đối với tất cả các bệnh nhân nội trú có thể lấy được mẫu bệnh phẩm đờm chất lượng tốt, (đề xuất nhuộm Gram và nuôi cấy vi khuẩn để giúp định hướng điều trị). Đối với hầu hết những bệnh nhân khác, xét nghiệm vi sinh trên bệnh phẩm đờm không được thực hiện do độ chính xác thấp và kết quả ít có khả năng làm thay đổi điều trị. Bệnh nhân có nghi ngờ đang mắc kèm viêm phổi nên được điều trị bằng phác đồ kháng sinh theo kinh nghiệm dựa trên tác nhân nghi ngờ, mức độ nặng của bệnh và loại viêm phổi.

* Sử dụng kháng sinh kịp thời và hợp lý giúp cải thiện kết quả trên lâm sàng ở bệnh nhân nội trú do đợt cấp COPD. Phác đồ theo kinh nghiệm hướng đến các tác nhân gây bệnh thường gặp (*Haemophilus influenzae*, *Moraxella catarrhalis* và *Streptococcus pneumoniae*). Điều trị hướng tới *Pseudomonas* được chỉ định ở bệnh nhân có các yếu tố nguy cơ nhiễm vi khuẩn này.

Nhìn chung, bệnh nhân nội trú nên được lấy mẫu đờm để nuôi cấy và nhuộm Gram để định danh vi khuẩn. Có thể điều chỉnh phác đồ điều trị theo kinh nghiệm dựa vào kết quả nuôi cấy và nhuộm Gram, đặc biệt ở những bệnh nhân không đáp ứng với phác đồ trong vòng 48 đến 72 giờ sau khi bắt đầu điều trị. Có thể cần đổi phác đồ với những bệnh nhân có tiền sử tiếp xúc hoặc lây nhiễm các tác nhân kháng thuốc (bao gồm *Pseudomonas*) hoặc khi nghi ngờ một tác nhân gây bệnh cụ thể.

COPD: bệnh phổi tắc nghẽn mạn tính, FEV₁: Thể tích thở ra gắng sức trong một giây.

* Liệu pháp kháng virus dùng trong bệnh cúm cũng được chỉ định cho các đợt cấp do nhiễm cúm.

Lựa chọn kháng sinh dựa vào mô hình đánh giá độ nhạy cảm đối với vi sinh vật, các bệnh mắc kèm, các chủng gây nhiễm bệnh trước đó, các biên cô bất lợi và tương tác thuốc tiềm ẩn, tình hình cung ứng thuốc và đồng thuận từ bệnh nhân. Việc điều chỉnh phác đồ có thể cần thiết đối với những bệnh nhân nghi ngờ mắc các tác nhân gây bệnh cụ thể và/hoặc nhiễm các vi sinh vật kháng thuốc (ví dụ: *Pseudomonas* kháng thuốc).

* Nếu có phơi nhiễm với kháng sinh gần đây (ví dụ: trong vòng 3 tháng) thì lựa chọn một kháng sinh khác nhóm với loại đã dùng gần đây.

Thời gian dùng kháng sinh.

Thời gian điều trị bằng kháng sinh đối với bệnh nhân có cải thiện trên lâm sàng thường là 3 - 5 ngày cho bệnh nhân ngoại trú và 5 - 7 ngày cho bệnh nhân nội trú. Azithromycin có thể được sử dụng trong thời gian ngắn nhất là 3 ngày với liều hàng ngày là 500 mg đường uống do thuốc có thời gian bán thải dài. Bệnh nhân được chỉ định ban đầu dùng kháng sinh đường tiêm nên được chuyển sang kháng sinh đường uống khi có thể.

Một số chuyên gia sử dụng procalcitonin, một dấu ấn sinh học có giá trị tăng lên trong trường hợp nhiễm khuẩn, để định hướng thời gian sử dụng kháng sinh. Tuy nhiên, hiệu quả lâm sàng và tính an toàn trong việc sử dụng procalcitonin để định hướng điều trị cho bệnh nhân gặp đợt cấp COPD chưa được khẳng định chắc chắn và vẫn còn tranh cãi.

Theo dõi:

Hầu hết bệnh nhân sẽ có biểu hiện cải thiện trong vòng 48 - 72 giờ sau khi bắt đầu điều trị bằng kháng sinh. Đối với những trường hợp không cải thiện, nhóm tác giả thường lấy mẫu cấy đờm (nếu chưa lấy được trước đó) để giúp định hướng mọi thay đổi tiếp theo trong điều trị kháng sinh, đánh giá lại phương pháp tiếp cận các khía cạnh khác trong điều trị (ví dụ: thuốc giãn phế quản, cần thở máy), xem xét các bệnh mắc kèm có thể xuất hiện, và mở rộng chẩn đoán phân biệt bao gồm các rối loạn tim phổi khác (ví dụ: viêm phổi, suy tim, ung thư phổi).

PHÒNG NGỪA

Tiêm phòng

Bệnh nhân COPD nên được chủng ngừa vi rút cúm mùa và phế cầu khuẩn. Vắc xin phòng cúm mùa nên được tiêm định kỳ hàng năm. Bệnh nhân COPD cũng nên được chủng ngừa bằng vắc xin phế cầu 23-valent (PPSV23).

Những người có thêm các yếu tố nguy cơ nhiễm phế cầu (ví dụ: ≥ 65 tuổi, bị suy giảm miễn dịch) cũng có thể tiêm vắc xin phế cầu cộng hợp 13-valent (PCV13). Tất cả những bệnh nhân không có chống chỉ định nên được tiêm chủng vắc xin phòng vi rút SARS-CoV-2.

Dự phòng bằng macrolid

Không sử dụng thường quy macrolid hoặc các nhóm kháng sinh khác trong dự phòng lâu dài trên bệnh nhân COPD. Đối với hầu hết bệnh nhân, lợi ích của việc sử dụng kháng sinh lâu dài không vượt trội so với các nguy cơ. Tuy nhiên, đối với một số trường hợp mắc COPD nặng với số đợt cấp thường xuyên (≥ 2 đợt/năm) mặc dù đã được quản lý y tế tối ưu (thuộc giãn phế quản tác dụng kéo dài, glucocorticoid dạng hít, phục hồi chức năng phổi, cai thuốc lá), dự phòng bằng macrolid có thể đem lại lợi ích. Các rủi ro liên quan đến gia tăng tình trạng kháng kháng sinh nên được xem xét khi quyết định sử dụng kháng sinh dự phòng lâu dài. Khi kê đơn, nhóm tác giả cân nhắc cẩn thận giữa lợi ích tiềm năng so với nguy cơ khi sử dụng macrolid lâu dài (ví dụ: kéo dài khoảng QT, các biến cố tim mạch khác, nhiễm *C. difficile*).

Khi kê đơn macrolid với mục đích dự phòng lâu dài, nhóm tác giả thường sử dụng azithromycin, ở mức liều 250 mg/ngày hoặc với liều thấp hơn 250 - 500 mg x 3 lần/tuần. Để giảm tác dụng không mong muốn, liều 250 mg x 3 lần/tuần thường được sử dụng mặc dù mức liều này ít được nghiên cứu rõ ràng. Erythromycin (500 mg x 2 lần/ngày) là một lựa chọn thay thế. Liều trình thường được sử dụng trên bệnh nhân là 12 tháng, dù hiện tại vẫn chưa xác định được thời gian điều trị tối ưu. Nếu bệnh nhân có nghi ngờ nhiễm *Mycobacterium avium* complex (MAC) dựa trên các triệu chứng hoặc dấu hiệu X-quang (giãn phế quản, dấu hiệu chồi cây, tổn thương hình mờ mạn tính trên phim X-quang phổi hoặc chụp cắt lớp vi tính), bác sĩ nên lấy đờm hoặc nội soi phế quản nuôi cấy tìm MAC trước khi bắt đầu điều trị bằng kháng sinh macrolid; việc sử dụng macrolid không được khuyến khích nếu các xét nghiệm vi sinh cho kết quả dương tính.

Ngoài khả năng kìm khuẩn, macrolid còn được cho là có tác dụng điều biến miễn dịch. Trong một tổng quan hệ thống gồm 14 thử nghiệm ngẫu nhiên đánh giá 3932 bệnh nhân COPD mức độ từ trung bình đến nặng, tỷ lệ bệnh nhân mắc ≥ 1 đợt cấp đã giảm khi sử dụng kháng sinh dự phòng (chủ yếu là macrolid) so với placebo (OR = 0,57, CI 95%: 0,42-0,78). Các thử nghiệm cũng ghi nhận sự cải thiện nhỏ thông qua các thang đánh giá về chất lượng sống của bệnh nhân: cải thiện số trường hợp nội trú, thay đổi thể tích thở ra gắng sức trong một giây (FEV₁), biến cố bất lợi nghiêm trọng và tử vong do mọi nguyên nhân, tuy nhiên, sự cải thiện này không có ý nghĩa thống kê.

Các kháng sinh khác, đặc biệt là moxifloxacin, cũng đã chứng minh một số hiệu quả trong việc ngăn ngừa đợt cấp COPD. Tuy nhiên, moxifloxacin thường được dự trữ trong điều trị các bệnh lý nhiễm khuẩn để tránh các tác dụng không mong muốn liên quan đến fluoroquinolon cũng như tránh tạo ra vi khuẩn kháng fluoroquinolon.

Biên soạn bởi nhóm bác sỹ lâm sàng cùng DSL tại BV Phổi tỉnh Phú Thọ

Hiệu đính: PGS. TS Nguyễn Thành Hải. Giảng viên cao cấp bộ môn DLS Đại học dược Hà Nội

Tài liệu tham khảo:

ĐỢT CẤP COPD – VAI TRÒ NHIỄM TRÙNG VÀ ĐIỀU TRỊ KHÁNG SINH – TS.BS. Nguyễn Văn Thành (PCT Hội Phổi VN, PCT Hội Hô Hấp VN).

Hướng dẫn chẩn đoán và điều trị bệnh Phổi tắc nghẽn mạn tính Bộ Y tế 2023.

Điều trị nhiễm khuẩn trong đợt cấp bệnh phổi tắc nghẽn mạn tính (COPD): Cao Thị Thu Huyền và các Cộng tác viên