

# Khảo sát tình hình sử dụng thuốc kháng nấm trên người bệnh nghi ngờ nhiễm *Candida* máu tại một bệnh viện hạng I

## A survey on antifungal agent usage in patients with suspected candidemia at a tertiary hospital

Lê Phúc Như Quỳnh<sup>1</sup>, Vũ Thu Thảo<sup>2</sup>,  
Đỗ Trần Khánh Vy<sup>1</sup>, Nguyễn Như Minh<sup>1</sup>, và Võ Thị Hà<sup>1,2,\*</sup>

<sup>1</sup>Trường ĐH Y khoa Phạm Ngọc Thạch,  
<sup>2</sup>Bệnh viện Nguyễn Tri Phương

### Tóm tắt

**Mục tiêu:** Khảo sát tình hình sử dụng thuốc kháng nấm và các yếu tố ảnh hưởng đến tình trạng nặng hơn và tử vong của người bệnh nghi ngờ nhiễm *Candida* máu. **Đối tượng và phương pháp:** Nghiên cứu mô tả cắt ngang, hồi cứu hồ sơ bệnh án của 78 người bệnh trưởng thành có sử dụng thuốc kháng nấm trên 2 ngày điều trị *Candida* máu từ năm 2020 đến năm 2023 tại một bệnh viện hạng I. **Kết quả:** Số lượng người bệnh *Candida* máu điều trị kinh nghiệm nhiều hơn gấp 4 lần so với nhóm điều trị đích. Tỷ lệ nhiễm *Candida non-albicans* (59,1%) nhiều hơn *Candida albicans* (50,0%). Amphotericin B (47,4%) là thuốc kháng nấm được lựa chọn khởi đầu nhiều nhất, tiếp theo đó là caspofungin (34,6%) và fluconazol (17,9%). Tỷ lệ sử dụng kháng nấm hợp lý chung còn thấp (35,9%). Người bệnh thỏa tiêu chí Ostrosky Zeichner có xu hướng nặng hơn và tử vong cao hơn so với người bệnh không thỏa tiêu chí ( $p=0,035$ ; OR = 2,737; 95% CI: 1,075-6,970). **Kết luận:** Amphotericin B là thuốc kháng nấm được sử dụng nhiều nhất để điều trị *Candida* máu tại bệnh viện nghiên cứu. Tỷ lệ sử dụng thuốc kháng nấm hợp lý còn ở mức thấp. Yếu tố thỏa tiêu chí dự đoán Ostrosky Zeichner có ảnh hưởng đến tình trạng nặng hơn và tử vong của người bệnh nghi ngờ nhiễm *Candida* máu.

**Từ khóa:** Bệnh viện, *Candida* máu, thuốc kháng nấm, tính hợp lý.

### Summary

**Objective:** To survey the usage of antifungal agents and the variables affecting the severity and mortality among suspected candidemia patients. **Subject and method:** A retrospective descriptive cross-sectional study was conducted on the medical records of 78 adult patients prescribed antifungal agents for candidemia for more than two days from 2020 to 2023 at a tertiary hospital. **Result:** The number of candidemia patients with empirical treatment was four times higher than those with targeted treatment. The proportion of *Candida non-albicans* (59.1%) was higher than *Candida albicans* (50.0%). Amphotericin B (47.4%) was the most frequently used initial antifungal agent, followed by caspofungin (34.6%) and fluconazole (17.9%). The overall rate of appropriate antifungal use was low (35.9%). Patients fulfilling Ostrosky Zeichner had more severe outcomes and higher mortality rates than those who did not ( $p=0.035$ , OR = 2.737, 95% CI: 1.075-6.970). **Conclusion:** Amphotericin B was the most commonly used antifungal agent for treating candidemia. The rate of appropriate antifungal usage remained low. The factor meeting the Ostrosky-Zeichner criteria significantly influenced the severity and mortality outcomes in patients with suspected candidemia.

**Keywords:** Antifungal agents, appropriateness, candidemia, hospital.

Ngày nhận bài: 16/8/2024, ngày chấp nhận đăng: 30/8/2024

\*Người liên hệ: [havi@pnt.edu.vn](mailto:havi@pnt.edu.vn) - Trường Đại học Y khoa Phạm Ngọc Thạch

## I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Nhiễm nấm xâm lấn là biến chứng nhiễm trùng nghiêm trọng trên người bệnh (NB), đặc biệt trên các NB tại khoa Hồi sức tích cực<sup>1</sup>. *Candida* spp. là nguyên nhân phổ biến nhất gây nhiễm nấm xâm lấn, tỷ lệ NB nhiễm *Candida* máu cao hơn đáng kể so với các dạng *Candida* xâm lấn khác<sup>2</sup>. Nhiễm *Candida* máu là bệnh lý có tỷ lệ tử vong cao, chiếm từ 15% đến 35% ở người lớn<sup>2,3</sup>. Vì thế, việc sử dụng thuốc kháng nấm (TKN) hợp lý là rất cần thiết để ngăn ngừa và điều trị hiệu quả nhiễm nấm *Candida* máu.

Hiện nay việc sử dụng TKN không phù hợp đã góp phần làm gia tăng tình trạng kháng thuốc trên toàn cầu, tăng tỷ lệ mắc bệnh và tử vong. Việc lạm dụng TKN cũng có thể gây ra các tác dụng có hại và làm tăng chi phí điều trị<sup>4,5</sup>. Một nghiên cứu về TKN ở Thái Lan cho thấy tỷ lệ sử dụng TKN không phù hợp lên đến 74%<sup>4</sup>. Trước tình hình đó, chương trình quản lý TKN đã được tiến hành tại nhiều quốc gia trên thế giới<sup>5</sup>.

Hiện nay, việc sử dụng TKN trong điều trị nhiễm nấm *Candida* máu chưa được đánh giá cụ thể tại bệnh viện. Vì vậy, nghiên cứu này được thực hiện với các mục tiêu: (1) Khảo sát đặc điểm NB nghi ngờ nhiễm *Candida* máu và tình hình chỉ định cấy máu tìm vi nấm; (2) Phân tích tính hợp lý trong sử dụng TKN và bước đầu khảo sát một số yếu tố ảnh hưởng đến tình trạng nặng hơn và tử vong của NB nghi ngờ nhiễm *Candida* máu.

## II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP

### 2.1. Đối tượng

**Đối tượng:** NB nghi ngờ nhiễm *Candida* máu tại một bệnh viện đa khoa hạng I ở thành phố Hồ Chí Minh, nhập viện từ tháng 01/2020 đến 12/2023.

**Tiêu chuẩn lựa chọn:** NB đủ 18 tuổi trở lên, có chẩn đoán "Theo dõi nhiễm *Candida* máu" hoặc "Xác định nhiễm *Candida* máu" và có sử dụng TKN toàn thân trên 2 ngày.

**Tiêu chuẩn loại trừ:** NB là phụ nữ có thai và cho con bú; có chẩn đoán và điều trị TKN trước khi nhập viện; có chẩn đoán nhiễm nấm tại chỗ; có sử dụng TKN với chỉ định dự phòng.

### 2.2. Phương pháp

**Thiết kế nghiên cứu:** Nghiên cứu mô tả cắt ngang, hồi cứu.

**Cách chọn mẫu:** Lấy mẫu toàn bộ.

### Nội dung nghiên cứu:

**Đặc điểm NB:** Nhóm điều trị (đích và kinh nghiệm), tuổi, giới tính, khoa lâm sàng, đặc điểm lâm sàng, đặc điểm cận lâm sàng, thang điểm đánh giá tình trạng NB, thang điểm đánh giá nguy cơ nhiễm *Candida* xâm lấn, yếu tố nguy cơ nhiễm *Candida* máu.

**Nhóm điều trị đích:** Các người bệnh được khởi động thuốc kháng nấm sau khi có kết quả cấy máu dương tính với *Candida* spp.

**Nhóm điều trị kinh nghiệm:** Các người bệnh được khởi động thuốc kháng nấm trước khi có kết quả cấy máu hoặc sau khi có kết quả cấy máu âm tính với *Candida* spp. hoặc khi không có chỉ định cấy máu tìm vi nấm.

**Đặc điểm cấy máu tìm vi nấm:** Chỉ định cấy máu, cấy dương tính, định danh vi nấm.

**TKN điều trị:** TKN điều trị khởi đầu, TKN trong cả đợt điều trị, thời điểm bắt đầu dùng TKN.

**Tính hợp lý trong sử dụng TKN điều trị *Candida* máu:** Chỉ định, lựa chọn thuốc, liều dùng, cách dùng, tính hợp lý chung (4 tiêu chí trên đều hợp lý).

**Bộ tiêu chí đánh giá sử dụng TKN trong điều trị *Candida* máu được xây dựng dựa trên:** Hướng dẫn xử trí lâm sàng nhiễm nấm *Candida* của Hiệp hội các bệnh nhiễm trùng Hoa Kỳ (IDSA) năm 2016<sup>6</sup> và Hướng dẫn chẩn đoán và điều trị nhiễm nấm xâm lấn của Bộ Y tế năm 2021<sup>7</sup>, được trình bày tại Phụ lục.

**Chỉ định hợp lý:** Tuân thủ theo tiêu chí tại Phụ lục 1.

**Lựa chọn thuốc hợp lý:** Tuân thủ theo tiêu chí tại Phụ lục 2.

**Liều dùng thuốc hợp lý:** Tuân thủ theo tiêu chí tại Phụ lục 2, đồng thời phải thỏa điều kiện chỉnh liều phù hợp cho NB suy gan, suy thận theo khuyến cáo của nhà sản xuất.

**Cách dùng thuốc hợp lý:** Thỏa đầy đủ các yếu tố bao gồm đường dùng, dung môi pha truyền, thể tích dung môi và thời gian truyền phù hợp.

**Kết quả điều trị trong vòng 24 giờ sau khi ngưng dùng TKN**

NB "đáp ứng điều trị" được định nghĩa khi có kết quả cấy *Candida* máu âm tính và/hoặc tình trạng lâm sàng liên quan đến *Candida* máu cải thiện (giảm

hiệt độ xuống dưới 38°C, không còn tình trạng sốc nhiễm khuẩn và có chỉ số bạch cầu trở về mức bình thường (4,0-10,0 g/L)).

Các yếu tố ảnh hưởng đến tình trạng nặng hơn và tử vong của NB nhiễm *Candida* máu.

Các biến số được đưa vào phân tích bao gồm: (1) Đặc điểm NB: tuổi, nam giới, các bệnh mắc kèm; (2) Yếu tố nguy cơ: điểm APACHE II, điểm *Candida* ≥ 3, thỏa quy tắc dự đoán Ostrosky Zeichner, các yếu tố nguy cơ nhiễm *Candida* máu; (3) Vi sinh: Loài *C. albicans*, *C. non-albicans*; (4) Thời điểm bắt đầu dùng TKN.

*Phương pháp xử lý số liệu:*

Dữ liệu được phân tích bằng phần mềm SPSS Statistics 20.0. Sử dụng phương pháp thống kê mô

tả để xác định tỷ lệ phần trăm, trung bình hoặc trung vị. Các yếu tố liên quan đơn biến được xác định bằng kiểm định Chi bình phương hoặc test Fisher (nếu tần suất kỳ vọng < 5) đối với biến định tính, t-test độc lập hoặc kiểm định Mann-Whitney U (nếu phân phối không chuẩn) đối với biến định lượng. Phân tích hồi quy logistic đa biến cũng được tiến hành. Các kết quả được xem là có ý nghĩa thống kê khi  $p < 0,05$ .

### 2.3. Đạo đức nghiên cứu

Nghiên cứu đã được chấp thuận bởi Hội đồng đạo đức trong nghiên cứu y sinh học Bệnh viện, mã số 1043/NTP-HĐĐĐ ngày 31/05/2024.

## III. KẾT QUẢ

Có tổng cộng 109 NB nội trú có dùng TKN toàn thân trên 2 ngày, trong đó có 78 NB thỏa tiêu chuẩn được đưa vào phân tích bao gồm 62 NB điều trị kinh nghiệm (79,5%) và 16 NB điều trị đích (20,5%).

### 3.1. Đặc điểm NB nghi ngờ nhiễm *Candida* máu trong nghiên cứu

**Bảng 1. Đặc điểm NB nghi ngờ nhiễm *Candida* máu trong nghiên cứu**

| Đặc điểm  | Nhóm điều trị đích (n = 16) | Nhóm điều trị kinh nghiệm (n = 62) | Toàn bộ mẫu nghiên cứu (n = 78) |
|---|-----------------------------|------------------------------------|---------------------------------|
| Số lượng NB, n (%)  | 16 (20,5%)                  | 62 (79,5%)                         | 78 (100%)                       |
| Tuổi (năm)  | 61,8 ± 18,7                 | 58,1 ± 16,1                        | 58,9 ± 16,6                     |
| Giới nam, n (%)   | 10 (62,5%)                  | 38 (61,3%)                         | 48 (61,5%)                      |
| <b>Khoa lâm sàng</b>  |                             |                                    |                                 |
| Khoa HSTC - Chống độc, n (%)                                | 14 (87,5%)                  | 36 (58,1%)                         | 50 (64,1%)                      |
| Các khoa phòng khác, n (%)                                  | 2 (12,5%)                   | 26 (41,9%)                         | 28 (35,9%)                      |
| <b>Đặc điểm lâm sàng</b>                                    |                             |                                    |                                 |
| Sốt, n (%)  | 13 (81,2%)                  | 40 (64,5%)                         | 53 (67,9%)                      |
| Thở máy, n (%)  | 13 (81,2%)                  | 55 (88,7%)                         | 68 (87,2%)                      |
| <b>Đặc điểm cận lâm sàng</b>                                |                             |                                    |                                 |
| CICr (mL/phút)  | 54,7 ± 44,0                 | 68,6 ± 38,7                        | 65,8 ± 39,9                     |
| CICr ≤ 50mL/phút, n (%)                                     | 8 (50,0%)                   | 24 (38,7%)                         | 32 (41,0%)                      |
| WBC (G/L)   | 15,7 ± 6,9                  | 14,7 ± 8,1                         | 14,9 ± 7,8                      |
| CRP (mg/L)  | 153,8 ± 86,8                | 123,6 ± 102,6                      | 129,8 ± 99,8                    |
| Procalcitonin (ng/L)  | 3,4 (1,5-9,0)               | 1,2 (0,4-7)                        | 1,8 (0,5-8,3)                   |
| <b>Thang điểm đánh giá tình trạng NB</b>                    |                             |                                    |                                 |
| Điểm APACHE II  | 19,8 ± 6,8                  | 22,2 ± 7,5                         | 21,7 ± 7,3                      |
| <b>Thang điểm đánh giá nguy cơ nhiễm <i>Candida</i> máu</b> |                             |                                    |                                 |
| Điểm <i>Candida</i> ≥ 3, n (%)                              | 11 (68,8%)                  | 14 (22,6%)                         | 25 (32,1%)                      |
| Thỏa tiêu chí Ostrosky Zeichner, n (%)                      | 6 (37,5%)                   | 27 (43,5%)                         | 33 (42,3%)                      |
| Thời gian nằm viện (ngày)                                   | 42,3 ± 18,9                 | 35,7 ± 29,7                        | 37 ± 27,9                       |

*Chú thích:* HSTC: Hồi sức tích cực; CICr: Độ thanh thải creatinin; WBC: Chỉ số bạch cầu; CRP: Chỉ số protein C reactive; APACHEII: Thang điểm đánh giá tình trạng bệnh nặng của NB.

**Nhận xét:** Tuổi trung bình của NB là  $58,9 \pm 16,6$ . Phần lớn NB là nam (61,5%) và điều trị ở khoa HSTC - chống độc (64,1%). Tỷ lệ NB có tình trạng sốt là 67,9%, phải thở máy là 87,2%. Điểm APACHE II của mẫu nghiên cứu trung bình là 21,7 điểm, trong đó nhóm điều trị đích có 19,8 điểm và nhóm điều trị kinh nghiệm có 22,2 điểm. NB có điểm *Candida*  $\geq 3$  chiếm 32,1%, NB thỏa tiêu chí Ostrosky Zeichner chiếm 42,3%.

**Bảng 2. Yếu tố nguy cơ nhiễm *Candida* máu của NB trong mẫu nghiên cứu**

| Đặc điểm  | Nhóm điều trị đích (n = 16) | Nhóm điều trị kinh nghiệm (n = 62) | Toàn bộ mẫu nghiên cứu (n = 78) |
|---|-----------------------------|------------------------------------|---------------------------------|
| NB nặng, điều trị tại HSTC thời gian dài                            | 10 (62,5%)                  | 14 (22,6%)                         | 24 (30,8%)                      |
| Đặt ống thông tĩnh mạch trung tâm                                   | 15 (93,8%)                  | 51 (82,3%)                         | 66 (84,6%)                      |
| Phẫu thuật bụng   | 2 (12,5%)                   | 13 (21,0%)                         | 15 (19,2%)                      |
| Viêm tụy cấp hoại tử  | 2 (12,5%)                   | 5 (8,1%)                           | 7 (9,0%)                        |
| Dùng kháng sinh phổ rộng ( $\geq 7$ ngày)                           | 16 (100%)                   | 62 (100%)                          | 78 (100%)                       |
| Lọc máu   | 5 (31,2%)                   | 19 (30,6%)                         | 24 (30,8%)                      |
| Dinh dưỡng đường tĩnh mạch toàn phần                                | 9 (56,2%)                   | 18 (29,0%)                         | 27 (34,6%)                      |
| Dùng corticosteroid toàn thân ( $\geq 7$ ngày) hoặc hóa trị ung thư | 13 (81,2%)                  | 52 (83,9%)                         | 65 (83,3%)                      |
| Bệnh máu ác tính  | 0 (0%)                      | 3 (4,8%)                           | 3 (3,8%)                        |
| U tạng đặc  | 2 (12,5%)                   | 5 (8,1%)                           | 7 (9,0%)                        |

**Nhận xét:** Tất cả NB trong mẫu nghiên cứu đều có yếu tố nguy cơ nhiễm *Candida* xâm lấn là dùng kháng sinh phổ rộng (100%). Ngoài ra các yếu tố nguy cơ chiếm tỷ lệ cao bao gồm đặt ống thông tĩnh mạch trung tâm với 84,6%; dùng corticosteroid hoặc hóa trị ung thư với 83,3%.

### 3.2. Đặc điểm cấy máu tìm vi nấm

**Bảng 3. Đặc điểm cấy máu tìm vi nấm**

| Đặc điểm                         | Nhóm điều trị đích (n = 16) | Nhóm điều trị kinh nghiệm (n = 62) | Toàn bộ mẫu nghiên cứu (n = 78) |
|----------------------------------|-----------------------------|------------------------------------|---------------------------------|
| NB có cấy nấm máu ban đầu, n (%) | 16 (100%)                   | 57 (91,9%)                         | 73 (93,6%)                      |
| Cấy nấm dương tính, n (%)        | 16/16 (100%)                | 6/57 (10,5%)                       | 22/73 (30,1%)                   |
| Định danh vi nấm                 |                             |                                    |                                 |
| <i>C. albicans</i> , n (%)       | 9/16 (56,2%)                | 2/6 (33,3%)                        | 11/22 (50,0%)                   |
| <i>C. non-albicans</i> , n (%)   | 9/16 (56,2%)                | 4/6 (66,7%)                        | 13/22 (59,1%)                   |

**Nhận xét:** 73 NB có chỉ định cấy nấm máu ban đầu (93,6%). Có 22 NB có kết quả dương tính với *Candida* spp., chiếm 30,1%. Tỷ lệ mẫu cấy ra loài *C. albicans* là 50,0%, loài *C. non-albicans* là 59,1% (2 NB phân lập được cả 2 loài *Candida* trong máu).

### 3.3. Đặc điểm TKN sử dụng điều trị *Candida* máu

**Bảng 4. Đặc điểm TKN sử dụng điều trị *Candida* máu**

| Đặc điểm              | Nhóm điều trị đích (n = 16) | Nhóm điều trị kinh nghiệm (n = 62) | Toàn bộ mẫu nghiên cứu (n = 78) |
|-----------------------|-----------------------------|------------------------------------|---------------------------------|
| <b>TKN khởi đầu</b>   |                             |                                    |                                 |
| Amphotericin B, n (%) | 7 (43,8%)                   | 30 (48,4%)                         | 37 (47,4%)                      |
| Caspofungin, n (%)    | 7 (43,8%)                   | 20 (32,3%)                         | 27 (34,6%)                      |
| Fluconazol, n (%)     | 2 (12,5%)                   | 12 (19,4%)                         | 14 (17,9%)                      |

| TKN trong cả đợt điều trị (%)   |                  |               |               |
|---|------------------|---------------|---------------|
| Amphotericin B, n (%)   | 9 (56,2%)        | 32 (51,6%)    | 41 (52,6%)    |
| Caspofungin, n (%)  | 8 (50,0%)        | 21 (33,9%)    | 29 (37,2%)    |
| Fluconazol, n (%)   | 5 (31,2%)        | 17 (27,4%)    | 22 (28,2%)    |
| Thời điểm bắt đầu dùng TKN (% theo số NB có chỉ định cấy nấm máu ban đầu) |                  |               |               |
| > 24 giờ trước khi có kết quả cấy, n (%)                                  | 0/16 (0%)        | 51/57 (89,5%) | 51/73 (69,9%) |
| 0-24 giờ trước khi có kết quả cấy, n (%)                                  | 0/16 (0%)        | 1/57 (1,8%)   | 1/73 (1,4%)   |
| 0-24 giờ sau khi có kết quả cấy, n (%)                                    | 11/16 (68,8%)    | 4/57 (7,0%)   | 15/73 (20,5%) |
| > 24 giờ sau khi có kết quả cấy, n (%)                                    | 5/16 (31,2%)     | 1/57 (1,8%)   | 6/73 (8,2%)   |
| Thời gian dùng TKN (ngày)   | 13,5 (11,3-15,8) | 10 (5-14)     | 11 (6,8-14,3) |

**Nhận xét:** Amphotericin B là thuốc được sử dụng nhiều nhất trong giai đoạn khởi đầu và trong cả đợt điều trị, chiếm tỷ lệ lần lượt là 47,4% và 52,6%, tiếp đến là caspofungin với 34,6% và 37,2%. Có 69,9% NB khởi động TKN lớn hơn 24 giờ trước khi có kết quả cấy và 8,2% NB sau khi có kết quả cấy vượt quá 24 giờ mới được sử dụng TKN. Thời gian dùng TKN có trung vị là 11 ngày.

### 3.4. Phân tích tính hợp lý trong sử dụng TKN điều trị *Candida* máu

**Bảng 5. Tính hợp lý trong sử dụng TKN điều trị *Candida* máu**

| Biến số                           | Nhóm điều trị đích (n = 16) | Nhóm điều trị kinh nghiệm (n = 62) | Toàn bộ mẫu nghiên cứu (n = 78) |
|-----------------------------------|-----------------------------|------------------------------------|---------------------------------|
| Chỉ định hợp lý, n (%)            | 16 (100%)                   | 49 (79,0%)                         | 66 (83,3%)                      |
| Lựa chọn thuốc hợp lý, n (%)      | 15 (93,8%)                  | 53 (85,5%)                         | 68 (87,2%)                      |
| Liều dùng hợp lý, n (%)           | 10 (62,5%)                  | 45 (72,6%)                         | 55 (70,5%)                      |
| Cách dùng hợp lý, n (%)           | 9 (56,2%)                   | 44 (71,0%)                         | 53 (67,9%)                      |
| Hợp lý về toàn bộ tiêu chí, n (%) | 5 (31,2%)                   | 23 (37,1%)                         | 28 (35,9%)                      |

**Nhận xét:** Có 83,3% NB có chỉ định hợp lý, 87,2% NB có lựa chọn thuốc hợp lý, 70,5% NB có liều dùng thuốc hợp lý và 67,9% NB có cách dùng thuốc hợp lý. Tỷ lệ NB hợp lý về toàn bộ tiêu chí là 35,9%. Chi tiết về tính không hợp lý sử dụng TKN được trình bày ở Bảng 6.

**Bảng 6. Tính không hợp lý trong sử dụng TKN điều trị *Candida* máu**

| Tiêu chí không hợp lý              | Toàn bộ mẫu nghiên cứu (n = 78) | Ví dụ  |
|------------------------------------|---------------------------------|--|
| Chỉ định không hợp lý, n (%)       | 12 (16,7%)                      | NB không đạt tiêu chuẩn điều trị kinh nghiệm nhiễm <i>Candida</i> máu (không sốt kéo dài, không shock nhiễm trùng hoặc không đạt thang điểm đánh giá nguy cơ nhiễm <i>Candida</i> xâm lấn) |
| Lựa chọn thuốc không hợp lý, n (%) | 10 (12,8%)                      | Tương tác nghiêm trọng giữa fluconazol và các thuốc chuyển hóa qua hệ thống enzyme CYP450: atorvastatin, midazolam, fentanyl, clopidogrel  |
| Liều dùng không hợp lý, n (%)      | 23 (29,5%)                      | Không chỉnh liều fluconazol cho người bệnh suy thận có ClCr ≤ 50ml/phút<br>- Thiếu liều tải của caspofungin  |
| Cách dùng không hợp lý, n (%)      | 25 (32,1%)                      | Pha amphotericin B trong dung môi NaCl 0,9%<br>Sai thể tích dung môi (Pha 50 mg amphotericin B pha trong 250ml glucose 5%)   |

### 3.5. Kết quả điều trị và đánh giá xuất viện

Trong vòng 24 giờ sau khi ngưng dùng TKN, tỷ lệ NB nghi ngờ nhiễm *Candida* máu “đáp ứng điều trị” là 51,3%. Ở nhóm điều trị đích, NB điều trị đích “đáp ứng điều trị” chiếm tỷ lệ 81,2%, trong khi đó ở NB điều trị kinh nghiệm chỉ chiếm 18,8%.

### 3.6. Các yếu tố ảnh hưởng đến tình trạng nặng hơn và tử vong của NB nghi ngờ nhiễm *Candida* máu

Kết quả phân tích hồi quy logistic cho thấy chỉ có yếu tố thỏa tiêu chí Ostrosky Zeichner có mối liên quan độc lập đến tình trạng nặng hơn và tử vong của NB nghi ngờ nhiễm *Candida* máu ( $p = 0,035$ , OR = 2,737, 95%CI: 1,075-6,970). Nghiên cứu chưa ghi nhận mối liên quan giữa đặc điểm NB, các yếu tố nguy cơ, đặc điểm vi sinh và thời điểm bắt đầu sử dụng TKN đến tình trạng nặng hơn và tử vong của NB.

## IV. BÀN LUẬN

### 4.1. Đặc điểm NB nghi ngờ nhiễm *Candida* máu

Độ tuổi trung bình của mẫu nghiên cứu khá cao (58,9 tuổi), tương tự với nghiên cứu của Yasmine Nivoix tại Pháp (2012) cũng có độ tuổi trung bình là 60<sup>8</sup>. Có thể thấy, đa phần các NB nhiễm nấm xâm lấn là người lớn tuổi. Tuổi cũng đã được chứng minh là yếu tố liên quan đến tỷ lệ tử vong sau 28 ngày dùng TKN của NB nhiễm *Candida* xâm lấn trong nghiên cứu của Olivier Leroy tại Pháp (2016)<sup>9</sup>.

Điểm đánh giá mức độ bệnh nặng APACHE II của NB *Candida* máu khá cao, có trung bình  $21,7 \pm 7,3$ , do đa phần NB nhiễm nấm tại bệnh viện có gánh nặng về bệnh tật lớn, cần điều trị tích cực. Điểm APACHE II càng tăng là một yếu tố quyết định độc lập đến tỷ lệ tử vong của NB *Candida* máu tại bệnh viện theo báo cáo của Matthew Morrell tại Mỹ (2005)<sup>10</sup>.

### 4.2. Đặc điểm cấy máu tìm vi nấm

Kết quả cấy máu cho thấy tỷ lệ mẫu dương tính với *Candida* spp. là 30,1%, trong đó có 6 người ở nhóm điều trị kinh nghiệm (10,5%). Tỷ lệ này thấp hơn so với nghiên cứu của Olivier Leroy (2016) tại Pháp, với 48,3% NB nhiễm *Candida* xâm lấn đã được chứng minh bằng các bệnh phẩm dương tính với *Candida* spp., trong đó có 20,6% NB điều trị kinh

nghiệm. Mặc dù cấy máu là tiêu chuẩn vàng cho chẩn đoán *Candida* máu, nhưng độ nhạy tổng thể của phương pháp này chỉ khoảng 50%, thời gian chờ đợi kết quả thường kéo dài từ 5 đến 7 ngày<sup>6</sup>. Điều này có thể gây ra sự chậm trễ trong việc dùng thuốc, gây ảnh hưởng đến phác đồ điều trị và khả năng đáp ứng của NB.

Kết quả định danh cho thấy tỷ lệ *C. non-albicans* cao hơn *C. albicans*. *C. non-albicans* cũng là tác nhân phổ biến gây ra bệnh *Candida* máu tại Bệnh viện Thống Nhất và *C. tropicalis* là loài chiếm đa số tại Bệnh viện Nhân dân Gia Định<sup>11</sup>. Cũng theo kết quả của Hasan M.Al-Dorzi tại 2 bệnh viện ở Ả Rập Saudi, *C-non-albicans* là loài gây nhiễm nấm máu phổ biến hơn (74,1%)<sup>12</sup>.

### 4.3. Đặc điểm TKN sử dụng điều trị *Candida* máu

Amphotericin B là thuốc được sử dụng nhiều nhất để điều trị *Candida* máu trong nghiên cứu, tương đồng với thống kê của Phan Hồng Thắng tại Bệnh viện Nhi đồng 1 (2021)<sup>13</sup>. Trong khi đó, caspofungin là lựa chọn hàng đầu trong nghiên cứu của Hasan M.Al-Dorzi và nghiên cứu của Nguyễn Võ Trường Biên<sup>12,14</sup>. Hiện nay, caspofungin được khuyến cáo là thuốc đầu tay trong điều trị *Candida* máu vì tính hiệu quả, khả năng dung nạp tốt hơn và ít tác dụng phụ hơn amphotericin B<sup>6</sup>. Tuy nhiên tại địa điểm nghiên cứu, amphotericin B là lựa chọn điều trị phổ biến hơn do giá thành rẻ hơn caspofungin.

Với thời điểm bắt đầu dùng TKN, có 6 NB (8,2%) sau khi có kết quả cấy dương tính quá 24 giờ mới được khởi động kháng nấm. Trì hoãn sử dụng kháng nấm có thể gây ảnh hưởng xấu đến khả năng đáp ứng điều trị của NB. Theo nghiên cứu của Matthew Morell, việc trì hoãn điều trị sau 12 giờ sau khi có kết quả cấy máu dương tính đầu tiên có liên quan độc lập với nguy cơ tử vong tại bệnh viện tăng gấp 2,09 lần ( $p=0,018$ )<sup>10</sup>.

Ngược lại, có 51 NB (89,5%) được khởi động kháng nấm sớm hơn 24 giờ trước khi có kết quả cấy ở nhóm điều trị kinh nghiệm. Điều trị sớm trong nhiễm nấm được khuyến khích trên BN có nguy cơ do có thể cải thiện hiệu quả điều trị, giảm nguy cơ tử vong cho NB, nhưng lại dễ dẫn đến vấn đề lạm dụng kháng nấm không cần thiết.

#### 4.4. Tính hợp lý trong sử dụng TKN

Chỉ định điều trị nhiễm *Candida* máu hợp lý có tỷ lệ cao (83,3%), tương tự với báo cáo của Nguyễn Võ Trường Biên tại Bệnh viện Đại học Y dược Thành phố Hồ Chí Minh (85,0%)<sup>14</sup>. NB có chỉ định chưa hợp lý đều chưa đủ tiêu chuẩn khởi động TKN điều trị theo kinh nghiệm. Việc lạm dụng TKN trong điều trị làm tăng chi phí và tình trạng đề kháng của các chủng vi nấm. Trên thực tế, quá trình chẩn đoán, điều trị kịp thời ở NB nhiễm *Candida* máu thường gặp nhiều khó khăn vì lâm sàng rất khó phân biệt với các bệnh nhiễm khuẩn khác.

Các TKN thuộc nhóm echinocandins được khuyến cáo là liệu pháp điều trị đầu tay cho bệnh *Candida* máu, trong khi đó fluconazol là các lựa chọn thay thế khi NB có tình trạng không nguy kịch và còn nhạy cảm với thuốc, amphotericin B là TKN được dùng khi NB không dung nạp hoặc đề kháng với các thuốc khác<sup>7</sup>. Trong mẫu nghiên cứu, đa số NB có lựa chọn thuốc hợp lý (87,2%) do đều được kê amphotericin B, caspofungin và fluconazol, đây là các thuốc nằm trong phác đồ điều trị của IDSA và Bộ Y tế. Kết quả có sự tương đồng với nghiên cứu tại Bệnh viện Đại học Y dược Thành phố Hồ Chí Minh (85,0%)<sup>14</sup>. Các trường hợp có lựa chọn thuốc không hợp lý là do sự tương tác nghiêm trọng giữa fluconazol và các thuốc như atorvastatin, midazolam, fentanyl và clopidogrel trong quá trình điều trị. Do đó, nên theo dõi chặt chẽ triệu chứng của NB khi dùng đồng thời fluconazol với các thuốc có nguy cơ gây tương tác nghiêm trọng, tốt nhất là cân nhắc việc chuyển sang caspofungin hoặc amphotericin B để đảm bảo an toàn, hạn chế độc tính do tương tác thuốc gây ra.

Tỷ lệ hợp lý về liều dùng của mẫu nghiên cứu khá cao, chiếm 70,5%. Tỷ lệ này có phần thấp hơn so với Bệnh viện Đại học Y dược Thành phố Hồ Chí Minh (78,9%) nhưng cao hơn so với kết quả của nghiên cứu tại Pháp (62%)<sup>8, 14</sup>. Sai sót chủ yếu là do dùng sai liều fluconazol. Fluconazol có chế độ liều khá phức tạp: Liều fluconazol theo khuyến cáo là 800mg đối với liều nạp và liều duy trì 400mg; ở NB có độ thanh thải creatinin  $\leq 50\text{mL/phút}$  sẽ giảm 50% liều duy trì, tuy nhiên nếu NB suy thận có lọc máu thì không cần hiệu chỉnh liều fluconazol. Việc tuân thủ

liều dùng của caspofungin và amphotericin B để hơn so với fluconazol. Amphotericin B chỉ có 1 chế độ liều 50mg mỗi ngày. Đối với caspofungin, liều duy trì giảm từ 50mg xuống 35mg ở người bệnh suy gan có Child - Pugh C.

NB có cách dùng thuốc không hợp lý nhiều hơn so với 3 tiêu chí còn lại do không thỏa đủ các yếu tố bao gồm đường dùng, dung môi pha truyền, thể tích dung môi và thời gian truyền phù hợp theo hướng dẫn của Bộ Y tế<sup>7</sup>. Hầu hết TKN trong nghiên cứu được sử dụng dưới dạng tiêm truyền tĩnh mạch, do đó sai sót chủ yếu được ghi nhận ở bước pha thuốc. Trong đó, amphotericin B là thuốc có sai sót về cách dùng chiếm đa số.

Dù tỷ lệ hợp lý ở từng tiêu chí riêng biệt khá cao, tuy nhiên chỉ có 35,9% NB được sử dụng TKN hợp lý ở toàn bộ các tiêu chí, tương đương đồng với nghiên cứu của Yasmine Nivoix tại Pháp với 34%<sup>8</sup>. NB nhiễm *Candida* xâm lấn có tỷ lệ tử vong cao, do đó cần thực hiện chặt chẽ việc tuân thủ điều trị theo hướng dẫn. Điều này gợi ý sự cấp thiết trong việc xây dựng chương trình quản lý TKN tại bệnh viện để tăng hiệu quả sử dụng TKN trong điều trị nhiễm nấm xâm lấn nói chung và nhiễm *Candida* máu nói riêng.

#### 4.5. Kết quả điều trị bệnh *Candida* máu

Trong vòng 24 giờ sau khi ngưng TKN, NB đáp ứng điều trị chiếm hơn một nửa (51,3%). Nhóm điều trị kinh nghiệm có tỷ lệ đáp ứng điều trị (43,5%) thấp hơn nhiều so với nhóm điều trị đích (81,2%) dù đã được khởi động kháng nấm sớm khi nghi ngờ nhiễm nấm máu. Nguyên nhân có thể do NB ở nhóm điều trị kinh nghiệm có gánh nặng bệnh tật lớn hơn, thể hiện qua thang điểm đánh giá mức độ nặng APACHE II ( $22,2 \pm 7,5$ ) cao hơn so với NB ở nhóm điều trị đích ( $19,8 \pm 6,8$ ).

Do đó, điều trị bằng TKN sớm và thích hợp ở NB *Candida* máu được khuyến khích, tuy nhiên không đồng nghĩa với việc NB sẽ cải thiện do tình trạng NB nhiễm nấm *Candida* xâm lấn thường nặng và việc điều trị có thể không làm thay đổi diễn tiến bệnh<sup>12</sup>.

#### 4.6 Các yếu tố ảnh hưởng đến tình trạng nặng hơn và tử vong của NB nghi ngờ nhiễm *Candida* máu

Về mặt yếu tố ảnh hưởng lên tình trạng nặng hơn và tử vong của NB nghi ngờ nhiễm *Candida*

máu, nghiên cứu cho thấy việc NB thỏa tiêu chí Ostrosky Zeichner sẽ có xu hướng nặng hơn và tử vong cao hơn NB không thỏa tiêu chí ( $p=0,035$ , OR = 2,737, 95%CI: 1,075 - 6,970). Kết quả này có sự tương đồng với nghiên cứu của Nguyễn Võ Trường Biên tại Bệnh viện Đại học Y dược Thành phố Hồ Chí Minh<sup>14</sup>. Tiêu chí Ostrosky Zeichner là một trong những quy tắc dự đoán lâm sàng có vai trò hỗ trợ quyết định khởi động kháng nấm sớm theo kinh nghiệm hay dùng sử dụng thuốc kháng nấm trong điều trị bệnh

*Candida* xâm lấn, được các bác sĩ áp dụng nhiều nơi trên thế giới.

## V. KẾT LUẬN

Amphotericin B là TKN được sử dụng nhiều nhất để điều trị *Candida* máu tại bệnh viện nghiên cứu. Tỷ lệ sử dụng TKN hợp lý của mẫu nghiên cứu còn ở mức thấp. Yếu tố thỏa tiêu chí dự đoán Ostrosky Zeichner có ảnh hưởng đến tình trạng nặng hơn và tử vong của NB nghi nhiễm *Candida* máu.

## VI. PHỤ LỤC

### Phụ lục 1. Chỉ định dùng TKN điều trị *Candida* máu

| Phân loại   | Chỉ định   |
|---|--|
| Điều trị đích nhiễm nấm <i>Candida</i> máu        | Nuôi cấy máu dương tính với <i>Candida spp</i> , có chẩn đoán "Chắc chắn" nhiễm <i>Candida</i> máu   |
| Điều trị kinh nghiệm nhiễm nấm <i>Candida</i> máu | Chẩn đoán "Có thể" hoặc "Nhiều khả năng" nhiễm <i>Candida</i> máu. Hoặc Không giảm bạch cầu trung tính, có 1 trong các tiêu chuẩn sau:<br>Sốt kéo dài hoặc sốt trở lại trong khi dùng kháng sinh phổ rộng; điểm <i>Candida</i> score $\geq 3$ hoặc đạt tiêu chí Ostrosky Zeichner<br>Có sốc nhiễm trùng; điểm <i>Candida</i> score $\geq 3$ hoặc đạt tiêu chí Ostrosky Zeichner<br>Có nhiễm trùng ổ bụng và có 1 trong các yếu tố nguy cơ: Sau phẫu thuật ổ bụng, lỗ dò tiêu hóa, viêm tụy hoại tử |

### Phụ lục 2. Lựa chọn thuốc, liều dùng và đường dùng TKN điều trị *Candida* máu

| Chỉ định  |  | Lựa chọn thuốc, liều dùng, đường dùng  |
|---|--|--|
| Điều trị đích nhiễm nấm <i>Candida</i> máu        | Không giảm bạch cầu hạt, không ghép tế bào gốc tạo máu | Caspofungin: IV, liều nạp 70mg, liều duy trì 50mg/ngày<br>Micafungin: IV, liều 100mg/ngày<br>Anidulafungin: IV, liều nạp 200mg, liều duy trì 100mg/ngày<br>Fluconazol: IV/PO, liều nạp 800mg (12mg/kg), liều duy trì 400mg/ngày (6mg/kg)<br>Voriconazol: IV/PO, liều nạp 400 mg (6mg/kg) x 2 lần/ngày đầu, liều duy trì 200mg (3mg/kg) x 2 lần/ngày<br>Amphotericin B dạng lipid: IV, liều 3-5mg/kg/ngày<br>Amphotericin B dạng deoxycholate: IV, liều 0,5-1mg/kg/ngày |
|   | Giảm bạch cầu hạt, hoặc ghép tế bào gốc tạo máu        | Khuyến cáo tương tự như đối với người bệnh không giảm bạch cầu, ngoại trừ voriconazol liều duy trì 200-300mg (3-4mg/kg) x 2 lần/ngày   |
| Điều trị kinh nghiệm nhiễm nấm <i>Candida</i> máu |  | Caspofungin: IV, liều nạp 70mg, liều duy trì 50mg/ngày<br>Micafungin: IV, liều 100mg/ngày<br>Anidulafungin: IV, liều nạp 200mg, liều duy trì 100 mg/ngày<br>Fluconazol: IV/PO, liều nạp 800mg (12mg/kg), liều duy trì 400 mg (6 mg/kg) /ngày<br>Amphotericin B dạng lipid: IV, liều 3-5mg/kg/ngày<br>Amphotericin B dạng deoxycholate: IV, liều 0,5-1mg/kg/ngày  |



**TÀI LIỆU THAM KHẢO**

1. Montagna MT, Caggiano G, Lovero G, et al (2013) *Epidemiology of invasive fungal infections in the intensive care unit: Results of a multicenter Italian survey (AURORA Project)*. Infection 4: 645-653.
2. Guinea J (2014) *Global trends in the distribution of Candida species causing candidemia*. Clin Microbiol Infect 20(6): 5-10. doi: 10.1111/1469-0691.12539.
3. Tsay SV, Mu Y, Williams S, et al (2020) *Burden of Candidemia in the United States, 2017*. Clinical Infectious Diseases 71(9): 449-453.
4. Sutepvarnon A, Apisarnthanarak A, Camins B, Mondy K, Fraser VJ (2008) *Inappropriate use of antifungal medications in a tertiary care center in Thailand: a prospective study*. Infection Control & Hospital Epidemiology 29(4): 370-373.
5. Munoz P, Valerio M, Vena A, Bouza E (2015) *Antifungal stewardship in daily practice and health economic implications*. Mycoses 58(2): 14-25.
6. Pappas PG, Kauffman CA, Andes DR, et al (2016) *Clinical practice guideline for the management of candidiasis: 2016 update by the Infectious Diseases Society of America*. Clinical Infectious Diseases 62(4): 1-50.
7. Bộ Y tế (2021) *Quyết định số 3429/QĐ-BYT. Quyết định về việc ban hành Hướng dẫn chẩn đoán và điều trị nhiễm nấm xâm lấn*.
8. Nivoix Y, Launoy A, Lutun P et al (2012) *Adherence to recommendations for the use of antifungal agents in a tertiary care hospital*. J Antimicrob Chemother 67(10): 2506-2513.
9. Leroy O, Bailly S, Gangneux JP, et al (2016) *Systemic antifungal therapy for proven or suspected invasive candidiasis: The AmarCAND 2 study*. Ann Intensive Care 6(1): 2.
10. Morrell M, Fraser VJ, Kollef MH (2005) *Delaying the empiric treatment of Candida bloodstream infection until positive blood culture results are obtained: A potential risk factor for hospital mortality*. Antimicrobial agents and chemotherapy 49(9): 3640-3645.
11. Phạm Hồng Thắm, Nguyễn Cấp Tăng, Trương Thị Hà, Nguyễn Tú Anh (2022) *Khảo sát tình hình nhiễm Candida máu tại Bệnh viện Nhân dân Gia Định*. Tạp chí Y học Việt Nam 520 (Chuyên đề), tr. 365-372.
12. Al-Dorzi HM, Sakkijha H, Khan R, et al (2020) *Invasive Candidiasis in Critically Ill Patients: A Prospective Cohort Study in Two Tertiary Care Centers*. J Intensive Care Med 35(6): 542-553.
13. Phan Hồng Thắng, Lê Quốc Thành, Phùng Nguyễn Thế Nguyên (2021) *Nghiên cứu nhiễm Candida máu trẻ tại Bệnh viện Nhi Đồng 1*. Tạp chí Y Học Thành phố Hồ Chí Minh 25(2), tr. 132-137.
14. Nguyễn Võ Trường Biên, Nguyễn Thị Anh Thư, Đặng Nguyễn Đoan Trang (2021) *Khảo sát tình hình nhiễm nấm xâm lấn và sử dụng thuốc kháng nấm trên bệnh nhân nội trú tại Bệnh viện Đại học Y Dược Thành phố Hồ Chí Minh*. Tạp chí Y Học Thành phố Hồ Chí Minh 25(4): 130-138.