

Nghiên cứu vai trò của một số yếu tố nguy cơ tái phát viêm phổi thở máy sau khi ngừng thuốc kháng sinh dưới hướng dẫn của procalcitonin

Study on the role of some risk factors with recurrence in ventilator-associated pneumonia following discontinuation of procalcitonin-directed antibiotics

Lưu Văn Hậu, Nguyễn Thái Cường

Bệnh viện Trung ương Quân đội 108

Tóm tắt

Mục tiêu: Đánh giá vai trò của một số yếu tố nguy cơ với sự tái phát của viêm phổi thở máy (VAP) sau khi ngừng thuốc kháng sinh có hướng dẫn của procalcitonin (PCT) tại Khoa Hồi sức Tích cực, Bệnh viện Trung ương Quân đội 108. **Đối tượng và phương pháp:** 40 bệnh nhân (BN) VAP điều trị tại Khoa Hồi sức Tích cực-Bệnh viện Trung ương Quân đội 108 từ tháng 08/2019 đến tháng 04/2020, được ngừng kháng sinh khi đáp ứng các tiêu chuẩn của IDSA và ATS (2016), được chia thành hai nhóm: Tái phát viêm phổi trong 7 ngày sau dừng kháng sinh và nhóm không tái phát viêm phổi. Các yếu tố nguy cơ (điểm CPIS và đặc điểm dịch tiết phế quản) có thể xảy ra nhiễm khuẩn tái phát được đánh giá bằng cách sử dụng phân tích hồi quy logistic. **Kết quả:** Trong số 40 BN mắc VAP có 14 BN tái phát nhiễm khuẩn. Điểm CPIS, đặc điểm của dịch tiết khí quản là các yếu tố nguy cơ độc lập ($p=0,048$ và $p=0,045$, tương ứng) liên quan đến nhiễm khuẩn tái phát. Điểm CPIS ≥ 5 cung cấp giá trị tiên đoán nhất định cho nhiễm khuẩn tái phát trong VAP khi cân nhắc ngưng sử dụng kháng sinh (diện tích dưới đường cong 0,738, độ đặc hiệu 89,6%, độ nhạy 53,3%, giá trị tiên đoán dương 75,7% và giá trị tiên đoán âm 72,6%). Tại thời điểm ngừng sử dụng kháng sinh, sự khác biệt về tỉ lệ mở khí quản và kết quả nuôi cấy dịch phế quản (bao gồm cả kết quả bán định lượng và phát hiện mầm bệnh là các chủng đa kháng thuốc) không có ý nghĩa thống kê. **Kết luận:** Điểm CPIS và đặc điểm của dịch tiết khí quản có thể được sử dụng để dự đoán tái phát nhiễm khuẩn sau khi ngừng sử dụng kháng sinh theo hướng dẫn PCT trong VAP.

Từ khóa: Viêm phổi liên quan đến thở máy, procalcitonin, ngừng kháng sinh, nhiễm khuẩn tái phát.

Summary

Objective: To evaluate the role of some risk factors with recurrence in ventilator-associated pneumonia (VAP) following discontinuation of procalcitonin (PCT)-directed antibiotics at Intensive Care Units, 108 Military Central Hospital. **Subject and method:** 40 patients with VAP treated at Intensive Care Units, 108 Military Central Hospital from August 2019 to April 2020, these patients were discontinued after meeting the criteria of IDSA and ATS (2016) and were divided into two groups: Group with relapse of pneumonia within 7 days after stopping the antibiotic and group without relapse of pneumonia. Risk factors (CPIS score and characteristics of tracheal secretions) of possible recurrence of infection were evaluated using logistic regression analysis. **Result:** Of the eligible 40 patients with VAP, 14 patients

Ngày nhận bài: 23/8/2020, ngày chấp nhận đăng: 28/8/2020

Người phản hồi: Lưu Văn Hậu; Email: luuthaihou108@gmail.com - Bệnh viện Trung ương Quân đội 108

suffered infection recurrence. CPIS score and characteristics of tracheal secretions were the independent risk factors ($p=0.045$ and $p=0.041$, respectively), accounting for infection recurrence. Simplified CPIS score ≥ 5 served a certain predictive value for infection recurrence in VAP considered antibiotic discontinuation (The area under the receiver operating characteristic curve 0.738, specificity 89.6%, sensitivity 53.3%, positive predictive value 75.7% and negative predictive value 72.6%). At the time of antibiotic discontinuation, differences between the two groups were not statistically significant in the proportion of patients with a tracheotomy and in the culture results of endotracheal aspirates (including semi-quantitative results and whether pathogens were multidrug-resistant [MDR] strains). *Conclusion:* CPIS score and characteristics of tracheal secretions can be used to predict infection recurrence following PCT-guided antibiotic discontinuation in VAP.

Keywords: Ventilator-associated pneumonia, procalcitonin, antibiotic therapy, antibiotic discontinuation, infection recurrence.

1. Đặt vấn đề

Viêm phổi liên quan đến máy thở (VAP) là viêm phổi xảy ra ở BN thở máy xâm nhập trên 48 giờ sau khi đặt nội khí quản hoặc mở khí quản [1]. Đây là nhiễm khuẩn bệnh viện có tỷ lệ tái phát là 25 - 50% và tỷ lệ tử vong là 14 - 50% [1], [4]. Các bệnh nền nặng ở bệnh nhân VAP, cùng với mầm bệnh là các chủng vi khuẩn đa kháng thuốc dẫn đến phải kéo dài thời gian điều trị kháng sinh. Bên cạnh triệu chứng lâm sàng và kết quả nuôi cấy vi sinh vật dịch khí phế quản, các yếu tố như: Điểm CPIS, protein-C và procalcitonin (PCT) có thể được áp dụng để xác định thời gian và đáp ứng của liệu pháp kháng sinh [2]. Theo Hướng dẫn thực hành lâm sàng quản lý viêm phổi bệnh viện (HAP) và VAP của IDSA và ATS năm 2016, mức PCT cộng với các tiêu chí lâm sàng và các yếu tố nguy cơ liên quan đến nhiễm khuẩn tái phát có thể được sử dụng để hướng dẫn ngừng điều trị kháng sinh [3]. Tuy nhiên, kết quả một số nghiên cứu lại chỉ ra rằng: Việc quyết định ngừng kháng sinh theo hướng dẫn của nồng độ PCT huyết thanh trong điều trị VAP cần quan tâm đến một số yếu tố có liên quan đến tỷ lệ tái phát bệnh sau khi dừng kháng sinh [4], [5]. Vì vậy, chúng tôi tiến hành nghiên cứu vai trò của một số yếu tố nguy cơ liên quan đến sự tái phát của VAP sau khi ngừng kháng sinh dưới hướng dẫn của PCT.

2. Đối tượng và phương pháp

2.1. Đối tượng

Gồm 40 bệnh nhân VAP, điều trị tại Khoa Hồi sức tích cực, Bệnh viện TWQĐ 108 từ tháng 08/2019 đến tháng 04/2020, được chia thành 2 nhóm: Nhóm

đã kiểm soát (gồm 26 BN không tái phát viêm phổi trong 7 ngày sau dừng kháng sinh); nhóm tái phát (gồm 14 BN tái phát viêm phổi trong 7 ngày sau dừng kháng sinh).

Tiêu chuẩn lựa chọn: Tuổi ≥ 18 ; được chẩn đoán VAP theo khuyến cáo của Hội các Bệnh nhiễm khuẩn Hoa Kỳ (IDSA) và Hiệp hội lồng ngực Hoa Kỳ (ATS) năm 2016; có đầy đủ thông tin nghiên cứu; đồng ý tham gia nghiên cứu.

Tiêu chuẩn loại trừ: Nhiễm khuẩn ngoài phổi xảy ra trong vòng 7 ngày sau ngừng kháng sinh (nhiễm khuẩn tiết niệu, máu, đường mật, hệ thần kinh trung ương...); ống dẫn lưu nội tạng quan trọng không thể được loại bỏ trong vòng 14 ngày (dẫn lưu não thất, dẫn lưu màng tim, dẫn lưu màng phổi...); tử vong, ra viện, bỏ điều trị trước khi ngừng kháng sinh hoặc trong vòng 7 ngày sau khi ngừng kháng sinh; không tuân thủ điều trị theo kế hoạch; không đồng ý tham gia nghiên cứu tiếp tục.

2.2. Phương pháp

Thiết kế nghiên cứu: Tiến cứu, mô tả, theo dõi dọc, có so sánh hai nhóm bệnh.

Phương pháp chọn mẫu: Chọn mẫu thuận tiện.

Tiến hành nghiên cứu: Bệnh nhân được chẩn đoán VAP theo khuyến cáo của IDSA và ATS năm 2016.

Các bác sĩ điều trị đã được thông báo về đề cương nghiên cứu và được chọn ngẫu nhiên tham gia điều trị bệnh nhân VAP.

Bệnh nhân được điều trị liệu pháp kháng sinh, ngừng kháng sinh theo tiêu chuẩn.

Tiến hành điều trị toàn diện; theo dõi các thông số lâm sàng, cận lâm sàng, điểm CPIS, đặc điểm dịch tiết phế quản; đáp ứng điều trị; kết quả điều trị.

Thời gian điều trị và theo dõi sau ngừng kháng sinh là 28 ngày.

Các tiêu chuẩn sử dụng trong nghiên cứu:

Chẩn đoán VAP theo khuyến cáo của IDSA và ATS năm 2016.

Liệu pháp kháng sinh: BN đủ điều kiện tiếp nhận được một số kháng sinh điều trị trước khi đưa vào nghiên cứu.

Sau khi được chẩn đoán VAP, BN được điều trị bằng kháng sinh theo kinh nghiệm (tham khảo kết quả giám sát kháng kháng sinh tại Bệnh viện, nồng độ PCT và điểm CPIS...). Sau đó, kháng sinh được lựa chọn theo kết quả nuôi cấy dịch khí- phế quản và kết quả kháng sinh đồ.

Trong thời gian điều trị kháng sinh, xét nghiệm PCT 2 ngày 1 lần, chụp CT hoặc X-quang ngực mỗi 3 ngày. Ngừng kháng sinh khi BN đáp ứng các tiêu chí

ngừng thuốc. Chụp X-quang ngực, nuôi cấy dịch khí- phế quản, làm các xét nghiệm cận lâm sàng khác vào ngày ngừng kháng sinh.

Kháng sinh sẽ được sử dụng lại khi BN có dấu hiệu và đáp ứng các tiêu chí về nhiễm khuẩn tái phát. Lựa chọn kháng sinh khi bắt đầu điều trị trở lại được dựa trên kết quả nuôi cấy dịch khí- phế quản trong ngày ngừng kháng sinh; sau đó dựa theo kết quả kháng sinh đồ của những lần nuôi cấy tiếp theo.

Tiêu chuẩn ngừng kháng sinh theo hướng dẫn của ATS năm 2016: BN đạt được một trong ba ngưỡng sau trong vòng 48 giờ trước khi quyết định ngừng kháng sinh: Thân nhiệt bình thường; số lượng bạch cầu $> 4G/L$ và $< 15G/L$; PCT $< 0,5ng/mL$. Và các dẫn lưu nội tạng quan trọng đã được loại bỏ.

Tiêu chuẩn nhiễm khuẩn tái phát: Thâm nhiễm mới hoặc tồn tại liên tục trên X-quang ngực liên quan với ít nhất hai trong số những tiêu chí sau đây: Dịch tiết khí quản có mủ, nhiệt độ $> 38^{\circ}C$ hoặc $< 36^{\circ}C$, số lượng bạch cầu $> 10G/L$ hoặc $< 4G/L$, CPIS > 6 điểm.

Bảng điểm CPIS:

Bảng 1. Bảng điểm đánh giá nhiễm khuẩn phổi của Pugin (CPIS - 1991)

Điểm CPIS	0	1	2
Dấu hiệu			
1. Tiết đờm	Ít	Nhiều	Nhiều + đờm mủ
2. Thâm nhiễm trên X-quang	Không	Dạng nốt hoặc nốt rải rác	Đồng đặc khu trú
3. Nhiệt độ ($^{\circ}C$)	36,5 - 38,4	38,5 - 38,9	≥ 39 hoặc ≤ 36
4. Bạch cầu (T/L)	4 - 11	< 4 hoặc > 11	< 4 hoặc > 11 và BC đũa ≥ 500
5. PaO_2/FiO_2	> 240 hoặc ARDS		≤ 240 và ARDS
6. Cấy khuẩn dịch hút	Âm tính		Dương tính

Đặc điểm dịch tiết khí- phế quản: Dịch tiết vừa phải = 0 điểm; dịch tiết nhiều = 1 điểm; tiết dịch nhiều và có mủ = 2 điểm.

Phương tiện nghiên cứu: Các xét nghiệm cận lâm sàng đều được thực hiện bởi các máy móc và trang thiết bị hiện đại của Bệnh viện TWQĐ 108, có độ chính xác và tin cậy cao.

2.3. Phương pháp xử lý số liệu

Dữ liệu phân bố chuẩn được thể hiện bằng ($\bar{X} \pm SD$); sự khác biệt giữa các nhóm được tính toán bằng kiểm định ANOVA một chiều. Dữ liệu phân bố không chuẩn được thể hiện dưới dạng trung vị; sự khác biệt giữa các nhóm được tính toán sử dụng kiểm định U của Mann-Whitney. Dữ liệu liệt kê được thể hiện dưới dạng đếm (%); sự khác biệt giữa các nhóm được tính toán bằng kiểm định Chi bình phương

hoặc test Fisher. Phân tích hồi quy logistic được thực hiện trên thống kê các biến quan trọng của phân tích đơn biến để sàng lọc các yếu tố rủi ro độc lập. Các yếu tố rủi ro độc lập đã được chọn và đường cong ROC được vẽ sử dụng tái nhiễm trùng là biến

trạng thái để đánh giá giá trị tiên đoán. Sự hằng định của chẩn đoán đã được kiểm tra bằng phân tích Kappa. Tất cả các phân tích được hoàn thành bằng SPSS, phiên bản 20.0 với giá trị $p < 0,05$ được coi là có ý nghĩa thống kê.

3. Kết quả

Bảng 2. Đặc điểm của đối tượng nghiên cứu tại thời điểm nhập Khoa Hồi sức tích cực (ICU) điều trị

Đặc điểm	Nhóm tái phát (n = 14)	Nhóm đã kiểm soát (n = 26)	p
Giới tính (nam), n (%)	11 (78,6)	20 (76,9)	0,621
Tuổi ($\bar{X} \pm SD$)	56,70 $\pm$ 15,07	61,19 $\pm$ 18,30	0,365
Tiền sử nhiễm khuẩn, n (%)	4 (28,6)	7 (26,9)	0,743
Đã sử dụng kháng sinh, n (%)	3 (21,4)	6 (23,1)	0,743
Sử dụng corticoid, n (%)	3 (21,4)	5 (19,2)	0,956
Tiền sử đái tháo đường, n (%)	4 (28,6)	7 (26,9)	1,280
Nguyên nhân nằm ICU			0,914
Bệnh thần kinh, n (%)	9 (64,3)	17 (65,4)	
Bệnh tim mạch, n (%)	2 (14,3)	5 (19,2)	
Sốc chấn thương, n (%)	3 (21,4)	7 (26,9)	
Hôn mê, n (%)	12 (85,7)	22 (84,6)	1,000
APACHE ($\bar{X} \pm SD$)	18,40 $\pm$ 5,02	20,26 $\pm$ 6,63	0,290
Điểm Glasgow ($\bar{X} \pm SD$)	6,10 $\pm$ 1,55	6,52 $\pm$ 3,58	0,572

Đặc điểm cơ bản của đối tượng nghiên cứu tại thời điểm nhập Khoa Hồi sức tích cực giữa hai nhóm tương tự nhau, không có khác biệt có ý nghĩa thống kê.

Bảng 3. Đặc điểm của đối tượng nghiên cứu tại thời điểm chẩn đoán VAP

Đặc điểm	Nhóm tái phát (n = 14)	Nhóm đã kiểm soát (n = 26)	p
VK đa kháng, n (%)	8 (57,1)	9 (34,6)	0,169
Nuôi cấy bán định lượng			0,244
Mọc ít, n (%)	8 (57,1)	17 (65,4)	
Mọc vừa đến nhiều, n (%)	6 (42,8)	8 (30,8)	
PCT ($\bar{X} \pm SD$) (ng/mL)	0,85 $\pm$ 0,89	1,07 $\pm$ 1,45	0,511
Sốc, n (%)	2 (14,3)	4 (15,4)	0,967
PaO ₂ /FiO ₂ ($\bar{X} \pm SD$)	234,85 $\pm$ 45,21	279,52 $\pm$ 79,10	0,021
Điểm CPIS, trung vị (IQR)	7 (7 - 9)	4 (3 - 5)	0,005

Tại thời điểm chẩn đoán VAP, điểm CPIS ở nhóm tái phát cao hơn đáng kể so với nhóm đã kiểm soát, khác biệt có ý nghĩa thống kê ($p=0,005$). Không thấy có khác biệt có ý nghĩa về sự hiện diện của vi khuẩn đa kháng thuốc, kết quả nuôi cấy bán định lượng dịch khí- phế quản, nồng độ PCT giữa hai nhóm.

Bảng 4. Kết quả điều trị bệnh nhân VAP

Đặc điểm	Nhóm tái phát (n = 14)	Nhóm đã kiểm soát (n = 26)	p
Thở máy (ngày)	6 (2 - 6)	6 (4 - 8)	0,457
Mở khí quản, n (%)	12 (85,7)	22 (84,6)	0,724
Thời gian nằm ICU (ngày)	23 (14,25 - 37)	26 (18 - 60)	0,530
Số ngày không dùng kháng sinh trong 28 ngày sau khi dừng thuốc kháng sinh (ngày)	6,06 ± 3,69	10,48 ± 4,50	0,001
PCT cao nhất (ng/mL)	1,195 (0,210 - 3,135)	0,60 (0,50 - 2,79)	0,908

Không có trường hợp tử vong trong vòng 28 ngày kể từ sau khi dừng thuốc kháng sinh. Số ngày không dùng kháng sinh trong 28 ngày nêu trên ở nhóm đã kiểm soát được lớn hơn so với nhóm tái phát, khác biệt có ý nghĩa thống kê ($p=0,001$). Khác biệt về: Thời gian thở máy, thời gian nằm tại ICU, tỷ lệ mở khí quản, nồng độ PCT cao nhất giữa hai nhóm là không có ý nghĩa thống kê.

Bảng 5. Đặc điểm của đối tượng nghiên cứu tại thời điểm ngừng kháng sinh

Đặc điểm	Nhóm tái phát (n = 14)	Nhóm đã kiểm soát (n = 26)	p
1. Lâm sàng			
Số ngày dùng kháng sinh (ngày)	18,65 ± 7,69	15,32 ± 7,82	0,142
Thân nhiệt cao nhất (độ C)	37,53 ± 0,47	37,50 ± 0,38	0,803
Đặc điểm dịch tiết khí quản			<0,001
Trung bình (0 điểm)	0 (0,0)	16 (61,5)	
Nhiều (1 điểm)	9 (64,3)	9 (34,6)	
Nhiều và có mủ (2 điểm)	5 (35,7)	1 (3,9)	
APACHE ($\bar{X} \pm SD$)	13,25 ± 3,63	12,58 ± 5,61	0,607
Điểm Glasgow ($\bar{X} \pm SD$)	8,5 ± 2,14	9,8 ± 1,27	0,844
Điểm CPIS, trung vị (IQR)	5 (4 - 6)	4 (3 - 4)	<0,001
2. Cận lâm sàng			
PCT ($\bar{X} \pm SD$) (ng/mL)	0,30 ± 0,24	0,25 ± 0,14	0,399
WBC ($\bar{X} \pm SD$) (G/L)	8,95 ± 2,44	9,39 ± 2,45	0,535
Glucose ($\bar{X} \pm SD$) (mmol/L)	9,15 ± 3,62	8,15 ± 1,64	0,256
Albumin ($\bar{X} \pm SD$) (g/L)	35,38 ± 3,88	34,55 ± 4,82	0,524
Prealbumin ($\bar{X} \pm SD$) (mg/L)	228,00 ± 62,82	204,70 ± 84,29	0,295
Creatinine ($\bar{X} \pm SD$) (μ mol/L)	50,34 ± 19,81	50,30 ± 13,24	0,994
Ure ($\bar{X} \pm SD$) (mmol/L)	8,46 ± 3,87	7,87 ± 3,97	0,604
Vi khuẩn đa kháng, n (%)	7 (35,7)	10 (32,3)	0,839

Tại thời điểm đạt tiêu chuẩn ngưng sử dụng kháng sinh, tỷ lệ của dịch tiết khí- phế quản có mủ và điểm CPIS ở nhóm tái phát VAP cao hơn so với nhóm được kiểm soát, khác biệt có ý nghĩa thống kê ($p<0,001$). Khác biệt giữa hai nhóm không có ý nghĩa

thống kê về: Nồng độ PCT, WBC, glucose, albumin, prealbumin, ure, creatinine máu, sự hiện diện của vi khuẩn kháng thuốc, kết quả nuôi cấy dịch khí-phế quản, nhiệt độ cao nhất, điểm APACHE, điểm Glasgow và số ngày điều trị kháng sinh.

Bảng 6. Yếu tố nguy cơ tái phát VAP (phân tích logistic)

Biến	B	SE	Wald	p	OR	95% CI	
						Thấp	Cao
Điểm CPIS	0,967	0,483	4,019	0,048	2,631	1,022	6,774
Đặc điểm dịch tiết	2,183	1,071	4,156	0,045	8,869	1,088	72,303
Hằng số	-8,836	2,620	11,370	0,001	0,000		

Phân tích logistic cho thấy điểm CPIS và đặc điểm của dịch tiết khí quản là nguy cơ độc lập ($p=0,048$ và $p=0,045$) cho các yếu tố tái phát VAP.

Bảng 7. Đường cong ROC với tái phát VAP là biến trạng thái

Biến	Diện tích	SE	p	95% CI	
				Thấp	Cao
Điểm CPIS	0,781	0,065	0,001	0,654	0,907
Đặc điểm dịch tiết	0,805	0,065	< 0,001	0,678	0,932

Đường cong ROC cho thấy điểm CPIS và đặc điểm của dịch tiết khí quản là yếu tố dự báo mạnh mẽ cho việc tái sử dụng kháng sinh (diện tích dưới đường cong ROC là 0,781 và 0,805). Nếu dùng điểm CPIS để dự đoán tái sử dụng kháng sinh, giá trị ngưỡng tốt nhất là 4,5 và mức cắt tốt nhất về đặc điểm của dịch tiết khí quản là 1,5. Cả hai điểm CPIS ≥ 5 và CPIS ≥ 4 đều được kiểm tra với tỉ lệ tái phát VAP thực tế bằng cách sử dụng chỉ số hằng định Kappa, không có điểm 4,5 trong CPIS. Kết quả cho thấy CPIS ≥ 5 điểm có sự nhất quán nhất định với tái phát VAP (Kappa = 0,479, $p < 0,001$). Do đó, CPIS ≥ 5 cung cấp giá trị tiên đoán cho tái phát trong VAP khi cân nhắc ngưng sử dụng kháng sinh (Diện tích dưới đường cong 0,738, độ đặc hiệu 89,6%, độ nhạy 53,3%, giá trị tiên đoán dương tính 75,7% và âm tính 72,6%).

4. Bàn luận

Đối với các bệnh nhân VAP điều trị tại các trung tâm ICU phải được sử dụng kháng sinh kịp thời và đầy đủ, bắt đầu bằng dùng kháng sinh theo kinh nghiệm, sau đó là dựa trên bằng chứng vi khuẩn và kháng sinh đồ, thời gian điều trị kháng sinh kéo dài thích hợp. Một đợt điều trị kháng sinh ngắn hơn và ngưng kháng sinh sớm có thể giúp giảm chi phí không cần thiết, giảm tác dụng không mong muốn của kháng sinh và tình trạng kháng kháng sinh. Tuy nhiên, thời gian điều trị quá ngắn, dẫn đến điều trị không đầy đủ và tăng xác suất nhiễm khuẩn tái

phát. Một phân tích gộp về thời gian dùng kháng sinh bao gồm 8 nghiên cứu trên 1.703 BN, so sánh liệu pháp kháng sinh ngắn hạn và kéo dài cho VAP (7 - 8 ngày so với 10 - 15 ngày), cho thấy quá trình điều trị ngắn hơn đã làm tăng thời gian không dùng kháng sinh trong vòng 28 ngày mà không ảnh hưởng đáng kể đến tỷ lệ tử vong, tái phát nhiễm khuẩn phổi, thất bại điều trị và thời gian ở lại ICU [7]. Tuy nhiên, VAP gây ra bởi trực khuẩn Gram âm có thể có tỷ lệ tái phát nhiễm khuẩn phổi cao hơn khi được điều trị kháng sinh ngắn ngày [5], [7]. Trong Hướng dẫn thực hành lâm sàng quản lý HAP và VAP năm 2016 của IDSA và ATS đã chỉ ra rằng: Nên điều trị bằng kháng sinh 7 ngày thay vì dùng dài hơn để điều trị VAP, nhưng ở những BN có căn nguyên là các vi khuẩn Gram dương sẽ bị tái phát nhiều hơn. Do đó, các hướng dẫn đề xuất rằng: Những tình huống điều trị kháng sinh ngắn ngày hay dài ngày, tùy thuộc vào tốc độ cải thiện thông số lâm sàng, X-quang ngực và xét nghiệm cận lâm sàng [3].

Một số nghiên cứu đã chỉ ra rằng: PCT là dấu ấn sinh học thích hợp để chẩn đoán bệnh, chẩn đoán phân biệt nhiễm khuẩn và hiển thị mức độ nghiêm trọng của tình trạng nhiễm khuẩn do vi khuẩn và hoạt động của phản ứng viêm [4]. Hơn nữa, PCT có thể hỗ trợ các bác sĩ đưa ra quyết định về liệu pháp kháng sinh khi điều trị các bệnh nhiễm trùng [4], [8]. Thử nghiệm ProVAP và thử nghiệm PRORAT đề xuất: PCT < 0,5µg/L hoặc giảm > 80%, ngưng sử dụng

kháng sinh được khuyến khích; PCT < 0,25µg/L hoặc mức giảm để xuất > 90%, ngưng sử dụng kháng sinh được khuyến khích mạnh mẽ [6], [9]. Trong hai thử nghiệm đều cho thấy: Số ngày không dùng kháng sinh trong vòng 28 ngày sau ngưng kháng sinh cao hơn đáng kể trong nhóm theo dõi bằng PCT so với nhóm đối chứng mà không tăng tỷ lệ tử vong [6], [9]. Giữa nhóm được hướng dẫn bởi PCT và nhóm kiểm soát trong thử nghiệm PRORATA, tỷ lệ BN tái nhiễm (12% so với 12,1%) và bội nhiễm (48% so với 42%) là tương tự [9]. Tương tự như thử nghiệm PRORATA, trong nghiên cứu của chúng tôi, tỷ lệ tái phát nhiễm trùng là 35,0% trong vòng 7 ngày sau khi ngưng kháng sinh theo hướng dẫn PCT.

Phân tích thống kê cho thấy điểm CPIS là yếu tố nguy cơ độc lập cho tỷ lệ tái phát nhiễm khuẩn và ngưng sử dụng kháng sinh không thành công. Các kết quả cho thấy BN có CPIS ≥ 5 điểm (tại thời điểm ngưng kháng sinh) có VAP tỷ lệ tái phát cao hơn so với tỷ lệ tái phát của bệnh nhân có điểm CPIS < 5 điểm. Chỉ số Kappa cho thấy CPIS ≥ 5 điểm có sự thống nhất nhất định với nhiễm trùng tái phát. Do đó, nếu CPIS ≥ 5 điểm, mặc dù PCT có thể đã đạt đến tiêu chí ngưng kháng sinh, BN có thể đối mặt với nguy cơ tái phát nhiễm khuẩn cao.

Bệnh nhân VAP có các đặc điểm lâm sàng bao gồm: Thân nhiệt, độ bão hòa oxy, dịch tiết và X-quang ngực được cải thiện thuận lợi khi điều trị kháng sinh thích hợp, trong khi kết quả nuôi cấy bán định lượng của dịch khí- phế quản vẫn có thể dương tính (nhẹ/trung bình /ngưỡng nặng). Trong tình huống như vậy, thường khó khăn cho nhiều bác sĩ để quyết định có nên cho BN điều trị xuống thang hoặc ngưng kháng sinh hay không. Một số nghiên cứu đã chỉ ra rằng, nuôi cấy bán định lượng dịch khí- phế quản có một tỷ lệ dương tính giả nhất định [6], [10]. Nghiên cứu của Fujitani có 17,5% BN trong toàn bộ nghiên cứu đã có kết quả nuôi cấy dịch dương tính giả [6]. Nghiên cứu Giantsou cho thấy xuống thang kháng sinh trong VAP là bất lợi và bị ảnh hưởng bởi kết quả nuôi cấy dịch khí - phế quản [10]. Nghiên cứu của chúng tôi cho thấy không có sự khác biệt đáng kể giữa nhóm tái phát nhiễm khuẩn và nhóm kiểm soát nhiễm khuẩn dựa trên kết quả nuôi cấy bán định lượng. Nói cách khác, khi nồng độ

PCT < 0,5ng/mL, kết quả nuôi cấy bán định lượng không ảnh hưởng đến tái phát nhiễm trùng. Điều đó cho thấy: Khi PCT và các đặc điểm lâm sàng đáp ứng các tiêu chí ngưng kháng sinh, kết quả nuôi cấy bán định lượng của dịch khí- phế quản không phải là yếu tố dự báo đáng tin cậy về tái phát nhiễm khuẩn. Tương tự, các đặc điểm lâm sàng của bệnh nhân VAP được cải thiện khi điều trị kháng sinh thích hợp, nhưng kết quả nuôi cấy lại phát hiện các chủng vi khuẩn đa kháng. Chúng ta nên làm thế nào khi gặp tình huống này, nên cho BN điều trị xuống thang hay ngưng kháng sinh? Như đã biết, các yếu tố nguy cơ của nhiễm khuẩn đa kháng bao gồm: Sử dụng kháng sinh phổ rộng, thời gian kéo dài... [5], [7]. Nhiễm vi khuẩn đa kháng có thể dẫn đến điều trị kháng sinh không hiệu quả, kéo dài thời gian điều trị và thời gian nằm tại ICU, tăng tỷ lệ tử vong. Tuy nhiên, sau khi bệnh nhân VAP có các đặc điểm lâm sàng và các chỉ số liên quan đến nhiễm khuẩn như PCT và số lượng bạch cầu được cải thiện sau khi được điều trị kháng sinh thích hợp, các chủng vi khuẩn đa kháng thu được từ nuôi cấy nghi ngờ là nhiễm khuẩn hoặc vi khuẩn cộng sinh. Trong nghiên cứu của Fujitani, 42,2% BN được coi là nuôi cấy dương tính giả với chủng vi khuẩn đa kháng, điều này sẽ tác động tiêu cực đến bất kỳ chiến lược xuống thang nào [6]. Nghiên cứu của chúng tôi cho thấy không có sự khác biệt đáng kể về tỷ lệ mắc bệnh là vi khuẩn đa kháng giữa nhóm tái phát nhiễm khuẩn và nhóm kiểm soát được nhiễm khuẩn. Nói cách khác, khi nồng độ PCT dưới 0,5ng/mL, việc mắc bệnh có phải là chủng vi khuẩn đa kháng hay không ảnh hưởng đến tỷ lệ tái phát nhiễm trùng. Do đó, khi PCT và các đặc điểm lâm sàng đáp ứng các tiêu chí ngưng kháng sinh có thể được xem xét ngay cả khi kết quả nuôi cấy là các chủng vi khuẩn đa kháng.

5. Kết luận

Điểm CPIS và đặc điểm của dịch tiết khí-phế quản có thể được sử dụng để dự đoán tái phát nhiễm khuẩn sau khi ngưng sử dụng kháng sinh theo hướng dẫn PCT trong VAP. Điểm CPIS ≥ 5 cung cấp giá trị tiên đoán nhiễm khuẩn tái phát trong VAP khi ngưng sử dụng kháng sinh theo hướng dẫn với diện tích dưới đường cong 0,738; độ đặc hiệu 89,6%,

độ nhạy 53,3%, giá trị tiên đoán dương 75,7% và giá trị tiên đoán âm 72,6%.

Tài liệu tham khảo

1. Davis KA (2006) Ventilator-associated pneumonia: A review. *J Intensive Care Med* 21(4): 211-226.
2. Pova P, Coelho L, Almeida E et al (2005) *C-reactive protein as a marker of ventilator-associated pneumonia resolution: A pilot study*. *Eur Respir J* 25(5): 804-812. doi:10.1183/09031936.05.00071704.
3. Kalil AC, Metersky ML, Klompas M et al (2016) *Management of adults with hospital-acquired and ventilator-associated pneumonia: 2016 clinical practice guidelines by the Infectious Diseases Society of America and the American Thoracic Society*. *Clin Infect Dis* 63(5): 61-111. doi: 10.1093/cid/ciw353.
4. Torres A, Niederman MS, Chastre J et al (2017) *International ERS/ESICM/ESCMID/ALAT guidelines for the management of hospital-acquired pneumonia and ventilator-associated pneumonia: guidelines for the management of hospital-acquired pneumonia (HAP)/ventilator-associated pneumonia (VAP) of the European Respiratory Society (ERS), European Society of Intensive Care Medicine (ESICM), European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (ESCMID) and Asociacion Latinoamericana del Torax (ALAT)*. *Eur Respir J* 50(3). doi:10.1183/13993003.00711-2017.
5. Chastre J, Wolff M, Fagon JY et al (2003) *Comparison of 8 vs 15 days of antibiotic therapy for ventilator-associated pneumonia in adults: a randomized trial*. *JAMA* 290(19): 2588-2598. doi:10.1001/jama.290.19.2588.
6. Fujitani S, Cohen-Melamed MH, Tuttle RP, Delgado E, Taira Y, Darby JM (2009) *Comparison of semi-quantitative endotracheal aspirates to quantitative non-bronchoscopic bronchoalveolar lavage in diagnosing ventilator-associated pneumonia*. *Respir Care* 54(11): 1453-1461.
7. Schuetz P, Albrich W, Mueller B (2011) *Procalcitonin for diagnosis of infection and guide to antibiotic decisions: past, present and future*. *BMC Med* 9: 107. doi:10.1186/1741-7015-9-107.
8. Wongsurakiat P, Tulatamak S (2018) *Clinical pulmonary infection score and a spot serum procalcitonin level to guide discontinuation of antibiotics in ventilator-associated pneumonia: A study in a single institution with high prevalence of nonfermentative gram-negative bacilli infection*. *Ther Adv Respir Dis*. 12:1753466618760134. doi: 10.1177/1753466618760134.
9. Bouadma L, Luyt CE, Tubach F et al (2010) *Use of procalcitonin to reduce patients' exposure to antibiotics in intensive care units (PRORATA trial): a multicentre randomised controlled trial*. *Lancet* 375(9713): 463-474. doi:10.1016/S0140-6736(09)61879-1.
10. Giantsou E, Liratzopoulos N, Efraimidou E et al (2007) *De-escalation therapy rates are significantly higher by bronchoalveolar lavage than by tracheal aspirate*. *Intensive Care Med* 33(9): 1533-1540. doi:10.1007/s00134-007-0619-8.