

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

Nguyễn Võ Trường Biên¹, Nguyễn Thị Anh Thu¹, Đặng Nguyễn Đoàn Trang^{1,2}

TÓM TẮT

Mở đầu: Nhiễm nấm xâm lấn là bệnh lý thường gặp trên các bệnh nhân (BN) nặng, tỷ lệ tử vong cao. Việc sử dụng thuốc kháng nấm sớm và phù hợp góp phần quan trọng trong việc nâng cao hiệu quả điều trị cho BN nhiễm nấm xâm lấn.

Mục tiêu: Khảo sát tình hình nhiễm nấm xâm lấn, tình hình sử dụng thuốc kháng nấm trên BN nội trú và xác định một số yếu tố liên quan đến đáp ứng điều trị nhiễm nấm *Candida* xâm lấn tại bệnh viện Đại học Y Dược Thành phố Hồ Chí Minh (BV ĐHYD TP. HCM).

Đối tượng và phương pháp nghiên cứu: Nghiên cứu cắt ngang mô tả thực hiện trên 213 hồ sơ bệnh án của BN được chỉ định thuốc kháng nấm điều trị nhiễm nấm xâm lấn trên 2 ngày từ 01/01/2018 đến 31/12/2019. Tính hợp lý trong chỉ định thuốc kháng nấm (chỉ định, loại thuốc và liều dùng) được đánh giá dựa theo khuyến cáo của Hiệp hội các bệnh nhiễm khuẩn Hoa Kỳ (IDSA 2016), Dược thư Quốc gia Việt Nam hoặc tờ hướng dẫn sử dụng của nhà sản xuất.

Kết quả: Tác nhân phân lập được nhiều nhất là nấm men (97,5%), trong đó tỷ lệ bệnh phẩm (BP) dương tính với nấm men nhưng không có kháng nấm đồ là 46,2%, chủng *Candida* spp. chiếm tỷ lệ 50,0% với tỷ lệ loài *Candida non-albicans* là 31,4%, loài *Candida albicans* là 18,6%, chủng *Cryptococcus* spp. và *Aspergillus* spp. chiếm tỷ lệ rất ít (1,3% và 2,5%). Caspofungin là thuốc kháng nấm được lựa chọn điều trị nhiễm nấm xâm lấn nhiều nhất trong mẫu nghiên cứu. Tỷ lệ sử dụng thuốc kháng nấm hợp lý chung là 78,9%. Kết quả phân tích hồi quy logistic đơn biến gợi ý các yếu tố suy thận cấp, lọc máu và thỏa quy tắc dự đoán Ostrosky-Zeichner có liên quan đến nguy cơ nặng thêm, tử vong ở BN nhiễm *Candida* xâm lấn sau 28 ngày dùng thuốc kháng nấm.

Kết luận: Các kết quả từ nghiên cứu đã cho thấy được tình hình nhiễm nấm cũng như việc sử dụng thuốc trong điều trị nhiễm nấm xâm lấn tại BV ĐHYD TP. HCM, góp phần cung cấp cơ sở dữ liệu cho việc xây dựng hướng dẫn điều trị hợp lý tại bệnh viện nhằm giúp cải thiện tiên lượng sống và hiệu quả điều trị cho BN nhiễm nấm xâm lấn.

Từ khóa: nhiễm nấm xâm lấn, điều trị kinh nghiệm, *Candida albicans*

ABSTRACT

INVESTIGATION ON INVASIVE FUNGAL INFECTIONS AND THE USE OF ANTIFUNGAL AGENTS AMONG HOSPITALIZED PATIENTS AT UNIVERSITY MEDICAL CENTER HO CHI MINH CITY

Nguyen Vo Truong Bien, Nguyen Thi Anh Thu, Dang Nguyen Doan Trang

* Ho Chi Minh City Journal of Medicine * Vol. 25 - No. 4 - 2021: 130 - 138

Introduction: Invasive fungal infection is an infection commonly diagnosed in critically ill patients, resulting in a high mortality rate. The appropriate and early use of antifungal drugs plays an important role in improving treatment outcomes in patients with invasive fungal infections.

¹Khoa Dược, Bệnh viện Đại học Y Dược Thành phố Hồ Chí Minh

²Khoa Dược, Đại học Y Dược Thành phố Hồ Chí Minh

Tác giả liên lạc: PGS.TS.DS. Đặng Nguyễn Đoàn Trang ĐT: 0909907976 Email: trang.dnd@umc.edu.vn

Objectives: This study aimed to characterize types of invasive fungi, to analyze the use of antifungal drugs in hospitalized patients and to identify factors associated with invasive candidiasis treatment outcome at University Medical Center Hochiminh City (UMC HCMC).

Materials and methods: A retrospective descriptive cross-sectional study was conducted on medical records of 213 adult patients who were prescribed with antifungal therapy for invasive fungal infections for more than two days from 01/01/2018 to 31/12/2019. The appropriateness of drug administration was assessed using 2016 Infection Diseases Society of American (IDSA) guideline, Vietnamese National Drug Formulary or Summary of product characteristics from manufacturers.

Results: Yeasts were the most frequent species observed (97.5% cases), out of which 46.2% of cases were reported without susceptibility test. The proportion of *Candida* spp. was 50.0%, including *Candida non-albicans* (31.4%), *Candida albicans* (18.6%). *Cryptococcus* spp. and *Aspergillus* spp. were detected only in a few cases (2.5%). Caspofungin was the most common first-line antifungal agents in the study population. The overall rate of appropriateness was 78.9%. The monovariate logistic regression analysis suggested that acute renal failure, hemodialysis and high risk group of patients based on Ostrosky-Zeichner criteria were factors significantly associated with the risk of severity and mortality after 28-day undergoing antifungal therapy among patients diagnosed with invasive candidiasis.

Conclusion: Results from the study provided data on current invasive fungal infection and treatment at UMC HCMC, which is very important in establishing the appropriate treatment guideline in order to improve treatment outcome and life expectancy for patients with invasive fungal infections.

Keywords: invasive fungal infection, empirical therapy, *Candida albicans*

ĐẶT VẤN ĐỀ

Nhiễm nấm xâm lấn là bệnh lý thường gặp trên các BN nặng, tỷ lệ tử vong cao, đặc biệt ở những BN suy giảm miễn dịch và các BN ở khoa hồi sức tích cực. Tần suất nhiễm nấm xâm lấn đang tăng lên nhanh chóng trong vòng hơn 30 năm qua (1976 – 1996)⁽¹⁾. Những nguyên nhân chính góp phần gây ra sự gia tăng này là do tình trạng sử dụng kháng sinh phổ rộng kéo dài, liệu pháp ức chế miễn dịch trong các bệnh tự miễn hay chống thải ghép, BN bị suy giảm miễn dịch mắc phải, ung thư, sử dụng các thiết bị xâm lấn, dinh dưỡng qua đường tĩnh mạch^(2,3)...

Một nghiên cứu ở bệnh viện Tây Ban Nha cho thấy tỷ lệ sử dụng thuốc kháng nấm không phù hợp lên đến 57%, trong đó có 16% các trường hợp không cần thiết sử dụng thuốc kháng nấm⁽⁴⁾. Việc sử dụng rộng rãi và không hợp lý các thuốc kháng nấm làm tăng sự chọn lọc các chủng vi nấm kháng thuốc, gia tăng chi phí điều trị, tăng nguy cơ độc tính và tử vong cao⁽¹⁾. Ngoài ra, việc khó khăn trong chẩn đoán nhiễm nấm xâm lấn do bệnh thường không có

triệu chứng đặc hiệu cũng như thời gian chờ kết quả xét nghiệm kéo dài là một trong những lý do chậm trễ trong điều trị và nguy cơ làm tăng tỷ lệ tử vong của BN⁽⁵⁾.

Ngày nay, song song với các chương trình quản lý kháng sinh, chương trình quản lý thuốc kháng nấm cũng đã được áp dụng tại nhiều quốc gia trên thế giới^(6,7). Tại BV ĐHYD TP. HCM, tỷ lệ BN nội trú được chỉ định thuốc kháng nấm điều trị nhiễm nấm xâm lấn ngày càng tăng trong những năm qua. Nhằm đánh giá tình hình nhiễm nấm xâm lấn và sử dụng thuốc kháng nấm tại bệnh viện, đề tài được thực hiện với những mục tiêu sau: (1) Khảo sát đặc điểm vi nấm gây nhiễm nấm xâm lấn; (2) Khảo sát việc sử dụng thuốc kháng nấm và đánh giá tính hợp lý trong sử dụng thuốc kháng nấm trên các BN được điều trị nhiễm nấm xâm lấn; (3) Khảo sát đáp ứng điều trị và các yếu tố liên quan đến đáp ứng điều trị nhiễm nấm *Candida* xâm lấn tại BV ĐHYD TP. Hồ Chí Minh.

ĐỐI TƯỢNG-PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

Đối tượng nghiên cứu

Tiêu chuẩn chọn mẫu

Tất cả hồ sơ bệnh án của BN được chỉ định thuốc kháng nấm điều trị nhiễm nấm xâm lấn trên 2 ngày trong thời gian từ 01/01/2018 đến 31/12/2019.

Tiêu chuẩn loại trừ

BN dưới 18 tuổi, phụ nữ có thai và cho con bú, BN được chẩn đoán và điều trị thuốc kháng nấm trước khi nhập viện, BN có các chẩn đoán nhiễm nấm không phải là nhiễm nấm xâm lấn bao gồm: nhiễm nấm da, niêm mạc, hầu họng, thực quản, âm đạo, u nấm do *Aspergillus* spp.

Cỡ mẫu

Lấy toàn bộ mẫu thỏa tiêu chuẩn chọn mẫu và không thuộc tiêu chuẩn loại trừ trong thời gian nghiên cứu. Số BN thực tế được chọn vào nghiên cứu là 213 BN.

Thiết kế nghiên cứu

Cắt ngang mô tả.

Các tiêu chí khảo sát

Thông tin về BN

Tuổi, giới tính, chức năng thận, đặc điểm bệnh nhiễm khuẩn đồng mắc, bệnh lý đồng mắc khác, yếu tố nguy cơ nhiễm nấm xâm lấn, thời gian nằm viện, kết quả điều trị (được ghi nhận dựa trên hồ sơ bệnh án gồm tỷ lệ khỏi/ giảm, không thay đổi, nặng thêm, tử vong).

Thông tin về vi nấm gây bệnh

Đặc điểm vi nấm theo khoa điều trị, theo loài, kết quả kháng nấm đồ.

Thuốc kháng nấm điều trị

Thuốc kháng nấm lựa chọn ban đầu, lựa chọn tiếp tục, đánh giá tính hợp lý về chỉ định, loại thuốc kháng nấm, liều dùng, tính hợp lý chung (khi 3 tiêu chí trên đều hợp lý).

Tiêu chí đánh giá tính hợp lý trong sử dụng thuốc kháng nấm

Hợp lý về chỉ định: Thuốc kháng nấm sử dụng tuân thủ các hướng dẫn: điều trị dự

phòng, điều trị định hướng, điều trị kinh nghiệm, điều trị mục tiêu theo định nghĩa của IDSA 2016⁽⁸⁻¹⁰⁾.

Hợp lý về lựa chọn thuốc và liều dùng: Thuốc kháng nấm sử dụng phù hợp với hướng dẫn của IDSA năm 2016, Dược thư Quốc gia Việt Nam hoặc tờ hướng dẫn sử dụng của nhà sản xuất.

Hiệu quả điều trị

Đáp ứng lâm sàng của BN được xác định dựa trên sự giảm nhiệt độ (xuống dưới 38 °C), không còn tình trạng sốc nhiễm khuẩn, đáp ứng cận lâm sàng dựa trên chỉ số bạch cầu trở về bình thường (4000 - 10000/ μ L).

Phân tích số liệu

Các số liệu được phân tích bằng phần mềm SPSS 22.0. Thống kê mô tả được áp dụng để xác định các số trung bình, số trung vị và tỷ lệ phần trăm. Phân tích hồi quy logistic dùng để đánh giá mối liên quan giữa các yếu tố khảo sát và kết quả điều trị. Các kết quả được xem là có ý nghĩa thống kê khi $p < 0,05$.

KẾT QUẢ

Đặc điểm chung của mẫu nghiên cứu

BN từ 65 tuổi trở lên chiếm đa số trong mẫu nghiên cứu (55,9%). Tỷ lệ BN nam cao hơn nữ. Các yếu tố nguy cơ gây nhiễm nấm xâm lấn chủ yếu là nằm dài ngày ở khoa hồi sức, thở máy, sử dụng kháng sinh phổ rộng kéo dài. Đặc điểm chung của mẫu nghiên cứu được trình bày trong Bảng 1.

Đặc điểm vi nấm xâm lấn

Loại vi nấm xâm lấn

Kết quả xét nghiệm cho thấy có 197 BN có bệnh phẩm dương tính với nấm với tổng số bệnh phẩm dương tính là 236 mẫu. Trong đó, nấm men chiếm tỷ lệ 97,5% với tỷ lệ loài *C. non-albicans* là 31,4%, loài *C. albicans* là 18,6% và các bệnh phẩm dương tính với nấm men nhưng không định danh loài là 46,2%. Chủng *Cryptococcus* và chủng *Aspergillus* chỉ chiếm tỷ lệ nhỏ tương ứng là 1,3% và 2,5%. Các khoa có

mẫu bệnh phẩm được xác định nhiễm nấm xâm lấn nhiều nhất là khoa hồi sức tích cực (44,0%), đơn vị hồi sức phẫu thuật tim (15,7%) và khoa hô hấp (15,3%).

Sự phân bố các chủng vi nấm phân lập được trong mẫu nghiên cứu theo loài theo loại bệnh phẩm được trình bày trong Bảng 2.

Tính đề kháng của các chủng vi nấm xâm lấn

Các loài *Candida* có tỷ lệ đề kháng với các thuốc kháng nấm dao động từ 5,6 – 91,7%, trong đó amphotericin B có tỷ lệ đề kháng ít nhất chỉ

từ 6,9% – 8,7%, tỷ lệ đề kháng với caspofungin từ 20,7% – 26,1%, với các thuốc nhóm azole từ 41,7 – 80,6%. Riêng flucytosine đề kháng nhiều nhất với tỷ lệ 85,5 – 91,7%. Chủng *Cryptococcus* có tỷ lệ nhạy cảm với amphotericin B là 100%, với các thuốc nhóm azole dao động từ là 66,7 – 100%, với flucytosine là 33,3%. Các chủng *Aspergillus* có tỷ lệ nhạy cảm với amphotericin B và ketoconazole là 100% nhưng đề kháng hoàn toàn với itraconazole và flucytosine. Kết quả cụ thể được trình bày trong Bảng 3.

Bảng 1. Đặc điểm chung của BN trong mẫu nghiên cứu (N = 213)

Đặc điểm		n (%)
Tuổi	Trung vị (IQR)	67 (57 – 76)
Giới tính	Nam	132 (62,0)
	Nữ	81 (38,0)
CrCl (mL/phút)	Trung vị (IQR)	50 (34 – 77)
Bệnh nhiễm khuẩn đồng mắc	Viêm phổi	153 (71,8)
	Nhiễm khuẩn huyết	132 (62)
	Nhiễm khuẩn ổ bụng	76 (35,7)
	Nhiễm khuẩn tiết niệu	13 (6,1)
	Viêm màng não	9 (4,2)
Bệnh lý đồng mắc khác	Bệnh tim mạch	97 (45,5)
	Bệnh thận	86 (40,4)
	Đái tháo đường	69 (32,9)
	Ung thư	68 (31,9)
	Bệnh gan	45 (21,6)
	Bệnh thần kinh	31 (14,6)
	Bệnh tiêu hóa	26 (12,2)
	Bệnh huyết học	25 (11,7)
	Bệnh hô hấp	22 (10,3)
Yếu tố nguy cơ nhiễm nấm xâm lấn	Nằm dài ngày ở khoa hồi sức (> 7 ngày)	156 (73,2)
	Thở máy	155 (72,8)
	Sử dụng kháng sinh phổ rộng kéo dài	99 (46,5)
	Phẫu thuật lớn	93 (43,7)
	Sốc nhiễm khuẩn	75 (35,2)
	Suy giảm miễn dịch	64 (30,0)
	Catheter tĩnh mạch trung tâm	62 (29,1)
	Dinh dưỡng hoàn toàn bằng tĩnh mạch	57 (26,8)
	Lọc máu	56 (26,3)
	Lỗ rò tiêu hóa	22 (10,3)
	Ghép gan	6 (2,8)
Thời gian nằm viện (ngày)	Trung vị (IQR)	34 (23 – 51)

* IQR: khoảng tứ phân vị

Bảng 2. Sự phân bố vi nấm phân lập được trong mẫu nghiên cứu theo loại bệnh phẩm

Loại bệnh phẩm (%)	Nấm men				Aspergillus spp. (n = 6)
	Không định danh loài* (n = 109)	Candida spp.		Cryptococ-cus spp. (n = 3)	
		C. albicans (n = 44)	C. non- albicans (n = 74)		
BP đường hô hấp	18,6	5,9	16,5	-	2,5
Máu	10,6	10,2	3,0	0,4	-
Nước tiểu	6,8	1,7	7,2	-	-
Dịch ổ bụng	1,3	0,4	1,3	-	-
Dịch đầu CVC	3,4	0,4	-	-	-
Dịch não tủy	-	-	-	0,8	-
Khác	5,5	-	3,4	-	-
Tỷ lệ (%)	46,2	18,6	31,4	1,3	2,5

* Bệnh phẩm dương tính với nấm men nhưng không làm kháng nấm đồ hoặc không có kết quả kháng nấm đồ

Bảng 3. Tính nhạy cảm của một số chủng vi nấm phân lập được trong mẫu nghiên cứu

Thuốc kháng nấm	Candida spp.		Cryptococcus spp.	Aspergillus spp.	
	C. albicans (n = 36)	C. non- albicans (n = 69)	C. neoformans (n = 3)	A. fumigatus (n = 1)	A. niger (n = 1)
	Tỷ lệ % (số mẫu nhạy cảm/số mẫu có kháng nấm đồ)				
Amphotericin B	94,4	92,8	100	100	100
Caspofungin	77,8	73,9	NA	0	100
Fluconazole	19,4	20,3	66,7	NA	NA
Itraconazole	33,3	36,2	100	0	0
Voriconazole	19,4	21,7	66,7	100	0
Ketoconazole	58,3	43,5	NA	100	100
Miconazole	NA	NA	NA	NA	100
Flucytosine	8,3	14,5	33,3	0	0

NA: không xác định

Đặc điểm sử dụng thuốc kháng nấm và tính hợp lý trong sử dụng thuốc kháng nấm

Caspofungin là thuốc kháng nấm được lựa chọn điều trị khởi đầu và tiếp tục nhiều nhất trong mẫu nghiên cứu, kế tiếp là amphotericin B và fluconazole. Ngoài ra do lâm sàng diễn biến nặng, có 3 trường hợp được phối hợp thêm thuốc kháng nấm để điều trị cứu nguy. Thời gian dùng thuốc kháng nấm trung vị là 10 (6 – 15) ngày. Nghiên cứu không ghi nhận trường hợp điều trị định hướng do bệnh viện chưa triển khai các xét nghiệm tìm kháng nguyên trong huyết thanh.

Tỷ lệ sử dụng thuốc kháng nấm hợp lý chung của mẫu nghiên cứu là 78,9%. Có 32 trường hợp không cần thiết điều trị thuốc kháng

nấm (do chưa có dấu hiệu lâm sàng phù hợp hoặc không thỏa các tiêu chí điều trị như yếu tố nguy cơ nhiễm nấm xâm lấn, điểm *Candida*, tiêu chí Ostrosky- Zeichner) và 13 trường hợp sử dụng không hợp lý về liều dùng, nguyên nhân chủ yếu do sử dụng không hợp lý liều các thuốc caspofungin (BN suy giảm chức năng gan từ Child-pugh A sang Child-pugh B chưa được giảm 50% liều duy trì) và fluconazole (BN suy thận có CrCl < 50mL/phút chưa giữ nguyên liều nạp hoặc chưa giảm 50% liều duy trì như khuyến cáo).

Các thuốc kháng nấm được chỉ định và tính hợp lý trong chỉ định thuốc kháng nấm trong mẫu nghiên cứu được trình bày trong *Bảng 4*.

Bảng 4. Các thuốc kháng nấm được chỉ định và tính hợp lý trong chỉ định thuốc kháng nấm trong mẫu nghiên cứu (N = 213)

	Tần số	Tỷ lệ %
Thuốc kháng nấm lựa chọn ban đầu		
Amphotericin B	30	14,2
Caspofungin	148	69,5
Fluconazole	28	13,1
Itraconazole	5	2,3
Voriconazole	2	0,9
Thuốc kháng nấm lựa chọn tiếp tục		
Amphotericin B	43	19,9
Caspofungin	149	68,9
Fluconazole	20	9,4
Itraconazole	2	0,9
Voriconazole	2	0,9
Tính hợp lý trong sử dụng thuốc kháng nấm		
- Chỉ định hợp lý	181	85,0
Lựa chọn thuốc kháng nấm hợp lý	181	85,0
Liều dùng hợp lý	168	78,9
Hợp lý chung	168	78,9

Đáp ứng điều trị và các yếu tố liên quan đến đáp ứng điều trị nhiễm nấm *Candida* xâm lấn

Kết quả điều trị khi ngưng thuốc kháng nấm

Kết quả thống kê thời điểm khi ngưng thuốc kháng nấm của mẫu nghiên cứu cho thấy tỷ lệ BN có cải thiện về lâm sàng và cận lâm sàng (hết sốt, không còn tình trạng sốc nhiễm khuẩn, bạch cầu trung tính trở về bình thường) là 45,5%, tỷ lệ BN không thay đổi, nặng thêm, tử vong là 54,5%.

Kết quả điều trị nấm *Candida* xâm lấn sau 28 ngày kể từ ngày dùng thuốc kháng nấm

Số lượng BN được xác định nhiễm nấm *Candida* xâm lấn trong mẫu bệnh phẩm vô trùng là 61 trường hợp. Trong đó có 19 (31,1%) BN còn sống sau 28 ngày kể từ ngày điều trị thuốc kháng nấm, 31 (50,8%) BN có tình trạng bệnh nặng thêm, tử vong và 11 (18,1%) BN chuyển viện, xuất viện với tình trạng không thay đổi trong thời gian quan sát.

Các yếu tố liên quan đến đáp ứng điều trị nhiễm nấm *Candida* xâm lấn sau 28 ngày dùng thuốc kháng nấm

Phân tích hồi quy logistic đơn biến được tiến hành trên 50 BN được xác định nhiễm nấm

Candida xâm lấn sau 28 ngày dùng thuốc kháng nấm. Các BN được chia làm 2 nhóm dựa trên đáp ứng điều trị: sống (cải thiện hoặc không diễn tiến nặng thêm) và nặng thêm, tử vong.

Kết quả phân tích hồi quy logistic gợi ý các yếu tố suy thận cấp ($p = 0,008$; OR = 9,067; 95% CI: 1,784 – 46,076), lọc máu ($p = 0,009$; OR = 16,875; 95% CI: 1,999 – 142,473) và thỏa quy tắc dự đoán Ostrosky-Zeichner ($p = 0,021$; OR = 4,190; 95% CI: 1,246 – 14,089) có liên quan với nguy cơ nặng thêm, tử vong ở BN nhiễm *Candida* xâm lấn sau 28 ngày dùng thuốc kháng nấm.

Trong thời gian khảo sát, chúng tôi chưa ghi nhận mối liên quan giữa các yếu tố khảo sát khác (tuổi, giới, bệnh nhiễm khuẩn, bệnh mạn tính mắc kèm, tình trạng suy giảm miễn dịch, tình trạng thở máy, đặt catheter tĩnh mạch trung tâm, thời gian từ lúc bắt đầu sử dụng kháng sinh đến lúc bắt đầu sử dụng thuốc kháng nấm) với nguy cơ nặng thêm, tử vong ở BN nhiễm *Candida* xâm lấn sau 28 ngày dùng thuốc kháng nấm.

BÀN LUẬN

Đặc điểm chung của mẫu nghiên cứu

Phần lớn BN trong mẫu nghiên cứu là người lớn tuổi. Trong nghiên cứu của Leroy O, tuổi là một trong 4 yếu tố liên quan đến tỷ lệ tử vong sau 28 ngày dùng thuốc kháng nấm ($p < 0,001$)⁽¹¹⁾. Việc xác định chức năng thận có ý nghĩa quan trọng trong lựa chọn loại và liều thuốc kháng nấm điều trị nhiễm nấm xâm lấn. Sự chênh lệch về chức năng thận khi tính theo công thức MDRD và Cockcroft – Gault có thể dẫn đến sai sót về liều với những thuốc cần hiệu chỉnh liều theo CrCl thay vì độ lọc cầu thận ước tính eGFR. Độ thanh thải creatinine trung vị của mẫu nghiên cứu là 50 mL/phút, phù hợp với đặc điểm tuổi cao và bệnh lý nền của mẫu nghiên cứu.

Đặc điểm vi nấm gây bệnh

Tại BV ĐHYD TP. HCM, việc nuôi cấy và định danh vi nấm được thực hiện bằng phương pháp thông thường bởi khoa Ký sinh của ĐHYD TP. HCM theo hình thức liên kết viện trường,

các xét nghiệm tìm vi nấm gián tiếp thông qua tìm kháng nguyên trong huyết thanh chưa được triển khai, kỹ thuật sinh học phân tử PCR là xét nghiệm mới và chi phí cao nên cũng ít được sử dụng.

Các chủng *Candida* phân lập từ bệnh phẩm đường hô hấp thường chỉ là vi nấm cư trú và không cần điều trị. Tương tự, nhiễm nấm tiết niệu không gây ra nhiễm nấm máu thứ phát trừ trường hợp có tắc nghẽn đường tiết niệu⁽¹²⁾. Tuy nhiên kết quả nuôi cấy vi nấm dương tính với *Candida* spp. trong các BP hô hấp và nước tiểu là một trong những thông số dùng để tính chỉ số cư trú của *Candida* nhằm chẩn đoán sớm nhiễm nấm *Candida* xâm lấn. Đối với bệnh phẩm máu, *Candida* spp. là một trong những căn nguyên hàng đầu gây ra nhiễm khuẩn huyết, trở thành xu hướng tại nhiều nơi trên thế giới⁽¹³⁾. Ngoài ra, các loài *Candida non-albicans* vẫn chưa được định danh tại BV ĐHYD TP. HCM, gây nhiều khó khăn cho việc lựa chọn điều trị vì một số loài như *C. glabrata* và *C. krusei* đã giảm nhạy cảm dần với nhiều loại thuốc kháng nấm. Việc định danh *C. glabrata* và *C. krusei* có thể giúp ích cho các bác sĩ lâm sàng chỉ định phù hợp liều cao fluconazole hoặc voriconazole cho *C. glabrata*, ưu tiên sử dụng echinocandin, amphotericin B, voriconazole hoặc posaconazole cho *C. krusei* thay vì fluconazole như với các loài *Candida* khác⁽⁸⁾.

Kết quả nghiên cứu cũng ghi nhận tình hình đề kháng đối với tất cả các thuốc kháng nấm thử kháng nấm đồ. Tại Hoa Kỳ và các nước châu Âu, các loài *C. non-albicans* ngày càng giảm tính nhạy cảm thậm chí đề kháng với các thuốc kháng nấm nhóm azole và đôi khi là nhóm echinocandin⁽¹⁴⁾. Trong nghiên cứu của Al-Dorzi MH, tình hình đề kháng thuốc kháng nấm nhóm azole dao động từ 16,7 – 57,9% và tình trạng kháng nhóm azole ngày càng tăng theo thời gian⁽¹⁵⁾ tương tự với kết quả của mẫu nghiên cứu. Do đó, việc chỉ định làm kháng nấm đồ nhất là các chủng vi nấm phân lập từ máu và các vị trí vô trùng khác là thực sự cần thiết trong thực hành lâm sàng, là

cơ sở để lựa chọn thuốc điều trị và xuống thang kháng nấm khi tình hình BN ổn định.

Đặc điểm sử dụng thuốc kháng nấm và đánh giá tính phù hợp trong sử dụng thuốc kháng nấm

Caspofungin là các thuốc kháng nấm được lựa chọn nhiều nhất trong điều trị khởi đầu và điều trị tiếp tục nhiễm nấm xâm lấn trong mẫu nghiên cứu, khá tương đồng với nghiên cứu của Leroy O với tỷ lệ sử dụng nhóm echinocandin là 69,2%⁽¹⁶⁾ và phù hợp với các hướng dẫn hiện nay.

Theo nghiên cứu của tác giả Apisada S có đến 70% trường hợp sử dụng thuốc kháng nấm không hợp lý và việc phân lập các loài *Candida* từ nước tiểu có liên quan đến việc sử dụng thuốc kháng nấm không thích hợp ($p = 0,004$)⁽¹⁶⁾. Trong mẫu nghiên cứu có 85% trường hợp được đánh giá là chỉ định thuốc kháng nấm hợp lý cho thấy việc tuân thủ các khuyến cáo về sử dụng thuốc kháng nấm đã được thực hiện tương đối tốt tại cơ sở nghiên cứu.

Đáp ứng điều trị và các yếu tố liên quan đến đáp ứng điều trị nhiễm nấm *Candida* xâm lấn

Số lượng BN được chỉ định thuốc kháng nấm sau khi có kết quả nuôi cấy vi nấm là 57 trường hợp, chiếm tỷ lệ 26,8% trên toàn bộ mẫu nghiên cứu, tương tự với kết quả nghiên cứu của Leroy O với gần một nửa số BN nhiễm nấm xâm lấn đã được chứng minh nhưng chỉ có 27% BN được điều trị sớm⁽¹¹⁾. Lý do có thể khiến việc điều trị thuốc kháng nấm bị chậm trễ đáng kể thường do biểu hiện lâm sàng của bệnh không đặc hiệu và thời gian chờ kết quả nuôi cấy vi nấm có trễ sau 5 – 7 ngày do vi nấm cần có thời gian để phát triển. Mặt khác, nhiễm nấm *Candida* xâm lấn có thể là dấu hiệu của bệnh nặng và việc điều trị có thể không thay đổi được diễn biến bệnh, tuy nhiên việc điều trị thuốc kháng nấm theo kinh nghiệm sớm và kiểm soát tốt nguồn lây nhiễm để tối ưu hóa việc điều trị bệnh vô cùng quan trọng.

Kết quả phân tích hồi quy logistic đơn biến cho thấy các yếu tố gồm suy thận cấp, lọc máu và thỏa quy tắc dự đoán Ostrosky-Zeichner có

liên quan với nguy cơ nặng thêm, tử vong ở BN nhiễm *Candida* xâm lấn sau 28 ngày dùng thuốc kháng nấm. Kết quả này phù hợp với nghiên cứu của tác giả Blumberg HM cho thấy suy thận cấp (RR = 4,2) là yếu tố độc lập gợi ý làm tăng nguy cơ nhiễm nấm *Candida* máu⁽¹⁷⁾, nghiên cứu của Al-Dorzi MH cho thấy lọc máu có liên quan đến nguy cơ tử vong ở BN nhiễm nấm *Candida* xâm lấn (OR = 5,42; 95% CI: 2,16 – 13,56)⁽¹⁵⁾ và quy tắc dự đoán Ostrosky-Zeichner là một trong những quy tắc phổ biến đã được các bác sĩ lâm sàng áp dụng nhiều nơi trên thế giới⁽³⁾.

Sử dụng các biện pháp kháng nấm theo kinh nghiệm chậm trễ hoặc liều thuốc kháng nấm không đầy đủ từ lâu đã được công nhận là một yếu tố dự báo độc lập về nguy cơ tử vong nhưng có rất ít nghiên cứu khảo sát cụ thể tầm quan trọng của thời điểm điều trị thuốc kháng nấm đối với BN nhiễm nấm *Candida* xâm lấn⁽¹⁸⁾. Việc chậm khởi đầu điều trị ≥ 24 giờ sau khi chẩn đoán nhiễm nấm *Candida* máu hoặc liều thuốc kháng nấm không đầy đủ làm tăng tỷ lệ tử vong, tăng số ngày nằm viện ($p = 0,015$) và tăng chi phí điều trị chung ($p = 0,033$) theo nghiên cứu của Zilberberg M⁽¹⁹⁾. Trong nghiên cứu của chúng tôi, do hạn chế về cỡ mẫu nên cũng chưa ghi nhận được mối liên quan giữa thời gian bắt đầu điều trị thuốc kháng nấm lên kết quả điều trị. Tuy nhiên, chúng tôi nhận thấy thời gian bắt đầu sử dụng thuốc kháng nấm từ khi chẩn đoán nhiễm khuẩn ở nhóm BN còn sống sau 28 ngày điều trị thuốc kháng nấm sớm hơn nhóm còn lại, điều này gợi ý sự cần thiết của việc điều trị thuốc kháng nấm sớm trên những BN đủ điều kiện chỉ định thuốc kháng nấm. Ngoài ra, việc điều trị theo kinh nghiệm nhiễm nấm *Candida* xâm lấn thông qua đánh giá thang điểm *Candida* cũng là một trong những giá trị tiên đoán hữu ích với độ nhạy và độ đặc hiệu cao⁽³⁾, mặc dù trong nghiên cứu của chúng tôi chưa ghi nhận điểm *Candida* có liên quan với nguy cơ nặng thêm, tử vong của BN do cỡ mẫu nhỏ, nhưng kết quả phân tích vẫn cho thấy ở BN nặng thêm, tử vong có điểm *Candida* cao hơn.

Điều trị kháng nấm theo kinh nghiệm chậm trễ hoặc liều thuốc kháng nấm không đầy đủ từ lâu đã được công nhận là một yếu tố dự báo độc lập về nguy cơ tử vong khi nhập viện. Nghiên cứu của Parkins và cộng sự khảo sát trên 207 bệnh nhân nhiễm *Candida* xâm lấn cho thấy việc điều trị theo kinh nghiệm sớm có liên quan đến tỷ lệ tử vong thấp hơn (27% so với 46%, $p = 0,02$; OR = 0,60; 95% CI: 0,37 – 0,96)⁽¹⁸⁾. Việc chậm trễ điều trị thuốc kháng nấm trên 12 giờ sau khi có kết quả nuôi cấy máu dương tính là một yếu tố độc lập gợi ý liên quan đến tỷ lệ tử vong ở 157 bệnh nhân nhiễm *Candida* máu ($p = 0,018$; OR = 2,09; 95% CI: 1,53 – 2,84) trong nghiên cứu của Morrell M. và cộng sự⁽²⁰⁾. Ngoài ra chậm khởi đầu điều trị ≥ 24 giờ sau khi đã chẩn đoán nhiễm nấm *Candida* máu hoặc liều thuốc kháng nấm không đầy đủ làm tăng tỷ lệ tử vong, tăng số ngày nằm viện thêm trung bình 7,7 ngày ($p = 0,015$; 95% CI: 0,6 – 13,5) và tăng chi phí điều trị chung ($p = 0,033$; 95% CI: 1,060 – 26,736) theo nghiên cứu của Zilberberg M. và cộng sự trên 90 bệnh nhân nhiễm *Candida* máu từ năm 2004 – 2007 tại Do Thái⁽¹⁹⁾. Trong nghiên cứu của chúng tôi, do hạn chế về cỡ mẫu nên cũng chưa ghi nhận được các mối liên quan giữa thời gian bắt đầu điều trị thuốc kháng nấm lên kết cục điều trị. Tuy nhiên, chúng tôi cũng nhận thấy thời gian bắt đầu sử dụng thuốc kháng nấm kể từ khi được chẩn đoán. Nhiễm khuẩn ngắn hơn ở nhóm bệnh nhân còn sống sau 28 ngày điều trị thuốc kháng nấm (15 (7 - 30) ngày so với 20 (10 - 30) ngày, $p = 0,334$; OR = 1,020; 95% CI: 0,980 – 1,062). Điều này gợi ý sự cần thiết của việc điều trị với thuốc kháng nấm sớm hơn trên những bệnh nhân đủ điều kiện chỉ định thuốc kháng nấm.

KẾT LUẬN

Kết quả nghiên cứu đã góp phần cung cấp dữ liệu về tình hình nhiễm nấm xâm lấn, tình hình sử dụng thuốc kháng nấm, tính phù hợp trong điều trị nhiễm nấm xâm lấn cũng như xác định được một số yếu tố liên quan đến kết quả điều trị nhiễm nấm *Candida* xâm lấn sau 28 ngày dùng thuốc kháng nấm. Kết quả nghiên cứu cho

thấy tỷ lệ tử vong trên bệnh nhân nhiễm nấm xâm lấn vẫn còn rất cao. Việc cân nhắc dùng thuốc kháng nấm sớm theo kinh nghiệm dựa trên các hướng dẫn hiện hành, nhất là ở những BN nặng có nhiều yếu tố nguy cơ thỏa các thang điểm đánh giá điều trị, quy tắc dự đoán đóng vai trò rất quan trọng trong công tác điều trị, giúp cải thiện tiên lượng sống, giảm gánh nặng về sức khỏe cũng như chi phí điều trị cho BN.

Y Đức: Nghiên cứu đã được chấp thuận bởi Hội đồng đạo đức trong nghiên cứu y sinh học Đại học Y Dược TP. Hồ Chí Minh theo quyết định số 59/HĐĐĐ ngày 13/01/2020.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Menzin J, Meyers JL, Friedman M, et al (2009). Mortality, length of hospitalization, and costs associated with invasive fungal infections in high-risk patients. *American Journal of Health-System Pharmacy*, 66:1711-1717.
2. Jenks JD, Cornely OA, Chen SCA, Thompson GR, Hoenigl M (2020). Breakthrough invasive fungal infections: Who is at risk?. *Mycoses*, 63(10):1021-1032.
3. Logan C, Martin LI, Bicanic T (2020). Invasive candidiasis in critical care: challenges and future directions. *Intensive Care Med*. URL: <https://doi.org/10.1007/s00134-020-06240-x> (access on 15/12/2021).
4. Valerio M, Rodriguez-Gonzalez CG, et al (2014). Evaluation of antifungal use in a tertiary care institution: antifungal stewardship urgently needed. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, 69 (7):1993-1999.
5. George D, Antonopoulou A, Armaganidis A, Vincent JL (2013). How to select an antifungal agent in critically ill patient. *Journal of Critical Care*, 28(5):717-727.
6. Patricia M, Maricela V, Vena A, Bouza E (2015). Antifungal stewardship in daily practice and health economic implications. *Mycoses*, 58(S2):14-25.
7. Whitney L, Al-Ghusein H, Glass S, et al (2019). Effectiveness of an antifungal stewardship programme at a London teaching hospital 2010-16. *J Antimicrob Chemother*, 74(1):234-241.
8. 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 American. *Clin Infect Dis*, 62(4):e1-50.
9. Patterson TF, Thompson GR, Denning DW, et al (2016). Practice guidelines for the diagnosis and management of Aspergillosis: 2016 update by the infectious diseases society of American. *Clin Infect Dis*, 63(4):e1-60.
10. Eggimann P, Bille J, Marchetti O. (2011). Diagnosis of invasive candidiasis in the ICU. *Ann. Intensive Care*. URL: <https://doi.org/10.1186/2110-5820-1-37> (access on 16/12/2021).
11. Leroy O, Bailly S, Gangneux JP, et al (2016). Systemic antifungal therapy for proven or suspected invasive candidiasis: the AmarCAND 2 study. *Annals of Intensive care*, 6(2):1-11.
12. Binelli CA, Moretti ML, Assis RS, et al (2006). Investigation of the possible association between nosocomial candiduria and candidemia. *Clinical Microbiology and Infection*, 12(6):538-543.
13. Wattal C, Raveendran R, Goel N, et al (2014). Ecology of bloodstream infection and antibiotic resistance in intensive care unit at a tertiary care hospital in North India. *Brazilian Journal of Infectious Diseases*, 18(3):245-251.
14. Doi AM, Pignatari AC, Edmond MB, et al (2016). Epidemiology and microbiologic characterization of nosocomial candidemia from a Brazilian national surveillance program. *PLoS ONE*, 11(1):e0146909.
15. Al-Dorzi MH, Sakkijha H, Khan R, et al (2020). Invasive Candidiasis in critically ill patients: A prospective cohort study in two tertiary care centers. *Journal of Intensive Care Medicine*, 35(6):542-553.
16. Apisada S, Anucha A, Bernard C, et al (2008). Inappropriate use of antifungal medications in a tertiary care center in Thailand: A prospective study. *Infection Control and Hospital Epidemiology*, 370-373: doi: 10.1086/587633.
17. Blumberg HM, Jarvis RW, Soucie JM, et al (2001). Risk factors for candidal bloodstream infections in surgical intensive care unit patients: The NEMIS prospective multicenter study. *Clinical Infectious Diseases*, 33(2):177-186.
18. Parkins MD, Sabuda DM, Elsayed S, et al (2007). Adequacy of empirical antifungal therapy and effect on outcome among patients with invasive Candida species infections. *Journal of antimicrobial chemotherapy*, 60(3):613-618.
19. Zilberberg MD, Kollef MH, Arnold H, et al (2010). Inappropriate empiric antifungal therapy for candidemia in the ICU and hospital resource utilization: A retrospective cohort study. *BMC Infect Dis*, 10 (150). URL: <https://doi.org/10.1186/1471-2334-10-150> (access on 15/12/2021).
20. 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 Chemotherapy*, 49(9):3640-3645.

Ngày nhận bài báo:	20/12/2020
Ngày phản biện nhận xét bài báo:	27/01/2021
Ngày bài báo được đăng:	20/08/2021