



Tổng quan

ĐỢT CẤP COPD VÀ CHỈ ĐỊNH KHÁNG SINH

TS.BS. NGUYỄN VĂN THÀNH

PCT Hội Phổi Việt Nam, Hội Hô hấp Việt Nam

TÓM TẮT:

Cho tới nay, trong đợt cấp COPD (AECOPD), câu hỏi khi nào chỉ định kháng sinh và kháng sinh gì còn rất thiếu các bằng chứng mạnh, nhất là đối với đợt cấp nhẹ, trung bình, điều trị ở cộng đồng.

Nên dùng kháng sinh cho những bệnh nhân bị đợt cấp COPD có ba triệu chứng chính: Khó thở tăng, lượng đờm và đờm mủ; Có hai trong số các triệu chứng chính, nếu đờm mủ tăng là một trong hai triệu chứng; Hoặc cần thở máy (xâm lấn hoặc không xâm lấn). Một phân tích tổng hợp đã chứng minh rằng điều trị bằng kháng sinh ≤ 5 ngày có hiệu quả lâm sàng và vi khuẩn học tương đương với điều trị thông thường kéo dài hơn ở bệnh nhân ngoại trú bị đợt cấp COPD. Hơn nữa, thời gian tiếp xúc với kháng sinh ngắn hơn có thể làm giảm nguy cơ phát triển tình trạng kháng thuốc và các biến chứng liên quan đến liệu pháp này. Thời gian điều trị bằng kháng sinh được khuyến cáo là 5-7 ngày. Thời gian điều trị bằng kháng sinh ≤ 5 ngày đối với điều trị ngoại trú các đợt cấp COPD.

Việc lựa chọn kháng sinh nên dựa trên mô hình kháng thuốc của vi khuẩn tại chỗ. Thông thường, điều trị theo kinh nghiệm ban đầu là aminopenicillin với axit clavulanic, macrolide, tetracycline hoặc, ở một số bệnh nhân được chọn, quinolone. Ở những bệnh nhân thường xuyên bị đợt cấp, tắc nghẽn luồng khí nghiêm trọng và/hoặc đợt cấp cần thở máy, cần có bằng chứng vi sinh để điều chỉnh kháng sinh để xử trí với từng trường hợp và cần có dữ liệu vi sinh tại chỗ để xây dựng chiến lược kháng sinh kinh nghiệm phù hợp cho những trường hợp này.

Abstract: Acute exacerbation of COPD and antibiotic indications

To date, during acute COPD exacerbation (AECOPD), the question of when and which antibiotics to prescribe remains largely unsupported by strong evidence, especially for mild to moderate exacerbations treated in the community.

Antibiotics should be used in patients with COPD exacerbations who have three cardinal symptoms: increased dyspnea, sputum volume, and purulent sputum; two of the cardinal symptoms, if increased purulent sputum is one of the two; or require mechanical ventilation (invasive or noninvasive). A meta-analysis demonstrated that antibiotic treatment for ≤ 5 days has comparable clinical and bacteriological efficacy to longer conventional treatment in outpatients with COPD exacerbations. Furthermore, shorter antibiotic exposure may reduce the risk of developing resistance and complications associated with this therapy. The recommended duration of antibiotic treatment is 5–7 days. Duration of antibiotic therapy ≤ 5 days for outpatient treatment of acute COPD exacerbations.

Antibiotic choice should be based on local bacterial resistance patterns. Typically, initial empiric therapy is an aminopenicillin with clavulanic acid, a macrolide, a tetracycline, or, in selected patients, a quinolone. In patients with frequent exacerbations, severe airflow obstruction, and/or exacerbations requiring mechanical ventilation, microbiological evidence is needed to tailor antibiotic therapy to individual circumstances and local microbiological data are needed to develop an appropriate empiric antibiotic strategy for these cases.



1. ĐẶT VẤN ĐỀ

Hiện nay, chẩn đoán đợt cấp COPD (AECOPD) chủ yếu dựa trên triệu chứng lâm sàng. Hướng dẫn GOLD [1] tập trung vào “các triệu chứng chính” hoặc tiêu chuẩn Anthonisen, bao gồm tình trạng khó thở tăng, đờm mủ và/hoặc tăng thể tích đờm. Các xét nghiệm khác như theo dõi tim, chụp X-quang ngực, công thức máu và sinh hóa máu, đo độ bão hòa oxy máu và/hoặc lấy mẫu đờm xét nghiệm vi sinh có thể hữu ích trong việc xác định mức độ nặng của đợt cấp và chẩn đoán căn nguyên, chẩn đoán phân biệt AECOPD với các tình trạng hô hấp khác. Không khuyến cáo đo chức năng hô hấp ở những bệnh nhân mắc AECOPD.

Đợt cấp COPD do vi khuẩn có thể do vi khuẩn quần cư hoặc nhiễm trùng đường hô hấp với các chủng vi khuẩn mới. Vì bệnh nhân COPD có vi khuẩn quần cư ở trạng thái ổn định nên việc nuôi cấy đờm có thể khó xác định được căn nguyên gây bệnh đợt cấp thực sự trừ khi có dữ liệu nuôi cấy trước đó để so sánh. Do đó, việc xét nghiệm cấy đờm là không phù hợp với hầu hết bệnh nhân và không được khuyến cáo thực hiện thường quy. Những bệnh nhân thường xuyên bị đợt cấp hoặc cần thở máy có thể được hưởng lợi từ việc nuôi cấy đờm để đánh giá là do các tác nhân gây bệnh Gram âm phổ biến hơn ở nhóm dân số này. Có thể cân nhắc xét nghiệm vi-rút đường hô hấp cho những bệnh nhân có triệu chứng do vi-rút (đặc biệt là trong mùa cúm) hoặc những bệnh nhân bị bệnh nặng. Đối với hầu hết bệnh nhân, việc chẩn đoán và điều trị vi-rút sẽ không thay đổi đáng kể cách điều trị cơ bản cho bệnh nhân trừ khi xét nghiệm này hữu ích trong việc ngừng dùng kháng sinh.

AECOPD là nguyên nhân chính gây nhập viện và tử vong ở bệnh nhân COPD. Nguyên nhân chủ yếu là do tình trạng kháng thuốc của vi khuẩn do lạm dụng kháng sinh và hiệu quả hạn chế của các chiến lược điều trị hiện tại trong việc kiểm soát AECOPD không do nhiễm trùng. Nhiều yếu tố khác nhau tham gia vào sinh bệnh học đợt cấp, bao gồm hoạt hóa hệ thống miễn dịch, thu hút và hoạt hóa các tế bào viêm và vai trò của phản ứng viêm đặc hiệu. Do đó, là hết sức cấp thiết, cần hiểu đầy đủ cơ chế đặc hiệu trong hệ thống miễn dịch và nắm vững những khác biệt chính giữa các yếu tố nhiễm trùng và các yếu tố không do nhiễm trùng để có cách ứng xử hợp lý trong đợt cấp COPD, nhất là điều trị kháng sinh. Các yếu tố kích phát, nhiễm khuẩn, vi-rút hay ô nhiễm môi trường đều có thể thông qua cơ chế PAMP, DAMP để làm gia tăng tình trạng viêm, làm tăng triệu chứng tới mức mà chúng ta gọi là đợt cấp (**Hình 1**).

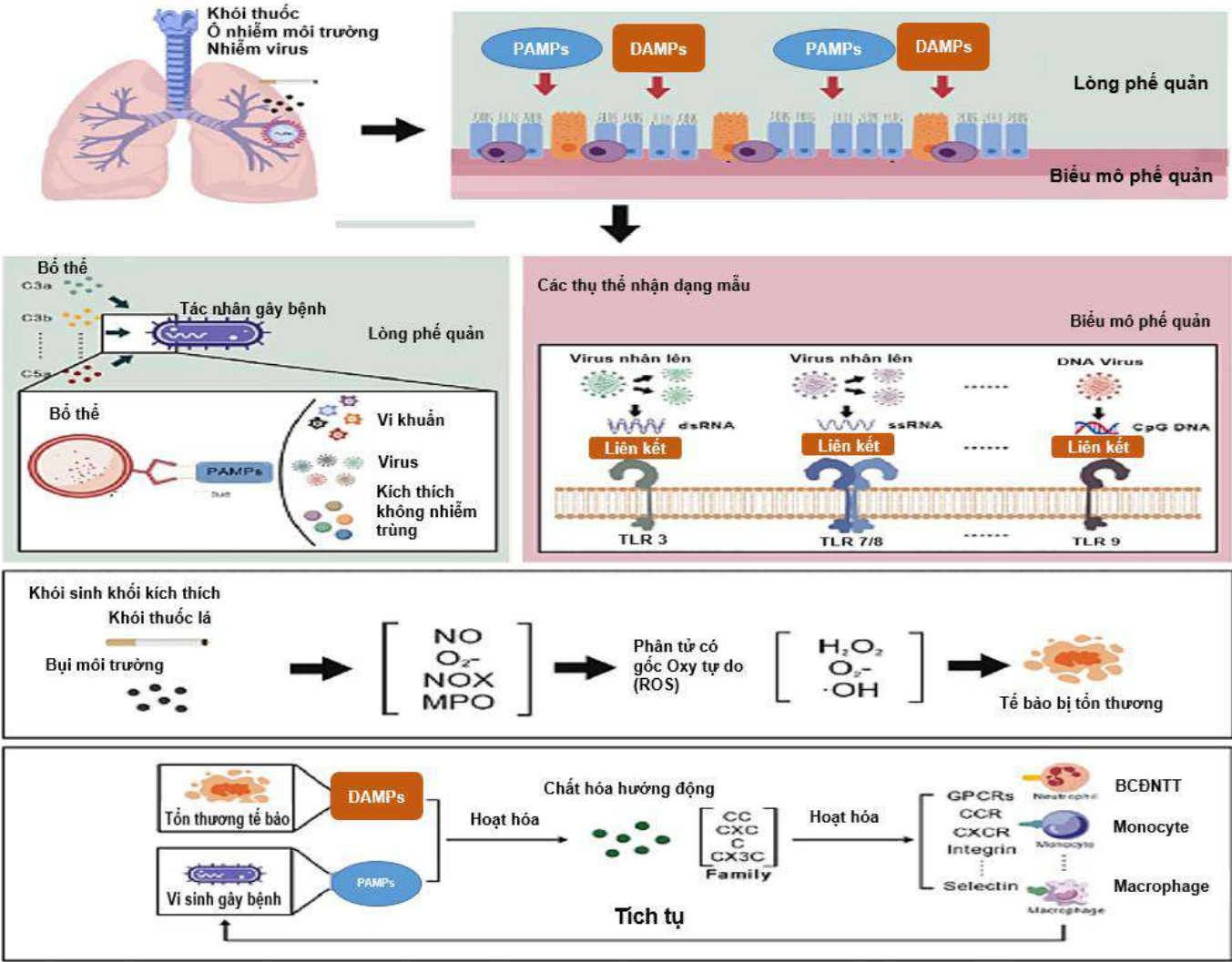
Bài viết này tổng quan ngắn này điếm qua các bằng chứng quan trọng về hiệu quả kháng sinh trong điều trị đợt cấp COPD và giới thiệu các khuyến cáo điều trị kháng sinh từ y văn thế giới và Việt Nam.

2. CÁC BẰNG CHỨNG VỀ HIỆU QUẢ KHÁNG SINH TRONG ĐỢT CẤP COPD

Các trị liệu điển hình được sử dụng để quản lý các đợt cấp COPD bao gồm corticosteroid, kháng sinh toàn thân, thuốc giãn phế quản dạng hít và oxy bổ sung. Đáng ngạc nhiên là chúng ta có rất ít bằng chứng xác định về nhiều phương pháp điều trị này trong nhóm dân số này [2].



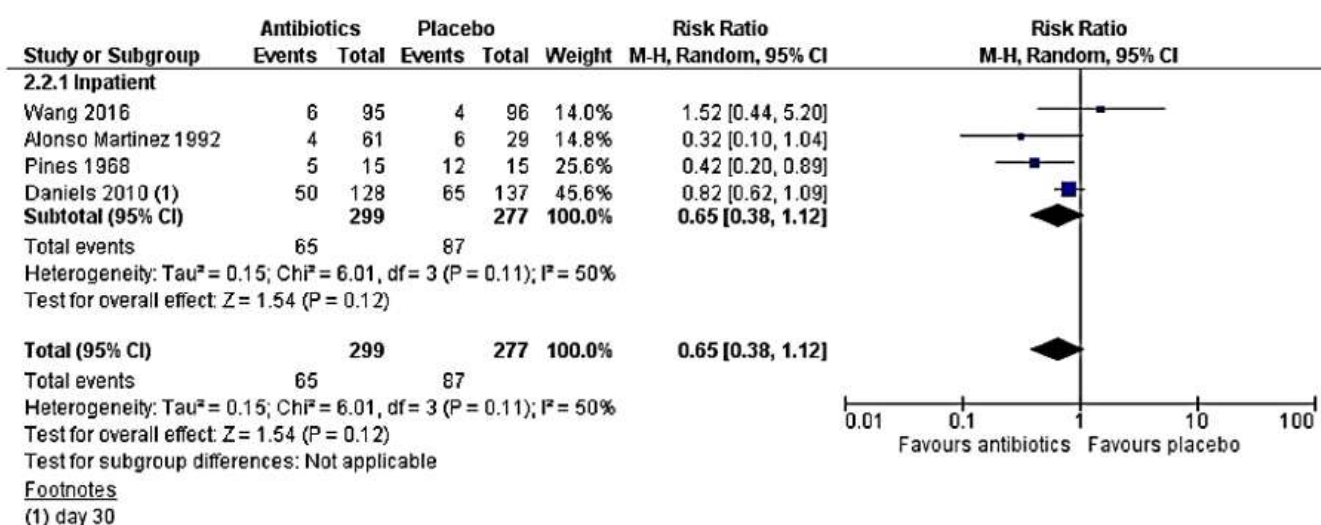
Mặc dù ít nhất một nửa số bệnh nhân mắc AECOPD có kết quả nuôi cấy đờm dương tính với vi khuẩn, nhưng có thể khó xác định liệu những kết quả nuôi cấy này có thể xác định đây là tác nhân gây bệnh thực sự hay không, có hiện tượng đồng nhiễm, nhất là vi-rút- vi khuẩn hay không. Một tỷ lệ bệnh nhân AECOPD được hưởng lợi từ điều trị kháng sinh nhưng điều quan trọng cần lưu ý là đợt cấp COPD không hoàn toàn do nhiễm khuẩn, có những nguyên nhân khác gây ra đợt cấp, thí dụ vi-rút được xác định tới 60% trong các đợt cấp (**Hình 1**). Do đó, không phải tất cả bệnh nhân mắc AECOPD đều nên chỉ định thuốc kháng sinh.



Hình 1. Sơ đồ các yếu tố nhiễm trùng và không nhiễm trùng xâm nhập vào tế bào biểu mô của bệnh nhân COPD. Cơ sở viêm này là cơ sở giải thích cho khuynh hướng sinh lý của AECOPD khi tiếp xúc với nhiều kích thích khác nhau. (Nguồn trích dẫn: Yadan Tu et al. *Advances in acute COPD exacerbation: clarifying specific immune mechanisms of infectious and noninfectious factors*. *Ther Adv Respir Dis* 2025, Vol. 19: 1–18).

Thuốc kháng sinh được sử dụng để điều trị nhiễm trùng do vi khuẩn, rút ngắn thời gian đợt cấp, ngăn ngừa tình trạng giảm thêm chức năng phổi và kéo dài thời gian tới xuất hiện đợt cấp mới. Việc phục hồi nhanh và làm tăng khoảng cách dài hơn giữa các lần nhập viện là rất quan trọng.

trọng, vì cả tính mạng và chi phí chăm sóc sức khỏe của bệnh nhân đều bị ảnh hưởng bởi mức độ nặng và số lần xảy ra AECOPD. Dữ liệu từ các nghiên cứu hiện có [3] đối với các đợt cấp tính nặng (cần phải nhập viện) có bằng chứng mức độ trung bình cho thấy điều trị bằng kháng sinh cải thiện kết quả so với giả dược (**Hình 2**). Đối với các trường hợp nhẹ đến trung bình (bệnh nhân ngoại trú), hiệu quả của kháng sinh là không rõ ràng, mặc dù có thể thấy rằng nguy cơ thất bại điều trị, được định nghĩa là không giải quyết hoặc các triệu chứng xấu đi, cao hơn ở những bệnh nhân không dùng kháng sinh. Không tìm thấy tác dụng nào liên quan đến tỷ lệ tử vong do mọi nguyên nhân hoặc tái phát trong vòng 2 đến 6 tuần. Kết luận này dựa trên dữ liệu tổng hợp từ các nghiên cứu với các loại kháng sinh khác nhau và sử dụng nhiều liều lượng khác nhau [3]. Khi sử dụng kháng sinh, GOLD khuyến cáo rằng lựa chọn dựa trên các mô hình kháng thuốc tại chỗ [4].



Hình 2. Biểu đồ so sánh: Thuốc kháng sinh so với giả dược với kết cục thất bại điều trị trong vòng 4 tuần trên đợt cấp COPD nhập viện (Nguồn trích dẫn: Vollenweider DJ, Frei A, Steurer-Stey CA, Garcia-Aymerich J, Puhan MA. *Antibiotics for exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease*. Cochrane Airways Group, editor. Cochrane Database Syst Rev. 2018)

Việc sử dụng kháng sinh thường quy trong đợt cấp vẫn còn là vấn đề gây tranh cãi. Dữ liệu từ các nghiên cứu cho thấy những điều không chắc chắn, bắt nguồn từ việc không phân biệt rõ giữa viêm phế quản (cấp tính hoặc mạn tính) và đợt cấp COPD, các nghiên cứu không có đối chứng giả dược và/hoặc các nghiên cứu không chụp X-quang ngực để loại trừ khả năng viêm phổi. Việc so sánh dữ liệu trên các thử nghiệm lâm sàng có sẵn liên quan đến vai trò của kháng sinh rất khó khăn vì các nghiên cứu đã thực hiện trên các quần thể khác nhau và sử dụng các tiêu chí đánh giá hiệu quả khác nhau. GOLD khuyến cáo nên bắt đầu dùng thuốc kháng sinh ở những bệnh nhân AECOPD đáp ứng các tiêu chí sau: 1) Bệnh nặng và/hoặc cần thở máy hoặc 2) có ba “triệu chứng chính”.

Đờm mủ thường được định nghĩa là sự thay đổi màu đờm từ trong hoặc trắng sang màu vàng hoặc xanh, phản ánh sự gia tăng myeloperoxidase từ bạch cầu đa nhân trung tính [1]. Bạch cầu đa nhân trung tính đều tăng có ý nghĩa trong đợt cấp, bất kể có phải do nhiễm khuẩn hay không [5].



Không phải tất cả những người có ba “triệu chứng chính” đều cần dùng thuốc kháng sinh và các dấu ấn sinh học như protein phản ứng C (CRP), procalcitonin có thể hữu ích trong việc xác định ai có nhiều khả năng được hưởng lợi nhất [6].

Chúng ta đang có bằng chứng chất lượng về hiệu quả kháng sinh chỉ ở mức trung bình và cho thấy việc điều trị các đợt cấp bằng kháng sinh cải thiện tỷ lệ chữa khỏi lâm sàng và giảm tỷ lệ thất bại lâm sàng ở bệnh nhân COPD. Chữa khỏi lâm sàng được định nghĩa là sự cải thiện hoàn toàn các dấu hiệu và triệu chứng lâm sàng sau khi điều trị. Thất bại lâm sàng được định nghĩa là không có sự cải thiện đáng kể các dấu hiệu và triệu chứng lâm sàng và/hoặc cần yêu cầu điều trị bổ sung hoặc thay thế cho một đợt cấp. Ba thử nghiệm lâm sàng ngẫu nhiên có đối chứng (RCT) với 633 bệnh nhân đã kiểm tra hiệu quả của kháng sinh toàn thân trong điều trị (chữa khỏi lâm sàng) đợt cấp COPD so với giả dược [7-9]. Khi phân tích gộp cho thấy tỷ lệ chữa khỏi lâm sàng tăng lên vào cuối can thiệp (tỷ lệ chênh lệch [OR] = 2,03; 95% CI, 1,47 đến 2,80) so với giả dược. Lợi ích này được quan sát thấy độc lập với mức độ nặng của đợt cấp và bối cảnh điều trị (bệnh nhân ngoại trú so với bệnh viện) [10]. Đáng chú ý, một nghiên cứu khác RCT đã chia ngẫu nhiên 100 bệnh nhân để dùng 500mg quinolone hoặc 500mg amoxicillin so với giả dược trong 10 ngày [9] nhưng không có sự khác biệt đáng kể nào được quan sát thấy giữa nhóm điều trị và nhóm giả dược. Có hai nghiên cứu RCT với tổng số 505 bệnh nhân cho thấy tỷ lệ thất bại điều trị ít hơn đối với các đợt cấp sử dụng kháng sinh toàn thân so với giả dược (OR = 0,54; 95% CI, 0,34 đến 0,86) [11,12]. Bằng chứng từ hai nghiên cứu này cho những kết quả được đánh giá là chất lượng trung bình do có nguy cơ sai lệch trong dữ liệu được đưa vào. Một phân tích Cochrane (2018) [3] kết luận: mặc dù kết quả thử nghiệm cho thấy thuốc kháng sinh có hiệu quả trên nhiều kết cục đối với những bệnh nhân đợt cấp rất nặng và suy hô hấp cần được điều trị tại khoa chăm sóc đặc biệt, các nhà nghiên cứu báo cáo rằng thuốc kháng sinh có hiệu quả không nhất quán ở những bệnh nhân đợt cấp từ nhẹ đến nặng. Các nghiên cứu chất lượng cao trong tương lai nên xem xét các dấu hiệu lâm sàng hoặc xét nghiệm máu tại thời điểm tiếp nhận, điều này hữu ích để xác định những bệnh nhân có thể được hưởng lợi từ liệu pháp kháng sinh.

Từ các nghiên cứu lâm sàng cho thấy ngoài kết cục khỏi lâm sàng như đã nêu, không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê nào được thấy đối với các kết cục khác, bao gồm tỷ lệ tử vong, chất lượng cuộc sống cũng như tác dụng không mong muốn. Mặc dù đã có những nghiên cứu kiểm tra các loại và liều lượng kháng sinh khác nhau, nhưng không có đủ bằng chứng để ước tính tác động đến hầu hết các kết cục quan tâm [13]. Tương tự như vậy, không có nghiên cứu nào kiểm tra các đường dùng kháng sinh cho nhóm dân số này [13]. Các bác sĩ lâm sàng nên đưa ra quyết định về loại, thời gian, đường dùng và chi phí của kháng sinh để điều trị các đợt cấp COPD dựa trên mô hình kháng thuốc tại chỗ, khả năng chi trả, tiền sử và sở thích của bệnh nhân.

Một số dấu ấn sinh học của nhiễm trùng đường thở đã được nghiên cứu trong các đợt cấp COPD cho thấy giúp chẩn đoán đợt cấp và đợt cấp nhiễm khuẩn tốt hơn. Các nghiên cứu trước đây về CRP đã báo cáo những phát hiện trái ngược nhau. Một thử nghiệm lâm sàng ngẫu nhiên ở Anh [14] đã cho thấy sự giảm đáng kể chỉ định thuốc kháng sinh mà không làm giảm kết quả ở những bệnh nhân đợt cấp điều trị ngoại trú khi sử dụng hướng dẫn xét nghiệm CRP tại chỗ. Một



thử nghiệm khác ở những bệnh nhân nhập viện vì đợt cấp COPD tại Hà Lan đã ghi nhận những kết quả tương tự (giảm sử dụng kháng sinh mà không làm tăng tỷ lệ thất bại điều trị). Các dữ liệu từ các nghiên cứu đã chỉ ra rằng việc sử dụng kháng sinh có thể giảm an toàn từ 77,4% xuống 47,7% khi CRP thấp [15]. Mặc dù CRP không phải là dấu hiệu đặc hiệu của bệnh, nhưng nó có thể hỗ trợ trong việc ra quyết định lâm sàng để hướng dẫn sử dụng thuốc kháng khuẩn, như đã báo cáo trong một nghiên cứu ở những bệnh nhân bị nhiễm trùng đường hô hấp dưới [16]. Nồng độ CRP cao hơn đáng kể trong các đợt cấp COPD so với nồng độ ban đầu, đặc biệt là nếu có khả năng là do vi khuẩn [17]. Một nghiên cứu đã chỉ ra rằng những bệnh nhân bị đợt cấp COPD nhập viện với mức CRP ≥ 50 mg/L có xu hướng được hưởng lợi nhiều hơn từ thuốc kháng sinh so với những bệnh nhân có giá trị CRP thấp [18].

Tương tự CRP, Procalcitonin là một chất phản ứng giai đoạn cấp tính, tăng lên để đáp ứng với tình trạng viêm và nhiễm trùng và cũng đã được nghiên cứu nhiều để xác định việc sử dụng kháng sinh trong các đợt cấp COPD [19]. Hiệu quả của dấu ấn sinh học này vẫn còn gây tranh cãi. Một số nghiên cứu, chủ yếu được thực hiện trong môi trường ngoại trú, cho thấy rằng theo hướng dẫn procalcitonin có thể làm giảm điều trị bằng kháng sinh. Có nhận định cho rằng bệnh nhân có PCT $< 0,1$ ng/mL khó có thể hưởng lợi từ việc dùng kháng sinh [6]. Một phân tích hệ thống và phân tích gộp về việc sử dụng procalcitonin ở những bệnh nhân nhập viện bị đợt cấp COPD không tìm thấy sự giảm đáng kể nào về việc tiếp xúc với kháng sinh nói chung [20]. Ở những bệnh nhân bị đợt cấp COPD được điều trị trong môi trường ICU, việc sử dụng kháng sinh dựa trên phân tích procalcitonin để bắt đầu hoặc ngừng kháng sinh có liên quan đến tỷ lệ tử vong cao hơn khi so sánh với những bệnh nhân được điều trị bằng phác đồ kháng sinh tiêu chuẩn [20]. Dựa trên những kết quả mâu thuẫn này, tài liệu GOLD [1] cho rằng không thể khuyến cáo tại thời điểm này việc dựa trên procalcitonin để đưa ra quyết định sử dụng kháng sinh ở những bệnh nhân bị đợt cấp COPD.

Mức độ nặng có liên quan tới vai trò của nhiễm khuẩn và nguy cơ nhiễm khuẩn Gram (-) trong đợt cấp (**Bảng 1**). Cho tới nay, amoxicillin (AMX) 750mg ba lần mỗi ngày (TID) được khuyến cáo là phương pháp điều trị kinh nghiệm lựa chọn đầu tiên của AECOPD cho các trường hợp nhẹ đến trung bình, tuy nhiên nhiều bác sĩ lâm sàng thích amoxicillin kết hợp với axit clavulanic (AMC) 500/125 mg TID. Người ta tin rằng tác nhân gây bệnh là vi khuẩn chịu trách nhiệm cho khoảng một nửa số tình trạng xấu đi, trong đó *H. influenzae* thường gặp nhất, tiếp theo là *S. pneumoniae* và *M. catarrhalis* [21] và AMC có phổ hoạt động tốt hơn AMX trên các loại vi khuẩn này. Ngoài *S. aureus* và *M. catarrhalis*, hầu hết các tác nhân gây bệnh gây viêm phổi mắc phải cộng đồng và AECOPD nhạy cảm với AMC cũng nhạy cảm với AMX [22]. Một nghiên cứu AECOPD ngoại trú với dữ liệu lớn năm 2021 kết luận trong AECOPD, điều trị bằng AMX 750mg TID có liên quan với kết quả tốt hơn đáng kể so với AMC 500/125mg TID trong vòng 30 ngày. Lý do có thể là do liều lượng amoxicillin thấp hơn trong nhóm điều trị với AMC [23].



Bảng 1. Mức độ nặng và nguy cơ nhiễm khuẩn trong đợt cấp (Nguồn trích dẫn: *Antibiotic Guidance for Treatment of Acute Exacerbations of COPD (AECOPD) in Adults*. www.nebraskamed.com/sites/default/files/documents/for-providers/asp/COPD...)

Đặc điểm bệnh nhân	Dấu hiệu suy hô hấp	Khả năng kháng thuốc Các tác nhân gây bệnh thường gặp
Nhẹ ☐ FEV₁ >50% dự đoán ☐ <3 đợt cấp/năm ☐ Không có trường hợp nhập viện do AECOPD (năm qua)	Không	Không có ý nghĩa
Trung bình ☐ FEV₁ 36-50% dự đoán ☐ ≥3 đợt cấp/năm ☐ 1 lần nhập viện AECOPD/năm ☐ ≥65 tuổi	Không đe dọa tính mạng ☐ Sử dụng cơ phụ ☐ RR >30 nhịp thở/phút ☐ Giảm oxy máu được cải thiện bằng ống thông mũi hoặc mặt nạ Venturi ≤35% ☐ Tăng CO₂ với PaCO₂ <60 mmHg	☐ <i>Haemophilus influenzae</i>, <i>Moraxella catarrhalis</i> (beta-lactamase) ☐ Phế cầu khuẩn kháng thuốc
Nặng ☐ FEV₁ ≤35% predicted ☐ ≥3 exacerbations/year ☐ ≥2 AECOPD hospitalizations/year ☐ ≥65 years of age	Đe dọa tính mạng (các dấu hiệu trên + bất kỳ dấu hiệu nào sau đây): ☐ Thay đổi trạng thái tinh thần ☐ Tăng CO₂ cấp tính (pH ≤7,25 hoặc PaCO₂ >60mmHg) ☐ Thiếu oxy máu không cải thiện bằng ống thông mũi hoặc cần mặt nạ Venturi >40% ☐ Thở máy (bao gồm cả thở máy không xâm lấn)	Như trên + đánh giá các yếu tố nguy cơ đối với <i>Pseudomonas aeruginosa</i> : ☐ Có dẫn phế quản ☐ Đã dùng kháng sinh trong 90 ngày qua ☐ Nuôi cấy bệnh phẩm đường hô hấp trước đó có <i>Pseudomonas</i> ☐ Tiền sử đặt nội khí quản ☐ Dùng steroid kéo dài ☐ Thường xuyên bị đợt cấp ☐ Cư trú tại cơ sở điều dưỡng hoặc chăm sóc dài hạn



3. KHUYẾN CÁO KHÁNG SINH TRONG ĐỢT CẤP VÀ Ở VIỆT NAM

Chỉ định kháng sinh trong đợt cấp trong thực hành lâm sàng còn thiếu bằng chứng đủ mạnh để xác định khi nào chỉ định kháng sinh và chỉ định kháng sinh như thế nào nên việc sử dụng kháng sinh là rất thiếu thống nhất. Một nghiên cứu mô tả đa trung tâm (gồm 5 bệnh viện) ở Việt Nam (2021) [24] ghi nhận về chỉ định kháng sinh ban đầu trên bệnh nhân nhập viện khoa nội, có khoảng 25% số bệnh nhân không sử dụng kháng sinh, 50% số bệnh nhân sử dụng đơn kháng sinh và 25% số bệnh nhân chỉ định kháng sinh kết hợp. Trong chỉ định đơn kháng sinh, kháng sinh nhóm 1 (amoxicillin/kháng betalactamase) là nhiều nhất (chiếm tỷ lệ 30% trên tổng số bệnh nhân), tiếp theo là kháng sinh nhóm 2 (cephalosporin thế hệ II, III) (chiếm tỷ lệ 15,8% trên tổng số bệnh nhân). Mặc dù có sự khác biệt có ý nghĩa trong cách chỉ định kháng sinh giữa các bệnh viện tham gia nghiên cứu ở cả hai thời điểm điều trị ban đầu và điều trị sau 72 giờ cho đến kết thúc nhưng tỷ lệ bệnh nhân cần đổi kháng sinh trong quá trình điều trị và kết cục đánh giá tốt ra viện lại không có sự khác biệt [24]. Điều này cho thấy tính chuẩn, tính thống nhất trong chỉ định kháng sinh cho đợt cấp nhập viện ở Việt Nam còn một khoảng trống lớn về kỹ năng thực hành và bằng chứng khoa học về vi sinh gây bệnh tại chỗ.

Tài liệu NICE của Anh năm 2019 (National Institute for Health and Care Excellence, Public Health England) [25] lưu ý rằng nhiều trường hợp đợt cấp COPD không phải do nhiễm khuẩn gây ra và do đó sẽ không đáp ứng với thuốc kháng sinh. Các yếu tố quyết định nhu cầu điều trị bằng thuốc kháng sinh là mức độ nặng của triệu chứng, nhu cầu nhập viện, tiền sử các đợt cấp và nhập viện trước đó và nguy cơ biến chứng. Cũng nên xem xét kết quả nuôi cấy đờm và khả năng nhạy cảm với thuốc của cá nhân trước đó và nguy cơ kháng thuốc kháng sinh do sử dụng kháng sinh nhiều lần. Nên xem xét lại kháng sinh theo kinh nghiệm khi có kết quả nuôi cấy. Các loại kháng sinh được lựa chọn đầu tiên là amoxicillin, doxycycline hoặc clarithromycin, mỗi loại uống trong 5 ngày. Nếu các triệu chứng không cải thiện sau hai đến ba ngày, nên sử dụng một loại thuốc khác trong danh sách lựa chọn đầu tiên. Các loại kháng sinh đường uống thay thế cho những người có nguy cơ thất bại điều trị cao hơn là co-amoxiclav, levofloxacin (đã tính đến các hạn chế của cơ quan quản lý thuốc châu Âu - EMA về việc sử dụng kháng sinh fluoroquinolone) và co-trimoxazole (nếu có bằng chứng về độ nhạy cảm và lý do chính đáng để lựa chọn thay vì một loại thuốc duy nhất), tất cả đều dùng đường uống trong năm ngày. Nên cân nhắc dùng đường tiêm tĩnh mạch cho những bệnh nhân bị bệnh nặng hoặc không thể dùng kháng sinh đường uống. Các lựa chọn đầu tay là amoxicillin, co-amoxiclav, clarithromycin, co-trimoxazole và piperacillin/tazobactam. Nếu không có lựa chọn nào trong số này phù hợp, nên tìm kiếm lời khuyên về vi sinh tại địa phương. Nên xem xét lại liệu pháp tiêm tĩnh mạch sau 48 giờ để giảm xuống đường uống.

Tài liệu AAFP của Mỹ (The American Academy of Family Physicians) 2021 [2] khuyến cáo kê đơn thuốc kháng sinh toàn thân cho đợt cấp COPD để tăng khả năng chữa khỏi lâm sàng và giảm thất bại lâm sàng nhưng khuyến cáo mức độ yếu với bằng chứng chất lượng trung bình. Việc lựa chọn kháng sinh nên dựa trên mô hình kháng thuốc tại chỗ, khả năng chi trả, tiền sử bệnh và sở thích của bệnh nhân vì không có đủ bằng chứng để hỗ trợ cho khuyến cáo trị liệu ưu tiên.



Theo tài liệu GOLD [1] cũng nhấn mạnh việc lựa chọn kháng sinh nên dựa trên mô hình kháng thuốc của vi khuẩn tại chỗ. Thông thường, điều trị theo kinh nghiệm ban đầu là aminopenicillin kết hợp với axit clavulanic, macrolide, tetracycline hoặc, ở một số bệnh nhân được chọn, quinolone. Ở những bệnh nhân thường xuyên bị đợt cấp, tắc nghẽn luồng khí nghiêm trọng và/hoặc đợt cấp cần thở máy, cần phải cấy đờm hoặc các bệnh phẩm khác từ phổi, vì nguy cơ nhiễm vi khuẩn Gram âm (ví dụ *Pseudomonas*) hoặc các mầm bệnh kháng thuốc, không nhạy cảm với các loại kháng sinh nêu trên. Đường dùng (uống hoặc tiêm tĩnh mạch) phụ thuộc vào khả năng ăn uống của bệnh nhân và dược động học của kháng sinh, mặc dù tốt nhất là dùng kháng sinh qua đường uống. Thời gian điều trị bằng kháng sinh được khuyến cáo là 5-7 ngày. Khuyến cáo thời gian điều trị bằng kháng sinh ≤ 5 ngày đối với điều trị ngoại trú các đợt cấp COPD.

Nhìn chung các nghiên cứu về cứu vi sinh gây bệnh và sử dụng kháng sinh trong đợt cấp COPD cũng gặp phải các nguy cơ sai lệch không khác nghiên cứu nước ngoài. Các khuyến cáo từ y văn trong nước cơ bản dựa trên các khuyến cáo quốc tế mà trong đó quan trọng là tài liệu GOLD. Dưới đây, tác giả bài viết giới thiệu nội dung sử dụng kháng sinh trong đợt cấp COPD trong một bài viết được xuất bản trong sách Thực hành nội khoa bệnh phổi do Hội Phổi Việt Nam xuất bản năm 2022 [26]. Điều đáng lưu ý là nội dung khuyến cáo từ bài viết này có dựa trên cơ sở phân tích về đặc điểm vi sinh gây bệnh và đặc tính nhạy cảm kháng sinh từ một số các nghiên cứu ở Việt Nam (Bảng 2). Do nhận định triệu chứng đờm có thể không chính xác, Procalcitonin, CRP máu giúp nhận biết bệnh nhân nào nên dùng kháng sinh trong đợt cấp. Tuy nhiên cũng cần lưu ý rằng đây chỉ là các dấu ấn viêm, bất kỳ tình trạng viêm cấp nào có thể gặp đồng thời trên người bệnh cũng có thể làm sai lệch kết quả (thí dụ có vết thương chưa ổn định, đang đặt nội khí quản, đang đặt ống lồng tĩnh mạch). Khi không có nguy cơ nhiễm khuẩn Gram (-) (Bảng 1), kháng sinh cần bao vây được phổ vi khuẩn gây bệnh phổ biến, gồm *S. pneumoniae*, *H. influenzae* và *M. catarrhalis*. Thời gian điều trị kháng sinh cần được đánh giá khách quan không chỉ dựa trên diễn biến lâm sàng mà còn cần dựa trên các dấu ấn nhiễm trùng, trong đó theo dõi bằng CRP là rất quan trọng. Sự giảm nhanh các biomarker phản ánh đáp ứng với điều trị và là cơ sở để ngưng kháng sinh. Đề nghị thời gian sử dụng kháng sinh là 5-7 ngày.

Bảng 2. Điều trị kháng sinh kinh nghiệm trong đợt cấp COPD (Nguồn trích dẫn: NV Thành và cs. *Bệnh phổi tắc nghẽn mạn tính. Trong: NV Thành (chủ biên) Thực hành nội khoa bệnh phổi. Y học 2022. Tr. 104-122*)

Điều trị ngoại trú	Điều trị trong bệnh viện	
	Không nguy cơ nhiễm <i>P. aeruginosa</i> (*)	Có nguy cơ nhiễm <i>P. aeruginosa</i> (*)
- Amoxicillin/kháng betalactamase uống (1g tính theo amoxicillin mỗi 8h) Hoặc	- Ceftriaxone 1-2g TM mỗi 24h (Chuyển thuốc uống bằng Amoxicillin/kháng betalactamase)	- Ưu tiên lựa chọn: Cefepime 1g TM mỗi 6h Hoặc - Piperacillin-tazobactam 4,5g TM mỗi 8h



- Azithromycin uống ^(**) (500mg/ngày)	- Dị ứng nặng với beta-lactam: Levofloxacin 750mg uống hoặc TM mỗi 24h ^(**)	- Dị ứng nặng với beta-lactam: Aztreonam 2g TM mỗi 8h + Levofloxacin 750 mg uống hoặc TM mỗi 24h ^(***)
---	--	---

^(*) Nguy cơ nhiễm *P. aeruginosa*: Có dẫn phế quản, có dùng kháng sinh trong 90 ngày qua, nuôi cấy bệnh phẩm đường hô hấp lần trước có *Pseudomonas*, tiền sử đặt nội khí quản, sử dụng steroid toàn thân kéo dài, có đợt cấp thường xuyên.

^(**) FDA không khuyến cáo dùng fluoroquinolon để điều trị các đợt cấp của viêm phế quản. Liệu pháp này nên dành riêng cho trường hợp dị ứng beta-lactam nghiêm trọng mà không có lựa chọn điều trị nào khác. Cảnh báo nguy cơ có các tác động thần kinh trung ương, viêm gân hoặc đứt gân và bệnh thần kinh ngoại vi có thể không hồi phục. Xem xét điện tâm đồ trước khi bắt đầu điều trị nhất là khi có các thuốc kéo dài QTc khác. Ở Việt Nam, tình hình kháng *S. pneumoniae* với fluoroquinolon đang có khuynh hướng tăng nhanh trong vòng 1 thập kỷ vừa qua.

^(***) Xem xét điện tâm đồ trước khi bắt đầu điều trị nhất là khi có các thuốc kéo dài QTc khác. Nên thay thế kháng sinh khác ở những bệnh nhân có nguy cơ cao bị các biến cố tim mạch.

4. KẾT LUẬN

Cho tới nay, câu hỏi khi nào chỉ định kháng sinh và kháng sinh gì còn rất thiếu các bằng chứng mạnh, nhất là đối với đợt cấp nhẹ, trung bình, điều trị ở cộng đồng.

Tóm lại, nên dùng kháng sinh cho những bệnh nhân bị đợt cấp COPD có ba triệu chứng chính: khó thở tăng, thể tích đờm và đờm mủ; Có hai trong số các triệu chứng chính, nếu đờm mủ tăng là một trong hai triệu chứng; Hoặc cần thở máy (xâm lấn hoặc không xâm lấn). Trong điều kiện thực hành cho phép, CRP, Procalcitonin có thể là yếu tố bổ sung trong việc nhận định căn nguyên nhiễm trùng. Một phân tích tổng hợp đã chứng minh rằng điều trị bằng kháng sinh ≤5 ngày có hiệu quả lâm sàng và vi khuẩn học tương đương với điều trị thông thường kéo dài hơn ở bệnh nhân ngoại trú bị đợt cấp COPD. Hơn nữa, thời gian tiếp xúc với kháng sinh ngắn hơn có thể làm giảm nguy cơ phát triển tình trạng kháng thuốc và các biến chứng liên quan đến liệu pháp này. Thời gian điều trị bằng kháng sinh được khuyến cáo là 5-7 ngày [27]. Thời gian điều trị bằng kháng sinh ≤5 ngày đối với điều trị ngoại trú các đợt cấp COPD [28,29].

Việc lựa chọn kháng sinh nên dựa trên mô hình kháng thuốc của vi khuẩn tại chỗ. Thông thường, điều trị theo kinh nghiệm ban đầu là aminopenicillin với axit clavulanic, macrolide, tetracycline hoặc, ở một số bệnh nhân được chọn, quinolone. Ở những bệnh nhân thường xuyên bị đợt cấp, tắc nghẽn luồng khí nghiêm trọng và/hoặc đợt cấp cần thở máy, cần có bằng chứng vi sinh để điều chỉnh kháng sinh để xử trí với từng trường hợp và cần có dữ liệu vi sinh tại chỗ để xây dựng chiến lược kháng sinh kinh nghiệm phù hợp cho những trường hợp này.



Tài liệu tham khảo

1. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease. 2025 report. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease; 2019.
2. James J. Stevermer et al. Practice Guidelines Pharmacologic Management of COPD Exacerbations: A Clinical Practice Guideline from the AAFP. (on line) Practice Guidelines at <https://www.aafp.org/afp/2021/0700/p100.html>.
3. Vollenweider DJ, Frei A, Steurer-Stey CA, Garcia-Aymerich J, Puhan MA. Antibiotics for exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. Cochrane Airways Group, editor. Cochrane Database Syst Rev. 2018.
4. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease. 2019 report. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease; 2019.
5. Alberto Papi et al. Infections and Airway Inflammation in Chronic Obstructive Pulmonary Disease Severe Exacerbations. Am J Respir Crit Care Med Vol 173. pp 1114–1121, 2006
6. Antibiotic Guidance for Treatment of Acute Exacerbations of COPD (AECOPD) in Adults. www.nebraskamed.com/sites/default/files/documents/for-providers/asp/COPD...
7. Daniels JMA, Snijders D, de Graaff CS, et al. Antibiotics in addition to systemic corticosteroids for acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. Am J Respir Crit Care Med. 2010; 181(2): 150-157.
8. Llor C, Moragas A, Hernández S, et al. Efficacy of antibiotic therapy for acute exacerbations of mild to moderate chronic obstructive pulmonary disease. Am J Respir Crit Care Med. 2012; 186(8): 716-723.
9. Hassan WA, Shalan I, Elsobhy M. Impact of antibiotics on acute exacerbations of COPD. Egypt J Chest Dis Tuberc. 2015; 64(3): 579-585.
10. Dobler CC, Morrow AS, Beuschel B, et al. Pharmacologic therapies in patients with exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease: a systematic review with meta-analysis. Ann Intern Med. 2020; 172(6): 413-422.
11. van Velzen P, Ter Riet G, Bresser P, et al. Doxycycline for outpatient-treated acute exacerbations of COPD: a randomised double-blind placebo-controlled trial. Lancet Respir Med. 2017; 5(6): 492-499.
12. Brusse-Keizer M, VanderValk P, Hendrix R, et al. Necessity of amoxicillin clavulanic acid in addition to prednisolone in mild-to-moderate COPD exacerbations. BMJ Open Respir Res. 2014; 1(1): e000052.
13. Dobler CC, Morrow AS, Farah MH, et al. AHRQ comparative effectiveness review number 221. Pharmacologic and nonpharmacologic therapies in adult patients with exacerbation of COPD: a systematic review. Agency for Healthcare Research and Quality. October 2019
14. Prins HJ, Duijkers R, van der Valk P, et al. CRP-guided antibiotic treatment in acute exacerbations of COPD in hospital admissions. Eur Respir J 2019; 53(5)
15. Butler CC, Gillespie D, White P, et al. C-Reactive Protein Testing to Guide Antibiotic Prescribing for COPD Exacerbations. N Engl J Med 2019; 381(2): 111-20
16. Stolz D, Christ-Crain M, Gencay MM, et al. Diagnostic value of signs, symptoms and laboratory values in lower respiratory tract infection. Swiss Med Wkly 2006; 136: 434–440.



17. Bafadhel M, McKenna S, Terry S, et al. Acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease: identification of biologic clusters and their biomarkers. *Am J Respir Crit Care Med* 2011; 184: 662–671.
18. Daniels JM, Snijders D, de Graaff CS, et al. Antibiotics in addition to systemic corticosteroids for acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2010; 181: 150–157.
19. Christ-Crain M, Jaccard-Stolz D, Bingisser R, et al. Effect of procalcitonin-guided treatment on antibiotic use and outcome in lower respiratory tract infections: cluster-randomised, single-blinded intervention trial. *Lancet* 2004; 363 (9409): 600-7
20. Chen K, Pleasants KA, Pleasants RA, et al. Procalcitonin for Antibiotic Prescription in Chronic Obstructive Pulmonary Disease Exacerbations: Systematic Review, Meta-Analysis, and Clinical Perspective. *Pulm Ther* 2020; 6(2): 201-14
21. Sethi S, Murphy TF. Infection in the pathogenesis and course of chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med*. 2008;359:2355–65.
22. Huttner A, Bielicki J, Clements MN, Frimodt-Moller N, Muller AE, Paccaud J-P, et al. Oral amoxicillin and amoxicillin–clavulanic acid: properties, indications and usage. *Clin Microbiol Infect*. 2019;26:871–9.
23. Bagge et al. Antibiotic treatment in acute exacerbation of COPD: patient outcomes with amoxicillin vs. amoxicillin/clavulanic acid—data from 43,636 outpatients *Respir Res* (2021) 22:11
24. NV Thành và cs. Vi khuẩn gây bệnh và đặc điểm lâm sàng đợt cấp COPD nhập viện. *Y học Việt Nam (THYH Việt Nam)* 2021, tr 168-172
25. National Institute for Health and Care Excellence, Public Health England. Chronic obstructive pulmonary disease (acute exacerbation): antimicrobial prescribing. December 2018. Available from: www.nice.org.uk/guidance/NG114)
26. NV Thành và cs. Bệnh phổi tắc nghẽn mạn tính. Trong: NV Thành (chủ biên) *Thực hành nội khoa bệnh phổi*. Y học 2022. Tr. 104-122
27. Daubin C, Valette X, Thiolliere F, et al. Procalcitonin algorithm to guide initial antibiotic therapy in acute exacerbations of COPD admitted to the ICU: a randomized multicenter study. *Intensive Care Med* 2018; 44(4): 428-37
28. Masterton RG, Burley CJ. Randomized, double-blind study comparing 5- and 7-day regimens of oral levofloxacin in patients with acute exacerbation of chronic bronchitis. *Int J Antimicrob Agents* 2001; 18(6): 503-12
29. Llor C, Moragas A, Miravittles M, Mesquita P, Cordoba G. Are short courses of antibiotic therapy as effective as standard courses for COPD exacerbations? A systematic review and meta-analysis. *Pulm Pharmacol Ther* 2022; 72: 102111

Mình bạch: Tác giả không có mâu thuẫn lợi ích liên quan tới bài viết cần khai báo.

Email tác giả liên hệ: drthanhbk@gmail.com

Ngày nhận: 20/4/2025

Ngày chấp nhận: 30/4/2025

Phản biện: PGS.TS.BS. Đinh Ngọc Sỹ, PGS.TS.BS. Tạ Bá Thắng