
HƯỚNG DẪN THỰC HÀNH LÂM SÀNG CỦA NHẬT BẢN TRONG QUẢN LÝ NHIỄM KHUẨN HUYẾT VÀ SỐC NHIỄM KHUẨN 2024

Lược dịch: NT HN

CQ1 Chẩn đoán và kiểm soát ổ nhiễm khuẩn

CQ1-1: Định nghĩa nhiễm khuẩn huyết (sepsis)

Nhiễm khuẩn huyết được định nghĩa là tình trạng rối loạn chức năng cơ quan gây đe dọa tính mạng do rối loạn điều hòa đáp ứng của vật chủ với căn nguyên nhiễm trùng.

CQ1-2: Chẩn đoán và mức độ nặng trong nhiễm khuẩn huyết

Nhiễm khuẩn huyết được chẩn đoán khi có sự gia tăng cấp tính từ ≥ 2 điểm trong thang điểm SOFA ở bệnh nhân có nhiễm trùng đã được xác định hoặc nghi ngờ. Ngoài ra, sốc nhiễm khuẩn được chẩn đoán ở bệnh nhân nhiễm khuẩn huyết cần sử dụng vận mạch để duy trì huyết áp trung bình (MAP) ≥ 65 mmHg và có lactate trong máu > 2 mmol/L (18 mg/dL) mặc dù đã được bù dịch đầy đủ.

Tại khoa ICU, thay đổi trong thang điểm SOFA được đánh giá ở những bệnh nhân có nhiễm trùng đã được xác định hoặc nghi ngờ. Sự gia tăng cấp tính trong điểm SOFA ≥ 2 điểm được coi là sự tiến triển của suy tạng nặng, giúp chẩn đoán chính xác nhiễm khuẩn huyết.

Ngược lại, điểm số SOFA có thể không dễ dàng đánh giá ngoài khoa ICU. Vì vậy, sepsis-3 đã đề xuất việc sàng lọc nhiễm trùng bằng qSOFA. Tuy nhiên, do qSOFA có độ nhạy thấp đối với nhiễm khuẩn huyết và tỷ lệ tử vong trong bệnh viện, nên tính hữu ích của qSOFA như một công cụ sàng lọc vẫn còn nhiều hoài nghi. Thêm vào đó, khi nghi ngờ nhiễm khuẩn huyết qua qSOFA, cần đánh giá lại điểm số SOFA để xác định nhiễm khuẩn huyết.

Sốc nhiễm khuẩn là một tình trạng nặng nề nhất của nhiễm khuẩn huyết. Sepsis-3 định nghĩa sốc nhiễm khuẩn là tình trạng bệnh không thể duy trì huyết áp chỉ với bù dịch, cần sử dụng thuốc vận mạch như noradrenaline, và có nồng độ lactate trong máu > 2 mmol/L (18 mg/dL). Một số vấn đề đã được chỉ ra liên quan đến tiêu chí chẩn đoán nhiễm khuẩn huyết và sốc nhiễm khuẩn theo Sepsis-3, bao gồm (1) độ nhạy thấp của qSOFA trong nhiễm khuẩn huyết nên có sự lo ngại về việc chỉ sử dụng qSOFA để sàng lọc. (2) Việc sửa đổi điểm số SOFA (thành SOFA 2.0) là cần thiết trên toàn thế giới do sự không đồng nhất và không thể sử dụng để đánh giá các phương pháp điều trị mới. (3) Tiêu chí để nghi ngờ nhiễm trùng là chưa rõ ràng. (4) Vấn đề của việc đo nồng độ lactate một cách thường xuyên và (5) việc chẩn đoán kịp thời và bắt đầu điều trị không phải lúc nào cũng được tích hợp.

CQ1-3: Công cụ để phát hiện sớm nhiễm khuẩn huyết tại các khoa tổng quát và phòng cấp cứu?

Công cụ phát hiện sớm nhiễm khuẩn huyết tại các khoa tổng quát và phòng cấp cứu bao gồm công cụ sàng lọc, như quick SOFA (qSOFA) và thang điểm cảnh báo sớm (early warning scores).

Phát hiện nhiễm khuẩn huyết là rất quan trọng. Tuy nhiên, việc phân biệt bệnh nhân nhiễm khuẩn huyết với những người mắc các bệnh nhiễm trùng khác là một thách thức, vì sinh lý bệnh của chúng không khác biệt đáng kể. Vì vậy, các tiêu chí sàng lọc đã được phát triển, tập trung vào việc phát hiện những bệnh nhân có bệnh nhiễm trùng có nguy cơ tử vong cao và cần được chăm sóc y tế chuyên sâu. Các hệ thống thang điểm như SIRS, qSOFA, NEWS đã được đánh giá ở bệnh nhân người lớn. Kết quả nghiên cứu cho thấy cần thận trọng khi sử dụng chúng độc lập, và đặc điểm cũng như hạn chế của chúng cần được hiểu rõ. Một phân tích tổng hợp từ 26 nghiên cứu so sánh khả năng dự đoán tử vong của SIRS, qSOFA và NEWS ở bệnh nhân nhiễm khuẩn huyết cho thấy SIRS có độ nhạy cao (82%) và độ đặc hiệu thấp (24%), qSOFA có độ nhạy thấp (46%) và độ đặc hiệu cao (82%), và NEWS có độ nhạy trung bình (73%) và độ đặc hiệu trung bình (52%).

Đối với bệnh nhân nhiễm trùng huyết ở trẻ em, PEWS đã được đánh giá như một công cụ phát hiện sớm diễn tiến xấu của bệnh. Một nghiên cứu lâm sàng ngẫu nhiên đa trung tâm đã báo cáo rằng việc sử dụng PEWS làm giảm tỷ lệ biến cố trên lâm sàng. Thêm vào đó, qSOFA đã được đánh giá trong một nghiên cứu quan sát đối với bệnh nhân nhiễm trùng do vi khuẩn nghi ngờ khi đến phòng cấp cứu, kết quả cho thấy qSOFA điều chỉnh theo tuổi có khả năng dự đoán khá về khả năng nhập ICU và tử vong ở trẻ em (AUC 0.72).

CQ1-4,5: Cây máu/ổ nhiễm khuẩn ở bệnh nhân nghi ngờ nhiễm khuẩn huyết?

Lấy ít nhất 2 mẫu máu cấy trước khi sử dụng kháng sinh cho bệnh nhân nghi ngờ nhiễm khuẩn huyết. Cây mẫu được lấy từ vị trí nghi ngờ nhiễm trùng trước khi dùng kháng sinh cho bệnh nhân nghi ngờ nhiễm khuẩn huyết.

CQ1-6: Vai trò của CRP, PCT, P-SEP và IL-6 trong chẩn đoán nhiễm khuẩn huyết?

CRP, PCT, P-SEP hay IL-6 đơn độc không cho thấy có độ chính xác cao trong chẩn đoán với nhiễm khuẩn huyết tại các khoa tổng quát, phòng cấp cứu hoặc ICU. Do đó, chẩn đoán nhiễm khuẩn huyết sử dụng bất kỳ dấu ấn sinh học đặc hiệu nào nhìn chung là một xem xét khó khăn.

Chẩn đoán lâm sàng tình trạng nhiễm khuẩn huyết thường có thể gặp khó khăn, và có nhiều dấu ấn sinh học được tìm hiểu vì mục đích này. Có 4 dấu ấn sinh học trong nhiễm khuẩn huyết thường gặp (CRP, PCT, P-SEP và IL-6), mà nhiều nghiên cứu quan sát đã được báo cáo. Theo kết quả từ các phân tích tổng hợp, CRP có độ nhạy từ 0.75-0.8, độ đặc hiệu từ 0.61-0.67, và AUC từ 0.73-0.77, PCT có độ nhạy từ 0.79-0.8, độ đặc hiệu từ 0.77-0.78, và AUC từ 0.85, P-SEP có độ nhạy 0.84, độ đặc hiệu từ 0.73-0.76, và AUC từ 0.87-0.88, và IL-6 có độ nhạy từ 0.68-0.72, độ đặc hiệu từ 0.73-0.73 và AUC từ 0.79-0.8. Mặc dù độ chính xác chẩn đoán được cho là không có sự khác biệt giữa các dấu ấn sinh học, nhưng không có dấu ấn nào chứng minh đủ độ chính xác để chẩn đoán khi sử dụng đơn độc. Nhiễm khuẩn huyết là một tình trạng lâm sàng đa dạng tùy thuộc vào cơ quan bị nhiễm khuẩn hoặc bệnh lý nền. Trong các khoa tổng quát, phòng cấp cứu và ICU, việc chẩn đoán nhiễm khuẩn huyết bằng bất kỳ dấu ấn sinh học nào thường được coi là một khó khăn.

CQ1-7: Chẩn đoán hình ảnh được thực hiện để xác định ổ nhiễm trùng ở bệnh nhân nghi ngờ nhiễm khuẩn huyết?

Chỉ định hình ảnh học thích hợp được thực hiện theo bệnh lý nghi ngờ ở những bệnh nhân nghi ngờ nhiễm khuẩn huyết.

Chụp CLVT có cản quang và MRI được dùng để chẩn đoán áp xe não. Siêu âm và CT có cản quang được dùng trong chẩn đoán áp xe cổ. Chụp CT có cản quang, x-quang ngực và siêu âm được dùng trong chẩn đoán viêm mũ/tràn mũ màng phổi. Siêu âm là lựa chọn đầu tay trong viêm nội tâm mạc nhiễm khuẩn; tuy nhiên, chụp CLVT tim và chụp PET cũng được sử dụng tại các cơ sở y tế có sẵn thiết bị này. Siêu âm được dùng trong các trường hợp đau bụng cấp tính, viêm đường mật/viêm túi mật, và nhiễm trùng tiểu (tắc nghẽn), và CT được dùng trên bệnh nhân gặp khó khăn khi siêu âm. Chụp MRI và MRCP là phương pháp được áp dụng khi không thể chẩn đoán bằng CT, mặc dù có nghi ngờ viêm đường mật hoặc viêm túi mật. Đối với nhiễm trùng mô mềm hoại tử, CT và MRI được áp dụng; tuy nhiên, quan sát trực tiếp qua phẫu thuật là điều quan trọng nhất.

CQ1-8: Khi nào kiểm soát ổ nhiễm khuẩn trên bệnh nhân nhiễm khuẩn huyết?

Ổ nhiễm khuẩn được kiểm soát càng sớm càng tốt ngay sau khi phát hiện nhiễm khuẩn huyết.

Kiểm soát ổ nhiễm khuẩn là rất quan trọng trong điều trị nhiễm khuẩn huyết và sốc nhiễm khuẩn. Khi xác định được ổ nhiễm trùng, cần kiểm soát kịp thời sau khi đánh giá lợi ích và các biến chứng của việc kiểm soát ổ nhiễm khuẩn, đặc biệt là khi nhiễm trùng khó cải thiện chỉ với điều trị liệu pháp kháng sinh thông thường. Ngay cả khi bệnh nhân bệnh nặng do nhiễm khuẩn huyết hoặc sốc nhiễm khuẩn, việc kiểm soát ổ nhiễm khuẩn vẫn được xem xét nếu lợi ích của việc làm đó được đánh giá cao hơn so với nhược điểm. Trong một số trường hợp, đối với bệnh nhân bị hoại tử tụy nhiễm trùng, dẫn lưu qua nội soi hoặc qua da được áp dụng khi có sự hình thành bao nang (thường là sau 4 tuần khởi phát).

Ở bệnh nhân viêm đài bể thận do tắc nghẽn, ổ nhiễm khuẩn sẽ được kiểm soát nhanh chóng bằng cách đặt stent qua niệu đạo hoặc dẫn lưu qua da. Các thủ thuật phẫu thuật cắt lọc mô hoại tử kịp thời là rất quan trọng trong điều trị bệnh nhân nhiễm trùng mô mềm hoại tử. Một phân tích tổng hợp các nghiên cứu quan sát cho thấy việc cắt lọc sớm (trong vòng 12 giờ kể từ khi nhập viện) có liên quan đến việc giảm tỷ lệ tử vong. Ở bệnh nhân bị nhiễm khuẩn huyết nghi ngờ liên quan đến catheter, rút catheter kịp thời là yếu tố quan trọng. Tràn mũ màng phổi là một tình trạng lâm sàng khác cần kiểm soát ổ nhiễm khuẩn, đối với trường hợp này sẽ thực hiện đặt dẫn lưu.

CQ2 Điều trị kháng sinh

CQ2-1: Nhuộm gram có hữu ích khi lựa chọn kháng sinh theo kinh nghiệm trong nhiễm khuẩn huyết?

Chúng tôi khuyến nghị sử dụng nhuộm gram để lựa chọn kháng sinh theo kinh nghiệm trong nhiễm khuẩn huyết (GRADE 2C).

CQ2-2: Có dùng kháng sinh trong nhiễm khuẩn huyết trong 1 giờ sau khi chẩn đoán nhiễm khuẩn huyết?

Mặc dù kháng sinh nên được bắt đầu càng sớm càng tốt sau khi chẩn đoán nhiễm khuẩn huyết hoặc sốc nhiễm khuẩn, chúng tôi khuyến nghị không dùng mục tiêu thời gian < 1 giờ (GRADE 2C).

Hướng dẫn SCC 2021 khuyến cáo việc sử dụng kháng sinh ngay lập tức, lý tưởng là trong vòng 1 giờ. Tuy nhiên, việc tuân thủ thời gian mục tiêu sử dụng kháng sinh trong vòng 1 giờ có thể dẫn

đến việc sử dụng kháng sinh phổ rộng và nhiều loại kháng sinh không cần thiết và quá mức. J-SSCG 2020 đã đề xuất rằng thuốc kháng sinh nên được sử dụng càng sớm càng tốt khi phát hiện nhiễm khuẩn huyết hoặc sốc nhiễm khuẩn, nhưng không khuyến khích sử dụng thời gian mục tiêu < 1 giờ (GRADE 2C). Mặc dù việc sử dụng kháng sinh ngay lập tức được khuyến cáo, nhưng yêu cầu phải tuân thủ thời gian mốc 1 giờ vẫn còn tranh cãi.

Chúng tôi đã thực hiện một phân tích tổng hợp từ 11 nghiên cứu quan sát đã được công bố. Việc sử dụng kháng sinh trong vòng 1 giờ cho thấy tỷ lệ tử vong bệnh viện có giảm 22 ca tử vong mỗi 1000 bệnh nhân. Các nghiên cứu trong phân tích tổng hợp này không đánh giá các tác dụng không mong muốn của can thiệp. Các tác dụng không mong muốn của việc sử dụng kháng sinh trong 1 giờ đầu là rất nhỏ, và các tác dụng không mong muốn của can thiệp không được đánh giá. Những điều này cho thấy rằng sự cân bằng giữa các tác dụng của can thiệp và nhóm so sánh là không có sự khác biệt rõ rệt.

Mặc dù chúng tôi khuyến cáo không sử dụng thời gian mục tiêu < 1 giờ cho nhiễm khuẩn huyết, nhưng khuyến nghị này không mâu thuẫn với ý tưởng sử dụng kháng sinh thích hợp ngay lập tức để bao phủ các tác nhân gây bệnh dự đoán.

CQ2-3: Cách lựa chọn kháng sinh trong nhiễm khuẩn huyết?

Kháng sinh theo kinh nghiệm trong nhiễm trùng huyết được lựa chọn dựa vào ổ nhiễm khuẩn nghi ngờ bằng cách dự đoán tác nhân vi sinh vật dựa vào bệnh cảnh lâm sàng và dịch tễ học. Các xét nghiệm chẩn đoán nhanh, khả năng thâm nhập vào mô và nguy cơ vi khuẩn kháng thuốc cũng được đánh giá.

Việc lựa chọn kháng sinh theo kinh nghiệm phù hợp, cùng với can thiệp xử lý ổ nhiễm khuẩn là phương pháp điều trị dứt điểm đối với nhiễm khuẩn huyết và đóng vai trò quan trọng trong việc cải thiện kết cục điều trị cho bệnh nhân.

Theo các nghiên cứu dịch tễ học tại Nhật Bản, các nhiễm khuẩn đường hô hấp, trong ổ bụng, đường tiết niệu và mô mềm chiếm khoảng 70-90% các trường hợp nhiễm khuẩn huyết có xác định được ổ nhiễm khuẩn. Ngoài những nguồn này, nhiễm khuẩn huyết liên quan đến catheter cũng được xem xét. Ngược lại, có khoảng 28-49% bệnh nhân nhiễm khuẩn huyết không xác định được ổ nhiễm khuẩn.

Các yếu tố bên ngoài như tiền sử tiếp xúc với dịch vụ y tế hoặc du lịch, và các yếu tố khác như tuổi tác, giới tính, và bệnh nền cũng có thể được xem xét để dự đoán căn nguyên vi sinh gây bệnh. Nhiễm trùng mắc phải trong cộng đồng thường do các vi sinh vật khác với những vi sinh vật gây nhiễm trùng liên quan đến chăm sóc y tế, và *Pseudomonas aeruginosa* không cần phải được bao phủ một cách thường quy.

Các yếu tố tiếp xúc làm tăng nguy cơ nhiễm trùng liên quan đến chăm sóc y tế bao gồm các thủ thuật xâm lấn, thiết bị xâm nhập và tiền sử dùng kháng sinh trước đó. Do độ nhạy với kháng sinh thay đổi tùy khu vực, việc hiểu rõ dữ liệu vi sinh bao gồm kháng sinh đồ và cơ sở y tế là rất quan trọng.

CQ2-4: Trường hợp nào carbapenem được đưa vào kháng sinh theo kinh nghiệm trong nhiễm khuẩn huyết?

Carbapenem được đưa vào kháng sinh theo kinh nghiệm khi nhiễm khuẩn huyết được cho là do vi sinh vật chỉ nhạy với carbapenem, chẳng hạn như vi khuẩn tiết ESBL, *Pseudomonas aeruginosa* kháng kháng sinh, hoặc *Acinetobacter* spp.

Carbapenem là nhóm kháng sinh phổ rộng và thường được dùng trong điều trị theo kinh nghiệm cho nhiễm khuẩn huyết và sốc nhiễm khuẩn. Tuy nhiên, việc lạm dụng carbapenem làm tăng nguy cơ xuất hiện vi khuẩn kháng carbapenem, đồng thời làm gia tăng tác dụng phụ liên quan đến kháng sinh cũng như chi phí điều trị. Do đó, từ quan điểm quản lý sử dụng kháng sinh một cách hợp lý, việc sử dụng carbapenem một cách chọn lọc một cách thích hợp thay vì sử dụng thường quy là điều đáng mong muốn.

Nhiều nghiên cứu về nhiễm khuẩn huyết và nhiễm khuẩn nặng đã chỉ ra carbapenem và các kháng sinh β -lactam phổ rộng khác có hiệu quả tương đương nhau, cho thấy không có sự vượt trội của carbapenem khi sử dụng thường quy trong các trường hợp này.

Mặc dù một phân tích tổng hợp gần đây trên 20 thử nghiệm lâm sàng ngẫu nhiên (RCT) về viêm phổi mắc phải trong bệnh viện, bao gồm cả viêm phổi liên quan đến thở máy, cho thấy rằng carbapenem có ưu thế hơn trong việc cải thiện tỷ lệ tử vong (RR 0.84; CI 95%: 0.74-0.96), nhưng nghiên cứu này cũng cho thấy tỷ lệ đáp ứng lâm sàng tương đương và tỷ lệ vi khuẩn kháng thuốc gia tăng khi sử dụng carbapenem.

Việc lạm dụng carbapenem có thể làm gia tăng nguy cơ xuất hiện vi khuẩn kháng thuốc. Do đó, lợi ích tiềm năng về tỷ lệ sống sót khi sử dụng carbapenem trong một số tình huống cụ thể cần được cân nhắc với nguy cơ gia tăng tỉ lệ kháng thuốc.

Carbapenem đã được chứng minh là có ưu thế điều trị đối với các trực khuẩn gram âm thuộc họ Enterobacteriaceae tiết β -lactamase (ESBL), và có thể được sử dụng như liệu pháp đầu tay trong những trường hợp này. Ngoài ra, việc lựa chọn carbapenem cũng hợp lý đối với các trường hợp nhiễm *Pseudomonas aeruginosa* hoặc *Acinetobacter* khi các vi khuẩn này chỉ nhạy cảm với carbapenem.

CQ2-5: Trường hợp nào kháng sinh theo kinh nghiệm chống lại MRSA hoặc các tác nhân gây bệnh không điển hình (như Candida, virus, Legionella, Rickettsia, và Clostridioides difficile) được lựa chọn trong nhiễm khuẩn huyết?

Kháng sinh theo kinh nghiệm chống lại MRSA hoặc các tác nhân gây bệnh không điển hình được lựa chọn khi nhiễm trùng nghi ngờ do từng loại vi sinh vật này dựa vào ổ nhiễm khuẩn, tiền sử bệnh nhân hoặc kết quả xét nghiệm vi sinh đối với nhiễm khuẩn huyết.

Việc sử dụng kháng sinh phù hợp là cần thiết. Kháng sinh nên được lựa chọn cẩn thận khi nghi ngờ tác nhân vi khuẩn cụ thể (MRSA, *Clostridioides difficile*, *Legionella pneumophila*, *Rickettsia*, nấm hoặc virus).

Nhiễm khuẩn huyết do MRSA có nguy cơ tử vong cao. Điều trị theo kinh nghiệm với nhóm glycopeptide là hợp lý khi nghi ngờ đến MRSA, đặc biệt là ở những bệnh nhân nguy kịch. Nhiễm

Legionella pneumophila có thể được xem xét ở bệnh nhân viêm phổi có tiền sử tiếp xúc với nguồn nước nhiễm khuẩn và có yếu tố nguy cơ. Nếu nghi ngờ nhiễm *Rickettsia* dựa vào tiền sử bệnh nhân và triệu chứng lâm sàng, cần lấy mẫu bệnh phẩm và bắt đầu điều trị bằng tetracycline hoặc quinolone mà không cần đợi kết quả xét nghiệm. Các yếu tố nguy cơ nhiễm *Clostridioides difficile* bao gồm sử dụng kháng sinh, thuốc kháng acid dạ dày và tuổi cao. Một nghiên cứu đã cho thấy rằng việc sử dụng thuốc kháng nấm sớm và thích hợp trong điều trị nhiễm *Candida* giúp giảm tỷ lệ tử vong. Việc kết hợp thuốc kháng nấm và thuốc kháng sinh được chấp nhận ở bệnh nhân có nguy cơ nhiễm *Candida*.

Trong mùa cúm, việc sử dụng thuốc kháng virus cúm nên được cân nhắc nếu nghi ngờ trên bệnh nhân suy hô hấp, viêm cơ tim hoặc viêm não/bệnh não do cúm. HSV type 1 là tác nhân thường gặp nhất gây viêm não do virus và là chỉ định để điều trị thuốc kháng virus theo kinh nghiệm khi nghi ngờ viêm não. Ở phụ nữ mang thai, nhiễm HSV type 2 nguyên phát có thể có nguy cơ gây nhiễm trùng toàn thân. Nhiễm CMV có thể gây tử vong trên bệnh nhân suy giảm miễn dịch, do đó, cần đo tải lượng CMV trong máu thường xuyên và sử dụng kết quả này để quyết định thời điểm bắt đầu điều trị. Ngoài ra, Covid-19 nên được nghi ngờ dựa vào dịch tễ và triệu chứng của bệnh nhân, sau đó tiến hành làm xét nghiệm.

CQ2-6: Dựa vào tiêu chí nào để điều chỉnh liều lượng kháng sinh thải trừ qua thận trong nhiễm khuẩn huyết?

Các xét nghiệm đánh giá chức năng thận được đo tại nhiều thời điểm, sự thay đổi dịch cơ thể, cũng như sự có mặt của liệu pháp thay thế thận hoặc các phương pháp tuần hoàn ngoài cơ thể khác, được sử dụng để làm tiêu chí điều chỉnh liều lượng kháng sinh thải trừ qua thận trong nhiễm khuẩn huyết.

CQ2-7: Có nên sử dụng kháng sinh truyền liên tục hoặc kéo dài trong nhiễm khuẩn huyết?

Chúng tôi khuyến nghị sử dụng truyền liên tục hoặc truyền kéo dài kháng sinh β -lactam trong nhiễm khuẩn huyết (GRADE 2B). Chúng tôi khuyến nghị không sử dụng truyền liên tục hoặc truyền kéo dài kháng sinh nhóm glycopeptide trong nhiễm khuẩn huyết (GRADE 2C).

Kháng sinh β -lactam được sử dụng rộng rãi trong điều trị nhiễm khuẩn huyết. Do nhóm β -lactam có tác dụng kháng khuẩn phụ thuộc vào thời gian, nên việc truyền liên tục hoặc kéo dài thời gian truyền có thể mang lại lợi ích từ quan điểm dược động học/dược lực học (PK/PD). Hướng dẫn J-SSCG2020 đã khuyến cáo sử dụng phương pháp truyền liên tục hoặc kéo dài thời gian truyền đối với nhóm kháng sinh β -lactam.

Chúng tôi đã thực hiện một phân tích tổng hợp trên 17 thử nghiệm lâm sàng ngẫu nhiên (RCT). Kết quả cho thấy, khi sử dụng kháng sinh β -lactam theo phương pháp truyền liên tục hoặc kéo dài thời gian truyền, tỷ lệ tử vong giảm 53 ca trên 1000 bệnh, và tỷ lệ đáp ứng lâm sàng tăng 109 ca trên 1000 bệnh nhân. Ngoài ra, tác dụng phụ giảm 1 ca trên 1000 bệnh nhân, và tỷ lệ phát hiện vi khuẩn kháng thuốc giảm 14 ca trên 1000 bệnh nhân. Do đó, chúng tôi kết luận rằng phương pháp can thiệp này có thể mang lại lợi ích tốt hơn.

Glycopeptide, như vancomycin, được sử dụng rộng rãi trong điều trị nhiễm MRSA. Tương tự như β -lactam, glycopeptide có tác dụng kháng khuẩn phụ thuộc vào thời gian, do đó, việc truyền liên

tục hoặc kéo dài thời gian truyền có thể mang lại hiệu quả từ quan điểm dược động học/dược lực học (PK/PD). Nồng độ thuốc trong máu cần được duy trì trong giới hạn an toàn, vì nguy cơ tổn thương thận tăng tỷ lệ thuận với nồng độ thuốc trong máu. Do đó, có thể cân nhắc sử dụng truyền liên tục thay vì truyền gián đoạn.

Chúng tôi đã thực hiện phân tích tổng hợp trên ba thử nghiệm lâm sàng ngẫu nhiên (RCT). Kết quả cho thấy khi sử dụng glycopeptide theo phương pháp truyền liên tục hoặc kéo dài thời gian truyền, tỷ lệ tử vong tăng 16 ca trong 1000 bệnh nhân, và tỷ lệ chữa khỏi giảm 24 ca trên 1000 bệnh nhân. Tuy nhiên, tác dụng phụ giảm 49 ca trên 1000 bệnh. Xem xét giá trị tương đối của từng kết quả, chúng tôi kết luận rằng hiệu quả tổng thể có lẽ tốt hơn đối với nhóm so sánh (tức là phương pháp truyền gián đoạn có thể có lợi hơn so với truyền liên tục).

CQ2-8: Liệu lượng kháng sinh có được điều chỉnh bằng cách sử dụng theo dõi nồng độ thuốc trong điều trị (TDM) trong nhiễm khuẩn huyết không?

Chúng tôi khuyến nghị sử dụng theo dõi nồng độ thuốc trong điều trị (TDM) để điều chỉnh việc dùng kháng sinh trong nhiễm khuẩn huyết (GRADE 2D).

CQ2-9: Việc xuống thang điều trị dựa vào kết quả cấy và kháng sinh đồ có được thực hiện trong nhiễm khuẩn huyết không?

Chúng tôi khuyến nghị áp dụng xuống thang điều trị dựa vào kết quả cấy và kháng sinh đồ trong nhiễm khuẩn huyết (GRADE 2C).

Việc sử dụng kháng sinh phổ rộng thúc đẩy tình trạng kháng thuốc, đây là một vấn đề toàn cầu, góp phần gây tăng chi phí y tế. Việc xuống thang điều trị có thể được thực hiện từ quan điểm kiểm soát vấn đề kháng kháng sinh và kinh tế y tế nếu đảm bảo được tính an toàn.

Chúng tôi đã thực hiện phân tích tổng hợp từ một thử nghiệm lâm sàng ngẫu nhiên (RCT) và 17 nghiên cứu quan sát. Trong các phân tích này, việc giảm tỷ lệ tử vong chung được coi là một hiệu ứng mong muốn, trong khi sự xuất hiện của bội nhiễm được xem là tác dụng không mong muốn. Kết quả từ một nghiên cứu RCT (116 bệnh nhân) cho thấy tỷ lệ tử vong tăng 78 ca trên 1000 bệnh nhân (mức độ tin cậy của các bằng chứng rất thấp). Tuy nhiên, trong 17 nghiên cứu quan sát (4374 bệnh nhân), tỷ lệ tử vong giảm 92 ca trên 1000 bệnh nhân (mức độ tin cậy của bằng chứng thấp). Cỡ mẫu nhỏ trong các RCT có thể dẫn đến sự không nhất quán so với kết quả từ các nghiên cứu quan sát. Dựa trên những dữ liệu này, hiệu quả mong muốn được đánh giá là nhỏ.

Phân tích tổng hợp từ một nghiên cứu RCT cho thấy tỷ lệ xuất hiện bội nhiễm tăng 166 ca trên 1000 bệnh nhân. Tuy nhiên, chúng tôi không thể thực hiện phân tích tổng hợp các nghiên cứu quan sát, vì không có nghiên cứu nào đánh giá kết quả này, do đó, tác dụng không mong muốn vẫn chưa được xác định rõ. Do đó, chúng tôi kết luận rằng cân bằng lợi ích có thể nghiêng về nhóm can thiệp. Can thiệp duy nhất trong chiến lược này là thay đổi loại kháng sinh, điều này có thể dễ dàng được thực hiện tại nhiều cơ sở y tế. Tuy nhiên, xuống thang điều trị có thể kéo dài tổng thời gian sử dụng kháng sinh, do đó, cần thận trọng để tránh kéo dài thời gian điều trị không cần thiết.

CQ2-10: Ở bệnh nhân nhiễm khuẩn huyết đang sử dụng thuốc kháng nấm theo kinh nghiệm, có nên ngừng thuốc kháng nấm dựa vào β -D glucan không?

Chúng tôi khuyến nghị sử dụng β -D glucan làm chỉ số để ngừng thuốc kháng nấm ở bệnh nhân nhiễm khuẩn huyết đã được điều trị thuốc kháng nấm theo kinh nghiệm (GRADE 2C).

Vì nhiễm nấm, đặc biệt là nhiễm nấm Candida, có tỷ lệ tử vong cao, việc sử dụng thuốc chống nấm kinh điển được xem xét đối với bệnh nhân sốc nhiễm trùng nghi ngờ nhiều đến nấm. Việc chẩn đoán nhiễm nấm cần thời gian, và có những rủi ro liên quan đến tác dụng phụ do thuốc và sự chọn lọc các chủng kháng thuốc. Vì vậy, liệu thuốc chống nấm có thể ngừng sử dụng an toàn khi bắt đầu sử dụng thuốc chống nấm kinh điển là một vấn đề lâm sàng quan trọng.

Chúng tôi đã tiến hành một phân tích tổng hợp từ hai thử nghiệm ngẫu nhiên có đối chứng (RCTs). Kết quả từ liệu pháp điều trị chống nấm định hướng theo β -D glucan cho thấy thời gian sử dụng thuốc chống nấm ngắn hơn trung bình 7.64 ngày và tỷ lệ tử vong trong 28-30 ngày cho thấy RD là 3 ca tử vong thêm mỗi 1000 bệnh nhân. Việc phát hiện Candida kháng thuốc có RD là 20 ca thêm mỗi 1000 bệnh nhân. Dựa vào những điều này, chúng tôi kết luận rằng sự cân bằng của các tác dụng có thể tốt hơn đối với can thiệp này.

Câu hỏi lâm sàng này xem xét việc ngừng thuốc chống nấm kinh điển ở bệnh nhân bị sốc nhiễm trùng dựa vào β -D glucan. Khi bệnh nhân được chẩn đoán chắc chắn mắc nhiễm nấm Candida xâm lấn, thuốc chống nấm không nên ngừng sử dụng chỉ dựa vào chỉ số β -D glucan.

CQ2-11: Liệu PCT có được dùng làm chỉ số để ngừng liệu pháp kháng sinh trong nhiễm khuẩn huyết không?

Chúng tôi khuyến nghị sử dụng PCT làm chỉ số để ngừng liệu pháp kháng sinh trong nhiễm khuẩn huyết (GRADE 2A).

Tiền sử sử dụng kháng sinh có liên quan đến sự xuất hiện của vi khuẩn kháng thuốc, và có thể làm tăng nguy cơ nhiễm khuẩn huyết thứ phát. Hiện nay, thời gian sử dụng kháng sinh được khuyến cáo cho mỗi loại nhiễm khuẩn đã ngắn hơn, nhưng liệu chúng có thể áp dụng cho nhiễm khuẩn huyết hay không thì vẫn còn gây tranh cãi. Ở những bệnh nhân nhiễm khuẩn huyết, sự giảm xuống của PCT và CRP có liên quan đến giảm nguy cơ tử vong. Khi đưa ra quyết định ngừng thuốc kháng sinh trong điều trị nhiễm khuẩn huyết, liệu việc sử dụng PCT hay CRP có thể rút ngắn thời gian dùng thuốc kháng sinh mà không làm xấu đi kết quả điều trị là một câu hỏi quan trọng.

Trong câu hỏi lâm sàng hiện tại, chúng tôi đã thực hiện một phân tích NMA trên 3 nhóm sau để cải thiện độ chính xác: các chiến lược theo định hướng của PCT, CRP và điều trị chuẩn.

Phân tích NMA được thực hiện bằng cách sử dụng 16 thử nghiệm lâm sàng ngẫu nhiên có đối chứng. Với chiến lược định hướng theo PCT, tỷ lệ tử vong cho thấy ít hơn 32 ca trong 1000 ca, thời gian điều trị kháng sinh cho thấy sự giảm 2.15 ngày, và tái phát cho thấy sự tăng 7 ca trên 1000 ca. Chúng tôi kết luận rằng sự cân bằng các tác động có thể là tốt hơn cho can thiệp này.

Chúng tôi không đưa ra khuyến nghị cho chiến lược định hướng theo CRP. Về chiến lược định hướng theo CRP, thời gian điều trị kháng sinh giảm 2.69 ngày. Chiến lược định hướng theo CRP có thể làm tăng nhẹ tỷ lệ tử vong và tái phát, mặc dù khoảng tin cậy 95% của nó rất rộng.

CQ2-12: Liệu pháp kháng sinh ngắn ngày (≤ 7 ngày) có được sử dụng cho nhiễm khuẩn huyết không?

Chúng tôi khuyến nghị áp dụng liệu pháp kháng sinh ngắn ngày (≤ 7 ngày) cho nhiễm khuẩn huyết (GRADE 2C).

Thời gian điều trị kháng sinh đã được xác định cho từng cơ quan đích và tác nhân vi sinh gây bệnh, nhưng vẫn thiếu cơ sở khoa học đầy đủ. Về thời gian điều trị kháng sinh cho các ổ nhiễm khuẩn khác nhau, như viêm phổi, ngày càng có nhiều nghiên cứu cho thấy không có sự khác biệt về tỷ lệ tử vong hoặc tỷ lệ chữa khỏi lâm sàng giữa liệu pháp sử dụng kháng sinh ngắn hạn và dài hạn. Tuy nhiên, thời gian điều trị cho nhiễm khuẩn huyết vẫn còn chưa rõ ràng. Nguy cơ xâm nhập và phát triển của vi khuẩn kháng thuốc, Clostridioides difficile, và nấm gia tăng khi thời gian sử dụng kháng sinh kéo dài, điều này có thể dẫn đến nguy cơ nhiễm trùng kép. Câu hỏi lâm sàng về việc liệu thời gian sử dụng kháng sinh có thể rút ngắn mà không làm xấu đi kết quả điều trị cho bệnh nhân là rất quan trọng.

Chúng tôi đã thực hiện một phân tích tổng hợp 6 thử nghiệm lâm sàng ngẫu nhiên có đối chứng. Điều trị kháng sinh ngắn hạn được xem là một can thiệp. Giám phát hiện vi khuẩn kháng thuốc được xem là một tác động mong muốn, trong khi giảm tỷ lệ chữa khỏi trên lâm sàng, tăng tỷ lệ tử vong, và tăng các biến cố nhiễm trùng mới được xem là các tác động không mong muốn. Việc phát hiện vi khuẩn kháng thuốc cho thấy giảm 132 ca trên 1000, tỷ lệ chữa khỏi trên lâm sàng cho thấy giảm 24 ca trên 1000, tỷ lệ tử vong cho thấy sự gia tăng 5 ca trên 1000, và biến cố nhiễm trùng mới gia tăng 26 ca trên 1000. Xem xét giá trị tương đối của từng kết quả, chúng tôi kết luận rằng sự cân bằng các tác động có thể tốt hơn cho can thiệp này.

Ít nghiên cứu đã đánh giá điều trị kháng sinh ngắn hạn cho viêm phổi, nhiễm trùng ổ bụng, và nhiễm khuẩn huyết, và không có nghiên cứu nào đánh giá điều trị cho nhiễm trùng tiết niệu và viêm túi mật ở bệnh nhân nặng. Vì vậy, khuyến nghị này có thể là tham khảo cho điều trị kháng sinh ngắn hạn trong nhiễm khuẩn huyết do viêm phổi, nhiễm trùng ổ bụng. Khi áp dụng liệu pháp kháng sinh ngắn hạn, cần lưu ý đến nguy cơ tái phát và trầm trọng hơn.

CQ3 Hồi sức ban đầu

CQ3-1: Những thông số nào được dùng để đánh giá tình trạng giảm tưới máu mô trong hồi sức ban đầu cho nhiễm khuẩn huyết?

Đo nồng độ lactate trong máu là phương pháp thường dùng, và CRT cũng được báo cáo là có giá trị trong đánh giá tình trạng giảm tưới máu mô trong quá trình hồi sức ban đầu cho nhiễm khuẩn huyết.

Các nghiên cứu về các thông số để đánh giá kịp thời hiệu quả của việc cấp cứu ban đầu trong nhiễm khuẩn huyết đã tồn tại. J-SSCG 2020 và SSCG 2021 đã đề xuất mức lactate và CRT là các thông số như vậy. Mức lactat được bao gồm trong các tiêu chuẩn chẩn đoán sốc nhiễm khuẩn, và nó được sử dụng rộng rãi như một chỉ số của tình trạng thiếu máu mô. Một thử nghiệm lâm sàng đa trung tâm so sánh việc sử dụng CRT với lactat trong cấp cứu ban đầu tình trạng nhiễm khuẩn huyết đã báo cáo một sự giảm đáng kể trong điểm số SOFA sau 72 giờ và xu hướng giảm tỷ lệ tử vong trong 28 ngày ở nhóm định hướng theo CRT. Điều trị theo mục tiêu sớm (early goal-directed therapy) sử dụng ScvO₂ như một thông số không cải thiện tỷ lệ tử vong hay thời gian sử dụng máy thở so với điều trị chuẩn. Một phân tích tổng hợp 17 thử nghiệm lâm sàng ngẫu nhiên (7729 bệnh

nhân) kiểm tra các thông số này cho thấy cả liệu pháp điều trị theo định hướng lactat và CRT đều làm giảm tỷ lệ tử vong trong vòng 90 ngày so với điều trị mà không có các thông số cụ thể. Ngược lại, việc quản lý sử dụng ScvO₂ có thể làm tăng tỷ lệ tử vong so với sử dụng mức lacta. Vì vậy, mức lactat trong máu và CRT được sử dụng như các thông số của tình trạng tưới máu mô trong cấp cứu ban đầu.

CQ3-2: Chức năng tim và tiền tải có được đánh giá bằng siêu âm tim trong hồi sức ban đầu cho nhiễm khuẩn huyết không?

Chức năng tim và tiền tải được đánh giá bằng siêu âm tim trong quá trình hồi sức ban đầu cho nhiễm khuẩn huyết (Khuyến nghị thực hành tốt).

CQ3-3: Mục tiêu huyết áp động mạch trung bình (MAP) trong hồi sức ban đầu cho nhiễm khuẩn huyết là bao nhiêu?

Chúng tôi khuyến nghị mục tiêu MAP là 65 mmHg trong hồi sức ban đầu cho nhiễm khuẩn huyết (GRADE 2C).

Thuốc vận mạch thường được dùng cho bệnh nhân nhiễm khuẩn huyết có tụt huyết áp. Nguy cơ tụt huyết áp cần được cân nhắc với các biến cố tiềm ẩn do thuốc vận mạch gây ra. SSCG 2021 khuyến nghị, với mức độ chắc chắn vừa phải, MAP \geq 65 mmHg là mục tiêu huyết áp ban đầu cho người lớn bị sốc nhiễm khuẩn và cần thuốc vận mạch. Tuy nhiên, chưa rõ liệu là duy trì MAP cao hơn có cải thiện kết cục hay không, và chúng tôi coi đây là một vấn đề lâm sàng quan trọng.

Chúng tôi đã thực hiện một phân tích tổng hợp 3 thử nghiệm lâm sàng ngẫu nhiên có đối chứng. Kết quả của việc đặt mục tiêu MAP cao hơn từ 70-85 mmHg thay vì 65 mmHg (60-70 mmHg) cho thấy tỷ lệ tử vong ngắn hạn giảm 12 ca trên 1000, và RRT giảm 5 ca trên 1000. Các biến cố nghiêm trọng (rối loạn nhịp, tổn thương cơ tim, hoại tử chi, và thiếu máu mạc treo) tăng 16 ca trên 1000. Các tác động mong muốn là rất nhỏ, và các tác động không mong muốn là nhỏ. Xem xét giá trị tương đối của từng kết quả và tỷ lệ các biến cố, lợi ích của việc đặt mục tiêu MAP cao hơn là hạn chế, và chúng tôi kết luận rằng sự cân bằng các tác động không cho thấy can thiệp hay so sánh nào vượt trội.

CQ3-4: Loại dịch nào được sử dụng trong hồi sức ban đầu cho nhiễm khuẩn huyết?

Trong hồi sức ban đầu cho nhiễm khuẩn huyết, chúng tôi khuyến nghị sử dụng dung dịch tinh thể cân bằng thay vì nước muối sinh lý (GRADE 2C).

Chúng tôi khuyến nghị sử dụng dung dịch albumin đẳng trương (4-5%) khi bệnh nhân nhiễm khuẩn huyết không đáp ứng với điều trị ban đầu bằng dung dịch tinh thể và cần truyền một lượng lớn dịch tinh thể (GRADE 2B).

Trong hồi sức ban đầu cho nhiễm khuẩn huyết, chúng tôi không khuyến nghị sử dụng dung dịch keo tổng hợp (GRADE 1B).

Dung dịch tinh thể cân bằng: Việc sử dụng nước muối sinh lý 0.9% với lượng lớn có thể gây toan chuyển hóa do tăng chloride và tăng nguy cơ tổn thương thận cấp (AKI). Với bằng chứng mức độ chắc chắn thấp, SSCG 2024 khuyến nghị sử dụng dung dịch tinh thể cân bằng (có nồng độ chloride

trong tự huyết tương) thay vì sử dụng dung dịch nước muối sinh lý cho người lớn bị nhiễm khuẩn huyết hoặc sốc nhiễm khuẩn. Chúng tôi coi việc sử dụng dung dịch tinh thể cân bằng là một vấn đề lâm sàng quan trọng.

Dung dịch albumin đẳng trương (4-5%). Chúng tôi đã thực hiện một phân tích tổng hợp 4 thử nghiệm lâm sàng ngẫu nhiên. Kết quả của việc sử dụng dung dịch albumin đẳng trương cho thấy tỷ lệ tử vong ngắn hạn giảm 11 ca trên 1000, và các biến cố nghiêm trọng (phù phổi) giảm 583 ca trên 1000 (một RCT). Do đó, chúng tôi nhận thấy các tác động mong muốn là lớn. Vì các nghiên cứu không kiểm tra bất kỳ kết quả nào liên quan đến tác động không mong muốn, chúng tôi nhận thấy tác động không mong muốn là chưa rõ. Chúng tôi kết luận rằng sự cân bằng các tác động là tốt hơn cho can thiệp này. Trong các RCT, chỉ có nghiên cứu SAFE mô tả việc sử dụng dung dịch tinh thể trước, và liều lượng dung dịch tinh thể trước khi bắt đầu sử dụng albumin vẫn chưa rõ. Tuy nhiên, việc sử dụng dung dịch tinh thể là dịch ban đầu được coi là phổ biến trong thực hành lâm sàng hàng ngày, và chúng tôi đề xuất sử dụng cho bệnh nhân không đáp ứng với điều trị chuẩn sau khi dùng dung dịch tinh thể và cần một lượng lớn dung dịch tinh thể.

Dung dịch keo tổng hợp. Các dung dịch keo được kỳ vọng sẽ làm tăng thể tích nội mạch bằng cách duy trì áp suất thẩm thấu keo. J-SSCG 2020 và SSCG 2021 đã đưa ra khuyến nghị không dùng dung dịch keo trong điều trị ban đầu. Việc sử dụng dung dịch keo là dịch ban đầu trong nhiễm khuẩn huyết vẫn là một vấn đề quan trọng.

CCQ3-5: Truyền dịch ban đầu cho bệnh nhân nhiễm khuẩn huyết được thực hiện như thế nào?

Truyền dịch ban đầu cho bệnh nhân nhiễm khuẩn huyết có giảm thể tích nội mạch nhằm tối ưu hóa thể tích tuần hoàn. Một số bệnh nhân cần truyền ít nhất 30 mL/kg dung dịch tinh thể trong vòng 3 giờ. Tuy nhiên, cần thận trọng vì truyền dịch quá mức có thể gây hại.

J-SSCG 2020 mô tả sự cần thiết phải truyền ít nhất 30 mL/kg dịch tinh thể trong vòng 3 giờ trong giai đoạn bù dịch ban đầu trên bệnh nhân sốc nhiễm khuẩn giảm tưới máu mô và giảm thể tích nội mạch, cũng như tầm quan trọng của việc tránh quá tải dịch dựa vào các chỉ số khác nhau. Là một chiến lược điều trị ban đầu, truyền dịch tương đương với 30 mL/kg đang trở nên phổ biến trong thực hành lâm sàng hàng ngày. Các tác hại của việc truyền dịch quá mức cũng được báo cáo trong chiến lược bù dịch sau khi hoàn thành liệu pháp bù dịch ban đầu.

Kuttab và cộng sự báo cáo rằng việc không đạt được hồi sức dịch ban đầu 30 mL/kg trong vòng 3 giờ kể từ khi bị sốc nhiễm khuẩn có liên quan chặt chẽ với sự tăng tỷ lệ tử vong trong bệnh viện. Trong các thử nghiệm RCT quy mô lớn, thể tích dịch ban đầu trước khi phân bố ngẫu nhiên là khoảng 30 mL/kg, đây là thể tích thường được sử dụng trong thực hành lâm sàng hàng ngày. Các thử nghiệm RCT quy mô lớn tiếp theo về chiến lược bù dịch hạn chế cũng đã truyền 30 mL/kg hồi sức trước khi phân nhóm ngẫu nhiên. Một phân tích tổng hợp 15 nghiên cứu về sốc nhiễm khuẩn báo cáo rằng cân bằng dịch quá mức làm tăng nguy cơ tử vong lên 70%, nhưng nếu chỉ tập trung vào trong vòng 3 giờ kể từ khi sốc nhiễm khuẩn, việc truyền dịch liều cao giúp giảm tỉ lệ tử vong trong bệnh viện. Các thử nghiệm CLASSIC258 và CLOVERS259 được thực hiện trong những năm gần đây không cho thấy sự khác biệt về tỷ lệ tử vong trong 90 ngày giữa nhóm truyền dịch hạn chế và không hạn chế.

Dựa trên những điều này, điều trị tiêu chuẩn hiện tại là truyền ít nhất 30 mL/kg dung dịch tinh thể trong vòng 3 giờ hồi sức ban đầu cho bệnh nhân sốc nhiễm khuẩn có giảm thể tích nội mạch. Tuy nhiên, thể tích dịch sau đó vẫn đang còn là vấn đề tranh luận.

CQ3-6: Liệu có nên sử dụng thuốc vận mạch sớm trong hồi sức ban đầu cho nhiễm khuẩn huyết không?

Trong hồi sức ban đầu cho nhiễm khuẩn huyết kèm tụt huyết áp, chúng tôi khuyến nghị sử dụng thuốc vận mạch sớm kết hợp với liệu pháp truyền dịch hồi sức (GRADE 2C).

Việc sử dụng vận mạch sớm có thể giúp tránh truyền dịch quá mức, từ đó cải thiện kết cục trên bệnh nhân. Tuy nhiên, điều này có thể tăng nguy cơ các biến cố bất lợi, bao gồm rối loạn chức năng cơ quan do thiếu máu. J-SSCG 2020 đã đề xuất sử dụng vận mạch đồng thời hoặc trong giai đoạn đầu (trong vòng 3 giờ) bù dịch hồi sức ban đầu ở bệnh nhân sốc nhiễm khuẩn/sốc nhiễm khuẩn gặp khó khăn trong duy trì huyết động. Kể từ đó, một số thử nghiệm RCT đã được báo cáo, và chúng tôi xem đây là một vấn đề lâm sàng quan trọng.

Chúng tôi đã tiến hành một phân tích tổng hợp dựa trên 4 thử nghiệm ngẫu nhiên có đối chứng. Về tác động của việc sử dụng thuốc vận mạch sớm, tỷ lệ tử vong cho thấy giảm 41 người trên mỗi 1000 người; phù phổi giảm 23 người trên mỗi 1000 người; và tổn thương thận cấp giảm 10 người trên mỗi 1000 người. Ngược lại, rối loạn chức năng các cơ quan do thiếu máu cục bộ tăng 4 người trên mỗi 1000 người. Dựa trên kết quả này, chúng tôi kết luận rằng cân bằng lợi ích có lẽ nghiêng về việc sử dụng thuốc vận mạch sớm.

Trong nghiên cứu CLOVERS, khoảng 30% số bệnh nhân được sử dụng thuốc vận mạch qua đường truyền tĩnh mạch ngoại biên, và có 0.6% bệnh nhân bị thoát mạch. Tỷ lệ thoát mạch được báo cáo là 3.4% ở những bệnh nhân dùng thuốc vận mạch qua đường truyền ngoại biên, tuy nhiên không có báo cáo về hoại tử mô hay thiếu máu chi. Việc sử dụng thuốc vận mạch qua đường truyền ngoại biên có thể chấp nhận được để tránh trì hoãn điều trị, nhưng cần theo dõi sát nguy cơ thoát mạch. Loại thuốc vận mạch thường được sử dụng nhất trong các thử nghiệm RCT này là noradrenaline.

CQ3-7: Thuốc vận mạch nào là lựa chọn đầu tay và thứ hai cho bệnh nhân sốc nhiễm khuẩn?

Chúng tôi khuyến nghị sử dụng noradrenaline là thuốc vận mạch đầu tay trong sốc nhiễm khuẩn (GRADE 2D).

Chúng tôi khuyến nghị sử dụng vasopressin là thuốc vận mạch hàng thứ hai cho sốc nhiễm khuẩn (GRADE 2A).

Bệnh nhân nhiễm khuẩn huyết thường bị tụt huyết áp do giãn tĩnh mạch và giảm sức cản mạch máu toàn thân. Do đó, thuốc vận mạch thường được sử dụng trong giai đoạn hồi sức ban đầu. Hướng dẫn J-SSCG 2020 và SSCG 2021 khuyến nghị noradrenaline là thuốc vận mạch đầu tay. Điều trị tụt huyết áp là một vấn đề lâm sàng quan trọng trong giai đoạn hồi sức ban đầu.

Chúng tôi đã đánh giá 4 thử nghiệm ngẫu nhiên có đối chứng. Về hiệu quả của việc sử dụng noradrenaline: tỷ lệ tử vong ngắn hạn giảm 21 ca trên mỗi 1000 bệnh nhân, loạn nhịp tim giảm 124 ca trên mỗi 1000 bệnh nhân, tỷ lệ lọc máu tăng 1 ca trên mỗi 1000 bệnh nhân, thiếu máu cục bộ cơ quan (chi và đường tiêu hóa) tăng 2 ca trên mỗi 1000 bệnh nhân. Khi xem xét giá trị trong

đôi của từng kết cục, lợi ích tăng và chúng tôi kết luận rằng hiệu quả tổng thể nghiêng về nhóm sử dụng noradrenaline.

Liều pháp kết hợp thuốc vận mạch noradrenaline + vasopressin được cân nhắc ở một số bệnh nhân có huyết áp không thể duy trì dù đã sử dụng noradrenaline. Hướng dẫn hiện tại đã xem đây là một vấn đề lâm sàng quan trọng và đánh giá bằng chứng về liệu pháp kết hợp với vasopressin, loại thuốc thường được sử dụng như thuốc vận mạch hàng thứ hai.

Chúng tôi đã tiến hành phân tích tổng hợp từ 5 RCTs. Về hiệu quả của việc sử dụng vasopressin bổ trợ cho noradrenaline: tỷ lệ tử vong ngắn hạn giảm 21 người trên mỗi 1000 trường hợp, thiếu máu cục bộ mạc treo ruột giảm 7 ca trên mỗi 1000 trường hợp, tỷ lệ phải lọc máu giảm 115 ca trên mỗi 1000 trường hợp. Trong khi đó, hội chứng vành cấp tăng 8 ca trên mỗi 1000 trường hợp. Khi xem xét giá trị tương đối của từng kết cục, lợi ích nhiều hơn, do đó chúng tôi kết luận rằng hiệu quả tổng thể có lẽ tốt hơn khi can thiệp bằng cách phối hợp thêm vasopressin. Không có phân tích nào được thực hiện đối với các nhóm bệnh nhân có khả năng cao hưởng lợi từ vasopressin, cũng như các nhóm nguy cơ cao gặp tác dụng phụ. Hiệu quả của việc sử dụng vasopressin trong sốc nhiễm khuẩn kèm theo suy giảm chức năng tim vẫn chưa được nghiên cứu.

CQ3-8: Có nên sử dụng corticosteroid trong sốc nhiễm khuẩn không?

Chúng tôi khuyến nghị sử dụng hydrocortisone liều thấp (200 – 300 mg/ngày) cho bệnh nhân sốc nhiễm khuẩn không đáp ứng với bù dịch hồi sức ban đầu và thuốc vận mạch (GRADE 2C).

Ở những bệnh nhân bị sốc nhiễm khuẩn không đáp ứng với hồi sức dịch ban đầu và thuốc vận mạch, nên được xem xét khả năng bị suy tuyến thượng thận là nguyên nhân có thể gây ra tình trạng sốc kéo dài. Corticosteroid được kỳ vọng sẽ giúp bệnh nhân hồi phục khỏi tình trạng sốc nhờ vào khả năng phục hồi chức năng tuyến thượng thận tương đối, ức chế phản ứng viêm, gây co mạch và cải thiện đáp ứng với thuốc vận mạch. Tuy nhiên, corticosteroid cũng có thể ức chế hệ miễn dịch và làm tăng nguy cơ nhiễm trùng, xuất huyết tiêu hóa và tăng đường huyết.

Chúng tôi đã tiến hành phân tích tổng hợp từ 11 RCTs. Tất cả các nghiên cứu đều sử dụng hydrocortisone liều thấp (200-300 mg/ngày). Kết quả cho thấy tỷ lệ tử vong ngắn hạn giảm 12 ca trên 1000 trường hợp, tỷ lệ hồi phục khỏi sốc tăng 60 ca trên 1000 trường hợp, thời gian hồi phục khỏi sốc giảm trung bình 1,6 ngày. Ngược lại, biến cố bất lợi nghiêm trọng tăng 9 ca trên mỗi 1000 trường hợp, nhiễm trùng thứ phát tăng 10 ca trên mỗi 1000 trường hợp, xuất huyết tiêu hóa tăng 12 ca trên mỗi 1000 trường hợp. Dựa trên những kết quả này, chúng tôi kết luận rằng hiệu quả tổng thể có lẽ tốt hơn khi sử dụng hydrocortisone liều thấp. Trong số 11 nghiên cứu được đưa vào, hydrocortisone được dùng ngắt quãng trong 8 nghiên cứu và liên tục trong 3 nghiên cứu. Về cách giảm liều hydrocortisone, một số nghiên cứu giảm liều dần dần, trong khi các nghiên cứu khác ngừng thuốc đột ngột. Thời gian sử dụng hydrocortisone kéo dài từ 5 đến 12 ngày.

CQ3-9: Ngưỡng hemoglobin để truyền máu trong hồi sức ban đầu cho sốc nhiễm khuẩn là bao nhiêu?

Chúng tôi khuyến nghị ngưỡng hemoglobin 7g/dL là giới hạn để truyền máu trong hồi sức ban đầu trong sốc nhiễm khuẩn (GRADE 2C).

Hướng dẫn J-SSCG 2020 và SSCG 2021 khuyến nghị bắt đầu truyền máu khi nồng độ hemoglobin < 7 g/dL trong quá trình hồi sức ban đầu cho bệnh nhân sốc nhiễm khuẩn. Tuy nhiên, duy trì mức hemoglobin cao hơn trong giai đoạn sốc có thể giúp cải thiện tình trạng thiếu oxy mô và giảm rối loạn chức năng cơ quan do thiếu máu cục bộ.

Chúng tôi đã thực hiện một phân tích tổng hợp từ 3 RCTs. Tất cả các nghiên cứu đều sử dụng mức hemoglobin 9 g/dL và 7 g/dL làm ngưỡng truyền máu cao và thấp tương ứng. Kết quả khi sử dụng ngưỡng cao cho thấy tỷ lệ tử vong giảm 20 ca trên mỗi 1000 bệnh nhân, biến cố bất lợi nghiêm trọng tăng 3 ca trên mỗi 1000 bệnh nhân, rối loạn chức năng cơ quan do thiếu máu cục bộ tăng 1 ca trên mỗi 1000 bệnh nhân. Hiệu quả tổng thể có lẽ nghiêng về việc sử dụng ngưỡng hemoglobin cao hơn cho truyền máu. Tuy nhiên, một phân tích tổng hợp khác có nội dung tương tự với câu hỏi lâm sàng này (dù không cho thấy cải thiện rõ ràng về các kết cục hướng đến bệnh nhân) đã chỉ ra rằng số lần truyền máu tăng 32,8% và lượng máu truyền trung bình tăng thêm 2,45 đơn vị ở nhóm có ngưỡng truyền máu cao hơn (9 g/dL). Dựa trên kết quả này, ngưỡng hemoglobin để truyền máu cho bệnh nhân sốc nhiễm khuẩn có thể được thiết lập ở mức 7 g/dL. Tuy nhiên, các mức hemoglobin cao hơn có thể được ưu tiên ở những bệnh nhân có tiền sử tăng hemoglobin mạn tính do thiếu oxy, sốc xuất huyết kèm theo, rối loạn chức năng cơ quan do thiếu máu cục bộ (nhồi máu cơ tim), hoặc dự kiến có xuất huyết do can thiệp phẫu thuật.

CQ3-10: Có nên sử dụng thuốc chẹn β 1-adrenoceptor cho bệnh nhân nhiễm khuẩn huyết có nhịp tim nhanh kéo dài sau hồi sức ban đầu không?

Chúng tôi khuyến nghị sử dụng thuốc chẹn β 1-adrenoceptor để kiểm soát nhịp tim nhanh kéo dài sau hồi sức ban đầu ở bệnh nhân nhiễm khuẩn huyết (GRADE 2C).

CQ3-11: Có nên truyền tĩnh mạch natri bicarbonate cho bệnh nhân nhiễm khuẩn huyết có toan chuyển hóa nặng ($\text{pH} \leq 7.2$) không?

Chúng tôi khuyến nghị truyền tĩnh mạch natri bicarbonate cho bệnh nhân nhiễm khuẩn huyết có toan chuyển hóa nặng ($\text{pH} \leq 7.2$) (GRADE 2C).

Bệnh nhân nhiễm khuẩn huyết thường phát triển tình trạng toan chuyển hóa cấp tính, và nabica được sử dụng để điều chỉnh tình trạng này. Tuy nhiên, việc sử dụng nabica trong trường hợp toan chuyển hóa nặng có thực sự cải thiện kết cục lâm sàng hay không vẫn còn chưa rõ ràng và là vấn đề còn tranh cãi. Dựa trên bằng chứng có độ tin cậy thấp, hướng dẫn SSCG 2021 đã nêu rằng đối với “người lớn bị sốc nhiễm khuẩn kèm theo tình trạng nhiễm toan lactic do giảm tưới máu, chúng tôi khuyến nghị không sử dụng liệu pháp bù nabica nhằm cải thiện huyết động hoặc giảm nhu cầu dùng thuốc vận mạch”.

Phân tích của chúng tôi bao gồm 4 nghiên cứu đã công bố (3 RCTs, và 1 nghiên cứu khác). Kết quả được trích xuất chỉ từ một nghiên cứu. Khi sử dụng nabica, tỷ lệ tử vong ngắn hạn giảm 91 ca trên mỗi 1000 trường hợp, tỷ lệ khởi phát mới tình trạng suy cơ quan giảm 69 ca trên mỗi 1000 trường hợp, tỷ lệ cần lọc máu giảm 165 ca trên mỗi 1000 trường hợp. Ngược lại, các biến cố bất lợi nghiêm trọng liên quan đến chuyển hóa cần can thiệp điều trị tăng 15 ca trên mỗi 1000 trường hợp. Xét về giá trị tương đối của từng kết cục, chúng tôi kết luận rằng hiệu quả tổng thể có lẽ nghiêng về can thiệp điều trị bằng nabica.

CQ3-12: Chỉ định nào cho hỗ trợ tuần hoàn cơ học trong sốc nhiễm khuẩn?

Hiện tại chưa có đủ bằng chứng về hiệu quả của các phương pháp hỗ trợ tuần hoàn cơ học, như V-A ECMO, IABP hoặc bơm tim nội mạch trong suy tim do sốc nhiễm khuẩn, và chưa có chỉ định rõ ràng cho các phương pháp này.

CQ3-13: Có nên áp dụng chiến lược hạn chế truyền dịch cho bệnh nhân nhiễm khuẩn huyết có huyết động ổn định không?

Chúng tôi khuyến nghị áp dụng chiến lược hạn chế bù dịch cho bệnh nhân nhiễm khuẩn huyết có huyết động ổn định, đồng thời cần theo dõi nguy cơ rối loạn chức năng cơ quan do giảm tưới máu (GRADE 2C).

Lưu ý tình trạng giảm tưới máu có thể được đánh giá một cách toàn diện thông qua quan sát màu sắc da, dấu hiệu sinh tồn, CRT, nồng độ lactate trong máu và lượng nước tiểu.

Cả tình trạng dư thừa và thiếu hụt dịch đều liên quan đến tăng tỷ lệ tử vong ở bệnh nhân nhiễm khuẩn huyết. Chiến lược quản lý hạn chế dịch có thể cải thiện tiên lượng do giảm sung huyết cơ quan, nhưng cũng có thể làm tăng các biến cố bất lợi như rối loạn chức năng cơ quan do thiếu máu cục bộ. Chúng tôi đã thực hiện một phân tích tổng hợp từ 8 RCTs. Kết quả khi áp dụng chiến lược quản lý dịch hạn chế, tỷ lệ tử vong sau 90 ngày giảm 6 ca trên mỗi 1000 bệnh nhân, tỷ lệ tổn thương thận cấp hoặc phải lọc máu giảm 19 ca trên mỗi 1000 bệnh nhân, biến cố bất lợi nghiêm trọng giảm 8 ca trên mỗi 1000 bệnh nhân. Dựa trên kết quả này, chúng tôi kết luận rằng hiệu quả tổng thể có lẽ nghiêng về chiến lược hạn chế dịch.

Ngoài ra, một phân tích tổng hợp khác tương tự với nghiên cứu của chúng tôi cho thấy không có sự khác biệt đáng kể nào về các kết cục giữa nhóm quản lý lượng dịch nhiều và ít. Dù đã thực hiện các phân tích độ nhạy theo nguy cơ sai lệch, mức độ nghiêm trọng của bệnh, phác đồ điều trị, thời điểm can thiệp và định nghĩa về nhiễm khuẩn huyết, không có sự khác biệt đáng kể nào được ghi nhận.

Chiến lược quản lý dịch hạn chế được kỳ vọng sẽ làm giảm sung huyết cơ quan liên quan đến truyền dịch quá mức. Tuy nhiên, trong hầu hết các RCT được đưa vào phân tích, bệnh nhân đã được truyền ít nhất 20-30 mL/kg dịch trước khi được đưa vào nghiên cứu. Điều này có nghĩa là lượng dịch truyền trong giai đoạn hồi sức ban đầu không bị hạn chế. Nếu có lo ngại về rối loạn chức năng cơ quan do giảm tưới máu, việc truyền dịch hồi sức không nên bị trì hoãn. Cần đánh giá đáp ứng với dịch để tránh truyền dịch quá mức.

CQ4 Lọc máu

CQ4-1: Có nên sử dụng cột lọc sợi cố định polymyxin B (PMX-DHP) cho bệnh nhân sốc nhiễm khuẩn không?

Chúng tôi không khuyến nghị sử dụng PMX-DHP cho bệnh nhân sốc nhiễm khuẩn (GRADE 2D).

CQ4-2: Có nên thực hiện liệu pháp thay thế thận (RRT) sớm cho bệnh nhân tổn thương thận cấp do nhiễm khuẩn huyết không?

Chúng tôi không khuyến nghị thực hiện RRT sớm cho bệnh nhân tổn thương thận cấp do nhiễm khuẩn huyết (GRADE 2C).

CQ4-3: Có nên sử dụng liệu pháp thay thế thận liên tục (CRRT) cho tổn thương thận cấp do nhiễm khuẩn huyết không?

Cả liệu pháp CRRT hoặc IRRT đều có thể được lựa chọn để điều trị tổn thương thận cấp do nhiễm khuẩn huyết (GRADE 2D).

Tuy nhiên, CRRT thường được sử dụng cho bệnh nhân huyết động không ổn định (Khuyến nghị thực hành tốt).

CQ4-4: Có nên tăng liều điều trị RRT cho bệnh nhân tổn thương thận cấp do nhiễm khuẩn huyết không?

Chúng tôi không khuyến nghị tăng liều RRT vượt quá liều tiêu chuẩn quốc tế (20 – 25 mL/kg/giờ) cho bệnh nhân tổn thương thận cấp do nhiễm khuẩn huyết (GRADE 1A).

CQ5 Đông máu nội mạch lan tỏa (DIC)

CQ5-1: Phương pháp chẩn đoán DIC do nhiễm khuẩn huyết là gì?

Các tiêu chí chẩn đoán DIC ở bệnh nhân nhiễm khuẩn huyết được đề xuất bao gồm tiêu chí JAAM-DIC và SIC được sử dụng để chẩn đoán DIC giai đoạn sớm và xác định thời điểm bắt đầu điều trị. Tiêu chí ISTH-DIC được sử dụng để chẩn đoán DIC tiến triển và tiên lượng tử vong.

CQ5-2: Các chẩn đoán phân biệt cho bệnh nhân nghi ngờ DIC do nhiễm khuẩn huyết là gì?

Các chẩn đoán phân biệt với DIC bao gồm huyết khối vi mạch (TMA) và giảm tiểu cầu do heparin (HIT).

CQ5-3: Có nên sử dụng antithrombin để điều trị DIC do nhiễm khuẩn huyết không?

Chúng tôi khuyến nghị sử dụng antithrombin để điều trị DIC do nhiễm khuẩn huyết (GRADE 2B).

CQ5-4: Có nên sử dụng thrombomodulin tái tổ hợp để điều trị DIC do nhiễm khuẩn huyết không?

Chúng tôi khuyến nghị sử dụng thrombomodulin tái tổ hợp để điều trị DIC do nhiễm khuẩn huyết (GRADE 2B).

CQ6 Liệu pháp hỗ trợ

CQ6-1: Có nên sử dụng IVIG cho bệnh nhân nhiễm khuẩn huyết không?

Chúng tôi không khuyến nghị sử dụng IVIG cho bệnh nhân nhiễm khuẩn huyết (GRADE 2C).

IVIG bao gồm các kháng thể đặc hiệu chống lại nhiều loại vi khuẩn, độc tố và virus. Globulin miễn dịch giúp trung hòa các vi sinh vật gây bệnh và độc tố, thúc đẩy quá trình thực bào và tiêu diệt vi khuẩn thông qua hoạt hóa bổ thể, gây độc tế bào phụ thuộc kháng thể, tác dụng kháng viêm đặc hiệu và ức chế sản xuất cytokin gây viêm. Ở bệnh nhân nhiễm trùng huyết, nồng độ IgG trong

huyết thanh giảm ngay từ giai đoạn đầu do giảm sản xuất, rò rỉ mao mạch và tiêu hao quá mức. Tỷ lệ sống và tử vong tăng đáng kể nếu nồng độ IgG trong huyết thanh giảm nặng nề. Dựa vào bối cảnh của các nghiên cứu đã nêu, việc sử dụng IVIG kết hợp với điều trị thích hợp và dùng kháng sinh sớm có thể cải thiện tiên lượng bệnh.

Chúng tôi đã thực hiện phân tích tổng hợp từ 9 thử nghiệm lâm sàng ngẫu nhiên đã công bố. Kết quả cho thấy việc sử dụng IVIG gây ra biến cố bất lợi với mức rủi ro khác biệt là giảm 1 ca trên 1000 ca. Ngược lại, tỷ lệ tử vong ngắn hạn tăng 14 ca trên 1000 ca. Xét các kết quả này, chúng tôi kết luận rằng cân cân hiệu quả có lẽ nghiêng về phía nhóm so sánh. Việc sử dụng IVIG như một phương pháp điều trị chuẩn là không được khuyến khích. Tuy nhiên, chúng tôi không loại trừ chỉ định trong các tình trạng sinh lý bệnh đặc biệt như hội chứng sốc nhiễm độc do liên cầu.

CQ6-2: Có nên sử dụng liệu pháp vitamin C liều cao cho nhiễm khuẩn huyết không?

Chúng tôi không khuyến nghị sử dụng vitamin C liều cao cho bệnh nhân nhiễm khuẩn huyết (GRADE 2B).

Vitamin C, một loại vitamin tan trong nước, không thể được tổng hợp trong cơ thể. Trong những năm gần đây, có báo cáo cho rằng việc sử dụng vitamin C liều cao có thể cải thiện tỷ lệ sống sót ở bệnh nhân nhiễm trùng huyết. Nhiều thử nghiệm lâm sàng ngẫu nhiên đã được thực hiện, và có lo ngại rằng việc sử dụng vitamin C liều cao có thể gây tổn thương thận.

Chúng tôi đã thực hiện phân tích tổng hợp từ 18 RCT. Về mặt tử vong, chúng tôi chọn kết cục tử vong dài hạn (≥ 60 ngày) làm tiêu chí đánh giá, vì đây là kết quả có mức độ chắc chắn bằng chứng cao nhất. Kết quả cho thấy, việc sử dụng vitamin C làm tăng tỷ lệ tử vong dài hạn với mức rủi ro khác biệt là tăng 23 ca trên 1000 bệnh nhân, và tổn thương thận cấp tăng 26 ca trên 1000 bệnh nhân. Cân cân hiệu quả có lẽ nghiêng về phía nhóm so sánh. Khuyến nghị này liên quan đến việc sử dụng vitamin C liều cao cho bệnh nhân nhiễm khuẩn huyết, và không nhằm ngăn cản việc sử dụng vitamin C liều chuẩn như một liệu pháp dinh dưỡng.

CQ6-3: Mức đường huyết mục tiêu cho bệnh nhân nhiễm khuẩn huyết là bao nhiêu?

Chúng tôi khuyến nghị duy trì mức đường huyết mục tiêu trong khoảng 144-180 mg/dL cho bệnh nhân nhiễm khuẩn huyết (GRADE 2C).

Người ta đã khuyến cáo rằng việc kiểm soát đường huyết tại khoa điều trị tích cực nên tránh cả mức thấp (< 110 mg/dL) và mức cao (≥ 180 mg/dL). Tuy nhiên, vẫn còn câu hỏi là liệu có sự khác biệt về tỷ lệ hạ đường huyết giữa mức đường huyết gần 110 mg/dL và 180 mg/dL hay không. Để làm rõ vấn đề này, chúng tôi đã chia khoảng đường huyết từ 110-180 mg/L thành hai khoảng dựa trên nghiên cứu NICE-SUGAR: 110-144 mg/dL và 144-180 mg/dL. Sau đó, chúng tôi tiến hành phân tích tổng hợp sử dụng 4 khoảng đường huyết như sau: < 110 mg/dL, 110-144 mg/dL, 144-180 mg/dL và ≥ 180 mg/dL. Phân tích tổng hợp được thực hiện trên 36 thử nghiệm lâm sàng ngẫu nhiên. Kết quả cho thấy, sự cân bằng về hiệu quả giữa các nhóm như sau: Mức < 110 mg/dL có kết quả kém hơn tất cả các mức còn lại; Mức 144-180 mg/dL tốt hơn mức 110-144 mg/dL; Sau cùng, mức ≥ 180 mg/dL cũng không tốt hơn mức 144-180 mg/dL. Do đó, chúng tôi nhận thấy khoảng đường huyết 144-180 mg/dL là mức tối ưu nhất.

Để ngăn ngừa hạ đường huyết do insulin, việc đo đường huyết theo khoảng thời gian thích hợp trong quá trình truyền insulin liên tục là rất quan trọng. Tuy nhiên, chúng tôi không đánh giá khoảng thời gian đo đường huyết thích hợp trong nghiên cứu này. Hướng dẫn của ESPEN khuyến cáo rằng nên đo đường huyết ít nhất mỗi 4 giờ trong 48 giờ đầu sau khi nhập ICU như một điểm thực hành tốt, đồng thời nhấn mạnh rằng có thể đo thường xuyên hơn tùy vào tình trạng của bệnh nhân. Các phương pháp đo đường huyết trong giai đoạn cấp tính bao gồm: xét nghiệm sinh hóa máu tại phòng xét nghiệm, khí máu, và đo đường huyết mao mạch, tĩnh mạch/động mạch. Tuy nhiên, đo đường huyết mao mạch có thể gây sai số đáng kể và có nguy cơ bỏ sót tình trạng hạ đường huyết.

CQ6-4: Có nên điều trị hạ sốt cho bệnh nhân sốt do nhiễm khuẩn huyết không?

Chúng tôi không khuyến nghị sử dụng liệu pháp hạ sốt cho bệnh nhân sốt do nhiễm khuẩn huyết (GRADE 2C).

Bệnh nhân nhiễm khuẩn huyết thường bị sốt, gây khó chịu, tăng nhu cầu oxy và rối loạn hệ thần kinh trung ương. Tuy nhiên, sốt cũng là một phản ứng bảo vệ, giúp kích hoạt hệ miễn dịch và hỗ trợ loại bỏ vi sinh vật gây bệnh. Liệu pháp hạ sốt thường được sử dụng nhằm giảm khó chịu, giảm nhu cầu oxy và phòng ngừa rối loạn CNS. Tuy nhiên, do liệu pháp này cũng có thể ức chế phản ứng phòng vệ tự nhiên, nên cần đánh giá rõ ràng lợi ích và tác hại của việc điều trị hạ sốt. Chúng tôi đã thực hiện phân tích tổng hợp từ 7 RCT, đánh giá hiệu quả của các phương pháp hạ sốt bao gồm: acetaminophen, làm mát ngoài cơ thể hoặc kết hợp cả hai, so với nhóm không can thiệp. 6 RCT đánh giá điều trị bằng thuốc hạ sốt (trong đó có 1 RCT kết hợp cả thuốc và làm mát bề mặt cơ thể). 1RCT đánh giá phương pháp can thiệp bằng làm mát bề mặt cơ thể đơn thuần. Kết quả cho thấy tỷ lệ tử vong sau 28 ngày hoặc 30 ngày tăng lên 43 ca trên 1000 ca, tỷ lệ biến cố bất lợi tăng 1 ca trên 1000 ca, biến chứng nhiễm trùng giảm 28 ca trên 1000 ca. Hiệu quả của liệu pháp hạ sốt là hạn chế. Vì vậy chúng tôi kết luận rằng các can thiệp hiệu quả có lẽ nghiêng về nhóm không can thiệp. Tuy nhiên, khuyến nghị này không áp dụng cho trường hợp sốt rất cao hoặc khi mục tiêu điều trị là làm giảm triệu chứng liên quan đến sốt.

CQ6-5: Có nên dự phòng loét do stress cho bệnh nhân nhiễm khuẩn huyết để ngăn ngừa xuất huyết tiêu hóa không?

Chúng tôi khuyến nghị dự phòng loét do stress cho bệnh nhân nhiễm khuẩn huyết để ngăn ngừa xuất huyết tiêu hóa (GRADE 2D).

Do loét do stress có thể gây xuất huyết tiêu hóa trên bệnh nhân nằm ICU, nên việc dự phòng loét bằng thuốc được chỉ định. Tuy nhiên, cũng có những lo ngại về tác dụng phụ của thuốc kháng acid, chẳng hạn như viêm phổi và nhiễm *Clostridioides difficile*. Vì vậy, cần làm rõ cán cân giữa lợi ích và tác hại của việc sử dụng thuốc kháng acid dự phòng.

Chúng tôi đã thực hiện phân tích tổng hợp từ 32 RCT đánh giá hiệu quả của dự phòng loét do stress ở nhóm bệnh nhân nằm ICU. Các kết quả đánh giá bao gồm: xuất huyết tiêu hóa (30 RCT với 6866 bệnh nhân), tử vong (14 RCT với 5065 bệnh nhân), viêm phổi (15 RCT với 5146 bệnh nhân), biến cố bất lợi nghiêm trọng (7 RCT với 4143 bệnh nhân), nhiễm *Clostridioides difficile* (3 RCT với 3607 bệnh nhân). Kết quả về lợi ích: giảm xuất huyết tiêu hóa (giảm 66 ca trên 1000 bệnh

nhân), giảm số ca nhiễm *Clostridioides difficile* (giảm 4 ca trên 1000 bệnh nhân). Kết quả về tác hại: tăng tỷ lệ tử vong (tăng 10 ca trên 1000 bệnh nhân), tăng tỉ lệ viêm phổi (tăng 8 ca trên 1000 bệnh nhân), tăng các biến cố nghiêm trọng (tăng 5 ca trên 1000 bệnh nhân). Sau khi cân nhắc giá trị tương đối của từng tiêu chí, chúng tôi kết luận rằng cân cân hiệu quả có lẽ nghiêng về phía nhóm can thiệp (sử dụng thuốc dự phòng loét). Lưu ý khuyến nghị này được rút ra từ dữ liệu bệnh nhân ICU nói chung, không áp dụng riêng cho bệnh nhân nhiễm khuẩn huyết.

CQ6-6: Quản lý thân nhiệt như thế nào ở bệnh nhân nhiễm khuẩn huyết bị hạ thân nhiệt?

Liệu pháp làm ấm cơ thể có thể hợp lý khi bệnh nhân có rối loạn tuần hoàn hoặc rối loạn đông máu liên quan đến hạ thân nhiệt (nhiệt độ cơ thể < 35°C). Tuy nhiên, cần thận trọng vì liệu pháp làm ấm có thể gây giãn mạch ngoại vi, gây tụt huyết áp.

CQ6-7: Thực hiện đặt nội khí quản cho bệnh nhân nhiễm khuẩn huyết như thế nào?

Các tình trạng cần đặt nội khí quản bao gồm sốc nhiễm trùng, mất cân bằng giữa nhu cầu và cung cấp oxy, tắc nghẽn đường thở và thiếu oxy nặng. Do thuốc an thần và giảm đau được sử dụng trong quá trình đặt nội khí quản có thể gây ảnh hưởng huyết động, cần có chiến lược quản lý huyết động phù hợp, bao gồm chuẩn bị sẵn thuốc vận mạch.

CQ9 Nhiễm khuẩn huyết ở trẻ em

CQ9-1: Kháng sinh theo kinh nghiệm được lựa chọn như thế nào trong sốc nhiễm khuẩn ở trẻ em?

Kháng sinh cho tất cả các vi sinh vật có khả năng gây bệnh được lựa chọn, dựa vào cơ quan nhiễm trùng, môi trường (cộng đồng, bệnh viện hoặc ICU), và bệnh nhân (ví dụ: tình trạng miễn dịch và tiền sử dùng kháng sinh).

Việc xác định ổ nhiễm trùng đóng vai trò quan trọng trong điều trị nhiễm khuẩn huyết ở trẻ em, vì nó cho phép hướng đến các vi sinh vật gây bệnh dựa trên dữ liệu dịch tễ học. Ở bệnh nhi nhiễm khuẩn huyết, ổ nhiễm khuẩn thường gặp nhất là hô hấp hoặc tiết niệu. Các vị trí khác có thể bao gồm: ổ bụng, da/mô mềm, và hệ thần kinh trung ương. Nếu ổ nhiễm khuẩn được xác định dựa vào tiền sử bệnh sử, khám lâm sàng và xét nghiệm, ta có thể dự đoán được căn nguyên gây bệnh dựa vào độ tuổi, môi trường mắc bệnh và đặc điểm của bệnh nhân, từ đó lựa chọn kháng sinh dựa vào khả năng thấm vào mô và phổ kháng khuẩn.

*Nếu không xác định được ổ nhiễm khuẩn, có thể lựa chọn kháng sinh theo kinh nghiệm dựa trên các yếu tố như tuổi, môi trường mắc bệnh, đặc điểm bệnh nhân và khả năng thấm vào mô của thuốc. Trong trường hợp nhiễm khuẩn huyết mắc phải ngoài cộng đồng, khi không rõ ổ nhiễm khuẩn, thường gặp ở đường hô hấp, tiết niệu hoặc ổ bụng, và vi sinh vật gây bệnh có thể là *Staphylococcus aureus* hoặc *Enterobacteriaceae* (như *E. coli*). Trong các trường hợp nhiễm trùng bệnh viện, vi sinh vật gây bệnh có thể bao gồm *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter* spp., ngoài ra còn có các vi khuẩn gram âm khác, bao gồm *Enterobacteriaceae*. Cần lưu ý rằng các loại vi sinh vật này có thể thay đổi tùy theo tình hình dịch tễ học khu vực.*

*Bên cạnh đó, bệnh nhân có bệnh nền có nguy cơ cao nhiễm khuẩn huyết do MRSA, *Pseudomonas aeruginosa*, *Clostridioides difficile* hoặc nấm. Trong những trường hợp này, kháng sinh theo kinh*

nghiệm cần bao phủ các tác nhân này, và việc lựa chọn cần xem xét kỹ bối cảnh cá nhân của bệnh nhân, nguy cơ nhiễm khuẩn kháng thuốc và mức độ nặng của bệnh.

CQ9-2: Liệu pháp truyền dịch ban đầu cho sốc nhiễm khuẩn ở trẻ em được thực hiện như thế nào?

Các phương pháp bù dịch ban đầu trong nhiễm khuẩn huyết ở trẻ em bao gồm truyền dịch tinh thể cân bằng lặp lại, với liều 10 – 20 mL/kg mỗi lần truyền, đánh giá đáp ứng bù dịch. Các dấu hiệu lâm sàng gợi ý quá tải dịch hoặc đáp ứng kém với truyền dịch có thể làm cơ sở để ngừng liệu pháp bù dịch. Đặc biệt, cần chú ý đến số lượng và tốc độ truyền dịch trong trường hợp bệnh nhân có suy tim. Chúng tôi không thể cung cấp thông tin về tốc độ truyền dịch hoặc giới hạn tổng thể tích dịch truyền.

Ở những bệnh nhân nhiễm khuẩn huyết có biến chứng giảm tưới máu mô hoặc tụt huyết áp, việc bù dịch ban đầu đóng vai trò quan trọng trong việc ngăn ngừa tiến triển của rối loạn chức năng cơ quan. Trong điều trị dịch ban đầu, bolus dịch tinh thể với liều 20 mL/kg, sau đó có thể tăng lên 40-60 mL/kg trong giờ đầu tiên cho đến khi đạt được tưới máu và huyết áp bình thường, đồng thời theo dõi các dấu hiệu của quá tải dịch. Các nghiên cứu chất lượng trước đây tập trung vào liều lượng và tốc độ truyền dịch ban đầu ở bệnh nhi bị nhiễm khuẩn huyết đều có quy mô nhỏ. Không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê về tỷ lệ tử vong giữa các liều lượng và tốc độ truyền dịch khác nhau. Mặc dù chưa có bằng chứng cụ thể để khuyến cáo dung dịch nước muối sinh lý hay dung dịch tinh thể cân bằng là tối ưu hơn, hướng dẫn SSC 2020 dành cho trẻ em đã gợi ý sử dụng dung dịch tinh thể cân bằng. Khi truyền dịch ban đầu, cần thường xuyên đánh giá đáp ứng với truyền dịch, đồng thời điều chỉnh tốc độ truyền và việc sử dụng thuốc vận mạch. Hiệu quả của bù dịch ban đầu được đánh giá khi cần thiết dựa vào thời gian đổ đầy mao mạch, mức lactate và siêu âm tim. Nếu bệnh nhân kém đáp ứng hoặc xuất hiện dấu hiệu quá tải dịch, cần ngừng truyền dịch và xem xét sử dụng thuốc vận mạch.

CQ9-3: Thuốc vận mạch được chọn như thế nào cho trẻ sốc nhiễm khuẩn?

Adrenaline hoặc noradrenaline được dùng là thuốc vận mạch cho sốc nhiễm khuẩn ở trẻ em, tùy thuộc vào các dấu hiệu lâm sàng, chỉ số huyết động và kết quả siêu âm tim.

Việc lựa chọn noradrenaline ở những bệnh nhân có biểu hiện sốc giãn mạch là hợp lý. Dopamine có tác dụng kích thích thụ thể α yếu hơn so với noradrenaline, đồng thời cũng có lo ngại về tác dụng ức chế miễn dịch do ức chế tiết prolactin thông qua thụ thể dopamine. Hiện chưa có đủ bằng chứng để sử dụng dopamine như thuốc vận mạch hàng đầu so với adrenaline. Vasopressin phát huy tác dụng tăng huyết áp thông qua cơ chế khác với catecholamine. Đáp ứng với thuốc vận mạch đầu tay như noradrenaline và adrenaline cần được đánh giá dựa trên tình bệnh nhân, và việc thêm vasopressin có thể được xem xét. Khi cân nhắc hỗ trợ bằng noradrenaline hoặc adrenaline, cần đánh giá toàn diện và lặp lại các dấu hiệu lâm sàng, thông số huyết động và siêu âm tim cho từng trường hợp cụ thể.

CQ9-4: Đường truyền vận mạch cho trẻ sốc nhiễm khuẩn?

Thuốc vận mạch thường được truyền qua đường truyền tĩnh mạch trung tâm, vì có thể gây tổn thương mô nếu xảy ra sự thoát mạch. Tuy nhiên, thuốc vận mạch cũng có thể được truyền qua

đường truyền ngoại biên hoặc đường truyền trong xương với nồng độ thích hợp trong thời gian ngắn để tránh sự trì hoãn của việc bắt đầu dùng thuốc.

Trong điều trị nhiễm khuẩn huyết ở trẻ em, việc khởi đầu thuốc vận mạch kịp thời rất quan trọng đối với những trường hợp không đáp ứng bù dịch trong hồi sức ban đầu. Tuy nhiên, việc truyền thuốc vận mạch qua đường truyền ngoại biên có nguy cơ thoát mạch, tổn thương mô thứ phát và giảm tưới máu tại chỗ. Do đó, thuốc vận mạch thường được truyền qua đường truyền TM trung tâm. Tuy nhiên, việc đặt catheter TM trung tâm cần thời gian, điều này có thể làm trì hoãn việc sử dụng vận mạch. Một số báo cáo ở trẻ em cho thấy việc truyền thuốc vận mạch qua đường truyền ngoại vi có thể an toàn nếu nồng độ phù hợp và trong thời gian ngắn. Một phân tích tổng hợp gần đây ở người lớn và trẻ em cho thấy tỷ lệ thoát mạch là rất thấp hoặc không có biến cố nghiêm trọng nào xảy ra khi sử dụng thuốc vận mạch qua đường truyền ngoại biên. Mối liên hệ giữa nồng độ thuốc vận mạch được truyền và tỷ lệ thoát mạch hiện vẫn chưa rõ ràng.

CQ9-5: Có nên sử dụng steroid cho trẻ bị sốc nhiễm khuẩn không đáp ứng với liệu pháp bù dịch và thuốc vận mạch ban đầu?

Chúng tôi không khuyến nghị sử dụng steroid một cách thường quy cho trẻ bị sốc nhiễm khuẩn không đáp ứng với liệu pháp bù dịch và vận mạch ban đầu (GRADE 2D).

Việc sử dụng corticosteroid toàn thân thường quy ở trẻ nhiễm khuẩn huyết vẫn còn gây tranh cãi, và một số nghiên cứu đã được công bố. Chúng tôi đã thực hiện phân tích gộp từ ba thử nghiệm lâm sàng. Về mặt lợi ích của việc sử dụng steroid, kết quả về tỷ lệ tử vong cho thấy giảm 57 ca trên 1000 ca, và thời gian phục hồi khỏi sốc ngắn hơn trung bình 3,3 ngày. Ngược lại, về mặt bất lợi, thời gian nằm viện kéo dài hơn trung bình 3.2 ngày, và biến chứng nhiễm trùng tăng lên 40 ca trên 1000 ca. Cả hiệu quả mong muốn và bất lợi đều nhỏ. Do đó, chúng tôi kết luận rằng không có sự vượt trội rõ ràng giữa can thiệp bằng steroid và nhóm đối chứng.

CQ9-6: Mức hemoglobin tối ưu để truyền máu cho bệnh nhi nhiễm khuẩn huyết có huyết động ổn định là bao nhiêu?

Chúng tôi khuyến nghị truyền máu khi mức hemoglobin 7g/dL ở trẻ nhiễm khuẩn huyết có huyết động ổn định (GRADE 2C).

Trẻ em dễ bị thiếu máu hơn do nồng độ hemoglobin bình thường thấp hơn hoặc do ảnh hưởng của việc lấy máu xét nghiệm lớn hơn so với người lớn. Hemoglobin đóng vai trò quan trọng trong việc vận chuyển oxy, và truyền hồng cầu là một trong những phương pháp điều trị thiết yếu. Tuy nhiên, việc quyết định có truyền máu hay không là điều quan trọng, vì cân nhắc đến các tác động bất lợi như truyền máu quá mức và các biến chứng như nhiễm trùng, phản ứng dị ứng, cũng như các hậu quả lâu dài sau điều trị. Chúng tôi đã thực hiện một phân tích gộp từ 3 thử nghiệm lâm sàng ngẫu nhiên. Xét về hiệu quả mong muốn khi áp dụng ngưỡng hemoglobin tương đối thấp (làm tiêu chí quyết định truyền máu), tỷ lệ tử vong tại bệnh viện giảm 117 ca trên 1000 ca, tỷ lệ suy đa cơ quan mới hoặc tiến triển giảm 5 ca trên 1000 ca, thời gian nằm ICU ngắn hơn trung bình 1,78 ngày, và thời gian thở máy ngắn hơn trung bình 1,02 ngày. Về các tác động bất lợi, tỷ lệ tử vong tại ICU tăng 9 ca trên 1000 ca, và biến chứng liên quan đến truyền máu tăng 20 ca trên 1000 ca. Nhìn chung, các hiệu quả tích cực là nhỏ, và các tác động bất lợi cũng không đáng kể. Xét về giá trị

trương đối của từng kết cục, chúng tôi kết luận rằng cán cân lợi ích có thể nghiêng về phía can thiệp (áp dụng ngưỡng truyền máu thấp).

CQ9-7: Có phải kiểm soát đường huyết chặt chẽ cho nhiễm khuẩn huyết ở trẻ em không?

Chúng tôi không khuyến nghị kiểm soát đường huyết chặt chẽ trong nhiễm khuẩn huyết ở trẻ em (GRADE 2C).

Hiện có nhiều ý kiến khác nhau về tính phù hợp của việc kiểm soát đường huyết nghiêm ngặt ở bệnh nhi nhiễm khuẩn huyết. Tình trạng tăng đường huyết ở những bệnh nhi nặng có thể ảnh hưởng đến chức năng miễn dịch và làm trầm trọng thêm tình trạng nhiễm trùng, dẫn đến tăng tỷ lệ tử vong và kéo dài thời gian nằm viện. Tuy nhiên, hạ đường huyết là một tác dụng phụ đáng lưu ý trong liệu pháp insulin, và tình trạng này có liên quan đến tiên lượng xấu hơn ở bệnh nhân nặng. Chúng tôi đã tiến hành phân tích gộp từ năm thử nghiệm lâm sàng ngẫu nhiên. Về hiệu quả mong muốn của việc kiểm soát đường huyết nghiêm ngặt: tỷ lệ tử vong ngắn hạn – yếu tố quan trọng nhất – tăng nhẹ 2 ca trên 1000 ca, thời gian nằm ICU trung bình giảm 0.51 ngày, thời gian thở máy giảm trung bình 0,3 ngày. Về tác dụng bất lợi, tình trạng hạ đường huyết tăng 146 ca trên 1000 ca. Như vậy, hiệu quả mong muốn là không đáng kể, trong khi tác dụng bất lợi ở mức trung bình. Do đó, chúng tôi kết luận rằng cán cân lợi ích có khả năng nghiêng về phía nhóm đối chứng (tức là không kiểm soát đường huyết nghiêm ngặt).

TÀI LIỆU THAM KHẢO

Shime N, Nakada TA, Yatabe T, Yamakawa K, Aoki Y, Inoue S, Iba T, Ogura H, Kawai Y, Kawaguchi A, Kawasaki T, Kondo Y, Sakuraya M, Taito S, Doi K, Hashimoto H, Hara Y, Fukuda T, Matsushima A, Egi M, Kushimoto S, Oami T, Kikutani K, Kotani Y, Aikawa G, Aoki M, Akatsuka M, Asai H, Abe T, Amemiya Y, Ishizawa R, Ishihara T, Ishimaru T, Itosu Y, Inoue H, Imahase H, Imura H, Iwasaki N, Ushio N, Uchida M, Uchi M, Umegaki T, Umemura Y, Endo A, Oi M, Ouchi A, Osawa I, Oshima Y, Ota K, Ohno T, Okada Y, Okano H, Ogawa Y, Kashiura M, Kasugai D, Kano KI, Kamidani R, Kawauchi A, Kawakami S, Kawakami D, Kawamura Y, Kandori K, Kishihara Y, Kimura S, Kubo K, Kuribara T, Koami H, Koba S, Sato T, Sato R, Sawada Y, Shida H, Shimada T, Shimizu M, Shimizu K, Shiraishi T, Shinkai T, Tampo A, Sugiura G, Sugimoto K, Sugimoto H, Suhara T, Sekino M, Sonota K, Taito M, Takahashi N, Takeshita J, Takeda C, Tatsuno J, Tanaka A, Tani M, Tanikawa A, Chen H, Tsuchida T, Tsutsumi Y, Tsunemitsu T, Deguchi R, Tetsuhara K, Terayama T, Togami Y, Totoki T, Tomoda Y, Nakao S, Nagasawa H, Nakatani Y, Nakanishi N, Nishioka N, Nishikimi M, Noguchi S, Nonami S, Nomura O, Hashimoto K, Hatakeyama J, Hamai Y, Hikone M, Hisamune R, Hirose T, Fuke R, Fujii R, Fujie N, Fujinaga J, Fujinami Y, Fujiwara S, Funakoshi H, Homma K, Makino Y, Matsuura H, Matsuoka A, Matsuoka T, Matsumura Y, Mizuno A, Miyamoto S, Miyoshi Y, Murata S, Murata T, Yakushiji H, Yasuo S, Yamada K, Yamada H, Yamamoto R, Yamamoto R, Yumoto T, Yoshida Y, Yoshihiro S, Yoshimura S, Yoshimura J, Yonekura H, Wakabayashi Y, Wada T, Watanabe S, Ijiri A, Ugata K, Uda S, Onodera R, Takahashi M, Nakajima S, Honda J, Matsumoto T. The Japanese Clinical Practice Guidelines for Management of Sepsis and Septic Shock 2024. *Acute Med Surg.* 2025 Feb 24;12(1):e70037. doi: 10.1002/ams2.70037. PMID: 39996161; PMCID: PMC11848044.