

# ĐỢT CẤP COPD – VAI TRÒ NHIỄM TRÙNG VÀ ĐIỀU TRỊ KHÁNG SINH

TS.BS. **Nguyễn Văn Thành** (PCT Hội Phổi VN, PCT Hội Hô Hấp VN, Email: drthanhbk@gmail.com)

## ĐẶT VẤN ĐỀ

Bệnh phổi tắc nghẽn mạn tính (COPD) đang và sẽ là vấn đề được quan tâm nhiều nhất trong bệnh học hô hấp. Điều này xuất phát từ tỷ lệ bệnh lưu hành cao và đang có khuynh hướng gia tăng. Diễn biến của COPD trở nên nặng thêm bởi các đợt cấp với các tác động làm tăng triệu chứng và giảm chức năng hô hấp sau đó. Trị liệu đợt cấp thông thường bằng một đợt kháng sinh và corticosteroid ngắn ngày cùng với thuốc giãn phế quản cho thấy chỉ mang lại lợi ích trong đợt cấp khiêm tốn [1]. Điều trị tốt đợt cấp và dự phòng không để xảy ra đợt cấp đã trở thành mục tiêu quan trọng trong quản lý COPD. Tuy nhiên, thực hành xử trí COPD còn thiếu sự xác thực về mục tiêu cần đạt tới vì tính phức tạp sinh bệnh học đợt cấp. Trong đó, vai trò của nhiễm trùng và điều trị kháng sinh đang còn là một khoảng trống hiểu biết.

Mặc dù nhiễm trùng đang được xem là yếu tố căn nguyên cơ bản nhưng nhiều nghiên cứu gần đây nhấn mạnh tính chất khác biệt về bản chất bệnh học trong đợt cấp COPD từ đó cho thấy cách tiếp cận xử trí, cả trong đợt cấp và khi hết đợt cấp, cần dựa trên nền tảng của tính không đồng nhất này. Vai trò của microbiota (hệ vi sinh có trên đường thở) trong sinh bệnh học COPD, tương tác cơ thể chủ - vi sinh trong sự nhạy cảm đợt cấp đang được chú ý và được công nhận [2] và điều này có thể là một hướng đi mới trong các tiếp cận quản lý COPD và đợt cấp.

Bài viết này đề cập tới định nghĩa, phân loại đợt cấp COPD, vai trò của nhiễm trùng trong sinh bệnh học COPD nói chung và đợt cấp COPD. Từ đó bàn luận về cách xử trí kháng sinh trong đợt cấp và dự phòng đợt cấp.

## ĐỊNH NGHĨA ĐỢT CẤP COPD

Để điều trị tốt đợt cấp và kiểm soát tốt bệnh không để xảy ra đợt cấp trước hết cần có sự hiểu biết đầy đủ về bản chất bệnh học đợt cấp và trên cơ sở này, có được một định nghĩa đầy đủ và thống nhất. Tuy nhiên cho tới nay, điều này vẫn còn là một thách thức [3].

Đợt cấp có thể được định nghĩa dựa trên triệu chứng (symptom-based) hoặc dựa trên sự kiện (event-based) hoặc kết hợp cả hai. Định nghĩa bằng triệu chứng đơn thuần chỉ dựa trên các triệu chứng hô hấp xấu đi do bệnh nhân khai báo hoặc ghi nhận trong nhật ký triệu chứng của người bệnh. Các triệu chứng điển hình của đợt

cấp COPD bao gồm tăng khó thở, tăng ho, tăng lượng đờm và đờm mủ. Ngược lại, các định nghĩa dựa trên sự kiện nắm bắt những bệnh nhân có tình trạng bệnh đã thay đổi đủ để yêu cầu thay đổi cách điều trị bao gồm các khám xét, đánh giá khách quan (lâm sàng và xét nghiệm).

Định nghĩa đầu tiên về đợt cấp COPD do Anthonisen NR và cs đề xuất trong một nghiên cứu lâm sàng năm 1987 [4] là một định nghĩa dựa trên triệu chứng, chỉ tập trung vào ba triệu chứng chính là “tăng hoặc khởi phát khó thở, sinh đờm và/hoặc đờm mủ”. Sau đó, một định nghĩa dựa trên sự kiện đã được Paggiaro PL và cs năm 1998, cũng cho một nghiên cứu lâm sàng, đưa ra, và đợt cấp được định nghĩa là “sự xấu đi của các triệu chứng COPD đòi hỏi phải thay đổi cách điều trị thông thường, bao gồm liệu pháp kháng sinh, các đợt ngắn steroid đường uống và liệu pháp điều trị bằng thuốc dẫn phế quản khác” [5]. Một định nghĩa tiếp theo được đề xuất bởi một hội nghị đồng thuận vào năm 2000 đã định nghĩa đợt kịch phát là “một sự kiện cấp tính trên bệnh nhân COPD được đặc trưng bởi sự xấu đi của các triệu chứng hô hấp trên bệnh nhân vượt quá mức độ thay đổi triệu chứng thông thường hàng ngày và cần phải thay đổi thuốc điều trị thông thường” [6]. Chiến lược GOLD năm 2018 đã cơ bản sử dụng định nghĩa trên, đó “tình trạng xấu đi cấp tính của các triệu chứng hô hấp dẫn đến điều trị bổ sung” [7]. Trên cơ sở này, GOLD cho rằng đợt cấp là nhẹ nếu chỉ cần sử dụng thuốc dẫn phế quản, là nặng nếu cần sử dụng kháng sinh và/hoặc corticosteroid uống, là rất nặng nếu phải nhập viện cấp cứu. Định nghĩa này đã tích hợp xử trí bổ sung với tình trạng thay đổi triệu chứng. Mặc dù không nói rõ nhưng định nghĩa này cho rằng cần dựa trên khám xét, đánh giá của thầy thuốc và với xử trí bổ sung, định nghĩa muốn tránh lẫn lộn giữa các tình huống xấu đi của các bệnh khác trên bệnh nhân COPD như suy tim sung huyết, hội chứng vành cấp hay thuyên tắc phổi, viêm phổi.

Định nghĩa dựa trên triệu chứng có lợi điểm nhanh, nhạy, đáp ứng ngay mối quan tâm chính của bệnh nhân. Tuy nhiên, tính chủ quan trong sự cảm nhận của người bệnh là nhược điểm chính của việc xác định đợt cấp. Định nghĩa dựa trên sự kiện có nhược điểm chậm hơn, chỉ có được khi người bệnh đã tự xử trí nhưng không thuyên giảm, tới thầy thuốc khám đánh giá và như vậy đợt cấp được định nghĩa dựa trên sự kiện thường nặng hơn và không phản ánh đúng tần suất thực của đợt cấp trên người bệnh. Nghiên cứu INSPIRE (Investigating New Standards for Prophylaxis in Reducing Exacerbations) năm 2008 [8] ghi nhận tỷ lệ đợt cấp dựa trên sự kiện chỉ bằng 50% đợt cấp xác định trên triệu chứng và như vậy có khoảng 50% có đợt cấp không được các thầy thuốc điều trị. Bất chấp những nỗ lực của giới y học, các định nghĩa đợt cấp hiện tại vẫn còn nhiều vấn đề chưa rõ ràng và điều không chắc nhất đó là sự liên quan giữa các tiêu chí xác nhận là đợt cấp có thực sự phản ánh tình trạng viêm đường thở tăng lên hay không và rằng khó thở tăng lên có thực sự liên quan trực tiếp tới nguy cơ nặng lên của đợt cấp COPD hay không [9,10]. Thêm vào đó, các định nghĩa cũng không cho thấy như thế nào là hết một đợt cấp. Một nghiên cứu bằng cách xác định sự hồi phục triệu chứng hô hấp ghi nhận thời gian hồi phục trung bình

là 10,7 ngày [11]. Nhưng một nghiên cứu khác cho rằng sự hồi phục triệu chứng đợt cấp là 12 ngày [12], trong khi Seemugal và cs [13] ghi nhận chỉ có 75,2% các trường hợp theo dõi có giá trị lưu lượng đỉnh (PEEF) hồi phục sau 35 ngày và 7,1% giảm PEEF tới 91 ngày theo dõi.

Trong một phân tích nhằm nhấn mạnh sự cần thiết phải thay đổi định nghĩa đợt cấp COPD, Maria Montes de Oca và cs [14] cho rằng đã đến lúc cần ngừng xác định đợt cấp COPD chỉ bằng các triệu chứng lâm sàng hoặc sử dụng điều trị và định nghĩa này phải được xác nhận bằng các biomarker viêm và X-quang ngực. Trong một bài báo, Victor Kim và cs năm 2018 dựa trên các nghiên cứu trước đó [15-18] đã đề xuất một định nghĩa đợt cấp dựa trên đánh giá khách quan triệu chứng khó thở, tình trạng biến đổi khí máu và các marker viêm toàn thân. Định nghĩa này có lẽ là quan trọng trong thực hành bệnh viện, nhất là để chẩn đoán phân biệt đợt cấp COPD với các bệnh khác biểu hiện giống đợt cấp (**bảng 1**). Theo các tác giả, định nghĩa được đề xuất gồm các dấu hiệu lâm sàng của đợt cấp COPD là tăng khó thở ( $\geq 5$  trên thang điểm tương tự trực quan từ 0 đến 10, VAS), đôi khi nhưng không nhất thiết phải đi kèm với ho nhiều, tăng lượng đờm hoặc đờm mủ. Bằng chứng xét nghiệm cần thiết để xác nhận đợt cấp của COPD bao gồm độ bão hòa oxy máu  $\leq 4\%$  so với trạng thái ổn định, CRP tăng cao ( $\geq 3$  mg/l) và tăng bạch cầu trung tính trong máu tuần hoàn ( $\geq 9.000$  bạch cầu trung tính/mm<sup>3</sup>) hoặc tăng bạch cầu ái toan trong máu tuần hoàn (bạch cầu ái toan máu  $\geq 2\%$ ). Các nguyên nhân khác của mất bù hô hấp nên được loại trừ bằng cách chụp X-quang ngực loại trừ viêm phổi, suy tim sung huyết và tràn dịch màng phổi/tràn khí màng phổi. Khi cùng một hội chứng đợt cấp đi kèm với tăng CO<sub>2</sub> máu và nhiễm toan hô hấp cấp tính, hội chứng này có thể được định nghĩa thêm là “đợt cấp với suy hô hấp”.

**Bảng 1.** Bảng đề xuất chẩn đoán đợt cấp COPD tương tự như chẩn đoán cơn cấp bệnh mạch vành (Nguồn trích dẫn: Kim V, Aaron SD. *What is a COPD exacerbation? Current definitions, pitfalls, challenges and opportunities for improvement. Eur Respir J 2018; 52: 1801261* pitfalls, challenges and opportunities for improvement)

Bệnh động mạch vành	COPD
<p><b>Nhồi máu cơ tim</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Đau ngực và</li> <li>- Bất thường ECG</li> <li>- Tăng troponin</li> </ul> <p><b>Sốc tim:</b> Triệu chứng trên kèm sốc</p>	<p><b>Đợt cấp COPD</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Tăng khó thở (điểm VAS <math>\geq 5</math>), và</li> <li>- Bão hòa oxy máu giảm <math>\leq 4\%</math> so với giai đoạn ổn định hoặc SaO<sub>2</sub> giảm dưới 90% nếu không biết bão hòa oxy máu giai đoạn ổn định, và</li> <li>- CRP <math>\geq 3</math>mg/l, và</li> <li>- Bạch cầu máu <math>\geq 9.000</math>/mm<sup>3</sup> hoặc EO <math>\geq 2\%</math>, và</li> <li>- Không viêm phổi, không suy tim sung huyết, không tràn khí, tràn dịch màng phổi trên X-quang ngực</li> </ul> <p><b>Suy hô hấp:</b> Triệu chứng như trên PaCO<sub>2</sub>&gt;45mmHg</p>

Có một định nghĩa sát thực nhất có thể rõ ràng là rất quan trọng không chỉ nhìn từ góc độ điều trị, dự phòng cho từng ca bệnh mà còn giúp đánh giá hiệu quả tác động của trị liệu. Năm 2021, một hội thảo đồng thuận chuyên gia được tổ chức (còn gọi là đề xuất Rome) [19] đề nghị định nghĩa đợt cấp COPD là: “Trên bệnh nhân COPD, đợt cấp là một sự kiện được đặc trưng bởi khó thở và/hoặc ho và khạc đờm nặng hơn trong  $\leq 14$  ngày, có thể kèm theo thở nhanh và/hoặc nhịp tim nhanh và thường liên quan đến tình trạng viêm tại chỗ và toàn thân gia tăng do nhiễm trùng đường thở, ô nhiễm, hoặc các tác động gây tổn thương (insult) đường thở khác”. Rõ ràng là để cụ thể định nghĩa này, cách mà Victor Kim và cs đề xuất (**bảng 1**) là cần thiết. Cũng biên bản đồng thuận Rome này, các tác giả cũng đề nghị các bước chẩn đoán tương tự như Victor Kim và cs. Cụ thể như **bảng 2**.

**Bảng 2.** Đề xuất Rome: cập nhật định nghĩa và phân loại mức độ nặng đợt cấp COPD (Nguồn trích dẫn: *Bartolome R. Celli et al. An Updated Definition and Severity Classification of Chronic Obstructive Pulmonary Disease Exacerbations The Rome Proposal. Am J Respir Crit Care Med Vol 204, Iss 11, pp 1251–1258, Dec 1, 2021*)

<b>Định nghĩa</b>	Ở bệnh nhân COPD, đợt cấp là một sự kiện đặc trưng bởi tăng khó thở và/hoặc ho, khạc đờm $\leq 14$ ngày, có thể kèm theo thở nhanh và/hoặc nhịp tim nhanh, thường liên quan đến tăng cục bộ và viêm toàn thân do nhiễm trùng đường thở, ô nhiễm, hoặc tác động gây tổn thương khác đến đường hô hấp.
<b>Chẩn đoán</b>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Đợt cấp có thể đe dọa tính mạng và cần có đánh giá và điều trị thích hợp</li> <li>2. Đánh giá lâm sàng kỹ lưỡng để tìm bằng chứng về COPD và bệnh đồng mắc hô hấp hay ngoài hô hấp, bao gồm các bệnh có thể gây triệu chứng hô hấp tương tự (viêm phổi, suy tim, thuyên tắc phổi).</li> <li>3. Đánh giá:             <ol style="list-style-type: none"> <li>a. Các triệu chứng, mức độ nặng của khó thở được xác định bằng cách sử dụng thang điểm VAS và sự hiện diện của ho.</li> <li>b. Các dấu hiệu (thở nhanh, nhịp tim nhanh), lượng và màu sắc đờm và suy hô hấp (co cứng cơ hô hấp phụ).</li> </ol> </li> <li>4. Đánh giá mức độ nặng bằng cách sử dụng các khám xét bổ sung thích hợp như đo SpO<sub>2</sub>, xét nghiệm, CRP và/hoặc khí máu động mạch.</li> <li>5. Xác định căn nguyên đợt cấp (vi-rút, vi khuẩn, yếu tố môi trường khác)</li> </ol>

Viết tắt: CRP = C-reactive protein; VAS = visual analog scale

Nhìn từ các định nghĩa đã nêu ở trên cho thấy mặc dù hầu hết các đợt cấp có nguồn gốc nhiễm trùng, nhưng các cơ chế sinh bệnh không đồng nhất và các yếu tố dự đoán cụ thể về sự xuất hiện của đợt cấp ở từng bệnh nhân hiện chưa được biết [20] do vậy việc tiếp cận xử trí căn nguyên cụ thể trên từng người bệnh rất cần những phân tích sâu hơn.

### **VIÊM VÀ NHIỄM TRÙNG TRONG COPD GIAI ĐOẠN ỔN ĐỊNH VÀ ĐỢT CẤP**

Trong đợt cấp COPD, tính không đồng nhất căn nguyên và tình trạng viêm đã được nhiều tác giả và y văn nhấn mạnh [16,21,22]. Hầu hết các đợt cấp được kích hoạt bởi nhiễm khuẩn hoặc vi-rút hô hấp [23]. Trong số các đợt cấp nhiễm trùng, khoảng một nửa là do nhiễm khuẩn và nửa còn lại là do nhiễm vi-rút [23-25]. Tuy nhiên cũng có thể quan sát thấy sự đồng nhiễm cả vi khuẩn và vi-rút [24-26]. Ngoài ra, theo dõi dịch tễ cho thấy các đỉnh đợt cấp theo mùa đã được báo cáo và có liên quan đến sự tương tác trong nhiễm trùng giữa vi khuẩn và vi-rút khi ghi nhận về đặc điểm dịch tễ này [27]. Cần phải chú ý các khái niệm vi sinh có ít nhiều không rõ ràng là nhiễm trùng (infection), vi sinh quần cư (colonization), đồng nhiễm (co-infection) hay đồng quần cư (co-colonization) trong sinh bệnh học đợt cấp. Như vậy, cùng tồn tại của vi khuẩn và vi-rút trong bệnh phẩm xét nghiệm vi sinh không thực sự xác định được đó có phải là vi sinh gây bệnh trực tiếp trong các đợt cấp hay chỉ là tình trạng quần cư mà vai trò gây bệnh chúng ta còn chưa thực sự biết rõ.

Ngoài các đợt cấp do nhiễm trùng, viêm tăng bạch cầu ái toan cũng có thể gây ra các đợt cấp [16,28]. Viêm tăng bạch cầu ái toan có thể thấy ở 20-40% bệnh nhân COPD cả ở giai đoạn bệnh ổn định và trong đợt cấp [24], và có liên quan đến việc tăng nguy cơ đợt cấp [24], đặc biệt là đợt cấp tăng bạch cầu ái toan [16]. Hơn nữa, các yếu tố môi trường, thí dụ như các chất ô nhiễm không khí và ảnh hưởng của thời tiết như nhiệt độ, độ ẩm cũng có thể gây ra đợt cấp [27,29,30]. Trong mùa đông, tỷ lệ mắc các đợt cấp tăng lên, điều này cũng có thể giải thích là do sự gia tăng mầm bệnh vào mùa này [27]. Sự xuất hiện của các đợt cấp do các yếu tố môi trường gây ra dự kiến sẽ tăng lên trong những năm tới do biến đổi khí hậu toàn cầu [30].

Không đồng nhất căn nguyên trong các đợt cấp đã thúc đẩy việc xác định các cụm (clusters) sinh học đợt cấp riêng biệt. Trên cơ sở phân tích vi sinh và tế bào học đờm, cho đến nay, có bốn cụm khác nhau đã được đề xuất, gồm: cụm "nhiễm khuẩn chiếm ưu thế", cụm "nhiễm vi-rút chiếm ưu thế", cụm viêm "bạch cầu ái toan chiếm ưu thế" và "viêm ít thay đổi tế bào" [16]. Cụm "ít thay đổi tế bào" có liên quan đến những thay đổi tế bào viêm hạn chế và cơ bản sinh lý bệnh ở những tình huống này chưa được biết đến [16]. Tuy nhiên, mặc dù trong tình huống cấp tính, đợt cấp COPD đã loại trừ các bệnh đồng mắc nhưng có khả năng các bệnh đồng mắc vẫn có vai trò quan trọng trong tình huống này [31]. Việc xác định được các cụm sinh học đợt cấp khác nhau đã góp phần rất lớn vào khái niệm hiện tại về tính không đồng nhất của đợt cấp và mở đường cho các nghiên cứu chuyên sâu và tập trung hơn. Điều này bao gồm việc tìm kiếm các dấu ấn sinh học chẩn đoán và phát triển các phương pháp điều

trị nhằm mục tiêu tốt hơn. Do đó, CXCL10 huyết thanh và IL-1 $\beta$  trong đờm có liên quan đến các đợt cấp do vi-rút và vi khuẩn gây ra, trong khi tỷ lệ bạch cầu ái toan trong máu ngoại vi được xác định là thông số đặc hiệu và nhạy cảm nhất để xác định tăng bạch cầu ái toan trong đờm trong đợt cấp [16]. Tuy nhiên, liên quan đến cụm vi khuẩn chiếm ưu thế, không phải tất cả các chủng vi khuẩn đều gây ra tăng IL-1 $\beta$  [16]. Nhìn chung, tính ổn định và tính đặc hiệu của các dấu hiệu cụ thể cụm đợt cấp, giá trị tiên đoán và chẩn đoán của chúng theo thời gian, khả năng sử dụng của chúng đối với một nhóm bệnh nhân hoặc dự đoán cá nhân hóa, hiện vẫn còn chưa rõ ràng [20].

Như trên đã đề cập, microbiota và sự tương tác giữa cơ thể chủ với microbiota trong sinh bệnh học đợt cấp đã được đề cập trong y văn và nhiều nghiên cứu. Microbiota, trong trường hợp này, là thuật ngữ chỉ một cộng đồng vi sinh tồn tại và hoạt động trên đường thở ngay cả trong điều kiện “bình thường” không có triệu chứng. Các kiểu viêm (tạm dịch từ chữ endotype) đã được quan sát thấy ở COPD [32]. Viêm tăng bạch cầu đa nhân trung tính là một dấu hiệu đặc trưng của COPD và góp phần vào các đặc điểm bệnh lý chính, bao gồm khí phế thũng và rối loạn chức năng niêm mạc [33]. Nhiễm khuẩn có liên quan đến viêm tăng bạch cầu đa nhân trung tính nhưng vai trò của nhiễm khuẩn trong việc thúc đẩy viêm là không chắc chắn, do tăng bạch cầu đa nhân trung tính được thấy ở cả bệnh nhân COPD có và không có vi khuẩn quần cư (colonization) [34]. Viêm tăng bạch cầu ái toan cũng xuất hiện dưới dạng endotype ổn định trong một phân nhóm bệnh nhân COPD [35]. Đó là tình trạng viêm ít liên quan đến nhiễm khuẩn hơn và đáp ứng thuận lợi với corticosteroid dạng hít (ICS) [35-37]. Các nghiên cứu gần đây đã chứng minh tính đa dạng microbiota có liên quan đến mức độ nặng của COPD, đợt cấp, kiểu hình lâm sàng và tử vong dài hạn [38-42]. Sự khác nhau về đặc điểm microbiome (đặc điểm gen của hệ vi sinh) đường thở giữa các đợt cấp có liên quan đến viêm nhiễm khuẩn hay viêm tăng bạch cầu ái toan, biểu hiện bằng giảm tính đa dạng và tăng Proteobacteria (ngành vi khuẩn Gram âm) so với tình trạng trước đó [38,39]. Điều này cho thấy hệ sinh thái đường thở có thể có liên quan tới các quá trình viêm cơ bản. Mặc dù microbiome đường thở gần đây đã được chứng minh là có sự khác biệt giữa tình trạng viêm tăng bạch cầu đa nhân trung tính và viêm tăng bạch cầu ái toan trong bệnh hen ổn định [43], nhưng mối quan hệ động giữa microbiome và các dạng endotype viêm từ giai đoạn ổn định tới các đợt cấp trong COPD vẫn chưa được biết rõ. Một nghiên cứu đoàn hệ [44] trên 36 bệnh nhân COPD đã theo dõi microbiome và các marker viêm trong đờm trong cả thời gian ổn định và đợt cấp cho thấy những thay đổi về hệ vi sinh trong đờm và thay đổi tình trạng bệnh COPD là hay gặp, và hiện tượng này cũng đi kèm với những thay đổi các marker viêm. Tuy nhiên, những thay đổi là rất riêng lẻ và không đồng nhất. Trong một nghiên cứu đoàn hệ lớn hơn gần đây năm 2021 [45], phân tích trên 1.706 mẫu đờm từ 510 bệnh nhân COPD các tác giả đã cho thấy microbiome trong viêm tăng bạch cầu đa nhân trung tính không đồng nhất với hai dạng cộng đồng chính, khác nhau ở tính ưu thế *Haemophilus*. Các tác giả kết luận hệ vi sinh đường thở có tác động khác nhau đến COPD viêm tăng bạch cầu đa nhân trung tính và viêm tăng bạch

cầu ái toan. COPD với viêm tăng bạch cầu đa trung tính và tăng bạch cầu ái toan có thể hoán đổi cho nhau ở một số bệnh nhân, điều này có liên quan đến sự thay đổi thành phần của hệ vi sinh vật đường thở. Theo dõi sự thay đổi theo thời gian của hệ vi sinh đường thở có thể nắm bắt được những thay đổi chính trong tình trạng viêm của bệnh nhân.

**Bảng 3.** Microbiome hô hấp ở người khỏe mạnh, bệnh nhân COPD ổn định và đợt cấp (Nguồn trích dẫn: Victoria Beasley et al. Lung microbiology and exacerbations in COPD. International Journal of COPD 2012;7 555–569)

Người khỏe	COPD ổn định (nhẹ - trung bình)	COPD ổn định (trung bình-nặng)	Đợt cấp
<i>S. epidermidis</i>	<i>H. influenza</i>	<i>H. influenza</i>	<i>M. catarrhalis</i>
<i>Corynebacteria</i>	<i>S. pneumonia</i>	<i>S. pneumonia</i>	<i>S. pneumonia</i>
<i>S. aureus</i>	<i>M. catarrhalis</i>	<i>M. catarrhalis</i>	<i>H. influenza</i>
<i>Non-hemolytic streptococci</i>	<i>H. parainfluenzae</i>	<i>P. aeruginosa</i>	<i>P. aeruginosa</i>
<i>α-hemolytic streptococci</i>	<i>S. aureus</i>	<i>H. parainfluenzae</i>	<i>S. aureus</i>
<i>Neisseria spp</i>		<i>S. aureus</i>	<i>H. parainfluenzae</i>
<i>S. pneumonia (đôi khi)</i>			
<i>H. influenza (đôi khi)</i>			
<i>Prevotella spp.</i>			
<i>Fusobacteria</i>			
<i>Veillonella</i>			

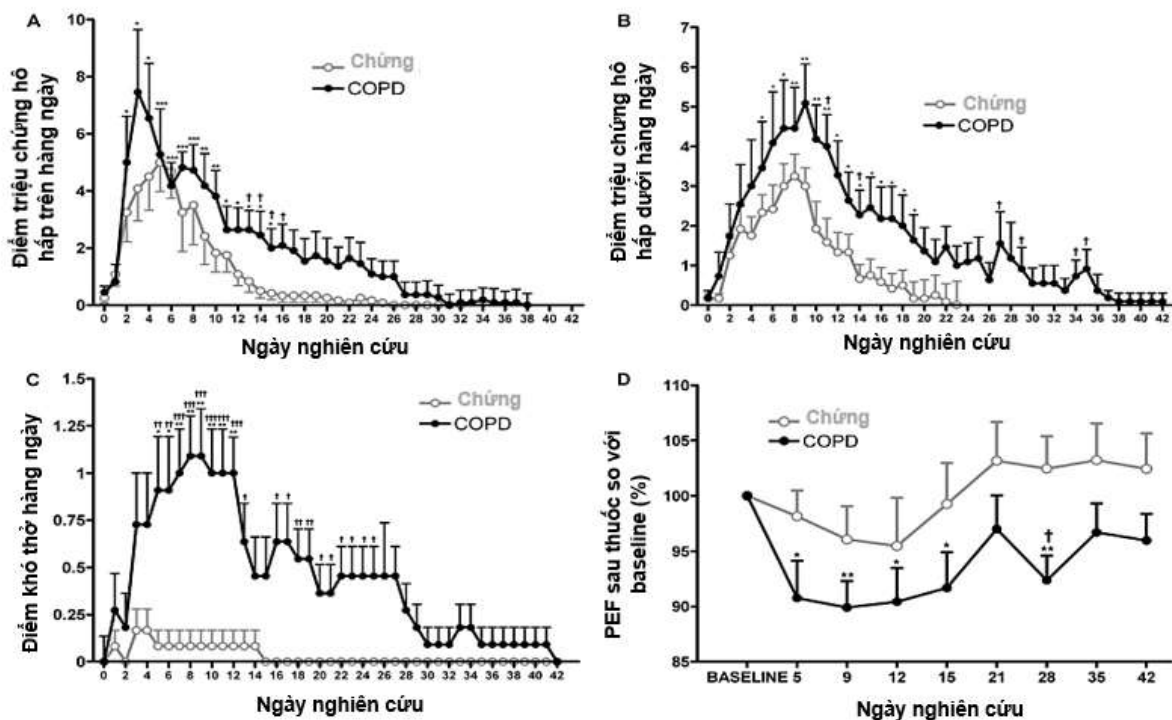
Sẽ là khó đồng thuận khi cho rằng vi khuẩn trong sinh bệnh học COPD giai đoạn ổn định cũng là tác nhân gây bệnh trong các đợt cấp COPD nhiễm khuẩn [46]. Vi khuẩn thường phân lập được trong đợt cấp có tỷ lệ cao là các vi khuẩn cũng có ở trong giai đoạn ổn định do vậy vi khuẩn phân lập được trong đợt cấp không đồng nghĩa với việc khẳng định vai trò của chúng trong đợt cấp. Vai trò của vi khuẩn trong đợt cấp có thể thể hiện ở hai trạng thái: i) Tăng tải lượng vi khuẩn đã có và ii) Nhiễm khuẩn mới. Tuy nhiên vai trò của vi khuẩn trong đợt cấp và cơ chế nền tảng đẩy tình trạng ổn định vào đợt cấp như thế nào vẫn còn là câu hỏi chưa có câu trả lời. Có tỷ lệ cao các trường hợp đợt cấp phân lập được vi khuẩn trong đờm nhưng chúng có phải là tác nhân “mới nhiễm” gây bệnh trong đợt cấp hay không là mục tiêu của một số nghiên cứu khi so sánh tình trạng nhiễm khuẩn ở giai đoạn ổn định và trong đợt cấp. Hai nghiên cứu ở Anh [10,47] ghi nhận vi khuẩn trong đờm trong giai đoạn ổn định là 48,2% và 43% so với 69,6% và 76% trong giai đoạn đợt cấp. Một phân tích gộp của Rosell và cs năm 2002 [48] cho thấy 29% vi khuẩn dương tính với phương pháp lấy bệnh phẩm bằng chổi có bảo vệ qua nội soi ở giai đoạn ổn định và 54% trong đợt cấp ( $p < 0,001$ ). Tuy nhiên, trong một nghiên cứu khác, Papi và cs năm 2006 [25] lại không thấy như vậy, tỷ lệ phân lập được vi khuẩn trong giai đoạn ổn định là 37,5% trong khi đợt cấp là 54,7% ( $p = 0,08$ ) và kết quả trong nghiên cứu của Bafadhel và cs năm 2011

cũng tương tự là 28% so với 35% (không cung cấp giá trị p) [16]. Như vậy, không phải tất cả các nghiên cứu đều cho thấy tình trạng nhiễm khuẩn tăng lên trong đợt cấp. Sethi và cs năm 2002 [49] phân tích sự thay đổi vi khuẩn trong đờm trên những người đi khám bằng cả hai phương pháp nuôi cấy và sinh học phân tử trong thời gian 56 tháng kết luận rằng việc phân lập được vi khuẩn gây bệnh kết hợp có ý nghĩa với tăng tần suất đợt cấp. Những người khi đi khám có phân lập được vi khuẩn có tỷ lệ đợt cấp là 23,6% so với những người không phân lập được vi khuẩn là 18% ( $p < 0,001$ ). Nghiên cứu này nhận xét, sự thay đổi về tải lượng vi khuẩn đường như không phải là cơ chế quan trọng trong đợt cấp. Phân tích về từng loài vi khuẩn cho thấy rằng việc phân lập *M. catarrhalis* và *S. pneumoniae* có liên quan đến sự gia tăng đáng kể tần suất các đợt cấp trong khi *H. influenzae*, *P. aeruginosa* và trực khuẩn Gram âm thì không. Trong khi phương pháp phân lập vi khuẩn bằng nuôi cấy không cho thấy có sự thay đổi các chủng vi khuẩn giữa giai đoạn ổn định và đợt cấp nhưng khi áp dụng kỹ thuật sinh học phân tử Sethi và cs trong nghiên cứu kể trên cho thấy 33% các trường hợp phân lập được vi khuẩn khi khám có chủng vi khuẩn mới, tăng có ý nghĩa tần suất đợt cấp, trong khi tỷ lệ này là 15,4% trên những người không phân lập được các chủng mới ( $p < 0,001$ ). Nguy cơ tương đối (RR) tăng đợt cấp khi phân lập được chủng mới *H. influenzae* là 1,69 ( $p < 0,001$ ), *M. catarrhalis* là 2,96 và *S. pneumoniae* là 1,77 trong việc khi phát hiện các chủng mới của *P. aeruginosa* không cho thấy kết hợp với tăng đợt cấp [49].

Theo dõi dịch tễ cho thấy đợt cấp gia tăng vào những tháng mùa đông đã cho một gợi ý về vai trò của nhiễm vi-rút. Tuy nhiên trong khoảng thời gian 1970-1980, với kỹ thuật vi sinh còn hạn chế, tỷ lệ phát hiện vi-rút trong các đợt cấp chỉ khoảng 10-20% [50,51]. Với các kỹ thuật vi sinh dựa trên PCR trong khoảng hai thập niên trở lại đây, vai trò của vi-rút đã được xem xét lại và được ghi nhận ở tỷ lệ khoảng 50% các trường hợp [25,52-55]. *Picornaviruses* (mà ưu thế là *Rhinoviruses*) là vi-rút phát hiện được nhiều nhất, tiếp theo là *Influenza*, *Parainfluenza*, *Respiratory syncytial virus* (RSV), và *Adenoviruses* [56]. Tuy nhiên vai trò gây bệnh trong đợt cấp như thế nào, chính vi-rút là tác nhân hay chỉ là cơ hội cho nhiễm khuẩn thứ phát vẫn còn là câu hỏi. Xét nghiệm PCR không cho phép kết luận là vi-rút còn sống và cũng không xác định được mối liên quan của việc phát hiện với đợt cấp và cũng như vi khuẩn, vi-rút cũng có thể tồn tại trên đường hô hấp trong trạng thái COPD ổn định mặc dù với tỷ lệ thấp 0-19% [52,53,57]. Nghiên cứu thực nghiệm có thể giúp câu trả lời. Các nghiên cứu gây nhiễm vi-rút thực nghiệm trước đây trên bệnh nhân hen đã mang lại kết quả quan trọng giúp hiểu biết sâu sắc hơn về các cơ chế liên kết giữa nhiễm vi-rút với đợt kịch phát của bệnh hen [58,59]. Nghiên cứu gây nhiễm thực nghiệm *Rhinovirus* ở bệnh nhân COPD [60] cũng đã cho thấy sau gây nhiễm vi-rút xuất hiện các triệu chứng điển hình của đợt cấp, tăng viêm đường thở và tăng giới hạn luồng khí. Trong nghiên cứu này vi-rút được phát hiện trong bệnh phẩm đường thở sau khi gây nhiễm và trước khi bắt đầu có triệu chứng. Sự làm sạch vi-rút xảy ra tiếp theo khi mà triệu chứng hô hấp cải thiện cùng với sự trở lại bình thường của các marker viêm. Tải lượng vi-rút có



tương quan chặt chẽ với các marker viêm và vi-rút mọc trên môi trường cấy xác nhận có sự hiện diện của vi-rút còn sống (**hình 1**). Bên cạnh đó các tác giả cũng nhận thấy



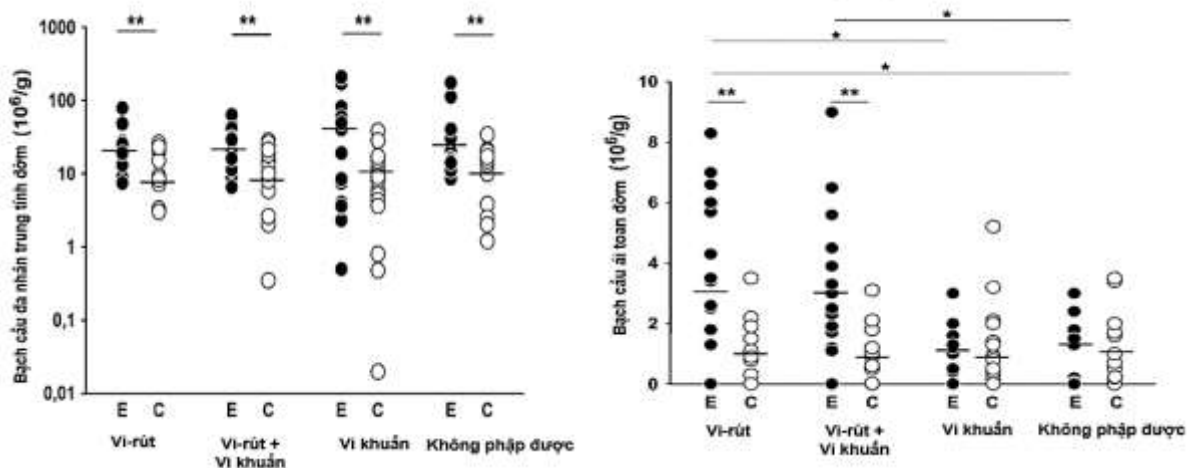
trong nhiễm vi-rút,

**Hình 1.** Điểm số triệu chứng và chức năng phổi trong quá trình nhiễm *Rhinovirus* thực nghiệm. Điểm số theo thời gian cho triệu chứng đường hô hấp trên hàng ngày được hiển thị ở hình (A), điểm số triệu chứng đường hô hấp dưới hàng ngày hình (B) và điểm số khó thở hình (C), Diễn biến theo thời gian của lưu lượng thở ra đỉnh sau thuốc dẫn phế quản tính theo phần trăm của đường cơ sở hình (D) (\* p <0,05 so với khi vào (baseline); \*\* p <0,01 so với khi vào; †p <0,05, bệnh nhân mắc bệnh phổi tắc nghẽn mạn tính (COPD) so với chứng; ††p < 0,01, bệnh nhân mắc COPD so với chứng; †††p < 0,001, bệnh nhân mắc COPD so với chứng) (Nguồn trích dẫn: *Patrick Mallia et al. Experimental Rhinovirus Infection as a Human Model of Chronic Obstructive Pulmonary Disease Exacerbation. Am J Respir Crit Care Med* 2011;183:734–42).

có sự gia tăng viêm tăng bạch cầu đa nhân trung tính và giảm interferon  $\alpha$ . Về đặc điểm viêm, trong một nghiên cứu Papi và cs [25] không tìm thấy sự khác biệt về các kết cục lâm sàng giữa đợt cấp kết hợp vi-rút với đợt cấp kết hợp vi khuẩn. Cả hai đều kết hợp với tăng bạch cầu đa nhân trung tính và neutrophil elastase trong đờm, tuy nhiên chỉ có nhiễm vi-rút mới tăng lên đáng kể bạch cầu ái toan trong đờm (**hình 2**) [25]. Với đặc điểm không đồng nhất về kiểu tác nhân gây bệnh (etiotype), về kiểu viêm (endotype) thì thông đợi quan trọng nhất trong COPD là kiểu hình (phenotype) để khả dĩ có thể tiếp cận điều trị hợp lý.

Như trên đã phân tích, căn nguyên của đợt cấp có thể là nhiễm khuẩn, nhiễm vi-rút, tác động không nhiễm trùng từ môi trường và có thể không xác định được. Trên những bệnh nhân phân lập được tác nhân vi sinh gây bệnh, tác động của đợt cấp trên

chức năng hô hấp, thời gian nằm viện lâu hơn so với những trường hợp không nhiễm trùng [61]. Các nghiên cứu sâu hơn về vi sinh gây bệnh cho thấy có sự khác biệt về lâm sàng và tiên lượng giữa nhiễm khuẩn và nhiễm vi-rút. Đau họng, ho, khó thở, ớn lạnh là triệu chứng thường gặp hơn trong nhiễm vi-rút [62]. Đợt cấp do vi-rút có liên quan tới tăng nồng độ IL-6 (cytokin do đại thực bào tiết ra, chịu trách nhiệm kích thích tổng hợp protein giai đoạn cấp tính, cũng như tăng tạo bạch cầu đa nhân trung tính ở tủy) [63], nồng độ CRP thấp hơn [64], thời gian nằm viện dài hơn [65] nhưng điều trị bằng liệu pháp kháng vi-rút chưa cho thấy hiệu quả rõ ràng [65]. Trong các đợt cấp do vi khuẩn, đờm mủ là triệu chứng điển hình, cũng như viêm tăng bạch cầu đa nhân trung tính ở cả máu và đường thở. Mức độ CRP và PCT sẽ cao hơn nếu so với những đợt cấp không do vi khuẩn [66]. Trong một nghiên cứu về hiệu quả kháng sinh, Anthonisen [4] đã chia đợt cấp thành 3 dạng: dạng một gồm triệu chứng tăng lượng đờm, đờm mủ và khó thở; dạng hai chỉ tăng lượng đờm và đờm mủ; và dạng ba chỉ có 1 triệu chứng trong 3 triệu chứng kể trên kèm theo ho, khò khè và triệu chứng đường hô hấp trên. Tác giả nhận thấy kháng sinh có hiệu quả tốt với dạng một và CRP tăng cao hơn ở dạng một so với 2 dạng còn lại. Cũng đã có tác giả chứng minh



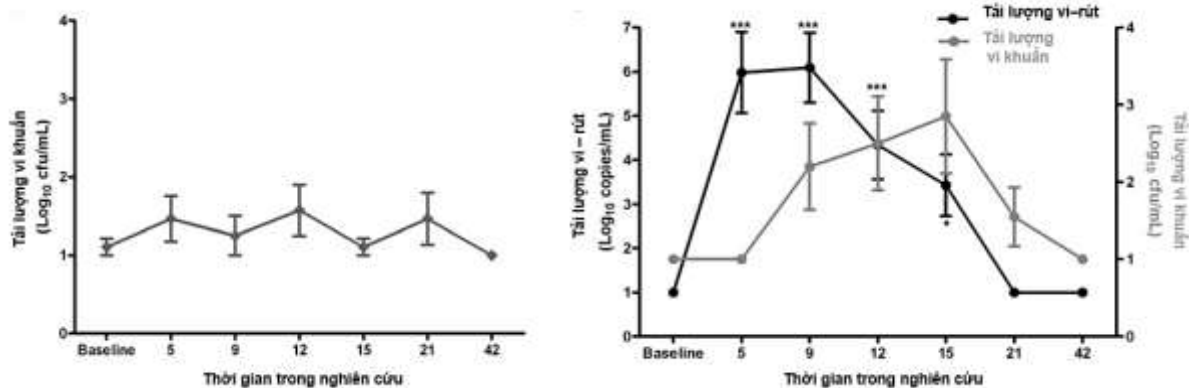
rằng đờm mủ xanh là thích hợp với điều trị kháng sinh [67].

**Hình 2.** Bạch cầu đa nhân trung tính và bạch cầu ái toan tăng trong đợt cấp tùy thuộc vào tác nhân gây bệnh: Bạch cầu đa nhân trung tính (hình trái) bạch cầu ái toan (hình phải) (Nguồn trích dẫn: Papi A, Bellettato CM, Braccioni F, Romagnoli M, Casolari P, Caramori G et al (2006). *Infections and airway inflammation in chronic obstructive pulmonary disease severe exacerbations. Am J Respir Crit Care Med* 173(10):1114–1121).

Nhiễm trùng được xem là căn nguyên quan trọng của đợt cấp. Trên những trường hợp nhập viện, có nghiên cứu nhận định 29,7% các trường hợp nhiễm trùng là do vi khuẩn, 23,3% là do vi-rút và 25% là kết hợp vi-rút/vi khuẩn [25]. Thậm chí có tác giả còn cho rằng vi-rút là căn nguyên quan trọng nhất trong đợt cấp COPD [68] và đề nghị xét nghiệm thường quy vi-rút với đợt cấp COPD nhập viện để tránh sử dụng kháng sinh quá mức [69]. Trên bệnh nhân đợt cấp không nhập viện, nhiễm khuẩn cũng làm giảm chức năng nặng hơn so với những bệnh nhân chỉ có triệu chứng cảm lạnh (cold) [70]. Một nghiên cứu gần đây ở một số nước khu vực Châu Á- TBD xét

nghiệm đồng thời cả nuôi cấy và PCR trên COPD tái khám trong giai đoạn ổn định và đi khám vì đợt cấp cho thấy vi khuẩn trong đó *H. influenzae*, *M. catarrhalis* và HRV là các tác nhân tăng quan trọng trong đợt cấp [71]. Một nghiên cứu mô tả cắt ngang khác ở Hàn quốc năm 2022 thực hiện xét nghiệm bằng tất cả các phương pháp vi sinh (nuôi cấy, PCR, chẩn đoán huyết thanh và xét nghiệm kháng nguyên nước tiểu) cho rằng tác nhân vi sinh phân lập được không khác số liệu đã công bố toàn cầu, không có sự khác biệt giữa các vùng trong cùng nghiên cứu và tỷ lệ phân lập được nhiều nhất là *Haemophilus influenzae* (30.3%), tiếp theo là *Streptococcus pneumoniae* (24.7%) và *Pseudomonas aeruginosa* (14.0%). Vi khuẩn không điển hình phát hiện được với tỷ lệ thấp, 15,7%. [72]. Nhận xét về vi khuẩn không điển hình như vậy cũng giống như kết quả của một nghiên cứu khác trước đó. Trên 248 mẫu bệnh phẩm đờm (122 mẫu giai đoạn ổn định và 126 mẫu giai đoạn đợt cấp) các tác giả không thấy *Legionella* spp., *Chlamydia pneumoniae* hoặc *Mycoplasma pneumoniae* [73]. Đây có lẽ là những số liệu tham khảo quan trọng để hướng đến xây dựng phác đồ điều trị kháng sinh.

Cần lưu ý mức độ nặng và biểu hiện lâm sàng không phân biệt được căn nguyên mặc dù mức độ giảm chức năng và thời gian nhập viện kéo dài hơn được ghi nhận trên nhóm đợt cấp do nhiễm khuẩn [74]. Trong một nghiên cứu gần đây các tác giả nhận thấy những người điều trị corticosteroid toàn thân trong 6 tháng trước có nguy cơ phân lập được *P. aeruginosa* nhiều hơn nhưng điều này là không thấy với điều trị corticosteroid hít (ICS). Mặt khác, các tác giả cũng nhận thấy bệnh nhân điều trị ICS trước đó có nguy cơ phân lập được vi khuẩn cao hơn so với không điều trị ICS nhưng điều này lại không thấy với vi-rút [75]. Một nghiên cứu trên bệnh nhân tái nhập viện vì đợt cấp sớm (trong vòng 31 ngày sau xuất viện) cho thấy vi khuẩn phân lập được từ bệnh phẩm dịch tiết đường hô hấp là trực khuẩn Gram âm chiếm ưu thế và có tới 24,7% trong số đó là đa kháng thuốc (MDR) [76]. Cũng như trong viêm phổi, có thể suy diễn diễn biến xấu hơn của đợt cấp COPD nhiễm khuẩn có tác động hiệp đồng giữa nhiễm vi-rút với nhiễm khuẩn làm tăng nặng tình trạng viêm. Trên mô hình gây bệnh thực nghiệm Patrick Mallia và cs năm 2012 cho thấy gây nhiễm vi-rút làm tăng tải lượng vi khuẩn trên đường thở và đồng thời làm tăng triệu chứng lâm sàng cũng như marker viêm [77]. Tuy nhiên, các tác giả trong nghiên cứu này cũng cho rằng không biết tải lượng vi khuẩn gây bệnh tăng lên sau nhiễm vi-rút là nhiễm khuẩn mới hay từ các chủng colonization đang có trên đường thở do thiếu xét nghiệm phân tích gen (**hình 3**). Có lẽ cho tới nay, nỗ lực của các nhà nghiên cứu để xác định vai trò của nhiễm khuẩn trong đợt cấp COPD vẫn chưa tới hồi kết bởi lẽ sự hiện diện của vi khuẩn trong đờm và ngay cả trên bệnh phẩm lấy từ nội soi cũng không thể phân biệt được đó là vi khuẩn gây bệnh hay là colonization [74]. Chúng ta còn cần các nghiên cứu theo dõi dọc tình trạng colonization và vi khuẩn trong đợt cấp bằng phân tích gen (biotyping) để lấp đầy khoảng trống hiểu biết này.



**Hình 3.** Tải lượng vi khuẩn trên nhóm chứng không gây nhiễm (hình trái). Tải lượng vi khuẩn và vi-rút trên người COPD gây nhiễm (hình phải) (\* $p < 0,05$  vs trước thử nghiệm; \*\*\* $p < 0,001$  vs trước thử nghiệm) (Nguồn trích dẫn: *Patrick Mallia et al. Rhinovirus Infection Induces Degradation of Antimicrobial Peptides and Secondary Bacterial Infection in Chronic Obstructive Pulmonary Disease. Am J Respir Crit Care Med Vol 186, Iss. 11, pp 1117–1124, Dec 1, 2012*)

Một nghiên cứu theo dõi dọc trong 3 năm trên COPD ổn định và mỗi lần có đợt cấp bằng giải trình tự gen 16S rRNA cho thấy microbiome vi-rút có sự kết hợp mạnh với đợt cấp, đứng đầu trong đó là *Human rhinovirus* (13.1%), *Coronavirus* (5.1%) và *Influenza virus* (3.6%). Vi khuẩn *Moraxella* và *Haemophilus* là thành phần vi sinh trong microbiome tăng cao gấp 5 lần và 1,6 lần trong đợt cấp. Sự hiện diện của Proteobacteria như *Pseudomonas* hoặc *Staphylococcus* cùng với những loại khác, cũng có liên quan đến đợt cấp nhưng liên quan chặt chẽ hơn với tần suất đợt cấp [78]. Phân tích microbiota đường thở trong COPD bằng sinh học phân tử không kèm theo nuôi cấy cho một hình ảnh phức tạp ít giá trị xác định [79,80]. Có sự khác biệt đáng kể đặc điểm phân loại vi khuẩn giữa người khỏe mạnh, người hút thuốc lá và người COPD [81,82]. Hơn nữa, những thay đổi microbiome phổi có liên quan đến các đợt cấp COPD và có khả năng liên quan đến các phản ứng viêm của cơ thể chủ [38,83]. Một số tác động từ môi trường bên ngoài (thí dụ như bụi) hoặc từ môi trường bên trong (thí dụ tình trạng viêm) có thể tác động làm thay đổi thành phần và sự phức tạp của hệ sinh thái này từ đó thúc đẩy COPD vào đợt cấp. Những bệnh nhân có nhiều đợt cấp (thí dụ >2 đợt/năm) có tần suất bị cảm (cold) nhiều hơn so với bệnh nhân COPD ít đợt cấp [84]. Suy giảm đáp ứng miễn dịch bẩm sinh (chủ yếu liên quan tới hoạt tính interferon) sau khi nhiễm *Rhinovirus* đã được nhận thấy khi phân tích tế bào dịch rửa phế quản-phế nang trên bệnh nhân COPD nhưng không thấy trên người hút thuốc có chức năng phổi bình thường [60]. Hơn nữa, gần đây một nghiên cứu cho thấy có sự rối loạn đáp ứng miễn dịch bẩm sinh với vi-rút làm tăng đợt cấp so với người ít đợt cấp [85]. Tương tự những bệnh nhân COPD có nhiều đợt cấp có biểu hiện tăng nhạy cảm với nhiễm khuẩn liên quan tới suy giảm chức năng đại thực bào (chức năng loại bỏ vi khuẩn gây bệnh và tế bào chết chương trình) [86,87]. Như vậy, có thể nhìn lại và một cách khái quát rằng hình ảnh bệnh học nền tảng trong COPD

là viêm và colonization. Bất cứ sự thay đổi nào vào trạng thái thăng bằng bệnh lý trong COPD ổn định sẽ làm gia tăng tình trạng viêm và đẩy bệnh nhân vào đợt cấp. Bệnh nhân COPD vốn dĩ nhạy cảm với nhiễm trùng và các tác nhân vi sinh gây bệnh là các yếu tố kích hoạt (trigger) thông thường của đợt cấp.

Hiện nay, việc chẩn đoán đợt cấp còn dựa chủ yếu vào lâm sàng. Đờm mủ (purulent sputum) là chủ đề được chú ý nhiều trong phân tích nhiễm khuẩn và điều trị kháng sinh. Trong một nghiên cứu năm 2008 J. M. A. Daniels và cs [88] kết luận chỉ có màu đờm do thầy thuốc nhận định mà không phải do bệnh nhân khai báo mới có ý nghĩa dự đoán nhiễm khuẩn. Gần đây một phân tích gộp cũng cho thấy giá trị dự đoán nhiễm khuẩn của đờm mủ cũng thấp vì độ đặc hiệu thấp [89]. Để chẩn đoán đợt cấp, tính chủ quan của các triệu chứng lâm sàng và sự chồng lấp của triệu chứng lâm sàng đợt cấp với các bệnh lý khác khiến cho chúng ta cần bổ sung bằng các khám xét khác, để thực hiện, khách quan và định lượng được. Vậy có thể chờ đợi từ các marker viêm để xác định bản chất bệnh học đợt cấp và tiên lượng hay không?. Các marker viêm toàn thân (systemic) chủ yếu đã được nghiên cứu và xác định có hiệu quả gồm C-reactive protein (CRP) [90-92], procalcitonin (PCT) [93,94], amyloid A huyết thanh [95], surfactant protein D [96], fibrinogen [97], yếu tố hóa hướng động tế bào viêm [25]... Tất cả các marker viêm kể trên đều tăng sớm trong đợt cấp và giảm khi hồi phục. Việc sử dụng các biomarker viêm có 3 ý nghĩa, quan trọng nhất là nhận định có vai trò của nhiễm khuẩn và điều trị kháng sinh, bên cạnh đó, biomarker còn giúp chẩn đoán đợt cấp và tiên lượng đợt cấp.

Triệu chứng lâm sàng không giúp ích cho việc xác định căn nguyên đợt cấp. Nhưng nhiều nghiên cứu đã cho thấy việc phân tích các biomarker có thể là giải pháp hữu ích cho việc xác định căn nguyên cụ thể [98,99]. Trong giai đoạn đợt cấp, tình trạng viêm đường thở tăng nặng hơn giai đoạn ổn định. Phân tích tế bào học đờm kích thích (induced sputum) là có lợi trong việc nhận định tình trạng viêm. Tác giả Gao và cs [100] trong một nghiên cứu đã chia tế bào học đờm thành 4 nhóm: ưu thế bạch cầu ái toan (EO), ưu thế bạch cầu đa nhân trung tính (N), nghèo phản ứng tế bào và hỗn hợp giữa ưu thế các loại tế bào hạt. Kết quả của nghiên cứu cho thấy dạng ưu thế N và ưu thế hỗn hợp tế bào hạt có điểm BODE (bảng điểm: Body-mass index, airflow Obstruction, Dyspnea, and Exercise) cao hơn, tiên lượng xấu hơn và có kết hợp với tăng MMP-6, IL-6 và CRP đờm. Đặc biệt 86% các trường hợp tăng ưu thế N có bằng chứng nhiễm khuẩn, cao hơn có ý nghĩa so với 3 nhóm còn lại. CRP và PCT là hai marker được nghiên cứu nhiều nhất nhằm xác định có hay không vai trò nhiễm khuẩn và điều trị kháng sinh. Tuy nhiên các biomarker đều không đủ mạnh để khẳng định khi xét nghiệm riêng lẻ. Một nghiên cứu năm 2015 còn cho thấy CRP và PCT không thể giúp phân biệt được nhiễm khuẩn hay nhiễm vi-rút trên các trường hợp đợt cấp cần nhập viện cấp cứu [101]. Điều thú vị là mức CRP hoặc procalcitonin (PCT) trong máu đã được đề xuất là dấu ấn sinh học để hỗ trợ điều trị bằng kháng sinh ở bệnh nhân nhập viện vì đợt cấp COPD như trên đã đề cập [98,99,102]. Mặc dù các dấu ấn sinh học này có khả năng chỉ ở mức vừa phải để phân biệt nhiễm trùng đường

hô hấp do vi khuẩn trong đợt cấp COPD, các nghiên cứu RCT đã chỉ ra rằng điều trị dưới hướng dẫn của các dấu ấn sinh học có thể giảm việc sử dụng kháng sinh không cần thiết mà không làm tăng kết quả bất lợi [103,104]. Trong một nghiên cứu trên 73 bệnh nhân đợt cấp COPD nhập viện, Néstor Soler và cs nhận thấy CRP lúc nhập viện tăng cao hơn có ý nghĩa ở nhóm đờm mủ trong khi PCT thì không [105].

Kinh điển, đờm có mủ và bạch cầu trung tính ở đường thở (là lý do chính của điều trị bằng kháng sinh) có liên quan đến nhiễm khuẩn [67,106]. Tuy nhiên, các nghiên cứu gần đây đã chỉ ra rằng cả bạch cầu đa nhân trung tính và đờm có mủ cũng có thể xảy ra trong các đợt cấp không do vi khuẩn [25]. Ngược lại, bạch cầu ái toan trong đờm cao hơn trong đợt cấp liên quan đến vi-rút, bất kể có hay không sự hiện diện của vi khuẩn [25] (**hình 2**).

Như ở phần trên đã trình bày, nghiên cứu mang tính bước ngoặt của Bafadhel và cs [16] về phân tích cụm đặc điểm viêm trong đợt cấp COPD và cho thấy 4 cụm đặc điểm viêm này có liên quan tới căn nguyên gây bệnh và biểu hiện lâm sàng. Trong nghiên cứu này các tác giả nhận thấy các marker viêm có liên quan tới tình trạng nhiễm trùng. Cụ thể IL-1 $\beta$  nhạy cảm nhất với đợt cấp nhiễm khuẩn, trong khi CXCL10 huyết thanh nhạy cảm nhất với đợt cấp kết hợp vi-rút. Tuy nhiên các marker này có thể sử dụng để quyết định điều trị kháng sinh hay không vẫn còn cần các nghiên cứu RCT xác định [74]. Trong nghiên cứu trên, một cụm đợt cấp có tăng ưu thế bạch cầu ái toan (EO) máu ngoại vi [16] và bệnh nhân trong cụm này cũng kết hợp với tăng bạch cầu máu ngoại vi ở giai đoạn ổn định. Điều này cho thấy có một phân nhóm bệnh nhân có kiểu hình viêm kết hợp với EO. Hơn nữa, những trường hợp EO máu thấp trong đợt cấp, đặc biệt khi kết hợp CRP tăng cao thường có kết cục lâm sàng xấu [107]. Bệnh nhân có EO máu tăng cao có lợi khi điều trị bằng corticosteroid [108]. Nhưng ngược lại, những trường hợp có EO máu thấp có tỷ lệ thất bại điều trị với corticosteroid uống cao hơn [74].

## **ĐIỀU TRỊ KHÁNG SINH TRONG ĐỢT CẤP COPD**

### **Chỉ định kháng sinh**

Cho tới nay, một thời gian dài trong thực hành chúng ta vẫn còn lúng túng trong chỉ định kháng sinh cho đợt cấp, nhất là đợt cấp nhập viện. Có thể một cách khái quát nhận định kháng sinh đã được xử trí trong thực hành đợt cấp COPD không khác đối với viêm phổi cộng đồng [109-111] và ở Việt Nam qua một nghiên cứu đa trung tâm năm 2020 cho thấy thực trạng này cũng tương tự [112].

Chỉ định kháng sinh trong đợt cấp COPD vẫn còn rất nhiều ý kiến trái chiều đó là nhận định của chiến lược GOLD năm 2023 [113]. Có nhiều nghiên cứu về hiệu quả kháng sinh sử dụng trong đợt cấp nhưng đa số là các nghiên cứu so sánh đối đầu giữa các loại kháng sinh mà rất ít nghiên cứu so sánh với giả dược [114], thiếu X-quang ngực để loại trừ viêm phổi [113], mẫu nhỏ [114]. Một phân tích Cochrane năm 2018 [115] phân tích trên 19 nghiên cứu (2.663 bệnh nhân) trong đó 11 nghiên cứu trên bệnh nhân ngoại trú, 7 nghiên cứu trên bệnh nhân nhập viện và 1 nghiên cứu

trên bệnh nhân nhập ICU. Trong phân tích này các tác giả nhận thấy thuốc kháng sinh có một số tác động đối với bệnh nhân nội trú và bệnh nhân ngoại trú, nhưng những tác động này rất nhỏ và chúng không nhất quán đối với một số kết cục (như thất bại điều trị) và không thấy trên các kết cục khác (tử vong, thời gian nằm viện). Đối với bệnh nhân ngoại trú (với đợt cấp nhẹ đến trung bình), bằng chứng có chất lượng thấp cho thấy rằng thuốc kháng sinh hiện đang có giảm đáng kể nguy cơ thất bại điều trị. Cũng trong phân tích này [115], một nghiên cứu có bằng chứng chất lượng thấp cho thấy kháng sinh không ảnh hưởng đến tỷ lệ tử vong. Một nghiên cứu cho thấy kháng sinh không có ảnh hưởng đối với các đợt tái phát từ 2-6 tuần sau khi bắt đầu điều trị. Đối với bệnh nhân nhập viện không ICU, với bằng chứng chất lượng trung bình, kháng sinh hiện đang sử dụng giảm đáng kể nguy cơ thất bại điều trị nhưng lại không chứng minh là làm giảm tử vong và thời gian nằm viện so với giả dược. Đối với bệnh nhân nhập ICU, chỉ có 1 nghiên cứu trên 93 bệnh nhân cho thấy điều trị kháng sinh làm giảm có ý nghĩa rõ tỷ lệ thất bại điều trị, tỷ lệ tử vong và ngày nằm viện. Từ các nghiên cứu trên cho thấy chỉ có tác dụng có lợi rõ ràng của kháng sinh đối với bệnh nhân nhập ICU. Theo các tác giả, hiệu quả của tác động kháng sinh là không nhất quán nên cần phải nghiên cứu các dấu hiệu lâm sàng và dấu ấn sinh học để có thể giúp xác định những bệnh nhân sẽ được hưởng lợi từ kháng sinh, đồng thời hạn chế kháng sinh cho những bệnh nhân sẽ không hưởng lợi từ trị liệu và hạn chế những tác dụng phụ cận của kháng sinh trị liệu (tác dụng phụ, chi phí và tạo ra đa kháng thuốc) [115].

Những trường hợp đợt cấp nhẹ - trung bình thường không nhập viện và như vậy việc đánh giá nhiễm trùng bằng kết hợp các xét nghiệm, thí dụ như CRP, là không khả thi. Trong trường hợp này, đánh giá lâm sàng của thầy thuốc là yếu tố quyết định. Trong một nghiên cứu [116], trên bệnh nhân đợt cấp có bằng chứng đờm mủ được chia ngẫu nhiên thành hai nhóm: điều trị kháng sinh và giả dược các tác giả nhận thấy tỷ lệ chữa khỏi lâm sàng vào ngày 20 cũng là cao hơn đáng kể ở bệnh nhân dùng kháng sinh so với giả dược (81,6% so với 67,8%;  $p=0,006$ ,  $NNT=7$ ). Trong thời gian theo dõi một năm, 58% bệnh nhân trong nhóm kháng sinh và 73,2% những người trong nhóm giả dược trải qua các đợt cấp thêm. Thời gian đến đợt cấp tiếp theo kéo dài hơn đáng kể trong bệnh nhân dùng kháng sinh (233 ngày so với 160 ngày;  $p=0,015$ ). Một nghiên cứu khác phân tích chỉ định kháng sinh của các bác sĩ GP ở Anh [117] còn lưu ý nếu sử dụng xét nghiệm CRP (point-of-care tests) sẽ làm giảm chỉ định kháng sinh. Bên cạnh đó nghiên cứu còn cho thấy tiếng ran nổ khi nghe là triệu chứng mà các GP chỉ định kháng sinh nhiều nhất. Tiếng ran nổ (crackles) là rất hay gặp trong đợt cấp COPD [118,119] và cũng có thể là triệu chứng của suy tim [120] và viêm phổi [121]. Thật thú vị là trong nghiên cứu ở Anh kể trên CRP cũng tăng cao hơn ở nhóm có tiếng ran nổ. Hiển nhiên là khi nghe thấy tiếng ran nổ, viêm phổi và suy tim là hai bệnh lý cần được đánh giá cẩn thận trước khi chẩn đoán đợt cấp.

Khi nào ở tuyến y tế ban đầu cần chỉ định kháng sinh trong đợt cấp COPD là một câu hỏi trong được phân tích một tổng quan các tài liệu hướng dẫn (guideline) của các tổ chức, quốc gia và quốc tế đề cập tới. Với tổng cộng 17 tài liệu cho tới năm

2012 [122] phân tích cho thấy hầu hết các tài liệu đều đề nghị điều trị kháng sinh khi có triệu chứng thay đổi màu đờm hoặc mủ (**bảng 4**). Trong điều kiện ở cộng đồng tuyến y tế ban đầu không thể có các xét nghiệm bổ sung nhằm khách quan hóa kết luận nhiễm khuẩn thì việc lấy tiêu chuẩn thay đổi màu đờm và đờm mủ để chỉ định kháng sinh là chấp nhận được. Tuy nhiên sự chấp nhận này cũng cần lưu ý rằng bệnh nhân khai báo là không chính xác [88] và độ tin cậy của triệu chứng đờm là không cao [89].

**Bảng 4.** Chỉ định kháng sinh từ các tài liệu hướng dẫn cho bệnh nhân ngoại trú (Nguồn trích dẫn: *Johanna Laue et al When should acute exacerbations of COPD be treated with systemic corticosteroids and antibiotics in primary care: a systematic review of current COPD guidelines. npj Primary Care Respiratory Medicine (2015) 25, 15002*)

Tiêu chuẩn để cho kháng sinh	Số tài liệu	Viết tắt tên quốc gia và tổ chức
Tất cả đợt cấp COPD	2	IN, KSA
COPD nặng có đợt cấp	4	DE, NO, ERS, NL
Tăng khó thở, tăng ho, tăng đờm và đờm mủ	3	CA, IPCRG, NL
Tăng khó thở, tăng đờm và đờm mủ (2 hoặc 3 triệu chứng trên)	6	ZA, GOLD, ERS, SUI, ICSI, UpToDate
Tăng thể tích đờm và đờm chuyển màu	2	AT, AU/NZ
Thay đổi màu đờm hoặc đờm mủ	6	NO, SE, DK, NICE, DE, ES
Triệu chứng không cải thiện sau 4 ngày	1	NL
Có triệu chứng lâm sàng viêm phổi	2	DK, NICE
Sốt	5	AU/NZ, AT, NO, DK, NL
Suy giảm tình trạng chung	2	DK, NL
Co kéo cơ hô hấp phụ	1	NL
Nhịp thở >30/p, nhịp tim >120/p	1	NL
Tăng bạch cầu	1	AU/NZ
Tăng CRP >50mg/l	1	NO
Tăng PCT >0,1ng/ml	1	DE
Xquang ngực	1	NICE

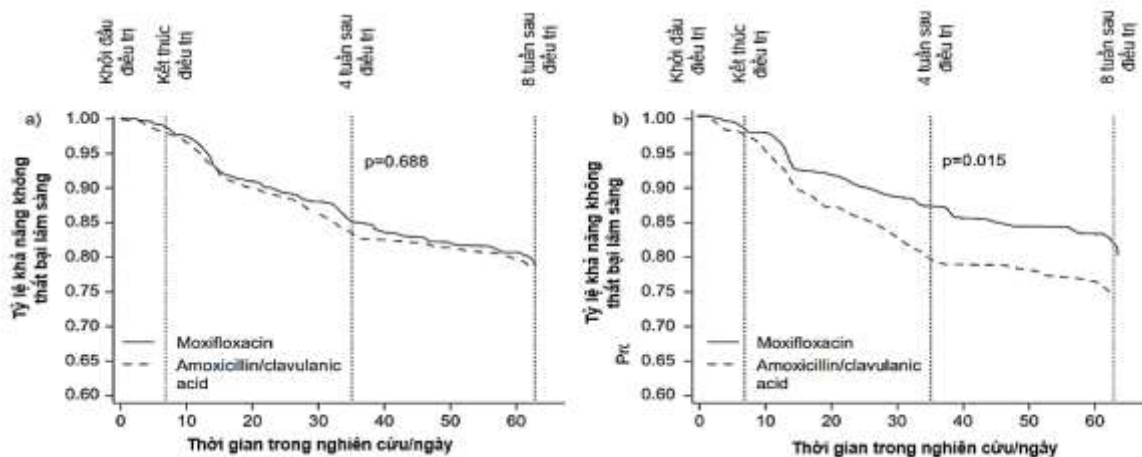
Viết tắt: AT, Austria; AU/NZ, Australia/New Zealand; CA, Canada; DE, Germany; DK, Denmark; ES, Spain; GOLD, Global initiative for chronic obstructive lung disease; ICSI, Institute for Clinical Systems Improvement; IN, India; IPCRG, International Primary Care Respiratory Group; KSA, Saudi; NICE, National Institute for Health and Care Excellence; NL, Netherlands; NO, Norway; SE, Sweden; SUI, Switzerland; ZA, South Africa.

### Điều trị kháng sinh gì ?

Năm 2012, nghiên cứu MAESTRAL so sánh hiệu quả điều trị moxifloxacin so với amoxicillin/clavulanic acid trên bệnh nhân đợt cấp COPD điều trị ngoại trú ngoại trú [123] đã kết luận moxifloxacin có hiệu quả tương đương amoxicillin/clavulanic acid (**hình 4**). Cả hai liệu pháp đều được dung nạp tốt. Từ nghiên cứu này, trong một bài



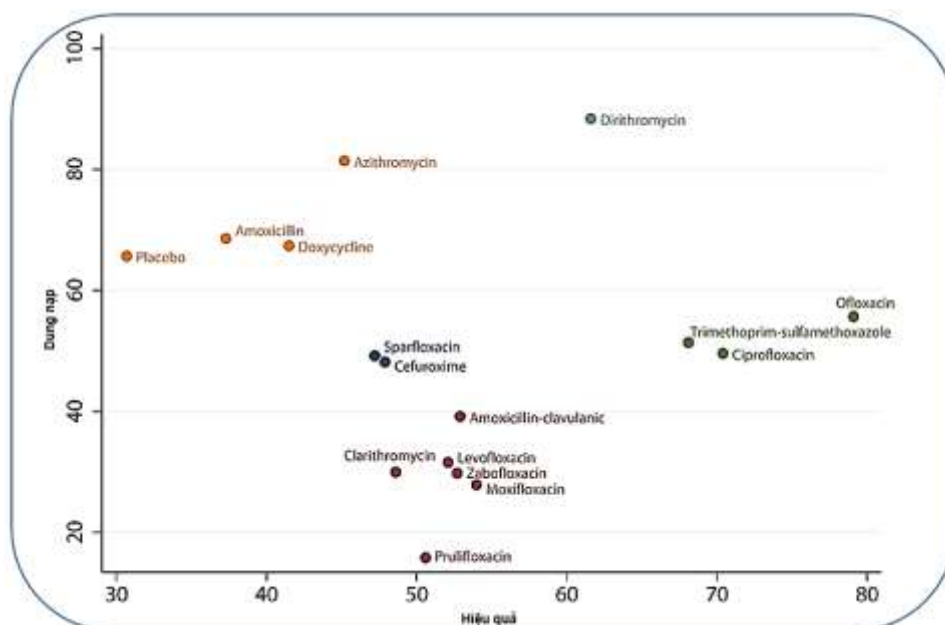
viết đăng trên European Respiratory Journal năm 2012 Wim G. Boersma đã phân tích và có ba nhận xét: i) Trong nghiên cứu chỉ có 1/3 bệnh nhân được điều trị corticosteroid (vì lý do đạo đức), ii) Thầy thuốc chỉ định kháng sinh ban đầu không dựa trên kết quả vi sinh cấy dương tính hay không và nghiên cứu cũng không cho trả lời được liệu điều trị kháng sinh theo vi khuẩn phân lập được moxifloxacin có hơn so với thuốc so sánh hay không và iii) Các cách điều trị khác nhau trước đợt cấp (do khác nhau về hệ thống y tế và là nghiên cứu đa quốc gia, đa trung tâm) có thể tạo ra sai lệch chọn mẫu. Tác giả kết luận rằng không nên xem kháng sinh là trị liệu chuẩn trong đợt cấp COPD [124]. Điều này là đúng vì đây là nghiên cứu trên đợt cấp ở cộng đồng. Thêm vào đó, từ kết quả nghiên cứu MAESTRAL chúng ta có thể ngoại suy về phổ vi sinh gây bệnh trong đợt cấp COPD. Như đã phân tích ở trên, vi sinh phân lập được trong đợt cấp không hoàn toàn đồng nghĩa với vi sinh gây bệnh hiện tại, nhất là trên bệnh nhân đợt cấp không nhập viện. Do kết cục nghiên cứu chính là so sánh không kém hơn nên không có thiết kế nhóm chứng điều trị giả dược trong nghiên cứu. Hiệu quả lâm sàng của hai nhóm là như nhau khi phân tích dưới nhóm trên những bệnh nhân không phân lập được vi khuẩn ở baseline ( $p=0,12$ ) (hình 4a bên dưới) và thời gian tái phát lâm sàng ở nhóm điều trị moxifloxacin dài hơn ở nhóm phân lập được vi khuẩn gây bệnh (hình 4b bên dưới). Với kết quả như vậy cũng có thể suy diễn nếu có một nhóm điều trị với giả dược thì thất bại lâm sàng khi kết thúc điều trị (EOT) có thể là như nhau ở cả ba nhóm: giả dược, moxifloxacin và amoxicillin/clavulanic acid trên phân nhóm không phân lập được vi khuẩn gây bệnh. Hiệu quả làm chậm thời gian tái phát sau 4 tuần và 8 tuần ở nhóm moxifloxacin có thể tới từ việc tác động trên vi khuẩn colonization (thông qua việc làm giảm tình trạng viêm) mà không phải là tác động trên vi khuẩn đợt cấp trên phân nhóm phân lập được vi khuẩn gây bệnh. Nếu suy diễn này là hợp lý thì kháng sinh cho đợt cấp COPD không nhập viện chưa chứng minh được là có hiệu quả như một phân tích gộp đã trích dẫn ở trên nhận xét [115].



**Hình 4.** Đường cong Kaplan–Meier về thời gian đến thất bại lâm sàng/tái phát trong nghiên cứu MAESTRAL. Phân tích dưới nhóm trên bệnh nhân không phân lập được vi khuẩn ở baseline (a) và có phân lập được vi sinh ở baseline (b) (Nguồn trích dẫn: *Robert Wilson et al.*

*Moxifloxacin versus amoxicillin/clavulanic acid in outpatient acute exacerbations of COPD: MAESTRAL results. Eur Respir J 2012; 40: 17–27).*

Một phân tích gộp từ 19 bài báo với 17 phác đồ điều trị kháng sinh đã được sử dụng trên 5.906 bệnh nhân đợt cấp cho thấy dirithromycin (một macrolide) có tỷ lệ chữa khỏi lâm sàng cao với tỷ lệ tác dụng phụ thấp. Ofloxacin, ciprofloxacin và trimethoprim-sulfamethoxazole có tỷ lệ khỏi bệnh trên lâm sàng cao với tỷ lệ tác dụng phụ trung bình. Về tỷ lệ đáp ứng vi sinh, chỉ doxycycline tốt hơn đáng kể so với giả dược (OR, 3,84; CI 95%, 1,96–7,54;  $p < 0,001$ ). Không có so sánh nào tạo ra được khác biệt có ý nghĩa đối với tần suất tái phát hoặc tỷ lệ tử vong. Các tác giả của phân tích cho rằng dù như thế nào cũng vẫn nên thận trọng khi sử dụng kháng sinh để điều trị đợt cấp của COPD [125] (hình 5).



**Hình 5.** Biểu đồ phân cụm theo dung nạp thuốc và hiệu quả (Nguồn trích dẫn: *Hai-Lin Zhang et al. Antibiotics for treatment of acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease: a network meta-analysis. BMC Pulmonary Medicine DOI 10.1186/s12890-017-0541-0*)

Các phân tích vi sinh trong đợt cấp COPD đều nhấn mạnh tới vai trò của *H. influenzae* và *M. catarrhalis*. Cả *H. influenzae* và *M. catarrhalis* đều kháng beta-lactam thông qua cơ chế tạo ra beta-lactamase cổ điển và tỷ lệ tạo ra cơ chế đề kháng này hiện nay khá cao. Qua các nghiên cứu cho thấy liệu pháp điều trị kháng sinh phụ thuộc vào việc sản xuất beta-lactamase nhưng cũng còn nhiều cơ hội điều trị cho các tác nhân này, kể cả sử dụng thuốc đường uống (amoxicilline/kháng beta-lactamase, cephalosporine)[126]. Trong một nghiên cứu phân tích hồi cứu quy mô toàn quốc với số lượng lớn bệnh nhân ở Đan mạch năm 2022, trên bệnh nhân đợt cấp COPD ngoại trú so sánh điều trị bằng amoxicillin 750mg 3 lần/ngày (AMX) với amoxicillin/clavulanic acid 500mg/125mg 3 lần/ngày (AMC) có vẻ như cho thấy điều ngược lại. Chính AMX mới làm giảm nguy cơ xuất hiện viêm phổi nhập viện và tử vong mà không phải là AMC, sự khác biệt này là rất có ý nghĩa (aHR 0.6, 95% CI 0.5–0.7;  $p < 0,0001$ ). Chính số liệu của nghiên cứu này cũng xác định *H. influenzae* và *M. catarrhalis* là các vi

khuẩn phân lập được nhiều nhất và tỷ lệ các vi khuẩn này nhạy với AMC cao hơn so với AMX [127]. Có lẽ sự khác nhau về liều amoxicilline trong nghiên cứu đã tạo ra sự khác biệt giữa hai nhóm khi so sánh và khi bàn luận điều này các tác giả cũng đã nhấn mạnh rằng với điều trị đợt cấp COPD nhẹ, trung bình không nhập viện thì liều amoxicilline cần đủ cao để đạt được T/MIC quan trọng hơn là kết hợp với clavulanic acid [127]. Tuy nhiên, ngược lại, trong một nghiên cứu ở cộng đồng gần đây các tác giả cho thấy các kháng sinh: doxycyclin, macrolide và co-amoxiclave là có hiệu quả giảm tỷ lệ thất bại điều trị so với nhóm chứng không kháng sinh trong khi amoxicillin thì không [128]. Rất tiếc là nghiên cứu này không đề cập tới cách sử dụng kháng sinh như trong nghiên cứu trước.

Nhận định hồi cứu về việc kê toa thuốc kháng sinh có amoxicillin hay không cho đợt cấp COPD, một phân tích cộng đồng với số lượng lớn (trên 9.000) toa thuốc cho thấy các thầy thuốc y tế tuyến đầu của Anh chỉ định kháng sinh amoxicillin là nhiều nhất. Các kháng sinh kê toa phổ biến nhất là amoxicillin, doxycycline và erythromycin/clarithromycin. Thời gian sử dụng kháng sinh hầu hết là 7 ngày. Việc không kê toa amoxicillin làm tăng nguy cơ phải kê toa kháng sinh bổ sung [129]. Rất đáng chú ý với một nghiên cứu ngẫu nhiên có đối chứng điều trị 2 ngày levofloxacin và 7 ngày levofloxacin trên đợt cấp đi khám cấp cứu cho thấy levofloxacin một lần mỗi ngày trong 2 ngày không thua kém 7 ngày về tỷ lệ khỏi bệnh, cần thêm kháng sinh và tái nhập viện trong đợt cấp COPD. Nghiên cứu này chỉ phát hiện được vi khuẩn gây bệnh trên 26% các trường hợp [130].

### **Biomarker hướng dẫn và các phác đồ điều trị kháng sinh**

Trong một nghiên cứu mở thực hiện năm 2019 nhằm khảo sát trên các bác sỹ thực hành đối với đợt cấp COPD sử dụng test CRP tại chỗ (point-of-care testing of CRP) so với thực hành thường quy bằng cách chia nhóm ngẫu nhiên cho thấy sử dụng test CRP làm giảm sử dụng kháng sinh nhưng không làm tăng kết quả bất lợi [131]. Prins HJ và cs thực hiện nghiên cứu xử trí kháng sinh theo CRP trên bệnh nhân nhập viện [104] bằng một thiết kế RCT, nhóm chứng là chỉ định kháng sinh theo đờm mủ và nhóm nghiên cứu là điều trị kháng sinh khi CRP huyết thanh  $\geq 50\text{mg/l}$ . Các tác giả nhận thấy các kết cục nghiên cứu: thất bại điều trị, thời gian nằm viện, thời gian cho tới xuất hiện đợt cấp kế tiếp, chất lượng sống sau 30 ngày theo dõi không khác giữa hai nhóm nhưng sử dụng kháng sinh giảm trên nhóm nghiên cứu (OR 0,178; 95% CI 0,077–0,411;  $p=0,029$ ). Thậm chí Msolli Mohamed Amine và cs năm 2021 đã thực hiện một nghiên cứu RCT trên bệnh nhân không nhập viện điều trị bằng levofloxacin 7 ngày so với 2 ngày nếu CRP giảm sau 48 giờ ít nhất 50% giá trị ban đầu. Các kết cục đánh giá là tỷ lệ thành công, tỷ lệ phải sử dụng kháng sinh sau đó, nhập ICU, đợt cấp tái phát khi theo dõi 12 tháng. Các tác giả kết luận hiệu quả điều trị ở hai nhóm là như nhau nhưng giảm sử dụng kháng sinh, tăng tuân thủ điều trị và giảm tác dụng ngoại ý do sử dụng thuốc khi sử dụng CRP [132]. Một biomarker khác cũng được nghiên cứu nhiều về khả năng hướng dẫn sử dụng kháng sinh là procalcitonin (PCT). Zhuying Li và cs năm 2019 thực hiện một phân tích gộp trên các nghiên cứu RCT cho

thấy sử dụng PCT hướng dẫn sử dụng kháng sinh cho phép giảm chỉ định kháng sinh trên bệnh nhân nhập viện, kể cả ở ICU (RR: 0.55; 95% CI: 0.39–0.76; p=0,0003) mà không làm thay đổi tất cả các kết cục so với trị liệu thường quy [133].

Trong một tổng quan hệ thống và phân tích gộp gần đây George Hoult và cs [134] nhận thấy có bằng chứng chất lượng trung bình về mối liên quan giữa CRP huyết thanh, PCT huyết thanh, IL-8 đờm và TNF- $\alpha$  đờm với sự hiện diện của vi khuẩn gây bệnh trong đờm của bệnh nhân đợt cấp COPD. Có vi khuẩn gây bệnh có liên quan đến tăng giá trị trung bình CRP và PCT, lần lượt là 29,44 mg/L và 0,76 ng/mL. Có bằng chứng không nhất quán hoặc yếu về mối liên quan giữa đợt cấp COPD của vi khuẩn với nồng độ cao hơn của đờm IL-1 $\beta$ , IL-6, myeloperoxidase (MPO) và elastase bạch cầu đa nhân trung tính. Không tìm thấy bất kỳ bằng chứng nhất quán nào về giá trị chẩn đoán nhiễm khuẩn đối với các dấu ấn sinh học khác (khoảng 60 biomarker được xem xét) [134]. Rõ ràng trong điều kiện ngoài bệnh viện, xét nghiệm vi trùng học và xét nghiệm biomarker là không khả thi trong thực hành. Như vậy việc dựa vào đờm mủ để chẩn đoán đợt cấp nhiễm khuẩn và chỉ định kháng sinh vẫn là giải pháp thực tế. Trên những trường hợp nhập viện, các xét nghiệm đánh giá đầy đủ trong đó có CRP và PCT là cần thiết để chỉ định kháng sinh.

Thật thú vị khi sử dụng từ khóa “kết hợp kháng sinh trong đợt cấp COPD” trên các trang tìm kiếm Pubmed, Sciencedirect, Cochrane library đều không thấy bài viết hay nghiên cứu nào ngoài một nghiên cứu ở Việt Nam năm 2021 [135]. Trong nghiên cứu RCT mở này, các tác giả kết luận sử dụng đồng thời kháng sinh fluoroquinolone và beta-lactam để điều trị nhiễm khuẩn trong COPD đợt cấp do vi khuẩn Gram âm gây ra tỏ ra hiệu quả và nên được áp dụng trong thực hành lâm sàng. Đây là kết luận còn cần có các nghiên cứu có bằng chứng đủ mạnh để khuyến cáo.

Quay trở lại các khuyến cáo quan trọng về điều trị kháng sinh đợt cấp, trong một tài liệu hướng dẫn công bố gần đây của Thổ Nhĩ Kỳ (Turkish Thoracic Society, Clinical Practice Guideline Task Force) năm 2021 [136] khi phân tích các bằng chứng về việc sử dụng kháng sinh trên cơ sở bằng chứng PICO (bệnh nhân, can thiệp, đối chứng và kết cục: Patient, Intervention, Comparator, Outcome) xem xét việc sử dụng macrolides so với cephalosporins, quinolones và penicillins trên đợt cấp COPD cũng như thời gian điều trị kháng sinh có nhận định rằng do thiếu thống nhất về định nghĩa đợt cấp COPD, nhiều mức độ nặng khác nhau không được phân tích dưới nhóm, nhiều loại kháng sinh trong đó gồm cả các kháng sinh cũ đã được so sánh, vấn đề tuân thủ điều trị kháng sinh không được đề cập, nhiều tiêu chí đánh giá hiệu quả nên không thể có bằng chứng đủ mạnh và đồng nhất để kết luận nên đã tạo ra nguy cơ cao sai lệch (bias) khi kết luận. Các tác giả kết luận cho tới hiện nay vẫn còn thiếu thông tin đầy đủ để kết luận nhóm kháng sinh nào hơn hẳn trong việc làm giảm tử vong, giảm đợt cấp và tái nhập viện. Do vậy tài liệu này khuyến cáo loại kháng sinh được chỉ định là tùy theo khả năng cung cấp, khả năng dung nạp của bệnh nhân, mô hình nhiễm khuẩn và kháng thuốc ở từng địa phương để quyết định. Với cách phân tích và nhận định như vậy, về thời gian điều trị kháng sinh, tài liệu này cho rằng sử

dụng kháng sinh 5-7 ngày cho bệnh nhân ngoại trú được khuyến cáo trong các đợt cấp của COPD khi bệnh nhân có đặc điểm giống như đặc điểm bệnh nhân của các nghiên cứu đã thực hiện (cần điều trị ngoại trú, không viêm phổi và bệnh làm nặng thêm, không suy giảm miễn dịch, không suy hô hấp, và không sử dụng kháng sinh trong 7 ngày trước đó). Chưa đủ bằng chứng để khuyến cáo về thời gian điều trị kháng sinh đối với những trường hợp nặng nhập viện.

Căn cứ vào thực tế hệ thống y tế của Việt Nam, các nghiên cứu vi sinh trong nước và điều kiện sẵn có của thuốc, Tổng Hội Y học Việt Nam đã chủ trì xây dựng tài liệu hướng dẫn sử dụng kháng sinh trong đợt cấp COPD năm 2021 [137] khuyến cáo sử dụng kháng sinh trong 5-7 ngày cho bệnh nhân có dấu hiệu nhiễm khuẩn (Khuyến cáo B). Kháng sinh cần bao vây được phổ vi khuẩn gây bệnh phổ biến, gồm *S. pneumoniae*, *H. influenzae* và *M.catarrhalis* (Khuyến cáo B). Trước một trường hợp đợt cấp nặng nhập viện, nhất là khi đã có tiền sử nhập viện vì đợt cấp trước đó, vừa mới điều trị kháng sinh hoặc CRS toàn thân, cần xét nghiệm vi sinh trước khi quyết định điều trị bao vây trực khuẩn đường ruột Gram(-) và *P.aeruginosa* (Khuyến cáo B). **Bảng 5** dưới đây là khuyến cáo kháng sinh từ một số tài liệu hướng dẫn.

**Bảng 5.** Khuyến cáo kháng sinh trong đợt cấp COPD

Guideline	Khuyến cáo điều trị ngoại trú (nhẹ, trung bình)	Khuyến cáo điều trị nội trú (nặng)
AAFP 2021 [138]	Khuyến cáo kháng sinh toàn thân (khuyến cáo yếu, bằng chứng trung bình). Kháng sinh tùy theo tình hình kháng thuốc và điều kiện chi trả	
Nebraska medicine [139]	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Lựa chọn 1: Doxycycline 100 mg uống 2 lần/ngày hoặc Cefuroxime 500 mg uống 2 lần/ngày</li> <li>- Lựa chọn 2: Azithromycin 500 mg uống/ngày</li> </ul>	<p><b>Không nguy cơ <i>P. aeruginosa</i>:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Ceftriaxone 1 g IV / ngày (&gt;80kg: Ceftriaxone 2 g IV /ngày)</li> <li>- Dị ứng nặng beta-lactam: Levofloxacin 750 mg uống hoặc IV ngày **</li> </ul> <p><b>Có nguy cơ <i>P. aeruginosa</i>:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Lựa chọn 1: Cefepime 1g IV /6giờ</li> <li>- Lựa chọn 2: Piperacillin-tazobactam 4.5 grams IV/ 8 giờ</li> <li>- Dị ứng nặng beta-lactam: Aztreonam 2g IV / 8 giờ + levofloxacin 750 mg uống hoặc IV/ ngày **</li> </ul>
NICE 2018 [140]	<p><b>Lựa chọn 1: Điều trị kinh nghiệm hoặc theo kháng sinh đồ</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Amoxicillin 500mg/ mỗi 8 giờ trong 5 ngày</li> <li>- Doxycycline 20mg/ngày 1, 100 mg/ngày 2-5</li> <li>- Clarythromycin 500mg/ 2 lần ngày trong 5 ngày</li> </ul> <p><b>Lựa chọn 2 : Thuốc kháng sinh đường uống lựa chọn thứ hai (không cải thiện triệu chứng ở lựa chọn đầu tiên trong ít nhất 2 đến 3 ngày; theo kháng sinh đồ nếu có):</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Thay thế kháng sinh nhóm khác như lựa chọn ở trên</li> </ul>	

	<p>- Thay đổi kháng sinh uống: Lựa chọn kháng sinh đường uống thay thế (nếu người có nguy cơ thất bại điều trị cao hơn; theo đặc điểm nhạy cảm của vi khuẩn nếu có)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Co-amoxiclav: 500/125 mỗi 8 giờ trong 5 ngày</li> <li>- Co-trimoxazole: 500 mg/ngày trong 5 ngày</li> <li>- Levofloxacin (với lời khuyên của chuyên gia nếu không thể sử dụng co-amoxiclav hoặc co-trimoxazole; cần xem xét vấn đề an toàn): 500 mg ngày trong 5 ngày.</li> </ul> <p><b>Lựa chọn 1 cho thuốc tĩnh mạch khi không uống được, hoặc nặng, hoặc có kết quả kháng sinh đồ) chuyển kháng sinh uống sau 48 giờ nếu có thể</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Amoxicillin: 500 mg mỗi 8 giờ</li> <li>- Co-amoxiclav: 1.2 g mỗi 8 giờ</li> <li>- Clarithromycin: 500 mg mỗi 12 giờ</li> <li>- Co-trimoxazole: 960 mg mỗi 12 giờ</li> <li>- Piperacillin/tazobactam: 4.5 g mỗi 8 giờ</li> </ul> <p><b>Lựa chọn 2 cho thuốc tĩnh mạch</b></p> <p>Tham khảo kết quả vi sinh</p>	
<p>Hội dược Canada (2015) [141]</p>	<p><b>Lựa chọn đầu tiên:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Amoxicillin 1 g uống / 2lần ngày</li> <li>- Doxycyclin 200 mg uống . ngày sau đó giảm còn 100 mg uống / ngày</li> <li>- Co-trimoxazole: 960mg 2 lần/ngày</li> </ul> <p><b>Lựa chọn tiếp theo:</b> Nếu không bớt với phác đồ trên, hoặc đã sử dụng kháng sinh trong 3 tháng trước:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Amoxicillin-clavulanate 875-125 mg uống 2 lần/ngày Cefuroxime axetil 500 to 1000 mg uống 2 lần / ngày</li> <li>- Levofloxacin 750 mg uống / ngày</li> </ul> <p><b>Thay thế</b> bằng Azithromycin uống hoặc Clarithromycin uống</p>	
<p>Tổng hội Y học Việt Nam [137]</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Amoxicillin/kháng betalactamase uống (1g tính theo amoxicillin mỗi 8h)</li> </ul> <p>Hoặc</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Azithromycin uống (***) (500mg/ngày)</li> </ul>	<p><b>Không nguy cơ <i>P.aeruginosa</i></b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Ceftriaxone 1-2g IV mỗi 24giờ (Chuyển thuốc uống bằng Amoxicillin/kháng betalactamase)</li> <li>- Dị ứng nặng với beta-lactam: Levofloxacin 750mg uống hoặc IV mỗi 24giờ (**)</li> </ul> <p><b>Có nguy cơ <i>P. aeruginosa</i> (*)</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Ưu tiên lựa chọn: Cefepime 1g TM mỗi 6giờ</li> </ul> <p>Hoặc:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Piperacillin-tazobactam 4,5g IV mỗi 8giờ</li> <li>- Dị ứng nặng với beta-lactam: Aztreonam 2g IV mỗi 8giờ + Levofloxacin 750 mg uống hoặc IV mỗi 24 giờ (***)</li> </ul>

(<sup>1</sup>) Nguy cơ nhiễm *P.aeruginosa*: Có giãn 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.

(<sup>2</sup>) 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.

(<sup>3</sup>) 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.

## KẾT LUẬN

Phản ứng tương tác giữa cơ thể chủ với microbiota trên đường thở, với các tác nhân kích thích từ bên ngoài trong đó có nhiễm trùng, kết hợp trong cơ chế sinh bệnh với các bệnh đồng mắc là các giả thuyết về sinh bệnh học đợt cấp đã được chứng minh. Mặc dù y học còn đang trên con đường tìm hiểu bản chất viêm vốn không đồng nhất trong đợt cấp COPD nhưng, cho tới nay, điều đã chắc chắn là không có cơ sở để nói rằng việc điều trị kháng sinh là cần thiết trong tất cả mọi trường hợp. Khi nào cần điều trị kháng sinh là câu hỏi rất quan trọng trong thực hành đối với đợt cấp COPD. Đờm mủ được xem là dấu hiệu được chấp nhận nhiều nhất để chỉ định kháng sinh, nhất là khi đi kèm các triệu chứng hô hấp nặng, sốt. Khi điều kiện cho phép, cần các xét nghiệm máu đánh giá tình trạng nhiễm khuẩn mà trong đó quan trọng là CRP, PCT và bạch cầu đa nhân trung tính. Kháng sinh cần hướng tới vi khuẩn gây bệnh phổ biến trong đợt cấp là *H. influenzae*, *M. catarrhalis*, *S. pneumoniae* và Amoxicilline đã được chứng minh là có hiệu quả và được chỉ định như là lựa chọn đầu tiên. Ở các khu vực, tùy theo tình hình nhạy cảm của vi khuẩn với kháng sinh, phác đồ điều trị có thể điều chỉnh cho phù hợp. Thời gian điều trị cho một trường hợp đợt cấp không nặng là 5-7 ngày.

## Tài liệu tham khảo

1. Surya P Bhatt et al. Phenotypes, Etiotypes, and Endotypes of Exacerbations of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine 10 2023. <https://doi.org/10.1164/rccm.202209-1748SO>. Abstract. Online)
2. Zhang Wang et al. Airway host-microbiome interactions in chronic obstructive pulmonary disease. Respiratory Research (2019) 20:113
3. Kim V, Aaron SD. What is a COPD exacerbation? Current definitions, pitfalls, challenges and opportunities for improvement. Eur Respir J 2018; 52: 1801261
4. Anthonisen NR, Manfreda J, Warren CP, et al. Antibiotic therapy in exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. Ann Intern Med 1987; 106: 196–204.
5. Paggiaro PL, Dahle R, Bakran I, et al. Multicentre randomised placebo-controlled trial of inhaled fluticasone propionate in patients with chronic obstructive pulmonary disease. International COPD Study Group. Lancet 1998; 351: 773–780.
6. Rodriguez-Roisin R. Toward a consensus definition for COPD exacerbations. Chest 2000; 117: 398S–401S.
7. Vogelmeier CF, Criner GJ, Martinez FJ, et al. Global Strategy for the Diagnosis, Management, and Prevention of Chronic Obstructive Lung Disease 2017 Report: GOLD Executive Summary. Eur Respir J 2017; 49: 1750214.

8. Wedzicha JA, Calverley PM, Seemungal TA, et al. The prevention of chronic obstructive pulmonary disease exacerbations by salmeterol/fluticasone propionate or tiotropium bromide. *Am J Respir Crit Care Med* 2008; 177: 19–26.
9. Sapey E, Stockley RA. COPD exacerbations. 2: aetiology. *Thorax* 2006; 61: 250–258.
10. Hurst JR, Perera WR, Wilkinson TM, et al. Systemic and upper and lower airway inflammation at exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2006; 173: 71–78.
11. Wilkinson TM, Donaldson GC, Hurst JR, et al. Early therapy improves outcomes of exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2004; 169: 1298–1303.
12. Leidy NK, Wilcox TK, Jones PW, et al. Standardizing measurement of chronic obstructive pulmonary disease exacerbations. Reliability and validity of a patient-reported diary. *Am J Respir Crit Care Med* 2011; 183: 323–329.
13. Seemungal TA, Donaldson GC, Bhowmik A, et al. Time course and recovery of exacerbations in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 161: 1608–1613.
14. Maria Montes de Oca et al. Is It Time to Change the Definition of Acute Exacerbation of Chronic Obstructive Pulmonary Disease? What Do We Need to Add?. *Med. Sci.* 2018, 6, 50.
15. Noell G, Cosio BG, Faner R, et al. Multi-level differential network analysis of COPD exacerbations. *Eur Respir J* 2017; 50; 1700075.
16. 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.
17. Agusti A, Faner R, Celli B, et al. Precision medicine in COPD exacerbations. *Lancet Respir Med* 2018; 6: 657–659
18. Celli BR, Barnes PJ. Exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J* 2007; 29: 1224–1238
19. Bartolome R. Celli et al. An Updated Definition and Severity Classification of Chronic Obstructive Pulmonary Disease Exacerbations The Rome Proposal. *Am J Respir Crit Care Med* Vol 204, Iss 11, pp 1251–1258, Dec 1, 2021
20. Kiki Waeijen-Smit et al. Unmet needs in the management of exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Internal and Emergency Medicine* (2021) 16:559–569
21. Wedzicha JA, Seemungal TA (2007) COPD exacerbations: defining their cause and prevention. *Lancet* 370(9589):786–796
22. Hurst JR, Vestbo J, Anzueto A, Locantore N, Müllerova H, Tal Singer R et al (2010) Susceptibility to exacerbation in chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med* 363(12):1128–1138
23. Bouquet J, Tabor DE, Silver JS, Nair V, Tovchigrechko A, Grifn MP et al (2020) Microbial burden and viral exacerbations in a longitudinal multicenter COPD cohort. *Respir Res* 21:1–13
24. Mathioudakis AG, Janssens W, Sivapalan P, Singanayagam A, Dransfeld MT, Jensen J-US et al (2020) Acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease: in search of diagnostic biomarkers and treatable traits. *Thorax* 75(6):520–527
25. Papi A, Bellettato CM, Braccioni F, Romagnoli M, Casolari P, Caramori G et al (2006). Infections and airway inflammation in chronic obstructive pulmonary disease severe exacerbations. *Am J Respir Crit Care Med* 173(10):1114–1121
26. GOLD. Global strategy for the prevention, diagnosis and management of chronic obstructive pulmonary disease—2021 report
27. Wilkinson TM, Aris E, Bourne S, Clarke SC, Peeters M, Pascal TG et al (2017) A prospective, observational cohort study of the seasonal dynamics of airway pathogens in the aetiology of exacerbations in COPD. *Thorax* 72(10):919–927
28. Viniol C, Vogelmeier CF (2018) Exacerbations of COPD. *Eur Resp Rev.* <https://doi.org/10.1183/16000617.0103-201>



29. MacNee W, Donaldson K (2000) Exacerbations of COPD: environmental mechanisms. *Chest* 117(5):390S-S397
30. Gayle AV, Quint JK, Fuertes EI. Understanding the relationships between environmental factors and exacerbations of COPD. *Expert Rev Resp Med.* 2020.
31. Ritchie AI, Wedzicha JA (2020) Definition, causes, pathogenesis, and consequences of chronic obstructive pulmonary disease exacerbations. *Clin Chest Med* 41(3):421–438
32. Barnes PJ. Inflammatory endotypes in COPD. *Allergy* 2019;74:1249–1256.
33. Jasper AE, McIver WJ, Sapey E, Walton GM. Understanding the role of neutrophils in chronic inflammatory airway disease. *F1000 Res* 2019;8:557.
34. Singh R, Mackay AJ, Patel AR, Garcha DS, Kowlessar BS, Brill SE, et al. Inflammatory thresholds and the species-specific effects of colonising bacteria in stable chronic obstructive pulmonary disease. *Respir Res* 2014;15:114.
35. Brightling CE, Monteiro W, Ward R, Parker D, Morgan MD, Wardlaw AJ, et al. Sputum eosinophilia and short-term response to prednisolone in chronic obstructive pulmonary disease: a randomised controlled trial. *Lancet* 2000;356:1480–1485.
36. Kolsum U, Donaldson GC, Singh R, Barker BL, Gupta V, George L, et al. Blood and sputum eosinophils in COPD; relationship with bacterial load. *Respir Res* 2017;18:88.
37. Singh D, Bafadhel M, Brightling CE, Sciruba FC, Curtis JL, Martinez FJ, et al. Blood eosinophil counts in clinical trials for chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2020;202:660–671
38. Wang Z, Bafadhel M, Haldar K, Spivak A, Mayhew D, Miller BE, et al. Lung microbiome dynamics in COPD exacerbations. *Eur Respir J* 2016;47:1082–1092.
39. Mayhew D, Devos N, Lambert C, Brown JR, Clarke SC, Kim VL, et al.; AERIS Study Group. Longitudinal profiling of the lung microbiome in the AERIS study demonstrates repeatability of bacterial and eosinophilic COPD exacerbations. *Thorax* 2018;73:422–430.
40. Sze MA, Dimitriu PA, Hayashi S, Elliott WM, McDonough JE, Gosselink JV, et al. The lung tissue microbiome in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2012;185:1073–1080.
41. Galiana A, Aguirre E, Rodriguez JC, Mira A, Santibanez M, Candela I, ~ et al. Sputum microbiota in moderate versus severe patients with COPD. *Eur Respir J* 2014;43:1787–1790.
42. Dicker AJ, Huang JTJ, Lonergan M, Keir HR, Fong CJ, Tan B, et al. The sputum microbiome, airway inflammation, and mortality in chronic obstructive pulmonary disease. *J Allergy Clin Immunol* [online ahead of print] 28 Apr 2020
43. Taylor SL, Leong LEX, Choo JM, Wesselingh S, Yang IA, Upham JW, et al. Inflammatory phenotypes in patients with severe asthma are associated with distinct airway microbiology. *J Allergy Clin Immunol* 2018;141:94–103, e15.
44. Tangedal S, Nielsen R, Aanerud M, Persson LJ, Wiker HG, Bakke PS, et al. (2019) Sputum microbiota and inflammation at stable state and during exacerbations in a cohort of chronic obstructive pulmonary disease (COPD) patients. *PLoS ONE* 14(9): e0222449.
45. Zhang Wang et al. Inflammatory Endotype–associated Airway Microbiome in Chronic Obstructive Pulmonary Disease Clinical Stability and Exacerbations A Multicohort Longitudinal Analysis
46. Hirschmann JV. Do bacteria cause exacerbations of COPD? *Chest.* 2000;118:193–203
47. Wilkinson TM, Hurst JR, Perera WR, Wilks M, Donaldson GC, Wedzicha JA. Effect of interactions between lower airway bacterial and rhinoviral infection in exacerbations of COPD. *Chest.* 2006;129: 317–324.
48. Rosell A, Monso E, Soler N, et al. Microbiologic determinants of exacerbation in chronic obstructive pulmonary disease. *Arch Intern Med.* 2005;165:891–897.
49. Sethi S, Evans N, Grant BJ, Murphy TF. New strains of bacteria and exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med.* 2002;347:465–471.
50. Smith CB, Golden CA, Kanner RE, Renzetti AD Jr. Association of viral and Mycoplasma pneumoniae infections with acute respiratory illness in patients with chronic obstructive pulmonary diseases. *Am Rev Respir Dis.* 1980;121:225–232.

51. Buscho RO, Saxtan D, Shultz PS, Finch E, Mufson MA. Infections with viruses and *Mycoplasma pneumoniae* during exacerbations of chronic bronchitis. *J Infect Dis.* 1978;137:377–383.
52. Rohde G, Wiethage A, Borg I, et al. Respiratory viruses in exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease requiring hospitalisation: a case-control study. *Thorax.* 2003;58:37–42.
53. Qiu Y, Zhu J, Bandi V, et al. Biopsy neutrophilia, neutrophil chemokine and receptor gene expression in severe exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med.* 2003;168: 968–975.
54. Tan WC, Xiang X, Qiu D, Ng TP, Lam SF, Hegele RG. Epidemiology of respiratory viruses in patients hospitalized with near-fatal asthma, acute exacerbations of asthma, or chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Med.* 2003;115:272–277.
55. Cameron RJ, de Wit D, Welsh TN, Ferguson J, Grissell TV, Rye PJ. Virus infection in exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease requiring ventilation. *Intensive Care Med.* 2006;32:1022–1029.
56. Mohan A, Chandra S, Agarwal D, et al. Prevalence of viral infection detected by PCR and RT-PCR in patients with acute exacerbation of COPD: a systematic review. *Respirology.* 2010;15:536–542.
57. Singh M, Lee SH, Porter P, et al. Human rhinovirus proteinase 2A induces TH1 and TH2 immunity in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *J Allergy Clin Immunol.* 2010;125:1369–1378.
58. Message SD, Laza-Stanca V, Mallia P, et al. Rhinovirus-induced lower respiratory illness is increased in asthma and related to virus load and Th1/2 cytokine and IL-10 production. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2008; 105:13562–13567.
59. Contoli M, Message SD, Laza-Stanca V, et al. Role of deficient type III interferon-lambda production in asthma exacerbations. *Nat Med.* 2006;12:1023–1026.
60. Mallia P, Message SD, Gielen V, Contoli M, Gray K, Keadze T, et al. Experimental rhinovirus infection as a human model of chronic obstructive pulmonary disease exacerbation. *Am J Respir Crit Care Med.* 2011;183:734–42
61. Dai MY, Qiao JP, Xu YH, Fei GH. Respiratory infectious phenotypes in acute exacerbation of COPD: an aid to length of stay and COPD Assessment Test. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis.* 2015;10(1):2257–2
62. Wedzicha JA, Donaldson GC. Exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Respir Care.* 2003;48(12):1204–1213; discussion 1213–1215
63. Rohde G, Borg I, Wiethage A, et al. Inflammatory response in acute viral exacerbations of COPD. *Infection.* 2008;36(5):427–433.
64. Garcha DS, Thurston SJ, Patel AR, et al. Changes in prevalence and load of airway bacteria using quantitative PCR in stable and exacerbated COPD. *Thorax.* 2012;67(12):1075–1080.
65. Dimopoulos G, Lerikou M, Tsiodras S, et al. Viral epidemiology of acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Pulm Pharmacol Ther.* 2012;25(1):12–18.
66. Tanriverdi H, Ornek T, Erboy F, et al. Comparison of diagnostic values of procalcitonin, C-reactive protein and blood neutrophil/lymphocyte ratio levels in predicting bacterial infection in hospitalized patients with acute exacerbations of COPD. *Wien Klin Wochenschr.* 2015;127 (19–20):756–763.
67. Stockley RA, O'Brien C, Pye A, Hill SL. Relationship of sputum color to nature and outpatient management of acute exacerbations of COPD. *Chest.* 2000;117(6):1638–1645.
68. Jahan R, Mishra B, Behera B, Mohapatra PR, Praharaj AK. Study of respiratory viruses and their coinfection with bacterial and fungal pathogens in acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary diseases. *Lung India* 2021;38:53-8.
69. S. Sivakumaran, M.A. Alsallakh, R.A. Lyons et al. Estimating the contribution of respiratory pathogens to acute exacerbations of COPD using routine data. *Journal of Infection* 86 (2023) 233–238
70. Wilkinson TM, Donaldson GC, Johnston SL, Openshaw PJ, Wedzicha JA. Respiratory syncytial virus, airway inflammation, and FEV1 decline in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med.* 2006;173:871–6

71. Taddei L, Malvisi L, Hui DS, et al. Airway pathogens detected in stable and exacerbated COPD in patients in Asia-Pacific. *ERJ Open Res* 2022; 8: 00057-2022
72. Jungmin Yoo et al. Bacterial etiology and pneumococcal urinary antigen in moderate exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease. *J Thorac Dis* 2022;14(7):2532-2543
73. M.W. Diederens et al. The role of atypical respiratory pathogens in exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *B. Eur Respir J* 2007; 30: 240–244
74. Mairi MacLeod et al. Chronic obstructive pulmonary disease exacerbation fundamentals: Diagnosis, treatment, prevention and disease impact. *Respirology*. 2021;26:532–551.
75. Sim, Y.S.; Lee, J.H.; Lee, E.G.; Choi, J.Y.; Lee, C.-H.; An, T.J.; Park, Y.; Yoon, Y.S.; Park, J.H.; Yoo, K.H. COPD Exacerbation-Related Pathogens and Previous COPD Treatment. *J. Clin. Med.* 2023, 12, 111.
76. Lin J, He S-S, Xu Y-Z, Li H-Y, Wu X-M, Feng J-X. Bacterial etiology in early readmission patients with acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease. *Afri Health Sci.*2019;19(2): 2073-2081.
77. Patrick Mallia et al. Rhinovirus Infection Induces Degradation of Antimicrobial Peptides and Secondary Bacterial Infection in Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Am J Respir Crit Care Med* Vol 186, Iss. 11, pp 1117–1124, Dec 1, 2012
78. Bouquet et al. Microbial burden and viral exacerbations in a longitudinal multicenter COPD cohort. *Respiratory Research* (2020) 21:77
79. Sze MA, Hogg JC, Sin DD. Bacterial microbiome of lungs in COPD. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis.* 2014;9:229–38.
80. Budden KF, Shukla SD, Rehman SF, Bowerman KL, Keely S, Hugenholtz P, et al. Functional effects of the microbiota in chronic respiratory disease. *Lancet Respir Med.* 2019;7:907–20.
81. Contoli M, Pauletti A, Rossi MR, Spanevello A, Casolari P, Marcellini A, et al. Long-term effects of inhaled corticosteroids on sputum bacterial and viral loads in COPD. *Eur Respir J.* 2017;50: 1700451.
82. Pragman AA, Kim HB, Reilly CS, Wendt C, Isaacson RE. The lung microbiome in moderate and severe chronic obstructive pulmonary disease. *PloS One.* 2012;7:e47305
83. Dickson RP, Martinez FJ, Huffnagle GB. The role of the microbiome in exacerbations of chronic lung diseases. *Lancet.* 2014;384:691–702.
84. Hurst JR, Donaldson GC, Wilkinson TM, Perera WR, Wedzicha JA. Epidemiological relationships between the common cold and exacerbation frequency in COPD. *Eur Respir J.* 2005;26:846–
85. Singanayagam A, Loo SL, Calderazzo M, Finney LJ, Trujillo Torralbo MB, Bakhsoliani E, et al. Antiviral immunity is impaired in COPD patients with frequent exacerbations. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol.* 2019;317:L893–903.
86. Bewley MA, Belchamber KB, Chana KK, Budd RC, Donaldson G, Wedzicha JA, et al. Differential effects of p38, MAPK, PI3K or rho kinase inhibitors on bacterial phagocytosis and efferocytosis by macrophages in COPD. *PloS one.* 2016;11:e0163139.
87. Taylor AE, Finney-Hayward TK, Quint JK, Thomas CM, Tudhope SJ, Wedzicha JA, et al. Defective macrophage phagocytosis of bacteria in COPD. *Eur Respir J.* 2010;35:1039–47.
88. J. M. A. Daniels et al. Sputum colour reported by patients is not a reliable marker of the presence of bacteria in acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Clin Microbiol Infect* 2010; 16: 583–588
89. Ruan Spies et al. Sputum Color as a Marker for Bacteria in Acute Exacerbations of Chronic Obstructive Pulmonary Disease: A Systematic Review and Meta-analysis. *Ann Am Thorac Soc.* 2023 May;20(5):738-748).
90. Karadeniz G, Polat G, Senol G, Buyuksirin M. C-reactive protein measurements as a marker of the severity of chronic obstructive pulmonary disease exacerbations. *Inflammation.* 2013;36(4):948–953. .
91. Peng C, Tian C, Zhang Y, Yang X, Feng Y, Fan H. C-reactive protein levels predict bacterial exacerbation in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Med Sci.* 2013;345(3):190–194.

92. Stolz D, Christ-Crain M, Morgenthaler NG, et al. Copeptin, C-reactive protein, and procalcitonin as prognostic biomarkers in acute exacerbation of COPD. *Chest*. 2007;131(4):1058–1067
93. Corti C, Fally M, Fabricius-Bjerre A, et al. Point-of-care procalcitonin test to reduce antibiotic exposure in patients hospitalized with acute exacerbation of COPD. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2016;11: 1381–1389.
94. Rammaert B, Verdier N, Cavestri B, Nseir S. Procalcitonin as a prognostic factor in severe acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease. *Respirology*. 2009;14(7):969–974
95. Bozinovski S, Hutchinson A, Thompson M, et al. Serum amyloid a is a biomarker of acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 2008;177(3):269–278.
96. Zien Alaabden A, Mohammad Y, Fahoum S. The role of serum surfactant protein D as a biomarker of exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease. *Qatar Med J*. 2015;2015(2):18.
97. Wang S, et al. Effect of Qi benefiting blood activating method on plasma fibrinogen and D-dimer in patients with acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease]. *Zhongguo Zhong Xi Yi Jie He Za Zhi*. 2015;35(5):537–540. [Chinese].
98. Sapey E, Bafadhel M, Bolton CE, Wilkinson T, Hurst JR, Quint JK. Building toolkits for COPD exacerbations: lessons from the past and present. *Thorax*. 2019;74:898–905.
99. McDonald VM, Osadnik CR, Gibson PG. Treatable traits in acute exacerbations of chronic airway diseases. *Chron Respir Dis*. 2019;16: 1479973119867954
100. Gao P, Zhang J, He X, Hao Y, Wang K, Gibson PG. Sputum inflammatory cell-based classification of patients with acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease. *PLoS One*. 2013;8(5):e57678
101. Clark TW, Medina MJ, Batham S, Curran MD, Parmar S, Nicholson KG. C-reactive protein level and microbial aetiology in patients hospitalised with acute exacerbation of COPD. *Eur Respir J*. 2015;45(1):76–86.
102. Salma Messous et al. (2021) Bacterial and Viral Infection in Patients Hospitalized for Acute Exacerbation of Chronic Obstructive Pulmonary Disease: Implication for Antimicrobial Management and Clinical Outcome, COPD: Journal of Chronic Obstructive Pulmonary Disease, 18:1, 53-61
103. Ni W, Bao J, Yang D, Xi W, Wang K, Xu Y, et al. Potential of serum procalcitonin in predicting bacterial exacerbation and guiding antibiotic administration in severe COPD exacerbations: a systematic review and meta-analysis. *Infect Dis (Lond)*. 2019;51:639–50.
104. Prins HJ, Duijkers R, van der Valk P, Schoorl M, Daniels JMA, van der Werf TS, et al. CRP-guided antibiotic treatment in acute exacerbations of COPD in hospital admissions. *Eur Respir J*. 2019;53:1802014
105. Néstor Soler et al. Sputum purulence-guided antibiotic use in hospitalised patients with exacerbations of COPD *Eur Respir J* 2012; 40: 1344–1353
106. Ken Chen et al. A Systematic Review and Meta-Analysis of Sputum Purulence to Predict Bacterial Infection in COPD Exacerbations
107. Steer J, Gibson J, Bourke SC. The DECAF score: predicting hospital mortality in exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax*. 2012;67:970–6.
108. Bafadhel M, Davies L, Calverley PM, Aaron SD, Brightling CE, Pavord ID. Blood eosinophil guided prednisolone therapy for exacerbations of COPD: a further analysis. *Eur Respir J*. 2014;44:789
109. Roede BM, Bresser P, Prins JM, Schellevis F, Verheij TJ, Bindels PJ. Reduced risk of next exacerbation and mortality associated with antibiotic use in COPD. *Eur Respir J*. 2009;33:282–288.
110. Roede BM, Bindels PJ, Brouwer HJ, Bresser P, de Borgie CA, Prins JM. Antibiotics and steroids for exacerbations of COPD in primary care: compliance with Dutch guidelines. *Br J Gen Pract*. 2006;56: 662–665.

111. Fanning M et al. Adherence to guideline-based antibiotic treatment for acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease in an Australian tertiary hospital. *Intern Med J.* 2014; 44: 903–10
112. NV Thành và cs. Đặc điểm lâm sàng và vi sinh gây bệnh trên bệnh nhân đợt cấp COPD nhập viện. *Y học Việt Nam.* Tập 501, Số 2, tháng 4, 2021 tr. 168-171
113. GOLD. Global strategy for the prevention, diagnosis and management of chronic obstructive pulmonary disease—2023 report
114. Victoria Beasley et al. Lung microbiology and exacerbations in COPD. *International Journal of COPD* 2012;7 555–569
115. Vollenweider DJ, Frei A, Steurer-Stey CA, Garcia-Aymerich J, Puhan MA. Antibiotics for exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2018, Issue 10. Art. No.: CD010257
116. 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;186:716-723.
117. David Gillespie et al. Associations with antibiotic prescribing for acute exacerbation of COPD in primary care:secondary analysis of a randomised controlled trial. *Br J Gen Pract* 2021; DOI: <https://doi.org/10.3399/BJGP.2020.0823>
118. Aviles-Solis JC, Jacome C, Davidsen A, et al. Prevalence and clinical associations of wheezes and crackles in the general population: the Tromsø study. *BMC Pulm Med* 2019; 19(1): 173.
119. Melbye H, Al-Ani S, Spigt M. Drop in lung function during asthma and COPD exacerbations: can it be assessed without spirometry? *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2016; 11: 3145–3152.
120. Robert H. G. Schwinger. Pathophysiology of heart failure. *Cardiovasc Diagn Ther* 2021;11(1):263-276)
121. van Vugt SF, Verheij TJM, de Jong PA, et al. Diagnosing pneumonia in patients with acute cough: clinical judgment compared to chest radiography. *Eur Respir J* 2013; 42(4): 1076–1082.
122. Johanna Laue et al When should acute exacerbations of COPD be treated with systemic corticosteroids and antibiotics in primary care: a systematic review of current COPD guidelines. *npj Primary Care Respiratory Medicine* (2015) 25, 15002
123. Robert Wilson et al. Moxifloxacin versus amoxicillin/clavulanic acid in outpatient acute exacerbations of COPD: MAESTRAL results. *Eur Respir J* 2012; 40: 17–27
124. Wim G. Boersma. Antibiotics in acute exacerbations of COPD: the good, the bad and the ugly. *Eur Respir J* 2012; 40: 1–3
125. Hai-Lin Zhang et al. Antibiotics for treatment of acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease: a network meta-analysis. *BMC Pulmonary Medicine* DOI 10.1186/s12890-017-0541-0
126. Christopher J. Harrison et al. Susceptibilities of *Haemophilus influenzae*, *Streptococcus pneumoniae*, including serotype 19A, and *Moraxella catarrhalis* paediatric isolates from 2005 to 2007 to commonly used antibiotics. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy* (2009) 63, 511–519
127. 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
128. Yuanyuan Wanga et al. Real-World Effects of Antibiotic Treatment on Acute COPD Exacerbations in Outpatients: A Cohort Study under the PharmLines Initiative. *Respiration* 2022;101:553–56
129. Stolbrink M, et al. Antibiotics for COPD exacerbations: does drug or duration matter? A primary care database analysis. *BMJ Open Res* 2019;6:e000458
130. Salma Messous et al. Two-day versus seven-day course of levofloxacin in acute COPD exacerbation: a randomized controlled trial. *Ther Adv Respir Dis* 2022, Vol. 16: 1–10
131. Christopher C. Butler et al. C-Reactive Protein Testing to Guide Antibiotic Prescribing for COPD Exacerbations. *N Engl J Med* 2019;381:111-20

132. Mohamed Amine M, Selma M, Adel S, Khaoula Bha, Mohamed Hassene K, Imen T, et al. (2021) 2-Day versus C-reactive protein guided antibiotherapy with levofloxacin in acute COPD exacerbation: A randomized controlled trial. PLoS ONE 16(5): e0251716.
133. Zhuying Li et al. Procalcitonin-guided antibiotic therapy in acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease An updated meta-analysis. *Medicine* (2019) 98:32
134. Hoult et al. Biomarkers to guide the use of antibiotics for acute exacerbations of COPD (AECOPD): a systematic review and meta-analysis. *BMC Pulmonary Medicine* (2022) 22:194
135. Thu et al. Combination antibiotic therapy versus monotherapy in the treatment of acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease: an open-label randomized trial. *BMC Infect Dis* (2021) 21:1019
136. Doğan NÖ et al . 2021 Guideline for the Management of COPD Exacerbations: Emergency Medicine Association of Turkey (EMAT) / Turkish Thoracic Society (TTS) Clinical Practice Guideline Task Force. *Turk J Emerg Med* 2021;21:137-76
137. (Chương 4) Đợt cấp và điều trị. (Trong) Tổng hội Y học. Hướng dẫn quản lý và điều trị Bệnh phổi tắc nghẽn mạn tính (COPD) Việt Nam 2021. Tr. 82-98.
138. James J. Stevermer et al. Practice Guidelines: Pharmacologic Management of COPD Exacerbations: A Clinical Practice Guideline from the AAFP. *American Family Physician*. Volume 104, Number 1 ♦ July 2021. [www.aafp.org/afp](http://www.aafp.org/afp)
139. Antibiotic Guidance for Treatment of Acute Exacerbations of COPD (AECOPD) in Adults. *Nebraska medicine*. (updated 2019) (online)
140. NICE guideline 2018. Chronic obstructive pulmonary disease (acute exacerbation): antimicrobial prescribing. [www.nice.org.uk/guidance/ng114](http://www.nice.org.uk/guidance/ng114)
141. Blondel-Hill E, Fryters S. Bugs & Drugs 2012. 2012 edition. Edmonton, AB: Alberta Health Services; 2012. Canadian Pharmacists Association. Chronic Obstructive Pulmonary Disease. Revised: July 2015)