



HỘI HÔ HẤP VIỆT NAM  
HỘI HỒI SỨC CẤP CỨU VÀ CHỐNG ĐỘC VIỆT NAM



# **KHUYẾN CÁO CHẨN ĐOÁN & ĐIỀU TRỊ**

# **NHIỄM NẤM XÂM LẤN**

(Bản cập nhật năm 2025)



NHÀ XUẤT BẢN Y HỌC

# CỘNG HÒA XÃ HỘI CHỦ NGHĨA VIỆT NAM

Độc lập – Tự do – Hạnh phúc

*Hà Nội, ngày 16 tháng 7 năm 2025*

## QUYẾT ĐỊNH

\*\*\*

### Về việc ban hành tài liệu chuyên môn “Khuyến cáo chẩn đoán và điều trị nhiễm nấm xâm lấn”

Nhằm cung cấp kiến thức cập nhật về chẩn đoán và điều trị nhiễm nấm xâm lấn cho các y bác sĩ trong thực hành lâm sàng, Hội Hô hấp Việt Nam và Hội Hồi sức Cấp cứu và Chống độc Việt Nam phối hợp đồng biên soạn và quyết định ban hành tài liệu chuyên môn “Khuyến cáo chẩn đoán và điều trị nhiễm nấm xâm lấn” với bản cập nhật năm 2025.

Quyết định có hiệu lực kể từ ngày ký, ban hành./.

**Chủ tịch Hội Hồi sức cấp cứu**

**và chống độc Việt Nam**  
  
**GS. TS. Nguyễn Gia Bình**

**Chủ tịch Hội Hô hấp Việt Nam**

  
**GS. TS. Ngô Quý Châu**



# **KHUYẾN CÁO CHẨN ĐOÁN VÀ ĐIỀU TRỊ NHIỄM NẤM XÂM LẤN**

Hà Nội, 2025

## LỜI NÓI ĐẦU

Nhiễm nấm xâm lấn trong đó nhiễm nấm máu và nhiễm nấm xâm lấn phổi là một trong các bệnh lý nhiễm trùng có tiên lượng nặng và tỷ lệ tử vong cao. Nhiễm nấm xâm lấn thường xảy ra trên các bệnh nhân có yếu tố nguy cơ như suy giảm miễn dịch, ghép tạng, ung thư máu. Các nghiên cứu trên thế giới cho thấy nhiễm nấm xâm lấn đang có xu hướng gia tăng trong vòng 20 năm gần đây do sự gia tăng các bệnh nhân có yếu tố nguy cơ nhiễm nấm và sự đề kháng của căn nguyên gây bệnh với các thuốc chống nấm hiện có. Về mặt dịch tễ học, nhiễm nấm xâm lấn gồm có nhiễm nấm cơ hội và nhiễm nấm lưu hành. Các căn nguyên hay gặp trong nhiễm nấm xâm lấn là *Candida*, *Aspergillus*, *Cryptococcus*, *Talaromyces marneffei* và *Pneumocystis jirovecii*.

Việc chẩn đoán, điều trị và dự phòng sớm các trường hợp nhiễm nấm xâm lấn giúp cải thiện tỷ lệ tử vong. Tuy nhiên việc chẩn đoán sớm nhiễm nấm xâm lấn trên lâm sàng còn gặp nhiều khó khăn do các triệu chứng lâm sàng không đặc hiệu, đòi hỏi phải dựa vào việc đánh giá các yếu tố nguy cơ nhiễm nấm và các kỹ thuật vi sinh, giải phẫu bệnh...

“Khuyến cáo chẩn đoán và điều trị nhiễm nấm xâm lấn” bản cập nhật 2025 bởi các chuyên gia của Hội Hô Hấp Việt Nam và Hội Hồi Sức Cấp Cứu và Chống Độc Việt Nam cung cấp cho các cán bộ y tế những kiến thức mới nhất về chẩn đoán và điều trị nhiễm nấm xâm lấn trên thực hành lâm sàng. Với mong muốn cập nhật các kiến thức, bằng chứng khoa học trong chẩn đoán và điều trị nấm xâm lấn phù hợp với quá trình thực hành lâm sàng tại Việt Nam, cuốn khuyến cáo đã được hoàn thiện với sự tâm huyết và nỗ lực của các chuyên gia hàng đầu có kinh nghiệm về quản lý, lâm sàng, giảng dạy của của cả 3 miền Bắc, Trung, Nam và sự góp ý của nhiều quý đồng nghiệp ở các bệnh viện trung ương. Trong quá trình biên tập, in ấn tài liệu khó có thể tránh được các sai sót, chúng tôi rất mong nhận được sự đóng góp từ quý độc giả đồng nghiệp để tài liệu ngày một hoàn thiện hơn.

Trân trọng cảm ơn!

**Chủ tịch Hội Hồi Sức Cấp Cứu và  
Chống Độc Việt Nam**



**Chủ tịch Hội Hô Hấp Việt Nam**



## **DANH SÁCH BAN SOẠN THẢO**

### **CHỦ BIÊN:**

GS.TS. Ngô Quý Châu

GS.TS. Nguyễn Gia Bình

### **BAN SOẠN THẢO:**

PGS.TS. Chu Thị Hạnh

PGS.TS. Lê Thượng Vũ

PGS.TS. Trần Văn Ngọc

PGS.TS. Nguyễn Vũ Trung

PGS.TS. Đào Xuân Cơ

TS.DS. Cẩn Tuyết Nga

PGS.TS. Đặng Quốc Tuấn

TS. Nguyễn Quang Đợi

PGS.TS. Vũ Văn Giáp

BSCCKII. Đặng Vũ Thông

PGS.TS. Đỗ Quốc Huy

TS. Đoàn Thị Phương Lan

PGS.TS. Nguyễn Hoàng Anh

TS. Nguyễn Thị Thanh Huyền

PGS.TS. Lê Tiến Dũng

PGS.TS. Phạm Thị Ngọc Thảo

PGS.TS. Phan Thu Phương

TS. Lê Đức Nhân

PGS.TS. Trần Quang Bính

PGS.TS. Phạm Hồng Nhung

PGS.TS. Trần Thanh Cánh

TS. Trương Thiên Phú

BSCCKII. Nguyễn Thị Nam Liên

TS. Huỳnh Văn Ân

BSCCKII. Trần Thị Thanh Nga

TS. Lê Quốc Hùng

TS.BS Phan Thị Xuân

TS. Phạm Thị Lệ Quyên

TS. Trương Thái Phương

TS. Nguyễn Thị Thanh Thủy

BSCCKII. Đỗ Danh Quỳnh

TS. Vũ Thị Thu Trang

TS. Phạm Thế Thạch

PGS.TS. Lê Hoàn

TS. Đoàn Thu Trà

PGS.TS. Vũ Đăng Lưu

Ths. Nguyễn Ngọc Dư

Ths. Hoàng Anh Đức

BSCCKII. Nguyễn Bá Cường

Ths. Đào Ngọc Phú

Ths. Mai Thị Ngọc

Ths. Trịnh Thế Anh

### **BAN THƯ KÝ**

Ths. Nguyễn Ngọc Dư

Ths. Đào Ngọc Phú

Ths. Trịnh Thế Anh

BSCCKII. Nguyễn Bá Cường

## MỤC LỤC

CHƯƠNG I. TỔNG QUAN VỀ NHIỄM NẤM XÂM LẤN .....	11
1. Đại cương .....	11
1.1. Định nghĩa .....	11
1.2. Phân loại .....	11
1.3. Đặc điểm hình thái học .....	12
1.4. Cơ chế bệnh sinh .....	12
2. Dịch tễ học nhiễm nấm xâm lấn.....	13
2.1. Dịch tễ học nhiễm nấm xâm lấn trên thế giới .....	13
2.2. Dịch tễ học nhiễm nấm xâm lấn tại Việt Nam .....	22
3. Tình trạng kháng thuốc kháng nấm.....	24
CHƯƠNG II. CHẨN ĐOÁN NHIỄM NẤM XÂM LẤN.....	27
1. Chẩn đoán nhiễm nấm <i>Candida</i> .....	27
1.1. Yếu tố nguy cơ và biểu hiện lâm sàng nhiễm nấm <i>Candida</i> xâm lấn.....	27
1.2. Các xét nghiệm chẩn đoán .....	29
1.3. Sơ đồ tiếp cận chẩn đoán nhiễm <i>Candida</i> xâm lấn.....	32
2. Chẩn đoán nhiễm nấm <i>Aspergillus</i> .....	32
2.1. Tiếp cận chẩn đoán nhiễm nấm <i>Aspergillus</i> .....	32
2.2. Phối hợp các tiêu chuẩn lâm sàng, hình ảnh học, và vi sinh trong chẩn đoán nhiễm nấm <i>Aspergillus</i> .....	36
3. Chẩn đoán nhiễm nấm <i>Cryptococcus</i> .....	37
3.1. Biểu hiện lâm sàng .....	37
3.2. Xét nghiệm vi sinh .....	38
4. Chẩn đoán nhiễm nấm <i>Mucorales</i> .....	39
4.1. Yếu tố nguy cơ .....	39
4.2. Chẩn đoán.....	39
5. Chẩn đoán viêm phổi do <i>Pneumocystis jirovecii</i> .....	43
5.1. Các yếu tố nguy cơ nhiễm <i>Pneumocystis jirovecii</i> .....	43
5.2. Chẩn đoán.....	43
6. Chẩn đoán nhiễm nấm <i>Talaromyces marneffe</i> .....	46
6.1. Biểu hiện lâm sàng .....	46
6.2. Chẩn đoán.....	46
7. Chẩn đoán nhiễm nấm <i>Coccidioides immitis</i> .....	48
7.1. Biểu hiện lâm sàng .....	48
7.2. Xét nghiệm chẩn đoán.....	49
8. Chẩn đoán nhiễm nấm <i>Histoplasma</i> .....	51
8.1. Biểu hiện lâm sàng .....	51
8.2. Xét nghiệm chẩn đoán.....	53

9. Chẩn đoán nhiễm nấm <i>Sporothrix schenckii</i> .....	54
9.1. Biểu hiện lâm sàng .....	54
9.2. Xét nghiệm chẩn đoán.....	55
10. Chẩn đoán nhiễm nấm <i>Blastomyces</i> .....	56
10.1. Biểu hiện lâm sàng .....	56
10.2. Chẩn đoán.....	58
CHƯƠNG III. THUỐC KHÁNG NẤM.....	62
1. Đặc tính dược lý của thuốc kháng nấm.....	62
1.1. Dược động học .....	62
1.2. Dược lực học .....	67
1.3. Các thông số dược động học/dược lực học (PK/PD) của thuốc kháng nấm và giám sát nồng độ thuốc trong máu .....	70
2. Dược lý lâm sàng các thuốc kháng nấm .....	71
2.1. Nhóm polyen .....	71
2.2. Nhóm azol .....	74
2.3. Nhóm echinocandin.....	85
2.4. Nhóm flucytosin.....	90
CHƯƠNG IV: ĐIỀU TRỊ NHIỄM NẤM XÂM LẤN .....	93
1. Nguyên tắc điều trị .....	93
2. Nhiễm nấm <i>Candida</i> xâm lấn .....	93
2.1. Điều trị nhiễm <i>Candida</i> máu đơn độc.....	93
2.2. Nhiễm nấm <i>Candida</i> xâm lấn cơ quan khác:.....	98
3. Điều trị nhiễm <i>Aspergillus</i> xâm lấn.....	101
3.1. Nguyên tắc chung.....	101
3.2. Điều trị nhiễm <i>Aspergillus</i> phổi xâm lấn (IPA).....	101
3.3. Điều trị nhiễm <i>Aspergillus</i> ngoài phổi .....	103
3.4. Một số lưu ý trong điều trị nhiễm nấm <i>Aspergillus</i> xâm lấn .....	105
4. Điều trị nhiễm nấm <i>Cryptococcus</i> .....	107
5. Điều trị nhiễm nấm <i>Mucormycosis</i> .....	110
5.1. Nguyên tắc điều trị .....	110
5.2. Điều trị cụ thể.....	110
6. Điều trị viêm phổi do <i>Pneumocystis jirovecii</i> .....	111
7. Điều trị nhiễm nấm <i>Talaromyces marneffei</i> .....	112
8. Điều trị nhiễm nấm <i>Coccidioides immitis</i> .....	113
9. Điều trị nhiễm nấm <i>Histoplasma</i> .....	114
10. Điều trị nhiễm nấm <i>Sporothrix schenckii</i> .....	114
11. Điều trị nhiễm nấm <i>Blastomyces</i> .....	115
12. Nhiễm một số loài nấm hiếm gặp khác.....	115

CHƯƠNG V. CÁC BIỆN PHÁP KHÁC DỰ PHÒNG NHIỄM NẤM XÂM LẤN	116
1. Các biện pháp dự phòng chung	116
1.1. Bệnh nhân ngoại trú	116
1.2. Bệnh nhân nội trú	116
2. Điều trị dự phòng thuốc chống nấm	117
2.1. Chỉ định điều trị dự phòng thuốc chống nấm	117
2.2. Nguy cơ nhiễm nấm xâm lấn và điều trị dự phòng thuốc chống nấm trong các trường hợp cụ thể	118
2.3. Thời gian điều trị dự phòng thuốc chống nấm	124
TÀI LIỆU THAM KHẢO	126
PHỤ LỤC	134

## DANH MỤC BẢNG

Bảng 1.1. Số liệu thống kê 10 loại nhiễm nấm xâm lấn đáng quan tâm nhất.....	13
Bảng 1.2. Ước tính số ca nhiễm nấm xâm lấn ở Việt Nam năm 2020 .....	23
Bảng 2.1. Giá trị dự báo dương tính của xét nghiệm nuôi cấy <i>Aspergillus</i> trong đờm cho các nhóm bệnh nhân .....	34
Bảng 2.2. Chẩn đoán nhiễm nấm <i>Aspergillus</i> .....	36
Bảng 4.1. Phác đồ điều trị nhiễm <i>Candida</i> xâm lấn .....	98
Bảng 4.2. Điều trị nhiễm nấm <i>Candida</i> nội tâm mạc .....	99
Bảng 4.3. Điều trị nhiễm nấm <i>Candida</i> cơ xương khớp .....	100
Bảng 4.4. Điều trị nhiễm nấm <i>Candida</i> mắt .....	100
Bảng 4.5. Phác đồ điều trị hội chứng nhiễm nấm <i>Aspergillus</i> xâm lấn phổi....	102
Bảng 4.6. Điều trị nhiễm <i>Aspergillus</i> xâm lấn ngoài phổi.....	104
Bảng 4.7. Điều trị viêm màng não do <i>Cryptococcus</i> .....	107
Bảng 4.8. Điều trị nhiễm <i>Cryptococcus</i> không có viêm não màng não .....	109
Bảng 4.9. Các thuốc kháng nấm điều trị nhiễm nấm <i>Coccidioides</i> .....	113
Bảng 4.10. Điều trị một số loài nấm hiếm gặp .....	115
Bảng 5.1. Phân nhóm nguy cơ mắc bệnh nấm xâm lấn và khuyến cáo điều trị dự phòng ở người lớn mắc bệnh máu ác tính và ghép tế bào gốc tạo máu .....	118
Bảng 5.2. Nguy cơ nhiễm nấm xâm lấn ở bệnh nhân ghép tạng và khuyến cáo lựa chọn dự phòng chống nấm .....	119
Bảng 5.3. Khuyến cáo lựa chọn thuốc chống nấm điều trị dự phòng và liều lượng ở người lớn mắc bệnh máu ác tính và ghép tế bào gốc hệ tạo máu .....	120
Bảng 5.4. Các thuốc chống nấm và chế độ liều thuốc trong dự phòng chống nấm được sử dụng ở các trung tâm ghép phổi .....	122

## DANH MỤC SƠ ĐỒ, HÌNH ẢNH

Sơ đồ 2.1. Tiếp cận chẩn đoán nhiễm Candida xâm lấn (IC).....	32
Hình 2.1. Tổn thương mắt do Mucormycosis.....	40
Hình 2.2. Sợi nấm giống như ruy băng phân nhánh ở 90° .....	42
Hình 2.3. Sợi nấm trong mạch máu .....	42
Hình 2.4. Bào tử trưởng thành của Mucor .....	42
Hình 2.5. Sang thương da đa nốt.....	56
Hình 2.6. Nốt tiến triển dọc theo mạch bạch huyết và loét.....	56
Hình 2.7. Tổn thương dạng mụn cóc có áp xe dưới da do <i>Blastomyces dermatitidis</i> .....	59
Hình 2.8. Nhiều tổn thương dạng sùi mào gà ở cẳng tay của một người đàn ông 20 tuổi bị nhiễm <i>Blastomyces</i> .....	59
Hình 2.9. Tổn thương không đau, do <i>Blastomyces dermatitidis</i> gây ra ở phía sau tai của một người bệnh nam giới 35 tuổi.....	60
Hình 2.10. Tổn thương loét ở vú do <i>Blastomyces dermatitidis</i> gây ra với các đường viền rõ ràng và nhô lên.....	60
Hình 2.11. Tổn thương loét quanh trực tràng lan rộng có dịch tiết phủ lên trên .....	61
Hình 2.12. Các nốt dưới da có vảy nông ở đùi của một thanh niên.....	61
Hình 3.1. Cơ chế tác dụng của các nhóm thuốc kháng nấm (Mohr 2008) ....	68
Hình 3.2. Phổ tác dụng tác dụng của các thuốc kháng nấm (Nivoix 2020) ..	69

## DANH MỤC TỪ VIẾT TẮT

Từ	Tiếng Anh	Tiếng Việt
ARDS	Acute Respiratory Distress Syndrome	Hội chứng suy hô hấp cấp
CAPA	COVID-19–associated pulmonary aspergillosis	Nhiễm nấm phổi do Aspergillus liên quan đến COVID-19
ICU	Intensive Care Unit	Hội sức tích cực
IAPA	Influenza-Associated Pulmonary Aspergillosis	Nhiễm nấm phổi do Aspergillus liên quan đến cúm
IPA	Invasive Pulmonary Aspergillosis	Nhiễm Aspergillus phổi xâm lấn
PJP	Pneumocystis jirovecii pneumonia	Viêm phổi do Pneumocystis jirovecii
NPV	Negative predictive values	Giá trị dự đoán âm tính
PPV	Positive predictive values	Giá trị dự đoán dương tính
PCR	Polymerase Chain Reaction	Phản ứng chuỗi polymerase
FDA	U.S. Food and Drug Administration	Cục quản lý Thực phẩm và Dược phẩm Hoa Kỳ
CT	Computer tomography	Chụp cắt lớp vi tính
IC	Invasive Candida	Nhiễm Candida xâm lấn
HSTC		Hội sức tích cực
COPD	Chronic Obstructive Pulmonary Disease	Bệnh phổi tắc nghẽn mạn tính
HRCT	High-resolution computed tomography	CT độ phân giải cao
MRI	Magnetic Resonance Imaging	Cộng hưởng từ
PET	Positron Emission Tomography	Chụp cắt lớp phát xạ positron
BAL	Bronchial alveolar lavage	Dịch rửa phế quản phế nang
GM	Galactomannan	
qPCR	Quantitative PCR	PCR định lượng
BDG	$\beta$ -D-Glucan	
CMV	Cytomegalovirus	
LIP	Lymphocytic Interstitial Pneumonia	Viêm phổi kẽ lymphocyte
NAAT	Nucleic acid amplification tests	Xét nghiệm khuếch đại acid nucleic
MAC	Mycobacterium avium complex	
mNGS	Metagenomic next-generation sequencing	Xét nghiệm giải trình tự gen thế hệ mới
LA	Latex agglutination	Phương pháp ngưng kết latex
TP	Test-tube precipitation	Ngưng kết trong ống nghiệm
ID	Immunodiffusion	Miễn dịch khuếch tán

CF	Complement fixation	Phương pháp cố định bổ thể
LFA	Lateral flow assay	Xét nghiệm dòng chảy bên
qID	Quantitative immunodiffusion	Phương pháp khuếch tán miễn dịch định lượng
BW	Bronchial wash	Dịch rửa phế quản
ABCD	Amphotericin B colloidal dispersion	Amphotericin B deoxycholat hệ phân tán keo
L-AMB	Amphotericin B liposom	Amphotericin B liposom
ABLC	Amphotericin B lipid complex	Amphotericin B phức hợp lipid
IV	Intravenous	Tĩnh mạch
DAmB	Amphotericin B deoxycholat	Amphotericin B dạng quy ước
MIC	Minimum inhibitory concentration	Nồng độ ức chế vi khuẩn tối thiểu
TDM	Therapeutic drug monitoring	Giám sát nồng độ thuốc trong điều trị
TM		Tĩnh mạch
TKTU'		Thần kinh trung ương
Amb	Amphotericin B	
MDS	Myelodysplastic syndrome	Hội chứng rối loạn sinh tủy
PCP	Pneumocystis carinii Pneumoniae	Viêm phổi do Pneumocystis carinii
TMP-SMX	Trimethoprim- sulfamethoxazole	

# CHƯƠNG I. TỔNG QUAN VỀ NHIỄM NẤM XÂM LẤN

## 1. Đại cương

Trong số hơn 1,5 triệu loài vi nấm (thường được gọi là nấm) có mặt ở trên trái đất, có khoảng 300 loài nấm có khả năng gây bệnh ở người. Trong số đó một số ít loài là căn nguyên gây bệnh thường gặp. Con người có khả năng đề kháng tự nhiên với nhiều loại vi nấm nhờ hệ thống miễn dịch và nhiệt độ cơ thể người tương đối cao (35 – 37°C) trong khi hầu hết các loài vi nấm phát triển tốt ở điều kiện nhiệt độ từ 12 đến 30° C. Tuy nhiên, sự nóng lên toàn cầu cùng với sự biến đổi khí hậu làm tăng tỷ lệ nhiễm nấm do mở rộng vùng địa lý cho các loài nấm gây bệnh sẵn có và chọn lọc các loài nấm dung nạp nhiệt thích nghi thành dạng có khả năng gây bệnh. Từ sau đại dịch COVID-19, tác nhân gây bệnh phổ biến được báo cáo là *Candida*, *Aspergillus*, *Pneumocystis*, *Mucorales* và *Cryptococcus*. Ngoài ra, *Blastomyces*, *Histoplasma*, *Paracoccidioides* và *Coccidioides* là các chủng nấm đặc hữu cũng có liên quan đến việc gây ra các bệnh nhiễm trùng toàn thân nghiêm trọng ở những bệnh nhân suy giảm miễn dịch.

Mặc dù xu hướng hiện nay cho thấy sự gia tăng tổng thể của các bệnh nấm xâm lấn, tỷ lệ mắc vẫn bị ước tính thấp. Chẩn đoán nhiễm nấm xâm lấn vẫn là thách thức trong thực hành lâm sàng và việc điều trị sớm thường phụ thuộc vào mức độ nghi ngờ trên lâm sàng. Vì vậy, khuyến cáo này nhằm mục đích cung cấp cho các bác sỹ lâm sàng một cái nhìn tổng quan của về dịch tễ học, lâm sàng, chẩn đoán và điều trị nhiễm nấm xâm lấn.

### 1.1. Định nghĩa

Nhiễm nấm xâm lấn chắc chắn (proven) được xác định khi phát hiện trực tiếp vi nấm qua mô bệnh học hoặc bằng xét nghiệm nuôi cấy từ mẫu bệnh phẩm vô trùng.

Có khả năng nhiễm nấm xâm lấn (probable) được xác định khi chủ thể có các yếu tố nguy cơ nhiễm nấm, có biểu hiện lâm sàng của bệnh cảnh nhiễm nấm và có bằng chứng vi sinh nhiễm nấm trong các xét nghiệm nhuộm soi, nuôi cấy, hay các xét nghiệm phát hiện kháng nguyên, xét nghiệm sinh học phân tử.

### 1.2. Phân loại

Nhiễm nấm được phân loại theo vị trí giải phẫu và dịch tễ học.

Phân loại theo giải phẫu vị trí tổn thương gồm có: nhiễm nấm da - niêm mạc và nhiễm nấm sâu hay nhiễm nấm xâm lấn các cơ quan, trong đó nhiễm nấm máu và nhiễm nấm phổi là hai thể bệnh phổ biến nhất của nhiễm nấm xâm lấn.

Phân loại dịch tễ gồm có nhiễm nấm lưu hành và nhiễm nấm cơ hội. Nhiễm nấm lưu hành (Ví dụ: *Coccidioides*) là nhiễm nấm gây ra bởi các chủng nấm không phải thành phần của vi hệ bình thường. Ngược lại, nhiễm nấm cơ hội xảy ra khi tình trạng miễn dịch của cơ thể bị suy giảm bởi các tác nhân (ví dụ: *Candida*) thuộc thành phần của vi hệ bình thường.

Nhiễm nấm lưu hành có thể do lây từ người sang người, nhưng phần lớn là do lây nhiễm từ môi trường tiếp xúc. Ngược lại, nhiễm nấm cơ hội do nhiễm các nấm cư trú ở vi hệ bình thường trên cơ thể như trên da, niêm mạc đường tiêu hoá.

### 1.3. Đặc điểm hình thái học

- **Nấm men (nấm tế bào) (Yeast):** Nấm men có cấu trúc đơn bào, hình cầu hoặc hình ovan, kích thước từ 2-60  $\mu\text{m}$ . Nấm men thường sinh sản bằng cách nảy chồi hoặc tạo ra các túi bào tử hay bào tử đảm. Khi chồi kéo dài mà không phân tách ra được sẽ hình thành sợi giả (*Pseudohyphae*). Nấm men gây bệnh thường gặp là *Candida* và *Cryptococcus*.
- **Nấm sợi (Mold):** Nấm sợi có cấu trúc đa bào, gồm những sợi có nhánh dài, rõ rệt, thường có một hoặc nhiều nhân. Nấm sợi được chia thành hai loại là nấm sợi có vách ngăn (*Aspergillus*, *Trichophyton*, *Microsporum*...) và nấm sợi không có vách ngăn (*Rhizopus*, *Mucor*...).
- **Nấm lưỡng hình (Dimorphic):** Nấm lưỡng hình là loại nấm có hình thể thay đổi theo điều kiện môi trường. Khi ở trong mô hoặc môi trường nuôi cấy 35 - 37°C, nấm phát triển dạng nấm men và có cấu trúc dạng nấm men nhưng lại có cấu trúc dạng nấm sợi ở nhiệt độ 25 - 30°C. Nấm lưỡng hình thường chỉ lưu hành ở một số khu vực địa lý nên nhiễm các nấm này thường được gọi là nhiễm nấm lưu hành. Nấm lưỡng hình gây bệnh hay gặp là *Blastomyces*, *Paracoccidioides*, *Coccidioides*, *Histoplasma*, *Sporothrix*, *Talaromyces marneffei*.

### 1.4. Cơ chế bệnh sinh

Hầu hết các căn nguyên nấm gây bệnh cho người đều là các căn nguyên gây nhiễm trùng cơ hội chứ không phải là căn nguyên gây bệnh thực sự. Khả năng gây bệnh của nấm có liên quan trực tiếp đến sự thay đổi miễn dịch tại chỗ hoặc toàn thân của cơ thể. Quá trình hình thành nấm xâm lấn phụ thuộc vào hai yếu tố: độc lực của tác nhân gây bệnh và sự suy giảm miễn dịch của chủ thể. Yếu tố độc lực chủ yếu của nấm là các cơ chế giúp tế bào nấm chống lại sự đề kháng của cơ thể. Ví dụ, các căn nguyên nấm gây bệnh có thể tạo ra các enzyme như catalase, superoxide dismutase để giúp chúng giải độc các loại nitơ và oxi hoạt động do các

tế bào miễn dịch tiết ra. Các cấu trúc ngoại bào như vỏ, dạng bào tử thiếu các lớp protein kị nước hay chất melanin có ở vách tế bào nấm giúp cho chúng tránh được hiện tượng thực bào và sự tấn công của hệ miễn dịch. Khả năng chuyển dạng hình thái dạng tế bào nấm men sang dạng sợi giả, sợi thật hoặc từ dạng sợi sang dạng men của một số nấm gây bệnh đóng vai trò quan trọng trong cơ chế bệnh sinh cũng như sự biểu hiện của các gene độc lực. Dạng nấm men dễ lan tràn cũng như cư trú trên các bề mặt thì dạng sợi dễ xâm nhập vào các mô và hình thành màng sinh học. Các yếu tố gây ra tình trạng suy giảm miễn dịch là: giảm bạch cầu, sau ghép tạng, HIV – AIDS, trẻ đẻ non, dùng các thuốc ức chế miễn dịch kéo dài, điều trị kháng sinh phổ rộng, điều trị hóa chất ung thư,...và một số yếu tố liên quan đến tình trạng suy giảm miễn dịch bẩm sinh như rối loạn hoạt động hệ enzyme oxi hóa NADPH, bất thường trong tổng hợp yếu tố hoại tử khối u (TNF $\alpha$ ), interleukin 10...

## 2. Dịch tễ học nhiễm nấm xâm lấn

### 2.1. Dịch tễ học nhiễm nấm xâm lấn trên thế giới

Tần suất nhiễm nấm xâm lấn đang tăng lên nhanh chóng trong vòng hơn 20 năm qua do sự gia tăng của quần thể có nguy cơ nhiễm nấm.

Tỷ lệ nhiễm trùng nấm xâm lấn ước tính trên toàn cầu mỗi năm khoảng 6,5 triệu ca với 3,8 triệu ca tử vong. Trong số ca tử vong đó, có đến 2,5 triệu ca tử vong (68%) có nguyên nhân trực tiếp do nhiễm nấm xâm lấn [1].

**Bảng 1.1. Số liệu thống kê 10 loại nhiễm nấm xâm lấn đáng quan tâm nhất**  
[1]

Bệnh (loài thường gặp nhất)	Vùng	Số nhiễm nấm nặng ước tính/năm	Tỷ lệ tử vong (% trong quần thể nhiễm nấm)
<i>Nhiễm nấm xâm lấn cơ hội</i>			
Nhiễm <i>Aspergillus</i> xâm lấn ( <i>Aspergillus fumigatus</i> )	Toàn cầu	~2.100.000	~85.2
Nhiễm <i>Candida</i> xâm lấn ( <i>Candida</i> spp.)	Toàn cầu	~1.500.000	~63.6
Viêm phổi do <i>Pneumocystis jirovecii</i>	Toàn cầu	~500.000	10-20 (HIV+) 30-60 (HIV–)
Viêm màng não do <i>Cryptococcal</i> ( <i>Cryptococcus neoformans/gattii</i> )	Toàn cầu	~194.000	15–30

Bệnh (loài thường gặp nhất)	Vùng	Số nhiễm nấm nặng ước tính/năm	Tỷ lệ tử vong (% trong quần thể nhiễm nấm)
Nhiễm nấm <i>Mucorales</i> ( <i>Rhizopus</i> , <i>Mucor</i> spp.)	Toàn cầu	~10.000	30–90
<b>Nhiễm nấm lưỡng hình lưu hành</b>			
Blastomycosis ( <i>Blastomyces dermatitidis</i> )	Trung Tây và Atlantic Mỹ	~3.000	< 2-68
Coccidioidomycosis ( <i>Coccidioides immitis</i> )	Tây Nam Mỹ	~25.000	< 1-70
Histoplasmosis ( <i>Histoplasma capsulatum</i> )	Trung Tây Mỹ	~25.000	28-50
Paracoccidioidomycosis ( <i>Paracoccidioides brasiliensis</i> )	Brazil	~ 4.000	5-27
Talaromycosis ( <i>Talaromyces marneffeii</i> )	Đông Nam Á	> 8.000	2-75

Sau đại dịch cúm A H1N1 năm 2009 y văn thế giới ghi nhận bội nhiễm aspergillus ở bệnh nhân nhiễm cúm nặng (Influenza-Associated Pulmonary Aspergillosis, IAPA) là một thực thể riêng biệt.

Trong giai đoạn 2020-2025, những yếu tố thúc đẩy tình trạng gia tăng nhiễm nấm xâm lấn trên thế giới:

- **Tác động của đại dịch COVID-19:** Nhiều nghiên cứu cho thấy tỉ lệ nhiễm nấm *Aspergillus* và *Mucorales* tăng vọt ở bệnh nhân COVID-19 nặng, đặc biệt ở những bệnh nhân được điều trị corticosteroid kéo dài hoặc nằm ICU. Lamoth (2022) báo cáo một tỷ lệ nhiễm nấm phổi do *Aspergillus* liên quan đến cúm (CAPA) khoảng 15–20% ở bệnh nhân COVID-19 nặng tại châu Âu và Bắc Mỹ [2]. Sang năm 2023–2024, số liệu tổng hợp từ nhiều trung tâm ICU tại 10 quốc gia cho thấy tỉ lệ nhiễm nấm phổi do *Aspergillus* liên quan đến COVID-19 (COVID-19–associated pulmonary aspergillosis, CAPA) dao động trong khoảng 10-25%, với tỷ lệ tử vong 45–60% tùy vùng.

- **Tăng cường sử dụng các thuốc ức chế miễn dịch thế hệ mới:** Các thuốc chống ung thư, điều trị tự miễn và ghép mô ngày càng phổ biến đã làm tăng nhóm đối tượng nguy cơ nhiễm nấm xâm lấn, điển hình như *Aspergillus*, *Candida non-albicans*, *Fusarium* và *Mucorales*.

- **Sự lan rộng của *Candida auris*:** Từ năm 2021 đến 2024, *C. auris* được ghi nhận gây ra nhiều vụ dịch bệnh cấp ở cả vùng Nam Á, Trung Đông và Mỹ Latinh.

Theo Cristina và cộng sự (2023), *C. auris* hiện đã có mặt tại ít nhất 45 quốc gia, và hàng năm ước tính hơn 50.000 ca nhiễm *C. auris* toàn cầu với tỷ lệ tử vong trên 60% do khả năng đa kháng thuốc cao [3].

- **Biến đổi khí hậu và môi trường:** Nhiệt độ và độ ẩm tăng cao ở nhiều khu vực nhiệt đới/sub-tropical tạo điều kiện thuận lợi cho sự phát tán bào tử của *Aspergillus* và *Mucorales*, đặc biệt là trong các đợt bão bụi và cháy rừng. Alqarihi và cộng sự (2023) xác nhận tần suất nhiễm nấm Mucormycosis có xu hướng tăng 20–30% ở Ấn Độ và Brazil kể từ năm 2020 [4].

### 2.1.1. *Candida*

*Candida* thuộc vi hệ đường ruột bình thường của người nhưng khi có cơ hội thuận lợi, chúng có thể tăng sinh số lượng lên nhiều và gây nhiễm trùng hệ thống. Sự chuyển trạng thái từ cư trú sang thành tác nhân gây bệnh liên quan đến rất nhiều yếu tố của cả vật chủ và của môi trường liên quan đến vi nấm như sự thay đổi vi hệ của đường ruột do sử dụng kháng sinh phổ rộng, sự toàn vẹn của ruột, suy giảm chức năng miễn dịch của vật chủ, sử dụng catheter tĩnh mạch trung tâm hay do phẫu thuật. Những yếu tố này làm cho vi hệ đường ruột có sự chuyển dịch theo chiều hướng các chủng kháng thuốc chiếm ưu thế và phát triển quá mức của vi nấm gây bệnh. Nhiễm *Candida* còn có thể đến từ các dụng cụ can thiệp, bàn tay của nhân viên y tế nhiễm bẩn và từ các màng sinh học kháng thuốc. Các loài phổ biến nhất có thể phát triển quá mức và gây ra bệnh nấm *Candida* bao gồm *Candida albicans*, *Candida glabrata*, *Candida parapsilosis*, *Candida tropicalis* và *Candida krusei* [5].

Dịch tễ học nhiễm *Candida* xâm lấn có sự khác biệt giữa các vùng địa lý. Mặc dù *Candida albicans* chiếm 40 đến 50% các trường hợp nhiễm trùng trên toàn cầu nhưng những các ca nhiễm trùng *Candida non-albicans* đáng quan ngại hơn do các loài này có xu hướng đề kháng azole cao hơn. *Candida glabrata* (tên mới là *Nakaseomyces glabrata*) là một trong những loài *Candida non-albicans* được phân lập phổ biến nhất và giảm nhạy cảm với nhiều thuốc kháng nấm. *Candida auris*, một loài nấm khó trị mới nổi, gây ra một số vụ dịch trong thập kỷ qua. *C. auris* tồn tại trên da người và có thể tồn tại trong các điều kiện môi trường khắc nghiệt nên rất dễ dàng lây truyền nhanh chóng trong các đơn vị hồi sức tích cực [3, 5].

Nghiên cứu EU-CAND-ICU được tiến hành gần đây được thực hiện trên 9 quốc gia Châu Âu cho thấy *C. albicans* (57%) là loài gây bệnh phổ biến nhất, tiếp theo là *Candida glabrata* (21%) và *Candida parapsilosis* [6]. Tại Mỹ, nghiên cứu

đánh giá xu hướng của nhiễm nấm *Candida* xâm lấn từ năm 2009 đến năm 2017 cũng cho thấy các loài gây bệnh thường gặp là *Candida albicans* (48%), *Candida glabrata* (24%) và *Candida parapsilosis* (11%), tương tự như ở Châu Âu [7]. Tại Châu Á, *C. albicans* cũng là loài gây bệnh phổ biến nhất (41,3%) nhưng khác với các nghiên cứu trên, trong các loài *Candida non-albicans*, *Candida tropicalis* (25,4%) chiếm tỷ lệ cao nhất, tiếp theo là *Candida glabrata* (13,9%) và *Candida parapsilosis* (12,1%) [8].

### 2.1.2. *Aspergillus*

*Aspergillus* phân bố rộng rãi ngoài môi trường. Chúng có thể phát tán ra một số lượng lớn các bào tử nhỏ (2-5  $\mu\text{m}$ ) vào môi trường, khoảng 1-100 bào tử/ $\text{m}^3$  nhưng có thể lên đến  $10^8$  bào tử/ $\text{m}^3$  trong một số môi trường. Hàng ngày, mỗi người có thể hít phải 100-1000 bào tử nấm. Các bào tử này có thể đến tận phế nang phổi do có kích thước nhỏ. Tuy nhiên, ở người có hệ miễn dịch bình thường, các bào tử được hít vào nhanh chóng được loại bỏ nhờ hệ thống lông chuyển của tế bào hô hấp hoặc nhờ quá trình thực bào của các đại thực bào. Ở những người suy giảm miễn dịch như bệnh nhân bệnh tự miễn được điều trị bằng thuốc ức chế miễn dịch, người nhiễm HIV và người được cấy ghép, do có sự giảm bạch cầu trung tính và tế bào thực bào nên không thể ngăn chặn được sự phát triển của bào tử và sợi nấm. Sợi nấm *Aspergillus* sẽ xâm nhập vào mạch máu và từ máu có thể lan ra toàn cơ thể, gây nhiễm trùng hệ thống.

Nhiễm *Aspergillus* xâm lấn chủ yếu gặp ở phổi. Các yếu tố nguy cơ bao gồm các bệnh lý nền (bệnh phổi tắc nghẽn mạn tính, giãn phế quản, ARDS...), sau nhiễm virus cúm, SARS-CoV-2. Tỷ lệ nhiễm nấm *Aspergillus* ước tính ở các bệnh nhân bệnh máu ác tính khoảng 0,8-2,3%. Tỷ lệ tử vong có thể từ 18 đến 57,8%. Ở những bệnh nhân cấy ghép các mô đặc tỷ lệ nhiễm *Aspergillus* còn cao hơn, có thể đến 49% ở những bệnh nhân ghép phổi, 11% ở bệnh nhân ghép gan, 10% ở bệnh nhân ghép tim và 2% ở bệnh nhân ghép thận. Tỷ lệ nhiễm nấm *Aspergillus* xâm lấn ở bệnh nhân hồi sức tích cực khoảng 1,7-6,3/1000 lượt vào khoa hồi sức tích cực. Tỷ lệ tử vong ở những bệnh nhân không có giảm bạch cầu lên đến 63-72% do chẩn đoán muộn [2, 9].

Có khoảng 19 loài *Aspergillus* gây bệnh đã được ghi nhận, phần lớn tác nhân *Aspergillus* thường gặp là *A. fumigatus*, *A. flavus*, *A. niger*, *A. terreus*, trong đó 90% là *A. fumigatus*. Nghiên cứu đa trung tâm ở 30 đơn vị hồi sức tích cực của 8 quốc gia cho thấy *A. fumigatus* là tác nhân chiếm tỷ lệ cao nhất (92%) trong số

các nhiễm nấm *Aspergillus* xâm lấn. *Aspergillus flavus*, *Aspergillus terreus*, *Aspergillus niger* cũng có thể gặp nhưng với tỷ lệ rất thấp [5].

**Invasive pulmonary aspergillosis (IPA) thường gặp ở** các bệnh nhân huyết học truyền thống (bệnh bạch cầu cấp, ghép tủy), giai đoạn 2020–2024 còn ghi nhận nhiều IPA ở nhóm bệnh nhân COVID-19 nặng, bệnh nhân COPD, và bệnh nhân ung thư tạng đặc đang hóa trị. Lamoth (2022) ước tính tỉ lệ CAPA trung bình 15%–20% ở bệnh nhân COVID-19 ICU, tỷ lệ tử vong khoảng 50% [2].

**Kháng thuốc và phân lập mới**, đã có báo cáo về xuất hiện *A. fumigatus* kháng azole với tỷ lệ cao lên đến 15–18% tại châu Âu [10]. Ngoài ra, *A. terreus* kháng amphotericin B và các loài *Aspergillus* ít gặp như *A. lentulus*, *A. felis* đang có xu hướng gia tăng ở môi trường bệnh viện.

### 2.1.3. *Cryptococcus*

Chi *Cryptococcus* có hơn 30 loài khác nhau, phân bố rộng rãi ngoài môi trường. Chỉ có hai loài *C. neoformans* và *C. gattii* duy nhất là tác nhân gây bệnh lý nhiễm nấm *Cryptococcus* (Cryptococcosis) xâm lấn nặng ở người. Nhiễm *C. neoformans* thường gặp ở bệnh nhân suy giảm miễn dịch, điển hình là ở bệnh nhân HIV/AIDS nhưng *C. gattii* lại thường gây bệnh ở những người có hệ miễn dịch bình thường. *C. neoformans* phân bố trên toàn cầu, nhưng sự lưu hành của các type huyết thanh của *C. neoformans* khác biệt giữa các vùng địa lý. Ở Madagascar, 13,2% bệnh nhân nhiễm HIV bị nhiễm *C. neoformans* var. *grubii* (serotype A). Ở Nam Phi, Bờ Biển Ngà và Ấn Độ lại thấy tỷ lệ nhiễm *C. neoformans* serotype A cao hơn hẳn (80% –86%) ở bệnh nhân người lớn và trẻ em mắc Cryptococcosis [11]. *C. gattii* chiếm 11% –33% tổng số ca nhiễm *Cryptococcus* ở các quốc gia như Úc, Ấn Độ, Brazil và Châu Phi. Khi hít phải các bào tử nấm hoặc tế bào nấm men có trong môi trường, bào tử vào tận các phế nang phổi. Ở những người có hệ miễn dịch khỏe mạnh, bào tử bị loại bỏ hoặc nhiễm trùng có thể chỉ khu trú ở phổi, tuy nhiên ở những người suy giảm miễn dịch, nấm có thể tránh né hệ miễn dịch, cư trú nội bào trong các tế bào đại thực bào để rồi vì nấm tồn tại, phát triển và lan tràn theo đường máu đến hệ cơ quan mà nó có ái tính cao là hệ thần kinh trung ương gây viêm màng não. Ước tính mỗi năm, có khoảng 280.000 ca Cryptococcosis ở bệnh nhân HIV trên toàn thế giới với tỷ lệ tử vong do *Cryptococcus* ở bệnh nhân AIDS là 15%. Trên 90% nhiễm trùng cơ hội *Cryptococcus* ở bệnh nhân HIV có số lượng CD4 < 100 tế bào/ml [12]. Viêm màng não do *Cryptococcus* ở những bệnh nhân có ghép tạng và các bệnh nhân bị thiếu hụt miễn dịch qua trung gian tế bào lại là một vấn đề đáng quan

tâm. Ở bệnh nhân ghép tạng đặc, nhiễm *Cryptococcus* xâm lấn chiếm khoảng 8% tổng số các ca nhiễm nấm xâm lấn và thường diễn biến chậm với thời gian khởi phát sau ghép từ 16 – 21 tháng. Khởi phát sớm hơn (< 12 tháng) thường gặp ở bệnh nhân ghép gan và phổi [13]. Nhiễm *Cryptococcus* còn gặp ở các bệnh nhân có hệ miễn dịch hoàn toàn bình thường trên toàn thế giới, đặc biệt là ở khu vực viễn đông. Trong hàng loạt các ca bệnh ở Mỹ, có đến 30% các bệnh nhân không có bệnh lý nền.

#### **2.1.4. *Pneumocystis jirovecii***

Trước đây, *Pneumocystis jirovecii* được coi là một sinh vật đơn bào. Cho đến năm 1988, các phân tích ở mức độ phân tử chỉ ra rằng trình tự ARN của ribosome và ty thể của loài này thuộc về giới nấm. Tuy nhiên, *Pneumocystis* là một loại nấm không điển hình vì nó cũng có nhiều điểm khác biệt như trong cấu trúc màng bào tương của nó không có ergosterol như các nấm khác mà nó có cholesterol, vách tế bào không chứa chitin. Chính vì vậy mà các thuốc kháng nấm có đích tác động là ergosterol như amphotericin B và azole không có tác dụng với *Pneumocystis*. *P. jirovecii* lây truyền qua không khí. *P. jirovecii* có thể cư trú trong phổi mà không gây viêm phổi nhưng nó lại có thể đóng vai trò là nguồn lây nhiễm. Ở những người có nấm cư trú khi sử dụng các thuốc kháng nấm dự phòng có thể làm tăng tỷ lệ các đợt biến kháng thuốc. Hơn nữa, khi *P. jirovecii* có mặt với số lượng thấp trong phổi có thể kích thích đáp ứng viêm dẫn đến bệnh lý phổi tắc nghẽn mạn tính. Mặc dù hay gặp PJP ở người suy giảm miễn dịch nhưng cũng có những trường hợp PJP ở người có hệ miễn dịch hoàn toàn bình thường. Ngoài bệnh nhân nhiễm HIV, bệnh nhân ung thư, bệnh nhân cấy ghép cơ quan đặc, bệnh nhân bị thiếu hụt miễn dịch qua trung gian tế bào là những đối tượng có nguy cơ cao nhiễm *P. jirovecii* [14]. Yếu tố nguy cơ có ý nghĩa ở những bệnh nhân PJP không có HIV là sử dụng glucocorticoid phối hợp với liệu pháp ức chế miễn dịch. Ước tính có khoảng 505.000 người bị PJP mỗi năm. Ở các nước phát triển, việc sử dụng thuốc dự phòng nấm đã làm giảm PJP ở bệnh nhân nhiễm HIV nhưng vẫn tăng tỷ lệ PJP ở nhóm bệnh nhân không nhiễm HIV nhưng có dùng thuốc ức chế miễn dịch hoặc hóa chất điều trị. Tỷ lệ tử vong ở những bệnh nhân HIV âm tính cao hơn (30-60%) so với những người HIV dương tính (10-20%) [15].

#### **2.1.5. *Talaromyces marneffe* (*Penicillium marneffe*)**

Nhiễm nấm *T. marneffe* là loại nhiễm nấm lưu hành ở các vùng nhiệt đới, đặc biệt phổ biến ở các nước thuộc khu vực Đông Nam Á. Đây là loài duy nhất trong chi nấm lưỡng hình *Talaromyces* có thể gây nhiễm nấm hệ thống ở người.

Ca bệnh nhiễm *Talaromyces marneffei* mắc phải tại phòng xét nghiệm được phát hiện đầu tiên vào năm 1959 và ca bệnh tự nhiên đầu tiên được báo cáo vào năm 1973. Chuột tre và đất trong hang chuột này là ổ chứa trong động vật và ngoài môi trường của *T. marneffei*. Cho đến hiện nay, nguồn lây *T. marneffei* từ chuột hay từ môi trường sang người vẫn chưa được sáng tỏ, nhưng không lây trực tiếp từ người sang người. Sau khi hít phải bào tử nấm *T. marneffei* có kích thước đủ nhỏ (2  $\mu\text{m}$ ), bào tử đi được vào tận các phế nang. Tại đây, chúng bị đại thực bào phế nang thực bào nhưng lại không bị tiêu diệt mà cư trú nội bào ngay chính trong các đại thực bào rồi lan tràn qua đường máu đến da, phổi, gan, lách, hạch bạch huyết và tủy xương. Trước kia, nhiễm *T. marneffei* chỉ được cho là có liên quan đến những bệnh nhân nhiễm HIV/AIDS. Ở các khu vực như Hồng Kông và nam Trung Quốc, *T. marneffei* là một trong ba căn nguyên hàng đầu gây nhiễm trùng cơ hội ở bệnh nhân AIDS. Đến giữa năm 2022, hơn 288.000 ca nhiễm *T. marneffei* đã được ghi nhận ở 34 quốc gia. Tỷ lệ tử vong do nhiễm *T. marneffei* ở bệnh nhân nhiễm HIV có thể đến 100% nếu như không được điều trị nhưng nếu được điều trị các thuốc kháng nấm sớm thì tỷ lệ tử vong giảm được đáng kể. Tỷ lệ nhiễm *T. marneffei* ở bệnh nhân nhiễm HIV ở Trung Quốc, Việt Nam, Thái Lan và Ấn Độ khoảng từ 0,1 – 26,7% với tỷ lệ tử vong từ 8 – 40%. Từ giữa những năm 1990, đã có các báo cáo ca nhiễm *T. marneffei* ở những bệnh nhân không nhiễm HIV, chiếm tỷ lệ khoảng 10,1% trong tổng số bệnh nhân nhiễm *T. marneffei*. Tỷ lệ nhiễm ở đối tượng này càng gia tăng vì ngày càng có nhiều các bệnh nhân ghép tạng và bệnh nhân mắc các bệnh tự miễn phải sử dụng các liệu pháp ức chế miễn dịch [16].

#### **2.1.6. Các loại nấm *Mucorales* gây bệnh *Mucormycosis***

Tầm quan trọng của nấm *Mucorales* đã được biết đến từ lâu với vai trò tạo ra được các enzyme sử dụng thương mại (amylase, lipase và protease) cũng như các dược phẩm cần thiết (steroid, terpenoid). Tuy nhiên, vai trò gây bệnh nhiễm trùng xâm lấn ở cả bệnh nhân suy giảm miễn dịch và bệnh nhân không suy giảm miễn dịch ngày được quan tâm hơn, đặc biệt là sau đại dịch COVID-19. *Mucorales* thuộc loại nấm sợi, kích thước lớn (5 - 15  $\mu\text{m}$ ), không có vách ngăn. Trong bộ *Mucorales*, các *Rhizopus*, *Mucor* và *Lichtheimia* là các tác nhân gây bệnh hay gặp nhất, chiếm đến hơn 90% các ca *Mucormycosis*. Nhiễm *Mucorales* là bệnh lý nhiễm trùng cơ hội do hít phải các bào tử *Mucorales* qua đường hô hấp, ăn phải bào tử có trong thức ăn nhiễm nấm hoặc tiếp xúc với bào tử nấm qua vết thương ngoài da. Bào tử nấm cư trú trong tế bào mono và bạch cầu đa nhân để né tránh

các đáp ứng miễn dịch và nảy mầm để tạo thành dạng sợi xâm nhập vào các mạch máu rồi lan đến các mô, cơ quan. Do sắt là yếu tố cần thiết cho nấm chuyển dạng sợi và tăng độc lực nên bệnh nhân có tình trạng thừa sắt do nhiễm toan ceton do tiểu đường cùng với tình trạng suy giảm hay rối loạn chức năng bạch cầu là những yếu tố nguy cơ nhiễm *Mucorales*. Khi xâm nhập mạch máu, *Mucorales* gây nhồi máu mô, hoại tử và tạo huyết khối. Các yếu tố độc lực khác cũng góp phần phá hủy mô [4]. Tỷ lệ nhiễm nấm *Mucorales* trên toàn cầu vẫn còn chưa rõ vì không nhiều nghiên cứu theo từng quần thể được công bố. Kể cả trước khi có đại dịch COVID-19, tỷ lệ nhiễm *Mucorales* cũng tăng dần ở khắp thế giới. Ấn Độ là quốc gia có tỷ lệ nhiễm nấm cao hơn 70 lần so với các nơi khác, một phần vì có rất nhiều bệnh nhân đái tháo đường không được kiểm soát. Trước đại dịch COVID-19, ở Ấn Độ ước tính có khoảng 171.504 ca/năm với tỷ lệ tử vong là 38,2%. ở Ấn Độ và Pakistan tỷ lệ mắc ước tính là 14 ca/100.000 dân/năm còn trên toàn thế giới tính chung tỷ lệ này là 0,05 – 9,5 ca/100.000 dân/năm [17].

#### **2.1.7. *Coccidioides immitis***

*Coccidioides* là một loại nấm lưỡng hình, được tìm thấy trong đất các vùng sa mạc Tây Nam Hoa Kỳ, đặc biệt là California, Arizona, New Mexico và Texas Hoa Kỳ. Không thể phân biệt kiểu hình với *Coccidioides posadasii*, được tìm thấy ở những nơi khác. Cả hai loại nấm hiện diện trong tự nhiên với dạng nấm sợi với các phân đoạn thành các bào tử có khớp nối (arthrospores) dễ lây lan vào môi trường không khí. Bệnh xảy ra khi hít vào các bào tử dẫn đến sự hình thành các cầu nấm lớn, tròn, có vách dày chứa các nội bào tử (endospores) trong mô.

Về phân bố địa lý, phần lớn các trường hợp xảy ra ở miền Tây Nam Hoa Kỳ và những vùng thuộc Trung và Nam Mỹ. Nhiễm nấm được chẩn đoán ngoài những vùng này xảy ra trên những người bệnh có giao lưu, phơi nhiễm với vùng dịch tễ. Những cơn bão bụi thường lan tỏa nấm gây bệnh ra xa ngoài vùng dịch tễ.

Nhiễm nấm *Coccidioides* phổi (*Coccidioidomycosis*), thường nhẹ, thoáng qua do nấm lưỡng hình *Coccidioides immitis* gây ra. Bệnh có thể diễn tiến thành nhiễm nấm tiến triển hoặc nhiễm nấm toàn thân nặng trên những những đối tượng sau: (1) mang thai - nhiễm trùng mắc phải trong tam cá nguyệt thứ ba có liên quan đến việc tăng nguy cơ mắc bệnh nặng; (2) chạy thận nhân tạo; (3) liệu pháp ức chế miễn dịch; (4) tuổi tác quá cao; (5) chủng tộc - bệnh nhân gốc Phi, gốc Tây Ban Nha và gốc Philippines có nguy cơ phát tán cao hơn; (6) AIDS; và (7) ghép tạng.

### 2.1.8. *Histoplasma capsulatum*

*Histoplasma capsulatum* là một loại nấm lưỡng hình, được tìm thấy trong đất, đặc biệt là ở những khu vực có phân chim và dơi tích tụ, bao gồm cả nơi trú ngụ của chim đen và chim bồ câu và chuồng gà. Các tòa nhà cũ nơi dơi và chim bồ câu thường trú ngụ là nguồn thường xuyên của *H. capsulatum*. Dạng sợi nấm bao gồm các bào tử có vách ngăn, mang hình dạng sợi nấm, trong khi dạng nấm men có hình bầu dục. Sinh sản xảy ra thông qua quá trình nảy chồi. Trong các mô sống, *H. capsulatum* hầu như chỉ được tìm thấy trong các đại thực bào. Tốt nhất là nhuộm nấm bằng methenamine-bạc nhưng cũng có thể được xác định bằng hematoxylin và eosin. Nhiễm trùng bắt đầu ở *H. capsulatum* khi hít phải bào tử. Miễn dịch dựa trên cơ chế miễn dịch tế bào và *H. capsulatum* bị tiêu diệt bởi các đại thực bào hoạt động sau khi sống như một ký sinh trùng nội bào. Hai loại được biết gây bệnh ở người là: *Histoplasma capsulatum* và *Histoplasma duboisii*.

Bệnh Histoplasmosis là bệnh nhiễm nấm ở người phổ biến nhất ở Hoa Kỳ. Hầu như tất cả mọi người ở thung lũng sông Ohio và dọc theo hạ lưu sông Mississippi. Những vùng dịch tễ khác: Châu Phi, Úc, Ấn Độ, và châu Á (Mã Lai). Nhiễm nấm *Histoplasma* phổi thường nhẹ, thoáng qua ở người bình thường gây ra do nấm lưỡng hình *Histoplasma capsulatum*. Bệnh có thể tiến triển mạn tính ở phổi hoặc nhiễm nấm lan tỏa ở những cơ địa thuận lợi.

### 2.1.9. *Sporothrix schenckii*

*Sporothrix schenckii* là một loại nấm lưỡng hình được tìm thấy trên khắp thế giới, chúng hiện diện như là một loại nấm mốc trong môi trường và một loại nấm men ở 37°C. *S. schenckii* bao gồm một phức hợp gồm ít nhất sáu loài khác nhau về mặt phát sinh loài, khác nhau về mặt địa lý và độc lực. Loại nấm này được tìm thấy trong đất, gỗ mục nát và rêu than bùn, và các đợt bùng phát được mô tả liên quan đến việc tiếp xúc với rêu hoặc gỗ bị ô nhiễm. Hầu hết các trường hợp là lẻ tẻ và liên quan đến việc tiếp xúc trong các hoạt động, chẳng hạn như làm vườn, làm cảnh quan và làm nông. Loại nấm này cũng có thể lây truyền từ động vật, với hầu hết các trường hợp liên quan đến mèo bị nhiễm bệnh. Một đợt bùng phát ở Rio de Janeiro liên quan đến việc lây truyền từ mèo bị nhiễm bệnh đã diễn ra từ năm 1998 và đã lây nhiễm cho hơn 2000 người và hàng nghìn con mèo.

Trái ngược với các loại nấm lưỡng hình khác, trong đó hít phải là phương thức lây nhiễm chính, *S. schenckii* gây bệnh trong hầu hết các trường hợp bằng cách xâm nhập các bào tử thông qua các vết xước hoặc vết đâm từ gai, mảnh gỗ hoặc các vật sắc nhọn khác. Bệnh Sporotrichosis phổi không phổ biến và có thể

xảy ra khi hít phải bào tử. Phản ứng miễn dịch đối với *S. schenckii* là sự kết hợp giữa bạch cầu trung tính và miễn dịch qua trung gian tế bào. Những bệnh nhân bị suy giảm miễn dịch tế bào, chẳng hạn như AIDS hoặc những người được điều trị bằng thuốc ức chế miễn dịch có nguy cơ phát triển sự phát tán rộng rãi, bao gồm cả bệnh phổi khi bị nhiễm *S. schenckii*.

\* Nấm *Blastomyces* là một loài nấm lưỡng hình, họ *Ajellomycetaceae*. Vi nấm có thể tìm thấy trong đất đặc biệt ở những khu vực cây cối rậm rạp giàu chất hữu cơ, chủ yếu ở Bắc Mỹ, ngoài ra cũng đã ghi nhận tại Châu Phi, Châu Á. Ở nhiệt độ khoảng 25°C, vi nấm phát triển ở dạng nấm sợi, ở nhiệt độ 37°C vi nấm phát triển dưới dạng nấm men. *Blastomyces* sinh sản vô tính dưới dạng các bào tử nhỏ, đường kính trung bình khoảng 2-10µm. Các loài gây bệnh hay gặp là *B. dermatitidis* và *B. gilchristii*. Bệnh thường gặp ở vùng Trung Tây và Đông Nam của Bắc Mỹ; có thể gặp ở Trung và Nam Mỹ và một số nơi của châu Phi.

Vi nấm có thể gây bệnh nhiều cơ quan trong đó phổ biến là da, xương, đường sinh dục, hệ thần kinh trung ương, cơ quan khác như thanh quản, mô mềm, bạch huyết, thực quản, khớp, khí quản. *B. dermatitidis* có thể gây nhiễm nấm phổi ở người bình thường, bệnh tiến triển thường lan đến các tạng khác, đặc biệt da và xương. Bệnh thường gặp ở nam giới mặc dù phụ nữ và trẻ em cũng bị nhiễm trong đợt dịch, liên quan đến nghề nghiệp hoặc vui chơi giải trí ngoài trời, bệnh có tính chất tản phát trong vùng dịch tễ nhưng cũng có thể gây thành dịch sau khi phơi nhiễm với một nguồn lây. Tuy vậy những vùng dịch tễ không dễ xác định và các yếu tố nguy cơ cũng chưa được xác định.

#### **2.1.10. Các loại nấm sợi khác**

Ngoài *Aspergillus*, các loài nấm sợi hay gặp gây ra tình trạng nhiễm nấm xâm lấn là *Fusarium*, *Scedosporium* và *Zygomycetes*. Nhìn chung, các loại nấm này tương đối hiếm gặp nhưng tần suất đang có xu hướng tăng lên.

#### **2.2. Dịch tễ học nhiễm nấm xâm lấn tại Việt Nam**

Hiện nay, Việt Nam chưa có hệ thống giám sát dịch tễ học chính thức và toàn diện đối với nhiễm nấm xâm lấn. Các số liệu hiện có chủ yếu đến từ:

- Các ước tính gián tiếp dựa trên mô hình bệnh học và đặc điểm dân số nguy cơ (ví dụ HIV, bệnh huyết học, ICU).
- Các nghiên cứu đơn trung tâm từ một số bệnh viện lớn tại Hà Nội, TP.HCM, hoặc các bệnh viện chuyên khoa (Phổi, Bỏng, Huyết học...).

Do vậy, bức tranh toàn cảnh về gánh nặng bệnh tật, sự phân bố tác nhân, cũng như tỷ lệ tử vong còn thiếu sót, gây khó khăn trong việc xây dựng chính sách phòng chống hoặc giám sát kháng thuốc.

**Bảng 1.2. Ước tính số ca nhiễm nấm xâm lấn ở Việt Nam năm 2020 [18]**

Bệnh nhiễm trùng	Số ca nhiễm ước tính	Số ca mới mắc/hiện mắc trên 100.000 dân
<i>Nhiễm nấm xâm lấn cơ hội</i>		
Aspergillosis	23.470	24,4
Nhiễm <i>Candida</i> máu	11.291	11,7
Nhiễm <i>Candida</i> ổ bụng	1.305	1,4
Cryptococcosis	451	0,5
Mucormycosis	192	0,2
Pneumocystosis	1.030	1,1
<i>Nhiễm nấm lưỡng hình lưu hành</i>		
Talaromycosis	1.612	1,7
Histoplasmosis	166	0,2

Tình hình nhiễm các loại nấm thống kê qua các nghiên cứu được tiến hành tại các bệnh viện lớn được trình bày trong bảng 1.3.

**Bảng 1.3. Tình hình nhiễm nấm xâm lấn tại các bệnh viện ở Việt Nam [19-26]**

Bệnh viện / Trung tâm	Thời gian	Các loại nấm ghi nhận	Tỷ lệ phân bố (%)	Ghi chú đặc biệt
Bạch Mai (Khoa ICU và Hô hấp)	2019–2022	<i>C. albicans</i> , <i>C. tropicalis</i> , <i>A. fumigatus</i> , <i>A. flavus</i>	37,7%, 35,7% ( <i>Candida</i> máu) 92,8%, 7,2% (IPA)	Phát hiện <i>C. auris</i> từ năm 2024; chẩn đoán IPA dựa trên CT + GM
Chợ Rẫy (ICU, huyết học, hồi sức)	2023	<i>C. tropicalis</i> , <i>C. glabrata</i> , <i>C. auris</i> , <i>A. fumigatus</i>	27,7%, 15,4%, 5,2% ( <i>Candida</i> ) <i>Aspergillus</i> : không rõ tỷ lệ	<i>C. auris</i> tăng nhanh từ 2021; Tỷ lệ kháng azole ở <i>A. fumigatus</i> >50%
Viện Huyết học – Truyền máu TW	2019–2021	<i>C. tropicalis</i> , <i>C. albicans</i>	64,5%, 14,8%	Bệnh nhân hóa trị, giảm bạch cầu kéo dài
BV Bông Quốc gia	2017–2019	<i>C. tropicalis</i> , <i>C. albicans</i>	45,7%, 42,4%	Nhiễm <i>Candida</i> máu trong bệnh nhân bỏng nặng
BV Phổi Trung ương	2021	<i>A. fumigatus</i>	93% (ở bệnh nhân COPD nghi ngờ aspergillosis)	Nhiễm <i>Aspergillus</i> ở bệnh nhân COPD điều trị corticoid kéo dài
Các bệnh viện có nấm	Không rõ	<i>Mucorales</i> , <i>Aspergillus</i>	61,4% ( <i>Mucorales</i> ), 33,3% ( <i>Aspergillus</i> )	Chẩn đoán xác định qua mô bệnh học,

mũi xoang xâm lấn				thường gặp sau COVID-19 hoặc ĐTD
Hệ thống các bệnh viện tại miền Nam	–	<i>Talaromyces marneffei</i>	4,4–11% (ở bệnh nhân HIV), tử vong 7–33%	Lưu hành địa phương, tăng mùa mưa, gặp ở cả bệnh nhân không HIV (10%)

Qua đó cho thấy *C. tropicalis* là loài chiếm ưu thế tại cả 4 cơ sở lớn. *C. auris* bắt đầu xuất hiện tại 2 bệnh viện tuyến cuối – cảnh báo nguy cơ bùng phát trong tương lai gần. *T. marneffei* và *Mucorales* vẫn chủ yếu ghi nhận qua báo cáo lâm sàng riêng lẻ, chưa có hệ thống giám sát. Tình hình nhiễm các loại nấm khác hầu như không có nghiên cứu công bố nên rất cần thêm nhiều các nghiên cứu về nhiễm nấm xâm lấn tại Việt Nam.

### 3. Tình trạng kháng thuốc kháng nấm

Tỷ lệ nhiễm nấm xâm lấn có xu hướng gia tăng nhanh chóng trong những năm gần đây. Bệnh cảnh lâm sàng của nhiễm nấm xâm lấn nặng nề, chẩn đoán khó khăn, chậm trễ trong điều trị cùng với tình trạng đề kháng thuốc của các căn nguyên nấm càng làm cho tỷ lệ tử vong tăng cao khó chấp nhận (30-80%). Khả năng đề kháng thuốc cho dù là kiểu đề kháng tự nhiên hay đề kháng thu được đều dẫn đến hậu quả lâm sàng xấu hoặc thất bại điều trị. Dưới áp lực chọn lọc của các thuốc kháng nấm khi được sử dụng sẽ có thể chọn lọc và giữ lại các chủng nấm đề kháng tự nhiên hoặc các biến chủng đề kháng thu được trong quá trình điều trị kéo dài. Thêm nữa, các chủng nấm ngoài môi trường có sẵn khả năng đề kháng có thể gây nhiễm cho các bệnh nhân chưa từng dùng thuốc kháng nấm làm cho tình trạng đề kháng thuốc trở nên phức tạp và khó lường.

Trong chi *Candida*, mức độ nhạy cảm với các thuốc kháng nấm rất khác nhau ở các loài *Candida* khác nhau. Tình trạng đề kháng các thuốc nhóm azole và đề kháng các thuốc echinocandin của *Candida* đã có nhiều thay đổi sau đại dịch COVID-19. Tỷ lệ không nhạy cảm với fluconazole của các chủng nấm *C. albicans* máu tại Hàn Quốc giảm từ 10% trước đại dịch COVID-19 còn 0,9% sau đại dịch nhưng *C. glabrata* không nhạy với fluconazole lại tăng cao tới 22,4% sau đại dịch [27]. Tại Hy Lạp, *C. parapsilosis* là tác nhân gây nhiễm nấm máu hàng đầu và đã kháng fluconazole đến 52% [28]. Dữ liệu từ hệ thống giám sát nấm quốc gia của Trung Quốc với số lượng hơn 4000 chủng *Candida* phân lập từ máu cho thấy, *C. albicans* và *C. parapsilosis* còn nhạy cảm cao với tất cả các thuốc kháng nấm (95-100% nhạy cảm) nhưng *C. tropicalis* đã giảm nhạy cảm với các azole (29,3 – 63,5%) trừ với voriconazole (81,9%) [29]. Tại Việt Nam, theo báo cáo tại bệnh

viện Chợ Rẫy năm 2023, tỷ lệ không nhạy cảm với fluconazole của *Candida* là cao nhất (26,6%), tiếp đến là caspofungin (16,5%), voriconazole (11,8%), amphotericin B (4,6%) và micafungin (1,8%). Đặc biệt đáng lưu ý là tỉ lệ đề kháng của *C. glabrata* với caspofungin đã lên đến 85,4%. Tại bệnh viện Bạch Mai, các chủng *C. albicans* và *C. parapsilosis* phân lập từ máu còn nhạy cảm cao với tất cả các thuốc kháng nấm (> 90 – 100%) còn *C. tropicalis* có mức độ nhạy cảm rất thấp với các thuốc nhóm azole (24 – 53%) nhưng vẫn nhạy cảm 100% với caspofungin [19]. *C. auris* đã xuất hiện ở một số bệnh viện trên cả nước. 38 chủng *Candida auris* phân lập được từ các loại bệnh phẩm của bệnh nhân từ năm 2020 đến 2023 tại bệnh viện Chợ Rẫy có tỷ lệ nhạy cảm với caspofungin là 86,8%, với fluconazole là 94,7%, với amphotericin B là 94,7%.

Với nhiễm nấm do *Aspergillus*, thuốc ưu tiên lựa chọn hàng đầu cho điều trị là các thuốc nhóm azole. Trên toàn cầu, *A. fumigatus* là loài gây nhiễm nấm *Aspergillus* xâm lấn thường gặp nhất, chiếm 90% trong tổng số các *Aspergillus* gây bệnh phân lập được. Ba loài *A. flavus*, *A. niger* và *A. terreus* cũng thường gặp, chỉ phổ biến sau *A. fumigatus*. Tính chất đề kháng tự nhiên với các thuốc nhóm azole khác nhau ở các loài *Aspergillus* khác nhau. Tất cả các loài *Aspergillus* đều đề kháng tự nhiên với fluconazole và ketoconazole do có sự thay thế acid amin ở 14- $\alpha$  sterol demethylase A mã hoá cho CYP51A. Ngoài hai azole này, hầu hết các *Aspergillus* được coi là nhạy cảm tự nhiên với các azole khác. Đề kháng azole ở *Aspergillus* là hậu quả của việc tăng sử dụng azole cho điều trị dự phòng và điều trị kéo dài. Tại các nước châu Âu, rất hiếm gặp các chủng *A. fumigatus* đề kháng với amphotericin B tuy nhiên với các thuốc azole, tỷ lệ *A. fumigatus* đề kháng khác nhau ở các quốc gia khác nhau. Tỷ lệ đề kháng azole thấp nhất ở Áo (0,3%) và cao nhất ở Anh (13,2%) và Hà Lan (11,2%) [10]. Ở các nước châu Á, tỷ lệ đề kháng với azole của *A. fumigatus* ở Trung Quốc (4,4%), Đài Loan (7,5%), Thái Lan (6,6%), Nhật (2,9%) và Ấn Độ (4,3%) chưa vượt quá 10% [8]. Ở Việt Nam, tại bệnh viện Chợ Rẫy, các chủng *Aspergillus* phân lập được trong năm 2023 đã đề kháng cao với posaconazole (68%) và itraconazole (56,1%), đề kháng thấp với amphotericin B (2%) và voriconazole (2%). Đáng lưu ý là *A. fumigatus* kháng với posaconazole là 81,6%, với itraconazole là 66,7%. Các chủng *A. fumigatus* phân lập tại bệnh viện Bạch Mai còn nhạy cảm cao với các azole (97,9 -100%) [22].

Giám sát mức độ đề kháng thuốc của nấm vẫn còn bị bỏ trống rất nhiều bởi lẽ nhiều phòng xét nghiệm lâm sàng đặc biệt ở các nước có nguồn lực hạn hẹp chưa thể định danh nấm đến loài và làm kháng nấm đồ một cách thường quy. Mức

độ nhạy cảm với các thuốc kháng nấm rất khác nhau ở các vùng địa lý khác nhau, ở các bệnh viện khác nhau nên cần thường xuyên giám sát mức độ nhạy cảm với các thuốc kháng nấm. Các bác sĩ lâm sàng ở những nơi chưa có kháng nấm đồ thường quy, có thể tiếp cận các dữ liệu dịch tễ học mức độ nhạy cảm với thuốc kháng nấm từ các phòng xét nghiệm tham chiếu để có được các hướng dẫn trong điều trị nấm.

## **CHƯƠNG II. CHẨN ĐOÁN NHIỄM NẤM XÂM LẤN**

### **1. Chẩn đoán nhiễm nấm *Candida* [5, 30, 31]**

Theo tiêu chuẩn hội nghị đồng thuận của EORTC/MSG 2020 thì tùy theo yếu tố nguy cơ, lâm sàng và mức độ chắc chắn của các bằng chứng về nấm chia thành 3 mức độ [31]:

(EORTC/MSG: The European Organization for Research and Treatment of Cancer/Invasive Fungal Infections Cooperative Group and the National Institute of Allergy and Infectious Diseases Mycoses Study Group)

#### ***(1) Chắc chắn (Proven) nhiễm nấm xâm lấn***

Khi thỏa mãn 1 trong các điều kiện:

- Có bằng chứng nấm xâm lấn trong mô: xét nghiệm mô bệnh học, tế bào học có hình ảnh nấm và mô bị phá hủy hoặc soi trực tiếp mẫu bệnh phẩm từ một vị trí vô trùng có hình ảnh nấm nảy chồi nhưng vẫn cần khẳng định bằng kết quả nuôi cấy hoặc PCR.

- Cấy bệnh phẩm lấy từ vị trí vô trùng dương tính với *Candida* và có đặc điểm lâm sàng hoặc chẩn đoán hình ảnh gợi ý quá trình nhiễm trùng.

- Phát hiện và định danh được nấm *Candida* bằng PCR và giải trình tự gene từ mẫu mô đúc parafin cố định bằng formalin (FFPE) đã soi thấy có hình ảnh nấm men.

#### ***(2) Nhiều khả năng (Probable) nhiễm nấm xâm lấn***

- Có yếu tố nguy cơ.

- Tiêu chuẩn lâm sàng.

- Có xét nghiệm huyết thanh hoặc PCR dương.

#### ***(3) Có thể (Possible) nhiễm nấm xâm lấn***

- Có yếu tố nguy cơ.

- Tiêu chuẩn lâm sàng.

### **1.1. Yếu tố nguy cơ và biểu hiện lâm sàng nhiễm nấm *Candida* xâm lấn**

#### **1.1.1. Yếu tố nguy cơ nhiễm *Candida* xâm lấn**

- Bệnh nhân nặng, đặc biệt bệnh nhân điều trị tại HSTC thời gian dài.

- Bệnh nhân có phẫu thuật bụng, đặc biệt có rò chỗ nối ruột hoặc phải phẫu thuật bụng nhiều lần.

- Viêm tụy cấp hoại tử.

- Dùng kháng sinh phổ rộng.

- Bệnh nhân có lọc máu.

- Bệnh nhân đặt catheter tĩnh mạch trung tâm.
- Bệnh nhân dinh dưỡng đường tĩnh mạch toàn phần.
- Bệnh nhân dùng corticosteroid hoặc hóa trị ung thư.
- Bệnh máu ác tính
- U tạng đặc
- Ghép tạng đặc
- Ghép tế bào gốc tạo máu đồng loài
- Tiền sử gần đây bị giảm bạch cầu trung tính  $< 0,5 \times 10^9$  tế bào/L ( $< 500$  tế bào/mm<sup>3</sup>) kéo dài trên 10 ngày, xảy ra trong khoảng thời gian liên quan đến khởi phát bệnh nấm xâm lấn
- Sơ sinh, đặc biệt trẻ thiếu cân, sinh thiếu tháng.
- Có sự phát triển khuẩn lạc *Candida* nhiều nơi (chỉ số khuẩn lạc  $> 0,5$  hoặc chỉ số khuẩn lạc điều chỉnh  $> 0,4$ ).

Các thang điểm như Chỉ Số Khuẩn Lạc (số vùng cơ thể có nấm mọc chia tổng số vùng được tầm soát lớn hơn 0,5). Thang điểm Candida gồm các yếu tố: phẫu thuật lúc nhập hồi sức (1 điểm); dinh dưỡng tĩnh mạch hoàn toàn (1 điểm), nhiễm trùng huyết nặng (2 điểm), hiện diện từ 2 vị trí có *Candida* (1 điểm), với điểm Candida  $\geq 3$  điểm; Quy Tắc Tiên Đoán: Các bệnh nhân nằm ICU từ 4 ngày trở lên, có sử dụng kháng sinh phổ rộng toàn thân hoặc đặt CVC trong 3 ngày đầu, kèm theo  $\geq 2$  yếu tố nguy cơ sau: hậu phẫu, sử dụng thuốc ức chế miễn dịch, viêm tụy cấp, dinh dưỡng tĩnh mạch toàn phần, lọc máu, sử dụng glucocorticoid có giá trị tiên đoán dương (PPV) thấp từ 4 - 57% nhưng giá trị tiên đoán âm cao từ 97 - 99%, nên có giá trị loại trừ chẩn đoán nhiễm nấm *Candida* xâm lấn nếu âm tính.

### 1.1.2. Biểu hiện lâm sàng

- Nhiễm *Candida* xâm lấn có 3 thể lâm sàng.
  - + Nhiễm *Candida* máu không có xâm lấn mô sâu.
  - + Nhiễm *Candida* máu có xâm lấn mô sâu.
  - + Nhiễm *Candida* xâm lấn mô sâu mà không có nhiễm *Candida* máu.
- Biểu hiện lâm sàng của nhiễm *Candida* máu thay đổi từ sốt nhẹ đến đầy đủ các dấu hiệu của suy đa tạng và sốc, không phân biệt được với các tác nhân khác gây nhiễm khuẩn huyết.
  - Biểu hiện lâm sàng của *Candida* xâm lấn mô sâu gồm
    - + Mắt: viêm màng mạch võng mạc xảy ra từ 2 – 26% bệnh nhân nhiễm *Candida* xâm lấn, có thể kèm theo viêm dịch kính. Soi đáy mắt cần phải thực hiện

khi nghĩ đến nhiễm *Candida* máu.

- + Nhiễm *Candida* xâm lấn hệ thần kinh trung ương: có thể nhiễm ngoại sinh sau phẫu thuật, chấn thương, chọc dịch não tủy hoặc *Candida* theo đường máu đến não. Các thể bệnh bao gồm viêm màng não, viêm u hạt mạch máu, viêm não lan tỏa với nhiều vi áp xe, phình mạch do nấm. Cần chụp MRI sọ não.

- + *Candida* xâm lấn đường hô hấp: có thể ở thanh quản, khí - phế quản hoặc phổi. Viêm phổi do *Candida* thường nằm trong bệnh cảnh nhiễm *Candida* máu. Soi hoặc cấy đờm dương tính không giúp ích cho chẩn đoán vì tỉ lệ bệnh nhân có *Candida* cư trú ở đường hô hấp cao.

- + Viêm cơ tim – viêm màng ngoài tim do *Candida*: thường dưới dạng nhiều ổ áp xe nhỏ trong cơ tim. Cần làm siêu âm tim.

- + Viêm nội tâm mạc do *Candida*: chiếm 2-4% trường hợp viêm nội tâm mạc nhưng là thể nặng của nhiễm *Candida* xâm lấn, thường gặp ở bệnh nhân được phẫu thuật thay van tim nhân tạo. Cần làm siêu âm tim qua thực quản.

- + *Candida* xâm lấn ổ bụng: thường xảy ra ở bệnh nhân viêm phúc mạc thứ phát, áp xe ổ bụng, nhiễm trùng đường mật, viêm tụy cấp và viêm phúc mạc tái phát. Cần chụp CT ổ bụng có tiêm thuốc cản quang.

- + *Candida* xâm lấn ở thận: bệnh nhân không có triệu chứng, thường chẩn đoán khi mổ tử thi.

- + Viêm cơ, áp xe cơ do *Candida*: gây đau, thăm khám có dấu hiệu sưng, nóng, đỏ, đau vùng cơ liên quan.

- + Viêm khớp, viêm tuỷ xương do *Candida*.

## **1.2. Các xét nghiệm chẩn đoán**

### **1.2.1. Phương pháp nhuộm soi và nuôi cấy**

- Soi nhuộm và quan sát dưới kính hiển vi các mẫu sinh thiết mô bệnh học tìm sự hiện diện của tế bào nấm men, kèm theo sợi giả (pseudohyphae) hoặc sợi nấm thật (hyphae). Không phải mọi loài *Candida* đều có thể tạo sợi giả (*C. glabrata*). Khi chỉ có hình ảnh nấm men, cần phân biệt tổn thương do nhiễm nấm *Candida* với các tổn thương do nhiễm nấm khác *Histoplasma*, *Cryptococcus*, *Talaromyces marneffei*... Nếu chỉ quan sát thấy hình ảnh sợi, sợi giả, có thể nhầm với nhiễm nấm sợi. Do vậy, không thể khẳng định chẩn đoán chỉ bằng nhuộm soi mà cần có thêm khẳng định bằng xét nghiệm nuôi cấy hoặc sinh học phân tử.

- Cấy máu là tiêu chuẩn chẩn đoán chắc chắn nhiễm *Candida* máu. Cấy máu ít nhất hai chai, mỗi chai 10 ml, tốt nhất trước khi dùng thuốc kháng nấm. Cấy

máu dương tính ở khoảng 40% (21- 71%) bệnh nhân nhiễm *Candida* xâm lấn. Độ nhạy của cấy máu có thể tăng lên nếu tăng thêm số lượng chai cấy và cấy máu trong chai cấy dành cho nấm. Kỹ thuật thực hiện định danh trực tiếp từ chai cấy máu dương tính bằng kỹ thuật MALDI-TOF (matrix- assisted laser desorption ionisation-time of flight) hoặc PNA-FISH (peptide nucleic acid fluorescence in-situ hybridisation) xác định chủng nấm có thể rút ngắn thời gian trả kết quả trong 1 – 2 giờ.

- Cấy bệnh phẩm vô trùng như mô sinh thiết, dịch màng phổi, dịch não tủy...dương tính với nấm là tiêu chuẩn chẩn đoán chắc chắn nhiễm nấm xâm lấn. Sau khi phân lập, xác định loại nấm cần làm kháng sinh đồ để lựa chọn thuốc chống nấm thích hợp.

- Cấy bệnh phẩm tìm *Candida* trên môi trường CHROMagar: với các môi trường truyền thống như thạch Sabouraud, việc xác định các khuẩn lạc trong quần thể là khó khăn, trong khi với CHROMagar<sup>TM</sup> *Candida*, 24 giờ sau cấy, các khuẩn lạc đã mọc trên đĩa cấy và thông qua màu sắc của khuẩn lạc, có thể phân biệt ngay các loài *Candida* khác nhau, tạo điều kiện cho sự lựa chọn điều trị kháng nấm thích hợp và tối ưu hóa.

### 1.2.2. Phương pháp huyết thanh chẩn đoán

- **$\beta$ -D-Glucan:** là thành phần cấu tạo vách tế bào của nấm *Candida*, *Aspergillus*, *Pneumocystis jirovecii* và một số vi nấm khác, vì thế không đặc hiệu. Khuyến cáo ở mức trung bình cho việc sử dụng xét nghiệm  $\beta$ -D-glucan cho định hướng chẩn đoán nhiễm *Candida* máu và nhiễm *Candida* xâm lấn. Chẩn đoán không được dựa trên xét nghiệm  $\beta$ -D-glucan huyết thanh dương tính 1 lần và liệu pháp kháng nấm cũng không được khuyến cáo khi chỉ có 1 lần xét nghiệm  $\beta$ -D-glucan dương tính.  $\beta$ -D-glucan dương tính giả trong một số trường hợp như nhiễm trùng nấm khác không phải *Candida* hoặc do các yếu tố không liên quan đến nhiễm nấm như truyền các chế phẩm của máu, lọc máu, dùng gạc phẫu thuật có chứa glucan, dùng kháng sinh piperacillin-tazobactam, amoxicillin/acid-clavulanic... Xét nghiệm này cũng được khuyến cáo sử dụng cho bệnh phẩm dịch não tủy.

- **Kháng nguyên mannan và kháng thể anti-mannan:** mannan là kháng nguyên polysaccharide trên thành tế bào *Candida* được giải phóng vào máu, đặc hiệu cho nấm *Candida*. Xét nghiệm cả mannan trong huyết thanh và kháng thể kháng

mannan hỗ trợ thêm cho chẩn đoán nhiễm *Candida* xâm lấn. Xét nghiệm có thể sử dụng với dịch não tủy [30].

Tất cả các xét nghiệm miễn dịch phải sử dụng phối hợp với các tiêu chuẩn lâm sàng, các, phối hợp với nhau hoặc với các công cụ chẩn đoán khác, không bao giờ sử dụng đơn độc để chẩn đoán nhiễm *Candida* máu và nhiễm *Candida* xâm lấn.

### 1.2.3. Phương pháp sinh học phân tử

Không có một xét nghiệm sinh học phân tử nào được khuyến cáo mạnh cho chẩn đoán nhiễm nấm *Candida* xâm lấn trên bất kỳ quần thể bệnh nhân nào, cho bất kỳ loại bệnh phẩm nào. Tuy nhiên, kết hợp xét nghiệm sinh học phân tử với các xét nghiệm miễn dịch sẽ giúp chẩn đoán tốt hơn. Có thể làm PCR từ mẫu máu hoặc từ các mẫu bệnh phẩm lấy bằng phương pháp xâm lấn như dịch não tủy, mảnh mô... PCR là xét nghiệm có thể hỗ trợ chẩn đoán sớm nhiễm *Candida* xâm lấn.

T2 *Candida*: là PCR chẩn đoán *Candida* được FDA Hoa Kỳ chấp thuận từ năm 2014, sử dụng máu toàn phần, cho kết quả chủng nấm *Candida* theo từng cặp *C. albicans/C. tropicalis*, *C. krusei/C. glabrata*, *C. parapsilosis*, có kết quả sau 3 – 4 giờ. Các nghiên cứu cho thấy độ chính xác rất cao với giá trị dự đoán dương tính (PPV) là 91,7% và giá trị dự đoán âm tính (NPV) 99,6%.

### 1.2.4. Chẩn đoán hình ảnh

Chỉ định chụp MRI sọ não khi nghi ngờ nhiễm *Candida* hệ thần kinh trung ương. Chỉ định chụp CT ổ bụng có tiêm thuốc cản quang, CT ngực khi nghi ngờ nhiễm *Candida* trong ổ bụng hoặc lồng ngực.

Các đặc điểm trên CT ngực có thể thay đổi tùy thuộc vào mô bệnh học và giai đoạn của bệnh, thường không đặc hiệu và có thể xuất hiện phổ biến trong các nhiễm trùng phổi cơ hội khác. Ngoài các dấu hiệu trên phim X-quang phổi thường quy (ví dụ: hình mờ nhu mô phổi đa ổ lan tỏa), nhiễm nấm *Candida* phổi cũng có thể biểu hiện dưới dạng các ổ áp xe phổi nhỏ hoặc tổn thương dạng nốt lan tỏa kiểu kê thấy rõ trên CT ngực.

Hình thái nốt là tổn thương thường gặp, với đường kính nốt thường trong khoảng 3–30 mm. Các nốt này có xu hướng xuất hiện nhiều, có thể khá rõ ràng và có thể đi kèm với các dấu hiệu nhu mô khác như đông đặc nhu mô, hình ảnh "chồi cây" (tree-in-bud) hoặc kính mờ.

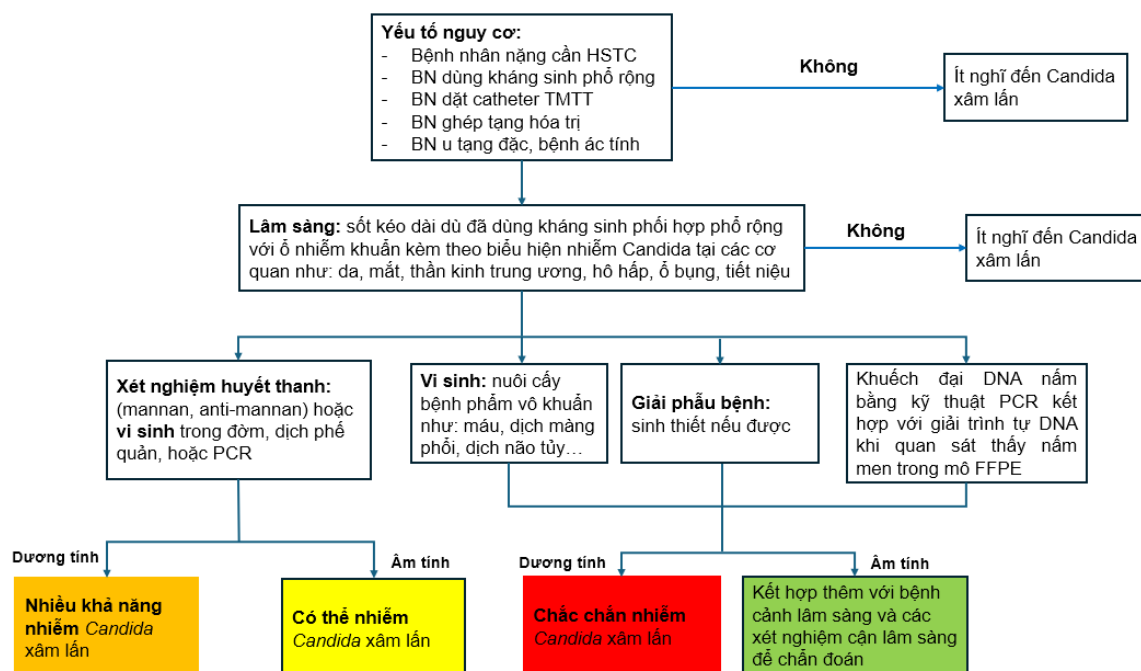
Trong một số trường hợp, có thể thấy dấu hiệu "halo" trên CT quanh các tổn thương dạng nốt.

### 1.2.5. Giải phẫu bệnh học

Là tiêu chuẩn chẩn đoán chắc chắn nếu phát hiện hình ảnh nhiễm nấm trong mẫu mô sinh thiết.

### 1.3. Sơ đồ tiếp cận chẩn đoán nhiễm *Candida* xâm lấn

#### Sơ đồ 2.1. Tiếp cận chẩn đoán nhiễm *Candida* xâm lấn (IC)



## 2. Chẩn đoán nhiễm nấm *Aspergillus* [5, 32-35]

*Aspergillus* có mặt mọi nơi trong không khí nên cây tìm thấy *Aspergillus* trong đường hô hấp không khẳng định *Aspergillus* gây bệnh. Chẩn đoán nhiễm *Aspergillus* vì vậy không những cần bằng chứng phân lập được *Aspergillus* (hoặc các chỉ điểm sinh học chứng tỏ *Aspergillus* hiện diện) mà còn cần tính đến xác suất nhiễm nấm cao hay thấp dựa trên đặc điểm suy giảm miễn dịch của bệnh nhân.

### 2.1. Tiếp cận chẩn đoán nhiễm nấm *Aspergillus*

#### 2.1.1. Yếu tố nguy cơ và biểu hiện lâm sàng

Bệnh cảnh lâm sàng rất quan trọng gợi ý nhiễm nấm.

##### **Yếu tố nguy cơ nhiễm *Aspergillus* xâm lấn**

Giảm bạch cầu hạt nặng  $<500$  TB/mm<sup>3</sup> và kéo dài trong bệnh cảnh bệnh lý huyết học ghép tế bào máu, ghép tạng, hóa trị bạch cầu cấp...là yếu tố nguy cơ cao nhiễm *Aspergillus* xâm lấn.

Điều trị tại HSTC với các bệnh cảnh lâm sàng như sử dụng corticosteroid (nhất

là dạng uống, liều cao, kéo dài); HIV; điều trị làm giảm lympho bào T; bệnh phổi tắc nghẽn mạn tính (COPD) hoặc bệnh đường hô hấp mạn tính khác; cúm và COVID-19 nặng; xơ gan mất bù, suy gan...là các yếu tố nguy cơ nhiễm *Aspergillus* trung bình.

### **Biểu hiện lâm sàng:**

- Các triệu chứng lâm sàng ở phổi (ho, khạc đàm, ho máu, sốt, đau ngực, khó thở...), xoang (nhức đầu, chảy mũi mủ...), da, thần kinh và các cơ quan khác. Các triệu chứng nghi ngờ tổn thương cơ quan thường bao gồm nhưng không giới hạn ở các triệu chứng sau: đau, viêm nơi cơ quan tổn thương, có loét, hoại tử, tạo nốt, giả mạc, đóng vảy...
- Lâm sàng gợi ý khả năng nhiễm nấm cao
  - o Sốt trên 3 ngày dù điều trị kháng sinh thích hợp hoặc không có ổ nhiễm trùng rõ ràng nào khác.
  - o Sốt tái phát sau hết sốt 48 giờ dù chưa ngưng kháng sinh và/hoặc không có ổ nhiễm trùng rõ ràng nào khác
- Lâm sàng gợi ý khả năng nhiễm nấm trung bình
  - o Đau ngực màng phổi
  - o Khó thở
  - o Ho ra máu
  - o Tiếng cọ màng phổi
  - o Suy hô hấp tiến triển thêm

### **2.1.2. Hình ảnh học**

Mặc dù sẵn có, X-quang ngực không nhạy và không đặc hiệu nên chụp cắt lớp vi tính ngực và/hoặc chụp mạch máu phổi được khuyến cáo để tiếp cận chẩn đoán tốt nhất nhiễm nấm *Aspergillus*. Chụp CT độ phân giải cao (HRCT) được ưu tiên hơn so với X-quang ngực, cộng hưởng từ (MRI) và chụp cắt lớp phát xạ positron (PET CT), do HRCT có độ nhạy cao hơn so với X-quang ngực, phổ biến hơn so với MRI, và có nhiều kinh nghiệm lâm sàng hơn so với PET CT.

Trên nhóm bệnh nhân nhiễm nấm *Aspergillus* phổi xâm lấn, hình ảnh nốt hoặc thâm nhiễm với dấu hiệu quang sáng (halo sign) vẫn hữu ích trên nhóm bệnh nhân giảm bạch cầu hạt, tuy nhiên không đặc hiệu cho nhiễm nấm *Aspergillus* phổi xâm lấn ở các nhóm bệnh nhân khác. Bên cạnh đó, dấu hiệu liềm khí (air crescent sign) là một dấu hiệu muộn và không đặc hiệu. Đối với nhóm bệnh nhân không giảm bạch cầu hạt, có thể gặp nhiều nốt phổi và các bất thường không đặc

hiệu khác như viêm phế quản phổi, đông đặc, hoại tử tạo hang, tràn dịch màng phổi, kính mờ, hình ảnh nụ trên cành (tree-in-bud) và xẹp phổi.

### **2.1.3. Vi sinh**

#### **Lấy mẫu**

Bệnh phẩm hô hấp có nhiều loại và độ nhạy và độ đặc hiệu của xét nghiệm không giống nhau với các loại bệnh phẩm hô hấp khác nhau. Lý tưởng nhất cho chẩn đoán *Aspergillosis* xâm lấn là dịch rửa phế quản phế nang (BAL). Tuy nhiên, không phải lúc nào cũng lấy được BAL. Các bệnh phẩm khác lấy đơn giản hơn như đờm hay dịch hút phế quản thường được chỉ định thường qui nhưng nhiều khi khó phân biệt được tình trạng nhiễm trùng thực sự hay chỉ là tình trạng cư trú nếu như không được xem xét phiên giải kết quả cẩn thận.

Bệnh phẩm máu thường được lấy cho xét nghiệm miễn dịch hoặc sinh học phân tử. Cây máu thường không được sử dụng cho chẩn đoán.

#### **Nhuộm soi trực tiếp**

Các loại bệnh phẩm hô hấp đều nên chỉ định nhuộm soi cho dù độ nhạy không cao. Ngoài xét nghiệm soi tươi có thể sử dụng nhuộm calcoflour-white giúp chẩn đoán tốt hơn. Hình ảnh *Aspergillus* nếu có trong bệnh phẩm sẽ có dạng sợi có vách ngăn, chia nhánh góc 45°.

#### **Nuôi cấy trên môi trường nuôi cấy cho nấm:**

- Nuôi cấy trên môi trường nuôi cấy cho nấm như Sabouraud dextrose, BHI (brain-heart-infusion) hoặc potato-dextrose. Có thể bổ sung thêm vào môi trường nuôi cấy chloramphenicol để ức chế vi khuẩn còn cycloheximide để giảm tạp nhiễm vi nấm ngoài môi trường ảnh hưởng đến *Aspergillus*. Vì *Aspergillus* có thể là tác nhân gây nhiễm trùng hoặc có thể chỉ cư trú nên cấy đờm mọc *Aspergillus* chưa đủ để kết luận là tác nhân gây bệnh. Giá trị dự báo dương tính ở các mẫu cấy đờm có *Aspergillus* cho chẩn đoán nhiễm *Aspergillus* xâm lấn khác nhau tùy từng nhóm bệnh nhân. Định danh *Aspergillus* dựa trên đặc điểm hình thái học, soi bào tử và có thể dùng định danh khối phổ Maldi-tof.

- Galactomannan (GM) được xác nhận sử dụng cho mẫu huyết thanh, huyết tương, BAL, dịch não tủy và có độ nhạy cao hơn nuôi cấy trong chẩn đoán *Aspergillosis* xâm lấn. Bằng chứng vi sinh cho chẩn đoán khi sử dụng GM được xác nhận khi có 1 trong bất kỳ kết quả xét nghiệm GM: (i) 1 mẫu huyết thanh hoặc huyết tương có OD  $\geq 1.0$ ; (ii) mẫu BAL OD  $\geq 1.0$ ; (iii) 1 mẫu huyết thanh hoặc huyết tương có OD  $\geq 1.7$  và mẫu BAL OD  $\geq 0.8$ ; (iv) 1 dịch não tủy OD  $\geq$

1.0. Ở những bệnh nhân không giảm bạch cầu trung tính, độ nhạy của GM trong BAL cao hơn khoảng 2 lần so với GM trong huyết thanh. Ở những bệnh nhân giảm bạch cầu trung tính GM trong huyết thanh hoặc huyết tương có OD  $\geq 0.5$  đã được coi là có ý nghĩa cho chẩn đoán. Độ nhạy giảm khi đã dùng thuốc kháng nấm. Dương tính giả có thể xảy ra khi nhiễm nấm khác như *Fusarium*, *Penicillium*, *Histoplasma capsulatum*... Ở những bệnh nhân GM dương tính có sự giảm sớm GM nhiều khả năng có đáp ứng điều trị, tiên lượng tốt hơn [36].

**Bảng 2.1. Giá trị dự báo dương tính của xét nghiệm nuôi cấy *Aspergillus* trong đờm cho các nhóm bệnh nhân [37]**

Nhóm bệnh nhân	Nhiễm trùng <i>Aspergillus</i> (%)
Leucemi cấp	100
Ung thư tạng đặc	0
Chỉ có giảm bạch cầu trung tính	94
Có giảm bạch cầu trung tính hoặc ghép tủy	72
Chỉ có ghép tủy	82
Sử dụng corticosteroid	63 - 65
Sử dụng kháng sinh	39
HIV	14
Ghép tạng đặc	56
Bệnh phổi tắc nghẽn mạn tính	15 - 22
Bệnh nhân ICU có thở máy, không có giảm bạch cầu trung tính	20

- PCR đặc hiệu phát hiện *Aspergillus*

*Aspergillus* PCR sàng lọc mẫu huyết thanh ở bệnh nhân có nguy cơ nhiễm nấm cao nên được thực hiện. Kết quả PCR âm tính có giá trị dự báo âm tính cao giúp loại trừ nhiễm nấm xâm lấn. Có thể xét nghiệm *Aspergillus* PCR từ các bệnh phẩm huyết thanh, huyết tương, máu toàn phần hoặc BAL. Bằng chứng vi sinh dựa trên *Aspergillus* PCR được xác nhận khi có ít nhất 1 trong các tiêu chuẩn sau: (i) 2 hay nhiều mẫu PCR huyết thanh, huyết tương hoặc máu toàn phần liên tiếp dương tính; (ii) 2 hay nhiều mẫu PCR BAL lặp lại dương tính; (iii) ít nhất 1 mẫu PCR huyết thanh, huyết tương hoặc máu toàn phần dương tính và 1 mẫu PCR BAL dương tính. PCR có độ nhạy tương tự xét nghiệm GM nhưng định danh được

đến chi và/hoặc loài và có thể phát hiện được đột biến kháng azole.

## 2.2. Phối hợp các tiêu chuẩn lâm sàng, hình ảnh học, và vi sinh trong chẩn đoán nhiễm nấm *Aspergillus*

### 2.2.1. Chẩn đoán chắc chắn nhiễm nấm *Aspergillus* xâm lấn

Chẩn đoán chắc chắn nhiễm nấm xâm lấn khi có bằng chứng về vi nấm dương tính hoặc mô bệnh học dương tính từ bệnh phẩm lấy từ vị trí vô trùng. Bằng chứng về vi nấm có thể là mẫu cấy dương hoặc PCR hoặc giải trình tự dương tính *Aspergillus*. Bằng chứng mô bệnh học là có hình ảnh sợi nấm cùng tổn thương mô. Nếu như không định danh được đến chi *Aspergillus* thì chỉ dừng ở chẩn đoán nhiễm nấm sợi xâm lấn.

### 2.2.2. Chẩn đoán nhiều khả năng và có thể nhiễm nấm *Aspergillus* xâm lấn

Chẩn đoán nhiễm *Aspergillus* khi không có tiêu chuẩn vàng cần dựa vào bảng sau

**Bảng 2.2. Chẩn đoán nhiễm nấm *Aspergillus***

Các nhóm tiêu chí	Tiêu chí	Điểm	Chẩn đoán
Tiêu chí ký chủ	Giảm bạch cầu trung tính hoặc rối loạn chức năng bạch cầu trung tính, bệnh ác tính về huyết học, bệnh nhân ghép tạng	1	<b>Nhiều khả năng nhiễm nấm xâm lấn:</b> có tất cả 4 tiêu chí và có 1 trong hai tiêu chí ký chủ hoặc vi sinh tiêu chí 2 điểm trở lên
	Glucocorticoid (prednisolone hoặc tương đương >20 mg mỗi ngày), bệnh hô hấp mạn tính, bệnh phổi tắc nghẽn mạn tính đợt cấp, suy gan mạn tính mất bù, thuốc ức chế miễn dịch, HIV, viêm phổi do vi-rút (cúm nặng, Covid-19), nằm tại ICU.	2	
Lâm sàng	Lâm sàng gợi ý khả năng nhiễm nấm trung bình (đau ngực màng phổi, khó thở, ho ra máu, tiếng cọ màng phổi, suy hô hấp tiến triển thêm hoặc các triệu chứng nghi ngờ tổn thương cơ quan: đau, viêm nơi cơ quan tổn thương, có loét, hoại tử, tạo nốt, giả mạc, đóng vảy) hoặc cao (sốt trên 3 ngày dù điều trị kháng sinh thích hợp hoặc không có ổ nhiễm trùng rõ ràng nào khác, sốt tái phát sau hết sốt 48 giờ dù chưa ngưng kháng sinh và/hoặc không có ổ nhiễm trùng rõ ràng nào khác).	1	<b>Có thể nhiễm nấm xâm lấn:</b> có tất cả 4 tiêu chí và không đủ tiêu chuẩn nhiều khả năng nhiễm nấm xâm lấn
Hình ảnh học	Hình ảnh học gợi ý nhiễm nấm trung bình (viêm phế quản phổi, đông đặc, hoại tử tạo hang, tràn	1	

Các nhóm tiêu chí	Tiêu chí	Điểm	Chẩn đoán
	dịch màng phổi, kính mờ, hình ảnh nụ trên cành, xếp phổi) hoặc cao (dấu hiệu quang sáng, dấu hiệu liềm khí, dấu hiệu lưỡi liềm khí)		
Vi sinh	Xét nghiệm nhuộm soi trực tiếp hoặc nuôi cấy cho thấy sự hiện diện của <i>Aspergillus</i> trong mẫu bệnh phẩm đường hô hấp dưới; xét nghiệm galactomannan dương tính (OD > 1 trong máu hoặc > 1 trong dịch rửa phế quản phế nang hoặc > 0,7 trong máu và > 0,8 trong dịch rửa phế quản phế nang); Galactomanan test nhanh dương; PCR <i>Aspergillus</i> dương tính trong 2 mẫu máu hoặc trong 2 mẫu dịch rửa phế quản phế nang hoặc trong 1 mẫu máu và 1 mẫu dịch rửa phế quản phế nang [36, 38]	Một trong các tiêu chí	
		Ít nhất hai tiêu chí hoặc galactoman > 2	

Với nhóm bệnh nhân không giảm bạch cầu hạt, bệnh nhân hồi sức tích cực tiêu chuẩn vi sinh ít nhất cần (i) Xét nghiệm tế bào học, nhuộm soi trực tiếp hoặc nuôi cấy cho thấy sự hiện diện của *Aspergillus* trong mẫu bệnh phẩm đường hô hấp dưới; (ii) galactomannan trong huyết thanh/huyết tương có OD > 0.5 và/hoặc galactomannan trong dịch rửa phế quản phế nang có OD > 0.8 [6].

### 3. Chẩn đoán nhiễm nấm *Cryptococcus* [39, 40]

#### 3.1. Biểu hiện lâm sàng

- Nhiễm nấm xảy ra sau khi hít bào tử khô của nấm *Cryptococcus*. Nhiễm nấm phổi không triệu chứng ở 30% người bình thường; một số người khác có triệu chứng ho có đờm, đau ngực, sụt cân và sốt. Hình ảnh x quang phổi cho thấy những tổn thương nốt đơn độc hoặc nhiều nốt bờ rõ, không vôi hóa.

- Nhiễm nấm phổi có thể xảy ra và ổn định trong nhiều tuần đến nhiều tháng trước khi nhiễm nấm lan tỏa có biểu hiện lâm sàng trên người bệnh suy giảm miễn dịch.

- Ở người bệnh suy giảm miễn dịch thường có biểu hiện viêm màng não với diễn biến bán cấp, có hội chứng màng não, rối loạn ý thức, có thể có dấu hiệu thần kinh khu trú, sốt. Trường hợp nặng có tăng áp lực nội sọ: Đau đầu dữ dội, nôn vọt, nhìn mờ, soi đáy mắt có hình ảnh phù gai thị. xét nghiệm dịch não tủy bất thường: áp lực tăng, protein tăng, glucose giảm, bạch cầu lympho tăng.

- Bệnh thường khởi đầu âm ỉ, yên lặng. Những khiếm khuyết về miễn dịch qua trung gian tế bào thường là yếu tố thuận lợi chính và là nguyên nhân chủ yếu của bệnh suất và tử vong ở người bệnh AIDS.

- Nhiễm nấm thường do *C. neoformans* ngay cả ở những vùng có tìm thấy *C. gattii* trong môi trường. Những tổn thương da, xương tủy hoặc nội nhãn có thể theo sau sự lan tỏa nấm bằng đường máu. Tuyến tiền liệt là ổ chứa cho sự tái phát bệnh.

### 3.2. Xét nghiệm vi sinh [31, 38, 41]

Xét nghiệm nhuộm mực tào hoặc calcafluor white dịch não tủy tìm thấy nấm men có vỏ. Trong dịch não tủy tối thiểu phải có 103 – 104 CFU/ml mới phát hiện được bằng phương pháp nhuộm soi. Độ nhạy cao 84 – 98% ở khu vực có tỷ lệ lưu hành nấm cao, còn ở nhóm bệnh nhân có tải lượng nấm thấp, độ nhạy khoảng 42%.

Cấy các loại bệnh phẩm như dịch não tủy, đờm, máu, nước tiểu; da, dịch rửa phế quản phế nang nếu dương tính được coi là tiêu chuẩn vàng cho chẩn đoán cryptococcosis nhưng cần 48 giờ đến 1 tuần khuẩn lạc mới mọc. *Cryptococcus* dễ mọc trên các môi trường nuôi cấy nấm như thạch Sabouraud ở 30 – 35°C trong điều kiện hiếu khí. Tuy nhiên, *Cryptococcus* không mọc trên môi trường chọn lọc cho nấm có chứa cycloheximide nhưng mọc được trong môi trường chọn lọc cho nấm có bổ sung chloramphenicol. Định danh chính xác đến loài rất quan trọng vì bệnh cảnh lâm sàng, đáp ứng với phác đồ điều trị khác nhau giữa hai loài *Cryptococcus*

Xét nghiệm kháng nguyên CrAg trong dịch não tủy được khuyến cáo là xét nghiệm nhanh nên thực hiện đầu tiên. Kết quả xét nghiệm kháng nguyên dương tính đủ để chẩn đoán chắc chắn nhiễm trùng *Cryptococcus* hệ thần kinh trung ương cho dù không có bằng chứng dương tính của xét nghiệm nhuộm soi, nuôi cấy hay mô bệnh học. Xét nghiệm kháng nguyên trong máu dương tính chưa đủ để khẳng định chắc chắn nhiễm nấm mà cần có thêm kết quả nuôi cấy hoặc nhuộm soi trực tiếp từ dịch vô trùng hoặc mô. Xét nghiệm kháng nguyên CrAg có thể thực hiện ở các dịch khác như dịch rửa phế quản phế nang, nước tiểu nhưng độ nhạy và độ đặc hiệu của các xét nghiệm này chưa được nghiên cứu nhiều. Chẩn đoán nhiều khả năng cryptococcosis cần có CrAg máu dương tính cùng với các bằng chứng rõ ràng về lâm sàng và chẩn đoán hình ảnh.

Xét nghiệm tìm kháng thể đặc hiệu kháng *Cryptococcus* không được khuyến cáo sử dụng cho chẩn đoán và theo dõi cryptococcosis hiện nay.

- Xét nghiệm sinh học phân tử như PCR đa môi cho dịch não tủy để chẩn đoán *C. neoformans/C. gattii* cũng đã sẵn có cho các phòng xét nghiệm vi sinh lâm sàng. Xét nghiệm PCR giúp tăng khả năng phát hiện được *Cryptococcus* khi số lượng vi nấm trong bệnh phẩm không nhiều. Độ nhạy của PCR có thể cao hơn khi ly tâm dịch não tủy lấy cặn tế bào để làm xét nghiệm. Tuy nhiên, bên cạnh vấn đề về giá thành thì độ nhạy của PCR không được tốt bằng độ nhạy của xét nghiệm phát hiện CrAg trong dịch não tủy.

#### **4. Chẩn đoán nhiễm nấm *Mucorales* [42-46]**

##### **4.1. Yếu tố nguy cơ**

Yếu tố nguy cơ nhiễm nấm mucor bao gồm bệnh đái tháo đường kiểm soát kém với lượng đường trong máu cao liên tục hoặc nhiễm toan ceton do đái tháo đường, bạch cầu thấp, ung thư, cấy ghép nội tạng, quá tải sắt, bệnh thận mạn, điều trị corticosteroid kéo dài hoặc sử dụng thuốc ức chế miễn dịch. Các yếu tố nguy cơ khác bao gồm bệnh lao, điều trị deferoxamine. Mucormycosis ít gặp ở người khỏe mạnh, và gặp ở mức độ thấp hơn trong HIV/AIDS.

Corticosteroid thường được sử dụng trong điều trị COVID-19 và giảm tổn thương do phản ứng miễn dịch của cơ thể đối với vi rút gây ra. Corticosteroid có tác dụng ức chế miễn dịch và làm tăng lượng đường trong máu ở cả bệnh nhân tiểu đường và không mắc bệnh tiểu đường. Cả hai tác dụng này đều có thể góp phần gia tăng các trường hợp nhiễm mucormycosis.

##### **4.2. Chẩn đoán**

###### **4.2.1. Lâm sàng**

Các dấu hiệu và triệu chứng của bệnh mucormycosis phụ thuộc vào vị trí nhiễm trùng trong cơ thể. Các thể lâm sàng chính nhiễm *Mucormycosis* như sau:

\* Thể xoang – mắt – não (ROCM) [47]

- Diễn hình ở những bệnh nhân đái tháo đường
- Mũi xoang: đau nhức hoặc tê bì vùng mặt, ngạt mũi, chảy dịch mũi lẫn máu, soi mũi thấy niêm mạc trắng bệch hoặc hoại tử đen, lộ xương, thủng vách ngăn mũi, hoại tử khẩu cái cứng.
- + Mắt: sưng nề mi mắt, phù kết mạc, sụp mi, liệt vận nhãn, giảm hoặc mất hoàn toàn thị lực.
- + Não: rối loạn ý thức, đau đầu, buồn nôn hoặc nôn.

Nhiễm trùng thường bắt đầu từ miệng hoặc mũi và xâm nhập vào hệ thần kinh trung ương qua mắt...



**Hình 2.1. Tổn thương mắt do *Mucormycosis***

**\* Thể phổi**

Là thể lâm sàng điển hình ở bệnh nhân giảm nặng bạch cầu trung tính. Bệnh mucormycosis phổi tiến triển nhanh chóng gây viêm phổi với nhồi máu và hoại tử. Bệnh nhân thường có các triệu chứng của viêm phổi (sốt, ho, đau ngực, khó thở) kèm ho ra máu. Nhiễm trùng có thể lây lan sang các cấu trúc lân cận như trung thất và tim hoặc lan truyền theo đường máu đến các cơ quan khác [48].

**\* Thể da và niêm mạc**

- Phổ biến nhất ở bệnh nhân không suy giảm miễn dịch, chủ yếu xảy ra sau chấn thương/vết cắt/ bỏng. Biểu hiện lâm sàng thường gặp là áp xe, sưng nóng vị trí tổn thương, loét khô và đóng vảy đen, rất đau [46].

\* Thể tiêu hóa: Hiếm gặp, thường ở trẻ sơ sinh. Biểu hiện chính là đau bụng, buồn nôn, nôn và xuất huyết tiêu hóa.

\* Thể lan tỏa: Hiếm gặp. Xảy ra phổ biến ở những bệnh nhân bị suy giảm miễn dịch nặng, bệnh nhân bỏng, trẻ sinh non và người đã dùng deferoxamine. Biểu hiện tổn thương đa cơ quan.

**4.2.2. Cận lâm sàng**

• **Hình ảnh học:** Chẩn đoán hình ảnh thường được thực hiện là chụp CT phổi và xoang.

- Các dấu hiệu trên chụp CT phổi là tổn thương dạng nốt, hang, dấu hiệu quầng sáng (halo sign), tràn dịch màng phổi và dạng hình nêm, cho thấy sự xâm lấn của mạch máu, có thể gợi ý nhiễm nấm, nhưng không xác nhận bệnh mucormycosis. Dấu hiệu quầng ngược (reverse halo sign) ở một người bị ung thư máu với số lượng bạch cầu trung tính thấp rất gợi ý về bệnh mucormycosis.

- Chụp cắt lớp vi tính mũi xoang: hình ảnh dày niêm mạc xoang, mờ tỷ trọng mô mềm trong lòng xoang, tiêu xương thành xoang. Hình ảnh chụp CT của bệnh mucormycosis có thể hữu ích để phân biệt bệnh mucormycosis ở hốc mắt và viêm mô tế bào của hốc mắt, nhưng hình ảnh có thể tương tự với hình ảnh của nhiễm *Aspergillus*.

- Chụp cộng hưởng từ sọ não có tiêm thuốc đối quang từ: phát hiện tổn thương ngấm thuốc bất thường ở mũi xoang, hốc mắt, não, hố chân bướm khẩu cái, hố dưới thái dương, phần mềm vùng mặt; apxe não (thường ở thùy trán) hoặc dấu hiệu tắc mạch máu não, thường gặp ở bệnh nhân thể xoang mắt não.

#### • Xét nghiệm [49, 50]

Xét nghiệm vi sinh có vai trò quan trọng trong chẩn đoán sớm tác nhân gây mucormycosis. Bệnh phẩm dịch tiết mũi, mô sinh thiết qua nội soi hoặc trong quá trình phẫu thuật được lấy vào lọ vô trùng có nước muối sinh lý. Không nên lấy bệnh phẩm bằng tăm bông vì sợi cotton ảnh hưởng đến kết quả định danh và nuôi cấy nấm. Không bảo quản bệnh phẩm ở nhiệt độ lạnh vì *Mucorales* không sống được trong nhiệt độ này. Mẫu bệnh phẩm cần chuyển ngay đến phòng xét nghiệm, không nghiền, không lắc vortex bệnh phẩm vì sẽ làm ảnh hưởng đến hình thái và sự sống của sợi nấm. *Mucorales* có xu hướng xâm lấn mạch máu và vùng xung quanh dây thần kinh nên lựa chọn chỗ bệnh phẩm có màu đen của mảnh mô sinh thiết để làm xét nghiệm.

- Soi tươi mảnh mô sinh thiết hoặc dịch rửa phế quản phế nang, đờm bằng KOH 20%. Sợi nấm có kích thước lớn, không có vách ngăn, chia nhánh góc 90°. Soi tươi từ bệnh phẩm lấy từ vị trí vô trùng rất có ý nghĩa chẩn đoán ở những bệnh nhân có hội chứng lâm sàng nghi ngờ mucormycosis, thậm chí khi kết quả nuôi cấy âm tính.

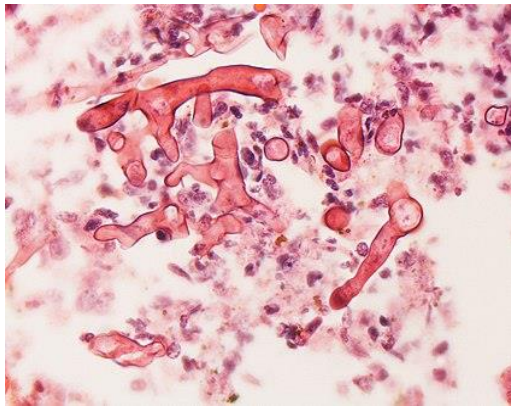
- Xét nghiệm mô bệnh học mảnh sinh thiết rất quan trọng để xác định được phản ứng của mô và tác nhân nấm gây bệnh. Trên hình ảnh mô bệnh học, nếu có *Mucorales* sẽ thấy hình ảnh hoại tử, thâm nhiễm viêm giàu bạch cầu đa nhân trung tính và hình ảnh sợi nấm to không vách ngăn, phân nhánh góc 90°, xâm lấn mạch máu. Xét nghiệm mô bệnh học không định danh được đến loài nấm. Xét nghiệm mô bệnh học được khẳng định bằng kết quả nuôi cấy có giá trị chẩn đoán chắc chắn mucormycosis.

- Nuôi cấy: Mặc dù có đặc tính xâm nhập mạch máu nhưng cấy máu hầu như không mọc *Mucorales* và rất hiếm khi sử dụng cho chẩn đoán mucormycosis. Bệnh

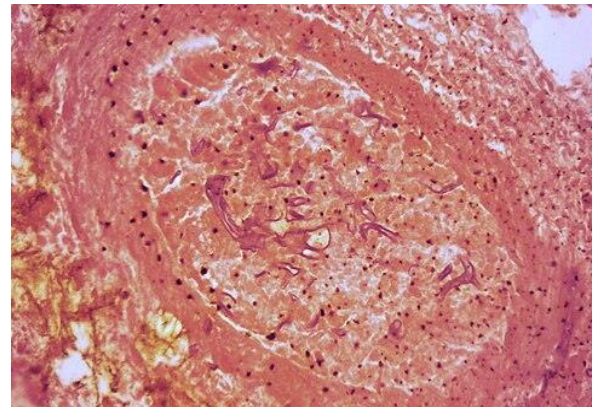
phẩm tốt nhất cho nuôi cấy là mảnh sinh thiết lấy từ các vị trí vô trùng được cắt nhỏ (không nghiền) cấy trên môi trường Sabouraud ở 30-37°C. Định danh nấm bằng phương pháp hình thái học hoặc khối phổ Maldi-tof.

- Xét nghiệm miễn dịch: các biomarker như  $\beta$ -D-glucan hay galactomannan đều không có mặt trong vách *Mucorales* nên không được sử dụng trong chẩn đoán. Các xét nghiệm này dương tính có thể loại trừ mucomycosis.

- Xét nghiệm sinh học phân tử từ mảnh mô sinh thiết còn gặp nhiều thách thức do qui trình chưa chuẩn hóa, do mảnh DNA trong khối đúc parafin cố định bằng formalin bị đứt gãy hay do ngoại nhiễm khi Mucorale quá phổ biến trong môi trường.



**Hình 2.2. Sợi nấm giống như ruy băng phân nhánh ở 90°**



**Hình 2.3. Sợi nấm trong mạch máu**



**Hình 2.4. Bào tử trưởng thành của Mucor**

- **Xét nghiệm khác:** công thức máu toàn phần để tìm kiếm giảm bạch cầu trung tính. Các xét nghiệm máu khác bao gồm nồng độ sắt, đường huyết, bicarbonate và chất điện giải.

### 4.2.3. Chẩn đoán phân biệt

Chẩn đoán phân biệt nhiễm nấm *Mucorales* với nhiễm nấm *Aspergillus*. Các chẩn đoán khác có thể bao gồm bệnh than, viêm mô tế bào, tắc ruột, hoại tử ecthyma, ung thư phổi, thuyên tắc phổi, viêm xoang, lao và bệnh nấm mốc khác.

## 5. Chẩn đoán viêm phổi do *Pneumocystis jirovecii* [14, 51]

*Pneumocystis jirovecii* (PJP) (trước đây gọi là *Pneumocystis carinii*) gây ra viêm nhu mô phổi do *P. carinii* (PCP). Bệnh thường xảy ra ở người suy giảm miễn dịch hoặc ở người bệnh suy nhược và là nguyên nhân gây viêm phổi thường gặp nhất ở người bệnh AIDS.

Về phân bố địa lý, bệnh gặp ở mọi nơi trên thế giới. *Pneumocystis jirovecii* có đặc điểm về cấu trúc và hình thái học nằm giữa nấm và đơn bào nguyên sinh động vật.

### 5.1. Các yếu tố nguy cơ nhiễm *Pneumocystis jirovecii*

- Người nhiễm HIV có số lượng tế bào CD4+ giảm < 200/ $\mu$ L và không được điều trị dự phòng PJP (Các bệnh nhiễm trùng cơ hội khác, ví dụ: nấm miệng làm tăng nguy cơ mắc PJP, bất kể số lượng CD4+.)
- Người bị suy giảm miễn dịch nguyên phát, bao gồm một số dạng hạ gammaglobulin máu (đặc biệt là thiếu hụt phổi từ CD40, còn được gọi là hội chứng tăng IgM liên kết X) và suy giảm miễn dịch kết hợp nghiêm trọng (SCID)
- Người đang dùng phác đồ ức chế miễn dịch dài hạn để điều trị các rối loạn mô liên kết, viêm mạch hoặc ghép tạng đặc (ví dụ: tim, phổi, gan, thận).
- Người mắc bệnh ác tính (huyết học và không phải huyết học), bao gồm khối u đặc và u lympho.
- Người có tình trạng suy dinh dưỡng nặng.

### 5.2. Chẩn đoán

#### 5.2.1. Biểu hiện lâm sàng của viêm phổi do *Pneumocystis jirovecii*

Các triệu chứng viêm phổi do *P. jirovecii* (PJP) không đặc hiệu, có thể gặp: khó thở khi gắng sức tiến triển (95%), sốt (>80%), ho khan (95%), cảm giác nặng ngực, sút cân, rung mình, ho máu (hiếm gặp), nhịp tim nhanh, nghe phổi có thể bình thường hoặc có ran nổ, ran ngáy.

Ngoài các biểu hiện tại phổi, có thể gặp các triệu chứng tại nhiều cơ quan khác: hệ thần kinh trung ương, tủy xương, hạch bạch huyết, mắt, tuyến giáp (có thể biểu hiện dưới dạng khối u tuyến giáp phát triển nhanh), đường tiêu hóa.

### 5.2.2. Xét nghiệm

Nồng độ LDH máu cao phản ánh mức độ tổn thương phổi. Nồng độ LDH máu giảm khi điều trị thành công. Nồng độ LDH tăng liên tục trong quá trình điều trị có thể dự báo thất bại điều trị và tiên lượng xấu hơn.

PCR định lượng (qPCR: Quantitative PCR) đối với *P. jirovecii* có thể hữu ích trong việc phân biệt giữa tình trạng quần cư (colonization) và tình trạng nhiễm *P. jirovecii* đang hoạt động ((dựa trên ngưỡng chu kỳ (Ct: cycle threshold) hoặc số bản sao DNA. Nhưng kết quả qPCR luôn phải được diễn giải kết hợp với triệu chứng lâm sàng, hình ảnh học và các xét nghiệm chẩn đoán khác (ví dụ: soi trên kính hiển vi). Bệnh phẩm có thể là đờm hoặc dịch rửa phế quản phế nang.

$\beta$ -D-Glucan (BDG) là một thành phần của thành tế bào được tìm thấy trong nhiều loại nấm, bao gồm *Candida*, *Aspergillus* và *Pneumocystis*, nhưng không có trong *Zygomycetes*. Một phân tích tổng hợp 13 nghiên cứu cho thấy BDG là một xét nghiệm có độ nhạy cao phát hiện viêm phổi do *P. jirovecii*. Kết quả xét nghiệm BDG huyết thanh âm tính có thể loại trừ hiệu quả PJP ở những bệnh nhân nhiễm HIV; tuy nhiên, trong các trường hợp không nhiễm HIV, kết quả nên được giải thích cùng với các phát hiện lâm sàng và hình ảnh học.

X quang phổi: có thể bình thường ở những bệnh nhân nhẹ, giai đoạn đầu. Tổn thương thâm nhiễm lan tỏa hai bên, lan rộng từ quanh rốn phổi gặp ở hầu hết các bệnh nhân viêm phổi do *P. jirovecii*. Các phát hiện ít phổ biến hơn bao gồm các thâm nhiễm không đối xứng rải rác, tràn khí màng phổi và kén khí. Tràn dịch màng phổi và hạch trong phổi rất hiếm gặp.

Chụp cắt lớp vi tính phổi độ phân giải cao (HRCT): khi các phát hiện trên X-quang phổi không rõ ràng. HRCT có độ nhạy cao trong chẩn đoán viêm phổi do *P. jirovecii* ở những bệnh nhân nhiễm HIV. Biểu hiện điển hình là các vùng tổn thương kính mờ trên nền dày vách liên tiểu thùy. Nhưng chỉ riêng các phát hiện trên hình ảnh HRCT âm tính không loại trừ được PJP.

### 5.2.3. Chẩn đoán phân biệt

**Hội chứng suy hô hấp cấp (ARDS: Acute Respiratory Distress Syndrome):** nguyên nhân có thể do do virus (cúm A H5N1, SARS,...) hoặc vi khuẩn (liên cầu, phế cầu, *Hemophilus Influenzae*, ...). Bệnh nhân thường có khó thở, tím tái, hạ oxy máu nặng. Chẩn đoán ARDS có thể dựa theo định nghĩa Berlin.

**Cytomegalovirus (CMV):** Có thể phát hiện CMV trong dịch rửa phế quản phế nang thông qua một số kỹ thuật như PCR, phân lập virus hoặc xét nghiệm

kháng nguyên. Sinh thiết phổi xét nghiệm mô bệnh học được coi là tiêu chuẩn vàng để chẩn đoán, với các thể vùi CMV (mất cú) trong mẫu sinh thiết. PCR định lượng (qRT-PCR) cũng có thể được sử dụng để đo tải lượng virus trong máu và dịch rửa phế quản phế nang.

**Viêm phổi kẽ lymphocyte (LIP: Lymphocytic Interstitial Pneumonia):**

Bệnh có thể tự phát hoặc liên quan đến các bệnh toàn thân hoặc tự miễn khác. LIP được đặc trưng bởi thâm nhiễm tế bào lympho tại mô kẽ và phế nang. Sinh thiết phổi thường là cần thiết để chẩn đoán xác định.

**Nhiễm *Mycoplasma pneumoniae*:** Xét nghiệm chẩn đoán nhiễm *Mycoplasma pneumoniae* bằng phương pháp nuôi cấy, huyết thanh học (cố định bổ thể, xét nghiệm miễn dịch liên kết enzyme, sắc ký miễn dịch và ngưng kết hồng cầu) hoặc phương pháp phân tử. Xét nghiệm khuếch đại acid nucleic (NAAT: Nucleic acid amplification tests) là phương pháp được ưu tiên để xác định *M. pneumoniae*.

**Bệnh phổi mô kẽ:** chẳng hạn xơ phổi vô căn, biểu hiện khó thở tăng dần, ho khan, chụp cắt lớp vi tính độ phân giải cao thấy hình ảnh dạng tổ ong, giãn phế quản co kéo, tổn thương tập trung ở vùng thấp, phía sau, ngoại vi 2 phổi. Một số trường hợp cần sinh thiết phổi phẫu thuật xét nghiệm mô bệnh học giúp chẩn đoán xác định.

**Tắc động mạch phổi:** có thể gây khó thở và đau ngực, và mặc dù thường không liên quan đến viêm phổi, nhưng nên cân nhắc ở những bệnh nhân có triệu chứng hô hấp khởi phát đột ngột (khó thở, đau ngực, ho máu), đặc biệt ở những người có yếu tố nguy cơ cao (thang điểm Wells  $\geq 5$  hoặc Revised Geneva  $\geq 6$ ).

**Bệnh do *Legionella*:** Viêm phổi do *Legionella* cũng có thể biểu hiện bằng sốt, ho và thâm nhiễm trên phim chụp phổi. Xét nghiệm kháng nguyên nước tiểu hoặc nuôi cấy đờm, PCR dịch phế quản để xác nhận *Legionella*.

**Lao phổi:** Lâm sàng điển hình có ho kéo dài, khạc đờm lẫn máu, sút cân, sốt về chiều. Xét nghiệm nhuộm soi tìm AFB, GenXpert-MTB/RIF, nuôi cấy MGIT. Bệnh phẩm có thể là đờm, dịch màng phổi, dịch rửa phế quản phế nang.

**Nhiễm *Mycobacterium avium complex* (MAC):** lâm sàng có ho kéo dài, sút cân, sốt kéo dài. Chụp CLVT phổi độ phân giải cao thấy hình ảnh nốt, hình hang, giãn phế quản. Nuôi cấy đờm (2 mẫu dương tính) hoặc dịch rửa phế quản phế nang (một mẫu dương tính) giúp định danh MAC.

## **6. Chẩn đoán nhiễm nấm *Talaromyces marneffei* [52]**

Bệnh do nấm talaromycosis là một bệnh nhiễm trùng nấm xâm lấn, có thể khu trú ở đường hô hấp trên hoặc dưới, xương, khớp và đường ruột, hoặc lan rộng ở nhiều cơ quan. Biểu hiện lâm sàng chính là các tổn thương da được đặc trưng bởi các nốt sần (thường nhỏ và không đau), đặc biệt là trên mặt, cổ và các chi. Trong trường hợp nhiễm HIV tiến triển (bệnh nhân có tế bào TCD4+ < 200 tế bào/ $\mu$ L), bệnh nấm talaromycosis có thể gây tổn thương nhiều cơ quan như phổi, gan, lách, đường tiêu hóa, máu và tủy xương.

### **6.1. Biểu hiện lâm sàng**

Nhiễm nấm thường theo sau sự hít phải nấm và bệnh thường xảy ra ban đầu ở phổi. Phần lớn bệnh nhân có biểu hiện nhiễm nấm lan tỏa và thường bệnh tiến triển mạn tính. Các triệu chứng thường gặp là sốt, sụt cân, suy nhược, tổn thương da nhiều mảng dạng sẩn, viêm hạch bạch huyết toàn thân và gan lách to. Bệnh thường tử vong nếu không được điều trị.

### **6.2. Chẩn đoán**

#### **6.2.1. Chẩn đoán dựa trên kết quả nuôi cấy**

Phương pháp chẩn đoán dựa trên nuôi cấy có độ đặc hiệu và độ chính xác cao và khả năng áp dụng rộng rãi cho nhiều loại mẫu bệnh phẩm trên lâm sàng (có thể sử dụng bệnh phẩm sinh thiết da, tủy xương hoặc hạch bạch huyết). Tùy thuộc vào mẫu bệnh phẩm, độ chính xác đối với kỹ thuật nuôi cấy có thể khác nhau, dao động 34% - 90% đối với bệnh phẩm đờm và sinh thiết da. Độ chính xác có thể đạt 100% khi nuôi cấy bệnh phẩm sinh thiết tủy xương hoặc hạch bạch huyết.

Chẩn đoán dựa trên nuôi cấy được coi là tiêu chuẩn vàng để chẩn đoán *T. marneffei*, tuy nhiên cần tới 2 – 4 tuần để phát hiện sự phát triển, làm chầm trễ quyết định điều trị. Hơn nữa, cần lưu ý nuôi cấy *T. marneffei* phụ thuộc vào nhiệt độ và môi trường.

Xét nghiệm phát hiện kháng nguyên Mp1p trong huyết thanh/huyết tương đạt độ nhạy 75-86,3%, độ đặc hiệu 98-99%.

#### **6.2.2. Chẩn đoán dựa vào kết quả nhuộm soi trên kính hiển vi**

Phương pháp này có thể cung cấp kết quả nhanh hơn chẩn đoán dựa trên nuôi cấy. Ví dụ, nhuộm bạc methenamine Grocott hoặc nhuộm axit Schiff ngoại vi của các lát cắt mô bệnh học sẽ phát hiện ra các tế bào nấm men *T. marneffei* (hình tròn hoặc bầu dục) có trong đại thực bào. Khi lấy mẫu thông qua (i) chọc hút kim nhỏ

hạch bạch huyết hoặc tủy xương, (ii) phết da hoặc (iii) sinh thiết hạch bạch huyết, nhuộm Wright sẽ phát hiện ra các tế bào nấm men ưa kiềm, hình cầu, hình bầu dục và hình elip trong suốt, có vách ngăn trung tâm (trái ngược với nảy chồi, thường được các loại nấm men có ý nghĩa lâm sàng khác sử dụng), khá đặc hiệu đối với *T. marneffei*.

Tuy nhiên, phân tích nhuộm soi có một số nhược điểm. Ví dụ, có thể phân tích một bệnh phẩm da dưới kính hiển vi để phát hiện sự hiện diện của *T. marneffei*; tuy nhiên, tổn thương da không xuất hiện ở 30–60% bệnh nhân mắc nấm da do *talaromyces*, điều này làm phức tạp thêm việc xác định *T. marneffei* trên da. Ngoài ra, cần đòi hỏi nhân viên phòng xét nghiệm có kinh nghiệm, với ít nhất hai người phân tích độc lập để xác nhận kết quả.

### **6.2.3. Phát hiện kháng nguyên hoặc kháng thể trong huyết thanh**

Xét nghiệm hoá mô miễn dịch kháng thể đơn dòng EB-A1, là kháng thể đơn dòng đối với galactomannan được tìm thấy trong *Aspergillus spp.* và *T. marneffei*, cũng có thể được sử dụng làm công cụ chẩn đoán. Xét nghiệm miễn dịch men để phát hiện kháng nguyên dựa trên kháng thể đơn dòng (m-Ab), cụ thể là kháng thể đơn dòng đặc hiệu pha nấm men 4D1 (mAb-4D1) và mAb-Mp1p. Kết quả thu được từ các nghiên cứu nhỏ cho thấy xét nghiệm miễn dịch mAb-4D1 enzyme và nền tảng sắc ký miễn dịch có độ nhạy và độ đặc hiệu cao.

Xét nghiệm miễn dịch men phát hiện kháng nguyên dựa trên kháng thể đơn dòng mAb-Mp1p cho thấy độ nhạy từ 75 -86% và độ đặc hiệu từ 98 -99%. Hiệu quả chẩn đoán của xét nghiệm mAb-Mp1p phụ thuộc vào mẫu được sử dụng để phân tích. Độ nhạy của xét nghiệm mAb-Mp1p được ghi nhận cao hơn khi sử dụng mẫu nước tiểu so với mẫu huyết tương.

### **6.2.4. Dựa trên xét nghiệm phân tử và giải trình tự gen thế hệ mới (Metagenomic Next-Generation Sequencing)**

Để chẩn đoán nhanh, các phương pháp tiếp cận dựa trên PCR đã được phát triển cho nhiều bệnh khác nhau. Do đó, các đoạn môi đã được tạo ra dựa trên trình tự DNA đặc hiệu của loài, chẳng hạn như đoạn cách phiên mã nội bộ của gen 5.8S rRNA, 18S rRNA và MP1. Độ nhạy từ 10 -100% và độ đặc hiệu >95%).

Xét nghiệm giải trình tự gen thế hệ mới (mNGS) góp phần rất quan trọng trong phát hiện *T. marneffei*. Giá trị của mNGS trong chẩn đoán nhiễm *T. marneffei* có độ nhạy và độ đặc hiệu lần lượt là 100% và 98,7%. So với các phương pháp dựa trên nuôi cấy, mNGS không chỉ cho thấy lợi thế về hiệu quả

phát hiện cao mà còn có kết quả nhanh hơn.

## **7. Chẩn đoán nhiễm nấm *Coccidioides immitis* [53, 54]**

Nhiễm nấm *Coccidioides* phổi (Coccidioidomycosis), thường nhẹ, thoáng qua do nấm lưỡng hình *Coccidioides immitis* gây ra. Bệnh có thể diễn tiến thành nhiễm nấm tiến triển hoặc nhiễm nấm toàn thân trên những bệnh nhân suy giảm miễn dịch.

### **7.1. Biểu hiện lâm sàng**

Nhiễm *Coccidioides* phổi tiên phát, có khoảng 60% người nhiễm mới tiến triển bệnh không có triệu chứng sau khi hít vào các bào tử có khớp nối. Số còn lại tiến triển có triệu chứng sau 1–4 tuần. Phơi nhiễm mức độ cao gia tăng khả năng bệnh có triệu chứng. Phần lớn bệnh nhân có triệu chứng giống cúm nhẹ hoặc vừa, tự khỏi bệnh không cần điều trị. Đến 50% số bệnh nhân có hồng ban nhẹ, lan rộng hoặc hồng ban dát sẩn (maculopapular rash). Hồng ban nút hoặc hồng ban đa dạng gặp trong 30% số trường hợp, thường gặp ở nữ giới. X quang phổi thường thấy có viêm các phân thùy phổi. Khoảng 20% các trường hợp có hạch lympho rốn phổi to hoặc có tràn dịch màng phổi. Có nốt đơn độc hoặc nhiều nốt, có hang vách dày hoặc mỏng cũng như phì đại hạch trung thất có thể xảy ra.

Nhiễm *Coccidioides* phổi mạn tính, một số ít bệnh nhân nhiễm nấm phổi tiên phát còn để lại những tổn thương lành tính. Phần lớn những bệnh nhân không có triệu chứng nhưng ho ra máu có thể chiếm đến 25% các trường hợp. Các hang tồn lưu có thể lớn ra và vỡ. Ở những người suy giảm miễn dịch, tổn thương của bệnh phổi cấp có thể gây tử vong. Ở người có miễn dịch bình thường, bệnh có thể giống lao.

Nhiễm *Coccidioides* lan tỏa, các tạng bất kỳ của cơ thể đều có thể nhiễm bệnh. Dưới 1% số bệnh nhân có bệnh tiến triển, lan tỏa và gây tử vong. Nam giới mắc bệnh cao hơn nữ giới 5 lần; tỉ lệ này đảo ngược nếu phụ nữ có thai. Nguy cơ bệnh lan tỏa cao ở người châu Phi hoặc người Philippine. Bệnh thường tiến triển trong vòng 12 tháng khi bắt đầu nhiễm trên các tổn thương yên lặng hoặc tái hoạt hóa. Bệnh ở da, mô mềm, xương, khớp và màng não rất thường gặp. Biến chứng viêm màng não thường nghiêm trọng; xảy ra từ 30–50% số bệnh nhân nhiễm lan tỏa; thường có biến chứng não úng thủy (hydrocephalus); tử vong nếu không được điều trị. Ở người suy giảm miễn dịch, tổn thương lan rộng thường xảy ra.

Nhiễm *Coccidioides* trên bệnh nhân AIDS, phần lớn các trường hợp gần đây mắc bệnh ở vùng dịch tễ lưu hành. Bệnh lý ở phổi là biểu hiện thường gặp nhất;

x quang ngực cho thấy thâm nhiễm dạng lưới nốt (reticulonodular) lan tỏa; hơn 70% bệnh nhân tử vong trong vòng 01 tháng mặc dù có điều trị.

## 7.2. Xét nghiệm chẩn đoán

**Soi dưới kính hiển vi:** dưới kính hiển vi có thể thấy các cầu nấm chứa các nội bào tử lớn, vách dày trong các bệnh phẩm mủ, đờm, dịch khớp, nhưng hiếm gặp trong máu. Xét nghiệm tế bào học từ các mẫu đờm, dịch rửa phế quản phế nang. Trong trường hợp có tổn thương ngoài phổi, bệnh phẩm xét nghiệm tế bào từ dịch tiết tại cơ quan đó (ví dụ dịch khớp, dịch ổ bụng, mủ, dịch não tủy...), độ nhạy phụ thuộc vào chất lượng mẫu và kinh nghiệm của người đọc. Xét nghiệm tế bào học rất có giá trị, đặc biệt khi mẫu lấy từ dịch rửa phế quản phế nang hoặc chọc hút kim nhỏ các tổn thương phổi.

**Cấy phân lập *C. immitis* hoặc *C. posadasii*** từ đờm, dịch khớp, căn lẳng dịch não tủy, mủ và những bệnh phẩm khác. Những khuẩn nấm sợi có thể được xác định sau khi ủ ở nhiệt độ 25-30°C từ 2-7 ngày. Xét nghiệm ngoại kháng nguyên có thể khẳng định định loại nấm này. Nhìn chung, nhuộm Papanicolaou cho phép quan sát các hình ảnh nấm. Nuôi cấy cũng được coi là phương pháp tiêu chuẩn vàng để chẩn đoán nhưng chỉ nên thực hiện trong các phòng thí nghiệm an toàn sinh học cấp 3. *Coccidioides spp.* thường phát triển từ 4 - 7 ngày ở nhiệt độ từ 25-28 °C trong môi trường thạch Sabouraud dextrose, có hoặc không có kháng sinh. Vách sợi nấm trong suốt với các đốt sống rexolytic được quan sát dưới kính hiển vi nhưng thường bị chẩn đoán nhầm là *Geotrichum sp.* hoặc *Magnusiomyces* (trước đây là *Saprochaete sp.*)

**Test da (Skin tests):** không phân biệt được nhiễm nấm hiện tại hoặc đã mắc trong quá khứ. Nếu kết quả chuyển đổi từ âm tính sang dương tính gợi ý tình trạng mới nhiễm. Kết quả âm tính giả thường gặp ở bệnh nhân nhiễm lan tỏa nhưng không phản ứng.

**Huyết thanh học** phát hiện IgM đặc hiệu, giúp ích trong chẩn đoán nhiễm cấp; kháng thể xuất hiện trong vòng 4 tuần từ khi nhiễm nấm và mất đi sau 2– 6 tháng. IgM có thể được phát hiện bằng phương pháp ngưng kết latex, ngưng kết trong ống nghiệm, hoặc miễn dịch khuếch tán. IgG đặc hiệu giúp phát hiện những giai đoạn sau của nhiễm nấm *Coccidioides*; hiệu giá kháng thể tăng với sự tiến triển của bệnh. IgG có thể được phát hiện bằng phương pháp cố định bổ thể hoặc miễn dịch khuếch tán, hiệu giá kháng thể tăng với sự tiến triển của bệnh.

### **Xét nghiệm dòng chảy bên (LFA: Lateral Flow Assay)**

Xét nghiệm này được thiết kế để phát hiện IgM và IgG đặc hiệu với *Coccidioides*. Đây là xét nghiệm nhanh và có thể có kết quả trong vòng 1 giờ. Xét nghiệm này có độ nhạy thấp nhưng độ đặc hiệu cao. Có thể sử dụng xét nghiệm dương tính để chỉ ra nhiễm trùng coccidioidomycosis một cách an toàn, nhưng điều này cần được xác nhận bằng xét nghiệm khuếch tán miễn dịch (ID: Immunodiffusion-Based). Tương tự như vậy, nếu xét nghiệm âm tính và nghi ngờ lâm sàng cao, thì xét nghiệm ID sẽ là bước tiếp theo.

### **Xét nghiệm khuếch tán miễn dịch (ID: Immunodiffusion-Based)**

Phương pháp này dựa trên sự hình thành dòng kết tủa kháng nguyên-kháng thể khi xét nghiệm chiết xuất kháng nguyên *Coccidioides* với huyết thanh từ bệnh nhân bị bệnh. Tuy nhiên, độ nhạy của phương pháp ID có thể thay đổi tùy thuộc vào nhiều yếu tố, bao gồm thời gian xuất hiện triệu chứng (ví dụ: bệnh giai đoạn đầu có thể có huyết thanh âm tính), tình trạng hệ thống miễn dịch của bệnh nhân (ví dụ: bệnh nhân suy giảm miễn dịch không thể tạo ra phản ứng kháng thể), chất lượng phòng xét nghiệm và lựa chọn bộ dụng cụ; tuy nhiên, trong thực hành lâm sàng, ID được coi là xét nghiệm xác nhận sau khi xác định EIA dương tính hoặc sau khi kết quả EIA âm tính nhưng lâm sàng vẫn còn nghi ngờ nấm coccidioides. Có thể sử dụng phương pháp khuếch tán miễn dịch định lượng (qID: Quantitative immunodiffusion) để đánh giá bán định lượng IgG.

### **Phản ứng chuỗi polymerase (PCR: Polymerase Chain Reaction)**

PCR là một kỹ thuật được áp dụng để phát hiện DNA của *Coccidioides* trong các mẫu bệnh phẩm dịch cơ thể. (ví dụ: dịch rửa phế quản phế nang (BAL: bronchial alveolar lavage) hoặc dịch rửa phế quản (BW: bronchial wash)). Kết quả nghiên cứu cho thấy độ đặc hiệu 100% và độ nhạy thay đổi tùy theo loại mẫu lâm sàng. Ví dụ, độ nhạy 59% đối với dịch não tủy, 91% đối với BAL trong viêm phổi, 94% đối với đờm trong viêm phổi và 86% đối với dịch màng phổi, 44% đối với bệnh phẩm sinh thiết mô phổi.

### **Xét nghiệm mô bệnh học**

Các mẫu bệnh phẩm lấy qua sinh thiết mô cơ thể rất có giá trị trong chẩn đoán *Coccidioides spp.* Hình ảnh mô bệnh học có thể thấy các hạt hình cầu, đôi khi, các nội bào tử được giải phóng khỏi hạt hình cầu vỡ và phát triển thành các hình cầu mới với hạt hoại tử và thâm nhiễm bạch cầu ái toan. Các hình ảnh khác có thể gặp trên hình ảnh mô học, bao gồm từ sợi nấm có vách ngăn đến sợi nấm bao gồm các tế bào hình trứng và hình cầu hoặc sợi nấm có vách ngăn và ấu trùng.

Tất cả các hình ảnh mô học khác nhau này đều quan trọng để chẩn đoán *Coccidioides spp.*

## **8. Chẩn đoán nhiễm nấm Histoplasma [55-58]**

Nhiễm Histoplasma là một bệnh nấm địa phương phổ biến, thường không có triệu chứng nhưng đôi khi gây ra bệnh nặng.

Nhiễm nấm *Histoplasma* phổi thường nhẹ, thoáng qua ở người bình thường gây ra do nấm lưỡng hình *Histoplasma capsulatum*. Bệnh có thể tiến triển mạn ở phổi hoặc nhiễm nấm lan tỏa ở những cơ địa thuận lợi. Trong số các bệnh nấm đặc hữu, đây là nguyên nhân nhập viện phổ biến nhất.

### **8.1. Biểu hiện lâm sàng**

#### **8.1.1. Nhiễm nấm Histoplasma phổi cấp**

Người bình thường hít một số lượng lớn bào tử có thể tiến triển các triệu chứng cấp và thường nhiễm nấm nặng sau thời gian ủ bệnh 1–3 tuần. Ở những bệnh nhân có triệu chứng, bệnh giống cúm không đặc hiệu, có thể lui bệnh không cần điều trị. Những triệu chứng thường gặp gồm sốt, lạnh run, nhức đầu, đau cơ, ăn mất ngon, ho và đau ngực. Hơn nữa: 10% số bệnh nhân có viêm khớp vô khuẩn hoặc đau khớp với hồng ban đa dạng hoặc hồng ban nút. X quang ngực bình thường trong đa số bệnh nhân, phì đại hạch rốn phổi là chứng cứ thường gặp. Thâm nhiễm có thể lành sau thời gian nhiều tháng để tạo thành khối u nấm *Histoplasma* (*Histoplasma*), đôi khi phát triển lớn hơn. Trường hợp tái nhiễm với bệnh cảnh tương tự nhưng có những khác biệt về bệnh cảnh lâm sàng nhẹ hơn và xảy ra với thời gian ủ bệnh ngắn hơn, dấu hiệu x quang khác biệt với những trường hợp nhiễm mới, không có phì đại hạch trung thất; không có tràn dịch màng phổi.

#### **8.1.2. Nhiễm nấm Histoplasma phổi mạn**

Gặp ở đàn ông tuổi trung niên, bệnh tiến triển chậm với bệnh nền là bệnh phổi tắc nghẽn mạn tính. Viêm phân thùy phổi thoáng qua tiến triển đến xơ hóa và tạo hang do hủy hoại nhu mô phổi. Nếu không được điều trị, tử vong có thể xảy ra do suy hô hấp tiến triển. Ở những bệnh nhân viêm phổi, triệu chứng gồm có ho đờm, sốt, lạnh run, sụt cân, mệt mỏi, đổ mồ hôi về đêm, và đau ngực kiểu màng phổi. X quang phổi có thể thấy thâm nhiễm mô kẽ ở phân thùy đỉnh của thùy trên phổi. Ở những bệnh nhân có hang và xơ hóa mạn tính có thể ho và tăng tiết đờm, sốt, đau ngực, mệt và sụt cân, khái huyết xảy ra trên 30% số bệnh nhân.

X quang phổi phát hiện hang và xơ hóa tiến triển, thường gặp ở thùy trên phổi phải, dày màng phổi cận bên tổn thương được ghi nhận trong 50% số bệnh nhân.

**Khi nào nghi ngờ bệnh:**

Nhiễm nấm histoplasma phổi nên được cân nhắc ở những bệnh nhân có các biểu hiện lâm sàng sau, đặc biệt là trong bối cảnh dịch tễ học thích hợp:

- Viêm phổi có hạch trung thất hoặc rốn phổi
- Viêm phổi mắc phải trong cộng đồng không rõ nguyên nhân không đáp ứng với liệu trình kháng sinh theo kinh nghiệm
- Khối u trung thất hoặc rốn phổi
- Nốt phổi
- Bệnh phổi dạng hang
- Viêm màng ngoài tim có hạch trung thất
- Biểu hiện ở phổi với viêm khớp hoặc đau khớp cộng với ban đỏ dạng nút
- Khó nuốt do hẹp thực quản
- Hội chứng tĩnh mạch chủ trên hoặc tắc nghẽn các cấu trúc trung thất khác.
- Chẩn đoán phân biệt: bệnh sarcoidosis, lao phổi và bệnh ác tính

**8.1.3. Nhiễm nấm Histoplasma lan tỏa**

Bệnh tiến triển thường dẫn đến tử vong liên quan đến khiếm khuyết miễn dịch qua trung gian tế bào. Ở trẻ em và người suy giảm miễn dịch, triệu chứng gồm sốt cao, lạnh run, suy kiệt, mệt mỏi, ăn mất ngon và sụt cân. Ngoài ra có gan và lách to, bất thường chức năng gan, và thiếu máu thường gặp. Ở người bệnh có miễn dịch bình thường: diễn tiến mạn tính, không đau, nhiễm nấm gan, hủy hoại tuyến thượng thận thường gặp. Tổn thương niêm mạc gặp trên 60% số bệnh nhân. Viêm màng não là một biến chứng mạn: xảy ra trong 10-25% số bệnh nhân nhiễm nấm lan tỏa không đau, đa số có bất thường dịch não tủy và thường phân lập được *H. capsulatum*, đôi khi có viêm nội tâm mạc và loét niêm mạc đường tiêu hóa.

**Khi nào nghi ngờ bệnh:**

Cần nghi ngờ chẩn đoán bệnh histoplasma lan tỏa ở những bệnh nhân có các yếu tố nguy cơ mắc bệnh (ví dụ, suy giảm miễn dịch hoặc độ tuổi và các yếu tố nguy cơ phơi nhiễm quá cao) kết hợp với các biểu hiện lâm sàng phù hợp với bệnh histoplasma lan tỏa.

**8.1.4. Nhiễm nấm Histoplasma ở người Phi châu**

Do nấm *Histoplasma capsulatum* var. *duboisii* gây ra. Bệnh khởi đầu thường không đau. Da và xương là những vị trí ưu thế thường gặp. Tổn thương, gan, lách

và các tạng khác là nguyên nhân bệnh dẫn đến tử vong. Tổn thương da thường gặp với 2 dạng nốt và sẩn, thường to và loét. Viêm xương tủy xảy ra trong 30% số bệnh nhân: xương sọ, xương sống, xương sườn, xương ức, và các xương dài là các vị trí thường gặp nhất. Tổn thương thường không đau, lan tỏa đến khớp gây viêm khớp, lan đến mô gần bên gây áp xe mũ dưới da.

#### **8.1.5. Nhiễm nấm Histoplasma ở bệnh nhân nhiễm HIV**

Xảy ra trong 2-5% bệnh nhân nhiễm HIV. Bệnh có thể nhiễm cấp hoặc tái hoạt hóa của một nhiễm nấm tiềm tàng cũ. Phần lớn bệnh nhân nhiễm HIV biểu hiện nhiễm *Histoplasma* lan tỏa với các triệu chứng không đặc hiệu như sốt và sụt cân, 25% số bệnh nhân có gan và lách to, thiếu máu, giảm bạch cầu hạt và giảm tiểu cầu. Số lượng CD4  $\leq 150$  tế bào/microL là yếu tố nguy cơ chính của nhiễm nấm histoplasma ở bệnh nhân nhiễm HIV.

##### **Khi nào nghi ngờ bệnh Histoplasmosis ở bệnh nhân nhiễm HIV:**

Nên nghi ngờ nhiễm histoplasma lan tỏa ở bệnh nhân nhiễm HIV và số lượng tế bào CD4  $\leq 150$  tế bào/microL đến từ và/hoặc sống trong vùng lưu hành bệnh histoplasma và có các biểu hiện lâm sàng phù hợp với bệnh histoplasma lan tỏa như:

- Sốt và sụt cân
- Ho và/hoặc khó thở
- Tổn thương da và/hoặc niêm mạc
- Buồn nôn, nôn và đau bụng
- Gan lách to và/hoặc hạch to
- Giảm toàn thể các tế bào máu
- Các triệu chứng khác tùy thuộc vào hệ cơ quan liên quan

#### **8.2. Xét nghiệm chẩn đoán**

Tất cả bệnh phẩm phải được xét nghiệm làm phết nhuộm. Kiểm tra mô bệnh học bằng cách sử dụng các loại thuốc nhuộm đặc biệt làm nổi bật nấm cho phép chẩn đoán nhanh bệnh. Dưới kính hiển vi nấm là những tế bào đâm chồi hình bầu dục nhỏ thường thấy trong các đại thực bào. Có thể nhầm với *Candida glabrata*, *Penicillium marneffei* và các tế bào không vỏ bọc nhỏ của *Cryptococcus neoformans*.

Cấy phân lập giúp chẩn đoán xác định, mặc dù không còn bàn cãi, xác định bằng cấy cần cấy chuyển đổi sang dạng nấm men hoặc xét nghiệm ngoại kháng nguyên. Cấy phải được ủ ở nhiệt độ 25-30°C trong 4-6 tuần.

**Huyết thanh học:** phương pháp miễn dịch khuếch tán và cố định bổ thể dương tính khoảng 80% số bệnh nhân. Phương pháp cố định bổ thể thường nhạy cảm hơn miễn dịch khuếch tán, nhưng miễn dịch khuếch tán đặc hiệu hơn. Phản ứng âm tính giả xảy ra ở người suy giảm miễn dịch có bệnh lan tỏa. Phát hiện kháng nguyên trong máu và nước tiểu là những xét nghiệm hữu ích nhất trong nhiễm nấm lan tỏa ở bệnh nhân AIDS.

**Xét nghiệm kháng nguyên:** thực hiện bằng phương pháp xét nghiệm miễn dịch enzyme (EIA). Xét nghiệm kháng nguyên trong nước tiểu và huyết thanh nên được thực hiện ở tất cả bệnh nhân nghi ngờ mắc bệnh histoplasma lan tỏa. Phát hiện kháng nguyên trong huyết thanh có thể dương tính trong một số trường hợp khi kết quả trong nước tiểu là âm tính. Kháng nguyên cũng có thể được phát hiện trong dịch não tủy ở hầu hết bệnh nhân bị tổn thương thần kinh trung ương và là xét nghiệm chẩn đoán có giá trị khi thực hiện trên dịch rửa phế quản phế nang ở bệnh nhân bị tổn thương phổi.

Chẩn đoán viêm màng não do histoplasma thường dựa trên việc phát hiện kháng nguyên hoặc kháng thể trong dịch não tủy. Đối với bệnh nhân nghi ngờ viêm màng não, cần xét nghiệm dịch não tủy, máu (cấy, xét nghiệm kháng nguyên, huyết thanh học) và nước tiểu (xét nghiệm kháng nguyên).

PCR *histoplasma* huyết tương, mô, dịch cơ thể: độ nhạy 73-77%.

## **9. Chẩn đoán nhiễm nấm *Sporothrix schenckii* [59]**

Nhiễm nấm *Sporothrix schenckii* (Sporotrichosis) là loại nấm lưỡng hình gây nhiễm nấm da hoặc mô dưới da bán cấp hoặc mạn. Bệnh thường lan rộng bằng đường bạch huyết. Đôi khi có nhiễm nấm phổi, khớp và xương xảy ra trên các cơ địa thuận lợi.

### **9.1. Biểu hiện lâm sàng**

Nhiễm *Sporothrix schenckii* da (*Cutaneous sporotrichosis*) do sự xâm nhập của nấm vào da và mô dưới da sau chấn thương. Một chấn thương nhỏ đủ để nấm xâm nhập, ảnh hưởng tại các vị trí phơi nhiễm, đặc biệt ở bàn tay và ngón tay. Tổn thương ban đầu xuất hiện 1-4 tuần sau chấn thương tình cờ với những nốt nhỏ, chắc, không đau. Sau đó, da trở nên tím, nốt trở nên mềm, loét với bờ không đều và chảy dịch liên tục, loét phù lên và đóng mủ, những nốt tiến triển dọc theo mạch bạch huyết và loét. Không lan theo mạch bạch huyết khoảng 25% các trường hợp nhiễm nấm da. Dạng nhiễm nấm da lan tỏa đôi khi cũng xảy ra.

Nhiễm *Sporothrix schenckii* ngoài da (*Extra Cutaneous sporotrichosis*) phần lớn các trường hợp liên quan đến bệnh nền. Người bệnh nhiễm HIV thường có bệnh lan tỏa theo đường máu. Các vị trí thường gặp: phổi, khớp và xương, hậu quả là viêm khớp, bệnh phổi mạn, viêm màng não và bệnh ở mắt không thường gặp.

**Khi nào nghi ngờ bệnh sporotrichosis:** bệnh nhân có khả năng tiếp xúc với đất, thảo mộc hoặc các vật liệu thảo mộc, biểu hiện bằng viêm mạch bạch huyết dạng nốt hoặc tổn thương da không đau không mủ không lành (bệnh sporotrichosis ngoài da). Bệnh sporotrichosis ngoài da rất hiếm gặp nhưng nên được xem xét ở một số vật chủ có tình trạng dễ mắc bệnh và có khả năng tiếp xúc với môi trường, đặc biệt là khi các tổn thương không đáp ứng với liệu pháp kháng khuẩn thông thường

## 9.2. Xét nghiệm chẩn đoán

*Sporothrix schenckii* hiếm khi thấy trong mủ hoặc mô khi xem dưới kính hiển vi. Tìm thấy các tế bào hình bầu dục hoặc các thể hình sao giúp khẳng định chẩn đoán.

Chẩn đoán xác định bằng cấy phân lập. Dùng nhiều môi trường, gồm thạch glucose peptone. Trên thạch cấy, các khuẩn sợi nấm xuất hiện sau 3-5 ngày ở nhiệt độ 25-30°C. Khởi đầu khuẩn nấm ướt và mất màu trắng, thường tạo ra sắc tố đen hoặc nâu sau 10 ngày. Đặc trưng hoa hồng của các bào tử nhỏ dạng hình giọt nước được tạo thành ở cuối bào tử đính. Các đính bào tử tạo ra sau cùng được hình thành dọc sợi nấm và có sắc tố đậm. Nấm hiếm gặp hơn là *Sporothrix cyanescens* sinh ra sắc tố màu tím.

Để xác định và định danh cần cấy chuyển đổi sang dạng nấm men trên thạch máu ở 37°C. Các khuẩn màu kem, trơn láng, dưới kính hiển vi thấy có nhiều tế bào nấm men đâm chồi dài hoặc bầu dục.



**Hình 2.5. Sang thương da đa nốt [54]**



**Hình 2.6. Nốt tiến triển dọc theo mạch bạch huyết và loét [54]**

## **10. Chẩn đoán nhiễm nấm *Blastomyces* [60]**

Nấm họ *Blastomycetes*, *Blastomyces dermatitidis* có thể gây nhiễm nấm phổi ở người bình thường, bệnh tiến triển thường lan đến các tạng khác, đặc biệt da và xương.

### **10.1. Biểu hiện lâm sàng**

Nhiễm nấm *Blastomyces* phổi xảy ra sau khi hít phải nấm. Phổi là vị trí đầu tiên của nhiễm nấm. Tuy nhiên có đến 50% các trường hợp nhiễm nấm không

triệu chứng (50%). Thời gian ủ bệnh 30- 45 ngày, tổn thương ở phổi thường không được phát hiện cho đến khi nhiễm nấm lan tỏa ra các vị trí khác. Bệnh cảnh cấp giống cúm, sốt, lạnh run, ho có đờm, đau nhức cơ, đau khớp, đau ngực màng phổi. Hình ảnh x quang không đặc hiệu; gồm đông đặc thùy hoặc phân thùy phổi, thường ở thùy dưới. Phần lớn bệnh nhân hồi phục sau 2-12 tuần có triệu chứng. Bệnh nhân không hồi phục có thể tiến triển đến nhiễm nấm phổi mạn tính hoặc bệnh lan tỏa.

Mặc dù nhiễm nấm *Blastomyces* đã được báo cáo là liên quan đến hầu hết mọi cơ quan, phổi là nơi nhiễm trùng phổ biến nhất, tiếp theo là da, xương và hệ thống tiết niệu sinh dục.

Nhiễm *Blastomyces* da với tổn thương da xảy ra trên 70% các trường hợp bệnh lan tỏa biểu hiện với tổn thương dạng sùi không đau với bờ không đều. Những tổn thương loét được tạo ra khi dẫn lưu các ổ áp xe dưới da. Mặt, chi trên, cổ và da đầu thường bị tổn thương.

Nhiễm *Blastomyces* xương khớp xảy ra khoảng 30% các trường hợp bệnh lan tỏa. Xương sống, xương sườn, các xương dài là các vị trí nhiễm nấm thường gặp. Những tổn thương thường không có triệu chứng cho đến khi nhiễm nấm lan tỏa đến các khớp gần kề hoặc các mô gần kề gây ra các ổ áp xe. Viêm khớp xảy ra đến 10% số bệnh nhân; vị trí đầu gối, mắt cá, cùi chỏ hoặc cổ tay. Hình ảnh x quang không đặc hiệu, có những tổn thương tiêu xương và tạo xương có giới hạn rõ không thể phân biệt với các loại nấm hoặc nhiễm trùng khác.

Nhiễm *Blastomyces* tiết niệu - sinh dục 15–35% nam giới có nhiễm *Blastomyces* lan tỏa có tổn thương tiền liệt tuyến. Viêm mào tinh hoàn với biểu hiện thường gặp là sưng phù bìu.

Nhiễm *Blastomyces* ở một số cơ địa đặc biệt: nhiễm *Blastomyces* đôi khi phối hợp với tổn thương chức năng miễn dịch tế bào T, gặp trên người bệnh nhiễm HIV.

Khi nào nghi ngờ mắc bệnh: Nên nghi ngờ ở bệnh nhân cư trú hoặc đã đi du lịch gần đây (trong vòng 2 đến 3 năm qua) đến vùng lưu hành nấm *Blastomyces* và có ít nhất một trong các đặc điểm sau:

- Viêm phổi mắc phải trong cộng đồng không rõ nguyên nhân không đáp ứng với liệu trình kháng sinh theo kinh nghiệm
- Viêm phổi mắc phải trong cộng đồng có tổn thương da liên quan
- Tổn thương da đặc trưng

- Biểu hiện lâm sàng phù hợp với bệnh ngoài phổi (ví dụ: viêm tủy xương, viêm mào tinh hoàn, viêm tuyến tiền liệt, áp xe não) với nuôi cấy vi khuẩn âm tính và không đáp ứng với điều trị ban đầu
- Phát hiện trên phim chụp phổi và/hoặc xương liên quan đến ác tính, nhiễm trùng do vi khuẩn lao (bao gồm cả bệnh lao) hoặc các bệnh nhiễm trùng lưu hành khác (ví dụ: bệnh histoplasma, bệnh nấm coccidioides)
- Có u hạt với sự chiếm ưu thế của bạch cầu trung tính trên mô bệnh học

Sự hiện diện của các yếu tố nguy cơ bổ sung, chẳng hạn như tham gia các hoạt động ngoài trời (ví dụ, câu cá, săn bắn, chèo thuyền, chèo bè, ủ phân), tiếp xúc với việc cải tạo nhà hoặc công trường xây dựng, hoặc chặt và xếp gỗ, sẽ làm tăng chỉ số nghi ngờ lâm sàng đối với bệnh.

## 10.2. Chẩn đoán

Khi nghi ngờ bệnh: gửi nước tiểu cũng như bất kỳ mẫu bệnh phẩm đường hô hấp nào có sẵn (đờm, dịch rửa phế quản phế nang) và/hoặc các dịch hoặc mô hút khác, mô sinh thiết để soi trực tiếp bằng kính hiển vi, nuôi cấy nấm và mô bệnh học

Dưới kính hiển vi *Blastomyces dermatitidis* là những tế bào tròn to với vách gấp khúc dày và một chồi đơn lớn tìm thấy trong mủ, đờm, dịch rửa phế quản và nước tiểu.

Chẩn đoán xác định bằng cấy phân lập với những khúm nấm sợi với bào tử tròn nhỏ thấy được sau 1-4 tuần ở nhiệt độ 25-30°C hoặc soi thấy nấm. Xét nghiệm ngoại kháng nguyên có thể khẳng định kết quả định loại nấm. Định loại cũng có thể xác định bằng biểu hiện lưỡng hình nhiệt trên cấy chuyển vào môi trường tim – não (brain–heart infusion agar) ở 37°C; với những điều kiện này các tế bào nấm men lớn với chồi to ở đáy là những chứng cứ để xác định. Khác với *Candida* và *Asperigillus spp*, *Blastomyces* không có thường trú, điều đó có nghĩa là việc soi hoặc cấy dương tính sẽ xác nhận chẩn đoán. Việc soi thấy hình ảnh các nấm này là cách nhanh nhất để đưa ra chẩn đoán ban đầu về bệnh, vì sự phát triển trên nuôi cấy thường mất tới bốn tuần.

Xét nghiệm huyết thanh học với phản ứng cố định bổ thể không đặc hiệu và kém nhạy cảm. Phản ứng khuếch tán miễn dịch đặc hiệu hơn nhưng cho kết quả âm tính trên nhiều trường hợp có bệnh.



**Hình 2.7. Tổn thương dạng mụn cóc có áp xe dưới da do *Blastomyces dermatitidis* [56]**



**Hình 2.8. Nhiều tổn thương dạng sùi mào gà ở cẳng tay của một người đàn ông 20 tuổi bị nhiễm *Blastomyces* [56]**



**Hình 2.9.** Tổn thương không đau, do *Blastomyces dermatitidis* gây ra ở phía sau tai của một người bệnh nam giới 35 tuổi [56]



**Hình 2.10.** Tổn thương loét ở vú do *Blastomyces dermatitidis* gây ra với các đường viền rõ ràng và nhô lên [56]



**Hình 2.11. Tổn thương loét quanh trực tràng lan rộng có dịch tiết phủ lên trên [56]**



**Hình 2.12. Các nốt dưới da có vảy nông ở đùi của một thanh niên [56]**

### CHƯƠNG III. THUỐC KHÁNG NẤM

**Lưu ý: Thuốc có đánh dấu \*: Chỉ được kê đơn khi được cấp giấy phép lưu hành sản phẩm tại Việt Nam**

#### 1. Đặc tính dược lý của thuốc kháng nấm

Dựa trên cấu trúc hóa học và cơ chế tác dụng, các nhóm thuốc kháng nấm chính trong điều trị nhiễm nấm xâm lấn hiện nay bao gồm: nhóm polyen, azol, echinocandin và ức chế tổng hợp thymidylat. Amphotericin B là dẫn chất điển hình của nhóm polyen. Nhóm azol gồm có fluconazol, itraconazol, voriconazol, posaconazol, isavuconazol và oteseconazol\*. Nhóm echinocandin hiện có các thuốc caspofungin, micafungin, anidulafungin và rezafungin\*. Flucytosin là đại diện duy nhất của nhóm ức chế tổng hợp thymidylat.

##### 1.1. Dược động học

Các đặc điểm dược động học rất khác nhau giữa các thuốc trong nhóm azol. Tóm tắt so sánh dược động học của các thuốc trong các nhóm azol được trình bày tại bảng 3.1. Trong khi đó, các echinocandin có khá nhiều điểm tương đồng về đặc tính dược động học (xem chi tiết tại bảng 3.2). Amphotericin B là đại diện duy nhất trong nhóm polyen, tuy nhiên, có nhiều dạng bào chế khác nhau của hoạt chất này, với đặc điểm dược động học rất khác biệt. Bên cạnh amphotericin B deoxycholat (dạng bào chế quy ước), có ba dạng bào chế lipid của hoạt chất này, bao gồm: amphotericin B deoxycholat hệ phân tán keo\* (ABCD); amphotericin B liposom\* (L-AMB) và amphotericin B phức hợp lipid (ABLC). So sánh dược động học giữa các dạng bào chế của amphotericin B được trình bày tại bảng 3.3.

**Bảng 3.1. So sánh về dược động học của các thuốc kháng nấm nhóm azol [61, 62]**

	<b>Fluconazol</b>	<b>Itraconazol</b>	<b>Voriconazol</b>	<b>Posaconazol</b>	<b>Isavuconazol</b>
Đường dùng	Uống, IV	Uống	Uống, IV	Uống, IV	Uống, IV
Sinh khả dụng (%)	>90%	55 - 75%	>90%	Thay đổi	98%
Nồng độ thuốc ảnh hưởng bởi thức ăn hoặc pH dạ dày	Không	Có	Không	Có	Không

	<b>Fluconazol</b>	<b>Itraconazol</b>	<b>Voriconazol</b>	<b>Posaconazol</b>	<b>Isavuconazol</b>
Liên kết protein huyết tương (%)	11 - 12%	99%	58%	>98%	>99%
Thể tích phân bố (L/kg)	0,7 (L/kg)	>700 L	4,6 (L/kg)	-	450 L
Thấm vào dịch não tủy	Có	Không	Có	-	-
Chuyển hóa	-	CYP3A4	CYP2C19, 2C9, 3A4	Liên hợp glucuronic	CYP3A4, 3A5, Liên hợp glucuronic
Con đường thải trừ chính	Thận	Gan	Gan	Gan	Gan
Thời gian bán thải (giờ)	24	25 - 50	Phụ thuộc liều	20 - 66	130
Thải trừ qua nước tiểu dưới dạng còn hoạt tính (%)	80	Thấp	Thấp	Thấp	Thấp
Khuyến cáo theo dõi nồng độ thuốc trong máu	Không	Có	Có	Có	Không

**Bảng 3.2. So sánh dược động học các thuốc kháng nấm nhóm echinocadin [63-68]**

	<b>Caspofungin</b>	<b>Micafungin</b>	<b>Anidulafungin</b>	<b>Rezafungin*</b>
Đường dùng	IV	IV	IV	IV
Liên kết với protein huyết tương (%)	97%	>99%	99%	> 90%

	<b>Caspofungin</b>	<b>Micafungin</b>	<b>Anidulafungin</b>	<b>Rezafungin*</b>
Thể tích phân bố	Không rõ	0,24 – 0,41 (L/kg)	0,7 - 0,9 (L/kg)	67 L
Thấm vào dịch não tủy	Thấp	Thấp	Thấp	Thấp
Thời gian bán thải (giờ)	27 - 50	10 – 17	40 - 50	130 - 133
Con đường chuyển hóa	Gan Thủy phân peptid và N-acetyl hóa	Gan Arylsulfatase và catechol-0-methyltransferase	Không chuyển hóa ở gan Giáng hóa hóa học trong huyết thanh	Không chuyển hóa ở gan Phần lớn thải trừ dạng nguyên vẹn
Con đường thải trừ	Qua phân (34%), qua nước tiểu (41%)	Qua phân (40%), qua nước tiểu (15%)	Qua phân	Qua phân (74,3%), qua nước tiểu (25,7%)
Thải trừ qua nước tiểu dưới dạng còn hoạt tính (%)	Thấp	Thấp	Thấp	Thấp

**Bảng 3.3. So sánh dược động học giữa các dạng bào chế của amphotericin B [63, 69]**

<b>Dạng bào chế</b>	<b>DAmB</b>	<b>ABLC</b>	<b>ABCD</b>	<b>L-AMB</b>
Đường dùng	IV	IV	IV	IV
Liên kết protein huyết tương (%)	90%	-	-	-
Thể tích phân bố (L/kg)	4	131	4,1	0,1 - 0,16
Con đường thải trừ	Qua phân và nước tiểu (dạng không đổi)	Qua phân và nước tiểu (dạng không đổi)	-	Qua phân và nước tiểu (dạng không đổi)
Thải trừ qua nước tiểu dưới dạng còn hoạt tính (%)	2 - 5	Thấp	Thấp	Thấp
Thời gian bán thải (giờ)	15 - 48	173	28,2	7 - 10

### ***Ghi chú:***

*Amphotericin B deoxycholat* (DAmB): amphotericin B dạng quy ước, được bào chế dưới dạng bột đông khô pha truyền, tạo dung dịch keo trong nước. Trong cơ thể, amphotericin B tạo phức hợp với deoxycholat muối mật.

*Amphotericin B deoxycholat hệ phân tán keo* (Amphotericin B colloidal dispersion - ABCD): dạng amphotericin B deoxycholat được ổn định bằng cholesteryl sulfat tạo phức hợp keo dạng đĩa.

*Amphotericin B liposom* (Liposomal amphotericin B - L-AMB): dạng amphotericin B được tích hợp trong liposome một lớp màng kép kích thước nhỏ.

*Amphotericin B phức hợp lipid* (Amphotericin B lipid complex - ABLC): dạng amphotericin B được gắn 2 lớp phospholipid hình dải.

### ***Hấp thu:***

Amphotericin B và các echinocandin hấp thu kém qua đường tiêu hóa nên phải dùng đường tĩnh mạch. Ngược lại, các thuốc nhóm azol và flucytosin đều có thể hấp thu được qua đường tiêu hóa nên có thể dùng đường uống. Tuy nhiên mức độ hấp thu giữa các thuốc trong nhóm azol rất khác nhau. Fluconazol, voriconazol và isavuconazol đều có sinh khả dụng cao trên 90% và ít bị ảnh hưởng bởi thức ăn hay pH dịch vị. Trong khi đó, itraconazol và posaconazol có sinh khả dụng thay đổi phụ thuộc vào dạng bào chế khác nhau. Itraconazol (dạng viên nang) và posaconazol (dạng hỗn dịch) cần dùng cùng thức ăn để kéo dài thời gian lưu thuốc tại dạ dày, từ đó tăng khả năng hòa tan và sinh khả dụng của thuốc. Hấp thu của các thuốc này còn bị thay đổi bởi pH dịch vị nên cần quan tâm đến tương tác với các thuốc ức chế bài tiết acid hoặc trung hòa acid như antacid, thuốc kháng thụ thể  $H_2$  hay thuốc ức chế bơm proton. Cần lưu ý, hấp thu của posaconazol (dạng hỗn dịch) rất bấp bênh, đặc biệt ở những bệnh nhân có tổn thương đường tiêu hóa do sử dụng hóa trị liệu điều trị ung thư, ghép tạng hoặc bệnh nhân dùng thuốc ức chế tiết acid dịch vị. Để tăng hấp thu, nên dùng posaconazol (dạng hỗn dịch) với bữa ăn giàu chất béo và chia nhỏ liều dùng trong ngày (3 - 4 lần/ngày). Trong khi đó, các chế phẩm posaconazol dạng viên nén có sinh khả dụng cải thiện hơn và không bị ảnh hưởng bởi độ pH dịch vị và nhu động dạ dày [70]. Đối với dạng dung dịch tiêm tĩnh mạch của itraconazol và voriconazol cần sử dụng tá dược hydroxypropyl- $\beta$ -cyclodextrin để khắc phục tính tan kém trong nước của các dược chất này. Do độc tính trên thận tiềm ẩn của hydroxypropyl- $\beta$ -cyclodextrin, itraconazol và voriconazol đường tĩnh mạch được khuyến cáo tránh sử dụng cho

bệnh nhân suy thận. Ngược lại, isavuconazol khắc phục được hạn chế này do chất được hấp thu là dạng tiền chất với đặc tính tan tốt trong nước, sau khi vào máu, tiền chất được esterase hóa hoàn toàn (>99%) thành isavuconazol có hoạt tính [70].

#### *Phân bố:*

Hầu hết các thuốc kháng nấm đều có khả năng liên kết với protein huyết tương cao và có khả năng phân bố rộng khắp các mô và dịch cơ thể. Đáng chú ý, sự phân bố của amphotericin B có khác biệt rõ rệt giữa các dạng bào chế khác nhau. Cụ thể, amphotericin B phức hợp lipid (ABLC) có kích thước phân tử lớn, nên được hấp thu nhanh chóng vào hệ thống lưới nội mô dẫn đến nồng độ thuốc trong mô cao nhưng nồng độ trong huyết thanh lại thấp, từ đó, thể tích phân bố cao hơn đáng kể so với amphotericin B dạng quy ước [71]. Ngược lại, amphotericin B liposom (L-AMB) lại có nồng độ trong huyết thanh cao, thể tích phân bố thấp hơn đáng kể so với các dạng bào chế còn lại. Trong số các thuốc kháng nấm hiện nay, flucytosin, fluconazol và voriconazol có thể xâm nhập tốt vào dịch não tủy khi màng não bị viêm, trong khi các thuốc còn lại không qua được hàng rào máu não hoặc nồng độ thuốc trong dịch não tủy rất thấp [61].

#### *Chuyển hóa và thải trừ:*

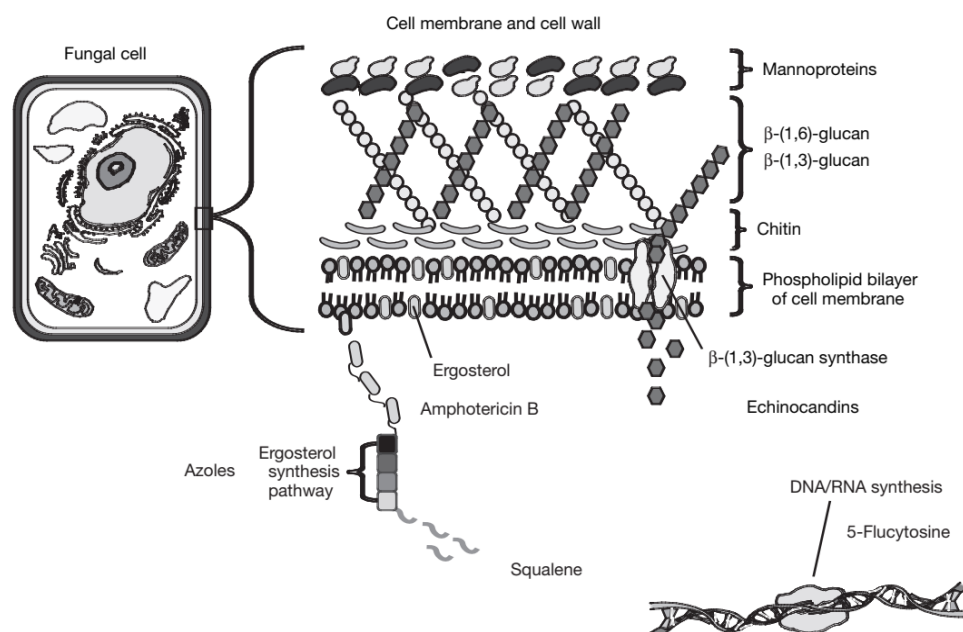
Amphotericin B hầu như không được chuyển hóa mà đào thải khỏi cơ thể dưới dạng không đổi. Tuy nhiên, amphotericin B dạng quy ước được thải trừ qua thận với 2-5% ở dạng còn hoạt tính, trong khi, các dạng bào chế lipid của amphotericin B đều được không thải trừ qua con đường này [71]. Trong chuyển hóa và thải trừ cần lưu ý các thuốc nhóm triazol. Fluconazol chuyển hóa ít ở gan và thải trừ chủ yếu qua nước tiểu nên được lựa chọn ưu tiên trong điều trị nhiễm nấm *Candida* tiết niệu, nhưng cần được hiệu chỉnh liều cho bệnh nhân suy thận. Ngược lại, các kháng nấm azol phổ rộng đều chuyển hóa phần lớn qua gan và ít thải trừ ở dạng còn hoạt tính qua thận. Itraconazol, isavuconazol chuyển hóa qua CYP3A4 và voriconazol chuyển hóa mạnh qua CYP2C19 nên có bị ảnh hưởng đáng kể bởi các thuốc ức chế và cảm ứng enzym này. Đáng lưu ý, enzym CYP2C19 có tính chất đa hình di truyền cao nên nồng độ voriconazol có thể rất khác nhau giữa các cá thể bệnh nhân. Các dẫn chất echinocadin đều có thời gian bán thải kéo dài nên chỉ cần dùng thuốc 1 lần trong ngày. Sự khác biệt chủ yếu giữa các thuốc trong nhóm là con đường chuyển hóa thuốc. Cụ thể, caspofungin và micafungin ít chuyển hóa qua hệ enzym CYP 450 tuy nhiên vẫn được chuyển

hóa qua gan nên cần lưu ý hiệu chỉnh liều ở bệnh nhân suy gan [63]. Anidulafungin không bị chuyển hóa mà tự giáng hóa thành các chất không còn hoạt tính trong huyết thanh [72]. Trong khi đó, rezafungin không chuyển hóa tại gan mà phần lớn (>70%) được thải trừ dưới dạng không đổi qua phân [67]. Flucytosin được đào thải chính thông qua quá trình lọc ở cầu thận và thải trừ qua nước tiểu dưới dạng còn hoạt tính chiếm tỷ lệ cao (>90%) [73].

## 1.2. Dược lực học

### *Cơ chế:*

Cơ chế tác dụng của các nhóm thuốc kháng nấm là khác nhau, nhìn chung, có thể phân biệt với nhau dựa trên vị trí tác dụng trên tế bào vi nấm gây bệnh. Cụ thể, amphotericin B và nhóm azol đều thể hiện hoạt tính kháng nấm thông qua đích tác dụng nằm trên màng tế bào nấm. Tuy nhiên, các azol có ái lực cao với CYP450 14 $\alpha$ -demethylase của nấm, dẫn đến gây ức chế tổng hợp ergosterol, ngăn cản quá trình tổng hợp màng tế bào nấm nên có tác dụng kìm nấm. Trong khi, amphotericin B gắn vào ergosterol ở màng tế bào, làm rò rỉ thành phần tế bào nấm, và gây chết tế bào nấm. Echinocandin là nhóm thuốc duy nhất tác dụng trên vách tế bào vi nấm bằng cách ức chế tổng hợp  $\beta$  (1,3)-D-glucan - thành phần thiết yếu trong vách tế bào của một số loài nấm. Khác với các nhóm thuốc kháng nấm khác, flucytosin có khả năng xâm nhập vào trong tế bào nấm thông qua protein vận chuyển ở màng tế bào, tạo thành chất chuyển hóa có hoạt tính, ức chế tổng hợp DNA và RNA, từ đó, ức chế tổng hợp protein của tế bào nấm. Các nhóm thuốc kháng nấm có tác dụng kìm nấm hay diệt nấm đối với các loài nấm là khác nhau do phụ thuộc vào nồng độ, số lượng, cấu trúc và độ nhạy cảm của từng loài nấm. Cơ chế tác dụng của các nhóm thuốc kháng nấm được mô tả khái quát trong hình 3.1.



**Hình 3.1. Cơ chế tác dụng của các nhóm thuốc kháng nấm (Mohr 2008) [70]**

*Phổ tác dụng:*

Cơ chế tác dụng của các nhóm thuốc kháng nấm khác nhau dẫn đến phổ tác dụng cũng khác nhau trên các chủng vi nấm. Amphotericin B là một trong những thuốc kháng nấm có phổ tác dụng rộng nhất hiện nay, thể hiện hoạt tính kháng nấm trên hầu hết các loại nấm men, nấm sợi và nấm lưỡng tính. Tuy nhiên, do nguy cơ độc tính nghiêm trọng của thuốc và sự ra đời của nhiều thuốc kháng nấm mới an toàn hơn, amphotericin B chỉ được khuyến cáo khi các thuốc kháng nấm khác không phù hợp. Các azol có sự khác biệt đáng kể về phổ kháng nấm, cụ thể, fluconazol là đại diện đầu tiên và có phổ tác dụng hẹp chủ yếu trên một số chủng *Candida* và *Cryptococcus*, không có tác dụng trên các chủng *Aspergillus*. Trong khi đó, các dẫn xuất triazol còn lại (itraconazol, voriconazol, posaconazol và isavuconazol) có phổ rộng với khả năng tác dụng trên hầu hết các chủng nấm. Các azol mới (như posaconazol, isavuconazol) không chỉ có phổ tác dụng tương tự như voriconazol trên các chủng *Aspergillus*, mà còn có tác dụng trên cả loài *Mucorales*. Hiện nay, voriconazol vẫn được khuyến cáo là liệu pháp đầu tay trong điều trị nhiễm nấm *Aspergillus* xâm lấn. Posaconazol và isavuconazol cũng được chứng minh là có hiệu quả điều trị tương đương nhưng có ít tác dụng không mong muốn và tương tác thuốc hơn so với voriconazol [74, 75]. Các thuốc trong nhóm echinocandin có phổ tác dụng tương tự nhau, đều có hoạt tính kháng nấm trên các chủng *Candida* và *Aspergillus*. Flucytosin có phổ kháng nấm hẹp nhất trong các thuốc kháng nấm toàn thân, chỉ tác dụng trên các chủng nấm men nhưng cần sử

dụng phối hợp với các thuốc khác để phòng tránh đề kháng thuốc. Phổ tác dụng của các thuốc kháng nấm được trình bày trong hình 3.2.

	AMB	FLU	ITR	VOR	POS	ISA	CAS	MIC	ANI	5FC
<i>Candida</i> spp.										
<i>C. albicans</i>	++	++	++	++	++	++	++	++	++	++
<i>C. glabrata</i>	++	–	+	++	++	++	+	+	+	++
<i>C. parapsilosis</i>	++	++	++	++	++	++	++	+	++	++
<i>C. tropicalis</i>	++	++	++	++	++	++	++	++	++	++
<i>C. krusei</i>	++	–	+	++	++	++	++	++	++	++
<i>C. lusitanae</i>	–	++	++	++	++	++	++	++	++	++
<i>Cryptococcus</i> spp.										
<i>C. neoformans</i>	++	++	++	++	++	++	–	–	–	++
<i>C. gattii</i>	++	++	++	++	++	++	–	–	–	++
<i>Aspergillus</i> spp.										
<i>A. fumigatus</i>	++	–	++	++	++	++	+	+	+	–
<i>A. flavus</i>	+	–	++	++	++	++	+	+	+	–
<i>A. terreus</i>	–	–	++	++	++	++	+	+	+	–
<i>A. niger</i>	++	–	+	+	++	++	+	+	+	–
Mucorales										
<i>Rhizopus</i> spp.	++	–	–	–	++	++	–	–	–	–
<i>Mucor</i> spp.	++	–	–	–	++	++	–	–	–	–
<i>Lichtheimia</i> spp.	++	–	–	–	++	++	–	–	–	–
<i>Fusarium</i> spp.	+	–	+	+	+	+	–	–	–	–
<i>Scedosporium</i> spp.	+	–	+	+	+	+	–	–	–	–
<i>Histoplasma capsulatum</i>	++	+	++	++	++	++	–	–	–	–
<i>Blastomyces dermatitidis</i>	++	+	++	++	++	++	–	–	–	–
<i>Coccidioides immitis</i>	++	++	++	++	++	++	–	–	–	–

**Hình 3.2. Phổ tác dụng tác dụng của các thuốc kháng nấm [73]**

Chú thích: AMB: amphotericin B; FLU: fluconazol; ITR: itraconazol; VOR: voriconazol; POSA: posaconazol; ISA: isavuconazol; CAS: caspofungin; MIC: micafungin; ANI: anidulafungin; 5FC: flucytosin. –: không có hoạt tính, +: hoạt tính kháng nấm mức độ trung bình, ++: hoạt tính kháng nấm tốt

#### *Cơ chế đề kháng:*

Các loài nấm đề kháng với các thuốc kháng nấm theo nhiều cơ chế khác nhau, chủ yếu do sự biến đổi về đích tác dụng của các thuốc kháng nấm. Với nhóm polyen, các chủng *Candida* đề kháng với amphotericin B thường do đột biến các gen tham gia tổng hợp ergosterol ở màng tế bào nấm [76, 77]. Cơ chế của đề kháng azol ở phần lớn các chủng *Candida* và *Aspergillus* thông qua thay đổi biểu hiện gen của các gen mã hóa bơm tống thuốc hoặc gen mã hóa cho enzym lanosterol 14 $\alpha$ -demethylase. Đề kháng echinocandin thường liên quan đến đột biến gen mã hóa cho tiểu đơn vị xúc tác của enzym glucan synthase.

Gần đây cũng ghi nhận được sự xuất hiện của các chủng *Candida* kháng đa thuốc. Cụ thể, một số bằng chứng cho thấy tỷ lệ cao *C. auris* phân lập được kháng với fluconazol, trong đó khoảng 30-50% đề kháng với amphotericin B và một tỷ lệ nhỏ kháng với echinocandin [78]. Do đó, hiện nay *C. auris* cũng là một tác nhân đáng quan ngại trong điều trị nhiễm nấm xâm lấn. Điều này cho thấy tầm quan trọng của việc xác định dịch tễ đề kháng, từ đó, giúp bác sĩ lựa chọn thuốc phù hợp, giảm thiểu hậu quả bất lợi trên lâm sàng hoặc thất bại điều trị.

### **1.3. Các thông số dược động học/dược lực học (PK/PD) của thuốc kháng nấm và giám sát nồng độ thuốc trong máu**

#### *Thông số PK/PD đặc trưng:*

Tương tự các thuốc kháng sinh, dựa trên đặc điểm dược động học và dược lực học, các thuốc kháng nấm được chia thành ba nhóm phụ thuộc thời gian (thông số PK/PD đặc trưng là  $T > MIC$ ), phụ thuộc nồng độ (thông số PK/PD đặc trưng là  $C_{peak}/MIC$ ) và phụ thuộc vào tổng lượng thuốc vào cơ thể (thông số PK/PD đặc trưng là  $AUC/MIC$ ). Với polyen và echinocandin, do thời gian hậu kháng nấm dài nên thông số đặc trưng là  $C_{peak}/MIC$  với đích là 10 để đạt hiệu lực tối đa. Nhóm triazol cũng có tác dụng hậu kháng nấm kéo dài nhưng các nghiên cứu PK/PD không cho thấy vai trò rõ rệt về nồng độ thuốc đối với hiệu lực tác dụng. Thông số PK/PD đặc trưng của nhóm triazol là  $AUC/MIC$  với đích dự kiến là 25. Do thời gian hậu kháng nấm của flucytosin ngắn nên cần duy trì nồng độ trên MIC để đạt hiệu quả và do đó thuốc có đặc tính phụ thuộc thời gian. Đích PK/PD của flucytosin được gợi ý là  $T > MIC$  đạt trên 25%.

#### *Tối ưu hóa sử dụng thuốc:*

Cho đến nay, có ba thuốc kháng nấm được khuyến cáo cần giám sát nồng độ thuốc trong máu là posaconazol, voriconazol và itraconazol do biến thiên nồng độ thuốc lớn nếu dùng theo chế độ liều chuẩn theo hướng dẫn. Posaconazol cần được giám sát nồng độ để đảm bảo hiệu quả với đích nồng độ đáy ở trạng thái cân bằng là 0,7 mg/L với chỉ định dự phòng và 1mg/L với chỉ định điều trị. Do cần đảm bảo cả hiệu quả cũng như hạn chế độc tính, đích nồng độ đáy của voriconazol cần nằm trong khoảng 1mg/L đến khoảng 5,5 mg/L, với itraconazol cần nằm trong khoảng 0,5 mg/L cho mục đích dự phòng và 1 mg/L với chỉ định điều trị (định lượng bằng máy miễn dịch) [79].

## 2. Dược lý lâm sàng các thuốc kháng nấm

### 2.1. Nhóm polyen: amphotericin B

#### **Chỉ định: [80, 81]**

- Điều trị nhiễm nấm xâm lấn, tiến triển, có nguy cơ đe dọa tính mạng, gây ra bởi các loại nấm như: *Candida*, *Aspergillus*, *Mucorales*, *Blastomyces*, *Cryptococcus* [30, 39, 46, 82].

#### **Chỉ định khác (được khuyến cáo trong Hướng dẫn điều trị):**

- Điều trị kinh nghiệm khi nghi ngờ nhiễm nấm *Candida*, *Aspergillus*, *Mucorales* xâm lấn.

- Dự phòng nhiễm nấm xâm lấn ở bệnh nhân sốt giảm bạch cầu trung tính kéo dài (bệnh nhân có bệnh máu ác tính điều trị hóa trị liệu hoặc bệnh nhân ghép tế bào gốc, ghép tạng), dùng truyền tĩnh mạch và khí dung [83, 84].

#### **Chống chỉ định:**

- Mẫn cảm với amphotericin B.

#### **Sử dụng ở phụ nữ có thai, cho con bú**

- Phụ nữ có thai: chỉ sử dụng khi lợi ích vượt trội nguy cơ (xem chi tiết tại Phụ lục 6).

- Phụ nữ cho con bú: chỉ sử dụng khi lợi ích vượt trội nguy cơ (xem chi tiết tại Phụ lục 6).

#### **Lưu ý:**

- Khí dung amphotericin B có thể được cân nhắc sử dụng trong dự phòng nhiễm nấm *Aspergillus* phổi ở bệnh nhân sau ghép phổi [33, 85, 86].

- Tiêm nội tủy amphotericin B dạng deoxycholat điều trị nhiễm nấm *Candida* xâm lấn thần kinh trung ương được cân nhắc sử dụng khi không có lựa chọn khác thay thế [30, 87, 88].

- Tiêm nội nhãn amphotericin B dạng deoxycholat có thể được sử dụng phối hợp với thuốc kháng nấm đường toàn thân trong điều trị nhiễm nấm *Candida* xâm lấn nội nhãn [30, 87].

- Không tự động chuyển đổi giữa các dạng amphotericin B do các dạng thuốc này không tương đương nhau về dược động học, liều dùng và tác dụng không mong muốn. Sự khác biệt về dược động học giữa các dạng bào chế của amphotericin B được trình bày trong bảng 3.3.

- So với amphotericin B dạng quy ước, các dạng bào chế lipid của amphotericin B đều có nguy cơ xuất hiện độc tính thấp hơn, đặc biệt là độc tính

trên thận. Amphotericin B dạng phức hợp lipid được ghi nhận có độc tính cao hơn so với amphotericin B liposom. Cần cân nhắc lợi ích - nguy cơ và chi phí điều trị để lựa chọn chế phẩm amphotericin B phù hợp. Không có sự khác biệt về hiệu quả lâm sàng giữa các dạng bào chế của amphotericin B nhưng việc sử dụng dạng bào chế lipid là giải pháp an toàn hơn cho bệnh nhân để giảm thiểu độc tính. Ưu tiên sử dụng chế phẩm amphotericin B dạng bào chế lipid trong một số tình trạng lâm sàng được liệt kê tại bảng 3.4 dưới đây.

**Bảng 3.4. Một số tình trạng lâm sàng cần cân nhắc ưu tiên sử dụng amphotericin B dạng bào chế lipid [30, 89]**

<b>Các tình trạng lâm sàng cần cân nhắc ưu tiên sử dụng amphotericin B dạng phức hợp lipid</b>	<b>Các thuốc có độc tính trên thận</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>Suy thận trước khi bắt đầu điều trị</li> <li>Đang sử dụng hoặc trước đó có sử dụng thuốc lợi tiểu hoặc các thuốc khác cùng độc tính trên thận (cột bên)</li> <li>Hạ kali huyết thanh trước khi bắt đầu điều trị</li> <li>Hạ magie huyết thanh trước khi bắt đầu điều trị</li> <li>Đa niệu</li> <li>Bệnh nhân đã được điều trị trước đó tại đơn vị hồi sức tích cực hoặc đang được điều trị tại các đơn vị này tại thời điểm chỉ định thuốc kháng nấm</li> <li>Bệnh nhân ghép tạng đặc (bao gồm cả ghép tủy xương)</li> <li>Cao tuổi</li> <li>Nhiễm nấm thận kinh trung ương</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li><i>Thuốc kháng virus:</i> acyclovir, adefovir, dipivoxil, cidofovir, foscarnet, ganciclovir, ganciclovir, tenofovir, valacyclovir, valganciclovir</li> <li><i>Kháng sinh aminoglycosid:</i> gentamicin, netilmicin, streptomycin, tobramycin, amikacin</li> <li><i>Các kháng sinh khác:</i> colistin, vancomycin, teicoplanin</li> <li><i>Thuốc ức chế calcineurin:</i> cyclosporin, tacrolimus</li> <li><i>Thuốc điều trị ung thư:</i> carboplatin, camustatin, cisplatin, cyclophosphamid, ifosfamid, methotrexat, streptozotocin</li> <li><i>Thuốc cản quang:</i> amidotrizoat, ioxithamat, meglumin, ioxagalat, iopamidol, iohexol, iomeprol, iopentol, ioversol, iopromid, iobitridol, iodixanol, iotrolan</li> </ul>

***Tác dụng không mong muốn:***

**Độc tính trên thận [90]:**

- Độc tính trên thận là độc tính thường gặp và nghiêm trọng khi sử dụng amphotericin B đặc biệt dạng bào chế amphotericin B deoxycholat.

- Biểu hiện: tổn thương thận cấp, tăng creatinin máu, tăng ure máu, toan ống thận, tỷ trọng nước tiểu thấp, thiếu niệu, vô niệu. Có thể kèm theo hạ kali máu, hạ magie máu. Độc tính trên thận có thể phục hồi, một số trường hợp tổn thương

vĩnh viễn. Độc tính trên thận thấp hơn khi sử dụng các dạng bào chế lipid của amphotericin B. Amphotericin B dạng liposom ít gây nguy cơ độc tính trên thận hơn dạng amphotericin B phức hợp lipid.

- Yếu tố nguy cơ:

+ Sử dụng đồng thời các thuốc độc thận khác (vancomycin, amikacin, colistin, cyclosporin)

+ Bất thường chức năng thận trước đó

+ Sử dụng liều cao, amphotericin B kéo dài

- Phòng ngừa:

+ Truyền dịch NaCl trước khi truyền amphotericin B

+ Theo dõi chức năng thận chặt chẽ trong quá trình sử dụng amphotericin B.

+ Chuyển sang các dạng bào chế lipid của amphotericin B.

+ Theo dõi kali, magie máu trong quá trình sử dụng amphotericin B

- Điều trị: Ngừng thuốc khi nghi ngờ hoặc xác định tổn thương thận cấp gây ra bởi amphotericin B.

#### **Phản ứng dị ứng liên quan đến tiêm truyền [91]:**

- Biểu hiện: Sốt, ban đỏ xuất hiện ngay sau khi truyền thuốc, phản ứng có thể không xuất hiện trong các lần truyền thuốc tiếp theo, phản ứng không phụ thuộc liều thuốc. Các dạng bào chế amphotericin B đều có nguy cơ gây ra phản ứng dị ứng liên quan đến tiêm truyền, đặc biệt amphotericin B dạng deoxycholat và amphotericin B phức hợp lipid.

- Dự phòng:

+ Truyền thuốc với tốc độ chậm hơn.

+ Trước khi truyền amphotericin B, sử dụng các thuốc: corticosteroid, NSAIDs, aspirin, paracetamol, pethidin, heparin (liều dùng tham khảo phụ lục 3)

+ Truyền thuốc vào ban ngày, theo dõi chặt chẽ bệnh nhân trong quá trình truyền thuốc

+ Truyền dịch trước khi sử dụng amphotericin B.

- Xử trí:

+ Sử dụng thuốc điều trị triệu chứng

+ Sử dụng corticosteroid liều thấp trước hoặc trong thời gian truyền ví dụ 25 mg hydrocortison (tương đương khoảng 4mg methylprednisolon) làm giảm phản ứng sốt (liều và thời gian dùng corticoid nên đưa ở mức tối thiểu)

+ Sử dụng 25-50 mg pethidin đường tĩnh giúp làm giảm thời gian hoặc mức độ rét run và sốt.

+ Có thể dùng heparin liều thấp (1000 UI), thay đổi vị trí truyền thuốc, dùng thuốc cách ngày nhằm hạn chế viêm tĩnh mạch và huyết khối.

*(Tham khảo hướng dẫn dự phòng các phản ứng dị ứng do tiêm truyền của amphotericin B phức hợp lipid, có thể áp dụng cho cả amphotericin B deoxycholat - Phụ lục 3)*

#### **Phản vệ/kiểu phản vệ:**

- Phản vệ/kiểu phản vệ cũng có thể xảy ra khi truyền amphotericin B deoxycholat hoặc các dạng bào chế lipid của amphotericin B nhưng hiếm gặp.

- Xử trí theo Thông tư số 51/2017/TT-BYT về việc hướng dẫn phòng, chẩn đoán và xử trí phản vệ.

## **2.2. Nhóm azol**

### **2.2.1. Fluconazol**

#### ***Chỉ định:***

- Điều trị nhiễm nấm xâm lấn do *Candida* còn nhạy cảm với fluconazol [87].  
- Điều trị kinh nghiệm khi nghi ngờ nhiễm nấm *Candida* xâm lấn ở bệnh nhân không có giảm bạch cầu trung tính, không ở tình trạng nặng và không có nguy cơ cao đề kháng fluconazol.

- Điều trị viêm màng não do *Cryptococcus* ở giai đoạn duy trì sau khi đã kết thúc giai đoạn điều trị khởi đầu [92].

- Dự phòng viêm màng não do *Cryptococcus* ở bệnh nhân có nguy cơ cao tái phát.

- Dự phòng nhiễm nấm *Candida* xâm lấn ở bệnh nhân giảm bạch cầu trung tính kéo dài (bệnh nhân có bệnh máu ác tính điều trị hóa trị liệu hoặc bệnh nhân ghép tế bào gốc, ghép tạng).

#### ***Chỉ định khác (được khuyến cáo trong Hướng dẫn điều trị):***

- Điều trị nhiễm nấm do *Trichosporon* nếu có bằng chứng vi sinh còn nhạy cảm với fluconazol và không phù hợp để sử dụng các thuốc kháng nấm ưu tiên khác như: voriconazol, isavuconazol, posaconazol và amphotericin B [93].

#### ***Chống chỉ định:***

- Mẫn cảm với fluconazol và các thuốc kháng nấm azol khác tương tự.

- Sử dụng đồng thời với các thuốc là cơ chất của CYP3A4 có nguy cơ kéo dài khoảng QT, ví dụ: terfenadin, astemizol, cisaprid, pimoizid hoặc quinidin (*chi tiết xem thêm Phụ lục 4*).

***Dược động học:***

- Hấp thu tốt qua đường uống. Sinh khả dụng đường uống đạt trên 90%. Hấp thu không phụ thuộc vào thức ăn.

- Nồng độ tối đa của fluconazol trong huyết thanh đạt được trong 0,5 - 1,5 giờ sau khi uống thuốc lúc đói.

- Tỷ lệ liên kết protein huyết tương thấp (11 - 12%).

- Thể tích phân bố: 0,7 L/kg. Thuốc thấm tốt vào tất cả các dịch của cơ thể. Ở bệnh nhân viêm màng não do nấm, nồng độ fluconazol trong dịch não tủy tương ứng khoảng 80% nồng độ trong huyết thanh.

- Chuyển hóa một lượng nhỏ qua gan. Fluconazol ức chế ở mức độ trung bình CYP2C9 và CYP3A4 và ức chế mạnh CYP2C19.

- Thải trừ chủ yếu qua nước tiểu (80%): 11% dưới dạng chất chuyển hóa.

- Thời gian bán thải (bình thường/suy thận giai đoạn cuối): 27/100 giờ.

- Lọc máu làm giảm 50% nồng độ thuốc trong huyết thanh.

***Tác dụng không mong muốn:***

Thường gặp:

- Tiêu hóa: tiêu chảy, nôn.

- Thần kinh: đau đầu

Nghiêm trọng:

- Tim mạch: kéo dài khoảng QT, xoắn đỉnh.

- Da: hội chứng Stevens - Johnson/Lyell.

- Huyết học: mất bạch cầu hạt

- Miễn dịch: phản vệ

- Thần kinh: co giật.

***Sử dụng ở phụ nữ có thai, cho con bú***

- Phụ nữ có thai: không nên sử dụng, đặc biệt với liều cao và/hoặc kéo dài, trừ trường hợp nhiễm nấm đe dọa tính mạng (phân loại C (liều đơn), xem chi tiết tại phụ lục 6).

- Phụ nữ cho con bú: không nên cho trẻ bú sau khi mẹ dùng nhiều liều hoặc liều cao fluconazol (phân loại L2, xem chi tiết tại phụ lục 6).

### 2.2.2. Itraconazol

#### **Chỉ định:**

- Điều trị nhiễm nấm toàn thân khi các kháng nấm lựa chọn hàng đầu không hiệu quả hoặc có chống chỉ định bao gồm: nhiễm nấm *Histoplasma*, *Aspergillus*, *Candida* và *Cryptococcus* (bệnh nhân suy giảm miễn dịch nhiễm nấm *Cryptococcus* và ở tất cả bệnh nhân nhiễm nấm *Cryptococcus* thần kinh trung ương).

- Dự phòng nhiễm nấm ở bệnh nhân giảm bạch cầu trung tính kéo dài khi các thuốc kháng nấm khác bị chống chỉ định.

#### **Chỉ định khác (được khuyến cáo trong Hướng dẫn điều trị):**

- Điều trị nhiễm nấm do *Talaromycosis* trong giai đoạn duy trì và/hoặc dự phòng trên những bệnh nhân chưa hồi phục miễn dịch [94-96].

- Điều trị nhiễm nấm do *Sporotrichosis* trong giai đoạn duy trì sau khi đã kết thúc giai đoạn điều trị ban đầu [59]

#### **Chống chỉ định:**

- Mẫn cảm với itraconazol.

- Phụ nữ có thai trừ trường hợp đe dọa tính mạng.

- Sử dụng đồng thời với các thuốc là cơ chất của CYP3A4

(cụ thể xin xem thêm Phụ lục 4)

#### **Dược động học:**

- Hấp thu nhanh qua đường tiêu hóa. Sinh khả dụng đường uống khoảng 55%. Hấp thu viên nang itraconazol tăng lên khi sử dụng thuốc cùng thức ăn và giảm đi khi pH dạ dày tăng.

- Nồng độ tối đa của itraconazol trong huyết thanh đạt được trong 2 - 5 giờ sau khi uống và vào cuối thời gian truyền khi truyền tĩnh mạch.

- Tỷ lệ liên kết protein huyết tương cao (> 99%).

- Thể tích phân bố lớn (> 700 L). Thuốc được phân bố rộng rãi vào các mô. Nồng độ trong dịch não tủy thấp hơn nhiều trong huyết thanh nhưng vẫn đạt hiệu quả điều trị khi viêm màng não.

- Chuyển hóa mạnh qua gan, chủ yếu qua CYP3A4. Hydroxy-itraconazol là chất chuyển hóa chính và có hoạt tính kháng nấm tương tự itraconazol. Itraconazol là chất ức chế mạnh CYP3A4.

- Thải trừ chủ yếu qua nước tiểu (35%) và qua phân (54%) dưới dạng không còn hoạt tính.

- Thời gian bán thải (bình thường/suy thận giai đoạn cuối): 21 - 64/35 giờ.
- Không bị thải qua lọc máu.

***Tác dụng không mong muốn:***

Thường gặp:

- Tim mạch: tăng huyết áp, phù.
- Da: ngứa, phát ban.
- Tiêu hóa: đau bụng, tiêu chảy, nôn, buồn nôn.
- Gan mật: ↑ALAT, ↑ASAT.
- Thần kinh: chóng mặt, đau đầu.
- Hô hấp: viêm mũi, viêm xoang, nhiễm trùng hô hấp trên.
- Khác: sốt.

Nghiêm trọng:

- Tim mạch: suy tim sung huyết.
- Tiêu hóa: viêm tụy.
- Gan mật: độc tính trên gan.
- Miễn dịch: phản vệ.
- Thần kinh: viêm dây thần kinh ngoại vi.
- Hô hấp: phù phổi.

***Sử dụng ở phụ nữ có thai, cho con bú***

- Phụ nữ có thai: chỉ sử dụng trong trường hợp nhiễm nấm đe dọa tính mạng (phân loại C, xem chi tiết tại phụ lục 6).
- Phụ nữ cho con bú: ngừng cho bú trước khi dùng thuốc (phân loại L3, xem chi tiết tại phụ lục 6).

***Lưu ý:***

Itraconazol dạng tiêm tĩnh mạch chứa tá dược hydroxypropyl-β-cyclodextrin, có thể tích lũy ở bệnh nhân suy thận nặng (eGFR < 30 mL/phút). Do đó, nên cân nhắc chuyển sang dạng uống nếu phù hợp về mặt lâm sàng để giảm nguy cơ tích lũy tá dược.

● **Posaconazol**

***Chỉ định:***

- Điều trị nhiễm nấm *Aspergillus* xâm lấn ở bệnh nhân kháng trị hoặc không dung nạp với amphotericin B hoặc itraconazol hay voriconazol.

- Dự phòng nhiễm nấm xâm lấn ở bệnh nhân giảm bạch cầu trung tính kéo dài (bệnh nhân có bệnh máu ác tính điều trị hóa trị liệu hoặc bệnh nhân ghép tế bào gốc).

- Điều trị nhiễm nấm *Candida* xâm lấn ở bệnh nhân kháng trị hoặc không đáp ứng với các phác đồ điều trị ưu tiên [87]

- Điều trị bệnh nấm *Mucormycosis*: sử dụng như là lựa chọn cứu nguy hoặc trong điều trị xuống thang (step-down) sau khi đã sử dụng thuốc kháng nấm tĩnh mạch [46].

- Điều trị nhiễm nấm *Fusarium*, *Zygomycetes*, *Cryptococcus* ở bệnh nhân không đáp ứng hoặc có chống chỉ định với các phác đồ ưu tiên

- Điều trị nhiễm nấm do *Coccidioides* ở bệnh nhân thất bại hoặc có chống chỉ định với các phác đồ ưu tiên.

***Chỉ định khác (được khuyến cáo trong Hướng dẫn điều trị):***

- Dự phòng nhiễm nấm xâm lấn ở bệnh nhân ghép tạng [97]

- Điều trị nhiễm nấm xâm lấn do *Candida auris* (chỉ nên sử dụng như một lựa chọn trong điều trị xuống thang (step-down) sau khi đã điều trị thành công bằng các phác đồ ưu tiên và có bằng chứng còn nhạy cảm [98].

***Chống chỉ định:***

- Mẫn cảm với posaconazol.

- Sử dụng đồng thời với các alkaloid cựa lữa mạch.

- Sử dụng đồng thời với các thuốc là cơ chất của CYP3A4 đồng thời có nguy cơ kéo dài khoảng QT, ví dụ: terfenadin, astemizol, cisaprid, pimozid hoặc quinidin.

- Sử dụng đồng thời với các thuốc ức chế HMG-CoA (simvastatin, lovastatin và atorvastatin).

*(chi tiết xin xem thêm Phụ lục 4)*

***Dược động học:***

- Posaconazol có ba dạng bào chế là dung dịch uống, viên nén giải phóng chậm và tiêm truyền tĩnh mạch. Dạng dung dịch uống có sinh khả dụng thấp (khoảng 50%) và dao động lớn giữa các cá thể, bị ảnh hưởng mạnh bởi thức ăn, pH dịch vị, nhu động ruột và các thuốc dùng đồng thời như thuốc ức chế bơm proton hoặc metoclopramid. Viên nén giải phóng chậm và dạng tiêm truyền tĩnh mạch có hấp thu ổn định hơn và ít bị ảnh hưởng bởi các yếu tố đường tiêu hóa [99].

- Thời gian để thuốc đạt nồng độ tối đa trong máu là 4 - 5 giờ (với dạng viên nén).
- Tỷ lệ liên kết với protein huyết tương cao (> 98%), chủ yếu là albumin, nhưng vẫn phân bố tốt vào các mô [99].
- Thể tích phân bố lớn (394 L với dạng viên nén).
- Chuyển hóa qua con đường glucoronid hóa, ít chuyển hóa qua hệ CYP450.
- Thải trừ chủ yếu qua phân (77%) và qua nước tiểu (14%). 66% liều thải trừ qua phân dưới dạng không đổi. Thuốc bài tiết qua thận không đáng kể, không bị thải qua lọc máu, do đó không cần chỉnh liều ở bệnh nhân suy thận hoặc có lọc máu [99].
- Thời gian bán thải trung bình khoảng 20 - 35 giờ. Với dạng viên nén giải phóng chậm và dạng tiêm tĩnh mạch, cần sử dụng liều nạp 300 mg hai lần trong ngày đầu tiên, sau đó duy trì 300 mg mỗi ngày. Dạng dung dịch uống không yêu cầu liều nạp, nhưng phải chia nhiều liều trong ngày [99].

***Tác dụng không mong muốn:***

Thường gặp:

- Nội tiết - chuyển hóa: hạ kali máu
- Tiêu hóa: tiêu chảy, buồn nôn, nôn.
- Thần kinh: đau đầu
- Khác: sốt

Nghiêm trọng:

- Tim mạch: kéo dài khoảng QT, xoắn đỉnh.
- Gan mật: ứ mật, suy gan.
- Nội tiết: suy vỏ thượng thận, ↓ gonatropin máu

***Sử dụng ở phụ nữ có thai, cho con bú***

- Phụ nữ có thai: không nên sử dụng, đặc biệt trong 3 tháng đầu của thai kỳ. Chỉ sử dụng trong trường hợp không còn lựa chọn nào khác (phân loại C, xem chi tiết tại phụ lục 6).
- Phụ nữ cho con bú: ngừng cho con bú trước khi bắt đầu điều trị bằng posaconazol (phân loại L3, xem chi tiết tại phụ lục 6).

***Lưu ý:*** (với biệt dược Noxafil viên kháng acid và hỗn dịch uống hàm lượng 40 mg/ml)

- Viên kháng acid: Không nhai/nghiền viên.

- Các dạng bào chế của posaconazol không tương đương sinh học. Các dạng bào chế cũng khác biệt về tần suất đưa thuốc, ảnh hưởng của thức ăn và nồng độ thuốc đạt được trong máu. Do vậy, không được chuyển đổi giữa dạng viên và dạng hỗn dịch uống mà không thực hiện đánh giá lại liều và nồng độ thuốc trong máu [99].

### 2.2.3. Voriconazol

#### **Chỉ định:**

- Điều trị nhiễm nấm xâm lấn do *Aspergillus* (lựa chọn ưu tiên).
- Điều trị *Candida* máu ở bệnh nhân không giảm bạch cầu trung tính.
- Điều trị nhiễm nấm *Candida* xâm lấn (bao gồm cả *C. krusei*) ở bệnh nhân đề kháng với fluconazol và/hoặc có chống chỉ định với nhóm echinocandin.

(Điều trị nhiễm nấm xâm lấn do *C. auris*: chỉ nên sử dụng như một lựa chọn trong điều trị xuống thang (step-down) sau khi đã điều trị thành công bằng các phác đồ ưu tiên và có bằng chứng chủng nấm còn nhạy cảm [98])

- Điều trị nhiễm nấm do *Scedosporiosis* và *Fusarium* [100]
- Dự phòng nhiễm nấm xâm lấn ở bệnh nhân ghép tế bào gốc có nguy cơ cao.

#### **Chỉ định khác (được khuyến cáo trong Hướng dẫn điều trị):**

- Điều trị kinh nghiệm khi nghi ngờ nhiễm nấm *Aspergillus* xâm lấn.
- Điều trị viêm màng não do *Cryptococcus* ở giai đoạn duy trì khi không phù hợp hoặc chống chỉ định với fluconazol [101]
- Dự phòng nhiễm nấm ở bệnh máu ác tính điều trị hóa trị liệu có giảm bạch cầu trung tính kéo dài.
- Dự phòng nhiễm nấm do *Aspergillus* ở bệnh nhân ghép tạng [97, 102]

#### **Chống chỉ định:**

- Mẫn cảm với voriconazol.
- Sử dụng đồng thời với các thuốc là cơ chất của CYP3A4 đồng thời có nguy cơ kéo dài khoảng QT, ví dụ: terfenadin, astemizol, cisaprid, pimozid hoặc quinidin.
- Sử dụng đồng thời với rifampicin, carbamazepin và phenobarbital.
- Sử dụng đồng thời với efavirenz liều  $\geq 400$  mg/lần/ngày hoặc ritonavir liều  $\geq 400$  mg/lần x 2 lần/ngày.
- Sử dụng đồng thời với các alkaloid cựa lửa mạch.
- Sử dụng đồng thời với sirolimus.

(chi tiết xin xem thêm Phụ lục 4).

**Dược động học:**

- Hấp thu nhanh và gần như hoàn toàn qua đường tiêu hóa. Sinh khả dụng đường uống khoảng 96%. Hấp thu của voriconazol giảm khi sử dụng thuốc cùng thức ăn và không bị ảnh hưởng bởi pH dịch vị.
- Nồng độ tối đa của thuốc trong huyết thanh đạt được trong 1 - 2 giờ sau khi uống thuốc.
- Tỷ lệ liên kết protein huyết tương khoảng 58%.
- Thể tích phân bố lớn, khoảng 4,6 L/kg. Thuốc được phân bố rộng rãi vào các mô và dịch não tủy.
- Chuyển hóa qua gan bởi CYP2C19 (chủ yếu), CYP2C9 và CYP3A4 đồng thời cũng là chất ức chế các enzym này.
- Thải trừ chủ yếu qua nước tiểu (80%): 2% dưới dạng không đổi.
- Thời gian bán thải (bình thường/suy thận giai đoạn cuối): 6 giờ/không đổi.
- Bị thải bởi lọc máu nhưng với lượng nhỏ, không cần thiết hiệu chỉnh liều.

**Tác dụng không mong muốn:**

Thường gặp:

- Tim mạch: tăng huyết áp, phù ngoại vi.
- Da: phát ban.
- Nội tiết - chuyển hóa: hạ kali máu
- Tiêu hóa: đau bụng, tiêu chảy, buồn nôn, nôn.
- Gan mật: tăng enzym gan.
- Huyết học: giảm tiểu cầu
- Thần kinh: đau đầu
- Thị giác: mờ mắt, sợ ánh sáng.
- Tâm thần: ảo giác
- Hô hấp: ho, chảy máu cam, nhiễm trùng hô hấp trên.
- Khác: sốt, viêm màng nhày.

Nghiêm trọng:

- Tim mạch: ngừng tim, loạn nhịp tim, kéo dài khoảng QT, xoắn đỉnh.
- Da: ban đỏ đa dạng, ung thư tế bào hắc tố, ung thư tế bào vảy, hội chứng Stevens - Johnson/Lyell.
- Tiêu hóa: viêm tụy.
- Gan mật: ứ mật, vàng da, viêm gan, suy gan.

- Miễn dịch: phản vệ.
- Thần kinh: bệnh não nhiễm độc.
- Thị giác: phù đĩa thị, viêm dây thần kinh thị giác.
- Thận: suy thận.
- Nội tiết: suy vỏ thượng thận, cường/suy giáp

#### ***Sử dụng ở phụ nữ có thai, cho con bú***

- Phụ nữ có thai: không nên sử dụng, trừ trường hợp lợi ích cho người mẹ vượt trội nguy cơ trên thai nhi (phân loại D, xem chi tiết tại phụ lục 6).
- Phụ nữ cho con bú: ngừng cho con bú trước khi bắt đầu điều trị bằng voriconazol (phân loại L3, xem chi tiết tại phụ lục 6).

#### ***Lưu ý:***

- Tránh lái xe hoặc vận hành máy móc khi dùng thuốc do có thể gây ảnh hưởng đến thị giác (nhìn mờ, sợ ánh sáng) thoáng qua và có thể hồi phục.
- Theo dõi enzym gan của bệnh nhân trước và sau khi điều trị bằng voriconazol.
- Uống thuốc xa bữa ăn, uống thuốc trước ăn 1 giờ hoặc sau ăn 2 giờ.
- Với dạng tiêm truyền tĩnh mạch (IV): voriconazole dạng tiêm truyền tĩnh mạch chứa tá dược sulfobutyl-ether cyclodextrin, được thải trừ chủ yếu qua thận. Ở bệnh nhân suy thận nặng ( $\text{eGFR} < 50 \text{ mL/phút}$ ), tá dược này có thể tích lũy trong cơ thể mặc dù chưa có bằng chứng rõ ràng về tác động xấu đến chức năng thận ở người. Do đó, việc sử dụng voriconazole IV cần thận trọng, và nếu có thể, nên chuyển sang dạng uống để giảm nguy cơ tích lũy tá dược.

#### **2.2.4. Isavuconazol**

##### ***Chỉ định:***

- Điều trị nhiễm nấm *Aspergillus* xâm lấn.
- Điều trị bệnh nấm *Mucormycosis* [46].

##### ***Chỉ định khác (được khuyến cáo trong Hướng dẫn điều trị):***

- Điều trị nhiễm nấm *Candida* thực quản ở bệnh nhân đề kháng với fluconazol [30].
- Điều trị viêm màng não do nấm *Cryptococcus* trong trường hợp bệnh nhân không đáp ứng hoặc có chống chỉ định với phác đồ các thuốc kháng nấm ưu tiên khác [39].

- Dự phòng nhiễm nấm xâm lấn ở bệnh nhân sốt, giảm bạch cầu trung tính kéo dài trên đối tượng nguy cơ cao (bệnh máu ác tính) [103, 104], bệnh nhân ghép tạng [97].

***Chống chỉ định:***

- + Mẫn cảm với isavuconazol.
- + Bệnh nhân tiền sử có hội chứng QT ngắn.
- + Sử dụng đồng thời với ketoconazol, ritonavir liều cao (> 200 mg mỗi 12 giờ).
- + Sử dụng đồng thời với các thuốc cảm ứng CYP3A4/3A5 mạnh (như rifampicin, rifabutin, carbamazepin, dẫn chất barbiturat tác dụng kéo dài như phenobarbital, phenytoin) hoặc cảm ứng CYP3A4/3A5 ở mức độ trung bình (như efavirenz) (cụ thể tham khảo thêm Phụ lục 4).

***Dược động học:***

- Hấp thu tốt qua đường uống. Sinh khả dụng đường uống đạt trên 98% và không bị ảnh hưởng bởi thức ăn cho phép chuyển đổi đường tĩnh mạch sang đường uống.
- Tỷ lệ liên kết protein huyết tương cao (> 99%).
- Thể tích phân bố: 4,4-7,7 L/kg.
- Chuyển hóa chủ yếu qua gan bởi hệ CYP (CYP3A4 và CYP3A5) hoặc qua phản ứng liên hợp glucuronic.
- Thải trừ qua phân (46,1%) và nước tiểu (45,5%), chủ yếu dưới dạng chất chuyển hóa.
- Thời gian bán thải (bình thường/suy thận giai đoạn cuối): IV: 76-104 giờ; uống: 56-77 giờ; không có thông tin về thời gian bán thải ở bệnh nhân bệnh thận mạn giai đoạn cuối.

***Tác dụng không mong muốn:***

Thường gặp:

- Nội tiết chuyển hóa: hạ kali máu
- Tiêu hóa: táo bón, tiêu chảy, buồn nôn, nôn.
- Cơ xương khớp: đau lưng
- Thần kinh: đau đầu.
- Hô hấp: ho, khó thở.
- Toàn thân: phù ngoại vi.

Nghiêm trọng:

- Gan mật: viêm gan, tắc mật, tăng enzym gan, suy gan.
- Miễn dịch: phản ứng quá mẫn.
- Thận: suy thận.
- Hô hấp: suy hô hấp.
- Khác: phản ứng liên quan đến tiêm truyền (hạ huyết áp, khó thở, ớn lạnh).

#### ***Sử dụng ở phụ nữ có thai, cho con bú***

- Phụ nữ có thai: không nên sử dụng, chỉ sử dụng trong trường hợp đe dọa tính mạng và cần đánh giá lợi ích/nguy cơ cẩn thận (xem chi tiết tại phụ lục 6).
- Phụ nữ cho con bú: nên ngừng cho con bú khi người mẹ điều trị bằng isavuconazol (xem chi tiết tại phụ lục 6).

#### ***Lưu ý:***

- Với bột pha truyền biệt dược Cresemba: sau khi hoàn nguyên, tiền thuốc isavuconazonium (tan trong nước) thủy phân ngay và tạo thành tủa isavuconazol không tan, vì vậy, cần sử dụng bộ tiêm truyền có bộ lọc bên trong (với kích thước lỗ lọc 0,2 µm đến 1,2 µm, bản chất polyether sulfon). Khi pha loãng dung dịch truyền, tránh rung lắc mạnh để hạn chế hình thành tiểu phân.
- Với viên nang Cresemba, không nhai/nghiền viên.
- Trường hợp bệnh nhân cần dùng isavuconazol qua ống thông mũi dạ dày: có thể sử dụng dung dịch tiêm truyền sau khi pha để sử dụng qua ống thông mũi dạ dày. KHÔNG sử dụng viên nang qua ống thông mũi dạ dày.
- Mặc dù isavuconazol và voriconazol cùng thuộc nhóm triazol với phổ kháng nấm rộng và chỉ định điều trị tương tự trong nhiễm nấm xâm lấn. Tuy nhiên, có những khác biệt đáng lưu ý về phổ tác dụng, đặc điểm dược động học, độc tính và yêu cầu theo dõi nồng độ thuốc giữa 2 thuốc này (bảng 3.5).

**Bảng 3.5. So sánh một số đặc điểm dược lý của isavuconazol và voriconazol**  
**[105, 106]**

	<b>Isavuconazol</b>	<b>Voriconazol</b>
<b>Tác dụng trên <i>Mucorales</i></b>	Có hiệu quả ( <i>Mucor</i> , <i>rhizopus</i> )	Không có hiệu quả
<b>Ảnh hưởng khoảng QT</b>	Rút ngắn khoảng QT	Kéo dài khoảng QT, tăng nguy cơ xoắn đỉnh
<b>Thời gian bán thải</b>	Dài (~130 giờ)	Ngắn (~6 giờ)
<b>Theo dõi nồng độ thuốc trong máu</b>	Chưa có khuyến cáo	Khuyến cáo nên theo dõi

	<b>Isavuconazol</b>	<b>Voriconazol</b>
<b>Tương tác thuốc</b>	Nguy cơ ít hơn do chuyển hóa chính qua CYP3A4	Nguy cơ cao hơn do chuyển hóa qua CYP2C19, CYP2C9, CYP3A4
<b>Tá dược trong đường tiêm truyền tĩnh mạch</b>	Không có nguy cơ tích lũy tá dược cyclodextrin ở bệnh nhân suy thận	Có nguy cơ tích lũy tá dược cyclodextrin ở bệnh nhân suy thận (do tá dược có chứa sulfobutyl-ether cyclodextrin) Cần sử dụng thận trọng ở bệnh nhân suy thận

## 2.3. Nhóm echinocandin

### 2.3.1. Caspofungin

#### **Chỉ định:**

- Điều trị nhiễm nấm *Candida* máu, xâm lấn.
- Điều trị kinh nghiệm khi nghi ngờ nhiễm nấm *Candida* hoặc *Aspergillus* [86], đặc biệt ở những bệnh nhân giảm bạch cầu trung tính, sốt [65, 86].
- Điều trị nhiễm nấm *Aspergillus* xâm lấn ở bệnh nhân kháng trị hoặc không dung nạp với amphotericin B và/hoặc các azol, thường được khuyến cáo sử dụng trong phác đồ phối hợp với các thuốc kháng nấm khác như voriconazol [86]

#### **Chỉ định khác (được khuyến cáo trong Hướng dẫn điều trị):**

- Dự phòng nhiễm nấm xâm lấn ở bệnh nhân:
  - + Điều trị tại các đơn vị hồi sức cấp cứu (ICU) có tỷ lệ nhiễm *Candida* xâm lấn > 5%, trên bệnh nhân nguy cơ cao nhiễm nấm *Candida* xâm lấn [87]
  - + Mới phẫu thuật bụng, có thủng tiêu hóa tái phát hoặc rò miệng nối tiêu hóa [30, 87]
  - + Có bệnh máu ác tính điều trị hóa trị liệu, giảm bạch cầu trung tính kéo dài [86], ghép tế bào gốc tạo máu, có/không có bệnh ghép chống chủ [33, 107], ghép tạng [30, 104, 108].

#### **Chống chỉ định:**

Mẫn cảm với caspofungin.

#### **Dược động học:**

- Hấp thu qua đường tiêu hóa thấp nên caspofungin được sử dụng qua đường tĩnh mạch.
- Tỷ lệ liên kết với protein huyết tương cao (97%). Nồng độ tối đa trong mô (92%) đạt được sau 1,5 - 2 ngày dùng thuốc.

- Chuyển hóa bằng cách tự phân hủy, thủy phân chuỗi peptid và N-acetyl hóa. Thuốc không phải là cơ chất, chất ức chế hay cảm ứng của hệ CYP450.
- Thải trừ chậm khỏi cơ thể qua nước tiểu (41%) và phân (34%). 1,4% liều thải trừ qua nước tiểu dưới dạng không đổi.
- Thời gian bán thải (bình thường/suy thận giai đoạn cuối): 10 giờ/không đổi.
- Không bị thải qua lọc máu.

***Tác dụng không mong muốn [109]:***

Thường gặp:

- Tim mạch: hạ huyết áp.
- Da: phát ban.
- Tiêu hóa: tiêu chảy.
- Gan mật: ↑ ALAT, ↑ ALAT, ↑ ALP.
- Khác: sốt, phản ứng tại vị trí truyền, run.

Nghiêm trọng:

- Da: hội chứng Stevens - Johnson/Lyell.
- Tiêu hóa: viêm tụy.
- Gan mật: hoại tử tế bào gan, suy gan.
- Miễn dịch: phản vệ, nhiễm trùng huyết, sốc nhiễm trùng.
- Thận: suy thận.
- Hô hấp: tràn dịch màng phổi, suy hô hấp.
- Khác: phù mạch.

***Sử dụng ở phụ nữ có thai, cho con bú***

- Phụ nữ có thai: không nên sử dụng trừ trường hợp thực sự cần thiết (phân loại C, xem chi tiết tại phụ lục 6).
- Phụ nữ cho con bú: không nên cho con bú khi dùng thuốc (phân loại L3, xem chi tiết tại phụ lục 6).

**2.3.2. Micafungin**

***Chỉ định:*** [110, 111]

- Điều trị nhiễm nấm *Candida* máu, xâm lấn.
- Dự phòng nhiễm nấm *Candida* xâm lấn ở bệnh nhân sốt, giảm bạch cầu trung tính kéo dài (bệnh nhân có bệnh máu ác tính điều trị hóa trị liệu, ghép tế bào gốc tạo máu) [110].

***Chỉ định khác (được khuyến cáo trong Hướng dẫn điều trị):***

- Điều trị kinh nghiệm theo hướng nhiễm nấm *Candida* hoặc *Aspergillus* [86], đặc biệt ở bệnh nhân có giảm bạch cầu trung tính, sốt [66, 86].

- Điều trị nhiễm nấm *Aspergillus* xâm lấn ở bệnh nhân kháng trị hoặc không dung nạp với amphotericin B, amphotericin B phức hợp lipid và/hoặc các azol, thường được khuyến cáo sử dụng trong phác đồ phối hợp với các thuốc kháng nấm khác như voriconazol [86].

- Dự phòng nhiễm nấm xâm lấn ở bệnh nhân:

- + Điều trị tại các đơn vị hồi sức cấp cứu (ICU) có tỷ lệ nhiễm *Candida* xâm lấn > 5%, trên bệnh nhân nguy cơ cao nhiễm nấm *Candida* xâm lấn [87]

- + Mới phẫu thuật bụng, có thủng tiêu hóa tái phát hoặc rò miệng nối tiêu hóa [30, 87]

- + Sốt, giảm bạch cầu trung tính kéo dài (có bệnh máu ác tính điều trị hóa trị liệu [33, 86, 112, 113], ghép tế bào gốc tạo máu, có/không có bệnh ghép chống chủ [33, 107, 112, 113], ghép tạng [30, 33, 104, 108]

***Chống chỉ định:***

Mẫn cảm với micafungin.

***Dược động học:***

- Hấp thu qua đường tiêu hóa thấp nên micafungin được sử dụng qua đường tĩnh mạch.

- Tỷ lệ liên kết với protein huyết tương cao (> 99%). Thuốc phân bố nhanh vào các mô. Thể tích phân bố: 18-19 L.

- Chuyển hóa bằng nhiều con đường khác nhau. Micafungin là cơ chất của CYP3A4 nhưng đây không phải là con đường chuyển hóa chính của micafungin.

- Thải trừ chủ yếu qua phân (71%) và nước tiểu (11%).

- Thời gian bán thải (bình thường/suy thận giai đoạn cuối): 10-15 giờ/không đổi.

- Không bị thải qua lọc máu.

***Tác dụng không mong muốn [114]:***

***Thường gặp:***

- Tiêu hóa: tiêu chảy, buồn nôn, nôn.

- Chuyển hóa, nội tiết (thường gặp ở trẻ em): nhiễm toan, hạ kali máu

- Huyết học: giảm tiểu cầu.

- Thần kinh: đau đầu.

- Khác: sốt.

Nghiêm trọng:

- Tim mạch: rung nhĩ.
- Huyết học: thiếu máu, tan máu, tiểu ra máu.
- Gan mật: viêm gan, suy gan.
- Miễn dịch: phản vệ.
- Thận: suy thận.

***Sử dụng ở phụ nữ có thai, cho con bú***

- Phụ nữ có thai: không nên sử dụng trừ trường hợp thực sự cần thiết (phân loại C, xem chi tiết tại phụ lục 6).
- Phụ nữ cho con bú: cân nhắc lợi ích/nguy cơ để tiếp tục/ngừng cho con bú khi dùng thuốc (phân loại L3, xem chi tiết tại phụ lục 6).

**2.3.3. Anidulafungin**

***Chỉ định:***

- Điều trị nhiễm nấm *Candida* máu, xâm lấn.

***Chỉ định khác (được khuyến cáo trong Hướng dẫn điều trị):***

- Điều trị kinh nghiệm theo hướng nhiễm nấm *Candida* hoặc *Aspergillus* [86].
- Điều trị nhiễm nấm *Aspergillus* xâm lấn ở bệnh nhân kháng trị hoặc không dung nạp với amphotericin B, amphotericin B phức hợp lipid và/hoặc các azol, thường được khuyến cáo sử dụng trong phác đồ phối hợp với các thuốc kháng nấm khác như voriconazol [33].
- Dự phòng nhiễm nấm xâm lấn ở bệnh nhân:
  - + Đang điều trị tại các đơn vị hồi sức cấp cứu (ICU) có tỷ lệ nhiễm *Candida* xâm lấn > 5%, trên bệnh nhân nguy cơ cao nhiễm nấm *Candida* xâm lấn [87].
  - + Mới phẫu thuật bụng, có thủng tiêu hóa tái phát hoặc rò miệng nối tiêu hóa [30, 87]
  - + Sốt, giảm bạch cầu trung tính kéo dài (bệnh nhân có bệnh máu ác tính điều trị hóa trị liệu [112, 113], ghép tế bào gốc tạo máu, có bệnh ghép chống chủ, ghép tạng [30, 33, 97, 108].

***Chống chỉ định:***

Mẫn cảm với anidulafungin.

***Dược động học:*** [64, 115]

- Hấp thu qua đường tiêu hóa thấp nên anidulafungin được sử dụng qua đường tĩnh mạch.

- Tỷ lệ liên kết với protein huyết tương cao ( $> 99\%$ ). Thuốc phân bố nhanh vào các mô, ngoại trừ mắt và dịch não tủy [86]. Thể tích phân bố: 30-50 L.
- Thuốc không được chuyển hóa tại gan. Anidulafungin không phải là cơ chất, chất cảm ứng hoặc chất ức chế của CYP3A4.
- Thải trừ chủ yếu qua phân (30%) và thải trừ kém qua nước tiểu ( $<1\%$ ) [64].
- Thời gian bán thải: 24 giờ [115].
- Không bị thải qua lọc máu.

***Tác dụng không mong muốn [64, 116]:***

Thường gặp ( $>10\%$ ): [64]

- Tim mạch: thay đổi huyết áp, phù
- Hệ thần kinh trung ương: Mất ngủ
- Nội tiết & chuyển hóa: Hạ kali máu, hạ magie máu
- Tiêu hóa: Buồn nôn, nôn, tiêu chảy
- Tiết niệu sinh dục: Nhiễm trùng đường tiết niệu (15%)
- Gan: Tăng phosphatase kiềm
- Khác: Sốt, khó thở

Nghiêm trọng: [116]

- Gan mật: hoại tử gan
- Miễn dịch: phản vệ.
- Thần kinh: co giật.

***Sử dụng ở phụ nữ có thai, cho con bú***

- Phụ nữ có thai: không nên sử dụng trừ trường hợp thực sự cần thiết (phân loại C, xem chi tiết tại phụ lục 6).
- Phụ nữ cho con bú: cân nhắc lợi ích/nguy cơ để tiếp tục/ngừng cho con bú khi dùng thuốc (phân loại L3, xem chi tiết tại phụ lục 6).

**2.3.4. Rezafungin\***

***Chỉ định:***

- Điều trị nhiễm nấm *Candida* máu, xâm lấn (lựa chọn thay thế) [30, 117].

***Chống chỉ định:***

Mẫn cảm với rezafungin hoặc các thuốc kháng nấm nhóm echinocandin khác [117, 118]

***Dược động học [30, 67, 68, 117, 119-121]:***

- Hấp thu qua đường tiêu hóa thấp nên rezafungin được sử dụng qua đường tĩnh mạch.
- Tỷ lệ liên kết với protein huyết tương cao (> 90%) [67], thuốc phân bố nhanh vào các mô, ngoại trừ mắt và dịch não tủy [67, 121].
- Thể tích phân bố: 67 L.
- Thuốc không được chuyển hóa tại gan. Rezafungin không phải là cơ chất, chất cảm ứng hoặc chất ức chế của CYP3A4.
- Thải trừ chủ yếu qua phân (74,3% dạng nguyên vẹn) và thải trừ kém qua nước tiểu (25,7% dưới dạng chất chuyển hóa không hoạt động)
- Thời gian bán thải dài (130 - 133 giờ), cho phép thuốc sử dụng với chế độ liều 1 lần/tuần [67, 68].
- Không bị thải qua lọc máu [117, 119].

***Tác dụng không mong muốn:*** [117, 118, 122]

Thường gặp (>10%):

- Nội tiết & chuyển hóa: Hạ kali máu, hạ magie máu
- Tiêu hóa: Tiêu chảy, buồn nôn, nôn
- Huyết học: Thiếu máu
- Khác: Sốt, bất thường chức năng gan, nhạy cảm ánh sáng

Nghiêm trọng: [118]

- Nội tiết & chuyển hóa: Tăng thể tích máu
- Tiêu hóa: Xuất huyết tiêu hóa
- Huyết học: Đông máu nội mạch rải rác
- Thận: Tổn thương thận cấp
- Khác: Phản ứng liên quan đến truyền dịch (biểu hiện: đỏ bừng, nóng, nổi mề đay, buồn nôn, tức ngực).

***Sử dụng ở phụ nữ có thai, cho con bú*** [122]

- Phụ nữ có thai: không nên sử dụng trừ trường hợp thực sự cần thiết (không quan sát thấy tác dụng phụ trong các nghiên cứu về sinh sản trên động vật, dữ liệu trên người còn hạn chế).
- Phụ nữ cho con bú: cân nhắc lợi ích/nguy cơ để tiếp tục/ngừng cho con bú khi dùng thuốc (hiện chưa rõ rezafungin có phân bố vào trong sữa mẹ hay không).

## **2.4. Nhóm flucytosin**

***Chỉ định:***

Kết hợp với amphotericin B (hoặc fluconazol) trong điều trị:

- Điều nhiễm nấm *Candida* máu, màng tim hoặc tiết niệu khi đã thất bại với các kháng nấm lựa chọn đầu tay hoặc không dung nạp với các thuốc này.
- Điều trị nhiễm nấm *Cryptococcus* thần kinh trung ương hoặc phổi.

***Chống chỉ định:***

- Mẫn cảm với flucytosin.
- Phụ nữ cho con bú.
- Sử dụng đồng thời với các thuốc kháng virus có cấu trúc nucleosid ức chế không hồi phục enzym dihydropyrimidine dehydrogenase (DPD) (ganciclovir, valganciclovir, brivudin, sorivudin).

***Dược động học:***

- Hấp thu nhanh và gần như hoàn toàn qua đường tiêu hóa. Sinh khả dụng đường uống khoảng 76-98%. Thức ăn làm giảm tốc độ hấp thu nhưng không ảnh hưởng đến mức độ hấp thu.
- Nồng độ tối đa của thuốc trong huyết thanh đạt được trong 1-2 giờ sau khi uống thuốc nhưng chậm hơn ở bệnh nhân suy thận (4-6 giờ).
- Tỷ lệ liên kết protein huyết tương khoảng thấp (< 5%).
- Thể tích phân bố lớn, khoảng 0,5-1 L/kg. Thuốc được phân bố rộng rãi vào các mô và dịch cơ thể. Thuốc đạt nồng độ điều trị cả trong dịch não tủy.
- Chỉ một lượng nhỏ flucytosin được chuyển hóa bởi các enzym trong ruột tạo thành 5-fluorouracil (5-FU).
- Thải trừ chủ yếu qua nước tiểu: 90% dưới dạng không đổi. Nồng độ của flucytosin trong nước tiểu gấp 100 lần nồng độ trong huyết thanh ở người có chức năng thận bình thường.
- Thời gian bán thải (bình thường/suy thận giai đoạn cuối): 4/85 giờ.
- Bị thải nhanh qua lọc máu.

***Tác dụng không mong muốn:***

Thường gặp:

- Tiêu hóa: đau bụng, tiêu chảy, buồn nôn, nôn.
- Thần kinh: nhầm lẫn, đau đầu.
- Tâm thần: ảo giác

Nghiêm trọng:

- Tim mạch: độc tính trên tim
- Tiêu hóa: xuất huyết tiêu hóa
- Huyết học: giảm bạch cầu, giảm tiểu cầu, ức chế tủy xương

- Thận: suy thận

***Sử dụng ở phụ nữ có thai, cho con bú***

- Phụ nữ có thai: không nên sử dụng, đặc biệt trong 3 tháng đầu thai kỳ. Chỉ sử dụng trong trường hợp đe dọa tính mạng và không có lựa chọn nào khác (phân loại C, xem chi tiết tại phụ lục 6).
- Phụ nữ cho con bú: chống chỉ định (phân loại L4, xem chi tiết tại phụ lục 6).

## CHƯƠNG IV: ĐIỀU TRỊ NHIỄM NẤM XÂM LẤN

### 1. Nguyên tắc điều trị

Có 4 mức độ điều trị nhiễm nấm xâm lấn:

- Điều trị dự phòng: chỉ định cho các bệnh nhân có nguy cơ nhiễm nấm cao (xin xem Chương 5: Dự phòng nhiễm nấm xâm lấn).

- Điều trị định hướng: khi bệnh nhân có các bằng chứng xét nghiệm nhiễm nấm (không thuộc tiêu chuẩn vàng) nhưng không có triệu chứng lâm sàng. Trong Hồi sức Cấp cứu hiện nay điều trị định hướng không được khuyến cáo [30].

- Điều trị kinh nghiệm: chỉ định khi chẩn đoán ở mức “có thể” hoặc “nhiều khả năng”. Điều trị kinh nghiệm cho phép bệnh nhân được dùng thuốc kháng nấm sớm và do đó sẽ tăng khả năng thành công điều trị.

- Điều trị đặc hiệu (điều trị đích): khi đã có đủ tiêu chuẩn vàng để chẩn đoán chắc chắn.

### 2. Nhiễm nấm *Candida* xâm lấn

- Theo phân loại, bệnh nhiễm *Candida* xâm lấn được chia làm 3 loại:

- Nhiễm *Candida* máu đơn độc, nhiễm *Candida* máu xâm lấn mô sâu và nhiễm *Candida* xâm lấn mô sâu có cấy máu âm tính.

#### 2.1. Điều trị nhiễm *Candida* máu đơn độc

- Nhiễm *Candida* máu đơn độc được định nghĩa là khi phát hiện ra trong máu có nấm *Candida*, tuy nhiên không tìm thấy nhiễm *Candida* tại một vị trí mô sâu nào khác của cơ thể.

##### 2.1.1. Điều trị đặc hiệu

Điều trị đặc hiệu (điều trị đích) chỉ định khi chẩn đoán chắc chắn nhiễm nấm xâm lấn.

##### 2.1.1.1. Nhóm BN không có giảm bạch cầu hạt, không ghép tế bào gốc tạo máu

**Lựa chọn ưu tiên:** Echinocandin vẫn là lựa chọn đầu tay, nhưng cần chỉnh liều ở bệnh nhân suy gan và béo phì

Caspofungin với liều nạp 70mg, sau đó duy trì 50mg hàng ngày.

Hoặc Micafungin 100mg hàng ngày.

Hoặc Anidulafungin -với liều nạp 200mg, sau đó duy trì 100mg hàng ngày

**Lựa chọn thay thế:**

- Fluconazole có thể lựa chọn thay thế cho echinocandin trong trường hợp bệnh nhân không nặng (không có sốc, không có suy đa tạng) và nhiễm loại *Candida* không kháng fluconazole. Uống hoặc truyền tĩnh mạch với liều nạp

800mg (12mg/kg), sau đó duy trì 400mg (6mg/kg) hàng ngày. *Đường tĩnh mạch được chỉ định nếu không dùng được đường uống*

- Không dùng Fluconazole nếu chưa có kháng nấm đồ trong nhiễm *Candida non-albicans*. Không nên dùng cho điều trị *C. auris* do tỉ lệ đề kháng cao (lên đến 91%) [121].

#### **Lựa chọn khác:**

- Dẫn xuất lipid của amphotericin B (3-5 mg/kg/ngày) được chỉ định khi bệnh nhân không dung nạp hoặc kháng với các thuốc chống nấm khác.

- Chỉ dùng dạng liposomal hoặc lipid complex. Đối với *C. auris*, tỉ lệ kháng amphotericin B dao động tùy vùng (5-85%), nên cần tham khảo dữ liệu địa phương [105, 121]

- Kháng nấm đồ với azol: cần chỉ định cho tất cả các chủng *Candida* phân lập được.

- Kháng nấm đồ với echinocandin nên làm ở bệnh nhân trước đó đã được điều trị bằng echinocandin và bệnh nhân nhiễm *C. glabrata* hoặc *C. parapsilosis*.

#### **Xuống thang điều trị**

- Điều kiện để xuống thang khi đầy đủ các yếu tố: (1) cấy máu âm tính, (2) cải thiện lâm sàng, (3) loại bỏ nguồn nhiễm, (4) không có ổ áp xe hoặc xâm lấn sâu chưa kiểm soát

- Khuyến cáo chuyển sang nhóm azole đường uống (fluconazole hoặc voriconazole) sau ít nhất 5 ngày điều trị echinocandin với tình trạng sau: huyết động ổn định, cấy máu âm tính, không giảm bạch cầu hạt, kiểm soát được nguồn nhiễm (rút catheter tĩnh mạch trung tâm), dung nạp với đường uống và xác định được mức độ nhạy cảm với azole được lựa chọn [30].

- Từ echinocandin sang fluconazole (thường sau 7 ngày) ở bệnh nhân lâm sàng ổn định, loại *Candida* nhạy với fluconazole (ví dụ *C. albicans*) và cấy máu sau điều trị khởi đầu với thuốc chống nấm cho kết quả âm tính.

- Ở bệnh nhân nhiễm *C. glabrata* nhạy cảm với fluconazole hoặc nhạy cảm với voriconazole nên chuyển dùng liều cao fluconazole 800mg (12mg/kg)/ngày hoặc voriconazole 200-300mg (3-4 mg/kg) hai lần/ngày.

- Thay thế từ amphotericin B sang fluconazole sau 7 ngày ở bệnh nhân nhạy với fluconazole có lâm sàng ổn định và cấy máu sau điều trị khởi đầu bằng thuốc chống nấm cho kết quả âm tính.

- Voriconazole 400mg (6mg/kg) hai lần/ngày cho 2 liều sau đó duy trì 200mg

(3 mg/kg) hai lần/ngày nên được lựa chọn điều trị xuống thang đường uống ở bệnh nhân nhiễm nấm *C. krusei*.

- Tất cả bệnh nhân nhiễm nấm *Candida* máu không giảm bạch cầu nên được khám chuyên khoa mắt trong tuần đầu tiên sau chẩn đoán.

- Nếu có điều kiện, có thể cấy máu cách 2 ngày để xác định thời điểm không còn nấm *Candida* trong máu.

- Ở bệnh nhân có catheter tĩnh mạch trung tâm, nếu nghi ngờ nhiễm *Candida* máu liên quan catheter nên rút catheter càng sớm càng tốt.

Thời gian điều trị được khuyến cáo tối thiểu 14 ngày kể từ ngày đầu tiên cấy máu âm tính liên tục (3 mẫu liên tiếp), trong trường hợp đáp ứng tốt có thể chuyển sang nhóm Azole đường uống sau ít nhất 5 ngày dùng echinocandin.

#### **2.1.1.2. Bệnh nhân có giảm bạch cầu hạt hoặc ghép tế bào gốc tạo máu**

##### **Lựa chọn ưu tiên:**

Caspofungin với liều nạp 70mg, sau đó duy trì 50mg hàng ngày.

Hoặc Micafungin 100mg hàng ngày.

Hoặc Anidulafungin với liều nạp 200mg, sau đó duy trì 100mg hàng ngày

**Lựa chọn thay thế:** Dẫn xuất lipid của amphotericin B (3-5 mg/kg/ngày) được chỉ định khi bệnh nhân không dung nạp hoặc kháng với các thuốc chống nấm khác.

##### **Lựa chọn khác:**

Fluconazole có thể lựa chọn thay thế cho echinocandin trong trường hợp bệnh nhân không nặng và nhiễm loại *Candida* không kháng fluconazole. Uống hoặc truyền tĩnh mạch với liều nạp 800mg (12mg/kg), sau đó duy trì 400mg (6mg/kg) hàng ngày. Đường tĩnh mạch được chỉ định nếu không dùng được đường uống.

Kháng nấm đồ với azole: cần chỉ định cho tất cả các chủng *Candida* phân lập được.

Kháng nấm đồ với echinocandin nên làm ở bệnh nhân trước đó đã được điều trị bằng echinocandin và bệnh nhân nhiễm *C. glabrata* hoặc *C. parapsilosis*.

##### **Xuống thang điều trị**

- Fluconazole 400mg (6mg/kg/ngày) được sử dụng điều trị xuống thang trong giai đoạn giảm bạch cầu khi lâm sàng bệnh nhân ổn định và mắc các chứng nhạy cảm.

- Điều trị bằng voriconazole 400mg (6mg/kg) hai lần/ngày trong 2 ngày, sau

đó duy trì 200 – 300 mg (3 – 4 mg/kg) hai lần/ngày có thể dùng điều trị xuống thang ở bệnh nhân giảm bạch cầu có tình trạng lâm sàng ổn định, chủng *Candida* phân lập được nhạy cảm với voriconazole, cấy máu lại tìm nấm âm tính.

- Đối với nhiễm *C. krusei*, echinocandin, dẫn xuất lipid của amphotericin B hoặc voriconazole được khuyến cáo sử dụng.

Thời gian điều trị nhiễm nấm *Candida* máu không kèm theo nhiễm *Candida* xâm lấn mô sâu là 2 tuần sau khi cấy máu cho kết quả âm tính và cải thiện triệu chứng do nấm *Candida* và cải thiện tình trạng giảm bạch cầu.

- Khám mắt phát hiện nhiễm nấm hắc mạc và thủy tinh thể ngay khi bạch cầu phục hồi về giá trị bình thường. Soi đáy mắt trong tuần đầu tiên sau khi bạch cầu hồi phục về giá trị bình thường.

- Cập nhật: không bắt buộc thực hiện soi đáy mắt ở tất cả các trường hợp nhiễm candida máu, đặc biệt nếu không có triệu chứng mắt và đáp ứng tốt với điều trị, cần cá thể hóa [30].

- Ở bệnh nhân giảm bạch cầu, nguồn nhiễm *Candida* hay gặp thường không phải là catheter tĩnh mạch trung tâm. Do đó cân nhắc rút catheter tùy thuộc từng trường hợp.

### **2.1.2. Điều trị kinh nghiệm**

Điều trị kinh nghiệm chỉ định khi chẩn đoán "nhiều khả năng" hoặc chẩn đoán "có thể" nhiễm nấm xâm lấn. Điều trị kinh nghiệm giúp cho việc điều trị được tiến hành sớm, và do đó tăng khả năng thành công trong điều trị nhiễm nấm xâm lấn.

#### ***2.1.2.1. Bệnh nhân bệnh máu ác tính có hóa trị, hay ghép tế bào gốc tạo máu,***

**Bệnh nhân bệnh máu ác tính có hóa trị, hay ghép tế bào gốc tạo máu**, có giảm BC hạt, sốt > 38°C và dùng kháng sinh không phải đường uống > 96 giờ; hoặc những bệnh nhân có sốt và giảm bạch cầu, trước đó đã được điều trị kháng nấm hoặc điều trị dự phòng nhiễm nấm, hoặc kèm theo dấu hiệu tổn thương các cơ quan.

- + Caspofungin truyền TM liều nạp 70mg, sau đó duy trì 50mg hàng ngày (cân nặng < 80kg)

- + Hoặc micafungin 100mg hàng ngày

- + Hoặc anidulafungin liều nạp 200mg, sau đó duy trì 100mg hàng ngày

Nếu tình trạng lâm sàng không cải thiện sau 3 – 5 ngày điều trị, cân nhắc dùng amphotericin B liposomal\* 3-5mg/kg/ngày

- Những bệnh nhân chỉ có sốt, giảm bạch cầu, trước đó chưa điều trị dự phòng nhiễm nấm:

+ Fluconazole 800mg (12mg/kg) liều đầu, sau đó duy trì 400mg/ngày (6mg/kg/ngày). *Đường tĩnh mạch được chỉ định nếu không dùng được đường uống*

+ Posaconazole: ngày 1 uống 300 mg/ngày x 2 lần, sau đó duy trì 300 mg mỗi ngày, chủ yếu sử dụng trong 2 tình huống (1): dự phòng bệnh nhân có giảm bạch cầu hạt trung tính kéo dài do hóa trị cảm ứng trong AML hoặc MDS, đặc biệt khi có nguy cơ nhiễm *Candida non-albicans* kháng fluconazole, (2) điều trị thay thế khi không thể dùng echinocandin [30].

+ Hoặc voriconazole 400mg (6mg/kg) hai lần/ngày cho 2 liều sau đó duy trì 200mg (3 mg/kg) hai lần/ngày

Nếu tình trạng lâm sàng không cải thiện sau 3-5 ngày điều trị, cân nhắc dùng amphotericin B liposomal\* 3-5mg/kg/ngày

#### **2.1.2.2. Bệnh nhân không có bệnh máu ác tính**

##### **Lựa chọn ưu tiên:**

Caspofungin với liều nạp 70mg, sau đó duy trì 50mg hàng ngày.

*Hoặc* Micafungin 100mg hàng ngày.

*Hoặc* Anidulafungin với liều nạp 200mg, sau đó duy trì 100mg hàng ngày

**Lựa chọn thay thế:** Fluconazole liều nạp 800mg (12mg/kg), sau đó duy trì 400mg (6mg/kg) hàng ngày nếu bệnh nhân không nặng (không có sốt, không có suy đa tạng), chưa được dùng thuốc nhóm azole và cơ sở điều trị không có chủng *Candida* cư trú kháng azole.

**Lựa chọn khác:** Dẫn xuất lipid của amphotericin B (3 – 5 mg/kg/ngày) được chỉ định khi bệnh nhân không dung nạp với các thuốc chống nấm khác.

Thời gian điều trị kinh nghiệm bệnh nhân nghi ngờ nhiễm *Candida* xâm lấn giống như điều trị đặc hiệu.

**Bảng 4.1. Phác đồ điều trị nhiễm *Candida* xâm lấn**

Điều trị ban đầu	Điều trị thay thế	Điều trị khác
<ul style="list-style-type: none"> <li>- Caspofungin với liều nạp 70mg, sau đó duy trì 50mg hàng ngày.</li> <li>- Hoặc anidulafungin với liều nạp 200mg, sau đó duy trì 100mg hàng ngày</li> <li>- Hoặc micafungin 100mg hàng ngày.</li> </ul>	Fluconazole ở những bệnh nhân không nặng (không có sốc, không có suy đa tạng), chưa được dùng thuốc nhóm azole và cơ sở điều trị không có chủng <i>Candida</i> cư trú kháng azole: Uống hoặc truyền tĩnh mạch với liều nạp 800mg (12mg/kg). Sau đó duy trì 400mg (6mg/kg) hàng ngày.	Dẫn xuất lipid của amphotericin B (3-5 mg/kg/ngày) được chỉ định khi bệnh nhân không dung nạp hoặc kháng với các thuốc chống nấm khác.

**2.1.3. Điều trị cứu cánh**

- Chỉ định khi tình trạng người bệnh tiến triển xấu đi ngay khi đang điều trị thuốc kháng nấm, tuy nhiên trước khi kết luận nguyên nhân xấu đi do thuốc kháng nấm không có hiệu quả cần phải xem xét kỹ lưỡng tổng thể các yếu tố liên quan như mức độ nặng, tốc độ và sự lan rộng của nhiễm khuẩn, các bệnh lý phối hợp nhằm mục đích loại trừ tiến triển xấu đó là do các căn nguyên mới.
- Hiện không có bằng chứng mạnh cho phối hợp thuốc kháng nấm. Với *C. auris* kháng echinocandin, có thể cân nhắc amphotericine B dạng lipid. TDM được khuyến nghị khi điều trị kéo dài bằng azole hoặc flucytosine [30].
- Chiến lược điều trị cứu cánh bao gồm: (i) *thay đổi thuốc kháng nấm thuốc các nhóm khác nhau có tác dụng*; (ii) *điều chỉnh hoặc đảo ngược tình trạng ức chế miễn dịch nếu có thể*; (iii) *phẫu thuật cắt bỏ tổ chức hoại tử trong các trường hợp có chỉ định*.
- Có thể thêm thuốc kháng nấm vào liệu pháp kháng nấm hiện tại hoặc có thể phối hợp các thuốc kháng nấm khác nhóm.
- Khi thay đổi thuốc kháng nấm vì tác dụng phụ của thuốc, tránh thay các thuốc kháng nấm mới có tác dụng phụ tương tự.

**2.2. Nhiễm nấm *Candida* xâm lấn cơ quan khác:**

Nhiễm nấm *Candida* các cơ quan khác ngoài máu bao gồm: nhiễm *Candida* nội tạng (gan, lách), nhiễm *Candida* ổ bụng, nhiễm *Candida* nội tâm mạc, nhiễm *Candida* cơ xương khớp....

**2.2.1. Nhiễm *Candida* xâm lấn nội tạng****- Điều trị ban đầu**

+ Dẫn xuất lipid của amphotericin B 3-5mg/kg/ngày *hoặc* caspofungin liều nạp 70 mg, sau đó 50 mg/ngày *hoặc* micafungin 100 mg/ngày.

+ *Hoặc* anidulafungin 200mg liều nạp, sau đó 100 mg/ngày trong vài tuần.

- **Điều trị duy trì:** Fluconazole đường uống 400 mg (6 mg/kg) hàng ngày

- Điều trị duy trì cho đến khi các tổn thương cải thiện dựa vào chẩn đoán hình ảnh, thường là vài tháng. Ngừng điều trị sớm có thể dẫn đến tái phát.

- Nếu có chỉ định hóa trị liệu hoặc cấy ghép tế bào tạo máu, không nên trì hoãn điều trị mà nên kết hợp với điều trị thuốc chống nấm.

- Bệnh nhân sốt cao kéo dài có thể dùng thuốc corticosteroid hoặc NSAIDs trong 1-2 tuần.

### 2.2.2. Nhiễm nấm *Candida* trong ổ bụng

- Điều trị thuốc chống nấm theo kinh nghiệm cho bệnh nhân có nguy cơ nhiễm nấm *Candida* và có bằng chứng lâm sàng nhiễm trùng ổ bụng gồm phẫu thuật ổ bụng gần đây, rò hậu môn hoặc viêm tụy hoại tử.

- Điều trị nhiễm nấm *Candida* trong ổ bụng bao gồm kiểm soát nguồn lây kết hợp dẫn lưu và/hoặc làm sạch ổ bụng.

- Điều trị thuốc chống nấm tương tự điều trị nhiễm nấm *Candida* máu hoặc điều trị theo kinh nghiệm ở bệnh nhân ICU không có giảm bạch cầu.

- Thời gian điều trị dựa vào việc kiểm soát nguồn lây và đáp ứng lâm sàng.

### 2.2.3. Nhiễm nấm *Candida* nội tâm mạc

**Bảng 4.2. Điều trị nhiễm nấm *Candida* nội tâm mạc**

<b>Điều trị ban đầu</b>	Dẫn xuất lipid của amphotericin B 3-5 mg/kg/ngày, có hoặc không có flucytosine 25 mg/ kg 4 lần hàng ngày <i>Hoặc</i> echinocandin đường uống liều cao (caspofungin 150 mg/ngày, micafungin 150 mg/ngày, hoặc <b>anidulafungin</b> 200 mg/ngày)
<b>Điều trị duy trì</b>	Fluconazole 400-800 mg (6-12 mg/kg) đối với bệnh nhân mắc chủng <i>Candida</i> có nhạy cảm với thuốc, lâm sàng ổn định và xét nghiệm máu âm tính với <i>Candida</i> <i>Hoặc</i> voriconazole đường uống 200-300 mg (3-4 mg/kg) hai lần/ngày. <i>Hoặc</i> posaconazole đường uống 300 mg/ngày ở bệnh nhân mắc chủng không nhạy cảm với fluconazole.

- Điều trị tiếp tục thuốc chống nấm ít nhất 6 tuần sau phẫu thuật thay van hoặc dài hơn ở bệnh nhân áp xe van và biến chứng khác.

- Ở bệnh nhân không thể thay van, thì kéo dài thời gian điều trị với fluconazole 400-800 mg (6-12 mg/kg/ngày).

### 2.2.4. Nhiễm nấm *Candida* xương khớp

- Kiểm soát ổ nhiễm khuẩn (rút catheter, dẫn lưu, thay van, tháo khớp giả...) là yếu tố sống còn. Điều trị kháng nấm đơn thuần là không đủ [30].

**Bảng 4.3. Điều trị nhiễm nấm Candida cơ xương khớp**

Điều trị ban đầu	Điều trị thay thế	Điều trị khác
Fluconazole 400 mg (6 mg/ kg/ ngày) trong 6-12 tháng <i>Hoặc</i> echinocandin đường uống (caspofungin 50-70 mg/ ngày, micafungin 100 mg/ngày, hoặc <b>anidulafungin</b> 100 mg/ ngày) trong ít nhất 2 tuần. Cân nhắc chuyển sang fluconazol uống với liều tương đương khi điều kiện lâm sàng cho phép	Dẫn xuất lipid của amphotericin B 3-5 mg/ kg/ ngày ít nhất là 2 tuần.	Phẫu thuật tháo khớp, dẫn lưu, tháo khớp giả được chỉ định trong tất cả các trường hợp viêm khớp hoại tử

Điều trị duy trì: fluconazole 400 mg (6 mg/kg/ngày 6-12 tháng)

### 2.2.5. Nhiễm nấm *Candida* mắt

- Thường kéo dài 4–6 tuần, tùy đáp ứng và độ tổn thương mắt (có/không cần phẫu thuật).
- Xem xét tiêm nội nhãn amphotericin B nếu nhiễm trùng nội nhãn sâu, không đáp ứng với điều trị toàn thân.

**Bảng 4.4. Điều trị nhiễm nấm Candida mắt**

Điều trị ban đầu	Điều trị thay thế	Điều trị khác
Fluconazole Thấm tốt vào mắt, được xem là một lựa chọn trong viêm nội nhãn hoặc viêm màng bồ đào do <i>Candida</i> nếu tác nhân nhạy cảm ( <i>Candida albicans</i> ...). Tuy nhiên, với <i>C. auris</i> , tỷ lệ đề kháng fluconazole rất cao (91%) nên chỉ dùng nếu có kết quả kháng nấm đồ phù hợp.	Amphotericin B (dạng deoxycholate hoặc liposomal): Có thể thấm vào hệ thần kinh trung ương và mắt, có thể sử dụng điều trị viêm nội nhãn. Tuy nhiên, cần cân nhắc độc tính trên thận và điện giải.	Echinocandin (caspofungin, micafungin, anidulafungin): không dùng đơn thuần do không ngấm tốt vào mắt

### 2.2.6. Điều trị nhiễm *Candida auris*

- Điều trị ban đầu: echinocandin liều tiêu chuẩn hoặc cao (ví dụ micafungin >100mg/ngày trong trường hợp MIC cao).
- Nếu thất bại: chuyển sang amphotericin B dạng lipid. Cân nhắc rezafungin\* trong tương lai gần.
- Không điều trị nếu chỉ có biểu hiện da hoặc phát hiện ở vùng không vô trùng. Đề xuất kiểm soát nhiễm khuẩn: cách ly, làm sạch môi trường, giám sát lan truyền [30, 98, 121].

### 3. Điều trị nhiễm *Aspergillus* xâm lấn

Bệnh nhiễm nấm *Aspergillus* (Aspergillosis) chia làm 3 loại: (1) *nhiễm nấm Aspergillus xâm lấn – Invasive Aspergillosis – IA*; (2) *nhiễm nấm Aspergillus mạn tính – chronic form of Aspergillosis*; (3) *thể dị ứng do Aspergillus - allergic form of Aspergillosis*. Trong nhiễm *Aspergillus* xâm lấn, có đến 85% các trường hợp nhiễm *Aspergillus* tại phổi và khoảng 15% ngoài phổi, có thể gặp ở các cơ quan thần kinh trung ương, mắt, các xoang, nội tâm mạc, tủy xương, da, phúc mạc, tiêu hóa, thận, tai và móng.

#### 3.1. Nguyên tắc chung

- Khởi trị sớm song song với thăm dò chẩn đoán xác định, bao gồm:
  - + Điều trị đặc hiệu (điều trị đích) khi có chẩn đoán xác định chắc chắn nhiễm nấm *Aspergillus* xâm lấn.
  - + Điều trị kinh nghiệm khi có chuẩn đoán “nhiều khả năng” hoặc chẩn đoán “có thể” nhiễm nấm *Aspergillus* xâm lấn.
  - + Điều trị dự phòng khi có nguy cơ cao nhiễm nấm *Aspergillus* xâm lấn (*chi tiết ở chương V*).
- Voriconazol hoặc isavuconazol là các thuốc lựa chọn ưu tiên trong điều trị nhiễm nấm *Aspergillus* xâm lấn.
- Xem xét khả năng kháng thuốc khi lựa chọn liệu pháp ban đầu.
- Amphotericin B liposomal được lựa chọn khi bao phủ nhiễm Mucorales và các loài *Aspergillus* kháng azole [33].
- Thời gian điều trị kháng nấm tối thiểu 6-12 tuần. Thời gian điều trị phụ thuộc vào mức độ phục hồi tình trạng ức chế miễn dịch, cơ quan nhiễm nấm và bằng chứng về cải thiện bệnh trên lâm sàng và chẩn đoán hình ảnh.
- Điều trị ngoại khoa: ho máu nặng, tổn thương gần mạch máu lớn, hoại tử nhiều...
- Ở bệnh nhân giảm bạch cầu đa nhân trung tính có thể xem xét dùng các yếu tố kích thích quần thể đơn dòng bạch cầu.

#### 3.2. Điều trị nhiễm *Aspergillus* phổi xâm lấn (IPA)

##### 3.2.1. Điều trị đặc hiệu

Điều trị đặc hiệu (điều trị đích) khi chẩn đoán xác định chắc chắn nhiễm nấm *Aspergillus* xâm lấn. Phác đồ điều trị đích ở các nhóm bệnh nhân không suy giảm miễn dịch và nhóm bệnh nhân suy giảm miễn dịch khác nhau như bệnh nhân mắc

bệnh huyết học ác tính, bệnh nhân ghép tạng, bệnh nhân ICU không khác biệt đáng kể [123].

**Bảng 4.5. Phác đồ điều trị hội chứng nhiễm nấm *Aspergillus* xâm lấn phổi [33, 84, 122]**

Lựa chọn ưu tiên	Lựa chọn thay thế	Lựa chọn khác
<ul style="list-style-type: none"> <li>- Voriconazole 6mg/kg mỗi 12h truyền TM trong ngày đầu (đường uống 400mg x 2 lần/ngày), sau đó 4 mg/kg truyền TM mỗi 12h trong các ngày tiếp theo (đường uống 200-300mg x 2 lần/ngày). Theo dõi nồng độ thuốc, nồng độ đáy huyết thanh cần đạt 1 – 5 mg/L.</li> <li>- Hoặc isavuconazole 200mg truyền tĩnh mạch hoặc uống mỗi 8h trong 48 giờ đầu, sau đó 200mg mỗi ngày. Không cần theo dõi nồng độ thuốc thường quy.</li> <li>- Hoặc posaconazole nếu bệnh nhân không thể điều trị voriconazole và isavuconazole do tác dụng không mong muốn. Dùng truyền TM hoặc đường uống 300mg x 2 lần/ngày trong ngày đầu, sau đó 300mg/ngày. Theo dõi nồng độ thuốc, nồng độ đáy huyết thanh cần đạt &gt; 1 mg/L.</li> <li>- Bệnh nhân giảm bạch cầu hạt: ưu tiên isavuconazole [33]</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- AmB liposomal 3 mg/kg ngày truyền TM.</li> <li>- Itraconazole 200mg mỗi 6h truyền TM</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- ABLC 5mg/kg/ngày truyền TM;</li> <li>- Hoặc cAmB 0,5 - 1mg/kg/ngày,</li> <li>- Hoặc caspofungin tiêm tĩnh mạch 200mg/ngày đầu, rồi sau đó tiêm tĩnh mạch 100mg/ngày;</li> <li>- Hoặc micafungin 100-150mg/ngày, truyền TM</li> </ul>

AmB liposomal: Amphotericin B liposomal

ABLC: amphotericin B phức hợp lipid

cAmB: amphotericin B thông thường (dạng deoxycholate). cAmB nguy cơ độc với gan, thận, mắt, rối loạn điện giải dẫn đến rung thất. Trong những trường hợp này cần lựa chọn Amphotericin B liposomal\* hoặc ABLC.

❖ *Nhóm bệnh nhân có ho máu đe dọa tính mạng*: áp dụng các biện pháp điều trị kết hợp (nút mạch phổi hoặc phẫu thuật cầm máu).

❖ *Nhiễm *Aspergillus* khí phế quản xâm lấn*: dùng thuốc kháng nấm nhóm azole nếu còn nhạy cảm, hoặc amphotericin B nhũ dịch lipid.

**Lưu ý:** hạn chế tối thiểu các tác động thúc đẩy tình trạng suy giảm miễn dịch (hóa chất hoặc các thuốc ức chế miễn dịch ở các bệnh nhân ghép), nên kết hợp loại bỏ tổ chức hoại tử bằng biện pháp nội soi khí phế quản (tùy từng trường hợp cụ thể nếu có chỉ định).

### 3.2.2. Điều trị kinh nghiệm

Điều trị kinh nghiệm chỉ định khi chẩn đoán "nhiều khả năng" hoặc chẩn đoán "có thể" nhiễm nấm xâm lấn. Điều trị kinh nghiệm giúp đáp ứng tiêu chí điều trị sớm, do đó tăng khả năng thành công điều trị.

- Bệnh nhân nghi ngờ nhiễm nấm xâm lấn mà không xác định được nhiễm *Aspergillus*, điều trị theo kinh nghiệm bằng chế phẩm lipid của amphotericin B, đặc biệt ở những bệnh nhân mới dùng voriconazole hoặc một azole khác do amphotericin B có tác dụng kháng nấm đối với cả *Aspergillus spp* và các loại nấm khác như *Mucorales*, đặc biệt với bệnh nhân đã dùng voriconazole trước đó.

- Khi chẩn đoán không chắc chắn, cần làm các xét nghiệm chuyên sâu để có chẩn đoán chắc chắn. Nếu chẩn đoán aspergillosis được xác định, chuyển sang phác đồ điều trị đích, cân nhắc bổ sung thêm echinocandin cho những bệnh nhân mắc bệnh nặng hoặc kháng thuốc.

- Với nhóm bệnh nhân mắc bệnh máu ác tính có hóa trị, hay ghép tế bào gốc tạo máu, giảm bạch cầu hạt, sốt  $> 38^{\circ}\text{C}$  và dùng kháng sinh đường tiêm  $\geq 96$  giờ không cải thiện triệu chứng lâm sàng hoặc bệnh nhân có sốt, tổn thương phổi đã làm các xét nghiệm loại trừ nguyên nhân như do lao ..., không đáp ứng với điều trị kháng sinh ở một số nhóm bệnh nhân nguy cơ cao và nguy cơ trung bình nhiễm nấm *Aspergillus* xâm lấn, điều trị kinh nghiệm với các thuốc lựa chọn theo thứ tự ưu tiên:

- + Voriconazole 6mg/kg truyền TM 2 lần/ngày hoặc uống 400mg x 2 lần/ngày cho ngày đầu tiên, các ngày sau 4mg/kg truyền TM hoặc uống 200-300mg x 2 lần/ngày.

- + Amphotericin B liposomal\* 3mg/kg/ngày truyền TM; amphotericin B phức hợp lipid 5mg/kg/ngày hoặc cAmB 0,5-1mg/kg/ngày.

- + Itraconazole 200mg, truyền TM 2 lần/ngày.

- + Caspofungin truyền TM 70mg ngày đầu, các ngày sau 50mg (với cân nặng  $< 80\text{kg}$ ).

- + Isavuconazole 200mg truyền tĩnh mạch hoặc uống mỗi 8h trong 48 giờ đầu, sau đó 200mg mỗi ngày.

- + Micafungin 100mg/ngày.

### 3.3. Điều trị nhiễm *Aspergillus* ngoài phổi

#### 3.3.1. Nhiễm *Aspergillus* máu

- Bình thường hiếm khi phân lập được nấm *Aspergillus* trong máu.

- Nhóm bệnh nhân nhiễm *Aspergillus* xâm lấn có tỷ lệ tổn thương ở nhiều cơ quan và tình trạng sốc nhiễm khuẩn phải duy trì thuốc vận mạch cao, tỷ lệ tử vong ở nhóm này rất cao. Các yếu tố nguy cơ của nhóm bệnh nhân này bao gồm đái tháo đường, COPD, dùng thuốc ức chế miễn dịch kéo dài, tình trạng nhiễm khuẩn nặng, ung thư, ghép tạng ...

- Điều trị giống như với nhiễm nấm *Aspergillus* xâm lấn phổi.

### 3.3.2. Nhiễm *Aspergillus* ngoài phổi khác

**Bảng 4.6. Điều trị nhiễm *Aspergillus* xâm lấn ngoài phổi [84]**

Cơ quan nhiễm nấm <i>Aspergillus</i> xâm lấn	Điều trị lựa chọn ưu tiên	Điều trị thay thế	Điều trị khác
Thần kinh trung ương (TKTU)	Voriconazole 6mg/kg mỗi 12h truyền TM ngày 1, sau đó 4 mg/kg truyền TM mỗi 12h các ngày tiếp theo Hoặc voriconazole uống 400mg x 2 lần ngày 1, những ngày sau 200-300mg x 2 lần/ngày	AmB liposomal	Xem xét phẫu thuật
Tim (viêm nội tâm mạc, màng ngoài tim, cơ tim)	Như nhiễm nấm TKTU	AmB liposomal	Kết hợp phẫu thuật van tim sớm, đề phòng tắc mạch. Xem xét thuốc kháng nấm suốt đời sau phẫu thuật van tim
Viêm khớp, viêm tủy xương	Như nhiễm nấm TKTU		Nên kết hợp can thiệp phẫu thuật
Nội nhãn	Như nhiễm nấm TKTU đường uống/TM	Amphotericin B deoxycholate	Kết hợp tiêm nội nhãn bằng voriconazole hoặc amphotericin B deoxycholate
Xâm lấn xoang mũi	Như nhiễm nấm TKTU	AmB liposomal	Phẫu thuật cắt u nấm
Tai (viêm tai giữa)	Kháng nấm tại chỗ, bôi, làm thuốc. Nhiễm trùng nặng: voriconazole toàn thân	Bôi axit boric tai	Làm sạch ống tai, kết hợp phẫu thuật
Phúc mạc	Như nhiễm nấm TKTU đường toàn thân		Rút các thiết bị trong ổ bụng, bỏ lọc máu phúc mạc

Cơ quan nhiễm nấm <i>Aspergillus</i> xâm lấn	Điều trị lựa chọn ưu tiên	Điều trị thay thế	Điều trị khác
Da	Như nhiễm nấm TKTU		Nên kết hợp điều trị tại chỗ, phẫu thuật nếu cần
Dạ dày, thực quản, ruột, gan	Như nhiễm nấm TKTU	AmB liposomal khi nhiễm nấm gan	Phẫu thuật dự phòng xuất huyết, thủng, tắc nghẽn, nhồi máu
Thận (tổn thương nhu mô thận, tắc nghẽn niệu quản...)	Như nhiễm nấm TKTU		
Giác mạc	Điều trị tại chỗ: nhỏ voriconazole, natamycin 5%		

### 3.4. Một số lưu ý trong điều trị nhiễm nấm *Aspergillus* xâm lấn

#### 3.4.1. Điều trị cứu cánh

- Chỉ định khi tình trạng người bệnh tiến triển xấu đi ngay khi đang điều trị thuốc kháng nấm, tuy nhiên trước khi kết luận nguyên nhân xấu đi do thuốc kháng nấm không có hiệu quả cần phải xem xét kỹ lưỡng tổng thể các yếu tố liên quan như; mức độ nặng, tốc độ và sự lan rộng của nhiễm khuẩn, các bệnh lý phối hợp nhằm mục đích loại trừ tiến triển xấu đó là do các căn nguyên mới [86].

- Chiến lược điều trị cứu cánh bao gồm: (i) *thay đổi thuốc kháng nấm thuộc các nhóm khác nhau có tác dụng*; (ii) *điều chỉnh hoặc đảo ngược tình trạng ức chế miễn dịch nếu có thể*; (iii) *phẫu thuật cắt bỏ tổ chức hoại tử trong các trường hợp có chỉ định* [86].

- Có thể phối hợp các thuốc kháng nấm khác nhóm nếu nhiễm nấm *Aspergillus* xâm lấn kháng trị (xem phần 1.4.2).

- Khi thay đổi thuốc kháng nấm vì lý do tác dụng phụ của thuốc, tránh thay các thuốc kháng nấm mới có tác dụng phụ tương tự.

- Sử dụng thuốc kháng nấm nhóm triazole cho liệu pháp điều trị cứu cánh cần xem xét tổng thể: kháng nấm triazole đã dùng trước đó chưa, yếu tố vật chủ, các yếu tố dược lực học của thuốc và khả năng đề kháng với thuốc kháng nấm triazole [86]. Nếu đã sử dụng voriconazole trước đó thì các thuốc kháng nấm được xem xét cho liệu pháp cứu cánh bao gồm các công thức lipid của AmB,

posaconazole, itraconazole và echinocandins (caspofungin và micafungin) [123-126].

- Các biện pháp cải thiện hay đảo ngược miễn dịch trong điều trị cứu cánh:
  - + Giảm liều hoặc bỏ hoàn toàn thuốc ức chế miễn dịch nếu có thể.
  - + Bệnh nhân giảm bạch cầu hạt, xem xét dùng các chất kích thích dòng bạch cầu.
  - + Dùng interferon-  $\gamma$  tái tổ hợp dự phòng ở bệnh nhân u hạt mạn tính.

### 3.4.2. Phối hợp thuốc kháng nấm

- Không khuyến cáo phối hợp điều trị thuốc kháng nấm như là một lựa chọn đầu tay cho tất cả các trường hợp nhiễm nấm và nghi ngờ nhiễm nấm *Aspergillus*.

- Trường hợp voriconazole có MIC = 2mg/ml: phối hợp voriconazole với 1 dẫn chất echinocandin hoặc điều trị amphotericin B liposomal\* đơn độc (ví dụ nhiễm nấm *Aspergillus* ở bệnh nhân bệnh phổi mạn)

- Voriconazole có MIC > 2mg/ml: lựa chọn amphotericin B liposomal\*; amphotericin B phức hợp lipid; Voriconazole kết hợp với anidulafungin\*; Posaconazole kết hợp caspofungin.

### 3.4.3. Theo dõi nồng độ thuốc kháng nấm

- Nên tiến hành theo dõi nồng độ các thuốc nhóm azole trong quá trình điều trị nhiễm nấm *Aspergillus* xâm lấn. Thời gian theo dõi là sau 2 – 5 ngày khởi trị và lặp lại sau mỗi tuần tiếp theo đến khi xác định được đạt đích điều trị ổn định [33].

- Voriconazole: đích liều điều trị hoặc dự phòng là nồng độ đạt 1-5,5 mg/L [127-132]. Nồng độ đạt 2 - 6 mg/L được khuyến cáo ở những bệnh nhân nhiễm nấm nặng (bệnh đa ổ hoặc lan tỏa, nhiễm nấm thần kinh trung ương, nhiễm nấm kháng thuốc, ví dụ MIC là 2 mg/L) [129, 130].

- Isavuconazole: theo dõi nồng độ đạt không được khuyến nghị thường quy do dược động học ổn định hơn [33, 133]. Theo dõi nồng độ khi không đáp ứng với điều trị, có tác dụng không mong muốn, tương tác thuốc hoặc điều trị nhiễm nấm kháng thuốc cao. Nồng độ đích đạt hiệu quả điều trị là 2-3 mg/L, lấy mẫu ngày thứ 5 từ khi bắt đầu liệu trình điều trị [33].

- Itraconazole: đích liều dự phòng là 0,5-4mg/L, đích liều điều trị là đạt nồng độ đạt 1-4mg/L [134-139].

- Posaconazole: đích cho liều dự phòng nồng độ đạt cần đạt > 0,7 mg/L [140, 141], đích điều trị cho bệnh nhân có bằng chứng hay nghi ngờ nhiễm nấm

*Aspergillus* xâm lấn cần đạt > 1mg/L [123], lấy mẫu định lượng nồng độ vào ngày thứ 5 từ khi bắt đầu liệu trình điều trị [33].

### 3.4.4. Theo dõi đáp ứng điều trị

Nên xét nghiệm GM huyết thanh liên tiếp ở những bệnh nhân có bệnh gan ác tính hoặc có ghép tế bào gốc tạo máu mà có nền GM tăng cao, nhằm đánh giá tiến triển và đáp ứng điều trị cũng như tiên lượng kết quả điều trị thuốc kháng nấm.

Theo dõi tác dụng không mong muốn khi điều trị thuốc kháng nấm. Nhóm thuốc Triazole có tác dụng phụ chính là độc tính với gan, thường gặp hơn ở những bệnh nhân được điều trị bằng voriconazole và posaconazole (10–15%) so với những bệnh nhân được điều trị bằng isavuconazole (<10%) [74, 105]. Ngoài trừ isavuconazole (có thể gây rút ngắn khoảng QT), nhóm thuốc triazole có thể kéo dài khoảng QT và cần theo dõi điện tâm đồ. Kéo dài khoảng QT đáng kể đã được quan sát thấy ở khoảng 15% bệnh nhân ung thư-huyết học và có liên quan đến các loại thuốc khác ảnh hưởng đến khoảng QT và/hoặc rối loạn điện giải trong hầu hết các trường hợp [142]. Đối với nhóm polyen, amphotericin B dạng deoxycholate có độc tính chính với thận và hạ kali máu, trong khi amphotericin B liposomal\* và amphotericin B phức hợp lipid ít gặp hơn [143, 144].

## 4. Điều trị nhiễm nấm *Cryptococcus*

Cụ thể hóa theo nhóm đối tượng – thể tổn thương và thời gian điều trị

**Bảng 4.7. Điều trị viêm màng não do *Cryptococcus* [36, 37]**

Đối tượng	Điều trị tấn công	Điều trị thay thế	Điều trị củng cố	Điều trị duy trì
<b>Nhiễm HIV</b>	Lựa chọn 1 trong 4 phác đồ: <u>+ Phác đồ 1:</u> AmBd 1 mg/kg/ngày hoặc LAmB 3-4 mg/kg/ngày + flucytosine 100 mg/kg/ngày (flucytosine chia thành 4 lần trong ngày) trong 1 tuần. <u>+ Phác đồ 2:</u> Fluconazole 1200 mg/ngày đối với người lớn và 12 mg/kg/ngày (không quá 800 mg/ngày cho người dưới 18 tuổi) + flucytosine 100 mg/kg/ngày (chia thành 4 lần trong ngày)	AmBd + Fluconazole <i>hoặc</i> Fluconazole + flucytosine <i>hoặc</i> Fluconazole <i>hoặc</i> Itraconazole <i>hoặc</i> Voriconazole <i>hoặc</i> Posaconazole <i>hoặc</i> Isavuconazole	Fluconazole 400 mg/ngày x 8 tuần	Fluconazole (200mg/ngày > 1 năm

Đối tượng	Điều trị tấn công	Điều trị thay thế	Điều trị củng cố	Điều trị duy trì
	<p>trong 2 tuần.</p> <p>+ <u>Phác đồ 3</u>: AmBd 1 mg/kg/ngày hoặc LAmB 3-4 mg/kg/ngày) + fluconazole 1200 mg/ngày đối với người lớn và 12 mg/kg/ngày (không quá 800 mg/ngày cho người dưới 18 tuổi) trong 2 tuần.</p> <p>+ <u>Phác đồ 4</u>: Fluconazole 1200 mg/ngày (đối với người lớn) và 12 mg/kg/ngày đối với trẻ em (không quá 800 mg/ngày cho người dưới 18 tuổi) trong 2 tuần khi không có AmB và flucytosine.</p>			
<b>Ghép tạng</b>	LAmB (3–4 mg/kg/ngày) <i>hoặc</i> ABLC (5 mg/kg/ngày) + Flucytosine (100mg/kg/ngày) x 14 ngày	<p>LAmB (6 mg/kg/ngày) <i>hoặc</i> ABLC (5mg/kg/ngày) x 4 – 6 tuần <i>hoặc</i> AmBd (0,7 mg/kg/ngày) x 4–6 tuần</p>	Fluconazol 400-800 mg/ngày x 8 tuần	Fluconazol 200-400 mg/ngày x 6-12 tháng
<b>Không nhiễm HIV, không ghép tạng</b>	<p>Lựa chọn 1 trong 3 phác đồ:</p> <p>AmBd (0,7-1 mg/kg/ngày) + flucytosine (100mg/kg/ngày) ≥ 4 tuần</p> <p><i>hoặc</i></p> <p>AmBd (0,7-1 mg/kg/ngày) ≥ 6 tuần</p> <p><i>hoặc</i></p> <p>Liposomal AmB (3-4 mg/kg/ngày)</p> <p>ABLC (5 mg/kg/ngày) + Flucytosin ≥ 4 tuần <i>hoặc</i> Flucytosine 25 mg/kg 4 lần/ngày +</p>		Fluconazol 400-800 mg/ngày x 8 tuần	Fluconazol 200-400 mg/ngày x 6-12 tháng

Đối tượng	Điều trị tấn công	Điều trị thay thế	Điều trị củng cố	Điều trị duy trì
	Fluconazole 800-1200mg (nếu không có AmB)			

- Ngừng điều trị duy trì khi:

Người bệnh điều trị ARV được ít nhất 1 năm, lâm sàng ổn định và số lượng CD4  $\geq 100$  tế bào/mm<sup>3</sup> và tải lượng HIV dưới 1000 bản sao/mL.

*Hoặc:* người bệnh điều trị ARV ít nhất 1 năm, lâm sàng ổn định và số lượng CD4  $\geq 200$  tế bào/mm<sup>3</sup>.

Không ngừng điều trị duy trì cho trẻ em dưới 2 tuổi.

Đối với trẻ từ 2-5 tuổi ngừng điều trị duy trì khi trẻ ổn định và điều trị ARV cùng với thuốc kháng nấm duy trì ít nhất 1 năm và có tỉ lệ % CD4 > 25% hoặc số lượng CD4 > 750 tế bào/mm<sup>3</sup>.

• **Điều trị tăng áp lực nội sọ**

Tiến hành chọc dịch não tủy hàng ngày, mỗi lần dẫn lưu 15 - 20 ml, dẫn lưu thể tích để giảm áp lực nội sọ xuống < 20 cmH<sub>2</sub>O cho tới khi các triệu chứng thuyên giảm hoặc áp lực mở dịch não tủy về bình thường ít nhất 2 ngày.

• **Thời điểm điều trị ARV**

Không bắt đầu điều trị ARV ngay ở những người bệnh có viêm màng não do *Cryptococcus* do có nguy cơ cao xuất hiện hội chứng viêm PHMD với bệnh hệ thần kinh trung ương gây đe dọa tính mạng. Ở người nhiễm HIV mới được chẩn đoán viêm màng não do *Cryptococcus*, cần trì hoãn việc khởi động điều trị ARV 4-6 tuần sau khi bắt đầu điều trị thuốc chống nấm

• **Lưu ý:**

- + Mannitol và corticoid không có tác dụng điều trị giảm áp lực nội sọ.
- + Khi điều trị phác đồ có AmB và flucytosine, cần bù đủ dịch và điện giải và theo dõi tác dụng phụ của thuốc gồm hạ kali máu, thiếu máu và suy thận.
- + Xem xét chỉ định phẫu thuật khi tổn thương ở xương, phổi, não tồn tại kéo dài hoặc không đáp ứng điều trị.

**Bảng 4.8. Điều trị nhiễm *Cryptococcus* không có viêm não màng não**

Đối tượng	Thuốc chống nấm	Thời gian
BN tình trạng miễn dịch bình thường và suy giảm miễn dịch, có viêm phổi nặng	Điều trị như viêm não màng não	12 tháng

BN tình trạng miễn dịch bình thường và suy giảm miễn dịch, có viêm phổi nhẹ đến trung bình	Fluconazole 400 mg/ngày	6 – 12 tháng
Nhiễm nấm máu	Điều trị như viêm não màng não	12 tháng
BN không có yếu tố nguy cơ suy giảm miễn dịch, không có nhiễm trùng thần kinh TW, không nhiễm nấm máu + 1 vị trí tổn thương	Fluconazole 400 mg/ngày	6 – 12 tháng

## 5. Điều trị nhiễm nấm *Mucormycosis*

### 5.1. Nguyên tắc điều trị

- Điều trị càng sớm càng tốt, không trì hoãn đợi kết quả nuôi cấy.
- Điều trị nhiễm mucormycosis bao gồm phẫu thuật loại bỏ mô tổn thương, thuốc chống nấm và bệnh lý nền.
- Amphotericin B chế phẩm lipid (ABLC, Liposomal Amphotericin B) là lựa chọn ưu tiên. Posaconazole và isavuconazole được sử dụng như liệu pháp xuống thang cho những bệnh nhân đáp ứng với amphotericin B hoặc liệu pháp cứu cánh cho bệnh nhân không đáp ứng hoặc không thể dung nạp với amphotericin B.

### 5.2. Điều trị cụ thể

#### 5.2.1. Phẫu thuật lấy tổn thương và tăng khả năng ngấm thuốc kháng nấm vào mô.

#### 5.2.2. Thuốc chống nấm

- *Điều trị tấn công*: amphotericin B phức hợp lipid (ABLC) và liposomal AmB liều 5mg/kg mỗi 24h và có thể tăng lên đến 10mg/kg mỗi 24h khi có tổn thương thần kinh TW. Amphotericin deoxycholat có nhiều độc tính và tác dụng phụ khi sử dụng liều cao, kéo dài, cần nhắc khi không còn các chế phẩm thuốc khác.

- *Điều trị duy trì*

- Isavuconazol: sử dụng liều nạp trong 48 giờ đầu tiên: 200 mg (hai viên) isavuconazol đường uống (tương đương với 372 mg tiền chất isavuconazonium sulfate) mỗi 8 h x 6 liều, sau đó 200 mg mỗi 24h sau liều nạp cuối cùng.

- Posaconazol: dạng viên nén phóng thích chậm liều 300 mg mỗi 12 h vào ngày đầu tiên, sau đó là 300 mg mỗi 24 h, nên dùng đồng thời với thức ăn. Không khuyến cáo sử dụng posaconazol dạng hỗn dịch do sinh khả dụng thấp và cần thức

ăn béo để hấp thu. Kiểm tra nồng độ đáy của posaconazol trong huyết thanh sau một tuần điều trị; mục tiêu >1 mcg/mL.

- *Điều trị thay thế*

- Isavuconazol (tiêm tĩnh mạch hoặc uống): liều nạp 200 mg (tương đương với 372 mg tiền chất isavuconazonium sulfate) mỗi 8 giờ trong 6 liều đầu tiên, sau đó 200 mg tiêm tĩnh mạch hoặc uống mỗi 24 giờ.

- Posaconazol (dạng tiêm tĩnh mạch và dạng phóng thích chậm): liều tấn công 300 mg mỗi 12 giờ trong ngày đầu tiên, sau đó là liều duy trì 300 mg mỗi 24 giờ. Dạng tiêm tĩnh mạch nên tránh ở những bệnh nhân suy thận trung bình hoặc nặng (độ thanh thải creatinin < 50 mL/phút) do khả năng tích lũy tá dược natri betadex sulfobutyl ether (SBECD).

- Thời gian điều trị: Điều trị cho đến khi các dấu hiệu và triệu chứng lâm sàng ổn định, tối thiểu 3 tuần.

## **6. Điều trị viêm phổi do *Pneumocystis jirovecii***

Tất cả bệnh nhân suy giảm miễn dịch có bằng chứng viêm phổi do *Pneumocystis jirovecii* phải điều trị bằng trimethoprim 15-20 mg/kg/ngày và sulfamethoxazole 75-100 mg/kg/ngày chia bốn liều hàng ngày. Định lượng nồng độ thuốc sulfamethoxazole hoặc trimethoprim là cần thiết và bắt buộc ở bệnh nhân dùng đường tĩnh mạch. Thời gian điều trị thông thường là 3 tuần. Ít nhất điều trị 7-10 ngày mới có đáp ứng lâm sàng.

Điều trị thay thế gồm primaquine 30 mg/ngày phối hợp với clindamycin 600 mg x 3 lần/ngày; hoặc atovaquone đơn trị liệu 750 mg x 2 lần/ngày; hoặc pentamidine đường tĩnh mạch 4 mg/kg/ngày.

Điều trị bổ sung kháng sinh ở bệnh nhân nhiễm HIV có viêm phổi do *Pneumocystis* mức độ trung bình đến nặng biểu hiện thiếu oxy máu nặng ( $\text{PaO}_2 < 70$  mmHg thở khí trời hoặc chênh áp oxy phế nang-động mạch > 35). Các bệnh nhân này nên được điều trị thêm prednisone 40 mg hai lần/ngày trong 5 ngày, sau đó 40 mg/ngày từ ngày thứ 6 đến thứ 11 và sau đó là 20 mg/ngày đến ngày thứ 2.

Điều trị dự phòng bằng co-trimoxazole có hiệu quả ngăn ngừa viêm phổi do *P. jirovecii*, được khuyến cáo cho người lớn, phụ nữ mang thai, đang cho con bú và trẻ phơi nhiễm hoặc nhiễm HIV:

- Trẻ phơi nhiễm với HIV: bắt đầu điều trị cho tất cả các trẻ, bắt đầu từ 4 - 6 tuần sau sinh, cho đến khi hết nguy cơ lây truyền HIV hoặc trẻ được khẳng định không nhiễm HIV.

- Trẻ  $\leq 5$  tuổi nhiễm HIV: bắt đầu điều trị cho tất cả các trẻ, ngừng khi trẻ được 5 tuổi.

- Trẻ nhiễm HIV  $\geq 5$  tuổi: bắt đầu điều trị khi  $CD4 \leq 350$  tế bào/mm<sup>3</sup> hoặc giai đoạn lâm sàng 3 hoặc 4. Ngừng khi lâm sàng ổn định (điều trị ARV ít nhất 12 tháng và không có biểu hiện của nhiễm HIV giai đoạn lâm sàng 2, 3, 4) và tải lượng HIV dưới 200 bản sao/ml hoặc  $CD4 > 350$  tế bào/mm<sup>3</sup>.

- Người trưởng thành, phụ nữ mang thai, đang cho con bú nhiễm HIV: bắt đầu điều trị khi  $CD4 \leq 350$  tế bào/mm<sup>3</sup> hoặc giai đoạn lâm sàng 3 hoặc 4. Ngừng thuốc khi lâm sàng ổn định (điều trị ARV ít nhất 12 tháng và không có biểu hiện của nhiễm HIV giai đoạn lâm sàng 2, 3, 4) và  $CD4 > 350$  tế bào/mm<sup>3</sup> hoặc tải lượng HIV dưới 200 bản sao/ml.

## 7. Điều trị nhiễm nấm *Talaromyces marneffei*

Nên bắt đầu điều trị bằng thuốc kháng nấm ngay khi được chẩn đoán.

Phân loại mức độ:

Nặng: tổn thương nhiều cơ quan kèm suy hô hấp hoặc suy tuần hoàn.

Trung bình: tổn thương nhiều cơ quan không kèm suy hô hấp hoặc suy tuần hoàn.

Nhẹ: chỉ có tổn thương da.

Điều trị ban đầu:

**Nhiễm *T. marneffei* mức độ trung bình đến nặng:** Dẫn xuất lipid của amphotericin B truyền tĩnh mạch (3 đến 5 mg/kg/ngày) hoặc phức hợp lipid amphotericin B (ABLIC) (5 mg/kg/ngày) trong hai tuần, tiếp theo là itraconazole (200 mg x 2 lần/ngày) trong 10 tuần.

**Nhiễm nấm *T. marneffei* hệ thần kinh trung ương:** Dẫn xuất lipid của amphotericin B truyền tĩnh mạch 5 mg/kg/ngày từ 4 đến 6 tuần, tiếp theo là itraconazole (200 mg x 2 lần/ngày) trong 10 tuần.

Điều trị thay thế:

**Nhiễm *T. marneffei* mức độ trung bình đến nặng:** Voriconazole tiêm tĩnh mạch (6 mg/kg mỗi 12 giờ vào ngày đầu, tiếp theo là 4 mg/kg mỗi 12 giờ) trong 3 ngày, sau đó chuyển sang uống voriconazole (200 mg x 2 lần/ngày) trong 12 tuần.

**Nhiễm *T. marneffei* mức độ nhẹ:** Uống itraconazole (200 mg x 2 lần/ngày) trong 8 đến 12 tuần mà không điều trị bằng amphotericin B. Điều trị thay thế bằng voriconazole đường uống 400 mg mỗi ngày một lần vào ngày thứ nhất, tiếp theo là 200 mg x 2 lần/ngày trong 12 tuần.

## 8. Điều trị nhiễm nấm *Coccidioides immitis*

Điều trị thuốc kháng nấm ngay tại thời điểm chẩn đoán có triệu chứng suy kiệt, bệnh nhân có bệnh phổi lan tỏa hoặc có bệnh đồng mắc như đái tháo đường.

Điều trị ban đầu bằng azole đường uống với liều  $\geq 400\text{mg/ngày}$  ở bệnh nhân không có thai.

Nhiễm nấm *Coccidioides immitis* phổi dạng nốt không triệu chứng không phải điều trị.

Nhiễm nấm *Coccidioides immitis* phổi dạng hang không triệu chứng điều trị thuốc kháng nấm.

Viêm phổi mạn tính do nấm *Coccidioides immitis* nên điều trị bằng đường uống bằng fluconazole hoặc itraconazole. Điều trị bằng phẫu thuật (nội soi lồng ngực) khi tổn thương tồn tại trên 2 năm và triệu chứng còn tồn tại sau dùng điều trị thuốc kháng nấm.

Ở bệnh nhân vỡ hang nấm *Coccidioides* nên nhanh chóng bóc vỏ và giải phẫu hang nấm. Nếu vỡ ra khoang màng phổi nên đặt sonde dẫn lưu màng phổi. Điều trị thuốc bằng azole đường uống hoặc Amphotericin B nếu bệnh nhân không dung nạp azole hoặc đã trải qua hai lần phẫu thuật.

**Bảng 4.9. Các thuốc kháng nấm điều trị nhiễm nấm *Coccidioides***

Thuốc	Liều	Ghi chú
Amphotericin B	0,5 – 1 mg/kg/ngày IV	Điều trị ban đầu
Fluconazole	Dự phòng: 200mg/ngày Thấp: 400mg/ngày hoặc 6 – 12mg/kg/ngày Cao: 800 – 1200mg/ngày	FDA không phê duyệt
Itraconazole	200mg mỗi 12h	FDA không phê duyệt
Posaconazole	400mg mỗi 12h đường uống	FDA không phê duyệt
Voriconazole	200mg hoặc 4 mg/kg mỗi 12h	FDA không phê duyệt

## 9. Điều trị nhiễm nấm *Histoplasma*

### \* Nhiễm nấm *Histoplasma* phổi cấp mức độ trung bình đến nặng [58]

Điều trị bằng dẫn xuất lipid của amphotericin B với liều 3 - 5 mg/kg/ngày truyền TM trong 1 - 2 tuần, sau đó chuyển sang itraconazole 200 mg 3 lần/ngày trong 3 ngày và tiếp theo duy trì 200 mg/ngày, tổng thời gian điều trị itraconazole là 12 tuần.

Điều trị thay thế bằng amphotericin B deoxycholate với liều 0,7-1 mg/kg/ngày truyền tĩnh mạch) ở bệnh nhân có nguy cơ thấp độc cho thận.

Methylprednisolone 0,5-1,0 mg/kg/ngày tiêm tĩnh mạch trong 1-2 tuần đầu tiên điều trị chống nấm nên dùng ở bệnh nhân có biến chứng hô hấp như giảm nồng độ oxy trong máu hoặc suy hô hấp.

### \* Nhiễm nấm *Histoplasma* phổi cấp mức độ nhẹ đến trung bình

Điều trị là thường không cần thiết.

Bệnh nhân có triệu chứng kéo dài > 1 tháng nên điều trị bằng itraconazole 200 mg 3 lần/ngày trong 3 ngày và sau đó 200 mg một hoặc hai lần/ngày trong 6-12 tuần).

### \* Nhiễm nấm *Histoplasma* phổi mạn tính

Điều trị bằng itraconazole 200 mg 3 lần/ ngày trong 3 ngày, sau đó một lần/ngày hoặc hai lần/ngày trong ít nhất 1 năm. Có thể duy trì 18-24 tháng để ngăn nguy cơ tái phát.

Nên định lượng nồng độ trong máu của itraconazole sau khi bệnh nhân điều trị được ít nhất 2 tuần để đảm bảo tiếp xúc với thuốc thích hợp.

## 10. Điều trị nhiễm nấm *Sporothrix schenckii*

Đối với trường hợp nhiễm nấm *Sporothrix* phổi nghiêm trọng hoặc đe dọa tính mạng, điều trị bằng dẫn xuất lipid của amphotericin B 3 - 5 mg/kg/ngày hoặc có thể dùng amphotericin B deoxycholate 0,7-1,0 mg/kg/ngày.

Sau khi bệnh nhân có phản ứng tích cực với điều trị amphotericin B, có thể được thay thế duy trì tiếp bằng itraconazole 200 mg hai lần/ngày đường uống trong 12 tháng.

Đối với trường hợp nhiễm nấm *Sporothrix* phổi ít nghiêm trọng, điều trị bằng itraconazole 200 mg hai lần/ngày đường uống trong 12 tháng

Nên định lượng nồng độ trong máu của itraconazole sau khi bệnh nhân điều trị được ít nhất 2 tuần để đảm bảo tiếp xúc với thuốc thích hợp.

Nếu tổn thương khu trú nên kết hợp phẫu thuật với liệu pháp amphotericin B.

## 11. Điều trị nhiễm nấm *Blastomyces*

Đối với trường hợp nhiễm nấm phổi *Blastomyces* mức độ trung bình đến nặng, điều trị ban đầu bằng dẫn xuất lipid amphotericin B 3 - 5 mg/kg/ngày hoặc amphotericin B deoxycholate 0,7-1 mg/kg/ngày trong 1-2 tuần hoặc cho đến khi cải thiện, sau đó điều trị tiếp theo bằng Itraconazole 200 mg 3 lần/ngày đường uống trong 3 ngày và 200 mg hai lần/ngày đến khi tổng thời gian điều trị là 6 đến 12 tháng.

Đối với trường hợp nhiễm nấm phổi *Blastomyces* mức độ nhẹ đến trung bình, điều trị bằng itraconazole 200 mg 3 lần/ngày đường uống trong 3 ngày và 200 mg hai lần/ngày đến khi tổng thời gian điều trị là 6-12 tháng.

Nên định lượng nồng độ trong máu của itraconazole sau khi bệnh nhân điều trị được ít nhất 2 tuần để đảm bảo liều thuốc sử dụng cho người bệnh là phù hợp.

## 12. Nhiễm một số loài nấm hiếm gặp khác

Các loại nấm hiếm khác mới gồm *Zygomycetes*, nấm màu sáng của hyaline (*Hyalohyphomycoses*), nấm chứa sắc tố melanin trong vách tế bào (*Phaeohyphomycoses*) và nhiễm nấm *Trichosporon*.

**Bảng 4.10. Điều trị một số loài nấm hiếm gặp**

Nấm	Điều trị ban đầu	Điều trị thay thế
<i>Zygomycetes</i>	Dẫn xuất lipid của amphotericin B 5 mg/kg/ngày hoặc amphotericin B deoxycholate 0,7 – 1 mg/kg/ngày	Posaconazole 400 mg uống hai lần/ngày hoặc 200 mg uống 4 lần/ngày
<i>Paecilomyces/Trichosporon</i>	Voriconazole	Posaconazole
<i>Fusarium</i>	Voriconazole hoặc posaconazole hoặc dẫn xuất lipid của amphotericin B	
<i>Scedosporium apiospermum</i>	Voriconazole 200 mg đường tĩnh mạch hoặc uống hai lần/ ngày; hoặc posaconazole 200 mg bốn lần/ngày	
<i>Scedosporium prolificans</i>	Chưa xác định	
<i>Phaeohyphomycetes</i>	Itraconazole hoặc voriconazole 200 mg đường uống hai lần/ngày	Posaconazole 200 mg bốn lần/ngày, flucytosine 100mg/kg/ngày

## **CHƯƠNG V. CÁC BIỆN PHÁP KHÁC DỰ PHÒNG NHIỄM NẤM XÂM LẤN**

### **1. Các biện pháp dự phòng chung**

#### **1.1. Bệnh nhân ngoại trú**

Tránh các khu vực có nhiều bụi bẩn ô nhiễm như công trường xây dựng, giữ vệ sinh phòng, nhà ở sạch sẽ, không bị ẩm mốc. Đeo khẩu trang dự phòng khi đi vào các khu vực ô nhiễm.

Hạn chế tiếp xúc với môi trường bụi bẩn, tránh làm các hoạt động nông nghiệp, tiếp xúc với đất, phân bón. Đeo đầy đủ dụng cụ bảo hộ như khẩu trang, găng tay, ủng khi phải làm việc trong môi trường bẩn, ô nhiễm.

Các cơ sở y tế cần được vệ sinh sạch sẽ. Các chất khử trùng có tính diệt bào tử và hiệu quả như hydro peroxid, axit peracetic và các chất khử trùng gốc clo được khuyến nghị sử dụng hơn so với các hợp chất amoni bậc bốn, do các hợp chất này có hoạt tính kém đối với các loài nấm Candida.

#### **1.2. Bệnh nhân nội trú**

##### **1.2.1. Cách ly bệnh nhân**

Bệnh nhân có yếu tố nguy cơ cao như bệnh nhân suy giảm miễn dịch, bệnh nhân điều trị hóa chất, bệnh nhân sau ghép tạng cần được nằm điều trị tại phòng cách ly để giảm nguy cơ nhiễm nấm.

Bệnh nhân có nguy cơ cao nằm phòng cách ly, không nằm chung phòng với với các bệnh nhân đang có bệnh nhiễm trùng.

##### **1.2.2. Các yêu cầu của phòng cách ly**

Trần, tường phòng cách ly không bị thấm dột, ẩm mốc.

Về thông khí phòng, phòng bệnh nhân có hệ số trao đổi không khí trên 12.

Phòng cách ly nên có hệ thống tạo áp lực không khí dương.

Phòng cách ly nên trang bị bộ lọc không khí HEPA cho phép loại bỏ các phân tử bụi, bào tử nấm có kích thước từ 0,3 micromet đường kính trở lên.

Không cho phép những người đang mắc bệnh nhiễm trùng cấp tính vào thăm bệnh nhân trong phòng cách ly.

Không mang cây cối, hoa vào trong phòng cách ly.

##### **1.2.3. Thực hiện tốt vệ sinh răng miệng**

Đánh răng ít nhất 2 lần/ngày

Không dùng chung bàn chải đánh răng

Súc miệng bằng nước muối ấm

Các trường hợp nhiễm nấm *Candida* vùng miệng nhẹ có thể dùng 1 số nhóm thuốc để điều trị tại chỗ như: clotrimazol, miconazol, nystatin... Nếu tình trạng không cải thiện nên chuyển sang fluconazol đường toàn thân.

Phát hiện và điều trị kịp thời nhiễm nấm vùng miệng mũi và hầu họng

#### **1.2.4. Tuân thủ các quy tắc về vệ sinh bàn tay và mang găng**

Vệ sinh tay bằng cồn hoặc chlorhexidine có hiệu quả trong việc làm giảm tỷ lệ lây nhiễm *Candida*.

##### ***Các thời điểm cần vệ sinh tay:***

Trước khi chạm vào bệnh nhân.

Trước các thủ thuật sạch và vô trùng.

Sau khi phơi nhiễm với dịch cơ thể của bệnh nhân.

Sau khi chạm vào bệnh nhân.

Sau khi tiếp xúc vào môi trường xung quanh bệnh nhân.

##### ***Các quy tắc về sử dụng găng tay:***

Mang găng tay vô khuẩn khi thực hiện các thủ thuật vô trùng như đặt đường truyền trung tâm, đặt ống sonde bàng quang.

Mang găng tay sạch khi làm tiếp xúc với máu, dịch tiết cơ thể và các chất tiết và dụng cụ có nguy cơ gây nhiễm khuẩn chéo.

Thay găng khi làm các thủ thuật khác nhau trên cùng một bệnh nhân đặc biệt khi thay đổi vị trí tiếp xúc trên cơ thể bệnh nhân từ vùng bị nhiễm trùng đến vùng sạch.

Không sử dụng chung găng tay khi chăm sóc cho nhiều bệnh nhân.

Vứt bỏ găng sau khi hoàn thành thủ thuật.

Rửa tay sau khi bỏ găng.

##### ***Đối với các bệnh nhân có đường truyền tĩnh mạch trung tâm:***

Ưu tiên đặt đường truyền tĩnh mạch ở phía trên cao (vùng cổ, chi trên).

Kiểm tra chân catheter và thay băng hàng ngày.

Đánh giá mức độ cần thiết hàng ngày của đường truyền tĩnh mạch trung tâm và rút sớm ngay khi có thể.

## **2. Điều trị dự phòng thuốc chống nấm**

### **2.1. Chỉ định điều trị dự phòng thuốc chống nấm [108, 113, 145-147]**

Điều trị dự phòng thuốc chống nấm chỉ đặt ra đối với các nhóm có nguy cơ cao nhiễm nấm xâm lấn, bao gồm:

- Các bệnh máu ác tính (ví dụ: bệnh bạch cầu cấp dòng tủy (AML-Acute myelogenous leukemia), hội chứng rối loạn sinh tủy (MDS - Myelodysplastic syndrome) đang trải qua điều trị hoá trị liệu tấn công.

- Người nhận ghép tế bào gốc hệ tạo máu (Hematopoietic Stem Cell Transplantation - HSCT), đặc biệt là ghép tế bào gốc hệ tạo máu đồng loại có bệnh ghép chống vật chủ (GVHD- Graft versus Host Disease) hoặc giảm bạch cầu trung tính kéo dài.

- Người nhận ghép tạng đặc (đặc biệt ghép gan và phổi)

- Giảm bạch cầu trung tính kéo dài (số lượng bạch cầu trung tính < 500 tế bào/microlit trong > 10 ngày)

- Bệnh nhân nằm điều trị tại khoa hồi sức tích cực có nhiều yếu tố nguy cơ – thảo luận chuyên gia tùy từng trường hợp cụ thể để xem xét có điều trị dự phòng chống nấm hay không (ví dụ: dùng kháng sinh phổ rộng, đặt đường truyền tĩnh mạch trung tâm, dinh dưỡng qua đường tĩnh mạch hoàn toàn, thẩm phân máu,..), không khuyến cáo điều trị dự phòng thường quy với thuốc chống nấm.

\* Chú ý: việc điều trị dự phòng thuốc chống nấm không đúng chỉ định có thể dẫn đến tăng nguy cơ kháng thuốc, tăng nguy cơ xuất hiện tác dụng không mong muốn của thuốc chống nấm và gia tăng chi phí điều trị không cần thiết.

## **2.2. Nguy cơ nhiễm nấm xâm lấn và điều trị dự phòng thuốc chống nấm trong các trường hợp cụ thể**

### **2.2.1. Nguy cơ nhiễm nấm xâm lấn ở một số nhóm nguy cơ cụ thể và khuyến cáo lựa chọn thuốc chống nấm dự phòng**

**Bảng 5.1. Phân nhóm nguy cơ mắc bệnh nấm xâm lấn và khuyến cáo điều trị dự phòng ở người lớn mắc bệnh máu ác tính và ghép tế bào gốc tạo máu**

[106]

Mức độ nguy cơ	Nhóm nguy cơ	Khuyến cáo điều trị dự phòng
Nguy cơ cao >10% mắc bệnh nấm xâm lấn	Bạch cầu trung tính < 100 tế bào/ $\mu$ L kéo dài >3 tuần hoặc <500 tế bào/ $\mu$ L kéo dài trên 5 tuần (ví dụ ở ghép tế bào gốc hệ tạo máu đồng loại) Sử dụng corticosteroid liều tương đương >1mg/kg prednisolone và bạch cầu trung tính < 1000 tế bào/ $\mu$ L trong >1 tuần Sử dụng corticosteroid liều tương đương >2mg/kg prednisolone kéo dài > 2 tuần	Nên dự phòng ban đầu bằng thuốc chống nấm tác dụng trên nấm mốc Lựa chọn hàng đầu: posaconazole Lựa chọn thay thế: voriconazole, itraconazole,

Mức độ nguy cơ	Nhóm nguy cơ	Khuyến cáo điều trị dự phòng
	<p>Ghép tế bào gốc đồng loài không cùng huyết thống, bất đồng HLA hoặc ghép tế bào gốc máu dây rốn</p> <p>Bệnh ghép chống chủ lan rộng hoặc nghiêm trọng</p> <p>Bệnh bạch cầu cấp dòng tuỷ đang điều trị hoá trị liệu tấn công hoặc củng cố</p> <p>Bệnh bạch cầu cấp dòng lympho đang điều trị hoá trị liệu tấn công hoặc củng cố</p> <p>Hội chứng rối loạn sinh tuỷ đang điều trị hoá trị liệu tấn công</p>	<p>micafungin, amphotericin liposomal, isavuconazole.</p> <p>Cân nhắc điều trị dự phòng PCP trong thời gian điều trị</p>
Nguy cơ thấp <5% mắc bệnh nấm xâm lấn	<p>Ghép tế bào gốc tự thân (ví dụ bệnh nhân có nguy cơ cao viêm niêm mạc)</p> <p>Ghép tế bào gốc đồng loài với dự kiến giảm bạch cầu trung tính &lt;14 ngày</p> <p>U lympho điều trị tăng cường liều</p>	<p>Lựa chọn hàng đầu: fluconazole</p> <p>Lựa chọn thay thế: echinocandins, itraconazole</p> <p>Dự phòng PCP cho đến khi số lượng CD4 &gt;200/<math>\mu</math>L</p>
Nguy cơ rất thấp <5% mắc bệnh nấm xâm lấn Không có viêm niêm mạc	<p>Các rối loạn tăng sinh khác (ví dụ: U lympho điều trị hoá trị liệu chuẩn, đa u tuỷ xương điều trị hoá trị liệu tấn công, lơ xê mi kinh dòng lympho hoặc dòng bạch cầu hạt chưa điều trị hoá trị liệu)</p> <p>Điều trị các khối u tạng đặc</p>	Không điều trị dự phòng

**Bảng 5.2. Nguy cơ nhiễm nấm xâm lấn ở bệnh nhân ghép tạng và khuyến cáo lựa chọn dự phòng chống nấm [95, 106]**

Nhóm nguy cơ	Nguy cơ tiến triển bệnh nấm xâm lấn	Tỷ lệ mắc bệnh nấm xâm lấn	Khuyến cáo dự phòng
Ghép phổi	<i>Aspergillus</i> spp. cư trú hoặc các loại nấm mốc khác	<i>Aspergillus</i> xâm lấn: 4-23%	Điều trị dự phòng chống nấm trước khi ghép và điều trị ba đến sáu tháng sau khi ghép (lựa chọn voriconazole, isavuconazole, amphotericin B liposomal hoặc phức hợp lipid hoặc deoxycholate)

Nhóm nguy cơ	Nguy cơ tiến triển bệnh nấm xâm lấn	Tỷ lệ mắc bệnh nấm xâm lấn	Khuyến cáo dự phòng
			Dự phòng PCP trong một năm sau khi ghép
Ghép gan	Di chuyển của <i>Candida spp.</i> từ đường tiêu hóa	<i>Candida</i> xâm lấn: 15% – 39%	Dự phòng chống nấm trong hai đến bốn tuần sau khi ghép (lựa chọn fluconazole hoặc echinocandin, lựa chọn voriconazole ở bệnh nhân có yếu tố nguy cơ nhiễm <i>Aspergillus</i> cụ thể) Dự phòng PCP trong 6 tháng sau khi ghép
Ghép thận		1,3%	Dự phòng PCP trong 6 tháng sau khi ghép
Ghép tụy	Di chuyển của <i>Candida spp.</i> từ đường tiêu hóa	Không có dữ liệu tuy nhiên có thể có nguy cơ cao nhiễm candida xâm lấn	Dự phòng <i>Candida</i> trong hai đến bốn tuần sau khi ghép (fluconazole hoặc echinocandin) Dự phòng PCP trong 6 tháng sau khi ghép
Ghép tim		Không có dữ liệu	Dự phòng PCP trong 6 tháng sau khi ghép
Ghép ruột non	Di chuyển của <i>Candida spp.</i> từ đường tiêu hóa	Không có dữ liệu, tuy nhiên có thể có nguy cơ cao nhiễm <i>Candida</i> xâm lấn	Dự phòng <i>Candida</i> trong bốn tuần sau khi ghép Dự phòng PCP trong 6 tháng sau khi ghép

## 2.2.2. Điều trị dự phòng chống nấm ở các nhóm bệnh nhân nguy cơ cao

### 2.2.2.1. Nhóm bệnh nhân mắc bệnh máu ác tính và ghép tế bào gốc hệ tạo máu

**Bảng 5.3. Khuyến cáo lựa chọn thuốc chống nấm điều trị dự phòng và liều lượng ở người lớn mắc bệnh máu ác tính và ghép tế bào gốc hệ tạo máu [33, 108, 113, 145-149]**

Nhóm nguy cơ	Thuốc chống nấm dự phòng và liều lượng
Nguy cơ cao	<b>Lựa chọn hàng đầu:</b> posaconazole viên uống: liều nạp 300mg x 2 lần/ngày 1, sau đó 300mg hàng ngày hoặc dạng hỗn dịch uống liều 200mg mỗi 8 giờ.(có

Nhóm nguy cơ	Thuốc chống nấm dự phòng và liều lượng
	<p>thể dùng đường tĩnh mạch nếu không uống được hoặc kém hấp thu đường uống)</p> <p><b>Lựa chọn thay thế:</b></p> <p>Voriconazole đường uống hoặc tĩnh mạch 6mg/kg mỗi 12 giờ trong ngày đầu tiên, sau đó 4mg/kg mỗi 12 giờ</p> <p>Micafungin tĩnh mạch 50mg tĩnh mạch mỗi 24 giờ (Có thể được sử dụng trong giai đoạn giảm bạch cầu trung tính nếu có chống chỉ định với azole, ăn uống kém/kém hấp thu đường uống)</p> <p>Itraconazole đường uống 400mg mỗi 24 giờ (ít dữ liệu ủng hộ việc sử dụng so với các azoles khác) hoặc 2,5-7,5mg/kg/24 giờ đường tĩnh mạch</p> <p>Amphotericin B phức hợp lipid hoặc dạng liposomal đường tĩnh mạch 3mg/kg x 3 lần mỗi tuần hoặc dạng khí dung 12,5mg x 2 lần hàng tuần (Có thể được sử dụng nếu azole bị chống chỉ định do tương tác thuốc-thuốc, tác dụng không mong muốn, ăn uống kém hoặc hấp thu đường uống kém)</p> <p>Isavuconazole uống 200mg mỗi 8 giờ trong 2 ngày đầu, sau đó 200mg/ngày (Tỷ lệ bệnh nấm xâm lấn cao hơn trong các nghiên cứu đoàn hệ; có thể được sử dụng nếu các azole khác chống chỉ định do các tác dụng phụ như kéo dài QTc)</p>
Nguy cơ thấp	<p><b>Lựa chọn hàng đầu:</b> Fluconazole đường uống 400mg/ngày hoặc tĩnh mạch</p> <p><b>Lựa chọn thay thế:</b></p> <p>Echinocandin đường tĩnh mạch: liều phụ thuộc vào tác nhân</p> <p>Itraconazole uống 200mg mỗi 24 giờ hoặc 2,5-7,5mg/24 giờ đường tĩnh mạch</p>
Nguy cơ rất thấp	Không điều trị dự phòng

#### 2.2.2.2. Dự phòng chống nấm ở bệnh nhân ghép phổi [97, 150-159]

Nấm là nguyên nhân gây ra 15–35% tổng số ca nhiễm trùng sau ghép phổi. Hầu hết các bệnh nấm xâm lấn (IFDs) ở những bệnh nhân này xảy ra trong khoảng 3–12 tháng sau ghép và chủ yếu do nấm mốc gây ra, trong khi các loài *Candida* là nguyên nhân chính gây IFD trong tháng đầu tiên sau ghép. Tuy nhiên, có rất ít nghiên cứu được thực hiện nhằm phòng ngừa bệnh nấm *Candida* trong giai đoạn này.

Chiến lược dự phòng:

Áp dụng chiến lược dự phòng chống nấm phổ quát (universal antifungal prophylaxis): dùng thuốc điều trị chống nấm cho tất cả các bệnh nhân ghép phổi trước khi phân lập được tác nhân nấm gây bệnh trong giai đoạn điều trị sau mổ.

Cân nhắc sử dụng chiến lược dự phòng chống nấm đích (targeted prophylaxis) hoặc điều trị nấm ngăn ngừa (preemptive treatment) tùy thuộc cá thể bệnh nhân hoặc kinh nghiệm của từng trung tâm ghép phổi.

Lựa chọn thuốc chống nấm: dùng thuốc chống nấm nhóm azole thế hệ thứ hai đơn trị liệu hay phối hợp với amphotericin B khí dung. Trong đó, phác đồ dự phòng chống nấm với voriconazole đơn độc hoặc phối hợp với amphotericin B khí dung là phổ biến nhất. Trường hợp không dung nạp với voriconazole thì chuyển dùng đơn trị liệu bằng posaconazole, isavuconazole hay amphotericin B khí dung.

**Bảng 5.4. Các thuốc chống nấm và chế độ liều thuốc trong dự phòng chống nấm được sử dụng ở các trung tâm ghép phổi [97, 150-159]**

Dạng thuốc	Liều lượng	Tần suất	Thời gian
<b><i>Amphotericin B dạng khí dung</i></b>			
Amphotericin B liposomal hoặc phức hợp lipid	25-50mg/lần	2-3 lần/tuần	3-6 tháng đầu sau ghép
Amphotericin B liposomal hoặc phức hợp lipid	25-50mg/lần	2 lần/ngày x 4 ngày đầu sau ghép Sau đó 50-100mg/tuần x 7 tuần	2 tháng
Amphotericin B liposomal hoặc phức hợp lipid	25mg/lần	2 lần/ngày x 8 tuần, sau đó 1 lần/tuần đến tháng thứ 3	3 tháng
Amphotericin B deoxycholate	20-25mg/lần	Tần suất thay đổi từ 3 lần/ngày cho đến 2-3 lần/tuần	3-6 tháng đầu sau ghép hoặc dài hơn tùy thuộc nguy cơ
<b><i>Thuốc chống nấm đường toàn thân</i></b>			
Itraconazole	200mg/lần	2 lần/ngày	3-6 tháng
Voriconazole	200mg/lần	2 lần/ngày sau liều tấn công 400mg/12 giờ trong 24 giờ đầu	3-6 tháng
Posaconazole	300mg/lần	1 lần/ngày sau liều tấn công 300mg/12 giờ trong 24 giờ đầu	3-6 tháng
Isavuconazole	200mg/lần	1 lần/ngày sau liều tấn công 200mg/8 giờ trong 48 giờ đầu	3-6 tháng

**Amphotericin B khí dung:**

- Ưu tiên sử dụng amphotericin B liposomal hoặc phức hợp lipid vì khả năng dung nạp tốt hơn, ít tác dụng phụ, trường hợp không có thì có thể dùng amphotericin B deoxycholate thay thế cho tất cả bệnh nhân ghép phổi vì lợi ích của việc giảm nhiễm nấm lớn hơn nguy cơ.

- Cách chuẩn bị dung dịch amphotericin B khí dung: pha 1 lọ amphotericin B deoxycholate 50mg với 10ml nước cất pha tiêm vô khuẩn; hoặc 1 lọ amphotericin B liposomal hoặc phức hợp lipid 100mg với 20ml nước cất pha tiêm vô khuẩn để được dung dịch amphotericin B có nồng độ 5mg/ml

- Chú ý: trước khi khí dung amphotericin B cho bệnh nhân khí dung salbutamol để tránh phản ứng co thắt phế quản (đặc biệt khi sử dụng dạng deoxycholate). Trong quá trình khí dung amphotericin B cho bệnh nhân băng kín mắt để bảo vệ tránh tác dụng phụ của thuốc trên mắt. Nên sử dụng máy khí dung phản lực (dùng khí nén) để khí dung amphotericin B.

- Thời gian điều trị dự phòng thuốc chống nấm: có thể kéo dài 3 đến hơn 12 tháng, khoảng thời gian này có thể ngắn hơn hoặc dài hơn tùy thuộc vào cá thể bệnh nhân, sự dung nạp của bệnh nhân với các thuốc chống nấm hay phác đồ dự phòng chống nấm sau ghép riêng của mỗi Trung tâm ghép phổi. Tuy nhiên, khoảng thời gian 6 tháng với chiến lược dự phòng chống nấm phổ quát và 3 tháng với chiến lược điều trị ngăn ngừa là phổ biến nhất.

- Điều trị một số trường hợp đặc biệt:

+ Đối với những bệnh nhân không có yếu tố nguy cơ nhiễm nấm mốc, sử dụng fluconazole trong ba tháng sau khi ghép. Tuy nhiên, nếu ngực vẫn mở, sử dụng echinocandin (micafungin, caspofungin, anidulafungin) hoặc fluconazole cho đến khi ngực đóng lại.

+ Đối với những bệnh nhân có tiền sử nhiễm nấm mốc hoặc nấm mốc cư trú, bắt đầu điều trị dự phòng khi bệnh nhân được chỉ định ghép và tiếp tục trong ít nhất ba tháng sau khi ghép. Thời gian dài có thể dài hơn hoặc ngắn hơn tùy thuộc vào bối cảnh lâm sàng và gánh nặng của bệnh.

+ Bắt đầu điều trị lại dự phòng bằng thuốc chống nấm cho những bệnh nhân đang điều trị thải ghép cấp (thải ghép tế bào hoặc dịch thể cấp) bằng các thuốc ức chế miễn dịch mạnh như corticosteroid liều cao, thymoglobulin, alemtuzumab,...

- Ngoài biện pháp dự phòng bằng thuốc chống nấm dạng khí dung hoặc toàn thân, hỗn dịch nystatin (5 ml súc miệng và nuốt bốn lần mỗi ngày trong sáu tháng sau khi ghép) thường được sử dụng để giảm tình trạng nhiễm nấm *Candida spp* ở

đường tiêu hóa, sử dụng nystatin cho những bệnh nhân không được dùng thuốc chống nấm toàn thân.

- Lưu ý: các chiến lược dự phòng chống nấm cho bệnh nhân ghép phổi tại các trung tâm ghép phổi trên thế giới hiện nay có sự khác biệt lớn. Các dữ liệu nghiên cứu hiện có chưa đủ để kết luận chiến lược dự phòng nào có ưu việt nổi trội (phổ quát hay dự phòng đích hoặc điều trị ngăn ngừa), cũng như phác đồ thuốc chống nấm (đơn trị liệu hay phối hợp) nào là tối ưu, loại thuốc chống nấm nào là hiệu quả nhất, thời gian dự phòng kéo dài bao lâu là hợp lý. Do đó, cần cá thể hoá tùy thuộc vào tình trạng bệnh phổi nền trước khi ghép, ghép 1 phổi hay cả 2 phổi, xét nghiệm dịch phế quản trước khi ghép phổi có bằng chứng nhiễm nấm mốc hay không, loại thuốc ức chế miễn dịch sử dụng sau ghép phổi, tình hình dịch tể nấm ở khu vực, loại thuốc chống nấm sẵn có,... Mỗi trung tâm ghép phổi sẽ xây dựng phác đồ điều trị dự phòng chống nấm cụ thể phù hợp.

#### **2.2.2.3. Điều trị dự phòng PCP ở những bệnh nhân nguy cơ cao**

- Điều trị dự phòng PCP ở bệnh nhân ghép tạng: trimethoprim-sulfamethoxazole (TMP-SMX) được khuyến cáo cho tất cả bệnh nhân sau ghép tạng có thể dung nạp thuốc. Liều dùng thông thường của TMP-SMX cho là 1 viên 80mg/400mg mỗi ngày hoặc 1 viên 160mg/800mg 3-7 lần/tuần kéo dài trong 6-12 tháng sau ghép tạng.

- Ở bệnh nhân ghép phổi, điều trị dự phòng PCP bằng TMP-SMX liều 160/800mg hàng ngày hoặc 3 lần/tuần, thời gian điều trị thường kéo dài suốt đời.

- Trường hợp dị ứng hoặc không dung nạp với trimethoprim-sulfamethoxazole, cân nhắc thay thế bằng dapsone hoặc pentamidine dạng hít, hoặc atovaquone.

### **2.3. Thời gian điều trị dự phòng thuốc chống nấm [108, 113, 145, 146]**

Thời gian điều trị dự phòng tùy thuộc vào nhóm bệnh nhân nguy cơ, tình trạng bệnh lý nền và các yếu tố nguy cơ cụ thể. Nên được cá thể hoá dựa trên tình trạng lâm sàng của bệnh nhân, mức độ suy giảm miễn dịch và tiền sử nhiễm nấm trước đó.

- Bệnh nhân mắc bệnh máu ác tính hoặc ghép tế bào gốc hệ tạo máu:

+ Bệnh nhân điều trị vì giảm bạch cầu: thời gian điều trị dự phòng đến khi giảm bạch cầu trung tính được hồi phục. Nên ngừng điều trị khi có sự phục hồi bạch cầu trung tính ổn định trong 2-3 ngày (bạch cầu trung tính >1000 tế bào/ $\mu$ L máu).

+ Bệnh nhân đang điều trị hoá trị liệu tấn công: dự phòng chống nấm trong quá điều trị hoá chất và tiếp tục cho đến khi tuỷ được phục hồi.

+ Bệnh nhân ghép tế bào gốc đồng loài: dự phòng *Candida spp* (fluconazole) được tiếp tục ít nhất đến ngày thứ 75 sau ghép, hoặc dài hơn nếu có bệnh ghép chống chủ hoặc còn suy giảm miễn dịch.

- Bệnh nhân ghép tạng đặc:

+ Ghép phổi: 3-6 tháng sau ghép, đôi khi lâu hơn.

+ Ghép gan: 2-4 tuần sau ghép, hoặc lâu hơn nếu có thêm các yếu tố nguy cơ suy giảm miễn dịch khác.

+ Ghép thận hoặc tim: không dự phòng thường quy, trừ khi nguy cơ cao

- Bệnh nhân nặng điều trị tại khoa hồi sức tích cực (những người có đa yếu tố nguy cơ nhiễm *Candida* xâm lấn): thường 7-14 ngày và cần đánh giá lại thường xuyên.

## TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Denning, D.W., *Global incidence and mortality of severe fungal disease*. The Lancet Infectious Diseases, 2024. **24**(7): p. e428-e438.
2. Lamothe, F., *Invasive aspergillosis in coronavirus disease 2019: a practical approach for clinicians*. Curr Opin Infect Dis, 2022. **35**(2): p. 163-169.
3. Cristina, M.L., et al., *An overview on Candida auris in healthcare settings*. Journal of Fungi, 2023. **9**(9): p. 913.
4. Alqarihi, A., D.P. Kontoyiannis, and A.S. Ibrahim, *Mucormycosis in 2023: an update on pathogenesis and management*. Front Cell Infect Microbiol, 2023. **13**: p. 1254919.
5. Azim, A. and A. Ahmed, *Diagnosis and management of invasive fungal diseases in non-neutropenic ICU patients, with focus on candidiasis and aspergillosis: a comprehensive review*. Frontiers in Cellular and Infection Microbiology, 2024. **14**: p. 1256158.
6. Bassetti, M., et al., *Developing definitions for invasive fungal diseases in critically ill adult patients in intensive care units. Protocol of the FUN gal infections Definitions in ICU patients (FUNDICU) project*. Mycoses, 2019. **62**(4): p. 310-319.
7. Ricotta, E.E., et al., *Invasive Candidiasis Species Distribution and Trends, United States, 2009-2017*. J Infect Dis, 2021. **223**(7): p. 1295-1302.
8. Tan, B.H., et al., *Incidence and species distribution of candidaemia in Asia: a laboratory-based surveillance study*. Clin Microbiol Infect, 2015. **21**(10): p. 946-53.
9. Koehler, P., et al., *Intensive care management of influenza-associated pulmonary aspergillosis*. Clin Microbiol Infect, 2019. **25**(12): p. 1501-1509.
10. De Francesco, M.A., *Drug-Resistant Aspergillus spp.: A Literature Review of Its Resistance Mechanisms and Its Prevalence in Europe*. Pathogens, 2023. **12**(11).
11. Rajasingham, R., et al., *The global burden of HIV-associated cryptococcal infection in adults in 2020: a modelling analysis*. Lancet Infect Dis, 2022. **22**(12): p. 1748-1755.
12. Dao, A., et al., *Cryptococcosis—a systematic review to inform the world health organization fungal priority pathogens list*. Medical Mycology, 2024. **62**(6): p. myae043.
13. Baddley, J.W., G.N. Forrest, and A.I.D.C.o. Practice, *Cryptococcosis in solid organ transplantation—guidelines from the American Society of Transplantation Infectious Diseases Community of Practice*. Clinical transplantation, 2019. **33**(9): p. e13543.
14. Ibrahim, A., et al., *Pneumocystis jirovecii Pneumonia: A Review of Management in Human Immunodeficiency Virus (HIV) and Non-HIV Immunocompromised Patients*. Avicenna J Med, 2023. **13**(1): p. 23-34.
15. McMullan, B., et al., *Features and global impact of invasive fungal infections caused by Pneumocystis jirovecii: A systematic review to inform the World Health Organization fungal priority pathogens list*. Med Mycol, 2024. **62**(6).
16. Wang, F., R. Han, and S. Chen, *An Overlooked and Underrated Endemic Mycosis-Talaromycosis and the Pathogenic Fungus Talaromyces marneffeii*. Clin Microbiol Rev, 2023. **36**(1): p. e0005122.
17. Pham, D., et al., *Epidemiology, Modern Diagnostics, and the Management of Mucorales Infections*. J Fungi (Basel), 2023. **9**(6).
18. Duong, T.M.N., et al., *Updated estimation of the burden of fungal disease in Vietnam*. Mycoses, 2023. **66**(4): p. 346-353.
19. Nguyễn Thị Ngọc Chi, et al., *Đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng, tính nhạy cảm kháng sinh, kết quả điều trị và một số yếu tố tiên lượng tử vong ở bệnh nhân nhiễm trùng huyết do nấm Candida tại Bệnh viện Bạch Mai (6/2019-6/2022)*. Tạp chí y học lâm sàng, 2022. **128**: p. 78-90.
20. Sinh, C.T., et al., *Species Distribution and Antifungal Susceptibility Pattern of Candida Recovered from Intensive Care Unit Patients, Vietnam National Hospital of Burn (2017-2019)*. Mycopathologia, 2021. **186**(4): p. 543-551.

21. Bạch, Q.K., et al., *NGHIÊN CỨU MÔ HÌNH VI KHUẨN - VI NẤM GÂY NHIỄM TRÙNG HUYẾT TẠI VIỆN HUYẾT HỌC - TRUYỀN MÁU TW GIAI ĐOẠN 2019 - 2021*. Tạp chí Y học Việt Nam, 2024. **535**(1).
22. Vũ Thị Vy, Phạm Hồng Nhung, and Nguyễn Tuấn Linh, *Xác định mức độ nhạy cảm với thuốc kháng nấm của các chủng nấm Aspergillus phân lập được ở bệnh nhân nhiễm nấm phổi xâm lấn tại Bệnh viện Bạch Mai từ tháng 7/2020 – 6/2021*. Tạp Chí Y Học Lâm Sàng 2021. **125**: p. 38-4.
23. Ngô Thị Thuý Quỳnh and Phan Thu Phương, *ĐẶC ĐIỂM LÂM SÀNG, CẬN LÂM SÀNG NẤM PHỔI ASPERGILLUS XÂM LẤN Ở BỆNH NHÂN BỆNH PHỔI TẮC NGHỀN MẠN TÍNH*. Tạp Chí Y học Việt Nam,, 2024. **545**(2).
24. Son, V.T., P.M. Khue, and M. Strobel, *Penicilliosis and AIDS in Haiphong, Vietnam: evolution and predictive factors of death*. Med Mal Infect, 2014. **44**(11-12): p. 495-501.
25. Le, T., et al., *Epidemiology, seasonality, and predictors of outcome of AIDS-associated Penicillium marneffeii infection in Ho Chi Minh City, Viet Nam*. Clin Infect Dis, 2011. **52**(7): p. 945-52.
26. Tran, G.H., et al., *Invasive Fungal Rhinosinusitis: The First Histopathological Study in Vietnam*. Head Neck Pathol, 2024. **18**(1): p. 104.
27. Lee, A., et al., *Changes in Candidemia during the COVID-19 Pandemic: Species Distribution, Antifungal Susceptibility, Initial Antifungal Usage, and Mortality Trends in Two Korean Tertiary Care Hospitals*. Chonnam Med J, 2025. **61**(1): p. 52-58.
28. Pyrpasopoulou, A., et al., *Changing Epidemiology of Candida spp. Causing Bloodstream Infections in a Tertiary Hospital in Northern Greece: Appearance of Candida auris*. Pathogens, 2025. **14**(2).
29. Xiao, M., et al., *Distribution and Antifungal Susceptibility of Candida Species Causing Candidemia in China: An Update From the CHIF-NET Study*. J Infect Dis, 2020. **221**(Suppl 2): p. S139-s147.
30. Cornely, O.A., et al., *Global guideline for the diagnosis and management of candidiasis: an initiative of the ECMM in cooperation with ISHAM and ASM*. The Lancet Infectious Diseases, 2025.
31. Donnelly, J.P., et al., *Revision and update of the consensus definitions of invasive fungal disease from the European Organization for Research and Treatment of Cancer and the Mycoses Study Group Education and Research Consortium*. Clinical Infectious Diseases, 2020. **71**(6): p. 1367-1376.
32. Aerts, R., et al. *Microbiological diagnosis of pulmonary Aspergillus infections*. in *Seminars in Respiratory and Critical Care Medicine*. 2024. Thieme Medical Publishers, Inc.
33. Ullmann, A.J., et al., *Diagnosis and management of Aspergillus diseases: executive summary of the 2017 ESCMID-ECMM-ERS guideline*. Clin Microbiol Infect, 2018. **24 Suppl 1**: p. e1-e38.
34. Garcia-Vidal, C., et al., *Executive summary of clinical practice guideline for the management of invasive diseases caused by Aspergillus: 2018 Update by the GEMICOMED-SEIMC/REIPI*. Enfermedades infecciosas y microbiologia clinica (English ed.), 2019. **37**(8): p. 535-541.
35. TF, P., *Diagnosis of invasive aspergillosis*. 2025.
36. Ledoux, M.-P. and R. Herbrecht, *Invasive pulmonary aspergillosis*. Journal of Fungi, 2023. **9**(2): p. 131.
37. Dobiáš, R., D.A. Stevens, and V. Havlíček, *Current and Future Pathways in Aspergillus Diagnosis*. Antibiotics (Basel), 2023. **12**(2).
38. Tizzot, G.P., et al., *Consensus Criteria for Invasive Fungal Infections: A 22-Year Review of EORTC Definitions*. Current Tropical Medicine Reports, 2025. **12**(1): p. 17.

39. Chang, C.C., et al., *Global guideline for the diagnosis and management of cryptococcosis: an initiative of the ECMM and ISHAM in cooperation with the ASM*. Lancet Infect Dis, 2024. **24**(8): p. e495-e512.
40. Rajasingham, R., et al., *Global burden of disease of HIV-associated cryptococcal meningitis: an updated analysis*. Lancet Infect Dis, 2017. **17**(8): p. 873-881.
41. Chang, C.C., et al., *Global guideline for the diagnosis and management of cryptococcosis: an initiative of the ECMM and ISHAM in cooperation with the ASM*. The Lancet Infectious Diseases, 2024. **24**(8): p. e495-e512.
42. Chander, J., *Textbook of medical mycology*. 2017: JP Medical Ltd.
43. Li, N., et al., *Mucor germinans, a novel dimorphic species resembling Paracoccidioides in a clinical sample: questions on ecological strategy*. Mbio, 2024. **15**(8): p. e00144-24.
44. Thornton, C.R., *Detection of the 'big five' mold killers of humans: Aspergillus, Fusarium, Lomentospora, Scedosporium and Mucormycetes*. Advances in applied microbiology, 2020. **110**: p. 1-61.
45. Singh, A.K., et al., *Mucormycosis in COVID-19: a systematic review of cases reported worldwide and in India*. Diabetes & Metabolic Syndrome: Clinical Research & Reviews, 2021. **15**(4): p. 102146.
46. Cornely, O.A., et al., *Global guideline for the diagnosis and management of mucormycosis: an initiative of the European Confederation of Medical Mycology in cooperation with the Mycoses Study Group Education and Research Consortium*. Lancet Infect Dis, 2019. **19**(12): p. e405-e421.
47. Honavar, S.G., *Code Mucor: Guidelines for the Diagnosis, Staging and Management of Rhino-Orbito-Cerebral Mucormycosis in the Setting of COVID-19*. Indian J Ophthalmol, 2021. **69**(6): p. 1361-1365.
48. Danion, F., et al., *What Is New in Pulmonary Mucormycosis?* J Fungi (Basel), 2023. **9**(3).
49. Gupta, M.K., et al., *Laboratory diagnosis of mucormycosis: Present perspective*. J Family Med Prim Care, 2022. **11**(5): p. 1664-1671.
50. Safia, J., et al., *Recent Advances in Diagnostic Approaches for Mucormycosis*. J Fungi (Basel), 2024. **10**(10).
51. Senécal, J., et al., *Non-invasive diagnosis of Pneumocystis jirovecii pneumonia: a systematic review and meta-analysis*. Clinical Microbiology and Infection, 2022. **28**(1): p. 23-30.
52. Zaongo, S.D., F. Zhang, and Y. Chen, *An overview of diagnostic and management strategies for talaromycosis, an underrated disease*. Journal of Fungi, 2023. **9**(6): p. 647.
53. Fayed, M.A., et al., *Overview of the Current Challenges in Pulmonary Coccidioidomycosis*. Journal of Fungi, 2024. **10**(10): p. 724.
54. Kirkland, T.N., et al., *Coccidioides species: A review of basic research: 2022*. Journal of Fungi, 2022. **8**(8): p. 859.
55. Kauffman, C.A., *Diagnosis and treatment of pulmonary histoplasmosis*. 2025.
56. Kauffman, C.A., *Diagnosis and treatment of disseminated histoplasmosis in patients without HIV*. 2025.
57. Baddley, J.W., *Epidemiology, clinical manifestations, and diagnosis of histoplasmosis in patients with HIV*. 2025.
58. Pappas, P., et al., *2025 Clinical Practice Guideline Update by the Infectious Diseases Society of America on Histoplasmosis: Treatment of Mild or Moderate Acute Pulmonary Histoplasmosis in Adults, Children, and Pregnant People*. 2025.
59. Kauffman, C.A., *Clinical features and diagnosis of sporotrichosis*. 2025.
60. Bradsher, R.W., *Clinical manifestations and diagnosis of blastomycosis*. 2025.

61. Lewis, R.E. *Current concepts in antifungal pharmacology*. in *Mayo Clinic Proceedings*. 2011. Elsevier.
62. Houšť, J., J. Spížek, and V. Havlíček, *Antifungal drugs*. Metabolites, 2020. **10**(3): p. 106.
63. Nett, J.E. and D.R. Andes, *Antifungal agents: spectrum of activity, pharmacology, and clinical indications*. Infectious Disease Clinics, 2016. **30**(1): p. 51-83.
64. UpToDate Lexidrugs, *Anidulafungin*. 2025, Wolters Kluwer.
65. UpToDate Lexidrugs, *Caspofungin*. 2025, Wolters Kluwer.
66. Lexidrugs, U., *Micafungin*. 2025, Wolters Kluwer.
67. Andes, D., et al., *The distinctive pharmacokinetic profile of rezafungin, a long-acting echinocandin developed in the era of modern pharmacometrics*. Journal of Antimicrobial Chemotherapy, 2025. **80**(1): p. 18-28.
68. Forrister, N.M., T.P. McCarty, and P.G. Pappas, *New perspectives on antimicrobial agents: Rezafungin*. Antimicrobial Agents and Chemotherapy, 2025. **69**(1): p. e00646-23.
69. Stone, N.R., et al., *Liposomal amphotericin B (AmBisome®): a review of the pharmacokinetics, pharmacodynamics, clinical experience and future directions*. Drugs, 2016. **76**: p. 485-500.
70. Bellmann, R. and P. Smuszkievicz, *Pharmacokinetics of antifungal drugs: practical implications for optimized treatment of patients*. Infection, 2017. **45**: p. 737-779.
71. Hamill, R.J., *Amphotericin B formulations: a comparative review of efficacy and toxicity*. Drugs, 2013. **73**: p. 919-934.
72. Chen, S.C.-A., M.A. Slavin, and T.C. Sorrell, *Echinocandin antifungal drugs in fungal infections: a comparison*. Drugs, 2011. **71**: p. 11-41.
73. Lexidrugs, U., *Flucytosin* 2025, Wolters Kluwer.
74. Maertens, J.A., et al., *Posaconazole versus voriconazole for primary treatment of invasive aspergillosis: a phase 3, randomised, controlled, non-inferiority trial*. Lancet, 2021. **397**(10273): p. 499-509.
75. Weng, J., et al., *Efficacy and safety of isavuconazole versus voriconazole for the treatment of invasive fungal infections: a meta-analysis with trial sequential analysis*. BMC Infectious Diseases, 2025. **25**(1): p. 230.
76. Perlin, D.S., R. Rautemaa-Richardson, and A. Alastruey-Izquierdo, *The global problem of antifungal resistance: prevalence, mechanisms, and management*. The Lancet infectious diseases, 2017. **17**(12): p. e383-e392.
77. Perlin, D.S., R. Rautemaa-Richardson, and A. Alastruey-Izquierdo, *The global problem of antifungal resistance: prevalence, mechanisms, and management*. Lancet Infect Dis, 2017. **17**(12): p. e383-e392.
78. Vitiello, A., et al., *Antifungal drug resistance: an emergent health threat*. Biomedicines, 2023. **11**(4): p. 1063.
79. Uptodate, *Pharmacology of azoles*. 2025.
80. Thông tin sản phẩm, *Thông tin tờ hướng dẫn sử dụng được Bộ Y tế phê duyệt của sản phẩm thuốc Amphotret; nhà sản xuất công ty Bharat Serums and Vaccines Limited - Ấn Độ*. 2014.
81. Thông tin sản phẩm, *Thông tin tờ hướng dẫn sử dụng được Bộ Y tế phê duyệt của sản phẩm thuốc Ampholip; nhà sản xuất công ty Bharat Serums and Vaccines Limited - Ấn Độ*. 2015.
82. Chapman, S.W., et al., *Clinical practice guidelines for the management of blastomycosis: 2008 update by the Infectious Diseases Society of America*. Clinical infectious diseases, 2008. **46**(12): p. 1801-1812.
83. Braga, C.C., R.A. Taplitz, and C.R. Flowers, *Clinical implications of febrile neutropenia guidelines in the cancer patient population*. Journal of oncology practice, 2019. **15**(1): p. 25.

84. Klastersky, J., et al., *Management of febrile neutropaenia: ESMO clinical practice guidelines*. Annals of Oncology, 2016. **27**: p. v111-v118.
85. Marczin, N., et al., *International consensus recommendations for anesthetic and intensive care management of lung transplantation. An EACTAIC, SCA, ISHLT, ESOT, ESTS, and AST approved document*. The Journal of Heart and Lung Transplantation, 2021. **40**(11): p. 1327-1348.
86. Patterson, T.F., et al., *Practice guidelines for the diagnosis and management of aspergillosis: 2016 update by the Infectious Diseases Society of America*. Clinical infectious diseases, 2016. **63**(4): p. e1-e60.
87. Pappas, P.G., et al., *Clinical practice guideline for the management of candidiasis: 2016 update by the Infectious Diseases Society of America*. Clinical infectious diseases, 2016. **62**(4): p. e1-e50.
88. Tunkel, A.R., et al., *2017 Infectious Diseases Society of America's clinical practice guidelines for healthcare-associated ventriculitis and meningitis*. Clinical Infectious Diseases, 2017. **64**(6): p. e34-e65.
89. Wade, R.L., et al., *Nephrotoxicity and other adverse events among inpatients receiving liposomal amphotericin B or amphotericin B lipid complex*. Diagnostic Microbiology and Infectious Disease, 2013. **76**(3): p. 361-367.
90. Ltd, N.H., *Fungizone 50mg Powder for Sterile Concentrate SmPC*. 2022.
91. Craddock, C., et al., *Best practice guidelines for the management of adverse events associated with amphotericin B lipid complex*. Expert Opinion on Drug Safety, 2010. **9**(1): p. 139-147.
92. World Health Organization, *Guidelines for diagnosing, preventing and managing cryptococcal disease among adults, adolescents and children living with HIV*. 2022: World Health Organization.
93. Gabriel Castano, Siva Naga S. Yarrarapu, and Pradeep Kumar Mada, *Trichosporonosis*. 2025, Treasure Island (FL): StatPearls Publishing.
94. Organization, W.H., *Guidelines for diagnosing and managing disseminated histoplasmosis among people living with HIV*. 2020.
95. Stott, K.E., et al., *Population pharmacokinetics and pharmacodynamics of itraconazole for disseminated infection caused by Talaromyces marneffeii*. Antimicrobial agents and chemotherapy, 2021. **65**(11): p. 10.1128/aac.00636-21.
96. Chindamporn, A., K. Meesilpavikkai, and N. Worasilchai, *Talaromycosis*, in *Textbook of Fungal Zoonoses and Sapronoses*. 2024, Springer. p. 311-323.
97. Kriegl, L., et al., *Antifungal stewardship in solid organ transplantation*. Transpl Infect Dis, 2022. **24**(5): p. e13855.
98. Lionakis, M.S. and A. Chowdhary, *Candida auris Infections*. New England Journal of Medicine, 2024. **391**(20): p. 1924-1935.
99. Chen, L., et al., *Pharmacokinetics and pharmacodynamics of posaconazole*. Drugs, 2020. **80**(7): p. 671-695.
100. Troke, P., et al., *Treatment of scedosporiosis with voriconazole: clinical experience with 107 patients*. Antimicrobial agents and chemotherapy, 2008. **52**(5): p. 1743-1750.
101. Yao, Y., et al., *Voriconazole: a novel treatment option for cryptococcal meningitis*. Infectious Diseases, 2015. **47**(10): p. 694-700.
102. Shoham, S. and K.A. Marr, *Invasive fungal infections in solid organ transplant recipients*. Future microbiology, 2012. **7**(5): p. 639-655.
103. Groll, A.H., et al., *8th European Conference on Infections in Leukaemia: 2020 guidelines for the diagnosis, prevention, and treatment of invasive fungal diseases in paediatric patients with cancer or post-haematopoietic cell transplantation*. The Lancet Oncology, 2021. **22**(6): p. e254-e269.
104. Stemler, J., et al., *Primary prophylaxis of invasive fungal diseases in patients with haematological malignancies: 2022 update of the recommendations of the Infectious*

- Diseases Working Party (AGIHO) of the German Society for Haematology and Medical Oncology (DGHO). Journal of Antimicrobial Chemotherapy, 2023. 78(8): p. 1813-1826.*
105. Maertens, J.A., et al., *Isavuconazole versus voriconazole for primary treatment of invasive mould disease caused by Aspergillus and other filamentous fungi (SECURE): a phase 3, randomised-controlled, non-inferiority trial.* Lancet, 2016. **387**(10020): p. 760-9.
  106. Ellsworth, M. and L. Ostrosky-Zeichner, *Isavuconazole: mechanism of action, clinical efficacy, and resistance.* Journal of fungi, 2020. **6**(4): p. 324.
  107. Neofytos, D., et al., *American Society for Transplantation and Cellular Therapy Series, #6: Management of Invasive Candidiasis in Hematopoietic Cell Transplantation Recipients.* Transplantation and Cellular Therapy, 2023. **29**(4): p. 222-227.
  108. Sprute, R., et al., *Antifungal prophylaxis and pre-emptive therapy: When and how?* Mol Aspects Med, 2023. **92**: p. 101190.
  109. Micromedex, *Caspofungin.* 2025.
  110. Thông tin sản phẩm, *Thông tin tờ hướng dẫn sử dụng được Bộ Y tế phê duyệt của sản phẩm thuốc Mycamine; công ty Astellas Pharma Tech Co., Ltd. .* 2018.
  111. Thông tin sản phẩm, *Thông tin tờ hướng dẫn sử dụng được lưu hành tại Canada của sản phẩm thuốc Mycafungin Sodium for injection 50 mg và 100 mg, công ty Omega Laboratories Limited.* 2024.
  112. Chang, C.C., et al., *Introduction to the updated Australasian consensus guidelines for the management of invasive fungal disease and use of antifungal agents in the haematology/oncology setting, 2021.* Internal medicine journal, 2021. **51**: p. 3-17.
  113. Teh, B.W., et al., *Consensus guidelines for antifungal prophylaxis in haematological malignancy and haemopoietic stem cell transplantation, 2021.* Intern Med J, 2021. **51 Suppl 7**: p. 67-88.
  114. Micromedex, *Micafungin.* 2025.
  115. Thông tin sản phẩm, *Thông tin tờ hướng dẫn sử dụng được Bộ Y tế phê duyệt của sản phẩm thuốc Eraxis; nhà sản xuất Pharmacia and Upjohn Company LLC, công ty Pfizer phân phối.* 2019.
  116. Micromedex, *Anidulafungin.* 2025.
  117. Thông tin sản phẩm, *Thông tin tờ hướng dẫn sử dụng được lưu hành tại Mỹ của sản phẩm REZZAYO 200 mg, công ty Patheon sản xuất, công ty TNHH Trị liệu Melinta phân phối.* 2023.
  118. Micromedex, *Rezafungin.* 2025.
  119. Sharma, D. and J.A. Vazquez, *An evaluation of Rezafungin: the latest treatment option for adults with candidemia and invasive candidiasis.* Expert Opin Pharmacother, 2024. **25**(4): p. 339-347.
  120. Fung, S. and M. Shirley, *Rezafungin: A Review in Invasive Candidiasis.* Drugs, 2025: p. 1-9.
  121. Eix, E.F. and J.E. Nett, *Candida auris: Epidemiology and Antifungal Strategy.* Annu Rev Med, 2025. **76**(1): p. 57-67.
  122. Lexidrugs, U., *Rezafungin.* 2025, Wolters Kluwer.
  123. Walsh, T.J., et al., *Treatment of invasive aspergillosis with posaconazole in patients who are refractory to or intolerant of conventional therapy: an externally controlled trial.* Clin Infect Dis, 2007. **44**(1): p. 2-12.
  124. Marr, K.A., et al., *Combination antifungal therapy for invasive aspergillosis.* Clin Infect Dis, 2004. **39**(6): p. 797-802.
  125. Perfect, J.R., et al., *Voriconazole treatment for less-common, emerging, or refractory fungal infections.* Clin Infect Dis, 2003. **36**(9): p. 1122-31.

126. Maertens, J., et al., *Efficacy and safety of caspofungin for treatment of invasive aspergillosis in patients refractory to or intolerant of conventional antifungal therapy*. Clin Infect Dis, 2004. **39**(11): p. 1563-71.
127. Pascual, A., et al., *Challenging recommended oral and intravenous voriconazole doses for improved efficacy and safety: population pharmacokinetics-based analysis of adult patients with invasive fungal infections*. Clinical infectious diseases, 2012. **55**(3): p. 381-390.
128. Pascual, A., et al., *Voriconazole therapeutic drug monitoring in patients with invasive mycoses improves efficacy and safety outcomes*. Clinical infectious diseases, 2008. **46**(2): p. 201-211.
129. Park, W.B., et al., *The effect of therapeutic drug monitoring on safety and efficacy of voriconazole in invasive fungal infections: a randomized controlled trial*. Clinical Infectious Diseases, 2012. **55**(8): p. 1080-1087.
130. Troke, P.F., H.P. Hockey, and W.W. Hope, *Observational study of the clinical efficacy of voriconazole and its relationship to plasma concentrations in patients*. Antimicrobial agents and chemotherapy, 2011. **55**(10): p. 4782-4788.
131. Trifilio, S., et al., *Breakthrough fungal infections after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation in patients on prophylactic voriconazole*. Bone marrow transplantation, 2007. **40**(5): p. 451-456.
132. Dolton, M.J., et al., *Multicenter study of voriconazole pharmacokinetics and therapeutic drug monitoring*. Antimicrobial agents and chemotherapy, 2012. **56**(9): p. 4793-4799.
133. Andes, D., et al., *Isavuconazole Concentration in Real-World Practice: Consistency with Results from Clinical Trials*. Antimicrob Agents Chemother, 2018. **62**(7).
134. Tricot, G., et al., *Ketoconazole vs. itraconazole for antifungal prophylaxis in patients with severe granulocytopenia: preliminary results of two nonrandomized studies*. Rev Infect Dis, 1987. **9 Suppl 1**: p. S94-9.
135. Morgenstern, G.R., et al., *A randomized controlled trial of itraconazole versus fluconazole for the prevention of fungal infections in patients with haematological malignancies*. British Journal of Haematology, 1999. **105**(4): p. 901-911.
136. Glasmacher, A., et al., *Breakthrough invasive fungal infections in neutropenic patients after prophylaxis with itraconazole*. Mycoses, 1999. **42**(7-8): p. 443-451.
137. Glasmacher, A., et al., *Itraconazole trough concentrations in antifungal prophylaxis with six different dosing regimens using hydroxypropyl- $\beta$ -cyclodextrin oral solution or coated-pellet capsules*. Mycoses, 1999. **42**(11-12): p. 591-600.
138. Glasmacher, A., et al., *Itraconazole prevents invasive fungal infections in neutropenic patients treated for hematologic malignancies: evidence from a meta-analysis of 3,597 patients*. Journal of Clinical Oncology, 2003. **21**(24): p. 4615-4626.
139. Boogaerts, M., et al., *Antifungal prophylaxis with itraconazole in prolonged neutropenia: correlation with plasma levels*. Mycoses, 1989. **32**: p. 103-108.
140. Jang, S., P. Colangelo, and J. Gobburu, *Exposure-response of posaconazole used for prophylaxis against invasive fungal infections: evaluating the need to adjust doses based on drug concentrations in plasma*. Clinical Pharmacology & Therapeutics, 2010. **88**(1): p. 115-119.
141. Cornely, O.A. and A.J. Ullmann, *Lack of evidence for exposure-response relationship in the use of posaconazole as prophylaxis against invasive fungal infections*. Clin Pharmacol Ther, 2011. **89**(3): p. 351-2.
142. Barreto, J.N., et al., *QT prolongation in patients with acute leukemia or high-risk myelodysplastic syndrome prescribed antifungal prophylaxis during chemotherapy-induced neutropenia*. Leuk Lymphoma, 2019. **60**(14): p. 3512-3520.
143. Botero Aguirre, J.P. and A.M. Restrepo Hamid, *Amphotericin B deoxycholate versus liposomal amphotericin B: effects on kidney function*. Cochrane Database Syst Rev, 2015. **2015**(11): p. Cd010481.

144. Prentice, H.G., et al., *A randomized comparison of liposomal versus conventional amphotericin B for the treatment of pyrexia of unknown origin in neutropenic patients*. Br J Haematol, 1997. **98**(3): p. 711-8.
145. Pagano, L., et al., *Primary antifungal prophylaxis in hematological malignancies. Updated clinical practice guidelines by the European Conference on Infections in Leukemia (ECIL)*. Leukemia, 2025.
146. Maertens, J.A., et al., *European guidelines for primary antifungal prophylaxis in adult haematology patients: summary of the updated recommendations from the European Conference on Infections in Leukaemia*. J Antimicrob Chemother, 2018. **73**(12): p. 3221-3230.
147. Baden, L.R., et al., *Prevention and Treatment of Cancer-Related Infections, Version 2.2016, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology*. J Natl Compr Canc Netw, 2016. **14**(7): p. 882-913.
148. John R Wingard, M., M. Eric Bow, and M. Nicole White, *Prophylaxis of invasive fungal infection in adults with hematologic malignancies*. 2025.
149. John R Wingard, M., M. Eric Bow, and M. Nicole White, *Prophylaxis of invasive fungal infection in adult hematopoietic cell transplant recipients*. 2025.
150. Drew, R.H., et al., *Comparative safety of amphotericin B lipid complex and amphotericin B deoxycholate as aerosolized antifungal prophylaxis in lung-transplant recipients*. Transplantation, 2004. **77**(2): p. 232-7.
151. Brunet, K., et al., *Inhaled Antifungal Agents for Treatment and Prophylaxis of Bronchopulmonary Invasive Mold Infections*. Pharmaceutics, 2022. **14**(3).
152. Gray, A.L., M.S. Mulvihill, and M.G. Hartwig, *Lung transplantation at Duke*. J Thorac Dis, 2016. **8**(3): p. E185-96.
153. Husain, S. and J.F. Camargo, *Invasive Aspergillosis in solid-organ transplant recipients: Guidelines from the American Society of Transplantation Infectious Diseases Community of Practice*. Clin Transplant, 2019. **33**(9): p. e13544.
154. De Mol, W., et al., *Antifungal Prophylaxis After Lung Transplantation: Where Are We Now?* Transplantation, 2021. **105**(12): p. 2538-2545.
155. Scott M Palmer, M., MHS, M. Aimee Zaas, MHS, and M. Julia A Messina, MHS, MSc, *Fungal infection following lung transplantation*. 2025.
156. Bitterman, R., T. Marinelli, and S. Husain, *Strategies for the Prevention of Invasive Fungal Infections after Lung Transplant*. J Fungi (Basel), 2021. **7**(2).
157. Neoh, C.F., et al., *Antifungal prophylaxis in lung transplantation--a world-wide survey*. Am J Transplant, 2011. **11**(2): p. 361-6.
158. Melissa Gitman and Me-Linh Luong, *Fungal infections in lung transplantation*, in *Lung Transplantation: Principles and Practice*. 2016. p. 307 – 320.
159. Baker, A.W., et al., *Invasive Fungal Infection After Lung Transplantation: Epidemiology in the Setting of Antifungal Prophylaxis*. Clin Infect Dis, 2020. **70**(1): p. 30-39.
160. Thông tin sản phẩm, *Thông tin tờ hướng dẫn sử dụng được Bộ Y tế phê duyệt của sản phẩm thuốc Amphotret; nhà sản xuất công ty Bharat Serums and Vaccines Limited - Ấn Độ*. 2014.
161. Lexidrug, *Itraconazol*, link: [online.lexi.com](https://online.lexi.com) truy cập tháng 4/2025. 2025.
162. Thông tin sản phẩm, *Thông tin tờ hướng dẫn sử dụng được Bộ Y tế phê duyệt của sản phẩm thuốc Mycamine; công ty Astellas Pharma Tech Co.,Ltd*. 2018.

## PHỤ LỤC

### Phụ lục 1: Liều dùng các thuốc chống nấm

STT	Tên hoạt chất	Đường dùng	Liều thông thường	Liều dùng cho bệnh nhân suy thận	Liều dùng cho bệnh nhân suy gan
<b>I. Nhóm Polyen</b>					
1	<b>Amphotericin B deoxycholat</b>	Truyền tĩnh mạch (TM)	<b>Người lớn:</b> Liều thường dùng: 0,5 – 1 mg/kg/ngày [160] Liều tối đa: 1,5 mg/kg/ngày (đối với bệnh nhân nặng)	Suy thận, lọc máu: Không cần chỉnh liều	Không cần chỉnh liều
2	<b>Amphotericin B phức hợp lipid</b>	Truyền TM	<b>Người lớn:</b> Liều thường dùng: 5 mg/kg/ngày. Liều dùng 10 mg/kg/ngày được khuyến cáo trong điều trị nấm Mucorales khi có tổn thương thần kinh trung ương.	Suy thận, lọc máu: Không cần chỉnh liều	Không cần chỉnh liều
<b>II. Nhóm Echinocandin</b>					
3	Anidulafungin	Truyền TM	<b>Người lớn:</b> Liều nạp: 200 mg/ngày đầu Liều duy trì: 100 mg/ngày từ ngày thứ 2 - Điều trị viêm nội tâm mạc do nấm <i>Candida</i> : 200 mg/ngày - Điều trị <i>Candida</i> thực quản: Liều nạp: 100 mg/ngày đầu Liều duy trì: 50 mg/ngày từ ngày thứ 2 Có thể tăng liều 200 mg/ngày. <b>Trẻ em ≥ 1 tháng tuổi:</b> Liều nạp: 3 mg/kg/ngày, tối đa 200 mg (ngày đầu) Liều duy trì: 1,5 mg/kg/ngày, tối đa 100 mg (từ ngày thứ 2).	Suy thận, lọc máu: Không cần chỉnh liều	Không cần chỉnh liều
4	<b>Caspofungin</b>	Truyền TM	<b>Người lớn:</b> Liều nạp: 70 mg/ngày đầu Liều duy trì: - Cân nặng ≤ 80 kg: liều 50 mg/ngày - Cân nặng > 80 kg: liều 70 mg/ngày Điều trị viêm nội tâm mạc do nấm <i>Candida</i> : 150 mg/ngày	Suy thận, lọc máu: Không cần chỉnh liều	Người lớn Suy gan mức độ TB (Child-Pugh từ 7 – 9 điểm): Liều nạp: 70 mg/ ngày đầu. Liều duy trì: 35 mg/ngày Suy gan mức độ nặng: Chưa có đủ dữ liệu lâm sàng (Một số nghiên cứu gần đây ủng hộ quan điểm không cần chỉnh

STT	Tên hoạt chất	Đường dùng	Liều thông thường	Liều dùng cho bệnh nhân suy thận	Liều dùng cho bệnh nhân suy gan
			<p><b>Trẻ em:</b>  <b>* Trẻ ≥ 3 tháng – &lt; 18 tuổi:</b>            Liều nạp: 70 mg/m<sup>2</sup>/ngày đầu (không vượt quá 70 mg)            Liều duy trì: 50 mg/m<sup>2</sup>/ngày. Có thể tăng liều lên 70 mg/m<sup>2</sup> (không vượt quá 70 mg/ngày)  <b>* Trẻ &lt; 3 tháng:</b> 25 mg/m<sup>2</sup>/ngày</p>		<p>liều caspofungin ở bệnh nhân suy gan)</p> <p>Trẻ em: chưa có dữ liệu lâm sàng</p>
5	Micafungin	Truyền TM	<p><b>Người lớn, TE ≥ 4 tháng tuổi:</b>  <b>* Phác đồ điều trị:</b>            &gt; 40 kg: 100 mg/ngày (có thể tăng lên 200 mg/ngày)            ≤ 40 kg: 2 mg/kg/ ngày (có thể tăng lên 4 mg/kg/ ngày)  <b>* Dự phòng nấm xâm lấn:</b>            &gt; 40 kg: 50 mg/ngày            ≤ 40 kg: 1 mg/kg/ ngày</p> <p><b>Trẻ em &lt; 4 tháng (gồm cả trẻ sơ sinh):</b>  <b>* Phác đồ điều trị:</b>            4 -10 mg/kg/ ngày  <b>* Dự phòng nấm xâm lấn:</b>            2 mg/kg/ngày</p>	Suy thận, lọc máu: Không cần chỉnh liều	BN suy gan nhẹ và TB: Không cần chỉnh liều BN suy gan nặng: Tránh sử dụng. Tuy nhiên một số nghiên cứu gần đây ủng hộ việc có thể sử dụng micafungin trên bệnh nhân suy gan nặng không cần chỉnh liều
<b>III. Nhóm Azol</b>					
6	Fluconazol	Uống Truyền TM (IV)	<p><b>Người lớn:</b>            Liều nạp: 800 mg/ngày đầu (12 mg/kg)            Liều duy trì: 400 mg/ngày (6 mg/kg)            Liều duy trì: 800 mg/ngày (12 mg/kg/ngày) trong một số trường hợp như: bệnh nhân thừa cân (&gt; 100kg), điều trị nhiễm nấm <i>Candida glabrata</i> còn nhạy cảm với fluconazol, nhiễm nấm nội tâm mạc, nhiễm nấm thiết bị cấy ghép tại tim, nấm thần kinh trung ương, nấm nội nhãn</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Clcr ≤ 50 ml/phút: 50% liều mỗi 24 giờ</li> <li>- ClCr &lt; 10 ml/phút: 25% liều mục tiêu mỗi 24 giờ</li> <li>- Lọc máu ngắt quãng: bổ sung 100% liều sau lọc (ngày không lọc tính liều theo Clcr)</li> <li>- Lọc máu liên tục:</li> </ul> <p><b>* Liều nạp: 400 – 1200 mg</b>  <b>* Liều duy trì:</b>            + Nhiễm trùng nhẹ hoặc trung</p>	Không cần chỉnh liều Sử dụng thận trọng

STT	Tên hoạt chất	Đường dùng	Liều thông thường	Liều dùng cho bệnh nhân suy thận	Liều dùng cho bệnh nhân suy gan
				bình: 400mg mỗi 24 giờ + Nhiễm trùng nặng: 400 – 800 mg mỗi 12 giờ	
			Trẻ em từ 28 ngày tuổi - 17 tuổi: 6 - 12 mg/kg/ngày. Tối đa 400 mg/ngày	Chưa có nghiên cứu trên trẻ em suy thận	
			Trẻ sơ sinh 0 -14 ngày tuổi: 6 - 12 mg/kg mỗi 72 giờ		
			Trẻ sơ sinh 15 - 27 ngày tuổi: 6 - 12 mg/kg mỗi 48 giờ		
6	<b>Itraconazol [161]</b>	Truyền TM	Người lớn: Liều nạp: 200mg mỗi 12 giờ (ngày 1 và 2) Liều duy trì: 200mg mỗi 24 giờ (từ ngày thứ 3 trở đi) Liều cho trẻ em: dữ liệu còn hạn chế. Khuyến cáo không nên sử dụng.	Clcr < 30 ml/phút: Không nên sử dụng itraconazol truyền tĩnh mạch do nguy cơ tích lũy tá được hydroxypropyl-β-cyclodextrin	Sử dụng thận trọng
		Uống (viên)	Người lớn: 200 mg mỗi 12 giờ Trẻ em: Khuyến cáo không sử dụng.	Không cần chỉnh liều Sử dụng thận trọng	Sử dụng thận trọng
7	<b>Isavuconazol<sup>1</sup></b>	Truyền TM	<b>Người lớn:</b> - Liều nạp: 200mg mỗi 8 giờ (trong 48 giờ đầu) - Liều duy trì: 200mg mỗi 24 giờ (sau khi kết thúc liều nạp 12 – 24 giờ) <b>Trẻ em:</b> < 3 tuổi: liều nạp: 15mg/kg mỗi 8 giờ (trong 48 giờ đầu); liều duy trì: 15mg/kg mỗi 24h (tối đa 200mg/liều) 3 – 18 tuổi: 10mg/kg mỗi 8 giờ (trong 48 giờ đầu); liều duy trì: 10mg/kg mỗi 24h (tối đa 200mg/liều)	Không cần hiệu chỉnh liều	Chưa có khuyến cáo hiệu chỉnh liều trên bệnh nhân suy gan
		Uống (viên)	- Liều dùng tương tự đường truyền TM - Liều cho người lớn điều trị viêm màng não do <i>Cryptococcus</i> : 200mg mỗi 24h (trong giai đoạn duy trì và dự phòng)		

STT	Tên hoạt chất	Đường dùng	Liều thông thường	Liều dùng cho bệnh nhân suy thận	Liều dùng cho bệnh nhân suy gan
			<p>- Liều cho trẻ em từ 6 - 18 tuổi được tính theo trọng lượng cơ thể:</p> <p>+ 16 đến &lt; 18kg: 80mg mỗi 8 giờ (trong 48 giờ đầu); liều duy trì: 80mg mỗi 24h</p> <p>+ 18 đến &lt; 25kg: 120mg mỗi 8 giờ (trong 48 giờ đầu); liều duy trì: 120mg mỗi 24h</p> <p>+ 25 đến &lt; 32kg: 160mg mỗi 8 giờ (trong 48 giờ đầu); liều duy trì: 160mg mỗi 24h</p> <p>+ &gt; 32kg: dùng theo liều người lớn</p>		
8	<b>Voriconazol</b> <sup>1</sup>	Truyền TM	<p><b>Người lớn, trẻ em &gt; 15 tuổi hoặc trẻ em 12 - 14 tuổi có cân nặng ≥ 50 kg:</b></p> <p>Liều nạp: 6 mg/kg mỗi 12 giờ (trong 24 giờ đầu)</p> <p>Liều duy trì: 4 mg/kg mỗi 12 giờ</p>	<p>- Clcr &lt; 50 ml/phút: Không nên sử dụng voriconazol truyền tĩnh mạch do nguy cơ tích lũy tá được Sulfobutylether beta cyclodextrin sodium. Trong trường hợp sử dụng, cần theo dõi chặt chẽ chức năng thận.</p> <p>- BN lọc máu: tránh sử dụng</p> <p>- Trẻ 2 - &lt;12 tuổi suy thận chưa có nghiên cứu</p>	<p>Suy gan mức độ nhẹ và TB (Child-Pugh A, B): Sử dụng liều nạp như bình thường. Liều duy trì: 50% liều duy trì bình thường</p> <p>Suy gan mức độ nặng (Child-Pugh C): chưa có nghiên cứu</p> <p>Trẻ 2 - &lt;12 tuổi suy gan chưa có nghiên cứu</p>
			<p><b>Trẻ em (2 - &lt;12 tuổi hoặc 12 - 14 tuổi có cân nặng &lt; 50 kg):</b></p> <p>Liều nạp: 9 mg/kg mỗi 12 giờ (trong 24 giờ đầu)</p> <p>Liều duy trì: 8 mg/kg mỗi 12 giờ</p>		
		Uống	<p><b>Người lớn, trẻ em &gt; 15 tuổi hoặc trẻ em 12 - 14 tuổi có cân nặng ≥ 50 kg:</b></p> <p>Liều nạp: 400 mg mỗi 12 giờ (trong 24 giờ đầu)</p> <p>Liều duy trì: 200 mg mỗi 12 giờ</p>	Không cần chỉnh liều	
			<p><b>Trẻ em (2 - &lt;12 tuổi hoặc 12 - 14 tuổi có cân nặng &lt; 50 kg):</b></p> <p>Liều duy trì: 9 mg/kg mỗi 12 giờ (tối đa 350 mg mỗi 12 giờ)</p> <p>Trẻ em &lt; 2 tuổi: Không khuyến cáo sử dụng</p>	Trẻ 2 - <12 tuổi suy thận chưa có nghiên cứu	

STT	Tên hoạt chất	Đường dùng	Liều thông thường	Liều dùng cho bệnh nhân suy thận	Liều dùng cho bệnh nhân suy gan
9	<b>Posaconazol</b> <sup>1</sup>	Truyền TM	<p><b>Người lớn:</b>            Điều trị và dự phòng nhiễm nấm xâm lấn:            Liều nạp: 300 mg mỗi 12 giờ (24 giờ đầu)            Liều duy trì: 300 mg mỗi 24 giờ  <b>Trẻ em &lt; 18 tuổi:</b> dữ liệu về độ an toàn và hiệu quả chưa được thiết lập</p>	Không có khuyến cáo chỉnh liều cho bệnh nhân lọc máu. Ở bệnh nhân có mức lọc cầu thận (eGFR) dưới 50 mL/phút/1,73m <sup>2</sup> , cần thận trọng khi sử dụng posaconazol đường tĩnh mạch do nguy cơ tích lũy tá được cyclodextrin (SBECD). Nên ưu tiên sử dụng đường uống và theo dõi chức năng thận định kỳ nếu phải tiếp tục điều trị bằng đường tĩnh mạch.	Sử dụng thận trọng. Không cần chỉnh liều
		Uống (viên)	Liều tương tự đường truyền TM	Không cần chỉnh liều	Sử dụng thận trọng. Không cần chỉnh liều
10	<b>Flucytosin (5-fluorocytosin; 5-FC)</b>	Uống	<p><b>Người lớn:</b> 25 mg/kg mỗi 6 giờ  <b>Trẻ em:</b> Chưa có đầy đủ dữ liệu</p>	Clcr 20 - < 40 (ml/phút): 25 mg/kg mỗi 12 giờ Clcr 10 - <20 (ml/phút): 25 mg/kg mỗi 24 giờ Clcr <10 (ml/phút): 25 mg mỗi 48 giờ	Sử dụng thận trọng. Không cần chỉnh liều.
		Truyền TM	<p><b>Người lớn:</b> 50 mg/kg mỗi 6 giờ.  <b>Trẻ em:</b> Chưa có đầy đủ dữ liệu</p>	Clcr 20 - < 40 (ml/phút): 50 mg/kg mỗi 12 giờ Clcr 10 - <20 (ml/phút): 50 mg/kg mỗi 24 giờ Clcr <10 (ml/phút): liều	Sử dụng thận trọng. Không cần chỉnh liều.

STT	Tên hoạt chất	Đường dùng	Liều thông thường	Liều dùng cho bệnh nhân suy thận	Liều dùng cho bệnh nhân suy gan
				khởi đầu 50 mg/kg, các liều tiếp theo dựa trên nồng độ thuốc trong máu	

<sup>1</sup> Các thuốc được khuyến cáo hiệu chỉnh liều dựa trên nồng độ thuốc trong máu (TDM) để đảm bảo hiệu quả và hạn chế độc tính.

## Phụ lục 2: Hướng dẫn pha truyền các thuốc chống nấm

### 1. Nhóm Polyeen

#### Hướng dẫn pha truyền Amphotericin B deoxycholat và Amphotericin B phức hợp lipid

Các bước thực hiện	Amphotericin B deoxycholat	Amphotericin B phức hợp lipid
<b>Hoàn nguyên</b>	- Thêm 10 ml nước cất pha tiêm vô trùng vào lọ thuốc để được dung dịch có nồng độ 5mg/ml	- Lắc lọ nhẹ nhàng cho đến khi hết cặn màu vàng ở đáy lọ
<b>Pha loãng</b>	- Dùng dung dịch glucose 5% có pH > 4,2 để pha loãng dung dịch trên với tỷ lệ 1:50 để được nồng độ 10 mg/100 ml	- Rút liều amphotericin B theo cân nặng của bệnh nhân từ lọ (các lọ) vào bơm tiêm vô khuẩn 20ml bằng kim tiêm cỡ 17-19 - Thay kim tiêm cỡ 5 µm có màng lọc đi kèm lọ thuốc, bơm thuốc vào chai dung môi glucose 5% để được dung dịch có nồng độ 1mg/ml (với bệnh nhân nhi hoặc có bệnh tim mạch, nồng độ dung dịch sau pha có thể là 2mg/ml)
<b>Truyền thuốc</b>	- <b>Liều test</b> (lần truyền thuốc đầu tiên): 1 mg Amphotret (10 ml dung dịch nồng độ 0,1mg/ml đã pha ở trên), truyền tĩnh mạch trong 20-30 phút. Theo dõi bệnh nhân trong 30 phút. Nếu bệnh nhân không có dấu hiệu dị ứng thì tiếp tục truyền thuốc. - <b>Thời gian truyền:</b> trong 2 - 6 giờ. Truyền chậm có thể giảm các tác dụng phụ của thuốc	- <b>Trước khi truyền:</b> Lắc nhẹ và lắc đều chai dịch truyền amphotericin B - <b>Liều test (lần truyền thuốc đầu tiên): 1mg (tương ứng với 1ml dung dịch đã pha loãng) truyền tĩnh mạch bằng bơm tiêm điện trong 15 phút. Theo dõi bệnh nhân trong 30 phút. Nếu bệnh nhân không có dấu hiệu dị ứng thì mới tiếp tục truyền thuốc</b> <b>độ truyền: 2,5 mg/kg/giờ</b> - <b>Thời gian truyền:</b> nếu kéo dài > 2 giờ, cần lắc nhẹ chai dịch truyền mỗi 2 giờ
<b>Lưu ý</b>	- <b>Chỉ sử dụng Glucose 5% làm dung môi pha loãng.</b> - <b>Dung dịch thuốc đã pha loãng nên sử dụng trong 8 giờ ở 25<sup>0</sup>C và 24 giờ ở 2-8<sup>0</sup>C, bảo quản tránh ánh sáng</b> - <b>Nên sử dụng bộ dây truyền riêng, bỏ lượng thuốc thừa sau khi truyền.</b>	- <b>Chỉ sử dụng Glucose 5% làm dung môi pha loãng.</b> - <b>Dung dịch thuốc đã pha loãng sử dụng trong 24 giờ ở 2-8<sup>0</sup>C trong điều kiện vô khuẩn.</b> - <b>Nên sử dụng bộ dây truyền riêng, bỏ lượng thuốc thừa sau khi truyền</b>

### 2. Nhóm azol

#### Hướng dẫn pha truyền các thuốc chống nấm nhóm azol

<b>Các bước thực hiện</b>	<b>Itraconazol</b> (theo thông tin sản phẩm Sporanox IV, Janssen-Cilag Ltd)	<b>Voriconazol</b> (lọ bột pha tiêm)	<b>Posaconazol</b>	<b>Isavuconazol</b>
<b>Hoàn nguyên</b>		Thêm 19 ml nước cất pha tiêm hoặc NaCl 0,9% vào lọ thuốc bột voriconazol để được 20 ml dung dịch có nồng độ 10 mg/ml		Thêm 5 ml nước cất pha tiêm vào lọ, lắc nhẹ để hòa tan hoàn toàn (dung dịch trong và không có các hạt tiểu phân khi quan sát bằng mắt thường) thu được dung dịch sau hoàn nguyên có nồng độ 40 mg/ml.
<b>Pha loãng</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Rút hết lượng thuốc vào bơm tiêm, sau đó bơm toàn bộ thể tích (25 ml) dung dịch thuốc đậm đặc vào túi truyền trong 1 lần bơm chậm duy nhất (lên đến 60 giây).</li> <li>- Trộn nhẹ nhàng các thành phần trong túi truyền. Dung dịch truyền sẽ trở nên trong suốt nhưng có thể quan sát thấy tủa nội tại (được mô tả có dạng sợi đến bông, mờ mờ, hạt trắng). Những tủa này không ảnh</li> </ul>	Dung dịch hoàn nguyên được pha loãng bằng dung môi tương hợp (như NaCl 0,9%, NaCl 0,45%, Glucose 5%) để được dung dịch có nồng độ 0,5-5 mg/ml	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Chuyển toàn bộ dung dịch thuốc (16,7ml) vào chai chứa khoảng 150 - 283 ml dung môi tương hợp (như NaCl 0,9%; NaCl 0,45%) để đạt được dung dịch có nồng độ trong khoảng 1-2 mg/ml</li> </ul>	Pha loãng bằng dung môi tương hợp như NaCl 0,9% hoặc Glucose 5% để được dung dịch truyền có nồng độ từ 0,4 đến 0,8 mg/mL

<b>Các bước thực hiện</b>	<b>Itraconazol</b> (theo thông tin sản phẩm Sporanox IV, Janssen-Cilag Ltd)	<b>Voriconazol</b> (lọ bột pha tiêm)	<b>Posaconazol</b>	<b>Isavuconazol</b>
	hướng đến chất lượng sản phẩm.			
<b>Truyền thuốc</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Tốc độ truyền: 1 ml/phút (khoảng 25 giọt/phút). Truyền 60ml thì dừng truyền (tương ứng với 200mg Itraconazol).</li> <li>- Không được truyền Itraconazol cùng lúc với bất kỳ thuốc hay dung dịch nào khác. Cần tráng kỹ đường truyền bằng NaCl 0,9% trước và sau khi truyền Itraconazol nếu dùng chung đường truyền với các thuốc khác.</li> </ul>	Truyền thuốc trong khoảng 1-3 giờ, tốc độ không vượt quá 3 mg/kg/giờ	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Truyền chậm trong khoảng 90 phút qua đường tĩnh mạch trung tâm bao gồm đường truyền tĩnh mạch trung tâm hoặc đường truyền tĩnh mạch trung tâm từ ngoại vi.</li> <li>- Nếu không có đường truyền tĩnh mạch trung tâm, có thể đưa qua tĩnh mạch ngoại vi với nồng độ pha loãng khoảng 2 mg/ml, thời gian truyền khoảng 30 phút.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Truyền trong tối thiểu 1 giờ; phải dùng qua bộ truyền dịch có bộ lọc trong dòng (kích thước lỗ 0,2 đến 1,2 micron). Rửa sạch đường truyền bằng dung môi tương hợp trước và sau khi truyền.</li> <li>- Không truyền cùng các thuốc khác trong khi đang truyền isavuconazol.</li> </ul>
<b>Lưu ý</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Dung dịch sau khi pha nên được sử dụng ngay lập tức và nên được bảo vệ tránh ánh sáng mặt trời trực tiếp (có thể tiếp xúc với ánh sáng bình thường trong</li> </ul>	Dung dịch sau khi hoàn nguyên và pha loãng nên được sử dụng ngay.	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Dung dịch thuốc đậm đặc ban đầu phải được pha loãng trước khi sử dụng, không được tiêm bolus tĩnh mạch.</li> <li>- Dung dịch sau khi pha loãng nên sử dụng ngay. Nếu</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Thuốc khi chưa sử dụng bảo quản ở nhiệt độ 2 - 8°C.</li> <li>- Dung dịch sau khi hoàn nguyên phải được sử dụng ngay hoặc không quá 1 giờ ở nhiệt độ từ 5 - 25°C.</li> </ul>

Các bước thực hiện	Itraconazol (theo thông tin sản phẩm Sporanox IV, Janssen-Cilag Ltd)	Voriconazol (lọ bột pha tiêm)	Posaconazol	Isavuconazol
	phòng khi tiêm truyền). - Chỉ pha thuốc trong túi truyền được cung cấp. Chỉ sử dụng các đơn vị đóng gói kèm theo sản phẩm bao gồm túi truyền, dây nối với khóa 2 đầu và bộ lọc bên trong ống 0,2 µm và ống tiêm.		không sử dụng ngay được, có thể bảo quản đến 24 giờ ở 2-8°C trong điều kiện vô trùng.	- Dung dịch sau khi pha loãng có thể bảo quản trong vòng 6 giờ ở nhiệt độ 20 - 25°C và tối đa 24 giờ ở nhiệt độ 2 - 8°C.

### 3. Nhóm echinocandin

#### 3.1. Caspofungin (Hướng dẫn pha thuốc với liều dùng cho người lớn)

##### Hoàn nguyên:

- Lấy lọ thuốc (70 mg hoặc 50 mg) trong tủ lạnh ra để ở nhiệt độ phòng, thêm 10,5 ml nước cất pha tiêm vô trùng. Nồng độ lọ thuốc sau khi hoàn nguyên sẽ là 7,2 mg/ml (lọ 70 mg) hoặc 5,2 mg/ml (lọ 50mg).

- Khi hoàn nguyên, khối bột màu trắng đến trắng ngà sẽ tan hoàn toàn. Lắc nhẹ cho đến khi dung dịch trong suốt.

- Dung dịch đã hoàn nguyên có thể bảo quản trong vòng 24 giờ ở nhiệt độ dưới 25°C.

##### Pha loãng:

- Dung môi pha loãng gồm: nước muối tiêm vô trùng (NaCl 0,9%, 0,45 %, 0,225 %) và dung dịch Ringer lactat. Thể tích dung môi cần là 250 ml (có thể giảm còn 100 ml nếu cần thiết)

- Thể tích dung dịch thuốc sau hoàn nguyên ở trên cần lấy để pha loãng ([tham khảo bảng hướng dẫn pha truyền caspofungin bên dưới](#))

- Dung dịch sau pha loãng sử dụng trong 24 giờ ở nhiệt độ dưới 25°C hoặc 48 giờ ở 2-8°C trong điều kiện vô khuẩn. [109]

### Hướng dẫn pha truyền caspofungin

Liều dùng	Thể tích thuốc đã hoàn nguyên cần lấy để pha loãng	Nồng độ chế phẩm tiêu chuẩn (sau khi pha loãng trong 250 ml)	Nồng độ chế phẩm với thể tích dịch truyền giảm (pha loãng trong 100 ml)
70 mg	10 ml	0,28 mg/ml	Không khuyến cáo
70 mg (từ 2 lọ 50 mg)*	14 ml	0,28 mg/ml	Không khuyến cáo
50 mg	10 ml	0,20 mg/ml	0,47 mg/ml
35 mg cho suy gan mức độ trung bình (từ 1 lọ 70 mg)	5 ml	0,14 mg/ml	0,34 mg/ml
35 mg cho suy gan mức độ trung bình (từ 1 lọ 50 mg)	7 ml	0,14 mg/ml	0,34 mg/ml

\*Nếu không có lọ 70mg, liều 70 mg có thể pha từ 2 lọ 50 mg

**Truyền thuốc:** Truyền chậm khoảng 1 giờ

#### **Lưu ý:**

- Kiểm tra bằng mắt thường dung dịch thuốc xem có vật lạ hoặc bị biến màu trong khi pha thuốc và trước khi truyền. Không được dùng nếu dung dịch bị đục hoặc kết tủa.

- ***Không sử dụng bất kỳ dung môi nào chứa Glucose để pha truyền Caspofungin do tương kỵ.***

- Không trộn lẫn hoặc truyền Caspofungin cùng với các thuốc khác.
- Lọ thuốc chưa mở được bảo quản ở tủ lạnh 2 - 8 °C.

### 3.2. Micafungin (Hướng dẫn pha thuốc với liều dùng cho người lớn) [162]

#### **Hoàn nguyên:**

- Bơm chậm vào dọc theo thành lọ thuốc 5 ml dung dịch pha truyền NaCl 0,9% hoặc Glucose 5% (lấy từ chai 100ml). Cố gắng để giảm thiểu việc tạo bọt của dung dịch đậm đặc.

- Xoay lọ nhẹ nhàng. Không được lắc. Thuốc sẽ được hòa tan hoàn toàn. Dung dịch sau khi hoàn nguyên nên được sử dụng ngay. Loại bỏ ngay phần thuốc còn thừa không dùng đến.

- Dung dịch hoàn nguyên ổn định 24 giờ ở nhiệt độ dưới 30 °C, tránh ánh sáng.

**Pha loãng:**

- Rút toàn bộ lượng thuốc đã hoàn nguyên vào chai dung dịch pha truyền đã dùng ban đầu. Nên sử dụng ngay dung dịch đã pha loãng. Nên đảo ngược chai dung dịch nhẹ nhàng, không lắc mạnh để tránh tạo bọt. Không nên sử dụng dung dịch vẫn đục hoặc có vẩn.

- Dung dịch pha loãng ổn định 24 giờ ở nhiệt độ dưới 30 °C, tránh ánh sáng.

**Truyền thuốc:** Thời gian truyền trong khoảng 1 giờ

**Lưu ý:**

- Chai dung dịch sau khi pha loãng nên được bảo quản trong túi màu tránh ánh sáng

- Không trộn lẫn hoặc truyền chung dung dịch micafungin với các thuốc khác.

**3.3. Anidulafungin (Hướng dẫn pha thuốc với liều dùng cho người lớn)**

**Hoàn nguyên:**

- Thêm nước cất pha tiêm vào lọ thuốc (*tham khảo bảng hướng dẫn pha truyền anidulafungin bên dưới*) để được dung dịch sau hoàn nguyên có nồng độ là 3,33 mg/mL, thời gian hoàn nguyên có thể lên đến 5 phút.

- Dung dịch đã hoàn nguyên có thể bảo quản trong vòng 24 giờ ở nhiệt độ dưới 25°C.

**Pha loãng:**

- Dung môi pha loãng là NaCl 0,9% hoặc dung dịch Glucose 5%.

- Chuyển dung dịch sau hoàn nguyên vào túi/chai truyền chứa dung môi pha loãng thích hợp để được dung dịch truyền có nồng độ **0,77 mg/mL** (*tham khảo bảng hướng dẫn pha truyền anidulafungin bên dưới*).

- Dung dịch sau pha loãng ổn định 48 giờ ở nhiệt độ dưới 25 °C, không đông lạnh dung dịch truyền đã pha sẵn.

**Truyền thuốc:** Tốc độ truyền không được quá 1,1 mg/phút (tương đương 1,4 mL/phút). Thuốc không được dùng dưới dạng tiêm tĩnh mạch.

***Hướng dẫn pha truyền anidulafungin cho bệnh nhân người lớn:***

Liều lượng	Tổng lượng dịch hoàn nguyên	Thể tích dung môi pha loãng	Tổng thể tích dịch truyền *	Tốc độ truyền	Thời gian truyền tối thiểu
50mg	15ml	50ml	65ml	1,4mL/phút	45 phút
100mg	30ml	100ml	130ml	1,4mL/phút	90 phút
200mg	60ml	200ml	260ml	1,4mL/phút	180 phút

*\* Nồng độ dịch truyền là 0,77 mg/mL.*

**Lưu ý:**

- Không trộn lẫn hoặc truyền chung dung dịch anidulafungin với các thuốc hoặc chất điện giải khác.
- Lọ thuốc chưa mở được bảo quản ở tủ lạnh 2 - 8 °C, không đông lạnh.
- Lọ thuốc chưa mở có thể để ở nhiệt độ dưới 25 °C trong vòng 96 giờ và bảo quản lại ở tủ lạnh.

### Phụ lục 3: Hướng dẫn dự phòng phản ứng dị ứng do tiêm truyền amphotericin B phức hợp lipid hoặc amphotericin B quy ước



Tham khảo quy trình trên khi sử dụng amphotericin B deoxycholat, truyền amphotericin B dạng deoxycholat trong 4 giờ hoặc truyền liên tục để hạn chế phản ứng tiêm truyền.

Có thể cân nhắc sử dụng methylprednisolon với liều tương đương (20 mg hydrocortison tương đương với 4 mg methylprednisolon) để thay thế khi không có hydrocortisone.

#### Phụ lục 4: Các tương tác chống chỉ định với thuốc chống nấm

	Thuốc tương tác	Hậu quả	Xử trí
<b>FLUCONAZOL</b>			
	Amiodaron, artemether/lumefantrin, citalopram, clarithromycin, domperidon*, donepezil, erythromycin, escitalopram, haloperidol, methadon, ondansetron, sparfloxacin, thioridazin	↑ nguy cơ kéo dài khoảng QT, xoắn đỉnh	1. Chống chỉ định phối hợp ở các bệnh nhân có hội chứng QT kéo dài do di truyền hoặc mắc phải. 2. Trên các đối tượng bệnh nhân khác, tốt nhất nên tránh phối hợp các thuốc này. Trong trường hợp cần thiết phối hợp, cần đánh giá cẩn thận nguy cơ/lợi ích và lượng giá các yếu tố nguy cơ trên từng bệnh nhân, đặc biệt là rối loạn điện giải (hạ kali máu, hạ magie máu, hạ calci máu), nhịp tim chậm, nữ giới trước khi quyết định kê đơn. * Chống chỉ định phối hợp.
<b>ITRACONAZOL</b>			
	Acalabrutinib	↑ nồng độ, ↑ nguy cơ độc tính của acalabrutinib	Chống chỉ định phối hợp. Nếu itraconazol sử dụng ngăn ngày (< 7 ngày), cân nhắc tạm ngừng acalabrutinib cho đến khi ngừng sử dụng itraconazol được ít nhất 24 giờ.
	Alcaloid nấm cựa gà	↑ nồng độ của alcaloid nấm cựa gà trong huyết thanh, ↑ nguy cơ độc tính (nôn, buồn nôn, hoại tử đầu chi, thiếu máu cục bộ do co thắt mạch...)	Chống chỉ định phối hợp
	Aliskiren	↑ nồng độ, ↑ nguy cơ độc tính của aliskiren	Chống chỉ định phối hợp hoặc trong vòng 2 tuần sau khi ngừng itraconazol
	Aprepitant	↑ nồng độ, ↑ nguy cơ độc tính của aprepitant	Chống chỉ định phối hợp
	Colchicin	↑ nồng độ colchicin trong huyết thanh, ↑ nguy cơ tác dụng độc tính (tiêu chảy, nôn, đau bụng, sốt, xuất huyết, ↓ cả ba dòng tế bào máu, các dấu hiệu độc tính trên cơ như đau cơ, mỏi cơ hoặc yếu cơ, nước tiểu sẫm màu, dị cảm, trường hợp nặng có thể gây suy đa tạng và tử vong).	1. Chống chỉ định ở bệnh nhân suy gan hoặc suy thận. 2. Ở bệnh nhân chức năng gan, thận bình thường: nên tránh phối hợp. Nếu phối hợp: ↓ liều colchicin. Dừng liều tiếp theo của colchicin sau 3 ngày. Theo dõi nguy cơ độc tính của colchicin.
	Dabigatran	↑ nồng độ dabigatran trong huyết thanh, ↑ nguy cơ xuất huyết	Chống chỉ định phối hợp

	<b>Thuốc tương tác</b>	<b>Hậu quả</b>	<b>Xử trí</b>
	Domperidon	↑ nồng độ domperidon trong huyết thanh, ↑ nguy cơ kéo dài khoảng QT	Chống chỉ định phối hợp
	Efavirenz	↓ nồng độ itraconazol và các chất chuyển hóa, dẫn đến ↓ hiệu quả điều trị	Chống chỉ định phối hợp hoặc trong vòng 2 tuần sau khi ngừng itraconazol
	Everolimus	↑ nồng độ everolimus trong huyết thanh, ↑ tác dụng bất lợi liên quan đến ức chế miễn dịch	Chống chỉ định phối hợp
	Fluticason (xịt mũi)	↑ nồng độ, ↑ nguy cơ độc tính của fluticason	Chống chỉ định phối hợp. Cần nhắc sử dụng corticosteroid xịt mũi khác thay thế, đặc biệt khi dùng kéo dài. Betamethason (và một số corticosteroid) ít nguy cơ tương tác hơn.
	Irinotecan	↑ nồng độ của chất chuyển hóa có hoạt tính của irinotecan trong huyết thanh, ↑ nguy cơ tác dụng không mong muốn (tiêu chảy, ↓ bạch cầu trung tính...)	Chống chỉ định phối hợp. Chỉ bắt đầu sử dụng irinotecan sau khi ngừng itraconazol ít nhất 2 tuần.
	Ibrutinib	↑ nồng độ, ↑ nguy cơ độc tính của ibrutinib	Chống chỉ định phối hợp. Nếu itraconazol sử dụng ngăn ngày (< 7 ngày), cần nhắc tạm ngừng ibrutinib cho đến khi ngừng sử dụng itraconazol.
	Ivabradin	↑ nồng độ ivabradin trong huyết thanh, ↑ nguy cơ kéo dài khoảng QT và chậm nhịp tim	Chống chỉ định phối hợp. Cần nhắc thay đổi sang các thuốc nhóm khác có cùng chỉ định và ít có nguy cơ tương tác hơn: Trong trường hợp bắt buộc sử dụng thuốc kháng nấm azol, thay itraconazol bằng fluconazol (nhưng tránh dùng liều cao, có tác dụng ức chế mạnh CYP3A4).
	Quetiapin	↑ nồng độ của quetiapin, ↑ nguy cơ kéo dài khoảng QT	Chống chỉ định phối hợp. Cần nhắc thay đổi sang các thuốc nhóm khác có cùng chỉ định và ít có nguy cơ tương tác hơn: Trong trường hợp bắt buộc sử dụng thuốc kháng nấm azol, thay itraconazol bằng fluconazol (nhưng tránh dùng liều cao, có tác dụng ức chế mạnh CYP3A4).
	Ranolazin	↑ nồng độ ranolazin trong huyết thanh, ↑ nguy cơ kéo dài khoảng QT	Chống chỉ định phối hợp. 1. Chỉ bắt đầu sử dụng ranolazin sau khi ngừng itraconazol ít nhất 2 tuần <b>HOẶC</b>

	Thuốc tương tác	Hậu quả	Xử trí
			2. Cân nhắc thay đổi sang các thuốc nhóm khác có cùng chỉ định và ít có nguy cơ tương tác hơn: Trong trường hợp bắt buộc sử dụng thuốc kháng nấm azol, thay itraconazol bằng fluconazol (nhưng tránh dùng liều cao, có tác dụng ức chế mạnh CYP3A4).
	Rupatadin	↑ nồng độ, ↑ nguy cơ độc tính của rupertadin	Chống chỉ định phối hợp.
	Salmeterol (hít)	↑ nồng độ, ↑ nguy cơ độc tính của salmeterol	Chống chỉ định phối hợp. Cân nhắc sử dụng các thuốc chủ vận $\beta_2$ khác không phụ thuộc vào chuyển hóa qua CYP3A4 (ví dụ: formoterol).
	Statin (simvastatin, lovastatin)	↑ nồng độ của dẫn chất statin trong huyết thanh, ↑ nguy cơ bệnh cơ hoặc tiêu cơ vân cấp	Chống chỉ định phối hợp. 1. Chỉ bắt đầu sử dụng lovastatin/simvastatin sau khi ngừng itraconazol ít nhất 2 tuần HOẶC 2. Cân nhắc thay đổi sang các thuốc nhóm khác có cùng chỉ định và ít có nguy cơ tương tác hơn: - Trong trường hợp bắt buộc sử dụng thuốc kháng nấm azol, thay itraconazol bằng fluconazol (nhưng tránh dùng liều cao, có tác dụng ức chế mạnh CYP3A4) HOẶC - Trong trường hợp bắt buộc sử dụng dẫn chất statin, thay bằng các dẫn chất statin khác, thận trọng khi phối hợp với atorvastatin.
	Ticagrelor	↑ nồng độ của ticagrelor trong huyết thanh, ↑ nguy cơ xuất huyết	Chống chỉ định phối hợp. 1. Chỉ bắt đầu sử dụng ticagrelor sau khi ngừng itraconazol ít nhất 2 tuần HOẶC 2. Cân nhắc thay đổi sang các thuốc nhóm khác có cùng chỉ định và ít có nguy cơ tương tác hơn: Trong trường hợp bắt buộc sử dụng thuốc kháng nấm azol, thay itraconazol bằng fluconazol (nhưng tránh dùng liều cao, có tác dụng ức chế mạnh CYP3A4).

	<b>Thuốc tương tác</b>	<b>Hậu quả</b>	<b>Xử trí</b>
	Tolvaptan	↑ nồng độ tolvaptan trong huyết thanh, ↑ nguy cơ tác dụng không mong muốn (↑ nồng độ natri huyết thanh, đa niệu, khát nước, ↓ thể tích tuần hoàn...)	Chống chỉ định phối hợp. Cân nhắc thay đổi sang các thuốc nhóm khác có cùng chỉ định và ít có nguy cơ tương tác hơn: Trong trường hợp bắt buộc sử dụng thuốc kháng nấm azol, thay itraconazol bằng fluconazol (nhưng tránh dùng liều cao, có tác dụng ức chế mạnh CYP3A4).
	Thuốc chẹn kênh canxi (felodipin, lercanidipin)	↑ nồng độ felodipin/lercanidipin, ↑ nguy cơ hạ huyết áp nghiêm trọng	Chống chỉ định phối hợp. 1. Chỉ bắt đầu sử dụng felodipin/lercanidipin sau khi ngừng itraconazol ít nhất 2 tuần HOẶC 2. Cân nhắc thay đổi sang các thuốc nhóm khác có cùng chỉ định và ít có nguy cơ tương tác hơn: Trong trường hợp bắt buộc sử dụng thuốc kháng nấm azol, thay itraconazol bằng fluconazol (nhưng tránh dùng liều cao, có tác dụng ức chế mạnh CYP3A4).
	Thuốc ức chế PDE-5 (avanafil, vardenafil)	↑ nồng độ thuốc ức chế PDE-5 trong huyết thanh, ↑ nguy cơ kéo dài khoảng QT	Chống chỉ định phối hợp.
<b>POSACONAZOL</b>			
	Alcaloid nấm cựa gà	↑ nồng độ của alcaloid nấm cựa gà trong huyết thanh, ↑ nguy cơ độc tính (nôn, buồn nôn, hoại tử đầu chi, thiếu máu cục bộ do co thắt mạch...)	Chống chỉ định phối hợp
	Artemether/lumefantrin	↑ nguy cơ kéo dài khoảng QT, xoắn đỉnh	1. Chống chỉ định phối hợp ở các bệnh nhân có hội chứng QT kéo dài do di truyền hoặc mắc phải. 2. Trên các đối tượng bệnh nhân khác, tốt nhất nên tránh phối hợp các thuốc này. Trong trường hợp cần thiết phối hợp, cần đánh giá cẩn thận nguy cơ/lợi ích và lượng giá các yếu tố nguy cơ trên từng bệnh nhân, đặc biệt là rối loạn điện giải (hạ kali máu, hạ magie máu, hạ calci máu), nhịp tim chậm, nữ giới trước khi quyết định kê đơn.
	Colchicin	↑ nồng độ colchicin trong huyết thanh, ↑ nguy cơ tác	1. Chống chỉ định ở bệnh nhân suy gan hoặc suy thận.

	Thuốc tương tác	Hậu quả	Xử trí
		dụng độc tính (tiêu chảy, nôn, đau bụng, sốt, xuất huyết, ↓ cả ba dòng tế bào máu, các dấu hiệu độc tính trên cơ như đau cơ, mỏi cơ hoặc yếu cơ, nước tiểu sẫm màu, dị cảm, trường hợp nặng có thể gây suy đa tạng và tử vong).	2. Ở bệnh nhân chức năng gan, thận bình thường: nên tránh phối hợp. Nếu phối hợp: ↓ liều colchicin. Dừng liều tiếp theo của colchicin sau 3 ngày. Theo dõi nguy cơ độc tính của colchicin.
	Domperidon	↑ nguy cơ kéo dài khoảng QT, xoắn đỉnh	Chống chỉ định phối hợp
	Ivabradin	↑ nồng độ ivabradin trong huyết thanh, ↑ nguy cơ kéo dài khoảng QT và chậm nhịp tim	Chống chỉ định phối hợp. Cân nhắc thay đổi sang các thuốc nhóm khác có cùng chỉ định và ít có nguy cơ tương tác hơn: Trong trường hợp bắt buộc sử dụng thuốc kháng nấm azol, thay posaconazol bằng fluconazol (nhưng tránh dùng liều cao, có tác dụng ức chế mạnh CYP3A4).
	Quetiapin	↑ nồng độ của quetiapin, ↑ nguy cơ kéo dài khoảng QT	Chống chỉ định phối hợp. Cân nhắc thay đổi sang các thuốc nhóm khác có cùng chỉ định và ít có nguy cơ tương tác hơn: Trong trường hợp bắt buộc sử dụng thuốc kháng nấm azol, thay posaconazol bằng fluconazol (nhưng tránh dùng liều cao, có tác dụng ức chế mạnh CYP3A4).
	Ranolazin	↑ nồng độ ranolazin trong huyết thanh, ↑ nguy cơ kéo dài khoảng QT	Chống chỉ định phối hợp. Cân nhắc thay đổi sang các thuốc nhóm khác có cùng chỉ định và ít có nguy cơ tương tác hơn: Trong trường hợp bắt buộc sử dụng thuốc kháng nấm azol, thay posaconazol bằng fluconazol (nhưng tránh dùng liều cao, có tác dụng ức chế mạnh CYP3A4).
	Statin (simvastatin, lovastatin)	↑ nồng độ của dẫn chất statin trong huyết thanh, ↑ nguy cơ bệnh cơ hoặc tiêu cơ vân cấp	Chống chỉ định phối hợp. Cân nhắc thay đổi sang các thuốc nhóm khác có cùng chỉ định và ít có nguy cơ tương tác hơn: - Trong trường hợp bắt buộc sử dụng thuốc kháng nấm azol, thay posaconazol bằng fluconazol (nhưng tránh dùng liều cao, có tác dụng ức chế mạnh CYP3A4) HOẶC

	Thuốc tương tác	Hậu quả	Xử trí
			- Trong trường hợp bắt buộc sử dụng dẫn chất statin, thay bằng các dẫn chất statin khác.
	Ticagrelor	↑ nồng độ của ticagrelor trong huyết thanh, ↑ nguy cơ xuất huyết	Chống chỉ định phối hợp. Cân nhắc thay đổi sang các thuốc nhóm khác có cùng chỉ định và ít có nguy cơ tương tác hơn: Trong trường hợp bắt buộc sử dụng thuốc kháng nấm azol, thay posaconazol bằng fluconazol (nhưng tránh dùng liều cao, có tác dụng ức chế mạnh CYP3A4).
	Tolvaptan	↑ nồng độ tolvaptan trong huyết thanh, ↑ nguy cơ tác dụng không mong muốn (↑ nồng độ natri huyết thanh, đa niệu, khát nước, ↓ thể tích tuần hoàn...)	Chống chỉ định phối hợp. Cân nhắc thay đổi sang các thuốc nhóm khác có cùng chỉ định và ít có nguy cơ tương tác hơn: Trong trường hợp bắt buộc sử dụng thuốc kháng nấm azol, thay posaconazol bằng fluconazol (nhưng tránh dùng liều cao, có tác dụng ức chế mạnh CYP3A4).
	Thuốc chẹn kênh canxi (felodipin, lercanidipin)	↑ nồng độ felodipin/lercanidipin, ↑ nguy cơ hạ huyết áp nghiêm trọng	Chống chỉ định phối hợp. Cân nhắc thay đổi sang các thuốc nhóm khác có cùng chỉ định và ít có nguy cơ tương tác hơn: Trong trường hợp bắt buộc sử dụng thuốc kháng nấm azol, thay posaconazol bằng fluconazol (nhưng tránh dùng liều cao, có tác dụng ức chế mạnh CYP3A4).
<b>VORICONAZOL</b>			
	Acalabrutinib	↑ nồng độ, ↑ nguy cơ độc tính của acalabrutinib	Chống chỉ định phối hợp. Nếu voriconazol sử dụng ngăn ngừa (< 7 ngày), cân nhắc tạm ngừng acalabrutinib cho đến khi ngừng sử dụng voriconazol được ít nhất 24 giờ.
	Alcaloid nấm cựa gà	↑ nồng độ của alcaloid nấm cựa gà trong huyết thanh, ↑ nguy cơ độc tính (nôn, buồn nôn, hoại tử đầu chi, thiếu máu cục bộ do co thắt mạch...)	Chống chỉ định phối hợp
	Aprepitant	↑ nồng độ, ↑ nguy cơ độc tính của aprepitant	Chống chỉ định phối hợp
	Carbamazepin	↓ nồng độ của voriconazol trong huyết thanh, dẫn đến ↓ hiệu quả điều trị	Chống chỉ định phối hợp.

	Thuốc tương tác	Hậu quả	Xử trí
	Colchicin	↑ nồng độ colchicin trong huyết thanh, ↑ nguy cơ tác dụng độc tính (tiêu chảy, nôn, đau bụng, sốt, xuất huyết, ↓ cả ba dòng tế bào máu, các dấu hiệu độc tính trên cơ như đau cơ, mỏi cơ hoặc yếu cơ, nước tiểu sẫm màu, dị cảm, trường hợp nặng có thể gây suy đa tạng và tử vong).	1. Chống chỉ định ở bệnh nhân suy gan hoặc suy thận. 2. Ở bệnh nhân chức năng gan, thận bình thường: nên tránh phối hợp. Nếu phối hợp: ↓ liều colchicin. Dừng liều tiếp theo của colchicin sau 3 ngày. Theo dõi nguy cơ độc tính của colchicin.
	Domperidon	↑ nồng độ domperidon trong huyết thanh, ↑ nguy cơ kéo dài khoảng QT	Chống chỉ định phối hợp
	Efavirenz	↓ nồng độ voriconazol, ↑ nồng độ efavirenz trong huyết thanh, ↑ nguy cơ kéo dài khoảng QT	1. Chống chỉ định với liều efavirenz trên 400 mg/ngày. 2. Voriconazol có thể phối hợp efavirenz khi ↑ liều duy trì của voriconazol lên 400 mg mỗi 12 giờ và ↓ liều của efavirenz còn 300 mg mỗi 24 giờ. Khi ngừng sử dụng voriconazol, có thể quay lại sử dụng liều ban đầu efavirenz.
	Fluticason (xịt mũi)	↑ nồng độ, ↑ nguy cơ độc tính của fluticason	Chống chỉ định phối hợp. Cân nhắc sử dụng corticosteroid xịt mũi khác thay thế, đặc biệt khi dùng kéo dài. Betamethason (và một số corticosteroid) ít nguy cơ tương tác hơn.
	Ivabradin	↑ nồng độ ivabradin trong huyết thanh, ↑ nguy cơ kéo dài khoảng QT và chậm nhịp tim	Chống chỉ định phối hợp. Cân nhắc thay đổi sang các thuốc nhóm khác có cùng chỉ định và ít có nguy cơ tương tác hơn: Trong trường hợp bắt buộc sử dụng thuốc kháng nấm azol, thay voriconazol bằng fluconazol (nhưng tránh dùng liều cao, có tác dụng ức chế mạnh CYP3A4).
	Phenobarbital	↓ nồng độ của voriconazol trong huyết thanh, dẫn đến ↓ hiệu quả điều trị	Chống chỉ định phối hợp.
	Quetiapin	↑ nồng độ của quetiapin, ↑ nguy cơ kéo dài khoảng QT	Chống chỉ định phối hợp. Cân nhắc thay đổi sang các thuốc nhóm khác có cùng chỉ định và ít có nguy cơ tương tác hơn: Trong trường hợp bắt buộc sử dụng thuốc kháng nấm azol, thay voriconazol bằng fluconazol (nhưng tránh dùng

	Thuốc tương tác	Hậu quả	Xử trí
			liều cao, có tác dụng ức chế mạnh CYP3A4).
	Ranolazin	↑ nồng độ ranolazin trong huyết thanh, ↑ nguy cơ kéo dài khoảng QT	Chống chỉ định phối hợp. Cân nhắc thay đổi sang các thuốc nhóm khác có cùng chỉ định và ít có nguy cơ tương tác hơn: Trong trường hợp bắt buộc sử dụng thuốc kháng nấm azol, thay voriconazol bằng fluconazol (nhưng tránh dùng liều cao, có tác dụng ức chế mạnh CYP3A4).
	Rupatadin	↑ nồng độ, ↑ nguy cơ độc tính của rupatadin	Chống chỉ định phối hợp.
	Rifampicin	↓ nồng độ của voriconazol trong huyết thanh, dẫn đến ↓ hiệu quả điều trị	Chống chỉ định phối hợp. Trong trường hợp bắt buộc sử dụng voriconazol, cân nhắc thay đổi phác đồ chống lao cho bệnh nhân.
	Ritonavir liều cao	↓ (hoặc ↑) nồng độ voriconazol.	1. Việc phối hợp voriconazol và ritonavir liều cao (400mg mỗi 12 giờ) làm ↓ rõ rệt nồng độ voriconazol, vì vậy, chống chỉ định phối hợp voriconazol với ritonavir ở mức liều này. 2. Việc phối hợp voriconazol với ritonavir liều thấp (100mg mỗi 12 giờ) cũng đã cho thấy làm ↓ nồng độ voriconazol mặc dù mức độ ít hơn so với liều cao ritonavir, vì vậy, nên tránh phối hợp thuốc trừ khi lợi ích vượt trội nguy cơ.
	Salmeterol (hít)	↑ nồng độ, ↑ nguy cơ độc tính của salmeterol	Chống chỉ định phối hợp. Cân nhắc sử dụng các thuốc chủ vận $\beta_2$ khác không phụ thuộc vào chuyển hóa qua CYP3A4 (ví dụ: formoterol).
	Statins (simvastatin, lovastatin)	↑ nồng độ của dẫn chất statin trong huyết thanh, ↑ nguy cơ bệnh cơ hoặc tiêu cơ vân cấp	Chống chỉ định phối hợp. Cân nhắc thay đổi sang các thuốc nhóm khác có cùng chỉ định và ít có nguy cơ tương tác hơn: - Trong trường hợp bắt buộc sử dụng thuốc kháng nấm azol, thay voriconazol bằng fluconazol (nhưng tránh dùng liều cao, có tác dụng ức chế mạnh CYP3A4) HOẶC - Trong trường hợp bắt buộc sử

	Thuốc tương tác	Hậu quả	Xử trí
			dùng dẫn chất statin, thay bằng các dẫn chất statin khác.
	Thuốc chẹn kênh canxi (felodipin, lercanidipin)	↑ nồng độ felodipin/lercanidipin, ↑ nguy cơ hạ huyết áp nghiêm trọng	Chống chỉ định phối hợp. Cân nhắc thay đổi sang các thuốc nhóm khác có cùng chỉ định và ít có nguy cơ tương tác hơn: Trong trường hợp bắt buộc sử dụng thuốc kháng nấm azol, thay voriconazol bằng fluconazol (nhưng tránh dùng liều cao, có tác dụng ức chế mạnh CYP3A4).
	Thuốc ức chế PDE-5 (avanafil, vardenafil)	↑ nồng độ thuốc ức chế PDE-5 trong huyết thanh, ↑ nguy cơ kéo dài khoảng QT	Chống chỉ định phối hợp.
	Ticagrelor	↑ nồng độ của ticagrelor trong huyết thanh, ↑ nguy cơ xuất huyết	Chống chỉ định phối hợp. Cân nhắc thay đổi sang các thuốc nhóm khác có cùng chỉ định và ít có nguy cơ tương tác hơn: Trong trường hợp bắt buộc sử dụng thuốc kháng nấm azol, thay voriconazol bằng fluconazol (nhưng tránh dùng liều cao, có tác dụng ức chế mạnh CYP3A4).
	Tolvaptan	↑ nồng độ tolvaptan trong huyết thanh, ↑ nguy cơ tác dụng không mong muốn (↑ nồng độ natri huyết thanh, đa niệu, khát nước, ↓ thể tích tuần hoàn...)	Chống chỉ định phối hợp. Cân nhắc thay đổi sang các thuốc nhóm khác có cùng chỉ định và ít có nguy cơ tương tác hơn: Trong trường hợp bắt buộc sử dụng thuốc kháng nấm azol, thay voriconazol bằng fluconazol (nhưng tránh dùng liều cao, có tác dụng ức chế mạnh CYP3A4).
<b>5</b>	<b>ISAVUCONAZOL</b>		
	Carbamazepin	↓ nồng độ isavuconazol trong huyết thanh, dẫn đến ↓ hiệu quả điều trị	Chống chỉ định phối hợp
	Rifampicin	↓ nồng độ isavuconazol trong huyết thanh, dẫn đến ↓ hiệu quả điều trị	Chống chỉ định phối hợp
	Ritonavir liều cao	↑ nồng độ isavuconazol trong huyết thanh, ↑ nguy cơ độc tính của isavuconazol	Chống chỉ định phối hợp với ritonavir liều >200 mg mỗi 12 giờ
<b>6</b>	<b>FLUCYTOSIN</b>		
	Brivudin	↑ nồng độ flucytosin trong máu, dẫn đến ↑ nguy cơ độc tính	Chống chỉ định phối hợp. Chỉ bắt đầu sử dụng flucytosin sau khi ngừng brivudin ít nhất 4 tuần.

**Phụ lục 5: Điều kiện thanh toán bảo hiểm y tế theo Thông tư số  
20/2022/TT-BYT**

Thuốc	Đường dùng	Tỷ lệ thanh toán	Hạng bệnh viện được sử dụng
Fluconazol	Uống	100%	Tất cả các cơ sở khám, chữa bệnh
	Truyền tĩnh mạch	100%	Hạng đặc biệt, hạng I, II, III, IV
Itraconazol	Uống	100%	Hạng đặc biệt, hạng I, II, III, IV
	Truyền tĩnh mạch	100%	Hạng đặc biệt, hạng I, II
Isavuconazol	Uống, Truyền tĩnh mạch	Chưa có trong danh mục thuốc được thanh toán Bảo hiểm y tế trong Thông tư 20/2022/TT-BYT	
Posaconazol	Uống	<p>Quỹ bảo hiểm y tế thanh toán 50% trong trường hợp:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Nhiễm nấm <i>Fusarium</i>, nhiễm nấm <i>Zygomycetes</i>, bệnh nấm <i>Cryptococcus</i>, bệnh nấm máu và u nấm ở những bệnh nhân mắc bệnh kháng trị với các thuốc khác hoặc những bệnh nhân không dung nạp với các thuốc khác;</li> <li>- Bệnh nấm <i>Coccidioides immitis</i>, bệnh nấm <i>Coccidioides immitis</i> đã thất bại hoặc không dung nạp với các thuốc chống nấm khác.</li> </ul>	Hạng đặc biệt, Hạng I
	Truyền tĩnh mạch	Chưa có trong danh mục thuốc được thanh toán Bảo hiểm y tế tại Thông tư 20/2022/TT-BYT	
Voriconazol	Uống	<p>Quỹ bảo hiểm y tế thanh toán 50% trong điều trị:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Nhiễm <i>Aspergillus</i> nấm xâm lấn;</li> <li>- Nhiễm <i>Candida</i> huyết trên bệnh nhân không giảm bạch cầu;</li> <li>- Nhiễm nấm <i>Candida</i> xâm lấn nặng kháng fluconazol;</li> <li>- Điều trị nhiễm nấm nặng gây ra bởi <i>Scedosporium</i> spp. và <i>Fusarium</i> spp. cho những bệnh nhân không đáp ứng các điều trị khác.</li> </ul>	Hạng đặc biệt, Hạng I
	Truyền tĩnh mạch	Chưa có trong danh mục thuốc được thanh toán Bảo hiểm y tế tại Thông tư 20/2022/TT-BYT	
Anidulafungin	Truyền tĩnh mạch	Quỹ bảo hiểm y tế thanh toán trong điều trị COVID-19 theo hướng dẫn chẩn đoán và điều trị COVID-19 của Bộ Y tế.	Hạng đặc biệt, Hạng I
Caspofungin	Truyền tĩnh mạch	Quỹ bảo hiểm y tế thanh toán trong trường hợp:	Hạng đặc biệt, Hạng I

Thuốc	Đường dùng	Tỷ lệ thanh toán	Hạng bệnh viện được sử dụng
		<ul style="list-style-type: none"> <li>- Điều trị theo kinh nghiệm nhiễm nấm xâm lấn (<i>Candida</i> hoặc <i>Aspergillus</i>) ở bệnh nhân nguy cơ cao có sốt, giảm bạch cầu trung tính;</li> <li>- Điều trị nhiễm nấm <i>Candida</i> xâm lấn;</li> <li>- Điều trị nhiễm nấm <i>Aspergillus</i> xâm lấn ở bệnh nhân kháng trị hoặc không dung nạp với các trị liệu khác.</li> </ul>	
Micafungin	Truyền tĩnh mạch	Quỹ bảo hiểm y tế thanh toán trong điều trị COVID-19 theo hướng dẫn chẩn đoán và điều trị COVID-19 của Bộ Y tế.	Hạng đặc biệt, Hạng I
Flucytosin	Truyền tĩnh mạch	100%	Hạng đặc biệt, hạng I, II

**PHỤ LỤC 6: Một số lưu ý sử dụng thuốc trong thai kỳ và thời kỳ cho con bú**

TT	Danh sách thuốc	Phụ nữ có thai	Phụ nữ cho con bú
1	Amphotericin B	B	L3
2	Amphotericin B (phức hợp lipid)	B	Không có TT (không loại trừ được nguy cơ)
3	Anidulafungin	C	L3
4	Caspofungin	C	L3
5	Fluconazol	C (liều đơn) D (các chế độ liều khác)	L2
6	Flucytosin	C	L4
7	Itraconazol	C	L3
8	Isavuconazol	Không có TT. Không có dữ liệu trên người; gây bất lợi cho thai nhi ở động vật	Không có TT. Tránh dùng
9	Micafungin	C	L3
10	Voriconazol	D	L3
11	Posaconazol	C	L3

**Chú thích:** Không có TT: không có thông tin về phân loại mức độ nguy cơ. Thông tin được tham khảo từ các hướng dẫn sử dụng thuốc.

***Phân loại mức độ nguy cơ của việc sử dụng thuốc cho phụ nữ có thai và phụ nữ cho con bú***

Thang nguy cơ cho phụ nữ có thai (theo thang phân loại của FDA)		Thang nguy cơ cho phụ nữ cho con bú (theo thang phân loại của Hales và CS)	
<b>A</b>	Có đầy đủ nghiên cứu được kiểm soát tốt trên phụ nữ có thai cho thấy thuốc không có nguy cơ ảnh hưởng lên bào thai.	<b>L1</b>	Tương thích. Thuốc được sử dụng ở nhiều phụ nữ cho con bú nhưng chưa ghi nhận gia tăng tác dụng bất lợi ở trẻ bú mẹ. Nghiên cứu được kiểm chứng tốt cho thấy thuốc không ảnh hưởng lên trẻ và khả năng ảnh hưởng lên trẻ bú mẹ rất nhỏ.
<b>B</b>	Nghiên cứu trên động vật mang thai cho thấy thuốc không có nguy cơ ảnh hưởng lên bào thai nhưng chưa có đầy đủ các nghiên cứu được kiểm soát tốt trên người.	<b>L2</b>	Có thể tương thích. Nguy cơ chỉ được đánh giá trong một số ít nghiên cứu trên phụ nữ cho con bú và không ghi nhận gia tăng tác dụng bất lợi ở trẻ bú mẹ và/hoặc bằng chứng về ảnh hưởng của thuốc lên người mẹ sau khi dùng thuốc rất nhỏ.
<b>C</b>	Nghiên cứu trên động vật mang thai cho thấy thuốc gây tác dụng bất lợi lên bào thai và không có đầy đủ các nghiên cứu được kiểm soát tốt trên người. Lợi ích của việc sử dụng thuốc trên phụ nữ có thai vẫn có thể vượt trội nguy cơ.	<b>L3</b>	Có thể tương thích. Không có nghiên cứu được kiểm soát tốt trên phụ nữ cho con bú nhưng nguy cơ tác dụng bất lợi trên trẻ bú mẹ có thể xảy ra; hoặc các nghiên cứu chỉ cho thấy tác dụng bất lợi nhẹ không đe dọa tính mạng. Thuốc chỉ nên sử dụng khi lợi ích vượt trội nguy cơ ở trẻ (Các thuốc mới không có dữ liệu y văn được công bố được tự động xếp ở mức này bất kể độ an toàn như thế nào).

<b>Thang nguy cơ cho phụ nữ có thai (theo thang phân loại của FDA)</b>		<b>Thang nguy cơ cho phụ nữ cho con bú (theo thang phân loại của Hales vàCS)</b>	
<b>D</b>	Có bằng chứng từ các nghiên cứu trên người và thực tế lâm sàng cho thấy thuốc có nguy cơ ảnh hưởng lên bào thai. Tuy nhiên, trong một số trường hợp, lợi ích của việc sử dụng thuốc trên phụ nữ có thai vẫn có thể lớn hơn nguy cơ.	<b>L4</b>	Có thể gây hại. Có bằng chứng cho thấy nguy cơ trên trẻ bú mẹ hoặc việc tiết sữa ở người mẹ, nhưng lợi ích của thuốc trên mẹ vẫn có thể chấp nhận được so với nguy cơ trên trẻ bú mẹ (ví dụ: thuốc được sử dụng cho các trường hợp đe dọa tính mạng hoặc các bệnh cảnh nghiêm trọng trong khi các thuốc khác an toàn hơn lại không có hiệu quả).
<b>X</b>	Nghiên cứu trên động vật hoặc trên người cho thấy thuốc gây ra dị tật thai nhi và/hoặc có bằng chứng từ thực tế lâm sàng cho thấy thuốc có ảnh hưởng lên bào thai. Nguy cơ của việc sử dụng thuốc trên phụ nữ có thai rõ ràng vượt trội lợi ích.	<b>L5</b>	Gây hại. Các nghiên cứu trên phụ nữ cho con bú cho thấy có nguy cơ đã được chứng minh rõ ràng trên trẻ bú mẹ dựa trên thực tế lâm sàng hoặc thuốc có nguy cơ cao gây tổn hại đáng kể đến trẻ bú mẹ, Nguy cơ của việc sử dụng thuốc trên người mẹ rõ ràng vượt trội lợi ích từ việc cho con bú. Chống chỉ định các thuốc này ở phụ nữ cho con bú.