

GIỚI THIỆU LUẬN ÁN

1. Đặt vấn đề:

Thở máy là một trong những kỹ thuật quan trọng không thể thiếu trong hồi sức cấp cứu. Bên cạnh những lợi ích cho việc điều trị người bệnh, thở máy cũng gây ra nhiều biến chứng bất lợi, trong đó VPLQTM (VPLQTM) là một trong những biến chứng nghiêm trọng.

Nhiều nghiên cứu áp dụng các biện pháp khác nhau với mục đích làm giảm VPLQTM như rửa tay với dung dịch sát khuẩn, mang găng vô trùng trước và sau chăm sóc BN, cho BN nằm đầu cao trong quá trình thở máy, sử dụng phin lọc ẩm... Tuy vậy kết quả cũng chỉ đạt được ở mức độ hạn chế. Từ thập kỷ 90 trở lại đây, một số nghiên cứu đã áp dụng phương pháp hút dịch từ khoang hạ thanh môn ứ đọng trên bóng chèn ống NKQ của BN thông qua sử dụng ống NKQ Hi-Lo evac trong quá trình thở máy nhằm hạn chế nguồn VK cơ hội, làm giảm tỉ lệ VPLQTM.

Thực tế lâm sàng thực hành hồi sức cấp cứu đòi hỏi các bằng chứng chứng minh phương pháp hút dịch liên tục hạ thanh môn thực sự có hiệu quả trong việc dự phòng VPLQTM, nhất là trong điều kiện Việt Nam. Xuất phát từ nhu cầu thực tiễn trên, chúng tôi tiến hành nghiên cứu đề tài: *“Nghiên cứu căn nguyên gây VPLQTM và hiệu quả dự phòng biến chứng này bằng phương pháp hút dịch liên tục hạ thanh môn”*

Mục tiêu nghiên cứu:

1. Xác định căn nguyên VK gây VP ở BN thở máy
2. Đánh giá hiệu quả của phương pháp hút dịch liên tục hạ thanh môn để dự phòng VP ở BN thở máy.

2. Tính cấp thiết của đề tài:

Ở Việt Nam, tại các Khoa Cấp Cứu và Hồi sức Tích Cực hàng ngày phải tiếp nhận một lượng lớn BN nặng cần thở máy, trong số ấy không ít BN không có tổn thương phổi từ trước mà chỉ sau thời gian được đặt ống NKQ và thở máy thì biểu hiện VP mới xuất hiện làm nặng thêm bệnh nền. Do vậy, việc áp dụng biện pháp hiệu quả nhằm dự phòng ngay từ đầu là hết sức cần thiết để hạn chế tối đa biến chứng VP cho BN cần đặt ống NKQ thở máy. Một trong các cơ chế quan trọng nhất gây VPLQTM là do BN hít phải dịch hạ thanh môn có chứa

VK. Vì vậy nghiên cứu căn nguyên gây VPLQTM và áp dụng phương pháp hút liên tục dịch hạ thanh môn với mục đích làm giảm tỉ lệ VPLQTM là vấn đề có tính thực tiễn và cấp thiết cho thực hành lâm sàng.

3. Những đóng góp mới của luận án

- Đây là nghiên cứu đầu tiên ở Việt Nam đánh giá hiệu quả của phương pháp hút dịch liên tục hạ thanh môn trong dự phòng VPLQTM. Nghiên cứu thực hiện trên một số lượng khá lớn BN với phương pháp nghiên cứu lâm sàng can thiệp có sử dụng nhóm chứng.

- Luận án đã xác định được một số căn nguyên VK quan trọng gây VPLQTM, kháng với nhiều loại kháng sinh. Kết quả của luận án giúp cho các cơ sở điều trị có thêm nguồn tài liệu về VK gây VPLQTM để tham khảo trong quá trình điều trị kháng sinh kinh nghiệm hợp lý.

- Luận án đã cho thấy phương pháp hút dịch liên tục hạ thanh môn thực sự có hiệu quả trong dự phòng VPLQTM, làm giảm tỉ lệ mắc VP, giảm thời gian nằm ICU, giảm thời gian thở máy. Kết quả nghiên cứu của luận án là cơ sở để triển khai rộng rãi phương pháp hút dịch liên tục hạ thanh môn để dự phòng VPLQTM tại các khoa cấp cứu và hồi sức tích cực.

4. Bố cục luận án

Luận án 112 trang, gồm: Đặt vấn đề (3 trang), chương 1: Tổng quan (33 trang), chương 2 : Đối tượng và phương pháp nghiên cứu (19 trang), chương 3: Kết quả nghiên cứu (26 trang), chương 4: Bàn luận (28 trang), kết luận (2 trang), kiến nghị (1 trang).

Trong luận án có 28 bảng, 18 biểu đồ, 2 sơ đồ, 4 hình

Luận án có 139 tài liệu tham khảo, trong đó có 20 tài liệu tiếng Việt, 119 tài liệu tiếng Anh.

Chương 1: TỔNG QUAN

1.1. Căn nguyên gây VP bệnh viện và VPLQTM

1.1.1. Căn nguyên VK gây VPBV, VPLQTM:

Căn nguyên VK gây VPBV, VPLQTM thay đổi tùy thuộc khu vực địa lý, thời gian nghiên cứu, đối tượng nghiên cứu, cách lấy bệnh phẩm có xâm nhập hay không xâm nhập. Nhiều nghiên cứu cho thấy hơn 60% VPBV, tuy nhiên thời gian gần đây nhiều khảo sát cho thấy

VK Gram dương đang có xu hướng gia tăng với VK thường gặp là *Staphylococcus aureus*. Một nghiên cứu phân tích tổng hợp sử dụng số liệu từ 31.436 ca VPBV và VPLQTM của chương trình giám sát kháng sinh SENTRY tại 3 khu vực Hoa Kỳ, châu Âu và châu Mỹ Latinh cho thấy tuy có những dao động về mức độ thường gặp giữa các khu vực địa lý, nhưng 6 tác nhân VK gây VPBV và VPLQTM hay gặp nhất là *S. aureus*, *Pseudomonas spp*, *E.coli*, *Klebsiella spp*, *Acinetobacter spp* và *Enterobacter spp*.

VK gây VP sớm và muộn: các VK thường gây VPBV, VPLQTM sớm là *Hemophilus influenzae*, *Streptococcus pneumoniae*, *Staphylococcus aureus* nhạy methicillin, *Enterobacteriaceae*. VK gây VPBV, VPLQTM muộn là *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter baumannii*, *Staphylococcus aureus* kháng methicillin, các VK Gram âm đa kháng. Sự khác nhau về VK giữa VPLQTM sớm và muộn do ở nhóm VPLQTM muộn có liên quan đến việc sử dụng kháng sinh trước đó.

Ở khu vực châu Á, số liệu nghiên cứu gần đây từ 10 nước bao gồm Trung quốc, Hồng Kong, Đài loan, Ấn độ, Malayxia, Pakixtan, Philipin, Singapo, Hàn quốc và Thái lan về căn nguyên VK gây VPBV và VPLQTM cho thấy có hai xu hướng chính: *Acinetobacter spp* là căn nguyên VK gây bệnh đang nổi trội ở các nước Ấn độ, Malayxia, Pakixtan và Thái Lan. Trong khi *Pseudomonas aeruginosa* là tác nhân gây VPBV chủ yếu ở Trung quốc và Philipin. *Staphylococcus aureus* kháng methicillin là căn nguyên VK gây VPBV quan trọng nhất ở Hàn quốc và Đài Loan, chiếm 70% đến 90% trong số các chủng *S. aureus* phân lập được.

1.1.2. Tình hình VK gây VPBV và VPLQTM ở Việt nam:

Có nhiều nghiên cứu được tiến hành nhằm mục đích xác định căn nguyên gây VPBV, VPLQTM ở nhiều bệnh viện khác nhau trên cả nước. Loại VK thường gặp nhất gây VPBV và VPLQTM là *Pseudomonas aeruginosa* và *Acinetobacter baumannii*. Tại khoa Hồi sức cấp cứu bệnh viện Bạch Mai, nghiên cứu của Phạm Văn Hiến năm 1996 cho thấy ở BN thở máy, tỉ lệ trực khuẩn gram âm chiếm 89% trong đó *P.aeruginosa* chiếm 42,8%. Năm 1999 theo nghiên cứu của Nguyễn Thị Dụ và cộng sự, VK thường gặp nhất ở BN VP do thở máy là *P.aeruginosa* (91,8%), *S. aureus* chiếm 5,4%. Một nghiên cứu của Khoa Hồi sức tích cực BVBM năm 2002 cũng cho thấy *Pseudomonas*

aeruginosa gặp nhiều nhất trong số các BN VPBV (64.8%), tiếp đến *Acinetobacter* (24.3%) và *S.aureus* (8.1%). Một nghiên cứu khác của Giang Thục Anh năm 2004 tiến hành tại khoa hồi sức tích cực bệnh viện Bạch Mai lại cho thấy VK gây VPLQTM chiếm tỉ lệ cao nhất là *Acinetobacter* 44%, tiếp đến là *Pseudomonas aeruginosa* 21%, các VK khác là *Klebsiella* 13%, *S.aureus* 7%. Nghiên cứu của Vũ Hải Vinh cũng cho kết quả tương tự khi nghiên cứu trên 30 BN thở máy có VP (2005), tỉ lệ gặp *Acinetobacter baumannii* là 46.6%. Theo Nguyễn Thị Hồng Thủy, VK thường gặp gây VPLQTM là *Acinetobacter* chiếm 42% và *P.aeruginosa* 24%.

1.1.3. Tình trạng kháng kháng sinh của VK gây VPBV, VPLQTM

Tình trạng kháng kháng sinh, đặc biệt ở các khoa ICU là vấn đề mang tính toàn cầu: xuất hiện ngày càng nhiều và nhanh các chủng VK đa kháng thuốc. BN VPBV, VPLQTM mắc phải VK kháng kháng sinh, đặc biệt VK đa kháng có thời gian nằm viện kéo dài, chi phí điều trị tăng cao và tỉ lệ tử vong cao hơn so với BN không mắc phải VK đa kháng.

1.2. Các biện pháp dự phòng VPLQTM

1.2.1. Các biện pháp dự phòng VPLQTM thường quy:

Nhiều nghiên cứu áp dụng các biện pháp khác nhau với mục đích làm giảm VPLQTM như rửa tay với dung dịch sát khuẩn, mang găng vô trùng trước và sau chăm sóc BN, cho BN nằm đầu cao trong quá trình thở máy, sử dụng phin lọc âm, sử dụng hút đờm kín... Tuy vậy kết quả cũng chỉ đạt được ở mức độ hạn chế.

1.2.2. Phương pháp hút dịch liên tục hạ thanh môn

Một trong những cơ chế quan trọng nhất gây VP do thở máy ở BN có đặt NKQ hoặc mở khí quản là VK theo dịch tiết bội nhiễm được bóng chèn NKQ giữ lại và sẽ xâm nhập vào khí quản và phổi trong quá trình thở máy hậu quả cuối cùng gây VP.

Nhận thức được tầm quan trọng của việc sớm loại bỏ dịch tiết bội nhiễm trên bóng chèn NKQ để làm giảm biến chứng VP, Mahul đã tiến hành thử nghiệm nhằm đánh giá hiệu quả giảm VP của phương pháp hút liên tục dịch trên bóng chèn NKQ, so sánh với trường hợp không hút. Kết quả giảm đáng kể tỉ lệ VPLQTM trong nhóm có hút liên tục so với nhóm không hút. Kết quả này cũng đánh dấu cho sự ra đời của thế hệ ống NKQ đa dụng mới là ống NKQ có sự kết hợp hệ

thống dẫn lưu đờm và dịch tiết ứ đọng trên bóng chèn ra ngoài, đồng thời cũng mở ra triển vọng mới cho dự phòng VPLQTM bằng phương pháp hút liên tục dịch ứ đọng trên bóng chèn ống NKQ.

Hiệu quả của phương pháp hút liên tục dịch hạ thanh môn còn được khẳng định qua nhiều nghiên cứu, thử nghiệm lâm sàng đáng tin cậy khác Dezfulian và cộng sự [47] đã tiến hành tổng hợp và phân tích số liệu từ nhiều nguồn dữ liệu khác nhau, các tạp chí y học chuyên ngành nổi tiếng. Kết quả cho thấy sử dụng hút dịch trên bóng giảm triệu chứng của VPLQTM đến gần một nửa (tỉ lệ rủi ro RR= 0,51; 95% CI= 0,37; 0,71) chủ yếu bằng cách giảm sự tấn công sớm của VP trong 5-7 ngày đầu thở máy. Những BN được hút dịch ở phần trên bóng xuất hiện VP chậm hơn 6,8 ngày so với những BN sử dụng ống NKQ thường (95% CI= 2,7; 3,4 ngày) Hơn nữa, những BN này thời gian thở máy đã giảm hai ngày (RR= 0,38; 95% CI= 1,5; 2,1 ngày) và có ít hơn 3 ngày ở ICU (95% CI= 0,8; 2,1 ngày). Về mặt kinh tế, hút dịch trên bóng tỏ ra khá tiết kiệm mặc dù phải chịu chi phí tăng thêm 14\$ cho mỗi ống NKQ này nhưng với mỗi ca VP tiết kiệm được 4992\$ hay tiết kiệm được 1872\$ với mỗi BN thở máy

Nghiên cứu của Lanchrade và cộng sự năm 2010 cho thấy hút dịch trên bóng chèn NKQ làm giảm tỉ lệ VPLQTM so với nhóm chứng (14,8% so với 42,2%, p=0,02), với giảm nguy cơ tương đối (RR) là 42,2% (khoảng tin cậy CI 95%: 0,104; 0,631). Đồng thời hút dịch trên bóng cũng làm giảm cả VPLQTM sớm (1,2% so với 6,1%, p=0,02) và VPLQTM muộn (18,6% so với 33%, p=0,01).

Chương 2: ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. Đối tượng nghiên cứu

Nghiên cứu tại khoa Cấp cứu và Hồi sức tích cực BV Bạch Mai, từ năm 2009 đến 2013, chúng tôi có 153 BN đủ tiêu chuẩn nghiên cứu.

BN được chia làm 2 nhóm:

- Nhóm đặt NKQ thông thường không hút dịch hạ thanh môn (tức đây chúng tôi gọi là nhóm chứng) có 76 BN
- Nhóm đặt NKQ Hilo-evac có bộ phận hút dịch liên tục hạ thanh môn (gọi là nhóm can thiệp) có 77 BN

2.1.1. Tiêu chuẩn lựa chọn bệnh nhân

- BN được đặt ống NKQ thở máy trên 48 giờ.

2.1.2. Tiêu chuẩn chẩn đoán VPLQTM (VPLQTM):

BN chẩn đoán VPLQTM khi có đầy đủ 2 tiêu chuẩn lâm sàng và vi sinh:

2.1.2.1. Chẩn đoán lâm sàng:

- Dựa theo bảng điểm lâm sàng VP CPIS của Pugin: BN được chẩn đoán là VPLQTM khi có điểm VP > 6 sau thở máy ít nhất 48 giờ (không lấy tiêu chuẩn VK).

Bảng 2.1: Bảng điểm VP của Pugin

Tiêu chuẩn	Điểm
Nhiệt độ ($^{\circ}\text{C}$)	
≥ 36.5 và ≤ 38.4	0
≥ 38.5 và ≤ 38	1
≥ 39 hoặc ≤ 36	2
Bạch cầu trong máu/ mm^3	
$4.000 \leq \text{BC} \leq 11.000$	0
< 4.000 hoặc > 11.000	1
< 4.000 hoặc > 11.000 và BC đũa $\geq 50\%$	2
Dịch tiết phế quản	
Không có / có rất ít	0
Dịch tiết nhiều, không đục	1
Dịch tiết nhiều, đục hoặc đờm mù	2
Oxy hóa máu: $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ (mmHg)	
> 240 hoặc ARDS	0
≤ 240 và không có ARDS	2
XQ phổi	
Không có thâm nhiễm hoặc tiến triển mới	0
Thâm nhiễm rải rác hoặc lốm đốm	1
Thâm nhiễm vùng hoặc tiến triển	2
<i>Tổng số điểm</i>	0 đến 10

2.1.2.2. Chẩn đoán vi sinh:

- Kết quả nuôi cấy dịch phế quản dương tính.
- Dịch phế quản được lấy bằng ống hai nòng có nút bảo vệ đầu xa qua phương pháp soi phế quản. Bệnh phẩm được nuôi cấy tại khoa Vi sinh bệnh viện Bạch Mai, kết quả được coi là dương tính có ý nghĩa với ngưỡng $\geq 10^3$ VK/ml tương đương $\geq 10^3$ VK/ml bệnh phẩm.

2.1.3. Tiêu chuẩn loại trừ:

- BN có bằng chứng VP từ trước: sốt, tăng bạch cầu, có thâm nhiễm phổi...
- BN được đặt NKQ ở tuyến trước
- BN đang dùng hoá trị liệu gây giảm bạch cầu.
- BN có các bệnh lý suy giảm miễn dịch.
- BN tử vong trong vòng 48 giờ sau khi được đặt NKQ thở máy.

2.2. Phương pháp nghiên cứu.

2.2.1. Thiết kế nghiên cứu.

- Nghiên cứu ngẫu nhiên can thiệp có sử dụng nhóm chứng.
- BN được chia ngẫu nhiên thành 2 nhóm:

Nhóm can thiệp được đặt NKQ Hi-Lo evac có ống hút dịch hạ thanh môn hút liên tục với áp lực -20mmHg.

- o Nhóm chứng được đặt NKQ thường quy không có ống hút dịch hạ thanh môn.

Cả 2 loại NKQ đều có bóng chèn với thể tích cao áp lực thấp.

Cả 2 nhóm đều được áp dụng các biện pháp dự phòng VPLQTM thường quy theo quy trình chung.

- Phương pháp chia ngẫu nhiên được tiến hành bằng phần mềm thống kê y học R.
- Tính cỡ mẫu: vì nghiên cứu có nhóm chứng, nên cỡ mẫu được tính theo công thức sau:

$$n = \frac{\left\{ z_{1-\alpha} \sqrt{2\bar{P}(1-\bar{P})} + z_{1-\beta} \sqrt{P_1(1-P_1) + P_2(1-P_2)} \right\}^2}{(P_1 - P_2)^2} \quad (\text{với } \alpha=0,05, \beta=80\%)$$

Các mốc dùng để tính cỡ mẫu gồm:

- P_2 : tỉ lệ VPLQTM tham chiếu. Theo các nghiên cứu ở Việt Nam và trên thế giới, chúng tôi ước lượng tỉ lệ VPLQTM (nhóm chứng) là $P_2=0,45$
- P_1 : tỉ lệ VPLQTM ở nhóm can thiệp kỳ vọng. Theo các nghiên cứu trên thế giới, khi áp dụng phương pháp hút liên tục dịch hạ thanh môn tỉ lệ VP giảm khoảng gần 50%, vì vậy chúng tôi ước lượng tỉ lệ VPLQTM (nhóm can thiệp) khoảng $P_1=0,26$
- Thay $P_1=0,26$ và $P_2=0,45$ vào công thức trên, chúng tôi tính được cỡ mẫu là $n=77$ (cho mỗi nhóm nghiên cứu)

2.2.2. Tiêu chí đánh giá của nghiên cứu:

2.2.2.1. Mục tiêu 1:

- Xác định các loại căn nguyên gây VPLQTM ở các nhóm nghiên cứu.
- Xác định loại VK gây VPLQTM sớm và muộn.
- Mối liên quan giữa việc sử dụng kháng sinh trước khi bị VP với VK gây VPLQTM.
- Sự đề kháng kháng sinh của các loại VK gây VPLQTM.

2.2.2.2. Mục tiêu 2: xác định hiệu quả của phương pháp hút dịch liên tục hạ thanh môn qua các tiêu chí sau:

- Tỉ lệ mắc VPLQTM ở 2 nhóm nghiên cứu
- Số ngày nằm ICU ở 2 nhóm nghiên cứu
- Số ngày thở máy ở 2 nhóm nghiên cứu
- Thời gian xuất hiện VPLQTM ở 2 nhóm nghiên cứu
- Tỉ lệ tử vong ở 2 nhóm nghiên cứu

2.2.3. Phương tiện nghiên cứu.

❖ Phương tiện.

- Ống NKQ Mallinckrodt Hi-Lo evac cung cấp bởi Nellcor Puritan Bennett cỡ 6,5 đến 9,0; phù hợp với mỗi BN.
- Ống NKQ thường quy với bóng chèn có thể tích cao áp lực thấp.
- Không có ống hút hạ thanh môn của hãng Welford Manufacturing, Anh.
- Các phương tiện thuốc chuyên dụng hồi sức cấp cứu khác.
- Hệ thống xét nghiệm vi sinh, sinh hóa, huyết học, chẩn đoán hình ảnh của bệnh viện Bạch Mai.
- Sử dụng bệnh án mẫu thu thập số liệu cơ bản ngay khi BN vào viện và từ các bảng theo dõi BN, các kết quả thông tin trong bệnh án bệnh phòng.

2.2.4. Thu thập số liệu.

2.2.4.1. Các thông số nền

- Tuổi, giới
- Bệnh lý nguyên nhân và lý do đặt ống NKQ
- Đánh giá mức độ nặng bằng bảng điểm APACHE II
- Sử dụng kháng sinh trước khi VP

2.2.4.2. Các thông số trong quá trình điều trị

❖ Các thông số lâm sàng và xét nghiệm

- Hàng ngày thu thập các thông số : nhiệt độ, công thức máu , Xquang tim phổi, số lượng và tính chất đờm, khí máu
- Hàng ngày tính bảng điểm VP theo bảng điểm CPIS của Pugin.
- Chẩn đoán VP vào ngày thứ mấy sau thở máy.
- VP sớm: tính từ khi thở máy đến khi xuất hiện VP < 5 ngày
- VP muộn: từ khi thở máy đến khi xuất hiện VP ≥ 5 ngày
- Thời gian thở máy: từ ngày đặt NKQ thở máy đầu tiên tới ngày rút NKQ.
- Thời gian nằm khoa Hồi sức cấp cứu.
- Tỷ lệ tử vong: tính cả tỷ lệ tử vong thô (tử vong do bất cứ nguyên nhân nào xảy ra trong quá trình điều trị) và tử vong liên quan tới VPLQTM (tử vong được cho là do VP gây ra: ARDS, sốc nhiễm khuẩn)
- Kết thúc nghiên cứu khi: BN rút NKQ; hoặc được mở khí quản; hoặc ra viện, hoặc khi BN tử vong.

❖ Các xét nghiệm vi sinh:

- Bệnh phẩm dịch phế quản được lấy bằng ống 2 nòng có nút bảo vệ đầu xa qua nội soi phế quản và tiến hành nuôi cấy vào thời điểm BN có điểm lâm sàng VP > 6 điểm.
- Định danh VK bằng máy Phoenix, nuôi cấy theo phương pháp định lượng bằng que cấy 10 µl tại khoa vi sinh Bệnh viện Bạch mai.
- Kháng sinh đồ được thực hiện theo Phương pháp kháng sinh khuếch tán theo hướng dẫn của Viện tiêu chuẩn lâm sàng và phòng xét nghiệm (CLSI: Clinical and laboratory standard institute) - Hoa kỳ
- Hàng ngày tiến hành nuôi cấy dịch hạ thanh môn.

2.3. Tiến hành nghiên cứu

2.3.1. Quy trình kỹ thuật đặt NKQ: theo kỹ thuật thường quy

2.3.2. Kỹ thuật hút dịch trên bóng chèn NKQ (đối với nhóm can thiệp đặt NKQ Hi-lo evac)

- ❖ Hút liên tục bằng máy hút có kiểm soát áp lực hút

Mở nắp và gắn đầu ống hút vào máy, đặt áp lực hút liên tục - 20mmHg

Kiểm tra hệ thống ống hút mỗi 2-4 giờ, nếu ống hút tắc dùng một syringe với 3-5ml khí bơm vào ống hút tới khi thông trở lại.

Lượng dịch hút mỗi lần có thể rất ít, nhất là trong những ngày đầu đặt ống NKQ. Theo dõi màu sắc, số lượng dịch hút ra từ hạ thanh môn

2.4. Xử lý số liệu:

Nhập dữ liệu, xử lý và phân tích số liệu bằng các thuật toán thống kê y học trên phần mềm Stata 11.0.

máy, tỉ lệ tử vong, thời gian xuất hiện VPLQTM... ở cả 2 nhóm. Sử dụng Student – test để so sánh trung bình, tính RR (Relative Ratio), độ tin cậy 95% (95% CI) ... của 2 nhóm nghiên cứu.

Chương 3: KẾT QUẢ

3.1. Đặc điểm chung

Bảng 3.1: Đặc điểm chung của 2 nhóm:

		Nhóm chung	Nhóm chứng (n=76) (I)	Nhóm can thiệp (II) (n=77)	p (I) và (II)
Tuổi (trung bình ± SD) (N= 153)		57,1 ± 18,7	56,1 ± 15,2	58,1 ± 20,1	>0,05
Giới(N=153)	Nam	91 (59,5%)	46 (60,5%)	45 (58,4%)	>0,05
	Nữ	62 (40,5%)	30 (39,5%)	32 (41,6%)	
Bệnh lý nguyên nhân (n, %) (N=153)	COPD	32 (21,0%)	16 (21,1%)	16 (20,8%)	>0,05
	Tai biến mạch não*	45 (29,4%)	23 (30,3%)	22 (28,8%)	>0,05
	Bệnh thần kinh khác**	30 (19,6%)	12 (15,8%)	18 (23,4%)	>0,05
	Bệnh lý tim mạch	19 (12,4%)	9 (11,8%)	10 (13,0%)	>0,05
	Sốc nhiễm khuẩn	5 (3,3%)	3 (4,0%)	2 (2,5%)	>0,05
	Hôn mê	7 (4,6%)	3 (4,0%)	4 (5,2%)	>0,05
	Viêm tụy cấp	4	2 (2,6%)	2 (2,5%)	>0,05

		(2,6%)			5
	Suy thận cấp	4 (2,6%)	4 (5,2%)	0 (0,0%)	<0,0 5
	Bệnh khác	7 (4,6%)	4 (5,2%)	3 (3,8%)	>0,0 5
Lý do đặt ống NKQ (n, %) (N=153)	Suy hô hấp	56 (36,6%)	30 (39,5%)	26 (33,8%)	>0,0 5
	Bệnh thần kinh	74 (48,4%)	36 (47,5%)	38 (49,4%)	>0,0 5
	Bệnh lý tim mạch	17 (11,1%)	7 (9,2%)	10 (13,0%)	>0,0 5
	Sốc	6 (3,9%)	3 (3,9%)	3 (3,8%)	>0,0 5
APACHE II (trung bình ± SD)		19,4 ± 2,2	18,1 ± 1,7	20,6 ± 1,9	<0,0 5

*TBMN bao gồm: nhồi máu não, chảy máu não và chảy máu dưới nhện.

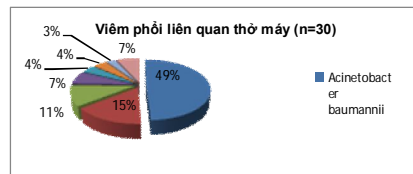
**Bệnh lý thần kinh khác gồm: nhược cơ, Guillain Barre, trạng thái động kinh

Nhận xét: Tuổi, giới nam và nữ, bệnh lý nguyên nhân giữa 2 nhóm nghiên cứu không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê. Điểm Appache II trung bình giữa ở nhóm can thiệp cao hơn nhóm chứng, $p < 0,05$.

3.2. Căn nguyên gây VP:

3.2.1. Loại VK gây VPLQTM:

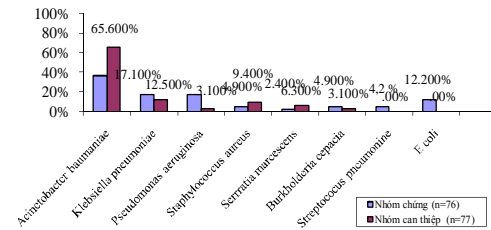
3.2.1.1. Nhóm chứng:



Biểu đồ 3.1: Kết quả vi sinh cấy trên dịch lấy qua nội soi phế quản (n=73)

Nhận xét: VK gây VPLQTM gặp nhiều nhất là Acinetobacter chiếm 49,3%, tiếp đến là Klebsiella 15,2% và Pseudomonas aeruginosa chiếm 11%, gặp ít nhất là Streptococcus pneumoniae chiếm 2,7%

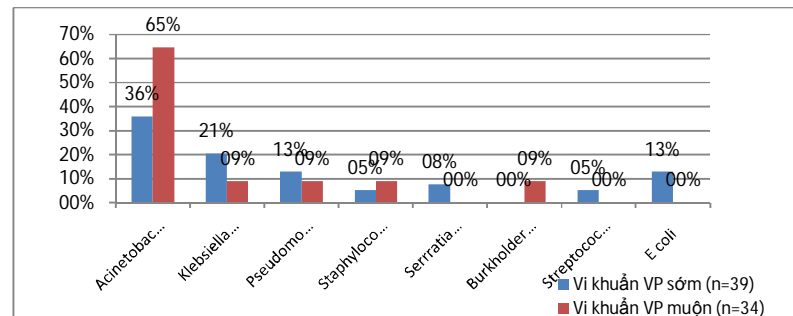
3.2.1.2. Căn nguyên gây VP theo nhóm đối tượng nghiên cứu



Biểu đồ 3.2: Phân loại căn nguyên gây VP theo nhóm đối tượng nghiên cứu

Nhận xét: Ở 2 nhóm nghiên cứu: VK gây VPLQTM gặp nhiều nhất là Acinetobacter, tiếp đến là Klebsiella và Pseudomonas aeruginosa.

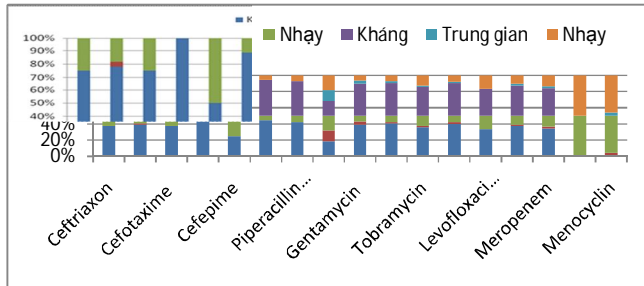
3.2.2. Loại VK gây VP sớm và muộn:



Biểu đồ 3.3: Loại VK gây VP sớm và muộn

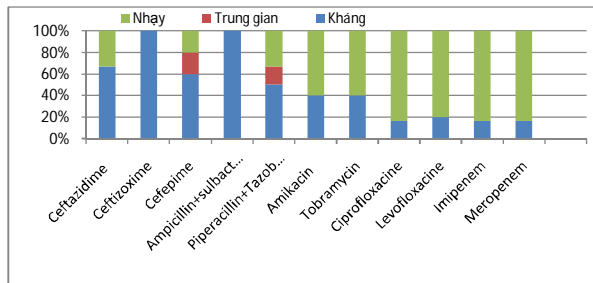
Nhận xét: Acinetobacter, Staphylococcus aureus gây VP muộn nhiều hơn VP sớm, đặc biệt Acinetobacter ở gây VP muộn chiếm tới 64,7%, cao hơn hẳn so với VP sớm, $p < 0,05$.

3.2.3. Tỷ lệ đề kháng kháng sinh của VK gây VPLQTM



Biểu đồ 3.4: Tỷ lệ đề kháng kháng sinh của *Acinetobacter baumannii* (n=36)

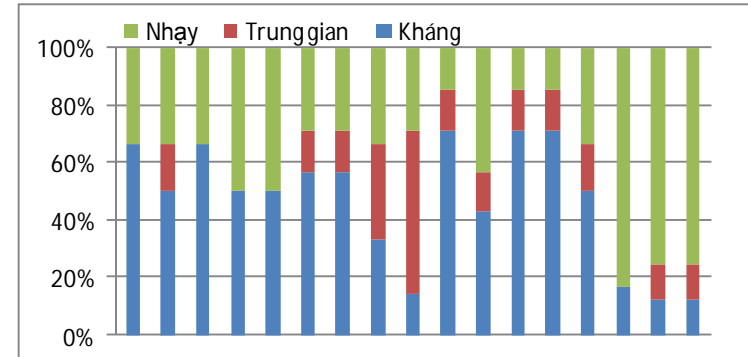
Nhận xét: *Acinetobacter baumannii* đề kháng cao nhất đối với các nhóm kháng sinh cephalosporin, quinolone, carbapenem (75%), 100% kháng với cefoperazone, kháng trên 80% đối với ampicillin+sulbactam và piperacillin+tazobactam, chỉ có Colistin hoàn toàn chưa bị kháng



Biểu đồ 3.5: Tỷ lệ đề kháng kháng sinh của *Pseudomonas aeruginosa* (n=8)

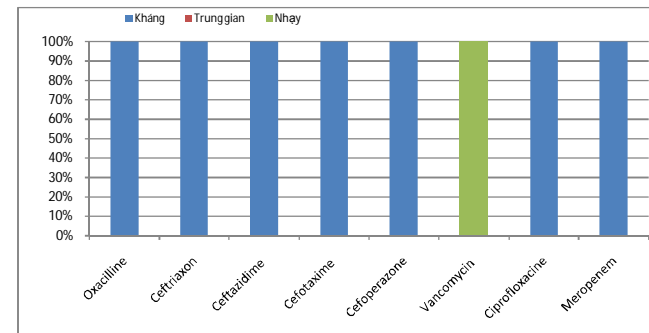
Nhận xét: *Pseudomonas aeruginosa*: đề kháng cao nhất đối với ceftazidime, cefepime, Ampicillin + sulbactam. Kháng 40% - 50% với

piperacillin + tazobactam, cefoperazol + sulbactam, và aminoglycosid. Còn nhạy với carbapenem



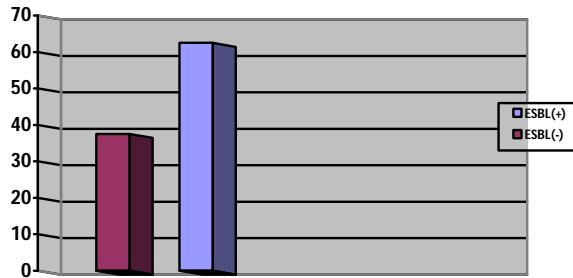
Biểu đồ 3.6 : Tỷ lệ đề kháng KS của *Klebsiella* (n=11)

Nhận xét: *Klebsiella* kháng chủ yếu với cephalosporin thế hệ 3, quinolone và aminoglycosid. Còn nhạy cảm với piperacillin + tazobactam, cefoperazol + sulbactam carbapenem



Biểu đồ 3.7: Tỷ lệ đề kháng KS của *Staphylococcus aureus* (n=5)

Nhận xét: Toàn bộ *Staphylococcus aureus* đều kháng methicillin, **3.2.4. VK Klebsiella sinh men ESBL:** có 63,6% VK *Klebsiella* sinh men β lactamase phổ rộng, gây kháng với nhiều loại kháng sinh



Biểu đồ 3.8: VK Gram âm sinh men ESBL

Nhận xét: 63,6% VK *Klebsiella* sinh men β lactamase phổ mở rộng

3.3. Đánh giá hiệu quả dự phòng của phương pháp hút liên tục dịch hạ thanh môn:

3.3.1. Tỷ lệ VPLQTM:

Bảng 3.2: Tỷ lệ VPLQTM ở nhóm chứng và nhóm can thiệp:

	Nhóm chứng (n=76)	Nhóm can thiệp (n=77)	P	Relative Risk (95%CI)
VPLQTM	43 (56,6%)	30(39,0%)	<0,05	0,69 (0,49 ; 0,97)

Nhận xét: số BN VPLQTM là 30/77 (39,0%) ở nhóm hút liên tục dịch hạ thanh môn và 43/76 (56,6%) ở nhóm không can thiệp,

3.3.2. Tỷ lệ VPLQTM sớm và muộn:

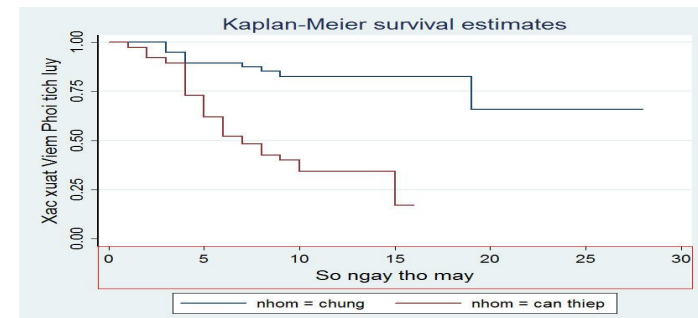
Bảng 3.3: Tỷ lệ VPLQTM sớm và muộn ở 2 nhóm

	Nhóm chứng (n=76)	Nhóm can thiệp (n=77)	P	Relative Risk (95%CI)

Số bn VP sớm (n=39)	31 (40,8%)	8 (10,4%)	<0,01	0,25 (0,13; 0,52)
Số bn VP muộn (n=34)	12 (15,8%)	22 (28,6%)	>0,05	1,81 (0,97; 3,39)

Nhận xét: Tỷ lệ VPLQTM sớm ở nhóm can thiệp thấp hơn nhóm chứng, $p < 0,01$, RR (95% CI): 0,25 (0,13; 0,52). Tỷ lệ VPLQTM muộn ở 2 nhóm không có sự khác biệt, $p > 0,05$.

3.3.3. Số ngày thở máy và xác suất VP tích lũy



Biểu đồ 3.9: Xác suất BN mắc VP liên quan đến thời gian thở máy ở hai nhóm đối tượng nghiên cứu.

Nhận xét: ở nhóm can thiệp xác suất mắc VPLQTM theo thời gian thấp hơn so với nhóm chứng

3.3.4. Thời gian xuất hiện VP

Bảng 3.4: Thời gian xuất hiện VP ở 2 nhóm

	Nhóm chứng (n=41)	Nhóm can thiệp (n=32)	P	Số ngày giảm trung bình (95%CI)
Thời gian xuất hiện VP (trung bình \pm SD)	4,3 \pm 2,3	7,7 \pm 3,3	<0,05	-3,4 (-4,7; -2,1)

Nhận xét: thời gian xuất hiện VP xảy ra muộn hơn so với nhóm chứng

3.3.5. Thời gian thở máy

Bảng 3.5: Thời gian thở máy ở 2 nhóm

	Nhóm chứng (n=76)	Nhóm can thiệp (n=77)	P	Số ngày giảm trung bình (95%CI)
Thời gian thở máy (trung bình ± SD)	8,7 ± 5,0	6,2 ± 3,4	<0,05	-2,5 (-3,9; -1,2)

Nhận xét: Thời gian TM ở nhóm can thiệp ít hơn so với nhóm chứng

3.3.6. Thời gian nằm khoa hồi sức cấp cứu

Bảng 3.6: thời gian nằm ICU ở 2 nhóm

	Nhóm chứng (n=76)	Nhóm can thiệp (n=77)	p	Số ngày giảm trung bình (95%CI)
Thời gian nằm ICU (trung bình ± SD)	14,8 ± 11,6	12,1 ± 10	<0,05	-2,7 (-2,1; -0,8)

Nhận xét: Thời gian nằm ICU ở nhóm can thiệp ngắn hơn so với nhóm chứng 2.7 ngày.

3.4. Tỷ lệ tử vong thô ở 2 nhóm

Bảng 3.7: Tỷ lệ tử vong thô ở 2 nhóm

	Nhóm chứng (n=76)	Nhóm can thiệp (n=77)	p	Relative Risk (95%CI)
Tử vong chung	19 (25%)	13 (16,9%)	>0,05	0,68 (0,36 ; 1,27)

Nhận xét: TLTV thô thấp hơn ở nhóm can thiệp, tuy nhiên chưa có sự khác biệt.

Chương 4: BÀN LUẬN

4.1. Bàn luận về căn nguyên gây VPLQTM

4.1.1. Loại VK gây VPLQTM:

Nghiên cứu của chúng tôi cho thấy VK Gram âm chiếm trên 90%, trong đó *Acinetobacter baumannii* chiếm 49,3%, tiếp đến *Klebsiella pneumonia* chiếm 15,1%, *Pseudomonas aeruginosa* chiếm 11%, *Escheria coli* chiếm 6,9%, *Serratia marcescens* 4,1%, *Burkholderia cepacia* chiếm 4,1%. Trong khi đó *Staphylococcus aureus* chỉ chiếm 6,9% và *Streptococcus pneumonia* chiếm 2,7% (biểu đồ 3.1).

Tuy nhiên khi so sánh với nghiên cứu của các tác giả ở châu Âu và châu Mỹ, tỉ lệ mắc giữa các loại VK Gram âm có khác nhau. Ở châu Âu và châu Mỹ, VK Gram âm gây VPLQTM đứng hàng đầu là *Pseudomonas aeruginosa*, ít gặp *Acinetobacter baumannii*. Các nghiên cứu tại Việt Nam trước đây 10 năm cũng cho thấy VK *Pseudomonas aeruginosa* gây VPLQTM chiếm chủ yếu. Tuy nhiên, ở Việt Nam trong 10 năm trở lại đây, loại VK gây VPLQTM đã có sự thay đổi. VK gây VPLQTM chiếm nhiều nhất lại là *Acinetobacter baumannii*. Nghiên cứu chúng tôi cũng cho thấy, VK Gram âm gặp nhiều nhất là *Acinetobacter baumannii* chiếm gần 50%. Đây cũng là VK thường gặp nhất gây VPLQTM ở châu Á trong những năm gần đây. Tình trạng VPLQTM do *Acinetobacter baumannii* hiện nay đã trở thành vấn đề thời sự đối với Việt Nam và các nước châu Á.

4.1.2. VK gây VP sớm và muộn:

Loại VK gây VP sớm gặp nhiều hơn so với VP muộn trong nghiên cứu chúng tôi là *Streptococcus pneumonia*, *Escheria coli*, *Klebsiella pneumonia*, *Serratia marcescens* (biểu đồ 3.2). Khác với VK gây VP sớm, VK gặp nhiều nhất gây VP muộn là *Acinetobacter* (64,7% so với 35,9% - biểu đồ 3.3), tiếp đến là *Burkholderia cepacia*, và *Staphylococcus aureus* (biểu đồ 3.3). Nhận xét này khác với kết quả nghiên cứu của Babcock, Valles, Kess Smulders, loại VK hay gặp gây VPLQTM muộn trong nghiên cứu của các tác giả trên chủ yếu là *Pseudomonas aeruginosa*. Loại VK gây VP sớm và muộn trong nghiên cứu của chúng tôi tương tự nghiên cứu của Lê bảo Huy, Nguyễn Ngọc Quang.

4.1.3. Tỷ lệ đề kháng kháng sinh của VK gây VPLQTM:

4.1.3.1. Tỷ lệ đề kháng kháng sinh của *Acinetobacter baumannii*:

Biểu đồ 3.4 cho thấy *Acinetobacter baumannii* kháng lại nhiều loại kháng sinh thường dùng hiện nay với tỉ lệ khá cao. *Acinetobacter* kháng trên 70% đối với nhóm cephalosporin thế hệ III và nhóm aminoglycosid trong đó kháng 100% đối với cefoperazone. *Acinetobacter* đề kháng đối với ciprofloxacin khoảng 80%, và ngay cả với quinolone mới được sử dụng trong những năm gần đây là levofloxacin cũng đã kháng gần 70%. Đối với nhóm kháng sinh mạnh, phổ rộng là carbapenem (imipenem và meropenem), *Acinetobacter* cũng kháng gần 70%. *Acinetobacter* cũng kháng trên 80% đối với ampicillin+sulbactam và piperacillin+tazobactam. Chỉ duy nhất kháng sinh colistin là chưa thấy *Acinetobacter* đề kháng.

So sánh với tổng kết của các tác giả cách đây 10 năm khi VPLQTM do *A.baumannii* chỉ chiếm một tỉ lệ nhỏ, đứng sau *P.aeruginosa*, VK *A.baumannii* khi nuôi cấy được còn nhạy với nhiều loại kháng sinh. Hai năm sau cũng tổng kết tại khoa ĐTTC, tỉ lệ *A.baumannii* đã chiếm đến 43,3%, lên đứng vị trí thứ nhất về nguyên nhân gây VPLQTM nhưng sự đề kháng kháng sinh chưa có thay đổi nhiều. *A.baumannii* còn nhạy nhiều với imipenem và các kháng sinh nhóm aminoglycosid. Đến năm 2008 đã xuất hiện nhiều chủng *A.baumannii* đa kháng thuốc, tỉ lệ nhạy với imipenem giảm còn 45,2% và hầu như kháng với amikacin. Kết quả của chúng tôi phản ánh đúng với sự phát triển cả về số lượng và tính kháng thuốc của *A.baumannii*. Chúng tôi gặp nhiều chủng *A.baumannii* đa kháng thậm chí toàn kháng (kháng với tất cả các loại kháng sinh), chỉ còn nhạy với Colistin. *A.baumannii* đa kháng chủ yếu gặp ở nhóm VP muộn. Nhận xét của chúng tôi cũng tương tự nghiên cứu của Lê Bảo Huy, Đoàn Mai Phương, Nguyễn Ngọc Quang, Lê Hồng Trường, John .R.N. Sự thay đổi tính kháng thuốc của *A.baumannii* như trên cũng xảy ra tại nhiều khu vực trên thế giới trong vài năm trở lại đây.

4.1.3.2. Tỉ lệ đề kháng kháng sinh của *Pseudomonas aeruginosa*:

Biểu đồ 3.5 cho thấy *Pseudomonas aeruginosa* kháng cao nhất với ceftriaxone, cefotaxime và ampicillin+sulbactam (gần 100%). Ngay cả đối với kháng sinh ceftazidime, là loại kháng sinh có hiệu lực mạnh với *Pseudomonas aeruginosa*, tỉ lệ đề kháng cũng trên 65%. So sánh với các nghiên cứu trước đó của Vũ Văn Đính, Giang Thục Anh, Nguyễn Hồng Thủy, tỉ lệ *Pseudomonas aeruginosa* đề kháng với

ceftazidime tăng dần theo thời gian. *Pseudomonas aeruginosa* cũng kháng gần 40% đối với tobramycin, là loại kháng sinh có tác dụng đặc hiệu với VK này. Biểu đồ 3.6 còn cho thấy *Pseudomonas aeruginosa* kháng với nhóm carbapenem và quinolone (ciprofloxacin và levofloxacin) khoảng 20%. Kết quả của chúng tôi cũng tương tự của Nguyễn Ngọc Quang, John.R.N.

4.1.3.3. Tỉ lệ đề kháng kháng sinh của *Klebsiella*:

Biểu đồ 3.6 cho thấy tỉ lệ đề kháng kháng sinh của *Klebsiella* ít hơn so với *Acinetobacter baumannii*, và *Pseudomonas aeruginosa*. VK *Klebsiella* còn nhạy cảm với carbapenem, tuy nhiên đề kháng gần 40% đối với quinolone, aminoglycosid. *Klebsiella* sinh men β lactamase mở rộng (ESBL +) kháng trên 60% đối với kháng sinh Cephalosporin và chất ức chế β lactamase (biểu đồ 3.8).

4.1.3.4. Tỉ lệ đề kháng kháng sinh của *Staphylococcus aureus*:

Nghiên cứu chúng tôi cho thấy *Staphylococcus aureus* đều kháng với methicillin. Đây là một vấn đề đáng lưu ý đối với VP do *Staphylococcus aureus* gây ra. Tuy nhiên do trong nghiên cứu số lượng BN mắc *Staphylococcus aureus* còn ít (chỉ 5 trường hợp), vì vậy cần nghiên cứu tiếp với số lượng lớn hơn trong tương lai.

4.2. Đánh giá hiệu quả dự phòng VPLQTM của phương pháp hút liên tục dịch hạ thanh môn

4.2.1. Hiệu quả hút dịch liên tục hạ thanh môn trong dự phòng VPLQTM:

Trong nghiên cứu, chúng tôi nhận thấy ở nhóm can thiệp tỉ lệ VPLQTM chiếm 39% , thấp hơn có ý nghĩa so với nhóm chứng (56,6%), $p < 0,05$, RR: 0,69; 95% CI: 0,49 - 0,97) (bảng 3.2). Điều này chứng tỏ hút liên tục dịch hạ thanh môn có hiệu quả làm giảm nguy cơ tương đối 31% số BN bị VPLQTM. Cứ 6 BN đặt NKQ có bộ phận hút liên tục dịch trên bóng chèn sẽ giảm được 1 trường hợp VPLQTM (NNT = 5,6).

Trong phân tích gộp của John và cộng sự năm 2010 từ nhiều nghiên cứu khác nhau, cho thấy hút liên tục dịch trên bóng chèn NKQ có tác dụng làm giảm VPLQTM với RR là 0,54 (khoảng tin cậy 95% là 0,44-0,65), và cứ 11 BN đặt NKQ có bộ phận hút liên tục dịch trên bóng chèn sẽ giảm được 1 trường hợp VPLQTM (NNT=11).

Trong quá trình nghiên cứu, chúng tôi không thấy có biến chứng cứ một tác động xấu nào cho BN.

4.2.2. Tỷ lệ VPLQTM sớm và muộn:

Khi phân tích số liệu ở 2 nhóm nghiên cứu, chúng tôi nhận thấy việc sử dụng phương pháp hút liên tục dịch hạ thanh môn, đã làm giảm số BN bị VP sớm so với nhóm chứng (10,4% so với 40,8%), $p < 0,01$, RR: 0,25; 95% CI: 0,13; 0,52 (bảng 3.3). Điều này chứng tỏ hút liên tục dịch hạ thanh môn có hiệu quả làm giảm nguy cơ tương đối khoảng 75% số BN bị VPLQTM sớm. Tuy nhiên chúng tôi nhận thấy việc sử dụng phương pháp hút liên tục dịch hạ thanh môn không làm giảm số BN bị VPLQTM muộn so với nhóm chứng (15,8% so với 28,6%) (bảng 3.3). Việc làm chậm thời gian tấn công VPLQTM của phương pháp hút dịch liên tục hạ thanh môn sẽ giúp giảm tỉ lệ VP ở những BN cai máy thở sớm trong vòng 5 ngày đầu.

Nhận xét của chúng tôi cũng tương tự kết quả nghiên cứu phân tích gộp của Dezfulian. Kết quả nghiên cứu của Dezfulian cho thấy sử dụng hút dịch trên bóng giảm triệu chứng của VPLQTM đến gần một nửa (tỉ lệ rủi ro RR= 0,51; 95% CI= 0,37; 0,71) chủ yếu bằng cách giảm sự tấn công sớm của VP trong 5 ngày đầu thở máy. Hút dịch liên tục hạ thanh môn hầu như không có hiệu quả làm giảm số BN bị VPLQTM muộn. Tuy nhiên khác với nhận xét của chúng tôi, nghiên cứu của Lanchrade và cộng sự năm 2010 cho thấy hút dịch liên tục hạ thanh môn làm giảm cả số BN mắc VPLQTM sớm (1,2% so với 6,1%, $p=0,02$) và VPLQTM muộn (18,6% so với 33%, $p=0,01$).

4.2.3. Số ngày thở máy và xác suất VP tích lũy

Biểu đồ Kaplan Meier phân tích sống còn (Survival Analysis) cho thấy xác suất VP liên quan đến thời gian thở máy giảm đáng kể ở nhóm hút liên tục dịch hạ thanh môn (nhóm can thiệp) so với nhóm không hút dịch (nhóm chứng) với $p < 0,01$ (biểu đồ 3.10).

4.2.4. Thời gian xuất hiện VP

Chúng tôi nhận thấy những BN được hút dịch liên tục hạ thanh môn phát triển VP chậm hơn 3,4 ngày so với những BN sử dụng ống NKQ thường, $p < 0,05$, độ tin cậy 95% là -4,7; -2,1 (bảng 3.4). Điều này chứng tỏ phương pháp hút liên tục dịch hạ thanh môn có tác dụng làm chậm thời gian tấn công VPLQTM, là phương pháp có hiệu quả đối với các BN thở máy ngắn ngày.

4.2.5. Hiệu quả làm giảm thời gian thở máy trung bình và rút ngắn thời gian nằm viện hạ thanh môn:

Từ bảng 3.5 cho thấy thời gian thở máy trung bình ở nhóm chứng là $8,7 \pm 5,0$ ngày và ở nhóm can thiệp hút liên tục dịch hạ thanh môn là $6,2 \pm 3,4$ ngày. Như vậy phương pháp hút liên tục dịch hạ thanh môn đã làm giảm thời gian thở máy xuống 2,5 ngày, $p < 0,05$, độ tin cậy 95%: -3,9; -1,2.

Nhận xét của chúng tôi cũng tương tự nhận xét của Dezfulian, những BN được hút liên tục dịch hạ thanh môn có thời gian thở máy giảm hai ngày so với nhóm chứng (95% CI: 1,5; 2,1 ngày).

4.2.6. Hiệu quả làm giảm thời gian nằm ICU của phương pháp hút dịch hạ thanh môn:

Như chúng ta đã biết, VPLQTM kéo dài thời gian nằm ICU cũng như $\pm 11,6$ ngày, ở nhóm hút dịch hạ thanh môn là $12,1 \pm 10$ ngày. Phương pháp hút liên tục dịch hạ thanh môn làm giảm thời gian nằm ICU xuống 2,7 ngày, $p < 0,05$, độ tin cậy 95% CI: -2,7 (-2,1; -0,8).

Nghiên cứu của Dezfulian và John cũng cho kết quả tương tự, những BN được hút liên tục dịch hạ thanh môn có thời gian nằm ICU giảm 3 ngày so với nhóm chứng (95% CI: -2,1; -0,8).

4.3. Tỷ lệ tử vong thô

Bảng 3.7 cho thấy ở nhóm chứng tỉ lệ tử vong thô cao hơn so với nhóm can thiệp (25% so với 16,9%), tuy nhiên sự khác biệt chưa có ý nghĩa thống kê, $p > 0,05$. Tỉ lệ tử vong thô trong nghiên cứu của chúng tôi tương tự kết quả của Cook, Kerver, nhưng thấp hơn so với nghiên cứu của Salata, Torres, Fagon, Tejada. Tuy nhiên tỉ lệ tử vong thô trong các nghiên cứu khác nhau phụ thuộc nhiều vào bệnh lý nguyên nhân của đối tượng nghiên cứu.

KẾT LUẬN

1. Căn nguyên gây VPLQTM:

1.1. VK Gram âm chiếm trên 90%: nhiều nhất là *Acinetobacter baumannii*, ít gặp VK Gram dương: *Staphylococcus aureus* 6,9% và *Streptococcus pneumoniae* 2,7%.

1.2. VK gây VP sớm và muộn: *Streptococcus pneumoniae*, *Escheria coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Serratia marcescens* gặp nhiều hơn ở nhóm VP *Burkholderia cepacia*, và *Staphylococcus aureus* chiếm tỉ lệ cao hơn ở nhóm VP muộn.

1.3. Tình hình kháng kháng sinh:

A.baumannii đa kháng kháng sinh trở thành vấn đề nghiêm trọng: kháng trên 70% với nhiều nhóm kháng sinh khác nhau. Chỉ còn nhạy 100% đối với colistin. *Pseudomonas aeruginosa*: kháng cao nhất với ceftriaxone, cefotaxime và ampicillin+ sulbactam (gần 100%). trên 65% với ceftazidime, gần 40% với tobramycin, khoảng 20% với carbapenem và quinolone. *Klebsiella* sinh ESBL chiếm 63,6%. *Staphylococcus aureus*: 100% kháng với methicillin.

2. Hiệu quả dự phòng VPLQTM bằng phương pháp hút liên tục dịch hạ thanh môn:

2.1. Nhóm hút liên tục dịch hạ thanh môn: tỉ lệ VPLQTM thấp hơn có ý nghĩa so với nhóm chứng (38% so với 56,6%), $p < 0,05$. Hút liên tục dịch hạ thanh môn có hiệu quả làm giảm khoảng 31% số BN bị VPLQTM. NNT = 5,6.

2.2. Tỉ lệ VPLQTM sớm và muộn: hút liên tục dịch hạ thanh môn làm giảm số BN bị VP sớm so với nhóm chứng (10,4% so với 40,8%), $p < 0,01$. Tuy nhiên không làm giảm số BN bị VPLQTM muộn.

2.3. Thời gian xuất hiện VP: những BN được hút dịch liên tục hạ thanh môn phát triển VP chậm hơn 3,4 ngày so với những BN sử dụng ống NKQ thường, $p < 0,05$.

2.4. Hiệu quả làm giảm thời gian thở máy: hút liên tục dịch hạ thanh môn đã làm giảm thời gian thở máy xuống 2,5 ngày, $p < 0,05$,

2.5. Hiệu quả làm giảm thời gian nằm ICU: hút liên tục dịch hạ thanh môn làm giảm thời gian nằm ICU xuống 2,7 ngày.

2.6. TLTV: ở nhóm VP muộn TLTV thô cao hơn so với VP sớm (52,7% so với 47,3%), $p > 0,05$. TLTV thô và TLTV do VPLQTM không có sự khác biệt ở 2 nhóm. TLTV do *A.baumannii* đa kháng chiếm 55% .

KIẾN NGHỊ

1. Vấn đề vi sinh: lấy bệnh phẩm hô hấp, bảo quản và vận chuyển đúng quy định. Cần nghiên cứu căn nguyên VPLQTM liên tục để giúp các bác sĩ lâm sàng định hướng sử dụng kháng sinh thích hợp.
2. Phương pháp hút liên tục dịch hạ thanh môn tỏ ra có hiệu quả trong dự phòng VPLQTM, đặc biệt làm giảm tỉ lệ VPLQTM sớm, làm giảm thời gian thở máy, thời gian nằm ICU. Phương pháp này nên được áp dụng cùng với các phương pháp khác để dự phòng VPLQTM.

THESIS INTRODUCTION

1. Introduction

Mechanical ventilation (MV) is one of the essential techniques in intensive care and emergency medicine. However, apart from benefits for patients, MV is also associated with complications. Among those, ventilation-associated pneumonia (VAP) is of the most importance.

Many studies have been applying different measures to reduce VAP, i.e. hand washing with disinfectant solution, wearing sterile gloves before and after patient care, head lifting during ventilation, or using humidity filter ... These measures, nonetheless, still resulted in modest improvement. Since the 1990s, some studies have applied continuous subglottic suctioning with Hi-Lo evac endotracheal tube (ET) during ventilation, in order to prevent bacteria from invading the lower respiratory tract and reduce the incidence of VAP.

To provide evidence of this technique for clinical practice in Vietnam, we conduct the study: “Research on the etiology of ventilator associated pneumonia and preventive effect of continuously subglottic secretion drainage”

Objectives:

3. To determine the bacterial etiology of VAP.
4. To evaluate the efficiency of continuous subglottic suctioning in prevention of VAP.

2. Importance of the study

In Vietnam, a large number of critically ill patients who need mechanical ventilation are admitted to intensive care units (ICUs) and emergency departments (EDs) everyday; and many of these patients develop new lung injuries after intubation and MV. Using early preventive measures, hence, becomes essential to limit ventilation-associated pneumonia.

An important pathophysiologic mechanism of VAP is that patients aspirate the bacteria-containing subglottic fluid. From this point,

continuous subglottic suctioning is thought to reduce the incidence of VAP; and it is necessary to conduct a study about this issue.

3. Contribution of the study

- This is the first controlled clinical trial in Vietnam evaluating this technique with a remarkable sample size.

- The study has determined some important multi-resistant pathogens of VAP. This provides more evidence for appropriate empiric antibiotic therapy.

- The study has shown that continuous subglottic suctioning is effective in reducing the incidence of VAP, reducing the ICU length of stay, and reducing the length of MV. This supports further planning to implement the technique in ICUs and EDs.

4. Structure of the thesis

The thesis is in 112 pages, including: Introduction (3 pages), Chapter 1: Overview (33 pages), Chapter 2: Methodology (19 pages), Chapter 3: Results (26 pages), Chapter 4: Discussion (28 pages), Conclusion (2 pages), and Recommendations (1 page).

The thesis consists of 28 tables, 18 charts, 2 schemes, and 4 figures.

The thesis includes 139 references: 20 in Vietnamese, and 119 in English.

Chapter 1: OVERVIEW

1.1. Etiology of hospital-associated pneumonia (HAP) and ventilation-associated pneumonia

1.1.1. Etiology of HAP and VAP

Etiology of HAP and VAP varies among geographical areas, study time, study subjects, and invasive/non-invasive specimen collecting method. Many studies have shown that more than 60% HAP and VAP result from Gram-negative aerobes; however, recent evidence shows an increasing trend of Gram-positive bacteria, especially *Staphylococcus aureus*. A meta-analysis from 31,436 cases with NP or VAP in the SENTRY program in US, Europe and South America shows that, despite geographical variance in frequency, six

most common pathogens are: *S. aureus*, *Pseudomonas spp*, *E.coli*, *Klebsiella spp*, *Acinetobacter spp* and *Enterobacter spp*.

Pathogens of early HAP and VAP are *Hemophilus influenzae*, *Streptococcus pneumoniae*, methicillin-sensitive *Staphylococcus aureus*, and *Enterobacteriaceae*. Pathogens of late HAP and VAP are *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter baumannii*, methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*, and multi-resistant Gram-negative bacteria. This difference is related to prior use of antibiotics in the “late” group.

In Asia, recent data from ten countries including China, Hongkong, Taiwan, India, Malaysia, Pakistan, Philippines, Singapore, Korea and Thailand about etiology of HAP and VAP have shown major trends: *Acinetobacter spp* is popular in India, Malaysia, Pakistan and Thailand, *Pseudomonas aeruginosa* in China and Phillipines, and methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* kháng methicillin in Korea and Taiwan (accounting for 70%-90% of *S. aureus* isolates).

1.1.2. HAP and VAP in Vietnam

Many studies have been conducted to determine the etiology of HAP and VAP in different hospitals in Vietnam. The most common pathogens are *Pseudomonas aeruginosa* and *Acinetobacter baumannii*. Pham Van Hien (1996) has shown that, among ventilated patients in ICU Bach Mai, Gram-negative rods accounted for 89%; among those, *P.aeruginosa* accounted for 42.8%. In the study of Nguyen Thi Du et al (1999), the most common pathogen in ventilated patients are *P.aeruginosa* (91.8%) and *S. aureus* (5.4%). Another study in ICU Bach Mai (2002) has also shown that *Pseudomonas aeruginosa* is most commonly seen (64.8%), and then *Acinetobacter* (24.3%) and *S.aureus* (8.1%). In the study of Giang Thuc Anh (2004) in ICU Bach Mai, the most common pathogens of VAP are *Acinetobacter* (44%), *Pseudomonas aeruginosa* (21%), *Klebsiella* (13%), and *S. aureus* (7%). Vu Hai Vinh (2005) has shown that *Acinetobacter baumannii* accounted for 46.6% cases with NP . In the study of Nguyen Thi Hong Thuy, the

most common pathogens VAP are *Acinetobacter* (42%) and *P.aeruginosa* (24%).

1.1.3. Antibiotic resistance in HAP and VAP

Antibiotic resistance is a global issue, especially in ICUs. There are more and more multi-resistant bacterial strains. Patients with HAP or VAP from multi-resistant pathogens have been shown to have longer hospital stay, higher treatment cost, and higher mortality.

1.2. Measures to prevent VAP

1.2.1. Routine measures

Many studies have been applying different measures to reduce VAP, i.e. hand washing with disinfectant solution, wearing sterile gloves before and after patient care, head lifting during ventilation, or using humidity filter ... These measures, nonetheless, still resulted in modest improvement.

1.2.2. Continuous subglottic suctioning

One important mechanism in developing VAP in ventilated patients is that the infected secretion which remains above the ET's cuff can invade the lower respiratory tract and eventually causes pneumonia.

This mechanism has led to an idea of removal of the secretions to prevent VAP. In a controlled trial, Mahul has evaluated the efficiency of continuous subglottic suctioning; the result showed a significant reduction of the incidence of VAP in suctioned patients compared to non-suctioned patients. From this result, a new generation of endotracheal tubes with the sputum and secretion drainage system has been produced. This also brings an opportunity for the continuous subglottic suctioning to be implemented in the ICUs.

Efficiency of continuous subglottic suctioning has been confirmed in other studies. A meta-analysis of Dezfulian et al has shown that subglottic suctioning resulted in a two-fold reduction in the symptoms of VAP (RR 0.51; 95%CI 0.37-0.71) mainly by reducing early bacterial invasion during the first 5-7 days on ventilation.

Suctioned patients developed pneumonia 6.8 days later than patients with classical ETs (95%CI 2.7-3.4). Additionally, suctioned patients have a reduction of two days in the length of MV (RR 0.38; 95%CI 1.5-2.1) and a reduction of three days in the length of ICU stay (95%CI 0.8-2.1). In terms of cost, though each ET for suctioning costs \$14 more, each case with pneumonia has saved \$4992 and each ventilated patient has saved \$1872.

Lanchrade et al (2010) has showed that suctioning reduced the incidence of VAP compared to the controlled group (14.8% compared to 42.2%, p 0.02), with a RR reduction of 42.2% (95%CI 0.104-0.631). In addition, suctioning reduced both early VAP (1.2% compared to 6.1%, p 0.02) and late VAP (18.6% compared to 33%, p 0.01).

Chapter 2: METHODOLOGY

4.1. Study subjects

Study site: Emergency department and Intensive care unit, Bach Mai Hospital.

Study time: 2009 to 2013.

Number of patients: 153 eligible patients.

Patients are assigned to one of the two following groups:

- Control group: intubated with a classical ET, no suctioning – 76 patients.
- Intervention group: intubated with a Hilo-evac ET, suctioning – 77 patients.

4.1.1. Inclusion criteria

- Intubated patients with MV for more than 48 hours.

4.1.2. Diagnostic criteria for VAP

A diagnosis of Ventilation-associated pneumonia is made when both of the two following criteria are met:

4.1.2.1. Clinical diagnosis

- The CPIS score (Pugin) > 6 in an intubated patient with MV for at least 48 hours.

Table 2.1: CPIS score

Criteria	Point
Temperature ($^{\circ}\text{C}$)	
≥ 36.5 or ≤ 38.4	0
≥ 38.5 or ≤ 38	1
≥ 39 or ≤ 36	2
WBC ($/\text{mm}^3$)	
4.000 - 11.000	0
< 4.000 or > 11.000	1
< 4.000 or > 11.000 and immature WBC $\geq 50\%$	2
Bronchial secretion	
None / very little	0
Much, non-purulent	1
Much, purulent	2
PaO ₂ /FiO ₂ (mmHg)	
> 240 or ARDS	0
≤ 240 and no ARDS	2
Chest radiograph	
No infiltrate	0
Diffuse or patchy infiltrate	1
Localized infiltrate	2
<i>Total</i>	0 - 10

4.1.2.2. Microbiologic diagnosis

- Positive culture of bronchial secretion
- In this study, bronchial fluid is collected with a double-lumen catheter with distal protection lock by bronchoscopy. The collected specimen is culture in the Microbiology Department in Bach Mai hospital. A culture is considered significantly positive when there are $\geq 10^3$ CFUs/mL.

4.1.3. Exclusion criteria

- Patients with evidences of pneumonia before 48 hours of admission: fever, leukocytosis, lung infiltrate
- Intubated patients in other hospitals
- Patients currently on chemotherapy which can induce leukopenia.

- Immunocompromise patients.
- Patients died within 48 hours after intubation and MV.

2.2. Methodology

2.2.1. Study design

- A randomized controlled trial (RCT).
 - Patients are randomized into two groups:
 - o Intervention group: intubated with a Hilo-evac ET, continuous subglottic suctioning at a pressure of -20mmHg.
 - o Control group: intubated with a classical ET, no suctioning.
- Both types of ETs have a high-volume low-pressure cuff.
Patients in both groups are managed with routine care.

- Randomization is done by the R Program.
- Sample size calculation: the following formula is used to calculate the sample size for an RCT.

$$n = \frac{\left\{ z_{1-\alpha} \sqrt{2\bar{P}(1-\bar{P})} + z_{1-\beta} \sqrt{P_1(1-P_1) + P_2(1-P_2)} \right\}^2}{(P_1 - P_2)^2}$$

(with α 0.05, β 80%)

The following parameters are used for calculation:

- P_2 : reference incidence of VAP (control group). From previous data, we estimate this incidence is 0.45.
- P_1 : expected incidence of VAP (intervention group). Previous data suggested a fifty-percent reduction of the incidence of VAP in patients with continuous subglottic suctioning compared to patients with no suctioning; hence, we expect this incidence is 0.26.

Sample size for each group is 77.

2.2.2. Objectives

2.2.2.1. Objective 1:

- To determine etiology of VAP.
- To determine etiology of early and late VAP.

- To establish a relationship between use of antibiotic prior to pneumonia and pathogens.
- To determine bacterial resistance to antibiotics.

2.2.2.2. Objective 2: to evaluate the efficiency of continuous subglottic suctioning based on the following criteria:

- Incidence of VAP
- Length of ICU stay (days)
- Length of MV (days)
- Time to VAP (days)
- Mortality

2.2.3. Equipments

❖ Equipments

- Mallinckrodt Hi-Lo evac endotracheal tube, provided by Nellcor Puritan Bennett with sizes from 6.5 to 9.0.
- Classical high-volume low-pressure cuffed endotracheal tube with no suctioning, provided by Welford Manufacturing (UK).
- Medications and equipments for intensive care.
- Equipments for microbiologic tests, biochemical tests, hematologic tests and diagnostic imaging provided by Bach Mai hospital.
- Source documents: daily monitoring forms and hospital medical records.

2.2.4. Data collection

2.2.4.1. Baseline data

- Age, sex
- Underlying diseases and reason to intubate
- APACHE II score
- Use of antibiotics prior to pneumonia

2.2.4.2 Data during hospitalization

❖ Clinical and laboratory parameters

- Daily data: temperature, full blood count (FBC), chest radiograph, sputum (volume, appearance), arterial blood gas (ABG)
- CPIS score.

- Time from MV to diagnosis of VAP
- Early VAP: time from MV to diagnosis of VAP < 5 days
- Late VAP: time from MV to diagnosis of VAP ≥ 5 days
- Length of MV: from day of initiating MV to day of extubation
- Length of ICU stay
- Mortality: all-cause mortality and VAP-related mortality (deaths thought to be related to VAP: ARDS, septic shock)
- Endpoint: extubation, tracheostomy, discharge, or death.

❖ Microbiologic tests:

- Bronchial fluid (collected by bronchoscopy when patient's CPIS score is >6) is cultured and automatically identified by Phoenix.
- Susceptibility tests are done by the Antibiotic diffusion method, following guidelines from The Clinical and Laboratory Standard Institute (US).
- Subglottic fluid is collected and cultured daily.

2.3. Study procedures

2.3.1. *Intubation*: following the routine practice.

2.3.2. *Suctioning technique (intervention group)*

❖ Continuous pressure-controlled suctioning

Connect suctioning tube to the suctioning machine, set continuous suctioning pressure at - 20mmHg.

Examine the suctioning system every 2-4 hours, in case of occlusion, use a syringe filled with 3-5mL of air and pump inside the tube to fix the occlusion.

Monitor fluid's color and volume.

2.4. Data analysis

Data analysis is done by Stata 11.0.

Means of the following data are calculated: incidence of VAP, length of MV, mortality, time to VAP.

Student's *t* – test is used to compare two means and calculate relative risk (RR) with 95% confident interval (95%CI).

Chapter 3: RESULT

3.1. Overview

Table 3.1: Overview

	Both	Control (n=76) (I)	Intervention (n=77) (II)	p (I) and (II)	
Age (mean ± SD) (N=153)	57,1 ± 18,7	56,1 ± 15,2	58,1 ± 20,1	>0,05	
Sex (N=153)	Male	91 (59,5%)	46 (60,5%)	45 (58,4%)	>0,05
	Female	62 (40,5%)	30 (39,5%)	32 (41,6%)	
Underlying diseases (n, %) (N=153)	CPD	32(21,0%)	16 (21,1%)	16 (20,8%)	>0,05
	Stroke*	45 (29,4%)	23 (30,3%)	22 (28,8%)	>0,05
	Other neurologic diseases**	30 (19,6%)	12 (15,8%)	18 (23,4%)	>0,05
	Cardiovascular diseases	19 (12,4%)	9 (11,8%)	10 (13,0%)	>0,05
	Septic shock	5 (3,3%)	3 (4,0%)	2 (2,5%)	>0,05
	Coma	7 (4,6%)	3 (4,0%)	4 (5,2%)	>0,05
	Acute pancreatitis	4 (2,6%)	2 (2,6%)	2 (2,5%)	>0,05
	Acute kidney injury	4 (2,6%)	4 (5,2%)	0 (0,0%)	<0,05
	Others	7 (4,6%)	4 (5,2%)	3 (3,8%)	>0,05
Reason to intubate (n, %) (N=153)	Respiratory failure	56 (36,6%)	30 (39,5%)	26 (33,8%)	>0,05
	Neurologic diseases	74 (48,4%)	36 (47,5%)	38 (49,4%)	>0,05
	Cardiovascular diseases	17 (11,1%)	7 (9,2%)	10 (13,0%)	>0,05
	Shock	6 (3,9%)	3 (3,9%)	3 (3,8%)	>0,05
APACHE II (mean ± SD)	19,4 ± 2,2	18,1 ± 1,7	20,6 ± 1,9	<0,05	

*Stroke: cerebral infarction, intracerebral hemorrhage and subarachnoid hemorrhage.

**Other neurologic diseases: myasthenia gravis, Guillain Barre syndrome, status epilepticus.

Comment: There is no significant difference between two groups in age, sex, and underlying causes. Mean APACHE - II score of the intervention group is significantly higher than that of the control group ($p < 0.05$).

3.2. Etiology of VAP

3.2.1. Pathogens of VAP

3.2.1.1. In both groups

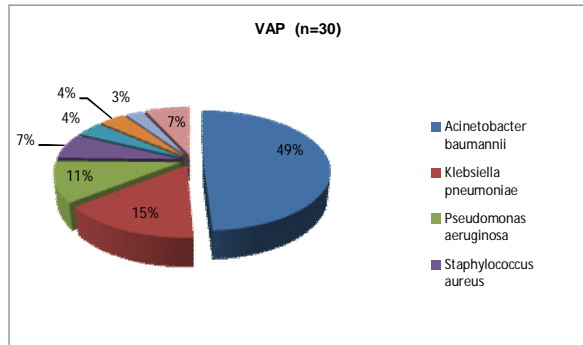


Chart 3.1: Pathogens of VAP

Comment: Acinetobacter is most common (49%), then Klebsiella (15%) and Pseudomonas aeruginosa, Streptococcus pneumoniae (3%).

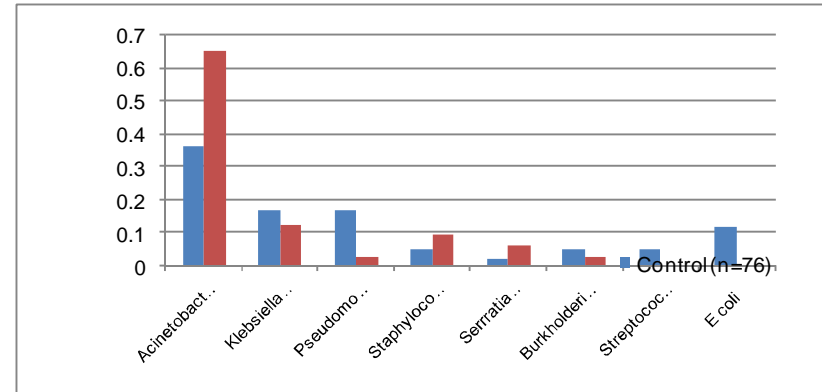


Chart 3.2: Etiology in each group

Comment: In both groups: Acinetobacter is most common, then Klebsiella and Pseudomonas aeruginosa.

3.2.2. Early and late VAP

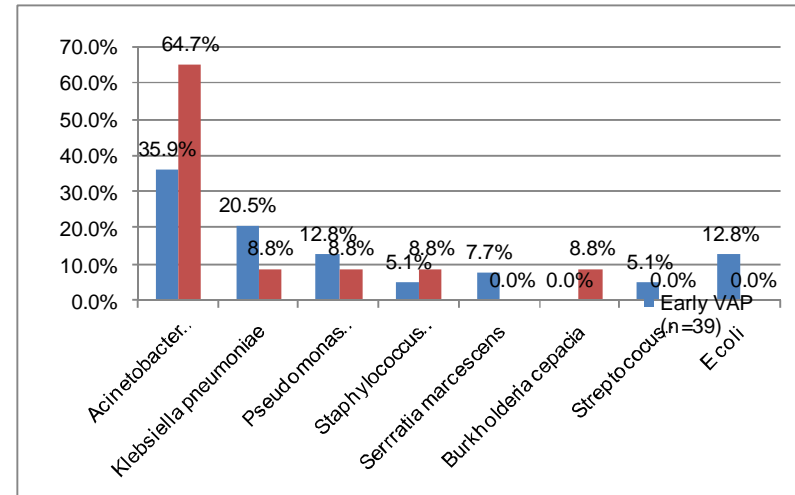


Chart 3.3: Pathogens in early and late VAP

Comment: Acinetobacter and Staphylococcus aureus are more commonly seen in late VAPs than early VAPs. In particular, Acinetobacter is significantly more common in late VAPs than early VAPs ($p < 0.05$).

3.2.3. Antibiotic resistance

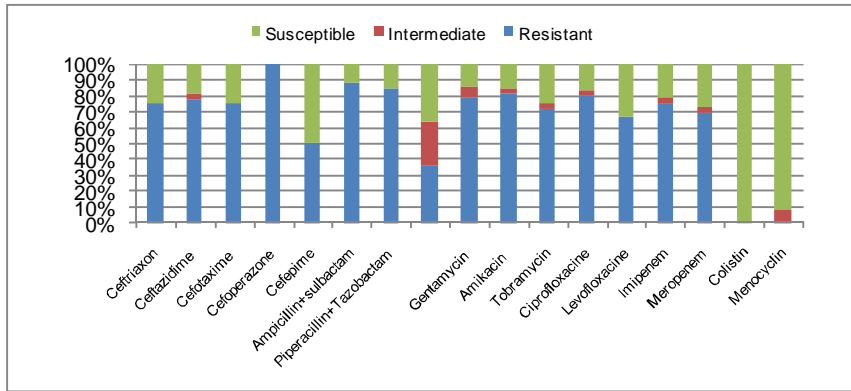


Chart 3.4: Antibiotic resistance of Acinetobacter(n=36)

Comment: Acinetobacter: most resistant to cephalosporin, quinolone, carbapenem (75%), 100% resistant to cefoperazone, more than 80% resistant to ampicillin+sulbactam and piperacillin+tazobactam, only susceptible to Colistin.

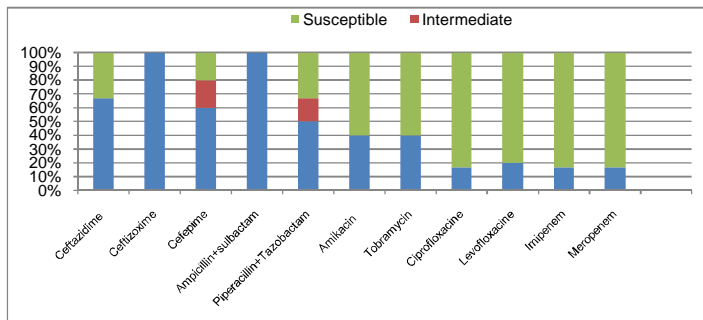


Chart 3.5: Antibiotic resistance of Pseudomonas aeruginosa (n=8)

Comment: Pseudomonas aeruginosa: most resistant to ceftazidime, cefepime, Ampicillin + sulbactam. 40% - 50% resistant to piperacillin + tazobactam, cefoperazol+sulbactam, and aminoglycoside. Susceptible to carbapenem.

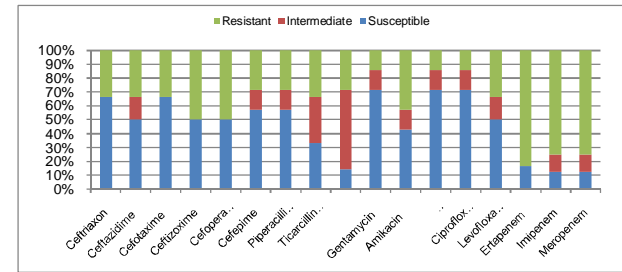


Chart 3.6: Antibiotic resistance of Klebsiella (n=11)

Comment: Klebsiella: most resistant to 3rd generation cephalosporin, quinolone and aminoglycoside. Susceptible to piperacillin + tazobactam, cefoperazone + sulbactam carbapenem.

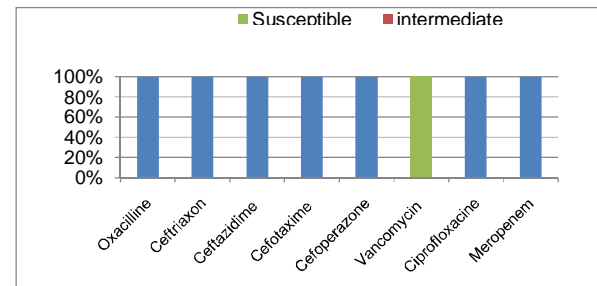


Chart 3.7: Antibiotic resistance of Staphylococcus aureus (n=5)

Comment: All Staphylococcus aureus isolates are resistant to methicillin, β -lactam, even carbapenem, and only susceptible to vancomycin.

3.2.4. ESBL-producing Klebsiella:

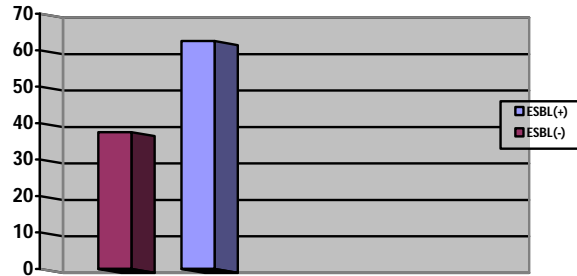


Chart 3.8: ESBL-producing Gram-negative bacteria

Comment: 63,6% *Klebsiella* produces extended spectrum β -lactamase.

3.3. Evaluation of continuous subglottic suctioning

3.3.1. Incidence of VAP

Table 3.2: Incidence of VAP

	Control (n=76)	Intervention (n=77)	p	RR (95%CI)
Incidence of VAP	43 (56.6%)	30 (39.0%)	<0.05	0.69 (0.49-0.97)

Comment: 30/77 patients (39,0%) in the intervention group and 43/76 patients (56,6%) in the control group developed VAP (RR 0.69, RRR 0.31 and NNT 5.6).

3.3.2. Incidence of early and late VAP

Table 3.3: Incidence of early and late VAP

	Control (n=76)	Intervention (n=77)	p	RR (95%CI)
Early VAP (n=39)	31 (40,8%)	8 (10,4%)	< 0,01	0,25 (0,13; 0,52)
Late VAP (n=34)	12 (15,8%)	22 (28,6%)	> 0,05	1,81 (0,97; 3,39)

Comment: Incidence of early VAP of the intervention group is significantly lower than that of the control group - $p < 0.01$, RR (95%

CI): 0.25 (0.13-0.52). No significant difference in late VAPs between the two groups ($p > 0.05$).

3.3.3. Length of MV and cumulative probability of VAP

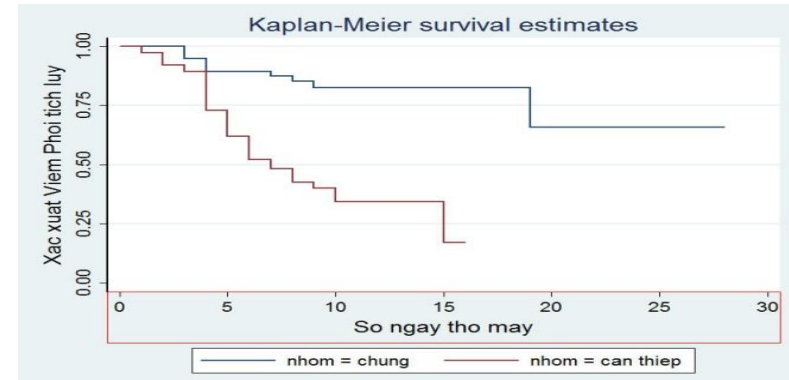


Chart 3.9: Kaplan-Meier survival estimate of the two groups

Comment: Cumulative probability of the intervention group is significantly lower than that of the control group.

3.3.4. Time to VAP

Table 3.4: Time to VAP

	Control (n=41)	Intervention (n=32)	P	Mean reduction (95%CI)
Time to VAP (mean \pm SD)	4,3 \pm 2,3	7,7 \pm 3,3	<0,05	-3,4 (-4,7; -2,1)

Comment: VAP in the intervention group occurs significantly later than in the control group.

3.3.5. Length of MV

Table 3.5: Length of MV

	Control (n=76)	Intervention (n=77)	P	Mean reduction (95%CI)
Length of MV (mean \pm SD)	8,7 \pm 5,0	6,2 \pm 3,4	<0,05	-2,5 (-3,9; -1,2)

Comment: length of MV of the intervention group is significantly shorter than that of the control group.

3.3.6. Length of ICU stay

Table 3.6: thời gian nằm ICU ở 2 nhóm

	Control (n=76)	Intervention (n=77)	p	Mean reduction (95%CI)
Length of ICU stay (mean ± SD)	14,8 ± 11,6	12,1 ± 10	<0,05	-2,7 (-2,1; -0,8)

Comment: Length of ICU stay of the intervention group is significantly shorter than that of the control group.

3.4. Mortality

Table 3.7: All-cause mortality

	Control (n=76)	Intervention (n=77)	p	RR (95%CI)
All-cause mortality	19 (25%)	13 (16,9%)	>0,05	0,68 (0,36 ; 1,27)

Comment: No significant difference in all-cause mortality between two groups.

Chapter 4: DISCUSSION

4.1. Etiology of VAP

4.1.1. Etiology of VAP

Gram-negative bacteria account for more than 90% isolates; among these, *Acinetobacter baumannii* accounts for 49,3%, then *Klebsiella pneumoniae* (15,1%), *Pseudomonas aeruginosa* (11%), *Escherichia coli* (6,9%), *Serratia marcescens* (4,1%), and *Burkholderia cepacia* (4,1%). *Staphylococcus aureus* only accounts for 6,9% and *Streptococcus pneumoniae* accounts for 2,7% (chart 3.1).

Comparing to European and American studies, frequency among Gram-negative bacteria is different. In Europe and US, the most common Gram-negative pathogen is *Pseudomonas aeruginosa*, and *Acinetobacter baumannii* is rare. The same result is found in studies in Vietnam from 10 years ago. However, in Vietnam, pathogens of VAP have considerably changed in ten recent years, with *Acinetobacter baumannii* as the most common pathogen. In this study, *Acinetobacter baumannii* accounts for 50% isolates. This bacteria also becomes the most common pathogen causing VAP in Asia. *Acinetobacter baumannii*-associated VAP has become an important issue in Asia.

Staphylococcus aureus is less seen in our study (6,9%), comparing to European and American studies, but the incidence of *Staphylococcus aureus* infection is similar to studies from India, Thailand and others in Vietnam.

4.1.2. Early and late VAP

In early VAPs, *Streptococcus pneumoniae*, *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Serratia marcescens* are more common (chart 3.2). This result is similar with Hilary M.Babcock, Valles, Kess Smulders. Chart 3.2 shows no significant difference in *Pseudomonas aeruginosa* as a causative agent between early and late VAP (12,8% and 8,8%, respectively; p > 0,05). In late VAP, *Acinetobacter* is most common (64,7% compared to 35,9% in early VAP - chart 3.3), next are *Burkholderia cepacia* and *Staphylococcus aureus* (chart 3.3). This is different from Babcock, Valles, Kess Smulders; in their study, *Pseudomonas aeruginosa* is the most common pathogen in late VAP. Our result are similar with Le Bao Huy and Nguyen Ngoc Quang.

4.1.3. Antibiotic resistance

4.1.3.1. *Acinetobacter baumannii*

Chart 3.4 shows that *Acinetobacter baumannii* is resistant to many commonly used antibiotics: >70% resistant to 3rd generation cephalosporin and aminoglycoside, even 100% resistant to

cefoperazone; 80% resistant to ciprofloxacin, and 70% resistant to levofloxacin – a newly introduced antibiotic. *Acinetobacter* is also resistant to carbapenem – a group of wide-spectrum antibiotics (imipenem and meropenem) – and 80% resistant to ampicillin + sulbactam and piperacillin + tazobactam. Colistin is the only antibiotic to which *Acinetobacter* is susceptible.

Ten years ago, VAP associated with *A.baumannii* only accounted for a small portion and was less commonly seen than VAP associated with *P. aeruginosa*; and *A. baumannii* was susceptible to many antibiotics. After two years, *A.baumannii* accounted for 43% isolates and became the first-ranked pathogen of VAP, but the antibiotic resistance remained the same: susceptible to imipenem and aminoglycosides. In 2008, many multi-resistant *A.baumannii* strains emerged, only 45,2% was susceptible to imipenem and almost was resistant to amikacin. Our result reflects the progression of *A.baumannii* in both the rank in VAP pathogens and antibiotic resistance. Many *A.baumannii* isolates are resistant to all antibiotics except for colistin. Multi-resistant *A.baumannii* is commonly seen in late VAPs. This is similar with Le Bao Huy, Doan Mai Phuong, Nguyen Ngoc Quang, Le Hong Truong and John R.N.. The change in antibiotic resistance profile of *A.baumannii* has occurred in other regions in the world.

4.1.3.2. *Pseudomonas aeruginosa*

Chart 3.5 shows that *Pseudomonas aeruginosa* is most resistant to ceftriaxone, cefotaxime and ampicillin+sulbactam (~100%). 65% isolates are resistant to ceftazidime, the cephalosporin can cover *Pseudomonas aeruginosa*. Comparing to studies of Vu Van Dinh, Giang Thuc Anh, and Nguyen Hong Thuy, the portion of ceftazidime-resistant *Pseudomonas aeruginosa* is increasing through time. *Pseudomonas aeruginosa* is 40% resistant to tobramycin, a specific antibiotic to this bacteria. Chart 3.5 also shows that *Pseudomonas aeruginosa* is 20% resistant to carbapenem and

quinolone (ciprofloxacin and levofloxacin). This result is similar to Nguyen Ngoc Quang and John R.N..

4.1.3.3. *Klebsiella*:

Chart 3.6 shows that *Klebsiella* is less resistant than *Acinetobacter baumannii* and *Pseudomonas aeruginosa*. *Klebsiella* is susceptible to carbapenem, but more than 40% resistant to quinolone and aminoglycoside. ESBL-producing *Klebsiella* is >60% resistant to cephalosporin and β -lactamase inhibitors (sulbactam and tazobactam) (Chart 3.7). This result is similar with Doan Mai Phuong and John R.N..

4.1.3.4. *Staphylococcus aureus*:

All *Staphylococcus aureus* isolates are resistant to methicillin. This is a critical issue to *Staphylococcus aureus* - associated pneumonia. However, in this study, the number of cases with *Staphylococcus aureus* infection is small (only five cases), this issue needs further study.

4.2. Evaluate the efficiency of continuous subglottic suctioning in prevention of VAP.

4.2.1. Efficiency of continuous subglottic suctioning

In our study, the incidence of VAP of the intervention group is significantly lower than that of the control group ($p < 0.05$, RR 0.69; 95%CI: 0.49-0,97) (Table 3.2). This produces a RR reduction of 31% in patients with VAP when using continuous subglottic suctioning. With a NNT of 5.6, in every 6 patients, one will benefit from the technique.

In a meta-analysis of John et al (2010), continuous subglottic suctioning can reduce the incidence of VAP with a RR of 0.54 (95%CI 0,44-0,65), and for every 11 intubated patients with suctioning, one will benefit from the technique (NNT 11).

No complications related to suctioning were recorded during the study. If the suctioning is occluded, secretion will still be drained by a system same with a classical ET and, thus, will cause no harmful effect to patients.

4.2.2. Incidence of early and late VAP

Use of continuous subglottic suctioning has significantly reduced the incidence of early VAP (10,4% in the intervention group, compared to 40,8% in the control group) ($p < 0,01$, RR 0,25; 95% CI: 0,13-0,52) (Table 3.3). This produces a RR reduction of 75% in patients with early VAP. However, the technique didn't significantly reduce the incidence of late VAP (Table 3.3). Therefore, this is beneficial to patients with early weaning (within five days).

This result is similar with a meta-analysis of Dezfulian: use of continuous subglottic suctioning resulted in a two-fold reduction of the incidence of early VAP (RR 0,51; 95%CI 0,37-0,71) mainly by reducing the rate of early bacterial invasion; and the technique also did not reduce the incidence of late VAP. However, Lanchrade et al (2010) has shown that the technique reduced the incidence of both early VAP (1,2% to 6,1%, $p 0,02$) and late VAP (18,6% to 33%, $p 0,01$).

4.2.3. Length of MV and cumulative probability of VAP

Kaplan-Meier survival analysis shows a significant reduction of length of MV in patients with suctioning ($p < 0,01$) (chart 3.10).

4.2.4. Time to VAP

Patients with suctioning (intervention group) developed VAP 3.4-day later than patients with no suctioning (control group) ($p < 0,05$, 95%CI -4.7 - -2.1) (Table 3.4). This suggests continuous subglottic suctioning can slow down bacterial invasion to the lower respiratory tract and patients with short-term MV can benefit from the technique.

4.2.5. Reduction in length of MV

Table 3 shows that the length of MV in the control group is $8,7 \pm 5,0$ (days) and in the intervention group is $6,2 \pm 3,4$ (days). This means the technique reduces the length of MV to 2,5 days ($p < 0,05$, 95%CI -3,9;-1,2).

This is similar to Dezfulian, with a reduction of 2 days (95%CI: 1,5; 2,1 ngày).

4.2.6. Reduction in length of ICU stay

VAP prolongs ICU stay. Table 3.6 shows the length of ICU stay in the control group is $14,8 \pm 11,6$ days, while that in the intervention group is $12,1 \pm 10$ days. Continuous subglottic suctioning reduces length of ICU stay to 2,7 days ($p < 0,05$, 95%CI: -2,1; -0,8).

Studies of Dezfulian and John have shown the similar results, with a reduction of 3 days in the intervention group compared to the control group (95% CI: -2,1; -0,8).

4.3. Mortality

Table 3.7 shows a higher all-cause mortality in the control group than in the intervention group (25% and 16,9%, respectively), however, this difference is not statistically significant ($p > 0,05$). This all-cause mortality is similar with Cook and Kerver, but lower than Salata, Torres, Fagon and Tejada. This difference is due to the variety in patient's underlying diseases.

CONCLUSION

3. Etiology of VAP

- 3.1. Gram - negative bacteria accounted for more than 90%: most commonly seen is *Acinetobacter baumannii*, Gram - positive bacteria are less seen: *Staphylococcus aureus* (6.9%) và *Streptococcus pneumoniae* (2.7%).
- 3.2. Early and late VAP: *Streptococcus pneumoniae*, *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Pseudomonas aeruginosa*, and *Serratia marcescens* are more commonly seen in early VAP. *Acinetobacter baumannii*, *Burkholderia cepacia*, and *Staphylococcus aureus* are more commonly seen in late VAP.
- 3.3. Antibiotic resistance:
 - 3.3.1. Multi-resistant *A.baumannii* has become a serious problem: more than 70% resistant to almost groups of antibiotics. Only 100% susceptible to colistin.
 - 3.3.2. *Pseudomonas aeruginosa*: most resistant to ceftriaxone, cefotaxime and ampicillin + sulbactam (~100%). More than 65% resistant to ceftazidime, ~ 40% to tobramycin, ~ 20% to carbapenem and quinolone.
 - 3.3.3. *Klebsiella*, *E. coli*: less resistant compared to *A. baumannii* and *P. aeruginosa*, susceptible to carbapenem, ESBL - producing *Klebsiella* accounted for 63.6%.
 - 3.3.4. *Staphylococcus aureus*: 100% resistant to methicillin.

4. Efficiency of continuous subglottic suctioning to prevent VAP

- 4.1. The incidence of VAP in the intervention group is significantly lower than in that in the control group (38% versus 56,6%) ($p < 0,05$). The technique resulted in a reduction of 31% patients with VAP (NNT = 5,6).
- 4.2. The technique significantly reduced the incidence of early VAP (10,4% so với 40,8%) ($p < 0,01$), but not the incidence of late VAP.
- 4.3. Time to VAP in the intervention group is significantly longer than that in the control group (prolongation of 3.4 days, $p < 0,05$).

- 4.4. Length of MV in the intervention group is significantly lower than that in the control group (reduction of 2.5 days, $p < 0,05$).
- 4.5. Length of ICU stays: in the intervention group is significantly lower than that in the control group (reduction of 2.7 days, $p < 0,05$).
- 4.6. There is no significant difference between the two groups in all-cause mortality though the mortality in the control group is higher (52,7% versus 47,3%) ($p > 0,05$). Multi-resistant *A.baumannii*-associated mortality accounted for 55% .

RECOMMENDATION

3. Microbiology: the procedure of sample collection, storage and transport need to follow the protocol. Determining the etiology of VAP is essential to support clinical physicians in choice of appropriate antibiotics.
4. Continuous subglottic suctioning appears to be effective in prevention of VAP: it reduces the incidence of early VAP, length of MV, and length of ICU stay. It is recommended to apply this technique together with others to prevent VAP.