Tình hình kháng thuốc trong lao phổi tái phát tại Bệnh viện Lao và Bệnh phổi Hà Nội trong 2 năm 2006 - 2008

Nguyễn Phương Thảo*; Đồng Khắc Hưng**

TÓM TẮT

Nghiên cứu 68 bệnh nhân (BN) lao phổi điều trị nội hoặc ngoại trú tại Bệnh viện Lao và Bệnh phổi Hà Nội từ tháng 10 - 2006 đến 8 - 2008, gồm 2 nhóm: nhóm lao phổi tái phát (38 BN); nhóm lao phổi mới AFB (+) (30 BN). Kết quả nghiên cứu cho thấy tình hình kháng thuốc ở nhóm lao tái phát của Hà Nội cao so với thế giới, với 89,5% chủng vi khuẩn (VK) lao có kháng thuốc. Tỷ lệ kháng đối với mỗi loại thuốc như sau: ethambutol 71,1%, INH 65,8%, streptomycin 65,8%; rifampicin 47,4%. Về mức độ kháng thuốc: tỷ lệ kháng với một thuốc duy nhất là 18,4%, trong đó kháng với rifampicin 5,2%, với INH 7,9%. Tỷ lệ kháng 2 hoặc 3 thuốc là 39,5%. Kháng đa thuốc có tỷ lệ khá cao (31,6%).

* Từ khóa: Lao phổi tái phát; Kháng thuốc.

Drug-resistance in relapsed tuberculosis at Hanoi hospital of tuberculosis and Lung Diseases in the period of 2 years from 2006 to 2008

SUMMARY

This study had performed in the period of 2 years from October 2006 to August 2008 at Hanoi Hospital of Tuberculosis (TB) and Lung Diseases. Studying group was 38 relapsed TB patients, the control group was 30 new TB patients with smear positive. The results showed that the drug-resistant situation at Hanoi Hospital of TB and Lung Diseases was high in compared to the world data. The drug-resistance appeared in 89.5% of patients with relapsed TB. The relative incidence of the drug-resistance to ethmbutol was 71.1%, to INH was 65.8%, to streptomycin was 65.8% and to rifampicin was 47.4%. The rate of the drug-resistance to 2 or 3 drugs was 39.5%. The multidrug-resistant rate was rather high (31.6%).

** Key words: Relapsed tuberculosis; Drug-resistance.*

ĐẶT VẤN ĐỀ

Hiện nay, lao phổi tái phát và kháng thuốc trong thể lao này đang là vấn đề thời sự trong chuyên ngành lao trên thế giới cũng như ở Việt Nam. Việc xác định tình hình kháng thuốc lao tại các địa phương theo thời gian rất quan trọng để Chương trình Chống lao Quốc gia có chủ trương biện pháp giải quyết hiệu quả vấn đề này. Đề tài này được tiến hành với mục tiêu: *Đánh giá tình hình kháng thuốc trong lao phổi tái phát tại Bệnh viện Lao và Bệnh phổi Hà Nội trong 2 năm (2006 - 2008).*

* *Bệnh viện Lao và Bệnh phổi Hà Nội*

** *Học viện Quân y*

Phản biện khoa học: PGS. TS. Đỗ Quyết

ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU.

1. Đối tượng nghiên cứu.

68 BN lao phổi điều trị nội trú hoặc ngoại trú tại Bệnh viện Lao và Bệnh phổi Hà Nội từ tháng 10 - 2006 đến 8 - 2008, gồm 2 nhóm: nhóm lao phổi tái phát (38 BN); nhóm lao phổi mới AFB dương tính (30 BN).

Tiêu chuẩn chẩn đoán lao phổi, tiêu chuẩn xác định lao phổi mới và lao phổi tái phát theo Chương trình Chống lao quốc gia (1999) [1]. Toàn bộ BN nghiên cứu được theo dõi và điều trị đủ thời gian 8 tháng tại bệnh viện hoặc tại phòng khám lao quận, huyện thuộc TP.Hà Nội, có hồ sơ lưu trữ. BN đã dùng thuốc đủ thời gian, kết quả xét nghiệm đờm AFB âm tính ở tháng thứ 5, tháng thứ 8 với hóa trị liệu ngắn hạn được coi là khỏi bệnh [4]. Nghiên cứu không tiến hành trên lao trẻ em và đồng nhiễm lao/HIV.

2. Phương pháp nghiên cứu.

- Nuôi cấy VK lao bằng kỹ thuật MGIT tại Bệnh viện Lao và Bệnh phổi Hà Nội trên hệ thống BACTEC MGIT 960 của hãng BECTON DISKINSON (Hoa Kỳ). Mẫu đờm hoặc dịch rửa phế quản (số lượng 5 ml) lấy trước khi điều trị thuốc lao và đựng trong ống nghiệm vô khuẩn. Nuôi cấy trên môi trường lỏng Middlebrook 7H9 có chất huỳnh quang nằm ở đáy ống MGIT (ống thuỷ tinh chứa 4 ml canh cấy Middlebrook, 110 ml chất huỳnh quang nằm ở lớp silicol ở đáy ống; 10% CO_2; pH 6,7). Cho thêm OADC vào ống nuôi cấy (hỗn hợp oleic, albumin, dextrose, catalase) và PANTA (hỗn hợp kháng sinh polymycin B; amphoterecin B; nalidixic acid; trimethoprim; azlocillin). Sau đó, cấy bệnh phẩm. Hoạt động hô hấp của VK lao sẽ tiêu thụ oxy và thải CO_2. Nồng độ oxy giảm làm cho chất huỳnh quang phát quang dưới tác dụng tia cực tím bước sóng 365 nm. Máy tự động báo kết quả 60 phút/lần.

- Xác định kháng thuốc tiên phát bằng kháng sinh đồ trên hệ thống máy BACTEC MGIT 960. Nghiên cứu này chỉ làm được kháng sinh đồ với 4 thuốc chống lao dòng thứ nhất: rifampicin (R), isoniazid (H), ethambutol (E) và streptomycin (S). Kháng sinh đồ được làm trong vòng 1 - 3 ngày kể từ khi có kết quả nuôi cấy dương tính. Đọc kháng sinh đồ hàng ngày từ ngày thứ ba sau khi cấy. Kết quả kháng thuốc tự động hiển thị trên màn hình và bằng âm thanh. Máy tự động kiểm tra 60 phút/lần. Quy trình cấy và kháng sinh đồ tối đa 14 ngày, có thể cho kết quả sớm nhất 3 ngày kể từ ngày cấy.

- Tiêu chuẩn chẩn đoán lao kháng thuốc: VK lao kháng với một trong những thuốc lao dòng thứ nhất: H, R, pyrazinamid (Z), E và S. Kháng đa thuốc (multidrug-resistant tuberculosis, viết tắt là MDR-TB): VK lao kháng với ít nhất 2 thuốc H và R và có thể kháng thêm những thuốc khác (Z, E, H).

- Kháng thuốc tiên phát: kháng thuốc xuất hiện ở những BN chưa bao giờ được sử dụng thuốc lao. Nghiên cứu này không xác định kháng thuốc thứ phát: là kháng thuốc xuất hiện ở BN đang điều trị lao mà trước đó những thuốc này có nhạy cảm với VK lao.

Quản lý và xử lý số liệu nghiên cứu bằng phần mềm Epi.info 6.04.

KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

1. Tuổi và giới của BN nghiên cứu.

- Tuổi: nhóm lao tái phát, nam giới có tuổi trung bình 49,6 ±14,9; nữ 46,0 ± 21,9. Tuổi thấp nhất 20, cao nhất 84. Nhóm lao phổi mới: nam tuổi trung bình 43,6 ± 19,3; nữ 37,8 ± 22,6. Như vậy, tuổi của nhóm lao tái phát cao hơn nhóm lao mới (p < 0,05). Tỷ lệ giữa các nhóm tuổi ở cả hai nhóm không khác biệt có ý nghĩa thống kê.

- Giới: nhóm lao tái phát có 31 BN nam (81,8%), 7 nữ (18,2%), tỷ lệ nam/nữ là 4,4/1. Nhóm lao phổi mới có 14 nam (46,7%), 16 nữ (53,3%), tỷ lệ nam/nữ là 0,9/1.

2. Tình hình điều trị.

35/38 BN (92,1%) lao phổi tái phát được điều trị phác đồ 2SRHZ/6HE và 03 BN (7,9%) điều trị phác đồ 2KRHZ/6HE cho lần đầu điều trị. Nhóm lao phổi mới: chưa được điều trị khi lấy bệnh phẩm.

Bảng 1: Kết quả kháng sinh đồ.

	LAO TÁI PHÁT		LAO MỚI		p
	n = 38	%	n = 30	%	
Không kháng	4	10,5	12	40,0	< 0,05
Có kháng	34	89,5	18	60	

Tỷ lệ kháng thuốc cao hơn hẳn ở nhóm lao tái phát so với nhóm lao mới.

Bảng 2: Tỷ lệ kháng của từng loại thuốc.

KHÁNG TỪNG LOẠI THUỐC	LAO TÁI PHÁT		LAO MỚI		p
	n = 38	%	n = 30	%	
R	18	47,4	3	10	< 0,05
H	25	65,8	15	50	> 0,05
S	24	63,2	5	16,7	< 0,05
E	27	71,1	9	30	< 0,05

- Tỷ lệ kháng của từng loại thuốc ở nhóm lao phổi tái phát cao hơn nhóm lao phổi mới, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê đối với R, S và E.

- Nhóm lao phổi tái phát có tỷ lệ kháng cao nhất với E (71,1%) và H (65,7%).

- Nhóm lao phổi mới cũng có tỷ lệ kháng cao nhất với H (50%) và E (30%), kháng nhiều với H (56,7%).

- Tỷ lệ kháng với R nhóm lao tái phát cao gấp trên 4 lần (47,4%) so với nhóm lao mới (10%).

Bảng 3: Mức độ kháng thuốc.

MỨC ĐỘ KHÁNG	LAO TÁI PHÁT		LAO MỚI	
	n = 38	%	n = 30	%

Kháng 1 thuốc	7	18,4	9	30
R	2	5,2	0	
H	3	7,9	8	26,6
S	1	2,6	0	
E	11	28,9	0	
Kháng 2 hoặc 3 thuốc	15	39,5	10	33.3
RS	4	10,5	1	3,3
HS	5	13,3	0	
HE	4	10,5	5	16,7
SE	1	2,6	0	
SHE	1	2,6	2	6,7
Kháng đa thuốc	12	31,6	2	6,7
RHS	2	5,3	0	
RHSE	10	26,4	2	6,7

- Tỷ lệ kháng 1 thuốc ở nhóm lao phổi tái phát là 18,4%; kháng 2 hoặc 3 thuốc là 39,5%; trong khi tỷ lệ tương ứng ở nhóm lao phổi mới là 30% và 33,3%.

- Kháng đa thuốc ở nhóm lao phổi tái phát 31,6%, cao hơn 4 lần so với nhóm lao phổi mới (6,7%) ($p < 0,05$).

BÀN LUẬN

1. Tỷ lệ kháng thuốc.

Kết quả nghiên cứu của chúng tôi trong 2 năm gần đây tại Bệnh viện Lao và Bệnh phổi Hà Nội cho thấy tình trạng kháng thuốc ở 89,5% chủng VK lao ở nhóm lao tái phát, tỷ lệ này ở nhóm lao mới là 60%. Nghiên cứu của Hỷ Kỳ Phoóng (2001) trên 60 BN lao phổi tái phát cùng cơ sở nghiên cứu (1997 - 2000) thấy 81,7% BN có kháng thuốc [5]. Như vậy, tình hình kháng thuốc ở nhóm lao tái phát tại Bệnh viện Lao và Bệnh phổi Hà Nội có xu hướng tăng trong những năm qua. Số liệu lao kháng thuốc trên phạm vi toàn cầu cho thấy, tỷ lệ kháng thuốc lao cao và đang tăng [8, 9]. Mặc dù hiện nay chiến lược DOTs đã phổ biến cùng với phác đồ 4 thuốc và hóa trị liệu ngắn hạn ở giai đoạn tấn công, nhưng tỷ lệ điều trị thất bại có thể lên tới 10% ở nhóm có kháng thuốc so với tỷ lệ 0,7% ở nhóm không có kháng thuốc [8]. Theo Tổ chức Y tế Thế giới (TCYTTG), tại Botswana (2002): tỷ lệ kháng thuốc là 10,4%; tỷ lệ kháng với từng loại thuốc: lao tái phát có tỷ lệ kháng với E cao nhất (73,7%), sau đó là S (55,3%), E: 52,6%, R: 47,4%. Kết quả này cho thấy tỷ lệ kháng với từng thuốc rất cao, cao nhất kháng với H và S. Đây là 2 loại thuốc được sử dụng ở nước ta sớm nhất và phổ biến nhất [10]. Nghiên cứu của Hỷ Kỳ Phoóng cũng cho thấy kháng với H là 70%, S là 50%, R là 23,3%, E 20% [5]. Nhiều tác giả khác đều thấy tỷ lệ kháng với H và S cao hơn các thuốc khác [6, 7, 8]; tỷ lệ kháng với H là 56,7%, kháng đồng thời H và E là 16,7%. Trong khi đó ở nhóm lao phổi tái phát, tỷ lệ kháng H là 73,7% (28/38 BN), kháng đồng thời H và E là 10,5%. Số liệu của TCYTTG (1996 - 1999): kháng thuốc tiên phát với ít nhất một thuốc có tỷ lệ thấp

nhất ở Urugoay (1,7%), cao nhất là 36,9% ở Estonia [10]. Những trường hợp kháng tiên phát với H hoặc kháng đồng thời với H và E thì kết quả điều trị không tốt nếu củng cố bằng HE [9]. Như vậy, tình hình lao kháng thuốc của Hà Nội cao so với thế giới.

2. Mức độ kháng thuốc.

Nghiên cứu cho thấy 18,4% nhóm lao phổi tái phát có kháng với một thuốc. Đáng ngạc nhiên là tỷ lệ này ở nhóm lao mới lên tới 30%. Tỷ lệ kháng 2 hoặc 3 thuốc ở nhóm lao tái phát là 39,5%, ở nhóm lao mới là 33,3%. Nghiên cứu của Hỷ Kỳ Phoóng (2001) trên 60 BN lao phổi tái phát tại Bệnh viện Lao và Bệnh phổi Hà Nội (1997 - 2000) thấy: 69,4% kháng $\geq$ 2 thuốc (69,4%) [5]. Theo TCYTTG, tại Botswana (2002), lao tái phát có tỷ lệ kháng một thuốc là 22,8% [10].

Kháng đa thuốc trong nghiên cứu này có tỷ lệ khá cao so với số liệu của TCYTTG: 31,6% ở nhóm lao tái phát, 6,7% ở nhóm lao mới. Nghiên cứu của Hỷ Kỳ Phoóng (2001) (1997 - 2000) thấy tỷ lệ đa kháng thuốc là 21,7% [25]. Theo Nguyễn Thị Ngọc Lan và CS, tại TP.Hồ Chí Minh (1995), tỷ lệ đa kháng thuốc là 31,7% [3]. Theo Dương Thị Lương, tại Bệnh viện Phổi TW (1994 - 1995), tỷ lệ đa kháng thuốc là 27,69% [4]. Theo Nguyễn Việt Cồ và CS tại Bệnh viện Phổi TW (2000), tỷ lệ kháng đa thuốc ở 60 BN lao tái phát là 41,7% [2]. Tại Botswana, mặc dù chiến lược DOTs được thực hiện ở toàn bộ lãnh thổ, năm 2002 tỷ lệ kháng thuốc là 10,4%, kháng đa thuốc là 0,8% ở BN lao mới; với lao tái phát tỷ lệ kháng một thuốc là 22,8%, kháng đa thuốc là 10,8 [10]. TCYTTG ước tính tỷ lệ mới mắc của kháng đa thuốc toàn cầu năm 2004 là 4,3% đối với lao mới (424.203 BN). Ba quốc gia Trung Quốc, Ấn Độ và Liên bang Nga có 261.362 BN kháng đa thuốc, chiếm 62% trường hợp kháng đa thuốc toàn cầu [10].

Điều tra kháng thuốc ở 58 địa điểm khác nhau của 6 quốc gia do TCYTTG phối hợp với Hiệp hội Chống lao và Bệnh phổi Quốc tế (1996 - 1999) thấy, kháng đa thuốc có tỷ lệ trung bình. Những BN kháng với R (kháng đơn thuốc hoặc đa thuốc) có tỷ lệ điều trị thất bại cao hơn một cách đáng kể [9].

KẾT LUẬN

- Tình hình lao kháng thuốc ở BN lao tái phát tại Bệnh viện Lao và Bệnh Phổi Hà Nội cao, với 89,5% chủng VK lao có kháng thuốc. Tỷ lệ kháng như sau: E 71,1%, H 65,8%, S 65,8%; R 47,4%.

- Về mức độ kháng thuốc: tỷ lệ kháng với một thuốc duy nhất là 18,4%, trong đó kháng với R là 5,2%, với H là 7,9%; tỷ lệ kháng 2 hoặc 3 thuốc là 39,5%; kháng đa thuốc có tỷ lệ khá cao (31,6%).

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Chương trình Chống lao Quốc gia. Báo cáo tổng kết Chương trình Chống lao Quốc gia giữa chu kỳ giai đoạn 2001 - 2005. Hà Nội 5/2005, tr.22-27.

2. *Nguyễn Việt Cồ, Bùi Đức Dương, Đỗ Hứa và CS.* Phát hiện và chẩn đoán bệnh lao. Hướng dẫn thực hiện Chương trình Chống lao Quốc gia. 1996, tr.10-16.

3. Nguyễn Thị Ngọc Lan, Phạm Duy Linh. Tình hình bệnh lao đa kháng thuốc từ 1991 - 1994 tại TP.Hồ Chí Minh. Nội san Lao và Bệnh phổi. 1995, số 21, tr.5-9.

4. Lưu Thị Liên, Hỷ Kỳ Phoóng. Nghiên cứu tìm hiểu nguyên nhân thất bại và tỷ lệ tái phát của BN lao phổi AFB (+) mới điều trị hoá trị liệu ngắn ngày trong 3 năm 1996 - 1998 tại Hà Nội. Đề tài nghiên cứu khoa học cấp Thành phố. 1999, tr.23-40.

5. Dương Thị Lương. Tình hình kháng thuốc của VK lao phân lập được từ BN lao phổi ở Viện Lao và Bệnh phổi năm 1985 - 1993. Luận văn tốt ngiệp bác sỹ chuyên khoa II. 1994, tr.40-50.

6. Hỷ Kỳ Phoóng. Đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng và kết quả tái trị ở BN lao phổi tái phát tại Bệnh viện Lao và Bệnh phổi Hà Nội năm 1997 - 2000. Luận văn tốt nghiệp Bác sỹ chuyên khoa II. Đại học Y Hà Nội. 2001.

7. Frieden T.R., Fujiwara P.I., Washko R.M., Hamburg M.A. Tuberculosis in New York City - Turning the tide. N. Engl J. Med. 1995, 333, p.229.

8. Granich R. M., Oh P., Lewis B., et al. Multidrug resistance among persons with tuberculosis in California. 1994 - 2003. JAMA. 2005, 293, p.2732.

9. Hairong Huang, Qi Jin, et al. Characterization of rpoB mutations in rifampicin - resistant mycobacterium tuberculosis iolated in China. J. Clin. Microbiol. 2003, 37, pp.998-1003.

10. Schluger N.V. Epidemiology and molecular mechanisms of drug-resistant tuberculosis. www update, com. 2007.