

Đánh giá kết quả điều trị trẻ nhiễm trùng nấm máu do *Candida* spp.

Results of treatment on children infected blood candidemia by Candida spp.

Ngô Minh Xuân

Trường Đại học Y Khoa Phạm Ngọc Thạch

Tóm tắt

Mục tiêu: Đánh giá kết quả điều trị trẻ em nhiễm trùng nấm máu do *Candida* spp. **Đối tượng và phương pháp:** Nghiên cứu mô tả, theo dõi dọc kết quả điều trị 90 trẻ sơ sinh nhập viện tại Bệnh viện Nhi đồng 1 từ tháng 06/2014 đến tháng 06/2019 được chẩn đoán nhiễm nấm *Candida* huyết. **Kết quả và kết luận:** 100% nhạy amphotericin B, 92,3% nhạy với fluconazole. Thời gian tiếp tục điều trị sau cấy máu âm tính là $12,4 \pm 4,4$ ngày. Thời gian điều trị kháng nấm trung bình $19,3 \pm 2,2$ ngày. Tỷ lệ tử vong nhiễm *Candida* huyết là 26,7%.

Từ khóa: Trẻ nhỏ, nhiễm nấm huyết *Candida* spp.

Summary

Objective: To evaluate results of treatment on children injected blood candidemia by *Candida* spp. **Subject and method:** A descriptive, longitudinal study of treatment results of 90 neonates admitted to Children's Hospital 1 from June 2014 to June 2019 diagnosed with candidiasis of blood. **Result and conclusion:** Sensitivity of 100% to amphotericin B, 92.3% sensitive to fluconazole. The duration of treatment continued after negative blood cultures was 12.4 ± 4.4 days. The average duration of antifungal treatment was 19.3 ± 2.2 days. The death rate of blood *Candida* infection was 26.7%.

Keywords: Neonate, candidemia in blood *Candida* spp.

1. Đặt vấn đề

Candida spp. là một trong những tác nhân đáng kể gây nhiễm trùng ở Khoa Sơ sinh với tỷ lệ 11% - 16%, đặc biệt đối với trẻ rất nhẹ cân thì *Candida* spp. là tác nhân đứng hàng thứ 3 gây nhiễm trùng sơ sinh muện [9]. Mặc dù nhiễm trùng máu do nấm *Candida* spp. tại các Khoa Sơ sinh có tỷ lệ thấp hơn so với các tác nhân vi trùng gram âm và gram dương nhưng tỷ lệ tử vong lại cao hơn 25% - 60%. Tỷ lệ

kháng thuốc cũng có những ghi nhận. Tuy nhiên, tại Việt Nam vẫn chưa có nhiều những nghiên cứu nhằm đánh giá kết quả điều trị nhiễm trùng nấm máu do *Candida* spp. ở trẻ nhỏ. Do đó, chúng tôi thực hiện nghiên cứu này nhằm mục tiêu: *Đánh giá kết quả điều trị trẻ em nhiễm trùng nấm máu do Candida spp.*

2. Đối tượng và phương pháp

2.1. Đối tượng

Gồm 90 trẻ sơ sinh nhập viện tại Bệnh viện Nhi đồng 1 từ tháng 06/2014 đến tháng 06/2019 được chẩn đoán nhiễm trùng máu do nấm *Candida*.

Tiêu chuẩn lựa chọn

Ngày nhận bài: 6/4/2020, ngày chấp nhận đăng: 10/4/2020

Người phản hồi: Người phản hồi: Ngô Minh Xuân

Email: xuanlien@pnt.edu.vn - Trường Đại học Y khoa Phạm Ngọc Thạch

Kết quả cấy máu dương tính với *Candida* spp.
Được điều trị bằng thuốc kháng nấm.

Tiêu chuẩn loại trừ

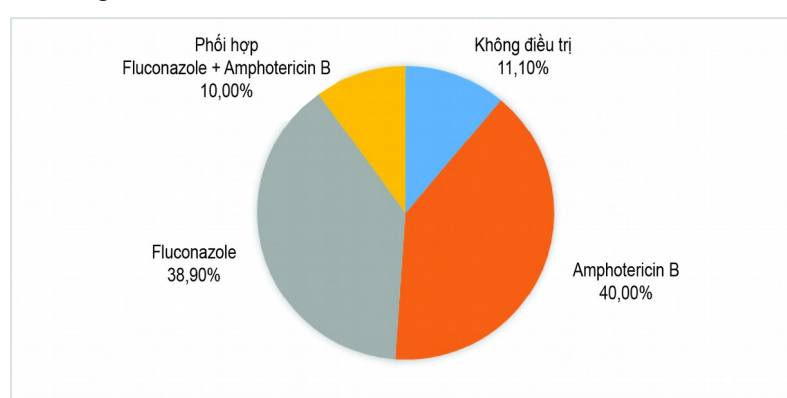
Hồ sơ không đầy đủ số liệu cần thu thập.

2.2. Phương pháp

Thiết kế nghiên cứu: Mô tả, theo dõi dọc kết quả điều trị trẻ nhiễm nấm máu bằng thuốc kháng nấm.

3. Kết quả

3.1. Điều trị thuốc kháng nấm



Hình 1. Tỷ lệ sử dụng thuốc kháng nấm

Nhận xét: Thuốc điều trị nấm sử dụng chủ yếu trong nhóm nghiên cứu là amphotericin B và fluconazole. Amphotericin B được sử dụng đơn độc trong 36 trường hợp còn fluconazole trong 35 trường hợp. Sử dụng 2 thuốc trong 9 trường hợp có kết quả cấy *C. parapsilosis* sử dụng fluconazole ban đầu nhưng không đáp ứng điều trị, lâm sàng diễn tiến xấu được thay bằng thuốc amphotericin B.

Bảng 1. Độ nhạy của *Candida* spp. với các thuốc kháng nấm

Nấm	Amphotericin B	Fluconazole	Flucytosine	Voriconazole	Istroconazole
<i>C. albicans</i> (n = 25)	100%	100%	100%	100%	100%
<i>C. parapsilosis</i> (n = 45)	100%	95,5%	100%	100%	100%
<i>C. tropicalis</i> (n = 6)	100%	100%	100%	100%	100%
<i>C. guilliermondi</i> (n = 4)	100%	100%	100%	100%	100%
<i>C. pelliculosa</i> (n = 2)	100%	100%	100%	100%	100%
<i>C. glabrata</i> (n = 3)	100%	33,3%	100%	100%	100%
<i>C. famata</i> (n = 3)	100%	100%	100%	100%	100%

<i>C. krusei</i> (n = 2)	100%	50%	100%	100%	100%
-----------------------------	------	-----	------	------	------

Nhận xét: Hầu hết *Candida* spp. đều nhạy với các thuốc kháng nấm amphotericin B, fluconazole, flucytosine, voriconazole, itraconazole, tuy nhiên ghi nhận tình trạng kháng fluconazole của *C. parapsilosis* 2 trường hợp (4,4%), *C. glabrata* 2 trường hợp (66,7%), *C. krusei* 1 trường hợp (50%).

Bảng 2. Liều lượng thuốc kháng nấm

Thuốc điều trị nấm	Amphotericin B	Fluconazole
Liều trung bình (mg/kg/ngày)	1,3 ± 0,05	15,4 ± 0,7

Nhận xét: Có 2 thuốc điều trị chủ yếu tại Khối chuyên sâu sơ sinh, Bệnh viện Nhi đồng 1 hiện tại là amphotericin B và fluconazole. Liều trung bình của amphotericin B được sử dụng là 1,3 ± 0,05mg/kg/ngày, fluconazole là 15,4 ± 0,7mg/kg/ngày.

3.2. Kết quả điều trị trẻ nhiễm nấm huyết *Candida* spp.

Bảng 3. Thời gian điều trị

Đặc điểm	Trung bình (ngày)	Độ lệch chuẩn (ngày)
Bắt đầu điều trị sau cấy nấm (+)	3,5	1,8
Cấy kiểm tra sau bắt đầu điều trị nấm	5,2	2,9
Thời gian tiếp tục điều trị sau cấy nấm (-)	12,4	4,4
Ngày điều trị	19,3	2,2

Nhận xét: Thời gian điều trị sau cấy nấm dương tính trung bình là 4 ngày, thời gian cấy kiểm tra trung bình là 5 ngày, 12 ngày là thời gian trung bình tiếp tục điều trị sau cấy nấm âm tính, tổng thời gian điều trị trung bình là 19 ngày.

Bảng 4. Kết quả điều trị

Kết quả	Số lượng	Tỷ lệ %
Tổn thương thận cấp	3/61	4,9
Tăng men gan	4/54	7,4
Hạ kali máu	5/55	9,1
Hạ magie máu	3/31	9,6
Tử vong	24/90	26,7

Nhận xét: Các biến chứng sau điều trị tổn thương thận cấp, tăng men gan, hạ kali máu, hạ magie máu có tỷ lệ thấp trong nhóm nghiên cứu và sau đó phục hồi. Tỷ lệ tử vong trong nhóm nhiễm *Candida* spp. huyết cao 26,7%.

4. Bàn luận

4.1. Điều trị thuốc kháng nấm

Chúng tôi ghi nhận đa phần trẻ trong nhóm nghiên cứu đều được điều trị, trong 90 trường hợp nhiễm *Candida* huyết có 80 ca được sử dụng thuốc kháng nấm (88,9%). Nguyên nhân không được điều trị là do 7 trường hợp tử vong trước khi có kết quả cấy nấm dương tính và 3 trường hợp xin về. Kết quả này cao hơn so với tác giả Dương Thị Trang Thi [3] với tỷ lệ điều trị kháng nấm chỉ 50%.

Thuốc được sử dụng điều trị chủ yếu là amphotericin B và fluconazole, tỷ lệ sử dụng thuốc amphotericin B (40%) cao hơn so với fluconazole (38,9%). Amphotericin B và fluconazole được khuyến cáo sử dụng trong điều trị cho trẻ sơ sinh nhiễm *Candida* huyết [7]. Tuy amphotericin B gây độc trên thận và hạ kali máu nhưng trong các nghiên cứu amphotericin B được sử dụng nhiều hơn, đặc biệt trong trường hợp lâm sàng nặng hoặc nhiễm nấm thần kinh trung ương kèm theo [4]. Mặc dù fluconazole có hiệu quả trên điều trị nhiễm *Candida* huyết tuy nhiên có 1 tỷ lệ kháng fluconazole trong nhóm *C. non-albicans*, do đó fluconazole được khuyến cáo là 1 điều trị thay thế amphotericin B. Fluconazole còn được khuyến cáo sử dụng để điều trị dự phòng cho trẻ có yếu tố nguy cơ cao, nhưng 1 số nghiên cứu lại cho thấy điều này làm tăng tỷ lệ kháng nhóm azole của tác nhân *Candida*.

Trong nghiên cứu chúng tôi ghi nhận 10% trường hợp sử dụng phối hợp fluconazole và amphotericin B, các trường hợp này là do ban đầu phòng vi sinh báo về khoa lâm sàng có kết quả soi nấm men trong máu, nên được sử dụng fluconazole trước khi có kết quả cấy máu chính thức. Sự thay đổi fluconazole thành amphotericin B do kết quả kháng nấm đồ không nhạy với fluconazole hoặc lâm sàng diễn tiến nặng, không đáp ứng điều trị với fluconazole. Việc phối hợp này có thể gây nhiều tác dụng phụ cho trẻ, nguy cơ tăng biến chứng độc thận, độc gan đặc biệt trên nhóm trẻ lâm sàng nặng.

Trong nghiên cứu chúng tôi không ghi nhận bất cứ trường hợp nào kháng amphotericin B ở cả 2 nhóm *C. albicans* và *C. non-albicans*. Kết quả này cũng tương đồng với tác giả Dương Thiện Trang Thi ghi nhận 100% trường hợp nhiễm *Candida* huyết đều nhạy với amphotericin B [3].

Đối với thuốc kháng nấm fluconazole chúng tôi chỉ ghi nhận 5 trường hợp (5,6%) đề kháng thuốc. Trong đó, 2 trường hợp là tác nhân *C. parapsilosis*, 2 trường hợp là *C. glabrata* và 1 trường hợp *C. krusei*. Kết quả này cũng tương đồng với các tác giả khác ghi nhận tỷ lệ kháng fluconazole thấp trong nhóm nghiên cứu nhiễm *Candida* huyết như Wang (1,4%), Hung-Wei (3,3%) và Giuseppina không ghi nhận tình

trạng nào đề kháng [6], [8]. Ngược lại tình trạng đề kháng fluconazole trong nghiên cứu của tác giả Dương Thiện Trang Thi lại rất cao là 78,6% [3].

Trong nhóm điều trị amphotericin B chúng tôi ghi nhận liều điều trị trung bình là 1,3 ($\pm$ 0,05) mg/kg mỗi ngày. Kết quả các nghiên cứu về dược động và dược lực của amphotericin B cho thấy sự biến thiên về thời gian bán hủy, sự phân phối của nồng độ thuốc có sự khác biệt trong các nhóm bệnh nhân, amphotericin B được khuyến cáo với liều điều trị 1 - 1,5mg/kg/ngày [5]. Tác dụng phụ của amphotericin B không thường gặp và ít nặng nề đối với trẻ sơ sinh so với trẻ lớn. Do đó liều thử thuốc (liều test) không cần thiết đối với trẻ sơ sinh mà có thể sử dụng ngay từ đầu liều điều trị. Trong nghiên cứu của tác giả Dương Tấn Hải [1] 54,54% trường hợp có sử dụng liều thử thuốc (0,1 - 0,25mg/kg) nhưng nhanh chóng đạt đến liều điều trị trong vòng 24 giờ với tỷ lệ 81% và 45,46% trường hợp sử dụng liều điều trị (0,5 - 1mg/kg/ngày) ngay từ ban đầu.

Trong nhóm điều trị fluconazole chúng tôi ghi nhận liều trung bình được sử dụng là 12,2 ($\pm$ 1,3)mg/kg/ngày. Liều khuyến cáo của fluconazole trong điều trị đối với trẻ lớn là 4,5 - 6mg/kg/ngày còn đối với trẻ sơ sinh cần liều 12mg/kg/ngày [10]. Có sự khác biệt về dược động giữa trẻ sơ sinh và trẻ lớn hơn, do đó để đạt liều điều trị như trẻ lớn, trẻ sơ sinh cần dùng liều nạp ban đầu lớn gấp đôi liều duy trì. Các tác giả khuyến cáo sử dụng liều nạp ban đầu là 25mg/kg/ngày để đạt nồng độ điều trị ổn định sớm hơn so với điều trị thông thường. Trong nghiên cứu chúng tôi nhận thấy có 15 trường hợp (42,9%) có sử dụng liều nạp ban đầu là 25mg/kg/ngày, sau đó liều duy trì là 12mg/kg/ngày, khoảng cách liều duy trì là 24 giờ.

4.2. Kết quả điều trị

Đặc điểm thời gian điều trị: Thời gian bắt đầu điều trị sau cấy nấm dương tính trung bình là 3,5 $\pm$ 1,8 ngày. Kết quả này sớm hơn so với kết quả của Dương Tấn Hải là 5,95 $\pm$ 2,45 ngày và Dương Thiện Trang Thi là 7,4 $\pm$ 4,3 ngày [1], [3]. Thời gian trung bình có kết quả cấy nấm định danh tác nhân trả về khoa lâm sàng là 5 đến 6 ngày tuy nhiên sau khi có

kết quả soi nấm men dương tính trong máu sẽ được Khoa Vi sinh báo qua điện thoại, kể cả giờ trực, sau đó mới tiếp tục đem ủ và định danh tác nhân. Do đó, dựa trên diễn tiến bệnh, yếu tố nguy cơ và kết quả soi nấm men giúp bác sĩ lâm sàng quyết định điều trị kháng nấm sớm. Các hướng dẫn hiện nay việc điều trị sớm kháng nấm ngay khi mẫu máu đầu tiên dương tính, không nhất thiết chờ kết quả cấy nấm lần 2 dương tính.

Thời gian cấy máu kiểm tra sau khi bắt đầu điều trị kháng nấm trung bình là $5,2 \pm 2,9$ ngày. Tác giả Dương Tấn Hải [1] cũng cho kết quả tương tự với $4,62 \pm 4,01$ ngày. Thời gian cấy máu kiểm tra từ sau khi bắt đầu điều trị kháng nấm được khuyến cáo là 5 đến 6 ngày vì nếu kết quả cấy máu dương tính với cùng 1 loài *Candida* kéo dài trên 5 ngày được định nghĩa là nhiễm *Candida* huyết kéo dài. Điều này giúp đánh giá tác dụng thuốc kháng nấm đồng thời ảnh hưởng đến thời gian sử dụng kháng nấm tiếp tục sau đó. Trong nghiên cứu chúng tôi ghi nhận 5 trường hợp nhiễm *Candida* huyết kéo dài, tất cả đều được đổi sang thuốc amphotericin B để điều trị kháng nấm.

Thời gian tiếp tục điều trị sau cấy nấm âm tính trong nghiên cứu chúng tôi là $12,4 \pm 4,4$ ngày. Kết quả này ngắn hơn so với nghiên cứu của tác giả Dương Tấn Hải là $18,55 \pm 6,14$ ngày [1]. Điều này có thể giải thích mặc dù kết quả cấy nấm đã âm tính nhưng các xét nghiệm nhiễm trùng khác cải thiện chậm nên các trẻ trong nhóm nghiên cứu của tác giả Dương Tấn Hải vẫn được tiếp tục sử dụng thuốc kháng nấm. Theo khuyến cáo về thời gian sử dụng thuốc kháng nấm trung bình là 14 ngày sau khi kết quả cấy nấm âm tính. Tuy nhiên cũng cần kiểm soát tình trạng nhiễm trùng do các tác nhân khác bên cạnh điều trị kháng nấm vì có thể ảnh hưởng đến kết quả xét nghiệm nhiễm trùng khác.

Ngày điều trị được ghi nhận trung bình $19,3 (\pm 4,2)$ ngày trong nghiên cứu của chúng tôi. Kết quả này tương đồng với tác giả Nguyễn Thị Diệu Huyền $19,28 \pm 7,6$ ngày và tác giả Dương Tấn Hải $23,11 \pm 4,17$ ngày [1], [2]. Điều này phù hợp với thời gian cấy máu kiểm tra sau khi bắt đầu điều trị kháng nấm và tiếp tục điều trị 14 ngày sau cấy nấm âm tính. Trong

nghiên cứu có 7 trường hợp được tiếp tục điều trị đến 21 ngày sau cấy nấm âm tính trong đó có 5 trường hợp nhiễm trùng nặng kèm theo viêm màng não nhưng không phân lập được tác nhân nấm trong dịch não tủy.

Tác dụng phụ khi sử dụng thuốc kháng nấm trong nhóm điều trị ghi nhận 4,9% tổn thương thận cấp, 6,6% trường hợp tăng men gan, 9,1% hạ kali máu và 9,6% hạ magie máu. Các tác dụng phụ của thuốc được ghi nhận trong vòng 7 ngày điều trị thuốc kháng nấm. Tình trạng tăng men gan cũng được ghi nhận trong nghiên cứu của tác giả Nguyễn Thị Diệu Huyền và Dương Tấn Hải lần lượt là 15,4% và 9,52% [1], [2]. So sánh biến chứng tổn thương thận cấp kết quả của chúng tôi thấp hơn so với tác giả Diệu Huyền (7,7%) và Trang Thi (17,9%), tác giả Dương Tấn Hải không ghi nhận trường hợp nào tổn thương thận cấp trên nhóm trẻ sơ sinh. Về hạ kali máu ghi nhận trong 10,3% trường hợp trong nghiên cứu của Nguyễn Thị Diệu Huyền, còn tác giả Dương Tấn Hải chỉ ghi nhận 1 trường hợp hạ kali máu nhẹ sau đó được điều chỉnh. Như vậy, có thể thấy tác dụng phụ của thuốc kháng nấm đặc biệt amphotericin B bao gồm độc thận, độc gan, rối loạn điện giải tuy nhiên đối với trẻ sơ sinh thuốc được dung nạp tốt và ít gây tác dụng phụ hơn so với trẻ lớn.

Về kết cục điều trị, chúng tôi ghi nhận 24 trường hợp (26,7%) tử vong trong nhóm nghiên cứu. Kết quả này phù hợp với các y văn thế giới ghi nhận tỷ lệ tử vong cao do nhiễm *Candida* huyết là 20 - 34%, có thể tăng lên đến 76%. Còn tại Bệnh viện Nhi đồng 1 và 2, tác giả Nguyễn Thị Diệu Huyền là 46,2% và Dương Thị Trang Thi là 73,8% tại Khoa Hồi sức, còn Khoa Sơ sinh Nhi đồng 2 là 27,2% theo tác giả Dương Tấn Hải [1], [2], [3]. Sự khác biệt về tỷ lệ tử vong có thể do đối tượng nghiên cứu, bệnh lý nền và thời gian điều trị kháng nấm. *Candida* là tác nhân thường gặp đứng thứ 3 gây nhiễm trùng sơ sinh muộn với tỷ lệ tử vong cao, do đó việc điều trị kháng nấm sớm là rất cần thiết giúp tăng tỷ lệ sống còn.

5. Kết luận

100% nhạy amphotericin B, 92,3% nhạy với fluconazole.

Thời gian tiếp tục điều trị sau cấy máu âm tính là $12,4 \pm 4,4$ ngày.

Thời gian điều trị kháng nấm trung bình $19,3 \pm 2,2$ ngày.

Tỷ lệ tử vong nhiễm trùng máu do *Candida* là 26,7%.

Tài liệu tham khảo