

Đánh giá bước đầu vai trò của procalcitonin trong định hướng dừng kháng sinh ở bệnh nhân viêm phổi thở máy

Preliminary assessment of the role of procalcitonin in the orientation of stopping antibiotics in patients with ventilator-associated pneumonia

Nguyễn Thái Cường*, Nguyễn Hồng Tốt*,
Nguyễn Thanh Tuấn*, Mai Xuân Hiên**

*Bệnh viện Trung ương Quân đội 108,
**Bệnh viện Quân y 103, Học viện Quân y

Tóm tắt

Mục tiêu: Đánh giá bước đầu vai trò của procalcitonin trong định hướng dừng kháng sinh ở bệnh nhân viêm phổi thở máy (VAP) tại Khoa Hồi sức Tích cực, Bệnh viện Trung ương Quân đội 108. **Đối tượng và phương pháp:** 40 bệnh nhân VAP điều trị tại Khoa Hồi sức Tích cực, Bệnh viện TWQĐ 108 từ tháng 08/2019 đến tháng 04/2020, được ngẫu nhiên chia thành 2 nhóm: Nhóm nghiên cứu gồm 20 bệnh nhân VAP được điều trị và dừng kháng sinh khi PCT dưới 0,5ng/ml hoặc giảm 80% so với giá trị đỉnh (nhóm PCT) và nhóm chứng gồm 20 bệnh nhân VAP được điều trị và dừng kháng sinh theo kinh nghiệm của bác sỹ. **Kết quả:** Ngừng kháng sinh khi PCT dưới 0,5ng/ml hoặc giảm 80% so với giá trị đỉnh làm giảm thời gian dùng kháng sinh từ $11,6 \pm 5,07$ ngày (nhóm chứng) xuống là $8,7 \pm 2,9$ ngày (nhóm PCT) nhưng không làm ảnh hưởng đến thời gian thở máy, thời gian nằm ICU, tỷ lệ tử vong cũng như tỷ lệ viêm phổi tái phát. **Kết luận:** Ngừng kháng sinh khi PCT dưới 0,5ng/ml hoặc giảm 80% so với giá trị đỉnh làm giảm thời gian dùng kháng sinh nhưng không làm ảnh hưởng đến kết cục điều trị.

Từ khóa: Viêm phổi thở máy (VAP), PCT, Bệnh viện TWQĐ 108.

Summary

Objective: To investigate the role of procalcitonin for reduced antibiotic exposure in ventilator-associated pneumonia (VAP) at Intensive Care Units, 108 Military Central Hospital. **Subject and method:** 40 patients with VAP treated at Intensive Care Units, 108 Military Central Hospital from August 2019 to April 2020, was randomly divided into 2 groups: The study group with 20 VAP was treated and stopped antibiotics when PCT was lower 0.5ng/ml or decreased 80% of peak value (PCT group) and the control group with 20 VAP was an antibiotic regimen selected by the treating physician. **Result:** Discontinuing antibiotics when PCT was lower 0.5ng/ml or decreased 80% of pick value, reduced the duration of antibiotic use from 11.6 ± 5.07 days (control group) to 8.7 ± 2.9 days (PCT group) but did not affect mechanical ventilation duration, ICU duration, mortality as well as recurrence of pneumonia. **Conclusion:** Discontinuing antibiotics when PCT was lower 0.5ng/ml or decrease 80% of peak value reduces the duration of antibiotic use but did not affect the outcome of treatment.

Keywords: Ventilator associated pneumonia, PCT, 108 Military Central Hospital.

1. Đặt vấn đề

Ngày nhận bài: 12/5/2020, ngày chấp nhận đăng: 18/5/2020 Người phản hồi: Nguyễn Thái Cường; Email: nguyenthacuong108@gmail.com - Bệnh viện Trung ương Quân đội 108

Viêm phổi thở máy (Ventilator Associated Pneumonia - VAP) là viêm phổi xảy ra ở những bệnh nhân được thở máy hơn 48 giờ sau khi đặt nội khí quản hoặc mở khí quản [3]. Đây là nhiễm khuẩn bệnh viện mắc phải thường gặp nhất tại các đơn vị hồi sức tích cực, với tỷ lệ tử vong là 14 - 50%. Theo ước tính của Hội Lồng ngực Hoa Kỳ, nguy cơ VAP là 3%/ngày trong 5 ngày đầu tiên khi thở máy, 2%/ngày trong 5 ngày tiếp theo và 1%/ngày trong những ngày còn lại [7]. Tại Việt Nam, Hà Sơn Bình (2015) nghiên cứu các bệnh nhân phải thở máy tại Khoa Hồi sức Tích cực, Bệnh viện Bạch Mai thấy, tỷ lệ mắc viêm phổi là 24,4%, tần suất mắc 24,8/1000 ngày thở máy [1]. Procalcitonin (PCT) là phân tử tiền chất của hormone calcitonin. Nó được tổng hợp nhiều hơn trong nhiễm trùng nặng và nhiễm trùng huyết. Nhiều nghiên cứu đã báo cáo về tính hữu ích lâm sàng của PCT để chẩn đoán, đánh giá mức độ nghiêm trọng của viêm phổi cũng như để hướng dẫn bắt đầu và kết thúc dùng kháng sinh. PCT dưới 0,5ng/ml hoặc giảm đi 80% giá trị đỉnh được xem là ngưỡng an toàn để cắt kháng sinh nếu tình trạng lâm sàng cải thiện [4]. Stolz (2009) nghiên cứu 101 bệnh nhân VAP đã đề xuất dùng kháng sinh khi PCT < 0,5ng/ml (nhóm PCT) so sánh với nhóm dùng kháng sinh theo kinh nghiệm lâm sàng (nhóm chứng). Tác giả nhận thấy, sử dụng PCT giúp giảm 27% ngày sử dụng kháng sinh nhưng không làm ảnh hưởng thời gian thở máy, thời gian nằm hồi sức, thời gian nằm viện cũng như tỷ lệ tử vong ở ngày thứ 28 [5]. Pontet (2008) nghiên cứu 81 bệnh nhân VAP cho thấy sử dụng PCT hướng dẫn điều trị giúp giảm thời gian dùng kháng sinh từ $11,9 \pm 3,6$ ngày xuống $7,9 \pm 2,4$ ngày ($p < 0,001$) [6]. Tại Việt Nam chưa có báo cáo nào về vai trò của procalcitonin trong định hướng dùng kháng sinh ở bệnh nhân VAP. Vì vậy, chúng tôi tiến hành nghiên cứu này nhằm mục tiêu: *Đánh giá bước đầu vai trò của procalcitonin trong định hướng dùng kháng sinh ở bệnh nhân VAP tại Khoa Hồi sức Tích cực, Bệnh viện Trung ương Quân đội 108.*

2. Đối tượng và phương pháp

2.1. Đối tượng

40 bệnh nhân VAP điều trị tại Khoa Hồi sức tích cực, Bệnh viện TWQĐ 108 từ tháng 08/2019 đến tháng 04/2020, được chia ngẫu nhiên thành 2 nhóm:

Nhóm nghiên cứu gồm 20 bệnh nhân VAP được điều trị và dùng kháng sinh khi PCT dưới 0,5ng/ml hoặc giảm 80% so với giá trị đỉnh (nhóm PCT) và nhóm chứng gồm 20 bệnh nhân VAP được điều trị và dùng kháng sinh theo kinh nghiệm của bác sĩ.

Tiêu chuẩn lựa chọn:

Bệnh nhân ≥ 18 tuổi.

Bệnh nhân được chẩn đoán VAP theo khuyến cáo của Hội các bệnh nhiễm khuẩn Hoa Kỳ (IDSA) và Hiệp hội Lồng ngực Hoa Kỳ (ATS) năm 2016 [3].

Có đầy đủ thông tin nghiên cứu.

Bệnh nhân/gia đình đồng ý tham gia nghiên cứu

Tiêu chuẩn loại trừ:

Bệnh nhân được đặt ống nội khí quản/mở khí quản đã thở máy từ nơi khác đến.

Bệnh nhân tử vong/ra viện trước khi ngừng kháng sinh.

Bệnh nhân được chuyển từ ICU đến khoa khác mà tại khoa mới, bác sĩ điều trị không chấp thuận nghiên cứu này.

Bệnh nhân/gia đình từ chối tham gia nghiên cứu.

2.2. Phương pháp

Thiết kế nghiên cứu: Tiến cứu, mô tả, theo dõi dọc có nhóm chứng.

Phương pháp chọn mẫu: Chọn mẫu thuận tiện.

Tiến hành nghiên cứu

Bệnh nhân được chẩn đoán VAP theo khuyến cáo của Hội các bệnh nhiễm khuẩn Hoa Kỳ (IDSA) và Hiệp hội Lồng ngực Hoa Kỳ năm 2016 [3].

Các bác sĩ điều trị đã được thông báo về đề cương nghiên cứu vào ngày chẩn đoán VAP và được chọn ngẫu nhiên tham gia điều trị bệnh nhân ở một trong hai nhóm: Nhóm PCT hoặc nhóm chứng.

Các bệnh nhân được điều trị kháng sinh theo kinh nghiệm, (được đổi kháng sinh theo kết quả cấy khuẩn và kháng sinh đồ). Theo dõi các thông số lâm sàng, cận lâm sàng và đáp ứng với điều trị, kết quả điều trị.

2.3. Phương pháp xử lý số liệu

Các số liệu quản lý bằng phần mềm Excel và xử lý bằng các thuật toán thống kê với phần mềm SPSS 20.0.

2.4. Vấn đề đạo đức trong nghiên cứu

Tất cả bệnh nhân và gia đình được giải thích đầy đủ về mục đích của nghiên cứu. Khi bệnh nhân/gia

đình đồng ý mới lựa chọn bệnh nhân vào đối tượng nghiên cứu. Các bác sĩ tham gia nghiên cứu được tập huấn kỹ về mục đích, nội dung và cách tiến hành nghiên cứu. Kết quả nghiên cứu nhằm mục tiêu cải tiến chất lượng điều trị cho bệnh nhân và đã được thông qua Hội đồng y đức trước khi tiến hành.

3. Kết quả

Bảng 1. Một số đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng của đối tượng nghiên cứu

Đặc điểm			Nhóm PCT (n = 20)	Nhóm chứng (n = 20)	p
Giới	Nữ		3 (15)	3 (15)	>0,05
	Nam		17 (85)	17 (85)	
Tuổi ($\bar{x}$ SD)			54,5 ± 18,5	59,1 ± 22,6	>0,05
Nhiệt độ ($\bar{x}$ ± SD)			38,35 ± 0,58	38,21 ± 0,53	>0,05
Mạch ($\bar{x}$ ± SD)			100,65 ± 15,69	94,35 ± 16,81	>0,05
Huyết áp trung bình ($\bar{x}$ ± SD)			87,55 ± 11,93	90,50 ± 14,05	>0,05
Số lượng bạch cầu ($\bar{x}$ ± SD) (G/L)			11,65 ± 4,28	12,65 ± 3,26	>0,05
Bạch cầu trung tính ($\bar{x}$ ± SD) (%)			83,15 ± 7,14	78,05 ± 15,14	>0,05
Số lượng tiểu cầu ($\bar{x}$ ± SD) (G/L)			189,25 ± 112,8	187 ± 96,6	>0,05
Tổn thương X-quang	Vị trí	1 phổi (n)	8	10	>0,05
		2 phổi (n)	12	10	
	Tính chất	Lan tỏa (n)	12	11	
		Khú trú (n)	8	9	
	Tràn dịch màng phổi (n)		16	12	
CPIS ($\bar{x}$ ± SD)			7,05 ± 2,7	6,65 ± 2,15	>0,05
Điểm SOFA ($\bar{x}$ ± SD)			6,35 ± 1,95	6,05 ± 1,46	>0,05
PCT lúc vào viện ($\bar{x}$ ± SD)			2,89 ± 2,98	1,68 ± 2,86	<0,05
PCT lúc dừng kháng sinh ($\bar{x}$ ± SD)			0,627 ± 0,61		
Thời gian khởi phát VAP ($\bar{x}$ ± SD)			3,3 ± 1,8	3,15 ± 0,98	>0,05

Nhận xét: Không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê về đặc điểm lâm sàng và cận lâm sàng giữa 2 nhóm.

Bảng 2. Kết quả vi khuẩn học đờm của 2 nhóm

Đặc điểm	Nhóm PCT (n = 20)	Nhóm chứng (n = 20)
Cấy đờm dương tính	13	16
Gram âm (n, %)	10 (76,9%)	13 (81,3%)
<i>P. aeruginosa</i> (n, %)	1 (7,7%)	2 (12,5%)
<i>E. coli</i> (n, %)	0	3 (18,7%)
<i>K. pneumoniae</i> (n, %)	4 (30,7%)	4 (31,2%)
<i>A. baumannii</i> (n, %)	5 (38,4%)	4 (31,2%)
Gram dương (n, %)	3 (24,1%)	3 (19,7%)

<i>S. aureus</i> (n,%)	2 (15,4%)	0
<i>S. pneumoniae</i> (n, %)	1 (7,7%)	3 (18,7%)

Nhận xét: Vi khuẩn Gram âm là nguyên nhân chính gây viêm phổi ở các bệnh nhân thở máy.

Bảng 3. Kết quả điều trị của 2 nhóm

Đặc điểm	Nhóm PCT (n = 20)	Nhóm chứng (n = 20)	p
Thời gian thở máy (ngày)	8,95 ± 2,83	9,6 ± 2,64	>0,05
Thời gian nằm ICU (ngày)	11,95 ± 5,42	12,8 ± 3,75	>0,05
Thời gian dùng kháng sinh (ngày)	8,7 ± 2,9	11,6 ± 5,07	<0,05
Thời gian không dùng kháng sinh trong 28 ngày sau VAP (ngày)	17,8 ± 3,53	13,89 ± 7,93	<0,05
Tử vong (n, %)	2 (10%)	3 (15%)	>0,05
Viêm phổi tái phát	2 (10%)	3 (15%)	>0,05

Nhận xét: Thời gian dùng kháng sinh ở nhóm PCT thấp hơn nhóm chứng có ý nghĩa thống kê. Không có sự khác biệt về thời gian thở máy, thời gian nằm ICU, tỷ lệ tử vong cũng như tỷ lệ viêm phổi tái phát giữa 2 nhóm.

4. Bàn luận

Viêm phổi thở máy là nhiễm khuẩn bệnh viện mắc phải thường gặp nhất tại các đơn vị Hồi sức tích cực. Các bệnh nhân này thường có nhiều bệnh lý phức tạp, căn nguyên vi sinh thường là các vi khuẩn đa kháng. Do vậy, việc sử dụng kháng sinh hợp lý, dùng kháng sinh đúng lúc sẽ giảm nguy cơ đề kháng kháng sinh, giảm chi phí điều trị. Nhiều nghiên cứu đã cho thấy PCT là một marker thích hợp để đánh giá mức độ nặng của nhiễm khuẩn và hỗ trợ các bác sĩ trong việc sử dụng kháng sinh [4].

Nghiên cứu của chúng tôi được tiến hành trên 40 bệnh nhân VAP chia làm 2 nhóm ngẫu nhiên: Nhóm nghiên cứu gồm 20 bệnh nhân VAP được điều trị và dùng kháng sinh khi PCT dưới 0,5ng/ml hoặc giảm 80% so với giá trị đỉnh (nhóm PCT) và nhóm chứng gồm 20 bệnh nhân VAP được điều trị và dùng kháng sinh theo kinh nghiệm của bác sĩ điều trị. Các đặc điểm chung về lâm sàng, cận lâm sàng của 2 nhóm là tương đồng nhau. Kết quả này tương đồng với nhiều nghiên cứu về VAP ở các đơn vị Hồi sức tích cực. VAP thường gặp ở bệnh nhân nam giới tuổi trung bình trên 50 tuổi. Phạm Thái Dũng nghiên cứu 124 bệnh nhân VAP tại Khoa Hồi sức tích cực, Bệnh viện Quân y 103 và Bệnh viện TWQĐ 108 ghi nhận tỷ

lệ nam là 82,54%, nữ là 17,46%, tuổi trung bình 51,2 ± 13,2 tuổi [7].

Trong các căn nguyên gây VAP, vi khuẩn Gram âm chiếm ưu thế, với 76,9% ở nhóm PCT và 81,3 % ở nhóm chứng trong đó *A. baumannii* là thường gặp nhất. Nghiên cứu của Phạm Thái Dũng cũng cho thấy các vi khuẩn Gram âm chiếm ưu thế với 79,31% trong đó hay gặp nhất là *P. aeruginosa* (36,21%), *E. coli* chiếm 22,41% [7].

Khi đánh giá vai trò định hướng dùng kháng sinh của procalcitonin, nhiều nghiên cứu đề xuất ngưỡng PCT dưới 0,5g/ml hoặc giảm 80% so với giá trị đỉnh được xem là ngưỡng an toàn để cắt kháng sinh nếu tình trạng lâm sàng cải thiện [4]. Kết quả nghiên cứu chúng tôi nhận thấy, tại thời điểm dùng kháng sinh, ở nhóm PCT nồng độ PCT giảm xuống còn 0,627 ± 0,61ng/ml. Theo dõi trong vòng 28 ngày kể từ thời điểm chẩn đoán VAP, chúng tôi nhận thấy thời gian dùng kháng sinh của nhóm PCT là 8,7 ± 2,9 ngày thấp hơn có ý nghĩa thống kê so với nhóm chứng là 11,6 ± 5,07 ngày, với p<0,05. Theo dõi trong 28 ngày sau VAP chúng tôi thấy thời gian không dùng kháng sinh ở nhóm PCT cao hơn nhóm chứng (17,8 ± 3,53 ngày so với 13,89 ± 7,93 ngày, với p<0,05). Thử nghiệm đa trung tâm ProHOSP trên 1359 bệnh nhân mắc nhiễm trùng đường hô hấp dưới, được phân làm 2 nhóm: Nhóm PCT và nhóm chứng cho thấy nhóm PCT có thời gian trung bình dùng kháng sinh là 5,7 ngày thấp hơn nhóm chứng (8,7 ngày), giảm 34,8% (95% CI, -40,3% ÷ -28,7%) [8]. Pontet (2008) nghiên cứu trên 81 bệnh nhân VAP

cho thấy sử dụng PCT hướng dẫn điều trị giúp giảm thời gian dùng kháng sinh từ $11,9 \pm 3,6$ ngày xuống $7,9 \pm 2,4$ ngày ($p < 0,001$) [6]. Trong nghiên cứu của tác giả Takanori Akagi (2019), thời gian dùng kháng sinh ở nhóm PCT là 8 ngày ít hơn so với nhóm thông thường là 11 ngày, với $p < 0,001$ [9].

Đánh giá kết quả điều trị chung, chúng tôi nhận thấy, mặc dù cắt kháng sinh theo PCT đã giảm ngày dùng kháng sinh nhưng kết cục điều trị không khác biệt so với nhóm chứng về thời gian thở máy, thời gian nằm ICU, tỷ lệ tử vong và viêm phổi tái phát. Stolz (2009) nghiên cứu 101 bệnh nhân VAP đã đề xuất dùng kháng sinh khi PCT $< 0,5\text{ng/ml}$ (nhóm PCT) so sánh với nhóm dùng kháng sinh theo kinh nghiệm lâm sàng (nhóm chứng). Tác giả nhận thấy, sử dụng PCT giúp giảm 27% ngày sử dụng kháng sinh nhưng không làm ảnh hưởng thời gian thở máy, thời gian nằm hồi sức, thời gian nằm viện cũng như tỷ lệ tử vong ở ngày thứ 28 giữa 2 nhóm. Tỷ lệ bệnh nhân tử vong ở nhóm thông thường là 24%, nhóm PCT là 16% [5]. Bouadma tiến hành thử nghiệm PRORATA (2010) với 630 bệnh nhân vào ICU có nhiễm trùng phải sử dụng kháng sinh, chia làm 2 nhóm: Nhóm PCT và nhóm chứng. Với nhóm procalcitonin, kháng sinh được dùng lại khi PCT $< 0,5\text{ng/ml}$ hoặc giảm hơn 80% so với giá trị đỉnh. Với nhóm chứng, quyết định dùng kháng sinh dựa trên đáp ứng lâm sàng và các hướng dẫn chuyên ngành về thời gian sử dụng kháng sinh cần thiết. Kết quả cho thấy mặc dù giảm thời gian sử dụng kháng sinh nhưng không có sự khác biệt giữa nhóm PCT và nhóm chứng về tỷ lệ tử vong vào ngày thứ 28 và ngày thứ 60 [10].

5. Kết luận

Nghiên cứu 40 bệnh nhân viêm phổi thở máy điều trị tại Khoa Hồi sức tích cực, Bệnh viện Trung ương Quân đội 108 từ tháng 08/2019 đến tháng 04/2020 chúng tôi bước đầu thấy: Ngừng kháng sinh khi PCT dưới $0,5\text{ng/ml}$ hoặc giảm 80% so với giá trị cao nhất làm giảm thời gian dùng kháng sinh ($8,7 \pm 2,9$ ngày (nhóm PCT) so với $11,6 \pm 5,07$ ngày (nhóm chứng) có ý nghĩa thống kê với $p < 0,05$) nhưng không ảnh hưởng đến thời gian thở máy, thời gian nằm ICU, tỷ lệ tử vong cũng như tỷ lệ viêm phổi tái phát.

Tài liệu tham khảo

1. Hà Sơn Bình (2015) *Nhận xét một số yếu tố liên quan và hiệu quả điều trị ở bệnh nhân viêm phổi liên quan đến thở máy*. Luận văn Bác sỹ chuyên khoa cấp II, Trường đại học Y Hà Nội.
2. Phạm Thái Dũng (2011) *Nghiên cứu đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng, vi khuẩn và biến đổi nồng độ procalcitonin, protein C phản ứng ở bệnh nhân viêm phổi thở máy*. Luận án Tiến sỹ Y học, Học viện Quân y.
3. Kalil AC et al (2016) *Management of adults with hospital-acquired and ventilator-associated pneumonia: 2016 clinical practice guidelines by the Infectious Diseases Society of America and the American Thoracic Society*. Clinical Infectious Diseases 63(5): 61-111.
4. Evelien de Jong, Jos A van Oers, Albertus Beishuizen et al (2016) *Efficacy and safety of procalcitonin guidance in reducing the duration of antibiotic treatment in critically ill patients: A randomised, controlled, open-label trial*. The Lancet Infectious Diseases 16(7): 819-827.
5. Dianna Stolz, Smyrnis N, Eggimann P et al (2009) *Procalcitonin for reduced antibiotic exposure in ventilator-associated pneumonia: A randomised study*. European Respiratory Journal 34(6): 1364-1375.
6. Pontet J et al (2008) *Procalcitonin (PCT) guided antibiotic treatment in ventilator associated pneumonia (VAP). Multi-centre, clinical prospective, randomized-controlled study*. Index Infectológico 175: 63.
7. Torres A et al (2017) *International ERS/ESICM/ESCMID/ALAT guidelines for the management of hospital-acquired pneumonia and ventilator-associated pneumonia: Guidelines for the management of hospital-acquired pneumonia (HAP)/ventilator-associated pneumonia (VAP) of the European Respiratory Society (ERS), European Society of Intensive Care Medicine (ESICM), European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (ESCMID) and Asociación Latinoamericana del Tórax (ALAT)*. European Respiratory Journal 50(3): 1700582.
8. Philipp Schuetz, Werner Albrich and Beat Mueller (2010) *Guidance of antibiotic therapy with procalcitonin in lower respiratory tract infections:*

-
- insights into the ProHOSP study. Virulence* 1(2): 88-92.
9. [Takanori Akagi](#), [Nobuhiko Nagata](#), [Kentaro Wakamatsu](#) et al (2019) *Procalcitonin-guided antibiotic discontinuation might shorten the duration of antibiotic treatment without increasing Pneumonia Recurrence*. The American Journal of the Medical Sciences 358(1): 33-44.
10. Lila Bouadma, Charles-Edouard Luyt, Florence Tubach et al (2010) *Use of procalcitonin to reduce patients' exposure to antibiotics in intensive care units (PRORATA trial): A multicentre randomised controlled trial*. The Lancet 375(9713): 463-474.

