

TÌNH HÌNH NHIỄM LAO VÀ SỰ ĐỀ KHÁNG CỦA VI KHUẨN LAO ĐỐI VỚI CÁC THUỐC KHÁNG LAO TRÊN NGƯỜI KHÁM XUẤT CẢNH TẠI BỆNH VIỆN CHỢ RẪY THÀNH PHỐ HỒ CHÍ MINH (2010 – 2013)

Trần Thị Thanh Nga¹, Phan Tuyết Anh¹ và cộng sự¹.

Mục tiêu: Khảo sát tình trạng nhiễm lao và kháng các thuốc chống lao trên những người chuẩn bị xuất cảnh định cư ra nước ngoài. **Đối tượng và Phương pháp:** Dùng phương pháp nghiên cứu hồi cứu và mô tả cắt ngang để phân tích kết quả của 33.117 mẫu cấy lao và 1.325 mẫu kháng sinh đồ lao đã được thực hiện tại Phòng xét nghiệm lao, Khoa Vi sinh, Bệnh viện Chợ Rẫy từ năm 2010 - 2013. **Kết quả:** Tỷ lệ mẫu nhiễm lao tăng từ 2,3% (2010) lên 11,4% (2013). Tỷ lệ kháng hai loại thuốc chủ lực trong điều trị lao, với INH 28% (2010), 25% (2011), 22% (2012), tăng trở lại 24% (2013). Và với RIF 9% (2010), 2,4% (2011), 2,5% (2012), tăng trở lại 5% (2013). Tỷ lệ đa kháng thuốc 8,3% (2010), giảm xuống 2% (2011), 2,2% (2012), sau đó lại tăng 4,6% (2013). **Kết luận:** Hiện tượng tăng tỷ lệ nhiễm vi khuẩn lao và tỷ lệ kháng các thuốc kháng lao, đặc biệt là đa kháng thuốc hiện nay thực sự là thử thách lớn đối với chiến lược chống lao tại Việt nam.

Từ khóa: Bệnh lao, kháng thuốc.

ĐẶT VẤN ĐỀ

Năm 1943, Streptomycin ra đời và được dùng như một thần dược đơn độc để điều trị bệnh lao trong tình cảnh vi khuẩn lao đã kháng với Penicillin và Sulfa. Tuy nhiên, dấu hiệu kháng Streptomycin của vi khuẩn lao đã bắt đầu được ghi nhận năm năm sau đó (1948). Người ta đã tìm cách phối hợp Streptomycin với Thiacetazone và para - aminosalicylic acid để điều trị lao, phương pháp này cũng đã làm giảm được tỷ lệ kháng của vi khuẩn lao^(4,6).

Năm 1951, Isonicotinic acid hydrazide/Isoniazid/INH, thuốc kháng lao mới ra đời. Các triệu chứng lâm sàng của lao mau chóng bị đẩy lùi một cách ngoạn mục trên những bệnh nhân được dùng đơn độc INH để điều trị. Ngay tức khắc, INH được phổ biến và đưa ra dùng rộng rãi trên

toàn cầu⁽⁶⁾.

Tiếp theo sự ra đời của INH, một loạt kháng lao mới nhanh chóng xuất hiện, như Pyrazinamide/PZA và Cycloserine năm 1952, Ethionamide năm 1956, Rifampin/Rifamycin/RIF 1957 và Ethambutol 1962. Các thuốc kháng lao mới này lúc đầu cũng cho hiệu quả điều trị cao, đặc biệt là INH và RIF. Không lâu sau những trường hợp kháng với hai thần dược này đã bắt đầu được ghi nhận^(4,6).

Sử dụng phối hợp các thuốc kháng lao đã được đưa ra đối phó, khởi đầu là INH phối hợp với Streptomycin hoặc với Para aminosalicylic acid, sự phối hợp thuốc này đã làm giảm hẳn các trường hợp lao tái phát trên bệnh nhân. Song, không lâu sau các báo cáo về đa kháng của vi khuẩn lao cũng đã rải rác được ghi nhận. Đầu tiên hết là kết quả nghiên cứu kháng lao của Anh (1955 - 1956) cho thấy các tỉ lệ kháng thuốc của vi khuẩn lao là Streptomycin 2,5%; para aminosalicylic acid 2,6% và INH 1,3%. Những số liệu từ Mỹ chứng minh sự tăng kháng với INH của vi khuẩn lao từ 6,3% (1961 - 1964) tăng lên

¹⁾ Khoa Vi sinh Lâm Sàng, Bệnh viện Chợ Rẫy, thành phố Hồ Chí Minh

Ngày nhận bài: 12/3/2013

Ngày phản biện xong: 5/4/2015.

Ngày duyệt đăng: 27/4/2015.

Người chịu trách nhiệm nội dung khoa học: Trần Thị Thanh Nga, Khoa

Vi sinh Lâm Sàng, Bệnh viện Chợ Rẫy thành phố Hồ Chí Minh

Điện thoại: 0908185491; E-mail: ngatranerh@gmail.com

9,7% (1965-1968). Từ thập niên 1970 đến 1990 số lượng bệnh lao kháng thuốc tăng mạnh đơn kháng và bắt đầu xuất hiện đa kháng với các thuốc kháng lao chủ lực như INH và RIF⁽⁶⁾.

Cho đến nay, kháng thuốc và đa kháng thuốc lao vẫn đang là vấn đề đặc biệt được quan tâm và ghi nhận tại nhiều nơi trên thế giới. Tổ chức Y tế thế giới (WHO) đã khuyến cáo và thực hiện đồng đều các biện pháp phát hiện và điều trị phối hợp các thuốc kháng lao sớm cho bệnh nhân từ giữa thập niên những năm 1990 trên toàn thế giới, nhằm cải thiện tình trạng kháng thuốc, khống chế và đẩy lùi bệnh lao. Tuy nhiên, số liệu gần đây nhất của WHO cho biết năm 2013 toàn thế giới có khoảng 3,7% đa kháng thuốc trong số những trường hợp lao mới phát hiện, tăng khoảng 20% so với số liệu của năm 2011. Khoảng 60% trường hợp đa kháng thuốc xuất hiện chủ yếu ở Brazil, Trung quốc, Ấn độ, Nga và Nam Mỹ⁽⁸⁾.

Lịch sử phát triển kháng và đa kháng với các thuốc chống lao luôn gắn liền với sự tồn tại của bệnh lao. Do đó việc ghi nhận và kịp thời thông báo diễn biến độ nhạy cảm của các thuốc kháng lao theo thời gian sẽ giúp đưa ra những giải pháp mới cho chương trình chống lại bệnh lao tại mỗi quốc gia cũng như toàn cầu.

Việt nam, nơi đang được WHO xếp hạng thứ 12 trong 22 nước trên thế giới phải gánh chịu hậu quả nặng nề của bệnh lao⁽⁹⁾. Đặc biệt, thành phố Hồ Chí Minh có tỷ lệ lao kháng thuốc nhiều gấp 4 lần tỷ lệ trung bình trên thế giới⁽²⁾. Theo kết quả nghiên cứu của Chương trình chống lao quốc gia, năm 2008, Việt nam có tỷ lệ kháng thuốc trên những bệnh lao mới phát hiện là 32,5%, trong đó kháng cao nhất là với Streptomycin (25,1%) và với INH (20%)⁽³⁾.

Chúng tôi thực hiện nghiên cứu khảo sát các kết quả cấy và kháng sinh đồ lao trên những người chuẩn bị đi xuất cảnh, được thăm khám tại Bệnh viện Chợ Rẫy từ năm 2010 đến 2013 nhằm mục tiêu: (1) Theo dõi diễn biến của tình trạng nhiễm lao. (2) Kháng thuốc kháng lao.

ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP

Đối tượng nghiên cứu: Khảo sát hồi cứu 33.117 kết quả cấy và 1.325 kết quả kháng sinh đồ Lao của những người đã được tầm soát bệnh lao trước khi đi xuất cảnh tại bệnh viện Chợ rẫy từ năm 2010 đến 2013.

Phương pháp: Nghiên cứu hồi cứu và mô tả cắt ngang.

Địa điểm nghiên cứu: Mẫu nuôi cấy tìm trực khuẩn lao và các mẫu kháng sinh đồ lao đã được thực hiện tại Phòng xét nghiệm lao, Khoa Vi sinh, Bệnh viện Chợ Rẫy từ năm 2010 - 2013.

Xử lý số liệu: Bảng phương pháp thống kê y học.

KẾT QUẢ VÀ BÀN LUẬN

Bảng 1: Số mẫu bệnh phẩm thực hiện cấy tìm trực khuẩn lao

Năm	2010	2011	2012	2013	Tổng mẫu
Tổng mẫu	10.315	8.201	7.727	6.874	33.117

Nhận xét: Số mẫu cấy ngày càng giảm theo thời gian.

Bảng 2: Số mẫu bệnh phẩm phân lập được trực khuẩn lao (*Mycobacterium tuberculosis*)

Năm	2010	2011	2012	2013
Số bệnh phẩm cấy	10315	8201	7727	6874
Số mẫu cấy (+)	865	759	788	784
Số lam (+) / Ts bệnh phẩm cấy	239	294	265	280

Nhận xét: Số mẫu phát hiện AFB (+) và số mẫu cấy (+) ngày càng tăng mặc dù tổng số mẫu cấy mỗi năm ngày càng giảm.

Bảng 3: Mức độ kháng các thuốc kháng lao của trực khuẩn lao (*M. tuberculosis*)

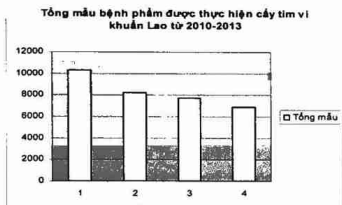
Năm	Tổng mẫu	Số mẫu kháng với thuốc kháng Lao				
		Streptomycin	INH	Rifamycin	Ethambutol	PZA
2010	394	118 (30%)	112 (28%)	35 (9%)	8 (2%)	46 (11%)
2011	322	79 (24%)	81 (25%)	8 (2.4%)	4 (1.2%)	32 (10%)
2012	308	68 (22%)	68 (22%)	8 (2.5%)	6 (2%)	35 (11%)
2013	301	81 (26.9%)	72 (24%)	15 (5%)	1 (0.30%)	12 (4%)

Nhận xét: Tỷ lệ kháng Streptomycin và INH cao nhất trong các loại thuốc kháng lao. Tỷ lệ kháng Ethambutol thấp nhất trong các loại thuốc kháng lao. Tình trạng kháng các thuốc kháng lao nhìn chung giảm trong hai năm 2011 - 2012. Ethambutol và Pyrazinamide cùng có tỷ lệ kháng giảm tiếp trong năm 2013. RIF, INH, và Streptomycin có tỷ lệ kháng tăng trở lại trong năm 2013.

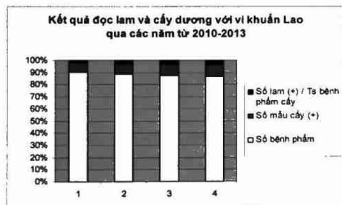
Bảng 4: Đa kháng của trực khuẩn lao

Năm	2010	2011	2012	2013
Đa kháng thuốc (MDR)	33/394 (8.30%)	7/322 (2%)	7/308 (2.20%)	14/301 (4.60%)

Nhận xét: Tình trạng đa kháng cũng giảm trong hai năm 2011 - 2012 và tăng lại năm 2013.

Biểu đồ 1:

Nhận xét: Số mẫu bệnh phẩm mỗi năm có xu hướng giảm dần, sự giảm dần này có lẽ là do sự cho phép nhập cảnh của nước ngoài ngày càng hạn chế.

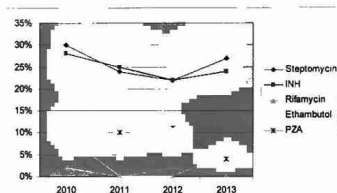
Biểu đồ 2:

Nhận xét: Mặc dù số mẫu bệnh phẩm có chiều hướng giảm dần theo mỗi năm, song số mẫu được phát hiện có nhiễm vi khuẩn lao bằng cả hai phương pháp soi và cấy thì ngày càng tăng, cụ thể kết quả soi dương tăng từ 2,3% năm 2010 lên 4,0% năm 2013 và cấy dương tăng từ 8,3% năm 2010 tăng lên 11,40% năm 2013. Điều này cho thấy số người đi khám chuẩn bị đi xuất cảnh bị nhiễm vi khuẩn lao ngày càng tăng mặc dù hoàn cảnh kinh tế của những đối tượng này được cho là không phải thuộc diện người nghèo. Diễn biến tăng tỉ lệ nhiễm lao của

chúng tôi cũng tương đương với số liệu được báo cáo gần đây nhất của BS. Đỗ Châu Giang (Bệnh viện đa khoa Phạm Ngọc Thạch) với chỉ số nhiễm lao mới của thành phố Hồ Chí Minh là 10% và số bệnh lao phát hiện hàng năm tăng trung bình từ 6 - 7%.⁽¹⁾ Chúng tôi lo ngại cơ sở lây nhiễm của bệnh lao trong xã hội Việt Nam còn rất cao.

Biểu đồ 3:

Diễn biến tính kháng của vi khuẩn lao với các thuốc kháng lao



Nhận xét: Thuốc có tỷ lệ vi khuẩn kháng cao nhất là Streptomycin và hầu như tỷ lệ kháng này không thay đổi nhiều qua các năm, dao động trong khoảng 22% - 30%. Kết quả này cũng tương đồng với kết quả kháng Streptomycin 25,1% của CTCLQG (năm 2008)⁽²⁾. Thuốc có tỷ lệ kháng thấp nhất là Ethambutol, đặc biệt kháng Ethambutol giảm rõ rệt từ khoảng 2% xuống 0,3% năm 2013. Tương tự vậy, thuốc PZA cũng có biểu hiện giảm tỷ lệ kháng từ khoảng 10% xuống còn 4% năm 2013. Đây là dấu hiệu tốt cho điều trị lao. INH vẫn duy trì tỷ lệ kháng thuốc khá cao, 28% năm 2010 sau đó giảm nhẹ xuống 25% năm 2011 và 22% năm 2012. Tuy nhiên năm 2013, tỷ lệ kháng INH lại tăng nhẹ trở lại là 24%. RIF có tỷ lệ kháng thấp hơn so với INH (9% năm 2010; 2,4% năm 2011 và 2,5% năm 2012), cũng có diễn biến tăng tỷ lệ kháng lên 5% trong năm 2013. Các số liệu kháng các thuốc kháng lao của BS. Đỗ Châu Giang (Bệnh viện đa khoa Phạm Ngọc Thạch) năm 2003 cũng ghi nhận kháng Streptomycin là cao nhất (24,1%), tiếp đến theo thứ tự INH 20,0%, RIF 3,6% và Ethambutol có mức kháng thấp nhất (1,1%)⁽¹⁾. Nhìn lại tổng thể diễn biến kháng của các thuốc kháng lao trong đợt khảo sát này, chúng tôi nhận thấy năm loại thuốc kháng lao trên đều có xu hướng giảm tỷ lệ kháng vào hai năm 2011 - 2012 khi so với năm 2010. Streptomycin, Ethambutol và PZA tỷ lệ kháng có xu hướng

giảm tiếp, ngược lại tỷ lệ kháng của INH và RIF lại có xu hướng tăng nhẹ trở lại trong năm 2013. Đây là vấn đề nan giải vì hai thuốc này là hai thuốc chủ đạo trong phác đồ điều trị lao hiện nay.

Biểu đồ 4:

Diễn biến của đa kháng thuốc kháng Lao từ 2010 - 2013



Nhận xét: Báo cáo năm 2008 của ThS. BS. Phan Thượng Đạt (Bệnh viện đa khoa Phạm Ngọc Thạch) cho biết tỷ lệ lao đa kháng thuốc của toàn bộ dân số thành phố Hồ Chí Minh là 2,3%, song của riêng các quận nội thành thì cao hơn (3,8%)⁽²⁾. Theo ước tính của WHO năm 2012 về tình trạng đa kháng thuốc lao tại Việt nam, tỷ lệ kháng đa thuốc chung trên bệnh nhân mới nhiễm khoảng 2% - 3,6%⁽⁷⁾. Theo kết quả của chúng tôi, hiện tượng đa kháng thuốc rất cao trong năm 2010 (8,3%) sau đó giảm nhiều trong hai năm 2011 - 2012 (khoảng 2%) song lại

tăng lên 4,6% năm 2013. Sự tồn tại và diễn biến tăng giảm thất thường của hiện tượng kháng và đa kháng thuốc chính là nguyên nhân làm tăng các tỷ lệ nhiễm lao, lao tái phát và tử vong của bệnh nhân lao. Những kết quả kháng và đa kháng chứng tỏ thu được trên đã lý giải hiện tượng tăng nhiễm lao ở những người chuẩn bị xuất cảnh. Đây cũng là những cảnh báo cho nguy cơ tồn tại và phát triển của bệnh lao tại Việt nam còn rất cao.

KẾT LUẬN

Ba vấn đề chính chúng tôi rút ra được từ đợt khảo sát này là:

Tỷ lệ nhiễm vi khuẩn lao của người khám xuất cảnh tăng dần theo mỗi năm, từ 2,3% năm 2010 lên 11,4% năm 2013, điều này phần nào phản ánh tình trạng nhiễm lao tại Việt nam hiện nay vẫn ngày càng tăng.

Tỷ lệ kháng với thuốc chủ lực trong điều trị lao vẫn duy trì ở mức độ cao, cụ thể INH 24% và RIF 5% trong năm 2013.

Tỷ lệ đa kháng thuốc giảm từ 8.3% xuống 2% trong 2011 - 2012 nhưng tăng trở lại 4,6% trong năm 2013.

Đây chính là những thách thức lớn cho Chương trình phòng chống lao quốc gia tại Việt nam cũng như trên thế giới hiện nay.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Đỗ Châu Giang, BV PNT, Những thách đố hiện nay trong công tác phòng chống bệnh Lao trên thế giới và tại Việt nam, <http://www.medinet.hochiminhcity.gov.vn/ttyh/bshkhkt/thachdopclao.htm>.
2. Nguyễn Huy Dũng, BV PNT, Khẩn cấp ngăn chặn tình trạng Lao kháng thuốc, 23/5/2008.
3. BS. Phan Thượng Đạt, BV PNT, Tình hình bệnh lao kháng thuốc và các phòng ngừa - medinet.hochiminhcity.gov.vn/data/news/2008.
4. Michael D. Iseman - Evolution of drug - resistant tuberculosis: A tale of two species- Proc. Natl. Acad. Sci. USA/ Vol. 91, pp. 2428 - 2429, March 1994, Colloquium Paper
5. PATH - www.path.org - Hỗ trợ công tác phòng chống Lao tại Việt nam, Emerging and Epidemic diseases.
6. Salmaan Keshavjee, M.D., Ph.D., and Paul E. Farmer, M.D., Ph.D Tuberculosis, Drug Resistance, and the History of Modern Medicine - N Engl J Med 2012; 367: 931 - 936/September 6, 2012.
7. Sở Y tế TP HCM, BV PNT, Tổng kết hoạt động năm 2013 chương trình chống lao, chương trình hen phế quản và phương hướng hoạt động năm 2014, 17/01/2104.
8. Wikipedia, the free encyclopedia - Multi-drug - resistant tuberculosis.

**EVOLUTION OF TUBERCULOSIS INFECTED SITUATION
AND RESISTANCE TO ANTITUBERCULOSIS AGENTS
FROM MIGRATION PEOPLE AT HO CHI MINH CITY (2010 - 2013)**

Summary

Object: Aim to investigate evolution of tuberculosis infected situation and resistance to antituberculosis agents from migration people. **Method:** Retrospective study cultured results of 33 117 specimens for Mycobacterium tuberculosis detection and 1325 drug sensitivity tests these were performed at tuberculosis laboratory of Choray Hospital from 2010 to 2013. **Results:** Proportion of Mycobacterium tuberculosis infected samples increased from 2.3% (2010) to 11.4% (2013). Drug resistance rates of backbone antituberculosis agents have still lasted, such as Iso-

niazide resistance was 28% (2010), 25% (2011), 22% (2012) then increased 24% (2013). Resistance to Rifampicin 9% (2010), 2.4% (2011), 2.5% (2012) and increased 5% (2013). An emergency problem, multi - drug resistance has also lasted 8.3% (2010), 2% (2011), 2.2% (2012) and increased 4.6% (2013). **Conclusion:** Increase tuberculosis infected samples and resistance to antituberculosis agents, especially multidrug - resistance have been remaining a challenge to tuberculosis treatment strategy in Vietnam.

Key words: Tuberculosis, drug resistance.