

BỘ GIÁO DỤC VÀ ĐÀO TẠO

BỘ QUỐC PHÒNG

HỌC VIỆN QUÂN Y

NGUYỄN ĐỨC LƯ

**NGHIÊN CỨU ĐẶC ĐIỂM LÂM SÀNG, CẬN LÂM SÀNG
VÀ KẾT QUẢ ĐIỀU TRỊ SUY HÔ HẤP Ở BỆNH NHÂN
NGỘ ĐỘC CẤP HÓA CHẤT TRỪ SÂU PHOSPHO HỮU CƠ**

LUẬN ÁN TIẾN SĨ Y HỌC

HÀ NỘI - 2013

BỘ GIÁO DỤC VÀ ĐÀO TẠO

BỘ QUỐC PHÒNG

HỌC VIỆN QUÂN Y

NGUYỄN ĐỨC LƯ

**NGHIÊN CỨU ĐẶC ĐIỂM LÂM SÀNG, CẬN LÂM SÀNG
VÀ KẾT QUẢ ĐIỀU TRỊ SUY HÔ HẤP Ở BỆNH NHÂN
NGỘ ĐỘC CẤP HÓA CHẤT TRỪ SÂU PHOSPHO HỮU CƠ**

Chuyên ngành: Nội Hô hấp

Mã số: 62.72.01.44

LUẬN ÁN TIẾN SĨ Y HỌC

NGƯỜI HƯỚNG DẪN KHOA HỌC:

1. GS.TS. Nguyễn Thị Dụ
2. PGS.TS. Nguyễn Huy Lực

HÀ NỘI - 2013

LỜI CAM ĐOAN

Tôi xin cam đoan đây là công trình nghiên cứu của riêng tôi. Các số liệu, kết quả nêu trong luận án là trung thực và chưa từng được ai công bố trong bất kỳ công trình nào khác.

Tác giả

NGUYỄN ĐỨC LƯ

CÁC CHỮ VIẾT TẮT TRONG LUẬN ÁN

AChE	Acetylcholinesterase
ARDS	Acute Respiratory Distress Syndrome
BN	Bệnh nhân
BVTV	Bảo vệ thực vật
ChE	Cholinesterase
ChE ht	Cholinesterase huyết tương
cs	Cộng sự
GCS	Glasgow coma score
GTBTTT	Giá trị bình thường tối thiểu
HA	Huyết áp
HC	Hội chứng
HCTG	Hội chứng trung gian
HCTS	Hoá chất trừ sâu
M	Muscarin
N	Nicotin
NĐ	Ngộ độc
NĐC	Ngộ độc cấp
PAM	Pralidoxim
PHC	Phospho hữu cơ
PXGX	Phản xạ gân xương
SGOT	Serum glutamic oxaloacetic transaminase
SGPT	Serum glutamic pyruvic transaminase
SHH	Suy hô hấp
TB	Trung bình
TKTU	Thần kinh trung ương
TM	Tĩnh mạch

ĐẶT VẤN ĐỀ

Việc sử dụng rộng rãi hóa chất trừ sâu ở các nước châu Á, các nước nông nghiệp làm gia tăng tình trạng ngộ độc, trong đó đặc biệt là phospho hữu cơ, tỷ lệ tử vong còn cao từ 9-28,9% [126], [137]. Tử vong trong ngộ độc cấp phospho hữu cơ do suy hô hấp chiếm 40- 60% [66], [91] chủ yếu ở bệnh nhân tự tử do uống quá nhiều.

Nước ta là nước nông nghiệp do đó phải sử dụng nhiều loại phân bón, hóa chất bảo vệ thực vật, trong đó hóa chất trừ sâu (insecticide) chiếm số lượng nhiều nhất. Chính vì vậy nguy cơ phơi nhiễm dẫn tới ngộ độc là rất cao. Ngộ độc cấp phospho hữu cơ xảy ra nhiều, đứng hàng thứ hai trong tất cả các loại ngộ độc (chỉ sau ngộ độc thực phẩm) và tỷ lệ tử vong còn cao [5], [14].

Ngộ độc phospho hữu cơ đến nay vẫn luôn luôn là vấn đề lớn, tại Hội nghị lần thứ VI của Hiệp hội Độc chất học Châu Á Thái Bình Dương tổ chức vào tháng 12-2007 tại Bangkok (Thái Lan) có tất cả 189 đề tài nghiên cứu thì đã có đến gần một phần tư số đề tài đề cập đến ngộ độc phospho hữu cơ [33]. Theo nghiên cứu của nhiều tác giả trong và ngoài nước, nguyên nhân trực tiếp gây tử vong trong ngộ độc cấp hóa chất này là khá đa dạng và phức tạp phụ thuộc vào liều lượng chất độc vào cơ thể, đường xâm nhập cũng như hiệu quả của công tác cấp cứu, điều trị...song phần lớn trường hợp được các nhà nghiên cứu thừa nhận là do suy hô hấp.

Ở nước ta, phospho hữu cơ chiếm nhiều nhất trong ngộ độc hóa chất bảo vệ thực vật, chỉ tính riêng 44 tỉnh, thành có gửi báo cáo về tình hình ngộ độc, hàng năm có 1518 bệnh nhân ngộ độc cấp phospho hữu cơ vào cấp cứu, tỷ lệ tử vong từ 6,67-18,7%. Mặc dầu đã có các thuốc chống độc đặc hiệu pralidoxim và atropin, có những phác đồ sử dụng kết hợp atropin và pralidoxim hiệu quả, song phần lớn nguyên nhân tử vong trong ngộ độc cấp

phospho hữu cơ là suy hô hấp với nhiều yếu tố nguyên nhân và cơ chế khác nhau. Tỷ lệ tử vong còn phụ thuộc vào khả năng chẩn đoán, điều trị suy hô hấp của thầy thuốc và các phương tiện hồi sức cấp cứu của cơ sở.

Để làm giảm tỷ lệ tử vong do ngộ độc cấp phospho hữu cơ đã có nhiều công trình nghiên cứu trong lĩnh vực này, nếu như bệnh học nhiễm độc phospho hữu cơ, các phương pháp cấp cứu, điều trị đã được nghiên cứu nhiều thì suy hô hấp và phương pháp điều trị suy hô hấp trong ngộ độc hóa chất này vẫn còn những khoảng trống cần phải tiếp tục nghiên cứu, bởi vì xử trí tốt suy hô hấp là giải quyết được về cơ bản nguyên nhân gây tử vong.

Trong ngộ độc cấp phospho hữu cơ, suy hô hấp xuất hiện sớm với tỷ lệ cao, các biểu hiện lâm sàng và cận lâm sàng phong phú, suy hô hấp ảnh hưởng xấu đến tiên lượng bệnh nhân [4], [34]...

Tại Việt Nam và trên thế giới đã có nhiều nghiên cứu về suy hô hấp ở bệnh nhân ngộ độc cấp phospho hữu cơ, tuy nhiên chưa có nghiên cứu nào về lâm sàng của suy hô hấp một cách chi tiết để từ đó rút ra những kinh nghiệm, khuyến cáo nhằm góp phần nâng cao hiệu quả chẩn đoán sớm suy hô hấp, điều trị hiệu quả suy hô hấp ở bệnh nhân ngộ độc cấp phospho hữu cơ. Ở nước ta tỷ lệ bệnh nhân ngộ độc phospho hữu cơ tử vong còn khá cao do đó việc xác định đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng của suy hô hấp và đánh giá kết quả điều trị suy hô hấp vẫn đang là vấn đề đáng quan tâm và cần được nghiên cứu một cách đầy đủ.

Vì vậy chúng tôi nghiên cứu đề tài này nhằm các mục tiêu sau:

- 1. Xác định đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng của suy hô hấp ở bệnh nhân ngộ độc cấp phospho hữu cơ.***
- 2. Đánh giá kết quả điều trị suy hô hấp và mối liên quan giữa các yếu tố tiên lượng nặng với kết quả điều trị ở bệnh nhân ngộ độc cấp phospho hữu cơ.***

CHƯƠNG 1

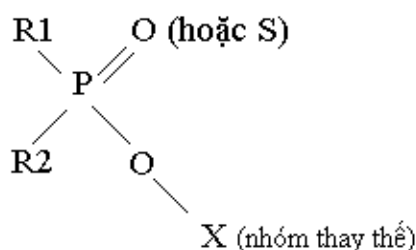
TỔNG QUAN

1.1. DỊCH TỄ HỌC NGỘ ĐỘC PHOSPHO HỮU CƠ

1.1.1. Đặc điểm hóa chất trừ sâu phospho hữu cơ

Hợp chất phospho hữu cơ là một nhóm các hoá chất khác nhau được sử dụng trong nông nghiệp và gia dụng.

Cấu tạo hóa học: phospho hữu cơ bao gồm hydrocarbon và gốc của acid phosphoric. Ngày nay có hàng trăm hợp chất phospho ra đời nhưng vẫn trên cơ sở một công thức hóa học chung [97].



Sơ đồ 1.1. Sơ đồ cấu tạo của hợp chất phospho hữu cơ

Độc tính : liều gây chết cho người lớn khác nhau tùy hợp chất : 25g đối với Diazinon, 60g với Malathion trong khi đó chỉ từ 10 đến 300mg với Parathion. LD50 của các phospho hữu cơ cực độc thay đổi từ 1,3 mg/kg (Tebupirimfos), 7mg/kg (Phosphamidon và Chlormephos) đến 15mg với Fenamiphos, 13mg/kg với Parathion [105], [137].

Phospho hữu cơ được chuyển hóa và khử độc ở gan bởi các enzyme mono-oxygenase.

1.1.2. Tình hình ngộ độc hoá chất trừ sâu phospho hữu cơ trên thế giới và Việt Nam

1.1.2.1. Trên thế giới

Do được sử dụng rộng rãi nên thuốc trừ sâu phospho hữu cơ cũng trở thành nguyên nhân gây ngộ độc phổ biến trên khắp thế giới đặc biệt ở những

nước nông nghiệp đang phát triển. Cơ quan bảo vệ môi trường Washington báo cáo rằng 80% bệnh nhân nhập viện do ngộ độc hóa chất trừ sâu là do nhiễm độc nhóm phospho hữu cơ [40]. Theo Tổ chức Y tế Thế giới hàng năm có hơn 3 triệu người trên thế giới nhiễm độc hóa chất trừ sâu, phần lớn là do phospho hữu cơ, gây chết 220 nghìn người [95], [114]. Tuy nhiên con số này chắc chắn đã bỏ qua nhiều trường hợp không báo cáo và có lẽ không nhận biết được do sự tiếp xúc môi trường các hóa chất trừ sâu này ở nồng độ thấp [43].

Trong thời kỳ 5 năm (1998-2002), Hiệp hội các trung tâm chống độc Hoa Kỳ (AAPCC) ghi nhận hơn 55 nghìn trường hợp ngộ độc phospho hữu cơ. Mặc dầu tổng số này lớn, con số ngộ độc hợp chất phospho hữu cơ được báo cáo trong 2 năm cuối của thời kỳ này giảm gần 20%. Năm 2007, Hiệp hội này tiếp nhận 96307 cuộc gọi liên quan đến ngộ độc hóa chất trừ sâu, nhiều người trong số đó nhiễm độc phospho hữu cơ và sử dụng 2-PAM. Tuy nhiên con số tử vong được AAPCC báo cáo vẫn hằng định, trung bình 8 trường hợp một năm [118]. Ở Đài Loan, nơi mà thuốc trừ sâu dễ dàng có được ở vùng nông thôn, tỷ lệ tử vong ghi nhận do ngộ độc hợp chất này lên đến 23% [115]. Tương tự, thuốc trừ sâu phospho hữu cơ gây ra hơn 50% các trường hợp tử vong do ngộ độc ở Ấn Độ trong 25 năm qua [116] và chiếm khoảng 75% tổng số các ngộ độc ở đất nước này [102]. Ở Trung Quốc trong thập kỷ 90 thế kỷ trước, mỗi năm có tới 50-70 nghìn bệnh nhân ngộ độc hoá chất trừ sâu ở 27 tỉnh, trong đó phần lớn (78%) là ngộ độc phospho hữu cơ [50].

Vào năm 1995, một nhóm khủng bố thuộc giáo phái Aum Shinrikyo sử dụng sarin để đầu độc hành khách trên chuyến tàu điện ngầm ở Tokyo [23], [74]. Ngộ độc hàng loạt vẫn còn xảy ra trong những năm gần đây, vào năm 2005, 15 nạn nhân bị ngộ độc sau khi vô tình ăn thức ăn nhiễm ethion trong một lễ hội ở Magrawa, Ấn Độ. Sự bùng nổ bệnh đa thần kinh ngoại biên muện do dầu ăn bị nhiễm độc ở Việt Nam và Sri Lanka [46], [52].

Chất độc thần kinh cũng được sử dụng trong chiến tranh, trong khủng bố, đặc biệt ở Iraq vào những năm 1980. Thêm vào đó, các vũ khí hóa học vẫn còn đặt ra một mối quan ngại thật sự trong thời đại có nhiều hoạt động khủng bố này [38], [39].

Bệnh nhân thường nhập viện sau khi uống thuốc trừ sâu do vô ý hoặc do tự tử hoặc sau khi làm việc trong vùng gần đây được xử lý với các hợp chất này [69]. Trẻ con và người lớn có thể có biểu hiện ngộ độc khi ở trong vùng được xịt hoặc phun sương với thuốc trừ sâu phospho hữu cơ. Sự tiếp xúc qua da trực tiếp với một vài loại thuốc trừ sâu có thể nhanh chóng bị ngộ độc [89], [99]. Sự bùng phát của ngộ độc hàng loạt đã xảy ra do nhiễm độc vào vụ thu hoạch hoặc do thức ăn [111], [122]. Các hợp chất phospho hữu cơ cũng đã được sử dụng như một vũ khí giết người [23], [93], [94].

1.1.2.2. Tại Việt Nam

Trong một thống kê từ số liệu của 39 bệnh viện tỉnh trong cả nước, tình hình ngộ độc hóa chất trừ sâu phospho như sau:

Bảng 1.1. Tình hình ngộ độc hóa chất trừ sâu phospho hữu cơ

	Năm 1996		Năm 1997		Quý I/1998		Tổng số chung		
	PHC	Khác	PHC	Khác	PHC	Khác	PHC	Khác	Cộng
Số người bệnh	1130	1438	1148	1540	461	341	2739	3319	6058
TL/NĐHCNN(%)	44	56	42,7	57,3	57,5	42,5	45,2	54,7	100
TL tử vong (%)	8,93	4,24	9,05	4,09	7,59	4,11	8,76	4,16	6,24

* Nguồn: theo Trần Thu Thủy (1998) [28]

Ghi chú: PHC: phospho hữu cơ; Khác: hóa chất khác; NĐHCNN: nhiễm độc hóa chất sử dụng trong nông nghiệp.

Qua thống kê này ta thấy tình hình nhiễm độc hóa chất trừ sâu vẫn còn cao, và chiếm từ 44 đến 57,5% trong tổng số nhiễm độc hóa chất sử dụng trong nông nghiệp. Tỷ lệ tử vong do ngộ độc phospho hữu cơ cũng cao hơn các hoá chất khác sử dụng trong nông nghiệp (7,59 đến 9,05%) [18].

Theo Nguyễn Thị Dụ, tổng hợp các số liệu từ các báo cáo của 44 bệnh viện trong cả nước (2006), số bệnh nhân bị ngộ độc vào cấp cứu chiếm 1/4 tổng số bệnh nhân vào cấp cứu. Tỷ lệ tử vong chung do ngộ độc là 2,07-3,15%, ngộ độc hóa chất bảo vệ thực vật mà chủ yếu là phospho hữu cơ đứng hàng thứ hai sau ngộ độc thực phẩm, tỷ lệ tử vong do ngộ độc phospho hữu cơ là 4,67% [5].

1.2. CƠ CHẾ BỆNH SINH, LÂM SÀNG, CẬN LÂM SÀNG CỦA NGỘ ĐỘC CẤP PHOSPHO HỮU CƠ

1.2.1. Cơ chế bệnh sinh của ngộ độc cấp phospho hữu cơ

Cơ chế hoạt động chủ yếu của hóa chất trừ sâu phospho hữu cơ là sự ức chế các enzym carboxyl ester hydrolases, đặc biệt acetylcholinesterase (AChE).

Phospho hữu cơ làm bất hoạt AChE bằng cách phosphoryl hóa nhóm serine hydroxyl nằm ở vị trí hoạt động của AChE. Sự phosphoryl hóa xảy ra do mất một nhóm thế phospho hữu cơ và thiết lập một liên kết đồng hóa trị với AChE. Một khi AChE bị bất hoạt, acetylcholin tích tụ khắp hệ thống thần kinh, tạo ra sự kích thích quá mức các receptor muscarin và nicotin. Các ảnh hưởng lâm sàng được biểu hiện qua việc hoạt hóa hệ thống thần kinh trung ương, thần kinh tự động và ở các receptor nicotin trên cơ vân [41], [53] từ đây sẽ xuất hiện các hội chứng muscarin, nicotin, thần kinh trung ương.

Khi phospho hữu cơ gắn kết với AChE, enzym này có thể trải qua một trong các diễn biến sau:

- Sự thủy phân nội sinh enzym bị phosphoryl hóa do esterases hoặc paraoxonases.
- Tái hoạt hóa bởi một chất phản ứng mạnh như pralidoxime (2-PAM).
- Sự gắn kết không hồi phục và sự bất hoạt enzym dai dẳng (aging).

Phospho hữu cơ có thể hấp thu qua da, qua đường tiêu hóa, hít, hoặc tiêm. Mặc dầu hầu hết bệnh nhân nhanh chóng có triệu chứng ngộ độc, sự khởi phát