

PROCALCITONIN DYNAMICS ON PATIENTS WITH BACTERIAL PNEUMONIA

Dao Thi Loan¹, Nguyen Si Tuan^{1,2*}, Nguyen Thi Ngoc Anh², Pham Van Dung¹

¹Thong Nhat General Hospital of Dong Nai Province - No. 234, Highway 1, Tan Bien ward, Bien Hoa City, Dong Nai Province, Vietnam

²Hong Bang International University - No. 215 Dien Bien Phu, ward 15, Binh Thanh District, HCM City, Vietnam

Received: 12/01/2024

Revised: 01/02/2024; Accepted: 24/02/2024

ABSTRACT

Proposes: Procalcitonin (PCT) is used to reduce the time of antibiotic use in patients with infections, especially in patients with sepsis. However, the role of PCT in patients with pneumonia caused by multidrug-resistant bacteria (P-MDR) has not been studied much, especially in Vietnam. Therefore, the project aimed to determine PCT kinetics in patients with bacterial pneumonia.

Research methods: Longitudinal study, we analyzed PCT dynamics in 121 patients with microbiological and clinical findings confirming bacterial pneumonia from January 2023 to October 2023.

Results: There were 65 patients with pneumonia caused by multidrug-resistant bacteria and 56 patients with pneumonia caused by non-multidrug-resistant bacteria (P-nMDR). The five most common agents causing bacterial pneumonia are *Klebsiella pneumoniae* (32.23%), *Acinetobacter baumannii* (26.45%), *Pseudomonas aeruginosa* (22.31%), *Staphylococcus aureus* (8.26%), and *Escherichia coli* (5.79%). The average PCT concentration in the P-MDR group was higher than in the P-nMDR group. PCT clearance time in the P-MDR group was 2.13 times slower than the P-nMDR group. 64.46% of patients who had not stopped using antibiotics at the time PCT was below 0.05 ng/ml.

Conclusions: The average PCT concentration in the P-MDR group was higher than in the P-nMDR group. PCT clearance time in the P-MDR group was slower than the P-nMDR group. It is necessary to conduct a randomized controlled clinical trial following this research to monitor PCT dynamics in patient groups such as COPD and bacterial pneumonia in 2024.

Keywords: Procalcitonin (PCT) kinetics, multidrug-resistant bacterial pneumonia (P-MDR), non-multidrug-resistant bacterial pneumonia (P-nMDR), PCT clearance time, antibiotic discontinuation.

*Corresponding author

Email address: tuanns@hiu.vn

Phone number: (+84) 969 857 486

<https://doi.org/10.52163/yhc.v65iCD1.962>

ĐỘNG HỌC PROCALCITONIN Ở BỆNH NHÂN VIÊM PHỔI DO VI KHUẨN

Đào Thị Loan¹, Nguyễn Sĩ Tuấn^{1,2*}, Nguyễn Thị Ngọc Anh², Phạm Văn Dũng¹

¹Bệnh viện đa khoa Thống Nhất tỉnh Đồng Nai - Số 234 quốc lộ 1, phường Tân Biên, thành phố Biên Hòa, tỉnh Đồng Nai, Việt Nam

²Trường Đại học Quốc tế Hồng Bàng - Số 215 Điện Biên Phủ, Phường 15, Quận Bình Thạnh, Tp. Hồ Chí Minh, Việt Nam

Ngày nhận bài: 12 tháng 01 năm 2024

Chỉnh sửa ngày: 01 tháng 02 năm 2024; Ngày duyệt đăng: 24 tháng 02 năm 2024

TÓM TẮT

Mục tiêu: Procalcitonin (PCT) giúp giảm thời gian sử dụng kháng sinh trên các bệnh nhân bị nhiễm khuẩn, đặc biệt ở bệnh nhân nhiễm trùng huyết. Tuy nhiên, vai trò của PCT ở bệnh nhân viêm phổi do vi khuẩn đa kháng thuốc (P-MDR) chưa được nghiên cứu nhiều, đặc biệt là ở Việt Nam. Do đó, đề tài tiến hành nhằm mục tiêu xác định động học PCT ở bệnh nhân viêm phổi do vi khuẩn.

Phương pháp nghiên cứu: Trong nghiên cứu theo dõi dọc này, chúng tôi phân tích động học PCT ở 121 bệnh nhân có kết quả vi sinh và lâm sàng khẳng định viêm phổi do vi khuẩn từ 1/2023 đến 10/2023.

Kết quả: Có 65 bệnh nhân viêm phổi do vi khuẩn đa kháng thuốc và 56 bệnh nhân viêm phổi do vi khuẩn không đa kháng thuốc (P-nMDR). Năm tác nhân phổ biến nhất gây viêm phổi vi khuẩn là *Klebsiella pneumoniae* (32,23%), *Acinetobacter baumannii* (26,45%), *Pseudomonas aeruginosa* (22,31%), *Staphylococcus aureus* (8,26%) và *Escherichia coli* (5,79%). Nồng độ PCT trung bình ở nhóm P-MDR cao hơn ở nhóm P-nMDR. Thời gian thanh thải PCT ở nhóm P-MDR chậm 2,13 lần so với nhóm P-nMDR. Có 64,46% bệnh nhân chưa ngưng sử dụng kháng sinh tại thời điểm PCT về dưới 0,05 ng/ml.

Kết luận: Nồng độ PCT trung bình ở nhóm P-MDR cao hơn ở nhóm P-nMDR. Thời gian thanh thải PCT ở nhóm P-MDR chậm hơn so với nhóm P-nMDR. Cần tiến hành nghiên cứu thử nghiệm lâm sàng ngẫu nhiên có đối chứng tiếp nối đề tài này để theo dõi động học PCT trên các nhóm bệnh nhân như COPD, viêm phổi vi khuẩn trong năm 2024.

Từ khóa: Động học Procalcitonin (PCT), viêm phổi do vi khuẩn đa kháng thuốc (P-MDR), viêm phổi do vi khuẩn không đa kháng thuốc (P-nMDR), thời gian thanh thải PCT, ngưng sử dụng kháng sinh.

*Tác giả liên hệ

Email: tuanns@hiu.vn

Điện thoại: (+84) 969 857 486

<https://doi.org/10.52163/yhc.v65iCD1.962>



1. ĐẶT VẤN ĐỀ

Vi khuẩn đa kháng thuốc (MDR) được chọn lọc khi bệnh nhân được dùng kháng sinh không phù hợp. Thời gian bệnh nhân (và đồng thời là vi khuẩn) phơi nhiễm với kháng sinh càng lâu thì áp lực chọn lọc tạo ra các chủng vi khuẩn kháng thuốc càng cao [5]. Thống kê cho thấy, có từ 30 – 50% kháng sinh dùng cho bệnh nhân nội trú là không thực sự cần thiết [3], và các phác đồ điều trị thường kéo dài hơn cần thiết mà các khuyến cáo đưa ra [5]. Điều này đặc biệt nghiêm trọng ở các khoa Hồi sức Tích cực và Chống độc (ICU) nơi mà kháng sinh phổ rộng được sử dụng theo kinh nghiệm ngay từ đầu và trong hầu hết trường hợp, kháng sinh không được xuống thang do có khoảng 40 – 60% bệnh nhân nhiễm khuẩn nặng mà không nuôi cấy, định danh và thực hiện được kháng sinh đồ trên tác nhân gây bệnh [9]. Vì thế, việc nghiên cứu các phương pháp tiếp cận mới nhằm giảm thiểu khả năng bệnh nhân (và cũng là vi khuẩn) phơi nhiễm với kháng sinh, đồng thời rút ngắn thời gian điều trị cho bệnh nhân là hướng nghiên cứu nên được ưu tiên tiến hành [8]. Dựa trên quan điểm này, các dấu ấn sinh học được áp dụng để chẩn đoán sớm các nhiễm khuẩn, để sớm khởi động kháng sinh trị liệu và giúp ra quyết định ngưng kháng sinh kịp thời, tránh kéo dài liệu pháp kháng sinh không cần thiết cho bệnh nhân.

Procalcitonin (PCT) là dấu ấn huyết thanh học được nghiên cứu nhiều nhất trong vai trò là dấu ấn sinh học chẩn đoán bệnh nhiễm khuẩn cũng như trong theo dõi và xem xét ngưng kháng sinh trị liệu cho bệnh nhân [10]. Các thử nghiệm lâm sàng ngẫu nhiên có đối chứng (RCTs) đã chứng minh vai trò hữu dụng của PCT để khởi động kháng sinh sớm cũng như ngưng liệu pháp kháng sinh cho bệnh nhân nhiễm khuẩn. Kết quả của các nghiên cứu này cho thấy PCT giúp rút ngắn thời gian điều trị và xác định được liều kháng sinh hàng ngày cho các bệnh nhân nhiễm khuẩn nặng và có thể ngừng kháng sinh sớm nếu nồng độ PCT giảm từ 80% so với nồng độ PCT đỉnh ban đầu hoặc xuống tới giá trị nhỏ hơn hoặc bằng 0,5 ng/ml. Tuy nhiên, phần lớn các nghiên cứu RCTs đánh giá vai trò của PCT trên bệnh nhân nhiễm khuẩn huyết hoặc các nhiễm khuẩn cộng đồng. Thực tế, chưa có nhiều nghiên cứu đánh giá vai trò của PCT trong nhóm bệnh nhân nhiễm vi khuẩn đa kháng thuốc, đặc biệt là nhóm bệnh nhân viêm phổi do vi khuẩn đa kháng thuốc [1, 2].

Thực hành lâm sàng cho thấy các viêm phổi do vi khuẩn

đa kháng thuốc có thể không đáp ứng với kháng sinh trị liệu theo cách thông thường và thầy thuốc chưa có đủ bằng chứng cận lâm sàng để ngưng kháng sinh cho bệnh nhân [6]. Vì thế, chúng tôi tiến hành đề tài: “**Động học Procalcitonin ở bệnh nhân viêm phổi do vi khuẩn**” để nghiên cứu động học PCT và thời gian PCT thanh thải xuống từ 80% so với nồng độ PCT đỉnh ban đầu hoặc xuống tới giá trị nhỏ hơn hoặc bằng 0,5 ng/ml ở nhóm bệnh nhân viêm phổi do vi khuẩn đa kháng thuốc so với nhóm bệnh nhân viêm phổi do vi khuẩn không đa kháng thuốc [11], với mục tiêu như sau:

1. Xác định tỷ lệ các tác nhân đa kháng thuốc, các tác nhân nhạy thuốc thường gây viêm phổi tại bệnh viện.
2. Xác định nồng độ và thời gian thanh thải Procalcitonin (PCT) bằng phương pháp miễn dịch vi hoạt hóa phát quang ở bệnh nhân viêm phổi.
3. So sánh nồng độ và thời gian thanh thải PCT ở bệnh nhân viêm phổi do vi khuẩn đa kháng thuốc và nhạy thuốc tại bệnh viện đa khoa Thống Nhất Đồng Nai 2023.
4. Xác định tỷ lệ bệnh nhân được ngưng sử dụng kháng sinh tại thời điểm PCT về dưới 0,05 ng/ml.

2. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP

2.1. Đối tượng nghiên cứu

Đề tài được tiến hành tại khoa Vi sinh, các khoa lâm sàng, Bệnh viện Đa khoa Thống Nhất tỉnh Đồng Nai từ tháng 1/2023 tới tháng 10/2023.

2.1.1. Tiêu chí chọn mẫu

- Dân số chọn mẫu: Bệnh nhân khoa lâm sàng, có chỉ định cấy dịch hô hấp, đàm từ 1/2023 đến 10/2023.

- Tiêu chuẩn chọn mẫu:

- + Chẩn đoán của lâm sàng xác định là viêm phổi;
- + Có kết quả PCT $\geq 0,5$ ng/ml trong vòng 24 giờ trước hoặc sau khi tiến hành cấy dịch hô hấp, đàm.
- + Có kết quả cấy dịch hô hấp, đàm dương tính, gồm định danh, kháng sinh đồ.
- + Chỉ chọn kết quả cấy dịch hô hấp, đàm dương tính, gồm định danh và kháng sinh đồ lần đầu tiên.

2.1.2. Tiêu chí loại trừ

- Bệnh nhân đáp ứng tốt với điều trị trước khi có kết quả kháng sinh đồ.

- Xuất hiện nhiễm trùng thứ phát trong quá trình điều trị kháng sinh.
- Bệnh nhân tử vong trước khi kết quả nồng độ PCT giảm về 0,5 ng/ml.

- Nhiễm khuẩn mạn tính liên quan đến áp-xe dẫn lưu, viêm nội tâm mạc nhiễm khuẩn, lao, viêm màng não và các bệnh nhân đã điều trị kháng sinh hiệu quả tại thời điểm lấy mẫu cấy vi sinh.

2.1.3. Sơ đồ nghiên cứu



(*): Chọn ngưỡng 0,5ng/ml là ngưỡng xem xét ngưng sử dụng kháng sinh cho bệnh nhân VPBV và tần suất lặp lại xét nghiệm dựa trên động học của PCT trong huyết thanh bệnh nhân [11].

2.2. Phương pháp nghiên cứu

2.2.1 Thiết kế nghiên cứu

Nghiên cứu theo dõi dọc.

2.2.2 Mẫu nghiên cứu

Công thức tính cỡ mẫu

- Xác định cỡ mẫu để kiểm định giả thuyết về 2 số trung bình (số ngày thanh thải PCT trung bình) của 2 nhóm mẫu (đa kháng thuốc và không đa kháng thuốc) được tính theo công thức:

$$n = \frac{(Z_{1-\alpha/2} - Z_{1-\beta})^2 (\sigma_1^2 + \sigma_2^2)}{(\mu_2 - \mu_1)^2}$$

Trong đó:

- μ_1 và σ_1^2 : Số số ngày thanh thải PCT và phương sai mẫu đa kháng thuốc.
- μ_2 và σ_2^2 : Số số ngày thanh thải PCT và phương sai mẫu nhạy thuốc.
- Z là trị số tới hạn của độ tin cậy 100(1- α)%. Độ tin cậy 95%, trị số của $Z_{1-\alpha/2} = Z_{0,975} = 1,96$.
- Z là trị số tới hạn của độ tin cậy 100(1- β)%. Độ tin cậy 95%, trị số $Z_{1-\beta} = 0,84$.
- Theo nghiên cứu của Huespe và cộng sự công bố 2020 [4]:

+ $\mu_1 = 7,2$ và $\sigma_1^2 = 2,9$;

+ $\mu_2 = 5,0$ và $\sigma_2^2 = 1,8$.

- Do đó, số mẫu cho mỗi nhóm trong nghiên cứu này là:

$$n = \frac{(1,96 - 0,84)^2 (2,9 + 1,8)}{(5,0 - 7,2)^2} = \frac{137,1856}{4,84} = 36$$

- Như vậy cỡ mẫu trong nghiên cứu này tối thiểu là 72 bệnh nhân, chia đều cho nhóm bệnh nhân viêm phổi do vi khuẩn đa kháng thuốc và không đa kháng thuốc lần lượt là 36 bệnh nhân.

Phương pháp chọn mẫu: Chọn mẫu thuận tiện liên tục

2.2.3. Phương pháp thống kê

- Thu thập số liệu thông qua Phiếu thu thập số liệu. Nhập liệu bằng phần mềm Epidata 3.1. Thống kê và phân tích số liệu bằng phần mềm STATA 16.0.

3. KẾT QUẢ

3.1. Tỷ lệ viêm phổi theo tác nhân gây bệnh

Trong thời gian nghiên cứu, các chủng vi khuẩn phân lập được từ 121 bệnh nhân viêm phổi ở các khoa HSTC-CD, Nội Tổng Hợp, Nội Tiêu Hóa, Nội Thần Kinh và khoa Bệnh Nhiệt Đới thỏa các điều kiện trong tiêu chuẩn chọn mẫu của nghiên cứu. Trong đó có 65 bệnh nhân viêm phổi do vi khuẩn đa kháng thuốc và 56 bệnh nhân viêm phổi do vi khuẩn nhạy thuốc. *Kết quả định danh vi khuẩn hệ thống tự động cho kết quả trong bảng 3.1.*

Bảng 3.1. Tỷ lệ vi khuẩn đa kháng thuốc gây viêm phổi

TÊN VI KHUẨN	TẦN SỐ, n	TỶ LỆ, %
Acinetobacter baumannii	25	38,46
Klebsiella pneumoniae	22	33,85
Staphylococcus aureus	7	10,77
Pseudomonas aeruginosa	4	6,15
Escherichia coli	3	4,62
Enterobacter aerogenes	1	1,54
Khác	3	4,62
Tổng	65	100

Nhận xét: Bảng 3.1 cho thấy 6 tác nhân thường gây viêm phổi vi khuẩn đa kháng thuốc với tần số từ cao tới thấp lần lượt là *A. baumannii* (38,46%), *K. pneumoniae* (33,85%), *S. aureus* (10,77%), *P. aeruginosa* (4,62%) và *E. coli* (1,54%).

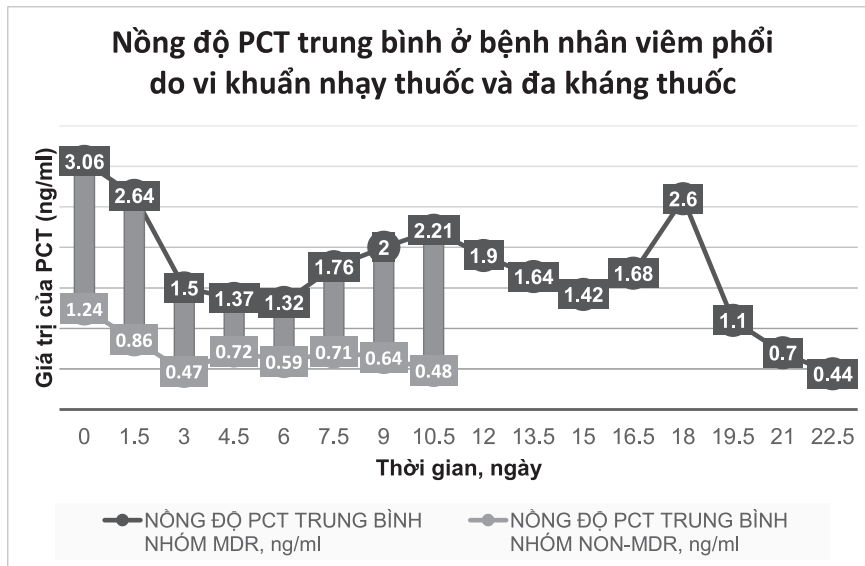
Bảng 3.2 Tỷ lệ vi khuẩn nhạy thuốc gây viêm phổi

TÊN VI KHUẨN	TẦN SỐ, n	TỶ LỆ, %
Pseudomonas aeruginosa	23	41,07
Klebsiella pneumoniae	17	30,36
Acinetobacter baumannii	7	12,50
Escherichia coli	4	7,14
Staphylococcus aureus	3	5,36
Enterobacter aerogenes	2	3,57
Tổng	56	100

Nhận xét: Bảng 3.2 cho thấy 6 tác nhân thường gây viêm phổi vi khuẩn đa kháng thuốc với tần số từ cao tới thấp lần lượt là *Pseudomonas aeruginosa* (41,07%), *Klebsiella pneumoniae* (30,36%), *Acinetobacter baumannii* (12,5%), *Escherichia coli* (7,14%), *Staphylococcus aureus* (5,36%) và *Enterobacter aerogenes* (3,57%).

3.2. Nồng độ PCT trung bình trong huyết thanh bệnh nhân

Biểu đồ 3.1. Nồng độ PCT trung bình ở bệnh nhân viêm phổi do vi khuẩn nhạy thuốc và vi khuẩn đa kháng thuốc



Nhận xét: Từ biểu đồ 3.1 cho thấy, ở từng thời điểm tương ứng, nồng độ PCT trung bình của nhóm bệnh nhân viêm phổi do vi khuẩn đa kháng thuốc có xu hướng cao hơn so với nhóm bệnh nhân viêm phổi do vi khuẩn không đa kháng thuốc.

Tiến hành kiểm định so sánh 2 phương sai của trung bình/ trung vị nồng độ PCT của 2 nhóm. Kết quả cho

thấy, với giá trị $p = 0,0001$ chúng ta bác bỏ giả thuyết H_0 : độ lệch chuẩn của trung bình/ trung vị nồng độ PCT nhóm bệnh nhân viêm phổi do vi khuẩn nhạy thuốc và vi khuẩn đa kháng thuốc bằng nhau. Vì phương sai 2 nhóm không tương đương, chúng ta phải sử dụng kiểm định t-test phương sai không đồng nhất hay kiểm định phi tham số.

Bảng 3.3. Trung bình nồng độ PCT của 2 nhóm bệnh nhân viêm phổi do vi khuẩn nhạy thuốc và vi khuẩn đa kháng thuốc

Thời điểm xét nghiệm PCT, ngày	Nhóm mẫu	Số mẫu	Nồng độ PCT trung bình	CI, 95%	p	p từ kiểm định Wilcoxon
0	Đa kháng thuốc	65	3,06 ± 5,75	1,6 4,5	0,0153	-
	Nhạy thuốc	56	1,24 ± 1,25	0,9 1,6		
1,5	Đa kháng thuốc	65	2,64 ± 7,64	0,7 4,5	0,0673	0,001
	Nhạy thuốc	56	0,86 ± 0,94	0,6 1,1		
3	Đa kháng thuốc	61	1,50 ± 2,67	0,8 2,2	0,0049	-
	Nhạy thuốc	43	0,47 ± 0,56	0,3 0,6		
4,5	Đa kháng thuốc	41	1,37 ± 2,12	0,7 2,0	0,0864	0,5884
	Nhạy thuốc	8	0,72 ± 0,50	0,3 1,1		

Như vậy, bảng 3.3 cho thấy nồng độ PCT trung bình nhóm bệnh nhân viêm phổi do vi khuẩn đa kháng thuốc

cao hơn nồng độ PCT trung bình nhóm bệnh nhân viêm phổi do vi khuẩn nhạy thuốc và sự khác biệt này có ý

ngĩa thống kê ở 3 thời điểm xét nghiệm là lúc nhập viện, sau 1,5 ngày và sau 3 ngày.

3.3. Số ngày thanh thải procalcitonin trong huyết thanh bệnh nhân

Tiến hành kiểm định so sánh 2 phương sai của trung bình thời gian thanh thải PCT trung bình của 2 nhóm. Kết quả cho thấy, với giá trị $p = 0,0001$ chúng ta

bác bỏ giả thuyết H_0 : độ lệch chuẩn của trung bình/trung vị thời gian thanh thải PCT trung bình của nhóm bệnh nhân viêm phổi do vi khuẩn nhạy thuốc và vi khuẩn đa kháng thuốc bằng nhau. Vì phương sai 2 nhóm không tương đương, chúng ta phải sử dụng kiểm định t-test phương sai không đồng nhất hay kiểm định phi tham số.

Bảng 3.4. Số ngày thanh thải PCT trong huyết thanh bệnh nhân

Nhóm mẫu	Số mẫu	Thời gian thanh thải PCT trung bình	CI, 95%		P
Đa kháng thuốc	65	7,65 ± 9,01	5,4	9,9	0,0006
Nhạy thuốc	56	3,39 ± 2,93	2,6	4,2	

Nhận xét: Từ bảng 3.4 cho thấy, thời gian thanh thải PCT trung bình ở nhóm bệnh nhân viêm phổi do vi khuẩn đa kháng thuốc là 7,65 ± 9,01 ngày còn thời gian thanh thải PCT trung bình ở nhóm bệnh nhân viêm phổi do vi khuẩn nhạy thuốc là 3,39 ± 2,93 ngày. Sự khác

biệt này có ý nghĩa thống kê với $p < 0,05$.

- Từ nồng độ PCT trung bình của mỗi nhóm bệnh nhân theo dõi theo thời gian để so sánh thời gian thanh thải PCT trung vị trong huyết thanh bệnh nhân giữa 2 nhóm.

Bảng 3.5. Thời gian thanh thải trung vị ở nhóm vi khuẩn nhạy và đa kháng thuốc

Nhóm mẫu	Thời gian thanh thải PCT trung vị, ngày	CI, 95%	
Nhạy thuốc	3 ± 0,09	3	3
Đa kháng thuốc	4 ± 0,47	4	6

Nhận xét: Thời gian thanh thải PCT trung vị ở nhóm bệnh nhân viêm phổi do vi khuẩn nhạy thuốc là 3 ± 0,09 ngày và ở nhóm bệnh nhân viêm phổi do vi khuẩn đa kháng thuốc là 4 ± 0,47 ngày.

Kiểm định log-rank (Cox-Mantel), kiểm định chi bình phương mẫu lớn sử dụng tiêu chuẩn kiểm định để so sánh chung các đường cong Kaplan-Meier được so sánh. Thống kê này so sánh giá trị quan sát với giá trị ô kỳ vọng trên những loại kết cuộc khác nhau.

Bảng 3.6. Kiểm định log-rank so sánh thời gian thanh thải PCT trung bình 2 nhóm

Nhóm mẫu	Giá trị quan sát	Giá trị kỳ vọng	Chi bình phương	p
Nhạy thuốc	56	36,72	23,41	0,0001
Đa kháng thuốc	65	84,28		

Nhận xét: Giá trị p của kiểm định log-rank gợi ý rằng có sự khác biệt trong thời gian thanh thải PCT trung bình giữa 2 nhóm.

Tiếp tục dùng thêm kiểm định Wilcoxon để kiểm định

sự khác biệt ý nghĩa thời gian thanh thải PCT trong nhóm bệnh nhân nhạy thuốc và kháng thuốc. Kiểm định này giả định thời gian thanh thải PCT là hằng định theo thời gian.

Bảng 3.7. Kiểm định wilcoxon so sánh sự khác biệt ý nghĩa về thời gian thanh thải PCT trung bình 2 nhóm

Nhóm mẫu	Giá trị quan sát	Giá trị kỳ vọng	Chi bình phương	p
Nhạy thuốc	56	36,72	27,47	0,0001
Đa kháng thuốc	65	84,28		

Nhận xét: Cả 2 giá trị *p* của kiểm định log-rank và Wilcoxon đều có ý nghĩa thống kê rất cao. Điều này gợi ý bệnh nhân đa kháng thuốc có thời gian thanh thải PCT trung bình cao hơn bệnh nhân mang vi khuẩn nhạy thuốc và sự khác biệt có ý nghĩa thống kê.

Tiến hành so sánh thời gian thanh thải PCT giữa 2 nhóm bệnh nhân mang vi khuẩn đa kháng thuốc và bệnh nhân mang vi khuẩn nhạy thuốc bằng phương trình hồi quy cox.

Bảng 3.8. Hồi quy cox so sánh thời gian thanh thải PCT trung bình 2 nhóm

t	Haz. Ratio	SD	Z	P> z	CI, 95%	
Kiểu kháng thuốc	0,47	0,09	-3,92	0,001	0,32	0,68

Chi bình phương = 15,21; Prob > chi bình phương = 0,0001

Nhận xét: Kết quả cho thấy mô hình có ý nghĩa thống kê (*p*= 0,0001). Nhóm bệnh nhân mang kiểu hình vi khuẩn đa kháng thuốc có thời gian thanh thải PCT (về dưới 0,5 ng/ml) so với nhóm bệnh nhân mang kiểu hình vi khuẩn nhạy thuốc là 0,47 (nghĩa là giảm 2,13 lần)

và sự khác biệt này có ý nghĩa thống kê. Như vậy, thời gian thanh thải PCT ở nhóm bệnh nhân viêm phổi do vi khuẩn đa kháng thuốc chậm 2,13 lần so với nhóm bệnh nhân viêm phổi do kiểu hình vi khuẩn nhạy thuốc.

Bảng 3.9. Tình hình sử dụng kháng sinh tại thời điểm PCT về dưới 0,05 ng/ml

Sử dụng kháng sinh	Thông số thống kê	Tần số	Tỷ lệ, %
Đã ngưng		43	35,54
Chưa ngưng		78	64,46

Nhận xét: Từ bảng 3.9 cho thấy, có tới 64,46% bệnh nhân chưa ngưng sử dụng kháng sinh mặc dù nồng độ PCT đã về dưới 0,05 ng/ml.

4. BÀN LUẬN

Trong một nghiên cứu đoàn hệ hồi cứu 593 bệnh nhân, ở nhóm 339 bệnh nhân viêm phổi bệnh viện, vi khuẩn Gram dương phân lập được nhiều nhất là *Staphylococcus aureus* với tỉ lệ từ 5,1 – 9,6% [15]. Kết quả này tương tự với tỉ lệ viêm phổi do tụ cầu vàng trong nghiên cứu này là 8,26% (Bảng 3.1). Trong nghiên cứu này, 3 vi khuẩn Gram âm chiếm tỉ lệ cao nhất trong những bệnh nhân viêm phổi lần lượt là *Klebsiella pneumoniae* (chiếm

32,23%), *Acinetobacter baumannii* (chiếm 26,45%) và *Pseudomonas aeruginosa* (chiếm 22,31%). Tuy nhiên, trong nghiên cứu của Zheng và cộng sự năm 2020, 3 vi khuẩn Gram âm chiếm tỉ lệ cao nhất phân lập được từ bệnh nhân viêm phổi bệnh viện lần lượt là *Acinetobacter baumannii* (chiếm 32,3 – 35,6%), *Klebsiella spp.* (chiếm 25 – 25,1%) và *Pseudomonas spp.* (chiếm 12,5 – 21,3%) [15]. Kết quả khác nhau này có thể là đặc trưng dịch tễ học viêm phổi do vi khuẩn của mỗi quốc gia.

Nghiên cứu này tiến hành đo nồng độ PCT ở các bệnh nhân viêm phổi do vi khuẩn. Về y văn, năm 2020, Zheng và cộng sự cũng nghiên cứu cho thấy ở các bệnh nhân viêm phổi bệnh viện, nồng độ PCT tăng cao hơn

so với nhóm bệnh nhân không có viêm phổi bệnh viện [15]. Về lý thuyết, nồng độ PCT huyết thanh tăng đáng kể khoảng 6 đến 12 tiếng đồng hồ sau khi khởi phát đáp ứng viêm do nhiễm khuẩn, nhiễm khuẩn hệ thống và nhiễm khuẩn nặng. Mức độ tăng nồng độ PCT cũng tương quan thuận với mức độ nặng của nhiễm khuẩn ở người và động vật thí nghiệm [4].

Kết quả nghiên cứu từ Bảng 3.3 cho thấy, nồng độ PCT trung bình ở nhóm bệnh nhân viêm phổi do vi khuẩn đa kháng thuốc cao hơn đáng kể so với ở nhóm bệnh nhân viêm phổi do vi khuẩn không đa kháng thuốc. Kết quả này cũng phù hợp với kết luận của một nghiên cứu trước đây cho thấy PCT có liên quan tới mức độ nặng của bệnh viêm phổi [4, 7]. Kết quả này phản ánh một đáp ứng viêm mạnh hơn ở nhóm bệnh nhân viêm phổi do vi khuẩn đa kháng thuốc. Trong các nghiên cứu trước đây của nhóm, các vi khuẩn đa kháng thuốc, chẳng hạn *Acinetobacter baumannii* đa kháng thuốc, thường mang nhiều yếu tố độc lực [4, 14]. Độc lực và sự đề kháng kháng sinh là cơ chế thích nghi đáp ứng với stress trước hệ miễn dịch của ký chủ và áp lực chọn lọc của kháng sinh. Plasmid và các yếu tố di truyền di động là một trong những cơ chế chính giúp lan truyền gen kháng thuốc và các yếu tố độc lực của vi khuẩn [4].

Thời gian thanh thải PCT giữa nhóm bệnh nhân viêm phổi do vi khuẩn đa kháng thuốc và nhóm bệnh nhân viêm phổi do vi khuẩn không đa kháng thuốc lần lượt là $7,65 \pm 9,01$ ngày và $3,39 \pm 2,93$ ngày. Với phương sai ngày trung bình của nhóm bệnh nhân viêm phổi do vi khuẩn đa kháng thuốc là 9,01 cho thấy số ngày thanh thải PCT ở nhóm bệnh nhân này có thể còn dài hơn. Sự khác biệt số ngày thanh thải PCT giữa 2 nhóm mẫu có ý nghĩa thống kê. Kết quả từ Bảng 3.4 trong nghiên cứu này tương đồng với kết quả của Huespe và cộng sự năm 2020 ở nhóm mẫu bệnh nhân nhiễm khuẩn do vi khuẩn đa kháng thuốc (thời gian thanh thải PCT là $7,2 \pm 2,9$ ngày) và ở nhóm nhiễm khuẩn do vi khuẩn không đa kháng thuốc thì số ngày thanh thải PCT trong nghiên cứu này là ngắn hơn so với nghiên cứu của Huespe và cộng sự ($5 \pm 1,8$ ngày) [4]. Các kiểm định log-rank (Cox-Mantel) và Wilcoxon cũng đều gợi ý nhóm bệnh nhân viêm phổi do vi khuẩn đa kháng thuốc có thời gian thanh thải PCT lâu hơn ở nhóm bệnh nhân viêm phổi do vi khuẩn nhạy thuốc và sự khác biệt đều có ý nghĩa thống kê.

Phương trình hồi quy Cox cũng cho thấy thời gian thanh thải PCT ở nhóm bệnh nhân viêm phổi do vi

khẩn đa kháng thuốc chậm 2,13 lần so với nhóm bệnh nhân viêm phổi do kiểu hình vi khuẩn nhạy thuốc. Điều này rất quan trọng trong theo dõi điều trị kháng sinh cho bệnh nhân. Trong một nghiên cứu thử nghiệm lâm sàng ngẫu nhiên có đối chứng ProHOSP của Schuetz và cộng sự năm 2009 trên tạp chí JAMA, tiến hành trên 1359 bệnh nhân nhiễm khuẩn đường hô hấp dưới, cho thấy việc theo dõi động học PCT sẽ giúp giảm đáng kể các tác dụng không mong muốn của việc sử dụng kháng sinh, đề kháng kháng sinh và việc phơi nhiễm không cần thiết với kháng sinh [12].

Trong một nghiên cứu phân tích gộp (meta-analysis) 990 dữ liệu nghiên cứu trên thế giới công bố năm 2018 trên tạp chí Lancet, Schuetz và cộng sự đã thu thập dữ liệu 6708 bệnh nhân từ 26 nghiên cứu thử nghiệm lâm sàng của 12 quốc gia. Kết quả cho thấy tỷ lệ tử vong của bệnh nhân viêm đường hô hấp dưới được điều trị kháng sinh dưới hướng dẫn của PCT sau 30 ngày thấp có ý nghĩa thống kê so với nhóm đối chứng (có 286/3336 bệnh nhân tử vong chiếm 9% so với nhóm chứng là 336/3372 bệnh nhân tử vong chiếm 10%). Đặc biệt, nhóm bệnh nhân điều trị kháng sinh dưới hướng dẫn của PCT sẽ giúp giảm 2-4 ngày điều trị kháng sinh cho bệnh nhân (5,7 ngày ở nhóm có dùng PCT so với 8,1 ngày ở nhóm chứng) và giảm các ảnh hưởng không mong muốn khi dùng kháng sinh (16% ở nhóm có dùng PCT so với 22% ở nhóm chứng) và các khác biệt này đều có ý nghĩa thống kê [13]. Từ nghiên cứu phân tích gộp trên dữ liệu lớn đa quốc gia, việc sử dụng PCT để hướng dẫn điều trị kháng sinh cho bệnh nhân nhiễm trùng hô hấp cấp giúp làm giảm phơi nhiễm kháng sinh và các tác dụng phụ, cải thiện tỉ lệ sống còn của bệnh nhân. Y văn cùng với kết quả nghiên cứu từ Bảng 3.9 cho thấy, các nghiên cứu thử nghiệm lâm sàng ngẫu nhiên có đối chứng trên các nhóm bệnh nhân viêm phổi nặng có tính khả thi cao và kết quả thu được có khả năng áp dụng trong thực hành lâm sàng tại bệnh viện đa khoa Thống Nhất.

5. KẾT LUẬN VÀ KIẾN NGHỊ

5.1. Kết luận

Năm vi khuẩn phổ biến nhất gây viêm phổi vi khuẩn trong nghiên cứu này lần lượt là *Klebsiella pneumoniae* (chiếm 32,23%), *Acinetobacter baumannii* (chiếm 26,45%), *Pseudomonas aeruginosa* (chiếm 22,31%), *Staphylococcus aureus* (chiếm 8,26%) và *Escherichia coli* (chiếm 5,79%).

Nồng độ PCT trung bình ở nhóm bệnh nhân viêm phổi do vi khuẩn đa kháng thuốc là cao hơn ở nhóm bệnh nhân viêm phổi do vi khuẩn nhạy thuốc.

Thời gian thanh thải PCT ở nhóm bệnh nhân viêm phổi do vi khuẩn đa kháng thuốc chậm 2,13 lần so với nhóm bệnh nhân viêm phổi do kiểu hình vi khuẩn nhạy thuốc.

5.2. Kiến nghị

Tiến hành nghiên cứu thử nghiệm lâm sàng ngẫu nhiên có đối chứng (RCTs) sử dụng dấu ấn miễn dịch PCT để hướng dẫn dùng kháng sinh điều trị cho bệnh nhân viêm phổi do vi khuẩn để giảm phơi nhiễm với kháng sinh cho cộng đồng bệnh nhân điều trị viêm phổi tại bệnh viện.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

- [1] Frank B, Evelyn T, Axel N et al., Effect of sodium selenite administration and procalcitonin-guided therapy on mortality in patients with severe sepsis or septic shock: a randomized clinical trial, *JAMA internal medicine*, 176(9):1266-76, 2016.
- [2] Evelien de J, Jos AO, Albertus B et al., 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):819-27, 2016.
- [3] Scott F, James B, Ryan F et al., Vital signs: improving antibiotic use among hospitalized patients, *Morbidity and mortality weekly report*, 63(9):194, 2014.
- [4] Iván H, Eduardo P, Inés S et al., Kinetics of procalcitonin in infections caused by multidrug-resistant bacteria, *MEDICINA (Buenos Aires)*, 80(6):599-605, 2020.
- [5] George K, Jean C, Mark HW, Antibiotic strategies in the era of multidrug resistance, *Critical Care*, 20(1):1-9, 2016.
- [6] Despoina K, Thiago L, Christian BB et al., Spectrum of practice in the diagnosis of nosocomial pneumonia in patients requiring mechanical ventilation in European intensive care units, *Critical care medicine*, 37(8):2360-9, 2009.
- [7] GB Liu, XQ Cui, ZB Wang et al., Detection of serum procalcitonin and hypersensitive C-reactive protein in patients with pneumonia and sepsis, *Journal of biological regulators homeostatic agents*, 32(5):1165-9, 2018.
- [8] Martin JL, Jennifer MF, Elizabeth D et al., The antibiotic course has had its day, *Bmj*, 358, 2017.
- [9] Jason P, Wang JN, Kay CS et al., Characteristics and outcomes of culture-negative versus culture-positive severe sepsis, *Critical care*, 17(5):1-12, 2013.
- [10] Chanu Rhee, Using procalcitonin to guide antibiotic therapy. *Open forum infectious diseases*; 2017: Oxford University Press US.
- [11] Chanu R, Michael KM, Thomas MF, Procalcitonin use in lower respiratory tract infections, Up-to-date [cited 2019 August 21] Available from: URL: <https://www.uptodate.com/contents/procalcitonin-use-in-lower-respiratory-tract-infections>, 2019.
- [12] Philipp S, Mirjam CC, Robert T et al., Effect of procalcitonin-based guidelines vs standard guidelines on antibiotic use in lower respiratory tract infections: the ProHOSP randomized controlled trial, *Jama*, 302(10):1059-66, 2009.
- [13] Philipp S, Yannick W, Ramon S et al., Effect of procalcitonin-guided antibiotic treatment on mortality in acute respiratory infections: a patient level meta-analysis, *The Lancet infectious diseases*, 18(1):95-107, 2018.
- [14] Nguyen Si-Tuan, Hua My Ngoc, Le Duy Nhat et al., Genomic features, whole-genome phylogenetic and comparative genomic analysis of extreme-drug-resistant ventilator-associated-pneumonia *Acinetobacter baumannii* strain in a Vietnam hospital, *Infection, Genetics and Evolution*, 80:104178, 2020.
- [15] Nan Z, Dongmei Z, Yi H, Procalcitonin and C-reactive protein perform better than the neutrophil/lymphocyte count ratio in evaluating hospital acquired pneumonia, *BMC Pulmonary Medicine*, 20(1):1-10, 2020.

