

SO SÁNH HIỆU QUẢ CỦA CIPROFLOXACIN VÀ CEFTRIAZONE TRONG ĐIỀU TRỊ BỆNH THƯƠNG HÀN ĐA KHÁNG NGƯỜI LỚN TẠI KHOA TRUYỀN NHIỄM BỆNH VIỆN ĐA KHOA TRUNG TÂM AN GIANG

Nhóm nghiên cứu:

Trần Thị Phi La, Võ Thanh Thu, Nguyễn Trường Giang, Nguyễn Thị Ánh Hồng, Phạm Ngọc Dũng, Trần Hoàng Mai, cùng tập thể khoa Truyền nhiễm và khoa Xét nghiệm Bệnh viện Đa khoa Trung tâm An Giang.



Công trình này được thực hiện với sự trợ giúp của Ban giám đốc Bệnh viện Đa khoa Trung tâm An Giang, Trung Tâm Bệnh Nhiệt Đới, Viện Pasteur thành phố Hồ Chí Minh và sự đồng tài trợ của hai công ty BAYER và OPV.

ĐẶT VẤN ĐỀ:

Qua các nghiên cứu về tình hình *Salmonella typhi* (*S.typhi*) đa kháng kháng sinh (KS) cho ta thấy, ở Việt Nam cũng như trên khắp thế giới, cho đến nay chỉ còn hai nhóm KS có triển vọng nhất trong điều trị thương hàn đa kháng. Đó là cephalosporin thế hệ 3 được ưu tiên dành cho trẻ em và fluoroquinolon (FQ) dành cho người lớn^(1,2,3,4). Hiệu quả điều trị (ĐT) của hai nhóm KS này thì rất khác nhau tùy theo mỗi phác đồ được sử dụng. Song nhìn chung, nhóm FQ trội hơn nhóm cephalosporin thế hệ 3 trên nhiều phương diện: thời gian cắt sốt (TGCS) ngắn, tỷ lệ thành công lâm sàng (LS) và vi sinh cao, tỷ lệ tái phát thấp...^(2,4,5,6). Tuy nhiên, trong một vài năm trở lại đây, trên thế giới đã có ghi nhận một số ít trường hợp (trh) kém nhạy với ciprofloxacin (CIP)^(3trich,4). Đồng thời tại Việt Nam, một số tác giả cũng đã ghi nhận có sự khác biệt quan trọng trong đáp ứng ĐT của hai nhóm người bệnh (NB) nhiễm các chủng *S.typhi* kháng và nhạy với nalidixic acid (NAL) mặc dù độ nhạy cảm in vitro như nhau⁽⁷⁾. Cũng theo các tác giả này, sự tồn tại của các chủng đa kháng thuốc và sự bộc phát của *S.typhi* kháng quinolone có thể đưa đến tình trạng tác nhân gây bệnh quan trọng này chỉ còn có thể ĐT được với cephalosporin thế hệ 3⁽⁷⁾. Điều này thực sự đã gây lo ngại cho các thầy thuốc LS trong ĐT bệnh thương hàn (TH) hiện nay. Đứng trước tình hình trên, chúng tôi nghiên cứu đề tài này nhằm mục đích so sánh hiệu quả của CIP và ceftriaxone (CRO) trong ĐT TH đa kháng người lớn tại An Giang.

ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU:

Đối tượng: Tất cả NB từ 15 tuổi trở lên, ĐT nội trú tại khoa Truyền nhiễm - Bệnh viện Đa khoa Trung tâm An Giang từ 1/1998 đến cuối tháng 12/1999 với các tiêu chuẩn:

LS có biểu hiện nghi ngờ bệnh TH như sốt, dấu nhiễm khuẩn nhiễm độc, rối loạn tiêu hóa, gan lách to...

Cận LS: Cây máu có *S.typhi* hay *S. paratyphi* A, B, C.

Tiêu chuẩn loại trừ: NB bị dị ứng với thuốc; có bệnh khác đi kèm như viêm gan siêu vi B/C cấp, sốt xuất huyết, viêm loét dạ dày tá tràng...; có dùng nhóm cephalosporin thế hệ 3 hoặc nhóm FQ trước nhập viện; có biến chứng nặng đe dọa tử vong.

Phương pháp nghiên cứu: Phương pháp thử nghiệm lâm sàng ngẫu nhiên có đối chứng. Sử dụng bảng phân bố ngẫu nhiên khối để chọn NB vào một trong hai nhóm:

Nhóm 1: ĐT bằng CRO 3gr/tiêm tĩnh mạch (TM) 1 lần duy nhất/ngày x 7 ngày (biệt được Opeceftri-Hoa kỳ).

Nhóm 2: ĐT bằng CIP 0,5grx2/uống/ngàyx7 ngày (biệt được Ciprobay-Đức-viên nén 0,5gr).

Các thuốc ĐT khác được dùng giống nhau trong cả hai nhóm NB; hạ sốt bằng lau mát, chỉ dùng paracetamol khi $t^o \geq 39,5^oC$; không dùng corticoides.

• Theo dõi NB trong thời gian nằm viện:

- Tình trạng LS: Mạch, nhiệt độ, nhịp thở, huyết áp 6 giờ 1 lần; đến khi hết sốt 8 giờ 1 lần; khám: gan, lách, bụng, tâm thần kinh...

- Cận LS: Các xét nghiệm (XN) cơ bản, chức năng gan, thận... được thực hiện trước và sau khi chấm dứt ĐT.

✓ **Cấy máu (CM):** Lấy 2 mẫu máu TM trước khi dùng KS (1 mẫu lúc NB mới vào khoa, 1 mẫu khi NB sốt cao $\geq 39^{\circ}\text{C}$ và cách nhập viện ít nhất 24 tiếng). Mỗi mẫu máu là 5ml, máu được cho vào chai 50ml môi trường BHI 0,5% sodium citrat. Ủ ở 37°C , cấy chuyển mỗi ngày ra đĩa thạch máu trong 10 ngày. Nếu vi khuẩn mọc, lấy nhuộm Gram. Nếu Gram (-), cấy chuyển sang các môi trường chọn lọc Mac Conkey hoặc SS để định danh bằng phản ứng sinh hóa và bằng kháng huyết thanh (HT) *Salmonella*. Cấy kiểm tra lại sau khi chấm dứt ĐT 24-48 giờ (CM lần thứ 3). Ngày thứ 7 sau ngưng ĐT KS, nếu NB còn sốt thì CM lại (CM lần thứ 4).

✓ **Cấy phân (CP):** Thực hiện lần thứ nhất trước ĐT KS đặc hiệu, lần thứ 2 sau ĐT KS 5-7 ngày [lúc có kết quả CM (+)], lần 3 ngưng KS 48 giờ, lần 4 ngưng KS 7 ngày và lần 5, 6, 7, 8, 9 lúc NB ra viện 1, 2, 3, 6 và 12 tháng. Các mẫu phân ở mỗi thời điểm trên đều được cho vào môi trường chuyên chở Carry-Blair và được giữ trong tủ lạnh ($t^{\circ}=4^{\circ}\text{C}$) để chuyển đến viện Pasteur trước ngày thứ 5 (kể từ lúc lấy mẫu). Phân có thể được lấy tự nhiên (1gr phân/ mỗi mẫu) và hoặc ngoáy trực tràng (phải có vệt phân dính tăm bông).

Phương pháp CP: Cấy tăng sinh qua môi trường Selenite, ủ trong 24 giờ ở 37°C . Chuyển qua đĩa môi trường Hektoen, ủ như trên. Chọn những khuẩn lạc tiêu biểu: khuẩn lạc *S.typhi* có màu xanh lá cây, tâm đen nhỏ bằng đầu tăm. Cấy lên môi trường KIA và thực hiện gam sinh hóa chính: (Indole, MR, VP, Citrate, Urease, Mannitol, di động, Lysine, Malonate). Ngưng kết với kháng HT đặc hiệu của *S.typhi*. Môi trường và kháng HT do Sanofi sản xuất.

✓ **Phương pháp xác định mức độ nhạy cảm với KS của các chủng *Salmonella*:** KS đồ được thực hiện theo phương pháp Kirby-Bauer cải tiến (các loại khoanh giấy KS của hãng Sanofi). MIC được tiến hành theo phương pháp của viện Vi Sinh Vật Quốc Gia Thụy Điển [bột KS để làm MIC của Sigma Chemical Company, đĩa KS và môi trường làm MIC của Oxoid (United Kingdom)]. Các chủng VK mẫu để chuẩn KS đồ và MIC: *Escherichia coli* ATCC 25922, *Staphylococcus aureus* ATCC 29213.

✓ **Phản ứng Widal:** Dương tính (+) với TO và hoặc AO, BO, CO $\geq 1/100^{(8)}$ hoặc có tăng động lực kháng thể (lần 2 gấp 4 lần so với lần 1 và cách lần 1 một tuần). Nguồn kháng nguyên do hãng Sanofi cung cấp.

✓ **Các XN khác:** Chỉ điểm HT của viêm gan siêu vi B và C, chụp tim phổi, ký sinh trùng sốt rét, siêu âm...

• **Theo dõi tái phát:** Theo dõi đủ 7 ngày tại khoa sau khi chấm dứt ĐT, cho NB xuất viện và hẹn tái khám sau ra viện 1, 2, 3, 6 và 12 tháng hoặc bất kỳ lúc nào NB bị sốt trở lại. Mỗi NB được cấy một mẫu phân trong mỗi lần tái khám. Tùy theo tình trạng NB, các XN khác sẽ được làm thêm.

• **Đánh giá kết quả ĐT dựa vào:**

- Diễn biến LS.
- TGCS: Được tính từ lúc dùng KS cho đến thời điểm đầu tiên NB có thân nhiệt ở nách $\leq 37^{\circ}\text{C}$ trong ít nhất 48 giờ⁽⁹⁾.
- Khỏi LS là hết sốt và hết các triệu chứng LS khác sau ĐT nhưng CM hoặc CP vẫn còn VK. Thất bại LS là tình trạng NB không cải thiện hay xấu đi trong quá trình ĐT hoặc sốt $\geq 39^{\circ}\text{C}$ sau khi ngưng KS và phải đổi sang nhóm KS khác.
- Thất bại vi sinh: Sau khi ĐT đủ phác đồ, CM vẫn còn *S.typhi* hoặc *S.paratyphi*.
- Thất bại hoàn toàn: Không cắt sốt và không hết VK trong máu.
- Tái phát: Được định nghĩa bằng sự xuất hiện trở lại của sốt và CM có *S.typhi* hoặc *S.paratyphi* trong vòng 3 tuần sau khi đã ĐT đủ liều KS⁽⁹⁾.

- Người khỏi mang khuẩn mạn tính được định nghĩa là NB TH CM (+) trước kia và sau 1 năm CP vẫn còn (+)^(10trích,11). Người mang khuẩn tạm thời là NB CM (+) vẫn còn CP (+) 3 tháng sau ĐT theo KS đồ^(10trích).

• **Xử lý số liệu:** Các kết quả được tính theo phương pháp thống kê y sinh học. Kết quả tính ra tỷ lệ phần trăm, trung bình cộng(TB), độ lệch chuẩn(ĐLC). Khi so sánh 2 tỷ lệ áp dụng test χ^2 có hiệu chỉnh Yates. Kết quả tính được có độ tin cậy >95% hay $p < 0,05$ và >99% hay $p < 0,01$ thì so sánh có ý nghĩa thống kê. Thông qua phần mềm EPI.INFO 6.0

KẾT QUẢ:

Từ tháng 1/1998 đến cuối tháng 12/1999 có 278 tr. đủ tiêu chuẩn được đưa vào nghiên cứu, trong đó có 107 tr. CM (+) (38,5%): Nhóm CIP được 57 tr., nhóm CRO được 50 tr. Phân tích 107 tr. trên ghi nhận được các kết quả sau:

Bảng 1: Đặc điểm lâm sàng và cận lâm sàng của 2 nhóm NB trước ĐT:

Đặc điểm		Nhóm ĐT		CIP		CRO		p
				n=57	%	n=50	%	
Giới tính	Nam			34	59,6	22	44	> 0,05
	Nữ			23	40,4	28	56	
Tuổi (năm)	TB ± ĐLC			24±9,6		25,4±10,7		> 0,05
Cân nặng (kg)	TB ± ĐLC			49,1±5,1		48,4±4,9		> 0,05
Ngày được bắt đầu ĐT KS	TB ± ĐLC			10,7±5		10,9±5		> 0,05
Sốt				57	100	50	100	> 0,05
Nhức đầu				53	93	46	92	> 0,05
Tiêu chảy				41	71,9	37	74	> 0,05
Gan to				35	61,4	25	50	> 0,05
Lách to				8	14	6	12	> 0,05
Vàng da niêm				4	7	5	10	> 0,05
Viêm gan				15	26,3	11	22	> 0,05
Viêm túi mật				5	8,8	1	2	> 0,05
Viêm phế quản phổi				2	3,5	3	6	> 0,05
Widal (+)				17	29,8	7	14	> 0,05
Bạch cầu ($10^3/\text{mm}^3$)	TB±ĐLC			7,1±2,4		6,6±2,1		> 0,05
SGOT (UI/ L)	TB±ĐLC			159±106		167±120		> 0,05
SGPT (UI/ L)	TB ± ĐLC			120 ± 82		120 ± 96		> 0,05

Bảng 2: Mức độ kháng KS của các chủng Salmonella bằng kỹ thuật KS đồ khoanh giấy:

KS	Tính nhạy cảm	n =97	
		R	%
CHL		93	95,9
AMP		94	96,9
SXT		93	95,9
Đa kháng KS cổ điển		92	94,9
NAL		83	85,6
		S	%
CIP		97	100
CRO		97	100

CHL: chloramphenicol; AMP: ampicillin; SXT: trimethoprim-sulfamethoxazole.

Bảng 3: Kết quả MIC₉₀ của CHL, AMP, SXT:

Nồng độ KS ($\mu\text{g/ml}$)	n = 96		
	AMP ^R	CHL ^R	SXT ^R
512	86	78	1
256	2	10	21
128			63
64			1

Bảng 4: Kết quả MIC₉₀ của NAL, CIP, CRO:

Nồng độ KS ($\mu\text{g/ml}$)	n = 96				
	NAL			CIP	CRO
	S	I	R	S	S
512			1		
256			49		
128			30		
64			2		
32			1		
16		3			
8	3				
4	4				
2	3				
0.5				38	
0,25				42	
0,125				9	43
0,062				2	52
0,031				1	1
0,015				4	

Bảng 5: Kết quả ĐT:

Nhóm ĐT		CIP n= 57		CRO n= 50		p
Kết quả						
TGCS (ngày)	TB±DLC	11,7 ± 3,9		9 ± 3,9		< 0,001
	Biên độ	4 – 19		2 – 19		
TG hết tiêu chảy (ngày)	TB±DLC	4,7 ± 3,5		5,1 ± 2,9		> 0,05
	Biên độ	1 – 12		1 – 14		
Tỷ lệ thành công LS		87,7%(50/57)		100%(50/50)		< 0,05
Tỷ lệ NB được cắt sốt	≤ 7ngày ĐT KS	16%(8/50)		44%(22/50)		< 0,01
	8-10 ngàysau ĐT(1-3 ngày sau ngưng KS)	22% (11/50)	84% (42/ 50)	28% (14/50)	56% (28/ 50)	> 0,05
	11-14 ngày sau ĐT(4–7 ngày sau ngưng KS)	38% (19/50)		12% (6/50)		< 0,01
	15-19ngày sau ĐT (8-12 ngày sau ngưng KS)	24% (12/50)		16% (8/50)		> 0,05

Tỷ lệ thành công vi sinh		96,5%(55/57)	100%(50/50)	> 0,05
Số trường hợp tái phát (%)		4(8%)	1(2%)	> 0,05
TG tái phát (ngày)	TB ± ĐLC	12,25 ± 0,5	34 (tái phát hay tái nhiễm?)	
	Biên độ	12 – 13		
Tỷ lệ cấy phân (+)	Sau ngưng KS 3 tháng	0%(0/50)	0%(0/50)	> 0,05
	Sau ngưng KS 12 tháng	0%(0/50)	0%(0/50)	> 0,05

➤ Có 7 trř thất bại ĐT với CIP, phải đổi sang ĐT với CRO nên để riêng không đánh giá trong phần này.

BÀN LUẬN:

Các biểu hiện LS và cận LS: Các đặc điểm về giới tính, cân nặng, tuổi tác, ngày bắt đầu được ĐT KS cũng như các biểu hiện LS, BC và cận LS của hai nhóm trước ĐT khác biệt không có ý nghĩa thống kê, $p > 0,05$.

Đánh giá mức độ kháng KS của VK TH:

Tỷ lệ kháng riêng rẽ hoặc đa kháng của các chủng *S.typhi* đối với 3 KS thường dùng (CHL, AMP, SXT) trong ĐT TH đều >90% (bảng 2) tương tự như một số công trình khác tại các tỉnh phía Nam: Trần Tịnh Hiền ghi nhận tại Kiên Giang ⁽¹²⁾, Lê Thị Phụng tại Đồng Tháp ⁽¹³⁾, Nguyễn Thị Kim Tiến và CS tại Tiền Giang ⁽¹⁰⁾. Theo ý kiến của nhiều chuyên gia Tổ chức Y tế Thế giới: Nếu mức độ kháng thuốc của một KS nào đó từ 25% trở lên thì không thể dùng KS đó trong ĐT ⁽¹⁴⁾. NAL cũng đã bị giảm nhạy cảm ở mức độ rất cao đối với *S. typhi* dù KS này không dùng được trong ĐT bệnh TH nhưng người ta thường dùng nó để ĐT các bệnh nhiễm khuẩn đường tiết niệu (thường do các *Enterobacteriaceae* như *E.coli*, *Proteus*...). Vì vậy, có thể đã xảy ra sự lây truyền chéo tính kháng thuốc sang *Salmonella* ⁽¹⁴⁾. Sự thay đổi nhanh chóng mức độ kháng này báo hiệu các VK TH đã dễ dàng mất tác dụng bởi nhóm quinolon và FQ, là những KS rất được ưu tiên trong ĐT TH, tương tự như nhận định của nhiều tác giả ^(3, 14). Song CIP và CRO vẫn nhạy cảm 100% trên in vitro với MIC₉₀ của CIP là 0,5μg/ml, rất gần với nồng độ kháng của KS này (4μg/ml); trong khi đó, MIC₉₀ của CRO lại rất thấp (0,125μg/ml), thấp hơn 64 lần giới hạn nhạy cảm. Do đó, *chúng ta có thể khẳng định CRO là loại KS tốt nhất cho ĐT TH hiện nay, tương tự như nhận định của nhiều tác giả* ^(7, 14).

Hiệu quả ĐT của CIP và CRO:

- Tỷ lệ thành công LS của CIP thấp hơn so với nhóm CRO (87,7% so với 100%, $p < 0,05$). TGCS trung bình của CIP cũng dài hơn so với nhóm CRO (11,7±3,9 so với 9±3,9 ngày, $p < 0,001$), dù tỷ lệ thành công vi sinh của 2 nhóm ĐT khác biệt không có ý nghĩa (96,5% so với 100%, $p > 0,05$). *Kết quả này, khác hẳn so với các nghiên cứu trước đây về hiệu quả của 2 nhóm KS trên, trong ĐT TH* ^(5, 15), được lý giải bằng sự xuất hiện ngày càng gia tăng của các chủng *S.typhi* NAL^R trong thời gian gần đây tại An Giang, tương tự như nhận định của một số tác giả ^(7, 13).

- CRO tuy ưu việt hơn so với CIP nhưng do giá thành đắt và phải sử dụng bằng đường tiêm nên CIP nói riêng và nhóm FQ nói chung, vẫn được xem là KS hàng đầu trong ĐT TH đa kháng người lớn hiện nay tại An Giang và CRO có thể được ưu tiên chọn lựa trong một số các tình huống sau:

- Nặng - đến muộn và có rối loạn tiêu hóa (tiêu chảy, ói mửa...)
- Nặng - đến muộn và hoặc có biến chứng.
- Bị nhiễm bởi các chủng *S.typhi* NAL^R và đến muộn dù chưa xảy ra biến chứng.
- Bị nhiễm bởi các chủng *S.typhi* NAL^S mà LS không cải thiện sau khi đã sử dụng đúng liều lượng và trong thời gian ĐT ít nhất 7 ngày với một trong các KS thuộc nhóm FQ.

- Tỷ lệ tái phát của CIP trong nghiên cứu này là 8% (4/50), tương tự với kết quả của một số công trình sử dụng nhóm FQ trong ĐT TH với cùng số ngày ĐT KS (7 ngày) như:

Ait-Khalet và CS^(2trích) (8%); Brouqui P và CS⁽¹¹⁾ (5,4%); nhưng cao hơn kết quả của một số tác giả sau: Sarma và CS^(2trích); Hien T.T và CS⁽¹⁶⁾; Wallace và CS⁽⁵⁾ đều là 0%. Thời gian tái phát của 4 tr ở trong nghiên cứu của chúng tôi đều gặp ở tuần lễ thứ 2 sau ngưng DT. Theo Nguyễn Duy Thanh⁽¹⁷⁾: Thời gian tái phát này rất thay đổi, có thể xảy ra ngay sau ngưng trị liệu hoặc sau vài tuần (7-47 ngày, theo thống kê của bệnh viện Claude Bernard). Trong khi đó, nhóm CRO của chúng tôi chỉ có 1 tr bị sốt lại và CM có *S.typhi* sau 34 ngày ngưng KS với tỷ lệ tái phát/tái nhiễm (?) là 2%. Với cùng phác đồ (7 ngày) của nhóm KS này thì tỷ lệ tái phát của Islam A là 6%⁽¹⁸⁾, Ajay Gupta 0-4%⁽¹⁵⁾. Thời gian DT khác nhau cho tỷ lệ tái phát cũng rất khác nhau, tỷ lệ này có thể tăng đến 15,6%⁽¹⁾.

- Số tr có TGCS sau ngưng KS từ ngày thứ nhất đến ngày thứ 12 của 2 nhóm DT chiếm tỷ lệ cao 70% (70/100) trong khi đó tỷ lệ CM còn VK TH sau DT và cần phải DT lại chỉ chiếm 1,87% (2/107), *điều này cho thấy có thể ngưng KS trước khi cắt được sốt?* Đây là một vấn đề hiện còn đang bàn cãi. Có quan điểm cho rằng tính chất sốt dài ngày trong bệnh TH là do các hóa chất trung gian như là các Cytokine chứ không phải do chính *S.typhi* còn tồn tại trong máu NB^(3,19) nhưng cho đến nay vẫn chưa có một chứng minh cụ thể nào về giả thuyết này^(3,19). Do đó, trong khi chờ đợi có một kết luận rõ ràng hơn, chúng tôi đã mạnh dạn ngưng KS trước khi cắt được sốt vì có sự cải thiện tốt về LS và cận LS và trong trường hợp này NB được theo dõi tại bệnh viện ít nhất 1 tuần sau ngưng KS.

- Khi khảo sát sự hiện diện của VK TH trong đường tiêu hóa của NB TH trong suốt 1 năm qua 9 lần XN phân trên mỗi NB tại các thời điểm khác nhau cho thấy: Số tr có mẫu phân (+) của hai nhóm CIP và CRO trước DT thì khá cao (35,1% so với 32%, $p > 0,05$). Sau DT, tỷ lệ này giảm dần và mất hẳn từ tháng thứ 3 trở đi (sau ra viện) trên cả 2 nhóm DT, $p > 0,05$. Như vậy, *tỷ lệ người lành mang khuẩn tạm thời và mạn tính trên cả 2 nhóm DT trong nghiên cứu của chúng tôi đều là 0%*. Trong công trình của Nguyễn Thị Kim Tiến⁽¹⁰⁾: CIP 0,5gr $\times$ 2/ngày $\times$ 5-7 ngày (uống) hoặc CRO 100mg/kg/ngày $\times$ 8 -10 ngày (TM) với cùng phương pháp CP và trong cùng thời gian nghiên cứu, cho tỷ lệ phát hiện người mang khuẩn tạm thời (10%) và mạn tính (8,3%) cao hơn. Tại Chi-Lê, qua phương pháp cấy dịch mật và dịch túi mật cho tỷ lệ phát hiện là 4% (ở NB nữ) 2,9% (ở NB nam)^(10trích). Mặc dù biện pháp CP tuy có hạn chế là tỷ lệ phát hiện sẽ thấp, *nhưng qua kết quả theo dõi liên tục 9 mẫu phân trước và sau DT trên mỗi NB TH trong suốt 1 năm có thể cho phép kết luận về hiệu quả làm sạch khuẩn của 2 phác đồ mà chúng tôi đã áp dụng.*

- Với phác đồ CRO 3gr/TM 1lần/ngày $\times$ 7 ngày cho tỷ lệ thành công LS cao hơn nhóm CIP 0,5gr $\times$ 2/ngày $\times$ 7 ngày ($p < 0,05$). Vậy, *đối với nhóm CRO liệu có thể giảm liều xuống chỉ còn 2gr/ngày trong 7 ngày mà vẫn đảm bảo được hiệu quả cao như phác đồ 3gr/ngày $\times$ 7 ngày?* Còn đối với nhóm CIP trong nghiên cứu này: Có số tr bị tiêu chảy chiếm tỷ lệ khá cao (71,9%) dù tiêu chảy trong ngày không nhiều lần và cũng không dài ngày; mặt khác, qua kết quả in vitro cho thấy các chủng *S.typhi* NAL^R đã xuất hiện với tỷ lệ cao khiến cho việc DT TH bằng nhóm KS này có gặp khó khăn. Do vậy, *để đạt được hiệu quả DT cao hơn nữa cho nhóm CIP có lẽ cần thiết phải tăng liều KS (uống)/ngày và hoặc phải kéo dài thêm thời gian sử dụng KS?* Những vấn đề nêu trên cũng chính là sự gợi ý cho một nghiên cứu tiếp theo về liều lượng của CRO và CIP trong DT TH người lớn tại An Giang trong giai đoạn tới với các phác đồ sau: CRO 2 gr/ngày $\times$ 7 ngày so với CIP 0,5gr $\times$ 2/ngày $\times$ 7 ngày đối với NB bị nhiễm bởi các chủng *S.typhi* NAL^S và 0,5gr $\times$ 3/ngày $\times$ 7 ngày đối với NB bị nhiễm bởi các chủng *S.typhi* NAL^R.^ø Thật vậy, Mehta cũng đã khuyến cáo việc cần thiết phải tăng liều của CIP lên 1,5 gr/ ngày tại Ấn Độ để DT các trường hợp giảm nhạy cảm với CIP⁽²⁰⁾.

KẾT LUẬN:

1. *S.typhi* gây bệnh TH tại tỉnh An Giang trong giai đoạn 1998-1999 đã đa kháng với CHL, AMP và SUL/TMP ở mức cao (>90%) trong khi đó CIP và CRO chưa có hiện tượng kháng in vitro với MIC₉₀ lần lượt là 0,5µg/ml và 0,125µg/ml.

2. Phác đồ CRO 3gr/tiêm mạch 1 lần/ngày x 7 ngày và CIP 0,5gr x 2 lần uống/ngày x 7 ngày trong ĐT TH đa kháng người lớn, *kể cả các thể TH_nặng và BC*, cho thấy: CRO có tỷ lệ thành công LS cao hơn CIP (100% so với 87,7%) dù tỷ lệ thành công vi sinh của cả hai KS này không khác biệt nhau (100% so với 96,6%); TGCS trung bình của CRO cũng ngắn hơn CIP ($9 \pm 3,9$ so với $11,7 \pm 3,9$) ngày; tỷ lệ tái phát của CRO và CIP đều thấp (2% so với 8%, $p > 0,05$); không ghi nhận có tỷ lệ người lành mang khuẩn mạn (0%) cũng như bất cứ phản ứng phụ quan trọng nào trên cả hai nhóm KS (0%). Tuy CRO ưu việt hơn so với CIP nhưng do giá thành đắt và phải sử dụng bằng đường tiêm *nên CIP nói riêng và nhóm FQ nói chung vẫn được xem là KS hàng đầu trong ĐT TH đa kháng người lớn hiện nay tại An Giang.*

TÓM TẮT:

Có 278 trường hợp thương hàn người lớn tại khoa Truyền nhiễm Bệnh viện Đa khoa Trung tâm An Giang, được đưa vào nghiên cứu so sánh ngẫu nhiên mở với ceftriaxone tiêm mạch 3gr x 1 lần/ngày trong 7 ngày và ciprofloxacin uống 500mg x 2 lần/ngày trong 7 ngày. Kết quả nghiên cứu cho thấy: tỷ lệ cấy máu dương tính là 38,5% (107/278), tỷ lệ *Salmonella typhi* đa kháng kháng sinh là 94,9% (92/97) nhưng các chủng phân lập được hoàn toàn nhạy với 2 kháng sinh trên (CRO, CIP). Phân tích 107 trường hợp cấy máu dương tính (nhóm CIP có 57 trường hợp, nhóm CRO có 50 trường hợp) cho thấy: thời gian cắt sốt trung bình ($\pm$ độ lệch chuẩn) là $9 (\pm 3,9)$ ngày trong nhóm người bệnh được điều trị với ceftriaxone và $11,7 (\pm 3,9)$ ngày trong nhóm người bệnh được điều trị với ciprofloxacin ($p < 0,001$). Trong nhóm ciprofloxacin, có 7 trường hợp thất bại điều trị xảy ra sớm, phải đổi sang sử dụng ceftriaxone và 4 trường hợp tái phát trong vòng từ 12 đến 13 ngày sau ngưng kháng sinh, được điều trị lại với ciprofloxacin có hiệu quả; trong nhóm ceftriaxone không có trường hợp nào thất bại điều trị nhưng có 1 trường hợp tái phát. Tỷ lệ thành công lâm sàng là 100% với ceftriaxone và 87,72% với ciprofloxacin ($p < 0,05$) dù tỷ lệ thành công vi sinh không khác biệt nhau (100% so với 96,49%, $p > 0,05$). Sự phân lập *Salmonella typhi* từ phân người bệnh cho thấy ở thời điểm từ tháng thứ 3 trở đi, tất cả các trường hợp cấy phân của cả 2 nhóm đều âm tính và tỷ lệ người lành mang khuẩn mạn là 0% trong cả 2 nhóm qua theo dõi kết quả cấy phân người bệnh thương hàn liên tục trên 1 năm. Không có phản ứng phụ quan trọng nào xảy ra trong cả 2 nhóm điều trị.

SUMMARY:

278 adult patients with suspected typhoid fever were entered into an open randomized comparison of intravenous ceftriaxone (3g once daily) for 7 days and oral ciprofloxacin (500mg twice daily) for 7 days at the Infectious Disease Department, Angiang Provincial Hospital. The result of the study shown that: Positive blood culture cases were 38,5% (107/278), multidrug resistance cases were 94,9% (92/97) but all isolates were fully sensitive to both above drugs. Analysis of 107 positive blood culture cases shown that: The mean time $\pm$ SD for fever clearance was $9 \pm 3,9$ days in those treated with ceftriaxone and $11,7 \pm 3,9$ days in those treated with ciprofloxacin ($p < 0,001$). In the ciprofloxacin group, there were 7 acute treatment failures that required retreatment with ceftriaxone and 4 relapses with in 12 to 13 days after completion of treatment, which were retreated effectively with ciprofloxacin; in the ceftriaxone group, there wasn't treatment failure case but one relapse. The clinical success rate was 100% with ceftriaxone and 87,7% with ciprofloxacin ($p < 0,05$) despite the microbiological success rates were similar (100% versus 96,49% respectively) ($p > 0,05$). Isolation of *Salmonella typhi* from patients' stool shown

that: The term of 3rd month and later after completing antibiotic therapy, all stool culture cases were negative in both groups and the incidence of carriers was 0% in both groups. There were no important side effects attributable to either drug.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Hà Vinh, *Lâm sàng và điều trị thương hàn trẻ em*, Hội nghị thương hàn kháng thuốc, Trung Tâm Bệnh Nhiệt Đới, thành phố Hồ Chí Minh, 1995.
2. Nguyễn Minh Đường, *Lâm sàng và điều trị thương hàn ở người lớn*, Hội nghị thương hàn kháng thuốc, Trung Tâm Bệnh Nhiệt Đới, thành phố Hồ Chí Minh, 1995.
3. Cao Xuân Thanh Phương, “So sánh tác dụng của cefixime và ofloxacin trong điều trị thương hàn không biến chứng ở trẻ em”, *Kỷ yếu công trình nghiên cứu khoa học Nhi khoa miền Trung lần IV tại Huế*, 1997; 230-238.
4. Yang, R. K., “Management of multidrug-resistant typhoid fever”, *Medical progress*, 1996; 23(12): 27-29.
5. Wallace, M. R., Yousif, A. A., Mahroos, G. A., et al, “Ciprofloxacin versus ceftriaxone in the treatment of multiresistant typhoid fever”, *Eur J Clin Microbial Infect Dis*, 1993; 12: 907- 910.
6. Bhutta, Z. A., et al, “Therapy of multidrug-resistant typhoid fever with oral cefixime VS intravenous ceftriaxone”, *Pediatr. Infect. Dis. J*, 1994; 990 - 994.
7. Wain, J., T. S. Diệp, N. T. Chính, H. Vinh, N. T. T. Hoa, Fortune, S., T. T. Hiền, Farrar, J., Piddock, L. J. V., White, N. J., Parry, C., *Kháng thuốc của S.typhi ở Việt Nam: đáp ứng lâm sàng đối với điều trị và cơ chế kháng thuốc*, Hội thảo khoa học về kháng thuốc ở các tỉnh phía Nam, 1997; 11.
8. Nguyễn Duy Thanh, “Giá trị của thử nghiệm Widal trong chẩn đoán bệnh thương hàn và phó thương hàn”, *tạp chí Y-Dược học*, 12/1991-1/1992; thành phố Hồ Chí Minh.
9. Lasserre, R., Sangalang, R. P. and Santiago, “Three-day treatment of typhoid fever with two different doses of ceftriaxone compare to 14-day therapy with chloramphenicol: a randomized trial”, *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, 1991; 28: 765 - 772.
10. Nguyễn Thị Kim Tiến và CS, *Giám sát và can thiệp nguồn lây nhiễm bệnh thương hàn từ người bệnh trong bệnh viện và người lành mang khuẩn trên cộng đồng ở Cai Lậy Tiền Giang*, thành phố Hồ Chí Minh, 1998-1999 .
11. Brouqui, P., et Raoult, D., “Fièvre typhoid”, *Encycl. Med. Chir. (Paris, France), Maladies infectieuses*, 1992; 8019A¹⁰.
12. Trần Tịnh Hiền *Những vấn đề trong bệnh thương hàn kháng thuốc: Quá khứ, hiện tại và tương lai*, Hội nghị thương hàn kháng thuốc, TTBND –TPHCM, 1995; 19-23.
13. Lê thị Phụng, “Điều trị thương hàn kháng NAL”, *Kỷ yếu công trình nghiên cứu khoa học. Sở Y tế Đồng Tháp*, 1999; 15-21.
14. Lê Huy Chính, *Nghiên cứu một số đặc điểm vi khuẩn thương hàn , sự kháng kháng sinh và ứng dụng kỹ thuật PCR vào chẩn đoán thương hàn*, Hà Nội. Đề tài nghiên cứu cấp Bộ, 2000.
15. Gupta Ajay, M. D., “Multidrug-Resistant typhoid fever in children: Epidemiology and therapeutic approach”, *Pediatr. Infect Dis J*, 1993; 13: 134 - 40.
16. Hien, T. T., Duong, N. M., et al, “A randomized comparative study of fleroxacin and ceftriaxone in enteric fever”, *Trans R Soc Trop Med Hy*, 1994; 88: 464 - 465.
17. Nguyễn Duy Thanh, “Bệnh thương hàn”, *Bệnh truyền nhiễm*, NXB Sở Y tế Hậu Giang, 1991.
18. Islam, A., Butler, T., Nath, S. K., et al, “Randomized treatment of patients with typhoid fever by using ceftriaxone or chloramphenicol”, *J Infect Dis*, 1988; 158: 742 - 747.
19. Nguyễn Trần Chính, *Cytokines và bệnh thương hàn*, Hội nghị thương hàn kháng thuốc, Trung Tâm Bệnh Nhiệt Đới, thành phố Hồ Chí Minh, 1995.

20. Mehta- A et al, “ Multiresistant Salmonella organisms in India” , *Journal of the American Medical Association*, 1991; 267: 1619.