

SO SÁNH HIỆU QUẢ CỦA AZITHROMYCIN VÀ CEFTRIAXONE TRONG ĐIỀU TRỊ THƯƠNG HÀN KHÔNG BIẾN CHỨNG Ở TRẺ EM TẠI KHOA NHI BỆNH VIỆN AN GIANG

Nguyễn Ngọc Rạng, Tôn Quang Chánh,

ĐẶT VẤN ĐỀ

Bệnh thương hàn là bệnh nhiễm trùng toàn thân do *Salmonella typhi* hoặc do *S. paratyphi* gây ra. Bệnh lây nhiễm qua đường tiêu hóa chủ yếu bằng nguồn nước và thức ăn ô nhiễm. Bệnh xảy ra ở người lớn và trẻ em trên toàn thế giới, đặc biệt nhiều nhất ở các nước nghèo thuộc châu Âu, châu Phi và đôi khi gây tử vong^[1]. Hàng năm trên toàn thế giới có khoảng 13 triệu -17 triệu trường hợp mắc và tử vong khoảng 600000^[3]. Riêng tại Việt Nam tỷ lệ mắc khoảng 198/100.000 dân.

Do tình hình đa kháng thuốc của vi khuẩn thương hàn đối với các loại kháng sinh trước kia như Ampicilline, Chloramphenicol, Bactrim... Vì vậy, các kháng sinh thường sử dụng để điều trị thương hàn hiện nay là: Fluoroquinolone^[4,5,6,7,8], CROtrioxone^[9] và Azithromycin^[10], trong đó Fluoroquinolon được khuyến cáo hạn chế sử dụng cho trẻ em do ảnh hưởng lên sụn xương mặc dù chưa có bằng chứng trên lâm sàng^[11], thêm vào đó các dòng *S. typhi* kháng Quinolone đã được báo cáo^[12,13]. Gần đây đã có nhiều công trình trong và ngoài nước nghiên cứu Azithromycin (AZI) trong điều trị thương hàn. Trên thực nghiệm AZI có hiệu quả chống lại tác nhân gây bệnh trong nội bào đường ruột trong đó có *S. typhi*^[14,15,16]. Thử nghiệm trên động vật người ta thấy rằng AZI có hiệu quả cao chống *S. enteritidis* và *S. typhimurium* bởi vì nồng độ của thuốc trong mô cao hơn nồng độ trong huyết thanh^[17,18]. Một nghiên cứu khác trên người tình nguyện khỏe mạnh, với một liều uống duy nhất 500mg/ngày x 3 ngày, nồng độ đạt được trong bạch cầu cao gấp 100 lần so với trong huyết thanh; sau 5 ngày kết thúc đợt điều trị, nồng độ trong bạch cầu vẫn cao hơn nồng độ ức chế tối thiểu với *S. typhi* gấp 20 lần, trong khi nồng độ AZI trong huyết thanh đã hết^[19]. Vì vậy mục đích của nghiên cứu này là so sánh hiệu quả của AZI so với CROtrioxone (CRO) trong điều trị thương hàn không biến chứng ở trẻ em.

PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

1. Nơi thực hiện: Khoa nhi bệnh viện ĐKTTAG

2. Đối tượng nghiên cứu:

- Tiêu chuẩn chọn bệnh: Tất cả những bệnh nhi nhập viện từ tháng 6- 2001 đến tháng 9- 2002 được chẩn đoán trên lâm sàng là thương hàn với sốt ≥ 4 ngày kèm theo các triệu chứng khác như mệt mỏi, kém ăn, rối loạn tiêu hóa (nôn ói, tiêu chảy, chướng bụng...), gan lách to hoặc có dấu nhiễm trùng nhiễm độc.

- Tiêu chuẩn loại trừ: Thương hàn có biến chứng nặng như xuất huyết tiêu hóa, thủng ruột, sốc, hôn mê hoặc viêm gan nặng. Các trường hợp có các bệnh mãn tính đi kèm như tim mạch, suyễn, suy giảm miễn dịch. Các trường hợp dị ứng với hai loại thuốc trên, hoặc ở trẻ em khó tuân thủ với AZI uống.

3. Phương pháp nghiên cứu:

* Thử nghiệm lâm sàng ngẫu nhiên có đối chứng giữa 2 nhóm

-Nhóm 1 điều trị AZI 25mg/kg /ngày chia hai lần sáng, chiều, từ ngày thứ hai trở đi 12,5 mg/kg /ngày một lần duy nhất, trong 10 ngày

- Nhóm 2 điều trị CRO 75mg/kg tiêm tĩnh mạch, chia 2 lần ngày, trong 10 ngày

Cả 2 nhóm sử dụng hạ sốt bằng paracetamol không quá 400mg /kg /ngày, không sử dụng corticoide.

Khi nằm viện theo dõi như sau: Dấu hiệu sinh tồn mỗi 8h lần do điều dưỡng thực hiện, bác sĩ thăm khám một lần mỗi ngày, đặc biệt chú ý tình trạng tri giác và biến chứng (xuất huyết tiêu hóa, lồng ruột, viêm cơ tim...).

* Cận lâm sàng:

Cấy máu ngay sau khi nhập viện trước khi dùng kháng sinh, mỗi mẫu máu lấy 3ml được cho vào chai cấy máy 2 pha BIPHASIC gồm môi trường cấy lỏng và thạch BHI 0.5% sodium citrat, ủ 37° C và theo dõi mỗi ngày trong 7 ngày. Bất cứ lúc nào có dấu hiệu vi khuẩn mọc, lấy khuẩn vi khuẩn mọc cấy tiếp trên thạch chocolate Agar hoặc trên thạch máu (BA). Nếu kết quả nhuộm gram có vi khuẩn, dùng các phản ứng sinh hóa thường qui để xác định vi khuẩn thương hàn.

Kháng sinh đồ xác định tính nhạy cảm đối với kháng sinh được thực hiện theo phương pháp Kirby-Bauer cải tiến (các đĩa kháng sinh của trường đại học Y Dược Thành Phố HCM cung cấp)

Các xét nghiệm thường qui khác như đếm tế bào máu toàn bộ và công thức bạch cầu...

- Đánh giá kết quả điều trị dựa vào diễn biến lâm sàng

Các định nghĩa:

- Sốt: khi nhiệt độ đo ở nách $\geq 38^{\circ}\text{C}$
- Ngày cắt sốt: khi nhiệt độ nách $< 37,5^{\circ}\text{C}$ và sốt không tái trở lại trong thời gian nằm viện.
- Khỏi bệnh lâm sàng: khi hết sốt và hết các triệu chứng lâm sàng
- Thất bại lâm sàng là không cải thiện hoặc xấu đi trong khi điều trị
- Tái phát được định nghĩa bằng sự xuất hiện trở lại của sốt và cấy máu dương tính trong 3 tuần sau ngừng kháng sinh hoặc đang dùng thuốc. Nếu quá 3 tuần trở đi kể từ khi ngưng thuốc là tái nhiễm.
- Thiếu máu khi $\text{Hb} \leq 10\text{g/dl}$

Xử lý thống kê bằng phần mềm SPSS for Windows

KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

Tất cả có 60 trường hợp được chẩn đoán thương hàn, cấy máu *S. typhi*(+), trong đó có 19 trường hợp sử dụng AZI và 41 trường hợp sử dụng CRO

1) Đặc điểm chung của mẫu nghiên cứu (bảng 1, bảng 2)

Bảng 1. Giới và tuổi:

	AZI (n = 19)	CRO (n = 41)	P
Tuổi	7.1 $\pm$ 2.7	7.2 $\pm$ 3.2	0,50
Giới nam	7 (36,8%)	23 (56,1%)	0,13

* Không khác biệt về giới và tuổi giữa 2 nhóm điều trị

Bảng 2. Phân bố tuổi

Tuổi (năm)	AZI n = 19	CRO n = 41
0- 4	3 (16%)	7 (17%)
5- 9	11 (58%)	25 (61 %)

≥ 10	5 (26%)	9 (22%)
-----------	-----------	-----------

2) Biểu hiện lâm sàng và cận lâm sàng (bảng 3 và 4)

Bảng 3. Đặc điểm lâm sàng

Triệu chứng	AZI n = 19	CRO n = 41	P
Sốt	18 (94,7%)	38 (92,6%)	0,60
Lừ đừ	1 (5,3%)	9 (22%)	0,10
Kém ăn	2 (10,5%)	22 (53,7%)	<u>0,04</u>
Öi	3 (15,8%)	11 (26,8%)	0,53
Tiêu chảy	3 (15,8%)	13 (31,7%)	0,30
Gan	1 (5,3%)	28 (68,3%)	0,60
Lách	1 (5,3%)	3 (7,3%)	0,62

Bảng 4. Các xét nghiệm

Các chỉ số	AZI n = 19	CRO n = 41	P
Bạch cầu $10^3/ mm^3$	$9,1 \pm 4,0$	$7,9 \pm 3,9$	0,62
Neutrophil %	53 ± 18	58 ± 17	0,32
Lympho %	38 ± 18	35 ± 17	0,54
Tiểu cầu $\times 10^3/ mm^3$	214 ± 12	215 ± 94	0,17
Hemoglobin g/dl	$11,3 \pm 1,2$	$11,5 \pm 17$	0,68

3) Kết quả điều trị (bảng 5)

Bảng 5. Kết quả lâm sàng

Kết quả	AZI n = 19	CRO n = 41	P
Thời gian cắt sốt (ngày)	$5,7 \pm 2,3$	$7 \pm 2,7$	0,07

Tổng số ngày điều trị	8,1 ± 2,3	9,1 ± 3	0,16
Khởi lâm sàng	17 (90%)	40 (98 %)	0,23

* Không có sự khác biệt về ngày cắt sốt và tỷ lệ khởi bệnh giữa 2 nhóm

4) Tỷ lệ thất bại điều trị (bảng 6)

Bảng 6. Số trường hợp điều trị thất bại ở 2 nhóm

	AZI n = 19	CRO n = 41	P
Thất bại điều trị	2 (10,5%)	1 (2,4%)	0,60

5) Kết quả kháng sinh đồ (bảng 7)

Bảng 6: Tỷ lệ đề kháng kháng sinh của S. typhi

Kháng sinh	AZI n = 18	CRO n = 35	Cả 2 nhóm (n=53)
Ceftriaxone	3 (16%)	1 (3 %)	4 (7,5%)
Ofloxacin	11(61%)	13 (37%)	24 (45%)
Ciprofloxacin	5 (27%)	12 (34%)	17 (32%)
Cefotaxime	7 (38%)	13 (37%)	20 (38%)
Ampicillin	16 (88%)	34 (97 %)	50 (94%)
Acid nalidixic	17 (94%)	35 (100%)	52 (98%)

6) Tác dụng phụ của thuốc :

Các triệu chứng rối loạn tiêu hóa nhẹ như buồn nôn, nôn ói, đau bụng... thấy ở nhóm AZI nhiều hơn CRO nhưng triệu chứng thường thoáng qua trong ngày đầu điều trị và không làm thay đổi điều trị.

BÀN LUẬN

Tuổi mắc bệnh: Đa số ở trẻ em lớn hơn 5 tuổi (84%), điều này phù hợp với các nghiên cứu của các tác giả khác^[23,24] mặc dù trẻ em lứa tuổi nhỏ (< 5 tuổi) vẫn có nguy cơ nhiễm khuẩn thương hàn qua đường ăn uống như nhau!

Triệu chứng lâm sàng: Triệu chứng phổ biến nhất vẫn là sốt, các dấu hiệu kinh điển thường được mô tả trong bệnh thương hàn như lách to, mạch nhiệt phân ly, hồng ban thường rất ít gặp ở trẻ em. Trong nghiên cứu này chỉ 6% có lách to, còn triệu chứng hồng ban không gặp trường hợp nào. Ngoài sốt thì gan to cũng là dấu hiệu thường thấy (48%), các triệu chứng rối loạn tiêu hóa và kém ăn cũng ít gặp ở trẻ em.

Triệu chứng cận lâm sàng: Đa số trẻ em mắc thương hàn đều có trị số bạch cầu và tiểu cầu bình thường, chỉ 15-19% có dấu hiệu thiếu máu nhẹ. Nói chung các dấu hiệu lâm sàng và cận lâm sàng phù hợp với nhận xét của tác giả khác^[24].

Kết quả điều trị: Tỷ lệ điều trị thành công lâm sàng của nhóm AZI là 17/19 (90%) thấp hơn so với nhóm CRO 40/41(98%), nhưng sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê ($p > 0,05$). Nhóm AZI có thời gian cắt sốt ngắn hơn so với nhóm được điều trị bằng CRO ($5,7 \pm 2,3$ sv. $7 \pm 2,7$ ngày) và thời gian điều trị cũng ngắn hơn nhóm CRO ($8,1 \pm 2,3$ sv. $9,1 \pm 3$ ngày), nhưng sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê ($p > 0,05$). Kết quả này cũng tương tự như

nghiên cứu của tác giả Frenck và CS (2000)^[20] với khối bệnh lâm sàng của AZI là 91% và của CRO là 97%; thời gian cắt sốt của AZI là 4,1 ngày và của CRO là 3,9 ngày.

Mức độ kháng kháng sinh của *S typhi* với Ampicilline 88% ,với Acid nalidixic là 94% tương tự tác giả Trần Thị Phi La và cộng sự^[25], tuy nhiên mức độ đề kháng với Ciprofloxacin (32%) và Ofloxacin (45%) cao hơn nhiều so với báo cáo trước đây của tác giả Trần Thị Phi La và CS trong điều trị thương hàn người lớn (chỉ có 3% đề kháng với Ciprofloxacin). Điều này chứng tỏ rằng càng ngày vi khuẩn thương hàn càng đề kháng với các nhóm thuốc Fluoroquinolone, phù hợp với nhận xét của nhiều tác giả khác ở Việt Nam, Pakistan, Ấn Độ, Bangladesh, Indonesia, Trung Đông và châu Phi^[12,13,24,26,27,28,29,30,31].

Tóm lại, AZI với liều 25 mg/kg trong ngày đầu và 12,5 mg/kg/ngày với liều duy nhất, cũng có hiệu quả như CRO trong điều trị thương hàn không biến chứng ở trẻ em. Tuy nhiên đề tài này có một số hạn chế vì cỡ mẫu nhỏ, số trường hợp mỗi nhóm không đều nhau vì các bác sĩ điều trị có khuynh hướng đổi Ceftriaxone sớm mặc dù mới điều trị AZI từ 2-3 ngày,ngoài ra ở cả 2 nhóm AZI và CRO không dùng liên tục một nhãn hiệu thuốc.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Azad AK, Islam R, Salam MA, Alam AN, Butler T. Comparison of clinical features and pathologic findings in fatal cases of typhoid fever during the initial and later stages of the disease. Am J Trop Med Hyg 1997; 56:490–3.
2. Lin FY, Ho VA, Bay PV, et al. The epidemiology of typhoid fever in the Dong Thap Province, Mekong Delta region of Vietnam. Am J Trop Med Hyg 2000;62:644-648.
3. Ivanoff B. Typhoid fever: Global situation and WHO recommendations. Southeast Asian J Trop Med Public Health 1995;26:Suppl 2:1-6.
4. Gotuzzo E, Carrillo C. Quinolones in typhoid fever. Infect Dis Clin Pract, 1994;3:345-51.
5. White NJ, Parry CM. The treatment of typhoid fever. Curr Opin Infect Dis 1996;9:298-302.
6. Cao XT, Kneen R, Nguyen TA, Truong DL, White NJ, Parry CM. A comparative study of ofloxacin and CROixime for treatment of typhoid fever in children. Pediatr Infect J, 1999;18:245248.
7. Girgis NI, Butler T, Frenck RW, et al. Azithromycin versus ciprofloxacin for treatment of uncomplicated typhoid fever in a randomized trial in Egypt that includes patients with multidrug resistance. Antimicrob Agents Chemother 1999;43:1441-1444.
8. Chinh NT, Parry CM, Ly NT, Ha HD, Thong MX, Diep TS, Wain J, White NJ, Farrar JJ. A randomized controlled comparison of azithromycin and ofloxacin for treatment of multidrug-resistant or nalidixic acid-resistant enteric fever. Antimicrob Agents Chemother. 2000 Jul;44(7):1855-9.
9. Soe GB, Overturf GD. Treatment of typhoid fever and other systemic salmonellosis with Cefotaxime, Ceftriaxone, Cefoperazone and other newer cephalosporins. Rev Infect Dis 1987; 9:719–36.
10. Tribble D, Girgis NI, Habib N, Butler T. Efficacy of azithromycin for typhoid fever. Clin Infect Dis 1995; 21:1045–6.
11. Kubin R. Safety and efficacy of ciprofloxacin in paediatric patients—review, Infection. 1993 ; 21(6):413-421.
12. Wain J, Hoa NTT, Chinh NT, et al. Quinolone-resistant *Salmonella typhi* in Vietnam: molecular basis of resistance and clinical response to treatment. Clin Infect Dis 1997; 25:1404–10.
13. Vinh H, Wain J, Vo TN, et al. Two or three days of ofloxacin treatment for uncomplicated multidrug-resistant typhoid fever in children. Antimicrob Agents Chemother 1996; 40:958–61
14. Jones K, Felmingham D, Ridgway G. In vitro activity of azithromycin (CP-62,993), a novel macrolide, against enteric pathogens. Drugs Exp Clin Res 1988; 14:613–5.

15. Metchock B. In vitro activity of azithromycin compared with other macrolides and oral antibiotics against *Salmonella typhi*. J Antimicrob Chemother 1990; 25(Suppl A): 29–31. Infect Dis J 1999; 18:245–8.
16. Gordillo ME, Singh KV, Murray BE. In vitro activity of azithromycin against bacterial enteric pathogens. Antimicrob Agents Chemother 1993; 37:1203–5.
17. Girard AE, Girard D, Retsema JA. Correlation of the extravascular pharmacokinetics of azithromycin with in-vivo efficacy in models of localized infection. J Antimicrob Chemother 1990; 25(Suppl A): 61–71.
18. Butler T, Girard AE. Comparative efficacies of azithromycin and ciprofloxacin against experimental *Salmonella typhimurium* infection in mice. J Antimicrob Chemother 1993; 31:313–9.
19. Smith, M. D., N. M. Duong, N. T. Hoa, J. Wain, H. D. Ha, T. S. Diep, N. P. Day, T. T. Hien, and N. J. White. Comparison of ofloxacin and Ceftriaxone for short-course treatment of enteric fever. Antimicrob. Agents Chemother. 1994, 38:1716-1720.
20. White, N. J., N. M. Dung, H. Vinh, D. Bethell, and T. T. Hien. Fluoroquinolone antibiotics in children with multidrug resistant typhoid. Lancet, 1996, 348:547.
21. Wildfeuer A, Laufen H, Zimmermann T. Distribution of orally administered azithromycin in various blood compartments. Int J Clin Pharmacol Ther 1994; 32:356–60.
22. Frenck RW Jr, Nakhla I, Sultan Y, Bassily SB, Girgis YF, David J, Butler TC, Girgis NI, Morsy M. Azithromycin versus ceftriaxone for the treatment of uncomplicated typhoid fever in children. Clin Infect Dis. 2000 Nov;31(5):1134-8.
23. Girgis NI, Butler T, Frenck RW, Sultan Y, Brown FM, Tribble D, Khakhria R. Azithromycin versus ciprofloxacin for treatment of uncomplicated typhoid fever in a randomized trial in Egypt that included patients with multidrug resistance. Antimicrob Agents Chemother. 1999 Jun;43(6):1441-4.
24. Murdoch, D.A., Banatvala, N.A., Bone, A., Shoismatulloev, B.I., Ward, L.R. and Threlfall, E.J. Epidemic ciprofloxacin-resistant *Salmonella typhi* in Tajikistan. Lancet, 1998, 351, 339.
25. Threlfall, E.J., Ward, L.R., Skinner, J.A., Smith, H.R. and Lacey, S. Ciprofloxacin-resistant *Salmonella typhi* and treatment failure. Lancet, 1999, 353, 1590-1591.
26. Jesudason, M.V., Malathy, B. and John, T.J. Trends of increasing levels of minimum inhibitory concentration (MIC) of ciprofloxacin to *Salmonella typhi*. Indian J. Med. Res., 1996, 103, 247-249.
27. Mahle WT, Levine MM, . *Salmonella typhi* infection in children younger than five years of age, Pediatr Infect Dis J, 1993; 12:627- 31.
28. Parry CM, Hien TT, Dougan G, White NJ, Farrar JJ. Typhoid fever. N Engl J Med. 2002 Nov 28;347(22):1770-82.
29. Trần Thị Phi La và CS. So sánh hiệu quả của Ciprofloxacin và Ceftriaxone trong điều trị thương hàn đa kháng người lớn tại khoa truyền nhiễm bệnh viện đa khoa trung tâm An giang từ 1/ 1998- 12/1999
30. John M. Decreasing clinical response of quinolones in the treatment of enteric fever. : Indian J Med Sci. 2001 Apr;55(4):189-94
31. Dutta P, Mitra U, Dutta S, De A, Chatterjee MK, Bhattacharya SK. Ceftriaxone therapy in ciprofloxacin treatment failure typhoid fever in children. Indian J Med Res. 2001 Jun; 113:210-3.
32. Rathore MH, Bux D, Hasan M. Multidrug-resistant *Salmonella typhi* in Pakistani children: clinical features and treatment. South Med J. 1996 Feb;89(2):235-7.

33. Nguyen Tran Chinh,¹ Christopher M. Parry,^{2,*} Nguyen Thi Ly,¹ Huynh Duy Ha,³ Mai Xuan Thong,³ To Song Diep,³ John Wain,² Nicholas J. White,² and Jeremy J. Farrar² A Randomized Controlled Comparison of Azithromycin and Ofloxacin for Treatment of Multidrug-Resistant or Nalidixic Acid-Resistant Enteric Fever, *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, July 2000, 44: 1855-1859.
34. Rowe B, Ward LR, Threlfall EJ. Multidrug-resistant *Salmonella typhi* : A world wide epidemic. *Clin Infect Dis*. 1997 Jan;24 Suppl 1:S106-9.