

# THỰC TRẠNG VÀ TÍNH HỢP LÝ CỦA SỬ DỤNG KHÁNG SINH THEO KINH NGHIỆM TRONG ĐIỀU TRỊ VIÊM PHÚC MẠC THỨ PHÁT

Lưu Xuân Võ<sup>✉</sup>, Lưu Cảnh Linh, Vũ Hoàng Phương

Bộ môn Gây mê Hồi sức, Trường Đại học Y Hà Nội

Nghiên cứu được thực hiện nhằm khảo sát thực trạng và đánh giá tính hợp lý trong sử dụng kháng sinh theo kinh nghiệm điều trị viêm phúc mạc thứ phát. Hồi cứu tất cả hồ sơ bệnh án được chẩn đoán viêm phúc mạc thứ phát và điều trị bằng phẫu thuật tại khoa ngoại Tổng hợp - bệnh viện Đại học Y Hà Nội từ 01/01/2015 - 31/12/2017. Kết quả nghiên cứu cho thấy kháng sinh nhóm  $\beta$ -lactam được sử dụng nhiều nhất (50,3%), chủ yếu là cephalosporin (34,8%). Điều trị kháng sinh ban đầu theo kinh nghiệm bằng liệu pháp phối hợp được sử dụng nhiều hơn liệu pháp đơn độc (tương ứng là 93% và 7%). So với SIS 2017 (Surgical Infection Society), liệu pháp kháng sinh ban đầu phù hợp theo khuyến cáo chiếm tỷ lệ thấp hơn so với không phù hợp theo khuyến cáo (tương ứng tỷ lệ là 18,2% và 81,8%).

**Từ khoá:** kháng sinh theo kinh nghiệm, viêm phúc mạc thứ phát.

## I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Viêm phúc mạc thứ phát là một tình trạng bệnh lý cấp cứu, có chỉ định phải can thiệp ngoại khoa, tỷ lệ tử vong có thể lên tới 30 - 35%.<sup>1,2</sup> Viêm phúc mạc thứ phát do nhiều loại vi khuẩn gây bệnh khác nhau, bao gồm cả vi khuẩn gram dương, gram âm và vi khuẩn kỵ khí (ở một vài trường hợp có cả nấm), có thể gặp 5 - 10 chủng phân lập được ở mỗi mẫu bệnh phẩm.<sup>3</sup> Điều trị viêm phúc mạc thứ phát gồm 2 chiến lược cơ bản là kiểm soát ổ nhiễm trùng và điều trị kháng sinh. Phác đồ sử dụng kháng sinh không phù hợp là một trong những yếu tố nguy cơ gây ra kết quả điều trị không tốt.<sup>4</sup> Đồng thời là yếu tố quan trọng góp phần tạo ra các chủng vi sinh vật kháng thuốc, là nguyên nhân gây ra viêm phúc mạc thứ phát sau mổ<sup>5</sup>. Với tình trạng kháng kháng sinh đáng báo động trên toàn thế giới cũng như tại Việt Nam, việc sử dụng kháng sinh trong điều trị lâm sàng nói

chung và trong viêm phúc mạc thứ phát nói riêng theo đúng phác đồ và phù hợp đối với từng loại bệnh là thật sự cần thiết. Chính vì vậy, chúng tôi thực hiện nghiên cứu này với mục tiêu: Khảo sát thực trạng dùng kháng sinh và đánh giá tính hợp lý trong sử dụng kháng sinh theo kinh nghiệm trong điều trị viêm phúc mạc thứ phát.

## II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP

### 1. Đối tượng

Tất cả bệnh nhân được chẩn đoán viêm phúc mạc thứ phát và điều trị bằng phẫu thuật tại khoa ngoại Tổng hợp bệnh viện Đại học Y Hà Nội trong khoảng thời gian từ 01/01/2015 đến 31/12/2017.

### 2. Phương pháp

- Thiết kế nghiên cứu: nghiên cứu mô tả hồi cứu.
- Cỡ mẫu: toàn bộ bệnh nhân phù hợp tiêu chuẩn lựa chọn.
- Qui trình lấy mẫu nghiên cứu:

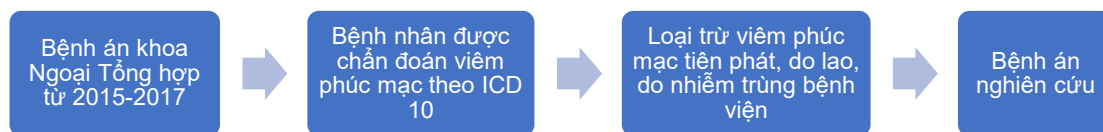
Địa chỉ liên hệ: Lưu Xuân Võ

Trường Đại học Y Hà Nội.

Email: luuxuanvo@hmu.edu.vn

Ngày nhận: 9/4/2020

Ngày được chấp nhận: 25/5/2020



- Các bệnh nhân được sử dụng kháng sinh phù hợp theo khuyến cáo của SIS 2017 khi điều trị đơn kháng sinh Ertapenem hoặc Moxifloxacin với viêm phúc mạc mức độ nhẹ - trung bình và Piperacillin - tazobactam, Moxifloxacin, Doripenem, Imipenem - cilastatin hoặc Meropenem với mức độ nặng. Điều trị phối hợp kháng sinh là Cefotaxim/ Ceftriaxon/ Ciprofloxacin+ Metronidazol với mức độ nhẹ - trung bình và Cefepim+ Metronidazol hoặc Aztreonam+ Metronidazol+ Vancomycin.

- Tính hợp lý của sử dụng kháng sinh được đánh giá dựa vào lựa chọn kháng sinh ban đầu phù hợp với SIS 2017, đánh giá hiệu quả (số ngày điều trị, tỉ lệ bệnh nhân sốt > 38 độ C), tỉ

lệ thay đổi kháng sinh trong quá trình điều trị), đánh giá lựa chọn kháng sinh sau khi có kháng sinh đồ.

### 3. Xử lý số liệu

Các số liệu được phân tích và xử lý bằng phần mềm STATA11. Các số liệu thu thập được thể hiện dưới dạng: tỷ lệ %, trung bình cộng ± độ lệch chuẩn. So sánh kết quả giữa các nhóm bằng thuật toán kiểm định test T - student và  $\chi^2$ . Sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với  $p < 0,05$ .

### 4. Đạo đức nghiên cứu

Hồ sơ và các thông tin liên quan chỉ được sử dụng cho mục đích nghiên cứu, không sử dụng cho bất kì mục đích nào khác.

## III. KẾT QUẢ

### 1. Thực trạng sử dụng kháng sinh sau mổ:

#### Tỷ lệ các nhóm kháng sinh được dùng trong điều trị

**Bảng 1. Tỷ lệ các nhóm kháng sinh được dùng trong điều trị**

Loại kháng sinh	Số lượt dùng (n = 291)	Tỷ lệ (%)	Loại kháng sinh	Số lượt dùng (n = 291)	Tỷ lệ (%)	
β - lactam	Penicillin	7	2,4	Aminoglycosid	2	0,6
	Cephalosporin	101	34,8	5 - nitro - imidazol	122	41,9
	Carbapenem	38	13,1	Phosphonic	3	1,0
			Quinolon	18	6,2	

Tổng số lượt dùng kháng sinh là 291 lượt trên 143 bệnh nhân, trong đó tỷ lệ dùng kháng sinh nhóm β - lactam là cao nhất 50,3% với cephalosporin chiếm 34,8%, nhóm 5 - nitro - imidazol chiếm tỉ lệ 41,9%.

#### Liệu pháp đơn trị liệu ban đầu

Liệu pháp điều trị đơn kháng sinh chiếm tỷ lệ 7,0% (n = 10). Trong đó cephalosporin thế hệ 3 (cefoperazon/sulbactam) chiếm tỷ lệ cao nhất 50%, tiếp đến là nhóm carbapenem (30%).

**Bảng 2. Tỷ lệ các liệu pháp đơn kháng sinh ban đầu**

Liệu pháp đơn độc	Số lượng(n = 10)	Tỷ lệ %
Cefoperazon/ sulbactam	5	50
Imipenem/ cilastatin	2	20
Ertapenem	1	10
Ampicillin/ sulbactam	1	10
Fosfomicin	1	10

### Liệu pháp kháng sinh phối hợp ban đầu

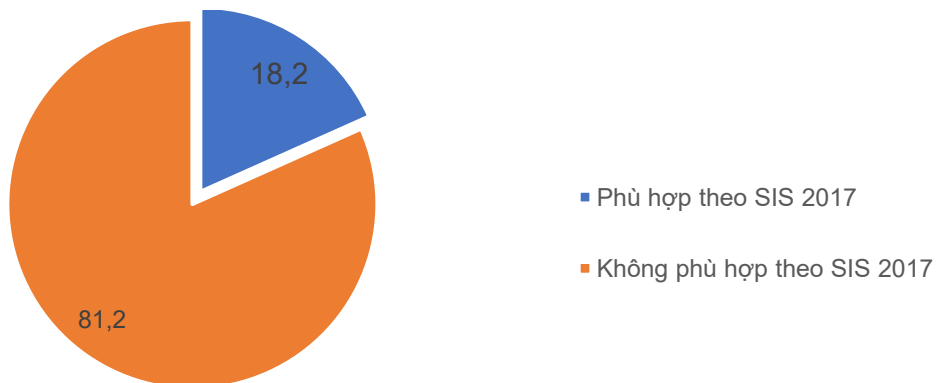
**Bảng 3. Tỷ lệ các liệu pháp phối hợp kháng sinh ban đầu**

Liệu pháp phối hợp	Số lượng(n = 133)	Tỷ lệ (%)
Cephalosporin thế hệ 3+ 5 - nitro - imidazol	82	61,6
Cephalosporin thế hệ 3+ Fluoroquinolon	7	5,2
Cephalosporin thế hệ 2+ 5 - nitro - imidazol	5	3,8
Carbapenem+ 5 - nitro - imidazol	27	20,3
Carbapenem+ Fluoroquinolon	4	3,0
Phối hợp 2 kháng sinh khác	5	3,8
Phối hợp 3 kháng sinh	3	2,3

Có 133/143 bệnh nhân được điều trị bằng liệu pháp phối hợp, chiếm 93,0%. Trong đó, phối hợp 2 kháng sinh là 97,7% với cephalosporin thế hệ 3+ 5 - nitro - imidazol là liệu pháp được dùng nhiều nhất 61,6%; liệu pháp carbapenem+ 5 - nitro - imidazol chiếm 20,3%. Phối hợp 3 kháng sinh chiếm 2,3%.

## 2. Tính hợp lý trong việc lựa chọn kháng sinh ban đầu theo kinh nghiệm

### Đánh giá lựa chọn kháng sinh ban đầu theo SIS 2017



**Biểu đồ 1. Tỷ lệ sử dụng kháng sinh ban đầu theo SIS 2017**

Có 26/143 bệnh nhân sử dụng liệu pháp kháng sinh ban đầu phù hợp với khuyến cáo của SIS 2017, chiếm tỷ lệ 18,2% và có 117/143 (81,8%) bệnh nhân sử dụng kháng sinh ban đầu không phù hợp theo khuyến cáo.

**Hiệu quả điều trị phù hợp và không phù hợp theo SIS 2017****Bảng 4. Hiệu quả điều trị khi phù hợp và không phù hợp SIS 2017**

Đặc điểm	Nhóm phù hợp (n = 26)	Nhóm không phù hợp (n = 117)	p
Thời gian nằm viện trung bình (ngày)	9,3 ± 0,8	8,9 ± 0,3	> 0,05
Tỷ lệ sốt lại sau 3 ngày điều trị (n) (%)	1 (3,8%)	7(6,0%)	> 0,05
Tỷ lệ thay đổi liệu pháp điều trị (n) (%)	3 (11,5%)	5 (4,3%)	> 0,05

Chúng tôi nhận thấy ở nhóm bệnh nhân phù hợp theo SIS 2017 có tỉ lệ sốt lại sau 3 ngày điều trị kháng sinh thấp hơn so với nhóm không phù hợp SIS 2017 (3,8% và 6,0%) nhưng sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê ( $p > 0,05$ ).

**Đánh giá lựa chọn kháng sinh sau khi có kết quả kháng sinh đồ (KSD):****Bảng 5. Đánh giá lựa chọn kháng sinh sau khi có kháng sinh đồ**

Kết quả vi sinh	Số lượng (n)	Tỷ lệ (%)	
Kháng sinh ban đầu không có trong KSD	20	50,0	
Kháng sinh ban đầu phù hợp KSD	15	37,5	
Kháng sinh ban đầu không phù hợp KSD	5	12,5	
Thay đổi phác đồ	Không theo KSD	6	75,0
	Theo KSD	2	25,0

Tất cả các bệnh nhân đều được nuôi cấy dịch ổ bụng, trong đó có 40/143 mẫu phân lập được vi khuẩn, ở nhóm sử dụng phù hợp với SIS 2017 là 8/26 bệnh nhân và nhóm không phù hợp là 32/117 bệnh nhân. Trong đó, E.coli chiếm tỉ lệ lớn nhất (62,2%), sau đó là K. pneumoniae chiếm 15,6% và Pseudomonas aeruginosa 11,1%, tất cả những mẫu bệnh phẩm nuôi cấy ra vi khuẩn đều được làm kháng sinh đồ, trong 40 trường hợp cấy dương tính thì có 50% kháng sinh sử dụng ban đầu không có trong kháng sinh đồ, đó là trường hợp sử dụng cefoperazon/sulbactam, tỷ lệ liệu pháp ban đầu lựa chọn phù hợp với kháng sinh đồ là 37,5%, tỷ lệ không phù hợp là 12,5%. Trong những bệnh nhân thay đổi phác đồ điều trị, 75% là không theo kháng sinh đồ, chỉ có 2 bệnh nhân (25%) thay đổi phác đồ điều trị là nhờ kháng sinh đồ.

**Kết quả điều trị**

100% bệnh nhân trong nghiên cứu đều được xuất viện trong tình trạng ổn định. Trong quá trình điều trị, có 4 bệnh nhân có biến chứng chiếm 2,8%, đó là viêm phúc mạc (n = 1), viêm phổi (n = 2), bực vết mổ (n = 1).

**Bảng 6. Hiệu quả điều trị chung**

Kết quả điều trị	Số lượng (n = 143)	Tỷ lệ (%)	
Khỏi	143	100	
Biến chứng	Bực miệng nổi	1	0,7

Kết quả điều trị	Số lượng (n = 143)	Tỷ lệ (%)
Viêm phúc mạc	1	0,7
Viêm phổi	2	1,4

#### IV. BÀN LUẬN

Trong nghiên cứu nhóm  $\beta$  - lactam được sử dụng nhiều nhất chiếm 50,3%, chủ yếu là cephalosporin (34,8%). Viêm phúc mạc thứ phát có thể do vi khuẩn gram dương, gram âm, kỵ khí, do vậy việc sử dụng một kháng sinh phổ rộng như cephalosporin là hợp lý.<sup>3</sup> Nhóm 5 - nitro - imidazol có tỷ lệ sử dụng cao (41,9%) trong đó metronidazol là một chỉ định chiếm đa số (99,2%), đây là nhóm kháng sinh diệt vi khuẩn yếm khí, thường phối hợp với các nhóm kháng sinh diệt vi khuẩn hiếu khí khác. Aminoglycosid được sử dụng không nhiều với tỷ lệ là 0,6%, nguyên nhân là do aminoglycosid có phổ kháng khuẩn hẹp chủ yếu trên vi khuẩn gram âm, hiếu khí và đặc biệt gây độc cho dây VIII.<sup>6</sup>

SIS 2017 khuyến cáo liệu pháp điều trị là đơn độc hoặc phối hợp kháng sinh, trong đó việc phối hợp hạn chế tỉ lệ kháng thuốc. Nhiều liệu pháp kháng sinh được sử dụng phù hợp với SIS 2017, tuy nhiên một số liệu pháp sử dụng không phù hợp theo khuyến cáo như ampicillin/sulbactam hay fosfomycin trong liệu pháp đơn độc, phối hợp carbapenem+ quinolon hoặc cephalosporin thế hệ 3+ quinolon hay liệu pháp phối hợp 3 kháng sinh. Mặc dù hiệp hội các bệnh truyền nhiễm Hoa Kỳ và hội phẫu thuật cấp cứu thế giới không khuyến cáo điều trị bằng cefoperazon/ sulbactam nhưng SIS 2017 vẫn khuyến cáo dùng cefoperazon/subactam đơn độc cho bệnh nhân mức độ nhẹ - trung bình.<sup>7</sup> Kháng sinh này được sử dụng rất phổ biến trong điều trị viêm phúc mạc thứ phát tại bệnh viện Đại học Y Hà Nội chiếm 50% liệu pháp kháng sinh đơn độc sau mổ, cefoperazon thuộc nhóm cephalosporin thế hệ 3 có tác dụng

tốt trên trực khuẩn mủ xanh.<sup>8</sup> Đối với liệu pháp phối hợp, cephalosporin thế hệ 3 + 5 - nitro - imidazol được lựa chọn nhiều nhất, liệu pháp phối hợp này làm tăng phổ tác dụng lên cả vi khuẩn hiếu khí và kỵ khí, phù hợp với các hướng dẫn điều trị của thế giới về nhiễm khuẩn ổ bụng.

Trong nghiên cứu này, lựa chọn kháng sinh ban đầu là liệu pháp phối hợp cao hơn so với đơn độc (133 và 10). Liệu pháp được sử dụng nhiều nhất trong nhóm dùng kháng sinh đơn độc là cefoperazon/sulbactam (5/10) và phối hợp là cephalosporin thế hệ 3+ 5 - nitro - imidazol (82/133). Lựa chọn kháng sinh ban đầu chủ yếu dựa trên biểu hiện lâm sàng của bệnh nhân, mức độ nặng của bệnh và mô hình vi khuẩn tại bệnh viện. Hướng dẫn chẩn đoán và điều trị nhiễm khuẩn ổ bụng của SIS 2017 căn cứ vào điểm số APACHE II, tuổi già (> 70), bệnh lý ác tính, bệnh mạn tính phối hợp (bệnh gan, thận) và dựa vào đặc điểm của bệnh để phân loại các mức độ nặng nhiễm khuẩn ổ bụng, từ đó khuyến cáo liệu pháp điều trị theo kinh nghiệm tương ứng với mức độ bệnh.<sup>7</sup> Trong nghiên cứu của chúng tôi, tỷ lệ sử dụng kháng sinh không phù hợp với SIS 2017 là cao hơn rất nhiều 81,2% (117 bệnh nhân) so với nhóm phù hợp, trong số đó có 32/117 bệnh nhân có kết quả vi sinh dương tính và được làm kháng sinh đồ, trong đó có 5 trường hợp thay đổi kháng sinh theo kháng sinh đồ khi tình trạng lâm sàng của bệnh nhân không cải thiện hoặc xấu đi, trong các trường hợp dù không đúng theo kháng sinh đồ nhưng tình trạng lâm sàng bệnh nhân ổn định hoặc cải thiện thì vẫn tiếp tục duy trì kháng sinh trước đó. Khi so sánh

giữa hai nhóm sử dụng liệu pháp kháng sinh ban đầu phù hợp và không phù hợp cho thấy: Số ngày nằm viện trung bình, tỷ lệ sót lại sau 3 ngày điều trị và thay đổi liệu pháp trong quá trình điều trị không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê ( $p > 0,05$ ), tuy nhiên số bệnh nhân sót sau mổ và phải thay đổi liệu pháp kháng sinh thì cao hơn ở nhóm sử dụng kháng sinh không phù hợp với SIS 2017. Việc điều trị bệnh nhân không theo SIS 2017 có tỷ lệ cao như vậy có thể là do đánh giá mức độ nặng của viêm phúc mạc ban đầu chưa đúng, mô hình nhiễm khuẩn cũng như độ nhạy kháng sinh của các chủng vi khuẩn ở các nơi là khác nhau và đặc biệt các bác sĩ lâm sàng hiện nay thường có xu hướng sử dụng các kháng sinh mạnh ngay từ lúc đầu điều này dẫn đến dù hiệu quả tương đương ở 2 nhóm nhưng về lâu dài có thể dẫn tới tình trạng kháng kháng sinh, vi khuẩn đa kháng. Trong các liệu pháp phối hợp 2 thuốc, cefoperazon/sulbactam+ metronidazol là liệu pháp được sử dụng nhiều nhất (76/133), tuy nhiên đây lại không phải là liệu pháp nằm trong các khuyến cáo của các hiệp hội trên thế giới. Khi so sánh hiệu quả điều trị dựa trên các yếu tố như trên ở nhóm bệnh nhân dùng liệu pháp cefoperazon/sulbactam+ 5 - nitro - imidazol so với các liệu pháp khác, chúng tôi nhận thấy số ngày nằm viện ở nhóm dùng liệu pháp này thấp hơn so với nhóm dùng các liệu pháp khác, sự khác biệt là có ý nghĩa thống kê ( $p < 0,05$ ). Bảng 3.6 cho thấy: tỉ lệ khỏi bệnh chiếm tỷ lệ 100%, có biến chứng chiếm 2,8%. Kết quả điều trị ở nghiên cứu của chúng tôi tốt hơn so với một số nghiên cứu khác: Theo CIAOW 2012 ( $n = 1898$ ) tại châu Âu: khỏi là 89,5%, biến chứng nặng (sốc nhiễm khuẩn, nhiễm khuẩn huyết) là 14,1%, tử vong là 10,5%.<sup>9</sup> Theo Nguyễn Mạnh Dũng và cộng sự ( $n = 759$ ) năm 2010 tại bệnh viện Bình Dân: tử vong: 2,6%.<sup>10</sup>

## V. KẾT LUẬN

Hiện nay tại bệnh viện Đại học Y Hà Nội điều trị kháng sinh ban đầu theo kinh nghiệm bằng liệu pháp phối hợp được sử dụng nhiều hơn liệu pháp đơn độc (93% và 7%), điều này làm tăng phổ kháng khuẩn điều trị tình trạng viêm phúc mạc.

So với khuyến cáo SIS 2017, liệu pháp kháng sinh ban đầu phù hợp theo khuyến cáo chiếm tỷ lệ thấp hơn so với liệu pháp kháng sinh không phù hợp theo khuyến cáo (18,2% và 81,8%). Dù hiệu quả của 2 nhóm là không khác nhau, chúng tôi khuyến nghị các bác sĩ lâm sàng nên điều trị theo các khuyến cáo của các hiệp hội trên thế giới để tránh tình trạng kháng kháng sinh ở nhiều nơi.

## Lời cảm ơn

Chúng tôi xin trân trọng gửi lời cảm ơn tới các bệnh nhân, gia đình bệnh nhân cùng tập thể nhân viên bệnh viện Đại học Y Hà Nội đã giúp đỡ chúng tôi hoàn thành nghiên cứu này.

## TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. De Waele J, Lipman J, Sakr Y, et al. Abdominal infections in the intensive care unit: characteristics, treatment and determinants of outcome. *BMC Infectious Diseases*. 2014/07/29 2014;14(1):420.
2. Chong YP, Bae I - G, Lee S - R, et al. Clinical and economic consequences of failure of initial antibiotic therapy for patients with community - onset complicated intra - abdominal infections. *PloS one*. 2015;10(4):e0119956 - e0119956.
3. García - Sánchez JE, García - García MI, García - Garrote F, Sánchez - Romero I. [Microbiological diagnosis of intra - abdominal infections]. *Enfermedades infecciosas y microbiología clinica*. 2013/04// 2013;31(4):230 - 239.
4. Sartelli M, Catena F, Coccolini F, Pinna AD. Antimicrobial management of intra - abdominal

infections: literature's guidelines. *World journal of gastroenterology*. 2012;18(9):865 - 871.

5.Chen Y - H, Hsueh P - R. Changing bacteriology of abdominal and surgical sepsis. *Current Opinion in Infectious Diseases*. 2012;25(5):590 - 595.

6.Leggett JE. 25 - Aminoglycosides. In: Bennett JE, Dolin R, Blaser MJ, eds. *Mandell, Douglas, and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases (Eighth Edition)*. Philadelphia: Content Repository Only; 2015:310 - 321.e317.

7.Mazuski JE, Tessier JM, May AK, et al. The Surgical Infection Society Revised Guidelines on the Management of Intra - Abdominal

Infection. *Surgical Infections*. 2017/01/01 2017;18(1):1 - 76.

8.Cavallaro A, Catania V, Cavallaro M, Zanghi A, Cappellani A. Management of secondary peritonitis: our experience. *Ann Ital Chir*. Jul - Aug 2008;79(4):255 - 260.

9.Sartelli M, Catena F, Ansaloni L, et al. Complicated intra - abdominal infections worldwide: the definitive data of the CIAOW Study. *World Journal of Emergency Surgery*. 2014/05/14 2014;9(1):37.

10.Nguyễn Mạnh Dũng, Nguyễn An, Lê Phong Huy. Phẫu thuật nội soi viêm phúc mạc ruột thừa. *Y học thành phố Hồ Chí Minh*. 2010;14(1):235 - 244.

## Summary

### CURRENT MANAGEMENT OF ANTIBIOTIC THERAPY BY EXPERIENCE IN THE TREATMENT OF SECONDARY PERITONITIS

The study was performed to survey the current situation and evaluate the rationale of antibiotic therapy by experience in the treatment of secondary peritonitis. All patients were diagnosed with secondary peritonitis and treated surgically in the General Surgery Department of Hanoi Medical University Hospital from 01/01/2015 to 31/12/2017. The study results showed that  $\beta$  - lactam antibiotics are the most commonly prescribed antibiotic (50.3%); cephalosporin (34.8%). The empiric initial therapy with antibiotics combination is more commonly used than single antibiotics (93% and 7% respectively). Compared to the SIS 2017 (Surgical Infection Society), the recommended initial antibiotic therapy accounted for a lower percentage than the non - recommended antibiotic therapy (18.2% and 81.8% respectively).

**Keywords:** empirical antibiotics, secondary peritonitis.