

Đánh giá kết quả điều trị bệnh nhân trong vụ dịch tả năm 2007 - 2009 ở miền Bắc Việt Nam

Nguyễn Văn Kính*; Nguyễn Trung Cấp*
Nguyễn Hồng Hà*; Phạm Văn Ca*

TÓM TẮT

Noroxin với liều 800 mg/ngày x 3 ngày và azithromycin có hiệu quả cho nhóm bệnh nhân (BN) tả người lớn, với thời gian hết vi khuẩn tả trong phân tương ứng là $2,38 \pm 0,764$ và $2,24 \pm 0,744$ ngày. Bù dịch sớm (uống oresol hoặc truyền dịch) giúp giảm tỷ lệ sốc, giảm tỷ lệ hạ kali, natri máu. BN mất nước độ 3 truyền trung bình 2.676 ± 914 ml dịch và BN mất nước độ 2 truyền trung bình 1.484 ± 602 ml, giúp cải thiện huyết áp trong vòng 1 giờ. Các chủng *V. cholerae* còn nhạy cảm với chloramphenicol, levofloxacin, norfloxacin, doxycycline, azithromycin và ampicillin/sulbactam, kháng hoàn toàn với axit nalidixic và trimethoprim/sulfamethoxazole, tetracycline.

* Từ khoá: Dịch tả; Phác đồ điều trị.

Evaluation of results treatment of cholera patients in outbreak of 2007 - 2009 in North Vietnam

SUMMARY

Noroxin and azithromycin were successful in treatment of cholera patients, with time to without *V. cholera* was 2.38 ± 0.764 and 2.24 ± 0.744 days. Rehydration early by ORS or infusion help reducing the rate of shock, hyponatremia, hypokalemia. In the first hour, level 3 dehydration patients were infused $2,767 \pm 914$ ml of solution and level 2 dehydration patients was infused $1,841 \pm 602$ ml of solution can improve blood pressure within 1 hour.

V. cholerae was sensitive to chloramphenicol, levofloxacin, norfloxacin, doxycycline, azithromycin and ampicillin/sulbactam (90 - 100%), resistant to nalidixic acid and trimethoprim/sulfamethoxazole, tetracycline.

* Key words: Cholera; Treatment regime.

ĐẶT VẤN ĐỀ

Theo báo cáo của Tổ chức Y tế Thế giới, trong những năm gần đây, dịch tả đang có xu hướng tăng nhanh chóng về cả quy mô và số lượng. Năm 2008, có 190.300

người mắc, 5.143 người tử vong do tả; năm 2009 có 221.226 ca mắc tả tại 45 quốc gia với 4.946 ca tử vong. Năm 2010, riêng vụ dịch ở Haiti với 6.742 người mắc đã có 442 người tử vong (tỷ lệ tử vong lên đến gần 6,6%).

* Bệnh viện Bệnh Nhiệt đới TW

Phản biện khoa học: GS. TS. Nguyễn Văn Mùi

Ở Việt Nam, dịch tả được ghi nhận từ thế kỷ 19 cho đến nửa đầu thế kỷ 20, dịch

tả hoành hành chủ yếu với chủng *V. cholerae* cổ điển týp huyết thanh Inaba với hàng vạn người mắc bệnh trong mỗi vụ dịch lớn [1]. Sau đó, bệnh diễn biến dưới dạng dịch lẻ tẻ, dịch nhỏ, đôi lúc có bùng phát thành dịch lớn ở cả ba miền. Từ cuối năm 2007, dịch tả tái xuất hiện ở 14 tỉnh/thành phố miền Bắc Việt Nam. Tiếp đó, đợt dịch tả thứ hai xảy ra từ 5 - 3 đến 20 - 4 - 2008, phần lớn các ca đều ở Hà Nội. Vụ dịch này đã gây sự quan tâm rất lớn vì nó diễn biến bất thường, lại xảy ra vào mùa đông. Tác nhân gây bệnh được xác định là chủng *Vibrio cholerae* nhóm 01, týp huyết thanh Ogawa, týp sinh học là Eltor, có gen độc tố CtxA và từ đó đến nay vẫn xuất hiện những ca bệnh rải rác ở nhiều địa phương trong nước. Chúng tôi tiến hành nghiên cứu này nhằm mục tiêu: *Đánh giá kết quả điều trị BN trong vụ dịch tả năm 2007 - 2009 ở miền Bắc Việt Nam.*

ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

1. Đối tượng nghiên cứu.

BN có biểu hiện tiêu chảy cấp được chẩn đoán xác định bằng kết quả cấy phân dương tính với *V. Cholerae*, điều trị nội trú tại các bệnh viện ở miền Bắc Việt Nam từ 23 - 10 - 2007 đến 30 - 5 - 2009.

Hồ sơ bệnh án từ các bệnh viện có điều trị BN tả và có đủ điều kiện chẩn đoán xác định tả bằng nuôi cấy.

2. Phương pháp nghiên cứu.

Hồi cứu phân tích số liệu, tìm ảnh hưởng của điều trị trước khi vào viện đến tỷ lệ sốc, thay đổi natri, kali máu của BN khi đến viện. Thống kê số lượng, thành phần dịch truyền và phân tích ảnh hưởng của chúng đến diễn biến bệnh và kết quả

điều trị.

Xác định tính nhạy cảm với các loại kháng sinh của 100 chủng *V. cholerae* phân lập từ BN bị tiêu chảy cấp tại Viện các Bệnh Truyền nhiễm và Nhiệt đới Quốc gia, năm 2008: sử dụng môi trường nuôi cấy, phân lập, xác định tính chất sinh vật, hoá học của *V. cholerae*, môi trường Muller-Hinton làm kháng sinh đồ và thanh E-test của hãng AB BIODISK để xác định MIC của các chủng *V. Cholerae* nói trên. Xác định giá trị MIC dựa vào tiêu chuẩn của CLSI (2008).

* Xử lý số liệu:

Xử lý số liệu bằng phần mềm SPSS 11.5. Dùng test Chi-square để so sánh giá trị các biến không liên tục, test student và test ANOVA phi tham số để so sánh giá trị các biến liên tục.

KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU VÀ BÀN LUẬN

1.858 BN được khảo sát trong nghiên cứu, trong đó 1.003 BN nam (54,0%) và 833 BN nữ (46,0%), tuổi trung bình $37,73 \pm 16,85$, nhiều nhất ở lứa tuổi 16 - 30 (44,5%), trong đó đa số BN ở Hà Nội (73,8%). Đây là một vụ bùng phát dịch tả ở một địa bàn mà trước đây chưa ghi nhận có bệnh tả lưu hành, nhiều nhất ở lứa tuổi 16 - 30 (44,5%). Độ tuổi này cao hơn so với tuổi trung bình mắc bệnh ở các vụ dịch tại tỉnh Tamatave - Madagasca (2000) và thành phố Dakar - Senegal (2004) lần lượt là 27,8 và 30 ± 17 tuổi.

* Tỷ lệ BN có biến chứng:

Hạ huyết áp và sốc (n = 1.767): 218 BN (12,2%); suy thận (n = 1.669): 283 BN (17,0%); hạ kali máu (n = 1.615): 354 BN (21,9%); toan hóa máu (n = 84): 70 BN (83,3%).

Bảng 1: Mức độ nhạy cảm với kháng sinh dựa vào MIC (E-test).

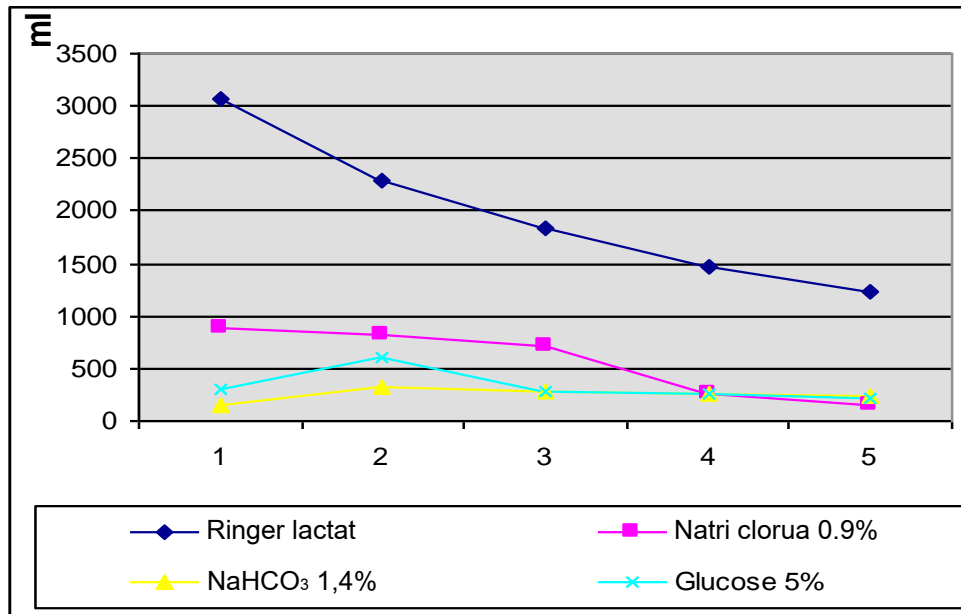
| TÊN KHÁNG SINH (ký hiệu theo WHONET) | SỐ CHỨNG THỬ | % KHÁNG | % KHÔNG NHẠY CẢM | % NHẠY CẢM | MIC ₅₀ | MIC ₉₀ | KHOẢNG MIC |
|---|--------------|---------|------------------|------------|-------------------|-------------------|--------------|
| Ampicillin (AMP) | 100 | 0 | 2 | 98 | 3 | 6 | 1 - 12 |
| Ampicillin/Sulbactam (AXS) | 92 | 0 | 0 | 100 | 3 | 3 | < 8/4 |
| Nalidixic acid (NAL) | 100 | 100 | 0 | 0 | 256 | 256 | 256 - 256 |
| Ciprofloxacin (CIP) | 100 | 0 | 0 | 100 | 0,38 | 0,5 | 0,125 - 0,75 |
| Norfloxacin (NOR) | 100 | 0 | 0 | 100 | 2 | 2 | 0,38 - 3,0 |
| Trimethoprim/ Sulfamethoxazole (SXT) | 100 | 100 | 0 | 0 | 32 | 32 | > 4/76 |
| Chloramphenicol (CHL) | 100 | 0 | 0 | 100 | 0.5 | 0.75 | 0,38 - 1 |
| Tetracycline (TCY) | 100 | 29 | 63 | 8 | 8 | 12 | 1 - 24 |
| Levofloxacin (LVX) | 100 | 0 | 0 | 100 | 0,38 | 0,5 | 0,125 - 0,75 |
| Azithromycin (AZM) | 100 | 1 | 4 | 95 | 1,5 | 2 | 0,25 - 32 |
| Doxycycline (DOX) | 97 | 0 | 0 | 100 | 2 | 2 | 0,25 - 3 |

Nhìn chung, các chủng *V.cholerae* còn nhạy cảm gần 100% kháng sinh ampicillin, ampicillin/sulbactam, ciprofloxacin, norfloxacin, chloramphenicol, levofloxacin và doxycycline, kháng hoàn toàn với axit nalidixic và trimethoprim/sulfamethoxazole. Đối với tetracycline, chỉ có 29% số chủng đề kháng, nhưng có tới 63% số chủng giảm nhạy cảm với kháng sinh này.

Điều này hoàn toàn phù hợp với các tác giả khác trên thế giới nghiên cứu tại Ấn Độ, Bangladesh, Mexico.

Bảng 2: Liên quan giữa bù dịch trước vào viện đến natri, kali máu và tỷ lệ sốc.

| BIỆN PHÁP BÙ DỊCH | TỶ LỆ SỐC | KALI MÁU TRUNG BÌNH (mmol/l) | NATRI MÁU TRUNG BÌNH (mmol/l) |
|---------------------------|----------------|---------------------------------|----------------------------------|
| Không bù dịch | 89/419 (21,2%) | 3,2 ± 0,597 | 131,9 ± 4,17 |
| Uống oresol | 38/198 (19,1%) | 3,8 ± 0, 504 | 138,1 ± 4,18 |
| Truyền dịch + uống oresol | 6/51 (11,7%) | 3,8 ± 0,613 | 137,7 ± 4,12 |
| Truyền dịch | 21/179 (11,7%) | 3,4 ± 0,851 | 137,5 ± 4,69 |



Biểu đồ 1: Thành phần và số lượng dịch truyền trong 5 ngày đầu.

Nhóm không được bù dịch trước khi vào viện có natri máu, kali máu và tỷ lệ sốc khi vào viện thấp hơn so với nhóm được bù dịch đường uống hoặc truyền dịch hay cả uống và truyền dịch ($p < 0,05$).

Có thể do nhóm này các BN có xu hướng tự uống nước trắng dẫn đến natri máu trung bình của nhóm này thấp hơn nhóm có được bù dịch.

Bảng 3: Số lượng dịch truyền cho BN trong giờ đầu.

| NHÓM LÂM SÀNG | NHÓM BN CẢI THIẾN LÂM SÀNG | | NHÓM BN KHÔNG THAY ĐỔI LÂM SÀNG | | NHÓM BN LÂM SÀNG XẤU | |
|---------------|----------------------------|---------------------|---------------------------------|------------------------|----------------------|---------------------|
| | n | Dịch truyền TB (ml) | n | Dịch truyền trung bình | n | Dịch truyền TB (ml) |
| Mất nước độ 1 | 834 | 434 ± 234 | 7 | 407 ± 325 | 7 | 228 ± 213 |
| Mất nước độ 2 | 107 | 1484 ± 602 | 12 | 1097 ± 677 | 1 | 300 |
| Mất nước độ 3 | 55 | 2676 ± 914 | 29 | 1023 ± 808 | 2 | 500 |

Số lượng dịch truyền cho BN trong giờ đầu ảnh hưởng rất lớn đến diễn biến lâm sàng. Ở nhóm BN mất nước độ 3, nếu được truyền dịch nhanh 2 - 3 lít trong giờ đầu (2676 ± 914 ml), huyết áp sẽ cải thiện nhanh. Nhóm BN được truyền chậm

hơn (1023 ± 808 ml/giờ) sẽ không nâng huyết áp lên được, thậm chí nếu truyền chậm hơn (500 ml/giờ), dù tốc độ truyền khá nhanh so với chỉ định truyền dịch thông thường), có thể dấu hiệu lâm sàng xấu đi.

Tuy nhiên, việc bù dịch trong giờ đầu chủ yếu giúp đỡ đầy lòng mạch và phân bố ra khoảng gian bào nên số lượng dịch đó đủ để nâng huyết áp nhanh, sau một thời gian có sự phân bố lại dịch vào khu vực nội bào và BN vẫn tiếp tục nôn, đi ngoài nên khối lượng dịch trong lòng mạch có thể lại sụt giảm. Điều này đòi hỏi sau khi nâng được huyết áp lên vẫn phải duy trì tốc độ bù dịch đủ nhanh để tránh tái sốc. Trong vụ dịch tả tại TP.Hồ Chí Minh năm 1977, Mai Xuân Ảnh nghiên cứu 117 BN tả tại Bệnh viện Chợ Quán điều trị bằng tetracyclin 100% sạch vi khuẩn sau 3 ngày điều trị.

Bảng 4: Thời gian sạch vi khuẩn tả sau dùng kháng sinh.

| SỬ DỤNG KHÁNG SINH | n | NGÀY HẾT VI KHUẨN TRUNG BÌNH | p (so với nhóm dùng noroxin) |
|--------------------|-----|------------------------------|------------------------------|
| Noroxin | 693 | 2,38 ± 0,764 | |
| Azithromycin | 168 | 2,24 ± 0,744 | p > 0,05 |
| Chloramphenicol | 115 | 2,90 ± 1,397 | p < 0,05 |
| Kháng sinh khác | 48 | 2,98 ± 0,873 | p < 0,05 |

Thời gian điều trị để hết vi khuẩn tả trong phân giữa 2 nhóm BN dùng new quinolon và azithromycin khác biệt không có ý nghĩa (p > 0,05). Nhóm BN dùng chloramphenicol và các kháng sinh chống tả khác có thời gian vi khuẩn tả tồn tại trong phân lâu hơn so với nhóm dùng new quinolon (p < 0,05).

KẾT LUẬN

- Noroxin với liều 800 mg/ngày x 3 ngày và azithromycin có hiệu quả cho nhóm BN tả người lớn, với thời gian hết vi khuẩn tả trong phân tương ứng 2,38 ± 0,764 và 2,24 ± 0,744 ngày. Bù dịch sớm (uống oresol

hoặc truyền dịch) giúp giảm tỷ lệ sốc, giảm tỷ lệ hạ kali, natri máu.

- BN mất nước độ 3 truyền trung bình 2676 ± 914 ml dịch và BN mất nước độ 2 truyền trung bình 1484 ± 602 ml, giúp cải thiện huyết áp trong vòng 1 giờ. Ngày đầu, nhóm BN mất nước độ 3 cần truyền trung bình 9.744 ± 3.423 ml dịch và nhóm BN mất nước độ 2 cần truyền trung bình 7.834 ± 3.736 ml dịch.

- Các chủng *V. cholerae* còn nhạy cảm với chloramphenicol (100%), levofloxacin (100%), norfloxacin (100%), doxycycline (99 - 100%), azithromycin (95%) và ampicillin/sulbactam (90 - 100%), kháng hoàn toàn với axit nalidixic (100%) và trimethoprim/sulfamethoxazole (100%), tetracycline, 100%. Đã xuất hiện một số chủng giảm nhạy cảm là ciprofloxacin và ampicillin.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Nguyễn Tăng Âm, Đặng Đức Trạch, Nguyễn Duy Thanh. Bệnh tả - dịch tế học và lâm sàng. Nhà xuất bản Y học. 1983.
2. Nguyễn Đình Sơn, Nguyễn Thái Hoà và CS. Một số kết quả về giám sát và xử lý vệ sinh môi trường trong vụ dịch tả 1993 tại Thừa Thiên - Huế. Tạp chí Vệ sinh Phòng dịch. 1995, tập V, số 1 (19), tr.5-15.
3. Cieza J, Sovero Y, Estremadoyro L, Dumler F. Electrolyte disturbances in elderly patients with severe diarrhea due to cholera. J Am Soc Nephrol. 1995, 6 (5), pp.1463-1467
4. Ndour CT, Manga NM, Kâ R, Dia-Badiane NM, Fortez L. L'épidémie de choléra de 2004 à Dakar: Aspects épidémiologiques, cliniques et thérapeutiques. Med Trop. 2004, Mars. 66 (1), pp.33-38.