

ĐẶT VẤN ĐỀ

Viêm nội tâm mạc nhiễm khuẩn là một bệnh lý tim mạch hiện đang được ngành y tế ở các nước phát triển cũng như các nước đang phát triển chú ý quan tâm. Hàng năm, có hàng nghìn người phải nhập viện với bệnh lý VNTMNK. Ở Mỹ, mỗi năm có khoảng 10.000-20.000 bệnh nhân VNTMNK [5], [29], [69]. Tại Pháp, cứ mỗi 1.000.000 người thì có 24,3 bệnh nhân VNTMNK trong một năm [36]. Riêng ở Việt Nam, do tình trạng thấp tim cao và nguy cơ dễ bị nhiễm trùng nên tỷ lệ này còn khá cao [5].

Viêm nội tâm mạc nhiễm khuẩn (VNTMNK) được mô tả lần đầu tiên vào năm 1646, là một tình trạng nhiễm trùng máu và khu trú của tác nhân gây bệnh (vi khuẩn hoặc nấm) lên màng trong tim bình thường hoặc bệnh lý [20], [36]. Đây là một bệnh lý diễn biến phức tạp, bệnh thường nặng, tỷ lệ tử vong khá cao [12], [5], [20]. Trên thế giới, Borer A cho biết ở Isarel có 15% bệnh nhân tử vong do VNTMNK [30]. Ở Tây Ban Nha, Braun S nhận thấy tỷ lệ tử vong do VNTMNK là 16,3% [32]. Còn ở Canada, tỷ lệ này lên đến 19% [73].

Tại Việt Nam, Trương Thanh Hương cho biết có 21,4% bệnh nhân tử vong do VNTMNK [11]. Một báo cáo khác của Trần Thị Phương Thúy nhận định tử vong do VNTMNK chiếm 26,6% [17]. Gần đây, nghiên cứu của Nguyễn Đình Minh tại Viện Tim Mạch cho hay tỷ lệ này là 24,4% [14].

Việc điều trị VNTMNK trong một thời gian dài đã gặp nhiều khó khăn do chẩn đoán thường muộn và không phải luôn dễ dàng; thuốc kháng sinh điều trị chưa đầy đủ nên tỷ lệ tử vong trong những ngày đầu có thể lên tới 100% [12], [19], [20]. Ngày nay, với sự ra đời của nhiều thuốc kháng sinh mới cùng các phương pháp chẩn đoán hiện đại chính xác đã góp phần mang lại những thành công đáng kể trong điều trị bệnh lý này. Tỷ lệ tử vong hiện nay đã giảm xuống đáng kể ở các nước phát triển, chỉ còn khoảng 5-10%

[5],[20]. Tuy nhiên, ở những nước đang phát triển, dù đã áp dụng những tiến bộ khoa học trong điều trị VNTMNK nhưng tỷ lệ tử vong vẫn còn cao, nhất là đối với những bệnh nhân VNTMNK cấy máu không tìm thấy tác nhân gây bệnh (VNTMNK cấy máu âm tính).

Trên thế giới, bệnh nhân VNTMNK cấy máu âm tính chiếm tỷ lệ khá cao. Ở Ấn Độ, Choudhury và cộng sự cho biết tỷ lệ bệnh VNTMNK cấy máu âm tính là 53% [33]. Một báo cáo khác cho hay VNTMNK cấy máu âm tính tại Phillippin lên tới 60% [25]. Còn ở Tây Ban Nha tỷ lệ này là: 28% [64] và tại Lebanon là 22,5% [54].

Hiện nay, ở nước ta, các tài liệu nghiên cứu về VNTMNK cấy máu âm tính chưa nhiều. Năm 1999, Lê Thị Thanh Thái và cộng sự cho biết tỷ lệ VNTMNK cấy máu âm tính ở Bệnh Viện Chợ Rẫy là: 62,1% [16]. Ngoài nghiên cứu này chúng tôi chưa tham khảo được tài liệu nào đánh giá một cách chi tiết về hình thái lâm sàng, diễn biến và kết quả điều trị bệnh VNTMNK cấy máu âm tính tại nước ta cho đến nay.

Bước sang thiên niên kỷ mới, sự ra đời của nhiều loại thuốc kháng sinh mới phổ kháng khuẩn và diệt khuẩn rộng hơn, cùng với những tiến bộ vượt bậc trong kỹ thuật chẩn đoán và điều trị VNTMNK như siêu âm tim với đầu dò thực quản, phẫu thuật can thiệp với những tổn thương sùi loét van tim nặng ngay khi VNTMNK đang trong giai đoạn tiến triển nặng, kỹ thuật vi sinh xác định vi khuẩn gây bệnh cũng có những bước phát triển quan trọng nên đánh giá và nhìn nhận lại công tác điều trị VNTMNK cấy máu âm tính nhằm có những kinh nghiệm tốt hơn trong chẩn đoán và điều trị thể bệnh này là việc cần thiết. Vì vậy chúng tôi tiến hành nghiên cứu hồi cứu bệnh án của những bệnh nhân VNTMNK cấy máu âm tính điều trị từ năm 2002-2007 tại Viện Tim Mạch Việt Nam nhằm mục tiêu:

- 1. Khảo sát việc sử dụng kháng sinh trong điều trị viêm nội tâm mạc cấy máu âm tính tại Viện Tim mạch Việt Nam từ năm 2002 -2007.*
- 2. Đánh giá hiệu quả của những loại kháng sinh đã được sử dụng trong điều trị viêm nội tâm mạc nhiễm khuẩn cấy máu âm tính thông qua sự cải thiện các triệu chứng lâm sàng và cận lâm sàng trong quá trình điều trị.*

Chương 1. TỔNG QUAN

1.1. Viêm nội tâm mạc nhiễm khuẩn

1.1.1. Lịch sử xuất hiện của bệnh viêm nội tâm mạc nhiễm khuẩn

Viêm nội tâm mạc nhiễm khuẩn (VNTMNK) được Lazare Reviere mô tả lần đầu tiên vào năm 1646 [33]. Nhưng đến năm 1852, Lancesi, Senac, Morgagni mới phát hiện ra các tổn thương của viêm màng trong tim. Sau 30 năm, Jacoud đưa ra bệnh cảnh lâm sàng đầy đủ của thể bán cấp VNTMNK. Năm 1885, William Osler chính thức tìm ra căn nguyên gây nhiễm khuẩn của bệnh, vì thế Osler đã được ghi nhận như là tên của bệnh VNTMNK [9], [19], [33].

Việc tìm ra một phương pháp điều trị có hiệu quả là vô cùng khó khăn. Từ khi Sulphamide được sử dụng (1937) nhưng ít mang lại kết quả, người ta thấy sự ra đời của Penicilline trong lịch sử đã mang lại những thành công đáng kể trong điều trị các bệnh nhiễm khuẩn. Tuy nhiên, sau năm 1950, một số bệnh nhân VNTMNK đã được điều trị khỏi bằng kháng sinh lại bị chết vì suy tim mà người ta cho rằng là do các van tim bị phá hủy. Sự xuất hiện phẫu thuật tim hở của Starr và Edward vào những năm 1960 cùng với việc đặt các van nhân tạo và phẫu thuật sửa các van bị phá hủy của Kay-Dubourg và Wallaces như một tiến bộ thứ hai được ghi nhận [19].

Những năm gần đây, nhiều tác nhân gây bệnh nặng hiếm gặp lại xuất hiện cùng với sự gia tăng nhiễm trùng tại bệnh viện đang ngày trở nên nghiêm trọng, kèm theo một số vấn đề mới trong phương pháp điều trị đã làm thay đổi diễn biến bệnh và cách điều trị của bệnh khiến cho việc chẩn đoán và điều trị bệnh VNTMNK gặp nhiều trở ngại đặc biệt là những trường hợp VNTMNK cấy máu không tìm thấy tác nhân gây bệnh.

1.1.2. Định nghĩa và phân loại

Viêm nội tâm mạc nhiễm khuẩn là một bệnh nhiễm trùng gây nên các đám sùi trên nội tâm mạc. Tác nhân gây bệnh chủ yếu là vi khuẩn hoặc vi

nấm. Trên thực tế nếu không điều trị, bệnh sẽ không tránh khỏi tử vong. Bệnh thường gây tổn thương một van tim nhưng cũng có thể gây thương tổn trên một vách có khuyết tật hoặc thành nội tâm mạc [9], [12], [19], [20], [23].

VNTMNK thường được phân loại [9], [21]:

- Theo diễn biến lâm sàng

- ✧ **VNTMNK cấp:** do tụ cầu vàng (*Staphylococcus aureus*), thường xảy ra trên van tim bình thường, nhanh chóng phá hủy van và tạo nhiều ổ di căn khiến bệnh nhân có thể tử vong trong thời gian ngắn nếu không được điều trị.
- ✧ **VNTMNK bán cấp:** do liên cầu (*Streptococcus viridans*), thường gây tổn thương ở màng trong tim của những bệnh nhân có tiền sử bệnh tim.

- Theo cơ địa bệnh nhân

✧ **VNTMNK ở người có van tim tự nhiên**

Loại này bao gồm cả VNTMNK cấp (tim chưa bị tổn thương) hoặc VNTMNK bán cấp (tim đã bị tổn thương). Có khoảng 60-80% các trường hợp xảy ra trên tim có tổn thương. Ở nước ta, thường gặp nhất là ở các bệnh nhân đã bị các bệnh van tim do bị thấp hoặc tim bẩm sinh như: thông liên thất, còn ống động mạch, tứ chứng Fallot, hẹp eo động mạch chủ, van động mạch chủ hai lá van...Nhiều loại vi khuẩn có thể gặp trong thể này, thường gặp nhất là: liên cầu, tụ cầu và vi khuẩn đường ruột.

+ **Liên cầu (*Streptococcus*):** chiếm khoảng 55% các trường hợp VNTMNK trên van tự nhiên. Trong đó 75% là *S. Viridans*, 20% là *S. Bovis* và 5% là các loại khác. *S. Viridans* hay gặp trong khoang miệng. Vi khuẩn này còn khá nhạy cảm với Penicilin.

+ **Tụ cầu (*Staphylococcus*):** chiếm khoảng 30% nguyên nhân VNTMNK trên van tự nhiên. Thường gặp nhất là tụ cầu vàng (25-27%) và chính loại vi khuẩn này hay làm cho bệnh tiến triển nhanh và gây biến chứng nặng.

+ *Vi khuẩn đường ruột (Enterococcus)*: hay có ở dạ dày, ruột, niệu đạo và đôi khi ở miệng. Loại này thường kháng một cách tương đối với Penicilin, nên trong điều trị người ta hay phải phối hợp với thuốc thuộc nhóm Aminoglycoside. Các bệnh nhân bị VNTMNK do vi khuẩn đường ruột thường có tiền sử bị nhiễm trùng hay chấn thương ở vùng niệu - sinh dục.

+ *Nhóm HACEK*: Đây là cụm từ viết tắt mà các tài liệu thường dùng để chỉ 5 loại vi khuẩn là: *Haemophilus*, *Actinobacillus*, *Cardiobacterium*, *Eikenella* và *Kingella*. Những vi khuẩn này hay gặp ở miệng và chúng có thể gây VNTMNK bán cấp và thường gây nên những mảnh sỏi rất lớn. Tuy nhiên việc phân lập các vi khuẩn này từ máu còn nhiều khó khăn.

+ *Các vi khuẩn khác*: Tất cả các vi khuẩn Gram âm và dương khác đều có thể gây ra VNTMNK với tỷ lệ hiếm: *Neisseria gonorrhoeae*, *Pseudomonas*, *Salmonella*, *Streptobacillus listeria*, *Legionella*, *Streptococcus pneumoniae*...

+ *Nấm*: Cũng đã gặp nhưng hiếm, một số trường hợp VNTMNK do nấm *Candida* hay *Aspergillus* trên các bệnh nhân đang dùng Corticoid, kháng sinh phổ rộng hay các thuốc làm giảm miễn dịch.

✧ **VNTMNK ở người có van tim nhân tạo**

Cả van sinh học hay van cơ học đều có nguy cơ bị VNTMNK. Tồn thương thường xảy ra ở vùng gần van nhân tạo, quanh các nốt chỉ khâu, từ đó nhiễm trùng có thể lan rộng tới toàn bộ các vùng mô liên kết rồi tới các cấu trúc khác của tim. Các áp-xe vòng van chứa đựng các hoại tử xuất tiết sẽ làm long một phần van nhân tạo, làm mất chức năng van đồng thời cũng là nguồn gốc góp phần hình thành nên huyết khối.

Ở nước ta với sự phát triển của ngành phẫu thuật tim mạch, số bệnh nhân được thay van nhân tạo ngày càng tăng và như vậy thì tỷ lệ những bệnh nhân mang van nhân tạo bị VNTMNK cũng sẽ tăng lên (thường chiếm 1 - 2% số bệnh nhân được thay van). VNTMNK trên van nhân tạo chia làm 2 loại:

+ *Loại khởi phát sớm:*

- Thường xảy ra trong vòng 2 tháng kể từ khi phẫu thuật.
- Có thể xuất hiện sau viêm xương ức hoặc sau một viêm trung thất.
- Chủng vi khuẩn thường gặp nhất là *Staphylococcus epidermidis* hoặc *Staphylococcus aureus*.
- Tiến triển tự nhiên thường nặng vì:
 - Tổn thương van tim thường nặng, khó phát hiện ở giai đoạn khởi phát.
 - Huyết động không ổn định.
 - Khó phân lập vi khuẩn (do được dùng kháng sinh từ trước).
 - Thường phải điều trị bằng phẫu thuật.
- Siêu âm Doppler tim qua đường thực quản là thăm dò hữu ích giúp đánh giá chính xác mức độ tổn thương của van nhân tạo.
- Tỷ lệ tử vong thường chiếm khoảng 60%.

+ *Loại khởi phát muộn:*

- Thường xảy ra ngoài 2 tháng sau phẫu thuật thay van.
- Tác nhân gây bệnh thường là liên cầu (40%), tụ cầu (30%), ngoài ra có thể do trực khuẩn Gram âm hay do nấm.
- Một số biến chứng hay gặp ở thể này:
 - Áp xe vòng van.
 - Hẹp hoặc làm long một phần van cơ học.
 - Thủng van sinh học.
- Tỷ lệ tử vong khoảng 30 - 40%.
- Việc có mổ lại hay không phụ thuộc vào mức độ tổn thương van, vào chủng vi khuẩn, vào mức độ dung nạp về huyết động...

✧ **VNTMNK ở người tiêm chích ma túy**

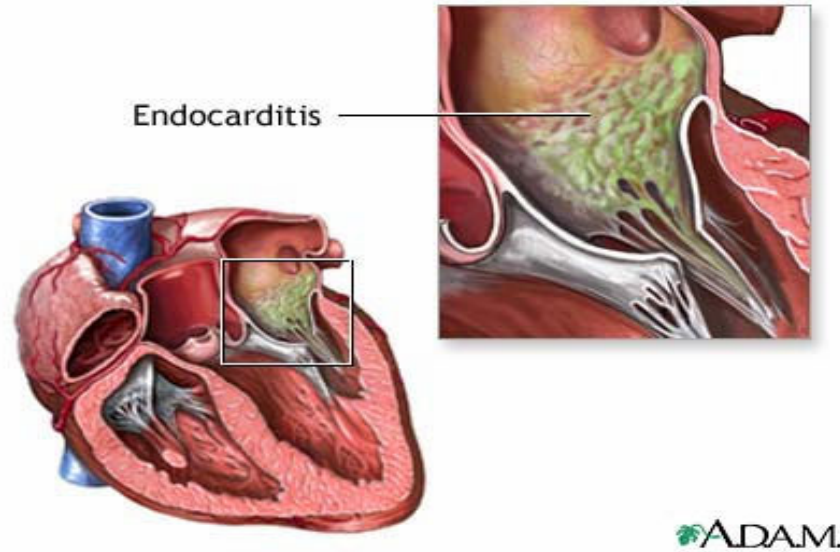
Trong thời gian gần đây, tỷ lệ VNTMNK ở những bệnh nhân tiêm chích ma túy đã gia tăng nhanh chóng ở nước ta. Theo các số liệu nghiên cứu của Viện Tim Mạch Việt Nam thì tỷ lệ những bệnh nhân bị VNTMNK do tiêm chích ma túy trên tổng số những bệnh nhân bị VNTMNK nói chung trong thời gian 1993-1994 là 32,1% (9/28 ca) đã tăng lên tới 52,5% (48/92 ca) trong thời gian từ 1/1995 tới 5/1998.

Cũng theo những nghiên cứu này thì VNTMNK trên người có tiêm chích ma túy ở nước ta có một số đặc điểm riêng cụ thể như sau:

- + Thường gặp ở lứa tuổi trẻ.
- + Nam mắc nhiều hơn nữ (97,9% là nam).
- + Hầu như không có tiền sử thấp tim hoặc tiền sử bệnh tim.
- + Các tổn thương van tim gặp nhiều hơn hẳn ở bên tim trái (van hai lá và van động mạch chủ) với tỷ lệ là 90,9%.
- + Tất cả các trường hợp đều có hở ít nhất một van tim.
- + Vi khuẩn thường gặp nhất là liên cầu nhóm D (59,5%). (Ở các nước khác thì tụ cầu vàng là hay gặp nhất).
- + Biến chứng thường hay gặp là suy tim (65%) và tắc mạch (25%).

1.1.3. Cơ chế bệnh sinh và bệnh học của viêm nội tâm mạc nhiễm khuẩn

VNTMNK xuất hiện khi có vi khuẩn xâm nhập vào mạch máu gây nhiễm trùng máu, vi khuẩn theo dòng máu di chuyển đến tim và tấn công vào các van tim bất thường, phá hủy mô tim. Tác nhân gây bệnh là một trong nhiều vi khuẩn thông thường ở miệng, ở đường hô hấp trên hoặc ở bất kỳ đâu trong cơ thể. Đôi khi có thể gặp nấm [20].



Hình 1.1. Hình ảnh viêm nội tâm mạc nhiễm khuẩn

Tổn thương điển hình của VNTMNK là các đám sùi trên van tim hoặc các vị trí khác trong nội tâm mạc. Các đám sùi lớn, đặc biệt trong viêm nội tâm mạc do nấm có thể làm tắc các lỗ van. Phá hủy cấu trúc van nhanh chóng dẫn tới hở van. Nhiễm trùng có thể gây ra các ổ áp xe trong cơ tim. Có thể xuất hiện những rối loạn dẫn truyền, thủng các cấu trúc trong tim hoặc các mạch máu lớn, đứt các dây chằng van tim, đứt cơ nhú gây hở van tim nặng [9,23].

Mảnh sùi bong ra có thể gây tắc động mạch vành, tắc mạch não, thận, lách, gan, động mạch chi. Sự tổn thương thành mạch do vi khuẩn có thể gây nên phình mạch và thậm chí vỡ mạch. Phình mạch thường xảy ra ở động mạch não, động mạch chủ và động mạch mạc treo, động mạch lách, động mạch thận.

Bệnh nhân trong viêm nội tâm mạc có sự tham gia của các cơ chế miễn dịch nhằm chống lại tác nhân gây bệnh. Điều này góp phần vào sự hình thành các phức hợp miễn dịch lưu hành trong máu và chính các phức hợp kháng nguyên kháng thể này có thể gây ra viêm cầu thận, viêm khớp, viêm da niêm mạc hoặc viêm tĩnh mạch.

1.1.4. Biểu hiện lâm sàng

VNTMNK gây ra nhiều triệu chứng khác nhau đặc biệt ở những giai đoạn đầu của nhiễm khuẩn. Khởi phát của bệnh thường bắt đầu từ từ, sốt nhẹ, không liên tục, bệnh nhân mệt mỏi, sụt cân, chán ăn, toàn thân bị suy sụp. Đôi khi phát hiện được các ổ nhiễm trùng ở răng, miệng, cơ quan tiêu hóa, sinh dục và đây được coi là đường vào của vi khuẩn. Có thể gặp những đợt sốt cao ngắn kèm theo rét run, giống như cúm. Đôi lúc bệnh được phát hiện do một biến chứng xuất hiện (suy tim, tắc mạch) [9], [12], [19].

- Triệu chứng toàn thân

Sốt là triệu chứng chính, bệnh nhân có thể sốt cao 39 – 40 độ, biểu hiện rét run hoặc sốt nhẹ, kín đáo, nhiều khi có thể bị bỏ qua trong thời gian dài. Tuy nhiên, nếu lấy nhiệt độ cứ 3 giờ một lần sẽ thấy những đợt sốt cách hồi. Nếu bệnh nhân đã được điều trị bằng kháng sinh thì thời gian không sốt lại càng kéo dài, ngắt quãng bởi những đợt sốt cách vài ngày. Tỷ lệ bệnh nhân mắc VNTMNK hoàn toàn không sốt chiếm khoảng 3-5% (Lerner). Những khoảng thời gian không sốt hay gặp ở người lớn tuổi và khi bệnh nhân có suy thận.

Sốt thường kèm theo triệu chứng mệt mỏi, gầy sút chán ăn, da xanh và đỏ mồ hôi. Nhiều khi có đau khớp, đôi khi đau bắp cơ.

- Tiếng thổi ở tim: là một yếu tố giúp nhiều cho chẩn đoán, nhưng phải xác định là một bệnh tim thực thể hay một tiếng thổi cơ năng, nhất là khi nghe được tiếng thổi lần đầu tiên.

Khi đã xác định bệnh tim, sự thay đổi của tiếng thổi rất có giá trị trong các chẩn đoán. Cường độ tiếng thổi gia tăng trở thành tiếng thổi âm nhạc, biểu hiện sự phá hủy của van, rất có giá trị trong chẩn đoán.

- Lách to: xuất hiện chậm, gặp trong thể bán cấp nhiều hơn thể cấp; 50% trường hợp lách to vừa và không đau trừ khi có nhồi máu lách.

Các dấu ngoài da cũng không cố định, xuất hiện trong 20 - 25% trường hợp, nhưng là triệu chứng có giá trị đặc biệt, hầu như đặc hiệu của VNTMNK. Nốt Osler hay “chín mé già”, một nốt cục đỏ ở đầu ngón tay hoặc ở mô ngón cái và mô ngón út hoặc ở móng tay là điển hình nhất, gặp 23 - 50% các thể bán cấp. Đặc biệt triệu chứng đau xuất hiện và mất đi nhanh, vài giờ hoặc vài ngày, có khi xuất hiện lại từng đợt.

Những dấu hiệu khác hiếm gặp hơn: dấu Janeway là những chỗ sưng lan tỏa đầu ngón tay hoặc nốt cục ở gan bàn tay hay bàn chân, đôi khi ở giữa có một điểm tử ban. Chấm sốt huyết khu trú ở một số vùng như dưới xương đòn, mặt trước chi dưới, niêm mạc (kết mạc, vòm hầu), ở giữa có một điểm xanh - vàng và cũng xuất hiện từng đợt. Ngón tay dùi trống, hiếm gặp và xuất hiện muộn.

Các biểu hiện lâm sàng của VNTMNK trên từng đối tượng bệnh nhân có sự khác nhau rõ rệt. Cụ thể trong hai trường hợp sau:

- **VNTMNK thể cấp:** có hội chứng nhiễm trùng rầm rộ, với sốt cao, kéo dài kèm theo rét run và tăng bạch cầu quan trọng. Có một số điểm khác với bệnh cảm lâm sàng của thể bán cấp: bắt đầu dữ dội của một nhiễm trùng huyết, có cửa vào rõ rệt (nghiện ma túy, phẫu thuật đặt catheter): sốt 39-40°C, rét run. Đa số trường hợp viêm màng trong tim ở đây là tiên phát và lâm sàng có thể phát hiện một tiếng thổi tâm thu không điển hình, nhất là trong viêm màng trong tim bên tim phải. Siêu âm giúp cho chẩn đoán. Dấu ngoài da cũng ít gặp hơn, nốt Osler rất hiếm, nhất là lúc ban đầu. Thương tổn Janeway hay gặp hơn: đôi khi những nốt ở trung tâm có một giọt mủ.

- **VNTMNK ở người mang van nhân tạo:** thể lâm sàng nặng nhất và là biến chứng đáng sợ của phẫu thuật tim mở.

Viêm màng trong tim ở người mang van nhân tạo có thể là viêm màng trong tim sớm (trong 2 tháng đầu của phẫu thuật thay van) và viêm màng trong tim trễ (xuất hiện trong hai tháng, tỷ lệ khoảng 1 - 2% các ca thay van).

Chẩn đoán thường khó vì hội chứng nhiễm trùng sớm trong hậu phẫu có thể có nhiều nguyên nhân khác. VNTMNK có thể chỉ là biến chứng thứ phát của trạng thái nhiễm trùng máu. Chẩn đoán xác định rõ ràng khi bên cạnh triệu chứng nhiễm trùng máu xuất hiện thêm một tiếng thổi hoặc triệu chứng của van nhân tạo bị bong ra, hoặc xuất hiện dấu hiệu tắc mạch ở xa (ở ngoài da, ở phủ tạng, lách to).

Càng phải chú ý hơn khi tìm thấy những vi khuẩn không gây bệnh như tụ cầu trắng, *Neisseria* hoặc khi cấy máu âm tính.

Sự khác nhau giữa viêm màng trong tim sớm và trễ là ở chỗ bệnh cảnh lâm sàng cấp tính xuất hiện trong trường hợp viêm sớm, bán cấp trong trường hợp viêm trễ. Cửa vào đối với viêm sớm là ngoại khoa, trong lúc phẫu thuật hoặc ngay sau khi phẫu thuật. Đối với viêm trễ, cửa vào là răng, tiết niệu sinh dục, da. Viêm sớm thường do tụ cầu vàng, tụ cầu trắng và vi khuẩn Gram âm. Viêm trễ thường do liên cầu khuẩn, nhưng cũng gặp cả tụ cầu trắng.

1.1.5. Biểu hiện cận lâm sàng

- Tiến hành làm các xét nghiệm huyết học sẽ thấy [9], [12], [48]

- Bệnh nhân thường có thiếu máu: số lượng hồng cầu giảm.
- Có biểu hiện viêm:
 - Tốc độ máu lắng tăng,
 - Tăng alpha 2 và gama globulin,
 - Số lượng bạch cầu bình thường ở thể bán cấp, tăng trong thể cấp.
- Yếu tố dạng thấp dương tính trong 50% các trường hợp và dương tính trong ít nhất là 6 tuần và hầu hết có phức hợp miễn dịch trong huyết thanh.

- Tổng phân tích nước tiểu

Đái máu đại thể hoặc vi thể, hồng cầu niệu, trụ niệu, protein niệu.

- *Cấy máu* [9], [48]

Khi cấy máu có thể tìm thấy vi khuẩn hoặc nấm, tỷ lệ dương tính 95%. Lấy 3 mẫu máu ở 3 tĩnh mạch khác nhau trong vòng 24 giờ, sử dụng các kỹ thuật vô trùng (không lấy qua catheter đặt trong mạch hoặc lấy từ vùng háng). Mỗi lần cấy máu nên cách nhau 30 - 60 phút để chứng minh sự có mặt của vi khuẩn. Chỉ cần một trong những lần cấy máu dương tính thì các lần khác cũng được coi là dương tính. Thẻ bán cấp có thể cấy máu 3 lần cách nhau 3 - 6 giờ và bắt đầu điều trị. Điều trị có thể bị hoãn để chờ kết quả cấy máu, thường là sau 2 - 3 giờ.

Kết quả cấy máu giảm đáng kể nếu bệnh nhân dùng kháng sinh trước đó 1 - 2 tuần. Sau khi đã dùng kháng sinh chưa đủ liều, phải mất một thời gian, có thể từ vài ngày đến 1 tuần hoặc hơn thế nữa để kết quả dương tính trở lại: phụ thuộc vào thời gian dùng kháng sinh và mức độ nhạy cảm của tác nhân gây bệnh với thuốc.

Nếu nghi ngờ viêm nội tâm mạc bán cấp, nên cấy máu cứ 3 ngày 1 lần trong vòng 2 tuần kể từ sau khi dùng liều kháng sinh cuối cùng. Với những bệnh nhân viêm nội tâm mạc cấp đã dùng kháng sinh, tỷ lệ kết quả cấy máu dương tính có thể tăng thêm khi bổ sung resins, cysteine và B6 vào môi trường nuôi cấy nếu nghi ngờ mầm bệnh là các chủng liên cầu. Cũng có thể kết quả cấy máu là âm tính nếu các mầm bệnh không mọc được trong các môi trường nuôi cấy thông thường như các trực chuẩn hình chùy (*corynebacteria*) – một nguyên nhân thường gặp trên các van nhân tạo, hoặc các vi khuẩn nhóm HACEK (*Hemophilus*, *Actinobacillus*, *Cardiobacterium*, *Eikenella*, *Kingella*). Các chủng này chỉ cho kết quả dương tính nếu các mẫu cấy máu được ủ ít nhất 3 tuần.

Nếu sau 3 lần cấy máu không tìm thấy tác nhân gây bệnh thì được coi là VNTMNK cấy máu âm tính.

- Siêu âm tim [19], [20]

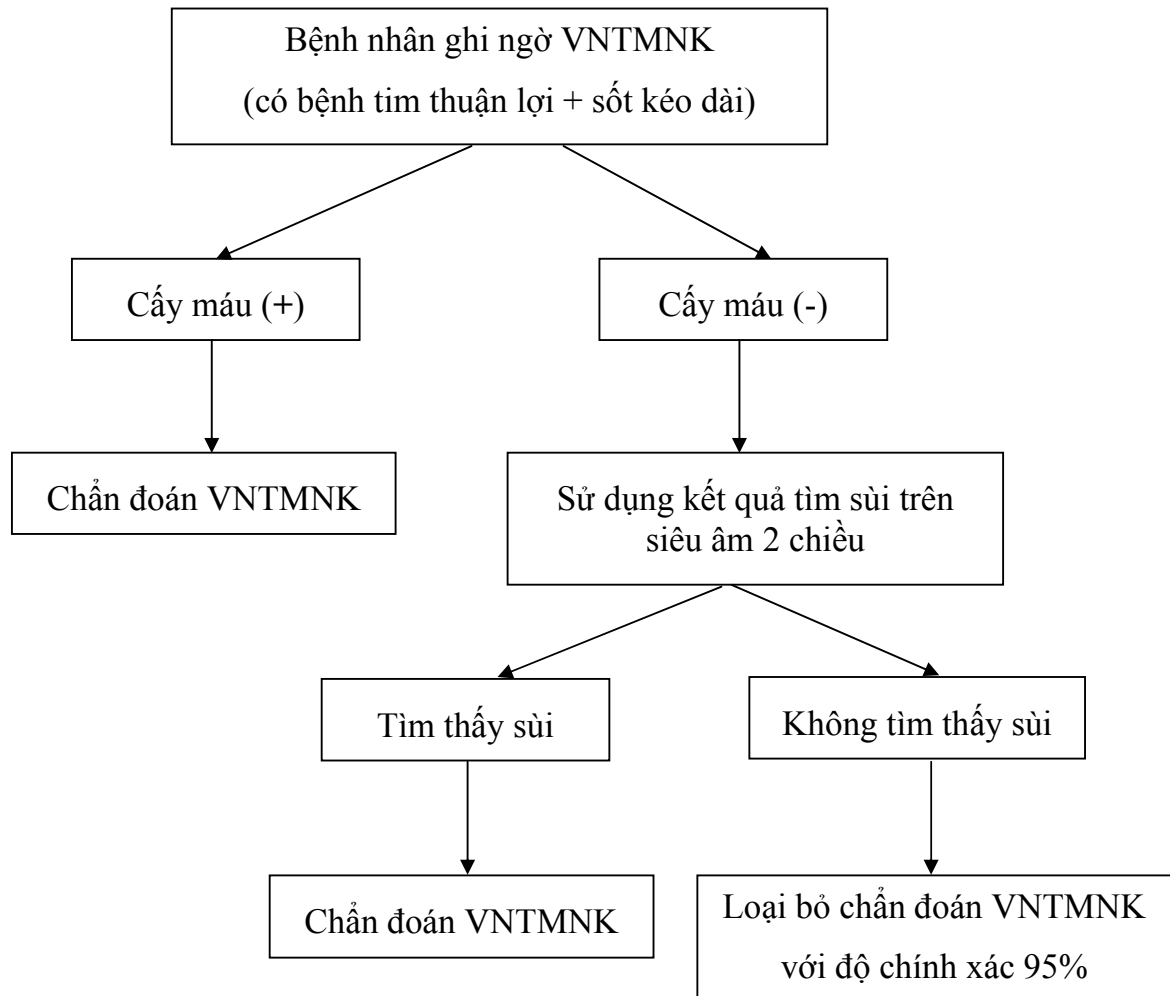
Hiện nay siêu âm tim ngày càng được coi là rất hữu ích trong việc chẩn đoán cũng như theo dõi diễn biến các tổn thương ở tim trong bệnh VNTMNK.

Qua siêu âm nhằm phát hiện ra các mảnh sùi hoặc những ổ áp xe có hình ảnh tế bào học của viêm nội tâm mạc đang tiến triển về hình dạng, kích thước cũng như sự biến đổi của cục sùi, mức độ phá hủy van của sùi và tìm ra các biến chứng như: thủng van, đứt dây chằng, phình mạch... Hiện nay, để chẩn đoán VNTMNK, người ta thường làm siêu âm tim qua đường thực quản, vì thực quản nằm sát tim, do vậy với đầu dò siêu âm nằm trong thực quản sẽ cho phép quan sát gần như trực tiếp các van tim, do vậy cho phép chẩn đoán VNTMNK khi tổn thương tại van còn rất nhỏ.

1.1.6. Chẩn đoán viêm nội tâm mạc nhiễm khuẩn

Vào những thập niên 1981 - 1990, siêu âm tim bắt đầu phát triển. Trong giai đoạn này đã có nhiều công trình nghiên cứu về các tổn thương sùi của viêm nội tâm mạc nhiễm khuẩn (VNTMNK) trên siêu âm tim. Nhiều công trình nghiên cứu ở các nước phương Tây đã nêu rõ độ nhạy cảm và sự chuyên biệt của việc tìm thấy hình ảnh tổn thương sùi trong buồng tim của những bệnh nhân VNTMNK. Thế nhưng chưa có tác giả nào đề ra phương thức hay tiêu chuẩn chẩn đoán xác định VNTMNK dựa trên việc tìm thấy hình ảnh tổn thương sùi trên siêu âm tim.

Tại Việt Nam, y văn đầu tiên công bố về việc tìm thấy tổn thương sùi ở những bệnh nhân VNTMNK là công trình nghiên cứu của Phạm Gia Khải. Vào cuối thập niên 1980, qua công trình nghiên cứu 39 bệnh nhân VNTMNK tại bệnh viện Chợ Rẫy, các tác giả Trương Quang Bình, Lê Thị Thanh Thái, Nguyễn Thị Trúc đã đưa ra đề nghị về phương thức chẩn đoán VNTMNK thể bán cấp được trình bày trong sơ đồ 1 [3]:



Hình 1.2. Sơ đồ phương thức chẩn đoán VNTM bán cấp nhiễm khuẩn

Phương thức chẩn đoán trên đã được áp dụng tại khoa Nội - Bệnh viện Chợ rẫy từ năm 1989 cho đến năm 1994. Phương thức này đã giúp cho các thầy thuốc tránh được khó khăn khi phải chẩn đoán cho các trường hợp nghi ngờ VNTMNC mà kết quả cấy máu lại âm tính.

Tuy nhiên trong những năm đầu của thập niên 1990, trên thế giới có nhiều công trình được công bố về vai trò của siêu âm trong chẩn đoán VNTMNC. Đáng chú ý nhất là bảng tiêu chuẩn chẩn đoán VNTMNC của Duke [3], [20]. Bảng tiêu chuẩn này đã trở thành tiêu chuẩn được lựa chọn trong nhiều nghiên cứu gần đây. Cụ thể như sau:

Bảng 1.1. Tiêu chuẩn Duke chẩn đoán chắc chắn VNTMNK trên lâm sàng

◇ **Tiêu chuẩn chính:**

1. *Cấy máu dương tính*: đặc trưng cho VNTMNK.

Trong ít nhất hai lần cấy máu riêng biệt phân lập được vi khuẩn điển hình: *Streptococcus viridans*; *S. bovis*; *S. aureus*; *Enterococcus* hoặc nhóm HACEK.

2. *Bằng chứng tổn thương nội mạc*: Bằng chứng siêu âm tim.

- Khối sùi di động lúc lắc trong tim, dính với van tim hoặc cấu trúc trong tim, hoặc ở các cấu trúc nhân tạo hoặc
- Hình ảnh áp xe trong tim hoặc
- Hình ảnh đứt tách mới một phần van nhân tạo hoặc
- Hình ảnh hở van tim mới xảy ra.

◇ **Tiêu chuẩn phụ:**

1. *Tiền sử*: Có bệnh tim từ trước hoặc tiêm chích ma túy.

2. *Sốt*: trên 38 độ.

3. *Tổn thương mạch máu*:

- Tắc mạch lớn.
- Nhồi máu phổi nhiễm khuẩn.
- Phình mạch hình nấm.
- Xuất huyết nội sọ.
- Xuất huyết mô liên kết.
- Tổn thương Janeway.

4. *Hiện tượng miễn dịch*:

- Viêm cầu thận.
- Nốt Osler.
- Chấm Roth.
- Yếu tố dạng thấp.

5. *Bằng chứng vi khuẩn*:

- Cấy máu dương tính nhưng không có đủ tiêu chuẩn chính.
- Xét nghiệm huyết thanh với tác nhân gây VNTMNK có bằng chứng đang hoạt động.

6. *Siêu âm tim*: nghi ngờ hình ảnh của VNTMNK nhưng không đủ bằng chứng quy định trong tiêu chuẩn chính.

- 2 tiêu chuẩn chính hoặc
- 1 tiêu chuẩn chính và 3 tiêu chuẩn phụ hoặc
- 5 tiêu chuẩn phụ.

- Bệnh nhân VNTMNK có thể khi không đủ tiêu chuẩn trên nhưng cũng không đủ tiêu chuẩn loại trừ.

- Loại trừ VNTMNK khi các dấu hiệu lâm sàng được giải quyết sau 4 ngày dùng kháng sinh hoặc không có bằng chứng giải phẫu bệnh sau 4 ngày dùng kháng sinh.

1.1.7. Biến chứng của VNTMNK

Nếu không điều trị, hầu hết các bệnh nhân VNTMNK đều tử vong. Dù có được điều trị thì các biến chứng của VNTMNK vẫn rất nặng nề. Tổn thương của viêm nội tâm mạc có thể phá hủy van tim, dẫn tới tình trạng suy tim nặng nề, gây nên triệu chứng khó thở. Những mảnh sùi của van tim có thể bị bung ra, di chuyển theo dòng máu đi khắp cơ thể dẫn tới tắc mạch. Nếu lên não sẽ gây tai biến mạch não. Nếu lên phổi sẽ gây tắc mạch phổi. Ngoài ra, còn có thể vào các cơ quan và gây tổn thương cho các cơ quan như mắt, thận, gan, lách [4], [20]. Cụ thể như sau:

1.1.7.1. Biến chứng trên tim

- Suy tim.
- Áp-xe vòng van.
- Rách, thủng van tim và đứt dây chằng van tim.
- Áp-xe vỡ tim hoặc thủng cơ tim.
- Rối loạn tính dẫn truyền cơ tim.
- Nhồi máu cơ tim.
- Viêm ngoại tâm mạc.
- Huyết khối, dò, phình mạch.

1.1.7.2. *Biến chứng ngoài tim*

- Tắc mạch.
- Phình mạch nấm.
- Nhiễm khuẩn di căn.
- Shock nhiễm khuẩn.
- Biến chứng thần kinh trung ương.
- Biến chứng ở thận.

1.1.8. *Các yếu tố nguy cơ mắc VNTMNK [20]*

- Nguy cơ cao

Bệnh nhân từng mắc những bệnh sau sẽ có nguy cơ cao mắc VNTMNK:

- Van nhân tạo.
- Tiền sử bị VNTMNK.
- Tim bẩm sinh có tím.
- Bệnh hở van động mạch chủ và (hoặc) hẹp van động mạch chủ.
- Hở van hai lá.
- Hẹp van hai lá kèm hở van hai lá.
- Còn ống động mạch.
- Thông liên thất.
- Hẹp eo động mạch chủ.
- Các phẫu thuật tim vẫn tồn tại tình trạng huyết động bất ổn sau mổ.

- Nguy cơ vừa

Thường gặp ở những bệnh nhân mắc những bệnh sau:

- Sa van hai lá có gây hở van hai lá.
- Hẹp hai lá đơn thuần.
- Bệnh lý van ba lá.
- Hẹp động mạch phổi.
- Bệnh cơ tim phì đại lệch tâm.

- Bệnh van động mạch chủ có hai lá van hoặc vô hóa van động mạch chủ mà chưa ảnh hưởng nhiều đến huyết động.
- Bệnh thoái hóa van ở người già.
- Các phẫu thuật tim mà tình trạng huyết động sau mổ ít biến động (trong thời gian 6 tháng).

- Nguy cơ thấp

Chủ yếu gặp trên những bệnh nhân:

- Sa van hai lá không gây hở hai lá.
- Hở ba lá trên siêu âm tim mà không kèm theo bất thường van.
- Thông liên nhĩ lỗ thứ hai đơn thuần.
- Mảng xơ mỡ động mạch.
- Bệnh động mạch vành.
- Cấy máy tạo nhịp.
- Các phẫu thuật tim mà tình trạng huyết động sau mổ không biến động (thời gian sau mổ > 6 tháng).

1.2. Điều trị viêm nội tâm mạc nhiễm khuẩn

1.2.1. Nguyên tắc điều trị

Điều trị VNTMNK là phải diệt hết vi khuẩn gây bệnh từ các đám sùi. Vì thế các loại kháng sinh diệt khuẩn phải được sử dụng ở nồng độ đủ cao và thời gian điều trị phải đủ dài để làm vô khuẩn các đám sùi [20].

Điều trị VNTMNK phải tuân theo những nguyên tắc sau:

- Kháng sinh cần được cho sớm ngay sau khi cấy máu kết thúc. Trong lúc chờ kết quả cấy máu thì cho kháng sinh theo quy ước:

Thường dùng Ampicillin 2g tiêm tĩnh mạch (TM) mỗi 4 giờ với Gentamycin 1mg/kg cân nặng tiêm TM mỗi 8 giờ. Hoặc có thể thay thế bằng Nafcillin 1,5g tiêm TM mỗi 4 giờ hoặc Vancomycin 1g tiêm TM mỗi 12 giờ.

- Khi có kháng sinh đồ cần hiệu chỉnh liều theo chế độ chuẩn.

- Chú ý kiểm tra và theo dõi các chức năng thận, gan... để chọn kháng sinh và liều dùng thích hợp.
- Không nên dùng thuốc chống đông để ngăn ngừa tắc mạch trong VNTMNK.
- Điều trị VNTMNK do nấm phải kết hợp điều trị nội ngoại khoa.
- Chỉ định điều trị ngoại khoa can thiệp thường khó khăn nhưng cũng rất cần thiết trong những hoàn cảnh nhất định.
- Việc phòng ngừa VNTMNK ở những bệnh nhân có nguy cơ là việc hết sức cần được chú ý đến.

1.2.2. Điều trị cụ thể

1.2.2.1. Điều trị nội khoa

Điều trị viêm nội tâm mạc đòi hỏi phải dùng kháng sinh mạnh. Thường sử dụng kéo dài 4 - 6 tuần. Điều trị được xem là có hiệu quả khi người bệnh hết sốt trên 2 tuần. Điều trị tối ưu phải cho thuốc dựa trên kết quả kháng sinh đồ và tuân theo nguyên tắc sau [13]:

- Ngay sau khi cấy máu nhiều lần, cần điều trị kháng sinh ngay. Cần sử dụng các loại kháng sinh có tác dụng diệt khuẩn chứ không phải chỉ có tác dụng kìm khuẩn.
- Nên lựa chọn các loại kháng sinh có tác dụng nhất đối với vi khuẩn gây bệnh (căn cứ vào kháng sinh đồ).
- Nên phối hợp các loại kháng sinh có tác dụng tương hỗ tốt cho nhau.
- Liều lượng kháng sinh cần phải cao, thời gian điều trị cần đủ dài (thường là khoảng 5-6 tuần).

1.2.2.2. Điều trị ngoại khoa

Mục đích cơ bản của điều trị ngoại khoa cho VNTMNK là lấy đi những mảnh sùi hoặc hoại tử mà không thể điều trị nội khoa được, sửa lại van hoặc thay van bị tổn thương [9], [13].

Chỉ định điều trị ngoại khoa cho VNTMNK phải căn cứ vào tình trạng và diễn biến cụ thể của bệnh. Chọn được thời điểm phẫu thuật hợp lý sẽ mang lại hiệu quả rất tốt cho người bệnh. Suy tim tiến triển là một trong những chỉ định chính, vì có tới 90% bệnh nhân chết vì suy tim nếu không được can thiệp kịp thời. Riêng bệnh nhân có van nhân tạo bị VNTMNK thường đòi hỏi kết hợp điều trị nội và ngoại khoa.

1.2.2.3. Điều trị dự phòng

Cho đến nay, dù có những loại thuốc kháng sinh mới rất tốt, nhưng VNTMNK vẫn là một bệnh nặng, luôn đe dọa tính mạng của bệnh nhân. Vì vậy phải rất chú ý đến việc điều trị dự phòng cho tất cả những bệnh nhân có bệnh tim [13], [20]. Cụ thể:

- Điều trị nhiễm khuẩn thoáng qua: viêm họng, viêm xoang, viêm lợi...
- Điều trị kháng sinh cho tất cả các bệnh nhân tim trước, trong và sau khi tiến hành các thủ thuật dù là nhỏ nhất (ví dụ như nhổ răng) hoặc sau khi sinh đẻ.
- Tiến hành phẫu thuật sớm cho những bệnh nhân tim bẩm sinh có thể mổ được và dễ bị đe dọa nhiễm khuẩn, nhất là trường hợp còn ống động mạch.

1.3. Viêm nội tâm mạc nhiễm khuẩn cấy máu âm tính

1.3.1. Căn cứ kết luận cấy máu âm tính

Muốn kết luận VNTMNK là âm tính cần phải dựa vào những kỹ thuật sau [13]:

- Cấy máu trên môi trường được làm giàu bởi L-cystein hoặc bởi Vitamin B6, máu tươi.
- Kỹ thuật cấy đặc biệt (Bactec, isolator).
- Theo dõi môi trường dài ngày hơn (trên 10 ngày).
- Xét nghiệm huyết thanh học chẩn đoán: *Brucellose*, *Legionose*, *Chlamydia*, *Rickettsia*, *Coxiella brunetti*.

- Xét nghiệm miễn dịch học tổ chức.
- Xét nghiệm tổ chức học và PCR hoặc cấy tổ chức sùi hoặc cục tắc mạch được lấy trong khi phẫu thuật.

Trong khi chờ kết quả cấy máu và xét nghiệm huyết thanh học: ampicillin kết hợp với aminosid nên được chỉ định dùng trước (vì có giả thuyết VNTMNK chủ yếu là do liên cầu, kết quả cấy máu âm tính do dùng kháng sinh trước khi cấy máu).

1.3.2. Tình hình VNTMNK cấy máu âm tính trên thế giới

Viêm nội tâm mạc nhiễm khuẩn cấy máu âm tính là trường hợp đặc biệt của viêm nội tâm mạc sau 3 lần cấy máu phân biệt cho kết quả đều âm tính. Tỷ lệ bệnh viêm nội tâm mạc nhiễm khuẩn (VNTMNK) cấy máu âm tính còn chiếm khá cao biệt là tại các nước đang phát triển. Những thập niên gần đây, nhiều nghiên cứu dịch tễ học cũng như những nghiên cứu tại bệnh viện trên khắp thế giới về bệnh VNTMNK cấy máu âm tính cho thấy tỷ lệ bệnh VNTMNK cấy máu âm tính chiếm từ 5% đến 56% các trường hợp viêm nội tâm mạc [40], [51], [77]. Theo thống kê của Madico GE và cộng sự, tại Mỹ VNTMNK cấy máu âm tính chiếm khoảng từ 2,5% đến 48% tất cả các trường hợp viêm nội tâm mạc [59]. Tại Pháp, Hoen B và cộng sự cho biết có 14% bệnh nhân VNTMNK cấy máu âm tính trong tổng số 620 bệnh nhân viêm nội tâm mạc nhiễm khuẩn [48]. Còn tại Anh, Lamas CC và cộng sự cũng chỉ rõ tỷ lệ này là 12,2% [57]. Nghiên cứu khác tại phía bắc Châu Phi cho hay tỷ lệ VNTMNK cấy máu âm tính chiếm tới 53,6% trong đó có 49,8% không tìm được căn nguyên gây bệnh [58].

Khi đánh giá tỷ lệ này, nhiều tác giả cho rằng các yếu tố như tiêu chuẩn chẩn đoán bệnh, thông tin bệnh nhân, yếu tố môi trường và mô hình chăm sóc sức khỏe nên được chú trọng. Nguyên nhân gây VNTMNK cấy máu âm tính và cách xử lý được trình bày tóm tắt trong bảng dưới đây [28]:

Bảng 1.2. Nguyên nhân gây VNTMNK cấy máu âm tính và cách xử lý

Nguyên nhân	Kỹ thuật xử lý
Sử dụng kháng sinh từ trước	Dùng kháng sinh ngay khi có thể
	Cấy máu bằng những phương tiện đặc biệt với sự có mặt của chất hấp thụ
Các vi khuẩn hiếm gặp:	
▫ Liên cầu có nhu cầu dinh dưỡng khác nhau	Kỹ thuật cấy máu đặc biệt
▫ Nhóm vi khuẩn HACEK	
▫ Các loài <i>Brucella</i>	
▫ Các loài <i>Legionella</i>	
▫ Các loài <i>Neisseria</i>	
▫ Các loài <i>Nocardia</i>	
Vi khuẩn phát triển trong tế bào:	
▫ Các loài <i>Chlamydia</i>	Huyết thanh
▫ <i>Coxiella burnetii</i>	Huyết thanh và kỹ thuật PCR
▫ Các loài <i>Bartonella</i>	Huyết thanh và kỹ thuật PCR
▫ <i>Mycoplasma pneumoniae</i>	Huyết thanh
▫ <i>Tropheryma whipplei</i>	Khuyếch đại gen
Nấm:	
▫ Các loài <i>Candida</i>	Kỹ thuật cấy máu đặc biệt
▫ Các loài <i>Aspergillus</i>	

1.3.3. Sử dụng kháng sinh điều trị VNTMNK cấy máu âm tính

Chẩn đoán và điều trị sớm viêm nội tâm mạc nhiễm khuẩn (VNTMNK) có thể mang lại những kết quả tốt cho bệnh nhân. Điều trị VNTMNK cấy máu âm tính gặp nhiều khó khăn hơn, những nghiên cứu về liệu pháp điều trị bằng kháng sinh trên những bệnh nhân này gần như là không có. Hơn thế nữa, việc điều trị cho những bệnh nhân này bằng các kháng sinh vốn có hại như aminosid là thực sự rất cần thiết và sự hạn chế hiểu biết về tác nhân gây bệnh VNTMNK cấy máu âm tính trong quá trình điều trị luôn khiến các nhà y tế phải trăn trở [82]. Bản hướng dẫn điều trị VNTMNK của Thụy Điển khuyến khích việc tiếp tục điều trị theo kinh nghiệm của bác sĩ: đối với những bệnh nhân VNTMNK trên van tự nhiên, nên dùng thuốc kháng sinh penicillin-G trong 4 tuần và kháng sinh nhóm aminosid trong vòng 2 tuần còn với trường hợp VNTMNK trên van nhân tạo: vancomycin kết hợp với aminosid và rifampicin có thể dùng từ 4 đến 6 tuần [28], [52], [82].

Sự khó khăn trong điều trị VNTMNK cấy máu âm tính cũng được phản ánh trong những tài liệu ủng hộ mới được xuất bản về VNTMNK của Mỹ và Châu Âu [28], [51]. Nhiều tác giả cho rằng khi kết quả cấy máu là âm tính do việc dùng kháng sinh từ trước khi bắt đầu điều trị bệnh VNTMNK hoặc do bất kỳ một tác nhân gây bệnh nào gây ra kể cả tụ cầu thì trong khi chờ kết quả cấy máu và huyết thanh bằng những kỹ thuật đặc biệt, bệnh nhân nên được điều trị trước bằng thuốc kháng sinh amoxillin kết hợp với kháng sinh nhóm aminosid [28], [48].

Hiện nay, trên thế giới, nhiều nghiên cứu khuyến cáo với những bệnh nhân được chẩn đoán VNTMNK cấy máu âm tính nên dùng kháng sinh diệt khuẩn mạnh, tấn công ngay từ đầu nhằm loại bỏ tác nhân gây bệnh khỏi ổ nhiễm khuẩn càng sớm càng tốt [48].

Dưới đây là phác đồ điều trị tham khảo [48]:

Bảng 1.3. Phác đồ khuyến cáo điều trị VNTMNK cấy máu âm tính bao gồm cả viêm nội tâm mạc do Bartonella

Tình trạng	Phác đồ	Liều dùng	Thời gian
Van tự nhiên	Ampicillin/sulbactam	12g/24h, IV, chia 4 lần	4-6 tuần
	+ Gentamycin	3mg/kg/24h, IV/IM, chia 3 lần	4-6 tuần
	Vancomycin	30mg/kg/24h IV, chia 2 lần	4-6 tuần
	+ Gentamycin	3mg/kg/24h, IV/IM, chia 3 lần	4-6 tuần
	+ Ciprofloxacin	1g/24h(PO) và 0,8g/24h(IV); chia 2	4-6 tuần
Van nhân tạo	Vancomycin	30mg/kg/24h IV, chia 2 lần	6 tuần
	+ Gentamycin	3mg/kg/24h, IV/IM, chia 3 lần	2 tuần
	+ Cefepime	6g/24h, IV, chia 3 lần	6 tuần
	+ Rifampicin	900mg/24h, PO/IV, chia 3 lần	6 tuần
Nghỉ ngờ <i>Bartonella</i> , cấy máu (-)	Ceftriaxon	2g/24h, IV/IM, 1 lần	6 tuần
	+ Gentamycin	3mg/kg/24h, IV/IM, chia 3 lần	2 tuần
	hoặc + Doxycyclin	200mg/kg/24h, IV/PO chia 2 lần	6 tuần
Nhiễm <i>Bartonella</i> , cấy máu (+)	Doxycyclin	200mg/kg/24h, IV/PO chia 2 lần	6 tuần
	+ Gentamycin	3mg/kg/24h, IV/IM, chia 3 lần	2 tuần

Liều dùng trên chỉ áp dụng cho bệnh nhân có chức năng thận bình thường.

Với bệnh nhân có Clcreatinine < 50 mL/min thì phải được hiệu chỉnh liều.

Đối với bệnh nhi, liều dùng cần được hiệu chỉnh hợp lý.

Tuy nhiên, đôi khi việc điều trị bằng kháng sinh cũng không thể đem lại kết quả như mong đợi, vi khuẩn gây bệnh vẫn tiếp tục phá hủy van tim và có thể lan vào đường máu gây tổn thương cho các tổ chức khác. Khi đó những cuộc phẫu thuật thay van tim sẽ được tiến hành [28], [48].

Tại Việt Nam, với những bệnh nhân được chẩn đoán VNTMNK cấy máu âm tính, phác đồ kháng sinh điều trị vẫn dựa trên kinh nghiệm phán đoán đường vào của tác nhân gây bệnh. Chưa có một nghiên cứu cụ thể nào về xây dựng phác đồ kháng sinh hợp lý trong điều trị VNTMNK cấy máu âm tính. Vì thế việc điều trị VNTMNK cấy máu âm tính càng gặp nhiều khó khăn hơn.

Để góp phần nâng cao hiệu quả điều trị bằng thuốc kháng sinh trên những bệnh nhân VNTMNK cấy máu âm tính, ngoài việc dựa trên kinh nghiệm điều trị, việc kết hợp với những hiểu biết về bệnh cảnh lâm sàng và cận lâm sàng đặc trưng của bệnh để từ đó định hướng, tìm ra được phương pháp điều trị hiệu quả nhất là vô cùng cần thiết, đặc biệt trong bối cảnh nhiễm trùng bệnh viện cùng với sự đề kháng kháng sinh của vi khuẩn đang ngày càng phát triển như hiện nay.

Chương 2

ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. Đối tượng nghiên cứu

- *Đối tượng nghiên cứu*

Là những bệnh án của bệnh nhân được chẩn đoán viêm nội tâm mạc nhiễm khuẩn nhưng không tìm được tác nhân gây bệnh (VNTMNK cấy máu âm tính) nằm điều trị từ năm 2002 - 2007 tại Viện tim mạch Việt Nam.

Bệnh án nghiên cứu được lựa chọn phù hợp với những tiêu chuẩn sau:

- *Tiêu chuẩn lựa chọn bệnh án*

Bệnh án của những bệnh nhân được chẩn đoán xác định VNTMNK cấy máu âm tính gồm:

- Tiêu chuẩn của Duke để chẩn đoán chắc chắn VNTMNK trên lâm sàng (được trình bày cụ thể ở trang 16). Bệnh nhân được chẩn đoán xác định VNTMNK khi có:
 - 2 tiêu chuẩn chính hoặc
 - 1 tiêu chuẩn chính và 3 tiêu chuẩn phụ hoặc
 - 5 tiêu chuẩn phụ.
- Cấy máu 3 lần tại 3 thời điểm cách nhau ít nhất 2 giờ đều không tìm thấy tác nhân gây bệnh.

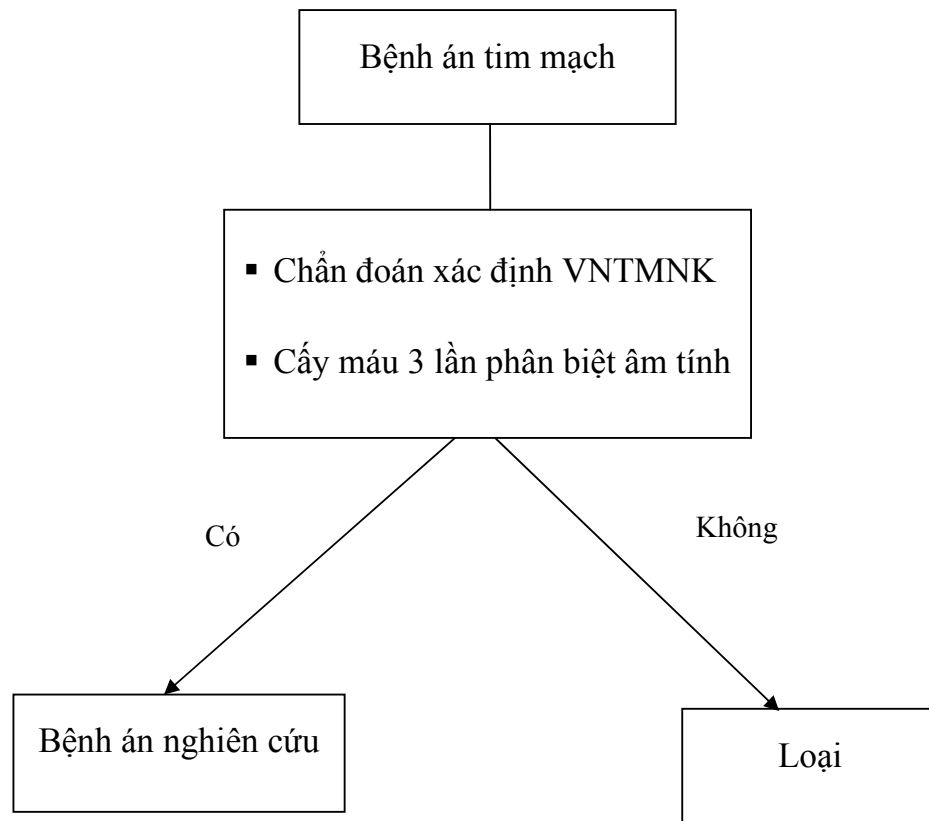
- *Tiêu chuẩn loại trừ*

Là những bệnh án của bệnh nhân không bị VNTMNK (dựa trên tiêu chuẩn chẩn đoán của Duke) hoặc VNTMNK cấy máu có ít nhất 1 lần cấy máu dương tính.

2.2. Phương pháp nghiên cứu

2.2.1. Phương pháp tiến hành nghiên cứu

Quy trình lấy mẫu nghiên cứu được thực hiện theo sơ đồ dưới đây:



Hình 2.1. Sơ đồ quy trình lấy mẫu bệnh án nghiên cứu

- Sau khi có bệnh án nghiên cứu chúng tôi tiến hành thống kê toàn bộ các thông tin của bệnh nhân: tuổi, giới, thời gian nhập viện, thời gian nằm viện, triệu chứng lâm sàng, các kết quả xét nghiệm cận lâm sàng... theo một mẫu nghiên cứu thống nhất.
- Ghi nhận kháng sinh bệnh nhân sử dụng trước lúc vào viện, ngay khi nhập viện và sau khi có kết quả cấy máu 3 lần âm tính. Theo dõi những đáp ứng của bệnh nhân với kháng sinh trong quá trình điều trị thông qua diễn biến của các triệu chứng lâm sàng và kết quả xét nghiệm cận lâm sàng.
- Đánh giá hiệu quả và theo dõi tính an toàn của những phác đồ kháng sinh đã được sử dụng trên những bệnh nhân VNTMNK cấy máu âm tính theo các chỉ tiêu nghiên cứu được trình bày dưới đây.

2.2.2. Theo dõi điều trị kháng sinh trên bệnh nhân VNTMNK cấy máu âm tính

- Theo dõi sử dụng kháng sinh trước khi bệnh nhân nhập viện: thông qua các chỉ tiêu dưới đây:

- Tên kháng sinh được sử dụng.
- Liều dùng của thuốc kháng sinh.
- Thời gian sử dụng thuốc kháng sinh trước khi nhập viện.
- Số bệnh nhân sử dụng.

- Theo dõi việc điều trị kháng sinh khi bệnh nhân nhập viện

Để khảo sát việc sử dụng kháng sinh, những phác đồ kháng sinh phối hợp trong quá trình điều trị cho bệnh nhân VNTMNK cấy máu âm tính chúng tôi dựa vào việc theo dõi các chỉ tiêu dưới đây:

- Phác đồ kháng sinh điều trị khởi đầu.
- Phác đồ kháng sinh điều trị thay thế, lý do thay thế.
- Liều lượng dùng thuốc.
- Cách dùng, nhịp đưa thuốc.
- Đường dùng.
- Thời gian dùng thuốc.
- Số bệnh nhân sử dụng chung một phác đồ kháng sinh.

2.2.3. Đánh giá hiệu quả của kháng sinh trong điều trị

- Tiêu chuẩn đánh giá tình trạng bệnh nhân ra viện

- *Khỏi bệnh:* bệnh nhân hết sốt, sau khi hết sốt bệnh nhân được theo dõi 2 tuần liên tục và không thấy sốt trở lại. Các biểu hiện lâm sàng và cận lâm sàng trở về bình thường và ra viện sau 4 - 6 tuần điều trị trở lên.
- *Không khỏi:* sau 4 – 6 tuần điều trị, bệnh nhân vẫn sốt, toàn trạng bệnh nhân xấu đi hoặc bệnh nhân tử vong.

- *Biến chứng*: bệnh nhân hết biểu hiện nhiễm trùng sau 4 -6 tuần điều trị, và được ra viện nhưng còn tồn tại một số di chứng của VNTMNK (biến chứng cơ học, suy tim, tắc mạch...).

- Tiêu chuẩn đánh giá hiệu quả của kháng sinh:

Sốt là một trong những dấu hiệu lâm sàng quan trọng được chúng tôi lựa chọn đầu tiên để đánh giá hiệu quả của kháng sinh trong điều trị VNTMNK cấy máu âm tính..

- *Kháng sinh có hiệu quả*: sau 3 - 5 ngày điều trị nhiệt độ giảm rõ rệt hoặc bệnh nhân hết sốt, và không sốt lại trong 4 - 6 tuần tiếp theo. Những triệu chứng lâm sàng cũng như biểu hiện cận lâm sàng được cải thiện rõ nét.
- *Kháng sinh không hiệu quả*: sau 3 - 5 ngày điều trị, bệnh nhân không hết sốt (thân nhiệt > 37 độ), hoặc sau khi hết sốt nhiều tuần (4 - 6 tuần) bệnh nhân lại có biểu hiện sốt trở lại. Những triệu chứng lâm sàng và xét nghiệm cận lâm sàng không được cải thiện, hoặc tình trạng nhiễm trùng gia tăng.
- Với những bệnh nhân phải thay đổi kháng sinh, hiệu quả của thuốc mới được thay thế cũng được đánh giá theo cách thức trên.

- Chỉ tiêu theo dõi những biến đổi trên lâm sàng và cận lâm sàng

Chúng tôi đánh giá sự thay đổi đó qua theo dõi sự biến đổi những chỉ tiêu sau:

- *Theo dõi trên lâm sàng*
 - Tình trạng toàn thân: sốt, nhiệt độ, cân nặng, mệt mỏi.
 - Da và niêm mạc.
 - Tim: khó thở, đau ngực, tiếng thổi mới ở tim.
 - Lách to, gan to.
 - Đau khớp, đau cơ.
 - Đốm xuất huyết dưới da: nốt Roth, nốt Osler...

▪ **Theo dõi cận lâm sàng**

+ *Công thức máu*

- Số lượng hồng cầu, bạch cầu, Hematocrit, Hemoglobin.
- Tốc độ máu lắng.
- CRP (C – Reactive Protein).
- Creatinin huyết.
- Ure huyết.
- ASAT, ALAT...

Những thông số này được theo dõi và ghi đầy đủ trong bệnh án.

+ *Siêu âm tim*

Siêu âm tim được thực hiện nhằm:

- Phát hiện những cục sùi.
- Kích thước và chức năng tim.
- Phát hiện tổn thương ở tim: van tim, cơ tim, màng ngoài tim...
- Biến chứng: đứt dây chằng, thủng van tim, áp xe trong tim...
- Huyết khối.
- Áp lực động mạch phổi
- Mức độ hở van tim.

▪ **Tổng phân tích nước tiểu: đại máu vi thể, protein niệu, cấy Adis...**

2.2.4. Theo dõi tính an toàn trong quá trình điều trị kháng sinh

- **Tác dụng không mong muốn**

Tác dụng không mong muốn được ghi nhận dựa vào chỉ tiêu sau:

- Biểu hiện khác thường xuất hiện khi bắt đầu dùng kháng sinh (buồn nôn, nôn, ngứa, mẩn đỏ, sốc phản vệ, suy gan, suy thận).
- Số bệnh nhân có biểu hiện khác thường.
- Thuốc gây ra biểu hiện khác thường.
- Liều dùng hiện tại của thuốc.

- Sử dụng kháng sinh trên bệnh nhân suy thận

+ *Mức độ suy thận của bệnh nhân dùng kháng sinh:*

Để đánh giá mức độ suy thận của bệnh nhân người ta dựa vào hệ số thanh thải creatinin (Cl_{CR}) và tính theo công thức của Cockroft và Gault [1].

$$Cl_{CR} = (140 - \text{tuổi}) \times \text{Thể trọng} / \text{Creatinin} \times 72$$

Trong đó: Tuổi tính bằng năm,

Thể trọng tính bằng kg,

Creatinin huyết bằng mg/dL

Hệ số thanh thải creatinin : 50 – 80 ml/phút : suy thận nhẹ.

15 – 50ml/phút : suy thận vừa.

< 15ml/phút : suy thận nặng.

Sự tương quan giữa hệ số thanh thải creatinin và creatinin huyết thanh được trình bày ở bảng dưới đây:

Bảng 2.1. Liên quan giữa hệ số thanh thải và hàm lượng creatinin huyết thanh

Hệ số thanh thải creatinin (ml/phút)	Creatinin huyết thanh ($\mu\text{mol/L}$)
100	110
50	220
25	440
12,5	880

+ *Kháng sinh gây độc cho thận:*

- Phác đồ kháng sinh gây độc cho thận.
- Số bệnh nhân dùng phác đồ kháng sinh gây độc cho thận.
- Liều dùng của kháng sinh gây độc.
- Liều kháng sinh được hiệu chỉnh.

- Số bệnh nhân suy thận được hiệu chỉnh liều.

- Sử dụng kháng sinh trên bệnh nhân suy gan.

+ Chỉ số theo dõi men gan tăng

- ASAT > 31U/L (đối với nữ) hoặc 37U/L (đối với nam).
- ALAT > 31U/L (đối với nữ) hoặc 41U/L (đối với nam).
- Số bệnh nhân có chỉ số men gan tăng.

+ Kháng sinh gây độc cho gan

- Tên phác đồ kháng sinh gây độc cho gan.
- Liều dùng kháng sinh.
- Liều kháng sinh được hiệu chỉnh.
- Số bệnh nhân dùng kháng sinh gây độc cho gan.
- Số bệnh nhân được hiệu chỉnh liều.

2.2.5. Xử lý số liệu

Các số liệu thu thập được được thể hiện dưới dạng : tỷ lệ %, trung bình cộng. Và được xử lý trên máy tính bằng các toán tử trong Microsoft Excel và Microsoft Word.

Chương 3. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

3.1. Đặc điểm mẫu nghiên cứu

3.1.1. Đặc điểm chung của mẫu nghiên cứu

Trong thời gian từ tháng 1/2002 đến tháng 12/2007, tiến hành thống kê các bệnh án, chúng tôi lựa chọn được 85 bệnh án của bệnh nhân VNTMKNK cấy máu âm tính trong đó có 47 bệnh nhân nam (chiếm 55,3%) và 38 bệnh nhân nữ (chiếm 44,7%). Tuổi trung bình mắc bệnh là 43 ± 17 với thời gian điều trị trung bình là: $34,4 \pm 16,3$ ngày. Chi tiết được thể hiện ở bảng 3.1.

Bảng 3.1. Đặc điểm chung của bệnh nhân VNTMKNK cấy máu âm tính

Đặc điểm	Số BN	Tỷ lệ %	Trung bình
Tuổi			43 ± 17
Giới			
▪ Nam	47	55,3	
▪ Nữ	38	44,7	
Thời gian điều trị trung bình (ngày)			$34,4 \pm 16,3$

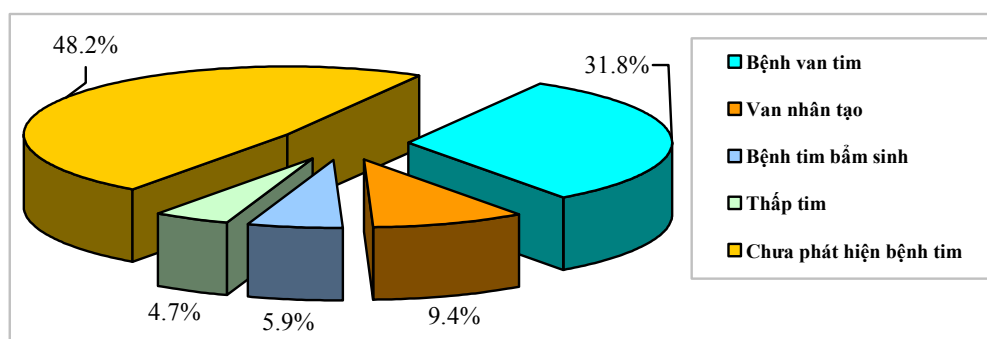
3.1.2. Tiền sử bệnh

Nghiên cứu có 27 bệnh nhân VNTMKNK cấy máu âm tính được phát hiện bệnh van tim từ trước chiếm 31,8%; 8 bệnh nhân mang van nhân tạo chiếm 9,4%; 5 bệnh nhân bị mắc bệnh tim bẩm sinh chiếm 5,9%; 4 bệnh nhân bị thấp tim chiếm 4,7%. Còn lại 41 bệnh nhân (48,2%) có tổn thương ở tim nhưng chưa được phát hiện bệnh tim trước đó.

Cụ thể được trình bày qua bảng 3.2 và hình 3.1.

Bảng 3.2. Tiền sử bệnh của bệnh nhân VNTMNK cấy máu âm tính

Tiền sử bệnh	Số bệnh nhân	Tỷ lệ (%)
Bệnh tim:		
▪ Bệnh van tim	27	31,8
▪ Van nhân tạo	8	9,4
▪ Bệnh tim bẩm sinh	5	5,9
▪ Thấp tim	4	4,7
Chưa được phát hiện bệnh tim từ trước	41	48,2
Tổng số	85	100
Tiền sử khác:		
▪ Tiêm chích ma túy	3	3,53
▪ Nghiện rượu	6	7,1
▪ Nghiện thuốc lá	9	10,6

*Hình 3.1. Biểu đồ tiền sử bệnh của bệnh nhân VNTMNK cấy máu âm tính*

Ngoài ra trong nghiên cứu còn thấy bệnh VNTMNK cấy máu âm tính xuất hiện trên 3 bệnh nhân tiêm chích ma túy, 6 bệnh nhân nghiện rượu và 9 bệnh nhân nghiện thuốc lá nặng.

Đánh giá điều trị kháng sinh trong viêm nội tâm mạc nhiễm khuẩn cấy máu âm tính tại Viện Tim Mạch Việt Nam từ 2002-2007. Luận văn Thạc sĩ Dược học - Hà nội 2009. Tác giả: Nguyễn Thị Thanh Nga. Hướng dẫn khoa học: TS. Tạ Mạnh Cường, Ths. Vũ Đình Hòa.

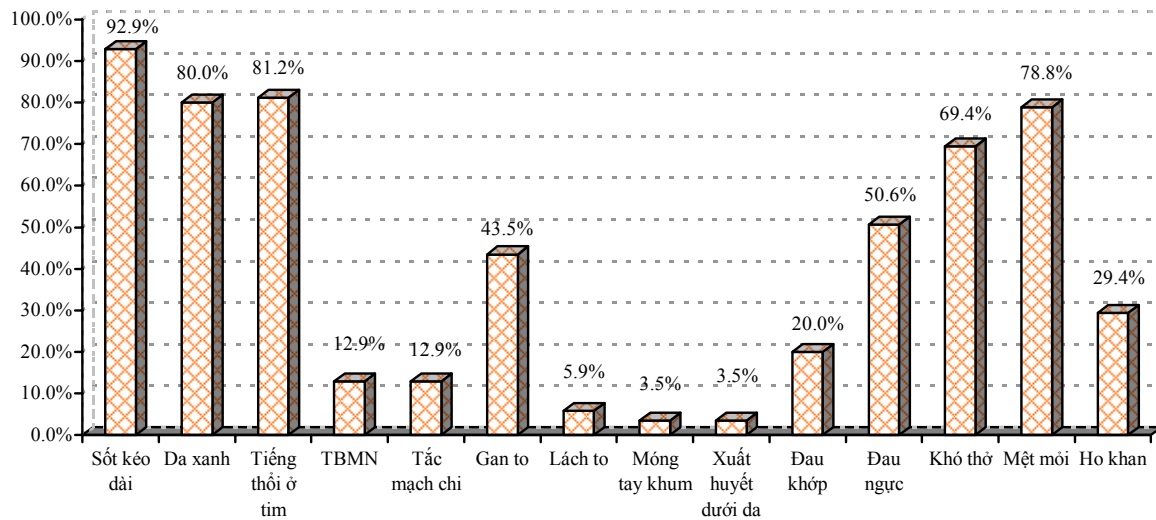
3.1.3. Đặc điểm triệu chứng lâm sàng

Qua nghiên cứu 85 bệnh án đạt tiêu chuẩn chúng tôi thấy triệu chứng toàn thân nổi bật ở những bệnh nhân VNTMNK cấy máu âm tính là sốt kéo dài chiếm 92,94% với thời gian sốt trung bình là 37,65 ngày (bệnh nhân sốt dài nhất là 365 ngày). Da xanh niêm mạc nhợt chiếm 80%.

Kết quả cụ thể ở bảng 3.3. và hình 3.2.

Bảng 3.3. Kết quả nghiên cứu về các triệu chứng lâm sàng

Triệu chứng	Số bệnh nhân	Tỷ lệ %
Sốt kéo dài	79	92,9
▪ Sốt nóng + rét run	16	18,9
▪ Nóng	5	5,9
▪ Rét run	5	5,9
Da xanh niêm mạc nhợt	68	80
Tiếng thổi ở tim	69	81,2
Tai biến mạch não	11	12,9
Tắc mạch chi	8	9,4
Gan to	37	43,5
Lách to	5	5,9
Móng tay khum	3	3,5
Xuất huyết dưới da	3	3,5
Đau khớp	17	20
Đau ngực	43	50,6
Khó thở	59	69,4
Mệt mỏi	67	78,8
Ho khan	25	29,4



Hình 3.2. Biểu đồ kết quả nghiên cứu về các triệu chứng lâm sàng của VNTMNK cấy máu âm tính

Qua bảng và biểu đồ trên cho thấy tiếng thổi ở tim được nghe thấy trên 89 bệnh nhân chiếm 81,2%. Triệu chứng mệt mỏi xuất hiện trên 67 bệnh nhân chiếm 78,8%. Có 59 bệnh nhân bị khó thở khi nhập viện chiếm 69,4%, 43 bệnh nhân đau ngực chiếm 50,6%. Biểu hiện gan to xuất hiện ở 37 bệnh nhân chiếm 43,5%, ho khan chiếm 29,4%. Chỉ thấy có 17 bệnh nhân bị đau khớp chiếm 20%. Các triệu chứng lâm sàng khác: tai biến mạch não: 12,9%; tắc mạch chi: 9,4%; lách to: 5,9%; móng tay khum: 3,5%; đốm xuất huyết dưới da: 3,5%... chiếm tỷ lệ rất thấp. Không thấy bệnh nhân nào có các nốt Osler hoặc dấu Jewneway.

3.1.4. Đặc điểm cận lâm sàng

Nghiên cứu những biểu hiện cận lâm sàng của 85 bệnh nhân được chẩn đoán xác định VNTMNK cấy máu âm tính lúc nhập viện chúng tôi ghi nhận những kết quả dưới đây:

- Xét nghiệm công thức máu:

Phần lớn bệnh nhân VNTMNK cấy máu âm tính đều có thiếu máu từ nhẹ tới vừa, số lượng hồng cầu trung bình là $3,73 \pm 0,69 \times 10^{12}/L$, thấp nhất là

$2,26 \times 10^{12}/L$. Số lượng bạch cầu tăng nhẹ, trung bình là $10,86 \pm 5,03 \times 10^9/L$, cao nhất là $25,7 \times 10^9/L$. Tốc độ máu lắng tăng cao cả ở giờ thứ nhất và giờ thứ 2. Tốc độ máu lắng trung bình sau giờ thứ nhất là $72,94 \pm 39,29$ mm, sau giờ thứ 2 là $94,24 \pm 39,05$ mm. Kết quả được trình bày cụ thể ở bảng 3.4.

Bảng 3.4. Kết quả về công thức máu và tốc độ máu lắng.

Thông số	Trung bình	Thấp nhất	Cao nhất
Số lượng hồng cầu ($\times 10^{12}/L$)	$3,73 \pm 0,69$	2,26	6,18
Hemoglobin (g/L)	$105,58 \pm 21,16$	59	154
Hematocrit (L/L)	$0,319 \pm 0,061$	0,166	0,431
Số lượng bạch cầu ($\times 10^9/L$)	$10,86 \pm 5,03$	2,17	25,7
Tốc độ máu lắng:			
▪ Sau giờ thứ nhất (mm)	$72,94 \pm 39,29$	3	150
▪ Sau giờ thứ hai (mm)	$94,24 \pm 39,05$	10	150

- Xét nghiệm sinh hóa máu:

Chỉ có 17 bệnh nhân VNTMNK cấy máu âm tính trong năm 2007 được thực hiện xét nghiệm CRP, những bệnh nhân VNTMNK cấy máu âm tính của những năm trước không thấy lưu kết quả về CRP. Có 76 bệnh án VNTMNK cấy máu âm tính ghi chép đầy đủ về chỉ số men gan khi bệnh nhân vào viện. Cụ thể được thể hiện trong bảng 3.5.

Bảng 3.5. Kết quả về xét nghiệm sinh hóa máu

Thông số	Số BN	Tỷ lệ %	Trung bình	Thấp nhất	Cao nhất
CRP (mg/dl)	17	20,0%	18,48	0,8	246,8
ASAT (U/L)	76	89,4%	48,13	4,2	156
ALAT (U/L)	76	89,4%	45,31	4	302

CRP: C – Reactive Protein; ASAT: Aspartat amino transferase; ALAT: Alanin amino transferase.

Đánh giá điều trị kháng sinh trong viêm nội tâm mạc nhiễm khuẩn cấy máu âm tính tại Viện Tim Mạch Việt Nam từ 2002-2007. Luận văn Thạc sĩ Dược học - Hà nội 2009. Tác giả: Nguyễn Thị Thanh Nga. Hướng dẫn khoa học: TS. Tạ Mạnh Cường, Ths. Vũ Đình Hòa.

Qua bảng trên nhận thấy CRP của 17 bệnh nhân đều tăng, trung bình là 18,48 mg/dl, cao nhất là 246,8mg/dl. Xét nghiệm men gan ASAT và ALAT cho thấy phần lớn 2 loại men này cũng tăng nhẹ: ASAT trung bình là 48,13 U/L, cao nhất là 156 U/L; ALAT trung bình là 45,31 U/L, cao nhất là 302 U/L.

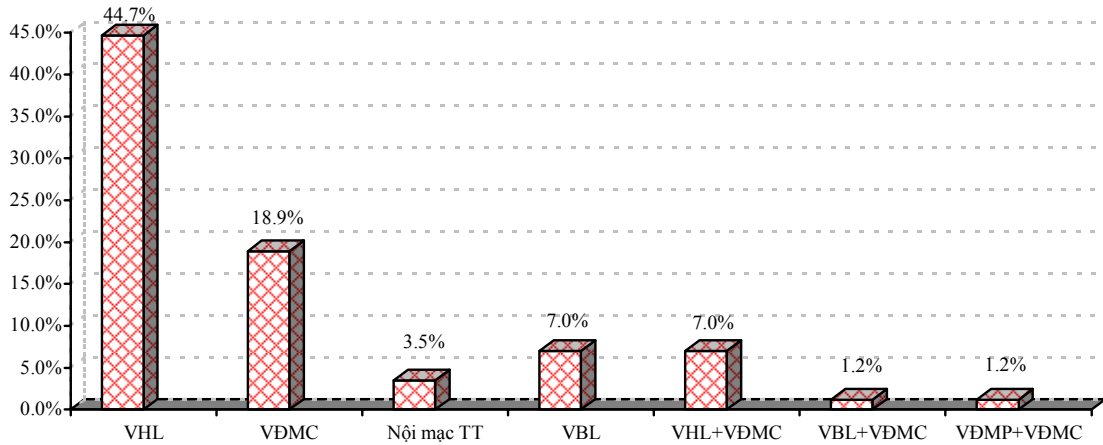
- Kết quả siêu âm tim

+ Vị trí tổn thương sùi

Trong nghiên cứu, nhận thấy phần lớn bệnh nhân đều có tổn thương sùi chiếm 85,8%. Tổn thương sùi có nhiều nhất trên VHL chiếm 44,7%; trên van ĐMC là 18,8 %. Kết quả siêu âm cụ thể thể hiện ở bảng 3.6.

Bảng 3.6. Kết quả siêu âm phát hiện vị trí tổn thương sùi trên van tim

Vị trí tổn thương	Số BN	Tỷ lệ %
Tim trái:	64	75,2
▫ Sùi van hai lá	38	44,7
▫ Sùi van động mạch chủ	16	18,8
▫ Sùi VHL+van ĐMC	6	7,0
▫ Sùi nội mạc thất trái	3	3,5
▫ Sùi VHL+van ĐMC+dây chằng+nội mạc thất trái	1	1,2
Tim phải:	7	8,2
▫ Sùi van ba lá	6	7,0
▫ Sùi VBL + vách liên nhĩ	1	1,2
Hai bên tim:	2	2,4
▫ Sùi VBL+Van ĐMC	1	1,2
▫ Sùi van ĐMP+Van ĐMC	1	1,2



Hình 3.3. Biểu đồ tỷ lệ phân bố vị trí tổn thương sùi trên bệnh nhân VNTMNK cấy máu âm tính

Kết quả phát hiện thêm 8 trường hợp tổn thương sùi có ở trên hai lá van trong đó có 6 trường hợp trên VHL và van ĐMC, 1 trường hợp trên VBL và van ĐMC, 1 trường hợp trên van ĐMC và van ĐMP. Duy nhất 1 trường hợp tổn thương sùi tìm thấy trên cả VHL, van ĐMC, dây chằng và nội mạc thất trái.

+ Các tổn thương khác tại tim của VNTMNK

Siêu âm phát hiện thêm những tổn thương khác (còn gọi là biến chứng) của VNTMNK: 7 bệnh nhân đứt dây chằng; 3 bệnh nhân thủng van trong đó 1 trường hợp thủng van kèm theo ổ áp xe trong tim, 2 trường hợp thủng van và 2 trường hợp có ổ áp xe trong tim. Cụ thể thể hiện rõ trên bảng 3.7.

Bảng 3.7. Các tổn thương khác gặp trên bệnh nhân VNTMNK cấy máu âm tính

Tổn thương khác (biến chứng)	Số BN	Tỷ lệ (%)
□ Thủng van	2	2,4
□ Thủng van + áp xe trong tim	1	1,2
□ Đứt dây chằng	7	8,2
□ Áp xe trong tim	2	2,4
Tổng số	12	14,2

3.2. Điều trị kháng sinh trên bệnh nhân VNTMNK cấy máu âm tính

3.2.1. Sử dụng kháng sinh trước khi nhập viện

Trong nghiên cứu chúng tôi thấy có 24 bệnh nhân đã được dùng kháng sinh trước khi nhập viện trong đó cephalosporin: chiếm 29,7%; aminosid: chiếm 27,0% và penicillin: chiếm 21,6%. Cụ thể trình bày ở bảng 3.8.

Bảng 3.8. Những kháng sinh bệnh nhân được dùng trước khi nhập viện

Nhóm kháng sinh	Tên quốc tế	Tần xuất	Tỷ lệ (%)	
Penicilin	Ampiciline	4	10,8	21,6
	Oxaciline	1	2,7	
	Peniciline G	3	8,1	
Cephalosporin	Cefazoline	3	8,1	29,7
	Cefixime	1	2,7	
	Cefotaxime	2	5,4	
	Ceftazidime	2	5,4	
	Ceftriaxone	3	8,1	
Aminosid	Gentamicin	4	10,8	27,0
	Amikacin	6	16,2	
Quinolon	Pefloxacin	2	5,4	5,4
Nitroimidazol	Metroimidazol	3	8,1	8,1
Glycopeptid	Vancomycin	2	5,4	5,4
Macrolid	Clarythromycin	1	2,7	2,7
Tổng số	14	37	100	100

3.2.2. Điều trị kháng sinh khi bệnh nhân nằm viện

Nghiên cứu cho thấy tất cả bệnh nhân VNTMNK cấy máu âm tính đều dùng kháng sinh theo đường tĩnh mạch. Chỉ có một số ít bệnh nhân (2,35%) sau khi điều trị ổn bằng kháng sinh theo đường tĩnh mạch thì chuyển sang dùng kháng sinh theo đường uống. Thống kê kháng sinh điều trị VNTMNK cấy máu âm tính trong khi nằm viện chúng tôi được kết quả ở bảng 3.9.

Đánh giá điều trị kháng sinh trong viêm nội tâm mạc nhiễm khuẩn cấy máu âm tính tại Viện Tim Mạch Việt Nam từ 2002-2007. Luận văn Thạc sĩ Dược học - Hà nội 2009. Tác giả: Nguyễn Thị Thanh Nga. Hướng dẫn khoa học: TS. Tạ Mạnh Cường, Ths. Vũ Đình Hòa.

Bảng 3.9. Danh mục kháng sinh điều trị VNTMNK cấy máu âm tính trong suốt quá trình nằm viện

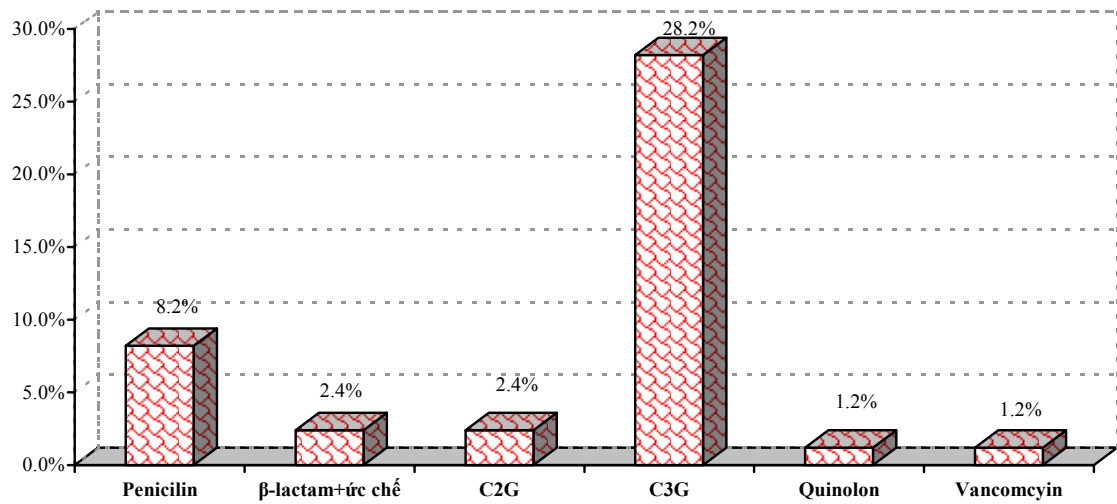
Nhóm KS	Tên quốc tế	Tên biệt dược được sử dụng
Penicilin	Amoxiciline	
	Ampiciline	Ampicilin
	Oxaciline	Bristopen
	Peniciline G	
β-lactam & ức chế β-lactamase	Ampiciline/sulbactam	Unasyn
	Piperaciline/tazobactam	Tazocin
	Ticarciline/a.clavulanic	Timentin
	Imipeneme/cilastatin	Tienam
Cephalospirin thế hệ 2	Cefuroxime	Zinat, Supero
	Cefazoline	Cefazolin
Cephalospirin thế hệ 3	Cefoperazone	Kefazon, Biocefazon
	Cefotaxime	Cefoxim, Tarceforsym
	Ceftazidime	Fortum.
	Ceftriaxone	Medaxon, Rocephin, Cefort, Ceftrida
Cephalospirin thế hệ 4	Cefepime	Acepim
Aminosid	Gentamycin	
	Amikacin	Amiklin, Medkacin, Selemycin
	Tobramycin	Brulamycin, Tobacin
Quinolon	Pefloxacin	Peflacin
	Norfloxacin	Norocin
	Gatifloxacin	Tequin
	Levofloxacin	Tavanic
	Ciprofloxacin	Ciprobay, Cipronol
Glycopeptid	Vancomycin	
Khác	Fosfomycin	Fosmycin
	Doxycyclin	

Đánh giá điều trị kháng sinh trong viêm nội tâm mạc nhiễm khuẩn cấy máu âm tính tại Viện Tim Mạch Việt Nam từ 2002-2007. Luận văn Thạc sĩ Dược học - Hà nội 2009. Tác giả: Nguyễn Thị Thanh Nga. Hướng dẫn khoa học: TS. Tạ Mạnh Cường, Ths. Vũ Đình Hòa.

Khảo sát việc sử dụng phác đồ kháng sinh đầu tiên cho bệnh nhân VNTMNK cấy máu âm tính, chúng tôi thấy có 53,0% bệnh nhân dùng phác đồ 2 kháng sinh; chỉ có 3,5% bệnh nhân dùng phác đồ 3 kháng sinh; còn lại 43,5% bệnh nhân dùng kháng sinh đơn độc. Cụ thể thể hiện ở bảng 3.10:

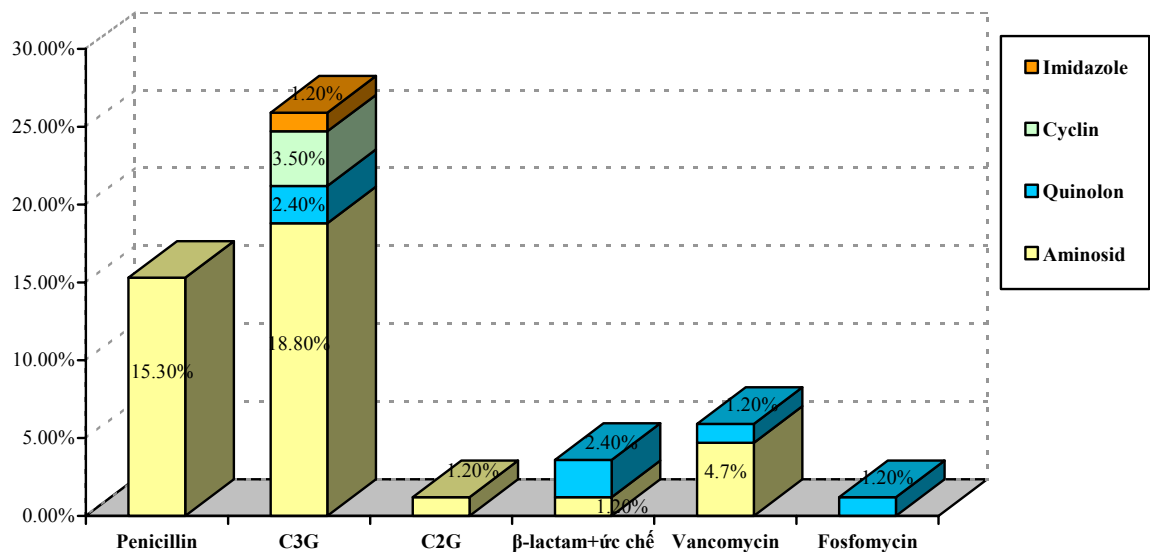
Bảng 3.10. Phác đồ kháng sinh dùng cho bệnh nhân VNTMNK cấy máu âm tính ngay khi nhập viện

Phác đồ	Số lượng	Tỷ lệ %
Đơn độc:	37	43,5
▪ β -lactam	35	41,1
▪ Quinolon	1	1,2
▪ Vancomycin	1	1,2
Phối hợp 2 kháng sinh:	45	53,0
▪ β -lactam + aminosid	31	36,5
▪ β -lactam + quinolon	4	4,7
▪ β -lactam + imidazole	1	1,2
▪ β -lactam + cyclin	3	3,5
▪ Aminosid + vancomycin	4	4,7
▪ Quinolon + fosfomycin	1	1,2
▪ Vancomycin + quinolon	1	1,2
Phối hợp 3 kháng sinh:	3	3,5
▪ β -lactam + aminosid + vancomycin	2	2,3
▪ β -lactam + β -lactam + aminosid	1	1,2
Tổng	85	100



Hình 3.4. Biểu đồ tỷ lệ nhóm kháng sinh đơn độc dùng khi bệnh nhân nhập viện

Từ biểu đồ trên nhận thấy trong phác đồ đơn độc C3G được dùng với tỷ lệ nhiều nhất chiếm 28,2%; penicillin chiếm 8,2%; các nhóm kháng sinh khác dùng với tỷ lệ thấp hơn.



Hình 3.5. Biểu đồ tỷ lệ phác đồ 2 kháng sinh dùng khi bệnh nhân nhập viện

Qua biểu đồ trên thể hiện rõ, phác đồ phối hợp 2 kháng sinh β-lactam và aminosit chiếm tỷ lệ cao nhất 36,5% trong đó phác đồ dùng nhiều nhất là C3G kết hợp với aminosit: 18,8%; penicillin và aminosit là 15,3%; vancomycin phối hợp với aminosit chiếm tỷ lệ 4,7%; các phác đồ khác dùng với tỷ lệ thấp.

Tiếp tục nghiên cứu, chúng tôi nhận thấy có 30,6% bệnh nhân được chỉ định dùng 1 phác đồ kháng sinh; 69,4% bệnh nhân phải thay đổi từ 2 phác đồ phối hợp kháng sinh trở lên trong đó có 30,6% bệnh nhân đổi 2 phác đồ; 11,8% bệnh nhân thay 3 phác đồ; 16,5% bệnh nhân thay 4 phác đồ; 5,8% bệnh nhân thay 5 phác đồ và 4,7% bệnh nhân thay đến 6 phác đồ. Cụ thể được trình bày ở bảng 3.11.

Bảng 3.11. Sự thay đổi phác đồ kháng sinh trong điều trị

Số lần thay đổi phác đồ	Số BN	Tỷ lệ %
1 phác đồ	26	30,6
2 phác đồ	26	30,6
3 phác đồ	10	11,8
4 phác đồ	14	16,5
5 phác đồ	5	5,8
6 phác đồ	4	4,7
Tổng	85	100,0

Thống kê toàn bộ các phác đồ kháng sinh trong suốt quá trình điều trị VNTMNK cấy máu âm tính, chúng tôi thấy có 220 phác đồ kháng sinh được chỉ định cho 85 bệnh nhân với:

- 23,6% phác đồ kháng sinh đơn độc (đại diện là β -lactam: 18,2%).
- 66,8 % phác đồ phối hợp 2 kháng sinh trong đó phác đồ dùng nhiều nhất là β -lactam kết hợp với aminosid (44,5%).
- 9,6% là phác đồ phối hợp 3 kháng sinh trong đó phác đồ β -lactam kết hợp aminosid và quinolon chiếm 2,7%; aminosid phối hợp quinolon và vancomycin chiếm 2,3%; phác đồ còn lại chiếm tỷ lệ thấp hơn.

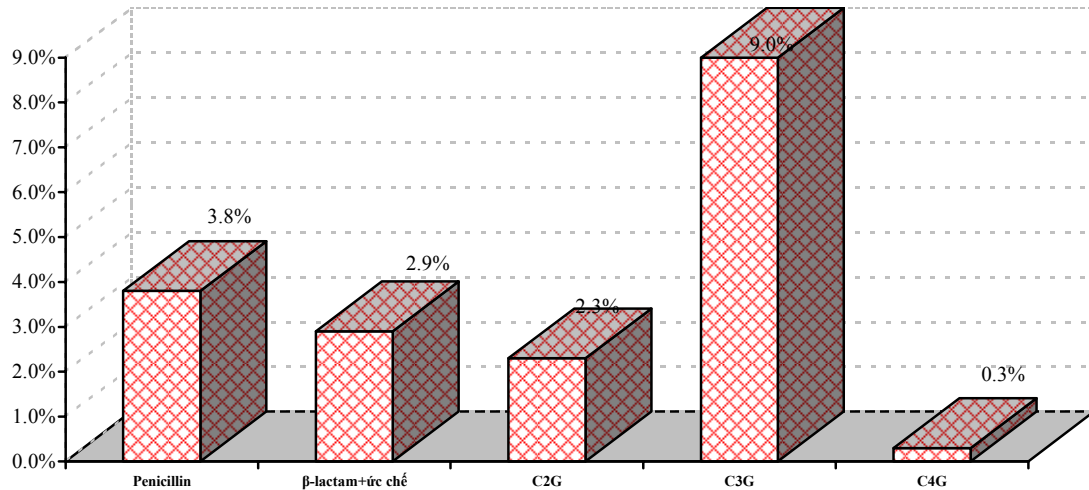
Phác đồ cụ thể được trình bày ở bảng 3.12:

Bảng 3.12. Phác đồ kháng sinh dùng trong cả quá trình điều trị VNTMNK cây máu âm tính.

Phác đồ	Số lượt dùng	Tỷ lệ %
Đơn độc:	52	23,6
▪ β -lactam	40	18,2
▪ Quinolon	4	1,8
▪ Vancomycin	8	3,6
Phối hợp 2 kháng sinh:	147	66,8
▪ β -lactam + aminosid	98	44,5
▪ β -lactam + quinolon	16	7,3
▪ β -lactam + fosfomycin	7	3,2
▪ β -lactam + vancomycin	1	0,5
▪ β -lactam + β -lactam khác	1	0,5
▪ Aminosid + vancomycin	12	5,5
▪ Aminosid + quinolon	3	1,4
▪ Vancomycin + quinolon	3	1,4
▪ Quinolon + fosfomycin	2	0,9
▪ Phác đồ khác	4	1,8
Phối hợp 3 kháng sinh:	21	9,6
▪ β -lactam + aminosid + quinolon	6	2,7
▪ β -lactam + aminosid + vancomycin	4	1,8
▪ β -lactam + aminosid + rifampicin	2	0,9
▪ β -lactam + quinolon + tetracyclin	1	0,5
▪ Aminosid + quinolon + vancomycin	5	2,3
▪ Aminosid + quinolon + fosfomycin	2	0,9
▪ Vancomycin + quinolon + rifampicin	1	0,5
Tổng	220	100

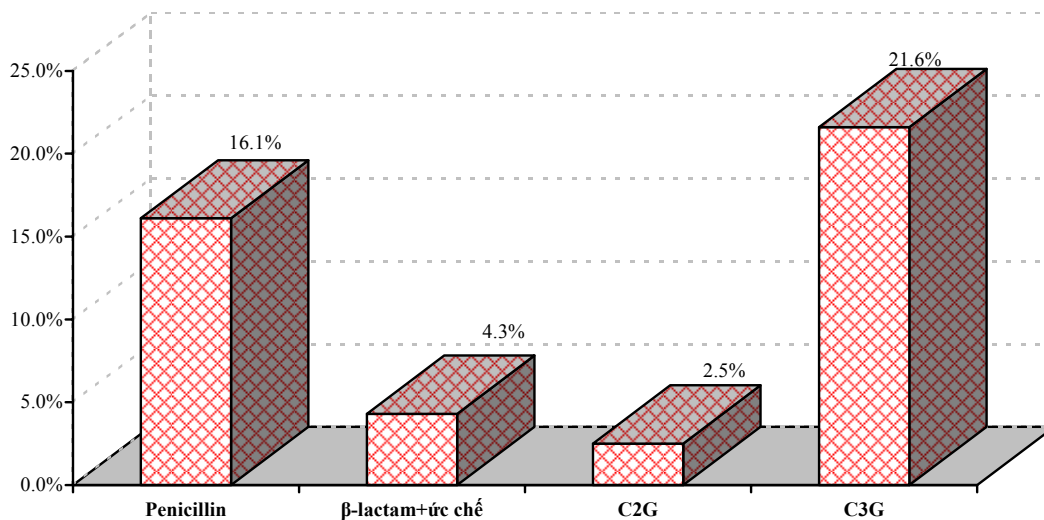
Đánh giá điều trị kháng sinh trong viêm nội tâm mạc nhiễm khuẩn cây máu âm tính tại Viện Tim Mạch Việt Nam từ 2002-2007. Luận văn Thạc sĩ Dược học - Hà nội 2009. Tác giả: Nguyễn Thị Thanh Nga. Hướng dẫn khoa học: TS. Tạ Mạnh Cường, Ths. Vũ Đình Hòa.

Tiếp tục nghiên cứu tỷ lệ các kháng sinh nhóm β -lactam được dùng trong điều trị VNTMNK cấy máu âm tính, chúng tôi có kết quả dưới đây:



Hình 3.6. Biểu đồ tỷ lệ các kháng sinh nhóm β -lactam đơn độc dùng điều trị VNTMNK cấy máu âm tính.

Từ biểu đồ trên cho thấy, nhóm C3G được dùng nhiều nhất (9,0%); nhóm penicillin chiếm 3,8%; các nhóm khác dùng với tỷ lệ thấp hơn.



Hình 3.7. Biểu đồ tỷ lệ các kháng sinh nhóm β -lactam phối hợp với aminosid

Từ biểu đồ trên nhận thấy ở phác đồ phối hợp β -lactam và aminosid, phác đồ dùng nhiều nhất là C3G kết hợp với aminosid với tỷ lệ 21,6%; penicillin kết hợp với aminosid chiếm 16,1%; các phác đồ khác chiếm tỷ lệ thấp hơn.

Đánh giá điều trị kháng sinh trong viêm nội tâm mạc nhiễm khuẩn cấy máu âm tính tại Viện Tim Mạch Việt Nam từ 2002-2007. Luận văn Thạc sĩ Dược học - Hà nội 2009. Tác giả: Nguyễn Thị Thanh Nga. Hướng dẫn khoa học: TS. Tạ Mạnh Cường, Ths. Vũ Đình Hòa.

3.2.3. Quy trình sử dụng kháng sinh

Qua nghiên cứu cho thấy phần lớn bệnh nhân ngay khi vào viện được điều trị bằng β -lactam hoặc β -lactam kết hợp với aminosid. Một số ít bệnh nhân dùng phác đồ khác. Bệnh nhân dùng 1 phác đồ kháng sinh điều trị chúng tôi gọi là nhóm 1p, những bệnh nhân dùng 2 phác đồ kháng sinh điều trị chúng tôi gọi là nhóm 2p, bệnh nhân dùng lần lượt 3, 4, 5, 6 phác đồ điều trị được chúng tôi gọi là nhóm 3p, 4p, 5p, 6p (số lượng bệnh nhân sử dụng từng nhóm phác đồ khác nhau tham khảo thêm ở bảng 3.11).

Quy trình sử dụng kháng sinh của các nhóm bệnh nhân được mô tả chi tiết ở bảng dưới đây:

+ Nhóm 1p ($n = 26$):

Bảng 3.13. Phác đồ kháng sinh dùng điều trị cho nhóm 1p

Phác đồ	Số BN
Đơn độc:	12
▪ β -lactam	11
▪ vancomycin	1
Phối hợp 2 kháng sinh:	14
▪ β -lactam + aminosid	9
▪ β -lactam + quinolon	4
▪ aminosid + vancomycin	1

Kết quả cho thấy:

- 11 bệnh nhân dùng β -lactam trong đó có 1 bệnh nhân không đáp ứng.
- 9 bệnh nhân dùng β -lactam và aminosid có 2 bệnh nhân không đáp ứng.
- 4 bệnh nhân dùng β -lactam và quinolon có 1 bệnh nhân không đáp ứng.

+ Nhóm 2p ($n=26$):

Qua nghiên cứu chúng tôi thấy khi bắt đầu điều trị có 9 bệnh nhân dùng β -lactam, 11 bệnh nhân dùng β -lactam kết hợp aminosid, 2 bệnh nhân dùng

phác đồ β -lactam + aminosid + vancomycin, các phác đồ còn lại mỗi bệnh nhân chỉ dùng 1 phác đồ. Cụ thể được trình bày ở bảng 3.14.

Bảng 3.14. Phác đồ kháng sinh điều trị cho nhóm 2p

Phác đồ khởi đầu	Phác đồ thay thế	Số BN
β -lactam ⁽⁻⁾	β -lactam khác ⁽⁺⁾	2
	β -lactam + aminosid ⁽⁺⁾	5
	β -lactam + vancomycin ⁽⁺⁾	1
	β -lactam + β -lactam khác ⁽⁺⁾	1
β -lactam + aminosid ⁽⁺⁾	β -lactam ⁽⁺⁾	6
β -lactam + aminosid ⁽⁻⁾	β -lactam khác + aminosid ⁽⁺⁾	3
	Aminosid + vancomycin ⁽⁻⁾	1
	β -lactam + quinolon ⁽⁺⁾	1
β -lactam + quinolon ⁽⁻⁾	β -lactam khác + qui ⁽⁺⁾	1
Aminosid + vancomycin ⁽⁻⁾	β -lactam + quinolon ⁽⁺⁾	1
Vancomycin + quinolon ⁽⁻⁾	Vancomycin ⁽⁺⁾	1
β -lactam + aminosid + vancomycin ⁽⁻⁾	Aminosid + vancomycin + quinolon ⁽⁺⁾	1
	β -lactam ⁽⁺⁾	1
β -lactam + β -lactam khác +quinolon ⁽⁻⁾	Aminosid + quinolon + cyclin ⁽⁺⁾	1

(+): đáp ứng; (-): không đáp ứng.

Sau khi dùng phác đồ thay thế có 1 bệnh nhân không đáp ứng với phác đồ aminosid kết hợp vancomycin do bệnh nhân này đã ở trong tình trạng suy thận với chỉ số creatinin là 447 μ mol/l, ure huyết là 14,9 mmol/l.

+ Nhóm 3p (n=10):

Trong nhóm này có 2 bệnh nhân dùng phác đồ khởi đầu bằng β -lactam, 7 bệnh nhân dùng β -lactam kết hợp aminosid, 1 bệnh nhân dùng aminosid kết hợp vancomycin. Tất cả bệnh nhân đều đáp ứng với điều trị sau khi thay đổi phác đồ kháng sinh 2 lần. Kết quả thể hiện ở bảng 3.15.

Bảng 3.15. Phác đồ kháng sinh điều trị cho nhóm 3p

Phác đồ khởi đầu	Phác đồ thay thế		Số BN
	Lần 1	Lần 2	
β -lactam ⁽⁻⁾	β -lactam + aminosid + rifampicin ⁽⁻⁾	Aminosid + vancomycin + quinolon ⁽⁺⁾	1
	vancomycin ⁽⁻⁾	β -lactam + aminosid + quinolon ⁽⁺⁾	1
β -lactam + aminosid ⁽⁻⁾	β -lactam ⁽⁻⁾	β -lactam + macrolid ⁽⁺⁾	1
	β -lactam ⁽⁻⁾	β -lactam + aminosid ⁽⁺⁾	2
	Quinolone ⁽⁻⁾	β -lactam + aminosid ⁽⁺⁾	1
	Aminosid + quinolon ⁽⁻⁾	β -lactam + aminosid ⁽⁺⁾	1
	β -lactam + aminosid + rifampicin ⁽⁻⁾	β -lactam ⁽⁺⁾	1
	β -lactam + aminosid + quinolon ⁽⁻⁾	β -lactam + aminosid ⁽⁺⁾	1
Aminosid + vancomycin ⁽⁻⁾	Aminosid + vancomycin + quinolon ⁽⁻⁾	β -lactam + aminosid ⁽⁺⁾	1

(+): đáp ứng; (-): không đáp ứng.

+ Nhóm 4p (n=14):

Nghiên cứu cho thấy khi nhập viện có 5 bệnh nhân được điều trị bằng β -lactam đơn độc, 6 bệnh nhân điều trị bằng β -lactam kết hợp aminosid, 1 bệnh nhân dùng aminosid phối hợp vancomycin, 1 bệnh nhân dùng β -lactam và cyclin, 1 bệnh nhân được chỉ định β -lactam và imidazol. Sau 3 lần thay đổi phác đồ, có 3 bệnh nhân không đáp ứng với điều trị trong đó có 2 bệnh nhân không đáp ứng với phác đồ β -lactam kết hợp quinolon, 1 bệnh nhân không đáp ứng với phác đồ β -lactam đơn độc. Cụ thể trình bày ở bảng 3.16.

Đánh giá điều trị kháng sinh trong viêm nội tâm mạc nhiễm khuẩn cấy máu âm tính tại Viện Tim Mạch Việt Nam từ 2002-2007. Luận văn Thạc sĩ Dược học - Hà nội 2009. Tác giả: Nguyễn Thị Thanh Nga. Hướng dẫn khoa học: TS. Tạ Mạnh Cường, Ths. Vũ Đình Hòa.

Bảng 3.16. Phác đồ kháng sinh điều trị cho nhóm 4p

Phác đồ khởi đầu	Phác đồ thay thế			Số BN
	Lần 1	Lần 2	Lần 3	
β -lactam ⁽⁻⁾	β -lactam + aminosid ⁽⁻⁾	β -lactam + aminosid khác ⁽⁻⁾	β -lactam + quinolon ⁽⁺⁾	1
		β -lactam + aminosid khác ⁽⁺⁾	β -lactam ⁽⁺⁾	1
		Aminosid+vancomycin ⁽⁻⁾	β -lactam + quinolon ⁽⁻⁾	1
		streptomycin ⁽⁻⁾	Streptomycin + rifampicin ⁽⁺⁾	1
		Quinolon + fosfomycin ⁽⁻⁾	fosfomycin ⁽⁺⁾	1
β -lactam + aminosid ⁽⁻⁾	β -lactam + quinolon ⁽⁻⁾	β -lactam + aminosid ⁽⁻⁾	Aminosid + macrolid ⁽⁺⁾	1
		β -lactam + quinolon + vancomycin ⁽⁻⁾	vancomycin ⁽⁺⁾	1
	β -lactam ⁽⁻⁾	β -lactam + aminosid ⁽⁻⁾	Aminosid + vancomycin ⁽⁺⁾	1
	Aminosid + vancomycin ⁽⁻⁾	Aminosid + vancomycin ⁽⁻⁾	Quinolon + fosfomycin ⁽⁺⁾	1
	β -lactam + aminosid + vancomycin ⁽⁻⁾	Aminosid + vancomycin ⁽⁻⁾	β -lactam + quinolon ⁽⁻⁾	1
	β -lactam + aminosid + quinolon ⁽⁻⁾	β -lactam + quinolon ⁽⁻⁾	vancomycin ⁽⁺⁾	1
β -lactam + cyclin ⁽⁻⁾	β -lactam + aminosid ⁽⁻⁾	β -lactam khác + aminosid ⁽⁻⁾	β -lactam khác + aminosid ⁽⁺⁾	1
β -lactam + imidazol ⁽⁻⁾	β -lactam khác + imidazol ⁽⁻⁾	Quinolon + vancomycin ⁽⁻⁾	β -lactam ⁽⁻⁾	1
Aminosid + vancomycin ⁽⁻⁾	Aminosid + quinolon + vancomycin ⁽⁻⁾	β -lactam + aminosid ⁽⁻⁾	β -lactam + aminosid ⁽⁺⁾	1

(+): đáp ứng; (-): không đáp ứng.

Đánh giá điều trị kháng sinh trong viêm nội tâm mạc nhiễm khuẩn cấy máu âm tính tại Viện Tim Mạch Việt Nam từ 2002-2007. Luận văn Thạc sĩ Dược học - Hà nội 2009. Tác giả: Nguyễn Thị Thanh Nga. Hướng dẫn khoa học: TS. Tạ Mạnh Cường, Ths. Vũ Đình Hòa.

+ *Nhóm 5p (n=5):*

Trong nhóm này, khi bắt đầu điều trị có 2 bệnh nhân được chỉ định dùng β -lactam đơn độc, 2 bệnh nhân dùng β -lactam kết hợp aminosid và chỉ có 1 bệnh nhân dùng quinolon phối hợp fosfomycin. Chi tiết sự thay đổi phác đồ kháng sinh được trình bày ở bảng 3.17.

Bảng 3.17. Phác đồ kháng sinh điều trị cho nhóm 5p

Phác đồ khởi đầu	Phác đồ thay thế				Số BN
	Lần 1	Lần 2	Lần 3	Lần 4	
β -lactam ⁽⁻⁾	β -lactam khác ⁽⁻⁾	β -lactam + quinolon ⁽⁻⁾	β -lactam ⁽⁻⁾	β -lactam + aminosid ⁽⁺⁾	1
	β -lactam + aminosid ⁽⁻⁾	β -lactam khác + aminosid ⁽⁻⁾	β -lactam khác + aminosid ⁽⁻⁾	vancomycin ⁽⁻⁾	1
β -lactam + aminosid ⁽⁻⁾	β -lactam ⁽⁻⁾	β -lactam khác ⁽⁻⁾	Aminosid + vancomycin ⁽⁻⁾	β -lactam khác ⁽⁺⁾	1
	Aminosid + vancomycin ⁽⁻⁾	β -lactam + aminosid + vancomycin ⁽⁻⁾	β -lactam + quinolon ⁽⁻⁾	β -lactam ⁽⁺⁾	1
Quinolon + fosfomycin ⁽⁻⁾	Aminosid + vancomycin + quinolon ⁽⁻⁾	β -lactam + aminosid + quinolon ⁽⁻⁾	β -lactam + aminosid ⁽⁻⁾	β -lactam ⁽⁺⁾	1

(+): *đáp ứng*; (-): *không đáp ứng*.

Sau khi thay đổi 4 phác đồ, nhận thấy có 1 bệnh nhân không đáp ứng với phác đồ dùng vancomycin đơn độc.

+ *Nhóm 6 (n=4):*

Kết quả nghiên cứu cho thấy khi bắt đầu điều trị có 1 bệnh nhân được chỉ định β -lactam đơn độc, 1 bệnh nhân dùng β -lactam kết hợp aminosid, 2 bệnh nhân dùng β -lactam phối hợp cyclin. Cụ thể thể hiện ở bảng 3.18.

Đánh giá điều trị kháng sinh trong viêm nội tâm mạc nhiễm khuẩn cấy máu âm tính tại Viện Tim Mạch Việt Nam từ 2002-2007. Luận văn Thạc sĩ Dược học - Hà nội 2009. Tác giả: Nguyễn Thị Thanh Nga. Hướng dẫn khoa học: TS. Tạ Mạnh Cường, Ths. Vũ Đình Hòa.

Bảng 3.18. Phác đồ kháng sinh điều trị cho nhóm 6p

Phác đồ khởi đầu	Phác đồ thay thế					Số BN
	Lần 1	Lần 2	Lần 3	Lần 4	Lần 5	
β -lactam ⁽⁻⁾	Aminosid + fosfomycin ⁽⁻⁾	Aminosid + fosfomycin + quinolon ⁽⁻⁾	Aminosid + fosfomycin + quinolon ⁽⁻⁾	β -lactam ⁽⁻⁾	Vancomycin + quinolon + rifampicin ⁽⁻⁾	1
β -lactam + aminosid ⁽⁻⁾	β -lactam + quinolon ⁽⁻⁾	Quinolon ⁽⁻⁾	vancomycin ⁽⁻⁾	β -lactam + quinolon + vancomycin ⁽⁻⁾	β -lactam + aminosid ⁽⁺⁾	1
β -lactam + cyclin ⁽⁻⁾	β -lactam + aminosid ⁽⁻⁾	Aminosid + vancomycin ⁽⁻⁾	β -lactam + quinolon ⁽⁻⁾	β -lactam + quinolon ⁽⁻⁾	β -lactam ⁽⁺⁾	1
	Quinolon + cyclin ⁽⁻⁾	β -lactam + aminosid ⁽⁻⁾	Vancomycin + quinolon ⁽⁻⁾	β -lactam khác ⁽⁻⁾	β -lactam khác + aminosid ⁽⁺⁾	1

(+): đáp ứng; (-): không đáp ứng.

Sau 5 lần thay phác đồ điều trị, nhận thấy có 1 bệnh nhân không đáp ứng với phác đồ vancomycin kết hợp quinolon và rifampicin.

+ Bệnh nhân dùng 1 phác đồ điều trị từ 5 ngày trở lên trước khi thay phác đồ mới

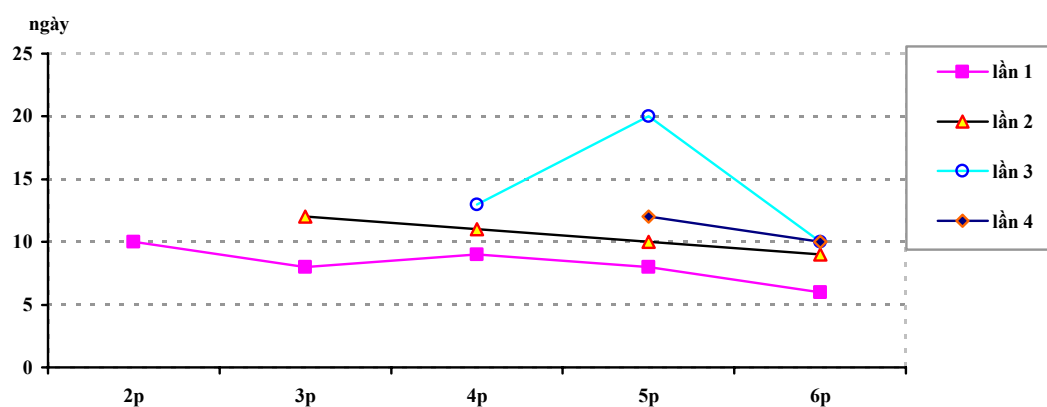
Kết quả nghiên cứu cho thấy, số bệnh nhân dùng 1 phác đồ điều trị (trước khi thay phác đồ mới) trên 5 ngày khá nhiều: 22 bệnh nhân ở lần thay đầu tiên, 20 bệnh nhân ở lần thay thứ 2.

Thời gian điều trị 1 phác đồ kháng sinh trước khi thay phác đồ mới cho bệnh nhân được trải dài từ 6 ngày đến 13 ngày, thậm chí có bệnh nhân còn điều trị đến 20.

Kết quả thể hiện ở bảng 3.19 và hình 3.8.

Bảng 3.19. Tỷ lệ bệnh nhân có thời gian thay 2 phác đồ từ 5 ngày trở lên

Nhóm	Lần 1		Lần 2		Lần 3		Lần 4	
	Số BN	Ngày	Số BN	Ngày	Số BN	Ngày	Số BN	Ngày
2p	7	10						
3p	4	8	7	12				
4p	6	9	8	11	10	13		
5p	3	8	3	10	2	20	2	12
6p	2	6	2	9	2	10	2	10
Tổng	22		20		14		4	

*Hình 3.8. Biểu đồ thời gian trung bình giữa 2 lần thay phác đồ từ 5 ngày trở lên*

Từ bảng và biểu đồ trên nhận thấy những phác đồ kháng sinh thay ở những lần sau thì được sử dụng dài ngày hơn phác đồ kháng sinh thay thế trước đó.

3.3. Đánh giá hiệu quả của kháng sinh trong điều trị

3.3.1. Tình trạng bệnh nhân ra viện

Qua nghiên cứu điều trị 85 bệnh án VNTMNK cấy máu âm tính chúng tôi thấy trong 70 bệnh nhân được ra viện có 58 bệnh nhân ra viện với các triệu

chứng lâm sàng của VNTMNK thuyên giảm hoàn toàn, bệnh nhân hết sốt, hết tình trạng nhiễm trùng, chiếm 68,24%; 12 bệnh nhân ra viện trong tình trạng ổn định về lâm sàng, không có dấu hiệu nhiễm trùng nhưng mắc phải một số biến chứng trong quá trình điều trị. Nhóm bệnh nhân này được chúng tôi coi là nhóm bệnh nhân đáp ứng với điều trị. 10 bệnh nhân có diễn biến lâm sàng nặng lên trong quá trình điều trị, gia đình xin cho bệnh nhân xuất viện và được bác sĩ đồng ý, chúng tôi coi đây là nhóm bệnh nhân không đáp ứng với điều trị. 5 bệnh nhân đáp ứng tốt với điều trị trong 1 tuần đầu sau khi nhập viện nhưng phải chuyển tuyến cơ sở do các điều kiện khác nhau, chúng tôi không xếp vào 2 nhóm trên.

Chi tiết tình trạng bệnh nhân ra viện được trình bày ở bảng 3.20.

Bảng 3.20. Tình trạng bệnh nhân VNTMNK cấy máu âm tính ra viện

Hiệu quả đánh giá	Số BN	Tỷ lệ (%)
Đáp ứng:		
▪ Khỏi bệnh	58	68,24
▪ Biến chứng	12	14,12
Chuyển viện	5	5,88
Không đáp ứng	10	11,76
Tổng số	85	100

3.3.2. Sự thay đổi các triệu chứng lâm sàng và cận lâm sàng

3.3.2.1. Đặc điểm lâm sàng và cận lâm sàng trước điều trị

Chúng tôi tiến hành so sánh một số đặc điểm triệu chứng lâm sàng và cận lâm sàng trên hai nhóm bệnh nhân đáp ứng và không đáp ứng với điều trị.

Kết quả thể hiện ở bảng 3.21.

Bảng 3.21. Đặc điểm lâm sàng và cận lâm sàng của 2 nhóm bệnh nhân đáp ứng và không đáp ứng với điều trị

Đặc điểm	Đáp ứng (n=70)	Không đáp ứng (n=10)	P
Tuổi	43,3 ± 16,7	41,6 ± 20,6	0,77
Nhiệt độ	38,0 ± 0,87	38,26 ± 0,63	0,36
Công thức máu:			
Số lượng hồng cầu (tera/l)	3,85 ± 0,67	3,56 ± 0,67	0,22
Số lượng bạch cầu (giga/l)	10,92 ± 3,33	11,62 ± 2,41	0,67
Hematocrit (l/l)	0,319 ± 0,059	0,304 ± 0,068	0,54
Hemoglobin (g/l)	105,7 ± 20,38	97,1 ± 20,65	0,55
Sinh hóa máu:			
ASAT (U/I)	45,53 ± 18,68	75,00 ± 24,91	<u>0,022</u>
ALAT (U/I)	41,53 ± 15,14	144 ± 49,00	<u>0,003</u>
Ure (mmol/l)	6,32 ± 2,96	10,41 ± 3,59	<u>0,023</u>
Creatinin (μmol/l)	92,12 ± 39,99	130,25 ± 28,82	0,072

Kết quả cho thấy:

- Tuổi và nhiệt độ ở 2 nhóm bệnh nhân không khác nhau
- Về công thức máu của cả 2 nhóm bệnh nhân tuy có sự khác biệt nhưng không có ý nghĩa thống kê.
- Chỉ số ASAT, ALAT, ure, ở nhóm không đáp ứng cao hơn so với nhóm bệnh nhân đáp ứng có ý nghĩa thống kê.
- Creatinin ở nhóm không đáp ứng cao hơn nhóm đáp ứng nhưng không có ý nghĩa thống kê.

3.3.2.2. Sự thay đổi các triệu chứng lâm sàng

Kết quả nghiên cứu cho thấy có 70 bệnh nhân khỏi bệnh (nhóm bệnh nhân được coi là đáp ứng với điều trị) trong khi có 10 bệnh nhân không khỏi bệnh (nhóm bệnh nhân được coi là không đáp ứng với điều trị).

Sau điều trị chúng tôi thấy các triệu chứng lâm sàng trên nhóm đáp ứng đều được cải thiện. Rõ rệt nhất là triệu chứng sốt: nhiệt độ trở về bình thường và bệnh nhân hết sốt hoàn toàn khi ra viện. Da xanh và niêm mạc nhợt giảm còn 7,1%. Triệu chứng khó thở và mệt mỏi giảm xuống còn 4,3% bệnh nhân. Các triệu chứng khác: gan to, đau ngực, đau khớp, ho khan cũng giảm đáng kể khi bệnh nhân ra viện. Cụ thể thể hiện ở bảng 3.22.

Bảng 3.22. Sự cải thiện các triệu chứng lâm sàng của bệnh nhân khi điều trị bằng kháng sinh

Triệu chứng	Đáp ứng (n = 70)		Không đáp ứng (n = 10)	
	Số BN	Tỷ lệ %	Số BN	Tỷ lệ %
Sốt	0	0	10	100
Da xanh niêm mạc nhợt	5	7,1	10	100
Gan to	6	8,6	10	100
Biểu hiện mạch máu:				
▪ Tai biến mạch não	1	1,4	8	80
▪ Tắc mạch ngoại vi	1	1,4	2	20
Đau khớp	2	2,9	5	50
Đau ngực	2	2,9	10	100
Khó thở	3	4,3	10	100
Mệt mỏi	3	4,3	10	100
Ho	0	0	5	50

Kết quả ở bảng trên cũng chỉ rõ những triệu chứng này trong nhóm bệnh nhân không đáp ứng gần như không cải thiện.

3.3.2.3. Sự thay đổi của các thông số cận lâm sàng

Qua nghiên cứu 2 nhóm bệnh nhân sau điều trị, chúng tôi nhận thấy ở nhóm bệnh nhân đáp ứng, các thông số cận lâm sàng được cải thiện rõ rệt. Khi ra viện, số bệnh nhân bị thiếu máu chỉ còn 10%, chủ yếu là thiếu máu nhẹ. Bệnh nhân có bạch cầu tăng, chỉ còn 7,14%.

Kết quả cận lâm sàng cụ thể được trình bày ở bảng 3.23 dưới đây:

Bảng 3.23. Sự cải thiện của các biểu hiện cận lâm sàng trên bệnh nhân VNTMNK cấy máu âm tính sau điều trị

Đặc điểm	Đáp ứng			Không đáp ứng		
	Số BN	Tỷ lệ %	Trung bình	Số BN	Tỷ lệ %	Trung bình
Số lượng hồng cầu $<3,8 \times 10^{12}/L$	7	10,0	$3,89 \pm 0,63$	10	100	$3,45 \pm 0,65$
Hemoglobin $< 120 \text{ g/L}$	5	7,1	$121,0 \pm 20,1$	10	100	$96,20 \pm 18,2$
Hematocrit $< 0.35 \text{ L/L}$	10	14,3	$0,340 \pm 0,042$	10	100	$0,302 \pm 0,022$
Số lượng bạch cầu $>10 \times 10^9/L$	5	7,1	$10,12 \pm 1,33$	10	100	$12,03 \pm 1,23$

Từ bảng trên cho thấy tất cả bệnh nhân ở nhóm không đáp ứng đều không có sự cải thiện của các thông số cận lâm sàng: số lượng hồng cầu $< 3,45.10^{12}/l$; số lượng bạch cầu $12,03.10^{12}/l$.

3.3.3. Kết quả điều trị của kháng sinh

Đánh giá tỷ lệ thành công của kháng sinh dùng đơn độc và phối hợp trong điều trị VNTMNK cấy máu âm tính dựa vào những chỉ tiêu nghiên cứu. chúng tôi thu được kết quả:

- Kháng sinh β -lactam đơn độc mang lại thành công trong điều trị VNTMNK cấy máu âm tính cho 18,6% bệnh nhân.

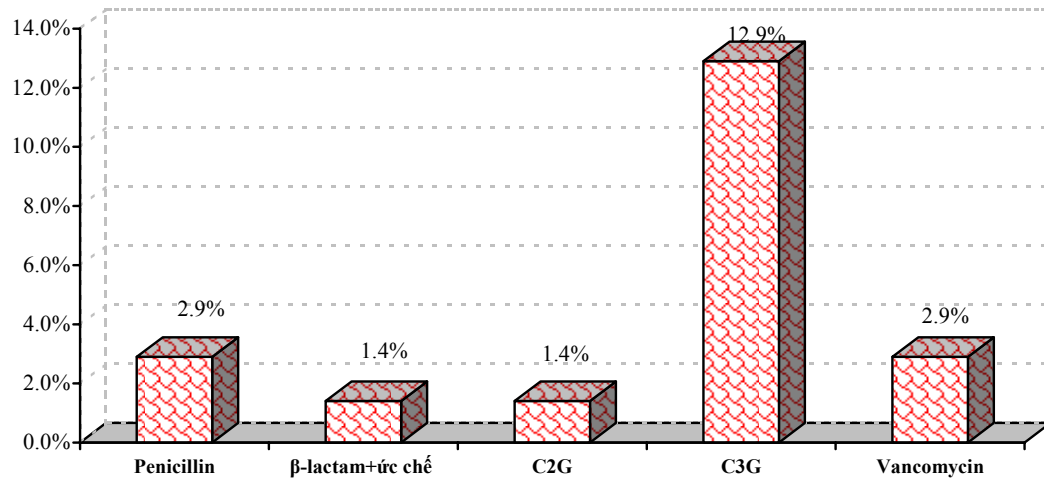
- Phác đồ phối hợp 2 kháng sinh đem lại hiệu quả cho 70,0% bệnh nhân trong đó phác đồ β -lactam kết hợp aminosid chiếm tỷ lệ cao nhất: 45,7%; β -lactam và quinolon là 8,6%; aminosid và vancomycin là 4,3%
- Phác đồ phối hợp 3 kháng sinh đạt hiệu quả trên 8,6% bệnh nhân.

Kết quả cụ thể thể hiện ở bảng 3.24, hình 3.9 và hình 3.10.

Bảng 3.24. Phác đồ kháng sinh điều trị thành công trên nhóm bệnh nhân đáp ứng

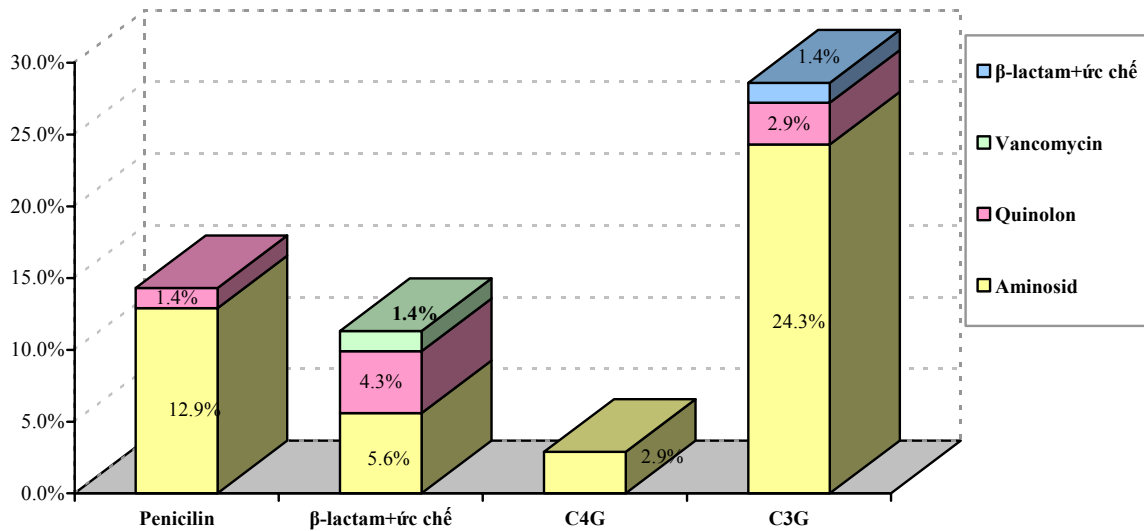
Phác đồ thành công	Số BN	Tỷ lệ %
Đơn độc:	15	21,4
▪ β -lactam	13	18,6
▪ Vancomycin	2	2,9
Phối hợp 2 kháng sinh:	49	70,0
▪ β -lactam + aminosid	32	45,7
▪ β -lactam + quinolon	6	8,6
▪ β -lactam + vancomycin	1	1,4
▪ β -lactam + β -lactam khác	1	1,4
▪ β -lactam + macrolid	1	1,4
▪ Aminosid + vancomycin	3	4,3
▪ Aminosid + macrolid	1	1,4
▪ Quinolon + fosfomycin	2	2,9
▪ Vancomycin + quinolon	1	1,4
▪ Steptomycin + rifampicin	1	1,4
Phối hợp 3 kháng sinh:	6	8,6
▪ β -lactam + aminosid + quinolon	2	2,9
▪ β -lactam + aminosid + vancomycin	1	1,4
▪ β -lactam + quinolon + rifampicin	1	1,4
▪ Aminosid + quinolon + vancomycin	2	2,9
Tổng	70	100

Thành công của các nhóm kháng sinh còn thể hiện rõ ở hình 3.9 và 3.10:



Hình 3.9. Biểu đồ tỷ lệ thành công của những kháng sinh đơn độc dùng điều trị VNTMNK cấy máu âm tính

Từ biểu đồ trên cho thấy 12,9% bệnh nhân được điều trị thành công bằng kháng sinh C3G chiếm tỷ lệ cao nhất trong khi penicillin chỉ là 2,9%.



Hình 3.10. Biểu đồ tỷ lệ thành công của phác đồ β -lactam kết hợp với một kháng sinh khác trong điều trị VNTMNK cấy máu âm tính

Biểu đồ trên thể hiện rõ trong 45,7% bệnh nhân điều trị hiệu quả bằng β -lactam và Aminosid có 24,3% bệnh nhân dùng C3G và aminosid; 12,9% bệnh nhân dùng penicillin và aminosid.

Đánh giá điều trị kháng sinh trong viêm nội tâm mạc nhiễm khuẩn cấy máu âm tính tại Viện Tim Mạch Việt Nam từ 2002-2007. Luận văn Thạc sĩ Dược học - Hà nội 2009. Tác giả: Nguyễn Thị Thanh Nga. Hướng dẫn khoa học: TS. Tạ Mạnh Cường, Ths. Vũ Đình Hòa.

Nghiên cứu tiếp những kháng sinh đã điều trị thất bại cho nhóm bệnh nhân không đáp ứng, chúng tôi thấy có 27 phác đồ trong đó chủ yếu là phác đồ 2 kháng sinh với tỷ lệ 66,7%; kháng sinh dùng đơn độc: 22,2%; phác đồ 3 kháng sinh chỉ dùng với tỷ lệ 11,1%. Cụ thể trình bày ở bảng 3.25.

Bảng 3.25. Phác đồ kháng sinh của nhóm bệnh nhân không đáp ứng với điều trị

Phác đồ	Số lượng	Tỷ lệ %
Đơn độc:	6	22,2
▪ β -lactam	5	18,5
▪ Vancomycin	1	3,7
Phối hợp 2 kháng sinh:	18	66,7
▪ β -lactam + aminosid	4	14,8
▪ β -lactam + quinolon	7	25,9
▪ β -lactam + imidazole	2	7,4
▪ Aminosid + vancomycin	3	11,1
▪ Aminosid + fosfomycin	1	3,7
▪ Vancomycin + quinolon	1	3,7
Phối hợp 3 kháng sinh:	3	11,1
▪ Aminosid + quinolon + fosfomycin	1	3,7
▪ β -lactam + aminosid + vancomycin	1	3,7
▪ Vancomycin +quinolon + rifampicin	1	3,7
Tổng	27	100

Qua bảng trên nhận thấy phác đồ dùng nhiều nhất trong nhóm bệnh nhân này là β -lactam và quinolon với tỷ lệ 25,9%; β -lactam và aminosid chiếm 14,8%; aminosid và vancomycin: 11,1%; β -lactam dùng đơn độc: 18,5%. Các phác đồ khác dùng với tỷ lệ thấp.

3.3.5. Tính an toàn trong quá trình điều trị

3.3.5.1. Tác dụng không mong muốn khi sử dụng kháng sinh

Nghiên cứu 85 bệnh án chúng tôi thấy có 5 số bệnh nhân gặp tác dụng không mong muốn trong quá trình điều trị chiếm 5,89%, chủ yếu do nhóm penicillin và quinolon gây nên tình trạng chóng mặt, ban đỏ, nôn và khó chịu trong người. Cụ thể trình bày ở bảng 3.26.

Bảng 3.26. Tỷ lệ bệnh nhân gặp tác dụng phụ trong quá trình điều trị

Biểu hiện	Số BN	Tỷ lệ %	Thuốc gây ra
Chóng mặt	1	1,18	Vancomycin
Ban đỏ	2	2,35	Oxacillin, Penicillin
Nôn nhiều	1	1,18	Pefloxacin, Gatifloxacin
Khó chịu trong người	1	1,18	Cefazolin
Tổng số	5	5,89	

3.3.5.2. Tìm hiểu sử dụng kháng sinh trên bệnh nhân VNTMNK cấy máu âm tính có biểu hiện suy giảm chức năng thận

Trong 85 bệnh án của bệnh nhân VNTMNK cấy máu âm tính, nhận thấy có 8 bệnh nhân nhập viện trong tình trạng suy thận từ nhẹ đến vừa. Cụ thể được trình bày ở bảng dưới đây.

Bảng 3.27. Mức độ suy thận của 8 bệnh nhân khi nhập viện

Mức độ suy thận	Số BN	Tỷ lệ %
Nhẹ	06	7,06
Vừa	02	2,35
Tổng	08	9,41

Các bệnh nhân này khi điều trị bằng kháng sinh độc với thận hoặc thải trừ chủ yếu qua thận, cần phải hiệu chỉnh liều. Nghiên cứu thấy có 6/8 bệnh nhân điều trị bằng β -lactam trong đó 3 bệnh nhân dùng cefoperazone, 2 bệnh nhân dùng ceftriaxon là kháng sinh không cần hiệu chỉnh liều trên bệnh nhân suy thận. Kết quả khảo sát hiệu chỉnh liều kháng sinh thể hiện ở bảng 3.28.

***Bảng 3.28.** Hiệu chỉnh liều kháng sinh độc với thận trên những bệnh nhân VNTMNK cấy máu âm tính có biểu hiện suy thận*

Kháng sinh	Tần suất	Có hiệu chỉnh	Không hiệu chỉnh
Ampicillin	2	1	1
Penicillin	1	0	1
Ticarcillin	1	0	1
Cefotaxim	1	1	0
Ceftazidim	1	0	1
Amikacin	3	2	1
Gentamycin	4	0	4
Vancomycin	4	1	3

Có 1 bệnh nhân hiệu chỉnh liều khi dùng ampicillin và cefotaxim. Có 2 bệnh nhân được hiệu chỉnh liều khi dùng amikacin. Chỉ có 1/4 bệnh nhân dùng vancomycin được hiệu chỉnh liều. Không có bệnh nhân nào dùng gentamycin được hiệu chỉnh liều.

Trong quá trình điều trị, chúng tôi phát hiện thêm 5 bệnh nhân có biểu hiện suy thận trong đó có 2 bệnh nhân suy thận vừa, 3 bệnh nhân suy thận nhẹ. Cụ thể thể hiện ở bảng 3.29.

***Bảng 3.29.** Mức độ suy thận của 5 bệnh nhân VNTMNK cấy máu âm tính trong quá trình điều trị bằng kháng sinh*

Mức độ suy thận	Số BN	Tỷ lệ %
Nhẹ	03	3,52
Vừa	02	2,35
Tổng	05	5,88

Khảo sát phác đồ kháng sinh dùng điều trị cho 5 bệnh nhân này thu được kết quả ở bảng 3.30.

***Bảng 3.30.** Phác đồ kháng sinh gây suy thận*

Phác đồ kháng sinh	Lượt dùng	Tỷ lệ (%)
Kháng sinh đơn độc: β-lactam	4	
▫ Nhóm penicillin	2	2,35
▫ Imipenem/cilastatin	1	1,17
▫ C3G	1	1,17
Phác đồ 2 kháng sinh:	10	
▫ Nhóm penicillin + Aminosit	2	2,35
▫ C3G + Aminosit	2	1,17
▫ Ampicillin/sulbactam + Quinolon	1	2,35
▫ C3G + Quinolon	1	1,17
▫ Vancomycin + Aminosit	4	4,70
Phác đồ 3 kháng sinh:	1	
▫ Vancomycin + Aminosit + Imipenem/cilastatin	1	1,17

Từ bảng trên chúng tôi nhận thấy phần lớn bệnh nhân này đều được dùng β -lactam ở dạng đơn độc hoặc phối hợp với aminosit. Ngoài ra, có 4

bệnh nhân dùng vancomycin kết hợp với aminosid. Duy nhất 1 bệnh nhân dùng phối hợp cả 3 kháng sinh gây độc cho thận: vancomycin kết hợp aminosid và imipenem/cilastatin.

3.3.5.3. Tìm hiểu sử dụng kháng sinh trên bệnh nhân VNTMNK cấy máu âm tính có biểu hiện suy giảm chức năng gan

Quinolon là nhóm kháng sinh có tác động lớn nhất gây tổn thương chức năng gan. Vì thế trong nghiên cứu chúng tôi chú ý đến việc sử dụng kháng sinh nhóm quinolon trên những bệnh nhân VNTMNK cấy máu âm tính đặc biệt những bệnh nhân có biểu hiện tổn thương chức năng gan khi nhập viện.

Nghiên cứu 85 bệnh án VNTMNK cấy máu âm tính nhận thấy có 33 bệnh nhân được điều trị với kháng sinh quinolon. Cụ thể thể hiện ở bảng sau:

Bảng 3.31. Kháng sinh nhóm Quinolon dùng trên bệnh nhân VNTMNK cấy máu âm tính

Kháng sinh	Số BN	Tỷ lệ %	Số BN có men gan tăng	Tỷ lệ %
Ciprofloxacin	8	9,41	5	5,88
Gatifloxacin	2	2,35	0	0,00
Levofloxacin	5	5,88	1	1,18
Norfloxacin	2	2,35	0	0,00
Pefloxacin	16	18,83	10	11,76
Tổng số	33	38,82	16	18,82

Trong 33 bệnh nhân VNTMNK cấy máu âm tính dùng quinolon pefloxacin chiếm tỷ lệ cao nhất 18,83%; ciprofloxacin chiếm 9,41%; levofloxacin chiếm 5,88%; gatifloxacin và norfloxacin chỉ chiếm 2,35%.

Biểu hiện tăng men gan thấy xuất hiện ở 11,76%% bệnh nhân dùng pefloxacin; ciprofloxacin là 5,88%; và levofloxacin là 1,18%. Còn lại những bệnh nhân khác không thấy có test đánh giá tăng men gan khi ra viện.

Qua nghiên cứu chúng tôi cũng nhận thấy có 9 bệnh nhân có biểu hiện men gan tăng lúc nhập viện. Tuy nhiên chỉ có 2 bệnh nhân sử dụng kháng sinh nhóm quinolon trong đó có 1 bệnh nhân dùng pefloxacin đã được hiệu chỉnh liều và 1 bệnh nhân dùng levofloxacin với liều duy nhất 400mg/24h, không được hiệu chỉnh liều.

Chương 4. BÀN LUẬN

4.1. Đặc điểm mẫu nghiên cứu

Qua nghiên cứu bệnh án của 85 bệnh nhân được chẩn đoán xác định VNTMNK cấy máu âm tính cho thấy có 47 bệnh nhân nam và 38 bệnh nhân nữ. Như vậy, tỷ lệ mắc bệnh ở nam nhiều hơn nữ là 1,24:1. Tỷ lệ này không khác biệt nhiều so với các nghiên cứu trong và ngoài nước, theo tác giả Trương Thanh Hương tỷ lệ này là 1,59:1 [11], theo Vũ Kim Chi là 1,5:1 [4], còn theo Attilio Renzulli và cộng sự thì tỷ lệ đó là 1,9:1 [70].

Tuổi mắc bệnh trung bình trong nghiên cứu của chúng tôi là 43 ± 17 , bệnh nhân trẻ nhất là 14 tuổi, lớn nhất là 82 tuổi. Tuổi mắc bệnh trải đều ở mọi lứa tuổi, không tập trung ở một độ tuổi nhất định nào. Tuổi trung bình của bệnh nhân trong nghiên cứu của chúng tôi không khác biệt nhiều so với nghiên cứu của Vũ Kim Chi là $37,6 \pm 14,1$ [4] nhưng lại cao hơn so với nghiên cứu của Trần Thị Phương Thúy là 31,8 tuổi [17]. So với nghiên cứu của Attilio Renzulli là 44,9 tuổi [70], còn Michele Musci và cộng sự là 44,3 tuổi thì kết quả này là phù hợp [62].

4.2. Đặc điểm lâm sàng và cận lâm sàng

4.2.1. Đặc điểm triệu chứng lâm sàng

Tất cả 85 bệnh án nghiên cứu đều đạt tiêu chuẩn lựa chọn bệnh án. Tuy nhiên trong quá trình nghiên cứu nhận thấy có 6 bệnh nhân được chuyển về sau mổ nên triệu chứng toàn thân nổi bật là sốt kéo dài > 2 tuần chỉ đánh giá trên 79 bệnh nhân còn lại khi nhập viện với tỷ lệ 92,9% đặc biệt có 9 bệnh nhân sốt kéo dài 3 tháng, 3 bệnh nhân sốt hơn 4 tháng và có duy nhất 1 bệnh nhân sốt kéo dài hơn 1 năm và bệnh nhân này đã được đưa đi phẫu thuật sau khi điều trị hết sốt. So với kết quả của Adrian C và cộng sự, tỷ lệ bệnh nhân sốt khi nhập viện là 83,75% thấp hơn kết quả nghiên cứu của chúng tôi [25].

Còn theo Lamas CC tỷ lệ này là 85% [57]. Biểu hiện da xanh niêm mạc nhợt chiếm 80% trong khi đó kết quả nghiên cứu của Adrian C chỉ có 65% [25].

Phần lớn những bệnh nhân nghiên cứu đều nghe được tiếng thổi ở tim với tỷ lệ 81,2%; chỉ có 18,8% bệnh nhân không thấy ghi lại kết quả nghe tiếng thổi ở tim trong bệnh án. Kết quả này thấp hơn nhiều so với nghiên cứu của Adrian C là 97,5% và nghiên cứu của Pesanti là 100% [25], [66]. Hai tác giả này nói thêm: thông thường, các biểu hiện lâm sàng của VNTMNK cấy máu âm tính và VNTMNK cấy máu dương tính cũng không khác biệt nhiều, đặc biệt trong đó biểu hiện sốt và tiếng thổi ở tim là những triệu chứng lâm sàng thường thấy phổ biến trên 90% trường hợp mắc bệnh.

Nghiên cứu của chúng tôi cũng chỉ rõ biểu hiện sốt kéo dài trên 2 tuần, da xanh niêm mạc nhợt, tiếng thổi ở tim, mệt mỏi, khó thở là những biểu hiện điển hình không thể thiếu trong việc chẩn đoán xác định VNTMNK. Những biểu hiện này đều chiếm tỷ lệ từ khoảng 70% số bệnh nhân mắc bệnh VNTMNK trở nên. Tuy có thấp hơn so với ý kiến của hai tác giả trên nhưng cũng hoàn toàn phù hợp với thiết kế nghiên cứu hồi cứu thuần tập bởi những hạn chế của nghiên cứu.

Ngoài ra, những dấu hiệu khác: nốt Osler, dấu Janeway, chấm xuất huyết dưới da, móng tay khum... cũng là những triệu chứng có giá trị đặc biệt trong chẩn đoán VNTMNK. Tuy nhiên trong nghiên cứu những triệu chứng trên chỉ xuất hiện với tỷ lệ rất thấp: móng tay khum chỉ thấy có trên 2 bệnh nhân với tỷ lệ 3,5%, đốm xuất huyết dưới da cũng chỉ thấy ghi lại trên 2 bệnh nhân; nốt Osler và dấu Janeway không thấy có trường hợp nào lưu trong bệnh án. Sở dĩ như vậy có thể do bệnh nhân được phát hiện bệnh và điều trị sớm nên các biểu hiện đặc trưng chưa kịp thể hiện ra ngoài. Mặt khác cũng có thể do việc khám về tiền sử bệnh nhân chưa được thực hiện đầy đủ nên các thông tin về những biểu hiện lâm sàng này không được ghi lại trong bệnh án nghiên cứu.

Nghiên cứu cũng cho thấy những bệnh nhân được điều trị trên 6 tuần mới ra viện thì sự cải thiện các triệu chứng lâm sàng và cận lâm sàng rõ nét hơn những bệnh nhân có thời gian nằm điều trị từ 4 – 6 tuần. Không có bệnh nhân nào trong nhóm điều trị trên 6 tuần còn tồn tại những triệu chứng lâm sàng, cận lâm sàng cũng như những biến chứng khi ra viện. Như vậy để cho quá trình điều trị đạt hiệu quả cao hơn, bệnh nhân nên được điều trị đủ thời gian ít nhất là 6 tuần. Tuy nhiên điều này còn phụ thuộc rất nhiều vào điều kiện kinh tế của bệnh nhân.

4.2.2. Đặc điểm các triệu chứng cận lâm sàng

Kết quả nghiên cứu cho thấy, trước điều trị có gần 90% bệnh nhân bị thiếu máu từ nhẹ đến vừa, trung bình là $3,73 \pm 0,69 \times 10^{12}/L$, thấp nhất là $2,26 \times 10^{12}/L$. 55,13% bệnh nhân có biểu hiện nhiễm khuẩn, số lượng bạch cầu tăng nhẹ, trung bình là $10,86 \pm 5,03 \times 10^9/L$, cao nhất là $25,7 \times 10^9/L$. Trên 80% bệnh nhân có tốc độ máu lắng tăng cao cả ở giờ thứ nhất và giờ thứ 2, sau giờ thứ nhất là $72,94 \pm 39,29$ mm, sau giờ thứ 2 là $94,24 \pm 39,05$. Sau điều trị, những thông số này trong nhóm đáp ứng đều cải thiện tốt. Tuy nhiên lại không thấy có sự tiến triển gì trên nhóm bệnh nhân không đáp ứng.

CRP (C-reactive protein) là một chất tăng sớm và nhạy cảm bậc nhất trong số nhiều protein phản ứng của giai đoạn viêm cấp. Sự tăng của nó xác định sự hiện hữu của tình trạng viêm cấp [6,75,79]. Một số nghiên cứu cho thấy có một mối liên hệ nhất định giữa nồng độ CRP với các bệnh tim mạch. Tuy chưa có mối liên hệ rõ ràng giữa sự tăng CRP và bệnh tim mạch nhưng gần đây một số bác sĩ cũng dùng chỉ số này trong chẩn đoán nguy cơ bệnh tim [6]:

- Dưới 1,0mg/dL: nguy cơ thấp;
- Từ 1,0 đến 3,0 mg/L: nguy cơ vừa;
- Cao hơn 3,0 mg/dL: nguy cơ cao.

Trong 85 bệnh án nghiên cứu chúng tôi chỉ thấy có 17 bệnh nhân trong năm 2007 được thực hiện xét nghiệm CRP với tỷ lệ 20% trong khi nghiên cứu của Adrian C và cộng sự cho hay xét nghiệm này được thực hiện trên 90,6% bệnh nhân [25], cao hơn rất nhiều so với kết quả của chúng tôi. Nghiên cứu của chúng tôi cho thấy chỉ số CRP tăng rất cao, trung bình là 18,48 mg/dl trong khi chỉ số cho phép chỉ ở mức dưới 0,5 mg/dl, thậm chí có bệnh nhân có chỉ số CRP lên cao đến 246,8 mg/dl. Tuy nhiên, kết quả này vẫn còn thấp hơn nhiều so với kết quả nghiên cứu của John Chu là 171,2 mg/dl trong đó thấp nhất là 17 mg/dl và cao nhất là 410 mg/dl [35]. Như vậy hầu hết tất cả những bệnh nhân VNTMNK cấy máu âm tính được làm xét nghiệm CRP trong nghiên cứu của chúng tôi đều nằm trong những đối tượng nguy cơ cao về bệnh tim mạch. Những bệnh nhân còn lại của những năm trước đều không thấy có lưu kết quả về CRP. Điều này có thể do những năm gần đây bác sĩ mới chú trọng đến chỉ số CRP, những năm trước xét nghiệm chỉ số này chưa được lưu tâm.

Qua siêu âm cho thấy 84/85 bệnh nhân VNTMNK cấy máu âm tính bị hở van tim với tỷ lệ 98,8%, duy nhất chỉ có một trường hợp không phát hiện thấy hở van là do bệnh nhân đã được phẫu thuật thay van tim từ trước. Tỷ lệ bệnh nhân VNTMNK cấy máu âm tính trên van nhân tạo là 9,4%; trên van tự nhiên là 90,6%. Tuy nhiên nghiên cứu của Lamas CC cho hay tỷ lệ VNTMNK cấy máu âm tính trên van tự nhiên là 76% còn trên van nhân tạo là 24% [57]. Một nghiên cứu khác trên những bệnh nhân VNTMNK của Attilio Renzulli và cộng sự cho biết tỷ lệ bệnh trên van tự nhiên là 69,8% còn trên van nhân tạo là 30,2% [70]. Như vậy tỷ lệ bệnh trên van tự nhiên trong nghiên cứu của chúng tôi cao hơn hẳn so với hai nghiên cứu nước ngoài có thể do điều kiện ở Việt Nam tỷ lệ bệnh nhân thấp tim cao và môi trường bị ô nhiễm cũng là một trong những yếu tố giúp gia tăng tình trạng bệnh, mặt khác điều kiện kinh tế ở Việt

Nam còn hạn chế nên việc phẫu thuật thay van tim còn chưa được thực hiện nhiều, có thể vì thế mà tỷ lệ bệnh trên van nhân tạo còn thấp.

Tổn thương sùi là một trong những tiêu chuẩn vàng để chẩn đoán xác định VNTMNK. Nghiên cứu của chúng tôi cho thấy 85,8% bệnh nhân có tổn thương sùi khi siêu âm. Kết quả này của chúng tôi cao hơn nhiều so với kết quả nghiên cứu của Attilio Renzulli và cộng sự là 59,9% nhưng lại phù hợp với kết quả nghiên cứu của Murashita và cộng sự là 85% [61], [70]. Trong nghiên cứu, chúng tôi thấy rõ vị trí của sùi chủ yếu được tìm thấy ở tim trái với tỷ lệ 75,3% trong khi tim phải chỉ có 8,2%.

So sánh với một số tác giả nước ngoài về vị trí của tổn thương sùi chúng tôi có bảng sau:

***Bảng 4.1.** So sánh vị trí sùi trong nghiên cứu của chúng tôi với một số tác giả nước ngoài*

Vị trí	Chúng tôi (%)	Adrian C^[25] (%)	Aurylin C^[27] (%)
VHL	44,7	38,75	24
Van ĐMC	18,9	50,52	61
VBL	7,0	8,75	0
Van ĐMP	0	1,25	3
Cả hai lá van	9,4	0	12
Vị trí khác	4,7	0	0
Nhiều vị trí	1,2	0	0
Không tìm thấy sùi	14,1	0	0

Như vậy, cả 3 nghiên cứu đều chỉ rõ tổn thương sùi chủ yếu được tìm thấy trên VHL và van ĐMC. Trong kết quả của chúng tôi tổn thương sùi trên

VHL chiếm tỷ lệ cao nhất: 44,7% trong đó có 36 trường hợp sùi trên VHL tự nhiên và 2 trường hợp có sùi trên VHL nhân tạo. Tiếp đó là trên van ĐMC với tỷ lệ: 18,9% trong khi sùi trên VBL chỉ chiếm 7,0% và không thấy có tổn thương sùi trên van ĐMP. Tuy nhiên kết quả của hai tác giả nước ngoài thì ngược lại, tổn thương sùi chủ yếu được tìm thấy trên van ĐMC với tỷ lệ trên 50%, sau đó mới đến VHL với tỷ lệ 24% và 38,75%; các van khác chiếm tỷ lệ thấp hơn.

Nghiên cứu của chúng tôi cho thấy, tổn thương sùi còn được tìm thấy ở rất nhiều vị trí khác trên tim: 9,4% bệnh nhân có tổn thương sùi cả trên cả hai lá van: 7,0% trên VHL và van ĐMC; 1,2% trên VBL và van ĐMC; 1,2% trên van ĐMC và van ĐMP; duy nhất có 1 bệnh nhân có tổn thương sùi trên cả VHL, van ĐMC, dây chằng và nội mạc thất trái. Còn nghiên cứu của Aurylin C thì thấy có 12% sùi trên VHL và van ĐMC; riêng của Adrian C thì không thấy có tổn thương sùi trên hai lá van hay vị trí nào khác.

4.3. Sử dụng kháng sinh trong điều trị VNTMNK cấy máu âm tính

Qua nghiên cứu 85 bệnh án được chẩn đoán VNTMNK cấy máu âm tính có 24 bệnh nhân đã được dùng kháng sinh trước khi nhập viện chiếm 28,23% trong đó có 2 bệnh nhân sản khoa (1 bệnh nhân sau sinh và 1 bệnh nhân sau nạo thai), 2 bệnh nhân bị sỏi thận, 6 bệnh nhân sau mổ được chuyển từ bệnh viện Việt Đức về Viện Tim Mạch tiếp tục điều trị VNTMNK. Còn lại đều là những bệnh nhân đã được điều trị tại các tuyến cơ sở một thời gian sau mới chuyển vào Viện Tim Mạch. So sánh với tỷ lệ bệnh nhân dùng kháng sinh trước khi cấy máu trong nghiên cứu của Hoen B và cộng sự là 48% [50], của Maria Werner là 45% [81] nhận thấy tỷ lệ của chúng tôi thấp hơn khoảng 20%. Nhưng nếu so với nghiên cứu của Houpijian P thì tỷ lệ của chúng tôi lại cao hơn gần 12% [53]. Có lẽ do được dùng kháng sinh trước khi nhập viện nên kết quả sau 3 lần cấy máu của những bệnh nhân VNTMNK trên đều âm tính.

Theo Bruno Hoen, VNTMNK cấy máu âm tính có 3 dạng: thứ nhất VNTMNK cấy máu âm tính do dùng kháng sinh trước khi cấy máu; thứ 2: VNTMNK thường cấy máu âm tính do các sinh vật hiếm gặp như: vi khuẩn Gr(-) hiếm gặp trong nhóm HAKER, *Brucella* và nấm; thứ 3: VNTMNK luôn luôn cấy máu âm tính do các vi khuẩn nội bào: *Coxiella burnetii*, *Bartonella*, *Chlamydia* và *Tropheryma whippeli*...[48]. Đối với dạng thứ nhất, điều đầu tiên cần nghĩ tới là dùng kháng sinh trên những bệnh nhân này một vài ngày, sau đó tiến hành cấy máu lại, khi ấy kết quả cấy máu có thể dương tính trở lại [48]. Trong nghiên cứu của chúng tôi, tất cả những bệnh nhân này đều được ngưng điều trị kháng sinh trước khi cấy máu, sau 3 lần cấy máu kết quả đều âm tính. Khi đó phác đồ điều trị mới được đưa ra.

Lamas CC cũng cho biết thêm trong trường hợp VNTMNK sau 3 lần cấy máu đều âm tính hoặc nghi ngờ âm tính, nên tiến hành phân tích tủy huyết thanh tìm kháng thể của *Bartonella*, *Coxiella*, và *Chlamydia*. Đồng thời, sử dụng biện pháp nuôi cấy, nghiên cứu mô tế bào và những tác động lên chuỗi polymerase của ADN từ các mảnh sùi cũng như tổ chức van được lấy ra sau phẫu thuật để xác định căn nguyên gây bệnh [57]. Tuy nhiên những kỹ thuật này chưa được áp dụng trên bệnh nhân VNTMNK cấy máu âm tính của chúng tôi.

Viêm nội tâm mạc là một bệnh lý thường gặp trên lâm sàng, có diễn biến khá phức tạp, bệnh rất khó chữa nếu không được điều trị hợp lý và kịp thời [28,76,78]. Trong quá trình nghiên cứu điều trị VNTMNK cấy máu âm tính, chúng tôi nhận thấy rất nhiều loại kháng sinh cùng với những phác đồ kết hợp khác nhau được dùng: 51,8% bệnh nhân được dùng cả phác đồ đơn độc và phác đồ phối hợp; 28,2% bệnh nhân được dùng phác đồ phối hợp; chỉ có 20,0% bệnh nhân chỉ dùng phác đồ đơn độc. Trong phác đồ phối hợp, thậm chí có những bệnh nhân phải thay đổi phác đồ điều trị đến lần thứ 5, thứ 6 mới cho được kết quả điều trị khả quan. Tỷ lệ này chỉ chiếm 10,5%.

Khảo sát toàn bộ phác đồ kháng sinh sử dụng trong quá trình điều trị VNTMNK cấy máu âm tính cho thấy phác đồ phối hợp 2 kháng sinh β -lactam và aminosid được dùng đến 44,5% trong đó phác đồ dùng nhiều nhất là C3G và aminosid với tỷ lệ 24,3%; phác đồ penicillin và aminosid chiếm 11,4%; phác đồ vancomycin và aminosid chiếm 4,3%.

Phác đồ phối hợp 3 kháng sinh được dùng nhiều nhất là β -lactam kết hợp với aminosid và quinolon chiếm 2,7%; phác đồ aminosid phối hợp với quinolon và vancomycin chiếm 2,3%; β -lactam phối hợp với aminosid và vancomycin chiếm 1,8%.

Như vậy, trong suốt quá trình điều trị, nhóm β -lactam và aminosid là những kháng sinh được dùng nhiều nhất kể cả trong những phác đồ đơn độc cũng như trong phác đồ phối hợp. Trong đó đại diện chính của nhóm β -lactam vẫn là những kháng sinh thuộc nhóm C3G với 2 kháng sinh dùng nhiều hơn cả là cefoperaxone và ceftriaxon.. Có đến 44,5% phác đồ phối hợp giữa β -lactam và Aminosid trong đó C3G + aminosid chiếm đến 24,3% và penicillin + aminosid là 11,4%. Kết quả này thấp hơn so với nghiên cứu của Maria Werner, tác giả cho biết trong nghiên cứu có 78% bệnh nhân được điều trị bằng phác đồ phối hợp β -lactam và Aminosid [81]. Nghiên cứu của Vũ Kim Chi cũng chỉ rõ có 73,2% bệnh nhân dùng phác đồ β -lactam và aminosid [5]. Khuyến cáo của Mỹ nhấn mạnh những bệnh nhân VNTMNK cấy máu âm tính nên điều trị bằng phác đồ phối hợp β -lactam và aminosid trước khi có kết quả phân tích đặc biệt [28]. Gần đây, Bruno Hoen cũng khuyến cáo việc dùng phác đồ β -lactam và aminosid cho bệnh nhân VNTMNK cấy máu âm tính sẽ đem lại hiệu quả hơn hẳn so với những phác đồ khác [48].

Như đã biết, VNTMNK cấy máu âm tính thường gây ra bởi những vi khuẩn hiếm gặp: vi khuẩn Gr(-), liên cầu có nhu cầu dinh dưỡng khác nhau, *Brucella*, *Coxiella burnetii*, *Bartonella*, *Legionella*, *Tropheryma whipplei*

hoặc nhóm HACEK. Những tác nhân này khó phát hiện được bằng những kỹ thuật thông thường. Thậm chí với những trường hợp VNTMNK do *Coxiella burnetti* và những vi khuẩn gây sốt Q, việc cấy máu luôn luôn âm tính [28], [48], [52], [78]. Vì thế việc viều trị VNTMNK cấy máu âm tính luôn gặp nhiều khó khăn.

Nhiều khuyến cáo trong và ngoài nước nhấn mạnh với trường hợp VNTMNK cấy máu âm tính, phác đồ điều trị khởi đầu nên lựa chọn là β -lactam kết hợp với aminosid [13], [18], [28]. Trong nghiên cứu, chúng tôi nhận thấy phần lớn bệnh nhân VNTMNK cấy máu âm tính khi bắt đầu nhập viện đều được điều trị theo khuyến cáo: có 36,5% bệnh nhân dùng phác đồ β -lactam kết hợp aminosid trong khi có đến 41,1% dùng β -lactam đơn độc với đại diện chính là C3G (28,2%). Sở dĩ như vậy có lẽ phần lớn tác nhân gây bệnh thường được phán đoán là do liên cầu, một số ít là do tụ cầu hoặc vi khuẩn đường ruột. Theo Nguyễn Minh Hà, đa số liên cầu bị ức chế bởi penicillin, dùng penicillin đơn thuần trong 4 tuần cho tỷ lệ thành công ở 99% bệnh nhân, khi kết hợp thêm với gentamycin hoặc streptomycin thu được hiệu quả diệt khuẩn nhanh hơn và cho tỷ lệ chữa khỏi tương đương trong 2 tuần. Với những bệnh nhân có ổ áp xe di căn hoặc sốc nên dùng penicillin 4 tuần kết hợp thêm aminosid trong 2 tuần đầu, còn với bệnh nhân có tiền sử dị ứng với penicillin thì nên dùng cephalosporin để thay thế [9].

4.4. Hiệu quả của kháng sinh trong điều trị VNTMNK cấy máu âm tính

Kết quả nghiên cứu chỉ thấy trong 70 bệnh nhân đáp ứng với điều trị có 18,6% bệnh nhân điều trị thành công bằng phác đồ β -lactam đơn độc với đại diện chính là C3G (12,9%). Phác đồ phối hợp 2 kháng sinh β -lactam và aminosid cho tỷ lệ thành công cao nhất là 45,7% bệnh nhân trong đó phác đồ C3G và aminosid chiếm 24,3% và phác đồ penicillin và aminosid chiếm 12,9%. Trong khi phác đồ β -lactam và quinolon chỉ đạt 8,6%. Phác đồ phối

hợp 3 kháng sinh đem lại hiệu quả điều trị cho 8,6% bệnh nhân trong đó 2,9% bệnh nhân đáp ứng với phác đồ β -lactam kết hợp aminosid và quinolon; 2,9% bệnh nhân đáp ứng với phác đồ aminosid phối hợp quinolon và vancomycin; hai phác đồ còn lại β -lactam + aminosid + vancomycin và β -lactam + quinolon + rifampicin chỉ chiếm 1,2% số bệnh nhân đáp ứng.

Nghiên cứu của Adrian C một lần nữa khẳng định phác đồ phối hợp kháng sinh nhóm β -lactam với aminosid mang lại tỷ lệ thành công cho 82,4% bệnh nhân [25]. Pesanti cũng nhấn mạnh phác đồ phối hợp này không chỉ được sử dụng nhiều trong nghiên cứu mà còn đem lại tỷ lệ thành công cao trong quá trình điều trị: khi kết hợp β -lactam với aminosid tác giả nhận thấy phác đồ này làm giảm đến 92% số bệnh nhân có biểu hiện sốt dưới 7 ngày và 50% số bệnh nhân có biểu hiện sốt hơn một tuần [66]. Hai tác giả khẳng định phác đồ phối hợp này đem lại một tỷ lệ thành công đáng kể trong điều trị.

Tuy nhiên mặt trái của aminosid là gây độc với thận. Nguy cơ gia tăng khi điều trị kết hợp với các kháng sinh khác có thể gây độc cho thận: cephalosporin thế hệ 1, vancomycin và các thuốc khác làm thuận lợi hơn cho tình trạng suy thận tiến triển trên bệnh nhân: thuốc lợi tiểu, thuốc ức chế men chuyển Angiotensin 2, kháng aldosterol, mà những thuốc này lại rất hay được sử dụng trong tim mạch, nhất là khi bệnh nhân có triệu chứng suy tim. Vì vậy theo dõi những triệu chứng lâm sàng và các kết quả xét nghiệm nhất là khi bệnh nhân mới nhập viện rất quan trọng để phát hiện sớm và xử trí kịp thời bệnh nhân có biểu hiện suy thận khi sử dụng thuốc trên. Tuy nhiên trong điều kiện cần phải dùng những nhóm thuốc này thì nên chọn loại thuốc có độ độc tính thấp nhất đối với thận, chỉ dùng với liều đủ có hiệu lực, giữ đúng khoảng cách giữa các lần dùng và chỉ dùng trong một thời gian nhất định, không nên lạm dụng trong một thời gian dài để tránh độc tính cao gây tổn thương những cơ quan này..

Kết quả nghiên cứu cũng cho thấy, khi phác đồ β -lactam đơn độc thất bại, phần lớn bệnh nhân được phối hợp thêm kháng sinh nhóm aminosid. Đây là một kháng sinh có phổ kháng khuẩn và diệt khuẩn rộng, có tác dụng hiệp đồng tốt với kháng sinh nhóm β -lactam trên tụ cầu, phế cầu và rất hiệu quả trên liên cầu [9], [12], [28].

Trong nghiên cứu, chúng tôi thấy có những bệnh nhân được dùng phác đồ β -lactam kết hợp aminosid nhưng vẫn không đáp ứng, bệnh nhân được phối hợp thêm một kháng sinh thứ 3 là vancomycin hoặc quinolon hoặc rifampicin, streptomycin thậm chí có thể là cả doxycyclin. Điều này hoàn toàn phù hợp với những khuyến cáo trong và ngoài nước. Nhiều tác giả nước ngoài nhấn mạnh khi việc phối hợp giữa nhóm kháng sinh β -lactam và aminosid trong điều trị không đem lại hiệu quả thì nên phối hợp thêm kháng sinh nhóm khác hoặc có thể sử dụng những phác đồ gợi ý dựa vào phán đoán tác nhân gây bệnh [28], [48], [52]. Với tụ cầu kháng Oxacillin phác đồ vancomycin + rifampicin + aminosid được khuyến cáo sử dụng; với liên cầu và nhóm HACEK thì dùng vancomycin + aminosid + C3G; với *Coxiella burnetii* phác đồ doxycyclin + rifampicin + quinolon nên được áp dụng; riêng với *Legionella* thì cần dùng phác đồ quinolon kết hợp Rifampicin dùng trong 2 tháng liên tục [48], [52].

Mới đây, Baddour nhấn mạnh: những bệnh nhân VNTMNK cấy máu âm tính trên van nhân tự nhiên nên dùng phác đồ phối hợp β -lactam và aminosid từ 4 đến 6 tuần, khi phác đồ này thất bại thì có thể phối hợp thêm một quinolon hoặc vancomycin. Còn với những bệnh nhân VNTMNK cấy máu âm tính mang van nhân tạo dưới một năm thì dùng phác đồ β -lactam và aminosid phối hợp với vancomycin và rifampicin ngay từ đầu, bệnh nhân mang van nhân tạo từ một năm trở lên dùng β -lactam và aminosid kết hợp với doxycyclin [28].

4.5. Sử dụng kháng sinh trên từng nhóm bệnh nhân

Qua nghiên cứu nhận thấy ở nhóm 1p và 2 p, phần lớn bệnh nhân được dùng phác đồ β -lactam đơn độc hoặc kết hợp với aminosid, một số ít dùng phác đồ khác: β -lactam kết hợp với quinolon; aminosid và vancomycin; vancomycin và quinolon; β -lactam và aminosid và vancomycin. Trong đó phác đồ β -lactam đơn độc mang lại hiệu quả cho 13 bệnh nhân; β -lactam kết hợp với aminosid điều trị thành công cho 21 bệnh nhân trong khi β -lactam kết hợp quinolon chỉ điều trị thành công trên 6 bệnh nhân. Có lẽ diễn biến bệnh của những bệnh nhân này có chưa rõ ràng nên đã được chỉ định dùng phác đồ điều trị khởi đầu là β -lactam đơn độc vì đây cũng là nhóm kháng sinh được cho là khá an toàn đối với bệnh nhân, đặc biệt là những bệnh nhân lớn tuổi có chức năng thận đã bị suy yếu. Trong trường hợp muốn tăng hiệu quả điều trị, và rút ngắn thời gian nằm viện thì có thể dùng β -lactam kết hợp với aminosid [9]. Tuy nhiên đối với những bệnh nhân có biểu hiện suy giảm chức năng thận thì cần phải cân nhắc kỹ vì aminosid là kháng sinh gây độc với thận. Có thể lựa chọn liều tối thiểu của aminosid nhưng vẫn đem lại hiệu quả bằng cách hiệu chỉnh liều phù hợp với từng đối tượng bệnh nhân trong một thời gian khoảng 10 ngày. Hoặc có thể dùng quinolon, là một kháng sinh phổ rộng, dễ kết hợp với β -lactam nhưng khi dùng cần phải đặc biệt lưu ý đến bệnh nhân có tổn thương chức năng gan, vì đây là thuốc gây độc cho gan rất nhiều. Do đó khi điều trị cho bệnh nhân cần đặc biệt chú ý đến theo dõi những triệu chứng lâm sàng cũng như các xét nghiệm cận lâm sàng.

Sang nhóm 3p, 4p, 5p, 6p có 10 bệnh nhân được điều trị khởi đầu bằng phác đồ β -lactam đơn độc và cả 10 bệnh nhân này đều phải thay đổi phác đồ điều trị, không có bệnh nhân nào còn đáp ứng với phác đồ β -lactam đơn độc. Như vậy, việc dùng phác đồ β -lactam đơn độc để điều trị cho đối tượng bệnh nhân này là không phù hợp, có lẽ lúc này tác nhân gây bệnh không còn là liên

cầu nhạy cảm với penicillin nữa mà có thể là những chủng vi khuẩn đề kháng với kháng sinh, chủng vi khuẩn hiếm gặp hoặc có thể là những vi khuẩn đường ruột thì việc dùng β -lactam đơn độc luôn không thể đem lại hiệu quả điều trị mong muốn được. Theo khuyến cáo của Nguyễn Minh Hà, nếu VNTMNK do vi khuẩn đường ruột gây nên đòi hỏi phải có sự kết hợp kháng sinh giữa β -lactam và aminosid để điều trị đa số các bệnh nhân [9]. Một khuyến cáo gần đây nhất của Đỗ Doãn Lợi cũng hoàn toàn đồng ý với nhận định này. Tác giả bổ sung, trong trường hợp tác nhân gây bệnh là những vi khuẩn hiếm gặp gây VNTMNK cấy máu âm tính như: *Brucella spp* thì dùng doxycyclin kết hợp với rifampicin hoặc cotrimoxazole trong thời gian 3 tháng; *C. Brunetti* thời gian điều trị kéo dài đến 18 tháng với phác đồ doxycyclin phối hợp quinolon; *Bartonella spp* thì điều trị từ 6 tuần trở lên bằng phác đồ doxycyclin kết hợp aminosid hoặc β -lactam kết hợp aminosid, doxycyclin, vancomycin, quinolon; *Chlamydia spp* phác đồ nên dùng là doxycyclin phối hợp quinolon thế hệ mới; *Legionella spp* điều trị trên 6 tháng với phác đồ macrolid kết hợp rifampicin hoặc quinolon thế hệ mới [12].

Việc thay phác đồ kháng sinh điều trị 4, 5 thậm chí là 6 lần đã làm rút ngắn khoảng thời gian vàng điều trị có thể mang lại hiệu quả cho bệnh nhân. Có lẽ những bệnh nhân phải thay 4, 5, 6 phác đồ trong nghiên cứu của chúng tôi đều là những bệnh nhân có diễn biến bệnh tiến triển rõ rệt hơn: số lượng hồng cầu giảm, số lượng bạch cầu tăng cao, tốc độ máu lắng tăng cao, một số bệnh nhân còn kèm theo tổn thương chức năng gan thận hoặc có biến chứng của VNTMNK từ trước khi nhập viện. Điều đó chứng tỏ tác nhân gây bệnh không đơn thuần chỉ là liên cầu hay tụ cầu. Vì thế khi bắt đầu điều trị nên sử dụng phác đồ phối hợp những kháng sinh diệt khuẩn có phổ rộng. Ở 4 nhóm bệnh nhân này, phác đồ kháng sinh phối hợp β -lactam và aminosid mang lại hiệu quả điều trị cho 33% số bệnh nhân. Còn lại là những phác đồ phối hợp

khác: β -lactam và quinolon; quinolon và fosfomycin; aminosid và vancomycin... Phác đồ phối hợp giữa β -lactam và aminosid được nhiều tác giả trong và ngoài nước khuyến cáo điều trị cho bệnh nhân VNTMNK cấy máu âm tính ngay từ khi nhập viện. Tuy nhiên cũng tùy thuộc vào tình trạng của từng đối tượng bệnh nhân có thể kết hợp thêm một kháng sinh nhóm quinolon hoặc vancomycin ngay từ khi bắt đầu điều trị.

Mặt khác, thời gian dùng 1 phác đồ kháng sinh điều trị trước khi thay phác đồ mới trên những nhóm bệnh nhân này cũng khá dài: chủ yếu là từ 6 đến 10 đến 13 ngày, thậm chí có bệnh nhân còn được dùng kéo dài đến 20 ngày. Do đó việc điều trị không chỉ bị kéo dài hơn mà còn góp phần làm tăng thêm khả năng kháng thuốc và khả năng lây nhiễm đến các tổ chức khác của tác nhân gây bệnh. Điều này hoàn toàn không có lợi cho những bệnh nhân VNTMNK cấy máu âm tính đặc biệt là những bệnh nhân có diễn biến lâm sàng tiến triển. Những bệnh nhân này đều đang cần phải tìm ra phác đồ điều trị phù hợp một cách sớm nhất để kiểm soát được sự lây lan, viêm nhiễm của tác nhân gây bệnh. Theo Tạ Mạnh Cường, hiệu quả điều trị của kháng sinh nên được theo dõi, đánh giá sau 2 đến 3 ngày điều trị dựa trên triệu chứng lâm sàng và cận lâm sàng: sốt giảm rõ rệt; tăng bạch cầu trở về bình thường, tốc độ máu lắng giảm; bệnh nhân thấy dễ chịu, đỡ mệt mỏi; diễn biến bệnh có tiến triển tốt [5]. Vì vậy, trên đối tượng bệnh nhân này, chúng tôi cho rằng, việc điều trị bằng kháng sinh chỉ nên kéo dài từ 2 đến 3 ngày, có thể kéo dài đến ngày thứ 5. Nếu thấy các triệu chứng lâm sàng và cận lâm sàng cải thiện rõ rệt, diễn biến bệnh tiến triển tốt thì tiếp tục dùng phác đồ đó để điều trị kéo dài thêm 4 tuần. Nhưng nếu các triệu chứng lâm sàng và cận lâm sàng không có thay đổi rõ rệt, diễn biến bệnh tiến triển chậm thì nên mạnh dạn thay đổi phác đồ kháng sinh khác sau 2 đến 3 ngày sử dụng, để có thể nhanh chóng tìm được phác đồ điều trị có hiệu quả trong thời gian ngắn nhất.

Với nhóm bệnh nhân không đáp ứng với điều trị chúng tôi thấy có 4 bệnh nhân ở nhóm 1p, 1 bệnh nhân ở nhóm 2p, 3 bệnh nhân ở nhóm 4p, 1 bệnh nhân ở nhóm 5p và 1 bệnh nhân ở nhóm 6p. Cả 10 bệnh nhân này đều có tiên lượng nặng: thiếu máu nhiều, biểu hiện nhiễm trùng nặng một số bệnh nhân có kèm theo tổn thương chức năng gan thận, tai biến mạch máu não. Khi bắt đầu điều trị có 4 bệnh nhân được chỉ định β -lactam và 4 bệnh nhân dùng β -lactam kết hợp aminosid; 1 bệnh nhân dùng β -lactam kết hợp quinolon và 1 bệnh nhân dùng β -lactam kết hợp imidzol. Như vậy, việc dùng phác đồ này trên những đối tượng bệnh nhân tiên lượng nặng, diễn biến bệnh phức tạp có lẽ không phù hợp và cần phải được cân nhắc. Thông thường, VNTMNC thường được nghĩ đến do liên cầu gây ra, một số ít do tụ cầu, vi khuẩn đường ruột. Trong trường hợp này, kết quả cấy máu 3 lần đều âm tính nên việc xác định tác nhân gây bệnh chủ yếu dựa vào phán đoán có thể là liên cầu, tụ cầu đã kháng kháng sinh với tỷ lệ cao hoặc do những vi khuẩn đường ruột hoặc những vi khuẩn hiếm gặp. Thêm vào đó, với tình hình kháng kháng sinh của rất nhiều chủng vi khuẩn hiện nay đặc biệt là tụ cầu và vi khuẩn đường ruột thì việc lựa chọn phác đồ kháng sinh trên bị thất bại cũng là điều dễ hiểu. Cho nên với những bệnh nhân có diễn biến bệnh tiến triển nặng, kèm theo những bệnh cảnh phức tạp, chúng tôi cho rằng việc phối hợp 3 kháng sinh trong điều trị là cần thiết. Tuy nhiên việc phối hợp này cũng cần phải lưu ý đối với những bệnh nhân có biểu hiện tổn thương chức năng gan thận. Nếu được, nên tránh dùng những kháng sinh gây tổn thương gan thận hoặc có độc tính ít trên gan thận với liều thấp nhất có hiệu quả và chỉ dùng trong một thời gian nhất định. Trong quá trình điều trị, việc theo dõi đáp ứng của bệnh nhân với kháng sinh và tiến hành làm các xét nghiệm cận lâm sàng hàng ngày để đánh giá chức năng gan thận là rất cần thiết nhằm phát hiện sớm những trường hợp có tổn thương thận để có thể xử lý một cách kịp thời, hạn chế được những tác động có hại của kháng sinh lên hai cơ quan này.

4.6. Tính an toàn của kháng sinh trong quá trình điều trị

- Tác dụng không mong muốn.

Qua nghiên cứu chúng tôi nhận thấy tất cả bệnh nhân đều được dùng kháng sinh qua đường tiêm truyền tĩnh mạch, chỉ một số ít được dùng thêm kháng sinh uống. Vì thế trước khi dùng thuốc, các test thử phản ứng thuốc đều được tiến hành ở hầu hết các bệnh nhân. Do đó trong quá trình điều trị chỉ có 5,89% bệnh nhân gặp tác dụng không mong muốn. Khi những biểu hiện này bắt đầu xuất hiện, ngay lập tức bệnh nhân được dừng thuốc và chuyển thuốc khác.

- Sử dụng kháng sinh trên bệnh nhân VNTMNK cấy máu âm tính có biểu hiện suy thận.

Nghiên cứu cũng cho thấy có 8/85 bệnh nhân VNTMNK cấy máu âm tính nhập viện trong tình trạng suy thận trong đó có 6 bệnh nhân suy thận nhẹ và 2 bệnh nhân suy thận vừa. Trong điều trị, chúng tôi phát hiện thêm 5 bệnh nhân VNTMNK cấy máu âm tính có biểu hiện suy thận trong đó có 3 bệnh nhân suy thận nhẹ và 2 bệnh nhân suy thận vừa. Những bệnh nhân này được điều trị chủ yếu bằng kháng sinh nhóm β -lactam, Aminosit, Quinolon và Vancomycin, đây đều là những kháng sinh có độc tính trực tiếp trên thận.

Với những bệnh nhân có tổn thương chức năng thận, khi dùng kháng sinh gây độc cho thận cần phải hiệu chỉnh liều phù hợp. Có 3 cách hiệu chỉnh liều: thứ nhất: giữ nguyên khoảng cách đưa thuốc và giảm liều; thứ 2 giữ nguyên liều nhưng nới rộng khoảng cách đưa thuốc; thứ 3: vừa giảm liều vừa nới rộng khoảng cách đưa thuốc. Tuy nhiên trong nghiên cứu, chỉ có 3 bệnh nhân được hiệu chỉnh liều, còn lại không được hiệu chỉnh liều. Có thể những bệnh nhân này đều là những bệnh nhân có biểu hiện suy thận nhẹ và đang dùng kháng sinh ở giai đoạn khởi đầu, nên việc hiệu chỉnh liều kháng sinh chưa cần thiết.

Như vậy, với những kháng sinh gây độc cho thận, việc thận trọng sử dụng không chỉ được thực hiện trên những bệnh nhân đã có biểu hiện suy thận khi nhập viện mà ngay cả trên những bệnh nhân chưa có biểu hiện suy thận cũng cần phải được lưu tâm. Các xét nghiệm kiểm tra chức năng thận nên được tiến hành thường xuyên với những đối tượng bệnh nhân này nhằm phát hiện ra tình trạng suy thận sớm để có những biện pháp xử lý kịp thời, hạn chế những biến chứng không đáng có.

- Sử dụng kháng sinh trên bệnh nhân VNTMNK cấy máu âm tính có biểu hiện suy giảm chức năng gan.

Trong quá trình nghiên cứu chúng tôi đặc biệt chú ý đến việc sử dụng kháng sinh nhóm Quinolon trên những bệnh nhân VNTMNK cấy máu âm tính, vì đây là nhóm kháng sinh có tác động lớn nhất gây tổn thương chức năng gan. Trong số 33 bệnh nhân được điều trị bằng Quinolon với tỷ lệ 38,82%; có 18,82% bệnh nhân có biểu hiện men gan tăng trong đó biểu hiện tăng men gan nhiều nhất xuất hiện khi bệnh nhân dùng Pefloxacin với tỷ lệ 11,76%; Ciprofloxacin là 5,88%; Levofloxacin chỉ có 1,18%. Tuy nhiên chỉ có 1,28% bệnh nhân dùng Pefloxacin đã được hiệu chỉnh liều bằng cách giãn khoảng cách đưa thuốc và giảm liều dùng vì bệnh nhân này nhập viện trong tình trạng nặng. Với những bệnh nhân khác, chúng tôi không thấy ghi lại việc hiệu chỉnh liều trong bệnh án nghiên cứu.

KẾT LUẬN

Qua nghiên cứu điều trị kháng sinh trên 85 bệnh nhân VNTMNK cấy máu âm tính trong 5 năm chúng tôi nhận thấy:

1. Kháng sinh β -lactam và aminosid vẫn là những thuốc kháng sinh được lựa chọn trong điều trị VNTMNK cấy máu âm tính.
 - 41,1% bệnh nhân được chỉ định dùng β -lactam đơn độc khi mới nhập viện trong khi có 36,5% bệnh nhân dùng β -lactam kết hợp aminosid.
 - Trong suốt quá trình điều trị, phác đồ β -lactam kết hợp aminosid chiếm tỷ lệ cao nhất 44,5% trong khi phác đồ β -lactam đơn độc chiếm 18,2%.
2. Phác đồ phối hợp β -lactam và aminosid đem lại hiệu quả cao nhất trong điều trị: 45,7% bệnh nhân đáp ứng với điều trị trong đó C3G kết hợp với aminosid chiếm 24,3% bệnh nhân; Penicillin và aminosid chiếm 12,9% bệnh nhân. Phác đồ β -lactam đơn độc mang lại hiệu quả cho 18,6% bệnh nhân với đại diện chính là C3G (12,9%).

ĐỀ XUẤT

- Nghiên cứu tiên cứu sự phối hợp giữa kháng sinh nhóm β -lactam và aminosid đặc biệt là sự phối hợp kháng sinh nhóm C3G và aminosid với thể hệ mới trong quá trình điều trị VNTMNK cấy máu âm tính.

- Mở rộng nghiên cứu hiệu quả của phác đồ phối hợp 3 kháng sinh nhóm β -lactam kết hợp với aminosid và quinolon hoặc aminosid kết hợp với quinolon và vancomycin trong điều trị VNTMNK cấy máu âm tính với những kháng sinh thể hệ mới.