

Tổng quan hệ thống về sử dụng kháng sinh dự phòng cefazolin trong phẫu thuật tim

A systematic review of prophylactic cefazolin in cardiac surgery

Nguyễn Thị Minh Huyền*,
Bùi Sơn Nhật và Trần Việt Linh

Trường Đại học Y Dược, Đại học Quốc gia Hà Nội

Tóm tắt

Sử dụng kháng sinh dự phòng trong phẫu thuật tim là một thực hành thường quy và đã được chứng minh về lợi ích ngăn ngừa nhiễm trùng vết mổ sau phẫu thuật. Trong đó, cefazolin là một kháng sinh dự phòng được khuyến cáo rộng rãi trong các hướng dẫn hiện hành. Nghiên cứu được thực hiện với mục đích tổng quan hệ thống các nghiên cứu liên quan tới sử dụng kháng sinh dự phòng cefazolin trong các phẫu thuật tim. 20 nghiên cứu được đưa vào tổng quan gồm 10 nghiên cứu ngẫu nhiên có đối chứng, 05 nghiên cứu đoàn hệ và 05 nghiên cứu hồi cứu. Phân tích tổng hợp cho kết quả cefazolin hiệu quả hơn trong phòng nhiễm trùng vết thương sâu ở xương ức so với cefuroxime. Bên cạnh đó, phác đồ sử dụng cefazolin liên tục làm giảm tỷ lệ nhiễm trùng vết mổ hơn cefazolin ngắt quãng. Các nghiên cứu cho kết quả về tỷ lệ nhiễm trùng vết mổ không ghi nhận sự khác nhau giữa các nhóm khi so sánh về liều dùng và thời gian dự phòng kéo dài sau phẫu thuật.

Từ khóa: Cefazolin, kháng sinh dự phòng, phẫu thuật tim, bắc cầu động mạch vành, nhiễm trùng.

Summary

Antibiotic prophylaxis has been demonstrated to be beneficial in reducing surgical site infections (SSI) and has been an established practice in cardiac surgery. Cefazolin is one of the first-line prophylactic antibiotics recommended in most current guidelines. This systematic review aims to provide an overview of studies related to cefazolin prophylaxis in cardiac surgery. 20 studies were included in the systematic review comprising 10 randomized controlled trials, 05 cohort studies, and 05 retrospective studies. Meta-analysis results show that cefazolin is more effective than cefuroxime in preventing deep sternal wound infections. Additionally, continuous infusion of cefazolin reduces the incidence of SSI compared with intermittent cefazolin dosing. Results on the rate of surgical site infections showed no consistency among studies when comparing different doses and prophylaxis durations post-surgery.

Keywords: Cefazolin, antibiotic prophylaxis, cardiac surgery, coronary artery bypass graft, infection.

Ngày nhận bài: 09/09/2024, ngày chấp nhận đăng: 26/10/2024

* Tác giả liên hệ: Nguyennthminhhuyen@gmail.com - Trường Đại học Y Dược, Đại học Quốc gia Hà Nội

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Nhiễm trùng vết mổ (*surgical site infection - SSI*) là một hậu quả không mong muốn nghiêm trọng hàng đầu của phẫu thuật nói chung và phẫu thuật tim nói riêng, đặc biệt là trường hợp nhiễm trùng vết thương sâu ở xương ức (*deep sternal wound infection - DSWI*)¹. Tỷ lệ mắc phải tai biến này khoảng 1,3 - 7,9%, làm tăng thời gian nằm viện lên đến 2 tuần, tăng tỷ lệ tái nhập viện gấp 6 lần và tăng nguy cơ tử vong lên tới 10 lần². Tuy được coi là phẫu thuật sạch, việc sử dụng kháng sinh dự phòng chứng minh làm giảm tỷ lệ nhiễm trùng vết mổ và từ lâu đã trở thành thực hành thường quy trong phẫu thuật tim³. Theo các hướng dẫn hiện hành, cefazolin được khuyến cáo là kháng sinh đầu tay trong dự phòng nhiễm trùng vết mổ trong phẫu thuật tim⁴⁻⁶. Trong đó, cefazolin được khuyến cáo sử dụng dự phòng với liều tiêu chuẩn 2g (với bệnh nhân có cân nặng dưới 120kg; 3g với bệnh nhân nặng từ 120kg trở lên)⁴⁻⁶. Mặc dù vậy, đến nay vẫn còn nhiều thách thức trong việc lựa chọn kháng sinh cũng như liều dùng và thời gian sử dụng trong dự phòng nhiễm khuẩn vết mổ phẫu thuật tim.

Vì vậy, chúng tôi thực hiện nghiên cứu "Tổng quan hệ thống về sử dụng kháng sinh dự phòng cefazolin trong phẫu thuật tim" với mục tiêu: *Phân tích hiệu quả của kháng sinh dự phòng cefazolin trong các phẫu thuật tim*.

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP

2.1. Đối tượng

Nguồn dữ liệu: Tiến hành tìm kiếm trong cơ sở Medline/Pubmed, Embase và The Cochrane Library bao gồm các dữ liệu đến tháng 6/2024 để thu thập các nghiên cứu phù hợp.

Tiêu chuẩn lựa chọn

Ngôn ngữ: Tiếng Anh hoặc tiếng Việt.

Đối tượng: Các nghiên cứu thực hiện trên bệnh nhân phẫu thuật tim, bao gồm các phẫu thuật bắc cầu động mạch, thay van, động mạch chủ hoặc các phẫu thuật tim khác có liên quan tới sử dụng cefazolin là kháng sinh dự phòng trong phẫu thuật tim;

Bài báo có sẵn bản toàn văn.

Tiêu chuẩn loại trừ

Đối tượng bệnh nhân được phẫu thuật ngoài tim và phẫu thuật ghép tim;

Các nghiên cứu in vitro, in vivo, nghiên cứu trên động vật.

Các nghiên cứu báo cáo ca đơn lẻ/chuỗi ca, tổng quan hệ thống (*systematic reviews*), phân tích tổng hợp/phân tích gộp (*meta-analysis*).

Các nghiên cứu sử dụng các cộng cụ, thiết bị, dạng bào chế đặc biệt chứa kháng sinh.

Các nghiên cứu không tiếp cận được toàn văn.

Chiến lược tìm kiếm

Từ khóa tìm kiếm và sự kết hợp của các thuật ngữ chính được sử dụng bao gồm: "cefazolin", "prophylaxis" và "cardiac surgery".

Từ những cụm từ trên ("*concept*"), nhóm nghiên cứu tiến hành mở rộng, tìm kiếm thông qua những từ đồng nghĩa tự do (*free-text terms*) và tìm kiếm dựa theo hệ thống MeSH (*Medical Subject Headings*). Các từ khóa chi tiết có tại Phụ lục 1.

Các từ đồng nghĩa được nối với nhau bằng toán tử OR và các cụm từ đồng nghĩa của ba từ khóa được nối với nhau bằng toán tử AND. Tiếp theo, các bài báo sẽ được đưa vào phần mềm Endnote để loại trừ các bài báo trùng lặp. Quá trình lựa chọn nghiên cứu sẽ được thực hiện bởi hai thành viên trong nhóm nghiên cứu, mỗi thành viên sẽ làm việc một cách độc lập trong suốt quá trình, kết quả thu được nếu xảy ra bất đồng sẽ tham khảo ý kiến của người thứ ba để đưa ra quyết định. Các bài báo thu được được rà soát theo tiêu chuẩn lựa chọn và tiêu chuẩn loại trừ theo thứ tự tiêu đề, bản tóm tắt và bản toàn văn.

Thu thập dữ liệu

Dữ liệu được trích xuất bao gồm thông tin chung về:

Đặc điểm nghiên cứu: Tác giả, năm công bố, thời gian nghiên cứu, đặc điểm mẫu và cỡ mẫu, loại phẫu thuật.

Kết quả của các nghiên cứu: Phân nhóm phác đồ, thông tin các phác đồ ứng dụng trong mỗi nghiên cứu, tỷ lệ nhiễm trùng, kết quả đánh giá của mỗi nghiên cứu.

Đánh giá chất lượng nghiên cứu

Các bài báo đáp ứng tiêu chí lựa chọn/loại trừ sẽ được đánh giá bằng cách sử dụng các công cụ đánh giá RoB2 (với các nghiên cứu thử nghiệm lâm sàng ngẫu nhiên có đối chứng), ROBINS-I (với các nghiên cứu can thiệp không ngẫu nhiên) và ROBINS-E (với các nghiên cứu quan sát không ngẫu nhiên)⁷⁻⁹. Quá trình được áp dụng nhằm xác định khả năng sai lệch trong thiết kế nghiên cứu, thu thập và phân tích dữ liệu bằng cách xếp loại nguy cơ dựa trên các danh sách kiểm tra nhiều mục. Trong đó, công cụ RoB2 đánh giá chất lượng nghiên cứu theo 03 mức độ phân loại như Bảng 1, trên 05 lĩnh vực: (1) Sai lệch trong quá trình ngẫu nhiên hoá, (2) Sai lệch so với

dự định can thiệp, (3) Thiếu dữ liệu, (4) Đo lường kết quả và (5) Lựa chọn kết quả nghiên cứu. Công cụ ROBINS-I với 05 mức độ phân loại và ROBINS-E với 04 mức độ phân loại như Bảng 1, Đánh giá nghiên cứu trên 07 lĩnh vực: (1) Sai lệch do nhiễu, (2) Đo lường mức độ phơi nhiễm, (3) Lựa chọn đối tượng tham gia nghiên cứu, (4) can thiệp sau phơi nhiễm, (5) Thiếu dữ liệu, (6) Đo lường kết quả và (7) Lựa chọn kết quả nghiên cứu. Các nghiên cứu có nguy cơ sai lệch “cao”, “rất cao” và “không có thông tin” theo quy ước sẽ không được phân tích trong tổng quan hệ thống.

Mức độ phân loại được quy ước theo từng công cụ đánh giá như Bảng 1.

Bảng 1. Mức độ phân loại theo các công cụ đánh giá chất lượng nghiên cứu

Mức độ phân loại theo RoB2	Mức độ phân loại theo ROBINS-I	Mức độ phân loại theo ROBINS-E	Mức độ phân loại quy ước
“Nguy cơ thấp”	“Nguy cơ thấp”	“Nguy cơ thấp”	Thấp
“Một số lo ngại”	Nguy cơ trung bình	“Một số lo ngại”	Trung bình
“Nguy cơ cao”	“Nguy cơ sai lệch nghiêm trọng”	“Nguy cơ cao”	Cao
-	“Nguy cơ sai lệch rất nghiêm trọng”	“Nguy cơ rất cao”	Rất cao
-	“Không đủ thông tin”	-	Không đủ thông tin

Phân tích và xử lý số liệu

Các bài báo được tìm kiếm và đưa vào phần mềm Endnote X21 để quản lý. Dữ liệu từ các bài báo được lựa chọn dựa trên các tiêu chí được trích xuất vào Excel 2016. Tỷ lệ rủi ro (*risk ratio-RR*) được tính toán từ các thử nghiệm riêng lẻ với khoảng tin cậy 95% (CI) và được phân tích tổng hợp bởi R 4.3.3 với package “meta” bằng phương pháp hiệu ứng cố định Mantel-Haenzel (MH), sử dụng mô hình ảnh hưởng biến thiên (*random-effects*). Mức độ dị biệt (*heterogeneity*) giữa các nghiên cứu được đánh giá thông qua chỉ số I^2 với các mức: 0-25% thể hiện dị biệt không đáng kể, 25-50% dị biệt mức độ trung bình, 50-75% dị biệt mức độ cao và 75-100% dị biệt rất cao.

III. KẾT QUẢ

3.1. Kết quả tìm kiếm

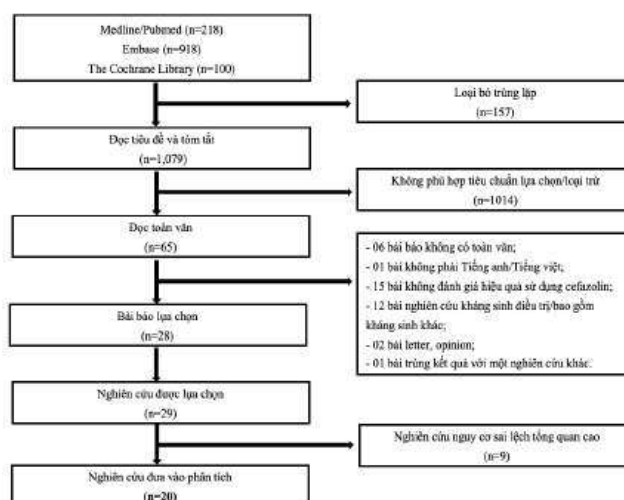
Với chiến lược tìm kiếm trên, sau khi loại trừ 157 bài báo trùng lặp từ ba cơ sở dữ liệu, 1079 bài báo được xác định đưa vào sàng lọc. Sau khi đọc tiêu đề và tóm tắt, 1014 bài báo bị loại bởi các tiêu chí lựa chọn/loại trừ (một nghiên cứu có thể bị loại nhiều hơn một tiêu chí). Đánh giá toàn văn loại thêm được 37 bài báo. Tổng cộng có 28 bài báo với 29 nghiên cứu (có 1 bài báo bao gồm 2 nghiên cứu RCT được lựa chọn) được đưa vào đánh giá nghiên cứu (Hình 1).

Kết quả đánh giá nguy cơ sai lệch tổng quan của các nghiên cứu cho thấy 06 (20,69%) nghiên cứu có nguy cơ sai lệch “trung bình”, 09 (31,03%) nghiên cứu có nguy cơ sai lệch “cao”. Nguy cơ sai lệch của

từng yếu tố được trình bày chi tiết ở phụ lục 2. Sau khi loại bỏ 09 nghiên cứu có nguy cơ sai lệch tổng quan “cao”, 20 nghiên cứu được đưa vào tổng quan hệ thống đánh giá sử dụng kháng sinh cefazolin.

Đặc điểm của các nghiên cứu

20 nghiên cứu từ năm 1980 đến năm 2017 bao gồm 10 nghiên cứu thử nghiệm lâm sàng ngẫu nhiên có đối chứng (RCT) (50,0%), 05 nghiên cứu hồi cứu (25,0%), 05 nghiên cứu đoàn hệ (25,0%) (Bảng 1). Các nghiên cứu có cỡ mẫu đa dạng dao động từ 40 đến 15576 bệnh nhân và được thực hiện ở các quốc gia và châu lục khác nhau.



Hình 1. Kết quả của quá trình tìm kiếm

Bảng 2. Đặc điểm chung của các nghiên cứu

STT	Tác giả	Thời gian nghiên cứu	Quốc gia/vùng lãnh thổ	Loại nghiên cứu ^a	Cỡ mẫu (Nam/Nữ) ^b	Kết quả của mỗi nghiên cứu ^c	Nguy cơ sai lệch (Risk of bias)
1	Omran 2007	2002-2006	Iran	Hồi cứu	6843/2358	Tỷ lệ SWI, SSI, kết quả đánh giá SSI giữa các nhóm	Thấp
2	Bae 2022	2009-2016	Hàn Quốc	Hồi cứu	250/138	Tỷ lệ DSSI, SSI, kết quả đánh giá SSI giữa các nhóm	Thấp
3	Spelman 2002	1999-2001	Chicago	Đoàn hệ	888/226	Tỷ lệ DSWI, SSI, kết quả đánh giá SSI giữa các nhóm	Thấp
4	Zanetti 2001	1998-1999	Thụy Sĩ	Đoàn hệ	1072/476	Kết quả đánh giá SSI giữa các nhóm	Thấp
5	Waltrip 2002	Không có thông tin	Hoa Kỳ	RCT	137	Kết quả đánh giá tỷ lệ SWI giữa các nhóm	Trung bình
6	Slama 1986	1984	Ân Độ	RCT	238/99	Tỷ lệ SWI, SSI, BSI, kết quả đánh giá SSI giữa các nhóm	Trung bình
7	Beam 1984	1982-1983	Mỹ	RCT	106	Tỷ lệ SWI, SSI, kết quả đánh giá SSI giữa các nhóm	Thấp
8	Zelenitsy 2018	2014-2016	Canada	Hồi cứu	25/15	Kết quả đánh giá giữa nhóm có SSI và không SSI	Thấp
9	Sommerstein 2019	2009-2017	Thụy Sĩ	Đoàn hệ	11526/4050	Tỷ lệ DSWI, SSI, kết quả đánh giá SSI giữa các nhóm	Thấp
10	Lin 2011	2002-2004	Đài Loan	RCT	184/147	Kết quả đánh giá SSI giữa các nhóm	Trung bình
11	Magruder 2015	2013-2014	Hoa Kỳ	Hồi cứu	551/247	Tỷ lệ SSI, kết quả đánh giá SSI giữa các nhóm	Thấp
12	Soteriou 1989	1984-1987	Thụy Sĩ	RCT	774/109	Tỷ lệ SSI, BSI, tử vong, kết quả đánh giá SSI giữa các nhóm	Trung bình
13	Surat 2011	2016-2017	Đức	Hồi cứu	782/247	Tỷ lệ DSWI, SSI, BSI, tử vong, kết quả đánh giá SSI giữa các nhóm	Thấp
14	Wellens 1995	Không có thông tin	Bỉ	RCT	385	Tỷ lệ SSI, BSI, tử vong, kết quả đánh giá SSI giữa các nhóm	Thấp
15	Tamayo 2008	2003-2007	Tây Ban Nha	RCT	519/319	Kết quả đánh giá SSI, DSSI giữa các nhóm	Thấp
16	Shoulder 2016	2013-2014	Hoa Kỳ	Đoàn hệ	396/110	Tỷ lệ SSI, kết quả đánh giá SSI giữa các nhóm	Thấp
17	Saginur 2000	Không có thông tin	Canada	RCT	2420/607	Tỷ lệ DSWI, SWI, SSI, BSI, tử vong, kết quả đánh giá SSI giữa các nhóm	Thấp
18	Geroulanos 1987	1980-1981	Hoa Kỳ	RCT	448/118	Tỷ lệ SSI, BSI, tử vong, kết quả đánh giá SSI giữa các nhóm	Trung bình
19	Geroulanos 1987	1984-1985	Hoa Kỳ	RCT	454/87	Tỷ lệ SSI, BSI, tử vong, kết quả đánh giá SSI giữa các nhóm	Trung bình
20	Yavuz 2006	2002	Thổ Nhĩ Kỳ	Đoàn hệ	713/218	Kết quả đánh giá giữa nhóm có SWI và không SWI	Thấp

^a RCT: nghiên cứu thử nghiệm lâm sàng ngẫu nhiên có đối chứng.
^b Một số nghiên cứu không cho kết quả tỷ lệ nam/nữ.
^c SSI: nhiễm trùng vết mổ; SWI: nhiễm trùng vết thương xương ức; DSWI: nhiễm trùng vết thương sâu ở xương ức; BSI: nhiễm khuẩn huyết.

3.2. Kết quả đánh giá hiệu quả của cefazolin

Kết quả so sánh giữa phác đồ kháng sinh dự phòng cefazolin với cefuroxime.

Bảng 3. Phân tích tổng hợp đánh giá cefazolin so với cefuroxime (RR<1 có lợi cho cefazolin)

Đặc điểm nhiễm trùng	Số nghiên cứu	Số bệnh nhân		RR (95% CI)	Kết quả I ² và Z-value
		Cefazolin	Cefuroxim		
Nhiễm trùng vết mổ	5	2978	18754	1,11 (0,73-1,69)	I ² =54% Z=-0,50 (P=0,62)
Nhiễm trùng vết mổ xương ức sâu*	2	2404	18180	0,61 (0,44-0,83)	I²=0% Z=-3,09 (P<0,01)
Nhiễm trùng vết mổ do Gram dương	1	97	100	13,40 (0,77-234,67)	-
Nhiễm khuẩn huyết	4	1021	1156	1,03 (0,45-2,35)	I ² =0% Z=0,07 (P=0,94)
Tử vong do mọi nguyên nhân	3	924	1056	1,20 (0,72-1,99)	I ² =0% Z=0,80 (P=0,43)

*Nhiễm trùng vết mổ xương ức sâu bao gồm nhiễm trùng vết mổ sâu tại vị trí xương ức và nhiễm trùng cơ quan/khoang (viêm trung thất, viêm tủy xương ức).

05 nghiên cứu so sánh hiệu quả giữa phác đồ kháng sinh dự phòng cefazolin và cefuroxime. Tỷ lệ nhiễm trùng vết mổ xương ức sâu có sự khác biệt giữa hai nhóm khi ghi nhận xảy ra thường xuyên hơn ở cefuroxime với RR = 0,61 (95% CI: 0,44-0,83, I²=0%). Trong khi đó, không ghi nhận sự khác biệt đáng kể về tỷ lệ nhiễm trùng vết mổ không phân loại, nhiễm trùng vết mổ do Gram dương, nhiễm trùng huyết và tỷ lệ tử vong (Bảng 3). Biểu đồ Forest biểu diễn kết quả phân tích tổng hợp của từng đặc điểm nhiễm trùng được trình bày chi tiết ở phụ lục 3.

Kết quả so sánh giữa phác đồ kháng sinh dự phòng cefazolin - glycopeptid

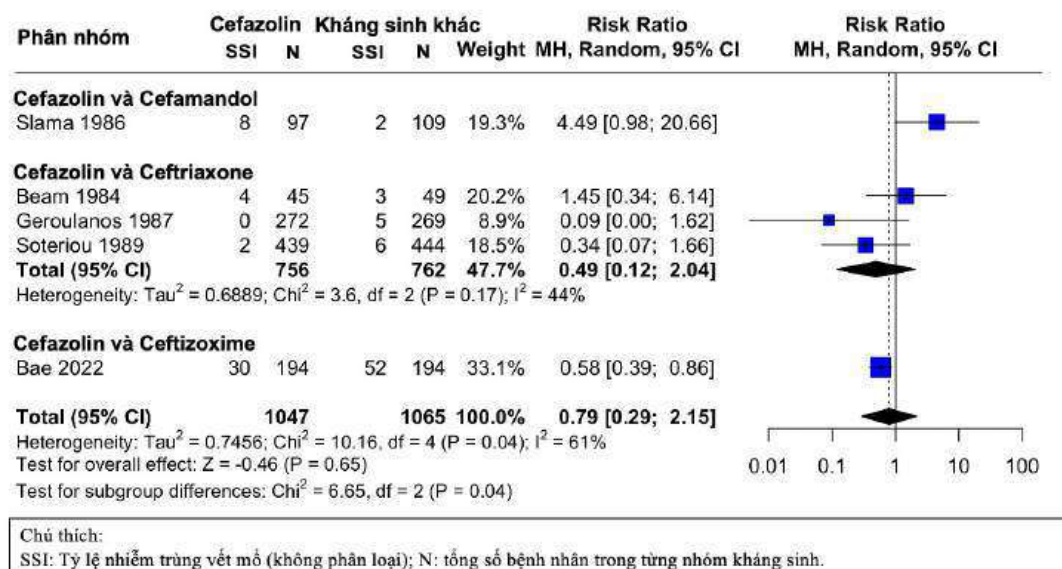
Bảng 4. Kết quả về so sánh hiệu quả về tiêu chí nhiễm trùng hậu phẫu của các phác đồ cefazolin và glycopeptid

STT	Tác giả, năm công bố	Loại nghiên cứu	Loại phẫu thuật	Cỡ mẫu	Phác đồ kháng sinh		Kết quả đánh giá*
					Phác đồ cefazolin	Phác đồ glycopeptide	
1	Sagunur 2000	RCT	81,5% CABG, 12,8% PT van, 5,7% các PT khác	1509 và 1518	- 1g cefazolin IV 30 phút trước phẫu thuật, - 1g IV q8h trong 48h sau phẫu thuật	- 15mg/kg teicoplanin IV 30 phút trước phẫu thuật	- DSSI: 31 (Tei), 18 (Cef) p=0,087 - Viêm phổi: 29 (Tei), 20 (Cef) p>0,05 - Nhiễm khuẩn huyết: 15 (Tei), 11 (Cef) p>0,05
2	Spelman 2002	Đoàn hệ	100% CABG	599 và 515	- 1g Cefazolin IV 1g trước phẫu thuật, - 1g cefazolin IV 3 liều sau PT.	- 1g vancomycin + 600mg rifampicin trước PT, - 1g vancomycin q12h hai liều sau PT	- DSWI: 4,2% (cef) và 0,6% (van) p<0,001

*SSI: nhiễm trùng vết mổ; SSSI: nhiễm trùng vết mổ nông; DSSI: nhiễm trùng vết mổ sâu; SWI: nhiễm trùng vết thương ở xương ức; BSI: nhiễm khuẩn huyết.

Trong 20 nghiên cứu, 01 nghiên cứu so sánh hiệu quả cefazolin với vancomycin và 01 nghiên cứu so sánh với teicoplanin. Kết quả đánh giá trong nghiên cứu ghi nhận cefazolin và teicoplanin không có sự khác biệt trong phòng nhiễm trùng vết mổ cũng như viêm phổi và nhiễm khuẩn huyết; nhưng phác đồ vancomycin kết hợp rifampicin lại hiệu quả hơn trong giảm tỷ lệ nhiễm trùng vết thương sâu ở xương ức so với cefazolin (Bảng 4).

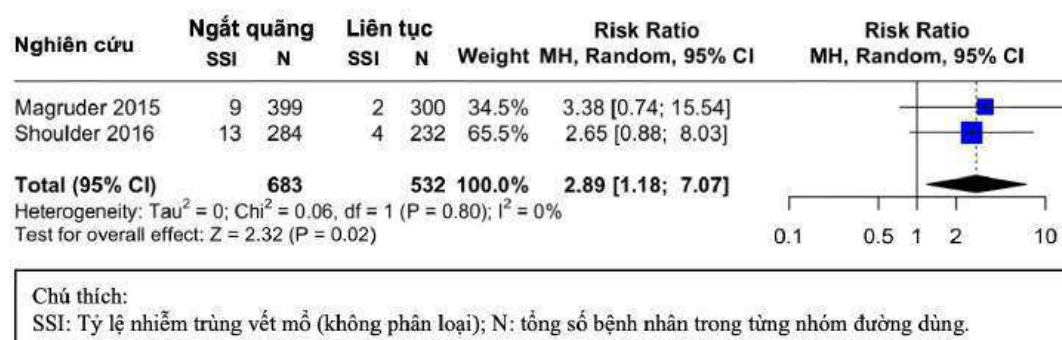
Kết quả so sánh giữa phác đồ kháng sinh dự phòng cefazolin và các kháng sinh khác



Hình 2. Phân tích tổng hợp đánh giá cefazolin so với các kháng sinh khác về tỷ lệ nhiễm trùng vết mổ (RR<1 có lợi cho cefazolin)

Phân tích tổng hợp từ các nghiên cứu so sánh cefazolin với cefamandol và ceftriaxone không cho thấy sự khác biệt, tuy nhiên cefazolin cho thấy hiệu quả hơn so với ceftizoxim về giảm tỷ lệ nhiễm trùng vết mổ. Kết quả tổng hợp cho thấy RR= 0,79 (95% CI: 0,29-2,15, $I^2=61\%$) khi so sánh cefazolin với các cephalosporin thế hệ 2 và 3.

Kết quả so sánh các phác đồ sử dụng đường dùng cefazolin khác nhau



Hình 3. Phân tích tổng hợp giữa hai chế độ dùng cefazolin về tỷ lệ nhiễm trùng vết mổ (RR<1 có lợi cho cefazolin dùng ngắt quãng)

Kết quả phân tích gộp tỷ lệ nhiễm trùng vết mổ giữa phác đồ cefazolin ngắt quãng và cefazolin truyền liên tục trong 02 nghiên cứu cho thấy hiệu quả phòng nhiễm trùng hơn ở phác đồ truyền liên tục cefazolin với RR= 2,89 (95% CI: 1,18-7,07, $I^2=0\%$) (Hình 3).

Kết quả so sánh các chế độ liều dùng của cefazolin

Bảng 5. Kết quả về so sánh hiệu quả về tiêu chí nhiễm trùng hậu phẫu của các chế độ liều dùng của cefazolin

STT	Tác giả, năm công bố	Loại nghiên cứu	Loại phẫu thuật	Cỡ mẫu	Phác đồ/ Chế độ kháng sinh			Kết quả đánh giá*
1	Waltrip 2002	RCT	100,0% CABG	137 (64, 35 và 38)	- 1g Cefazolin IV trước rạch da; - 1g Cefazolin IV khi kết thúc tìm phổi; - Sau PT: IV Cefazolin 1g q8h trong 48h	- 2g IV Cefazolin trước rạch da; - Cefazolin 15mg/phút truyền liên tục trong suốt PT (3,1-6,9g); - Sau PT: IV Cefazolin 1g q8h trong 48h	- 3g IV Cefazolin trước rạch da; - Trong PT: IV Cefazolin 20mg/phút truyền liên tục trong suốt PT (4,6-5,8g); - Sau PT: IV Cefazolin 1g q8h trong 48h	SWI: 1 (1g) và 4 (2g) và 2 (3g) p=0,97
*SWI: nhiễm trùng vết thương ở xương ức.								

Có 01 nghiên cứu so sánh các chế độ liều dùng khác nhau của cefazolin. Kết quả của nghiên cứu trên cho thấy các chế độ liều dùng cao/thấp không cho thấy sự khác biệt về tỷ lệ nhiễm trùng vết thương xương ức so với liều tiêu chuẩn (p=0,97) (Bảng 5).

Kết quả so sánh về thời gian sử dụng cefazolin

Bảng 6. Kết quả về so sánh hiệu quả về tiêu chí nhiễm trùng hậu phẫu về các chế độ thời gian sử dụng của cefazolin

STT	Tác giả, năm công bố	Loại nghiên cứu	Loại phẫu thuật	Cỡ mẫu	Phác đồ kháng sinh		Kết quả đánh giá*
1	Lin 2011	RCT	69,8% CABG và 30,2% PT khác	231 (120 và 111)	- 1g cefazolin IV 60 phút trước rạch da, - 1g cefazolin IV q3-4h trong PT, - 1g cefazolin IV q8h trong 24h sau PT	- 1g cefazolin IV 60 phút trước rạch da, - 1g cefazolin IV q3-4h trong PT, - 1g cefazolin IV q8h trong 72h sau PT	- SSI: 10,8% (24h) và 8,1% (72h) p=0,48; - DSWI: 2,5% (1 ngày) và 0,9% (3 ngày) p=0,62.
2	Tamayo 2008	RCT	40,8% CABG; 34,4% PT van và 24,8% PT khác	838 (419 và 419)	- 2g cefazolin IV 20-30 phút trước khởi mê.	- 2g cefazolin IV 20-30 phút trước gây mê, - 1g cefazolin IV q8h trong 24h sau PT	- SSI: 35 (1 liều) và 15 (24h) p=0,004; - SSSI: 16 (1 liều) và 7 (24h) p=0,04; - DSSI: 5 (1 liều) và 0 (24h) p=0,03; - SSI khoang/cơ quan: 14 (1 liều) và 8 (24h) p=0,19.
3	Zanetti 2001	Đoán hệ	71,1% CABG và 28,9% PT khác	1548 (459 và 1089)	- 1g cefazolin IV trước ≤ 90 phút trước rạch da, - 1g cefazolin IV 6 liều sau PT	- 1g cefazolin IV trước ≤ 90 phút trước rạch da, - 1g cefazolin IV trong PT, - 1g cefazolin IV 6 liều sau PT.	- SSI: 9,4% (lặp lại liều) vs 9,3% (không lặp lại liều) OR 1,01 (0,70-1,47)
*SSI: nhiễm trùng vết mổ; SSSI: nhiễm trùng vết mổ nông; DSSI: nhiễm trùng vết mổ sâu; SWI: nhiễm trùng vết thương ở xương ức; BSI: nhiễm khuẩn huyết.							

03 nghiên cứu đưa ra sự so sánh về các phác đồ với thời gian sử dụng kháng sinh khác nhau. Nghiên cứu của Lin (2011)¹⁰ cho thấy không có sự khác biệt về tỷ lệ nhiễm trùng vết mổ giữa nhóm sử dụng kháng sinh ngắn ngày và kháng sinh kéo dài. Trong khi đó, nghiên cứu của Tamayo (2008)¹¹ chứng minh được sử dụng cefazolin kéo dài 24 giờ sau phẫu thuật làm giảm tỷ lệ nhiễm trùng vết mổ ($p=0,004$), nhiễm trùng vết mổ nông ($p=0,04$) và nhiễm trùng vết mổ sâu ($p=0,03$) so với chỉ sử dụng kháng sinh một liều trước phẫu thuật. Nghiên cứu Zanetti (2001)¹² cho thấy không có sự khác biệt giữa chế độ sử dụng thêm và không thêm liều cefazolin trong quá trình phẫu thuật với OR = 1,01 (95% CI: 0,70-1,47) (Bảng 6).

3.3. Các kết quả khác

01 nghiên cứu hồi cứu và 01 nghiên cứu đoàn hệ so sánh giữa nhóm có nhiễm trùng và không có nhiễm trùng vết mổ xương ức cũng cho kết quả không có sự khác biệt giữa hai nhóm khi sử dụng cùng chế độ cefazolin. Trong đó, một nghiên cứu cho kết quả so sánh phác đồ sử dụng cefazolin đơn độc và cefazolin kết hợp (cefazolin/gentamicin và cefazolin/amikacin) cũng không cho thấy sự khác nhau trong phòng nhiễm trùng vết thương ở xương ức giữa ba nhóm (Bảng 7).

Bảng 7. Kết quả của các nghiên cứu so sánh phác đồ cefazolin đơn trị và phác đồ kết hợp

STT	Nghiên cứu, năm công bố	Loại nghiên cứu	Loại phẫu thuật	Cỡ mẫu	Phác đồ kháng sinh			Kết quả đánh giá*
1	Omran 2007	Hồi cứu	CABG	9201	- 1g cefazolin IV (2g với cân nặng >80kg) trước PT 30 phút, - Sau PT: 1g cefazolin IV q8h trong 48h.	- 1g cefazolin IV (2g với cân nặng >80kg) + 1mg/kg gentamicin IV trước PT 30 phút, - Sau PT: 1g cefazolin IV + 1mg/kg gentamicin IV q8h trong 48h.	- 1g cefazolin IV (2g với cân nặng >80kg) + 5mg/kg amikacin IV trước PT 30 phút, - Sau PT: 1g cefazolin IV + 5mg/kg amikacin IV q8h trong 48h.	SWI: không có sự khác biệt đáng kể giữa ba nhóm.

*SWI: nhiễm trùng vết thương ở xương ức

IV. BÀN LUẬN

20 nghiên cứu được lựa chọn vào tổng quan hệ thống bao gồm cả nghiên cứu ngẫu nhiên có đối chứng và nghiên cứu không ngẫu nhiên. Mặc dù, các nghiên cứu ngẫu nhiên có đối chứng là tiêu chuẩn vàng cho y học dựa trên bằng chứng, tuy nhiên khả năng áp dụng kết quả còn nhiều hạn chế về việc lựa chọn đối tượng tham gia nghiên cứu (như tuổi, bệnh mắc kèm)¹³. Việc loại các nghiên cứu không ngẫu nhiên có nguy cơ sai lệch cao trong phân tích tổng hợp nhằm đem lại kết quả tổng quan hơn về kháng sinh cefazolin dự phòng trong phẫu thuật tim.

Kết quả nghiên cứu cho thấy không có sự khác biệt đáng kể về tỷ lệ nhiễm trùng vết mổ giữa cefazolin và các cephalosporin thế hệ 2,3 (cefuroxime, ceftriaxone, cefamandol) và teicoplanin trong phẫu thuật tim. Nghiên cứu phân tích tổng hợp của Ahmed (2022) so sánh cefazolin với cefuroxime, ceftriaxone và cefamandole cũng cho kết quả tương tự về tỷ lệ phòng nhiễm trùng vết mổ ở các loại phẫu thuật khác nhau mặc dù tỷ lệ nhiễm trùng cefazolin có xu hướng thấp hơn¹⁴. Tuy nhiên, về tỷ lệ nhiễm trùng sâu vết thương ở xương ức, cefazolin lại chứng minh hiệu quả hơn so với cefuroxim trong phân tích tổng hợp này. Nhiễm trùng sâu vết thương ở xương ức được chứng minh

chủ yếu do tác nhân *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus* âm tính với coagulase, cephalosporin thế hệ 2, 3 có phổ kháng khuẩn rộng hơn trên vi khuẩn Gram âm nhưng cefazolin có phổ tác dụng bao phủ các tác nhân vi sinh của DSWI có thể là nguyên nhân¹⁵.

Kết quả phân tích gộp chứng minh cefazolin truyền liên tục hiệu quả phòng nhiễm trùng vết mổ hơn so với chế độ dùng không liên tục trong nghiên cứu. Cefazolin là kháng sinh phụ thuộc thời gian, nên việc sử dụng truyền liên tục thuốc sau liều nạp giúp tối ưu hóa hiệu quả của cefazolin, có thể giải thích cho việc sử dụng cefazolin truyền liên tục làm giảm tỷ lệ nhiễm trùng vết mổ trong phẫu thuật tim.

Liều tiêu chuẩn cefazolin 2g (với cân nặng dưới 120kg và 3g với cân nặng từ 120kg trở lên) được khuyến cáo trong hầu hết các hướng dẫn phòng nhiễm trùng vết mổ trong các cuộc phẫu thuật^{5, 6, 16}. Việc sử dụng cefazolin liều cao hoặc thấp hơn liều tiêu chuẩn không chứng minh được hiệu quả hơn trong nghiên cứu tổng quan. Tuy nhiên, trong phẫu thuật sử dụng bắc cầu tim phổi, liều cao hơn tiêu chuẩn được đề xuất trong phẫu thuật tim do phương pháp bắc cầu phổi làm tăng thể tích phân bố và loại bỏ kháng sinh⁶. Liều lượng kháng sinh hiện nay nên cân nhắc dựa trên các thông số cá thể hơn là dựa trên bằng chứng.

Nghiên cứu Lin (2011)¹⁰ trong tổng quan cho thấy không có khác biệt về hiệu quả phòng nhiễm trùng với phác đồ kéo dài so với phác đồ 24 giờ sau phẫu thuật. Nghiên cứu tổng quan hệ thống và phân tích tổng hợp của Lador (2012) cho kết quả thời gian dự phòng ngắn hơn 24 giờ sau phẫu thuật kém hơn các phác đồ kéo dài, tuy nhiên kết quả này lại so sánh các phác đồ kháng sinh khác nhau¹⁷. Việc sử dụng kháng sinh dự phòng quá 48 giờ cũng được chứng minh không những không có lợi ích mà còn tăng chi phí, nguy cơ độc tính, phát triển chủng vi khuẩn kháng thuốc đặc biệt là *Clostridium difficile*, có liên quan đến sử dụng cephalosporin kéo dài¹⁸. Bên cạnh đó, liều lặp lại trong phẫu thuật được khuyến cáo để đảm bảo nồng độ huyết thanh và mô đầy đủ nếu thời gian của thủ thuật vượt quá 2 chu kỳ bán hủy của kháng sinh hoặc khi mất quá nhiều máu khi

phẫu thuật⁶. Với thời gian bán hủy khoảng 1,8 giờ; cefazolin được khuyến cáo lặp lại liều với phẫu thuật kéo dài^{5, 19}. Cụ thể, việc lặp lại liều trong hướng dẫn ASHP khuyến cáo mỗi 4 giờ và hướng dẫn sử dụng kháng sinh của Bộ Y tế 2015 khuyến cáo mỗi 2 giờ trong phẫu thuật tim^{4, 5}.

Nghiên cứu tổng quan hệ thống được thực hiện vẫn tồn tại một số hạn chế nhất định. Thứ nhất, chiến lược tìm kiếm hạn chế ở ba cơ sở dữ liệu, không bao gồm các tài liệu chưa được công bố, kỹ yếu hội nghị. Thứ hai, các nghiên cứu không được hạn chế về mặt thời gian nghiên cứu, nhiều nghiên cứu được thực hiện trước đây khá lâu dẫn đến có sự thay đổi về kỹ thuật phẫu thuật, các định nghĩa về nhiễm trùng vết mổ; tuy nhiên, điều này giúp cung cấp một cái nhìn tổng quan và toàn diện hơn về nghiên cứu.

V. KẾT LUẬN

Tỷ lệ nhiễm trùng vết mổ (SSI) trong phẫu thuật tim không cho thấy sự khác nhau giữa cefazolin và các kháng sinh khác trong các nghiên cứu được đưa vào tổng quan hệ thống. Tuy nhiên, cefazolin lại tỏ ra hiệu quả hơn cefuroxime trong phòng nhiễm trùng vết thương sâu ở xương ức. Phác đồ sử dụng cefazolin liên tục cũng vượt trội hơn cefazolin ngắt quãng về hiệu quả. Bên cạnh đó, thời gian dự phòng trong 24 giờ làm giảm tỷ lệ nhiễm trùng vết mổ hơn so với phác đồ dùng liều duy nhất trước phẫu thuật và không ghi nhận sự khác biệt với phác đồ sử dụng trong 72 giờ.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Findeisen A, Arefian H, Doenst T et al (2019) *Economic burden of surgical site infections in patients undergoing cardiac surgery†*. Eur J Cardiothorac Surg 55(3): 494-500.
2. Ackah JK, Neal L, Marshall NR, Panahi P, Lloyd C, Rogers LJ (2021) *Antimicrobial prophylaxis in adult cardiac surgery in the United Kingdom and Republic of Ireland*. J Infect Prev 22(2): 83-90.
3. Bratzler DW, Houck PM (2004) *Antimicrobial prophylaxis for surgery: An advisory statement from the national surgical infection prevention project*. Clin Infect Dis 38(12): 1706-1715.

4. Bratzler DW, Dellinger EP, Olsen KM et al (2013) *Clinical practice guidelines for antimicrobial prophylaxis in surgery*. Review. *Surgical Infections* 14(1): 73-156.
5. Bộ Y tế (2015) *Hướng dẫn sử dụng kháng sinh*. Nhà xuất bản Y học.
6. Sousa-Uva M, Head SJ, Milojevic M et al (2018) *2017 EACTS Guidelines on perioperative medication in adult cardiac surgery*. *Eur J Cardiothorac Surg* 53(1): 5-33.
7. Higgins JPT, Morgan RL, Rooney AA et al (2024) *A tool to assess risk of bias in non-randomized follow-up studies of exposure effects (ROBINS-E)*. *Environ Int* 186:108602.
8. Julian PT, Higgins JS, Matthew J Page, Jonathan AC Sterne (2019) *Revised Cochrane risk-of-bias tool for randomized trials (RoB 2)*.
9. Sterne JAC HJ, Elbers RG, Reeves BC and the development group for ROBINS-I (2016) *Risk Of Bias In Non-randomized Studies of Interventions (ROBINS-I): Detailed guidance*.
10. Lin MH, Pan SC, Wang JL, et al (2011) *Prospective randomized study of efficacy of 1-day versus 3-day antibiotic prophylaxis for preventing surgical site infection after coronary artery bypass graft*. Article. *Journal of the Formosan Medical Association* 110(10): 619-626.
11. Tamayo E, Gualis J, Flórez S, Castrodeza J, Eiros Bouza JM, Álvarez FJ (2008) *Comparative study of single-dose and 24-hour multiple-dose antibiotic prophylaxis for cardiac surgery*. Article. *Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery* 136(6): 1522-1527.
12. Zanetti G, Giardina R, Platt R (2001) *Intraoperative redosing of cefazolin and risk for surgical site infection in cardiac surgery*. Article. *Emerging Infectious Diseases* 7(5):828-831.
13. Concato J, Shah N, Horwitz RI (2000) *Randomized, controlled trials, observational studies, and the hierarchy of research designs*. *N Engl J Med* 342(25): 1887-1892.
14. Ahmed NJ, Haseeb A, Alamer A, Almalki ZS, Alahmari AK, Khan AH (2022) *Meta-Analysis of Clinical Trials Comparing Cefazolin to Cefuroxime, Ceftriaxone, and Cefamandole for Surgical Site Infection Prevention*. *Antibiotics (Basel)* 11(11).
15. Phoon PHY, Hwang NC *Deep Sternal Wound Infection: Diagnosis, Treatment and Prevention*. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 34(6): 1602-1613.
16. Antibiotic prophylaxis in surgery: A national clinical guideline. Scottish Intercollegiate Guidelines Network; 2014.
17. Lador A, Nasir H, Mansur N, et al (2011) *Antibiotic prophylaxis in cardiac surgery: Systematic review and meta-analysis*. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy* 67(3):541-550.
18. Shadmehr MB, Alaeen Z, Baniasadi S (2020) *Adherence to American Society of Health-System Pharmacists guidelines for antibiotic prophylaxis in thoracic surgery: A prospective observational study*. Article. *Journal of Pharmacy Practice and Research* 50(1): 22-27.
19. Bộ Y tế (2022) *Dược thư Quốc gia Việt Nam*. Nhà xuất bản Y học.

PHỤ LỤC

Phụ lục 1. Các từ khóa được sử dụng tìm kiếm

	Khái niệm (concept) 1	Khái niệm 2	Khái niệm 3
Key concepts	Cardiac surgery	Prophylaxis	Cefazolin
Free text term/ natural language terms	Heart sugar* Cardiothoracic surger* Heart operation Coronary bypass* Valve repair Valve replacement Aortic aneurysm Congenital heart	Perioperative Prophylac*	
Controlled vocabulary terms/subject terms	Cardiac Surgical Procedures [Mesh] Cardiovascular Diseases/Surgery [Mesh] Coronary Artery Bypass [Mesh] Thoracic surgery [Mesh] Aortic Aneurysm [Mesh] Fontan Procedure [Mesh] Heart Defects, Congenital [Mesh]	Antibiotic prophylaxis [Mesh] Prophylactic Surgical Procedures [Mesh]	

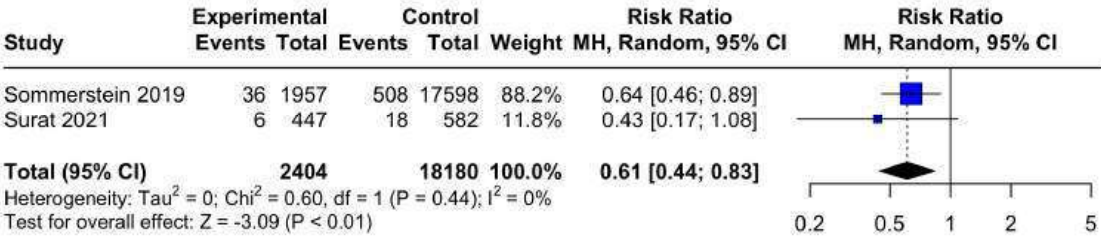
Phụ lục 2. Đánh giá nguy cơ sai lệch của các nghiên cứu**Bảng 1. Nguy cơ sai lệch của các nghiên cứu thử nghiệm ngẫu nhiên có đối chứng (RCT)**

STT	Tác giả, năm công bố	Thiết kế nghiên cứu	Rủi ro sai lệch trong quá trình ngẫu nhiên hóa	Rủi ro sai lệch so với dự định can thiệp	Rủi ro sai lệch do thiếu dữ liệu	Rủi ro sai lệch phát sinh từ việc đo lường kết quả	Rủi ro sai lệch trong lựa chọn kết quả nghiên cứu	Nguy cơ sai lệch tổng thể
1	Kaiser 1987	Thử nghiệm ngẫu nhiên nhóm song song	Cao	Cao	Thấp	Thấp	Thấp	Cao
2	Waltrip 2002	Thử nghiệm ngẫu nhiên nhóm song song	Trung bình	Trung bình	Thấp	Trung bình	Trung bình	Trung bình
3	Slama 1986	Thử nghiệm ngẫu nhiên nhóm song song	Trung bình	Thấp	Thấp	Thấp	Thấp	Trung bình
4	Beam 1985	Thử nghiệm ngẫu nhiên nhóm song song	Thấp	Thấp	Thấp	Thấp	Thấp	Thấp
5	Lin 2011	Thử nghiệm ngẫu nhiên nhóm song song	Trung bình	Trung bình	Thấp	Thấp	Thấp	Trung bình
6	Soteriou 1989	Thử nghiệm ngẫu nhiên nhóm song song	Trung bình	Thấp	Thấp	Trung bình	Thấp	Trung bình
7	Wellens 1995	Thử nghiệm ngẫu nhiên nhóm song song	Thấp	Thấp	Thấp	Thấp	Thấp	Thấp
8	Tamayo 2008	Thử nghiệm ngẫu nhiên nhóm song song	Thấp	Thấp	Thấp	Thấp	Thấp	Thấp
9	Auger 1990	Thử nghiệm ngẫu nhiên nhóm song song	Trung bình	Cao	Thấp	Thấp	Thấp	Cao
10	Forouzanma 2014	Thử nghiệm ngẫu nhiên nhóm song song	Trung bình	Cao	Thấp	Trung bình	Thấp	Cao
11	Finkelstein 2002	Thử nghiệm ngẫu nhiên nhóm song song	Cao	Cao	Thấp	Trung bình	Thấp	Cao
12	Sagmur 2000	Thử nghiệm ngẫu nhiên nhóm song song	Thấp	Thấp	Thấp	Thấp	Thấp	Thấp
13	Geroulanos (1987 (80-81)	Thử nghiệm ngẫu nhiên nhóm song song	Trung bình	Thấp	Thấp	Trung bình	Thấp	Trung bình
14	Geroulanos (1987 (84-85)	Thử nghiệm ngẫu nhiên nhóm song song	Trung bình	Thấp	Thấp	Trung bình	Thấp	Trung bình
15	Niederhufner 1997	Thử nghiệm ngẫu nhiên nhóm song song	Trung bình	Cao	Thấp	Trung bình	Thấp	Cao
16	Curtis 1993	Thử nghiệm ngẫu nhiên nhóm song song	Cao	Trung bình	Thấp	Trung bình	Thấp	Cao
17	Gentry 1988	Thử nghiệm ngẫu nhiên nhóm song song	Trung bình	Cao	Thấp	Trung bình	Thấp	Cao
18	Conklin 1988	Thử nghiệm ngẫu nhiên nhóm song song	Trung bình	Cao	Thấp	Trung bình	Thấp	Cao

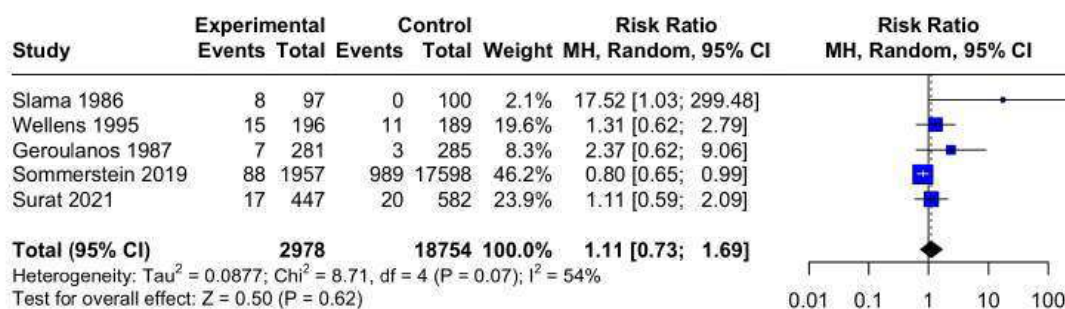
Bảng 2. Nguy cơ sai lệch của các nghiên cứu hồi cứu và đoàn hệ

ST T	Tác giả, năm công bố	Thiết kế nghiên cứu	Rủi ro sai lệch do nhiễu	Rủi ro sai lệch phát sinh từ việc đo lường mức độ phơi nhiễm	Rủi ro sai lệch trong lựa chọn đối tượng tham gia nghiên cứu	Rủi ro sai lệch do can thiệp sau phơi nhiễm	Rủi ro sai lệch do thiếu dữ liệu	Rủi ro sai lệch phát sinh từ việc đo lường kết quả	Rủi ro sai lệch trong lựa chọn kết quả nghiên cứu	Nguy cơ sai lệch tổng thể
1	Omran 2007	Hồi cứu	Trung bình	Thấp	Thấp	Thấp	Thấp	Thấp	Thấp	Trung bình
2	Bac 2022	Hồi cứu	Thấp	Thấp	Thấp	Thấp	Thấp	Thấp	Thấp	Thấp
3	Spelman 2002	Đoàn hệ	Thấp	Thấp	Thấp	Thấp	Thấp	Thấp	Thấp	Thấp
4	Zanetti 2001	Đoàn hệ	Thấp	Thấp	Thấp	Thấp	Thấp	Thấp	Thấp	Thấp
5	Zelenitsy 2018	Hồi cứu	Thấp	Thấp	Thấp	Thấp	Thấp	Thấp	Thấp	Thấp
6	Sommerstein 2019	Đoàn hệ	Thấp	Thấp	Thấp	Thấp	Thấp	Thấp	Thấp	Thấp
7	Magruder 2015	Hồi cứu	Thấp	Thấp	Thấp	Thấp	Thấp	Thấp	Thấp	Thấp
8	Surat 2011	Hồi cứu	Thấp	Thấp	Thấp	Thấp	Thấp	Thấp	Thấp	Thấp
9	Mehta 1990	Đoàn hệ	Cao	Thấp	Thấp	Thấp	Thấp	Thấp	Thấp	Cao
10	Shoulder 2016	Đoàn hệ	Thấp	Thấp	Thấp	Thấp	Thấp	Thấp	Thấp	Thấp
11	Yavus 2006	Đoàn hệ	Thấp	Thấp	Thấp	Thấp	Thấp	Thấp	Thấp	Thấp

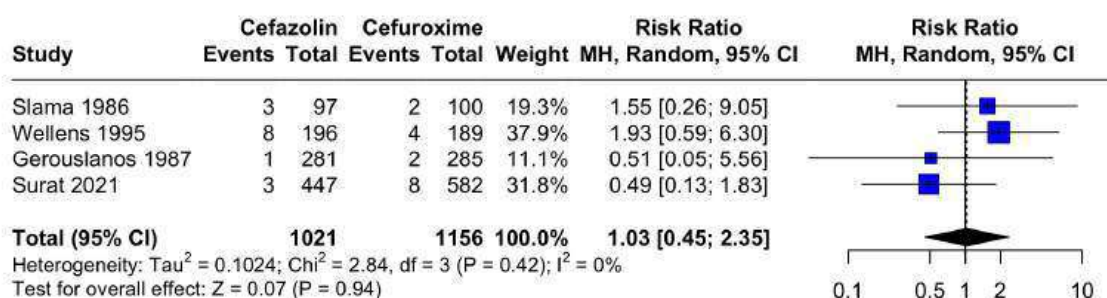
Phụ lục 3. So sánh giữa phác đồ kháng sinh dự phòng cefazolin với cefuroxime



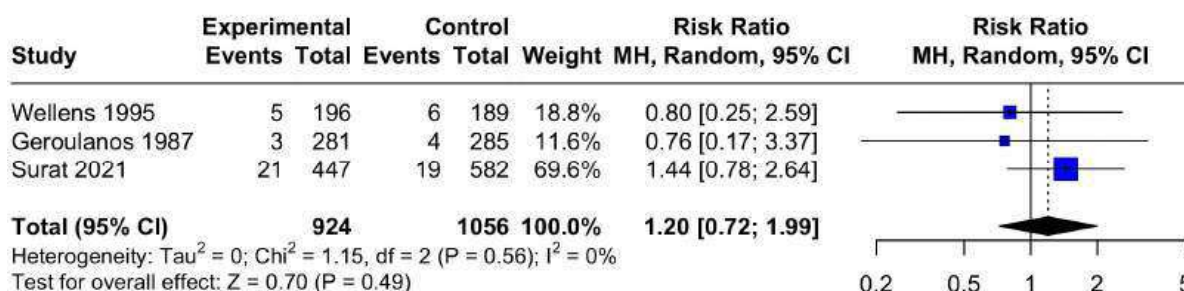
Hình 3. Phân tích tổng hợp về tỷ lệ nhiễm trùng vết thương sâu ở xương ức giữa cefazolin và cefuroxime (RR<1 có lợi cho cefazolin)



Hình 4. Phân tích tổng hợp về tỷ lệ nhiễm trùng vết mổ (SSI) giữa cefazolin và cefuroxime (RR < 1 có lợi cho cefazolin)



Hình 5. Phân tích tổng hợp về tỷ lệ nhiễm khuẩn huyết giữa cefazolin và cefuroxime (RR<1 có lợi cho cefazolin)



Hình 6. Phân tích tổng hợp về tỷ lệ tử vong giữa cefazolin và cefuroxime (RR<1 có lợi cho cefazolin)