



SỞ Y TẾ TP. HỒ CHÍ MINH
BỆNH VIỆN BÌNH DÂN
Chuyên Nghiệp - Chuyên Sâu - Phát Triển Bền Vững

THÔNG TIN THUỐC



BẢN TIN THUỐC

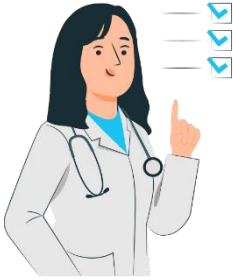
SỐ 02/2023

📍 Lưu hành nội bộ

MỤC LỤC

1. *Tìm Hiểu Một Nghiên Cứu PK/PD Về Kháng Sinh* 3
2. *Tác Dụng Của Rowachol Trong Điều Trị Rối Loạn Chức Năng Túi Mật Dựa Trên Phân Suất Tổng Máu Túi Mật*..... 17
3. *Độc Tính Thần Kinh Của Kháng Sinh*.....27
4. *Giảm Tiểu Cầu Liên Quan Đến Linezolid* .. 38
5. *Độc Tính Trên Thận Khi Điều Trị Colistin: Cơ Chế, Yếu Tố Nguy Cơ Và Biện Pháp Hạn Chế*..... 45





TÌM HIỂU MỘT NGHIÊN CỨU PK/PD VỀ KHÁNG SINH

Ds. Ninh Thị Hoa Hoàng

A. TỔNG QUAN

Ceftolozan là một cephalosporin mới (thế hệ 5) có hoạt tính chống lại các sinh vật đa kháng (MDR) bao gồm *P. aeruginosa*. Tazobactam cho phép mở rộng phổ của ceftolozan trên vi khuẩn gram âm sản xuất β -lactamase bao gồm cả enzym beta lactamase phổ mở rộng (ESBL). Vì vậy, ceftolozan/tazobactam được sử dụng trong điều trị theo kinh nghiệm khi nghi ngờ nhiễm trùng do vi khuẩn gram âm kháng thuốc (ví dụ: ESBL), hoặc phối hợp với metronidazol trong điều trị nhiễm trùng vi khuẩn kỵ khí. Ngoài ra, ceftolozan/tazobactam có thể đại diện cho liệu pháp thay thế cephalosporin thế hệ thứ ba sau khi điều trị thất bại hoặc đối với các trường hợp nhiễm trùng được ghi nhận do trực khuẩn gram âm sản xuất ESBL.^[1]

Chỉ định của ceftolozan/tazobactam (CTZ/TZ) bao gồm điều trị nhiễm trùng đường tiết niệu phức tạp (cUTIs), nhiễm trùng trong ổ bụng phức tạp (cIAIs), viêm phổi bệnh viện (HAP), viêm phổi do thở máy (VAP), ...

Chế độ liều CTZ/TZ cho người lớn (≥ 18 tuổi) có độ thanh thải creatinin CrCl (tính theo công thức Cockcroft - Gault) > 50 ml/ phút được biểu thị dưới **Bảng 1.** [2]

Bảng 1. Chế độ liều ceftolozan/tazobactam trên bệnh nhân người lớn có chức năng thận bình thường

| Nhiễm khuẩn | Liều | Tần suất dùng thuốc | Thời gian truyền (giờ) | Thời gian điều trị |
|--|---------------------------------|---------------------|------------------------|--------------------|
| Nhiễm khuẩn trong ổ bụng có biến chứng* | 1g ceftolozan + 0,5g tazobactam | Mỗi 8 giờ | 1 | 4 – 14 ngày |
| Nhiễm khuẩn đường tiết niệu phức tạp, bao gồm viêm thận, bể thận | 1g ceftolozan + 0,5g tazobactam | Mỗi 8 giờ | 1 | 7 ngày |
| Viêm phổi bệnh viện/ Viêm phổi do thở máy | 2g ceftolozan + 1g tazobactam | Mỗi 8 giờ | 1 | 8 – 14 ngày |

*Sử dụng kết hợp với metronidazol 500mg truyền tĩnh mạch mỗi 8 giờ.

Bệnh nhân suy thận vừa (độ thanh thải creatinin CrCl 30 - 50ml/phút) hoặc nặng (độ thanh thải creatinin CrCl 15 - 29 ml/phút) và bệnh nhân bệnh thận

giai đoạn cuối đang được lọc máu (HD) cần hiệu chỉnh liều ceftolozan/tazobactam khi sử dụng (xem **bảng 2**).^[2]

Bảng 2. Chế độ liều ceftolozan/tazobactam trên bệnh nhân có CrCl ≤ 50mL/phút

| CrCl (ml/phút) | 1g ceftolozan/ 0,5g tazobactam | Thời gian truyền |
|---|---|------------------|
| 30 - 50 | IAI, UTI: 750 mg mỗi 8 giờ HAP/VAP: 1,5g mỗi 8 giờ | 1 giờ |
| 15 – 29 | IAI, UTI: 375 mg mỗi 8 giờ HAP/VAP: 750mg mỗi 8 giờ | |
| CrCl <15, HD ² | IAI, UTI: Liều tải 750 mg. Liều duy trì 150 mg mỗi 8 giờ HAP/VAP: Liều tải 2,25g. Liều duy trì 450mg mỗi 8 giờ | |
| Thẩm tách - siêu lọc máu tĩnh mạch-tĩnh mạch liên tục (CVVHDF) | Liều tải 3g, Liều duy trì 750mg mỗi 8 giờ | |

Tuy nhiên, trong thời kỳ tỷ lệ nhiễm trùng do *P. aeruginosa* đã kháng tăng lên, việc áp dụng chế độ liều truyền tĩnh mạch trong 1 giờ như trên có thể không đạt được hiệu quả như mong muốn. Ceftolozan/tazobactam là một kháng sinh diệt khuẩn phụ thuộc thời gian nên thông số dược động/ dược lực học (PK/PD) quan trọng nhất đối với hoạt tính của thuốc là thời gian nồng độ thuốc ở dạng dạng tự do cao hơn nồng độ ức chế tối thiểu ($fT > MIC$). Nhiều nghiên cứu cho thấy có thể nhanh chóng đạt được mục tiêu điều trị với beta – lactam thông qua truyền liên

tục hoặc truyền kéo dài từ 2 – 4 giờ. Cụ thể, nghiên cứu “Tiêm truyền liên tục ceftolozan/tazobactam giúp tăng khả năng đạt mục tiêu điều trị ở bệnh nhân nhiễm trùng *Pseudomonas aeruginosa*” của tác giả Pilmis B. năm 2019 cho thấy chế độ liều ceftolozan/tazobactam 2 g/1g truyền tĩnh mạch trong 1 giờ mỗi 8 giờ như khuyến cáo hiện nay không đảm bảo đạt mục tiêu điều trị đối với chủng *Pseudomonas aeruginosa* có mức MIC ≥ 4 mg/L. Và so sánh với một số nghiên cứu khác từ năm 2017 – 2022 cũng chứng minh được vai trò của truyền liên tục CTZ/TZ trong việc đạt được mục tiêu điều trị.^[4]

B. CÁC NGHIÊN CỨU VỀ CEFTOLOZAN/AZOBACTAM

1. TÊN NGHIÊN CỨU: “Tiêm truyền liên tục ceftolozan/tazobactam giúp tăng khả năng đạt mục tiêu điều trị ở bệnh nhân nhiễm trùng *Pseudomonas aeruginosa*”.

2. PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU:

Nghiên cứu đoàn hệ tiến cứu đa trung tâm được tiến hành nhằm so sánh hiệu quả của phương pháp truyền liên tục hoặc kéo dài CTZ/TZ với truyền ngắt quãng CTZ/TZ trong điều trị nhiễm trùng liên quan đến *P. aeruginosa* đa kháng thuốc.

Định nghĩa đa kháng thuốc: Theo chuyên gia quốc tế Magiorakos và cộng sự đa kháng thuốc là tình trạng không mẫn cảm với ít nhất một tác nhân trong ba họ

kháng sinh trở lên (penicillin phổ rộng, carbapenem, cephalosporin, aminoglycoside, hoặc fluoroquinolon).

Tất cả bệnh nhân có sẵn dữ liệu về nồng độ CTZ/TZ trong huyết tương đều đủ điều kiện tham gia nghiên cứu này. Nồng độ CTZ/TZ trong huyết tương ở trạng thái ổn định được đo bằng UHPLC – EPI – HRAM.

Thử nghiệm độ nhạy cảm của vi khuẩn với kháng sinh (AST) được đánh giá bằng phương pháp khuếch tán đĩa theo hướng dẫn của CA – SFM/EUCAST MIC của CTZ/TZ được xác định bằng E – test theo khuyến nghị của nhà sản xuất.

- a. Đo nồng độ thuốc trong huyết tương ở trạng thái ổn định theo thời gian truyền CTZ/TZ của 3 nhóm bệnh nhân:
 - Nhóm truyền ngắt quãng (IB): ≤ 1 giờ
 - Nhóm truyền kéo dài (PI): 4 giờ
 - Nhóm truyền liên tục (CI): Truyền kháng sinh liên tục.
- b. Ước tính tỷ lệ phần trăm bệnh nhân đạt được mục tiêu PK/PD là $100\% fT > MIC$ hoặc $100\% fT > 4MIC$, tùy thuộc vào giá trị MIC của CTZ/TZ với *P. aeruginosa* trên những bệnh nhân nghiên cứu. Từ đó, nghiên cứu sẽ chọn ra các mục tiêu phù hợp nhất cho bệnh nhân trong đơn vị chăm sóc đặc biệt (ICU) được điều trị bằng beta – lactam.

KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

72 bệnh nhân đã đăng kí tham gia nghiên cứu. Các bệnh nhân trong mẫu nghiên cứu có tuổi trung vị là 48,5 (32,4 – 63,2 tuổi). Hầu hết bệnh nhân là nam giới, chiếm 63,9%. Cân nặng trung bình là 70,5 (\pm 27,9 kg). Độ thanh thải creatinin đo được là $81,9 \pm 52,3$ mL/phút (nằm trong khoảng từ 2 – 256 phút). Các đặc điểm chung của bệnh nhân được trình bày trong **Bảng 3**.

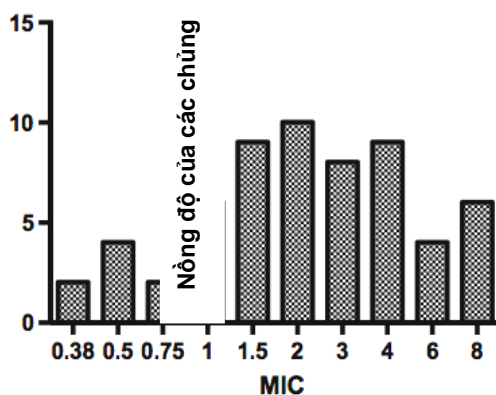
Bảng 3. Đặc điểm chung của mẫu nghiên cứu

| Biến lâm sàng | Tần suất | Trung bình \pm SD | Trung vị (IQR) |
|---------------------------------|----------|---------------------|--------------------|
| Tuổi (năm) | | 45,4 \pm 25,7 | 48,5 (32,4 – 62,2) |
| Giới tính (nam/nữ) | 46/26 | | |
| Cân nặng (kg) | | 70,5 \pm 27,9 | 65 (50,7 – 85) |
| Serum creatinine (μ mol/L) | | 95,6 \pm 67,6 | 71 (58,2 – 122) |
| Độ lọc cầu thận (mL/phút) | | 81,9 \pm 52,3 | 68,5 (29,5 – 125) |

Chú thích: SD: độ lệch chuẩn; IQR: khoảng tứ phân vị (Q1 – Q3)

Trong tổng số bệnh nhân có 57 bệnh nhân (79%) nhập viện vào khoa ICU, 37 bệnh nhân (51,4%) bị suy giảm

miễn dịch và tỷ lệ tử vong tại bệnh viện là 15,2%. Nhiễm khuẩn thường gặp nhất là nhiễm khuẩn đường hô hấp với 66,7%, nhiễm khuẩn huyết nguyên phát (7%), nhiễm khuẩn da và mô mềm, nhiễm khuẩn xương khớp (5,5%). Không có biến cố bất lợi nào nghiêm trọng liên quan đến việc sử dụng CTZ/TZ được ghi nhận trong quá trình nghiên cứu. Giá trị MIC của CTZ/TZ dao động từ 0,5 – 8 mg/L (nhạy cảm ≤ 4 $\mu\text{g/ml}$; nhạy trung gian 8 $\mu\text{g/ml}$; kháng ≥ 16 $\mu\text{g/ml}$ đối với vi khuẩn *P. aeruginosa*). 19 bệnh nhân (26,3%) bị nhiễm các chủng vi khuẩn có MIC lên tới 24 mg/L. Sự phân bố của MIC được trình bày trong **Hình 1**.



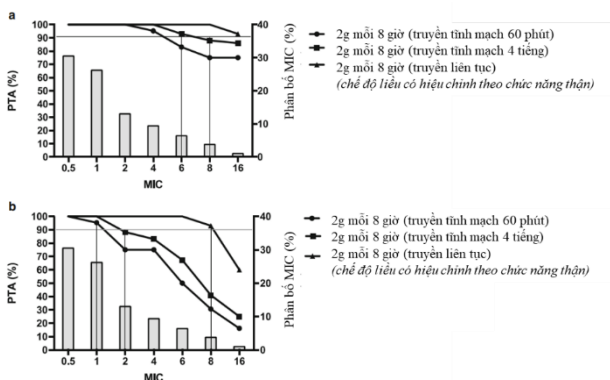
Hình 1. Phân bố MIC của CTZ/TZ với các chủng trong nghiên cứu

Trong số 72 bệnh nhân tham gia nghiên cứu, 44 bệnh nhân (61%) nhận chế độ truyền ngắt quãng, 13 bệnh nhân (18%) nhận chế độ truyền kéo dài và 15 bệnh nhân (21%) nhận chế độ truyền liên tục. Các mục tiêu PK/PD

(100% $fT > 4MIC$) đã đạt được đối với tất cả bệnh nhân bị nhiễm 7 chủng có MIC của CTZ/TZ < 4 mg/L ở bất kể chế độ nào.

Với các chủng có MIC của CTZ/TZ lên đến 8 mg/L, các mục tiêu PK/PD (100% $fT > 4MIC$) chỉ đạt được ở những bệnh nhân nhận chế độ truyền liên tục CTZ/TZ.

Mô hình dược động học ở trạng thái ổn định của CTZ/TZ truyền tĩnh mạch (**Hình 2**) cho thấy rõ sự khác biệt tùy theo cách sử dụng (truyền ngắt quãng, truyền kéo dài, truyền liên tục). Thời gian dùng thuốc ảnh hưởng đến khả năng đạt mục tiêu điều trị (PTA) đối với cùng một chế độ liều dùng. Tỷ lệ PTA cao hơn ở những bệnh nhân được điều trị bằng chế độ truyền liên tục so với những bệnh nhân được điều trị bằng chế độ truyền ngắt quãng hoặc truyền kéo dài.



Hình 2. PTA của CTZ với mục tiêu 90% $fT > MIC$ (a) và mục tiêu 90% $fT > 4MIC$ (b) đối với chế độ truyền ngắt quãng (1 giờ), truyền kéo dài (4 giờ) và truyền liên tục CTZ/TZ theo MIC.

BÀN LUẬN

Đây là nghiên cứu đầu tiên đánh giá dược động học và dược lực học của việc truyền kéo dài CTZ/TZ ở những bệnh nhân nhiễm trùng liên quan đến *P. aeruginosa* đa kháng thuốc.

Đối với *P. aeruginosa* có MIC của CTZ/TZ = 6 mg/L, chế độ liều CTZ/TZ 2 g x 3 lần/ngày hoặc tương đương (có hiệu chỉnh theo chức năng thận) đều đạt được PTA > 90% $fT > MIC$. Tuy nhiên, trên 90% trường hợp nhiễm khuẩn do *P. aeruginosa* với MIC ≥ 6 mg/L phải áp dụng chế độ truyền kéo dài hoặc liên tục mới đạt được mục tiêu điều trị. Bên cạnh đó, mục tiêu $fT > MIC$ chỉ nên áp dụng với các trường hợp nhiễm trùng nhẹ đến trung bình. Bệnh nhân nằm ICU cần cân nhắc đến mục tiêu 100% $fT > 4MIC$.

Đối với *P. aeruginosa* có MIC của CTZ/TZ = 4 mg/L, chỉ chế độ truyền liên tục 2 g x 3 lần hoặc tương đương (có hiệu chỉnh theo chức năng thận) mới đạt PTA > 90% $fT > 4MIC$. Không chế độ dùng thuốc nào có thể đạt được nồng độ tối ưu khi vi khuẩn có MIC của CTZ/TZ > 16 mg/L.

Kết quả nghiên cứu này phù hợp với những nghiên cứu trước đây. Một nghiên cứu hồi cứu của Lodise và cộng sự ở những bệnh nhân nhiễm trùng nặng do

P.aeruginosa cho thấy việc truyền liên tục piperacillin – tazobactam giúp tăng $fT > MIC$ và cải thiện tỷ lệ sống sót sau 14 ngày (12,2% với 31,6%, $p = 0,04$) so với nghiên cứu đoàn hệ trước đó. Trong *in vitro*, nghiên cứu trên mô hình nhiễm trùng sợi rỗng (Hollow fibre infection model, HFIM) của một chủng *P.aeruginosa* phân lập với MIC của CTZ/TZ = 4 mg/L cho thấy cần dùng liều CTZ/TZ cao hơn (2 g/1 g) để ngăn ngừa sự xuất hiện tình trạng kháng kháng sinh ở những bệnh nhân nhiễm trùng nặng do *P.aeruginosa*.

KẾT LUẬN

Chưa có đủ dữ liệu chứng minh phác đồ liều CTZ/TZ 2 g/1 g mỗi 8 giờ truyền tĩnh mạch trong 1 giờ như khuyến cáo hiện nay đạt được PTA với các chủng *P.aeruginosa* có MIC > 4 mg/L. Cần có những nghiên cứu sâu hơn để hiểu rõ hơn về tối ưu hoá việc sử dụng kháng sinh mới này.

3. So sánh với một số nghiên cứu khác

| Tên bài báo | Tối ưu hóa liều Ceftolozane/ Tazobactam dưới dạng đơn trị liệu hoặc kết hợp với Amikacin để điều trị <i>P. aeruginosa</i> kháng Carbapenem [5] | Ảnh hưởng của nồng độ kháng sinh Ceftolozane/ Tazobactam trong chế độ tiêm truyền liên tục đối với điều trị các chủng <i>P. aeruginosa</i> đa kháng bằng mô hình hollow – fiber [6] | Chế độ liều Ceftolozane/ Tazobactam trong điều trị nhiễm khuẩn do <i>P. aeruginosa</i> [7] | Xác định phác đồ Ceftolozane/ Tazobactam thay thế cho bệnh nhân nhiễm trùng do <i>P. aeruginosa</i> với giá trị MIC từ 4 đến 32 mg/L [8] |
|------------------------|---|--|--|---|
| Tác giả, năm công bố | Worapong Nasomsong và cộng sự, 2022. | María M Montero và cộng sự, 2021. | Jesus Ruiz và cộng sự, 2020. | Senthil Natesan và cộng sự, 2017. |
| Phương pháp nghiên cứu | Phương pháp E – test được sử dụng để xác định hoạt tính kháng sinh <i>in vitro</i> . Tỷ lệ đáp ứng $\geq 90\%$ PTA của | So sánh các chế độ liều tương ứng với các mức nồng độ CTZ/TZ ở trạng thái ổn định (C_{ss}) khác nhau bằng phương pháp tiêm truyền liên tục (CI) đối với ba | 6 chế độ liều CTZ/TZ bao gồm: 0,5/0,25 g, 1/0,5 g và 2/1 g mỗi 8 giờ được truyền trong 1 giờ hoặc 3 giờ. Hiệu quả điều trị được đánh giá dựa trên khả năng đạt | Mô hình dược động học quần thể Monte Carlo được sử dụng để thực hiện 128 phép hoán vị luân phiên về liều lượng, thời gian truyền và |

| | | | | |
|----------------------------------|---|---|---|---|
| | <p>các chế độ liều khác nhau được mô phỏng bằng phương pháp Monte Carlo.</p> | <p>chủng XDR <i>P. aeruginosa</i> ST175 có MIC từ 2 đến 16 mg/L trong mô hình sợi rỗng (HFIM). Các thử nghiệm HFIM lặp lại 10 ngày đã được thực hiện để đánh giá C_{ss} của CTZ/TZ trong CI: So sánh mức độ đề kháng của nồng độ C_{ss} 20 và 45 mg/L với chủng vi khuẩn phân lập nhạy cảm và so sánh hiệu quả diệt khuẩn giữa nồng độ C_{ss} 45 mg/L và 80 mg/L đối với các chủng đề kháng.</p> | <p>mục tiêu 40% fT > MIC và 100% fT > MIC.</p> | <p>chức năng thận trong 5000 trường hợp. Thời gian nồng độ CTZ/TZ tự do trong máu lớn hơn MIC ít nhất 40% (40% fT > MIC) là tiêu chí đánh giá đảm bảo mục tiêu điều trị.</p> |
| <p>Kết quả nghiên cứu</p> | <p>Chế độ truyền CTZ/TZ kéo dài đã đạt được 75% và 100% fT > MIC ở MIC</p> | <p>Hiện tượng đề kháng CTZ/TZ xuất hiện ở mức C_{ss} < 20mg/L. Về hiệu quả diệt khuẩn, mức nồng độ thuốc trong máu cao hơn khuyến cáo hiện</p> | <p>Các liều tiêu chuẩn của CTZ/TZ đạt được giá trị 40% fT > MIC. Tuy nhiên, liều 2 g truyền kéo dài trong 3 giờ là cần thiết để đạt được giá trị 100% fT</p> | <p>Truyền kéo dài CTZ/TZ trong 4 – 5 giờ đạt PTA cao hơn truyền trong thời gian ngắn và truyền liên tục.</p> |

| | | | | |
|--|---|---|--|---|
| | <p>của CTZ/TZ lần lượt là 4 và 2 µg/mL.</p> | <p>tại, Css lên đến 80 mg/L (tương ứng chế độ truyền liên tục 9/4,5g mỗi 24 giờ) cho thấy có hiệu quả diệt khuẩn đối với các chủng đa kháng thuốc có MIC lên đến 16 mg/L.</p> | <p>> MIC, đặc biệt ở những bệnh nhân có độ thanh thải thận tăng và mức độ biểu hiện beta – lactamase cao. Do đó, việc tối ưu hóa sớm liều lượng có thể làm giảm đáng kể sự phát triển đề kháng kháng sinh của vi khuẩn.</p> | <p>So với truyền liên tục, chế độ truyền kéo dài cho nồng độ thuốc trong máu cao hơn ở cùng liều điều trị nên tạo ra PTA thuận lợi hơn trên các bệnh nhiễm trùng với MIC cao. Trong khi đó, truyền liên tục có thể không đạt được nồng độ thuốc đảm bảo tác dụng diệt khuẩn trong máu đối với những vi khuẩn có MIC của CTZ/TZ cao.</p> |
|--|---|---|--|---|

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Escolà-Vergé, L., C. Pigrau, and B. Almirante, *Ceftolozane/tazobactam for the treatment of complicated intra-abdominal and urinary tract infections: current perspectives and place in therapy. Infection and drug resistance*, 2019: p. 1853-1867.
2. (2019), Cục Quản Lý Dược, Tờ thông tin sản phẩm Zerbaxa 1,5g.
3. (2022), Sanford Guide, "Ceftolozan-tazobactam".
4. Pilmis, B., et al., Continuous infusion of ceftolozane/tazobactam is associated with a higher probability of target attainment in patients infected with *Pseudomonas aeruginosa*. *European Journal of Clinical Microbiology & Infectious Diseases*, 2019. **38**: p. 1457-1461.
5. Nasomsong, W., et al., Optimizing Doses of Ceftolozane/Tazobactam as Monotherapy or in Combination with Amikacin to Treat Carbapenem-Resistant *Pseudomonas aeruginosa*. *Antibiotics*, 2022. **11**(4): p. 517.
6. Montero, M.M., et al., Comparison of Ceftolozane/Tazobactam Infusion Regimens in a Hollow-Fiber Infection Model against Extensively Drug-Resistant *Pseudomonas aeruginosa* Isolates. *Microbiology spectrum*, 2022. **10**(3): p. e00892-22.
7. Ruiz, J., et al., Ceftolozane/tazobactam dosing requirements against *Pseudomonas aeruginosa* bacteremia. *Dose-Response*, 2020. **18**(1): p. 1559325819885790.
8. Natesan, S., M.P. Pai, and T.P. Lodise, Determination of alternative ceftolozane/tazobactam dosing regimens for patients with infections due to *Pseudomonas aeruginosa* with MIC values between 4 and 32 mg/L. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, 2017. **72**(10): p. 2813-2816.

TÁC DỤNG CỦA ROWACHOL TRONG ĐIỀU TRỊ RỐI LOẠN CHỨC NĂNG TÚI MẬT DỰA TRÊN PHÂN SUẤT TỔNG MÁU TÚI MẬT



Ds. Trần Thị Tường Vy

1. GIỚI THIỆU

Đau bụng kiểu mật điển hình là một vấn đề lâm sàng thường gặp, theo tiêu chí Rome IV là cơn đau từ trung bình đến nặng, khu trú ở vùng thượng vị và/hoặc bên phải góc phần tư phía trên, kéo dài >30 phút. Đau đường mật đôi khi khó phân biệt với đau khác như hội chứng

ruột kích thích, bệnh trào ngược dạ dày thực quản, chứng khó tiêu chức năng, sỏi túi mật và sỏi đường mật.

Rối loạn chức năng túi mật là một tình trạng đau tương đối hiếm gặp và được định nghĩa là đau đường mật khi không có sỏi mật hoặc các bệnh cấu trúc khác. Chẩn đoán của rối loạn chức năng túi mật có thể là phân suất tổng máu túi mật (GBEF) thấp trên chụp X quang đường mật nhưng kết quả xét nghiệm bình thường. Hơn nữa, GBEF thấp, đặc biệt <35%, được xem là một yếu tố dự báo làm giảm triệu chứng sau cắt túi mật ở bệnh nhân bị rối loạn chức năng túi mật. Khả năng làm rỗng túi mật bị suy giảm, sẽ thúc đẩy ứ mật và viêm túi mật, cuối cùng dẫn đến hình thành sỏi mật. Mặc dù các triệu chứng của những bệnh do rối loạn vận động túi mật dường như không thể phân biệt được với nhau, phương pháp điều trị được lựa chọn luôn là cắt túi mật.

Rowachol là một tác nhân gây lợi mật mạnh, bao gồm sáu vòng monoterpen, tất cả có nguồn gốc từ tinh dầu thực vật tinh khiết. Mỗi terpene ở Rowachol đều không chỉ có tác dụng lợi mật mà còn có tác dụng kháng khuẩn, chống oxy hóa, chống viêm và chống co thắt trong *in vivo* và *in vitro*. Có giả thuyết rằng việc điều trị bằng Rowachol cho bệnh nhân bị đau đường mật sẽ cải thiện các triệu chứng và rối loạn chức năng túi mật của họ, có thể đo trực tiếp bằng những thay đổi trong GBEF.

Nghiên cứu của tác giả Lee SH và cộng sự năm 2023 đã khảo sát sự cải thiện lâm sàng và thay đổi GBEF bằng điều trị Rowachol ở bệnh nhân đau đường mật điển hình.

2. PHƯƠNG PHÁP

Từ tháng 7 năm 2016 đến tháng 4 năm 2023, 138 bệnh nhân đã được đưa vào nghiên cứu theo các tiêu chí như sau: có các cơn đau đường mật theo tiêu chí Rome IV, sử dụng Rowachol trên 2 tháng và được chụp ảnh đường mật để theo dõi GBEF.

Rowachol dưới dạng nhẹ hợp terpene (pinene 17 mg, camphene 5 mg, cineol 2 mg, menthone 6 mg, tinh dầu bạc hà 32 mg và borneol 5 mg), được kê đơn bằng đường uống 100 mg, ba lần một ngày, trong ít nhất 2 tháng. Theo dõi thời gian và đo GBEF sau điều trị phụ thuộc vào bác sĩ. Điểm đau của tất cả các bệnh được đánh giá ở mỗi lần khám ngoại trú, theo thang điểm đau VAS (Visual Analogue Scale). Đáp ứng lâm sàng được đánh giá sau khi điều trị nội khoa như sau: “không đáp ứng” biểu thị tình trạng bệnh nặng hơn, không thay đổi hoặc vẫn còn triệu chứng; “đáp ứng một phần” biểu thị nhẹ nhàng, trung bình, tốt hơn, hoặc triệu chứng được cải thiện <75%; và “đáp ứng” biểu thị không còn triệu chứng, đã khỏi bệnh hoặc tình trạng được cải thiện > 75%.

3. KẾT QUẢ

Tổng cộng có 31 bệnh nhân được đưa vào phân tích cuối cùng. Đặc điểm của 31 bệnh nhân được tóm tắt trong **Bảng 1**. Độ tuổi trung bình của bệnh nhân là 46,0 (khoảng 26,0 – 72,7) tuổi và nữ chiếm ưu thế (71,0%). Tất cả bệnh nhân được khám bằng siêu âm ổ bụng, có 9 bệnh nhân (29,0%) có sỏi túi mật hoặc cặn bùn. Kết quả siêu âm của những bệnh nhân này như sau: kích thước 2 mm sỏi mật đơn ($n = 1$), nhiều sỏi mật cỡ 1 ~ 2 mm ($n = 4$) và bùn cát túi mật ($n = 4$). Các kết quả xét nghiệm cơ bản, bao gồm xét nghiệm chức năng gan, không có gì đáng chú ý ở tất cả các bệnh nhân. Các thuốc dùng chung trong thời gian điều trị bằng Rowachol được mô tả trong **Bảng 2**.

Bảng 1. Tóm tắt đặc điểm các bệnh nhân trong nghiên cứu

| Đặc điểm | |
|--|--------------------|
| Tuổi | 46,0 (26,0 – 72,7) |
| Giới tính nữ | 22 (71,0%) |
| AST | 26,5 ± 9,3 |
| ALT | 21,5 ± 11,7 |
| Bilirubin toàn phần | 0,64 ± 0,27 |
| Siêu âm qua ổ bụng có sỏi ($\leq 2\text{mm}$) hoặc cặn bùn cát túi mật | 9 (29,0%) |
| Xạ hình GBEF, % | 45,8 (6,5 – 68,2) |

| Đặc điểm | |
|--|-------------------|
| Bệnh nhân có GBEF \leq 35% | 9 (29,0%) |
| Thời gian theo dõi (tháng) | 23,3 (4,1 – 50,2) |

Bảng 2. Các thuốc dùng chung trong quá trình điều trị Rowachol

| Nhóm thuốc | Số lượng (%) |
|--|---------------------|
| Các acid mật dạng uống (ursodeoxycholic; muối magnesium trihydrate của axit chenodeoxycholic và axit ursodeoxycholic) | 24 (77,4%) |
| Ức chế bơm proton (PPI) | 20 (64,5%) |
| Motilitone | 18 (58,1%) |
| Octylonium bromide/ Pinaverium bromide | 14 (45,2%) |
| Itopride hydrochloride | 8 (25,8%) |
| Men vi sinh | 6 (19,4%) |
| Stillen tab (Artemisia Herb 95% Ethanol Soft Ext) | 2 (6,5%) |
| Camostat mesilate | 2 (6,5%) |
| Alprazolam | 1 (3,2%) |

Sau khi điều trị bằng Rowachol trung bình 10,0 tháng, có 21 (67,7%) bệnh nhân có triệu chứng đã được giải quyết

(Bảng 3). Trong số đó, ba bệnh nhân cuối cùng đã được phẫu thuật cắt túi mật do triệu chứng tái phát sau khi ngừng điều trị bằng Rowachol (n = 2) và làm nặng thêm tình trạng dày thành túi mật (n = 1). Trong số 5 bệnh nhân (16,1%) không có phản ứng, bốn bệnh nhân cuối cùng đã được cắt túi mật. Không có bệnh nhân nào được phẫu thuật nội soi cắt cơ vòng do bệnh Oddi. Ngoài ra, không ai ngừng Rowachol do tác dụng phụ.

Bảng 3. Kết quả

| Kết quả | |
|-------------------------------|----------------|
| Thời gian điều trị | 10 (2.4- 32.5) |
| Không đáp ứng | 5 (16.1%) |
| Đáp ứng một phần | 5 (16.1%) |
| Đáp ứng | 21 (67.7%) |
| Phẫu thuật cắt túi mật | 7 (22.6%) |

Trên chụp X-quang đường mật, GBEF ban đầu trung bình là 45,8% (phạm vi 6,5–68,2%), và 9 bệnh nhân (29,0%) có GBEF 35% (Bảng 1). Trong thời gian theo dõi trung bình của 23,3 tháng, thời gian đo GBEF tiếp theo thay đổi so với thời điểm cuối ngày điều trị bằng Rowachol. Khoảng thời gian trung bình giữa lần đầu và chụp X-quang mật theo dõi là 3,5 tháng (khoảng 2,6 – 32,6 tháng).

Ở những bệnh nhân có GBEF $\leq 35\%$ ($n = 9$), Rowachol làm tăng đáng kể GBEF từ $21,3\% \pm 8,3\%$ đến $49,1\% \pm 20,7\%$. Tuy nhiên, tốc độ cải thiện về các triệu chứng sau khi điều trị bằng Rowachol không khác biệt đáng kể giữa các bệnh nhân với GBEF $\leq 35\%$ và bệnh nhân có GBEF $> 35\%$.

4. Thảo luận

Đây là nghiên cứu đầu tiên đánh giá tác dụng điều trị của Rowachol trong một nhóm bệnh nhân mắc bệnh đau đường mật điển hình, bao gồm rối loạn chức năng túi mật dựa vào GBEF.

Theo nghiên cứu này Rowachol đã giải quyết được các triệu chứng của 21 trên tổng số 31 bệnh nhân (67,7%) bị đau đường mật điển hình và GBEF đã tăng đáng kể (10,4%, $p = 0,012$). Phát hiện này cung cấp bằng chứng đầu tiên ủng hộ giả thuyết rằng Rowachol có lợi trong việc cải thiện các triệu chứng và GBEF ở bệnh nhân có rối loạn chức năng túi mật.

Rowachol, một hỗn hợp của terpene, lần đầu tiên được giới thiệu như một chất tiêu sỏi cho điều trị làm tan sỏi mật. Nó ức chế hydroxymethyl glutamylcoenzyme A reductase ở gan, làm thay đổi độ bão hòa cholesterol ở đường mật và làm giảm chỉ số tạo sỏi mật. Menthol, một trong những monoterpen chính của Rowachol, chủ yếu

được được tiết vào mật dưới dạng menthol glucuronide, được biết là có tác dụng tăng cường khả năng hòa tan của cả canxi cacbonat và photphat, do đó giúp làm giảm quá trình vôi hóa sự kết tinh của sỏi mật. Hơn nữa, mỗi thành phần của Rowachol đều có cơ chế tác dụng chống oxy hóa, chống nhiễm trùng, chống co cứng và giảm đau *in vitro*. Một số nghiên cứu đã báo cáo sự cải thiện khi điều trị bằng Rowachol lâu dài ở những bệnh nhân có sỏi mật.

Không chỉ Rowachol, các tác nhân tiêu sỏi khác như axit ursodeoxycholic và axit chenodeoxycholic, cũng cho thấy sự cải thiện về triệu chứng và GBEF ở hầu hết bệnh nhân có rối loạn chức năng túi mật. Về mặt lý thuyết, Rowachol và mỗi loại acid mật có cơ chế điều trị và tác dụng khác nhau nên hiệp đồng trong việc làm tan sỏi mật. Trong nghiên cứu cũng thể hiện rằng phần lớn bệnh nhân (77,4%) có sử dụng đồng thời các chế phẩm axit mật này.

Trong một nghiên cứu trước đây, GBEF đã cải thiện đáng kể cao hơn theo thứ tự sau: tình nguyện viên khỏe mạnh, bệnh sỏi đường mật và bệnh sỏi túi mật. Phổ của các bệnh về đường mật đã được mô tả là dẫn đến sự phát triển của tinh thể và sau đó là hình thành sỏi mật và viêm mãn tính ở túi mật, do bão hòa mật và rối loạn chức năng túi mật. Đau đường mật có thể xảy ra ở bất kỳ thời điểm nào trong phổ bệnh này. Ở nhóm nghiên cứu này có 9

(29,0%) bệnh nhân có sỏi túi mật hoặc chặn sỏi có kích thước lên tới 2 mm. Không có sự khác biệt đáng kể về đặc điểm cơ bản, lâm sàng kết quả, hoặc sự thay đổi GBEF giữa bệnh nhân bị sỏi mật hoặc bùn mật và những bệnh nhân còn lại.

Kết quả nghiên cứu này có một số hạn chế. Đầu tiên, bản chất của nghiên cứu hồi cứu được thực hiện tại một trung tâm duy nhất mà không có bất kỳ nhóm đối chứng nào nên gây khó khăn cho việc loại trừ hiệu ứng giả dược, sai lệch lựa chọn hoặc các yếu tố gây nhiễu khác. Ngoài ra, hầu hết bệnh nhân đều bị loại khỏi nghiên cứu do chiến lược khám và điều trị không thống nhất nên không được điều trị bằng Rowachol hoặc không được đo GBEF theo dõi. Ngay cả trong nhóm nghiên cứu, thời gian điều trị và thời gian theo dõi chụp X-quang mật được phân bố rộng rãi, điều này có thể gây nhầm lẫn cho kết quả nghiên cứu. Hơn nữa, do cỡ mẫu nhỏ nên rất khó để xác nhận kết luận chắc chắn về tác dụng điều trị của Rowachol đối với những bệnh nhân mắc các bệnh này.

Như đã đề cập trước đó, ngoài Rowachol bệnh nhân còn được kê đơn các thuốc khác; do đó, không thể xác định liệu phương pháp điều trị này có phù hợp hay không vượt trội so với những phương pháp khác. Trong tương lai cần có nghiên cứu với phạm vi lớn hơn để đánh giá tác dụng

thực tế của Rowachol như một lựa chọn điều trị bổ sung tiềm năng cho bệnh nhân có rối loạn chức năng túi mật.

Tài liệu tham khảo:

Lee SH, Chung HW, Lee TY, Cheon YK. Effect of Rowachol on the Gallbladder Dysmotility Disorder Based on Gallbladder Ejection Fraction. Medicina (Kaunas). 2023 Jan 3;59(1):105. doi: 10.3390/medicina 59010105. PMID: 36676729; PMCID: PMC9862614.



ĐỘC TÍNH THẦN KINH CỦA KHÁNG SINH NHÓM CARBAPENEM

DS. Trần Gia Ân

Nhóm kháng sinh carbapenem (ertapenem, imipenem, meropenem, doripenem) có phổ kháng khuẩn rộng và được sử dụng nhiều trong nhiễm khuẩn mức độ trung bình đến nặng. Tuy nhiên, bên cạnh tác dụng điều trị, độc tính trên hệ thần kinh của nhóm carbapenem cũng cần lưu ý. Động kinh là tác dụng phụ thường được đề cập trong y văn, nhưng gần đây, các báo cáo về dấu hiệu loạn thần cũng được ghi nhận.

Cơ chế gây độc thần kinh được biết là carbapenem ức chế thụ thể GABA_A ở thần kinh trung ương (TKTU) thông qua chuỗi carbon ở mạch nhánh. Do imipenem có chuỗi carbon ở mạch nhánh dài hơn nên liên kết với GABA nhiều hơn và dễ gây ra các tác động trên thần kinh trung ương. Theo kết quả thống kê của Miller và cộng sự, động kinh thường hay gặp nhiều nhất khi sử dụng imipenem/cilastatin (3-33%). Tỷ lệ này khá thấp ở ertapenem, meropenem và doripenem (<1%). Tuy nhiên,

theo dữ liệu phân tích của VigiBase® là cơ sở dữ liệu báo cáo ADR của WHO cho thấy: 27% bệnh nhân có triệu chứng trên hệ thần kinh với thuốc nghi ngờ là ertapenem so với imipenem và meropenem (lần lượt là 23%, 6%). Độc tính thần kinh là tác dụng phụ hiếm gặp của ertapenem tuy nhiên, gần đây những báo cáo liên quan đến độc tính trên dần tăng lên với các biểu hiện loạn thần, ảo giác, rối loạn hành vi và các trường hợp loạn thần do ertapenem thường xuất hiện ở bệnh nhân suy chức năng thận vì dễ dẫn đến quá liều thuốc, và trong một số trường hợp, có thể xảy ra dù đã sử dụng liều phù hợp. ^[1, 2]

Bài tổng quan thu thập về các ca lâm sàng độc tính thần kinh gây ra do ertapenem (ertapenem – induced neurotoxicity – EIN) từ 31/10/2001 đến 31/12/2022 của Wang C. và cộng sự, cho thấy: ^[2]

- Các yếu tố nguy cơ có thể dẫn đến EIN là tuổi cao, suy thận (đặc biệt suy thận ở mức độ trung bình), đã có bệnh lý thần kinh trước đó và albumin thấp.
- Các triệu chứng thường hay gặp là co giật (42,4%), ảo giác (36,4%), thay đổi trạng thái tâm thần (25,8%) và rối loạn (22,7%).

- Ngừng thuốc là biện pháp điều trị quan trọng nhất. Tùy từng trường hợp, có thể sử dụng thuốc chống động kinh hoặc lọc máu khi cần.

Liệu pháp xử trí tối ưu trong các trường hợp EIN hiện vẫn chưa rõ ràng. Ngừng thuốc là biện pháp thiết yếu và khuyến cáo nên đổi sang một kháng sinh khác ít độc tính hơn. Các triệu chứng có thể biến mất trong vòng 1 – 6 tuần sau khi ngừng thuốc. Bệnh nhân với các triệu chứng co giật nghiêm trọng có thể dùng các thuốc điều trị triệu chứng như natri valproate. Tuy nhiên, có tương tác giữa valproic acid và carbapenem ở mức nghiêm trọng gây giảm nồng độ của acid valproic làm giảm tác dụng của thuốc. Nếu được, có thể thay bằng các kháng sinh khác như tigecycline, polymyxins trường hợp nhiễm khuẩn gram âm hoặc fosfomycin, nitrofurantoin trong trường hợp nhiễm khuẩn niệu. Trong trường hợp bắt buộc sử dụng carbapenem, có thể cần chỉ định các thuốc chống động kinh. Việc lựa chọn thuốc động kinh tùy thuộc vào loại động kinh, tác dụng phụ, tương tác thuốc, yếu tố nguy cơ của bệnh nhân như suy thận, suy gan. Levetiracetam thường được lựa chọn sử dụng để thay thế acid valproic do ít nguy cơ tương tác thuốc hơn phenytoin, phenobarbital và carbamazepine. [2, 3]

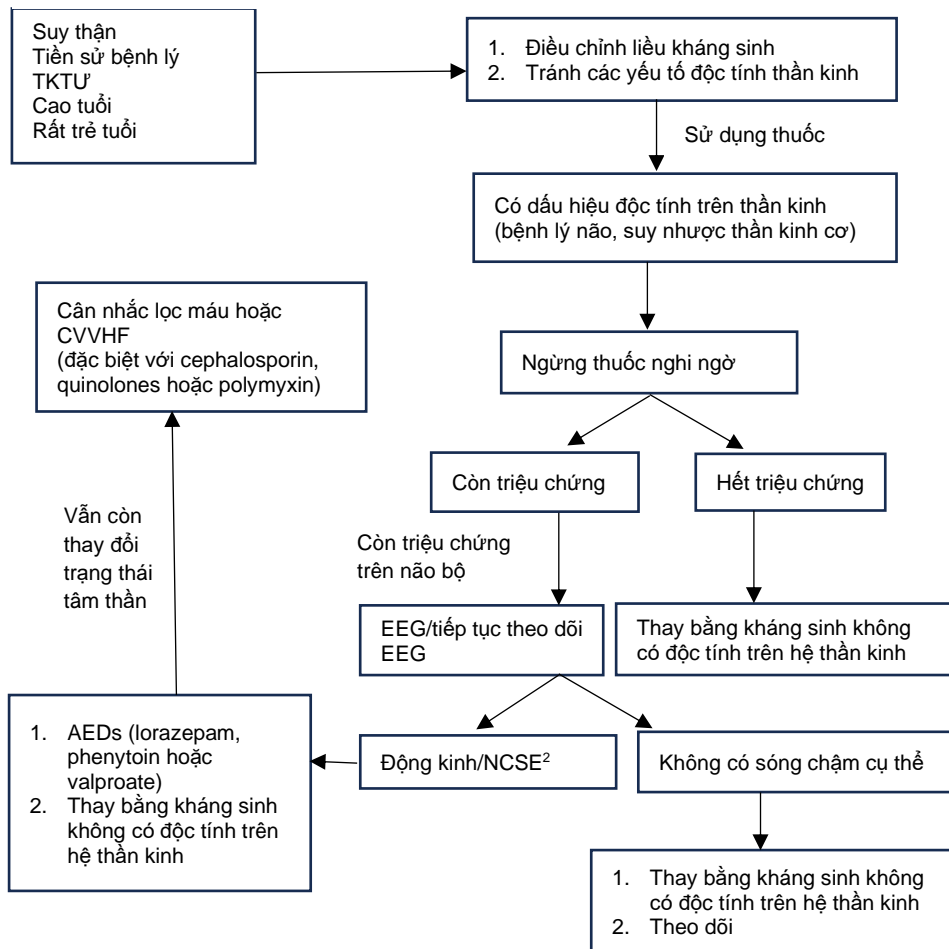
Trong các trường hợp ngộ độc thần kinh do ertapenem được tổng hợp bởi Danés I và cộng sự (**Bảng 1**), cho

thấy các triệu chứng gặp phải chủ yếu là loạn thần, khoảng 90% trường hợp có độ thanh thải creatinine (CrCl) < 50 ml/phút/1,73m² và giảm albumin máu. Trong một số trường hợp, chế độ liều phù hợp vẫn có thể quá cao ở một số bệnh nhân suy thận mức độ trung bình (CrCl 31 – 59 ml/phút). Cần thiết đánh giá lại chức năng thận trong quá trình điều trị và điều chỉnh liều hoặc cân nhắc thời gian điều trị dựa trên đánh giá lâm sàng, đặc biệt khi có sự thay đổi CrCl (như giảm CrCl < 30 ml/phút/1,73m²) hoặc xuất hiện rối loạn hành vi không giải thích được. Các triệu chứng EIN có thể diễn ra âm thầm và không được lưu ý, việc phát hiện sớm các dấu hiệu gợi ý triệu chứng loạn thần của bệnh nhân đóng vai trò quan trọng giúp cải thiện tiên lượng của người bệnh. [1] Trong các trường hợp ghi nhận được, triệu chứng thường giảm sau 1 tuần ngừng ertapenem (một số thay thế bằng meropenem) và có thể hồi phục nhanh hơn (1 ngày) với trường hợp có chức năng thận tốt.

Hiện vẫn chưa có hướng dẫn cụ thể về xử trí các độc tính thần kinh của nhóm carbapenem. Có thể tham khảo lưu đồ về quản lý độc tính thần kinh của các nhóm kháng sinh nói chung ở bệnh nhân có nguy cơ cao theo tác giả Grill MF đề ra năm 2011 (**Hình 1**) [4]. Bệnh nhân có yếu tố nguy cơ cao (suy thận, giảm albumin máu, tiền sử bệnh trên hệ thần kinh trung ương, tuổi cao) nên được theo dõi kỹ

các dấu hiệu độc tính trên hệ thần kinh. Thường xuyên đánh giá lại triệu chứng và chức năng thận trong quá trình điều trị và điều chỉnh liều khi cần. Khi có các dấu hiệu bất thường xuất hiện như thay đổi trạng thái tâm thần, cần ngừng thuốc và bổ sung các điều trị cần thiết.

Bệnh nhân nguy cơ cao



Ghi chú:

NCSE (non-convulsive status epilepticus): trạng thái động kinh không co giật

AED (antiepileptic drug): thuốc chống động kinh

CVVHF (continuous venovenous hemofiltration): lọc máu thẩm tách liên tục tĩnh mạch – tĩnh mạch

Hình 1. Lưu đồ quản lý độc tính thần kinh do thuốc kháng sinh ở bệnh nhân có nguy cơ cao

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Danés I, Pérez E, Pigrau C, et al. A case series of confusional states and other neurotoxic effects caused by ertapenem. *Br J Clin Pharmacol*. 2021;87(4):2140-2145. doi:10.1111/bcp.14582
2. Wang C, Zhou Y, Zhou Y, Ye C. Ertapenem-Induced Neurotoxicity: A Literature Review of Clinical Characteristics and Treatment Outcomes. *Infect Drug Resist*. 2023;16:3649-3658. Published 2023 Jun 8. doi:10.2147/IDR.S406852
3. Al-Quteimat O, Laila A. Valproate Interaction With Carbapenems: Review and Recommendations. *Hosp Pharm*. 2020;55(3):181-187. doi:10.1177/0018578719831974
4. Grill MF, Maganti RK. Neurotoxic effects associated with antibiotic use: management considerations. *Br J Clin Pharmacol*. 2011;72(3):381-393. doi:10.1111/j.1365-2125.2011.03991.x

Bảng 1. Một số ca lâm sàng về ngộ độc ertapenem ^[1]

| Giới tính/ tuổi Bệnh nền hoặc yếu tố nguy cơ | Chỉ định | Liều dùng | Chức năng thận và albumin | | ADR | Thời điểm khởi phát ADR | Thuốc nghi ngờ khác | EEG | Xử trí và kết quả |
|---|--|---------------------------------|---|--|------------------------------------|-------------------------------------|---------------------------|-----|---|
| | | | Tại thời điểm sử dụng | Khi xảy ra ADR | | | | | |
| Nam/ 63 tuổi, BTM, phẫu thuật gần đây (cắt bằng quang tận gốc, chuyển lưu nước tiểu bằng phương pháp Bricker) | Nhiễm khuẩn niệu (<i>E.coli</i> ESBL) | 1g/ ngày, trong 3 ngày | SCr = 5mg/dL CrCl = 11 ml/phút/ 1,73m ² Alb = 2,2 g/dL | SCr = 2,82mg/dL CrCl = 23 ml/phút/ 1,73m ² Alb = 2 g/dL | Loạn thần tự rút catheter | 1 ngày | – | – | Đổi ertapenem sang meropenem, điều trị trong 5 ngày. Hết triệu chứng sau 1 tuần ngừng ertapenem |
| Nam/ 67 tuổi, THA, | Nhiễm khuẩn huyết | 1g/ ngày, trong | SCr = 1,84mg/dL | SCr = 1,73mg/dL | Loạn thần, ảo | 12 ngày | Tacrolimus | – | Ngừng ertapenem. |

| Giới tính/ tuổi Bệnh nền hoặc yếu tố nguy cơ | Chỉ định | Liều dùng | Chức năng thận và albumin | | ADR | Thời điểm khởi phát ADR | Thuốc nghi ngờ khác | EEG | Xử trí và kết quả |
|---|--|-------------------------------------|--|--|---------------------------|-------------------------------------|---------------------------|------------------------|--|
| | | | Tại thời điểm sử dụng | Khi xảy ra ADR | | | | | |
| ghép thận, BTM, bệnh tim thiếu máu cục bộ ổn định | từ đường niệu (<i>Kleb- siella</i> ESBL) | 13 ngày | CrCl = 37 ml/phút/ 1,73m ² Alb = 3,2 g/dL | CrCl = 40 ml/phút/ 1,73m ² Alb = 3,9 g/dL | thị, và yếu cơ | | | | Hết triệu chứng sau 1 tuần ngừng ertapenem |
| Nam/ 76 tuổi, THA, BTM, ghép thận | Viêm thận bể (<i>Morga nella</i>) sau ghép thận | 1g/ ngày, trong 15 ngày | SCr = 1,42mg/dL CrCl = 48 ml/phút/ 1,73m ² Alb = 2,6 g/dL | SCr = 1,28mg/dL CrCl = 54 ml/phút/ 1,73m ² Alb = 2,7 g/dL | Loạn thần và té ngã | 2 ngày | – | – | Ngừng ertapenem. Hết triệu chứng sau 1 tuần ngừng ertapenem |
| Nam/ 78 tuổi, BTM, ĐTĐ, THA, | Sốt, nghi ngờ nhiễm | 1g/ ngày, trong 4 ngày | SCr = 1,63mg/dL CrCl = 40 ml/phút/ | SCr = 1,48mg/dL CrCl = 45 ml/phút/ | Bệnh lý não | 3 ngày | Quetiapine | Sóng theta 6-7Hz | Ngừng ertapenem và quetiapine. Điều trị meropenem |

| Giới tính/ tuổi Bệnh nền hoặc yếu tố nguy cơ | Chỉ định | Liều dùng | Chức năng thận và albumin | | ADR | Thời điểm khởi phát ADR | Thuốc nghi ngờ khác | EEG | Xử trí và kết quả |
|---|---|-------------------------------------|--|--|--|-------------------------------------|---------------------------|--|--|
| | | | Tại thời điểm sử dụng | Khi xảy ra ADR | | | | | |
| nhập viện do xuất huyết tiêu hóa, và có điều trị tình trạng kích động bằng quetiapine | khuẩn niệu | | 1,73m ² Alb = 3,1 g/dL | 1,73m ² Alb = 2,3 g/dL | | | | | trong 8 ngày và đổi sang teicoplanin. Hết triệu chứng sau 8 ngày ngừng ertapenem |
| Nam/ 68 tuổi, THA, ĐTĐ, BTM | Nghi ngờ viêm tuyến tiền liệt (<i>Kleb- siella</i> ESBL) | 1g/ ngày, trong 15 ngày | SCr = 1,683mg/dL CrCl = 41,1 ml/phút/ 1,73m ² Alb = 2,9g/dL | SCr = 1,78mg/dL CrCl = 38 ml/phút/ 1,73m ² Alb = 3g/dL | Mất phương hướng, té ngã và co giật | 9 ngày | – | Bất thường sóng chậm theta và delta (>2Hz) . Hồi phục sau đó | Đổi ertapenem sang meropenem, điều trị trong 6 ngày. Thuốc chống co giật được dùng khi cần. Hồi phục sau đó |

| Giới tính/ tuổi Bệnh nền hoặc yếu tố nguy cơ | Chỉ định | Liều dùng | Chức năng thận và albumin | | ADR | Thời điểm khởi phát ADR | Thuốc nghi ngờ khác | EEG | Xử trí và kết quả |
|--|-------------|--------------|------------------------------|-------------------|-----|-------------------------------------|---------------------------|-----|----------------------|
| | | | Tại thời điểm sử dụng | Khi xảy ra ADR | | | | | |
| THA - Arterial hypertension: Tăng huyết áp BTM – chronic kidney disease: bệnh thận mạn ĐTĐ – diabetes – đái tháo đường | | | | | | | | | |

GIẢM TIỂU CẦU LIÊN QUAN ĐẾN LINEZOLID

DS. Lê Hồ Bảo Ân

I. THÔNG TIN VỀ KHÁNG SINH LINEZOLID

Linezolid là kháng sinh nhóm oxazolidinon, có phổ tác dụng trên các vi khuẩn Gram (+) đặc biệt là các chủng *Staphylococcus aureus* đa kháng thuốc (bao gồm cả *tụ cầu vàng nhạy cảm trung gian với glycopeptid - GISA*, *tụ cầu vàng nhạy cảm trung gian với vancomycin - VISA*), *Enterococcus faecium* và *Enterococcus faecalis* (bao gồm cả *Enterococcus đề kháng với vancomycin - VRE*).



Với sinh khả dụng đường uống xấp xỉ 100%, linezolid có thể sử dụng cả đường tiêm và đường uống. Thuốc có khả năng xâm nhập tốt vào mô (da, mô mềm, xương, cơ, mỡ, dịch lót biểu mô phế nang), nên thường chỉ định với các trường hợp bệnh lý như viêm phổi bệnh viện, viêm phổi mắc phải từ cộng đồng, nhiễm trùng da và mô mềm, nhiễm khuẩn do *Enterococcus*

bao gồm cả nhiễm khuẩn do *E. faecium* và *E. faecalis* kháng vancomycin gây ra. Với ưu điểm không cần hiệu chỉnh liều trên bệnh nhân suy thận hay có can thiệp lọc máu nên đang ngày càng được sử dụng rộng rãi trong thực hành lâm sàng.

II. BIẾN CỐ BẤT LỢI CỦA LINEZOLID – GIẢM TIỂU CẦU

Giảm tiểu cầu liên quan đến linezolid là phản ứng có hại phổ biến, có thể dẫn đến cần ngừng thuốc. Thử nghiệm lâm sàng pha III của linezolid ghi nhận 2,9% bệnh nhân giảm tiểu cầu. Tuy nhiên, các nghiên cứu đánh giá an toàn của linezolid giai đoạn hậu mại cho thấy tỷ lệ bệnh nhân xuất hiện giảm tiểu cầu cao hơn nhiều, dao động từ 13% đến 53%, phụ thuộc vào định nghĩa giảm tiểu cầu, tiêu chuẩn loại trừ, các yếu tố nguy cơ của bệnh nhân.

1. Cơ chế gây giảm tiểu cầu

Cơ chế hiện chưa rõ ràng, liên quan đến ít nhất 2 cơ chế:

- *Cơ chế thứ nhất là ức chế tủy xương có hồi phục dẫn đến giảm sản xuất tiểu cầu.* Cơ chế này được đề xuất từ sớm, linezolid ức chế tủy xương có thể dẫn đến giảm cả hồng cầu, tiểu cầu và bạch cầu. Cụ thể, linezolid thúc đẩy quá trình phosphoryl hóa myosin chuỗi nhẹ 2 (MLC2) và do đó ngăn chặn quá trình giải phóng tiểu cầu từ mảnh tế bào tiểu cầu trưởng thành.
- *Cơ chế thứ hai là gây giảm tiểu cầu do miễn dịch,* Bernstein và cộng sự đã đề xuất cơ chế giảm tiểu cầu do linezolid tương tự cơ chế giảm tiểu cầu qua trung gian miễn dịch gây ra bởi quinin/quinidin.

2. Thời gian khởi phát

Trong các nghiên cứu về an toàn thuốc ở giai đoạn hậu mại, thời gian xuất hiện giảm tiểu cầu ở bệnh nhân sử dụng linezolid rất khác

nhau. Thời gian điều trị dài (≥ 7 ngày) thường làm tăng nguy cơ giảm tiểu cầu. Tuy nhiên, bệnh nhân được điều trị < 7 ngày cũng có thể gặp biến cố này.

3. Một số dấu hiệu và triệu chứng giảm tiểu cầu liên quan đến thuốc bao gồm

- Người bệnh lớn tuổi, đang sử dụng liệu pháp chống kết tập tiểu cầu, hoặc nhiều bệnh nền làm tăng nguy cơ xuất hiện triệu chứng.
- Triệu chứng toàn thân: ớn lạnh, chóng mặt, mệt mỏi, sốt, buồn nôn, nôn.
- Giảm tiểu cầu mức độ trung bình (20 - 150 G/L): vết bầm tím, tiểu máu vi thể, đốm/ban xuất huyết.
- Giảm tiểu cầu nghiêm trọng (< 20 G/L): xuất huyết não, chảy máu cam, ban xuất huyết, chảy máu lợi, đi tiểu ra máu, đi ngoài ra máu, rong kinh, xuất huyết sau phúc mạc.

4. Các yếu tố nguy cơ liên quan đến giảm tiểu cầu

- Tuổi: bệnh nhân tuổi cao (≥ 65 tuổi) có nguy cơ giảm tiểu cầu nhiều hơn.
- Thời gian điều trị: thời gian sử dụng linezolid kéo dài (≥ 7 ngày) làm tăng nguy cơ giảm tiểu cầu.
- Suy thận: Bệnh nhân suy giảm chức năng thận (Clcr < 60 ml/phút) có nguy cơ gặp giảm tiểu cầu cao hơn từ 13,9% tới 60,5% so với bệnh nhân có chức năng thận bình thường.
- Số lượng tiểu cầu ban đầu thấp (< 150 G/L).
- Một số yếu tố nguy cơ khác được ghi nhận từ các nghiên cứu như bệnh nhân lọc máu, có bệnh lý ác tính, bilirubin toàn phần trước điều trị cao ($>1,2$ mg/dL).

- Thuốc dùng kèm làm tăng nguy cơ giảm tiểu cầu. Tham khảo **Bảng 1** và **Bảng 2**.

Bảng 1. Một số thuốc không điều trị ung thư có liên quan đến giảm tiểu cầu

| Thuốc | Tỉ lệ báo cáo | Thuốc | Tỉ lệ báo cáo |
|----------------|---------------|--------------------|---------------|
| Acetaminophen | NK | Furosemid | NK |
| Aspirin | NK | Heparin | 1 - 30% |
| Atorvastatin | < 0,1% | Hydrochlorothiazid | NK |
| Clarithromycin | NK | Ibuprofen | < 1% |
| Diazepam | NK | Linezolid | 0,7 - 3% |
| Diclofenac | 1 - 3% | Enoxaparin | 1 - 3% |
| Digoxin | NK | Methyldopa | NK |
| Diazepam | NK | Octreotid | NK |
| Diclofenac | 1 - 3% | Piroxicam | NK |
| Digoxin | NK | Sulfamethoxazol | NK |
| Diltiazem | NK | Tetracyclin | NK |
| Fluconazol | NK | Vancomycin | NK |

Ghi chú:
NK: không rõ

Bảng 2. Một số thuốc điều trị ung thư có liên quan đến giảm tiểu cầu

| Tỉ lệ < 1% | Tỉ lệ 1 – 10% | Tỉ lệ > 10% | Tỉ lệ > 10% |
|------------|-------------------|----------------------|--------------------|
| Bleomycin | Gemcitabin (~10%) | Capecitabine (23%) | Epirubicin (5-49%) |
| | Rituximab | Carboplatin (37–80%) | Etoposid (41%) |
| | Vinorelbine (5%) | Cisplatin | Fluorouracil |

| Tỉ lệ < 1% | Tỉ lệ 1 – 10% | Tỉ lệ > 10% | Tỉ lệ > 10% |
|------------|---------------|-------------------------|-------------------|
| | | Cyclophosphamid | Imatinib |
| | | Docetaxel | Irinotecan |
| | | Doxorubicin | Oxaliplatin (30%) |
| | | Doxorubicin (liposomal) | Pactitaxel |

III. THEO DÕI, XỬ TRÍ PHẢN ỨNG CÓ HẠI:

Tất cả bệnh nhân sử dụng linezolid cần được theo dõi công thức máu toàn phần ít nhất 1 lần/tuần. Theo dõi công thức máu toàn phần chặt chẽ hơn được khuyến cáo ở những bệnh nhân có tình trạng bệnh lý nền thiếu máu, giảm bạch cầu, giảm tiểu cầu, giảm tiểu cầu trước khi dùng thuốc; đang dùng các thuốc có thể gây giảm số lượng tế bào máu, giảm chức năng hay số lượng tiểu cầu (*diclofenac, heparin, ibuprofen*); suy thận nặng; dùng linezolid dài hơn 10 ngày.

- Nếu giảm tiểu cầu xảy ra ở bệnh nhân sử dụng linezolid, *nên xem xét ngừng sử dụng thuốc*. Trong trường hợp việc điều trị với linezolid là bắt buộc, không có lựa chọn thay thế, cần theo dõi chặt chẽ công thức máu và có chiến lược quản lý bệnh nhân phù hợp.
- Khuyến cáo theo dõi chặt chẽ công thức máu toàn phần ở những bệnh nhân: bị thiếu máu, giảm bạch cầu hạt hoặc giảm tiểu cầu từ trước; đang dùng đồng thời các loại thuốc có thể làm giảm nồng độ hemoglobin, làm giảm số lượng hồng cầu hoặc ảnh hưởng xấu đến số lượng hoặc chức năng tiểu cầu; bị suy thận nặng; điều trị với linezolid hơn 10-14 ngày. Chỉ nên dùng linezolid cho những đối tượng này khi có thể theo dõi chặt chẽ nồng độ hemoglobin, số lượng hồng cầu và số lượng tiểu cầu.

Tóm lại, giảm tiểu cầu liên quan đến linezolid là phản ứng có hại phổ biến, có thể hồi phục. Tuổi cao, suy thận, sử dụng dài ngày, số lượng tiểu cầu ban đầu thấp có thể làm tăng nguy cơ giảm tiểu cầu ở bệnh nhân sử dụng linezolid. Cần theo dõi công thức máu toàn phần trong quá trình điều trị để có thể phát hiện sớm và xử trí kịp thời, đặc biệt các bệnh nhân nguy cơ cao. Trong trường hợp có giảm tiểu cầu liên quan đến linezolid, cân nhắc kỹ nguy cơ - lợi ích của việc tiếp tục điều trị và khả năng thay thế linezolid bằng kháng sinh khác.

Tài liệu tham khảo:

1. Bernstein W. B., Trotta R. F., et al. (2003), "Mechanisms for linezolid-induced anemia and thrombocytopenia", *Ann Pharmacother*, 37(4), pp. 517-20.
2. Cazavet J., Bounes F. V., et al. (2020), "Risk factor analysis for linezolid-associated thrombocytopenia in critically ill patients", *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*, 39(3), pp. 527-538.
3. Choi G. W., Lee J. Y., et al. (2019), "Risk factors for linezolid-induced thrombocytopenia in patients without haemato-oncologic diseases", *Basic Clin Pharmacol Toxicol*, 124(2), pp. 228-234.
4. Kellie Jones Weddle and Patrick J. Kiel (2018), "Chapter 46: Thrombocytopenia", in *Drug-induced diseases: prevention, detection, and management*, pp. 1054.
5. Kim H. S., Lee E., et al. (2019), "Linezolid-induced thrombocytopenia increases mortality risk in intensive care unit patients, a 10 year retrospective study", *J Clin Pharm Ther*, 44(1), pp. 84-90.
6. Rabon A. D., Fisher J. P., et al. (2018), "Incidence and Risk Factors for Development of Thrombocytopenia in Patients Treated With Linezolid for 7 Days or Greater", *Ann Pharmacother*, 52(11), pp. 1162-1164.
7. Richard H Drew PharmD, MS, FCCP, FIDP, Trisha Peel, MD, MBBS, (2023), "Linezolid and tedizolid (oxazolidinones): An overview", *Uptodate, TW Post, Uptodate, Waltham, MAa*, pp.
8. Shi C., Xia J., et al. (2022), "Effect of renal function on the risk of thrombocytopenia in patients receiving linezolid therapy: A systematic review and meta-analysis", *Br J Clin Pharmacol*, 88(2), pp. 464-475.
9. Tajima M., Kato Y., et al. (2016), "Linezolid-Induced Thrombocytopenia Is Caused by Suppression of Platelet Production via Phosphorylation of Myosin Light Chain 2", *Biol Pharm Bull*, 39(11), pp. 1846-1851.
10. Thirot H., Briquet C., et al. (2021), "Clinical Use and Adverse Drug Reactions of Linezolid: A Retrospective Study in Four Belgian Hospital Centers", *Antibiotics (Basel)*, 10(5), pp.

ĐỘC TÍNH TRÊN THẬN KHI ĐIỀU TRỊ COLISTIN: CƠ CHẾ, YẾU TỐ NGUY CƠ VÀ BIỆN PHÁP HẠN CHẾ



ThS. DS. Nguyễn Hoài Phương

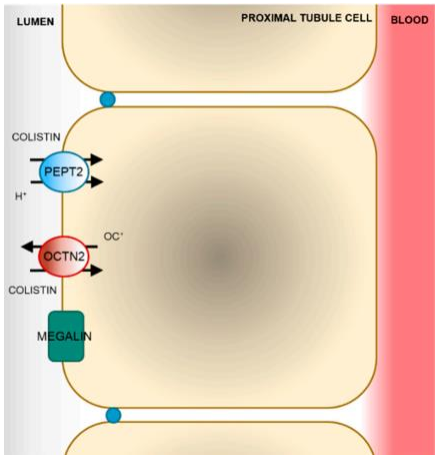
Colistin là kháng sinh thuộc họ polymyxin, được phát hiện lần đầu tiên vào cuối những năm 1940 và được FDA chấp thuận vào năm 1962. Ngay sau đó, có nhiều báo cáo về các tác dụng phụ nghiêm trọng về độc tính thận và độc tính thần kinh nên colistin dần bị lãng quên. Tuy nhiên, kể từ đầu thế kỷ XXI, sự xuất hiện của các vi khuẩn gram âm đa kháng thuốc (bao gồm *Acinetobacter baumannii*, *Enterobacteriaceae*, *Klebsiella pneumoniae* và



Pseudomonas aeruginosa) và sự thiếu hụt các kháng sinh mới đã khiến colistin trở thành lựa chọn cuối cùng trong điều trị. Dù vậy, việc sử dụng tối ưu colistin và hạn chế độc tính thận vẫn còn nhiều thách thức, chủ yếu là do đặc tính dược lý học của thuốc phần lớn vẫn chưa được mô tả.

I. CƠ CHẾ GÂY ĐỘC THẬN LIÊN QUAN ĐẾN COLISTIN

Gần đây, người ta đề xuất rằng sự tích tụ nội bào là điều kiện tiên quyết cho tổn thương thận liên quan đến colistin và ty thể có thể là vị trí tổn thương chính.



Hình 1. Mô hình tái hấp thu colistin ở tế bào ống lượn gần

Sau khi lọc ở cầu thận, colistin được hấp thụ bởi các tế bào ống lượn gần bằng cách vận chuyển thuận lợi qua trung gian chất vận chuyển PEPT2 (peptide transporter 2) và OCTN2 (carnitine/organic cation transporter 2) và bằng quá trình nhập bào qua trung gian megalin. Nồng độ cao của megalin, PEPT2 và OCTN2 trong tế bào ống lượn gần làm gia tăng sự tích tụ colistin trong các tế bào này. Yun và đồng nghiệp sử dụng đầu dò huỳnh quang nhằm xác nhận rằng polymyxin tích lũy trong các tế bào ống lượn gần.

Sự tích tụ của polymyxin dẫn đến chết tế bào theo chương trình do thuốc, từ đó dẫn đến suy giảm chức năng thận và tổn thương mô thận. Các nghiên cứu trên động vật đã chỉ ra rằng các ống thận bị giãn và hoại tử ống thận xảy ra phụ thuộc vào liều và thời gian tiếp xúc với polymyxin. Các con đường chính dẫn đến chết tế bào thận liên quan đến việc kích hoạt các thụ thể chết tế bào, tổn thương ty thể, thay đổi chức năng lưới nội chất và quá trình tự thực bào. [3,5]

II. TỶ LỆ VÀ THỜI GIAN KHỞI PHÁT ĐỘC TÍNH THẬN

Tỷ lệ độc tính thận liên quan đến colistin dao động lớn trong các nghiên cứu khác nhau do nhiều lý do. Một trong số đó liên quan đến việc áp dụng tiêu chuẩn chẩn đoán tổn thương thận cấp tính (AKI - Acute kidney injury) dẫn đến tỷ lệ có sự khác biệt đáng kể. Phần lớn các nghiên cứu cũ đã sử dụng tiêu chí RIFLE hoặc AKIN. Tuy nhiên, các nghiên cứu gần đây hơn đã sử dụng tiêu chí KDIGO. Bên cạnh đó, tỷ lệ độc tính thận còn bị ảnh hưởng bởi nhiều yếu tố nguy cơ khác I. [2]

Bảng 1. Tiêu chuẩn KDIGO

| Chẩn đoán tổn thương thận cấp được xác định khi: | | |
|---|---|--------------------------------------|
| 1. Tăng Creatinin máu $\geq 0,3\text{mg/dl}$ ($\geq 26,5 \mu\text{mol/L}$) hoặc tăng $\geq 1,5$ lần trong 48 giờ; hoặc | | |
| 2. Tăng creatinin máu $\geq 1,5$ lần giá trị nền trong vòng 7 ngày, hoặc | | |
| 3. Lượng bài niệu $< 0,5\text{ml/kg/giờ}$ trong 6 giờ | | |
| Giai đoạn | Creatinin máu | Lượng nước tiểu |
| I | Creatinin tăng $\geq 1,5$ lần hoặc $\geq 0,3\text{mg/dl}$ | $< 0,5\text{ml/kg/giờ} \times 6$ giờ |
| II | Creatinin tăng ≥ 2 lần | $< 0,5\text{ml/kg/giờ} \times$ |

| | | |
|-----|--|--|
| | | 12 giờ |
| III | Creatinin máu tăng ≥ 3 lần, hoặc $\geq 4\text{mg/dl}$ ($353,6 \mu\text{mol/L}$), hoặc bệnh nhân phải thẩm phân máu, hoặc bệnh nhân < 18 tuổi có giảm eGFR $< 15\text{ml/phút}/1,73\text{m}^2$ | $< 0,5\text{ml/kg/giờ} \times 24$ giờ, hoặc Vô niệu trong 12 giờ |

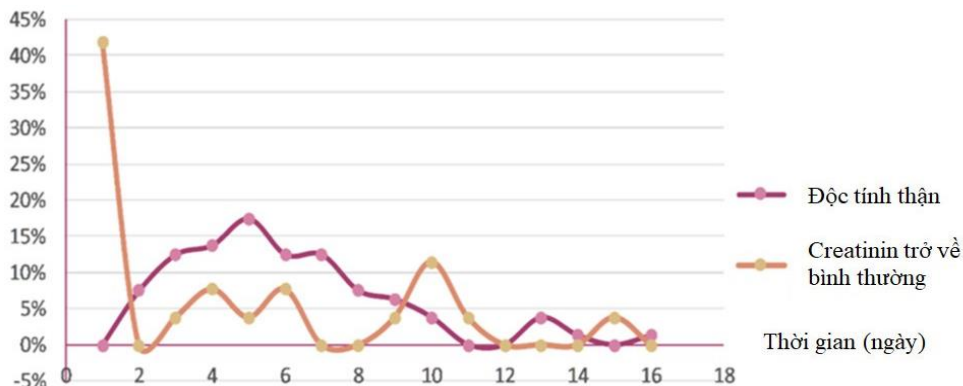
Tổng hợp nhiều nghiên cứu, tỷ lệ mắc AKI trong các nghiên cứu sử dụng tiêu chí RIFLE dao động từ 25% - 46%, còn với các nghiên cứu sử dụng tiêu chí KDIGO cho thấy tỷ lệ mắc AKI từ 50% - 70%. Tỷ lệ mắc AKI trong các nghiên cứu KDIGO cao hơn có thể là do ngưỡng xác định AKI thấp hơn.

Theo Razan và cộng sự, tỷ lệ mắc AKI là 44,9% (37,0% - 53,0%; khoảng tin cậy 95%) và mức độ nghiêm trọng theo phân loại của KDIGO là giai đoạn I (47%), giai đoạn II (21%) và giai đoạn III (31%). Trong số bệnh nhân mắc AKI; 8% kết thúc bằng lọc máu, trong khi 33,8% phục hồi lại mức creatinine ban đầu.

Khi so sánh các giai đoạn AKI, thời gian xuất hiện AKI ở các giai đoạn nặng hơn xuất hiện sớm hơn, thời gian trung bình tính theo ngày lần lượt là $6,4 \pm 3$, $5,8 \pm 2$ và $5,4 \pm 3$ tương ứng với giai đoạn I, giai đoạn II và giai đoạn III. Ngoài ra, việc phục hồi lại mức creatinine ban đầu ở những bệnh nhân mắc AKI giai đoạn II và III thấp hơn (lần lượt là 28% và 23%) so với giai đoạn I (52%). Hơn nữa, những bệnh nhân mắc AKI ở giai đoạn nặng hơn đã tiếp xúc với liều colistin cao hơn, trong đó liều trung bình ở giai đoạn III so với các giai đoạn thấp hơn là $7,9 \pm 1,5$ so với $6,7 \pm 2,4$ (giá trị P là 0,002).

Thời gian khởi phát AKI là $5,97 \pm 2,93$ ngày. Trong đó, khoảng 30% xuất hiện vào ngày thứ 3, 50% vào ngày thứ 5 và 90% vào ngày thứ 9. Độc tính

trên thận này có thể hồi phục, chức năng thận trở lại bình thường sau khoảng $7,11 \pm 8,48$ ngày tính từ thời điểm bắt đầu sử dụng colistin và hiếm khi gây tổn thương vĩnh viễn. Tỷ lệ các trường hợp cần điều trị thay thế thận và lọc máu lần lượt là khoảng 1,1% và 2,16%.



Hình 2. Quá trình xảy ra độc thận và thời gian hồi phục chức năng thận từ thời điểm bắt đầu colistin

III. CÁC YẾU TỐ NGUY CƠ GÂY ĐỘC THẬN

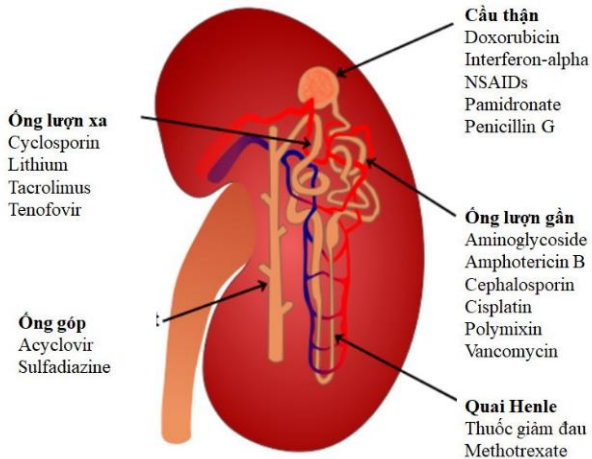
Để hạn chế tổn thương thận trong quá trình điều trị bằng polymyxin, việc giảm tiếp xúc với các yếu tố nguy cơ khác đối với AKI là một chiến lược rất cần thiết. Tuy nhiên, nhiều yếu tố nguy cơ AKI liên quan đến polymyxin được báo cáo là không thể thay đổi được (bảng 2). Ngoài ra, mặc dù một số bệnh mãn tính đi kèm, đặc biệt là bệnh đái tháo đường, đã được xác định là yếu tố nguy cơ của AKI, những bệnh nhân cần điều trị bằng polymyxin thường bị bệnh nặng và mắc nhiều bệnh mãn tính cùng lúc có thể gia tăng nguy cơ tổn thương thận I.

Bảng 2. Các yếu tố nguy cơ gây độc thận

| Yếu tố nguy cơ không thể thay đổi | Yếu tố nguy cơ có thể thay đổi |
|---|---|
| <ul style="list-style-type: none"> - Bệnh lý mạn tính kèm theo: đáng chú ý là đái tháo đường, bệnh thận mạn. - Tuổi cao: chưa rõ nguy cơ mắc AKI có ảnh hưởng tuyến tính của tuổi tác hay không. - Béo phì. - Hạ đường huyết. - Rối loạn chức năng thận ban đầu: nguy cơ mắc AKI cao hơn từ 2,5 - 7 lần. | <ul style="list-style-type: none"> - Sử dụng đồng thời các thuốc gây độc thận: lợi tiểu quai, chống viêm không steroid, thuốc cản quang tiêm tĩnh mạch, vancomycin, aminoglycoside, rifampin... - Liều cao colistin và thời gian điều trị kéo dài. - Hạ albumin máu: bệnh nhân có nồng độ albumin huyết thanh ban đầu cao có nguy cơ bị mắc AKI thấp hơn 0,69 lần. |

IV. MỘT SỐ BIỆN PHÁP HẠN CHẾ ĐỘC THẬN KHI SỬ DỤNG COLISTIN

Tránh dùng đồng thời colistin với các thuốc gây độc thận khác (Hình 2)



Hình 2. Các vị trí chính của tổn thương thận do thuốc

Hiệu chỉnh liều colistin theo chức năng thận của bệnh nhân. Do độc tính thận phụ thuộc vào nồng độ colistin tại tế bào ống thận nên khuyến cáo thời gian truyền từ 0,5 - 1 giờ và khoảng cách liều là 12 giờ.

Theo dõi nồng độ thuốc trong máu vì colistin là thuốc có khoảng trị liệu hẹp. Có rất ít dữ liệu liên quan đến dấu ấn sinh học tốt nhất để phát hiện sớm độc tính trên thận của colistin. Việc sử dụng nồng độ creatinine huyết thanh để ước tính mức lọc cầu thận (GFR) có một số hạn chế, chẳng hạn như sự phụ thuộc vào giới tính, tuổi tác, dinh dưỡng và cân nặng, và có thể phản ánh tổn thương đã nặng. Các nghiên cứu trên mô hình động vật cho thấy Cystatin C và KIM-1 (kidney injury molecule 1) có thể là những dấu hiệu đáng tin cậy hơn creatinine huyết tương để theo dõi chức năng thận trong quá trình điều trị bằng colistin. Cystatin C là một chất ức chế protease cysteine được lọc qua cầu thận, tái hấp thu hoàn toàn ở ống lượn gần và không được tiết ra trong điều kiện bình thường ở người khỏe mạnh. KIM-1 là một thụ thể phosphatidylserine giống như globulin miễn dịch được tìm thấy ở các tế bào biểu mô ống lượn gần và phát hiện quá mức khi có tổn thương ống thận cấp tính. KIM-1 đường tiết niệu đã được báo cáo là đặc hiệu cho tổn thương ống lượn gần. [5]

Phối hợp colistin với carbapenem trong điều trị dường như làm giảm độc tính trên thận so với đơn trị liệu bằng colistin. Một phân tích tổng hợp cho thấy rằng sự kết hợp này đã làm giảm đáng kể tỷ lệ độc tính trên thận (OR = 1,57, 95% CI 1,30–2,95; P = 0,001), trong khi tác dụng này không thấy ở các kết hợp khác như sulbactam, aminoglycoside, glycopeptide hoặc các loại khác. Sự kết hợp này có thể mang lại tác dụng hiệp đồng chống lại sinh vật đa kháng thuốc, do đó có thể làm giảm vi khuẩn kháng thuốc, cải thiện đáng kể về đáp ứng lâm sàng và giảm tỷ lệ tử vong. [2] Hơn nữa, cilastatin,

một chất ức chế dehydropeptidase-I ở thận (DHP-I), đã được dùng đồng thời để ngăn chặn sự chuyển hóa của imipenem bởi DHP-I ở ống thận. Tác dụng bảo vệ thận của cilastatin cũng đã được chứng minh chống lại độc tính trên thận do các thuốc khác như vancomycin, cisplatin, cyclosporin, tacrolimus, diclofenac và gentamycin gây ra. Horii và cộng sự nhấn mạnh vai trò bảo vệ của cilastatin chống lại độc tính trên thận do colistin gây ra thông qua việc phong tỏa megalin.^[1]

Các phương pháp chống oxy hóa đã cho thấy kết quả đầy hứa hẹn trong việc bảo vệ thận khi điều trị với colistin. Trong một thử nghiệm lâm sàng, tác dụng bảo vệ của axit ascorbic chống lại tổn thương thận do colistin gây ra trên động vật gián tiếp ủng hộ giả thuyết này. Yousef và cộng sự đã tiến hành một nghiên cứu *in vivo* và *in vitro* để xác định tác dụng bảo vệ của axit ascorbic chống lại độc tính thận và chết tế bào theo chương trình do colistin gây ra. Kết quả cho thấy sự bài tiết NAG (N-acetyl- β -D-glucosaminidase, một chất chỉ điểm sinh học trong chẩn đoán tổn thương thận) qua nước tiểu ở nhóm sử dụng kết hợp colistin và axit ascorbic thấp hơn đáng kể so với nhóm đơn trị colistin.^[1]

V. KẾT LUẬN

Mặc dù lợi ích của việc điều trị nhiễm trùng đe dọa tính mạng cao hơn nhưng việc sử dụng colistin vẫn bị hạn chế và thường được lựa chọn cuối cùng do các tác dụng phụ đáng lo ngại, chủ yếu là gây độc tính thận. Vì vậy, khi điều trị với colistin, cần xác định các yếu tố nguy cơ, tuân thủ chế độ liều phù hợp cũng như tránh dùng chung với các thuốc gây độc thận khác. Dùng liệu pháp điều trị ở bệnh nhân có tổn thương thận tiếp tục tiến triển nếu không chắc chắn về chẩn đoán nhiễm trùng hoặc khi có thuốc khác ít độc trên thận hơn.

Tài liệu tham khảo

1. Mahtabalsadat et al. (2022), *Pharmacological agents for the prevention of colistin-induced nephrotoxicity*, *European Journal of Medical Research* 2022, 27:64; doi:10.1186/s40001-022-00689-w
2. Razan Rabi et al. (2023), *Comprehensive Assessment of Colistin Induced Nephrotoxicity: Incidence, Risk Factors and Time Course*, *Infection and Drug Resistance* 2023:16 3007–3017
3. Roger L. Nation et al. (2019), *Polymyxin Acute Kidney Injury: Dosing and Other Strategies to Reduce Toxicity*, *Antibiotic* 2019, doi:10.3390/antibiotics8010024
4. Tsuji, B.T et al. (2019), *International Consensus Guidelines for the Optimal Use of the Polymyxins: Endorsed by the American College of Clinical Pharmacy (ACCP), European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (ESCMID), Infectious Diseases Society of America (IDSA), International Society for Anti-infective Pharmacology (ISAP), Society of Critical Care Medicine (SCCM), and Society of Infectious Diseases Pharmacists (SIDP)*. *Pharmacotherapy* 2019, 39, 10–39
5. Zhibo et al. (2019), *Molecular Mechanisms of Colistin-Induced Nephrotoxicity*, *Molecules* 2019, 24, 653; doi:10.3390/molecules24030653

BẢN TIN THUỐC

SỐ 02/2023



➤ CHỦ BIÊN

PGS.TS.BS. Nguyễn Phúc Cẩm Hoàng

➤ CHỊU TRÁCH NHIỆM BIÊN SOẠN

DS.CKI. Hồ Thị Diễm Thúy

ThS.DS. Huỳnh Lê Hạ

Khoa Dược, Bệnh Viện Bình Dân

➤ THIẾT KẾ VÀ IN ẤN

Phòng Quản lý Chất lượng, Bệnh Viện Bình Dân

➤ Thực hiện và phát hành

Bệnh viện Bình Dân

Trụ sở chính: 371 Điện Biên Phủ - Phường 4 - Quận 3 - TP. HCM

Khu kỹ thuật cao: 326 - 328 Điện Biên Phủ - Phường 11 - Quận 10

- TP. HCM

ĐT: (028) 3839 4747 | 19007123

Website: www.bvbinhdan.com.vn

Email: cskhbvbd@gmail.com

