

ISSN:1859 - 1868

TẠP CHÍ



# Y HỌC VIỆT NAM

## VIETNAM MEDICAL JOURNAL



*Năm thứ sáu mươi hai*

THÁNG 4 - SỐ CHUYÊN ĐỀ  
2016

TẬP 441

**HỘI THẢO KHOA HỌC CHUYÊN NGÀNH  
HỒI SỨC CẤP CỨU VÀ CHỐNG ĐỘC**  
**Hà Nội, ngày 14,15/4/2016**

**TỔNG HỘI Y HỌC VIỆT NAM  
VIETNAM MEDICAL ASSOCIATION**

68A Bà Triệu - Hà Nội; Tel/Fax: 84-4-39439323; Tel: 39431866  
email: vgamp@fpt.vn; website: www.tonghoiyhoc.vn

# MỤC LỤC

## Y HỌC VIỆT NAM THÁNG 4 - SỐ CHUYÊN ĐỀ - 2016 HỘI THẢO KHOA HỌC CHUYÊN NGÀNH HỒI SỨC CẤP CỨU VÀ CHỐNG ĐỘC

----- 00 -----

|   |   |    |
|---|---|----|
| 1 | <b>Dánh giá hiệu quả của phác đồ cấp cứu phản vệ do khoa hồi sức tích cực Bệnh viện Bạch Mai xây dựng áp dụng qua 161 ca lâm sàng</b><br><b>Assessment effect of the anaphylaxis treatment protocol that was built by the intensive care unit – Bach Mai Hospital</b>   | 3  |
|   | <b>Nguyễn Gia Bình, Đào Xuân Cơ, Đặng Quốc Tuấn,<br/>Nguyễn Đăng Tuân, Phạm Thế Thạch, Mai Văn Cường,<br/>Lê Thị Diễm Tuyết, Nguyễn Công Tấn, Nguyễn Anh Tuấn</b>   |    |
| 2 | <b>Thông khí dao động tần số cao: Hướng mới trong điều trị bệnh nhân suy hô hấp nặng</b><br><b>High frequency oscillatory ventilation: New directions in the treatment of patients with severe respiratory failure</b>  | 9  |
|   | <b>Nguyễn Công Tấn</b>  |    |
| 3 | <b>Thông khí dao động tần số cao ở bệnh nhân tổn thương phổi nặng: Báo cáo ca lâm sàng</b><br><b>High frequency oscillation ventilation in patients with severe lung injury: Case report</b>  | 15 |
|   | <b>Nguyễn Công Tấn, Mai Văn Cường,<br/>Trịnh Thế Anh, Phạm Thế Thạch</b>  |    |
| 4 | <b>Thay đổi chỉ số vận mạch trong quá trình hỗ trợ tim phổi nhân tạo ở bệnh nhân nhồi máu cơ tim cấp biến chứng sốc tim</b><br><b>Inotropic equivalent changes during extracorporeal membrane oxygenation in patients with acute in patients with acute myocardial infarction complicating cardiogenic shock</b>                  | 21 |
|   | <b>Mai Văn Cường, Lê Thị Diễm Tuyết,<br/>Đào Xuân Cơ, Đặng Quốc Tuấn</b>  |    |
| 5 | <b>Ca lâm sàng viêm phổi nặng do cúm A/H1N1 biến chứng ARDS được điều trị thành công bằng kỹ thuật tim phổi nhân tạo (ECMO)</b><br><b>Case report: severe pneumonia due to influenza A H1N1 complicated with ARDS treated sucessfully by ECMO</b>   | 27 |
|   | <b>Phạm Thế Thạch, Đào Xuân Cơ, Nguyễn Gia Bình,<br/>Đặng Quốc Tuấn, Lê Thị Diễm Tuyết, Bùi Thị Hương Giang,<br/>Nguyễn Công Tấn, Nguyễn Đăng Tuân, Giang Thực Anh,<br/>Bùi Văn Cường, Mai Văn Cường, Dương Đức Hùng<br/>Ngô Phi Long, Phan Thanh Nam, Lê Thanh Tùng, Nguyễn Quốc Anh</b>   |    |
| 6 | <b>Phân tích hiệu quả và độc tính trên thận của chế độ liều cao colistin trên bệnh nhân nhiễm trùng bệnh viện tại khoa hồi sức tích cực, Bệnh viện Bạch Mai</b><br><b>Đào Xuân Cơ, Nguyễn Đăng Tuân<br/>Phạm Hồng Nhung, Đỗ Thị Hồng Gấm, Dương Thanh Hải<br/>Nguyễn Gia Bình, Nguyễn Hoàng Anh,<br/>Vũ Đình Hòa, Bùi Thị Hảo</b> | 36 |

|    |   |  |     |
|----|---|--|-----|
| 7  | <b>Thông khí nhân tạo tư thế nằm sấp trong điều trị bệnh nhân suy hô hấp cấp tiến triển</b><br><b>Prone ventilation on patients with acute respiratory distress syndrome</b>  | <b>Đỗ Minh Dương, Nguyễn Thị Dụ, Đỗ Ngọc Sơn</b>   | 44  |
| 8  | <b>Dánh giá mức độ và tiến triển suy thận cấp ở bệnh nhân hồi sức cấp cứu theo phân độ RIFLE</b><br><b>The severity and progress of acute renal failure following RIFLE criteria in critically ill patients</b>   | <b>Đặng Thị Xuân, Nguyễn Thị Dụ, Nguyễn Gia Bình</b>   | 51  |
| 9  | <b>Nghiên cứu đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng và kết quả điều trị suy tim cấp măt bù tại khoa hồi sức tích cực Bệnh viện Thống Nhất</b><br><b>Characters and treatment outcomes of decompensatedly acute heart failure patients in intensive care unit at Thong Nhat Hospital</b> | <b>Hoàng Văn Quang, Nguyễn Xuân Vinh, Nguyễn Thị Thảo Sương</b>                                      | 58  |
| 10 | <b>Nghiên cứu kết quả bước đầu lọc máu liên tục điều trị suy tim cấp măt bù có hoặc không có suy thận</b><br><b>The primary efficacy of continuous replacement therapy to treat decompensatedly acute heart failure with or without kidney failure</b>                            | <b>Hoàng Văn Quang, Nguyễn Xuân Vinh, Lê Bảo Huy</b>   | 67  |
| 11 | <b>Kết quả sơ bộ rút ra từ 6 bệnh nhân ARDS được thông khí cơ học theo chiến lược lựa chọn peep tối ưu dựa theo áp lực thực quản</b><br><b>Results from 6 patientswith ARDS are ventilated by epvent protocol</b>   | <b>Ngô Trọng Toàn, Đào Xuân Cơ</b>   | 76  |
| 12 | <b>Nghiên cứu đặc điểm vi khuẩn và phân loại nhiễm khuẩn bệnh viện tại khoa hồi sức tích cực Bệnh viện Bạch Mai năm 2012</b><br><b>Study on characteristics and classification of hospital bacteria infection in critical care unit of Bach Mai Hospital in 2012</b>              | <b>Lê Thị Diễm Tuyết, Bùi Hồng Giang, Đào Xuân Cơ</b>  | 82  |
| 13 | <b>Nghiên cứu xây dựng và đánh giá bảng điểm tiên lượng suy gan cấp do viêm gan nhiễm độc</b><br><b>Study on establishment and evaluation of liver failure scores for acute liver failure due to toxic hepatitis</b>  | <b>Lê Quang Thuận, Phạm Duệ, Vũ Văn Khiên</b>  | 90  |
| 14 | <b>Dánh giá tình trạng suy thận cấp ở bệnh nhân ngộ độc Paraquat</b><br><b>Evaluation of acute renal failure in patients with Paraquat poisoning</b>  | <b>Đặng Thị Xuân, Nguyễn Đàm Chính, Hà Trần Hưng, Đào Xuân Cơ</b>                                    | 101 |
| 15 | <b>Dánh giá độ tin cậy của chỉ số huyết động đo bằng USCOM so với picco và một số yếu tố ảnh hưởng đến kết quả huyết động đo bằng USCOM</b><br><b>Evaluating the confidence of hemodynamic indexes by USCOM in comparewith picco</b>  | <b>Nguyễn Thị Thúy Ngân, Nguyễn Quốc Kính, Nguyễn Thị Ngọc</b>                                       | 108 |
| 16 | <b>Nghiên cứu giá trị của các chỉ số đông máu trong tiên lượng tử vong ở bệnh nhân sốc chấn thương</b><br><b>Role of coagulation variables at the admission for mortality prediction in traumatic shock patients</b>  | <b>Phạm Thị Ngọc Thảo</b>  | 115 |
| 17 | <b>Nghiên cứu độc tính thận trên bệnh nhân sử dụng colistin tại khoa hồi sức tích cực Bệnh viện Bạch mai</b><br><b>A study of colistin nephrotoxicity in intensive care patients in Bach Mai hospital</b>   | <b>Đào Xuân Cơ, Dương Thanh Hải, Trần Nhân Thắng, Đỗ Thị Hồng Gấm, Vũ Đình Hòa, Nguyễn Hoàng Anh</b> | 120 |

# NGHIÊN CỨU ĐỘC TÍNH THẬN TRÊN BỆNH NHÂN SỬ DỤNG COLISTIN TẠI KHOA HỒI SỨC TÍCH CỰC BỆNH VIỆN BẠCH MAI

Đào Xuân Cơ<sup>1</sup>, Dương Thanh Hải<sup>1</sup>, Trần Nhân Thắng<sup>1</sup>,  
Đỗ Thị Hồng Gấm<sup>1</sup>, Vũ Đình Hòa<sup>2</sup>, Nguyễn Hoàng Anh<sup>2</sup>.

## TÓM TẮT

Colistin là kháng sinh cũ, có độc tính thận cao nên đã bị ngưng sử dụng trên người. Tuy nhiên, trước sự gia tăng nhiễm khuẩn do vi khuẩn Gram âm đa kháng thuốc, colistin đã được tái sử dụng trên lâm sàng. Nghiên cứu xác định tỷ lệ phát sinh, đặc điểm độc tính thận và các yếu tố nguy cơ nhằm hỗ trợ cho bác sĩ trong việc kiểm soát lợi ích và nguy cơ khi sử dụng thuốc.

**Phương pháp nghiên cứu:** nghiên cứu thuần tập, hồi cứu trên bệnh nhân được chỉ định dùng colistin tại khoa hồi sức tích cực (HSTC) trong thời gian từ 1/6/2014 đến 1/6/2015. Độc tính thận được định nghĩa là tăng nồng độ creatinin huyết thanh trên 1,5 lần hoặc tốc độ lọc cầu thận giảm trên 25% so với giá trị tại thời điểm trước khi bắt đầu dùng thuốc, duy trì trong ít nhất 24 giờ và xảy ra sau ít nhất 2 ngày dùng colistin. Bệnh nhân nghiên cứu được chia làm 2 nhóm: nhóm có độc tính thận và nhóm không có độc tính thận để xác định các yếu tố nguy cơ liên quan đến độc tính thận bằng phương pháp hồi quy Cox đa biến.

**Kết quả:** có 131 bệnh nhân dùng colistin trong khoảng thời gian từ 1/6/2014 đến 1/6/2015 được chọn vào nghiên cứu, chủ yếu là nam giới (63,6%), có trung vị tuổi là 59 (45 – 71). Các bệnh nhân có trung vị điểm APACHE II

là 12,5 (9-16) và trung vị điểm SOFA là 4 (2-6). Độc tính thận cấp xảy ra trên 30/131 bệnh nhân, chiếm 22,9%. Trung vị thời gian khởi phát độc tính là 7 (4 -13) ngày sau khi bắt đầu dùng thuốc. Mức độ độc tính: nguy cơ (53,3%), tổn thương (30,0%) và suy (16,7%). Có 8/30 bệnh nhân (26,7%) hồi phục độc tính, 22 trường hợp không xác định được do 7 trường hợp chuyển về tuyến dưới điều trị tiếp và 15 trường hợp tử vong. Tuổi cao, cân nặng lớn, tăng bilirubin toàn phần  $> 85,5 \mu\text{mol/L}$ , sử dụng liều cao  $\geq 4\text{mg CBA/kg/ngày}$ , dùng kèm thuốc lợi tiểu và dùng kèm thuốc vận mạch là các yếu tố nguy cơ độc lập liên quan đến phát sinh độc tính thận của colistin.

**Kết luận:** tỷ lệ phát sinh độc tính thận là 22,9%, tương đối thấp hơn so với các nghiên cứu trước đó. Độc tính thận thường khởi phát trong vòng 2 tuần đầu điều trị. Tuổi cao, cân nặng lớn, tăng bilirubin toàn phần  $> 85,5 \mu\text{mol/L}$ , sử dụng liều cao  $\geq 4\text{mg/kg/ngày CBA}$ , dùng kèm thuốc lợi tiểu và dùng kèm thuốc vận mạch là các yếu tố nguy cơ độc lập liên quan đến độc tính thận của colistin.

**Từ khóa:** colistin, hồi sức tích cực, độc tính thận.

## SUMMARY

### A STUDY OF COLISTIN NEPHROTOXICITY IN INTENSIVE CARE PATIENTS IN BACH MAI HOSPITAL

**Background:** Colistin is an old antibiotic which has been withdrawn from human use due to high rate of nephrotoxicity. However, over the last 2

<sup>1</sup> Bệnh viện Bạch Mai,

<sup>2</sup> Trường Đại học Dược Hà Nội

Chịu trách nhiệm chính: Đào Xuân Cơ  
Email: daoxuanco@gmail.com

Ngày nhận bài: 13/1/2016

Ngày phản biện khoa học: 21/3/2016

Ngày duyệt bài: 24/3/2016

decades, there has been a tremendous increasing the prevalence of infections caused by multi-drug resistant Gram-negative, colistin has reintroduced into clinical practice. This study aimed to determine the incidence of and risk factor for colistin-associated nephrotoxicity in Intensive Care Unit. **Methods:** a retrospective cohort study of patients who received intravenous colistin in Intensive Care Unit from June, 2014 to June, 2015. Nephrotoxicity was defined as increase in serum creatinine level over 1.5 times or decrease in glomerular filtration rate over 25% compared to the baseline value, sustained for at least 24 hours, after at least 2 days of colistin treatment. Cox proportional hazard models were used to explore risk factor for colistin-associated nephrotoxicity. **Results:** 131 patients were enrolled in the study. 63.6% patients were male, median age was 59 (IQR 45-71). Median APACHE II score and SOFA score were 12,5 (IQR 9-16) and 4 (IQR 2-6), respectively. Nephrotoxicity was observed in 30/131 (22.9%) cases. The median onset time was 7 (IQR 4 -13) days after the beginning of colistin. Patients who experienced nephrotoxicity were in the Risk (53,3%), Injury (30%) or Failure (16,7%) categories per RIFLE criteria. 8/30 (26.7%) cases had renal recovery, 22 cases were not recorded due to hospital referral in 7 cases and death in 15 cases. Advanced age, weight, hyperbilirubinemia ( $> 85,5\mu\text{mol/L}$ ), colistin dose higher than 4mg/kg/day, concomitant diuretics and concomitant vasopressor were identified as independent risk factors of nephrotoxicity in patients who received intravenous colistin.

**Conclusion:** The nephrotoxicity incidence was 22.9%, lower than previous studies. Nephrotoxicity usually onset within the first 2

weeks of treatment. Advanced age, weight, hyperbilirubinemia ( $> 85,5\mu\text{mol/L}$ ), colistin dose higher than 4mg/kg/day, concomitant diuretics and concomitant vasopressor were independent risk factors for colistin-associated nephrotoxicity. **Keywords:** colistin, intensive care, nephrotoxicity.

## I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Colistin được ra đời từ năm 1949 nhưng do độc tính thận nên thuốc đã dần dần được thay thế từ những năm 1970 bởi các kháng sinh mới an toàn hơn. Thuốc chỉ được tái sử dụng trở lại trên lâm sàng những năm gần đây với vai trò là vũ khí cuối cùng để chống lại các chủng vi khuẩn Gram âm đa kháng thuốc. Tại bệnh viện Bạch Mai nói chung và khoa Hồi sức tích cực nói riêng, colistin đã được đưa vào sử dụng từ năm 2011 và vẫn đang được gia tăng sử dụng. Bệnh viện đã ban hành hướng dẫn sử dụng colistin và triển khai đánh giá hiệu quả điều trị với các chế độ liều khác nhau trên bệnh nhân tại khoa HSTC. Bên cạnh mối quan tâm về hiệu quả điều trị thì trớ ngại lớn nhất của các bác sĩ lâm sàng khi sử dụng colistin chính là độc tính thận. Mặc dù độc tính thận đã được báo cáo ở các nghiên cứu trên thế giới, tuy nhiên tần suất xảy ra độc tính, đặc điểm độc tính thận giữa các nghiên cứu rất khác nhau, chủ yếu do sự khác biệt về quần thể bệnh nhân. Tại Việt Nam, chưa có nghiên cứu nào về độc tính thận của colistin. Nghiên cứu này được tiến hành với mục tiêu xác định tỷ lệ phát sinh, đặc điểm độc tính thận và các yếu tố nguy cơ có liên quan đến độc tính thận nhằm cung cấp thông tin hỗ trợ cho bác sĩ lâm sàng trong việc cân nhắc giữa lợi ích và nguy cơ khi sử dụng thuốc.

## II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

**2.1. Đối tượng nghiên cứu:** tất cả hồ sơ bệnh án của bệnh nhân điều trị tại khoa HSTC được chỉ định dùng colistin trong khoảng thời gian từ ngày 1/6/2014 - 1/6/2015 loại trừ hồ sơ bệnh án của bệnh nhân có một trong các đặc điểm như sau: dùng colistin ít hơn 72 giờ, trẻ em dưới 18 tuổi, phụ nữ có thai, lọc máu ngay trước khi dùng colistin, suy thận nặng phải lọc máu chu kỳ, chức năng thận dao động từ trước (được định nghĩa là có tăng hoặc giảm creatinin huyết thanh lớn hơn 50% trong vòng 72 giờ trước khi dùng thuốc), bệnh nhân xuất hiện độc tính thận trong vòng 2 ngày sau khi dùng thuốc, bệnh nhân dùng 2 đợt colistin liên tiếp cách nhau dưới 14 ngày, trường hợp dùng cách nhau trên 14 ngày thì chỉ đợt điều trị đầu tiên được lựa chọn vào nghiên cứu

**2.2. Phương pháp nghiên cứu:** Nghiên cứu thuần tập hồi cứu.

- Độc tính thận được định nghĩa là tăng nồng độ creatinin huyết thanh (SCr) trên 1,5 lần hoặc tốc độ lọc cầu thận giảm trên 25% so với giá trị tại thời điểm trước khi bắt đầu dùng thuốc, duy trì trong ít nhất 24 giờ và xảy ra sau ít nhất 2 ngày dùng colistin. Tốc độ lọc cầu thận (GFR) được tính toán theo công thức Cockcroft – Gault. Độc tính thận được quan sát kể từ ngày bắt đầu dùng thuốc cho đến khi bệnh nhân kết thúc điều trị tại bệnh viện.

- Các đặc điểm độc tính thận nghiên cứu bao gồm: thời gian khởi phát độc tính kể từ khi bắt đầu dùng thuốc, phân loại mức độ nặng theo tiêu chuẩn RIFLE (bảng 2.1). Khả năng hồi phục độc tính, được định nghĩa là khi nồng độ SCr trở về giá trị ban đầu  $\pm 25\%$  và được theo dõi cho đến khi bệnh nhân rời khỏi bệnh viện

Bảng 2.1. Tiêu chí phân loại mức độ độc tính thận

| Mức độ         | Tiêu chí xác định   |
|----------------|---|
| R - Nguy cơ    | Tăng nồng độ creatinine trên 1,5 lần hoặc GFR giảm $> 25\%$ |
| I - Tổn thương | Tăng nồng độ creatinin trên 2 lần hoặc GFR giảm $\geq 50\%$ |
| F - Suy        | Tăng nồng độ creatinin trên 3 lần hoặc GFR giảm $\geq 75\%$ |

Tiếp theo, chúng tôi tiến hành so sánh các đặc điểm giữa 2 nhóm để xác định các yếu tố nguy cơ (YTNC) có liên quan đến xuất hiện độc tính thận trên bệnh nhân sử dụng colistin trong nghiên cứu. Các yếu tố đưa vào nghiên cứu bao gồm:

Nhóm YTNC thuộc về đặc điểm bệnh lý của bệnh nhân: tuổi, giới tính, điểm APACHE II, điểm SOFA, điểm Charlson, bệnh đái tháo đường, tăng huyết áp, tiêu cơ vân, xơ gan, chức năng thận trước khi dùng

colistin, các tình trạng bệnh lý xảy ra trong quá trình điều trị:sốc nhiễm khuẩn được xác định là tình trạng tụt huyết áp dai dẳng do nhiễm khuẩn mặc dù đã được hồi sức bù dịch đầy đủ, tụt huyết áp (huyết áp trung bình  $< 70\text{mmHg}$ ), giảm thể tích máu ( $\text{BUN/SCr} > 20$ ), giảm albumin máu ( $< 32\text{g/L}$ ), tăng bilirubin máu ( $> 85,5\mu\text{mol/l}$ ).

Nhóm YTNC liên quan đến đặc điểm sử dụng thuốc colistin: liều dùng colistin hàng ngày, liều tích lũy colistin tính theo đơn vị

mg/kg colistin dạng hoạt tính (CBA), tổng thời gian sử dụng thuốc.

Nhóm YTNC liên quan đến các thuốc dùng kèm có nguy cơ độc tính thận.

- **Xử lý số liệu:** các biến liên tục có phân phối chuẩn được mô tả bằng giá trị trung bình ± độ lệch chuẩn, biến phân phối không

chuẩn được mô tả bằng trung vị, khoảng tứ phân vị. Các biến định tính được mô tả theo số lượt và tỷ lệ %. Phân tích sống sót theo mô hình hồi quy Cox (Cox proportional hazard model) đơn biến và đa biến được sử dụng để xác định yếu tố nguy cơ độc lập liên quan đến độc tính thận.

### III. KẾT QUẢ VÀ BÀN LUẬN

#### 3.1. Đặc điểm chung của mẫu nghiên cứu

Chúng tôi lựa chọn vào nghiên cứu 131 hồ sơ bệnh án tương ứng của 131 bệnh nhân nghiên cứu trong số 316 bệnh nhân được chỉ định dùng colistin trong thời gian nghiên cứu. Đặc điểm mẫu bệnh nhân nghiên cứu được trình bày trong bảng 3.2

*Bảng 3.2. Đặc điểm chung của bệnh nhân trong nghiên cứu*

| Chỉ tiêu nghiên cứu                                      | Kết quả       |
|--|---------------|
| <b>Giới tính (Nữ)</b>                                    | 45 (34,4%)    |
| <b>Tuổi (năm)</b>  | 59 (45 – 71)  |
| <b>Cân nặng (kg)</b>                                     | 55,6 ± 10,28  |
| <b>Điểm APACHE II</b>                                    | 12,5 (9 – 16) |
| <b>Điểm Charlson</b>                                     | 2 (1 – 3)     |
| <b>Điểm SOFA</b>   | 4 (2 - 6)     |
| <b>Chẩn đoán nhiễm khuẩn</b>                             |               |
| - Viêm phổi bệnh viện                                    | 110 (84,0%)   |
| - Nhiễm khuẩn huyết                                      | 24 (18,3%)    |
| - Nhiễm khuẩn ổ bụng                                     | 17 (13,0%)    |
| - Nhiễm khuẩn thần kinh trung ương                       | 11 (8,4%)     |
| - Nhiễm khuẩn tiết niệu                                  | 9 (6,9%)      |
| - Nhiễm khuẩn khác                                       | 4 (3,1%)      |
| <b>Đặc điểm phân lập vi khuẩn</b>                        |               |
| - Số BN phân lập được vi khuẩn                           | 87 (66,4%)    |
| - Các chủng vi khuẩn phân lập được:                      |               |
| <i>Acinetobacter baumanii</i>                            | 64 (48,9%)    |
| <i>Pseudomonas aeruginosa</i>                            | 19 (14,5%)    |
| <i>Klebsiella pneumoniae</i>                             | 21 (16,0%)    |
| <i>Escherichia coli</i>                                  | 4 (3,1%)      |
| <i>Stenotrophomonas maltophilia</i>                      | 4 (3,1%)      |
| Khác ( <i>Staphylococcus aureus</i> , ...)               | 23 (17,6%)    |
| <b>Thời gian nằm viện trước khi dùng colistin (ngày)</b> | 9 (4 -13)     |
| <b>Thời gian điều trị tại khoa HSTC (ngày)</b>           | 18 (12 – 26)  |

| Chỉ tiêu nghiên cứu                   | Kết quả      |
|---------------------------------------|--------------|
| <b>Thời gian nằm viện (ngày)</b>      | 23 (18 – 32) |
| <b>Kết quả điều trị tại khoa HSTC</b> |              |
| - Đỗ/khỏi                             | 98 (74,8%)   |
| - Nặng về/Tử vong                     | 33 (25,2%)   |

**Nhận xét:** các bệnh nhân trong nghiên cứu chủ yếu là nam giới chiếm tỷ lệ 63,6%. Hầu hết bệnh nhân có độ tuổi khá cao, với trung vị là 59 tuổi, khoảng từ phân vị 45 - 71 tuổi. Viêm phổi bệnh viện là chỉ định nhiều nhất của colistin trong nghiên cứu, trong đó căn nguyên gây nhiễm khuẩn thường gặp nhất tại khoa HSTC là *A.baumanii*, tiếp theo là *K.pneumonia* và *P.aeruginosa* tương ứng chiếm tỷ lệ là 48,9%, 16% và 14,5%. Mức độ nặng của các bệnh nhân nghiên cứu được đánh giá theo các thang điểm APACHE II, SOFA tương ứng có trung vị là 12,5 (9-16) và 4 (2-6). Thời gian điều trị tại khoa HSTC

và thời gian nằm viện dao động rất khác nhau giữa các bệnh nhân trong nghiên cứu tương ứng từ 3 - 49 ngày và 4 – 82 ngày với trung vị lần lượt là 18 và 23 ngày. Tỷ lệ tử vong toàn bộ gấp trong mẫu nghiên cứu là 33/131 bệnh nhân, tương ứng là 25,2%.

### 3.2.Tỷ lệ phát sinh và đặc điểm độc tính thận

Trong số 131 bệnh nhân nghiên cứu, độc tính thận xuất hiện ở 30/131 bệnh nhân, chiếm tỷ lệ 22,9% tổng số bệnh nhân nghiên cứu. Đặc điểm độc tính thận được trình bày tóm tắt trong bảng 3.2.

Bảng 3.2. Đặc điểm độc tính thận của nhóm bệnh nhân nghiên cứu

| Chỉ tiêu nghiên cứu                            | Kết quả          |
|--|------------------|
| <b>Thời gian khởi phát độc tính (ngày)</b>     | 7 (4 -13)        |
| Trong đó: sau khi kết thúc điều trị (n,%)      | 3 (10,0%)        |
| <b>Thời gian nồng độ SCr cao nhất (ngày)</b>   | 12 (6,7 – 17,5)  |
| <b>Phân loại mức độ độc tính thận</b>          |                  |
| - Nguy cơ (n,%)                                | 16 (53,3%)       |
| - Tổn thương (n,%)                             | 9 (30,0%)        |
| - Suy (n,%)                                    | 5 (16,7%)        |
| <b>Khả năng hồi phục độc tính thận</b>         |                  |
| - Số BN có độc tính hồi phục (n,%)             | 8 (26,7%)        |
| - Thời gian hồi phục sau ngừng colistin (ngày) | 4,5 (3,0 – 13,5) |
| - Số bệnh nhân phải lọc máu cấp cứu (n,%)      | 4 (13,3%)        |

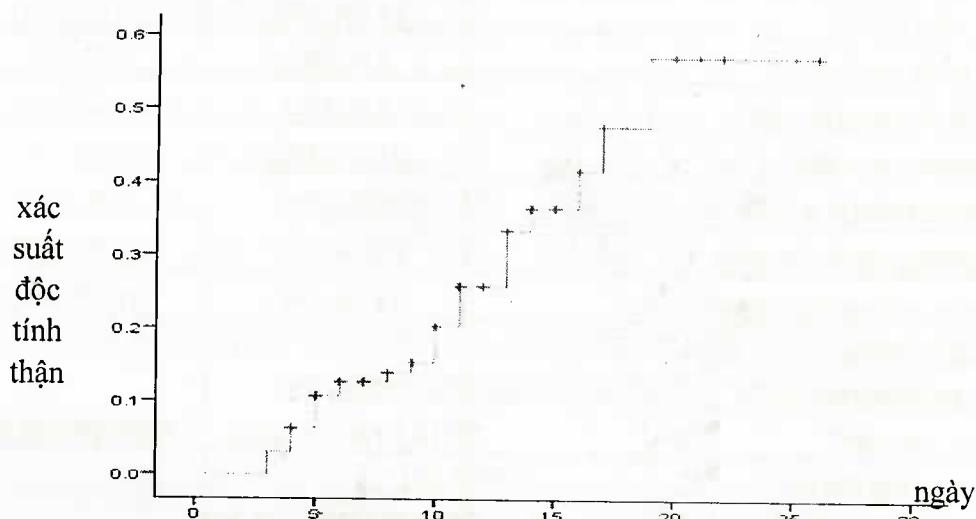
**Nhận xét:** thời gian xuất hiện độc tính được phát hiện sớm nhất là ngày thứ 3 và muộn nhất là ngày thứ 20 kể từ khi bắt đầu dùng thuốc với trung vị là 7 (4 – 13) ngày. Phân

bố bệnh nhân xuất hiện độc tính thận theo các mức độ “Nguy cơ”, “Tổn thương” và “Suy” tương ứng là 53,3%, 30,0% và 16,7%. Chúng tôi không phân loại được hậu quả của

độc tính thận theo các mức độ “Mất chức năng” và “Bệnh thận giai đoạn cuối” như tiêu chuẩn RIFLE do bệnh nhân trong mẫu nghiên cứu không được theo dõi đủ thời gian. 8/30 bệnh nhân (26,7%) được xác định có hồi phục độc tính thận trong quá trình điều trị. Trung vị thời gian hồi phục độc tính trên 8 bệnh nhân này là 4,5 ngày sau khi dùng thuốc. Trong số 22 bệnh nhân còn lại, 7 bệnh nhân được chuyển về bệnh viện tuyến

dưới điều trị tiếp và 15 bệnh nhân nặng xin về hoặc tử vong. Trong số này, có 4 trường hợp phải can thiệp lọc máu cấp cứu, tuy nhiên 3/4 bệnh nhân có kết cục tử vong.

Để mô tả cụ thể hơn về nguy cơ độc tính thận, chúng tôi sử dụng phân tích Kaplan – Meyer biểu diễn đường cong tích lũy độc tính theo thời gian kể từ khi bắt đầu dùng thuốc (hình 3.1).



**Hình 3.2. Đồ thị Kaplan-Meyer mô tả xác suất tích lũy độc tính thận theo thời gian**

**Nhận xét:** xác suất xảy ra độc tính thận trên bệnh nhân dùng colistin có xu hướng tăng dần theo thời gian, khoảng 15% sau 1 tuần, khoảng 35% sau 2 tuần và trên 55% sau 3 tuần.

### 3.3. Xác định các yếu tố nguy cơ liên quan đến độc tính thận của colistin

Để tìm hiểu các yếu tố nguy cơ (YTNC) liên quan đến xuất hiện độc tính thận trên bệnh nhân sử dụng colistin trong nghiên cứu, chúng tôi nghiên cứu các đặc điểm bệnh nhân, đặc điểm sử dụng thuốc colistin và đặc điểm sử dụng các thuốc kèm giữa 2 nhóm có xuất hiện và không xuất hiện độc tính (DT) thận. Các đặc điểm của 2 nhóm được trình bày như trong bảng 3.3.

**Bảng 3.3. Đặc điểm nghiên cứu của 2 nhóm xuất hiện và không xuất hiện DT thận**

| Đặc điểm                   | Nhóm DT<br>(n = 30) | Nhóm không DT (n = 101) |
|----------------------------|---------------------|-------------------------|
| <b>Giới tính nữ (n=45)</b> | 11 (36,7%)          | 34 (33,7%)              |
| <b>Tuổi</b>                | 64,5 (53,5 – 74,0)  | 57 (42,5 – 71,0)        |
| <b>Cân nặng (kg)</b>       | $59,3 \pm 10,5$     | $54,5 \pm 10,0$         |
| <b>Điểm APPACHE</b>        | 12,5 (10,5 -17,3)   | 12,0 (9 – 16)           |

| <b>Đặc điểm</b>   | <b>Nhóm ĐT<br/>(n = 30)</b> | <b>Nhóm không<br/>ĐT (n =101)</b> |
|---|-----------------------------|-----------------------------------|
| <b>Điểm SOFA</b>  | 5 (2 – 6,3)                 | 4 (2 – 6)                         |
| <b>Điểm Charlson</b>                                      | 2 (1 - 3)                   | 2 (0 – 3)                         |
| <b>Chức năng thận nền</b>                                 |                             |                                   |
| Creatinin huyết thanh ( $\mu\text{mol/L}$ )               | 88,5 (63,5 – 117,3)         | 78 (62,0 – 99,5)                  |
| GFR (ml/phút)   | $64,9 \pm 30,6$             | $69,2 \pm 32,1$                   |
| <b>Đái tháo đường (n = 28)</b>                            | 6 (20,0%)                   | 22 (21,8%)                        |
| <b>Tăng HA (n = 62)</b>                                   | 13 (43,3%)                  | 49 (49,1%)                        |
| <b>Xơ gan (n = 8)</b>                                     | 3 ( 10,0%)                  | 5 (5,0%)                          |
| <b>Tut huyết áp (n=41)</b>                                | 17 (56,7%)                  | 24 (23,8%)                        |
| <b>Tăng bilirubin (n = 4)</b>                             | 2 (6,7%)                    | 2 (2,0%)                          |
| <b>Giảm thể tích máu (n =10)</b>                          | 2 (6,7%)                    | 8 (7,9%)                          |
| <b>Giảm albumin (n = 89)</b>                              | 23 (76,7%)                  | 66 (65,3%)                        |
| <b>Sốc nhiễm khuẩn (n = 15)</b>                           | 8 (26,7%)                   | 7 (6,9%)                          |
| <b>Liều dùng hàng ngày (mg/kg)</b>                        | $3,53 \pm 1,27$             | $3,15 \pm 1,26$                   |
| <b>Liều colistin <math>\geq 4\text{mg/kg/ngày}</math></b> | 14 (46,7%)                  | 21 (20,8%)                        |
| <b>Tổng số ngày dùng</b>                                  |                             |                                   |
| Trước khi xảy ra độc tính                                 | 7 (3 - 20)                  | -                                 |
| Toàn bộ đợt điều trị                                      | 16,5 (10,7 – 19,0)          | 10 (7,0 – 14,0)                   |
| <b>Liều tích lũy (mg/kg)</b>                              |                             |                                   |
| Trước khi xảy ra độc tính                                 | 22,97 (12,40 – 43,21)       | -                                 |
| Toàn bộ đợt điều trị                                      | 39,88 (23,96 – 83,18)       | 27,27 (18,76 – 47,03)             |
| <b>Thuốc sử dụng đồng thời:</b>                           |                             |                                   |
| Thuốc lợi tiểu (n = 74)                                   | 25 (83,3%)                  | 49 (48,5%)                        |
| Thuốc vận mạch (n = 45)                                   | 18 (60,0%)                  | 27 (26,7%)                        |
| Ức chế men chuyển (n=12)                                  | 3 (10,0%)                   | 9 (8,9%)                          |
| KS g lycopeptid (n = 57)                                  | 15 (50,0%)                  | 42 (41,6%)                        |
| KS aminosid(n = 33)                                       | 9 (30,0%)                   | 24 (23,8%)                        |
| Rifampicin (n =6)   | 3 (10,0%)                   | 3 (3,0%)                          |
| Thuốc cảm quang đường tĩnh mạch (n = 46)                  | 13 (43,3%)                  | 33 (32,7%)                        |
| NSAIDs (n = 18)   | 4 (13,3%)                   | 14 (13,9%)                        |
| Corticosteroid (n = 32)                                   | 11 (36,7%)                  | 21 (20,8%)                        |
| <b>Tử vong (n =33)</b>                                    | 18 (60%)                    | 15 (14,9%)                        |

**Nhận xét:** bệnh nhân trong 2 nhóm không có sự khác biệt đáng kể về giới tính,

mức độ nặng, điểm số bệnh mắc kèm. Bệnh nhân trong nhóm xuất hiện độc tính thận có

cân nặng trung bình cao hơn so với nhóm không xảy ra độc tính thận (59,3 kg so với 54,7 kg). Ở nhóm xuất hiện độc tính, bệnh nhân có tuổi cao hơn và chức năng thận trước khi dùng thuốc giảm so với nhóm không xuất hiện độc tính. Các tình trạng sốc nhiễm khuẩn, tụt huyết áp chiếm tỷ lệ cao hơn rõ rệt ở nhóm bệnh nhân có độc tính thận. Nhóm bệnh nhân xuất hiện độc tính thận có liều dùng trung bình hàng ngày cao hơn so với nhóm không xuất hiện độc tính (3,53 mg/kg so với 3,15 mg/kg), đồng thời được sử dụng thuốc kéo dài hơn và có tổng liều tích lũy của toàn bộ đợt điều trị lớn hơn đáng kể so với nhóm không xảy ra độc tính. Hầu hết các bệnh nhân trong nghiên cứu đều dùng kèm thuốc có nguy cơ độc tính thận.

Các thuốc được ghi nhận nhiều nhất trong nghiên cứu là thuốc lợi tiểu, tiếp theo là nhóm kháng sinh glycopeptid, thuốc vận mạch và thuốc cản quang đường tĩnh mạch. Tỷ lệ bệnh nhân có sử dụng kèm các thuốc có nguy cơ độc tính thận cao hơn ở nhóm xuất hiện độc tính so với nhóm không xuất hiện độc tính thận.

Tiếp theo, để xác định YTNC liên quan đến xuất hiện độc tính thận, chúng tôi sử dụng phân tích hồi quy Cox theo 2 hướng: theo thời gian sử dụng thuốc và theo liều colistin tích lũy. Liều colistin tích lũy được tính đến thời điểm xuất hiện độc tính thận nếu có hoặc đến khi kết thúc điều trị đối với bệnh nhân không gặp độc tính. Kết quả phân tích đơn biến được trình bày trong bảng 3.4.

*Bảng 3.4. Kết quả phân tích các YTNC bằng phương pháp Hồi quy Cox đơn biến*

| YTNC nghiên cứu           | Theo thời gian dùng thuốc |              | Theo liều colistin tích lũy |              |
|---------------------------|---------------------------|--------------|-----------------------------|--------------|
|                           | HR<br>(CI 95%)            | p            | HR<br>(CI 95%)              | p            |
| <b>Tuổi</b>               | 1,02 (0,99 - 1,04)        | 0,163        | 1,03 (0,99 - 1,04)          | <b>0,006</b> |
| <b>Giới tính nữ</b>       | 1,26 (0,60 - 2,65)        | 0,546        | 1,09 (0,52 - 2,30)          | 0,823        |
| <b>Cân nặng</b>           | 1,03 (1,00 - 1,07)        | <b>0,044</b> | 1,04 (1,01 - 1,08)          | <b>0,012</b> |
| <b>Điểm APACHE II</b>     | 1,01 (0,94 - 1,09)        | 0,718        | 1,03 (0,95 - 1,10)          | 0,508        |
| <b>Điểm SOFA</b>          | 0,99 (0,87 - 1,12)        | 0,812        | 1,03 (0,91 - 1,17)          | 0,667        |
| <b>Điểm Charlson</b>      | 1,18 (0,94 - 1,50)        | 0,156        | 1,37 (1,07 - 1,76)          | <b>0,012</b> |
| <b>Chức năng thận nền</b> |                           |              |                             |              |
| - Creatinin huyết thanh   | 1,00 (0,99 - 1,01)        | 0,622        | 1,01 (0,99 - 1,01)          | 0,074        |
| - Tốc độ lọc cầu thận     | 1,00 (0,99 - 1,01)        | 0,484        | 0,99 (0,98 - 1,00)          | 0,063        |
| <b>Đái tháo đường</b>     | 0,87 (0,35 - 2,12)        | 0,756        | 1,37 (0,55 - 3,40)          | 0,497        |
| <b>Tăng huyết áp</b>      | 0,75 (0,36 - 1,55)        | 0,439        | 0,99 (0,48 - 2,07)          | 0,989        |
| <b>Xơ gan</b>             | 2,30 (0,69 - 7,64)        | 0,175        | 3,17 (0,94 - 10,71)         | 0,063        |
| <b>Sốc nhiễm khuẩn</b>    | 3,47 (1,54 - 7,84)        | <b>0,003</b> | 3,47 (1,54 - 7,84)          | <b>0,001</b> |
| <b>Tụt huyết áp</b>       | 3,35 (1,62 - 6,90)        | <b>0,001</b> | 4,11 (1,91 - 8,84)          | <b>0,000</b> |
| <b>Giảm albumin máu</b>   | 2,07 (0,88 - 4,92)        | 0,098        | 1,99 (0,84 - 4,72)          | 0,116        |

| YTNC nghiên cứu                    | Theo thời gian dùng thuốc |              | Theo liều colistin tích lũy |              |
|------------------------------------|---------------------------|--------------|-----------------------------|--------------|
|                                    | HR<br>(CI 95%)            | p            | HR<br>(CI 95%)              | p            |
| <i>Tăng bilirubin máu</i>          | 5,01 (1,41 – 22,0)        | <b>0,033</b> | 7,64 (1,68 – 34,75)         | <b>0,008</b> |
| <i>Giảm thể tích máu</i>           | 0,86 (0,21 – 3,62)        | 0,839        | 0,90 (0,21 – 3,82)          | 0,882        |
| <i>Liều dùng hàng ngày</i>         | 1,15 (0,88 – 1,49)        | 0,305        | 0,75 (0,54 – 1,04)          | 0,081        |
| <i>Liều colistin ≥ 4mg/kg/ngày</i> | 2,37 (1,16 – 4,87)        | <b>0,018</b> | 1,09 (0,51 – 1,32)          | 0,822        |
| <b>Dùng kèm thuốc độc thận</b>     |                           |              |                             |              |
| - Lợi tiểu                         | 4,24 (1,62 – 11,09)       | <b>0,003</b> | 5,05 (1,93 – 13,23)         | <b>0,001</b> |
| - Glycopeptid                      | 1,27 (0,62 – 2,60)        | 0,510        | 1,42 (0,69 – 2,92)          | 0,337        |
| - Thuốc vận mạch                   | 2,95 (1,42 – 6,14)        | <b>0,004</b> | 3,21 (1,53 – 6,70)          | <b>0,002</b> |
| - Aminoglycosid                    | 1,29 (0,59 – 2,82)        | 0,529        | 1,02 (0,46 – 2,25)          | 0,961        |
| - Thuốc cản quang                  | 1,10 (0,53 – 2,67)        | 0,806        | 1,08 (0,52 – 2,24)          | 0,834        |
| - ACEI                             | 0,82 (0,25 – 2,70)        | 0,740        | 1,58 (0,47 – 5,39)          | 0,461        |
| - NSAIDs                           | 0,85 (0,30 – 2,46)        | 0,768        | 0,89 (0,31 – 2,56)          | 0,823        |
| - Corticosteroid                   | 1,71 (0,81 – 3,60)        | 0,159        | 1,64 (0,77 – 3,50)          | 0,197        |
| - Rifampicin                       | 2,37 (0,72 – 7,88)        | 0,158        | 2,39 (0,71 – 8,02)          | 0,159        |

**Nhận xét:** trong phân tích đơn biến theo thời gian dùng thuốc, các biến số có p < 0,05 bao gồm: cân nặng, sốc nhiễm khuẩn, tụt huyết áp, tăng bilirubin máu, liều colistin ≥ 4mg/kg/ngày, dùng kèm thuốc lợi tiểu, thuốc vận mạch. Trong phân tích đơn biến theo liều colistin tích lũy, các biến có p < 0,05 bao gồm: tuổi, cân nặng, điểm Charlson, tình trạng sốc nhiễm khuẩn, tụt huyết áp, tăng bilirubin máu, dùng kèm thuốc lợi tiểu, dùng kèm thuốc vận mạch.

Các biến số có giá trị p < 0,05 trong phân tích đơn biến được chúng tôi lựa chọn để đưa vào phân tích đa biến. Trước khi đưa vào phân tích, chúng tôi kiểm tra hiện tượng đa cộng tuyến. Có 2 yếu tố nguy cơ: dùng kèm thuốc vận mạch và tụt huyết áp có liên hệ cộng tuyến với nhau, chúng tôi quyết định loại biến tụt huyết áp ra khỏi mô hình hồi quy. Các biến còn lại được đưa vào phân tích đa biến theo mô hình hồi quy Cox, phương pháp rút dần biến số. Kết quả của phân tích được trình bày trong bảng 3.5

Bảng 3.5. Kết quả phân tích các yếu tố nguy cơ theo phương pháp hồi quy Cox đa biến

| YTNC nghiên cứu        | Theo thời gian dùng thuốc |              | Theo liều colistin tích lũy |              |
|------------------------|---------------------------|--------------|-----------------------------|--------------|
|                        | HR hiệu chỉnh<br>CI 95%   | p            | HR hiệu chỉnh<br>CI 95%     | p            |
| <i>Tuổi</i>            | -                         |              | 1,03 (1,01 – 1,05)          | <b>0,020</b> |
| <i>Cân nặng (kg)</i>   | 1,05 (1,01 – 1,09)        | <b>0,009</b> | 1,05 (1,02 – 1,09)          | <b>0,003</b> |
| <i>Sốc nhiễm khuẩn</i> | -                         |              | -                           |              |

|                                    |                     |              |                     |              |
|------------------------------------|---------------------|--------------|---------------------|--------------|
| <b>Điểm Charlson</b>               | -                   | -            | -                   |              |
| <b>Tăng bilirubin</b>              | 4,14 (0,90 – 19,06) | 0,068        | 7,90 (1,63 – 38,22) | <b>0,010</b> |
| <b>Liều colistin ≥ 4mg/kg/ngày</b> | 3,10 (1,41 – 6,81)  | <b>0,005</b> | -                   | -            |
| <b>Dùng kèm thuốc lợi tiểu</b>     | 2, 54 (0,92 – 7,00) | 0,072        | 3,03 (1,08 – 8,50)  | <b>0,035</b> |
| <b>Dùng kèm thuốc vận mạch</b>     | 2,65 (1,21 - 5,80)  | <b>0,015</b> | 2,79 (1,27 -6, 14)  | <b>0,011</b> |

**Nhận xét:** các biến sốc nhiễm khuẩn, điểm Charlson có giá trị  $p < 0,05$  trong phân tích đơn biến nhưng bị loại khỏi mô hình trong phân tích đa biến. Như vậy, mô hình hồi quy Cox đa biến theo thời gian dùng thuốc bao gồm các biến: cân nặng, tình trạng tăng bilirubin, liều dùng colistin  $\geq 4\text{mg/kg/ngày}$ , dùng kèm thuốc lợi tiểu và dùng kèm thuốc vận mạch. Trong đó, 3 yếu tố: bệnh nhân có cân nặng lớn, dùng liều  $\geq 4\text{mg/kg/ngày}$ , và yếu tố dùng kèm thuốc vận mạch được xác định là các yếu tố nguy cơ độc lập làm tăng độc tính thận với  $p < 0,05$ . Các yếu tố này có tỷ số nguy cơ sau khi đã hiệu chỉnh ảnh hưởng của các biến còn lại trong mô hình (HR hiệu chỉnh) là: cân nặng với  $HR=1,05$ ; liều dùng colistin  $\geq 4\text{mg/kg/ngày}$  với  $HR=3,1$ ; dùng kèm thuốc vận mạch với  $HR=2,65$ . Khi phân tích hồi quy Cox theo liều tích lũy, có 5 yếu tố nguy cơ độc lập được xác định có ảnh hưởng đến độc tính thận là tuổi cao, cân nặng lớn, tình trạng tăng bilirubin máu, sử dụng kèm thuốc vận mạch, sử dụng kèm thuốc lợi tiểu. Các yếu tố này có tỷ số nguy cơ sau khi đã hiệu chỉnh ảnh hưởng của các biến còn lại trong mô hình là: tuổi với  $HR=1,03$ ; cân nặng  $HR=1,05$ ; tăng bilirubin máu  $HR=7,90$  dùng kèm thuốc lợi tiểu  $HR=3,03$ , dùng kèm thuốc vận mạch  $HR=2,79$ . Hình 3.2 minh họa xác suất độc tính thận theo liều tích lũy (mg/kg) hoặc theo

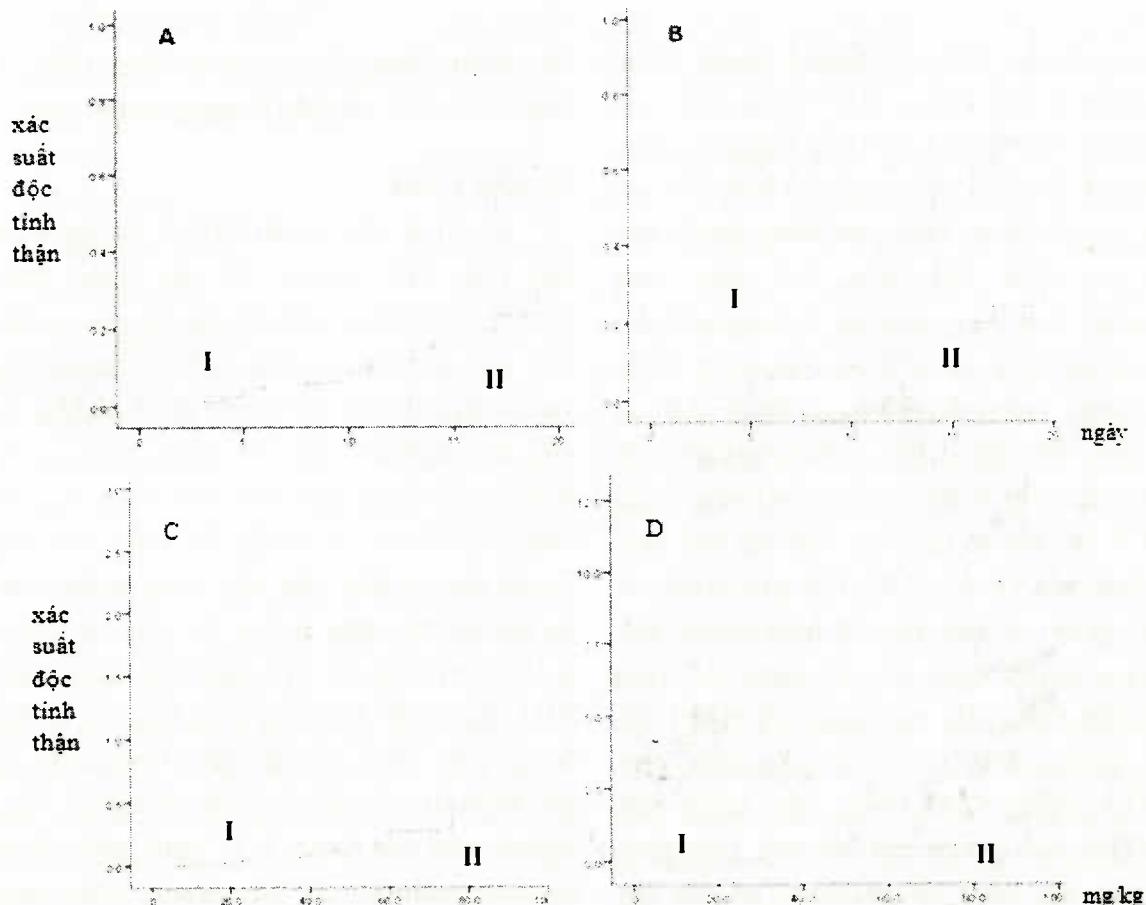
thời gian (ngày) ở các nhóm bệnh nhân có hoặc không có các yếu tố nguy cơ nói trên.

#### IV. BÀN LUẬN

Sử dụng tiêu chuẩn RIFLE để đánh giá độc tính thận, chúng tôi ghi nhận được 30/131 bệnh nhân nghiên cứu có xảy ra độc tính thận cấp khi sử dụng colistin, tương ứng với tỷ lệ phát sinh độc tính thận là 22,9%. So với các nghiên cứu sử dụng tiêu chuẩn RIFLE, tỷ lệ gặp độc tính thận trong nghiên cứu của chúng tôi tương đối thấp hơn [9]. Trong các nghiên cứu trên bệnh nhân châu Á, nghiên cứu của Kwon J.A [6] và Kwon K.H [7] có tỷ lệ độc tính thận theo tiêu chuẩn RIFLE đều trên 50%. Sự khác biệt này có thể do sự khác nhau về đặc điểm bệnh nhân và đặc điểm sử dụng thuốc giữa các nghiên cứu. Nghiên cứu của Kwon K.H, bệnh nhân được sử dụng colistin với liều trung bình hàng ngày cao hơn so với nghiên cứu của chúng tôi [7]. Một số nghiên cứu còn lại trên người châu Á như nghiên cứu của Ko, Lee, Cheng và Rattanaumpawan, tỷ lệ xuất hiện độc tính thận tương ứng là 54,6%, 43,5%, 14% và 52,5% [9]. Tuy nhiên, các nghiên cứu này sử dụng các định nghĩa độc tính thận khác nhau. Chúng tôi cho rằng tiêu chí để xác định độc tính thận nên được thống nhất. Tiêu chuẩn RIFLE hoặc AKIN đã được thẩm định từ các nghiên cứu lớn trong việc xác định tỷ lệ phát sinh tổn thương thận cấp. Chính vì vậy, các

tiêu chuẩn này được ứng dụng khá phổ biến để xác định độc tính thận của thuốc [8]. Tỷ lệ phát sinh độc tính thận cũng có thể bị ảnh hưởng một phần bởi thời gian theo dõi bệnh nhân. Kết quả nghiên cứu của Hartzell cho

thấy SCr vẫn tiếp tục tăng cao đáng kể sau khi kết thúc điều trị 1 tuần [5]. Do đó, tỷ lệ gấp độc tính thận trên thực tế có thể cao hơn so với tỷ lệ 22,9% ghi nhận trong nghiên cứu này.



*Hình 3.2. Xác suất độc tính thận ở các nhóm bệnh nhân:*

- (A): I: BN dùng kèm thuốc vận mạch; II: BN không dùng kèm thuốc vận mạch
- (B): I: BN dùng liều  $\geq 4\text{mg/kg/ngày}$ ; II: BN dùng liều  $< 4\text{mg/kg/ngày}$
- (C): I: BN dùng kèm thuốc lợi tiểu; II: BN không dùng kèm thuốc lợi tiểu
- (D): I: BN tăng bilirubin máu; II: BN không tăng bilirubin máu

Trung vị thời gian khởi phát độc tính thận được ghi nhận trong nghiên cứu của chúng tôi là vào ngày thứ 7 (4 -13) sau khi bắt đầu dùng thuốc. Kết quả này phù hợp với các nghiên cứu về độc tính thận của colistin được thực hiện trước đó, theo đó, độc tính

thận được báo cáo xuất hiện chủ yếu trong vòng 1-2 tuần đầu điều trị [9]. Phần lớn các bệnh nhân trong nghiên cứu gấp độc tính chủ yếu ở mức độ “Nguy cơ”, phù hợp với kết quả của các tác giả Hartzel, Collins và Temocin, trong khi một số tác giả khác báo

cáo mức độ “Tổn thương” và “Suy” gấp nhiều hơn [9],[10]. Điều đáng lưu ý là, nghiên cứu này và hầu hết các nghiên cứu trên thế giới đều ghi nhận tỷ lệ rất thấp bệnh nhân phải ngừng thuốc do độc tính hoặc gây tổn thương thận không hồi phục. Đây có thể là đặc điểm tổn thương thận của colistin hoặc cũng có thể do hạn chế về thời gian theo dõi người bệnh chưa đủ dài trong tất cả các nghiên cứu đã công bố. Trong số 30 bệnh nhân gặp độc tính thận, có 8 trường hợp chiếm 26,7% được ghi nhận có hồi phục trong vòng 4,5 (3,0 -13,5) ngày sau khi kết thúc điều trị, chủ yếu ở nhóm bệnh nhân có mức độ “Nguy cơ”, còn lại hơn 50% bệnh nhân đã tử vong do tình trạng bệnh quá nặng. Kết quả này tương tự với nghiên cứu của Ko nhưng thấp hơn đáng kể so với các nghiên cứu của Balkan, Cheng, Dalfino, Kim và Zaidi đều có tỷ lệ hồi phục trên 50% [2],[9]. Sự khác biệt này là do khả năng hồi phục độc tính thận phụ thuộc vào rất nhiều yếu tố trong quá trình điều trị như: khả năng kiểm soát được tình trạng nhiễm khuẩn, kiểm soát huyết áp, cân bằng dịch trên người bệnh tại khoa HSTC.

Nhiều yếu tố nguy cơ liên quan đến xuất hiện độc tính thận của colistin đã được đề xuất khác nhau trong các nghiên cứu bao gồm các yếu tố thuộc về bệnh nhân như tuổi cao, cân nặng lớn, chức năng thận suy giảm từ trước, sốc nhiễm khuẩn, giảm thể tích máu, giảm albumin, tăng bilirubin, tụt huyết áp, mặc kèm nhiều bệnh lý, tăng huyết áp, đái tháo đường, các yếu tố liên quan đến sử dụng colistin: liều dùng, số ngày dùng, liều colistin tích lũy và sử dụng đồng thời các thuốc có độc tính thận như aminosid,

vancomycin, thuốc lợi tiểu, thuốc vận mạch, corticosteroid, NSAIDs, thuốc ức chế men chuyển angiotensin, ức chế calcineurin (ciclosporin, tacrolimus), thuốc cản quang đường tĩnh mạch [9]. Trong nghiên cứu này, tuổi cao, cân nặng lớn hơn, tụt huyết áp, sốc nhiễm khuẩn, điểm Charlson, tăng bilirubin máu  $> 85,5 \mu\text{mol/L}$ , sử dụng liều cao  $\geq 4\text{mg/kg/ngày CBA}$ , dùng kèm thuốc lợi tiểu và dùng kèm thuốc vận mạch là các yếu tố nguy cơ liên quan độc tính thận được xác định trong phân tích đơn biến. Tuy nhiên, khi đưa vào phân tích đa biến theo thời gian dùng thuốc, có 3 yếu tố: cân nặng, liều dùng trên  $4\text{mg/kg/ngày}$  và dùng kèm thuốc vận mạch được xác định là các YTNC độc lập. Kết quả này tương tự nghiên cứu của Tuon, liều dùng hàng ngày trên 9 triệu đơn vị natri colistimethate (CMS) được xem là yếu tố nguy cơ độc lập khi phân tích hồi quy Cox đa biến theo thời gian [11]. Còn nghiên cứu của Ceylan trên bệnh nhân dùng liều cao colistin ( $5\text{mg/kg/ngày CBA}$ ), tác giả xác định được 3 yếu tố nguy cơ độc lập là tuổi cao, tăng bilirubin toàn phần và giảm albumin máu [1]. Khi đưa vào phân tích đa biến theo liều colistin tích lũy tương tự phương pháp của Kwon JA và Dalfino, chúng tôi xác định được 5 yếu tố: tuổi, cân nặng, tăng bilirubin toàn phần, dùng kèm thuốc lợi tiểu và dùng kèm thuốc vận mạch là YTNC độc lập. Trong khi nghiên cứu của Kwon J.A, có 4 YTNC độc lập được chỉ ra là: nam giới, tăng bilirubin toàn phần, giảm albumin máu và dùng đồng thời thuốc ức chế calcineurin, còn nghiên cứu của Dalfino trên bệnh nhân sử dụng chế độ liều cao (9 triệu đơn vị CMS) đã chỉ ra 2 YTNC độc lập là

tuổi cao và giảm chức năng thận trước khi dùng thuốc [2],[6]. Tất cả sự khác biệt này, như đã được chúng tôi lý giải, chủ yếu do quần thể bệnh nhân được chọn vào nghiên cứu khác nhau. Trong số các YTNC độc lập đã được chúng tôi xác định, có thể lý giải được mối liên quan giữa tuổi cao và sử dụng liều cao colistin với nguy cơ độc tính thận. Các yếu tố dùng kèm thuốc lợi tiểu và dùng kèm thuốc vận mạch cũng đã được xác định các nghiên cứu của Cheng, Paul và DeRyke [9]. Tuy nhiên, đây là các nhóm thuốc thường phải sử dụng tại khoa HSTC, đặc biệt là trên bệnh nhân nhiễm trùng nặng, do đó, các yếu tố này thường xảy ra đồng thời trên bệnh nhân sử dụng colistin. Về yếu tố cân nặng, nghiên cứu của Gauthier cũng chỉ ra tình trạng béo phì với  $BMI > 31,5 \text{ kg/m}^2$  là một yếu tố nguy cơ độc lập liên quan đến độc tính thận [4]. Nghiên cứu của chúng tôi không ghi nhận đủ thông tin chiêu cao để xác định BMI của bệnh nhân nhằm phân tích sâu hơn vấn đề này, tuy nhiên, kết quả phần nào cho thấy tình trạng thừa cân, béo phì là yếu tố cũng cần phải được xem xét trước khi sử dụng colistin. Về yếu tố tăng bilirubin máu, một số nghiên cứu đã ghi nhận đây là yếu tố nguy cơ độc lập liên quan đến phát sinh độc tính thận như nghiên cứu của Ko và Kwon J.A trên bệnh nhân Hàn Quốc, nghiên cứu của Ceylan trên bệnh nhân Thổ Nhĩ Kỳ. Cho đến nay, chưa có nghiên cứu nào làm sáng tỏ mối liên quan giữa tăng bilirubin toàn phần và độc tính thận của colistin. Cần chú ý là, tăng bilirubin máu đã được chứng minh làm tăng độc tính thận của aminoglycosid, rất có thể xảy ra tương tự với colistin [3]. Tuy nhiên, chúng tôi không loại trừ tình trạng suy

đa tạng có xảy ra đồng thời rối loạn chức năng thận và tăng bilirubin máu ở bệnh nhân dùng thuốc. Trong nghiên cứu này, số bệnh nhân có tăng bilirubin máu ( $> 85,5 \mu\text{mol/l}$ ) là quá nhỏ (4 bệnh nhân), do đó cần phải tiến hành quan sát thêm trên cỡ mẫu lớn hơn và tập trung vào yếu tố này để đưa ra được kết luận phù hợp.

Một trong những hạn chế quan trọng của nghiên cứu là thiết kế hồi cứu và không có nhóm chứng. Thu thập hồi cứu dẫn đến thiếu sót các thông tin trong diễn tiến điều trị có thể ảnh hưởng đến kết quả nghiên cứu. Tuy nhiên, thiết kế hồi cứu giúp chúng tôi quan sát được trên một cỡ mẫu lớn hơn và là lựa chọn phù hợp với thực tế lâm sàng. Các nghiên cứu có nhóm chứng, với nhóm chứng là *placebo* hoặc là các kháng sinh khác như aminoglycosid, carbapenem, quinolon... là thiết kế lý tưởng để đánh giá độc tính thận của colistin nhưng không khả thi trong điều kiện nghiên cứu của chúng tôi bởi vì nhiễm khuẩn nặng do vi khuẩn Gram âm đa kháng chiếm tỷ lệ rất cao tại khoa HSTC và lựa chọn điều trị duy nhất là colistin.

## V. KẾT LUẬN VÀ KIẾN NGHỊ

Mặc dù còn một số hạn chế, đây là nghiên cứu độc tính thận đầu tiên trên quần thể bệnh nhân HSTC tại Việt Nam. Nghiên cứu đã cung cấp hình ảnh về tỷ lệ gặp biến cố, đặc điểm độc tính thận và các yếu tố nguy cơ làm tăng độc tính thận của colistin, hỗ trợ cho các bác sĩ lâm sàng trong việc đánh giá lợi ích điều trị và nguy cơ trước khi lựa chọn phác đồ điều trị colistin cho bệnh nhân tại khoa HSTC. Colistin là kháng sinh có hiệu quả cao trong điều trị nhiễm khuẩn do các chủng vi khuẩn Gram âm đa kháng,

tuy nhiên thuốc có độc tính thận cao và thường gặp, do đó, Hội đồng Thuốc và Điều trị của bệnh viện cần phải thường xuyên cập nhật thông tin hướng dẫn sử dụng và các biện pháp kiểm soát chức năng thận trong quá trình dùng thuốc. Các nghiên cứu bệnh – chứng và nghiên cứu dược động học/dược lực học (PK/PD) của colistin trên quần thể bệnh nhân tại khoa HSTC là rất cần thiết để tối ưu hóa sử dụng thuốc trong thực hành lâm sàng.

## TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Ceylan B., Tanis M., Akkoyunlu M. E., Cinar A., Kurt A. R., Akkoyunlu Y., Ozkan D., Ozcelik H. K., Aslan T., Fincancı M., Vatansever S., Idin K., Guler E., Uysal H. (2015), "Variables determining the development of colistin-associated renal impairment", *Wien Klin Wochenschr*, pp.
2. Dalfino L., Puntillo F., Ondok M. J., Mosca A., Monno R., Coppolecchia S., Spada M. L., Bruno F., Brienza N. (2015), "Colistin-associated Acute Kidney Injury in Severely Ill Patients: A Step Toward a Better Renal Care? A Prospective Cohort Study", *Clin Infect Dis*, 61(12), pp. 1771-7.
3. Desai T. K., Tsang T. K. (1988), "Aminoglycoside nephrotoxicity in obstructive jaundice", *Am J Med*, 85(1), pp. 47-50.
4. Gauthier T. P., Wolowich W. R., Reddy A., Cano E., Abbo L., Smith L. B. (2012), "Incidence and predictors of nephrotoxicity associated with intravenous colistin in overweight and obese patients", *Antimicrob Agents Chemother*, 56(5), pp. 2392-6.
5. Hartzell J. D., Neff R., Ake J., Howard R., Olson S., Paolino K., Vishnepolsky M., Weintrob A., Wortmann G. (2009), "Nephrotoxicity associated with intravenous colistin (colistimethate sodium) treatment at a tertiary care medical center", *Clin Infect Dis*, 48(12), pp. 1724-8.
6. Kwon J. A., Lee J. E., Huh W., Peck K. R., Kim Y. G., Kim D. J., Oh H. Y. (2010), "Predictors of acute kidney injury associated with intravenous colistin treatment", *Int J Antimicrob Agents*, 35(5), pp. 473-7.
7. Kwon K. H., Oh J. Y., Yoon Y. S., Jeong Y. J., Kim K. S., Shin S. J., Chung J. W., Huh H. J., Chae S. L., Park S. Y. (2015), "Colistin treatment in carbapenem-resistant *Acinetobacter baumannii* pneumonia patients: Incidence of nephrotoxicity and outcomes", *Int J Antimicrob Agents*, 45(6), pp. 605-9.
8. Lopes J. A., Jorge S. (2013), "The RIFLE and AKIN classifications for acute kidney injury: a critical and comprehensive review", *Clinical Kidney Journal*, 6(1), pp. 8-14.
9. Shahbazi F., Dashti-Khavidaki S. (2015), "Colistin: efficacy and safety in different populations", *Expert Rev Clin Pharmacol*, 8(4), pp. 423-48.
10. Temocin F., Erdinc S., Tulek N., Demirelli M., Bulut C., Ertem G. (2015), "Incidence and Risk Factors for Colistin-Associated Nephrotoxicity", *Jpn J Infect Dis*, 68(4), pp. 318-20.
11. Tuon F. F., Rigatto M. H., Lopes C. K., Kamei L. K., Rocha J. L., Zavascki A. P. (2014), "Risk factors for acute kidney injury in patients treated with polymyxin B or colistin methanesulfonate sodium", *Int J Antimicrob Agents*, 43(4), pp. 349-52.