

Bs CKI H^{Ng} c^{Ánh} - Khoa ICU

S^{xu} t hiⁿ c^a vi khuⁿ đa kháng thu^c (MDR) và vⁱ c thi^u các kháng sinh ch^{ng} lⁱ chúng đã dⁿ đⁿ s^{tr} lⁱ c^a Polymycin, m^t nhóm kháng sinh cũ có c^u trúc polypeptide vòng. Polymycin B và Polymycin E là 2 Polymycin đã đ^đ c s^d ng trong th^c hành lâm sàng. H^u h^t s^{tr} lⁱ c^a Polymycin đ^đ c đ^c p trong su^t vài năm trⁱ đây có liên quan tⁱ Colistin. Loⁱ Polymycin này ch^{ng} lⁱ các vi khuⁿ gram âm bao g^m h^{Acinobacter}, *Pseudomonas aeruginosa* (TK m^{xanh}), h^{Klebsiella}, h^{Enterobacter}. Nh^{ng} loⁱ thu^c này đã đ^đ c s^d ng r^{ng} rãi trên th^{gi} i cho m^c đích tⁱ ch^{. Tuy nhiên vⁱ c s^d ng b^{ng} đ^đ ng tiêm các loⁱ thu^c này đã b^{lo} i b^c cách đây gⁿ 20 năm h^u h^t các n^{ng} c ngoⁱ i tr^đ đⁱ u tr^b nh x ^{nang} (Cystic Fibrosis) bⁱ vì nh^{ng} báo cáo v^{nh} đ^c tính ph^{bi} n và nghiêm tr^{ng} trên thⁿ và hth ng thⁿ kinh. Nh^{ng} nghiên c^u gⁿ đây trên nh^{ng} b^{nh} nh^{ân} đ^đ c s^d ng Polymycin đ^đ ng t^{nh} m^{ch} đ^đ u tr^{viêm phổi}, nhi^m trùng huyết, nhi^m trùng đ^đ ng ti^t ni^u đã cho th^y r^{ng} nh^{ng} kháng sinh này có hi^u qu^{đáng k} và đ^đ ng nh^{ít} đ^c tính hⁿ so vⁱ các nghiên c^u tr^đ c đây.}



Kháng sinh Colistin

Polymyxin, một nhóm kháng sinh polypeptide bao gồm 5 hợp chất hóa học khác nhau (Polymyxin A-E) đã được khám phá vào năm 1947. Nhưng chỉ Polymyxin B và Polymyxin E (Colistin) được sử dụng trong thực hành lâm sàng. Polymyxin đã được sử dụng rộng rãi trên thế giới trong các dung dịch nhũ tạt và nhũ mứt trong nhũ u thực phẩm. Colistin được khám phá vào năm 1949 và được chứng minh không qua Ribosome bởi Koyama từ chủng *Bacillus polymyxa* phân loài *Colistinus*. Colistin đã được sử dụng lần đầu tiên như là liệu pháp điều trị ở Nhật Bản và Châu Âu trong suốt thập niên 1950 và tại Mỹ dưới hình thức colistimethate sodium vào năm 1959. Tuy nhiên, những hợp chất dùng để ngăn ngừa tính độc hại của Colistin và Polymyxin B bởi họ không sử dụng ở nhũ u nội trên thế giới vào đầu thập niên 1980 bởi vì những báo cáo về tỷ lệ cao gây độc cho thận. Vì vậy, việc sử dụng Colistin để ngăn ngừa tính độc hại đã chỉ được dùng giới hạn suốt 2 thập niên để điều trị viêm phổi do vi khuẩn Gram âm đa kháng thuốc như những bệnh nhân bệnh nhân xơ nang. Tuy nhiên, sự xuất hiện những vi khuẩn đa kháng với hầu hết các nhóm kháng sinh hiện có và sự thiếu hụt các tác nhân kháng khuẩn mới chống lại vi khuẩn Gram âm đã dẫn đến sự tái xuất hiện của nhóm Polymyxin như là một liệu pháp điều trị có giá trị.

Cơ chế tác động và đặc kháng thuốc

Một cơ chế của hoạt động kháng khuẩn của Colistin là màng tế bào vi khuẩn. Sự liên kết đầu tiên của Colistin với màng vi khuẩn xuất hiện thông qua sự tương tác tĩnh điện giữa polypeptide tích điện dương và phân tử lipopolysaccharide (LPS) tích điện âm ở bên ngoài màng vi khuẩn Gram âm, dẫn đến sự xáo trộn màng tế bào. Colistin thay thế Mg^{2+} và Ca^{2+} mà bình thường làm ổn định phân tử LPS, từ đó làm cho phân tử LPS chuyển sang tích điện dương dẫn đến sự rời lỏng của các bộ phận của màng bên ngoài. Kết quả của tiến trình này gây ra sự gia tăng tính thấm màng tế bào, sự thoát ra của các thành phần tế bào và cuối cùng gây chết tế bào. Ngoài hoạt động kháng khuẩn trực tiếp, colistin còn có hoạt động kháng nội độc tố rất đáng kể. Nội độc tố của vi khuẩn Gram âm là phân tử lipid A của phân tử LPS và colistin sẽ gắn và trung hòa LPS. Ý nghĩa của cơ chế kháng khuẩn là sự ngăn chặn hiệu quả của nội độc tố thông qua sự tiết ra các cytokine, điều này là không rõ ràng, bởi vì nội độc tố trong huyết tương ngay lập tức được gắn bởi protein gắn LPS và phức hợp này nhanh chóng được gắn với CD14 bởi một tế bào.

Vi khuẩn Gram âm có thể hình thành sự đề kháng với colistin thông qua cơ chế đột biến hoặc thích nghi. Sự đột biến là di truyền, ít phổ biến và không phổ biến thu nhập vào sự có mặt liên tục của kháng sinh trong khi đó sự thích nghi thì ngược lại. Hầu hết có sự đề kháng chéo hoàn toàn giữa colistin và polymyxin B. Những nghiên cứu về đề kháng polymyxin của chủng *Pseudomonas aeruginosa* đã tiết ra giả thuyết rằng sự thay đổi của màng ngoài tế bào vi khuẩn (sự thay đổi trong LPS, thay đổi nồng độ protein đặc hiệu màng ngoài, sự thay đổi thành phần

Mg²⁺ và Ca²⁺ và tế bào và sự thay đổi lipid) có liên quan đến sự hình thành đề kháng. Ngoài ra, một nghiên cứu gần đây trên loài *Yesinia* đã cho ra rằng một hợp chất của Kali ra ngoài bào có thể có liên quan đến sự đề kháng đối với polymycin B. Mặc dù sự đề kháng qua các enzyme của vi khuẩn đối với colistin chưa được báo cáo, nhưng cần chú ý rằng *Bacillus polymyxa* phân loài *Colistin* tạo ra colistinase gây bất hoạt Colistin.

Phân tác động

Colistin có hoạt tính diệt khuẩn tuy nhiên chỉ có hiệu quả với các trực khuẩn hiếu khí Gram âm, kể cả *Acinetobacter*, *P. aeruginosa*, *h Klebsiella*, *h Enterobacter*, *Escheria*, *h Salmonella*, *h Shigella*, *h Citrobacter*, *Yersinia pseudotuberculosis*, *Morganella morganii* và *Haemophilus influenzae*. Colistin cũng đã được chứng minh là có hoạt động đáng kể chống lại chủng *Stenotrophomonas maltophilia* (83% - 88% các chủng thử nghiệm là nhạy cảm với Colistin trong 2 nghiên cứu gần đây). Colistin cũng đã được báo cáo là có khả năng hoạt động đối với một số loài vi trùng lao, bao gồm *Mycobacterium xenopi*, *Mycobacterium intracellulare*, *Mycobacterium tuberculosis*, *Mycobacterium fortuitum*, *Mycobacterium phlei*, *Mycobacterium smegmatis*.

Tuy nhiên, *Pseudomonas mallei*, *Burkholderia cepacia*, *h Proteus*, *h Providencia*, *h Serratia*, *h Edwardsiella*, và *h Brucella* đều kháng colistin. Ngoài ra, colistin là không nhạy cảm với các vi khuẩn gram âm và gram dương hiếu khí, trực khuẩn hiếu khí Gram dương, tất cả các vi khuẩn kỵ khí, nấm và ký sinh trùng.

Chỉ định lâm sàng

Colistin được tính mạnh nên được cân nhắc sử dụng để điều trị nhiễm trùng gây ra bởi vi khuẩn Gram âm đề kháng với các kháng sinh nên có được xác định bằng các thử nghiệm và nhạy cảm thích hợp trong phòng thí nghiệm. Ngoài ra, Colistin được cho là một lựa chọn khi thì điều trị cho bệnh nhân bệnh nhiễm trùng do vi khuẩn Gram âm nhạy cảm với các kháng sinh trong phòng thí nghiệm nhưng khi điều trị với các thuốc này lâm sàng không cho thấy có hiệu quả. Ngoài sự được tính mạnh, colistin được sử dụng qua 2 con đường khác ngoài ruột (khí dung và não thất). Đã có nhiều thử nghiệm rằng rằng sử dụng colistin khí dung để điều trị bệnh nhân bệnh xơ nang. Nhưng lo ngại về sự phát triển nhanh chóng các chủng *P.aeruginosa* kháng colistin hoặc sự xuất hiện của viêm phổi do các vi khuẩn có đề kháng di truyền với colistin đã không được báo cáo sau hơn 10 năm thử nghiệm hoàn thành ở bệnh nhân và bệnh xơ nang. Tất cả hình thành đề kháng với colistin là chủng hiếm so với tobramycin. Cũng có

m t s ít báo cáo ch ra r ng colistin khí dung có th có l i nh là m t đi u tr h tr cho nh ng b nh nhân viêm phổi b nh vi n mà không có b nh x nang.

Li u l ng và đ ng dùng

Li u colistin tnh m ch đ c khuy n cáo b i nhà s n xu t M là 2.5-5mg/kg (31.250-62.500UI/kg) m i ngày, đ c chia làm 2-4 li u b ng nhau (1mg colistin t ng đ ng 12.500 UI). Li u này dành cho ng i l n v i ch c năng th n bình th ng. Li u đ c các nhà s n xu t V ng Qu c Anh khuy n cáo là 4-6mg/kg (50.000-75.000UI/kg) m i ngày chia làm 3 l n cho ng i l n và tr em v i cân n ng <60kg và 80-160mg (1-2 tri u UI) m i 8h cho nh ng ng i cân n ng >60kg. Tuy nhiên chúng tôi và m t s ng i khác đã s d ng li u colistin tnh m ch cao h n đ đi u tr t i 720mg(9 tri u UI) m i ngày chia làm 3 l n. M c dù không có m t phân tích có h th ng nào v tác đ ng c a li u khác nhau trên hi u qu và đ ng tính, nh ng t l b nh nhân gây đ c cho th n trong khi dùng colistin là th p h n so v i các báo cáo trong quá kh . S thay đ i t ng li u h ng ngày là c n thi t khi có xu t hi n suy th n theo h ng d n c a nhà s n xu t. Không có đ li u v s c n thi t ho c b t c s thay đ i li u dùng b nh nhân suy gan, béo phì, li u dùng nên d a trên tr ng l ng c th lý t ng.

Bên c nh vi c truy n tnh m ch ng t qu ng, colistin có th truy n tnh m ch liên t c trong 24h. Ngoài ra, colistin có th đ c s d ng tiêm b p v i li u t ng t li u tnh m ch. Tuy nhiên ch đ nh tiêm b p không đ c s d ng ph bi n vì gây đau nghiêm tr ng t i v trí tiêm. Trong su t năm 1970, colistimethate sodium có s n đ tiêm b p đã đ c cho vào nh ng l ch a colistin và m t thu c gi m đau t i ch , dibucaine hydrochloride. Ngoài ra, polymycin B v i m t lo i gi m đau t i ch nhóm caine nh là m t ch t k t h p đã đ c cho phép b i FDA đ ch đ nh tiêm b p, nh tai, và trong các lo i thu c m .

Khi colistin đ c s d ng b ng khí dung, li u khuy n cáo c a các nhà s n xu t V ng Qu c Anh là 40mg (500.000UI) m i 12h cho b nh nhân v i cân n ng <40kg và 80mg (1 tri u UI) m i 12h đ i v i b nh nhân trên 40kg. Đ i v i b nh nhân viêm phổi tái đi n, li u khí dung có th tăng lên t i 160mg (2 tri u UI) m i 8h. Đ i v i b nh nhân t th , colistin đ c ch đ nh nh sau: 80mg colistin (1 tri u UI) s đ c tr n l n v i 4ml NaCl 0.9% cho vào m t ng phun khí dung v i dòng oxy 8l/p thông qua m t m t n . Đ i v i b nh nhân th máy, colistin khí dung có th đ c s d ng trong h u h t các máy th . Ngoài ra, th ng đ i v i b nh nhân b b nh x nang, colistin khí dung có th đ c ch đ nh thông qua m t máy khí dung th y l c ho c siêu âm.

Có m t s tài li u g n đây nói v ch đ nh tr c ti p c a Colistin vào d ch não t y đ đi u tr

nhiễm trùng ceftriaxone thông thường trong trung tâm y tế do vi khuẩn Gram âm đa kháng thuốc. Liều dùng ceftriaxone Colistin số dùng trong hai trường hợp cho đến nay thuốc này có thể 3.2 mg (40.000UI) đến 10mg (125.000UI) dùng một lần/ngày và trong 2 trường hợp cho thuốc vào não thông thường 10mg (125.000UI) đến 20mg (250.000UI) mỗi ngày chia làm hai lần. Trong những trường hợp này không số dùng thêm colistin để tăng tính mạnh mẽ. Liều ceftriaxone Colistin được cho đến nay trong não thông thường và với mức độ như nhân ceftriaxone chúng ta có thể 1.6 mg (20.000UI) đến 3.2 mg (40.000UI) mỗi ngày trong suốt giai đoạn hai ceftriaxone viêm màng não do *Acinobacter baumannii*. Bệnh nhân cũng được dùng một liều 80mg (1 triệu UI) Colistin dùng để tăng tính mạnh mẽ mỗi 8h.

Phân tích thuốc ceftriaxone Colistin

Bên cạnh polymyxin E (colistin), chitosan polymyxin B đã được số dùng trong thực hành lâm sàng tại một số nước. Số khác biệt chính giữa các phân tử ceftriaxone colistin và polymyxin B là sau này có chứa phenylalanine. Polymyxin B có cùng cấu trúc hoạt động và số được kháng cũng như colistin. Colistin sulfate có hoạt tính mạnh như polymyxin B chống lại *P. aeruginosa*, *h. Salmonella*, và *h. Shigella*. Polymyxin B có số trong các công thức tiêm và có thể được tiêm tĩnh mạch, tiêm bắp hoặc tiêm dưới da và não thông thường. Ngoài ra, polymyxin B đã được số dùng rộng rãi tại chỗ trong các dụng cụ như tai và mắt. Đa số số dùng dùng mức độ ceftriaxone polymyxin tĩnh mạch trong những năm qua số mức độ số đã giảm liên quan với colistin. Điều này có thể được giải thích bởi thực tế rằng polymyxin B đã được báo cáo có liên quan đến độc tính phụ biến hòa và nghiêm trọng hơn là colistin.

Nghiên cứu trong tương lai:

Colistin được phát triển trong một thời điểm mà các thử nghiệm để chứng minh hiệu quả tự nhiên và được số dùng hiệu quả và các đặc tính được ceftriaxone các kháng sinh không được thiết lập đầy đủ. Như vậy, thêm nghiên cứu về biến và lâm sàng đáng kể là cần thiết trên một số vấn đề, bao gồm những điều sau đây:

- Nghiên cứu bổ sung về số phát triển ceftriaxone các công thức để thử nghiệm colistin.
- Các nghiên cứu để xác định các chỉ số để dùng thuốc, bao gồm các thông tin hàng ngày, chi phí quản lý, và khoảng thời gian dùng thuốc.
- Thử nghiệm lâm sàng để đánh giá đặc tính colistin liên quan.
- Các nghiên cứu để làm sáng tỏ các cấu trúc ceftriaxone số phát triển kháng colistin.
- Thử nghiệm để chứng minh hiệu quả tự nhiên để đánh giá hiệu quả và an toàn ceftriaxone colistin khi dùng để điều trị viêm phổi bệnh viện do vi khuẩn gram âm đa kháng thuốc (MDR).
- Các thử nghiệm để chứng minh hiệu quả tự nhiên để đánh giá các rủi ro tiềm ẩn và lợi ích ceftriaxone

dùng chung v¹ i colistin v¹ i các kháng sinh khác.

(L¹ c¹ d¹ ch¹ t¹ cid.oxfordjournals.org)