

## A CLINICAL CASE OF AUDIO TOXICOLOGY RELATED TO MACROLID ANTIBIOTIC FROM NATIONAL LUNG HOSPITAL IN 2021

Nguyen Thi Thuy, Dinh Thu Huong\*

*National Lung Hospital, 463 Hoang Hoa Tham, Ba Dinh, Ha Noi*

Received: 20/02/2024

Revised: 11/03/2024; Accepted: 06/04/2024

### ABSTRACT

Audio ototoxicity refers to the damage with the inner structures of the ear (cochlea and vestibule) and their functions (hearing and balance) that can be experienced with exposure to certain drugs (eg, aminoglycoside antibiotics, cisplatin, macrolides, etc.). Aminoglycoside-associated ototoxicity is common to the doctor but hasn't been recognized and noticed with macrolide. We report a case of a patient presenting with tinnitus and hearing loss when using macrolide antibiotics for a long time in the treatment of NTM.

**Keywords:** Macrolide, Azithromycin, auditory, NTM.

---

\*Corresponding author

Email address: [Huongdinhbvp@gmail.com](mailto:Huongdinhbvp@gmail.com)

Phone number: (+84) 974359163

<https://doi.org/10.52163/yhc.v65iCD3.1105>

# CA LÂM SÀNG ĐỘC TÍNH TRÊN THÍNH GIÁC LIÊN QUAN KHÁNG SINH MACROLID TRONG ĐIỀU TRỊ VI KHUẨN LAO KHÔNG ĐIỂN HÌNH (NTM) TẠI BỆNH VIỆN PHỔI TRUNG ƯƠNG NĂM 2021

Nguyễn Thị Thủy, Đinh Thu Hương\*

Bệnh viện Phổi Trung ương - 463 Hoàng Hoa Thám, Ba Đình, Hà Nội, Việt Nam

Ngày nhận bài: 20/02/2024

Chỉnh sửa ngày: 11/03/2024; Ngày duyệt đăng: 06/04/2024

## TÓM TẮT

Độc tính trên thính giác đề cập tới các tổn thương ở cấu trúc bên trong của tai (ốc tai và tiền đình) và các chức năng của chúng (thính giác và thăng bằng) có thể gặp khi tiếp xúc với một số loại thuốc cụ thể (ví dụ kháng sinh aminosid, hóa chất ung thư cisplatin, macrolid...). Độc tính trên thính giác liên quan tới aminosid phổ biến và đã được lâm sàng quan tâm, nhưng độc tính liên quan kháng sinh macrolid còn chưa được lưu ý nhiều trên lâm sàng, đặc biệt ở người bệnh có liệu trình điều trị kéo dài. Chúng tôi xin báo cáo nhân một trường hợp người bệnh tại Bệnh viện Phổi Trung ương xuất hiện ù tai, nghe kém khi sử dụng kháng sinh macrolid kéo dài trong điều trị NTM vào tháng 9/2021.

**Từ khóa:** Macrolid, azithromycin, thính giác, NTM.

## 1. ĐẶT VẤN ĐỀ

Macrolide là một trong những nhóm kháng sinh được kê đơn phổ biến cho nhiều loại chỉ định (ví dụ: Nhiễm khuẩn hô hấp, nhiễm vi khuẩn lao không điển hình NTM, *Helicobacter pylori*...), một số chỉ định cần liệu trình điều trị kéo dài hàng tháng. Nhân một trường hợp người bệnh xuất hiện độc tính trên thính giác (ù tai, nghe kém) khi người bệnh sử dụng kháng sinh nhóm macrolid (azithromycin, clarithromycin) và aminosid (amikacin) kéo dài trong điều trị viêm phổi NTM, chúng tôi muốn tổng hợp lại ý kiến về độc tính này với các thuốc khác trong nhóm macrolid.

## 2. CA LÂM SÀNG

Người bệnh nữ, 29 tuổi, 27kg, tiền sử lao ruột, lao hạch mạc treo đã hoàn thành điều trị vào tháng 4/2021. Tháng 6/2021, người bệnh có biểu hiện đi ngoài phân lỏng, sút cân, được chỉ định điều trị viêm dạ dày NTM tại Bệnh viện Phổi Trung ương với phác đồ Amikacin(Am)/Ethambutol(E)/Moxifloxacin(Mfx)/Rifampicin(R)/Clarithromycin(Clr)

Tại tháng thứ 3 điều trị, người bệnh vẫn còn đi ngoài phân lỏng 2-4 lần/ngày, không sống phân, không có nhày máu. Ngày 27/9/2021, người bệnh nhập Bệnh viện Phổi Trung ương vì đau bụng âm ỉ, tăng dần, mệt mỏi, bụng chướng. Các kết quả xét nghiệm:

Kết quả Batec mảnh sinh thiết dạ dày tháng 6/2021: NTM, định danh LPA: Intracelulaire; Chức năng gan trong giới hạn bình thường, hạ Kali (2,5-2,7 micromol/l); Chức năng thận: Mức lọc cầu thận dao động 35-40ml/phút. Hội chẩn Hội đồng kháng thuốc quốc gia chuyên phác đồ RAMEMfxAzi

Uống: Ethambutol 400mg + Rifampicin 600mg + Moxifloxacin 400mg

Tĩnh mạch: Azithromycin 1000mg/ngày + Amikacin 500mg

Azithromycin được sử dụng từ 7/10/2021, sau 10 ngày dùng azithromycin người bệnh xuất hiện ù tai. Tại thời điểm này, bác sĩ chẩn đoán: ù tai theo dõi do thuốc amikacin, được chỉ định cắt thuốc amikacin, tình trạng ù tai tiếp tục nặng lên, xuất hiện sau khi tiêm thuốc azithromycin (vào buổi sáng) và kéo dài tới tối, kèm triệu chứng khó nghe. Sau khi cùng được sĩ lâm sàng

\*Tác giả liên hệ

Email: Huongdinhbvp@gmail.com

Điện thoại: (+84) 974359163

<https://doi.org/10.52163/yhc.v65iCD3.1105>

tra cứu thông tin về các thuốc đang sử dụng, thống nhất cắt azithromycin vào ngày thứ 13.

Sau 5 ngày cắt azithromycin, người bệnh đỡ ù tai. Sau 13 ngày tình trạng ù tai hết, nghe tốt. Lâm sàng không còn chóng bụng, tăng 1kg, ăn có cảm giác ngon miệng hơn, vẫn còn đại tiện phân nát 2-3 lần/ngày, người bệnh được chuyển điều trị ngoại trú ngày 2/11/2021 với phác đồ REMfx và tái khám 1 tháng/lần để theo dõi đáp ứng.

### 3. BÀN LUẬN

Thông thường, người sử dụng những thuốc có khả năng gây mất thính lực thường không phát hiện ra những thay đổi về khả năng nghe của tai ở giai đoạn đầu. Dấu hiệu của suy giảm thính lực thường không xảy ra đột ngột mà có diễn biến từ từ nên người bệnh thường dễ bỏ qua. Triệu chứng dễ thấy khi thuốc gây hại lên thính lực bao gồm ù ở một bên tai hoặc cả hai tai, có thể kèm theo chóng mặt, buồn nôn, mất thăng bằng khi đi, đứng... Các triệu chứng này có thể xuất hiện tạm thời, không liên tục trên người bệnh. Người bệnh trong ca lâm sàng được sử dụng 2 nhóm thuốc có độc tính trên thính giác là kháng sinh aminosid (amikacin) và kháng sinh nhóm macrolid (clarithromycin, azithromycin) với tổng thời gian kéo dài trên 3 tháng. Bác sĩ tiếp cận đầu tiên là cắt kháng sinh amikacin ngay khi có báo cáo về triệu chứng ù tai, nghe kém do đây là một độc tính nổi bật của thuốc, và vẫn tiếp tục sử dụng azithromycin để điều trị theo phác đồ. Tuy nhiên, triệu chứng lâm sàng trên tai không thuyên giảm mà ngược lại, có biểu hiện tăng lên (tần suất và mức độ) đặt ra vấn đề về mối tương quan với các thuốc còn lại đang sử dụng. Mặc dù người bệnh không được chỉ định đo thính lực đồ, nhưng sau khi tổng hợp các y văn, đánh giá giữa lợi ích và nguy cơ trong điều trị, chúng tôi thực hiện cắt kháng sinh azithromycin. Lâm sàng được cải thiện và hết hoàn toàn tình trạng ù tai sau khi cắt azithromycin 13 ngày. Do đó, Chúng tôi đánh giá mối quan hệ nhân quả giữa độc tính trên thính giác và thuốc azithromycin ở đây ở mức “Có khả năng” theo thang điểm đánh giá của WHO. Việc nắm rõ dấu hiệu, triệu chứng và các yếu tố nguy cơ giúp bác sĩ phòng ngừa và xử trí phù hợp khi độc tính xảy ra, giảm thiểu hậu quả để lại cho bệnh nhân. Sau đây là một số thông tin về nhóm kháng sinh macrolid và độc tính trên thính giác đã được ghi nhận và tổng kết:

#### 3.1. Tình hình dịch tễ về độc tính trên thính giác của nhóm macrolid

##### • Erythromycin

Trường hợp giảm thính lực liên quan sử dụng erythromycin lần đầu tiên được công bố vào năm 1973 trên 2 người bệnh nhập viện, với triệu chứng thoáng qua của việc giảm thính lực sau khi tiêm tĩnh mạch erythromycin sau tiêm ở ngày thứ 2-3. Đo thính lực trong vòng vài giờ khi người bệnh báo cáo biến cố cho thấy có điếc tri giác hai

bên (50 và 55dB). Trường hợp ù tai không hồi phục liên quan sử dụng erythromycin cũng được công bố lần đầu vào năm 1986. Giảm thính lực hai tai và ù tai xuất hiện trong vòng 48 giờ sau khi điều trị. Kết quả xét nghiệm có thêm rối loạn chức năng gan, có thể là nguyên nhân tăng phản ứng có hại của thuốc. Ít nhất 50 đến 100 trường hợp mất thính giác (sensorineural hearing loss SNHL) do erythromycin đã được báo cáo cho đến năm 2003 [11]. Nhiều người bệnh trong số này là người cao tuổi hoặc bị bệnh gan hoặc thận. Giảm thính lực thường xuất hiện sau vài ngày khi dùng erythromycin với kết quả đo chức năng thính giác hai bên dao động từ 40-50dB. Hầu hết sẽ cải thiện triệu chứng trong vòng 1-3 tuần sau khi ngừng erythromycin. Việc giảm tỷ lệ độc tính trên tai do erythromycin được báo cáo trong những năm gần đây có thể là do sự phát triển của các kháng sinh macrolid mới như azithromycin và clarithromycin - dung nạp tốt hơn, ít độc hại hơn và thuận tiện hơn khi dùng, giúp người bệnh tuân thủ tốt hơn.

##### • Clarithromycin

Mất thính giác cũng được ghi nhận có liên quan đến clarithromycin. Trong nghiên cứu giai đoạn II và III trên 3.768 người bệnh, hai người bệnh AIDS điều trị bằng clarithromycin liều cao kéo dài cho nhiễm trùng Mycobacterium avium complex (MAC), đã phát triển SNHL một phần, có thể hồi phục nhẹ [7] Một số trường hợp báo cáo ghi nhận tình trạng mất thính giác liên quan đến clarithromycin cho thấy một số có thể hồi phục, nhưng một số thì không.

Một nghiên cứu gần đây đã phân tích các báo cáo phản ứng có hại của thuốc (ADR) về độc tính trên tai từ hệ thống báo cáo tự nguyện của Ý (SRS) từ năm 2001 đến năm 2017. Clarithromycin đã chứng minh có ý nghĩa thống kê đôi với sự khởi đầu của mất thính giác [1].

##### • Azithromycin

Một thử nghiệm lâm sàng năm 1996 trên 29 người bệnh không HIV, sử dụng azithromycin 600 mg mỗi ngày trong 4 tháng, sau đó là 2 tháng dùng azithromycin cộng với streptomycin để điều trị bệnh phổi MAC. Ba người bệnh được điều trị bằng azithromycin đơn thuần phản nản về tình trạng mất thính lực được xác nhận bằng thính lực đồ. Tình trạng mất thính lực biến mất sau khi giảm liều azithromycin, 9 người bệnh khác (dùng đồng thời azithromycin và streptomycin) bị giảm thính lực. [6] Báo cáo trên 39 người bệnh cao tuổi, nhiễm HIV được điều trị bằng azithromycin cho bệnh phổi do vi khuẩn Mycobacteria. 10/39 người bệnh (26%) phản nản về tình trạng mất thính lực được xác nhận bằng thính lực đồ. Khi giảm liều, tình trạng mất thính giác thuyên giảm. Người bệnh khiếm thính có nồng độ azithromycin trong máu cao hơn so với những người bệnh còn lại. [5] Một nghiên cứu hồi cứu trên 46 người bệnh đồng nhiễm HIV- MAC được điều trị bằng azithromycin hàng ngày trong 46 tuần cho thấy 8 (17%) có các triệu

chứng độc tai bao gồm mất thính lực (88%), ù tai (37%) hoặc chóng mặt (25%). Thính lực đồ cho thấy mất thính giác (SNHL) từ nhẹ đến trung bình ở bốn người bệnh được thử nghiệm. Các triệu chứng này xuất hiện trong một khoảng thời gian rộng (1,5–20 tuần) và hết trong vòng 11 tuần sau khi ngừng thuốc [10]. Một phân tích ADR từ hệ thống báo cáo tự nguyện của Ý (SRS) từ năm 2001 đến năm 2107 mô tả độc tính trên tai. Trong tổng số 325.980 báo cáo, 652 người có ít nhất một ADR gây độc cho tai. Azithromycin được phát hiện có ROR hiệu chỉnh là 10,23 (khoảng tin cậy 5,3–29,79) khi bắt đầu mất thính lực [4].

#### • Nhóm macrolid

Vanoverschelde và cộng sự đã thực hiện các phân tích cắt ngang và dọc về độc tính trên tai liên quan đến macrolide ở 4286 và 636 người tham gia trong Nghiên cứu Rotterdam (bắt đầu vào năm 1989). Sau khi hiệu chỉnh theo các yếu tố như huyết áp, tiêu đường, chức năng thận và lượng thuốc gây độc cho tai đã biết. Sử dụng Macrolide có liên quan đến việc tăng 25% nguy cơ bị ù tai (OR = 1,25; KTC 95% 1,07–1,46; p = 0,006). Không có mối liên hệ đáng kể nào giữa việc sử dụng macrolide và ngưỡng nghe hoặc mất thính lực [3].

Tổng quan hệ thống năm 2018 trên 120 trường hợp mất thính giác liên quan đến việc dùng thuốc macrolide, 78 trường hợp có SNHL xác nhận bằng đo thính lực. Các tác giả kết luận rằng SNHL có thể xảy ra sau khi tiếp xúc với macrolide, ngay cả ở liều uống tiêu chuẩn. Có vẻ như tỷ lệ mất thính giác do macrolide là khá thấp nhưng các trường hợp lẻ tẻ có thể xuất hiện, từ đó kêu gọi rằng cần có thêm các nghiên cứu trong tương lai để cung cấp những hiểu biết sâu sắc hơn về cơ chế, tỷ lệ mắc và tỷ lệ nhiễm độc tai do macrolide [2].

### 3.2. Cơ chế bệnh sinh

Người ta còn biết rất ít về cơ chế độc tính trên tai của nhóm macrolid. Tuy nhiên, các nghiên cứu trên động vật và trên người cho thấy:

• **Với Erythromycin:** Phát hiện thấy phù nề nhĩ ở tất cả các vòng xoắn ốc tai trong mẫu xương thái dương của người cho thấy rằng rối loạn chức năng nhĩ do ức chế bài tiết K<sup>+</sup> có thể là nguyên nhân dẫn đến mất thính lực [8].

• **Với Azithromycin và Clarithromycin:** Đường uống có thể tác động tạm thời lên tế bào lông ngoài của tai. Bôi tai azithromycin ở nồng độ khác nhau vào tai giữa, nhận thấy các tế bào lông bên trong cơ bản bị tổn thương nghiêm trọng so với các tế bào lông bên ngoài theo cách phụ thuộc nồng độ [9].

### 3.3. Thời gian khởi phát

Thời gian xuất hiện độc tính trên tai bao gồm ù tai, giảm thính lực được báo cáo xảy ra sớm nhất trong vòng 2 ngày sau khi dùng Macrolid (erythromycin) liều đầu tiên và muộn nhất là vài tháng kể từ khi bắt đầu sử dụng thuốc.

### 3.4. Yếu tố nguy cơ

Độc tính trên tai cũng đã được ghi nhận trên trẻ em, song người cao tuổi và người bệnh mắc bệnh HIV có thể có nguy cơ cao hơn bị phản ứng độc với tai đối với tất cả các loại kháng sinh macrolide thường được kê đơn, bao gồm azithromycin, clarithromycin và erythromycin.

Ngoài ra, trên người bệnh sử dụng mức liều tích lũy hơn 14 DDD, những người dùng macrolid tác dụng trung bình và tác dụng kéo dài cũng cho thấy mối tương quan với độc tính trên thính giác cao hơn [3].

### 3.5. Chẩn đoán và điều trị

Với độc tính trên thính giác, hiện chưa có khuyến cáo nào đủ mạnh về các chỉ số cần theo dõi khi sử dụng nhóm macrolid lâu dài, ví dụ như điều trị NTM. Khi có dấu hiệu độc tính trên thính giác nghi ngờ do nhóm macrolid, có thể xem xét đo thính lực đồ và ngừng thuốc. Mức độ hồi phục sau khi ngừng thuốc với azithromycin khoảng 5% tùy thuộc mức độ nặng trên thính giác, có trường hợp không hồi phục sau khi ngừng thuốc. Thông thường nhất, những cải thiện trong SNHL quan sát được vài giờ đến vài ngày sau khi ngừng macrolide. Đối với azithromycin uống, phục hồi nhanh nhất trong 5 ngày và lâu nhất với khung thời gian được báo cáo là vượt quá 3 tháng. Azithromycin tiêm tĩnh mạch phục hồi sau khoảng 20 ngày khi ngừng thuốc. Đối với erythromycin uống, những cải thiện đáng kể được báo cáo chủ quan ngay sau khi ngừng thuốc và được xác nhận trong các trường hợp khác sau 48 giờ. Thời gian hồi phục cũng có thể kéo dài đến 4 tháng. Đối với tiêm tĩnh mạch erythromycin, cải thiện thính giác chủ quan được báo cáo 12 giờ sau xử lý và đảo ngược hoàn toàn sớm nhất trong 72 giờ; thời gian dài nhất sau là 21 ngày. Một số khuyến cáo nhỏ lẻ đã được ban hành để phòng ngừa độc tính trên tai của erythromycin: (1) người cao tuổi và người bệnh bị suy giảm chức năng gan hoặc thận nên đo thính lực đồ trước khi điều trị và kiểm tra theo dõi trong hoặc sau khi điều trị nếu các triệu chứng xảy ra; (2) cần thận trọng khi điều trị erythromycin được kết hợp với các thuốc gây độc cho tai khác; (3) liều erythromycin không được vượt quá 1,5 g mỗi ngày nếu creatinin huyết thanh > 180 mol /L.

## 4. KẾT LUẬN

Kháng sinh nhóm macrolid thường được sử dụng trong điều trị NTM với đặc điểm dùng dài ngày hơn so với các





chỉ định điều trị nhiễm khuẩn thông thường. Tổn thương thính giác liên quan đến kháng sinh nhóm macrolid tuy ít gặp nhưng nghiêm trọng. Những yếu tố nguy cơ như tuổi cao, ù tai hay giảm thính lực từ trước, bệnh lý thận và đặc biệt là sử dụng cùng các thuốc độc với thính giác khác như nhóm aminosid đồng thời luôn cần được lưu ý khi kê đơn và hướng dẫn người bệnh tự theo dõi các tác dụng phụ của nhóm kháng sinh này cho người bệnh.

#### TÀI LIỆU THAM KHẢO

- [1] Barbieri MA, Cicala G, Cutroneo PM et al., Ototoxic adverse drug reactions: A disproportionality analysis using the Italian spontaneous reporting database, *Front Pharmacol*, 2019.
- [2] Ikeda AK, Prince AA, Chen JX et al., "Macrolide-associated sensorineural hearing loss: A systematic review", *Laryngoscope*. (2018) 128:228–36.
- [3] Anna V, Berthe CO, Nelly FL et al., Macrolide-associated ototoxicity: A cross-sectional and longitudinal study to assess the association of macrolide use with tinnitus and hearing loss, *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*. 76, 2021, pp. 2708–2716.
- [4] Barbieri MA, Cicala G, Cutroneo PM et al., Ototoxic adverse drug reactions: A disproportionality analysis using the Italian spontaneous reporting database, *Front Pharmacol*. 10:1161. 10.3389/fphar.2019.01161, 2019.
- [5] Brown BA, Griffith DE, Girard W et al., Relationship of adverse events to serum drug levels in patients receiving high-dose azithromycin for mycobacterial lung disease, *Clin Infect Dis*, 1997, 24:958–64. 10.1093/clinids/24.5.958
- [6] Griffith DE, Brown BA, Girard WM et al., Azithromycin activity against *Mycobacterium avium* complex lung disease in patients who were not infected with human immunodeficiency virus", *Clin Infect Dis*(23:983–9. 10.1093/clinids/23.5.983), 1996.
- [7] Guay DR, Patterson DR, Seipman N et al., Guay DR, Patterson DR, Seipman N, Craft JC. Overview of the tolerability profile of clarithromycin in preclinical and clinical trials.", *Drug Saf.* (1993) 8:350–64. 10.2165/00002018-199308050-00003.
- [8] McGhan LJ, Merchant SN, Erythromycin ototoxicity, *Otol Neurotol*, pp. 24:701–2. 10.1097/00129492-200307000-00029, 2003.
- [9] Pawlowski KS, Si E, Wright CG et al., Ototoxicity of topical azithromycin solutions in the guinea pig, *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 136:481–7. 10.1001/archoto.2010.54, 2010.
- [10] Tseng AL, Dolovich L, Salit IE, Azithromycin-related ototoxicity in patients infected with human immunodeficiency virus, *N Engl J Med*. 365:689–98.(10.1056/NEJMoa1104623), 2011.