Vietnam Journal of Community Medicine, Vol 62, No 5 (2021) 30-36

CHARACTERISTICS OF NEPHROTOXICITY ON PATIENTS USING COLISTIN AT THONG NHAT HOSPITAL

Tu Minh[1], Bui Dang Minh Tri[2,*], Do Van Mai[3], Nguyen The Luong[4]

[1]*Can Tho Hematology Blood Transfusion Hospital*
[2]*University of Medicine Pham Ngoc Thach*
[3]*Tay Do University*
[4]*Hanoi Nephrology Hospital*

Received 09/04/2021
Revised 19/05/2021; Accepted 23/06/2021

ABSTRACT

Objective: To describe the nephrotoxicity characteristics of patients using Colistin at Thong Nhat Hospital.

Subjects and methods: Retrospective cohort study on 116 patients at Thong Nhat Hospital who were assigned to take colistin between June 1st, 2020 and December 31st, 2020.

Results: Patients using colistin alone accounted for 30.17%. The majority of patients were treated with a combination of two antibiotics (colistin and another antibiotic). Nephrotoxicity accounted for 20.69% of the total studied patients. Median time to onset of nephrotoxicity in study patients was 8.5 days with interquartile range 5.5-15 days. The time range of onset of toxicity was mainly from 8 to 14 days, accounting for 45.83%. Distribution of patients with nephrotoxicity with the level of "Risk" accounted for the highest rate with 58.33%. There were 7 patients (29.17%) recovered during treatment, 2 patients (8.33%) had to undergo emergency dialysis.

Conclusion: Nephrotoxicity accounted for 20.69%. The duration of onset of toxicity was mainly 8 to 14 days. Distribution of patients with nephrotoxicity with the level of "Risk" accounted for the highest rate with 58.33%.

Keywords: Colistin, nephrotoxicity.

*Corressponding author
Email address: drtribui1@gmail.com
Phone number: (+84) 914 186 944
https://doi.org/10.52163/yhcd.v62i5.136

ĐẶC ĐIỂM ĐỘC TÍNH THẬN TRÊN BỆNH NHÂN SỬ DỤNG COLISTIN TẠI BỆNH VIỆN THỐNG NHẤT

Từ Minh[1], Bùi Đặng Minh Trí[2,*], Đỗ Văn Mãi[3] , Nguyễn Thế Lương[4]

[1]Bệnh viện Huyết học Truyền máu thành phố Cần Thơ
[2]Trường Đại học Y khoa Phạm Ngọc Thạch
[3]Trường Đại học Tây Đô
[4]Bệnh viện Thận Hà Nội

Ngày nhận bài: 09 tháng 04 năm 2021
Chỉnh sửa ngày: 19 tháng 05 năm 2021; Ngày duyệt đăng: 23 tháng 06 năm 2021

TÓM TẮT

Mục tiêu: Mô tả đặc điểm độc tính trên thận của bệnh nhân sử dụng Colistin tại Bệnh viện Thống Nhất.

Đối tượng và phương pháp nghiên cứu: Nghiên cứu thuần tập hồi cứu trên 116 bệnh nhân tại Bệnh viện Thống Nhất được chỉ định dùng colistin trong khoảng thời gian từ ngày 01/06/2020 đến 31/12/2020.

Kết quả: Bệnh nhân sử dụng colistin đơn độc chiếm tỷ lệ 30,17%. Đa số các bệnh nhân được điều trị bằng phác đồ kết hợp 2 kháng sinh (colistin và 1 loại kháng sinh khác). Độc tính thận chiếm tỷ lệ 20,69% tổng số bệnh nhân nghiên cứu. Trung vị thời gian khởi phát độc tính thận ở bệnh nhân nghiên cứu là 8,5 ngày với khoảng tứ phân vị là 5,5 – 15 ngày. Khoảng thời gian khởi phát độc tính chủ yếu là từ 8 đến 14 ngày, chiếm tỷ lệ 45,83%. Phân bố bệnh nhân xuất hiện độc tính thận theo các mức độ "Nguy cơ" chiếm tỷ lệ cao nhất với 58,33%. Có 7 bệnh nhân (29,17%) có hồi phục độc tính trong quá trình điều trị, có 2 bệnh nhân (8,33%) phải tiến hành lọc máu cấp cứu.

Kết luận: Độc tính thận chiếm tỷ lệ 20,69%. Khoảng thời gian khởi phát độc tính chủ yếu là từ 8 đến 14 ngày. Phân bố bệnh nhân xuất hiện độc tính thận theo các mức độ "Nguy cơ" chiếm tỷ lệ cao nhất với 58,33%.

Từ khóa: Colistin, độc tính trên thận.

1. ĐẶT VẤN ĐỀ

Colistin là kháng sinh thuộc nhóm polymyxin được phát hiện vào cuối những năm 1940 với mục tiêu điều trị nhiễm trùng do vi khuẩn gram âm. Sau vài năm có mặt trên lâm sàng, Colistin dần được sử dụng ít hơn do nhiều báo cáo về độc tính thận và thần kinh quan trọng cùng với sự sẵn có của các kháng sinh thay thế khác an toàn hơn [1]. Do mối lo ngại về độc tính thận khi tái sử dụng thuốc, nhiều nghiên cứu độc tính thận của colistin

*Tác giả liên hệ
Email: drtribui1@gmail.com
Điện thoại: (+84) 914 186 944
https://doi.org/10.52163/yhcd.v62i5.136

đã được thực hiện trong những năm gần đây. Tỷ lệ phát sinh độc tính thận trên bệnh nhân sử dụng colistin được báo cáo rất dao động giữa các nghiên cứu, trong khoảng từ 0% đến 76,1%, nguyên nhân là do sự khác biệt về đặc điểm mẫu nghiên cứu và cách xác định độc tính thận [2]. Xuất phát từ vấn đề trên, chúng tôi thực hiện nghiên cứu này nhằm mục tiêu: *"Mô tả đặc điểm độc tính trên thận của bệnh nhân sử dụng Colistin tại Bệnh viện Thống Nhất"*.

2. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. Đối tượng nghiên cứu

Gồm 116 bệnh nhân tại Bệnh viện Thống Nhất được chỉ định dùng colistin trong khoảng thời gian từ ngày 01/06/2020 đến 31/12/2020.

2.2. Phương pháp nghiên cứu

Thiết kế nghiên cứu: Nghiên cứu thuần tập hồi cứu.

Nội dung nghiên cứu:

Tỷ lệ phát sinh độc tính thận trên bệnh nhân sử dụng colistin; thời gian xuất hiện độc tính thận; mức độ độc tính thận: phân bố bệnh nhân theo các mức độ độc tính thận. Mức độ độc tính được phân loại dựa trên tiêu chuẩn RIFLE theo 3 mức độ: "R - Nguy cơ", "I - Tổn thương" và "F – Suy" [3].

2.3. Phương pháp xử lý số liệu: Số liệu thu thập được nhập và xử lý trên phần mềm thống kê y sinh học SPSS 22.0.

3. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

Bảng 1. Đặc điểm về tuổi của bệnh nhân

Tuổi	Kết quả	
	Số lượng (SL)	Tỷ lệ (%)
< 30 tuổi	12	10,34
30 – 50 tuổi	32	27,59
51 - 65 tuổi	58	50,00
> 65 tuổi	14	12,07
Tổng	**116**	**100**
Trung bình	**54,43 ± 4,33**	

Nhận xét: Đặc điểm phân bố độ tuổi của bệnh nhân nghiên cứu được thể hiện trong bảng 1. Kết quả cho thấy: Bệnh nhân có độ tuổi từ 51 đến 65 tuổi chiếm tỷ lệ cao nhất với 50,0%; bệnh nhân có độ tuổi trên 65 chiếm tỷ lệ thấp hơn với 12,07%. Bệnh nhân trẻ tuổi chiếm tỷ lệ thấp nhất với 10,34%. Độ tuổi trung bình của bệnh nhân tham gia nghiên cứu là 54,43 ± 4,33.

Bảng 2. Đặc điểm về giới tính của bệnh nhân

Giới tính	Bệnh nhân nội trú (n = 116)	
	Số lượng (SL)	Tỷ lệ (%)
Nữ	42	36,21
Nam	74	63,79

Nhận xét: Đặc điểm về giới tính của bệnh nhân, nữ giới chỉ chiếm tỷ lệ thấp hơn với 34,4%. Đa số các bệnh nhân nghiên cứu là nam giới với 63,79%.

Bảng 3. Đặc điểm chung của bệnh nhân trong nghiên cứu

Chỉ tiêu nghiên cứu	Kết quả
Cân nặng (kg)	53,26 ± 9,37
Điểm APACHE II	11,5 (8 - 15)
Điểm Charlson	2 (1 - 3)
Điểm SOFA	4 (3 - 5)

Nhận xét: Trong nghiên cứu này, các bệnh nhân có mức độ nặng rất khác nhau, dao động từ 3 đến 25 điểm, với trung vị điểm APACHE II là 11,5 điểm với mức độ giao động từ 8 đến 15 điểm. Bên cạnh thang điểm APACHE II, mức độ suy đa tạng có liên quan đến nhiễm khuẩn ở bệnh nhân được xác định qua thang điểm SOFA. Các bệnh nhân trong nghiên cứu có điểm SOFA dao động từ 0 đến cao nhất là 15 điểm, với trung vị điểm SOFA là 4. Đặc điểm về cân nặng cho thấy cân nặng trung bình của bệnh nhân nghiên cứu là 53,26 ± 9,37.

Bảng 4. Đặc điểm về phác đồ sử dụng kháng sinh của bệnh nhân

Phác đồ sử dụng kháng sinh	Số lượng	Tỷ lệ
Sử dụng colistin đơn độc	35	30,17
Kết hợp 2 kháng sinh	61	52,59
Kết hợp >= 3 kháng sinh	20	17,24

Nhận xét: Đặc điểm về phác đồ sử dụng kháng sinh cho các bệnh nhân được thể hiện trong bảng 4. Kết quả nghiên cứu cho thấy: Các bệnh nhân sử dụng colistin đơn độc chiếm tỷ lệ 30,17%. Đa số các bệnh nhân được điều trị bằng phác đồ kết hợp 2 kháng sinh (colistin và 1 loại kháng sinh khác). Ngoài ra, có 17,24% các bệnh nhân sử dụng phác đồ điều trị với 3 kháng sinh phối hợp.

Bảng 5. Thời gian phát độc tính và nồng độ SCr cao nhất của bệnh nhân

Nội dung đánh giá	Kết quả	
	SL	%
Bệnh nhân xuất hiện độc tính	**24**	**20,69**
Thời gian khởi phát độc tính		
< 7 ngày	5	20,83
Từ 8 đến 14 ngày	11	45,83
Từ 15 đến 21 ngày	6	25,00
> 21 ngày	2	8,33
Trung bình	8,5 (5,5 - 15)	
Min - max	4 - 32	
Thời gian nồng độ SCr cao nhất	13 (6,8 - 18,3)	

Nhận xét:

Tất cả 116 bệnh nhân được lựa chọn vào nghiên cứu đều được chúng tôi quan sát, theo dõi độc tính thận từ khi bắt đầu dùng thuốc cho đến khi bệnh nhân tử vong trong quá trình điều trị hoặc chuyển bệnh viện. Trong số đó, độc tính thận xuất hiện ở 24 bệnh nhân chiếm tỷ lệ 20,69% tổng số bệnh nhân nghiên cứu.

Trung vị thời gian khởi phát độc tính thận ở bệnh nhân nghiên cứu là 8,5 ngày với khoảng tứ phân vị là 5,5 – 15 ngày, thời gian quan sát ít nhất là 4 ngày và nhiều nhất là 32 ngày. Khoảng thời gian khởi phát độc tính chủ yếu là từ 8 đến 14 ngày, chiếm tỷ lệ 45,83%.

Nồng độ SCr cao nhất có trung vị là 13 và khoảng tứ phân vị là 6,8 – 18,3.

Bảng 6. Phân loại mức độ độc tính thận của bệnh nhân

Phân loại	Kết quả	
	SL	%
Nguy cơ	14	58,33
Tổn thương	7	29,17
Suy	3	12,50

Nhận xét: Kết quả về mức độ độc tính thận trên 24 bệnh nhân được phân loại dựa trên tiêu chuẩn RIFLE theo 3 mức độ: "Nguy cơ", "Tổn thương" và "Suy" tương ứng với mức độ tổn thương chức năng thận. 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" do bệnh nhân trong mẫu nghiên cứu không được theo dõi đủ thời gian để xác định các mức độ này. Phân bố bệnh nhân xuất hiện độc tính thận theo các mức độ "Nguy cơ" chiếm tỷ lệ cao nhất với 58,33%, phân loại ở các mức độ "Tổn thương" và "Suy" chiếm tỷ lệ thấp hơn với tỷ lệ tương ứng là 29,17% và 12,50%.

Bảng 7. Đặc điểm tiến triển của các bệnh nhân có độc tính thận

Phân loại	Kết quả	
Số BN có độc tính hồi phục (n,%)	**7**	29,17
Thời gian hồi phục sau ngừng colistin (ngày)	6,5 (3,5 - 11,5)	
Số bệnh nhân phải lọc máu cấp cứu (n,%)	2	8,33

Nhận xét: Trong số 24 bệnh nhân có độc tính thận được theo dõi và nghiên cứu, có 7 bệnh nhân (29,17%) có hồi phục độc tính trong quá trình điều trị. Trung vị thời gian hồi phục độc tính trên 7 bệnh nhân này là 6,5 ngày sau khi dùng thuốc, khoảng tứ phân vị là 3,5 và 11,5 ngày. Trong số các bệnh nhân xuất hiện độc tính thận nặng, có 2 bệnh nhân (8,33%) phải tiến hành lọc máu cấp cứu.

4. BÀN LUẬN

Đặc điểm phân bố độ tuổi của bệnh nhân nghiên cứu cho thấy đa số bệnh nhân có độ tuổi từ 51 đến 65 tuổi với tỷ lệ 50,0%; bệnh nhân có độ tuổi trên 65 chiếm tỷ lệ thấp hơn với 12,07%. Bệnh nhân trẻ tuổi chiếm tỷ lệ thấp nhất với 10,34%.

Độ tuổi trung bình của bệnh nhân tham gia nghiên cứu là 54,43 ± 4,33.

Đặc điểm về giới tính, nữ giới chỉ chiếm tỷ lệ thấp hơn với 34,4%. Đa số các bệnh nhân nghiên cứu là nam giới với 63,79%.

Trong nghiên cứu này, các bệnh nhân có mức độ nặng rất khác nhau, dao động từ 3 đến 25 điểm, với trung vị điểm APACHE II là 11,5 điểm với mức độ giao động từ 8 đến 15 điểm. Bên cạnh thang điểm APACHE II, mức độ suy đa tạng có liên quan đến nhiễm khuẩn ở bệnh

nhân được xác định qua thang điểm SOFA. Các bệnh nhân trong nghiên cứu có điểm SOFA dao động từ 0 đến cao nhất là 15 điểm, với trung vị điểm SOFA là 4.

Đặc điểm về cân nặng cho thấy cân nặng trung bình của bệnh nhân nghiên cứu là 53,26 ± 9,37.

Kết quả đặc điểm về phác đồ sử dụng kháng sinh cho các bệnh nhân: Các bệnh nhân sử dụng colistin đơn độc chiếm tỷ lệ 30,17%. Đa số các bệnh nhân được điều trị bằng phác đồ kết hợp 2 kháng sinh (colistin và 1 loại kháng sinh khác). Ngoài ra, có 17,24% các bệnh nhân sử dụng phác đồ điều trị với 3 kháng sinh phối hợp.

Tất cả 116 bệnh nhân được lựa chọn vào nghiên cứu đều được chúng tôi quan sát, theo dõi độc tính thận từ khi bắt đầu dùng thuốc cho đến khi bệnh nhân tử vong trong quá trình điều trị hoặc chuyển bệnh viện. Trong số đó, độc tính thận xuất hiện ở 24 bệnh nhân chiếm tỷ lệ 20,69% tổng số bệnh nhân nghiên cứu. Trong các nghiên cứu trên bệnh nhân châu Á, nghiên cứu của Kwon J.A [4] có tỷ lệ độc tính thận theo tiêu chuẩn RIFLE đều trên 50%. Các bệnh nhân trong nghiên cứu của Kwon K.H được sử dụng colistin với liều trung bình hàng ngày là 4,1mg/kg ở nhóm không độc tính và 4,5mg/kg ở nhóm có độc tính, cao hơn so với bệnh nhân trong nghiên cứu của chúng tôi. Một số nghiên cứu còn lại trên người châu Á như nghiên cứu của Ko [5], Lee [6] có tỷ lệ xuất hiện độc tính thận tương ứng là 54,6%, 43,5%. Tuy nhiên, các nghiên cứu này định nghĩa độc tính thận dựa trên tăng nồng độ creatinin gấp 1,5 hoặc 2 lần so với ban đầu hoặc giảm độ thanh thải creatinin huyết thanh trên 50%. Chúng tôi cho rằng tiêu chí để xác định độc tính thận nên được thống nhất. Tiêu chuẩn RIFLE hoặc AKIN có ưu điểm dễ ứng dụng trong thực hành lâm sàng và 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 [7]. Tỷ lệ phát sinh độc tính thận cũng có thể bị ảnh hưởng một phần bởi thời gian theo dõi bệnh nhân.

Trung vị thời gian khởi phát độc tính thận ở bệnh nhân nghiên cứu là 8,5 ngày với khoảng tứ phân vị là 5,5 – 15 ngày, thời gian quan sát ít nhất là 4 ngày và nhiều nhất là 32 ngày. Khoảng thời gian khởi phát độc tính chủ yếu là từ 8 đến 14 ngày, chiếm tỷ lệ 45,83%. Kết quả này là 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 [8].

Nồng độ SCr cao nhất có trung vị là 13 và khoảng tứ phân vị là 6,8 – 18,3.

Kết quả về mức độ độc tính thận trên 24 bệnh nhân được phân loại dựa trên tiêu chuẩn RIFLE theo 3 mức độ: "Nguy cơ", "Tổn thương" và "Suy" tương ứng với mức độ tổn thương chức năng thận. 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" do bệnh nhân trong mẫu nghiên cứu không được theo dõi đủ thời gian để xác định các mức độ này. Phân bố bệnh nhân xuất hiện độc tính thận theo các mức độ "Nguy cơ" chiếm tỷ lệ cao nhất với 58,33%, phân loại ở các mức độ "Tổn thương" và "Suy" chiếm tỷ lệ thấp hơn với tỷ lệ tương ứng là 29,17% và 12,50%. Mức độ nặng của bệnh nhân không được mô tả trong nghiên cứu của Kwon J.A, còn trong nghiên cứu của Kwon K.H, bệnh nhân được chọn vào nghiên cứu có các đặc điểm khá tương đồng với nghiên cứu của chúng tôi.

Như vậy, phần lớn các bệnh nhân trong nghiên cứu của chúng tôi gặp độc tính chủ yếu ở mức độ "Nguy cơ", phù hợp với kết quả của tác giả Temocin [9], trong khi một số tác giả khác báo cáo mức độ "Tổn thương" và "Suy" chiếm tỷ lệ nhiều hơn [8]. 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 có hậu quả phải lọc máu 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 24 bệnh nhân có độc tính thận được theo dõi và nghiên cứu, có 7 bệnh nhân (29,17%) có hồi phục độc tính trong quá trình điều trị. Trung vị thời gian hồi phục độc tính trên 7 bệnh nhân này là 6,5 ngày sau khi dùng thuốc, khoảng tứ phân vị là 3,5 và 11,5 ngày. Trong số các bệnh nhân xuất hiện độc tính thận nặng, có 2 bệnh nhân (8,33%) phải tiến hành lọc máu cấp cứu. Kết quả này tương tự với nghiên cứu của Ko [5]. Mức độ phục hồi của bệnh nhân có xuất hiện độc tính giữa các nghiên cứu có thể có sự khác nhau, 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 bệnh viện. Như vậy, có thể thấy rằng nếu được kiểm soát chặt chẽ, độc tính thận của colistin trên bệnh nhân có thể phục hồi sau khi kết thúc điều trị [10].

5. KẾT LUẬN

Kết quả về đặc điểm về phác đồ sử dụng kháng sinh, các bệnh nhân sử dụng colistin đơn độc chiếm tỷ lệ 30,17%. Đa số các bệnh nhân được điều trị bằng phác đồ kết hợp 2 kháng sinh (colistin và 1 loại kháng sinh khác).

Tất cả 116 bệnh nhân được lựa chọn vào nghiên cứu, độc tính thận xuất hiện ở 24 bệnh nhân chiếm tỷ lệ 20,69% tổng số bệnh nhân nghiên cứu. Trung vị thời gian khởi phát độc tính thận ở bệnh nhân nghiên cứu là 8,5 ngày với khoảng tứ phân vị là 5,5 – 15 ngày. Khoảng thời gian khởi phát độc tính chủ yếu là từ 8 đến 14 ngày, chiếm tỷ lệ 45,83%. Phân bố bệnh nhân xuất hiện độc tính thận theo các mức độ "Nguy cơ" chiếm tỷ lệ cao nhất với 58,33%.

Trong số 24 bệnh nhân có độc tính thận được theo dõi và nghiên cứu, có 7 bệnh nhân (29,17%) có hồi phục độc tính trong quá trình điều trị, có 2 bệnh nhân (8,33%) phải tiến hành lọc máu cấp cứu.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

[1] Yahav D, Farbman L, Leibovici L et al., Colistin new lesson on an old antibiotic, Clin Microbiol Infect., 2012; 18(1):18-29.

[2] Ordooei JA, Shokouhi S, Sahraei Z, A review on colistin nephrotoxicity, Eur JClin Pharmacol., 2015; 71(7): 801-810.

[3] Balkan II, Dogan M, Durdu B et al., Colistin nephrotoxicity increases with age, Scand J Infect Dis., 2014; 46(10): 678-685.

[4] Kwon JA, Lee JE, Huh W et al., Predictors of acute kidney injury associated with intravenous colistin treatment, Int J Antimicrob Agents., 2010; 35(5): 473-477.

[5] Ko HJ, Jeon MH, Choo EJ et al., Early acute kidney injury is a risk factor that predicts mortality in patients treated with colistin, Nephron Clin Pract., 2011; 117(3): c284-288.

[6] Lee YJ, Wi YM, Kwon YJ et al., Association between colistin dose and development of nephrotoxicity, Crit Care Med., 2015; 43(6): 1187-1193.

[7] Lopes JA, Jorge S, The RIFLE and AKIN classifications for acute kidney injury: a critical and comprehensive review, Clinical Kidney Journal, 2013; 6(1): 8-14.

[8] Shahbazi F, Dashti KS, Colistin: efficacy and safety in different populations, Expert Rev Clin Pharmacol., 2015; 8(4): 423-48.

[9] Temocin F, Erdinc S, Tulek N et al., Incidence and Risk Factors for Colistin-Associated Nephrotoxicity, Jpn J Infect Dis., 2015; 68(4): 318-320.

[10] Jessica KO, Jesse DS, Keith SK et al., Strategies for the safe use of colistin, Expert Review of Anti-infective Therapy, 2015; 13(10): 1237-1247.