Vi t b i Biên t p viên
Ch nh t, 12 Tháng 4 2015 06:27 - L n c p nh t cu i Th hai, 13 Tháng 4 2015 07:53

Bs CKI H Ng c Ánh - Khoa ICU

S xu t hi n c a vi khu n đa kháng thu c (MDR) và vi c thi u các kháng sinh ch ng l i chúng đã d n đ n s tr l i 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 c s d ng trong th c hành lâm sàng. H u h t s tr l i c a Polymycin đ c đ c p trong su t vài năm tr l i đây có liên quan t i Colistin. Lo i Polymicin này ch ng l i các vi khu n gram âm bao g m h Acinobacter, Pseudomonas aeruginosa (TK m xanh), h Klebsiella, h Enterobacter. Nh ng lo i thu c này đã đ c s d ng r ng rãi trên th gi i cho m c đích t i ch . Tuy nhiên vi c s d ng b ng đ ng tiêm các lo i thu c này đã b lo i b cách đây g n 20 năm h u h t các n c ngo i tr đ đi u tr b nh x nang (Cystic Fibrosis) b i vì nh ng báo cáo v nh ng đ c tính ph bi n và nghiêm tr ng trên th n và h th ng th n kinh. Nh ng nghiên c u g n đây trên nh ng b nh nhân đ c s d ng Polymycin đ ng tĩnh m ch đ đi u tr viêm ph i, nhi m trùng huy t, nhi m trùng đ ng ti t ni u đã cho th y r ng nh ng kháng sinh này có hi u qu đáng k và d ng nh ít đ c tính h n so v i các nghiên c u tr c đây.



Vi t b i Biên t p viên
Ch nh t, 12 Tháng 4 2015 06:27 - L n c p nh t cu i Th hai, 13 Tháng 4 2015 07:53

Kháng sinh Colistin

Polymycin, m t nhóm kháng sinh polypeptide bao g m 5 h p ch t hóa h c khác nhau (Polymycin A-E) đã đ c khám phá vào năm 1947. Nh ng ch Polymycin B và Polymycin E (Colistin) đ c s d ng trong th c hành lâm sàng. Polymycin đã đ c s d ng r ng rãi trên th gi i trong các dung d ch nh tai và nh m t trong nhi u th p k . Colistin đ c khám phá vào năm 1949 và đ c t ng h p không qua Ribosome b i Koyama t ch ng Bacillus polymyxa phân loài Colistinus. Colistin đã đ c s d ng l n đ u tiên nh là li u pháp đi u tr Nh t B n và Châu Âu trong su t th p niên 1950 và t i M d i hình th c colistimethate sodium vào năm 1959. Tuy nhiên, nh ng h p ch t dùng đ ng tĩnh m ch c a Colistin và Polymycin B b h n ch s d ng nhi u n i trên th gi i vào đ u th p niên 1980 b i vì nh ng báo cáo v t l cao gây đ c cho th n. Vì v y, vi c s d ng Colistin đ ng tĩnh m ch đã ch đ c dùng gi i h n su t 2 th p niên đ đi u tr viêm ph i do vi khu n Gram âm đa kháng thu c nh ng b nh nhân b b nh x nang. Tuy nhiên, s xu t hi n nh ng vi khu n đ kháng v i h u h t các nhóm kháng sinh hi n có và s thi u h t các tác nhân kháng khu n m i ch ng l i vi khu n Gram âm đã d n đ n s tái xu t hi n c a nhóm Polymycin nh là m t li u pháp đi u tr có giá tr .

C ch tác d ng và đ kháng thu c

M c tiêu c a ho t đ ng kháng khu n c a Colistin là màng t bào vi khu n. S liên k t đ u tiên c a Colistin v i màng vi khu n xu t hi n thông qua s t ng tác tĩnh đi n gi a polypeptide tích đi n d ng và phân t lipopolysaccharide (LPS) tích đi n âm bên ngoài màng vi khu n Gram âm, d n đ n s xáo tr n màng t bào. Colistin thay th Mg2+ và Ca2+ mà bình th ng làm n đ nh phân t LPS, t đó làm cho phân t LPS chuy n sang tích đi n d ng d n đ n s r i lo n c c b c a l p màng bên ngoài. K t qu c a ti n trình này gây ra s gia tăng tính th m màng t bào, s thoát ra c a các thành ph n t bào vì v y gây ch t t bào. Ngoài ho t đ ng kháng khu n tr c ti p, colistin còn có ho t đ ng kháng n i đ c t r t đáng k . N i đ c t c a vi khu n Gram âm là ph n lipd A c a phân t LPS và colistin s g n và trung hòa LPS. Ý nghĩa c a c ch kháng khu n là s ngăn ch n hi u l c c a n i đ c t thông qua s ti t ra các cytokine, đi u này là không rõ ràng, b i vì n i đ c t trong huy t t ng ngay l p t c đ c g n b i protein g n LPS và ph c h p này nhanh chóng đ c g n v i CD14 b m t t bào.

Vi khu n Gram âm có th hình thành s đ kháng v i colistin thông qua c ch đ t bi n ho c thích nghi. S đ t bi n là di truy n, m c đ th p và không ph thu c vào s có m t liên t c c a kháng sinh trong khi đó s thích nghi thì ng c l i. H u h t có s đ kháng chéo hoàn toàn gi a colistin và polymycin B. Nh ng nghiên c u s đ kháng polymycin c a ch ng Pseudomonas aeruginosa đã đ t ra gi thuy t r ng s thay đ i c a màng ngoài t bào vi khu n (s thay đ i trong LPS, thay đ i n ng đ protein đ c hi u màng ngoài, s thay đ i thành ph n

Mg2+ và Ca2+ v□ t□ bào và s□ thay đ□i lipid) có liên quan đ□n s□ hình thành đ□ kháng. Ngoài ra, m□t nghiên c□u g□n đây trên loài Yesinia đã ch□ ra r□ng m□t h□ th□ng b□m Kali ra ngo□i bào có th□ có liên quan đ□n s□ đ□ kháng đ□i v□i polymycin B. M□c dù s□ đ□ kháng qua c□ ch□ enzyme c□a vi khu□n đ□i v□i colistin ch□a đ□□c báo cáo, nh□ng c□n chú ý r□ng Bacillus polymyxa phân loài Colistinus t□o ra colistinase gây b□t ho□t Colistin.

Ph□ tác d□ng

Colistin có ho□t tính di□t khu□n tuy□t v□i ch□ng l□i h□u h□t các tr□c khu□n hi□u khí Gram âm, k□ c□ h□ Acinetobacter, P. aeruginosa, h□ Klebsiella, h□ Enterobacter, Escheria, h□ Salmonella, h□ Shigella, h□ Citrobacter, Yersinia pseudotuberculosis, Morganella morganii và Haemophilus influenzae. Colistin cũng đã đ□□c ch□ng t□ là có ho□t đ□ng đáng k□ ch□ng l□i ch□ng Stenotrophomonas maltophilia (83% - 88% các ch□ng th□ nghi□m là nh□y c□m v□i Colistin trong 2 nghiên c□u g□n đây). Colistin cũng đã đ□□c báo cáo là có kh□ năng ho□t đ□ng đ□i v□i m□t s□ loài vi trùng lao, bao g□m c□ 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 đ□u kháng colistin. Ngoài ra, colistin là không nh□y c□m v□i c□u khu□n gram âm và gram d□□ng hi□u khí, tr□c khu□n hi□u khí Gram d□□ng, t□t c□ các vi khu□n k□ khí, n□m và ký sinh trùng.

Ch□ đ□nh lâm sàng

Colistin đ□□ng tĩnh m□ch nên đ□□c cân nh□c s□ d□ng đ□ đi□u tr□ nhi□m trùng gây ra b□i vi khu□n Gram âm đ□ kháng v□i các kháng sinh s□n có đ□□c xác đ□nh b□ng các th□ nghi□m v□ đ□ nh□y c□m thích h□p trong phòng thí nghi□m. Ngoài ra, Colistin d□□ng nh□ là m□t l□c ch□n kh□ thi đ□ đi□u tr□ cho b□nh nhân b□ nhi□m trùng do vi khu□n Gram âm nh□y c□m v□i các kháng sinh trong phòng thí nghi□m nh□ng khi đi□u tr□ v□i các thu□c này lâm sàng không cho th□y có hi□u qu□. Ngoài s□ d□ng đ□□ng tĩnh m□ch, colistin đ□□c s□ d□ng qua 2 con đ□□ng khác ngoài ru□t (khí dung và não th□t). Đã có nhi□u th□ nghi□m r□ng rãi s□ d□ng colistin khí dung đ□ đi□u tr□ b□nh nhân b□ x□ nang. Nh□ng lo ng□i v□ s□ phát tri□n nhanh chóng các ch□ng P.aeruginosa kháng colistin ho□c s□ xu□t hi□n c□a viêm ph□i do các vi khu□n có đ□ kháng di truy□n v□i colistin đã không đ□□c báo cáo sau h□n 10 năm th□ nghi□m hoàn thành □ nh□ng b□nh nhân v□i b□nh x□ nang. T□c đ□ hình thành đ□ kháng v□i colisin là ch□m h□n so v□i 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 ph□i b□nh vi□n mà không có b□nh x□ nang.

Li□u l□□ng và đ□□ng dùng

Li□u colistin tĩnh 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 tĩnh 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 d□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 d□ 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 tĩnh m□ch ng□t quãng, colistin có th□ truy□n tĩnh 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 tĩnh 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 ph□i tái di□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□

nhi□m trùng c□a h□ th□ng th□n kinh trung □□ng do vi khu□n Gram âm đa kháng thu□c. Li□u dùng c□a Colistin s□ d□ng trong hai tr□□ng h□p ch□ đ□nh thu□c n□i t□y t□ 3.2 mg (40.000UI) đ□n 10mg (125.000UI) dùng m□t l□n/ngày và trong 2 tr□□ng h□p cho thu□c vào não th□t t□ 10mg (125.000UI) đ□n 20mg (250.000UI) m□i ngày chia làm hai l□n. Trong nh□ng tr□□ng h□p này không s□ d□ng them colistin đ□□ng tĩnh m□ch. Li□u c□a Colistin đ□□c ch□ đ□nh trong não th□t đ□i v□i m□t b□nh nhân c□a chúng ta t□ 1.6 mg (20.000UI) đ□n 3.2 mg (40.000UI) m□i ngày trong su□t giai đo□n hai c□a viêm màng não do Acinobacter baumannii. B□nh nhân cũng đ□□c dùng k□t h□p 80mg (1 tri□u UI) Colistin dùng đ□□ng tĩnh m□ch m□i 8h.

Ph□i h□p thu□c c□a Colistin

Bên c□nh polymycin E (colistin), ch□ polymyxin B đã đ□□c s□ d□ng trong th□c hành lâm sàng t□i m□t s□ n□□c. S□ khác bi□t chính gi□a các phân t□ c□a colistin và polymyxin B là sau này có ch□a phenylalanine. Polymycin B có cùng c□ ch□ ho□t đ□ng và s□c đ□ kháng cũng nh□ colistin. Colistin sulfate có ho□t tính m□nh h□n polymyxin B ch□ng l□i P. aeruginosa, h□ Salmonellal, và h□ Shigella . Polymycin B có s□n trong các công th□c tiêm và có th□ đ□□c tiêm tĩnh m□ch, tiêm b□p ho□c tiêm n□i t□y và não th□t. Ngoài ra, polymyxin B đã đ□□c s□ d□ng r□ng rãi t□i ch□ trong các dung d□ch nh□ tai và m□t. Đa s□ □ng d□ng m□i c□a polymycin tĩnh m□ch trong nh□ng năm qua □ m□t s□ n□□c đã g□n li□n v□i colistin. Đi□u này có th□ đ□□c gi□i thích b□i th□c t□ r□ng polymycin B đã đ□□c báo cáo có liên quan đ□n đ□c tính ph□ bi□n h□n và nghiêm tr□ng h□n là colistin.

Nghiên c□u trong t□□ng lai:

Colistin đ□□c phát tri□n trong m□t th□i đ□i mà các th□ nghi□m đ□i ch□ng ng□u nhiên và d□□c đ□ng h□c và các đ□c tính d□□c c□a các kháng sinh không đ□□c thi□t l□p đ□y đ□. Nh□ v□y, thêm nghiên c□u c□ b□n và lâm sàng đáng k□ là c□n thi□t trên m□t s□ v□n đ□, bao g□m nh□ng đi□u sau đây:

- Nghiên c□u b□ sung v□ s□ phát tri□n c□a các công th□c c□i thi□n colistin.
- Các nghiên c□u đ□ xác đ□nh các chi□n l□□c t□i □u dùng thu□c, bao g□m c□ t□ng li□u hàng ngày, ch□ đ□ qu□n lý, và kho□ng th□i gian dùng thu□c.
- Th□ nghi□m lâm sàng đ□ đánh giá đ□c tính colistin liên quan.
- Các nghiên c□u đ□ làm sáng t□ các c□ ch□ c□a s□ phát tri□n kháng colistin.
- Th□ nghi□m đ□i ch□ng ng□u nhiên đ□ đánh giá hi□u qu□ và an toàn c□a colistin khí dung đ□ đi□u tr□ viêm ph□i b□nh vi□n do vi khu□n gram âm đa kháng thu□c(MDR).
- Các th□ nghi□m đ□i ch□ng ng□u nhiên đ□ đánh giá các r□i ro ti□m năng và l□i ích c□a vi□c

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

(L c d ch t cid.oxfordjournals.org)