

thể phối hợp với một thuốc NSAID nếu không có chống chỉ định để đạt hiệu quả cắt cơn gút. Trong trường hợp bệnh nhân có chống chỉ định với NSAID, colchicin được sử dụng với mức liều 1 mg × 3 lần trong ngày đầu tiên (có thể dùng 0,5 mg, cách nhau 2 giờ một lần nhưng tối đa không quá 4 mg), 1 mg × 2 lần trong ngày thứ 2, 1 mg từ ngày thứ 3 trở đi. Thông thường, các triệu chứng tại khớp sẽ giảm nhanh sau 24 - 48 giờ.

Theo Hướng dẫn điều trị của Hoa Kỳ, colchicin vẫn là một trong số các lựa chọn cơ bản để điều trị cơn gút cấp. Để điều trị cơn gút cấp, sử dụng liều tải colchicin 1,2 mg; sau 1 giờ, uống 0,6 mg và sau 12 giờ, chuyển sang chế độ dự phòng cơn gút cấp với liều 0,6 mg × 1 - 2 lần/ngày cho đến khi giải quyết được cơn gút cấp. Còn theo Hướng dẫn của Liên đoàn Thấp khớp học Châu Âu (European League Against Rheumatism - EULAR), sử dụng liều tải colchicin 1 mg; sau 1 giờ, uống 0,5 mg và sau 12 giờ, tiếp tục sử dụng colchicin trong trường hợp cần thiết, tối đa 0,5 mg × 3 lần/ngày, cho đến khi cắt được cơn gút cấp.

Dự phòng tái phát cơn gút cấp: 0,5 - 1,2 mg, uống 1 - 2 lần/ngày, trung bình 1 mg/ngày, kéo dài ít nhất 6 tháng. Thời gian dự phòng phụ thuộc vào các yếu tố như tần suất xuất hiện cơn gút cấp, khoảng thời gian chịu đựng gút, sự xuất hiện và kích thước của hạt tophi.

Trẻ em:

Không khuyến cáo sử dụng trên bệnh nhân nhi.

Người cao tuổi: Điều chỉnh theo chức năng thận của bệnh nhân.

Suy thận: Chống chỉ định với bệnh nhân suy thận nặng (mức lọc cầu thận < 10 ml/phút/1,73 m²), bệnh nhân suy thận kèm theo suy gan. Ở bệnh nhân suy thận trung bình, giảm liều hoặc giãn cách khoảng cách đưa thuốc và theo dõi chặt chẽ các ADR ở những bệnh nhân này. Ở những bệnh nhân suy thận nhẹ, thận trọng khi sử dụng thuốc nhưng không cần hiệu chỉnh liều colchicin.

Suy gan: Chống chỉ định ở bệnh nhân suy gan nặng. Ở những bệnh nhân suy gan nhẹ đến trung bình, thận trọng khi sử dụng thuốc và theo dõi chặt chẽ các ADR ở những bệnh nhân này.

Tương tác thuốc

Colchicin là cơ chất của CYP3A4 và bơm tổng thuốc P-glycoprotein. Khi dùng đồng thời với các thuốc ức chế CYP3A4 và P-glycoprotein, nồng độ colchicin trong máu tăng, tăng nguy cơ gặp độc tính của thuốc. Vì vậy, chống chỉ định colchicin ở các bệnh nhân suy gan hoặc suy thận đang sử dụng các thuốc ức chế P-glycoprotein (ví dụ: ciclosporin, verapamil, quinidin) hoặc các thuốc ức chế mạnh CYP3A4 (ví dụ: ritonavir, atazanavir, indinavir, clarithromycin, telithromycin, itraconazol). Ở các bệnh nhân có chức năng gan hoặc thận bình thường, cần nhắc việc tạm ngừng colchicin trong trường hợp bắt buộc phối hợp hoặc chỉ phối hợp khi lợi ích vượt trội nguy cơ. Liều colchicin được khuyến cáo giảm 4 lần trong trường hợp phối hợp với các thuốc ức chế CYP3A4 mạnh hoặc các thuốc ức chế P-glycoproeyin. Liều giảm 2 lần trong trường hợp phối hợp với thuốc ức chế CYP3A4 trung bình (ví dụ: diltiazem, erythromycin, fluconazol, các thuốc điều trị HIV nhóm ức chế enzym protease khác).

Hydroxycloloquin, digoxin, các thuốc điều trị rối loạn lipid huyết nhóm statin, nhóm fibrat: Tăng nguy cơ xuất hiện bệnh cơ và tiêu cơ vân cấp. Cần giám sát độc tính trên cơ nếu dùng đồng thời 2 thuốc (yếu cơ, đau cơ, dị cảm, nước tiểu sẫm màu).

Quá liều và xử trí

Colchicin là thuốc có khoảng điều trị hẹp, sử dụng thuốc quá liều gây độc tính rất nghiêm trọng. Bệnh nhân có nguy cơ cao gặp độc tính là bệnh nhân suy gan, thận, có bệnh tiêu hóa, tim mạch hoặc bệnh nhân tuổi rất cao.

Mức liều gây độc tính: Liều gây tử vong có sự khác biệt giữa các

cá thể (7 - 65 mg) nhưng thường khoảng 20 mg.

Triệu chứng: Triệu chứng ngộ độc cấp có thể xuất hiện chậm (khoảng 3 - 6 giờ): buồn nôn, nôn, đau bụng, xuất huyết tiêu hóa, giảm thể tích tuần hoàn, rối loạn điện giải, tiêu bạch cầu, tụt huyết áp trong trường hợp nặng. Pha thứ hai với các biến chứng nghiêm trọng có thể xảy ra trong 24 - 72 giờ sau khi dùng thuốc: suy đa tạng, suy thận cấp, lãn lộn, hôn mê, kích thích thần kinh ngoại vi, giảm áp cơ tim, giảm toàn thể tế bào máu, rối loạn nhịp tim, suy hô hấp, bệnh lý đông máu tiêu hủy. Bệnh nhân thường tử vong do suy hô hấp hoặc trụy tim mạch. Nếu không tử vong, bệnh nhân thường gặp các biến chứng do tăng bạch cầu hồi ứng và rụng tóc (có hồi phục) xuất hiện khoảng 1 tuần sau khi dùng thuốc.

Xử trí: Nguyên tắc: Ngay khi phát hiện dùng quá liều, tất cả các bệnh nhân cần được xử trí ngay lập tức, cho dù chưa có bất cứ dấu hiệu gì. Không có thuốc giải độc đặc hiệu. Rửa dạ dày trong vòng 1 tiếng sau khi ngộ độc cấp. Cần nhắc sử dụng than hoạt 50 g ở những bệnh nhân đã sử dụng trên 0,1 mg/kg cân nặng trong vòng 1 giờ và ở trẻ em đã dùng mọi mức liều trong vòng 1 giờ. Liều có thể lặp lại mỗi 4 giờ ở cả người lớn và trẻ em nếu đã uống hơn 0,3 mg/kg cân nặng, nếu bệnh nhân không nôn. Các trường hợp quá liều chủ yếu điều trị triệu chứng và hỗ trợ: kiểm soát hô hấp, duy trì huyết áp và tuần hoàn, điều chỉnh cân bằng nước và điện giải. Bệnh nhân cần được giám sát trong tối thiểu 6 giờ sau khi dùng thuốc hoặc 12 giờ nếu bệnh nhân đã uống trên 0,3 mg/kg cân nặng. Lọc máu không có hiệu quả trong trường hợp quá liều do colchicin có thể tích phân bố lớn.

Cập nhật lần cuối: 2017.

COLISTIN

Tên chung quốc tế: Colistin.

Mã ATC: A07AA10, J01XB01.

Loại thuốc: Kháng sinh (nhóm polymycin).

Dạng thuốc và hàm lượng

Bột natri colistimethat để pha tiêm, truyền, khí dung: Lọ 1 triệu đvqt (tương đương 80 mg natri colistimethat hoặc 33,33 mg colistin base), lọ 2 triệu đvqt (tương đương 160 mg natri colistimethat hoặc 66,67 mg colistin base).

Dược lực học

Natri colistimethat là tiền thuốc không có hoạt tính, được thủy phân thành colistin có hoạt tính trong môi trường nước *in vitro* và *in vivo*. Colistin có cấu trúc polypeptid vòng cationic, kết hợp với đuôi acid béo. Đặc tính hóa học này đóng vai trò quan trọng trong tác dụng diệt khuẩn của colistin trên vi khuẩn Gram âm. Nhóm diamino-butyric tích điện dương của colistin tương tác tĩnh điện với các nhóm phosphat tích điện âm của lipid A trong lipopolysaccharid trên màng ngoài tế bào vi khuẩn. Mặt khác, đuôi acid béo của colistin tương tác với các thành phần lipid của màng tế bào vi khuẩn. Các tương tác này làm khởi phát quá trình "self-promoted uptake", nhờ đó colistin xâm nhập được tới màng sinh chất của vi khuẩn. Kết quả là tinh thể của màng ngoài tế bào và màng sinh chất bị thay đổi, gây rò rỉ các chất trong nội bào và dẫn đến chết tế bào vi khuẩn.

Phổ tác dụng

Colistin có tác dụng trên nhiều chủng vi khuẩn Gram âm và không có tác dụng trên vi khuẩn Gram dương, nấm và virus. Colistin có tác dụng trên *in vitro* với nhiều chủng: *Acinetobacter*, *Citrobacter*, *Escherichia coli*, *Enterobacter*, *Haemophilus influenzae*, *Klebsiella pneumoniae*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Salmonella*, *Shigella*. Ủy ban về Thứ Độ nhạy cảm châu Âu (EUCAST) và Viện Chuẩn

thức Lâm sàng và Xét nghiệm Hoa Kỳ (CLSI) công bố điểm gãy (breakpoint) nhạy cảm của các vi khuẩn Gram âm với colistin như bảng 1. Colistin không có tác dụng trên các chủng: *Proteus*, *Providencia*, *Serratia*, *Neisseria gonorrhoeae*, *N. meningitidis* và các vi khuẩn kỵ khí.

Bảng 1. Điểm gãy nhạy cảm với colistin theo EUCAST và CLSI

Chủng vi khuẩn	MIC của colistin (mg/lít)	
	Nhạy cảm	Đề kháng
Theo CLSI (2018)		
<i>Acinetobacter</i> sp.	≤ 2	≥ 4
<i>P. aeruginosa</i>	≤ 2	> 2
Theo EUCAST (2019)		
<i>Acinetobacter</i> sp.	≤ 2	> 2
<i>P. aeruginosa</i>	≤ 2	> 2
<i>Enterobacteriaceae</i>	≤ 2	> 2

Cơ chế đề kháng

Đề kháng colistin thường xảy ra do sự biến đổi lipid A của lipopolysaccharid trên màng ngoài tế bào vi khuẩn, trong đó, nhóm phosphat của lipopolysaccharid bị thay thế bằng ethanolamin hoặc aminoarabinose. Đối với *A. baumannii*, đề kháng colistin còn xảy ra do giảm sản xuất lipopolysaccharid gây ra bởi đột biến các gen chịu trách nhiệm trong quá trình sinh tổng hợp lipid A. Vi khuẩn có khả năng kháng chéo giữa colistin (polymyxin E) và polymyxin B. Do cơ chế tác dụng của các polymyxin khác với các nhóm kháng sinh khác nên nếu vi khuẩn chỉ đề kháng colistin và polymyxin B theo cơ chế trên thì có thể không đề kháng với các nhóm kháng sinh khác.

Dược động học

Hấp thu: Natri colistimethat là tiền thuốc của colistin, được sử dụng bằng đường tiêm truyền do thuốc không được hấp thu qua đường tiêu hóa. Trong cơ thể, natri colistimethat được thủy phân thành colistin có hoạt tính. Ước tính có khoảng 30% natri colistimethat được chuyển thành colistin ở người khỏe mạnh. Chức năng thận của bệnh nhân càng suy giảm thì lượng natri colistimethat chuyển thành colistin lại càng lớn. Ở bệnh nhân suy thận nặng (độ thanh thải creatinin < 30 ml/phút), lượng natri colistimethat chuyển thành colistin có thể lên đến 60 - 70%. Sau khi tiêm truyền tĩnh mạch, nồng độ đỉnh trong huyết thanh của colistin cao hơn nhưng giảm nhanh hơn so với khi dùng thuốc qua đường tiêm bắp. Ở trẻ em, nồng độ của colistin trong huyết thanh giảm nhanh hơn so với ở người lớn. Khi sử dụng qua đường khí dung, mức độ hấp thu của colistin vào tuần hoàn chung phụ thuộc vào kích thước tiểu phân aerosol, hệ thống khí dung và tình trạng phổi của bệnh nhân. Do đó, khả năng thuốc hấp thu toàn thân vẫn luôn cần được lưu ý đến khi bệnh nhân sử dụng qua đường khí dung.

Phân bố: Sau khi tiêm bắp hoặc tiêm truyền tĩnh mạch natri colistimethat, thuốc được phân bố rộng rãi vào các mô trong cơ thể, tuy nhiên, thuốc thấm kém vào nhu mô phổi, khoang màng phổi, dịch màng tim. Thể tích phân bố của colistin ở người khỏe mạnh thấp nhưng tương đối lớn ở bệnh nhân bệnh nặng. Tỷ lệ liên kết với protein huyết tương của colistin ở mức trung bình (50%) và giảm ở nồng độ cao. Ở người bình thường, colistin thấm rất ít qua hàng rào máu - não nhưng nồng độ thuốc trong dịch não tủy tăng lên khi màng não bị viêm. Colistin có thể đi qua hàng rào nhau thai và được bài tiết vào sữa mẹ.

Thải trừ: Natri colistimethat được thải trừ chủ yếu qua cơ chế lọc ở cầu thận, với 60 - 70% liều natri colistimethat được thải trừ dưới dạng không đổi trong 24 giờ. Trong khi đó, quá trình thải trừ của colistin chưa được mô tả đầy đủ. Nửa đời thải trừ của colistin sau

khí tiêm bắp hoặc tiêm truyền tĩnh mạch natri colistimethat khoảng 1,5 - 8 giờ ở người lớn có chức năng thận bình thường. Thanh thải colistin giảm đi ở bệnh nhân suy thận, có thể do tăng tỷ lệ chuyển đổi natri colistimethat thành colistin. Ở bệnh nhân có độ thanh thải creatinin (Cl_{cr}) dưới 20 ml/phút, nửa đời thải trừ của colistin kéo dài khoảng 10 - 20 giờ. Natri colistimethat bị thải loại qua lọc máu và một phần nhỏ qua thẩm phân phúc mạc.

Các thông số dược động học

Colistin là kháng sinh diệt khuẩn phụ thuộc diện tích dưới đường cong (AUC). fAUC/MIC là thông số dược động học/dược lực học tốt nhất để dự báo hiệu quả lâm sàng của thuốc, trong đó fAUC là diện tích dưới đường cong của đồ thị biểu diễn sự biến thiên của nồng độ thuốc ở dạng tự do trong máu theo thời gian. Tỷ lệ colistin dạng tự do khoảng 50% ($f = 0,5$). Theo kết quả từ một số nghiên cứu dược động học/dược lực học (PK/PD), trên mô hình nhiễm khuẩn đùi, để diệt 2-log vi khuẩn, fAUC/MIC mục tiêu cần đạt khoảng 7,4 - 13,7 với *Pseudomonas aeruginosa* và 7,4 - 17,6 với *Acinetobacter baumannii* trên mô hình nhiễm khuẩn bắp chân. Tương tự diệt 1-log vi khuẩn, fAUC/MIC mục tiêu cần đạt là 6,6 - 10,9 với *Pseudomonas aeruginosa* và 3,5 - 13,9 với *Acinetobacter baumannii*. Mục tiêu fAUC/MIC để diệt 1 và 2-log vi khuẩn trên mô hình nhiễm khuẩn phổi cao hơn đáng kể. Dựa trên các nghiên cứu này, để đảm bảo hiệu quả diệt khuẩn, nồng độ của thuốc trong máu ở trạng thái ổn định (C_{ss}) cần đạt > 4 × MIC. Tuy nhiên, độc tính của thuốc tăng lên khi $C_{ss} > 2,5$ mg/lít. Do vậy, C_{ss} đích cần đạt được khuyến cáo là 2 mg/lít. C_{ss} mục tiêu có thể cần cá thể hóa trên từng bệnh nhân dựa trên mức độ nhiễm khuẩn, vị trí nhiễm khuẩn, nồng độ ức chế tối thiểu (MIC) của chủng vi khuẩn gây bệnh phân lập được.

Chỉ định

Nhiễm khuẩn bệnh viện nặng, bao gồm viêm phổi bệnh viện/viêm phổi thở máy, nhiễm khuẩn huyết, nhiễm khuẩn ổ bụng, nhiễm khuẩn tiết niệu, nhiễm khuẩn da và mô mềm ở bệnh nhân bỏng, viêm màng não đã xác định do vi khuẩn Gram âm (*Acinetobacter baumannii*, *Enterobacteriaceae*, *Pseudomonas aeruginosa*) đề kháng kháng sinh nhóm carbapenem, aminosid hoặc quinolon.

Nhiễm khuẩn bệnh viện nặng bao gồm viêm phổi bệnh viện/viêm phổi thở máy, nhiễm khuẩn huyết, nhiễm khuẩn ổ bụng, nhiễm khuẩn tiết niệu, nhiễm khuẩn da và mô mềm ở bệnh nhân bỏng, viêm màng não nghi ngờ do vi khuẩn Gram âm (*Acinetobacter baumannii*, *Enterobacteriaceae*, *Pseudomonas aeruginosa*) đề kháng các kháng sinh khác. Các bệnh nhân này đang được điều trị tại các khoa có dịch tễ kháng thuốc cao, đã được điều trị với các phác đồ kháng sinh khác trước đó nhưng không đáp ứng hoặc tình trạng bệnh xấu đi.

Nên xác định MIC của colistin với vi khuẩn khi phân lập ra vi khuẩn Gram âm đa kháng. Để giảm đề kháng colistin và tăng hiệu quả điều trị, cần phối hợp colistin với các kháng sinh khác, kể cả trường hợp vi khuẩn đã kháng những kháng sinh này. Trường hợp nhiễm khuẩn tại các vị trí sâu trong cơ thể hoặc nhiễm khuẩn do vi khuẩn có MIC > 1 mg/lít cần cân nhắc phối hợp colistin đường tiêm truyền với các đường dùng khác như: Khí dung (nhiễm khuẩn phổi), tiêm nội tủy (nhiễm khuẩn TKTW).

Chống chỉ định

Mẫn cảm với natri colistimethat (colistin) hoặc polymyxin B.

Thận trọng

Đường tiêm truyền:

Dữ liệu lâm sàng về hiệu quả và an toàn của natri colistimethat đường tĩnh mạch còn hạn chế. Các mức liều khuyến cáo trên các

đôi tượng bệnh nhân khác nhau dựa trên bằng chứng ít ỏi về lâm sàng và dược động học/dược lực học, đặc biệt có rất ít dữ liệu về độ an toàn khi dùng liều cao (> 6 MIU/ngày) và liều nạp cũng như kinh nghiệm sử dụng thuốc cho các quần thể bệnh nhân đặc biệt (bệnh nhân suy thận, trẻ em). Do đó, chỉ nên sử dụng natri colistimethat như là lựa chọn cuối cùng khi các kháng sinh khác không hiệu quả hoặc không phù hợp.

Cần theo dõi chức năng thận khi bắt đầu điều trị và theo dõi thường xuyên trong suốt quá trình điều trị ở tất cả các bệnh nhân dùng natri colistimethat. Liều dùng của thuốc cần được hiệu chỉnh theo chức năng thận. Độc tính trên thận của natri colistimethat thường xảy ra sau khi dùng liều cao hơn liều khuyến cáo ở bệnh nhân có chức năng thận bình thường hoặc không giảm liều phù hợp ở bệnh nhân suy thận hoặc bệnh nhân sử dụng đồng thời các thuốc khác cùng có độc tính trên thận. Bệnh nhân có giảm thể tích tuần hoàn hoặc sử dụng đồng thời các thuốc có nguy cơ độc thận làm tăng nguy cơ xảy ra độc tính trên thận do colistin. Trong một số nghiên cứu, độc tính trên thận được báo cáo liên quan đến liều tích lũy và thời gian điều trị. Bác sĩ cần đánh giá cân bằng lợi ích khi kéo dài thời gian điều trị so với tăng nguy cơ độc tính trên thận ở bệnh nhân. Độc tính trên thận được biểu hiện giảm niệu, tăng nồng độ creatinin và BUN trong huyết thanh, có thể có protein niệu, trụ niệu và có máu trong nước tiểu. Quá trình chết tế bào theo chương trình và hoại tử ống thận được xem là các cơ chế chính liên quan đến độc tính trên thận của colistin. Tần suất gặp độc tính trên thận được báo cáo rất khác nhau trong các nghiên cứu dao động từ 0% đến 76,1%. Độc tính trên thận thường hồi phục sau khi ngừng sử dụng colistimethat nhưng nồng độ creatinin huyết thanh vẫn có thể tiếp tục tăng trong 1 - 2 tuần sau khi ngừng thuốc.

Thận trọng khi dùng natri colistimethat cho trẻ dưới 1 tuổi do chức năng thận của trẻ chưa hoàn chỉnh. Ảnh hưởng của chức năng thận và chuyển hóa chưa hoàn chỉnh ở trẻ lên sự thủy phân của natri colistimethat thành colistin chưa được đánh giá đầy đủ.

Độc tính trên thần kinh có tần suất độc tính thần kinh thấp hơn so với độc tính thận. Các tác dụng bất lợi trên thần kinh thoáng qua, bao gồm: dị cảm ngoại vi hoặc quanh miệng, hoa mắt, chóng mặt, choáng váng, mất điều vận, nhìn mờ, nói khó khăn. Các biểu hiện này thường xuất hiện trong 4 ngày đầu tiên sau khi bắt đầu điều trị và mất đi sau khi ngừng thuốc. Không nhất thiết ngừng thuốc nhưng cần theo dõi bệnh nhân chặt chẽ. Một số tác dụng bất lợi trên thần kinh có thể được giảm nhẹ khi giảm liều. Các tác dụng bất lợi nặng trên thần kinh bao gồm: rối loạn tâm thần, hôn mê và động kinh, đặc biệt ở bệnh nhân sử dụng liều cao hoặc không giảm liều ở bệnh nhân suy thận. Ức chế thần kinh - cơ, có thể dẫn đến ngừng thở, thường gặp hơn trên các bệnh nhân có bệnh lý thần kinh - cơ như bệnh nhược cơ hoặc đang sử dụng đồng thời với thuốc ức chế thần kinh - cơ hoặc các thuốc khác có tác dụng tương tự trên thần kinh. Độc tính này cũng thường gặp trên những bệnh nhân suy thận không được giảm liều phù hợp.

Ngừng hô hấp đã được báo cáo sau khi tiêm bắp natri colistimethat. Suy thận làm tăng nguy cơ ngừng thở và chẹn thần kinh - cơ sau khi dùng natri colistimethat.

Viêm đại tràng và viêm đại tràng giả mạc liên quan đến kháng sinh cũng có thể xảy ra khi sử dụng natri colistimethat. Mức độ của tình trạng này có thể thay đổi từ nhẹ đến nặng đe dọa tính mạng. Cần lưu ý đến chẩn đoán viêm đại tràng ở bệnh nhân xuất hiện tiêu chảy trong và sau khi dùng natri colistimethat. Trong trường hợp đó, ngừng sử dụng natri colistimethat, cân nhắc điều trị đặc hiệu *Clostridium difficile* và không nên sử dụng các thuốc ức chế nhu động ruột.

Natri colistimethat đường tĩnh mạch không qua được hàng rào máu - não để tạo ra tác dụng lâm sàng phù hợp. Việc nội tủy hoặc tiêm

trong não thất natri colistimethat để điều trị viêm màng não chưa được nghiên cứu hệ thống trong các thử nghiệm lâm sàng và chỉ có một số báo cáo riêng lẻ đề cập đến. Dữ liệu khuyến cáo về liều dùng rất hạn chế. ADR phổ biến nhất được ghi nhận khi dùng thuốc qua đường này là viêm màng não vô khuẩn.

Đường khí dung:

Có thất phế quản và ho có thể xảy ra khi sử dụng natri colistimethat qua đường khí dung. Có thất phế quản thường gặp ngay sau khi bệnh nhân khí dung và có thể kéo dài đến hơn 30 phút ở một số bệnh nhân. Các biểu hiện này thường mất đi hoặc giảm đáng kể nếu ngừng điều trị và có thể cải thiện khi sử dụng thuốc giãn phế quản chủ vận beta₂ trước hoặc sau khi khí dung. Nếu có dấu hiệu có thất phế quản và ho không đỡ, cân nhắc ngừng sử dụng natri colistimethat.

Khác:

Đặc biệt thận trọng khi sử dụng natri colistimethat ở bệnh nhân bị rối loạn chuyển hóa porphyrin.

Natri colistimethat làm giảm giải phóng acetylcholin trước synap tại vị trí tiếp hợp thần kinh - cơ, do đó, đặc biệt thận trọng khi sử dụng thuốc ở bệnh nhân nhược cơ và chỉ sử dụng khi thực sự cần thiết.

Thời kỳ mang thai

Chưa có dữ liệu về sử dụng natri colistimethat trên phụ nữ mang thai. Các nghiên cứu trên động vật chưa chỉ ra nguy cơ gây quái thai khi dùng thuốc. Tuy nhiên, một số nghiên cứu về sử dụng đơn liều natri colistimethat trên phụ nữ mang thai cho thấy thuốc có thể đi qua hàng rào nhau thai và có nguy cơ gây độc tính trên thai nhi nếu bệnh nhân dùng nhiều liều trong thai kỳ. Chỉ sử dụng natri colistimethat ở phụ nữ mang thai khi lợi ích trên người mẹ vượt trội hơn nguy cơ gây hại với thai nhi.

Thời kỳ cho con bú

Natri colistimethat được bài tiết vào sữa mẹ, do đó chỉ sử dụng cho phụ nữ cho con bú khi thực sự cần thiết.

Tác dụng không mong muốn (ADR)

Đường tiêm hoặc truyền:

Độc tính thận và thần kinh là các ADR nghiêm trọng nhất của natri colistimethat.

Phản ứng quá mẫn (phát ban, mày đay, ngứa toàn thân, phản vệ) và phản ứng tại vị trí tiêm có thể xảy ra.

Đường khí dung:

Ho và có thất phế quản.

Một số ADR khác cũng đã được báo cáo ở bệnh nhân sử dụng thuốc qua đường khí dung bao gồm: Đau họng hoặc vùng miệng có thể do nhiễm *Candida albicans* hoặc các phản ứng quá mẫn.

Hướng dẫn xử trí ADR

Theo dõi chức năng thận của bệnh nhân khi bắt đầu điều trị và theo dõi thường xuyên trong quá trình sử dụng natri colistimethat. Liều thuốc cần được hiệu chỉnh dựa vào độ thanh thải creatinin của bệnh nhân. ADR này có thể được cải thiện khi ngừng điều trị.

Với các biểu hiện độc tính trên thần kinh nhẹ, thoáng qua, có thể không bắt buộc ngừng thuốc nhưng cần theo dõi chặt chẽ bệnh nhân. Giảm liều có thể giảm nhẹ được triệu chứng. Trong trường hợp bệnh nhân ngừng thở khi đang điều trị bằng colistimethat, cần phục hồi chức năng hô hấp, thở oxy và tiêm tĩnh mạch calci clorid cho bệnh nhân. Ức chế thần kinh - cơ gây ra bởi colistimethat không cạnh tranh và không đảo ngược được bằng neostigmin.

Xem xét chẩn đoán viêm đại tràng giả mạc ở bệnh nhân có tiêu chảy khi sử dụng natri colistimethat. Trong trường hợp đó, ngừng

sử dụng natri colistimethat, cần nhắc điều trị đặc hiệu *Clostridium difficile* và không nên sử dụng các thuốc ức chế nhu động ruột. Nếu xảy ra phản ứng quá mẫn, cần ngừng điều trị bằng natri colistimethat.

Liều lượng và cách dùng

Cách dùng

Truyền tĩnh mạch:

Hoàn nguyên mỗi lọ thuốc với 5 ml dung dịch natri clorid 0,9%, sau đó pha loãng vào tối thiểu 100 ml dung dịch natri clorid 0,9% với liều dùng trong 1 lần ≥ 4 triệu đvqt, 50 ml dung dịch natri clorid 0,9% với liều dùng trong 1 lần < 4 triệu đvqt.

Truyền tĩnh mạch trong 60 phút với liều nạp, 30 phút với liều duy trì. Cần tráng kỹ dây truyền trước và sau khi truyền bằng dung dịch natri clorid 0,9%.

Dung dịch sau hoàn nguyên có thể bảo quản tối đa 8 giờ ở nhiệt độ $< 25^\circ\text{C}$ và 24 giờ ở $2 - 8^\circ\text{C}$. Tuy nhiên, nên sử dụng thuốc ngay sau khi pha.

Khí dung

Hoàn nguyên lọ thuốc với nước cất pha tiêm để tạo dung dịch nhược trương, với hỗn hợp 50 : 50 nước cất pha tiêm và dung dịch natri clorid 0,9% để tạo dung dịch đẳng trương hoặc với dung dịch natri clorid 0,9% để tạo dung dịch ưu trương. Thể tích hoàn nguyên phụ thuộc vào hướng dẫn của thiết bị khí dung, thường không quá 4 ml. Khi hoàn nguyên lắc nhẹ để tránh sủi bọt. Có thể sử dụng cùng các chất dẫn thuốc của thiết bị khí dung.

Sử dụng dung dịch ngay sau khi hoàn nguyên, tuy nhiên, nếu không thể, cần sử dụng trong vòng 24 giờ và bảo quản trong tủ lạnh.

Thiết bị khí dung thường hoạt động liên tục và một số thuốc được khí dung có thể phát tán ra ngoài môi trường. Có thể cần dùng ống hoặc bộ lọc để tránh khí thải phát tán ra môi trường.

Tiêm nội tủy và tiêm trong não thất

Hoàn nguyên lọ thuốc 1 triệu đvqt bằng 8 ml dung dịch natri clorid 0,9%. Tiêm 1 ml dung dịch ngay sau khi hoàn nguyên (125 000 đvqt).

Liều dùng

Hiện nay, có 2 đơn vị quy ước chính được sử dụng trên toàn thế giới để tính toán liều lượng của natri colistimethat dựa trên kết quả định lượng bằng phương pháp vi sinh *in vitro* bao gồm: Đơn vị quốc tế (đvqt) và đơn vị mg colistin base dạng hoạt tính (CBA). Chuyển đổi giữa hai đơn vị này như sau:

Bảng 1. Chuyển đổi đơn vị của colistin

Hàm lượng colistin		≈ mg CMS
Đvqt	≈ mg CBA	
12 500	0,4	1
150 000	5	12
1 000 000	34	80
4 500 000	150	360
9 000 000	300	720

Tất cả các bệnh nhân (kể cả bệnh nhân suy thận, lọc máu) được chỉ định colistin đều phải dùng 1 liều nạp (liều nạp không nên vượt quá 9 triệu đvqt). Liều duy trì đầu tiên cách liều nạp từ 12 - 24 giờ, phụ thuộc vào khoảng cách đưa liều duy trì. Tổng liều thuốc trong 24 giờ không vượt quá 12 triệu đvqt và được chia 2 - 3 lần theo chỉ định của bác sĩ điều trị. Liều nạp được tính theo cân nặng của người bệnh, liều duy trì được tính dựa trên độ thanh thải creatinin (Cl_{cr}) theo công thức Cockcroft - Gault. Với bệnh nhân béo phì cần

sử dụng cân nặng điều chỉnh hoặc cân nặng lý tưởng. Tùy theo tình hình nhiễm khuẩn và dịch tể kháng thuốc của vi khuẩn Gram âm với colistin của từng đơn vị, có thể áp dụng một trong các chế độ liều như sau. Liều dùng colistin cho bệnh nhân điều trị tại các đơn vị/đơn nguyên hồi sức có thể cao hơn so với các khoa lâm sàng khác và cần nhắc làm tròn liều để phù hợp với thực hành lâm sàng. *Liều dùng đường truyền tĩnh mạch:*

Người lớn:

Bảng 2. Chế độ liều colistin theo EMA

	Chế độ liều
Liều nạp	9 triệu đvqt
Liều duy trì	
$Cl_{cr} \geq 80$ ml/phút	9 triệu đvqt
50 - < 80 ml/phút	9 triệu đvqt
30 - < 50 ml/phút	5,5 - 7,5 triệu đvqt
10 - < 30 ml/phút	4,5 - 5,5 triệu đvqt
$Cl_{cr} < 10$ ml/phút	3,5 triệu đvqt

Một trong những chế độ liều cá thể hóa được áp dụng rộng rãi trong thực hành lâm sàng hiện nay là chế độ liều được đề xuất từ nghiên cứu của Garonzik và cộng sự năm 2011. Trong đó, C_{ss} được xác định dựa trên giá trị MIC, vị trí và mức độ nặng của nhiễm khuẩn.

Bảng 3. Chế độ liều colistin cá thể hóa theo Garonzik (2011)

Loại bệnh nhân	Chế độ liều
Liều nạp	
Tất cả bệnh nhân	Liều nạp tính theo CBA (mg) = C_{ss} mục tiêu $\times 2 \times$ cân nặng Liều duy trì đầu tiên dùng sau liều nạp 24 giờ
Liều duy trì	
Không lọc máu	Liều duy trì hàng ngày tính theo CBA (mg) = C_{ss} mục tiêu $\times (1,50 \times Cl_{cr} + 30)$.
Không lọc máu	Khoảng cách đưa liều dựa vào Cl_{cr} : $Cl_{cr} < 10$ ml/phút/1,73 m ² : Cách nhau 12 giờ; $Cl_{cr} = 10 - 70$ ml/phút/1,73 m ² : Cách nhau 12 giờ (hoặc 8 giờ); $Cl_{cr} > 70$ ml/phút/1,73 m ² : Cách nhau 12 giờ (hoặc 8 giờ).
Lọc máu ngắt quãng	Liều duy trì ngày không lọc máu tính theo CBA (mg) để đạt C_{ss} mục tiêu 1,0 mg/lít là 30 mg. Liều bổ sung ngày lọc máu: Liều bổ sung bằng 50% liều duy trì khi dùng ngay trước lọc; liều bổ sung bằng 30% liều duy trì khi dùng sau lọc. Dùng 2 lần/ngày.
Lọc máu liên tục	Liều hàng ngày tính theo CBA (mg) để đạt C_{ss} mục tiêu 1,0 mg/lít là 192 mg, dùng mỗi 8 - 12 giờ.

Năm 2017, Garonzik và cộng sự đề xuất công thức tính liều duy trì của colistin để đạt được C_{ss} mục tiêu = 2 mg/lít. Năm 2019, công thức này đã nhận được sự đồng thuận của Hội Dược lâm sàng Hoa Kỳ (American College of Clinical Pharmacy - ACCP), Hiệp hội Vi sinh lâm sàng và Bệnh truyền nhiễm châu Âu (European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases - ESCMID), Hiệp hội Bệnh truyền nhiễm Hoa Kỳ (Infectious Diseases Society of America - IDSA), Hội Dược lý chống nhiễm khuẩn (International Society for Anti-infective Pharmacology - ISAP), Hội Hồi sức cấp cứu (Society

of Critical Care Medicine - SCCM), Hội Dược sĩ các bệnh truyền nhiễm (Society of Infectious Diseases Pharmacists - SIDP).

Bảng 4. Chế độ liều colistin cá thể hóa theo Garonzik (2017)

Loại bệnh nhân	Chế độ liều
Liều nạp	
Tất cả bệnh nhân	Liều nạp tính theo CBA (mg) = C_{ss} mục tiêu $\times 2 \times$ cân nặng. Đề đạt được C_{ss} mục tiêu 2,0 mg/lít ở bệnh nhân có cân nặng lý tưởng là 75 kg, liều nạp cần sử dụng là 300 mg CBA (9 triệu đvqt). Liều nạp tối đa khuyến cáo: 300 mg CBA (9 triệu đvqt). Liều duy trì đầu tiên dùng sau liều nạp 12 giờ.
Liều duy trì	
Không lọc máu	Liều duy trì hàng ngày tính theo CBA (mg) = $C_{ss} \times 10^{0,0048 \times Cl_{cr} + 1,825}$ Liều duy trì cụ thể để đạt được C_{ss} mục tiêu = 2 mg/lít tra cứu trong bảng 5
Lọc máu	Liều duy trì hàng ngày tính theo CBA (mg) để đạt C_{ss} mục tiêu 2,0 mg/lít ở bệnh nhân có $Cl_{cr} = 0$ là 130 mg CBA/ngày (3,95 triệu đvqt). Cần bổ sung thêm liều vào liều duy trì hàng ngày khi bệnh nhân lọc máu: Bổ sung thêm 10% liều duy trì tương ứng với mỗi giờ lọc máu.
Lọc máu ngắt quãng	Ngày không lọc máu: 130 mg CBA/ngày (3,95 triệu đvqt) Ngày lọc máu: Bổ sung 30% hoặc 40% liều duy trì hàng ngày sau lần lượt 3 giờ hoặc 4 giờ. Nên tiến hành lọc vào cuối khoảng cách đưa liều colistin. Liều bổ sung nên được sử dụng cùng với liều thường quy vào ngày không lọc máu, sau khi kết thúc lọc máu.
Lọc máu hiệu suất thấp kéo dài (SLED)	Khi tiến hành SLED: Bổ sung thêm 10% liều duy trì tương ứng với mỗi giờ lọc SLED
Lọc máu liên tục (CRRT)	Khi tiến hành CRRT: Bổ sung thêm 10% liều duy trì tương ứng với mỗi giờ lọc CRRT. Liều khuyến cáo là 440 mg CBA/ngày (~ 13 triệu đvqt)

Bảng 5. Liều duy trì tính theo chức năng thận theo Garonzik (2017)

Độ thanh thải creatinin (ml/phút)	Liều colistin để đạt C_{ss} mục tiêu = 2 mg/lít	
	Tổng liều colistin base mg/ngày	Tổng liều colistimethat triệu đvqt/ngày
0	130	3,95
$5 \leq Cl_{cr} < 10$	145	4,40
$10 \leq Cl_{cr} < 20$	160	4,85
$20 \leq Cl_{cr} < 30$	175	5,30
$30 \leq Cl_{cr} < 40$	195	5,90
$40 \leq Cl_{cr} < 50$	220	6,65
$50 \leq Cl_{cr} < 60$	245	7,40
$60 \leq Cl_{cr} < 70$	275	8,35
$70 \leq Cl_{cr} < 80$	300	9,00
$80 \leq Cl_{cr} < 90$	340	10,3
≥ 90	360	10,9

* Dùng liều duy trì mỗi 12 giờ

Trẻ em:

Dữ liệu sử dụng colistin trên trẻ em còn hạn chế. Liều dùng dựa trên cân nặng của trẻ như sau:

Trẻ ≤ 40 kg: 75 000 - 150 000 đvqt/kg/ngày chia 3 lần.

Trẻ > 40 kg: Liều dùng như người lớn.

Liều dùng > 150 000 đvqt/kg/ngày đã được sử dụng ở trẻ sơ sinh. Chưa có dữ liệu về việc sử dụng liều nạp ở trẻ nhiễm khuẩn nặng. Chưa có dữ liệu để khuyến cáo liều dùng trên trẻ em suy giảm chức năng thận.

Bệnh nhân suy gan: Không có dữ liệu về sử dụng thuốc ở bệnh nhân suy gan. Cần thận trọng khi sử dụng thuốc cho đối tượng này. Người cao tuổi: Không cần hiệu chỉnh liều ở bệnh nhân cao tuổi có chức năng thận bình thường.

Liều dùng khí dung:

Người lớn và trẻ > 2 tuổi: 1 - 2 triệu đvqt/lần $\times 2 - 3$ lần/ngày (tối đa 6 triệu đvqt/ngày).

Trẻ em < 2 tuổi: 500 000 - 1 000 000 đvqt/lần $\times 2$ lần/ngày (tối đa 2 triệu đvqt/ngày).

Người cao tuổi: Không cần hiệu chỉnh liều.

Bệnh nhân suy thận: Không cần hiệu chỉnh liều, tuy nhiên, cần thận trọng khi sử dụng cho đối tượng bệnh nhân này.

Bệnh nhân suy gan: Không cần hiệu chỉnh liều.

Liều dùng tiêm nội tủy và tiêm trong não thất:

Người lớn: 125 000 đvqt/ngày.

Chưa có khuyến cáo cụ thể về liều tiêm trong não thất và tiêm tủy sống trên trẻ em.

Tương tác thuốc

Đặc biệt thận trọng khi sử dụng đồng thời natri colistimethat tĩnh mạch với các thuốc có nguy cơ gây độc tính trên thận hoặc độc tính trên TKTW khác.

Chưa có nghiên cứu tương tác *in vivo* được thực hiện. Natri colistimethat và colistin không gây cảm ứng hệ enzym CYP P450 (CYP1A2, 2B6, 2C8, 2C9 và 3A4/5) trong các nghiên cứu trên tế bào gan của người.

Do colistin ảnh hưởng đến giải phóng acetylcholin, cần thận trọng khi sử dụng thuốc giãn cơ không khử cực ở bệnh nhân dùng natri colistimethat do tác dụng giãn cơ của các thuốc này có thể bị kéo dài. Thận trọng khi sử dụng đồng thời natri colistimethat và các kháng sinh macrolid như azithromycin và clarithromycin hoặc các fluoroquinolon như norfloxacin và ciprofloxacin ở bệnh nhân nhược cơ.

Tương kỵ

Chưa có nghiên cứu về tương kỵ của natri colistimethat. Dung dịch sau khi hoàn nguyên colistimethat không được trộn lẫn với các thuốc khác.

Quá liều và xử trí

Quá liều có thể làm ức chế thần kinh - cơ, gây ra các biểu hiện dị cảm, hôn mê, lú lẫn, hoa mắt, rung giật nhãn cầu, rối loạn lời nói, yếu cơ, ngừng thở, có thể ngưng hô hấp. Quá liều natri colistimethat cũng có thể dẫn đến suy thận cấp. Không có thuốc giải độc đặc hiệu trong trường hợp quá liều. Xử trí quá liều natri colistimethat bằng cách ngừng thuốc, điều trị hỗ trợ và tăng thải trừ colistimethat bằng sử dụng thuốc lợi tiểu manitol, lọc máu kéo dài và thẩm phân phúc mạc.

Cập nhật lần cuối: 2018.