

COLISTIN TRONG ĐIỀU TRỊ NHIỄM KHUẨN ĐA KHÁNG: VỊ TRÍ NÀO TRONG THỰC HÀNH HIỆN NAY?

Dương Minh Ngọc

Bộ môn Nội Tổng quát, Trường Y, Đại học Y Dược Tp. Hồ Chí Minh

TÓM TẮT

Đặt vấn đề: Sự gia tăng của vi khuẩn Gram âm kháng Carbapenem (CR-GNB) đã đưa Colistin trở lại thực hành lâm sàng. Tuy nhiên, vị thế của thuốc này đang thay đổi mạnh mẽ trước các bằng chứng mới về hiệu quả và độc tính. **Mục tiêu:** Tổng quan vai trò của Colistin trong điều trị viêm phổi bệnh viện và viêm phổi thở máy ở thời điểm hiện nay. **Nội dung:** Các thử nghiệm lâm sàng lớn như AIDA và OVERCOME xác nhận phối hợp Colistin-Meropenem không cải thiện tỷ lệ tử vong nhưng làm tăng gánh nặng độc thận. Hướng dẫn IDSA 2024 hiện ưu tiên các kháng sinh mới (như Cefiderocol, Sulbactam-Durlobactam) hơn Colistin. Dù vậy, Colistin vẫn giữ vai trò thiết yếu trong liệu pháp cứu vãn hoặc tại các cơ sở hạn chế nguồn lực. Việc tối ưu hóa liều tải và sử dụng đường khí dung bổ trợ được xem là chiến lược quan trọng để cải thiện nồng độ thuốc tại phổi. **Kết luận:** Colistin cần được sử dụng cá thể hóa, ưu tiên cho các chủng kháng tất cả các kháng sinh mới và cần giám sát chặt chẽ chức năng thận. **Từ khóa:** Colistin, vi khuẩn Gram âm kháng Carbapenem, IDSA 2024.

ABSTRACT

Background: The surge of carbapenem-resistant Gram-negative bacteria (CR-GNB) has led to the resurgence of colistin. However, its therapeutic role is significantly evolving due to emerging evidence regarding efficacy and safety. **Objective:** To review the current role of colistin in the treatment of hospital-acquired and ventilator-associated pneumonia. **Content:** Landmark trials such as AIDA and OVERCOME have demonstrated that colistin-meropenem combination therapy offers no survival benefit over monotherapy while increasing the risk of nephrotoxicity. The IDSA 2024 guidance now prioritizes novel agents (e.g., cefiderocol, sulbactam-durlobactam) over colistin. Nonetheless, colistin remains an indispensable salvage therapy in resource-limited settings or for pathogens resistant to all newer antibiotics. Optimizing loading doses and employing adjunctive aerosolized colistin are key strategies to enhance intrapulmonary drug concentrations. **Conclusion:** Colistin should be reserved for personalized treatment of highly resistant strains, requiring meticulous renal function monitoring and strict adherence to antimicrobial stewardship. **Keywords:** Colistin, carbapenem-resistant Gram-negative bacteria, IDSA 2024.

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Viêm phổi bệnh viện (HAP) và viêm phổi thở máy (VAP) hiện vẫn là nguyên nhân hàng đầu gây tử vong do nhiễm trùng tại các đơn vị hồi sức tích cực (ICU). Thách thức lớn nhất hiện nay là sự gia tăng tỷ lệ nhiễm các chủng vi khuẩn Gram âm đa kháng (MDR) và kháng mở rộng (XDR), đặc biệt là *Acinetobacter baumannii* kháng Carbapenem (CRAB), *Pseudomonas aeruginosa* kháng Carbapenem (CRPA), và *Enterobacterales* sinh men Carbapenemase (CRE) [1,2]. Các vi khuẩn này thường biểu hiện cơ chế đề kháng đa dạng, làm vô hiệu hóa hầu hết các dòng kháng sinh β -lactam truyền thống, buộc các nhà lâm sàng phải tìm đến các liệu pháp thay thế hoặc các thuốc cũ [3].

Colistin (Polymyxin E), một kháng sinh thuộc nhóm polymyxin được phát hiện từ năm 1949, có lịch sử sử dụng đầy biến động. Vào những năm 1970, Colistin gần như bị loại bỏ khỏi thực hành lâm sàng do lo ngại nghiêm trọng về độc tính thận và độc tính thần kinh, trong khi các

dòng kháng sinh mới an toàn hơn (như aminoglycosides và β -lactams thế hệ mới) ra đời [4,5]. Đến đầu thế kỷ 21, sự thiếu hụt các thuốc kháng sinh mới cùng với sự bùng nổ của vi khuẩn kháng Carbapenem đã đưa Colistin trở lại như một liệu pháp "cứu vãn cuối cùng" (last-resort agent) [6,7]. Tuy nhiên, việc tái sử dụng Colistin gặp nhiều rào cản do thiếu dữ liệu dược động học/dược lực học (PK/PD) chuẩn mực từ thời điểm cấp phép ban đầu [8].

Tại thời điểm hiện nay, vai trò của Colistin đang đứng trước một ngã rẽ quan trọng. Dữ liệu từ các hướng dẫn mới nhất và các thử nghiệm lâm sàng lớn đã định hình lại vị trí của thuốc này: (1) Các thuốc mới như Cefiderocol và các phối hợp β -lactam/ β -lactamase inhibitor thế hệ mới (ví dụ: Ceftazidime-Avibactam, Meropenem-Vaborbactam) đã chứng minh hiệu quả cao hơn và độc tính thấp hơn so với các phác đồ chứa Colistin [9]; (2) Khuyến cáo từ Hiệp hội Bệnh truyền nhiễm Hoa Kỳ (IDSA) năm 2024 đã hạ bậc Colistin, không còn khuyến cáo là lựa chọn ưu tiên cho CRAB hay CRPA nếu các thuốc mới kể trên có sẵn, do tỷ lệ độc thân cao và hiệu quả lâm sàng hạn chế hơn [9]; và (3) Bằng chứng từ các nghiên cứu ngẫu nhiên đối chứng lớn như thử nghiệm AIDA (2018) và OVERCOME (2023) đã chỉ ra rằng việc phối hợp Colistin với Meropenem không cải thiện tỷ lệ tử vong so với Colistin đơn trị liệu, làm thay đổi quan điểm thực hành về việc phối hợp thuốc thường quy [10,11].

Mặc dù không còn là lựa chọn hàng đầu tại các nước phát triển, Colistin vẫn là vũ khí không thể thiếu tại nhiều nơi trên thế giới do chi phí thấp và tính sẵn có, hoặc trong các trường hợp vi khuẩn kháng cả các thuốc mới (như kháng Cefiderocol). Bài tổng quan này sẽ tập trung vào một số nội dung:

- Cập nhật về tối ưu hóa liều dùng dựa trên PK/PD để cân bằng giữa hiệu quả và độc tính [12].
- Vai trò của Colistin đường khí dung trong điều trị VAP: liệu có lợi ích thực sự hay không? [13,14].
- Chiến lược phối hợp thuốc trong bối cảnh hiện nay khi đơn trị liệu Colistin đang bị nghi ngờ về hiệu quả [11].

II. PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

Bài tổng quan này được thực hiện thông qua việc tổng hợp và phân tích có hệ thống các dữ liệu y văn từ các cơ sở dữ liệu quốc tế bao gồm PubMed/MEDLINE, The Cochrane Library và Google Scholar. Chiến lược tìm kiếm chủ yếu được giới hạn trong giai đoạn từ năm 2010 đến 2025, tập trung vào các thử nghiệm lâm sàng ngẫu nhiên có đối chứng (RCT) quy mô lớn, các nghiên cứu quan sát đa trung tâm và các hướng dẫn điều trị quốc tế mới nhất. Các tiêu chí lựa chọn tài liệu bao gồm: (1) Các thử nghiệm lâm sàng đối chứng đánh giá hiệu quả của Colistin đơn trị liệu so với phối hợp thuốc (đặc biệt là nghiên cứu AIDA và OVERCOME); (2) Các báo cáo về dược động học và dược lực học (PK/PD) của Colistimethate Sodium (CMS) tại nhu mô phổi; (3) Các hướng dẫn thực hành lâm sàng cập nhật từ Hiệp hội Bệnh truyền nhiễm Hoa Kỳ (IDSA 2024). Dữ liệu được phân tích nhằm làm rõ sự chuyển dịch vai trò của Colistin từ liệu pháp ưu tiên sang liệu pháp cứu vãn trong bối cảnh các dòng kháng sinh Beta-lactam thế hệ mới ra đời.

III. NỘI DUNG

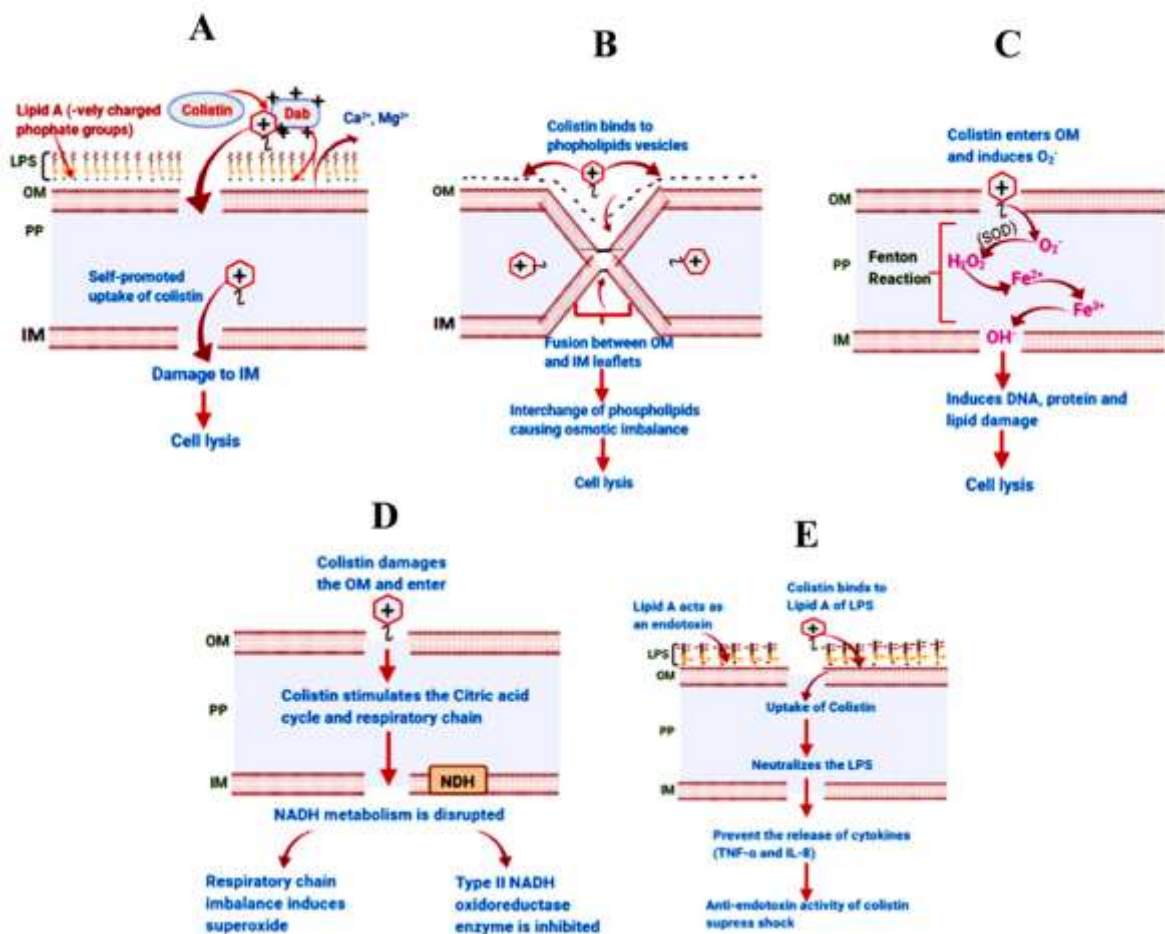
1. Cơ chế tác dụng và Dược lý lâm sàng

1.1 Cơ chế diệt khuẩn

Colistin (Polymyxin E) là một kháng sinh polypeptide vòng thuộc nhóm polymyxin, có cơ chế tác dụng độc đáo nhưng phụ thuộc nhiều vào cấu trúc màng ngoài của vi khuẩn.

Tương tác tĩnh điện ban đầu: Colistin mang điện tích dương (cationic), tương tác tĩnh điện với nhóm phosphate mang điện tích âm của Lipid A trên phân tử Lipopolysaccharide (LPS) ở màng ngoài vi khuẩn Gram âm. Sự tương tác này thay thế các ion hóa trị hai (Mg^{2+} , Ca^{2+}) vốn có vai trò ổn định cấu trúc màng [1,3]

Phá vỡ màng tế bào: Sau khi gắn kết, Colistin xâm nhập và làm mất ổn định màng ngoài, gây ra hiện tượng "tăng tính thấm", dẫn đến rò rỉ các thành phần nội bào và ly giải vi khuẩn. Ngoài ra, Colistin còn có khả năng trung hòa nội độc tố (anti-endotoxin activity), dù ý nghĩa lâm sàng của tác dụng này vẫn đang được tranh luận [1].



Hình 1. Cơ chế hoạt động của Colistin [15]

(A) **Cơ chế ly giải màng cổ điển:** Colistin mang điện tích dương, gắn vào lipid A của LPS (mang điện âm) trên màng ngoài. Sự gắn kết này đẩy các ion Ca^{2+} và Mg^{2+} , làm màng ngoài bị mất ổn định. Colistin chèn phần đuôi kỵ nước vào màng → tăng tính thấm → phá vỡ màng trong. Kết quả: màng bị thủng, tế bào bị ly giải. (B) **Cơ chế tiếp xúc túi màng:** Colistin gắn vào các túi phospholipid của màng ngoài và màng trong. Nó kéo hai lớp màng lại gần nhau, gây trao đổi phospholipid giữa các túi. Sự trao đổi này làm mất cân bằng thẩm thấu, dẫn đến vỡ tế bào. (C) **Cơ chế gây chết bằng gốc hydroxyl:** Colistin kích thích tạo ROS (O_2^- , H_2O_2 , $*OH$). Qua phản ứng Fenton, $H_2O_2 \rightarrow *OH$ (gốc hydroxyl), là dạng ROS độc nhất. $*OH$ gây tổn thương DNA, protein, lipid, dẫn đến chết tế bào. (D) **Ức chế enzyme hô hấp:** Colistin ức chế Type II NADH oxidoreductase trong chuỗi hô hấp của màng trong. Điều này làm rối loạn

vận chuyển electron, giảm năng lượng tế bào. Vi khuẩn mất khả năng duy trì hoạt động sống → chết. **(E) Trung hòa nội độc tố:** Colistin gắn vào lipid A của LPS → trung hòa endotoxin. Nhờ đó, nó giảm phản ứng viêm do LPS gây ra (như IL-8, TNF- α).

1.2. Dược động học và Dược lực học (PK/PD)

Hiểu biết về PK/PD của Colistin đã thay đổi đáng kể trong thập kỷ qua, giải thích tại sao các chế độ liều cũ thường dẫn đến thất bại điều trị hoặc độc tính cao.

Trong lâm sàng, Colistin được dùng dưới dạng tiền chất không hoạt tính là Colistimethate Sodium (CMS) để giảm độc tính tại chỗ và đau khi tiêm. CMS sau khi vào cơ thể phải trải qua quá trình thủy phân tự phát (không qua enzym) để chuyển thành Colistin hoạt tính [6]. Quá trình chuyển đổi này diễn ra chậm và không hoàn toàn. Ở bệnh nhân có chức năng thận bình thường, khoảng 70% liều CMS bị đào thải qua thận trước khi kịp chuyển thành Colistin hoạt tính, dẫn đến nồng độ thuốc trong máu thấp [6]. Điều này nhấn mạnh sự cần thiết của liều tải (loading dose) để nhanh chóng đạt nồng độ điều trị ngay từ đầu.

Khả năng thâm vào phổi kém là hạn chế lớn nhất của Colistin đường tĩnh mạch trong điều trị viêm phổi (HAP/VAP). Colistin là phân tử lượng lớn và phân cực, nên khả năng thâm từ máu vào dịch lót biểu mô phế nang (Epithelial Lining Fluid - ELF) rất kém. Các nghiên cứu dược động học cho thấy nồng độ Colistin trong ELF thường không đạt được mức ức chế tối thiểu (MIC) đối với nhiều chủng vi khuẩn kháng thuốc, ngay cả khi nồng độ trong huyết thanh đã đạt ngưỡng điều trị [16,17].

Đây là cơ sở lý thuyết chính cho việc kết hợp Colistin đường khí dung nhằm đưa nồng độ thuốc cao trực tiếp tới ổ nhiễm khuẩn tại phổi mà đường tĩnh mạch không thể đạt được [14]

2. Cơ chế đề kháng

Sự đề kháng với Colistin đang gia tăng đáng báo động, chủ yếu thông qua việc vi khuẩn thay đổi đích tác động (LPS) để giảm điện tích âm, từ đó giảm ái lực gắn kết của Colistin.

2.1 Đề kháng qua nhiễm sắc thể

Hệ thống hai thành phần (Two-component systems): Các đột biến gen trong hệ thống điều hòa *PmrAB* và *PhoPQ* dẫn đến việc thêm các nhóm tích điện dương (như phosphoethanolamine - pEtN hoặc 4-amino-4-deoxy-L-arabinose - L-ara4N) vào Lipid A. Điều này làm giảm điện tích âm rỗng của màng tế bào, khiến Colistin không thể gắn kết [3,18].

Mất Lipopolysaccharide: Một số chủng *A. baumannii* có thể tồn tại mà không cần LPS (thông qua đột biến gen *lpx*), tạo ra sự đề kháng tuyệt đối với Colistin [18]

2.2 Đề kháng qua trung gian Plasmid (Plasmid-mediated Resistance)

Việc phát hiện ra gen *mcr-1* (mobile colistin resistance) vào năm 2015 đã thay đổi bức tranh dịch tễ học, vì nó cho phép tính kháng Colistin lan truyền ngang (horizontal transfer) giữa các loài vi khuẩn khác nhau. Gen *mcr* mã hóa enzyme phosphoethanolamine transferase, giúp gắn pEtN vào Lipid A. Hiện nay, nhiều biến thể từ *mcr-1* đến *mcr-10* đã được xác định trên toàn cầu, xuất hiện ở cả người, động vật và môi trường [1,18]

2.3 Bơm đẩy thuốc

Hệ thống bơm đẩy đa thuốc (như AcrAB-TolC ở *K. pneumoniae*) cũng đóng góp vào việc giảm nồng độ Colistin nội bào, thường hoạt động phối hợp với các cơ chế thay đổi màng [3]

3. Các chiến lược sử dụng Colistin trong điều trị Viêm phổi

Việc sử dụng Colistin trong điều trị viêm phổi bệnh viện và viêm phổi thở máy đòi hỏi sự cân nhắc kỹ lưỡng giữa đường dùng, liều lượng và phác đồ phối hợp để vượt qua các rào cản về dược động học và tình trạng đa kháng thuốc.

3.1 Colistin đường tĩnh mạch

Do Colistimethate sodium (CMS) là tiền chất cần thời gian chuyển hóa, việc sử dụng các chế độ liều truyền thông trước đây thường dẫn đến nồng độ thuốc trong máu không đạt ngưỡng điều trị trong 24-48 giờ đầu tiên, làm tăng nguy cơ thất bại điều trị và phát sinh đề kháng.

Khuyến cáo về liều tải: Các hướng dẫn đồng thuận quốc tế nhấn mạnh sự cần thiết của việc sử dụng liều tải khởi đầu (thường là 9 triệu IU hoặc 300 mg CBA ở bệnh nhân chức năng thận bình thường) để nhanh chóng đạt nồng độ mục tiêu trong huyết thanh ngay trong ngày đầu điều trị [6]

Bằng chứng lâm sàng: Một nghiên cứu quan sát đa trung tâm của Wang và cs. cho thấy việc sử dụng liều tải giúp đạt được nồng độ diệt khuẩn nhanh chóng, tuy nhiên, cần thận trọng vì nó cũng liên quan chặt chẽ đến nguy cơ tổn thương thận cấp (AKI), đòi hỏi phải theo dõi sát sao chức năng thận [19]

Hạn chế tại phổi: Mặc dù tối ưu hóa liều IV, nồng độ Colistin trong dịch lót biểu mô phế nang vẫn thường thấp hơn nhiều so với nồng độ trong huyết thanh, dẫn đến hiệu quả hạn chế khi điều trị đơn độc đường tĩnh mạch đối với các chủng vi khuẩn có MIC cao [17]

3.2 Colistin đường khí dung

Để khắc phục khả năng thấm kém vào mô phổi của Colistin IV, đường khí dung được xem là một chiến lược bổ sung quan trọng, giúp đưa nồng độ thuốc cao trực tiếp vào phế nang mà ít gây độc tính toàn thân.

Hiệu quả lâm sàng:

- Một nghiên cứu đoàn hệ hồi cứu năm 2025 trên bệnh nhân thần kinh nguy kịch cho thấy nhóm dùng phối hợp Colistin IV + Khí dung hoặc Khí dung đơn thuần có tỷ lệ thất bại lâm sàng thấp hơn đáng kể so với nhóm chỉ dùng Colistin IV đơn thuần (24.7% và 20.5% so với 38.3%) [13].
- Thử nghiệm ngẫu nhiên so sánh các loại máy khí dung (Huang và cs., 2024) cũng khẳng định tính an toàn và hiệu quả của liệu pháp này trong cải thiện oxy hóa và giảm mật độ vi khuẩn [14].

Tranh luận về lợi ích tử vong: Mặc dù cải thiện tỷ lệ sạch khuẩn (microbiological eradication) và tỷ lệ chữa khỏi lâm sàng (clinical cure), nhiều phân tích tổng hợp trước đó chỉ ra rằng việc thêm Colistin khí dung không cải thiện tỷ lệ tử vong chung so với điều trị chuẩn [20,21].

Khuyến cáo hiện hành: IDSA 2024 không khuyến cáo sử dụng Colistin khí dung thường quy cho mọi ca viêm phổi, nhưng xem xét đây là một giải pháp cứu vãn (salvage therapy) cho các trường hợp nhiễm vi khuẩn kháng thuốc mà các kháng sinh IV không đạt hiệu quả [22].

3.3 Đơn trị liệu hay phối hợp thuốc?

Đây là vấn đề gây tranh cãi nhất trong thập kỷ qua. Quan điểm trước đây cho rằng phối hợp Colistin với Carbapenem sẽ hiệp đồng tác dụng, nhưng các dữ liệu từ RCT lớn gần đây đã bác bỏ điều này.

Phối hợp Colistin + Carbapenem (Meropenem):

- **Thử nghiệm AIDA (2018):** Nghiên cứu ngẫu nhiên lớn này kết luận rằng phối hợp Colistin + Meropenem không làm giảm tỷ lệ thất bại lâm sàng hay tỷ lệ tử vong 14 ngày so với Colistin đơn trị liệu trong điều trị nhiễm khuẩn Gram âm kháng Carbapenem (bao gồm VAP) [10].
- **Thử nghiệm OVERCOME (2023):** Một thử nghiệm ngẫu nhiên mù đôi quy mô lớn khác tiếp tục khẳng định không có lợi ích về tử vong khi phối hợp Colistin + Meropenem. Đáng chú ý, nhóm phối hợp có tỷ lệ độc tính thận cao hơn nhóm đơn trị liệu [11].

Kết luận: Việc phối hợp thường quy Colistin với Meropenem để điều trị *A. baumannii* hoặc *Enterobacterales* kháng Carbapenem hiện không còn được khuyến cáo bởi IDSA 2024 [22].

Các phối hợp thay thế tiềm năng:

- **Colistin + Ampicillin-Sulbactam:** Đối với CRAB, một số nghiên cứu và phân tích gộp gợi ý rằng phối hợp Colistin với Sulbactam liều cao có thể mang lại hiệu quả tốt hơn so với các phác đồ khác, do Sulbactam có hoạt tính nội tại trên *Acinetobacter* [23,24].
- **Colistin + Tigecycline:** Được ghi nhận có hiệu quả trong một số nghiên cứu quan sát, nhưng cần thận trọng do Tigecycline đạt nồng độ trong máu thấp và liên quan đến nguy cơ tử vong cao hơn trong một số bối cảnh nhiễm trùng nặng [3].

Đặc điểm	Nghiên cứu AIDA [10]	Nghiên cứu OVERCOME [11]
Thiết kế nghiên cứu	Ngẫu nhiên, nhãn mở (Open-label), đa trung tâm (Israel, Hy Lạp, Ý).	Ngẫu nhiên, mù đôi (Double-blind), đối chứng giả dược (Placebo-controlled), đa quốc gia.
Đối tượng bệnh nhân	Nhiễm khuẩn nặng (Viêm phổi, Nhiễm khuẩn huyết, Nhiễm khuẩn tiết niệu) do Gram âm kháng Carbapenem (CR-GNB).	Viêm phổi hoặc Nhiễm khuẩn huyết do <i>A. baumannii</i> , <i>P. aeruginosa</i> hoặc <i>Enterobacterales</i> kháng thuốc diện rộng (XDR/CRE).
Vi sinh vật chủ yếu	<i>A. baumannii</i> (77%).	<i>A. baumannii</i> (chiếm đa số).
Can thiệp	Nhóm 1: Colistin đơn trị. Nhóm 2: Colistin + Meropenem (truyền kéo dài).	Nhóm 1: Colistin + Placebo. Nhóm 2: Colistin + Meropenem.

Tiêu chí chính	Thất bại lâm sàng tại ngày thứ 14.	Tử vong do mọi nguyên nhân tại ngày thứ 28.
Kết quả chính	Không có sự khác biệt có ý nghĩa: - Đơn trị: 79% thất bại. - Phối hợp: 73% thất bại. ($p = 0.17$)	Không có sự khác biệt có ý nghĩa: - Đơn trị: 43% tử vong. - Phối hợp: 37% tử vong. ($p > 0.05$)
Kết quả về Tử vong	Tử vong 28 ngày: Không khác biệt (43% vs 45%).	(Như tiêu chí chính: Không khác biệt).
Độc tính thận	Tỷ lệ suy thận cấp tương đương giữa 2 nhóm (không tăng thêm khi thêm Meropenem).	Nhóm phối hợp có tỷ lệ độc thận cao hơn so với nhóm đơn trị (đặc biệt khi dùng liều pháp thay thế thận).
Kết luận của tác giả	Phối hợp Colistin + Meropenem không vượt trội hơn Colistin đơn trị trong nhiễm khuẩn Gram âm nặng.	Việc thêm Meropenem vào phác đồ Colistin không cải thiện kết cục lâm sàng nhưng làm tăng nguy cơ độc tính.

3.4 Độc tính và An toàn

Mặc dù Colistin có hiệu quả diệt khuẩn mạnh, việc sử dụng thuốc luôn đi kèm với lo ngại về độc tính, đặc biệt là trên thận và hệ thần kinh. Trong bối cảnh các thuốc mới an toàn hơn đã ra đời, độc tính của Colistin trở thành yếu tố quyết định chính khiến nó bị hạ bậc trong các khuyến cáo.

a. Độc tính thận

Đây là tác dụng phụ phổ biến và nghiêm trọng nhất, thường biểu hiện dưới dạng hoại tử ống thận cấp.

Tỷ lệ mắc: Các phân tích gộp và nghiên cứu hồi cứu gần đây báo cáo tỷ lệ tổn thương thận cấp (AKI) liên quan đến Colistin dao động rất rộng, từ 20% đến 60%, tùy thuộc vào định nghĩa AKI (theo RIFLE, AKIN hay KDIGO) và liều lượng sử dụng [25,26].

Cơ chế: Colistin tích tụ trong tế bào biểu mô ống lượn gần, gây rối loạn chức năng ty thể, stress oxy hóa và kích hoạt quá trình chết tế bào theo chương trình (apoptosis) [1].

Yếu tố nguy cơ: Nguy cơ độc thận tăng lên đáng kể ở bệnh nhân lớn tuổi, có bệnh thận mạn nền, giảm albumin máu, hoặc dùng đồng thời với các thuốc độc thận khác (như vancomycin, aminoglycosides, thuốc cản quang) [25]. Đáng chú ý, một nghiên cứu năm 2025 chỉ ra rằng nhóm dùng Colistin đường tĩnh mạch có tỷ lệ suy thận cao hơn so với nhóm dùng đường khí dung đơn thuần hoặc phối hợp, do nồng độ thuốc trong máu cao hơn [13].

Chiến lược phòng ngừa:

- **Theo dõi nồng độ thuốc (TDM):** Tuy chưa phổ biến ở mọi cơ sở, việc theo dõi nồng độ Colistin trong máu (Đích Css ≈ 2 mg/L) được khuyến khích để giảm thiểu độc tính.

- **Các chất bảo vệ thận:** Một số nghiên cứu đã thử nghiệm sử dụng Vitamin C hoặc Melatonin để giảm stress oxy hóa do Colistin. Tuy nhiên, kết quả từ các thử nghiệm lâm sàng vẫn chưa thống nhất và chưa đủ mạnh để đưa vào khuyến cáo thường quy [27,28].

b. Độc tính thần kinh

Tuy ít gặp hơn độc tính thận (khoảng 7% bệnh nhân), độc tính thần kinh có thể gây ra các biến chứng nghiêm trọng như dị cảm quanh miệng, yếu cơ, và nguy hiểm nhất là ức chế thần kinh cơ gây ngưng thở (đặc biệt ở bệnh nhân nhược cơ hoặc dùng thuốc giãn cơ) [4].

Các báo cáo gần đây nhấn mạnh rằng độc tính này thường hồi phục sau khi ngưng thuốc, nhưng cần cảnh giác cao độ ở bệnh nhân hồi sức tích cực (ICU) đang thở máy để tránh nhầm lẫn với bệnh lý thần kinh cơ mắc phải tại [29].

4. Vị trí của Colistin trong các Hướng dẫn điều trị hiện hành

IDSAs 2024 chính thức khuyến cáo ưu tiên sử dụng các kháng sinh β -lactam mới thay vì Colistin cho hầu hết các trường hợp nhiễm trùng do *Enterobacteriales* kháng Carbapenem (CRE), *P. aeruginosa* khó trị (DTR-PA), và *A. baumannii* kháng Carbapenem (CRAB) [22]. Vì các thuốc mới như Ceftazidime-Avibactam, Meropenem-Vaborbactam, Imipenem-Cilastatin-Relebactam, và đặc biệt là Cefiderocol, có hiệu quả tương đương hoặc cao hơn nhưng độc tính thấp hơn nhiều so với Colistin. Đối với CRAB, phác đồ ưu tiên hiện nay là Sulbactam-Durlobactam (nếu có sẵn). Colistin chỉ được xem xét khi không có thuốc này hoặc không dung nạp [22,23].

Tuy nhiên, Colistin vẫn giữ vai trò quan trọng trong các tình huống lâm sàng cụ thể sau:

- **Khi nguồn lực hạn chế:** Tại các quốc gia hoặc bệnh viện chưa tiếp cận được các thuốc mới đắt tiền (như Cefiderocol), Colistin vẫn là trụ cột trong điều trị CRAB và CRE.
- **Đề kháng với thuốc mới:** Đối với các chủng vi khuẩn sinh men Metallo- β -lactamase (như NDM) kháng cả Ceftazidime-Avibactam, Colistin (thường phối hợp với Aztreonam hoặc Tigecycline) vẫn là một lựa chọn cần thiết [1].
- **Phác đồ phối hợp cho CRAB:** Khi sử dụng Colistin cho viêm phổi do CRAB, xu hướng hiện nay là phối hợp với Ampicillin-Sulbactam liều cao. Một nghiên cứu so sánh (năm 2025) cho thấy phác đồ dựa trên Ampicillin-Sulbactam có hiệu quả tương đương và an toàn hơn (ít độc thận hơn) so với phác đồ dựa trên Colistin, nhưng sự phối hợp cả hai có thể được cân nhắc trong các ca nặng [23].

IDSAs 2024 khuyến cáo không sử dụng thường quy Colistin khí dung cho điều trị viêm phổi do Gram âm, do lo ngại về cơ thất phế quản và thiếu bằng chứng vững chắc về cải thiện tử vong. Tuy nhiên, họ đề nghị khả năng sử dụng như một biện pháp "cuối cùng" cho các ca không đáp ứng với điều trị toàn thân [22]. Mặc dù hướng dẫn dè dặt nhưng các nghiên cứu quan sát vẫn cho thấy lợi ích về mặt vi sinh (sạch khuẩn) và oxy hóa máu khi bổ sung khí dung Colistin cho bệnh nhân VAP do vi khuẩn đa kháng, đặc biệt khi dùng các thiết bị phun khí dung thế hệ mới (vibrating mesh nebulizers) để tối ưu hóa lượng thuốc vào phổi [13,14].

IV. KẾT LUẬN

Trong kỷ nguyên của các kháng sinh β -lactam mới, Colistin đã chuyển dịch từ vị thế kháng sinh chủ lực sang liệu pháp cứu vãn cho các trường hợp nhiễm vi khuẩn Gram âm kháng thuốc diện rộng. Các bằng chứng hiện tại không ủng hộ việc phối hợp thường quy Colistin với Carbapenem và nhấn mạnh nguy cơ tổn thương thận cấp tăng cao theo liều lượng. Hiệu quả điều trị viêm phổi phụ thuộc vào việc tối ưu hóa dược động/dược lực học thông qua liều tải đường tĩnh mạch và cân nhắc bổ sung đường khí dung để bù đắp sự thâm kém của thuốc vào nhu mô phổi. Tại các khu vực có tỷ lệ kháng thuốc cao và hạn chế về thuốc mới, Colistin vẫn là vũ khí cuối cùng nhưng đòi hỏi quy trình giám sát nồng độ thuốc và quản lý độc tính chặt chẽ để đảm bảo an toàn cho người bệnh.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

- [1] Diani E, Bianco G, Gatti M, et al. Colistin: Lights and Shadows of an Older Antibiotic. *Molecules* 2024;29:1–17. <https://doi.org/10.3390/molecules29132969>.
- [2] Gurjar M. Colistin for lung infection: An update. *J Intensive Care* 2015;3. <https://doi.org/10.1186/s40560-015-0072-9>.
- [3] Zeb S, Nazir A, Hameed MF, et al. Colistin Resistance in Gram-Negative Bacteria: Mechanisms, Transmission, and Novel Intervention Strategies. *Microorganisms* 2026;14:173. <https://doi.org/10.3390/microorganisms14010173>.
- [4] Spapen H, Jacobs R, Van Gorp V, et al. Renal and neurological side effects of colistin in critically ill patients. *Ann Intensive Care* 2011;1:1–7. <https://doi.org/10.1186/2110-5820-1-14>.
- [5] Falagas ME, Kasiakou SK. Colistin: the revival of polymyxins for the management of multidrug-resistant gram-negative bacterial infections. *Clin Infect Dis* 2005;40:1333–41. <https://doi.org/10.1086/429323>.
- [6] Tsuji BT, Pogue JM, Zavascki AP, et al. International Consensus Guidelines for the Optimal Use of the Polymyxins: Endorsed by the American College of Clinical Pharmacy (ACCP), European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (ESCMID), Infectious Diseases Society of America (IDS. *Pharmacotherapy* 2019;39:10–39. <https://doi.org/10.1002/phar.2209>.
- [7] Lim LM, Ly N, Anderson D, et al. Resurgence of colistin: a review of resistance, toxicity, pharmacodynamics, and dosing. *Pharmacotherapy* 2010;30:1279–91. <https://doi.org/10.1592/phco.30.12.1279>.
- [8] Nation RL, Li J, Cars O, et al. Framework for optimisation of the clinical use of colistin and polymyxin B: the Prato polymyxin consensus. *Lancet Infect Dis* 2015;15:225–34. [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(14\)70850-3](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(14)70850-3).
- [9] Tamma PD, Aitken SL, Bonomo RA, et al. Infectious Diseases Society of America 2023 guidance on the treatment of antimicrobial resistant gram-negative infections. *Chinese Journal of Infection and Chemotherapy* 2024;24:123–32. <https://doi.org/10.16718/j.1009-7708.2024.01.021>.
- [10] Paul M, Daikos GL, Durante-Mangoni E, et al. Colistin alone versus colistin plus meropenem for treatment of severe infections caused by carbapenem-resistant Gram-negative bacteria: an open-label, randomised controlled trial. *Lancet Infect Dis* 2018;18:391–400. [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(18\)30099-9](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(18)30099-9).
- [11] Kaye KS, Marchaim D, Thamlikitkul V, et al. Colistin Monotherapy versus Combination Therapy for Carbapenem-Resistant Organisms. *NEJM Evidence* 2023;2:1–12. <https://doi.org/10.1056/evidoa2200131>.

- [12] Cai X, Chen Y, Fu J, et al. Population pharmacokinetic analysis and dosing optimization of colistin sulphate in lung transplant recipients with pneumonia: A prospective study. *Int J Antimicrob Agents* 2024;64. <https://doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2024.107346>.
- [13] Zeng Q, Huang H, Lu J, et al. Comparison of different colistin sulfate regimens for carbapenem-resistant gram-negative bacteria pneumonia in neurocritical care patients: a retrospective cohort study. *Antimicrob Agents Chemother* 2025;69:1–14.
- [14] Huang CC, Fang TP, Lin CM, et al. Evaluating the Efficacy of Inhaled Colistin via Two Nebulizer Types in Ventilator-Associated Pneumonia: Prospective Randomized Trial. *Antibiotics* 2024;13:1–12. <https://doi.org/10.3390/antibiotics13111099>.
- [15] Mondal AH, Khare K, Saxena P, et al. A Review on Colistin Resistance: An Antibiotic of Last Resort. *Microorganisms* 2024;12. <https://doi.org/10.3390/microorganisms12040772>.
- [16] Matthieu B, Matthieu J, Nicolas G, et al. Comparison of intrapulmonary and systemic pharmacokinetics of colistin methanesulfonate (CMS) and colistin after aerosol delivery and intravenous administration of CMS in critically ill patients. *Antimicrob Agents Chemother* 2014;58:7331–9. <https://doi.org/10.1128/AAC.03510-14>.
- [17] Lin YW, Zhou QT, Hu Y, et al. Pulmonary Pharmacokinetics of colistin following administration of dry powder aerosols in rats. *Antimicrob Agents Chemother* 2017;61. <https://doi.org/10.1128/AAC.00973-17>.
- [18] Gogry FA, Siddiqui MT, Sultan I, et al. Current Update on Intrinsic and Acquired Colistin Resistance Mechanisms in Bacteria. *Front Med (Lausanne)* 2021;8:1–19. <https://doi.org/10.3389/fmed.2021.677720>.
- [19] Wang SH, Yang KY, Sheu CC, et al. The necessity of a loading dose when prescribing intravenous colistin in critically ill patients with CRGNB-associated pneumonia: a multi-center observational study. *Crit Care* 2022;26:1–11. <https://doi.org/10.1186/s13054-022-03947-9>.
- [20] Korbila IP, Michalopoulos A, Rafailidis PI, et al. Inhaled colistin as adjunctive therapy to intravenous colistin for the treatment of microbiologically documented ventilator-associated pneumonia: A comparative cohort study. *Clinical Microbiology and Infection* 2010;16:1230–6. <https://doi.org/10.1111/j.1469-0691.2009.03040.x>.
- [21] Valachis A, Samonis G, Kofteridis DP. The role of aerosolized colistin in the treatment of ventilator-associated pneumonia: A systematic review and metaanalysis. *Crit Care Med* 2015;43. <https://doi.org/10.1097/CCM.0000000000000771>.
- [22] Tamma PD, Heil EL, Justo JA, et al. Infectious Diseases Society of America 2024 Guidance on the Treatment of Antimicrobial-Resistant Gram-Negative Infections. *Clinical Infectious Diseases* 2024;00:1–56. <https://doi.org/10.1093/cid/ciae403>.
- [23] Lee J, Lee I, Lee KB, et al. Comparative effectiveness and safety of colistin-based versus high-dose ampicillin/sulbactam-based combination therapy for nosocomial pneumonia caused by carbapenem-resistant *Acinetobacter baumannii*. *Antimicrob Agents Chemother* 2025;69. <https://doi.org/10.1128/aac.01880-24>.
- [24] Huang C, Chen I, Tang T. Colistin Monotherapy versus Colistin plus Meropenem Combination Therapy for the Treatment of Multidrug-Resistant *Acinetobacter baumannii* Infection: A Meta-Analysis. *J Clin Med* 2022;11. <https://doi.org/10.3390/jcm11113239>.
- [25] Alotaibi FM, Alshehail BM, Al Jamea ZAH, et al. Incidence and Risk Factors of Colistin-Induced Nephrotoxicity Associated with The International Consensus Guidelines for the Optimal Use of the Polymyxins: A Retrospective Study in a Tertiary Care Hospital, Saudi Arabia. *Antibiotics (Basel)* 2022;11. <https://doi.org/10.3390/antibiotics11111569>.
- [26] Eljaaly K, Bidell MR, Gandhi RG, et al. Colistin Nephrotoxicity: Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Open Forum Infect Dis* 2021;8:1–6. <https://doi.org/10.1093/ofid/ofab026>.

- [27] Sirijatuphat R, Limmahakhun S, Sirivatanauksorn V, et al. Preliminary clinical study of the effect of ascorbic acid on colistin-associated nephrotoxicity. *Antimicrob Agents Chemother* 2015;59:3224–32. <https://doi.org/10.1128/AAC.00280-15>.
- [28] Bakir Ekinci P, Kurtaran M, Kara E, et al. Colistin-induced Nephrotoxicity: Experience from a University Hospital. *Mediterranean Journal of Infection, Microbes and Antimicrobials* 2021;10. <https://doi.org/10.4274/mjima.galenos.2021.2021.53>.
- [29] Nigam A, Kumari A, Jain R, et al. Colistin neurotoxicity: revisited. *BMJ Case Rep* 2015;2015:bcr2015210787. <https://doi.org/10.1136/bcr-2015-210787>.