

Nghiên cứu thuần tập về độ an toàn của amphotericin B deoxycholate và các biện pháp dự phòng biến cố bất lợi tại Bệnh viện Phổi Trung ương

Safety of amphotericin B deoxycholate and prophylaxis treatment for adverse events: A cohort study

Nguyễn Thị Thủy, Đinh Thu Hương, Nguyễn Bảo Ngọc,
Lại Quang Phương, Nguyễn Thị Thu Hằng, Trần Thu Trang

Bệnh viện Phổi Trung ương

Tóm tắt

Mục tiêu: Nghiên cứu khảo sát biến cố bất lợi (AE) của amphotericin B deoxycholate (AmB-d) trên các bệnh nhân điều trị nấm xâm lấn. Đồng thời, nghiên cứu cũng đánh giá vai trò của việc truyền dung dịch NaCl 0,9% trong việc giảm độc tính trên thận và ảnh hưởng của thuốc trước truyền trong dự phòng phản ứng viêm truyền do AmB-d. **Đối tượng và phương pháp:** Nghiên cứu thuần tập hồi cứu trên người bệnh được điều trị AmB-d từ ngày 01/01/2018 đến ngày 31/08/2020 tại Bệnh viện Phổi Trung ương. **Kết quả:** Trong tổng số 119 bệnh nhân, tỷ lệ AE trên lâm sàng và cận lâm sàng lần lượt là 24% và 90%. Trong đó, số lượng bệnh nhân gặp phản ứng liên quan viêm truyền, hạ kali máu, và độc tính trên thận là 23 (19%), 79 (66%) và 48 (40%). Sử dụng dung dịch muối đẳng trương trước truyền với thể tích 1000ml hoặc 10 - 15ml/kg giúp giảm giá trị creatinin máu $5,24\mu\text{mol}$ (95%CI: -9,29 tới -1,19, $p=0,011$), trong khi sử dụng các thuốc dự phòng trước truyền giảm hơn 90% khả năng xảy ra phản ứng viêm truyền (OR = 0,08, 95%CI: 0,03 - 0,28, $p<0,001$). **Kết luận:** Cần giám sát chặt chẽ các biến cố bất lợi khi sử dụng AmB-d. Bước đầu thấy việc sử dụng dung dịch muối đẳng trương và các thuốc trước truyền có thể làm giảm khả năng gặp độc tính trên thận và phản ứng liên quan đến viêm truyền của AmB-d.

Từ khóa: Amphotericin B, tác dụng ngoại ý, tác dụng phụ nghiêm trọng, độc tính trên thận, nhiễm nấm xâm nhập, bệnh viện Phổi Trung ương.

Summary

Objective: To evaluate adverse events (AEs) of amphotericin B deoxycholate (AmB-d) in the treatment of invasive fungal infections. We also assess the role of loading sodium chloride 0.9% in reduction of AmB-d induced nephrotoxic and the use of pretreatment regimens for the prophylaxis of infusion-related reactions. **Subject and method:** This retrospective study in inpatients treated with AmB-d at the National Lung Hospital between 01/1/2018 and 31/8/2020. **Result:** Out of 119 patients, the proportion of patients experiencing AEs related to clinical symptoms and laboratory tests were 24% and 90%, respectively. The number of patients who had the infusion-

Ngày nhận bài: 7/7/2021, ngày chấp nhận đăng: 16/8/2021

Người phản hồi: Đinh Thu Hương, Email: huongdinhhbp@gmail.com - Bệnh viện Phổi Trung ương

related reaction, hypokalemia, nephrotoxicity were 23 (19%), 79 (66%), and 48 (40%), respectively. The treatment of saline 0.9% associated with the reduction of 5.24 μ mol of serum creatinine (beta= -5.24 μ mol; 95% CI: -9.29 - -1.19, p=0.011), while the use of pretreatment regimens associated with the reduction of infusion-related reaction (OR = 0.08, 95%CI: 0.03 - 0.28, p<0.001). *Conclusion:* It is important to monitor AEs during the treatment of AmB-d. Preliminary assessment the use of saline 0.9% and pretreatment regimens could reduce AmB-d induced nephrotoxicity and infusion-related reactions.

Keywords: Amphotericin B, adverse event, serious adverse event, nephrotoxicity, invasive fungal infections, National Lung hospital.

1. Đặt vấn đề

Amphotericin B (Amb) là một trong những thuốc quan trọng để điều trị nhiễm nấm xâm lấn, đặc biệt trong điều trị nhiễm nấm nặng, đe dọa tính mạng, do *Aspergillus*, *Cryptococcus*, *Candida*, *Histoplasma*, *Blastomyces*, *Coccidioides*,... Việc sử dụng Amb dạng quy ước (Amphotericin deoxycholate: AmB-d) thường bị giới hạn do độc tính của thuốc (phản ứng liên quan đến tiêm truyền: Nôn, buồn nôn, sốt, rét run, hạ huyết áp, hạ oxy máu, suy thận cấp, và rối loạn điện giải) [1], [2], [3], [9].

Tại Bệnh viện Phổi Trung ương, một số trường hợp bệnh nhân sử dụng AmB-d đã được dùng dự phòng AE liên quan đến độc tính trên thận và phản ứng liên quan tiêm truyền do AmB-d, nhưng hiệu quả của phương pháp này chưa được đánh giá một cách đầy đủ, chúng tôi thực hiện nghiên cứu này với mục tiêu khảo sát biến cố bất lợi của AmB-d trên các bệnh nhân điều trị nấm xâm lấn và phân tích vai trò của việc truyền dung dịch NaCl 0,9% trong việc giảm độc tính trên thận, ảnh hưởng của thuốc trước truyền trong dự phòng phản ứng tiêm truyền của AmB-d. Chúng tôi hy vọng đề tài sẽ giúp đưa ra được khuyến cáo giúp hạn chế độc tính liên quan tới sử dụng AmB-d trên người bệnh điều trị nấm xâm lấn, từ đó nâng cao hiệu quả sử dụng thuốc trên lâm sàng.

2. Đối tượng và phương pháp

2.1. Đối tượng

Tiêu chuẩn lựa chọn: Bệnh án nội trú sử dụng

AmB-d điều trị nhiễm nấm xâm lấn từ ngày 01/01/2018 đến ngày 31/08/2020.

Tiêu chuẩn loại trừ: Bệnh án sử dụng amphotericin B dạng khí dung đơn độc.

Địa điểm và thời gian nghiên cứu

Nghiên cứu được thực hiện tại Khoa Dược - Bệnh viện Phổi Trung ương từ ngày 01/01/2018 đến ngày 31/08/2020.

2.2. Phương pháp

Thiết kế nghiên cứu

Nghiên cứu thuần tập hồi cứu. Số liệu được thu thập kể từ khi bắt đầu điều trị cho đến khi ngừng sử dụng thuốc chống nấm, bệnh nhân chuyển viện hoặc tử vong.

Công thức tính cỡ mẫu, cỡ mẫu, kỹ thuật chọn mẫu

Nghiên cứu lựa chọn cỡ mẫu toàn bộ.

Các định nghĩa, phạm vi

Mức độ nặng của các biến cố theo thang phân loại của Hội Truyền nhiễm Hoa Kỳ (phiên bản 2.1 2017). Biến cố bất lợi nghiêm trọng được đánh giá ở mức 3, 4 trong thang phân loại [8].

Dự phòng độc tính trên thận bằng dung dịch NaCl 0,9% truyền nhanh hoặc truyền liên tục trước khi truyền amphotericin B với thể tích sử dụng 1 lít hoặc 10 - 15mL/kg [4], [5], [7].

Dự phòng biến cố bất lợi liên quan tiêm truyền (IRAE: Infusion related adverse events) bằng các thuốc (thuốc chống viêm, hạ sốt) trong khoảng 15 - 30 phút (dạng tiêm) và 60 phút (dạng uống) trước khi sử dụng amphotericin B [6].

Các phương pháp thu thập số liệu

Số liệu từ bệnh án của các bệnh nhân sử dụng AmB-d. Nghiên cứu thu thập các thông tin liên quan đến đặc điểm quá trình điều trị, đặc điểm biến cố bất lợi của bệnh nhân.

Phương pháp xử lý số liệu

Dữ liệu được xử lý trên phần mềm R 3.4.4. Các biến có phân phối chuẩn được biểu diễn dưới dạng trung bình (độ lệch chuẩn). Các biến có phân phối không chuẩn được biểu diễn dưới dạng trung vị và các khoảng tứ phân vị. Các biến phân hạng hoặc định danh được biểu diễn dưới dạng tỷ lệ phần trăm. Mô hình hồi quy đơn biến và đa biến sử dụng ảnh hưởng hỗn hợp được dùng để ước lượng mối liên quan giữa việc sử dụng dịch muối đẳng trương, các thuốc trước truyền với độc tính trên thận và phản ứng liên quan đến tiêm truyền của AmB-d.

3. Kết quả

3.1. Đặc điểm bệnh nhân trong nghiên cứu

Chi tiết đặc điểm bệnh nhân trong nghiên cứu được trình bày trong bảng sau:

Bảng 1. Đặc điểm ban đầu bệnh nhân trong nghiên cứu

Đặc điểm	Số bệnh nhân (n = 119)	Phần trăm hoặc trung vị (tứ phân vị)
Tuổi (năm)	119	58 (47 - 66)
Cân nặng (kg)	119	50 (45 - 55)
Ngày nằm viện (ngày)	119	20 (13 - 29)
Số ngày dùng AmB-d (ngày)	119	9 (4 - 14)
Giới tính nam	92	77m3
Bệnh mắc kèm	Số bệnh nhân (n = 119)	Tỷ lệ %
Suy kiệt	49	41,2
Đái tháo đường	28	23,5
Tim mạch	22	18,5
Lao	16	13,4
Bệnh phổi tắc nghẽn mạn tính	15	12,6
Bệnh gan	11	9,2
Ung thư	9	7,6
Tiền sử lao	7	5,9

Bệnh thận	5	4,2
HIV	3	2,5
Cơ xương khớp	2	1,7

Trung vị độ tuổi của người bệnh trong nghiên cứu là 58 tuổi, trong đó nam giới chiếm phần lớn với 77,3%. Đái tháo đường chiếm hơn 1/5 số bệnh nhân nghiên cứu với 23,5%. Trong khi đó chỉ có 4,2% người bệnh có bệnh lý về thận.

Bảng 2. Đặc điểm phác đồ điều trị và hiệu quả điều trị nấm

Phác đồ điều trị	Số lượng bệnh nhân (n= 119)	Tỷ lệ %
Kinh nghiệm	30	25,2
Đích	89	74,8
Hiệu quả phác đồ	Số lượng bệnh nhân (n = 119)	Tỷ lệ %
Cải thiện	64	53,8
Không đáp ứng	31	26,1
Ngừng thuốc do AE	16	13,4
Tử vong	8	6,7

Nhận xét: Có khoảng 3/4 số người bệnh được điều trị theo phác đồ điều trị đích. Có gần 54% người bệnh đáp ứng cải thiện với phác đồ điều trị và có hơn 13% người bệnh phải ngừng thuốc do AE (ghi nhận do độc tính trên thận và phản ứng liên quan tiêm truyền) trong quá trình sử dụng amphotericin B.

Bảng 3. Một số bất thường cận lâm sàng trước điều trị

Đặc điểm	Số bệnh nhân (n = 119)	Tỷ lệ %	Số bệnh nhân (n = 119)	Tỷ lệ %
	Bất kể mức độ		Mức độ nghiêm trọng	
Hạ natri máu	52	43,7	2	1,7
Hạ hemoglobin	51	42,9	17	14,3
Hạ kali máu	30	25,2	0	0

Có 43,7% người bệnh có hạ natri máu trước điều trị và chỉ có 1,7% là hạ ở mức độ nghiêm trọng. Trong khi đó con số tương ứng ở hạ hemoglobin lần lượt là 42,9% và 14,3%. Hạ kali máu trước điều trị chỉ ghi nhận ở mức độ nhẹ và chiếm 25,2%.

Bảng 4. Các thuốc sử dụng với mục đích dự phòng phản ứng bất lợi của amphotericin b

Thuốc dự phòng	Số bệnh nhân (n = 119)	Tỷ lệ %
Dự phòng phản ứng tiêm truyền	105	88,2
Diphenhydramine + paracetamol	95	79,8

Diphenhydramine	15	12,6
Diphenhydramine + paracetamol + methylprednisolon	5	4,2
Methylprednisolon	1	0,8
Paracetamol + methylprednisolon	1	0,8
Bổ sung kali	114	95,8
Kali uống	92	77,3
Kali truyền tĩnh mạch	78	65,5

Có 88,2% người bệnh được dự phòng phản ứng tiêm truyền liên quan đến amphotericin B, trong đó gần 80% người bệnh được sử dụng phác đồ dự phòng bằng diphenhydramine + paracetamol. Trên 95% người bệnh được bổ sung kali truyền tĩnh mạch và/hoặc kali uống.

3.2. Đặc điểm biến cố bất lợi trong quá trình điều trị

Bảng 5. Tỷ lệ biến cố bất lợi trên lâm sàng

	Biến cố bất lợi (AE)		Biến cố bất lợi nghiêm trọng (SAE)	
	Số AE	% (AE/n = 119)	Số SAE	% (SAE/AE)
Gặp ít nhất 1 AE	29	24	6	21
Phản ứng liên quan tiêm truyền (IRAE)	23	19	6	26

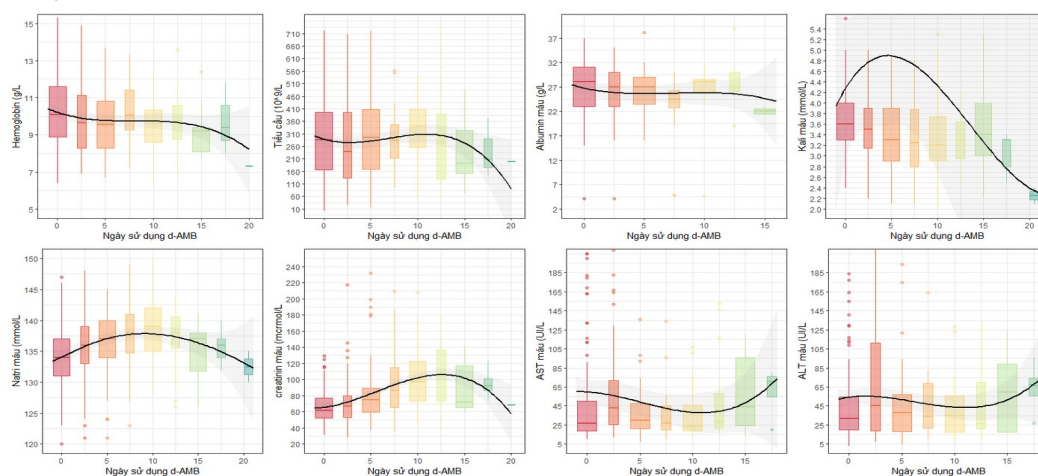
Đã ghi nhận được 24% số người bệnh gặp ít nhất một AE trên lâm sàng, 21% trong số đó là SAE. Biến cố bất lợi trên lâm sàng thường gặp nhất là các phản ứng liên quan tới tiêm truyền (sốt, rét run, khó thở, chóng mặt...) với 19% số người bệnh.

Bảng 6. Biến cố bất lợi trên cận lâm sàng

Biến cố	AE		SAE	
	Số AE	% (AE/n = 119)	Số SAE	% (SAE/AE)
Ít nhất 1 AE	107	90	50	47
Hạ Hb	53	45	35	66
Hạ kali máu	79	66	10	13
Tăng AST	41	34	6	15
Tăng ALT	38	32	3	8
Hạ natri máu	55	46	6	11
Độc tính trên thận	48	40	4	8

Có 90% người bệnh gặp AE trên cận lâm sàng, 47% trong số đó là SAE. Hạ kali máu, hạ natri máu, hạ hemoglobin và độc tính trên thận là 4 biến cố gặp nhiều nhất với tỷ lệ

lần lượt là 66%; 46%; 45% và 40%, tỷ lệ biến cố bất lợi nghiêm trọng tương ứng lần lượt là 13%, 11%, 66% và 8%.



Hình 1. Đặc điểm một số xét nghiệm cận lâm sàng trong quá trình điều trị

Creatinin máu có xu hướng tăng theo thời gian trong khoảng 2 tuần đầu dùng amphotericin b. Hemoglobin, tiểu cầu và kali máu có xu hướng giảm dần theo thời gian trong khi đó albumin máu, natri máu không ghi nhận thay đổi trong quá trình điều trị.

Bảng 7. Bổ sung kali trong quá trình điều trị

Hạ kali máu		Số bệnh nhân	Tổng quá trình		Trung bình/ngày	
			Số viên kali uống	Số ống kali tiêm truyền	Số viên kali uống	Số ống kali tiêm truyền
AE	Có	79	34 (6 - 70)	28 (0 - 45)	4 (0 - 6)	3 (0 - 4)
	Không	40	12 (1 - 47)	5 (0 - 25)	6 (0 - 8)	3 (0 - 4)
SAE	Có	10	31 (15 - 101)	41 (12 - 72)	2 (0 - 8)	3 (0 - 6)
	Không	109	24 (3 - 63)	14 (0 - 42)	4 (0 - 6)	3 (0 - 4)

Trung bình lượng bổ sung kali đường tĩnh mạch/ngày là 3 ống KCl 500mg/ngày ở tất cả các nhóm. Trung bình bổ sung kali đường uống 600mg (bổ sung hàm lượng) ở nhóm không hạ kali, nhóm có hạ kali và nhóm hạ kali nặng lần lượt là 6 viên/ngày; 4 viên/ngày và 2 viên/ngày.

3.3. Đánh giá tác dụng của việc truyền dung dịch NaCl 0,9% trước khi truyền trong việc giảm độc tính trên thận của AmB-d

Giá trị creatinin tại mỗi thời điểm phụ thuộc vào 3 yếu tố: Giá trị creatinin ban đầu (ảnh hưởng bởi giới tính, tuổi, bệnh

mắc kèm...), tốc độ tăng hoặc giảm theo thời gian (bị ảnh hưởng bởi các yếu tố như dự phòng độc thận, sử dụng kèm thuốc độc thận, thời gian sử dụng AmB-d...) và giá trị nhiễu do đo lường hoặc dao động sinh học giữa các cá thể [2], [3], [4], [9].

Giới tính nam, bệnh mắc kèm đái tháo đường và sử dụng dài ngày AmB-d là yếu tố làm tăng creatinine máu với giá trị lần lượt là 9,87, 8,15 và 4,11 μ mol. Việc dùng kèm các thuốc gây độc tính trên thận và liều trung bình AmB-d trong cả quá trình điều trị cao cũng làm tăng nguy cơ gây độc

tính trên thận nhưng không có ý nghĩa thống kê.

Việc dự phòng độc tính trên thận với dung dịch muối NaCl 0,9% làm giảm giá trị creatinin máu 5,24 μ mol (95%CI: -9,29 - -1,19, p=0,011).

Bảng 8. Yếu tố ảnh hưởng tới độc tính trên thận

Ảnh hưởng cố định	Hệ số	95%CI	p
Tuổi	0,14	-0,03 - 0,31	0,112
Nam giới	9,87	2,86 - 16,89	0,006
Đái tháo đường	8,15	0,97 - 15,33	0,026
Bệnh thận	4,56	-9,37 - 18,49	0,521
Số ngày điều trị	4,11	2,99 - 5,23	<0,001
Thuốc dùng kèm có độc tính trên thận	3,21	-1,09 - 7,51	0,144
Dự phòng độc tính trên thận	-5,24	-9,29 - -1,19	0,011
Liều trung bình AmB-d >1mg/kg/ngày	5,56	-3,17 - 14,29	0,212

3.4. Đánh giá tác dụng của việc dự phòng biến cố bất lợi liên quan đến phản ứng tiêm truyền của AmB-d

Biến cố bất lợi liên quan đến tiêm truyền phụ thuộc vào liều AmB-d, tốc độ tiêm truyền, thuốc dự phòng... [6] Tuy nhiên nghiên cứu không phân tích yếu tố về liều dùng, tốc độ truyền do thực tế 2 yếu tố này là khá giống nhau ở các bệnh

nhân, và có hiện tượng cộng tuyến khi đưa vào mô hình phân tích. Mô hình hồi quy với biến nhị phân cho thấy, dự phòng phản ứng tiêm truyền làm giảm hơn 90% khả năng xảy ra phản ứng này (95%CI: 0,03 - 0,28, p<0.001). Thuốc dùng dự phòng tại Bệnh viện 79,8% là diphenhydramin và paracetamol (nhóm thuốc dễ sử dụng và chi phí thấp).

Bảng 9. Yếu tố ảnh hưởng đến biến cố bất lợi liên quan tiêm truyền

Ảnh hưởng cố định	Odds Ratios	CI	p
Dự phòng phản ứng tiêm truyền	0,08	0,03 - 0,28	<0,001
Số bệnh nhân	119		
Tổng số ngày sử dụng (Observations)	1142		

4. Bàn luận

4.1. Khảo sát biến cố bất lợi của AmB-d trên các bệnh nhân điều trị nấm

Trong nghiên cứu của chúng tôi, khoảng 20% gặp phản ứng liên quan đến tiêm truyền và thường gặp trong 7 ngày điều trị đầu tiên, bao gồm sốt (13%), ớn lạnh (8%), buồn nôn, nôn (2%), đau đầu (2%). Tỷ lệ này nói chung là thấp so với nhiều nghiên cứu, có thể do gần 90% người bệnh trong nghiên cứu sử dụng thuốc dự phòng trước khi truyền AmB-d [2], [6]. Tỷ lệ người bệnh phải ngừng thuốc do AE (độc tính trên thận, phản ứng liên quan tiêm truyền) chiếm 13,4%, tuy nhiên nghiên cứu chưa phân tích tỉ lệ liên quan tới từng AE cụ thể.

Chỉ có 4,2% có bệnh thận trước khi điều trị, tuy nhiên, tỷ lệ này tăng lên là 40% trong quá trình sử dụng AmB-d. Chỉ số creatinin máu tăng theo thời gian trong khoảng 2 tuần đầu dùng amphotericin B. Sự khác biệt lớn về tỷ lệ được báo cáo về độc tính trên thận liên quan đến AmB-d giữa các nghiên cứu có thể do sự khác biệt về phương pháp luận, bối cảnh lâm sàng, các yếu tố nguy cơ liên quan và định nghĩa được sử dụng [2], [7], [9]. Giới tính nam, bệnh nhân mắc đái tháo đường và kéo dài ngày sử dụng AmB-d ($p < 0,05$) là yếu tố nguy cơ tăng giá trị creatinine máu. Việc dùng kèm các thuốc gây độc tính trên thận và liều cao của AmB-d có ảnh hưởng tới độc thận nhưng không có ý nghĩa thống kê. Kết quả này không tương quan với các nghiên cứu trước đó, có thể do số lượng đưa vào phân tích có sử dụng kèm thuốc độc tính trên thận, sử dụng liều AmB-d cao trên 1mg/kg/ngày còn ít (chỉ 19 bệnh nhân dùng đồng thời với kháng sinh gây độc tính trên thận (aminosid, vancomycin, colistin, cân quang), chỉ 3 - 4 bệnh nhân dùng mức liều 1,3 - 1,5mg/kg/ngày) [2], [7].

66% số người bệnh ghi nhận hạ kali máu trong quá trình điều trị. Hiện tại, nhà sản xuất hay nhiều hướng dẫn tại Việt Nam không có khuyến cáo cụ thể bổ sung kali. Bổ sung kali khi điều trị bằng amphotericin B ở người bệnh HIV được WHO năm 2011 khuyến cáo là 20mmol KCl ~ 3 ống KCl 500mg trước khi truyền amphotericin B và bổ sung thêm 2 - 3 viên KCl (hàm lượng) hàng ngày ở người bệnh không suy thận [5]. Nghiên cứu tại Bệnh viện cho thấy, người bệnh được bổ sung kali với liều trung bình 6 viên kali 600mg uống/ngày và 3 ống KCl 500mg/ngày không ghi nhận tình trạng hạ kali (34% số bệnh nhân nghiên cứu). Tuy nhiên, có hiện tượng hạ kali mức độ nặng ở người bệnh chỉ được bổ sung 2 viên kali uống và 3 ống kali tiêm truyền/ngày.

4.2. Đánh giá tác dụng của việc truyền dung dịch NaCl 0,9% trước khi truyền trong việc giảm độc tính trên thận

Một nghiên cứu tổng quan năm 2012 chỉ ra rằng việc sử dụng dung dịch NaCl 0,9% trước khi sử dụng AmB-d có thể làm giảm tình trạng co mạch thận và ngăn ngừa độc tính trên thận. Theo đó, hầu hết kinh nghiệm sử dụng dung dịch NaCl 0,9% được khuyến cáo là 1mL hoặc 10 - 15mL/kg truyền nhanh hoặc truyền liên tục trước khi truyền amphotericin b, việc bổ sung nên bắt đầu ít nhất 1 ngày trước khi truyền AmB-d [5], [6], [7]. Kết quả của nghiên cứu cho thấy, người bệnh dùng dự phòng độc tính trên thận bằng dung dịch muối đẳng trương làm giảm giá trị creatinin máu 5,24 μ mol. Mặc dù, việc bổ sung nhiều dịch đường như là một phương thức khá an toàn để ngăn chặn độc tính trên thận, tuy nhiên, cần lưu ý trên một số đối tượng đặc biệt như bệnh nhân suy tim sung huyết, tăng huyết áp... Trong trường hợp này cần phải xem xét kĩ

các rủi ro tiềm ẩn và lợi ích của việc sử dụng một lượng lớn natri trên người bệnh.

4.3. Đánh giá tác dụng của dự phòng biến cố bất lợi liên quan đến phản ứng tiêm truyền

Phản ứng liên quan tiêm truyền của AmB-d có thể do sự tạo thành các cytokin tiền viêm, do đó việc sử dụng các thuốc chống viêm, chống dị ứng có thể là một biện pháp làm giảm IRAE. Kết quả trên các bệnh nhân của nghiên cứu cho thấy, dự phòng phản ứng tiêm truyền làm giảm hơn 90% khả năng (Odd) xảy phản ứng so với nhóm không dự phòng (95%CI: 0,03 - 0,28, $p < 0,001$).

Tuy nhiên, sử dụng thuốc gì để dự phòng phản ứng tiêm truyền còn khá nhiều tranh cãi. Theo Paterson và cộng sự, corticosteroid làm giảm tỷ lệ phản ứng liên quan tiêm truyền ($p < 0,05$), trong khi paracetamol, thuốc kháng histamin lại không làm thay đổi có ý nghĩa nguy cơ xuất hiện phản ứng [6]. Do phạm vi của nghiên cứu, chúng tôi không thực hiện phân tích khía cạnh này.

4.4. Hạn chế của nghiên cứu

Do là nghiên cứu hồi cứu, thiếu các đánh giá lâm sàng khi ghi nhận các AE liên quan truyền thuốc (sốt, rét run, hạ huyết áp...) cũng như xử trí khi chuyển thuốc có liên quan tới AE này. Nghiên cứu hồi cứu cũng đôi khi không cung cấp được đầy đủ các dữ liệu về thời gian sử dụng dự phòng tiêm truyền bằng muối đẳng trương.

5. Kết luận

Trong tổng số 119 bệnh nhân, tỷ lệ AE trên lâm sàng và cận lâm sàng lần lượt là 24% và 90%. Trong đó, số lượng bệnh nhân gặp phản ứng liên quan tiêm truyền, hạ kali máu, và độc thận là 23 (19%), 79 (66%), và 48 (40%). Sử dụng dung dịch muối đẳng trương 1 lít hoặc 10-

15ml/kg giảm giá trị creatinin máu $5,24\mu\text{mol}$ (95%CI: -9,29 tới -1,19, $p = 0,011$), trong khi sử dụng các thuốc trước truyền liên quan đến giảm hơn 90% khả năng xảy ra phản ứng tiêm truyền (OR = 0,08, 95%CI: 0,03 - 0,28, $p < 0,001$). Cần giám sát chặt chẽ các AE khi sử dụng amphotericin B deoxycholate cũng như có thêm nghiên cứu để xây dựng khuyến cáo dự phòng độc tính trên thận và phản ứng tiêm truyền khi sử dụng amphotericin B deoxycholate tại Bệnh viện Phổi Trung ương.

Tài liệu tham khảo

1. Bộ Y tế (2018) *Dược thư Quốc Gia Việt Nam*.
2. Cabrales-Vargas Rafael Laniado-Laborín Maria Noemí (2009) *Amphotericin B: Side effects and toxicity*. Rev Iberoam Micol 26(4): 223-227.
3. Deray G, Mercadal L, Bagnis C (2002) *Nephrotoxicity of amphotericin B*. Nephrologie 23(3): 119-122.
4. Health Organisation World (2011) *Rapid advice: Diagnosis, prevention and management of cryptococcal disease in HIV-infected adults, adolescents and children*. Geneva, Switzerland.
5. Karimzadeh I, Farsaei S et al (2012) *Are salt loading and prolonging infusion period effective in prevention of amphotericin B-induced nephrotoxicity?*. Expert Opin Drug Saf 11(6): 969-983.
6. Paterson DL, David K et al (2008) *Premedication practices and incidence of infusion-related reactions in patients receiving AMPHOTEC: Data from the patient registry of amphotericin b cholesteryl sulfate complex for injection clinical tolerability (PRoACT) registry*. J Antimicrob Chemother 62(6): 1392-400.
7. Rodica Turcu Maria Jevitz Patterson & Said Omar (2009) *Influence of sodium intake on Amphotericin B-induced nephrotoxicity*

- among extremely premature infants. Pediatric Nephrology 24: 497-505.*
8. Services National Institute of Allergy and Infectious Diseases National Institutes of Health US Department of Health and Human (2017) *Division of AIDS (DAIDS) table for grading the severity of adult and pediatric adverse events. Corrected Version 2.1.*
9. Vildan Gursoy Fahir Ozkalemkas (2021) *Conventional amphotericin b associated nephrotoxicity in patients with hematologic malignancies. Cureus, 13(7): 16445. doi:10.7759/ cureus.16445.*