

TRƯỜNG HỢP LÂM SÀNG TOAN LACTIC DO SALBUTAMOL Ở BỆNH NHÂN ĐỢT CẤP BỆNH PHỔI TẮC NGHẼN MẠN TÍNH

Vũ Thị Lệ¹, Lê Xuân Dương^{1*}
Nguyễn Mạnh Tuấn¹, Lê Đức Giang¹

TÓM TẮT: Salbutamol (tên gọi khác là albuterol) là thuốc chủ vận β_2 -adrenergic tác dụng ngắn được kê đơn phổ biến để kiểm soát tắc nghẽn phế quản. Tuy nhiên, chúng có nguy cơ tiềm ẩn làm tăng lactate máu và nhiễm acid lactic ngay cả với liều thông thường. Cơ chế là do quá trình salbutamol chuyển hướng chuyển hóa pyruvate từ chu trình Krebs sang sự hình thành lactate. Chúng tôi báo cáo trường hợp một bệnh nhân 62 tuổi, vào viện vì bệnh phổi tắc nghẽn mạn tính đợt bùng phát. Bệnh nhân bị tăng lactate trong vòng 48 giờ, sau khi sử dụng salbutamol liều điều trị. Tăng lactate gây nhịp tim nhanh và thở nhanh, như một cơ chế bù trừ. Chỉ chẩn đoán tăng lactate máu do salbutamol khi đã loại trừ các nguyên nhân khác. Đặc điểm lâm sàng là tình trạng khó thở ngày càng trầm trọng hơn dù tình trạng co thắt phế quản đã giảm. Nó thoáng qua và bình thường trong vòng 24-48 giờ sau khi ngừng hoặc giảm liều thuốc chủ vận β_2 -adrenergic.

Từ khóa: COPD, salbutamol, tăng lactac máu.

Abstract: Salbutamol (also known as albuterol) is a short-acting β_2 -adrenergic agonist commonly prescribed to manage bronchial obstruction. However, it can increase serum lactate level and induce lactic acidosis even with usual doses. The mechanism is that increased pyruvate metabolism from the Krebs cycle to lactate formation. We report the case of a 62-year-old patient who was admitted to the hospital with exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease. The patient experienced an increase in lactate within 48 hours of taking salbutamol. High level of lactate increasing risk of the clinical manifestations of lactic acidosis, which are tachycardia and tachypnea. Salbutamol induced hyperlactatemia was diagnosed when other causes were excluded. The clinical feature is the worsening of dyspnea despite the reduction of bronchospasm. It is transient and normalizes within 24-48 hours of discontinuation or reduction of the β_2 -adrenergic agonist dose.

Keywords: COPD, salbutamol, lactic acidosis.

Chịu trách nhiệm nội dung: Lê Xuân Dương, email: Duongicu108@gmail.com

Ngày nhận bài: 05/7/2023; mời phản biện khoa học: 7/2023; chấp nhận đăng: 24/8/2023.

¹Bệnh viện Trung ương Quân đội 108

1. ĐẶT VẤN ĐỀ

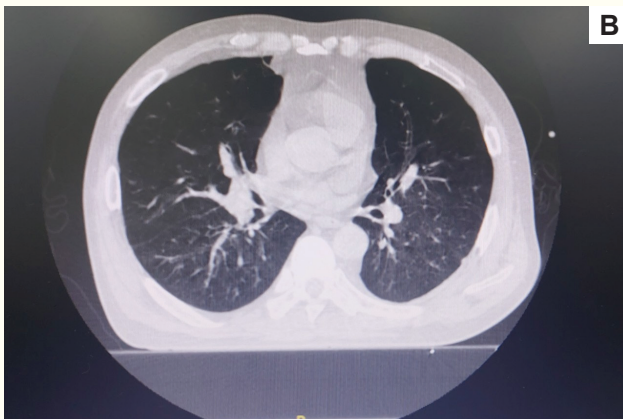
Salbutamol (tên gọi khác là albuterol) là thuốc chủ vận β_2 -adrenergic tác dụng ngắn, thường được kê đơn trong kiểm soát tắc nghẽn phế quản. Tuy nhiên, sử dụng thuốc có nguy cơ làm tăng lactate máu và nhiễm acid lactic ngay cả với liều thông thường. Cơ chế là do quá trình salbutamol chuyển hướng chuyển hóa pyruvate từ chu trình Krebs sang sự hình thành lactate [1]. Tăng lactate gây thở nhanh (như một cơ chế bù trừ), dẫn tới tình trạng suy hô hấp. Đặc điểm lâm sàng là tình trạng khó thở trên bệnh nhân (BN) tăng lactate máu do salbutamol ngày càng trầm trọng hơn dù tình trạng co thắt phế quản đã giảm. Tình trạng BN có thể trở về bình thường trong khoảng 24-48 giờ sau khi ngừng hoặc giảm liều thuốc chủ vận β_2 -adrenergic.

Chúng tôi trình bày trường hợp lâm sàng BN đợt cấp bệnh phổi tắc nghẽn mạn tính, tăng lactate máu trong vòng 48 giờ sau khi sử dụng salbutamol liều điều trị, với mục tiêu giúp các bác sĩ lâm sàng cảnh giác và cẩn trọng trong việc sử dụng thuốc chủ vận β_2 -adrenergic chọc lọc.

2. TRƯỜNG HỢP LÂM SÀNG

- Bệnh nhân nam, 64 tuổi, vào viện 18/04/2023
- Tiền sử: hút thuốc lá 40 bao/năm, đã bỏ thuốc khoảng 10 năm; mắc bệnh phổi tắc nghẽn mạn tính 10 năm, tăng huyết áp độ 2 và đái tháo đường típ 2 khoảng 5 năm. BN đang điều trị duy trì thuốc coveram 5/5 mg, diamicon 60 mg và glucophage 850 mg.
- Bệnh sử: BN mới ra viện 1 tháng trước vì đợt cấp của bệnh phổi tắc nghẽn mạn tính; duy trì

liệu pháp điều trị dự phòng bằng seretide 25/250 xịt 2 lần/ngày, mỗi lần 2 nhát. 3 ngày trước khi nhập viện, BN xuất hiện ho đờm đặc, sốt nhẹ. Ngày 18/04/2023, BN nhập viện điều trị trong tình trạng khó thở rít, khó thở liên tục 2 thì, ho khạc nhiều đờm màu vàng đục. Khám thấy nhịp tim 110 chu kì/phút, nhịp thở 25 chu kì/phút, độ bão hòa oxy (SpO_2) 90%. Nghe phổi có ran rít rải rác 2 bên.



Hình 1. Hình ảnh X quang tim phổi và chụp cắt lớp vi tính lồng ngực BN.

Kết quả xét nghiệm khí máu: pH: 7,36 (bình thường: 7,35-7,45), pCO_2 : 60 mmHg, pO_2 : 65 mmHg, lactac: 1,5 mmol/L (bình thường: 0,5-2,2 mmol/l), HCO_3^- : 33,9 mmol/L; hình ảnh X quang: hai phổi tăng sáng, các khoang gian sườn giãn rộng và nằm ngang (hình 1); hình ảnh cắt lớp vi tính lồng ngực: giãn phế quản lan tỏa hai phổi, đám đông đặc nhỏ thùy dưới phổi trái, có dày dính màng phổi (hình 2); công thức máu: bạch cầu 12,8 G/L (bình thường: 4-10 G/L) bạch cầu trung tính 7,3 G/L (bình thường: 1,9-8 G/L), bạch cầu ái toan 0,35 G/L (bình thường: 0-0,8 G/L), eGFR: 72 ml/phút/1,73m², protein C phản ứng: 9,8 mg/L (bình thường: 0-5 mg/L); sinh hóa máu: glucose: 7,3 mmol/l.

Chẩn đoán: đợt cấp bệnh phổi tắc nghẽn mạn tính, giai đoạn D, GOLD 3.

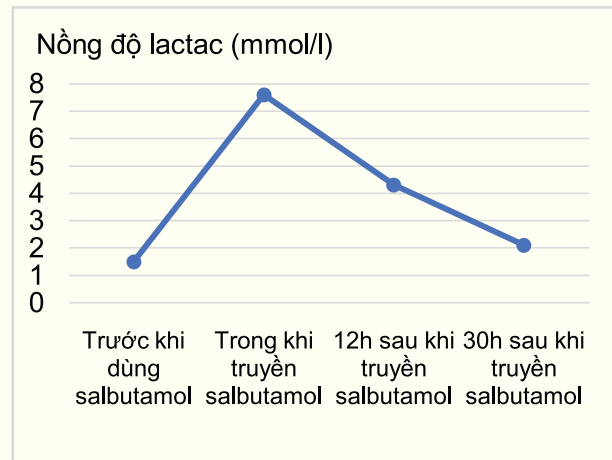
BN được điều trị: khí dung combivent (500 µg

ipratropium bromide và 2,5 mg salbutamol) kết hợp với pulmicort 500 mcg x 3 lần/ngày; tiêm methylprednisolone 80 mg và kết hợp kháng sinh cefoperazon 2g, sulbactam, levofloxacin 750 mg.

Sau khi khí dung, BN vẫn lên cơn khó thở, nhịp thở 23-25 chu kì/phút; SpO_2 : 88% (BN thở oxy gọng kính 5 lít/phút). Chỉ định cho BN dùng salbutamol truyền tĩnh mạch, với liều khởi đầu 5 mcg/phút.

Sau truyền khoảng 1 giờ, diễn biến lâm sàng BN tiếp tục xấu đi: thở nhanh nông (26-30 chu kì/phút), phổi thở nhanh nông, còn ít ran rít thì thở ra, SpO_2 : 85% (thở oxy gọng kính 6 lít/phút); nhịp tim nhanh 130-140 chu kì/phút, huyết áp: 160-170/100 mmHg; khí máu: pH 7,32, pCO_2 34, pO_2 70, lactac: 7,6 mmol/l, HCO_3^- : 18,5, lactate 7,6 mmol/l. BN được chẩn đoán tăng lactate máu do salbutamol gây ra.

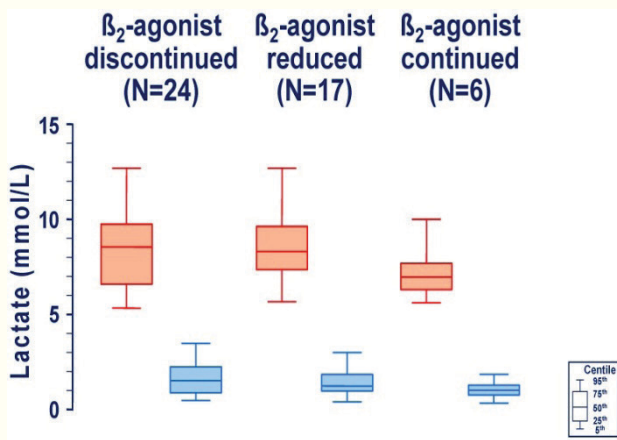
ỬU TRÍ: cho BN ngừng truyền salbutamol vì có tiền sử khó thở do truyền salbutamol trước đó. Theo dõi sát tình trạng BN, 2 giờ sau thấy các triệu chứng cải thiện, BN đỡ khó thở hơn. Làm lại xét nghiệm khí máu sau 12 giờ, thấy lactate giảm còn 4,3 mmol/l.



Hình 2. Biểu đồ thay đổi lactate máu trong quá trình điều trị.

3. BÀN LUẬN

Từ những năm 1970, nhiều nghiên cứu đã cho rằng các thuốc chủ vận β_2 -adrenergic là nguyên nhân tiềm ẩn gây tăng lactate máu. Liedtke AG và cộng sự (2019) đánh giá một cách hệ thống và phân tích tổng hợp 1.834 hồ sơ của Thư viện Y khoa quốc gia Hoa Kỳ [2], trong đó có 42 bài báo ca lâm sàng, 2 nghiên cứu quan sát và 12 thử nghiệm lâm sàng. Kết quả cho thấy 47 BN điều trị thuốc chủ vận β_2 -adrenergic phát hiện có lactate máu $\geq 5,0$ mmol/L; sau khi ngừng thuốc, thấy lactate máu giảm $\geq 3,0$ mmol/L (24 trường hợp) hoặc $\leq 2,5$ mmol/L (17 trường hợp) hoặc không thay đổi liều lượng thuốc chẹn thụ thể β_2 -adrenergic chọc lọc (6 trường hợp).



Hình 3. Nồng độ acid lactic trong 47 trường hợp nghiên cứu [2].

Các thử nghiệm lâm sàng cho thấy, acid lactic tăng đáng kể ở những người tình nguyện khỏe mạnh dùng thuốc chủ vận β_2 -adrenergic. Lactate máu $\geq 5,0$ mmol/L đã được quan sát thấy ở 103/426 BN (24%) hen suyễn hoặc chuyển dạ sinh non có dùng thuốc chủ vận β_2 -adrenergic. Trong đó, BN hen (30%) được sử dụng nhiều hơn so với BN chuyển dạ sinh non (5,9%). Điều này chỉ ra có sự liên quan đáng kể giữa mức lactate và liều albuterol tiêm tĩnh mạch và nồng độ albuterol huyết tương. Tóm lại, tăng lactate máu liên quan đến điều trị liều cao với thuốc chủ vận β_2 -adrenergic.

Smith ZR và cộng sự nghiên cứu các trường hợp tăng lactate máu và nhiễm toan lactic được công bố từ năm 1950 đến năm 2017 [3] (với 101 bài báo đáp ứng tiêu chí đưa vào nghiên cứu). Tổng cộng 286 BN bị tăng nồng độ lactate máu do thuốc, các thuốc phổ biến nhất là epinephrine và albuterol. Tăng lactate máu do thuốc được phân loại là nhiễm toan lactic (64%), tăng lactate máu (31,1%) hoặc không xác định (4,9%). Liều dùng theo hướng dẫn của FDA (86%), quá liều cố ý (10,8%) hoặc quá liều (3,1%). Sự tăng lactate không rõ nguyên nhân nên được các bác sĩ lâm sàng nhanh chóng đánh giá sự tăng nồng độ lactate do thuốc. Tăng lactate máu

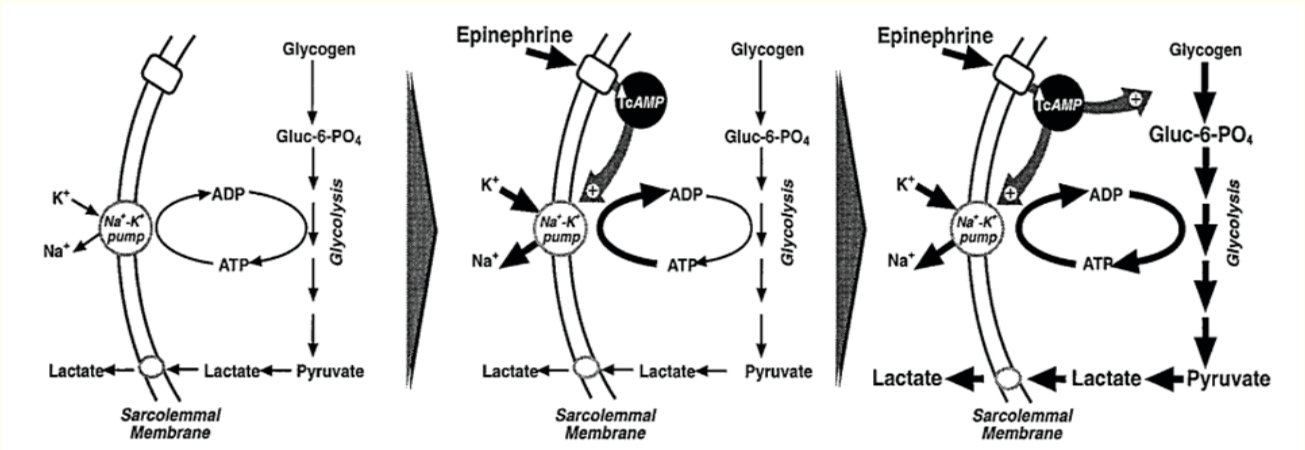
và nhiễm toan lactic là hai hội chứng có liên quan đến tình trạng bệnh nặng và tử vong. Tăng lactate máu do thuốc và nhiễm toan lactic là những chẩn đoán loại trừ và có khả năng bị bỏ qua. Nghiên cứu này đã hỗ trợ các bác sĩ lâm sàng chẩn đoán và hiểu cơ chế cơ bản của tác dụng không mong muốn hiếm gặp này của thuốc và đưa ra chiến lược quản lý.

Cơ chế gây tăng lactate máu: tăng lactate máu khi nồng độ lactate > 2 mmol/L, trong khi nhiễm toan lactic thường được định nghĩa là nồng độ lactate huyết thanh > 4 mmol/L. Nhiễm toan lactic là nguyên nhân phổ biến nhất gây nhiễm toan chuyển hóa ở BN nhập viện. Tuy nhiên, không có tương quan rõ ràng giữa lactate máu và pH [5]. Lactate được sản xuất khoảng 2 mmol/kg/ngày, chủ yếu từ hồng cầu và cơ. Lượng lactate này có thể chuyển thành pyruvate, sau đó đi vào chu trình Krebs. Ngoài ra, lactate còn được dùng để tân tạo đường ở gan và thận (chu trình Cori) [1]. Sự cân bằng giữa sản xuất và thanh thải lactate giữ cho nồng độ lactate máu ít khi > 1 mmol/l. Trong khi đó, nguồn sản xuất lactate trong các bệnh lý viêm toàn thân là phổi, ruột, bạch cầu. Tăng lactate máu xảy ra khi lượng lactate sản xuất vượt quá khả năng sử dụng lactate dẫn đến sự tích tụ ion lactate cùng với ion dương kèm theo (ion H^+). Dựa trên sinh lý bệnh, nhiễm toan acid lactic có 2 loại, loại A do giảm tưới máu tổ chức hoặc giảm oxy mô và loại B do rối loạn chuyển hóa trong tế bào (bảng dưới).

BN trong báo cáo này vào viện do đợt cấp của bệnh phổi tắc nghẽn mạn tính, điều trị bằng thuốc chủ vận β_2 -adrenergic tác dụng ngắn dạng truyền. Cơ chế của nhiễm toan lactic ở BN đợt cấp của bệnh phổi tắc nghẽn mạn tính chưa được hiểu rõ ràng và có thể do nhiều yếu tố. Trong trường hợp này, BN có toan lactic do salbutamol gây ra sau khi đã loại trừ các nguyên nhân khác. BN ổn định về huyết động và toan lactic sau khi ngưng điều trị với salbutamol.

Bảng phân loại nhiễm toan lactic của Cohen và Woods [6]:

Phân loại	Cơ chế	Nguyên nhân
Loại A	Giảm tưới máu tổ chức hoặc giảm oxy mô (toàn thể hoặc cục bộ)	Toàn thể: sốc, ngừng tim, giảm oxy máu nặng, thiếu máu, ngộ độc CO
		Cục bộ: nhồi máu mạc treo, thiếu máu chi, chèn ép khoang, rối loạn vi tuần hoàn
		Gắng sức: co giật, thở gắng sức, vận động gắng sức
Loại B	B1: kèm bệnh nền	Nhiễm trùng huyết, xơ gan, bệnh ác tính, thiếu B1, u tủy thượng thận, đái tháo đường
	B2: thuốc/độc chất	Metformin, thuốc chủ vận β_2 -adrenergic chộc lọc (albuterol), thuốc ức chế sao chép đảo ngược (NRTIs), methanol, propofol, linezolid
	B3: bẩm sinh	Thiếu pyruvate dehydrogenase, bệnh ty thể



Hình 4. Cơ chế gây tăng lactate máu của chất đồng vận β_2 -adrenergic [4].

Về cơ chế gây tăng lactate máu của chất đồng vận β_2 -adrenergic [4]: thuốc chủ vận β_2 -adrenergic làm giảm nồng độ adenosine triphosphate bằng cách tăng cường hoạt động của bơm Na^+/K^+ , trực tiếp làm tăng quá trình đường phân thông qua kích thích adrenergic và phân giải lipid. Điều này dẫn đến tăng tạm thời lượng đường trong máu và kích thích tăng quá trình phân giải lipid, làm tăng sản xuất pyruvate và acid béo tự do. Pyruvate chuyển thành lactate và acid béo tự do ức chế pyruvate dehydrogenase và ức chế sự hấp thu pyruvate của ty thể [4]. Nồng độ lactate cao đòi hỏi tăng cường sử dụng và tăng thanh thải lactate. Điều này quá tải có thể gây tăng lactate máu và nhiễm toan. Giảm lactate và nhiễm toan acid lactic có thể hết nhanh khi ngừng sử dụng thuốc chủ vận β_2 -adrenergic với cơ chế bài tiết lactate dư thừa của cơ thể. Có thể kiểm tra khí máu sau 2-6 giờ để theo dõi tình trạng lactate và nhiễm toan chuyển hóa đến khi khí máu về bình thường. Nhiều cơ chế gây tăng lactate máu có thể xảy ra trên cùng bệnh nhân, như thiếu oxy, sử dụng thuốc chủ vận β_2 -adrenergic, nhiễm trùng và mất nước, thuốc chống trầm cảm, lợi tiểu... đều cần được xem xét, điều trị.

4. KẾT LUẬN

Thuốc chủ vận β_2 -adrenergic là thủ phạm ít được công nhận trong việc gây ra nhiễm acid lactic. Nó có thể tạo ra một tình huống nghịch lý với việc cải thiện tình trạng co thắt phế quản và làm nặng thêm tình trạng khó thở. Điều này có thể dẫn đến hiểu sai về việc tăng sử dụng thuốc chủ vận β_2 -adrenergic, tạo ra một vòng xoắn bệnh lý và dẫn đến suy hô hấp.

Cần có sự hiểu biết các cơ chế gây tăng lactate máu để quá trình thăm khám, xác chẩn và theo dõi tình trạng tăng lactate máu, nhiễm toan ceton được chặt chẽ, chính xác. Đặc biệt, những bệnh nhân cao tuổi, mắc nhiều bệnh lý mạn tính và sử dụng nhiều thuốc có nhiều nguy cơ gây tăng lactate máu

và nhiễm toan acid lactic. Tăng lactate máu là tác dụng phụ hiếm gặp khi sử dụng các thuốc chủ vận β_2 -adrenergic, nhưng dễ bị bỏ qua trên lâm sàng. Vì vậy, ca lâm sàng này mang đến lời cảnh báo về sự cần trọng trong việc sử dụng thuốc chủ vận β_2 -adrenergic chọc lọc.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

- Najout H, Moutawakil M, Elkoundi A et al. (2020), "Salbutamol induced severe lactic acidosis in acute asthma", *SAGE Open Med Case Rep*, vol. 28, p. 8, 2020 Oct.
- Liedtke G.A, Lava A.G.S, Milani P.G, et al (2019), "Selective β_2 -Adrenoceptor Agonists and Relevant Hyperlactatemia: Systematic Review and Meta-Analysis," *Journal of Clinical Medicine*, vol. 9, no. 1, p. 71, Dec. 2019.
- Smith Z.R, Horng M, Rech M.A, (2019), "Medication-Induced Hyperlactatemia and Lactic Acidosis: A Systematic Review of the Literature," *Pharmacotherapy*, vol. 39, no.9, pp. 946-963, 2019 Sep.
- Bayra O, Aksay E, Oray N.C, et al. (2021), "Does salbutamol associated with increase in lactate levels in emergency department patients?," *Journal of Critical Care*, vol. 61, pp. 29-33, 2021.
- Meegada S, Muppidi V, Siddamreddy S, et al. (2020), "Albuterol-Induced Type B Lactic Acidosis: Not an Uncommon Finding", *Cureus*, vol. 12, no. 5, pp. e8269, 2020 May.
- Pearmain L, Gupta R, Bright-Thomas R.J, "Lessons of the month 1: Salbutamol induced lactic acidosis: clinically recognised but often forgotten," *Clin Med (Lond)*, vol. 20, no. 1, pp. 101-104, 2020 Jan.
- Cohen R.D, Woods H.F (1983), "Lactic acidosis revisited," *Diabetes*, vol. 32(2), pp. 181-91, 1983 Feb. □