

QUẢN LÝ ĐIỀU TRỊ LAO KHÁNG THUỐC Ở NHỮNG NHÓM ĐỐI TƯỢNG ĐẶC BIỆT

Quản lý điều trị lao đa kháng ở các nhóm đối tượng đặc biệt:

- Phụ nữ có thai, cho con bú, đang dùng thuốc tránh thai
- Người bệnh suy thận
- Người có bệnh lý gan
- Người bệnh tiểu đường
- Người bị bệnh động kinh, bệnh lý thần kinh trung ương, rối loạn tâm thần, Lao hệ thần kinh trung ương .
- Trẻ em
- Người nhiễm HIV

Lao kháng thuốc và mang thai

- Để phát hiện Lao trong giai đoạn mang thai có thể khó khăn hơn
 - Triệu chứng? Mang thai? Lao
 - Sụt cân có thể được che giấu như là dấu hiệu của việc mang thai

Tác động của Lao kháng thuốc tới việc mang thai

- Các yếu tố ảnh hưởng của Lao đến mang thai
 - Chẩn đoán muộn/mức độ nghiêm trọng của bệnh → có tăng tỷ lệ mắc bệnh sản khoa
 - Giai đoạn mang thai: tình trạng sức khỏe tồi hơn của mẹ có thể xuất hiện trong 6 tuần đầu sau sinh
 - Tuân thủ điều trị
- Biến chứng thai kỳ
 - Tỷ lệ sảy thai tự nhiên cao hơn/ít ngày hơn với trẻ sơ sinh/tử vong sơ sinh

Điều trị:

- Không chống chỉ định, điều trị sớm nhất có thể.
- Tuy nhiên xem xét đến tuổi thai và tình trạng mẹ:
 - Kỳ đầu: tác dụng gây quái thai của thuốc hàng hai → có thể trì hoãn đến kỳ giữa
 - Trì hoãn → nguy cơ bệnh lao tiến triển → cân nhắc nguy cơ lợi ích
- Cân nhắc đình chỉ thai nghén nếu ảnh hưởng tính mạng mẹ
- BCG cho trẻ sau sinh

Điều trị: Phối hợp 4-5 thuốc

- Tránh thuốc tiêm (điéc cho trẻ)
- Pto (quái thai). Cần thiết có thể bổ sung sau sinh
- Cfz: Không khuyến cáo (số liệu hạn chế, 1 số báo cáo tử vong sơ sinh)
- Bdq(*): Thông tin hạn chế (trẻ ss nhẹ cân, không khác biệt ý nghĩa về kq thai, thai phụ, tình trạng trẻ) → có thể sử dụng+giám sát tốt (WHO)
.VN: Chỉ khi không còn lựa chọn
- Linezolid, Delamanid: Không có đầy đủ các nghiên cứu về độ an toàn của thuốc
- Các thuốc FQs, Cs, PAS có thể sử dụng (FQs/liên quan phát triển sụn của trẻ?)
- E,Z: an toàn trên phụ nữ có thai

Cho con bú

- Khuyến cáo của WHO
 - Nên cho trẻ bú bằng sữa công thức
 - Nếu bà mẹ có kết quả soi đờm dương tính, trẻ sơ sinh nên chủ yếu được chăm sóc bởi gia đình cho đến khi người mẹ âm tính (nếu khả thi)
 - Khi người mẹ ở với đứa trẻ, người mẹ nên đeo khẩu trang và ở nơi thoáng khí hoặc khu vực ngoài trời
- Thuốc lao có mặt trong sữa mẹ với tỷ lệ rất nhỏ, chưa có bằng chứng về ảnh hưởng tới trẻ.

Thuốc	Phụ nữ có thai	Cho con bú
Lfx	Thông tin hạn chế. Vẫn là lựa chọn hiện nay	Thông tin hạn chế. Vẫn là lựa chọn hiện nay
Cs	Thông tin hạn chế. Vẫn là lựa chọn hiện nay	Thông tin hạn chế. Vẫn là lựa chọn hiện nay
E	an toàn	Có thể sử dụng
Z	Ít thông tin liên quan đến quái thai. Có thể sử dụng nếu còn nhạy	Có thể sử dụng
PAS	Thông tin hạn chế. Vẫn là lựa chọn hiện nay	Thông tin hạn chế. Vẫn là lựa chọn hiện nay
Bdq	Thông tin hạn chế, giám sát tốt	Thông tin hạn chế, giám sát tốt
Imp/Mpm	Thông tin hạn chế	Thông tin hạn chế
Lzd	Thông tin hạn chế, không khuyến cáo	Thông tin hạn chế, không khuyến cáo
Cfz	Thông tin hạn chế, không khuyến cáo sử dụng.	Thông tin hạn chế, không khuyến cáo
Am, S	Tránh	Có thể sử dụng
Pto	Tránh	Có thể sử dụng

LAO KHÁNG THUỐC Ở TRẺ EM

Chẩn đoán

Cần nghi ngờ ở mức độ cao

- Chẩn đoán Lao kháng thuốc thường được thực hiện dựa trên cơ sở lâm sàng và Xquang + **tiếp xúc gần** với các ca bệnh đã được xác minh
- Nên thử các xét nghiệm vi khuẩn học để khẳng định
 - Thường có vấn đề do bản chất ít trực khuẩn hoặc bệnh lao ngoài phổi
- Xét nghiệm vi khuẩn học thường âm tính
 - Soi đờm trực tiếp dương tính <15%
 - Xpert MTB/RIF hoặc nuôi cấy <40%
- Lấy mẫu bệnh phẩm đường hô hấp thường khó
 - >7-8 năm đờm
 - Trẻ nhỏ thường lấy dịch dạ dày hoặc phương pháp tạo ra đờm

Nguyên tắc điều trị MDRTB

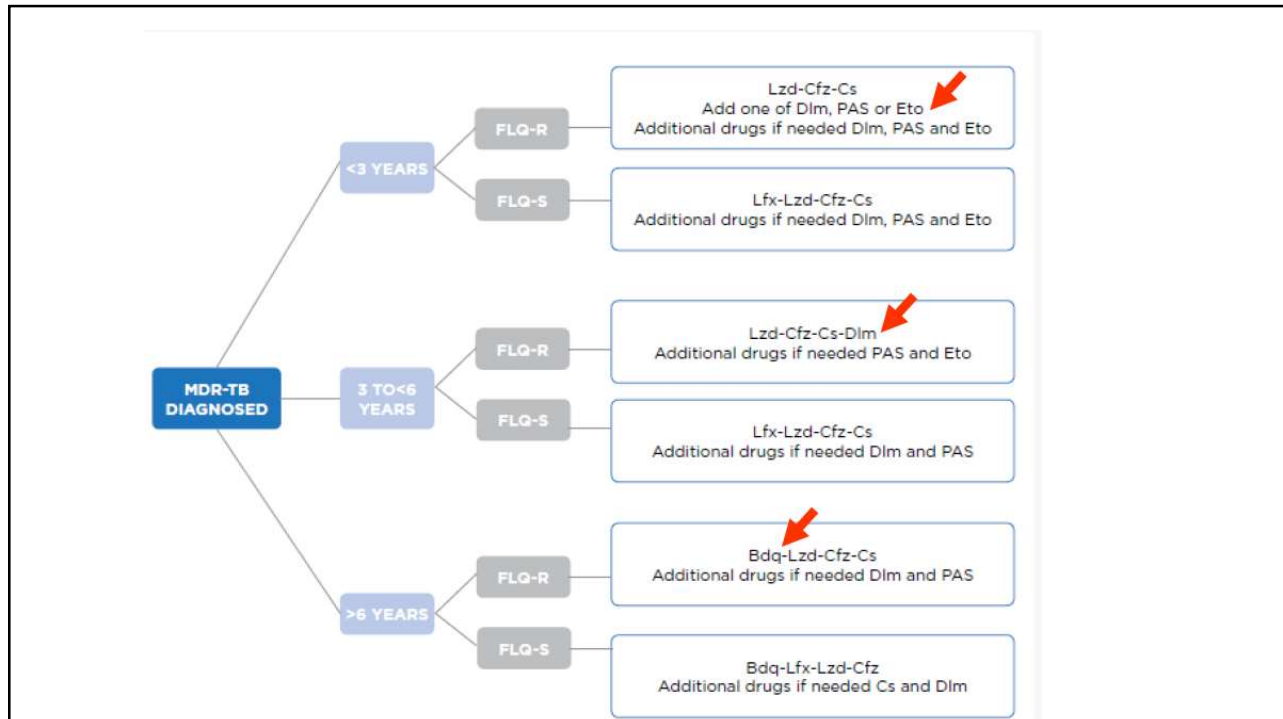
- Đánh giá chặt chẽ chẩn đoán
 - Phác đồ cơ bản dựa trên kết quả KSD của trường hợp có khả năng nhất
- Tối thiểu 4 – 5 thuốc (phụ thuộc và mức độ nghiêm trọng của bệnh và mức độ trực khuẩn)
- Mục đích phác đồ không có thuốc tiêm
- Theo dõi tuân thủ điều trị, đáp ứng điều trị và các tác dụng phụ (xem xét các nhu cầu đặc biệt của trẻ em và thanh thiếu niên)
- Thời gian điều trị
 - Bệnh không nặng: từ 9 – 12 tháng
 - Bệnh nặng từ 12-18 tháng

- Khuyến cáo: INH/Pto; PZA, Lzd; Cs

-FQs có ảnh hưởng đến sự phát triển sụn? (có thể trên ĐV, chưa có bằng chứng trên người)

-Bdq: WHO: >18 tuổi (kc mạnh), 6-17 tuổi (có điều kiện) • VN: >18. Trường hợp 6-17 tuổi chỉ khi không còn lựa chọn • (*) Tháng 8/ 2021, WHO có khuyến cáo nhanh về Bdq có thể được sử dụng cho trẻ em ở mọi lứa tuổi (PD ngắn hạn, dài hạn), dự kiến công bố cuối 2021

- E nếu sử dụng chỉ nên ở liều 15 mg/kg (khác người lớn sử dụng 25 mg/kg trong 1 số trường hợp đa kháng)/kiểm soát biến cố TK thị giác ?
- lpm/Mpm: Trẻ khi dùng imipenem–cilastatin thường gặp động kinh hơn (đặc biệt lao TK trung ương)→ nên dùng **meropenem**



MDR-TB và bệnh tiểu đường

- Một vài nghiên cứu cho thấy tăng nguy cơ thất bại điều trị, tử vong và tái phát
- Tăng nguy cơ xảy ra biến cố bất lợi
 - Suy thận, tăng huyết áp, bệnh thần kinh ngoại biên
- Khó kiểm soát đường máu
- Tương tác thuốc
 - Linezolid (Lzd) và metformin: tăng nguy cơ hạ đường huyết
 - FQs có thể gây ra đường máu không ổn định
- Độc tính chằng chéo
 - Bệnh thần kinh ngoại biên do Lzd

MDR-TB/HIV

Những thách thức liên quan nêu bật tầm quan trọng của việc tích hợp điều trị Lao/HIV để đảm bảo:

- Tiếp cận chăm sóc chất lượng cho bệnh nhân Lao kháng thuốc và HIV.
- Co-trimoxazole, điều trị Lao kháng thuốc và điều trị kháng retrovirus (ARV) cho tất cả
- Hỗ trợ tuân thủ điều trị tích hợp cho bệnh nhân




MDR-TB/HIV


Các vấn đề chính

- Tương tác thuốc – thuốc
 - Bdq và EFV – không nên sử dụng với nhau
 - Bdq và LPV/RTV – sử dụng cẩn thận
- Tác dụng phụ phổ biến của thuốc chống Lao và thuốc ARV
 - Lzd tăng nguy cơ bệnh lý thần kinh và ức chế tủy? giảm liều
 - Zidovudine và thiếu máu, Stavudine và bệnh lý thần kinh ngoại biên
- Hội chứng viêm phục hồi miễn dịch (IRIS)
 - xảy ra từ 8-40%; nguy cơ tăng khi bắt đầu ARV sớm hơn
- Tuân thủ điều trị từ gánh nặng thuốc cao/tăng tác dụng phụ


MDR-TB và bệnh thận

- Suy thận – những vấn đề chính
 - Có thể liên quan đến một vấn đề y tế cùng tồn tại ví dụ như đái tháo đường, đã từng sử dụng aminoglycoside
 - Liều lượng thuốc có thể cần phải được thay đổi nếu độ thanh thải creatinine của bệnh nhân là <30 ml/min – giảm tần suất của liều lượng chuẩn được ưu tiên giảm liều hàng ngày để tránh dùng liều điều trị phụ
 - Nếu bệnh nhân đang chạy thận nhân tạo (HD), nên dùng thuốc sau khi HD để tránh đào có thể thải thuốc
 - Giám sát chặt chẽ là rất quan trọng vì nguy cơ tăng tác dụng phụ, ví dụ
 - cycloserine tăng nguy cơ nhiễm độc thần kinh,
 - linezolid tăng nguy cơ nhiễm độc máu và bệnh lý thần kinh ngoại biên
 - Phác đồ toàn thuốc uống có bedaquiline được khuyến cáo, tốt nhất nên tránh sử dụng amikacin

  Chỉnh liều theo độ thanh thải creatinine (khi <30 ml/p hoặc BN chạy thận nhân tạo) 	
<i>Giá trị bình thường Nam: 97 - 137 ml/phút; Nữ: 88- 128 ml/phút</i>	
Z	25–35 mg/kg x cách nhật
E	15–25 mg/kg x cách nhật
Am	12–15 mg/kg x cách nhật
Lfx	750–1000 mg x cách nhật
Mfx	Không cần chỉnh liều
Cs	250 mg 1 lần/ngày dùng hàng ngày hoặc 500 mg/ngày dùng cách nhật
Pto	Không cần chỉnh liều
PAS	4 g/ngày, dùng 2 lần trong ngày
Lzd	Không cần chỉnh liều
Cfz	Không cần chỉnh liều
Bdq, Dlm	Không cần chỉnh liều ở NB suy thận nhẹ và vừa, thận trọng với suy thận nặng



Độ thanh thải Creatinine



(Phương trình Cockcroft-Gault)

$$\text{Độ thanh thải creat.} = (\text{hệ số } *) \times \frac{140 - \text{tuổi}}{\text{creatinine } (\mu\text{mol/L})} \times \text{cân nặng (kg)}$$

(*) Nam= 1,23
Nữ= 1,04

Đổi đơn vị: mg/dL x 88,4= $\mu\text{mol/L}$

$$\text{Độ thanh thải creat.} = (\text{hệ số } **) \times \frac{140 - \text{tuổi}}{\text{creatinine (mg/dL)}} \times \frac{\text{cân nặng (kg)}}{72}$$

(**) Nam= 1
Nữ= 0,85

[CrCl Cockcroft-Gault \(medscape.com\)](https://www.medscape.com)

MDR-TB và bệnh gan

- Đang có bệnh gan:
 - Cấp:
 - Trì hoãn điều trị lao khi đang có đợt cấp bệnh gan (nếu có thể)
 - Nếu không thể trì hoãn, khuyến cáo 4 loại thuốc không độc với gan
 - Mạn:
 - Tăng nguy cơ viêm gan do thuốc
 - Ở những người bị xơ gan nếu xảy ra ngộ độc gan do thuốc, nguy cơ dẫn đến suy gan và tử vong
 - Việc theo dõi có thể khó khăn

Thuốc điều trị lao kháng có độc tính trên gan:

- **Z, H, Pto/Eto, PAS.**
- Có thể Cfz, Bdq.
- Hiếm với E, Lzd, FQs
- AG

MDR TB/Người bị bệnh động kinh, bệnh lý thần kinh trung ương, rối loạn tâm thần

- Lưu ý các thuốc: Cs, FQs, H, Pto làm trầm trọng tình trạng động kinh
- Lao màng não: Chọn các thuốc thấm tốt vào dịch não tủy: **Lfx Lzd Cs** + ít nhất 2-3 thuốc nhóm C (Chưa có thông tin về hiệu quả của Bdq, Cfz)
- Trình tự ưu tiên nhóm C:
 - Imp/Mpm-ưu tiên Mpm vì ít nguy cơ co giật, luôn cùng acid clavulanic
 - Am/S nếu nhạy
 - Z nếu nhạy, Hh nếu không đột biến KatG
 - Pto nếu có thể còn nhạy (không kháng chéo H, TS dùng Pto)
- Cân nhắc Corticoid
- Cần làm KSD với các thuốc trên

TRÂN TRỌNG CẢM ƠN!