

QUYẾT ĐỊNH
Về việc ban hành cập nhật Hướng dẫn điều trị Lao kháng thuốc

BỘ TRƯỞNG BỘ Y TẾ

Căn cứ Nghị định số 75/2017/NĐ-CP ngày 20 tháng 6 năm 2017 của Chính phủ quy định chức năng, nhiệm vụ, quyền hạn và cơ cấu tổ chức Bộ Y tế;

Xét đề nghị của Chương trình chống lao Quốc gia;

Xét Biên bản họp Hội đồng thẩm định nghiệm thu tài liệu cập nhật Hướng dẫn điều trị lao kháng thuốc ngày 20/4/2021

Theo đề nghị của Cục trưởng Cục Quản lý khám, chữa bệnh,

QUYẾT ĐỊNH:

Điều 1. Ban hành kèm theo Quyết định này “Cập nhật hướng dẫn điều trị bệnh lao kháng thuốc” thay thế các nội dung liên quan đến nguyên tắc và hướng dẫn điều trị lao kháng thuốc của “Hướng dẫn chẩn đoán, điều trị và dự phòng bệnh lao” ban hành theo Quyết định số 1314/QĐ-BYT ngày 24/3/2020 của Bộ trưởng Bộ Y tế.

Điều 2. “Cập nhật Hướng dẫn điều trị bệnh lao kháng thuốc” áp dụng cho tất cả các cơ sở khám bệnh, chữa bệnh của Nhà nước và tư nhân trên cả nước.

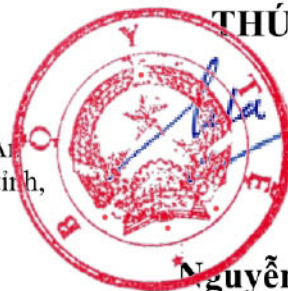
Điều 3. Quyết định này có hiệu lực kể từ ngày ký, ban hành.

Điều 4. Các ông, bà: Cục trưởng Cục Quản lý Khám, chữa bệnh, Chánh Văn phòng Bộ, Chánh Thanh tra Bộ; các Vụ trưởng, Cục trưởng của Bộ Y tế; Giám đốc các cơ sở khám, chữa bệnh trực thuộc Bộ Y tế; Giám đốc Sở Y tế các tỉnh, thành phố trực thuộc Trung ương; Thủ trưởng y tế các Bộ, ngành; Thủ trưởng các đơn vị có liên quan chịu trách nhiệm thi hành Quyết định này./.

Nơi nhận:

- Như Điều 4;
- Bộ trưởng (để báo cáo);
- Các Thứ trưởng (để phối hợp chỉ đạo);
- Bảo hiểm Xã hội Việt Nam (để phối hợp);
- Cục Quân y Bộ Quốc phòng; Cục Y tế Bộ Công An;
- BV lao & bệnh phổi, TTPCCBXH, TTYTDP các tỉnh, CDC thành phố trực thuộc TW;
- Cổng TTĐT Bộ Y tế, website cục QLKCB;
- Lưu: VT; KCB; PC

KT. BỘ TRƯỞNG
THỨ TRƯỞNG



Nguyễn Trường Sơn



BỘ Y TẾ

CHƯƠNG TRÌNH CHỐNG LAO QUỐC GIA

CẬP NHẬT HƯỚNG DẪN ĐIỀU TRỊ BỆNH LAO KHÁNG THUỐC

(Nội dung này thay cho các nội dung liên quan đến nguyên tắc và phác đồ điều trị lao
kháng thuốc/ tài liệu phê duyệt tại quyết định số 1314/QĐ-BYT ngày 24/3/2020- từ trang
43 đến trang 53)

**BỆNH VIỆN PHỔI TRUNG ƯƠNG
GIÁM ĐỐC**

CHỦ TỊCH HỘI ĐỒNG

PGS.TS. Nguyễn Viết Nhung

GS.TS. Trần Văn Sáng

Hà Nội, tháng 04 năm 2021

ĐIỀU TRỊ BỆNH LAO

1. NGUYÊN TẮC ĐIỀU TRỊ

Bốn nguyên tắc điều trị bệnh lao bao gồm:

1.1. Phối hợp các thuốc chống lao

- Mỗi loại thuốc chống lao có tác dụng khác nhau trên vi khuẩn lao (diệt khuẩn, kìm khuẩn, môi trường vi khuẩn), do vậy phải phối hợp các thuốc chống lao.
- Với bệnh lao còn nhạy cảm với thuốc: phối hợp ít nhất 3 loại thuốc chống lao trong giai đoạn tấn công và ít nhất 2 loại trong giai đoạn duy trì.
- Với bệnh lao đa kháng: Các thuốc được phối hợp theo nguyên tắc riêng tùy thuộc vào phác đồ được Bộ Y tế ban hành (căn cứ vào thể bệnh, lứa tuổi, các bệnh lý phối hợp và tiền sử điều trị- tham khảo phần phác đồ điều trị lao kháng thuốc).

1.2. Dùng thuốc đúng liều

Các thuốc chống lao tác dụng hợp đồng, mỗi thuốc có một nồng độ tác dụng nhất định. Nếu dùng liều thấp sẽ không hiệu quả và dễ tạo ra các chủng vi khuẩn kháng thuốc, nếu dùng liều cao dễ gây tai biến. Đối với lao trẻ em cần được điều chỉnh liều thuốc hàng tháng theo cân nặng.

1.3. Dùng thuốc đều đặn

- Các thuốc chống lao phải được uống cùng một lần vào thời gian nhất định trong ngày và xa bữa ăn để đạt hấp thu thuốc tối đa.
- Với bệnh lao đa kháng: dùng thuốc 6 ngày/tuần, đa số thuốc dùng 1 lần vào buổi sáng, một số thuốc như: Cs, Pto, Eto, PAS tùy theo khả năng dung nạp của người bệnh - có thể chia liều 2 lần trong ngày (sáng – chiều) để giảm biến cố bất lợi hoặc có thể giảm liều trong 2 tuần đầu nếu thuốc khó dung nạp, nếu bệnh nhân gặp biến cố bất lợi liên quan đến thuốc tiêm - có thể giảm liều, tiêm 3 lần/tuần hoặc ngừng sử dụng thuốc tiêm căn cứ vào mức độ nặng-nhẹ

1.4. Dùng thuốc đủ thời gian và theo 2 giai đoạn tấn công và duy trì

- Với bệnh lao còn nhạy cảm với thuốc (không có bằng chứng kháng thuốc): Giai đoạn tấn công kéo dài 2, 3 tháng nhằm tiêu diệt nhanh số lượng lớn vi khuẩn có trong các vùng tổn thương để ngăn chặn các vi khuẩn lao đột biến kháng thuốc. Giai đoạn duy trì kéo dài 4 đến 10 tháng nhằm tiêu diệt triệt để các vi khuẩn lao trong vùng tổn thương để tránh tái phát.
- Với bệnh lao đa kháng: Ưu tiên sử dụng thuốc uống, vì vậy đa số phác đồ không có giai đoạn tấn công (chỉ một tỷ lệ rất nhỏ bệnh nhân có chỉ định thuốc tiêm trong trường hợp cần thiết ở phác đồ dài hạn thì thời gian tấn công là 6 tháng)

2. NGUYÊN TẮC QUẢN LÝ

2.1. Tất cả các cán bộ y tế (công và tư) tham gia điều trị người bệnh lao phải được tập huấn theo hướng dẫn của Chương trình Chống lao Quốc gia và báo cáo theo đúng quy định.

2.2. Sử dụng phác đồ được Bộ Y tế ban hành thống nhất trong toàn quốc

2.3. Điều trị sớm ngay sau khi được chẩn đoán

2.4. Điều trị phải được theo dõi và kiểm soát trực tiếp

- Kiểm soát việc tuân thủ điều trị của người bệnh, theo dõi kết quả xét nghiệm đờm, theo dõi diễn biến lâm sàng, xử trí kịp thời các biến chứng của bệnh và biến cố bất lợi trong quá trình điều trị. Với bệnh lao trẻ em phải theo dõi cân nặng hàng tháng khi tái khám để điều chỉnh liều lượng thuốc.
- Với bệnh lao đa kháng:
 - + Phải kiểm soát chặt chẽ việc dùng thuốc hàng ngày trong cả liệu trình điều trị.
 - + Phối hợp chặt chẽ giữa các cơ sở y tế – điểm điều trị - tỉnh lân cận trong quản lý điều trị bệnh nhân lao đa kháng.
 - + Người bệnh lao đa kháng nên điều trị nội trú (khoảng 2 tuần) tại các cơ sở y tế /điểm điều trị lao đa kháng để theo dõi khả năng dung nạp và xử trí các phản ứng bất lợi của thuốc (có thể điều trị ngoại trú ngay từ đầu cho người bệnh tại các địa phương nếu có đủ điều kiện: gần cơ sở y tế điều trị lao đa kháng, nhân lực đảm bảo cho việc theo dõi và giám sát bệnh nhân một cách chặt chẽ).
 - + Giai đoạn điều trị ngoại trú – điều trị có kiểm soát trực tiếp (DOT) có thể thực hiện tại các tuyến: quận huyện, xã phường, tái khám hàng tháng tại các cơ sở y tế /điểm điều trị lao đa kháng để theo dõi diễn biến lâm sàng, xử trí kịp thời biến chứng của bệnh và biến cố bất lợi trong quá trình điều trị, theo dõi các xét nghiệm, X-quang và một số thăm khám cần thiết khác.

2.5. Thầy thuốc cần tư vấn đầy đủ cho người bệnh trước, trong và sau khi điều trị để người bệnh thực hiện tốt liệu trình theo quy định.

2.6. Chương trình Chống lao Quốc gia cung cấp thuốc chống lao đảm bảo chất lượng, miễn phí, đầy đủ và đều đặn.

2.7. Đối với người bệnh lao đa kháng, cần thực hiện chăm sóc giảm nhẹ và hỗ trợ tâm lý xã hội trong và sau quá trình điều trị.

3. CHỈ ĐỊNH VÀ PHÁC ĐỒ ĐIỀU TRỊ

3.1. Các thuốc chống lao

Chương trình Chống lao chịu trách nhiệm cung cấp đầy đủ, liên tục thuốc chống lao có chất lượng.

- *Thuốc chống lao thiết yếu (hàng 1)*

- + Các thuốc chống lao thiết yếu (hàng 1) là: isoniazid (H), rifampicin (R), pyrazinamid (Z), streptomycin (S), ethambutol (E).
- + Hiện nay TCYTTG đã khuyến cáo bổ sung 2 loại thuốc chống lao hàng 1 là rifabutin (Rfb) và rifapentine (Rpt).
- + *Thuốc chống lao hàng 2:*

Các thuốc chống lao hàng 2 chủ yếu có thể phân ra thành các nhóm như sau:

Bảng 1. Phân loại các nhóm thuốc điều trị lao kháng thuốc (TCYTTG 2019)

Nhóm thuốc và các bước xây dựng phác đồ	Thuốc	
Nhóm A: Chọn cả 3 thuốc	Levofloxacin HOẶC	Lfx
	Moxifloxacin	Mfx
	Bedaquiline	Bdq
	Linezolid	Lzd
Nhóm B: Thêm 1 hoặc cả 2 thuốc	Clofazimine	Cfz
	Cycloserine HOẶC	Cs
	Terizidone	Trd
Nhóm C: Bổ sung để hoàn chỉnh phác đồ khi không thể sử dụng 1 số thuốc nhóm A và B	Ethambutol	E
	Delamanid	Dlm
	Pyrazinamide	Z
	Imipenem-cilastatin HOẶC	Ipm-Cln
	Meropenem	Mpm
	Amikacin (HOẶC Streptomycin)	Am (S)
	Ethionamide HOẶC Prothionamide	Eto Pto
	p-aminosalicylic acid	PAS

Cơ chế tác dụng, liều lượng, tương tác thuốc của một số thuốc chống lao hàng 2 xem chi tiết ở Phụ lục 8.1

3.2. Chỉ định và phác đồ điều trị lao

3.2.1. Phác đồ điều trị lao vi khuẩn nhạy cảm với thuốc

Phác đồ A1: 2RHZE/4RHE

○ Hướng dẫn:

- + Giai đoạn tấn công kéo dài 2 tháng, gồm 4 loại thuốc dùng hàng ngày.
- + Giai đoạn duy trì kéo dài 4 tháng, gồm 3 loại thuốc là R, H và E dùng hàng ngày.

○ **Chỉ định:** cho các trường hợp bệnh lao người lớn không có bằng chứng kháng thuốc.

- Theo dõi – đánh giá kết quả: xem chi tiết tại mục 6,7

Phác đồ A2: 2RHZE/4RH

- **Hướng dẫn:**

- + Giai đoạn tấn công kéo dài 2 tháng, gồm 4 loại thuốc dùng hàng ngày.
- + Giai đoạn duy trì kéo dài 4 tháng, gồm 2 loại thuốc là R và H dùng hàng ngày.

- **Chỉ định:** cho các trường hợp bệnh lao trẻ em không có bằng chứng kháng thuốc.

- Theo dõi – đánh giá kết quả: xem chi tiết tại mục 6,7

Phác đồ B1: 2RHZE (S)/10RHE

- **Hướng dẫn:**

- + Giai đoạn tấn công kéo dài 2 tháng, gồm 4 loại thuốc H, R, Z, E dùng hàng ngày.
- + Giai đoạn duy trì kéo dài 10 tháng, gồm 3 loại thuốc là R, H, E dùng hàng ngày.

- **Chỉ định:** lao màng não, lao xương khớp và lao hạch người lớn. Điều trị lao màng não nên sử dụng corticosteroid (dexamethasone hoặc prednisolone) khi không có chống chỉ định liều giảm dần trong thời gian 6-8 tuần đầu tiên (tham khảo thêm mục 4.8-sử dụng Corticosteroid trong một số trường hợp) và dùng Streptomycin (thay cho E) trong giai đoạn tấn công.

- Theo dõi – đánh giá kết quả: xem chi tiết tại mục 6,7

Phác đồ B2: 2RHZE/10RH

- **Hướng dẫn:**

- + Giai đoạn tấn công kéo dài 2 tháng, gồm 4 loại thuốc H, R, Z, E dùng hàng ngày.
- + Giai đoạn duy trì kéo dài 10 tháng, gồm 2 loại thuốc là R, H dùng hàng ngày.

- **Chỉ định:** lao màng não, lao xương khớp và lao hạch trẻ em. Điều trị lao màng não nên sử dụng corticosteroid (dexamethasone hoặc prednisolone) liều giảm dần trong thời gian 6-8 tuần đầu tiên (tham khảo thêm mục 4.8-sử dụng Corticosteroid trong một số trường hợp) và dùng Streptomycin (thay cho E) trong giai đoạn tấn công.

- Theo dõi – đánh giá kết quả: xem chi tiết tại mục 6,7.

Lưu ý:

- Đối với các trường hợp bệnh nhân lao được phân loại là tái phát, thất bại, điều trị lại sau bỏ trị, tiền sử điều trị khác, không rõ tiền sử điều trị (nguy cơ kháng thuốc) - Không áp dụng phác đồ II như trước đây mà cần được làm xét nghiệm Xpert - Nếu kết quả Xpert có vi khuẩn lao không kháng R (xem sơ đồ chẩn đoán lao

kháng thuốc-Phụ lục 2.1) cần chỉ định phác đồ A hoặc phác đồ B căn cứ vào vị trí tổn thương (phổi, ngoài phổi), độ tuổi (người lớn, trẻ em).

- **Trong quá trình điều trị PD A, PD B nếu người bệnh không âm hóa** (sau giai đoạn tấn công) hoặc thất bại (sau 5 tháng điều trị) cần được kiểm tra việc tuân thủ điều trị, các yếu tố khác có thể ảnh hưởng hấp thu thuốc và làm xét nghiệm Xpert và/ hoặc nuôi cấy đờm làm kháng sinh đồ với thuốc lao hàng 1 (tùy nguồn lực và thể bệnh). Căn cứ vào kết quả kháng R để chỉ định điều trị phù hợp

+ **Nếu kết quả kháng R:**

- Ưu tiên thu nhận vào phác đồ ngắn hạn (PD C) nếu đủ điều kiện:

❖ Tiêu chuẩn thu nhận:

- Lao kháng R, chưa có tiền sử dùng thuốc lao hàng hai có trong phác đồ hoặc dùng dưới 1 tháng.

❖ Tiêu chuẩn loại trừ:

- Có bằng chứng kháng hoặc không có hiệu lực với 1 thuốc trong phác đồ, trừ H có lưu ý riêng:
 - Đặc biệt lưu ý loại khỏi phác đồ nếu kháng Fluoroquinolones. Thời gian có kết quả MTB siêu kháng LPA càng sớm càng tốt, tối đa không vượt quá 1 tháng từ lúc gửi mẫu đến lúc nhận được kết quả.
 - Đối với H: Nếu kháng H do đột biến ở một trong 2 vị trí hoặc *inhA*, hoặc *KatG* vẫn có thể chỉ định phác đồ. Nếu kháng do đột biến đồng thời cả *Kat G* và *inhA* thì loại trừ khỏi phác đồ
- Có tổn thương rộng ở phổi hoặc lao ngoài phổi nghiêm trọng, lao ngoài phổi phức tạp (lưu ý số 3)
- Có thai hoặc cho con bú
- Người mắc cảm với bất kỳ thuốc nào trong phác đồ, không dung nạp thuốc hoặc có nguy cơ ngộ độc thuốc (tương tác thuốc)
- Bệnh nhân có khoảng QTc ≥ 500 ms trên điện tâm đồ
- Bệnh nhân có men gan cao gấp 3-4 lần mức bình thường
- Bệnh nhân bị viêm dây thần kinh thị giác và thần kinh ngoại vi
- Trẻ em dưới 6 tuổi

- Trường hợp không đủ điều kiện thu nhận vào phác đồ ngắn hạn (PD C), có thể chuyển sang phác đồ dài hạn

+ **Nếu kết quả không kháng R:**

- Kết quả Xpert (lao phổi, lao màng não) không kháng R: Tiếp tục điều trị và làm XN nuôi cấy, KSD hàng 1 (LPA hoặc KSD truyền thống) để điều chỉnh phác đồ cá nhân
- Kết quả nuôi cấy, KSD hàng 1 (lao ngoài phổi khác) không kháng R: Điều chỉnh phác đồ cá nhân căn cứ vào kết quả KSD hàng 1 đối với các thuốc khác R.
- **Trong quá trình điều trị PD A, PD B nếu người bệnh không dung nạp** thì điều chỉnh phác đồ cá nhân phù hợp (phối hợp thuốc theo nguyên tắc nêu tại mục 1.1 – nguyên tắc điều trị lao. Có thể thông qua Hội đồng điều trị tại cơ sở hoặc tuyến Trung ương, Miền nếu cần thiết)

3.2.2. Phác đồ điều trị lao kháng thuốc:

3.2.2.1. Các khuyến cáo cập nhật chính của WHO về phác đồ điều trị lao kháng thuốc:

Thuốc tiêm không còn được ưu tiên sử dụng nữa, thay vào đó là thuốc uống được khuyến cáo sử dụng cho phần lớn người bệnh. Hiện có hai loại phác đồ được chỉ định để điều trị cho người bệnh có vi khuẩn lao kháng R/MDR-TB bao gồm:

- Phác đồ dài hạn kéo dài từ 18-20 tháng, có thể là phác đồ chuẩn hoặc phác đồ cá thể. Phác đồ này được xây dựng trên nguyên tắc lựa chọn các thuốc sao cho số loại thuốc cần sử dụng là ít nhất nhưng vẫn đảm bảo hiệu lực của phác đồ căn cứ vào kết quả kháng sinh đồ của người bệnh.
- Phác đồ ngắn hạn từ 9-11 tháng. Đây là phác đồ với thành phần thuốc và thời gian điều trị đã xây dựng thống nhất.

3.2.2.2. Phác đồ dài hạn:

a. Các khuyến cáo

- Khuyến cáo 1: Lựa chọn thuốc để xây dựng phác đồ dài hạn dựa trên nguyên tắc sau
 - Lựa chọn cả 3 thuốc nhóm A (Bdq, Mfx/Lfx, Lzd) và ít nhất 1 thuốc nhóm B (Cfz hoặc Cs). Đảm bảo phác đồ vẫn còn ít nhất 3 thuốc sau khi ngừng BDQ
 - Nếu chỉ chọn 1 hoặc 2 thuốc của nhóm A thì phải có đủ cả 2 thuốc nhóm B. Trường hợp không thể xây dựng phác đồ chỉ bao gồm nhóm A và B, có thể bổ sung nhóm C để phác đồ đủ hiệu lực
- Khuyến cáo 2: Km và Cm không được sử dụng nữa.
- Khuyến cáo 3: Nên sử dụng Levofloxacin hoặc Moxifloxacin trong phác đồ dài hạn (khuyến cáo mạnh mẽ)
- Khuyến cáo 4: Nên sử dụng Bedaquiline trong phác đồ dài hạn cho người bệnh trên 18 tuổi (khuyến cáo mạnh mẽ), tuy nhiên cũng có thể sử dụng cho trẻ từ 6-17 tuổi (khuyến cáo có điều kiện).
- Khuyến cáo 5: Nên sử dụng Linezolid trong phác đồ dài hạn (khuyến cáo mạnh mẽ)

- Khuyến cáo 6: Clofazimine và Cycloserine Cs có thể bổ sung vào phác đồ (khuyến cáo có điều kiện)
- Khuyến cáo 7: Ethambutol có thể bổ sung vào phác đồ (khuyến cáo có điều kiện)
- Khuyến cáo 8: Delamanid có thể sử dụng trong phác đồ dài hạn cho trẻ từ 3 tuổi trở lên (khuyến cáo có điều kiện)
- Khuyến cáo 9: Pyrazinamid có thể sử dụng trong phác đồ dài hạn (khuyến cáo có điều kiện)
- Khuyến cáo 10: Imipenem–cilastatin hoặc meropenem có thể sử dụng trong phác đồ dài hạn (khuyến cáo có điều kiện)
- Khuyến cáo 11: Amikacin có thể sử dụng cho người bệnh từ 18 tuổi trở lên khi còn nhạy cảm và có đủ điều kiện theo dõi thính lực. Nếu không có Am có thể dùng S (khuyến cáo có điều kiện)
- Khuyến cáo 12: Pto có thể sử dụng tuy nhiên chỉ khi phác đồ không có đủ các thuốc hiệu lực khác (Bdq, Lzd, Cfz, Dlm) hoặc khi không có lựa chọn nào khác (khuyến cáo có điều kiện)
- Khuyến cáo 13: PAS có thể sử dụng tuy nhiên chỉ khi phác đồ không có đủ các thuốc hiệu lực khác (Bdq, Lzd, Cfz, Dlm) hoặc khi không có lựa chọn nào khác (khuyến cáo có điều kiện)
- Khuyến cáo 14: Không sử dụng Clavulanic acid đơn độc như thuốc điều trị lao (khuyến cáo mạnh mẽ)
- Khuyến cáo 15: Tổng thời gian điều trị từ 18-20 tháng đối với hầu hết các trường hợp, có thể điều chỉnh theo đáp ứng điều trị của người bệnh
- Khuyến cáo 16: Thời gian sau khi âm hóa nuôi cấy 15-17 tháng đối với hầu hết các trường hợp, có thể điều chỉnh theo đáp ứng điều trị của người bệnh
- Khuyến cáo 17: Nếu phác đồ có thuốc tiêm (Am/S), thời gian tấn công 6-7 tháng đối với hầu hết các trường hợp, có thể điều chỉnh theo đáp ứng điều trị của người bệnh

b. Lưu ý trên các nhóm đối tượng

- Trẻ em: Không nên dùng thuốc tiêm cho trẻ nhỏ và trẻ mắc lao thể nhẹ (không kèm suy dinh dưỡng). Thời gian điều trị có thể dưới 18 tháng nếu tổn thương không rộng
- Lao ngoài phổi và lao màng não: Lựa chọn thuốc căn cứ vào vị trí tổn thương. Tính thấm của thuốc qua hàng rào máu não:
 - Thấm tốt: Lfx, Mfx, Cs, Lzd, imipenem–cilastatin, meropenem, Pto
 - Hh và Z thường đạt nồng độ điều trị trong dịch não tủy nên có thể dùng nếu còn nhạy hoặc không kháng hoàn toàn. Tuy nhiên nồng độ trong dịch não tủy không phản ánh nồng độ ở màng não, não
 - Am và S chỉ ngấm tốt trong giai đoạn viêm.

- PAS và E ngấm kém, không nên xem là thuốc hiệu lực đối với lao màng não
- Hiện ít có thông tin về tính thấm của Bdq, Dlm, Cfz
- Trẻ lao màng não khi dùng imipenem–cilastatin thường gặp động kinh hơn; vì vậy nên dùng meropenem
- Với phụ nữ có thai và cho con bú
 - Chống chỉ định Am, S, Pto ở phụ nữ có thai
 - Đối với Bdq, Dlm: Thông tin trên phụ nữ có thai và cho con bú còn hạn chế, tuy nhiên khuyến cáo có thể xây dựng trong phác đồ cá nhân, tuy nhiên cần giám sát tốt biến cố bất lợi (bao gồm kết quả điều trị, kết quả mang thai, tình trạng sau sinh và dị tật bẩm sinh)
- Với người có HIV (+): Lưu ý tương tác thuốc lao với ARV (đặc biệt Bdq). Chi tiết tham khảo bảng tương tác thuốc của một số thuốc chống lao và trang tài liệu tra cứu tương tác thuốc (Bảng 1, 2- tương tác giữa Bdq và các thuốc lao hàng hai với các thuốc khác bao gồm ARV- Lưu ý số 9)
- Người bệnh có vi khuẩn lao kháng R có hay không kháng H: Tuy Hh không có trong danh mục, vẫn có thể sử dụng nếu KSĐ còn nhạy H, hoặc KSĐ không kháng H hoàn toàn (chỉ kháng inhA). Việc sử dụng H liều cao cho thấy có hiệu quả trong điều trị lao trẻ em
- Với NB có tổn thương rộng: Cần lưu ý hơn khi quyết định thời gian điều trị sau âm hóa nuôi cấy tùy thuộc đáp ứng của người bệnh
- Với BN lao có kết quả nuôi cấy âm tính:
 - Thời gian điều trị không thể áp dụng khuyến cáo số 16 (sau âm hóa 15-17 tháng), vì vậy nên là 18-20 tháng, theo dõi dựa vào đáp ứng lâm sàng
 - Lưu ý chất lượng nuôi cấy để loại trừ nguyên nhân âm tính do thực hiện sai quy trình

c. Các lưu ý khác và cần nhắc các điều kiện khi triển khai

- Việc sử dụng đồng thời Bdq và Dlm: có thể chỉ định khi người bệnh không còn lựa chọn, tuy nhiên cần theo dõi an toàn chặt chẽ
- Thời gian sử dụng Bdq: Thông thường dùng ở 6 tháng, tuy nhiên một số trường hợp cần thiết có thể sử dụng trên 6 tháng nếu có giám sát chặt chẽ

- Việc dùng Lzd trên 6 tháng có thể tăng hiệu quả điều trị nhưng có thể bị hạn chế vì các biến cố bất lợi.
- Imipenem–cilastatin và meropenem luôn được sử dụng cùng với clavulanic acid (chỉ có ở dạng kết hợp với amoxicillin). Amoxicillin–clavulanic không được coi là thuốc lao bổ sung và không được dùng khi không có imipenem–cilastatin hoặc meropenem.
- Nếu phác đồ chỉ gồm thuốc uống sẽ không có giai đoạn tấn công (giai đoạn tấn công chỉ áp dụng với phác đồ có thuốc tiêm. Nếu dùng Bdq hoặc các thuốc khác trong giai đoạn đầu điều trị cũng không được coi là tấn công).
 - Thời gian điều trị có thể kéo dài trên 20 tháng tùy đáp ứng của người bệnh. Nếu người bệnh có tổn thương rộng (*), thời gian sau âm hóa nuôi cấy có thể điều chỉnh theo tình trạng đáp ứng điều trị. Với người bệnh có vi khuẩn lao kháng R/MDR-TB có kháng thêm với các thuốc khác, tổng thời gian điều trị cũng có thể kéo dài hơn 20 tháng.

(*) Theo tài liệu cập nhật của TCYTTG 2020: Tổn thương rộng: Vai trò của XQ là quan trọng để đánh giá. Tổn thương rộng khi có hang hai bên hoặc tổn thương nhu mô diện rộng. Ở trẻ em dưới 15 tuổi, tổn thương rộng là khi có tổn thương phổi hai bên hoặc có các hang

- Kháng sinh đồ và chỉ định sử dụng thuốc:
 - Z chỉ được coi là có hiệu lực khi kháng sinh đồ còn nhạy. Tuy nhiên KSĐ với Z tùy thuộc nguồn lực của Chương trình Chống lao ở mỗi giai đoạn sẽ có thông báo về đối tượng được chỉ định cụ thể.
 - Tất cả người bệnh cần được xét nghiệm phát hiện kháng FQs, nếu chỉ định Am cần có LPA hàng hai nhạy Am
 - GenoType MTBDRsl (LPA hàng hai) có thể tiến hành trực tiếp trên bệnh phẩm đờm hoặc gián tiếp trên chủng nuôi cấy của vi khuẩn lao. (Chủng cấy có thể trên bệnh phẩm lấy từ phổi hoặc bệnh phẩm từ các cơ quan ngoài phổi)
 - KSĐ kiểu hình với thuốc lao hàng hai sử dụng khi người bệnh có kết quả không kháng với LPA hàng hai, đặc biệt đối với người bệnh có nguy cơ kháng FQs
 - Kháng sinh đồ có kết quả không tin cậy đối với một số thuốc (ví dụ closerine, streptomycin, ethambutol).
 - KSĐ với Bdq, Lzd, Cfz: Khi chưa sẵn có KSĐ, chỉ định phác đồ căn cứ vào tiền sử dùng thuốc, số liệu quốc gia

- Việc chỉ định PD ngắn và dài hạn có thể thực hiện trước khi có kết quả KSD với thuốc lao hàng hai, tuy nhiên lưu ý:
 - NB đang điều trị PD ngắn hạn có thể chuyển sang PD dài hạn sau đó nếu cần thiết
 - NB đã điều trị PD dài hạn từ 1 tháng trở lên thì không thể chuyển sang PD ngắn được nữa
- Cần tiến hành nuôi cấy hàng tháng để theo dõi đáp ứng điều trị. Tuy nhiên, với trẻ nhỏ không thể khạc đờm thì việc sử dụng bệnh phẩm là dịch dạ dày hoặc đờm tác động khó thực hiện nên không nhất thiết xét nghiệm nuôi cấy hàng tháng.

3.2.2.3. Phác đồ ngắn hạn

a. Khuyến cáo:

Thay Bdq cho thuốc tiêm trong phác đồ ngắn hạn trước đây. Tổng thời gian điều trị dao động 9-11 tháng được điều chỉnh tùy thuộc tình trạng người bệnh; tuy nhiên Bdq vẫn cần dùng đủ 6 tháng

4-6Bdq[6]-Lfx[Mfx]-Eto-E-Z-Hh-Cfz / 5 Lfx[Mfx]-Cfz-Z-E

Đối tượng áp dụng:

- Kháng R/ MDR-TB
- Không kháng với FQs
- Không có tiền sử dùng thuốc lao hàng hai trên 1 tháng
- Không có tổn thương rộng hoặc lao ngoài phổi nghiêm trọng (*)

(*) Theo tài liệu cập nhật của TCYTTG 2020: *Tổn thương rộng:* Vai trò của XQ là quan trọng để đánh giá. Tổn thương rộng khi có hang hai bên hoặc tổn thương nhu mô diện rộng. Ở trẻ em dưới 15 tuổi, tổn thương rộng là khi có tổn thương phổi hai bên hoặc có các hang

b. Lưu ý:

- Thành phần phác đồ: Hiệu quả tương đương giữa Lfx và Mfx (Mfx liều thông thường). Trong PD ngắn hạn có thuốc tiêm thì Mfx được lựa chọn nhiều hơn, tuy nhiên với PD thuốc uống có Bdq thì Lfx được khuyến cáo hơn vì lý do ít ảnh hưởng hơn tới QT; tuy nhiên Lfx có thể ảnh hưởng tới phát triển hệ thống cơ xương khớp của trẻ em
- Các nhóm đối tượng đặc biệt:
 - Người có HIV (+) cần lưu ý tương tác ARV và thuốc lao (đặc biệt là Bdq. Bdq và efavirenz không nên dùng đồng thời vì làm giảm nồng độ Bdq, các thuốc ức chế protease làm tăng nồng độ Bdq)
 - Trẻ em: chỉ áp dụng cho trẻ > 6 tuổi (chỉ định của Bdq)

- Phụ nữ có thai và cho con bú: Không sử dụng phác đồ này
- Lao ngoài phổi: Chỉ dùng cho lao ngoài phổi thông thường, không dùng cho các thể bệnh nghiêm trọng
 - Vai trò của KSD: Không sử dụng PD này khi có kháng hoặc không có hiệu lực với bất kỳ thuốc nào trong phác đồ, trừ H. Tuy nhiên đặc biệt lưu ý:
- Cần LPA với thuốc lao hàng hai (MTBDRsl) để phát hiện và loại trừ kháng FQs
- Cần LPA với thuốc lao hàng một (MTBDRplus) để phát hiện các vị trí kháng H; Kháng H do đột biến đồng thời cả 2 vị trí inhA và KatG loại trừ khỏi PD
- KSD với E và Pto không tin cậy, cần cân nhắc khi xem xét kết quả trong quyết định lựa chọn phác đồ

3.2.2.4. Các phác đồ điều trị lao kháng thuốc áp dụng tại Việt Nam

Ưu tiên chỉ định phác đồ ngắn hạn (PD C). Chỉ áp dụng phác đồ dài hạn khi người bệnh không đủ tiêu chuẩn thu nhận vào PD C

Phác đồ ngắn hạn (PD C)

4-6Bdq[6]-Lfx-Pto-E-Z-Hh-Cfz / 5 Lfx[Mfx]-Cfz-Z-E.

Tổng thời gian điều trị dao động 9-11 tháng được điều chỉnh tùy thuộc tình trạng người bệnh; tuy nhiên Bdq vẫn cần dùng đủ 6 tháng và không vượt quá 6 tháng. Thời gian dùng 7 thuốc (bao gồm Bdq và 6 thuốc còn lại) dao động từ 4-6 tháng.

Vì vậy, có các trường hợp cụ thể như sau:

- Người bệnh đáp ứng tốt và XN đờm trực tiếp âm tính sau 4 tháng: thời gian dùng đủ 7 thuốc là 4 tháng
- Người bệnh có XN trực tiếp dương tính sau 4 tháng, cần kéo dài thời gian dùng đủ 7 thuốc tới 5 hoặc 6 tháng (tùy tình trạng cụ thể của người bệnh).

XN đờm trực tiếp	Giai đoạn 7 thuốc	Giai đoạn 5 thuốc	Giai đoạn 4 thuốc	Tổng (tháng)
Tháng 4 (-)	4 Bdq Lfx-Pto-E-Z-Hh-Cfz	2 Bdq Lfx-Cfz-Z-E	3 Lfx-Cfz-Z-E	9
Tháng 4 (+) Tháng 5 (-)	5 Bdq Lfx-Pto-E-Z-Hh-Cfz	1 Bdq Lfx-Cfz-Z-E	4 Lfx-Cfz-Z-E	10
Tháng 5 (+)	6Bdq Lfx-Pto-E-Z-Hh-Cfz		5 Lfx-Cfz-Z-E	11

Một số lưu ý:

- Lưu ý 1: Việc quyết định thời gian dùng 7 thuốc căn cứ vào kết quả XN đờm trực tiếp. Tuy nhiên cần chỉ định XN MTB siêu kháng LPA với thuốc lao hàng hai nếu xét nghiệm nuôi cấy của tháng thứ 4 trở đi có kết quả dương tính. Trường hợp XN đờm trực tiếp không âm hóa ở tháng thứ 6, lâm sàng không cải thiện cần xem xét việc chuyển sang PD dài hạn.

- + Đối tượng áp dụng:
 - Kháng R/ MDR-TB
 - Không kháng với FQs (PD vẫn sử dụng được khi kháng thuốc tiêm)
 - Chưa có tiền sử dùng thuốc lao hàng hai có trong phác đồ hoặc dùng dưới 1 tháng.
 - Không có tổn thương rộng hoặc lao ngoài phổi nghiêm trọng, lao ngoài phổi phức tạp (tham khảo lưu ý 3)
- + Thời điểm chỉ định: Ngay sau khi phát hiện kháng R trong thời gian chờ kết quả MTB siêu kháng LPA. Quyết định điều trị tiếp tục hoặc chuyển phác đồ căn cứ vào kết LPA
- + Tiêu chuẩn loại trừ:
 - Có bằng chứng kháng hoặc không có hiệu lực với 1 thuốc trong phác đồ, trừ H có lưu ý riêng:
 - Đặc biệt lưu ý loại khỏi phác đồ nếu kháng Fluoroquinolones. Thời gian có kết quả MTB siêu kháng LPA càng sớm càng tốt, tối đa không vượt quá 1 tháng từ lúc gửi mẫu đến lúc nhận được kết quả.
 - Đối với H: Nếu kháng H do đột biến ở một trong 2 vị trí hoặc inhA, hoặc KatG vẫn có thể chỉ định phác đồ. Nếu kháng do đột biến đồng thời cả Kat G và inhA thì loại trừ khỏi phác đồ
 - Có tổn thương rộng ở phổi hoặc lao ngoài phổi nghiêm trọng, lao ngoài phổi phức tạp
 - Có thai hoặc cho con bú
 - Người mẫn cảm với bất kỳ thuốc nào trong phác đồ, không dung nạp thuốc hoặc có nguy cơ ngộ độc thuốc (tương tác thuốc)
 - Bệnh nhân có khoảng QTc ≥ 500 ms trên điện tâm đồ
 - Bệnh nhân có men gan cao gấp 3-4 lần mức bình thường
 - Bệnh nhân bị viêm dây thần kinh thị giác và thần kinh ngoại vi
 - Trẻ em dưới 6 tuổi
- Lưu ý 2: Đối với PD C
 - + PD C có Bdq ở Việt Nam hiện ưu tiên chỉ định cho người lớn từ 18 tuổi trở lên. Đối với trẻ từ 6-17 tuổi chỉ dành cho các trường hợp đặc biệt không có giải pháp thay thế, sau khi cân nhắc giữa lợi ích và nguy cơ
 - + Điều trị nội trú từ ít nhất 2 tuần tới 1 tháng đối với người bệnh có sử dụng PD C có Bedaquiline để theo dõi chặt chẽ biến cố bất lợi (Đặc biệt lưu ý điện tim để theo dõi khoảng QT)
 - + Phác đồ không chống chỉ định trên người nhiễm HIV tuy nhiên lưu ý tương tác thuốc điều trị lao và ARV (tham khảo bảng 1,2 – Lưu ý số 9).

+ Các xét nghiệm cần thực hiện:

- Làm MTB siêu kháng LPA (Hain test) với thuốc lao hàng hai trước khi thu nhận điều trị để loại trừ khi có kháng Fluoroquinolones
- Làm MTB đa kháng LPA (Hain test) với thuốc lao hàng 1 tại thời điểm ban đầu trước khi thu nhận vào PD ngắn hạn để loại trừ khi kháng đồng thời inhA và Kat G. Việc chỉ định XN này trên nhóm đối tượng người bệnh cụ thể sẽ tùy thuộc vào nguồn lực của CTCLQG ở mỗi thời điểm. Trong giai đoạn trước mắt chỉ tập trung thực hiện MTB đa kháng LPA cho người bệnh đã tái phát hoặc thất bại phác đồ lao nhạy cảm.
- Làm KSD với các thuốc hàng 1 tại thời điểm ban đầu trước khi thu nhận vào PD ngắn hạn để loại trừ khi kháng Z, E (lưu ý KSD với E không tin cậy, cần cân nhắc và dựa vào tiền sử điều trị khi xem xét kết quả). Việc chỉ định XN này trên nhóm đối tượng người bệnh cụ thể sẽ tùy thuộc vào nguồn lực của CTCLQG ở mỗi thời điểm. Trong giai đoạn trước mắt chỉ định cho người bệnh đã tái phát hoặc thất bại phác đồ lao nhạy cảm.

– Lưu ý 3: Định nghĩa và phân loại tổn thương

Áp dụng trong hướng chẩn đoán và điều trị bệnh lao tại Việt Nam:

- *Tổn thương rộng*: Vai trò của XQ là quan trọng để đánh giá. Tổn thương rộng khi tổng diện tích các vùng tổn thương vượt quá 1/3 diện tích của một phổi hoặc có hang mà tổng đường kính các hang cộng lại vượt quá 4 cm. Ở trẻ em dưới 15 tuổi, tổn thương rộng là khi có tổn thương phổi hai bên hoặc có các hang. Ở Việt Nam, lao kê được xếp loại lao phổi có tổn thương rộng.
- *Lao ngoài phổi nghiêm trọng, phức tạp*: Lao màng não là nghiêm trọng. Các thể lao ngoài phổi khác được coi là phức tạp: lao xương, lao thận, lao màng bụng, lao màng tim, mũ màng phổi do lao, lao toàn thể- lao từ hai cơ quan trở lên). Ở trẻ em dưới 15 tuổi, các dạng lao ngoài phổi ngoại trừ lao hạch (hạch ngoại vi hoặc trung thất biệt lập không chèn ép) đều coi là nghiêm trọng.

Phác đồ dài hạn (PD D)

– Đối tượng áp dụng:

- Kháng R/ MDR-TB
- Không kháng với FQs (Khi kháng thuốc tiêm, lưu ý không lựa chọn thuốc tiêm trong nhóm C)
- Không sử dụng được PD ngắn hạn: Tiền sử dùng thuốc lao hàng hai (có trong PD ngắn hạn) trên 1 tháng, lao phổi có tổn thương rộng, lao ngoài phổi nghiêm trọng

trọng (ngoại trừ lao màng não cần phác đồ cá nhân), lao ngoài phổi phức tạp, không dung nạp hoặc tương tác với một số thuốc trong PĐ C, trẻ dưới 6 tuổi (lưu ý không áp dụng phác đồ D1), người bệnh kháng H do đột biến đồng thời ở inhA và KatG.

- Phân loại: Có 2 phác đồ được chỉ định căn cứ vào khả năng sử dụng Bdq của người bệnh như sau:

- Trường hợp không có chống chỉ định với Bdq

Phác đồ D1: Bdq Lfx Lzd Cfz + 1 thuốc nhóm C

- Trường hợp có chống chỉ định hoặc chưa khuyến cáo sử dụng Bdq

Phác đồ D2: Lfx Cfz Lzd Cs +1 thuốc nhóm C

Một số lưu ý:

- Lưu ý 4: Chống chỉ định của Bedaquiline và cân trọng khi sử dụng
 - *Chống chỉ định tuyệt đối:*
 - Nguy cơ biến chứng tim mạch cao: Bệnh nhân có khoảng QTcF > 500ms, có tiền sử xoắn đỉnh hoặc loạn nhịp tâm thất hoặc có bệnh lý mạch vành nặng.
 - Quá mẫn với Bedaquiline hoặc với các thành phần của thuốc
 - Bệnh lý gan nghiêm trọng (men gan cao kèm bilirubin toàn phần cao gấp 2 lần bình thường, hoặc men gan cao gấp 5 lần mức bình thường, hoặc men gan vẫn cao liên tục trong thời gian trên 2 tuần sau khi đã có các giải pháp hỗ trợ)
 - Rối loạn điện giải nặng (từ mức độ 3 trở lên) hoặc kéo dài; Lưu ý: không khởi trị khi điện giải bất thường, nếu bất thường cần xử lý về mức bình thường rồi mới bắt đầu điều trị.
 - Trẻ em dưới 6 tuổi
 - *Chống chỉ định tương đối (**):* cân nhắc cân trọng giữa nguy cơ, lợi ích trước khi đưa vào điều trị và tăng cường theo dõi giám sát biến cố bất lợi
 - Phụ nữ có thai hoặc cho con bú
 - Trẻ em < 18 tuổi

(**) Ở Việt Nam, phác đồ có Bdq rất hạn chế sử dụng cho trẻ từ 6-17 tuổi hoặc phụ nữ có thai. PĐ D có Bdq trên trẻ 6-17 tuổi hoặc phụ nữ có thai chỉ dành cho các

trường hợp đặc biệt không có giải pháp thay thế, sau khi cân nhắc giữa lợi ích và nguy cơ. PD ngắn hạn có Bdq không sử dụng ở phụ nữ có thai hoặc cho con bú. Không sử dụng Bdq cho trẻ dưới 6 tuổi

- *Cần trọng khi sử dụng:* tăng cường theo dõi giám sát biến cố bất lợi đối với các trường hợp sau
 - Bệnh nhân trên 65 tuổi
 - Bệnh gan hoặc tổn thương gan tuy chưa ở mức nghiêm trọng nhưng có men gan cao gấp 2 lần mức bình thường.
 - Suy thận, creatinine huyết thanh > 2 lần mức bình thường
 - Nhiễm HIV (lưu ý khi sử dụng các thuốc ARV, tránh sử dụng thuốc cảm ứng hoặc ức chế CYP3A4 như efavirenz, các thuốc ức chế protease)
 - Bệnh nhân sử dụng các thuốc gây kéo dài QT: Các thuốc Fluoroquinolones (Lfx mức độ nhẹ hơn Mfx), Clofazimine, các Macrolide (erythromycin, clarithromycin, azithromycin), chất đối kháng thụ thể Serotonin 5-HT3 (ondansetron, một số thuốc chống nôn), kháng sinh chống nấm nhóm Azole (ketonazole, itraconazole, fluconazole), một số ARV, một số thuốc chống sốt rét (quinine sulfate, chloroquine), thuốc điều trị loạn thần (chlorpromazine, haloperidol, thioridazine). Chi tiết về các thuốc gây kéo dài khoảng QT tham khảo tại <https://www.crediblemeds.org/drugsearch>
 - Bệnh nhân có chỉ số điện giải ngoài giới hạn bình thường
 - Bệnh nhân có chỉ số xét nghiệm amylase và lipase máu ngoài giới hạn bình thường
 - Bệnh nhân có tiền sử bệnh lý cơ vân

– *Lưu ý 5:* Hướng dẫn lựa chọn thuốc nhóm C trong PD dài hạn

Thuốc nhóm C được lựa chọn theo trình tự ưu tiên theo bảng phân loại. Tuy nhiên cân nhắc tùy thuộc khả năng dung nạp thuốc của người bệnh, tính kháng thuốc, các chống chỉ định trên từng nhóm đối tượng khác nhau (ví dụ trẻ em không dùng E, phụ nữ có thai không dùng Pto và thuốc tiêm Am/S; chỉ sử dụng Am/S khi thực sự cần thiết, không có chống chỉ định và KSD còn nhạy cảm, có đủ điều kiện theo dõi thính lực; chỉ dùng H liều cao khi không có đột biến vị trí KatG; không dùng Pto nếu kháng H có đột biến *inhA*). Những trường hợp khó lựa chọn thuốc nhóm C có thể thông qua Hội đồng điều trị (tuyến tỉnh hoặc Miền, tuyến Trung ương tùy từng trường hợp cụ thể để được chỉ định phù hợp)

Phác đồ cá thể:

- Áp dụng cho người bệnh kháng Fluoroquinolones, người bệnh không đủ tiêu chuẩn thu nhận PD C hoặc PD D, các trường hợp đặc biệt khó lựa chọn loại phác đồ (phụ nữ có thai)
- Căn cứ vào kết quả kháng sinh đồ, tiền sử dùng thuốc trước đây của người bệnh, các thuốc không dung nạp để xây dựng phác đồ phù hợp. Xây dựng phác đồ theo nguyên tắc chung áp dụng với phác đồ dài hạn theo khuyến cáo cập nhật của WHO. Các phác đồ cá thể cần thông qua Hội đồng điều trị tuyến Trung ương hoặc Khu vực.
- **Các PD kháng FQs**
 - Đối với người bệnh kháng FQs phát hiện ngay từ đầu trước khi điều trị kháng thuốc (mẫu đờm lấy tại thời điểm trước hoặc bắt đầu điều trị lao kháng R/MDR-TB)
 - **Phác đồ E1-FQ mới** (Chỉ định cho người bệnh tiền siêu kháng FQ hoặc siêu kháng mới): Bdq Lzd Cfz Cs +1 thuốc nhóm C
 - Đối với người bệnh kháng FQs phát hiện trong quá trình điều trị PD C (mẫu đờm lấy trong quá trình đang điều trị PD C do không âm hóa, thất bại)
 - **Phác đồ E2-FQ thất bại** (Chỉ định cho người bệnh tiền siêu kháng FQ, siêu kháng thất bại PD C) : Dlm Lzd Cs Am (S) PAS Imp/Mrp
 - Đối với người bệnh kháng Fluoroquinolones phát hiện trong quá trình điều trị PD D (mẫu đờm lấy trong quá trình đang điều trị do không âm hóa, thất bại) : căn cứ vào PD đã sử dụng (có hay không có Bdq, thuốc nhóm C đã sử dụng là thuốc gì) để xây dựng PD phù hợp
 - Trường hợp người bệnh thất bại PD C hoặc PD D nhưng kết quả kháng sinh đồ vẫn nhạy với Fluoroquinolones, cần thông qua Hội đồng điều trị để quyết định căn cứ vào một số yếu tố như: đáp ứng lâm sàng hiện tại, tiền sử điều trị trước đây và mức độ tuân thủ, khả năng dung nạp thuốc của người bệnh, các sai sót trong thực hiện xét nghiệm nếu có. Có thể làm các xét nghiệm bổ sung (tùy nguồn lực) để có thêm thông tin như đo nồng độ thuốc trong máu, xác định mức độ kháng với nồng độ thuốc cụ thể.
- **PD lao màng não**

Do chưa có thông tin về hiệu quả của Bdq, Cfz, cần lựa chọn các thuốc có tính thấm tốt vào dịch não tủy:

Lfx Lzd Cs + ít nhất 2-3 thuốc nhóm C.

Một số lưu ý:

– *Lưu ý 6:* Đối với NB lao màng não

- Các thuốc nhóm C ưu tiên trong điều trị lao màng não theo trình tự bao gồm
 - Imipenem cilastatin (Ipm) hoặc Meropenem (Mpm). Lưu ý: mặc dù Imipenem cilastatin (Ipm) ngấm tốt vào màng não, Meropenem (Mpm) ưu tiên sử dụng trong lao màng não và ở trẻ em vì ít có nguy cơ gây co giật hơn so với Ipm. Luôn sử dụng cùng acid clavulanic.
 - Amikacin hoặc Streptomycin nếu còn nhạy (sử dụng trong giai đoạn có biểu hiện viêm màng não)
 - Pyrazinamid (Z) nếu còn nhạy và/ hoặc Isoniazid liều cao (Hh) nếu không kháng H do đột biến vị trí KatG
 - Prothionamid nếu có thể còn nhạy (không kháng chéo với H do đột biến vị trí inhA, chưa có tiền sử dùng Pto)
- Cần làm kháng sinh đồ với các thuốc Am, S, H, Z và loại trừ thuốc kháng (lưu ý với H cần làm MTB đa kháng LPA và chỉ loại khi có đột biến KatG)

– *Lưu ý 7:* Một số nội dung thực hành liên quan đến PD dài hạn

- Thời gian dùng BDQ trong PD dài hạn là 6 tháng (24 tuần), một số trường hợp cần kéo dài trên 24 tuần cần thông qua Hội đồng điều trị lao kháng thuốc (Khu vực hoặc Miền) và theo dõi an toàn thuốc (aDSM) chặt chẽ. Lzd có thể dùng tới 6 tháng hoặc hơn nếu người bệnh vẫn dung nạp tốt, các thuốc khác dùng cả liệu trình từ 18-20 tháng, trừ thuốc tiêm (Am, S) dùng 6-7 tháng và có thể điều chỉnh theo đáp ứng điều trị của người bệnh.
- Tổng thời gian điều trị từ 18-20 tháng, có thể điều chỉnh theo đáp ứng điều trị của người bệnh. Thời gian điều trị cần đáp ứng điều kiện kéo dài thêm 15-17 tháng sau khi đã âm hoá nuôi cấy.
- Điều trị nội trú từ ít nhất 2 tuần tới 1 tháng đối với người bệnh có sử dụng PD dài hạn có Bedaquiline để theo dõi chặt chẽ biến cố bất lợi (Đặc biệt lưu ý điện tim để theo dõi khoảng QT)
- Clofazimine không chống chỉ định trên phụ nữ có thai và cho con bú, tuy nhiên không khuyến cáo sử dụng do hiện chưa có đủ bằng chứng. Việc sử dụng ở người cho con bú có thể ảnh hưởng sắc tố da của trẻ. Cần được cân nhắc nguy cơ, lợi ích trước khi sử dụng và theo dõi, báo cáo biến cố bất lợi.

- Người bệnh sử dụng Lzd cần kết hợp Pyridoxine (vitamin B6) liều ít nhất 50 mg hàng ngày để phòng tránh suy tuỷ và có thể phòng tránh biến cố trên thần kinh ngoại biên. Tuy nhiên lưu ý nếu sử dụng liều > 100 mg/ngày có thể gây bệnh lý thần kinh ngoại biên. Lưu ý tương tác của Lzd với các thuốc khác (tham khảo bảng 3 – lưu ý số 9)
- Các xét nghiệm cần thực hiện:
 - Làm MTB siêu kháng LPA (Hain test) với thuốc lao hàng hai trước khi thu nhận điều trị vào PD dài hạn có chứa Fluoroquinolones để loại trừ khi có kháng
 - Một số thuốc nhóm C hoặc thuốc bổ sung nếu lựa chọn cần được làm kháng sinh đồ và chỉ sử dụng khi kháng sinh đồ còn nhạy: Thuốc tiêm, Pyrazinamid, H liều cao. Đối với Pyrazinamid, việc chỉ định kháng sinh đồ trên nhóm đối tượng người bệnh cụ thể sẽ tùy thuộc vào nguồn lực của CTCLQG ở mỗi thời điểm. Trong giai đoạn trước mắt chỉ định KSĐ với Z cho người bệnh đã tái phát hoặc thất bại phác đồ lao nhạy cảm và có chỉ định dùng Z.
- Các thuốc tiêm cần được sử dụng tại các cơ sở y tế theo quy định hiện hành. Amikacin hoặc Streptomycin chỉ sử dụng cho người bệnh từ 18 tuổi trở lên khi còn nhạy cảm và có đủ điều kiện theo dõi thính lực.
- Các phác đồ có thể được tiếp tục cập nhật sau một thời gian triển khai (ví dụ kết hợp Bdq và Dlm trong một số trường hợp cụ thể, PD C chỉ sử dụng thuốc uống, v.v)

Phác đồ điều trị kháng đơn và nhiều thuốc

Hiện nay, CTCLQG đã mở rộng đối tượng được làm kháng sinh đồ với thuốc lao hàng 1 trên người bệnh đã tái phát hoặc thất bại PD lao nhạy cảm để loại trừ trường hợp kháng (tham khảo lưu ý số 2 đối với người bệnh thu nhận vào PD C và lưu ý số 7 đối với phác đồ dài hạn), do vậy có thể tăng số người bệnh phát hiện kháng đơn và nhiều thuốc. Cần lưu ý đối chiếu thời điểm nhận kết quả kháng sinh đồ và thời điểm lấy mẫu, căn cứ vào phác đồ điều trị trong khoảng thời gian này để dự báo khả năng kháng thuốc mắc phải. Kết quả kháng sinh đồ có thể không phản ánh đúng tình trạng kháng thuốc ở thời điểm hiện tại). Phác đồ để điều trị người bệnh kháng đơn và nhiều thuốc cần được theo dõi, đánh giá theo lô bệnh riêng.

Phác đồ điều trị lao kháng đơn thuốc và một số lưu ý
Phác đồ điều trị cho người bệnh kháng Isoniazid, nhạy Rifampicin

Kiểu kháng	Phác đồ	Lưu ý
H ($\pm$ S)	6 R(H)ZELfx/4 R(H)ELfx	Tiến hành Xpert tại tháng 0, 2 và 3: Nếu phát hiện kháng Rif thì chuyển bệnh nhân sang điều trị theo phác đồ lao đa kháng thuốc. Nếu người bệnh được chẩn đoán kháng H bằng xét nghiệm MTB đa kháng LPA mà không phải bằng kháng sinh đồ truyền thống, cần làm thêm xét nghiệm kháng sinh đồ với thuốc lao hàng 1 để loại trừ các trường hợp kháng nhiều thuốc, đặc biệt đối với người bệnh đã thất bại, tái phát phác đồ lao nhạy cảm (Tránh việc bổ sung đơn độc Lfx vào phác đồ đã thực sự thất bại trước đó)

Một số lưu ý:

- *Lưu ý 8:* Đối với phác đồ kháng Isoniazid, nhạy Rifampicin
 - Cần tiến hành Xpert để loại trừ kháng R trước khi điều trị PĐ kháng H (tháng 0) và nhắc lại Xpert nếu không âm hoá đờm trực tiếp sau 2,3 tháng hoặc thất bại PĐ kháng H.
 - Theo dõi đáp ứng vi khuẩn hàng tháng bằng XN đờm trực tiếp và nuôi cấy
 - Không khuyến cáo sử dụng S hay thuốc tiêm nào khác (bổ sung S làm giảm hiệu quả điều trị và không giảm tử vong, không có bằng chứng với các thuốc tiêm khác)
 - Trẻ em: vẫn có thể áp dụng PĐ này (lưu ý liều E ở trẻ em, phát hiện sớm tổn thương thần kinh thị bằng phân biệt màu đỏ-lục)
 - Người bệnh có tổn thương rộng hoặc âm hóa chậm: Có thể kéo dài thời gian điều trị, tầm soát tốt kháng R, FQs và có thể kháng Z
 - Người bệnh có HIV (+): Cần dùng ARV trong vòng 8 tuần sau khi dùng thuốc lao, thời gian điều trị 6 tháng là phù hợp mà không cần kéo dài
 - Lao ngoài phổi: Thời gian có thể điều chỉnh tùy thuộc từng thể bệnh

- Việc bổ sung H: Nếu chỉ kháng inhA (không kháng KatG) thì cân nhắc Hh ở liều tối đa là 15 mg/kg /ngày
 - Một số trường hợp không thể sử dụng được Lfx, có thể sử dụng phác đồ 6 (H)REZ :
 - Nghi ngờ hoặc có bằng chứng kháng Lfx
 - Không dung nạp được với FQs
 - Có nguy cơ hoặc có bằng chứng kéo dài QT
 - Phụ nữ có thai hoặc cho con bú (không chống chỉ định tuyệt đối).
- *Lưu ý 9:* Thông tin về tương tác thuốc và các thuốc kháng chéo

Bảng 1: Tương tác thuốc có thể có giữa Bedaquiline và các thuốc khác

Tương tác thuốc – thuốc	Thuốc	Lưu ý và Hướng dẫn
Các chất cảm ứng mạnh/trung bình Cytochrome P450 có thể làm giảm nồng độ Bedaquiline trong máu	Efavirenz Rifamycins: Rifampicin Rifapentine Rifabutin Phenytoin Carbamazepine Phenobarbital St. John's wort	Efavirenz (EFV) sẽ dẫn tới việc giảm nồng độ Bdq trong máu. Do đó, nên thay thế bằng Nevirapine (NVP) hoặc tích hợp với chất ức chế cho EFV khi sử dụng cùng Bdq. Để có danh sách tổng thể những thuốc có thể ảnh hưởng hoặc bị ảnh hưởng bởi hệ thống Cytochrome P450, xem thêm phần Tương tác thuốc trên trang web của Khoa Y – Đại học Indiana (https://drug-interactions.medicine.iu.edu/)
Các chất ức chế mạnh/trung bình Cytochrome P450 có thể làm tăng nồng độ Bedaquiline trong máu	Các chất ức chế protease tăng cường Ritonavir (PIs) Các thuốc uống chống nấm họ azole (có thể sử dụng tới 2 tuần): Itraconazole Fluconazole Kháng sinh họ Macrolides trừ	PIs làm tăng nồng độ Bdq trong máu. Do đó, nên thay thế PI bằng 1 chất ức chế tích hợp, như dolutegravir (DTG) hoặc raltegravir (RAL). Nếu bắt buộc phải sử dụng 1 PI, việc theo dõi điện tâm đồ phải được thực hiện 2 tuần/lần trong 8 tuần đầu. Tất cả 4 thuốc uống họ azole đều ức chế CYP3A4; itraconazole và posaconazole là những chất ức chế mạnh hơn fluconazole hay voriconazole. Azithomycin không ức chế enzyme CYP3A4 nhưng có thể gây kéo dài khoảng

Tương tác thuốc – thuốc	Thuốc	Lưu ý và Hướng dẫn
	azithromycin: Clarithromycin Erythromycin	QT do đó cũng nên tránh dùng thuốc vì lý do này.
Một số tương tác thuốc có thể có: các thuốc được chuyển hóa bởi CYP3A4 có thể làm tăng tiếp xúc với Bdq	Elvitegravir Cobicistat Emtricitabine Tenofovir alafenamide	Việc sử dụng đồng thời Bdq với các thuốc này chưa được nghiên cứu nhiều; tuy nhiên, nên tránh sử dụng đồng thời các thuốc này trong hơn 14 ngày liên tiếp. Bởi vì các thuốc này cũng được chuyển hóa bởi CYP3A4, các thuốc này có thể dẫn tới việc tăng phơi nhiễm với Bdq, do đó có khả năng làm tăng nguy cơ gặp các phản ứng bất lợi.

Bảng 02: Tương tác của một số thuốc lao hàng hai với thuốc ARV

Tên thuốc	Bedaquiline	Clofazimin	Delamanid	Levofloxacin	Moxifloxacin	P-aminosalicylic acid (PAS)	Pyrazinamid
Efavirenz (EFV)	- Cơ chế: Efavirenz cảm ứng mạnh CYP3A4 làm giảm nồng độ bedaquiline. - Mức độ tương tác: nghiêm trọng. Mức độ bằng chứng: Yếu - Khuyến cáo thay thế EFV bằng Nevirapine (NVP) hoặc thuốc ức chế integrase khác khi dùng đồng thời với bedaquiline [1],[2]	- Cơ chế: dùng đồng thời có thể làm tăng nguy cơ kéo dài khoảng QT (hiệp đồng tác dụng phụ) - Mức độ tương tác: nghiêm trọng. Mức độ bằng chứng: Yếu - Khuyến cáo: Theo dõi sát ECG khi dùng thuốc [1]	- Cơ chế: dùng đồng thời có thể làm tăng nguy cơ kéo dài khoảng QT (hiệp đồng tác dụng phụ) - Mức độ tương tác: nghiêm trọng. Mức độ bằng chứng: Yếu - Khuyến cáo: Xem xét thuốc thay thế efavirenz [1]	- Cơ chế: dùng đồng thời có thể làm tăng nguy cơ kéo dài khoảng QT (hiệp đồng tác dụng phụ) - Mức độ tương tác: nghiêm trọng. Mức độ bằng chứng: Yếu - Khuyến cáo: Xem xét thuốc thay thế efavirenz [1]	- Cơ chế: dùng đồng thời có thể làm tăng nguy cơ kéo dài khoảng QT (hiệp đồng tác dụng phụ) [1]. Ngoài ra, nồng độ Moxifloxacin có thể giảm do cảm ứng men chuyển hoá UGT1A1 bởi efavirenz. [2] - Mức độ tương tác: nghiêm trọng. Mức độ bằng chứng: Yếu [1] - Khuyến cáo:		

Tên thuốc	Bedaquiline	Clofazimin	Delamanid	Levofloxacin	Moxifloxacin	P-aminosalicylic acid (PAS)	Pyrazinamid
					Xem xét thuốc thay thế efavirenz [1]. Theo dõi đáp ứng điều trị trên lâm sàng khi dùng đồng thời 2 thuốc [2]		
Atazanavir (ATV)	- Cơ chế: Dùng đồng thời Bedaquiline với thuốc ức chế mạnh CYP3A4 có thể làm tăng nồng độ bedaquiline trong máu. - Mức độ tương tác: nghiêm trọng. - Mức độ bằng chứng: Yếu - Khuyến cáo: Tránh dùng	- Cơ chế: dùng đồng thời có thể làm tăng nguy cơ kéo dài khoảng QT (hiệp đồng tác dụng phụ) - Mức độ tương tác: nghiêm trọng. - Mức độ bằng chứng: Yếu - Khuyến cáo: Theo dõi sát ECG khi dùng thuốc [1],[2]	- Cơ chế: dùng đồng thời có thể làm tăng nguy cơ kéo dài khoảng QT (hiệp đồng tác dụng phụ) - Mức độ tương tác: nghiêm trọng. - Mức độ bằng chứng: Yếu - Khuyến cáo không dùng delamanid khi bệnh nhân đang dùng I	- Cơ chế: dùng đồng thời có thể làm tăng nguy cơ kéo dài khoảng QT (hiệp đồng tác dụng phụ) và tăng biến cố bất lợi trên tim mạch, bao gồm loạn nhịp tim và xoắn đỉnh. - Mức độ tương tác: nghiêm trọng.	- Cơ chế: dùng đồng thời có thể làm tăng nguy cơ kéo dài khoảng QT (hiệp đồng tác dụng phụ) và tăng biến cố bất lợi trên tim mạch, bao gồm loạn nhịp tim và xoắn đỉnh. - Mức độ tương tác: nghiêm trọng.		

Tên thuốc	Bedaquiline	Clofazimin	Delamanid	Levofloxacin	Moxifloxacin	P-aminosalicylic acid (PAS)	Pyrazinamid
	phối hợp 2 thuốc quá 14 ngày, trừ khi lợi ích của việc phối hợp vượt trội nguy cơ. Nếu phối hợp, cần theo dõi sát tác dụng phụ liên quan đến bedaquiline [1]		thuốc gây kéo dài khoảng QT khác. Nếu việc phối hợp thuốc không thể tránh khỏi, cần theo dõi sát ECG (tối thiểu 1 lần/tháng) trong suốt quá trình điều trị với delamanid [1]	nghiêm trọng. Mức độ bằng chứng: Yếu - Khuyến cáo: Khuyến cáo theo dõi trên lâm sàng bao gồm đánh giá ECG khi dùng 2 thuốc đồng thời, đặc biệt là người cao tuổi và bệnh nhân có nguy cơ xoắn đỉnh (Kéo dài QT trước đó, hạ K máu) là những đối tượng nguy cơ dễ bị ảnh hưởng. [1],[2]	Mức độ bằng chứng: Yếu - Khuyến cáo: Khuyến cáo theo dõi trên lâm sàng bao gồm đánh giá ECG khi dùng 2 thuốc đồng thời, đặc biệt là người cao tuổi và bệnh nhân có nguy cơ xoắn đỉnh (Kéo dài QT trước đó, hạ K máu) là những đối tượng nguy cơ dễ bị ảnh hưởng. [1],[2]		

Tên thuốc	Bedaquiline	Clofazimin	Delamanid	Levofloxacin	Moxifloxacin	P-aminosalicylic acid (PAS)	Pyrazinamid
Ritonavir (r)	- Cơ chế: Ritonavir ức chế CYP3A4 làm tăng nồng độ bedaquiline trong máu khi dùng đồng thời. - Mức độ tương tác: Nghiêm trọng. Mức độ bằng chứng: Yếu - Khuyến cáo thay thế ritonavir bằng một thuốc ức chế integrase khác, ví dụ như dolutegravir (DTG) hoặc raltegravir (RAL). Nếu Ritonavir cần sử dụng, cần	- Cơ chế: dùng đồng thời có thể làm tăng nguy cơ kéo dài khoảng QT (hiệp đồng tác dụng phụ) - Mức độ tương tác: nghiêm trọng. Mức độ bằng chứng: Yếu - Khuyến cáo: Theo dõi sát ECG khi dùng thuốc [1]	- Cơ chế: Ritonavir ức chế mạnh CYP3A4 làm tăng nồng độ chất chuyển hoá của delamanid DM-6705 lên 25-30%, từ đó gia tăng nguy cơ kéo dài khoảng QT. - Mức độ tương tác: Nghiêm trọng. Mức độ bằng chứng: Yếu - Khuyến cáo: theo dõi sát điện tâm đồ khi dùng 2 thuốc đồng thời trong suốt quá trình điều trị với delamanid (cụ	- Cơ chế: dùng đồng thời có thể làm tăng nguy cơ kéo dài khoảng QT (hiệp đồng tác dụng phụ) và tăng biến cố bất lợi trên tim mạch, bao gồm loạn nhịp tim và xoắn đỉnh. - Mức độ tương tác: nghiêm trọng. Mức độ bằng chứng: Yếu - Khuyến cáo: Khuyến cáo theo dõi trên lâm sàng bao gồm đánh giá	- Cơ chế: dùng đồng thời có thể làm tăng nguy cơ kéo dài khoảng QT (hiệp đồng tác dụng phụ) và tăng biến cố bất lợi trên tim mạch, bao gồm loạn nhịp tim và xoắn đỉnh [1] Ngoài ra, nồng độ Moxifloxacin có thể giảm do cảm ứng men chuyển hoá UGT1A1 bởi ritonavir [2] - Mức độ tương tác: nghiêm trọng.		

Tên thuốc	Bedaquiline	Clofazimin	Delamanid	Levofloxacin	Moxifloxacin	P-aminosalicylic acid (PAS)	Pyrazinamid
	theo dõi ECG mỗi 2 tuần trong 8 tuần đầu điều trị. [1], [2]		thể, ít nhất 2 lần/tuần trong tháng đầu tiên và nếu khoảng QTc nằm trong phạm vi bình thường thì có thể giảm số lần theo dõi xuống còn hàng tháng sau đó). [1], [2]	ECG khi dùng 2 thuốc đồng thời, đặc biệt là người cao tuổi và bệnh nhân có nguy cơ xoắn đỉnh (Kéo dài QT trước đó, hạ K máu) là những đối tượng nguy cơ dễ bị ảnh hưởng. [1]	Mức độ bằng chứng: Yếu - Khuyến cáo: Khuyến cáo theo dõi trên lâm sàng bao gồm đánh giá ECG khi dùng 2 thuốc đồng thời, đặc biệt là người cao tuổi và bệnh nhân có nguy cơ xoắn đỉnh (Kéo dài QT trước đó, hạ K máu) là những đối tượng nguy cơ dễ bị ảnh hưởng. [1],[2]		

Tên thuốc	Bedaquiline	Clofazimin	Delamanid	Levofloxacin	Moxifloxacin	P-aminosalicylic acid (PAS)	Pyrazinamid
Lopinavir (LPV)				- Cơ chế: dùng đồng thời làm tăng nguy cơ kéo dài khoảng QT (hiệp đồng tác dụng phụ) - Mức độ tương tác: có khả năng. Mức độ bằng chứng: Rất yếu - Khuyến cáo: Theo dõi trên lâm sàng bao gồm đánh giá ECG khi dùng 2 thuốc đồng thời [2]	- Cơ chế: dùng đồng thời làm tăng nguy cơ kéo dài khoảng QT (hiệp đồng tác dụng phụ) - Mức độ tương tác: có khả năng. Mức độ bằng chứng: Rất yếu - Khuyến cáo: Theo dõi trên lâm sàng bao gồm đánh giá ECG khi dùng 2 thuốc đồng thời [2]		
Emtricitabine (FTC)						- Cơ chế: Có khả năng cạnh tranh thải trừ 2 thuốc tại các	

Tên thuốc	Bedaquiline	Clofazimin	Delamanid	Levofloxacin	Moxifloxacin	P-aminosalicylic acid (PAS)	Pyrazinamid
						kênh protein vận chuyển qua màng ống thận dẫn đến tăng nồng độ trong máu của 1 trong 2 thuốc khi dùng đồng thời. - Mức độ tương tác: tương tác ít có khả năng. Mức độ bằng chứng: Rất yếu [2]	
Lamivudine (3TC)						- Cơ chế: Có khả năng cạnh tranh thải trừ 2 thuốc tại các kênh protein vận chuyển qua màng ống thận dẫn đến tăng nồng độ trong máu của	

Tên thuốc	Bedaquiline	Clofazimin	Delamanid	Levofloxacin	Moxifloxacin	P-aminosalicylic acid (PAS)	Pyrazinamid
						1 trong 2 thuốc khi dùng đồng thời. - Mức độ tương tác: tương tác ít có khả năng. Mức độ bằng chứng: Rất yếu [2]	
Zidovudine (AZT)							- Cơ chế: không rõ Dùng đồng thời có thể làm giảm tác dụng của Pyrazinamid. - Mức độ tương tác: nghiêm trọng. (Mức độ bằng chứng: tốt) - Khuyến cáo: Giám sát nồng độ

Tên thuốc	Bedaquiline	Clofazimin	Delamanid	Levofloxacin	Moxifloxacin	P-aminosalicylic acid (PAS)	Pyrazinamid
							pyrazinamid khi phối hợp hoặc lựa chọn thuốc điều trị lao khác thay thế [1]
Dolutegravir (DTG)						- Cơ chế: Para-aminosalicylic acid và chất chuyển hoá của nó được bài tiết chủ yếu tại thận. Dữ liệu <i>in vitro</i> chỉ ra dolutegravir ức chế OCT2 – kênh vận chuyển hấp thu tại thận, do đó có thể làm tăng nồng độ para-aminosalicylic acid trong máu khi dùng đồng thời	

Tên thuốc	Bedaquiline	Clofazimin	Delamanid	Levofloxacin	Moxifloxacin	P-aminosalicylic acid (PAS)	Pyrazinamid
						- Mức độ tương tác: tương tác ít có khả năng. Mức độ bằng chứng: Rất yếu [2]	

[1]: Micormedex

[2]: <https://www.hiv-druginteractions.org>

Bảng 03: Tương tác thuốc có thể có giữa thuốc Linezolid và các thuốc khác

Tương tác thuốc – thuốc	Thuốc	Lưu ý và Hướng dẫn
Tăng nồng độ serotonin có thể dẫn tới hội chứng serotonergic	- Thuốc ức chế tái hấp thu Serotonin (SSRIs): fluoxetine và paroxetine - Các thuốc chống trầm cảm Tricyclic: amitriptyline và nortriptyline - Chất chủ vận thụ thể Serotonin 5-HT1 - Các chất ức chế Monoamine oxidase (MAO): phenelzine và isocarboxazid - Các chất gây serotonergic khác: meperidine và bupropion hoặc buspirone và quetiapine	Phải luôn cố gắng tránh sử dụng những thuốc có tương tác thuốc – thuốc hoặc có độc tính chồng chéo với Linezolid. Tuy nhiên vẫn có những tình hình huống không còn sự lựa chọn nào khác, và lợi ích có khả năng đem lại vẫn lớn hơn nguy cơ khi sử dụng linezolid. Ví dụ, một bệnh nhân có tâm lý nhạy cảm với nguy cơ tự tử cao và phải dùng linezolid trong phác đồ (khi không còn lựa chọn thuốc chống lao nào khác) vẫn có thể cần dùng 1 thuốc serotonergic.

Bảng 04: Tóm tắt các thuốc kháng chéo

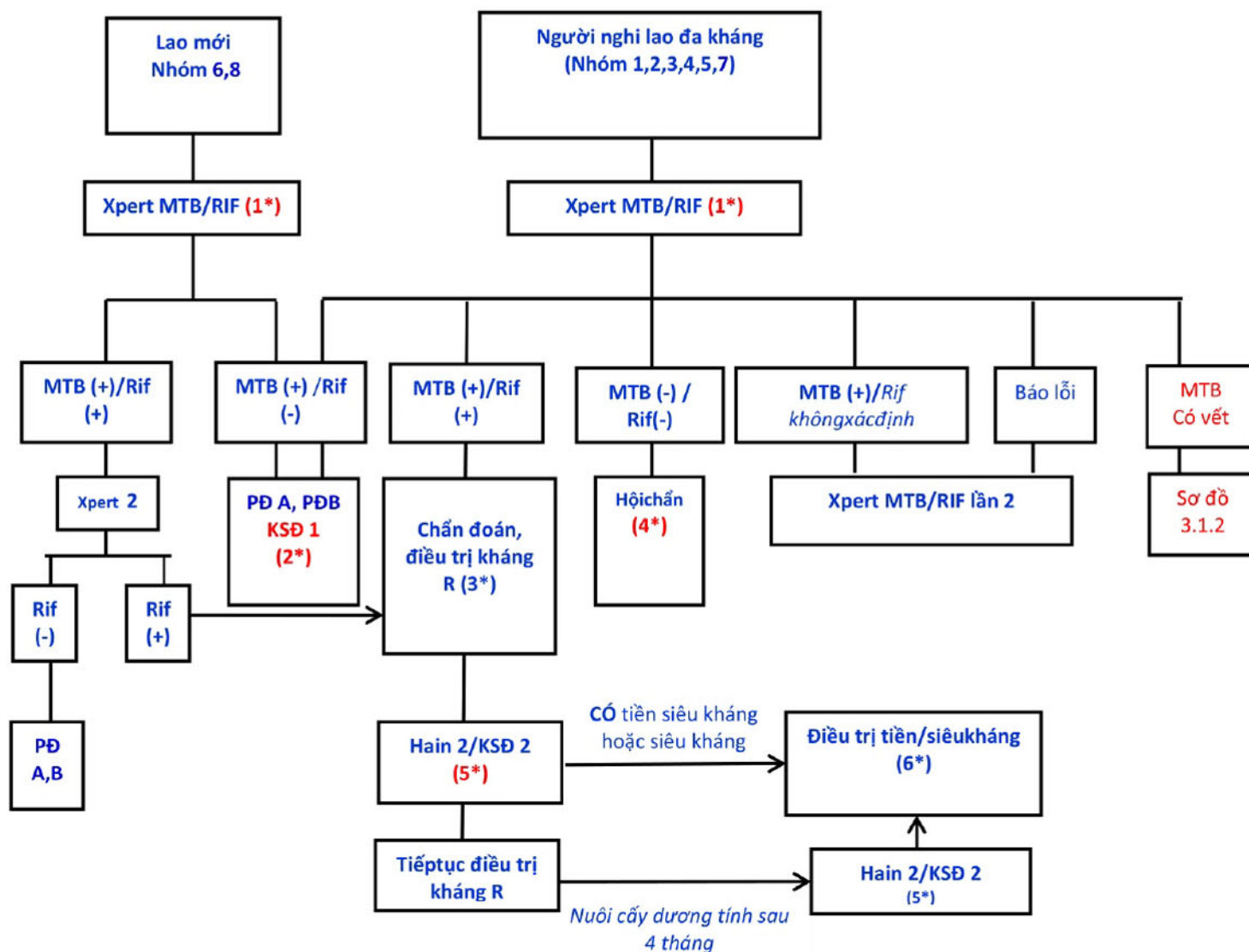
Rifamycins	Tất cả rifamycins (rifampicin và rifabutin) có tỷ lệ kháng chéo cao
Isoniazid	Tỷ lệ kháng chéo cao giữa isoniazid và ethionamide, Prothionamid nếu có đột biến inhA
Aminoglycosides và polypeptides	Am và Km có tỷ lệ kháng chéo rất cao. Am, Km, Cm có thể kháng chéo S có tỷ lệ kháng chéo thấp với Am, Km, Cm
Fluoroquinolones	Fluoroquinolones có kháng chéo ở nhiều mức độ khác nhau giữa các thuốc trong nhóm. Các phân tích trong phòng xét nghiệm cho thấy Fluoroquinolones thế hệ sau (levofloxacin, gatifloxacin, moxifloxacin) có thể vẫn còn hiệu lực khi thuốc thế hệ thấp (ofloxacin) có bằng chứng kháng. Tuy nhiên, chưa có kết luận rõ ràng về mối liên quan giữa bằng chứng trong phòng XN và bằng chứng lâm sàng Nếu levofloxacin (FQ thế hệ 3) có bằng chứng kháng, không khuyến cáo sử dụng FQs thế hệ 4 (moxifloxacin, gatifloxacin) vì không thể đảm

	bảo được những thuốc này còn nhạy cảm Mặc dù chưa có kết luận rõ ràng nhưng các nghiên cứu trong phòng XN cho thấy kháng chéo hoàn toàn giữa các thuốc FQs thế hệ 4 (giữa moxifloxacin và gatifloxacin)
Thiamides	Prothionamide và ethionamide kháng chéo 100%

PHỤ LỤC 3

Phụ lục 3.1. Sơ đồ chẩn đoán lao kháng thuốc

Sơ đồ 3.1.1 Sơ đồ chẩn đoán kháng thuốc theo các nhóm nguy cơ



Lưu ý sơ đồ 3.1.1

(1*) Một số bệnh phẩm ngoài phổi chưa có chỉ định Xpert, có thể chỉ định kháng sinh đồ

(2*) Chỉ định điều trị theo phác đồ lao vi khuẩn nhạy cảm với thuốc (phác đồ A hoặc B theo vị trí tổn thương).

Có thể làm KSD với thuốc lao hàng 1 nếu người bệnh thuộc nhóm tái phát, thất bại hoặc không âm hóa nhưng kết quả Xpert không kháng R

(3*) Chỉ định điều trị đa kháng, ưu tiên PĐ C nếu đủ tiêu chuẩn.

(4*) Lưu ý trên NB đang điều trị lao (không âm hóa, thất bại), tuy nhiên kết quả Xpert lại cho thấy không mắc lao. Cần hội chẩn và kiểm tra chất lượng mẫu đờm để loại trừ vi khuẩn Mycobacteria không lao (NTM). Nếu kết quả hội chẩn khẳng định không mắc lao, có thể làm nuôi cấy, định danh NTM

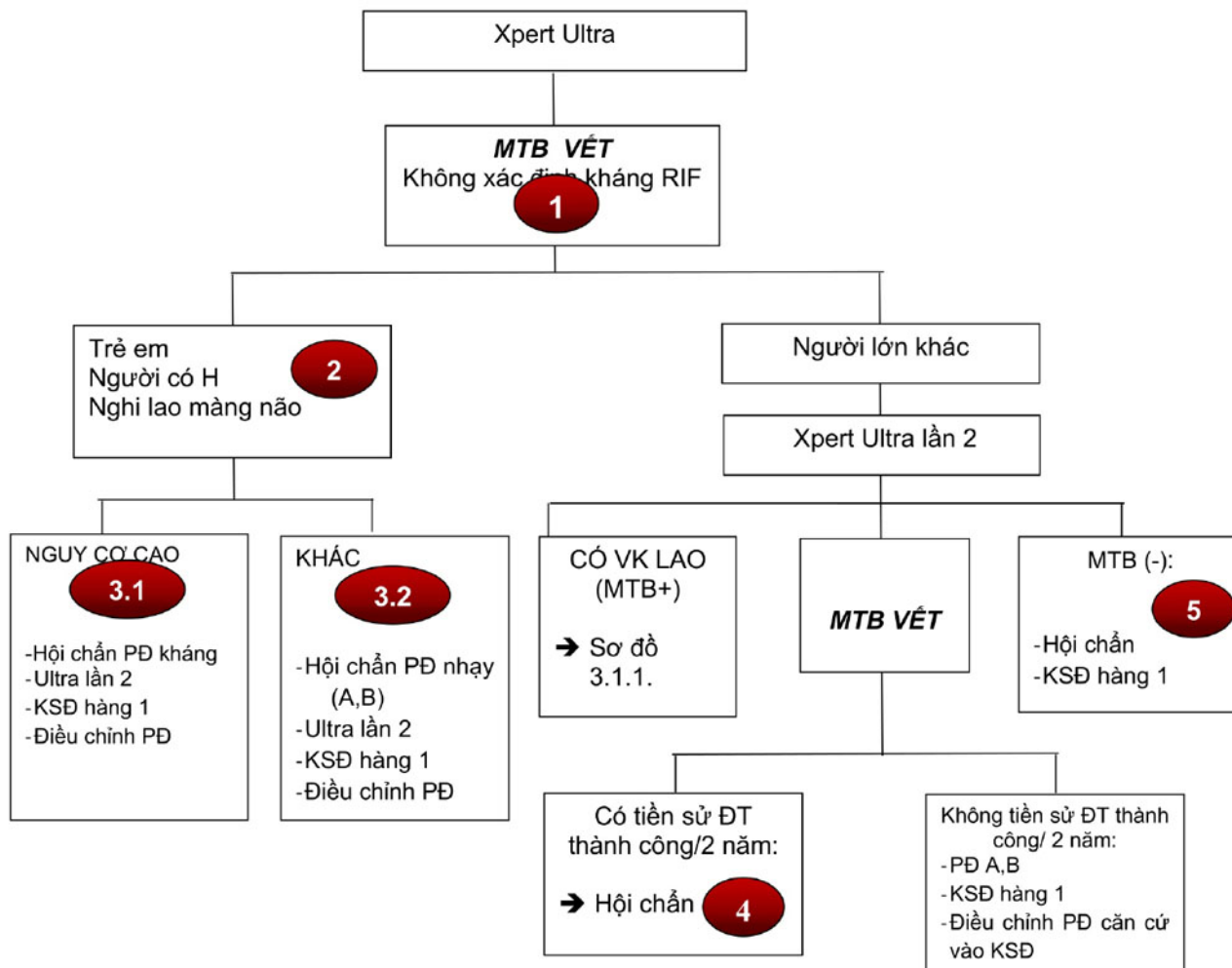
Một số trường hợp có kết quả MTB (-), tuy nhiên căn cứ vào các triệu chứng lâm sàng, XQ cũng không loại trừ bệnh lao (không có bằng chứng vi khuẩn)

(5*) Ưu tiên sử dụng Hain test hàng 2 để chẩn đoán nhanh tiền/siêu kháng. KSD truyền thống chỉ sử dụng để thực hiện cho các trường hợp cần khẳng định lại kết quả Hain 2 (vẫn nghi ngờ có kháng thuốc lao hàng hai khi kết quả Hain vẫn nhạy).

Trường hợp người bệnh thất bại phác đồ đa kháng, ngoài chỉ định Hain test hàng hai, có thể chỉ định kháng sinh đồ hàng 2, Hain test hàng 1 và KSD hàng 1 để có thêm lựa chọn thuốc cho người bệnh

(6*) Chỉ định điều trị tiền, siêu kháng (phác đồ cá nhân)

Sơ đồ 3.1.2. Hướng dẫn đối với kết quả “vết” trong thực hiện Xpert MTB/RIF Ultra



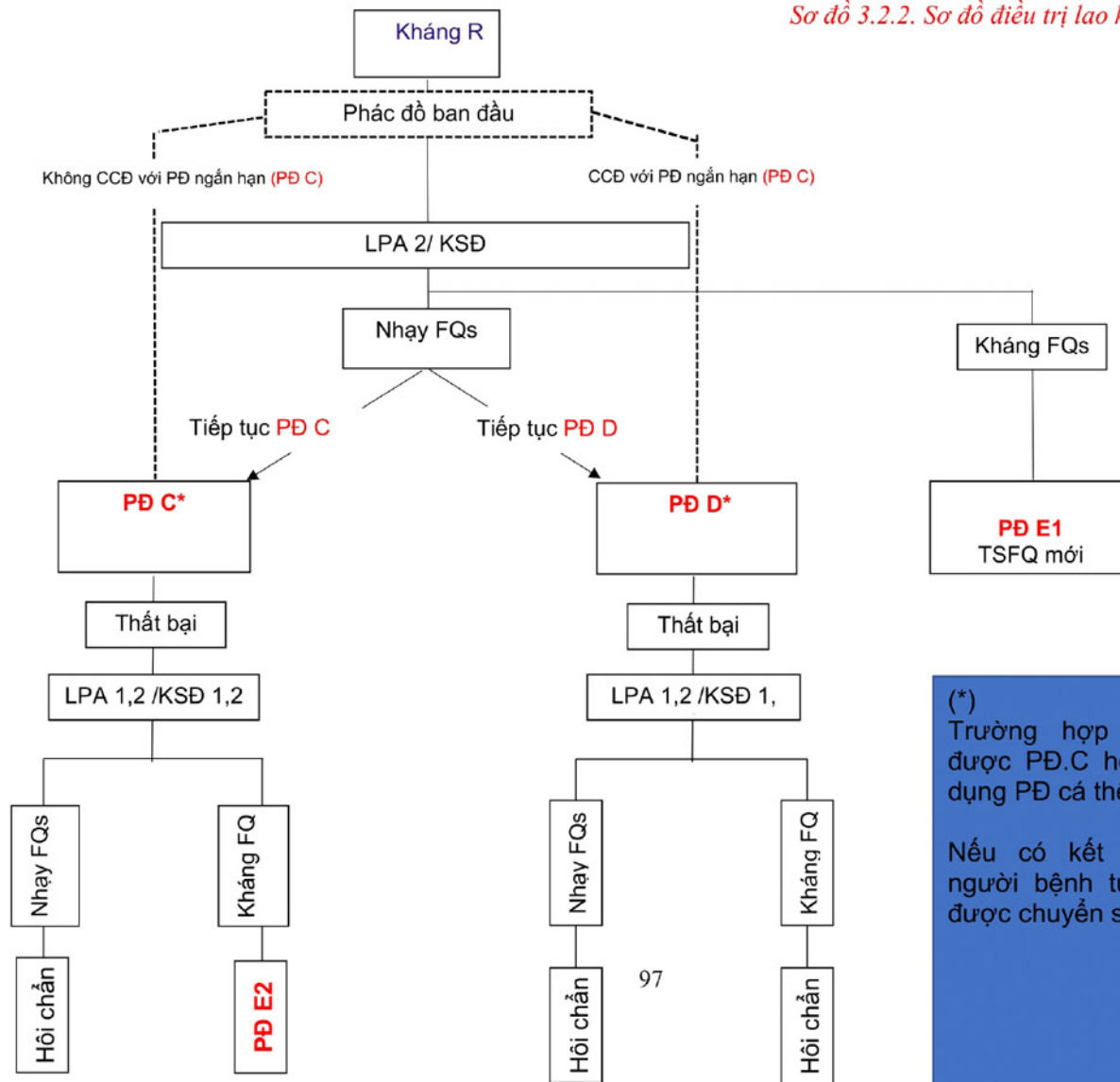
Giải thích sơ đồ 3.1.2.

1. MTB có vết, không cung cấp thông tin về nhạy hay kháng RIF
2. Người bệnh có thể dương tính với HIV hoặc chưa rõ về tình trạng HIV nhưng có bằng chứng lâm sàng rõ ràng về nhiễm HIV tại nơi có tỷ lệ cao nhiễm HIV hoặc trong nhóm người nguy cơ cao nhiễm HIV. Đối với đối tượng chưa nắm rõ tình trạng HIV thì cần thực hiện XN HIV theo hướng dẫn quốc gia.
 - 3.1. Nếu người bệnh thuộc nhóm có nguy cơ cao kháng thuốc, trước tiên cần tiến hành hội chẩn để xem xét chỉ định điều trị. Việc quyết định có điều trị hay không cần căn cứ vào triệu chứng lâm sàng, tiền sử tiếp xúc với người bệnh lao kháng thuốc, dấu hiệu XQ và các dấu hiệu cận lâm sàng khác hướng tới mắc lao. Trường hợp người bệnh được chỉ định điều trị, cần sử dụng phác đồ lao kháng thuốc, sau đó điều chỉnh phác đồ căn cứ vào kết quả Xpert Ultra lần 2 và/hoặc kháng sinh đồ. Các nhóm nguy cơ cao kháng thuốc bao gồm:
 - a. *Người tiếp xúc với NB lao đa kháng,*
 - b. *NB thất bại điều trị phác đồ lao nhạy cảm, phác đồ không kháng R*
 - 3.2. Nếu người bệnh không thuộc nhóm nguy cơ cao kháng thuốc, cần tiến hành hội chẩn để quyết định có nên điều trị hay không. Việc quyết định điều trị căn cứ vào triệu chứng lâm sàng, tiền sử tiếp xúc với người bệnh lao nhạy cảm, dấu hiệu XQ và các dấu hiệu cận lâm sàng khác hướng tới mắc lao. Trường hợp người bệnh được chỉ định điều trị, cần sử dụng phác đồ lao nhạy cảm, sau đó điều chỉnh phác đồ căn cứ vào kết quả Xpert Ultra lần 2 và/hoặc kháng sinh đồ.
4. Với người lớn đã điều trị lao thành công trong 5 năm gần đây, cả 2 lần xét nghiệm có thể có kết quả vết do còn xác vi khuẩn lao. Quyết định điều trị cần dựa trên triệu chứng lâm sàng X-quang, đáp ứng với điều trị thử bằng kháng sinh phổ rộng, có thể nuôi cấy, làm kháng sinh đồ với thuốc lao hàng 1.
5. Quyết định điều trị cần dựa trên triệu chứng lâm sàng X-quang, đáp ứng với điều trị thử bằng kháng sinh phổ rộng, có thể nuôi cấy, làm kháng sinh đồ với thuốc lao hàng 1.

Phụ lục 3.2: Sơ đồ điều trị



Sơ đồ 3.2.2. Sơ đồ điều trị lao kháng thuốc



(*)

Trường hợp không sử dụng được PD.C hoặc PD. D thì sử dụng PD cá thể

Nếu có kết quả kháng FQs, người bệnh từ PD C và D sẽ được chuyển sang phác đồ E1

Phụ lục 8.1: Thông tin về một số thuốc điều trị lao hàng 2

BEDAQUILINE (Bdq)	
Nhóm thuốc	Diarylquinoline
Cơ chế tác dụng chống lại vi khuẩn lao Chuyển hóa và thải trừ	Bdq có khả năng ức chế enzyme sinh tổng hợp ATP (ATP synthase) – một loại enzyme cần thiết cho việc cung cấp năng lượng cho vi khuẩn lao. Bdq có ái lực với ATP synthase của vi khuẩn cao gấp 20.000 lần so với ATP synthase của người, do vậy mà đích tác dụng của thuốc có tính chọn lọc cao. Thuốc được chuyển hóa ở gan bởi enzyme CYP3A4. Chất chuyển hóa chính là N-monodesmethyl-bedaquiline (M2), hoạt động kém hơn từ ba đến sáu lần so với hoạt chất ban đầu. Tuy nhiên, chất chuyển hóa M2 có thể gây ra độc tính tương tự như bedaquiline. Nồng độ M2 có vẻ liên quan tới kéo dài khoảng QT. Thuốc phân bố rộng ở các mô, liên kết với protein huyết tương > 99.9%). Thời gian bán thải trung bình của Bedaquiline và chất chuyển hóa N-monodesmethyl là khoảng 5.5 tháng. Thuốc thải trừ chủ yếu qua phân.
Liều dùng	Người lớn: - Tuần 1-2: 400mg/ngày, một lần/ngày. - Tuần 3-24: 200mg/lần x 3 lần/tuần. - Tổng thời gian điều trị là 24 tuần. Nên uống thuốc cùng thức ăn. Quên uống thuốc: Nếu quên uống một liều trong 2 tuần đầu điều trị, người bệnh không phải uống bù liều bỏ quên mà vẫn tiếp tục uống thuốc theo lịch trình điều trị thông thường. Từ tuần thứ 3 trở đi, nếu quên một liều thuốc (200mg), người bệnh phải uống bù liều bị bỏ quên ngay và điều chỉnh thời gian uống thuốc để đảm bảo tổng liều trong suốt 7 ngày không vượt quá 600mg (uống 3 lần/tuần, 200mg/lần, khoảng cách giữa các liều ít nhất 24 giờ). Trẻ em: Dữ liệu còn hạn chế.
Dạng bào chế	Viên nén 100mg
Bảo quản	Bảo quản ở nhiệt độ phòng 15-25°C
Hấp thu	Bedaquiline có dược động học tuyến tính và hấp thu tốt hơn khi dùng thuốc cùng thức ăn.
Phân bố vào dịch não tủy	Chưa có đủ dữ liệu thuốc vào được dịch não tủy.
Các trường hợp đặc biệt	- Phụ nữ có thai/phụ nữ cho con bú: Không khuyến cáo sử dụng do thiếu các dữ liệu nghiên cứu.

	- Suy thận: Không cần hiệu chỉnh liều ở người bệnh suy thận nhẹ tới trung bình. Trường hợp bệnh nhân suy thận nặng hoặc bệnh nhân giai đoạn cuối cần lọc máu hoặc thẩm phân phúc mạc, cần hết sức thận trọng khi sử dụng. - Suy gan: Không cần hiệu chỉnh liều ở người bệnh gan nhẹ tới trung bình. Liều dùng và độc tính chưa được nghiên cứu ở bệnh nhân suy gan nặng, sử dụng thận trọng và chỉ sử dụng khi lợi ích vượt trội nguy cơ.
Tác dụng không mong muốn (ADR)	Thường gặp: Rối loạn tiêu hóa (buồn nôn, nôn, đau bụng, chán ăn), đau khớp, đau cơ, đau đầu, ho ra máu, đau ngực, phát ban Ít gặp: QT kéo dài, tăng acid uric máu, tăng phospholipid, tăng enzyme gan. Có thể làm tăng nguy cơ viêm tụy.
Chống chỉ định	Chống chỉ định tuyệt đối: + Bệnh nhân từ chối sử dụng thuốc; + Quá mẫn với bedaquillin hoặc các thành phần của thuốc; + Bệnh nhân có nguy cơ biến chứng tim mạch cao: Khoảng QTcF > 500 ms (xác nhận bằng ECG lặp lại), có tiền sử xoắn đỉnh hoặc loạn nhịp tâm thất hoặc có bệnh lý mạch vành nặng. + Bệnh lý gan nghiêm trọng (men gan cao kèm bilirubin toàn phần cao gấp 2 lần bình thường, hoặc men gan cao gấp 5 lần bình thường, hoặc men gan vẫn cao liên tục trong thời gian trên 2 tuần sau khi đã có các giải pháp hỗ trợ) + Rối loạn điện giải nặng (mức độ 3; 4) hoặc rối loạn điện giải kéo dài không kiểm soát được. + Trẻ em dưới 6 tuổi. Chống chỉ định tương đối: cần cân nhắc cân trọng giữa nguy cơ, lợi ích trước khi đưa vào điều trị và tăng cường theo dõi giám sát biến cố bất lợi. + Trẻ em dưới 18 tuổi + Phụ nữ có thai hoặc cho con bú Thận trọng: Sử dụng thận trọng trong các trường hợp sau (cần theo dõi điện tâm đồ tần suất cao hơn, kết hợp với đánh giá nguy cơ và lợi ích): + Bệnh nhân trên 65 tuổi. + Bệnh gan hoặc tổn thương gan tuy chưa ở mức nghiêm trọng nhưng có men gan cao gấp 2 lần bình thường. + Suy thận, creatinine huyết thanh > 2 lần mức bình thường. + Sử dụng cùng các thuốc kéo dài QT khác + Bệnh nhân có chỉ số điện giải ngoài giới hạn bình thường + Bệnh nhân có chỉ số xét nghiệm amylase và lipase máu ngoài giới hạn

	bình thường. + Bệnh nhân có tiền sử bệnh lý cơ vân. + Nhiễm HIV (lưu ý khi dùng các thuốc ARV, thuốc cảm ứng hoặc ức chế CYP3A4 như efavirenz, thuốc ức chế protease) Lưu ý: Không khởi trị với bedaquiline khi điện giải đồ bất thường, cần điều chỉnh điện giải đồ về mức bình thường mới bắt đầu dùng thuốc.
Tương tác thuốc	- Bedaquiline được chuyển hóa bởi CYP3A4. Do đó, nên tránh sử dụng kết hợp với các thuốc cảm ứng hoặc ức chế CYP3A4. + Sử dụng kết hợp với chất ức chế CYP3A4 mạnh (ví dụ: nhóm thuốc điều trị nấm azole, một vài kháng sinh macrolid, thuốc ức chế protease...) có thể làm tăng nồng độ bedaquiline, theo đó tăng nguy cơ phản ứng phụ. Vì vậy, nên tránh việc sử dụng với các chất ức chế CYP3A4 trong hơn 14 ngày liên tục, trừ các trường hợp đặc biệt sau khi đã cân nhắc kỹ giữa lợi ích và nguy cơ. + Efavirenz (EFV) làm giảm nồng độ bedaquiline trong máu khi dùng đồng thời. Do đó, khuyến cáo thay thế EFV bằng Nevirapine (NVP) hoặc thuốc ức chế integrase khác khi dùng đồng thời với bedaquiline. + Ritonavir-thuốc tăng cường ức chế protease (PIs) sẽ làm tăng nồng độ bedaquiline trong máu khi dùng đồng thời. Khuyến cáo thay thế PI bằng một thuốc ức chế integrase khác (INSTI), ví dụ như dolutegravir (DTG) hoặc raltegravir (RAL). Nếu Ritonavir cần sử dụng, cần theo dõi ECG mỗi 2 tuần trong 8 tuần đầu điều trị. - Tránh dùng phối hợp cùng các thuốc kéo dài khoảng QT do có thể làm trầm trọng thêm kéo dài khoảng QT (ví dụ: clofazimine, kháng sinh quinolone: Lfx mức độ nhẹ hơn Mfx, các Macrolide: erythromycin, clarithromycin, azithromycin; delamanid, thuốc điều trị nấm nhóm azole, chất đối kháng thụ thể Serotonin 5-HT₃: ondansetron, một số thuốc chống nôn; một số thuốc điều trị ARV; một số thuốc chống sốt rét: quinine sulfat, chloroquine; thuốc điều trị loạn thần: chlorpromazine, haloperidol, thioridazine.
Giám sát sử dụng thuốc	- Điện tâm đồ phải được thực hiện trước khi bắt đầu điều trị, và ít nhất 2, 4, 8, 12 và 24 tuần sau khi bắt đầu điều trị. Theo dõi thường xuyên hơn nếu xuất hiện bất thường trên tim mạch, suy giáp hoặc rối loạn điện giải. - Theo dõi điện giải, chức năng gan hàng tháng khi dùng bedaquiline.
Giáo dục người bệnh và các dấu	Hướng dẫn bệnh nhân thông báo cho nhân viên y tế ngay lập tức nếu bất kỳ dấu hiệu nào sau đây xảy ra:

hiện cảnh báo	• Đau bụng • Vàng da hoặc mắt • Đánh trống ngực • Tức ngực • Ngất xỉu và gần như ngất xỉu
LINEZOLID (Lzd)	
Nhóm thuốc	Oxazolidinones
Cơ chế tác dụng trên vi khuẩn lao	Kháng sinh thuộc nhóm oxazolidinones được chứng minh trên thực nghiệm có tác dụng đối với các chủng vi khuẩn lao nhạy cảm và kháng thuốc mà không gây kháng chéo với các thuốc lao khác. Cơ chế tác dụng của linezolid là gắn chọn lọc vào vị trí 23S ribosom ARN của tiểu đơn vị 50S, do đó ngăn quá trình tổng hợp phức hợp khởi đầu tiểu đơn vị 70S (yếu tố cần thiết cho quá trình dịch mã của vi khuẩn)
Liều dùng	Người bệnh khởi đầu điều trị bằng linezolid dạng truyền tĩnh mạch có thể chuyển sang dạng uống mà không cần hiệu chỉnh liều do sinh khả dụng đường uống cao gần 100%. Người lớn: 600mg, một lần/ngày; Liều giảm xuống 300-400mg/ngày nếu phát hiện các biến cố bất lợi nghiêm trọng Trẻ em: 15mg/kg hàng ngày (cân nặng <16kg); 10-12mg/kg/ngày (cân nặng >15kg), tối đa 600mg/ngày. Tất cả các bệnh nhân dùng linezolid nên được bổ sung vitamin B6
Dạng bào chế	Viên nén: 600mg, 400mg Hỗn dịch uống: 100mg/5ml; chai 240ml Dung dịch tiêm truyền 2mg/1ml (túi 100, 200 hoặc 300mg)
Bảo quản	Bảo quản trong bao bì kín ở nhiệt độ phòng tốt nhất ở 15 - 25°C. Đối với dạng uống, sử dụng trong vòng 21 ngày kể từ khi mở nắp. Dạng thuốc tiêm: cần bảo quản tránh ánh sáng và không làm đông lạnh thuốc.
Hấp thu	Linezolid được hấp thu nhanh và gần như hoàn toàn qua đường uống.
Phân bố vào dịch não tủy	Nồng độ thuốc trong dịch não tủy bằng khoảng 1/3 nồng độ thuốc trong huyết tương.
Các trường hợp đặc biệt	- Phụ nữ có thai/Phụ nữ cho con bú: không khuyến cáo sử dụng do các dữ liệu nghiên cứu hạn chế - Suy thận: nồng độ thuốc dạng không còn hoạt tính tăng lên nhưng không có ý nghĩa nhiều trên lâm sàng. Không cần hiệu chỉnh liều. - Người bệnh gan: hiếm khi ghi nhận tăng enzyme gan
Tác dụng không	Thường gặp:

mong muốn (ADR)	+ Suy tủy (giảm tiểu cầu, bạch cầu, và/hoặc thiếu máu, bất sản nguyên hồng cầu nguyên phát, tăng bạch cầu ưa eosin) + Nôn, buồn nôn, tiêu chảy Ít gặp/Hiếm gặp: + Thị giác: nhìn mờ, mất thị lực và thần kinh ngoại vi có thể bị đảo lộn. + Nhiễm toan lactic, giảm bicarbonat
Chống chỉ định	- Quá mẫn với nhóm oxazolidinones - Các triệu chứng của bệnh thần kinh tiến triển (đau, tê, ngứa ran hoặc yếu ở các chi).
Tương tác thuốc	- Tránh dùng cùng các thuốc tác dụng trên hệ adrenergic và serotonergic như IMAO, các thuốc ức chế tái thu hồi serotonin (SSRI), thuốc chống trầm cảm ba vòng do có thể làm tăng các phản ứng trên thần kinh trung ương nghiêm trọng như hội chứng serotonin (thay đổi về tinh thần: lẫn lộn, vấn đề về trí nhớ..., co giật, ra mồ hôi nhiều, run rẩy, tiêu chảy) - Nguy cơ tăng huyết áp khi sử dụng linezolid cùng các thuốc kích thích hệ giao cảm, thuốc kích thích dopaminergic. - Tụt đường huyết quá mức đã được ghi nhận trên người bệnh đái tháo đường typ 2 sử dụng linezolid với cùng insulin hoặc các thuốc đái tháo đường đường uống.
Giám sát sử dụng thuốc	- Theo dõi công thức máu đầy đủ hàng tuần trong thời gian đầu, sau đó hàng tháng và khi cần thiết dựa trên các triệu chứng; có ít kinh nghiệm lâm sàng khi sử dụng kéo dài. - Kiểm tra mắt hai tháng một lần hoặc nếu các triệu chứng phát triển; khám bệnh thần kinh ngoại biên hàng tháng hoặc nếu phát triển các triệu chứng trên lâm sàng. - Viêm dây thần kinh thị giác: Nên ngừng linezolid nếu phát triển các triệu chứng trên thị giác và thần kinh ngoại vi; đánh giá nguy cơ có thể mù vĩnh viễn hoặc bị vô hiệu hóa vĩnh viễn thần kinh ngoại vi.
Giáo dục người bệnh và các dấu hiện cảnh báo	Thuốc có thể được dùng cùng hoặc không với thức ăn. Uống cùng bữa ăn nếu thuốc gây kích thích dạ dày. Tránh thức ăn và đồ uống có chứa tyramine: phô mát lâu năm, thịt khô, dưa cải bắp, nước tương, các loại bia và rượu vang đỏ. Hướng dẫn bệnh nhân thông báo cho nhân viên y tế ngay lập tức nếu bất kỳ điều nào sau đây xảy ra: • Đau, tê, ngứa ran hoặc yếu các chi • Phân đen, có nhựa đường hoặc tiêu chảy nặng • Chảy máu hoặc bầm tím bất thường

	• Mệt mỏi hoặc suy nhược bất thường • Nhức đầu, buồn nôn hoặc nôn.
MEROPENEM	
Nhóm thuốc	Kháng sinh nhóm carbapenem, họ beta-lactam
Tác dụng trên vi khuẩn lao	Tác dụng intro trên vi khuẩn lao, dữ liệu nghiên cứu trên lâm sàng còn hạn chế
Liều dùng	Người lớn: 1g mỗi 8 giờ hoặc 2g mỗi 12 giờ. Cần dùng cùng với clavulanate (đóng gói dưới dạng phối hợp amoxicillin/clavulate), 125mg mỗi 8-12 giờ Trẻ em: 20-40mg/kg mỗi 8 giờ
Đường dùng	Tĩnh mạch, không hấp thu qua đường uống
Dạng bào chế	Lọ bột pha tiêm chứa meropenem trihydrat tương đương với 500mg, 1g meropenem khan
Bảo quản	Bảo quản lọ thuốc bột ở nhiệt độ phòng 15 - 25 °C. Dung dịch thuốc được pha loãng trong dung dịch natri clorid 0,9% để truyền tĩnh mạch: không quá 4 giờ ở nhiệt độ phòng hoặc 24 giờ ở tủ lạnh 2-8°C
Phân bố vào dịch não tủy	Thuốc phân bố rộng rãi vào dịch não tủy
Các trường hợp đặc biệt	- Phụ nữ có thai, phụ nữ cho con bú: Còn ít dữ liệu sử dụng trên phụ nữ có thai; thận trọng tránh dùng meropenem. - Người bệnh suy thận: hiệu chỉnh liều, dùng sau khi lọc máu Người bệnh suy thận/lọc máu: Độ thanh thải creatinine 20-40ml/phút: 750mg mỗi 12 giờ Độ thanh thải creatinine < 20ml/phút: 500mg mỗi 12 giờ - Người bệnh suy gan: Không cần hiệu chỉnh liều.
Tác dụng không mong muốn (ADR)	Thường gặp: + Tiêu chảy, nôn, buồn nôn, đau đầu + Tăng transaminase, phosphatase kiềm Ít gặp: + Tăng bilirubin huyết thanh + Tăng ure, creatinine máu Hiếm gặp: Động kinh (ít gặp hơn so với imipenem)
Chống chỉ định	Quá mẫn với meropenem hoặc carbapenem khác
Giám sát sử dụng thuốc	Giám sát các dấu hiệu trên lâm sàng

Giáo dục người bệnh và các dấu hiện cảnh báo	Thông báo cho bác sĩ điều trị nếu đang dùng axit valproic hoặc bị dị ứng với penicillin, cephalosporin. Hướng dẫn bệnh nhân thông báo cho nhân viên y tế ngay lập tức nếu bất kỳ điều nào sau đây xảy ra: • Tiêu chảy nghiêm trọng (tiêu chảy toàn nước hoặc có máu) • Phát ban da, nổi mề đay hoặc ngứa • Sưng ở mắt, cổ họng hoặc môi • Thở khò khè hoặc khó thở.
IMIPENEM (Imp)/CILASTATIN (Cln)	
Nhóm thuốc	Kháng sinh nhóm carbapenem, họ beta-lactam
Hiệu quả trên vi khuẩn lao	Tác dụng intro trên vi khuẩn lao, dữ liệu nghiên cứu trên lâm sàng còn hạn chế.
Liều dùng	Người lớn: 1g Imipenem/lần mỗi 12 giờ. Cần dùng cùng với clavulanate (đóng gói dưới dạng phối hợp amoxicillin/clavulate), 125mg mỗi 8-12 giờ Trẻ em: Không khuyến cáo sử dụng cho trẻ dưới 15 tuổi. Meropenem được ưu tiên hơn.
Đường dùng	Tĩnh mạch. Không hấp thu qua đường uống
Dạng bào chế	Lọ bột pha tiêm Imipenem và cilastatin tỉ lệ 1:1; Lọ đóng gói sẵn hàm lượng 250mg, 500mg, 750mg (tính theo imipenem)
Bảo quản	Bảo quản lọ thuốc bột ở nhiệt độ phòng 15 - 25 °C. Dung dịch thuốc được pha loãng trong dung dịch natri clorid 0,9% để truyền tĩnh mạch: không quá 4 giờ ở nhiệt độ phòng hoặc 24 giờ ở tủ lạnh 2-8°C;
Phân bố vào dịch não tủy	Thuốc phân bố được vào dịch não tủy, nhưng trẻ em viêm màng não được điều trị bởi imipenem có tỉ lệ động kinh cao (meropenem được ưu tiên sử dụng viêm màng não và cho trẻ em)
Các trường hợp đặc biệt	- Phụ nữ có thai, phụ nữ cho con bú: Ít dữ liệu sử dụng trên phụ nữ có thai, chưa đủ bằng chứng về an toàn trên phụ nữ cho con bú - Người bệnh suy thận: hiệu chỉnh liều, dùng sau khi lọc máu + Độ thanh thải creatinine 20-40ml/phút: 750mg mỗi 12 giờ + Độ thanh thải creatinine <20ml/phút: 500mg mỗi 24 giờ - Người bệnh suy gan: Không cần hiệu chỉnh liều
Tác dụng không mong muốn (ADR)	Thường gặp: + Tiêu chảy, nôn, buồn nôn, đau đầu + Tăng transaminase, phosphatase kiềm Ít gặp:

	+ Con động kinh + Hạ huyết áp, đánh trống ngực + Viêm đại tràng giả mạc
Chống chỉ định	Quá mẫn với Imipenem hoặc carbapenem khác;
Giám sát sử dụng thuốc	Giám sát các dấu hiệu trên lâm sàng
Giáo dục người bệnh và các dấu hiệu cảnh báo	Hướng dẫn bệnh nhân thông báo cho nhân viên y tế ngay lập tức nếu bất kỳ điều nào sau đây xảy ra: • Nhịp tim nhanh hoặc không đều • Co giật • Tiêu chảy nghiêm trọng (ra nước hoặc có máu) • Phát ban da, nổi mề đay hoặc ngứa • Sưng mắt, cổ họng hoặc môi • Thở khò khè hoặc khó thở.
CYCLOSERIN (Cs)	
Cơ chế tác dụng trên vi khuẩn lao	Cycloserin có thể kìm khuẩn hoặc diệt khuẩn tùy theo nồng độ thuốc tại vị trí tổn thương và tính nhạy cảm của vi khuẩn gây bệnh Thuốc có cấu trúc giống acid amin D-alanin, vì vậy cycloserin ức chế sự chuyển đổi L-alanin thành D-alanin trong quá trình tổng hợp vách tế bào vi khuẩn.
Liều dùng	Người lớn: 10-15mg/kg/ngày (tối đa 1g/ngày). Thông thường sử dụng liều 500-750mg/ngày, chia 2 lần hoặc dùng 1 lần/ngày nếu người bệnh dung nạp được. Trẻ em: 10-20mg/kg/ngày (tối đa 1g/ngày) Nên phối hợp cycloserin với vitamin B6 (Người lớn: Bổ sung 50 mg vitamin B6 cho mỗi 250 mg cycloserin. Trẻ em: Dùng 1 - 2 mg/kg/ngày, thông thường 10 - 50 mg/ngày).
Đường dùng	Uống
Dạng bào chế	Viên nang 250mg
Bảo quản	Bảo quản trong bao bì kín ở nhiệt độ tốt nhất ở 15 -25°C. Cycloserin bền vững trong môi trường kiềm nhưng bị phân hủy nhanh trong môi trường trung tính hoặc acid.
Hấp thu	Hấp thu 70-90% qua đường uống. Thức ăn có thể làm giảm nhẹ hấp thu thuốc, tốt nhất nên uống thuốc khi đói, khả năng hấp thu không bị ảnh hưởng bởi nước cam, các thuốc antacid.
Phân bố vào dịch não tủy	Nồng độ cycloserin trong dịch não tủy bằng 50 - 80% nồng độ thuốc đồng thời trong huyết tương ở người bệnh có màng não không viêm và

	bằng 80 - 100% nồng độ thuốc đồng thời trong huyết tương ở người bệnh có màng não bị viêm.
Các trường hợp đặc biệt	- Phụ nữ có thai, phụ nữ cho con bú: Chỉ dùng khi thật cần thiết. Trẻ em đang bú mẹ cần được bổ sung vitamin B6 - Bệnh nhân suy thận: thuốc thải trừ qua thận, cần hiệu chỉnh liều Độ thanh thải < 30ml/phút hoặc bệnh nhân đang chạy thận nhân tạo (chú ý: cần dùng sau khi lọc máu): 250mg một lần/ngày, dùng hàng ngày hoặc 500mg/ngày dùng 3 lần/tuần. - Bệnh nhân suy gan: không cần hiệu chỉnh liều
Tác dụng không mong muốn (ADR)	Thần kinh trung ương là phản ứng thường gặp nhất, thường xuất hiện nhiều trong 2 tuần đầu điều trị và mất đi khi ngừng thuốc: ngủ gà, đau đầu, run rẩy, loạn vận ngôn, chóng mặt, lú lẫn, hốt hoảng, kích thích, trạng thái tâm thần, có ý định tự tử, hoang tưởng, phản ứng giảm trương lực, co giật cơ, rung giật cổ chân, tăng phản xạ, loạn thị, liệt nhẹ, cơn co cứng giật rung hoặc mất ý thức. Dùng liều cao cycloserin hoặc uống rượu trong khi điều trị sẽ làm tăng nguy cơ co giật.
Chống chỉ định	Quá mẫn với cycloserin Chống chỉ định tương đối: động kinh, trầm cảm, lo âu nặng, loạn tâm thần, nghiện rượu.
Tương tác thuốc	Cycloserin làm tăng tác dụng của rượu và phenytoin. Tác dụng không mong muốn của cycloserin đối với hệ thần kinh trung ương, tăng lên khi dùng phối hợp với isoniazid và ethionamid/prothionamid. Cycloserin có tính đối kháng với pyridoxin và làm tăng thải trừ pyridoxin ở thận; nhu cầu về pyridoxin có thể tăng ở người bệnh dùng cycloserin
Giám sát sử dụng thuốc	- Cycloserin có khoảng điều trị hẹp, vì vậy cần hiệu chỉnh liều theo nồng độ thuốc trong huyết tương. Theo dõi nồng độ thuốc trong máu ít nhất 1 lần/tuần ở bệnh nhân suy thận nặng, bệnh nhân dùng quá 500 mg/ngày và bệnh nhân có những dấu hiệu về nhiễm độc thần kinh. Ngộ độc cycloserin liên quan chặt chẽ tới nồng độ thuốc quá nhiều trong máu (> 35 µg/ml), cần hiệu chỉnh liều sao cho nồng độ thuốc trong máu luôn dưới 35 µg/ml. - Cần ngừng sử dụng thuốc ngay khi gặp tác dụng phụ (rối loạn tâm thần, có ý định tự sát). Ngừng điều trị hoặc giảm liều nếu người bệnh xuất hiện triệu chứng độc trên thần kinh.
Giáo dục người bệnh và các dấu	Tránh dùng cùng bữa ăn nhiều chất béo. Không sử dụng rượu bia. Người bệnh cần được bổ sung vitamin B6 đầy đủ.

hiện cảnh báo	Hướng dẫn bệnh nhân thông báo cho nhân viên y tế ngay lập tức nếu bất kỳ điều nào sau đây xảy ra: • Co giật • Run rẩy hoặc khó nói chuyện • Trầm cảm hoặc nghĩ đến việc làm tổn thương bản thân • Lo lắng, lú lẩn hoặc mất trí nhớ • Thay đổi tính cách, ví dụ: trở nên hung hãn • Phát ban hoặc phát ban • Đau đầu.
CLOFAZIMINE (Cfz)	
Nhóm thuốc:	Iminophenazine
Cơ chế tác dụng trên vi khuẩn lao	Clofazimin thuộc nhóm phenazin, có tác dụng chống viêm và chống <i>Mycobacterium</i> . Cơ chế tác dụng của clofazimin trên <i>Mycobacterium</i> chưa được biết rõ. Có thể do thuốc liên kết với DNA của <i>Mycobacterium</i> (chủ yếu là chuỗi base của guanin) và ức chế sự sao chép, phát triển của <i>Mycobacterium</i>
Liều dùng	Người lớn: 100-200mg/ngày, uống hàng ngày. Trẻ em: Dữ liệu còn hạn chế. Có thể dùng liều 2-5mg/kg (tối đa 100mg/ngày)
Dạng bào chế	Viên nang 50mg, 100mg
Đường dùng	Uống
Bảo quản	Bảo quản trong lọ kín, tránh ẩm, ở nhiệt độ 15 - 25°C hoặc thấp hơn.
Hấp thu	Clofazimin được hấp thu không hoàn toàn qua đường tiêu hóa. Sự có mặt của thức ăn trong đường tiêu hóa có thể làm tăng tốc độ và mức độ hấp thu thuốc.
Phân bố vào dịch não tủy	Có rất ít dữ liệu về khả năng qua hàng rào máu não của clofazimin
Các trường hợp đặc biệt	- Phụ nữ có thai, phụ nữ cho con bú: Không khuyến cáo sử dụng cho phụ nữ mang thai do không đủ bằng chứng về tính an toàn của thuốc cho thai nhi ở phụ nữ có thai. Hạn chế sử dụng clofazimin trong thời kỳ cho con bú. Clofazimin bài tiết vào sữa và da của trẻ bú mẹ có thể bị đổi màu. - Người bệnh suy thận: Không cần hiệu chỉnh liều - Người bệnh gan: thuốc chuyển hóa chủ yếu qua gan, sử dụng thận trọng và/hoặc hiệu chỉnh liều trên người bệnh suy gan nặng
Tác dụng không mong muốn (ADR)	Clofazimin dung nạp tốt ở liều 100 mg hằng ngày hoặc thấp hơn. Những phản ứng có hại thường gặp chủ yếu ở da, mắt và đường tiêu hóa.

	Thường gặp: + Đổi màu da cam/đỏ, kết mạc, giác mạc và dịch cơ thể + Khô da, ngứa, phát ban, mụn nước, sần da, nhạy cảm với ánh sáng + Mất cảm giác thèm ăn, tiêu chảy, đau thượng vị Ít gặp: + Phù, đau mạch, nhịp nhanh thất, kéo dài QT + Chảy máu đường tiêu hóa, tắc ruột, gan to, viêm gan, vàng da
Chống chỉ định	Mẫn cảm với clofazimine
Tương tác thuốc	- Các thuốc có khả năng kéo dài khoảng QT (bedaquilin, fluoroquinolon, macrolid, delamanid, các thuốc chống nấm azol): Cần thường xuyên kiểm tra điện tâm đồ của người bệnh.
Giám sát sử dụng thuốc	- Giám sát các triệu chứng lâm sàng. - Nên giảm liều nếu người bệnh bị đau bụng nóng rát, buồn nôn, nôn, ỉa chảy khi điều trị bằng clofazimin và nếu cần, tăng khoảng cách thời gian uống thuốc hoặc ngừng thuốc.
Giáo dục người bệnh và các dấu hiệu cảnh báo	Nên uống clofazimin trong bữa ăn để hấp thu thuốc đạt mức tối ưu Thuốc có thể làm đổi màu da và dịch tiết cơ thể thành màu cam, đỏ hoặc nâu đen. Điều này sẽ biến mất sau khi dừng thuốc, nhưng có thể mất nhiều thời gian. Tránh ánh nắng mặt trời và sử dụng kem chống nắng mạnh. Bệnh nhân cần thông báo cho nhân viên y tế ngay lập tức nếu bất kỳ điều nào sau đây xảy ra: • Phân có máu hoặc đen hoặc tiêu chảy. • Vàng da hoặc mắt • Buồn nôn, nôn mửa, đau bụng, chuột rút hoặc bông rớt • Trầm cảm hoặc có ý nghĩ làm tổn thương bản thân.
PROTHIONAMID (Pto)	
Nhóm thuốc:	Carbothionamide
Cơ chế tác dụng trên vi khuẩn lao	Thuốc có tác dụng đặc hiệu đối với vi khuẩn lao. Cơ chế tác dụng chưa được biết rõ, có thể là do ức chế tổng hợp acid mycolic là acid duy nhất và là thành phần cấu tạo chủ yếu của thành tế bào vi khuẩn lao. Ethionamid và protionamid thuộc nhóm carbothionamid, có cấu trúc hóa học giống như thioacetazon nên có kháng thuốc chéo một phần giữa ethionamid và thioacetazon; kháng chéo hoàn toàn giữa ethionamid với protionamid.
Liều dùng	Người lớn: thông thường 15-20mg/kg/ngày, thường sử dụng 500-750mg/ngày. Có thể chia ra 1-2 lần/ngày. Tối đa 1g/ngày

	Trẻ em: 15-20mg/kg/ngày, chia 2-3 lần. Tối đa 1g/ngày. Có thể dùng liều tăng dần để hạn chế kích ứng dạ dày-ruột. Dù chưa có đủ dữ liệu ủng hộ, các chuyên gia điều trị lao kháng thuốc khuyến cáo: tất cả các bệnh nhân nên được bổ sung vitamin B6 khi điều trị prothionamid (Người lớn: liều 100 mg/ngày. Trẻ em: Dùng 1 - 2 mg/kg/ngày, thông thường 10 - 50 mg/ngày).
Đường dùng	Uống
Dạng bào chế	Viên nén bao phim 250mg
Hấp thu	Thuốc được hấp thu gần như hoàn toàn theo đường uống.
Phân bố vào dịch não tủy	Thuốc vào dịch não tủy với nồng độ trung bình xấp xỉ nồng độ trong huyết tương
Các trường hợp đặc biệt	- Phụ nữ có thai, phụ nữ cho con bú: do nguy cơ gây khuyết tật cho thai nhi, không nên dùng trong thời kỳ mang thai. Chỉ nên dùng cho phụ nữ cho con bú sau khi cân nhắc giữa lợi ích và nguy cơ trên trẻ sơ sinh. - Bệnh nhân suy thận: Không cần hiệu chỉnh liều - Bệnh nhân có bệnh gan: Sử dụng thận trọng do có khả năng gây độc tính trên gan tương tự như Isoniazid
Tác dụng không mong muốn (ADR)	Rối loạn tiêu hóa là ADR thường gặp nhất của thionamid và có thể liên quan tới liều dùng. Những ADR thường gặp khác là trên thần kinh và gan. - Hệ tiêu hóa: Rối loạn tiêu hóa, chán ăn, nôn, buồn nôn (có thể điều chỉnh bằng thức ăn, hoặc uống thuốc trước khi đi ngủ, dùng thuốc chống nôn), miệng vị kim loại, tăng men gan, viêm gan, vàng da. - Nội tiết: Rụng tóc, mụn trứng cá, rối loạn kinh nguyệt, thiếu năng tuyến giáp hoặc bướu giáp, rối loạn/tăng đường huyết - Viêm dây thần kinh ngoại biên
Chống chỉ định	Quá mẫn với ethionamid/prothionamid
Tương tác thuốc	- Tăng độc tính trên gan và phản ứng không mong muốn trên đường tiêu hóa khi phối hợp cùng các thuốc điều trị lao khác: pyrazinamide, PAS, rifampicin, ethambutol - Tăng khả năng xuất hiện ADR trên thần kinh trung ương khi dùng cùng cycloserin, uống rượu
Giám sát sử dụng thuốc	- Theo dõi chức năng tuyến giáp, đánh giá về mắt (bao gồm cả soi đáy mắt) khi bắt đầu điều trị và định kỳ cho bệnh nhân. - Vì có khả năng gây độc cho gan, cần xác định nồng độ AST (SGOT) và ALT (SGPT) trong huyết thanh trước và hàng tháng trong khi điều trị với thionamid

Bảo quản	Bảo quản trong lọ đậy kín ở 15 ⁰ C - 25 ⁰ C.
Giáo dục người bệnh và các dấu hiệu cảnh báo	Thông báo cho nhân viên y tế ngay lập tức nếu bất kỳ điều nào sau đây xảy ra: • Bất kỳ vấn đề nào với mắt: đau mắt, mờ mắt, mù hoặc khó nhìn • Tê, ngứa ran hoặc đau ở bàn tay hoặc bàn chân • Vết bầm tím hoặc chảy máu bất thường • Thay đổi tính cách như trầm cảm, nhầm lẫn hoặc hung hăng • Vàng da hoặc mắt của bạn • Nước tiểu sẫm màu • Buồn nôn và ói mửa • Chóng mặt • Sưng vú (ở nam giới).