

BỆNH VIỆN PHỔI TRUNG ƯƠNG
CHƯƠNG TRÌNH CHỐNG LAO QUỐC GIA



HƯỚNG DẪN QUẢN LÝ BIẾN CỐ BẤT LỢI
TRONG ĐIỀU TRỊ LAO KHÁNG THUỐC

(Cập nhật 2023)



Hà Nội, 09/2023

MỤC LỤC

BẢNG DANH MỤC CÁC TỪ VIẾT TẮT	4
LỜI NÓI ĐẦU	6
PHẦN I. TỔNG QUAN	7
1.1. Giới thiệu thuật ngữ.....	7
1.2. Tính cấp thiết và lợi ích của việc triển khai quản lý biến cố bất lợi trong điều trị lao kháng thuốc tại Việt nam.....	7
1.3. Các thuốc điều trị lao kháng thuốc và biến cố có thể gặp.....	8
PHẦN II. PHÁT HIỆN VÀ XỬ TRÍ CÁC BIẾN CỐ BẤT LỢI	9
2.1. Xét nghiệm theo dõi phát hiện biến cố bất lợi.....	10
2.2. Triệu chứng, đánh giá mức độ và xử trí biến cố bất lợi	20
2.2.1. Hệ tiêu hóa	20
2.2.2. Hệ cơ xương khớp:	35
2.2.3. Mệt mỏi.....	38
2.2.4. Biến cố bất lợi trên hệ thần kinh.....	39
2.2.5. Bất thường về huyết học.....	59
2.2.6. Biến cố bất lợi trên thận.....	62
2.2.7. Biến cố bất lợi trên hệ nội tiết	66
2.2.8. Biến cố bất lợi trên tim mạch	69
2.2.9. Quá mẫn.....	73
2.2.10. Các biến cố khác.....	79
PHẦN III: BIẾN CỐ BẤT LỢI KHI SỬ DỤNG CÁC THUỐC KẾT HỢP VÀ CÓ TƯƠNG TÁC THUỐC	86
3.1. Tương tác của một số thuốc lao hàng hai với 1 số thuốc khác.....	86
3.2. Bảng tóm tắt tương tác giữa thuốc điều trị lao kháng thuốc và thuốc ARV	95
PHẦN IV: BIẾN CỐ BẤT LỢI TRONG ĐIỀU TRỊ LAO KHÁNG THUỐC Ở MỘT SỐ TRƯỜNG HỢP ĐẶC BIỆT	98
4.1. Đối với phụ nữ mang thai (PNMT), cho con bú	98

4.2. Đối với người có bệnh lý gan	104
4.3. Đối với người có bệnh thận mạn tính.....	106
4.4. Đối với người bệnh đái tháo đường.....	112
4.5. Đối với người nhiễm HIV	113
4.6. Đối với người bị bệnh động kinh	116
4.7. Đối với người bị bệnh trầm cảm	117
4.8. Đối với Trẻ em:	119
4.9. Đối với người già:	122
4.10. Đối với người bệnh suy dinh dưỡng:	124
Tài liệu tham khảo	125
PHẦN V: PHỤ LỤC	126
Phụ lục 1. Các công cụ tính QTcF.....	126
Phụ lục 2: Phương pháp PQRST đánh giá mức độ đau.....	129
Phụ lục 3. Tóm tắt các biến cố bất lợi trong điều trị lao kháng thuốc.....	132
Phụ lục 4. Các thuốc và biến cố bất lợi có thể gặp.....	134
Phụ lục 5: Nhận dạng thuốc gây tác dụng không mong muốn và giảm miễn cảm	139

BẢNG DANH MỤC CÁC TỪ VIẾT TẮT

3TC	Lamivudine
ABC	Abacavir
ADR	Adverse drug reaction (phản ứng có hại của thuốc)
AE	Adverse event (Biến cố bất lợi)
ALT	Alanin amino transferase
Am	Amikacin
Amx/Clv	Amoxicilin/Acid clavulanic
ARV	Anti-Retro-Viral (Kháng retrovirus)
AST	Aspartat amino transferase
ATV/r	Atazanavir/ritonavir
Bdq	Bedaquilin
BIC/FTC/TAF	Bictegravir/emtricitabine/tenofovir alafenamide
BS	Bác sĩ
Cfx	Ciprofloxacin
Cfz	Clofazimin
Clr	Clarithromycin
Cm	Capreomycin
CRP	CRP (C-reactive protein)
Cs	Cycloserin
Dlm	Delamanid
DRV/r	Darunavir/ritonavir
DTG	Dolutegravir
E	Ethambutol
ECG	Electrocardiogram (Điện tâm đồ)
EFV	Efavirenz
Eto	Ethionamid
FQs	Fluoroquinolones
FTC	Emtricitabine
Gfx	Gatifloxacin
H	Isoniazid
Hh	Isonizaid high dose (H liều cao)
Km	Kanamycin
KSD	Kháng sinh đồ
Lfx	Levofloxacin
LKT	Lao kháng thuốc
LPV/r	Lopinavir/ritonavir
Lzd	Linezolid
MDR TB/RR TB	Multidrug-Resistant Tuberculosis / Rifampicin Resistant TB (Lao đa kháng/lao kháng Rifampicin)
Mfx	Moxifloxacin
Mpm	Meropenem
NVP	Nevirapine
Ofx	Ofloxacin

Pa	Pretomanid
PAS	Acid para-aminosalicylic
PNMT	Phụ nữ mang thai
Pto	Prothionamid
QTcF	Khoảng QT hiệu chỉnh theo phương pháp Fredericia
R	Rifampicin
RAL	Raltegravir
Rfb	Rifabutin
Rpt	Rifapentin
RPV	Rilpivirine
RR-TB	Rifampicin-resistant tuberculosis (lao kháng Rifampicin)
S	Streptomycin
SAE	Serious Adverse event (biến cố bất lợi nghiêm trọng)
TAF	Tenofovir alafenamide
TDF	Tenofovir-DF
Th	Thioacetazol
Trd	Terizidon
USAID	Cơ quan phát triển quốc tế Mỹ
XN	Xét nghiệm
Z	Pyrazinamid
ZDV	Zidovudine

LỜI NÓI ĐẦU

Việt Nam là một trong 30 quốc gia có gánh nặng cao về lao kháng đa thuốc (MDR-TB) với ước tính hàng năm xuất hiện gần 9000 người mắc lao đa kháng thuốc. Mặc dù tỷ lệ điều trị thành công lao kháng thuốc ở Việt Nam trong những năm gần đây duy trì ở mức trên 70%, cao hơn mức trung bình toàn cầu (mức 60%) nhưng một tỷ lệ đáng kể người bệnh không dung nạp thuốc và xuất hiện biến cố bất lợi nghiêm trọng vẫn là vấn đề đáng quan tâm. Biến cố bất lợi vừa là nguyên nhân dẫn đến tình trạng kém tuân thủ điều trị, từ đó làm khuếch đại kháng thuốc, vừa là nguyên nhân gây tử vong nếu không được phát hiện và xử trí kịp thời. Phát hiện, đánh giá biến cố bất lợi để xử trí đúng cách sẽ giúp tăng cường tuân thủ điều trị của người bệnh, cải thiện hiệu quả điều trị và nâng cao chất lượng sống cho người bệnh.

Chương trình chống lao quốc gia đã ban hành tài liệu Hướng dẫn quản lý biến cố bất lợi trong điều trị lao kháng thuốc (cập nhật lần 1 năm 2018). Đến nay, các thuốc mới như Bedaquiline, Delamanid, Pretomanid và các phác đồ mới được sử dụng rộng rãi giúp người bệnh có thêm cơ hội được điều trị khỏi trong thời gian ngắn hơn, tuy nhiên cũng phát sinh các biến cố bất lợi mới và yêu cầu phải được theo dõi và quản lý chặt chẽ. Vì vậy, được sự hỗ trợ về kỹ thuật và tài chính của Dự án USAID hỗ trợ chấm dứt bệnh lao, thuộc tổ chức FHI 360, Chương trình chống lao quốc gia tiếp tục cập nhật tài liệu Hướng dẫn quản lý biến cố bất lợi trong điều trị lao kháng thuốc nhằm cung cấp thêm thông tin về quản lý các biến cố bất lợi đảm bảo việc điều trị cho người bệnh được an toàn và hiệu quả khi sử dụng thuốc và phác đồ mới.

Mặc dù tài liệu đã được biên soạn kỹ lưỡng, có tham khảo các tài liệu quốc tế và trong nước cũng như góp ý từ các chuyên gia trong các lĩnh vực cụ thể nhưng khó tránh khỏi các thiếu sót, ban biên tập mong được các đồng nghiệp đóng góp các ý kiến quý báu trong quá trình thực hành để giúp cho việc hoàn thiện trong các lần tái bản sau.

Hà nội, ngày 20 tháng 09 năm 2023

CHỦ NHIỆM

CHƯƠNG TRÌNH CHỐNG LAO QUỐC GIA



TS. BSCK. ĐINH VĂN LƯỢNG

Phần I. TỔNG QUAN

1.1. Giới thiệu thuật ngữ

- **Biến cố bất lợi (Adverse event- AE):** Là bất kỳ một biến cố bất lợi nào xảy ra trong quá trình sử dụng thuốc trong điều trị nhưng không nhất thiết là do phác đồ điều trị gây ra.
- **Phản ứng có hại của thuốc (Adverse drug reaction- ADR):**
 - Theo Luật Dược của Việt Nam (2005): Phản ứng có hại của thuốc là những tác dụng không mong muốn có hại đến sức khỏe, có thể xuất hiện ở liều dùng bình thường.
 - Theo định nghĩa của Tổ chức Y tế Thế giới: Phản ứng có hại của thuốc là phản ứng độc hại, không mong muốn và xuất hiện ở liều thường dùng cho người với mục đích phòng bệnh, chẩn đoán, điều trị bệnh hoặc làm thay đổi chức năng sinh lý của cơ thể.
- **Biến cố bất lợi nghiêm trọng (Serious adverse event- SAE):** Là một biến cố bất lợi mà hậu quả là: Tử vong hoặc đe dọa tính mạng người bệnh, nhập viện hoặc kéo dài thời gian nằm viện, tổn thương vĩnh viễn, bất thường về di truyền, dị tật trên thai nhi, 1 biến cố bất lợi nặng không gây nên những kết quả như trên ngay nhưng cần phải có các biện pháp xử trí để ngăn ngừa điều đó xảy ra.
- **Biến cố bất lợi được quan tâm đặc biệt (AE of special interest):** xuất hiện trong các thử nghiệm lâm sàng hoặc khi việc theo dõi được lưu tâm đặc biệt để ghi nhận và báo cáo, không quan tâm tới độ nặng, độ nghiêm trọng hay mối quan hệ nhân quả tới các phác đồ điều trị lao.
- **Biến cố bất lợi có ý nghĩa lâm sàng (AE of clinical significance) gồm:** Biến cố bất lợi nghiêm trọng (SAE), biến cố dẫn tới việc ngừng hoặc thay đổi điều trị, hoặc biến cố được đánh giá có ý nghĩa lâm sàng bởi bác sỹ điều trị.

1.2. Tính cấp thiết và lợi ích của việc triển khai quản lý biến cố bất lợi trong điều trị lao kháng thuốc tại Việt nam

Việt Nam là một trong số 30 quốc gia có gánh nặng bệnh lao và lao kháng thuốc cao trên thế giới. Điều trị bệnh lao kháng thuốc bằng thuốc lao hàng hai có nguy cơ gặp biến cố bất lợi cao hơn so với lao nhạy cảm vì với số lượng thuốc nhiều hơn, thời gian điều trị dài hơn, tương tác của thuốc lao với các thuốc điều trị đồng mắc. Đây là một trong những nguyên nhân khiến cho người bệnh kém tuân thủ điều trị, gây thất bại điều trị và

khuyết đại kháng thuốc, thậm chí đe dọa tính mạng, để lại di chứng vĩnh viễn hoặc tử vong. Gần đây là việc áp dụng các thuốc và phác đồ mới với các biến cố cần quan tâm đặc biệt càng đặt ra yêu cầu cao hơn về việc phát hiện sớm và xử trí kịp thời, chính xác các biến cố bất lợi. Điều này sẽ giúp tăng khả năng điều trị thành công cho người bệnh, nâng cao chất lượng sống cho người bệnh và củng cố niềm tin của người bệnh vào cán bộ y tế và hệ thống y tế, góp phần kiểm soát dịch tễ lao kháng thuốc trong cộng đồng.

1.3. Các thuốc điều trị lao kháng thuốc và biến cố có thể gặp

Bảng 1. Phân nhóm thuốc điều trị lao kháng thuốc

Nhóm thuốc và các bước xây dựng PD	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	Eto
	Prothionamide	Pto
	p-aminosalicylic acid	PAS

Bảng 2. Các biến cố bất lợi đã được ghi nhận trong điều trị lao kháng thuốc

Biến cố bất lợi	
1. Tiêu hóa	6. Thận*
Buồn nôn và nôn	Suy thận cấp
Viêm dạ dày, đau bụng	Rối loạn điện giải (Lưu ý hạ Kali máu)
Tiêu chảy	7. Nội tiết
Nhiễm độc gan, viêm gan	Suy giáp
2. Cơ xương khớp	Rối loạn đường máu
Đau cơ, khớp	Viêm tụy
Viêm, đứt gân	8. Tim mạch:
3. Mệt mỏi	Kéo dài QT*
Suy nhược cơ thể	9. Quá mẫn:
4. Thần kinh	Phát ban và phản vệ
Rối loạn thần kinh thị giác hoặc bệnh lý võng mạc*	10. Các rối loạn khác
Rối loạn tiền đình và giảm thính lực*	Tăng tiết nước bọt
Bệnh Thần kinh ngoại biên*	Miệng có vị kim loại
Trầm cảm	Rụng tóc
Rối loạn tâm thần và nhiễm độc hệ thần kinh trung ương	Nhiễm nấm bề mặt
Đau đầu	Vú to ở nam giới
Động kinh	Nhiễm toan lactic
Có ý định tự tử	Tăng sắc tố da và củng mạc
5. Huyết học*:	Phospholipidosis
Suy tủy (thiếu máu, giảm tiểu cầu, giảm bạch cầu)	

Ghi chú: - Các biến cố in nghiêng là các biến cố quan tâm theo khuyến cáo của Tổ chức Y tế Thế giới.

- Các biến cố có gắn dấu sao (*) là các biến cố quan tâm áp dụng tại Việt Nam

Phần II. PHÁT HIỆN VÀ XỬ TRÍ CÁC BIẾN CỐ BẤT LỢI

Để phát hiện các biến cố bất lợi cần theo dõi người bệnh trong suốt quá trình điều trị bao gồm theo dõi lâm sàng và xét nghiệm có liên quan để kịp thời phát hiện, quản lý và ngăn ngừa các biến cố hay gặp và biến cố nghiêm trọng. Nhiều biến cố rất dễ nhận ra (ví dụ: tăng sắc tố da do clofazimine) và người bệnh thường tự phát hiện được. Tuy nhiên, một số người bệnh ngại không khai báo hoặc chỉ khai báo khi được hỏi. Vì vậy cần chủ động tiếp cận người bệnh và sàng lọc một cách có hệ thống thông qua quan sát, hỏi bệnh và xét nghiệm theo dõi tái khám định kỳ.

2.1. Xét nghiệm theo dõi phát hiện biến cố bất lợi

Mỗi phác đồ điều trị khác nhau cần có các yêu cầu và các xét nghiệm theo dõi biến cố bất lợi, tần suất khác nhau (ví dụ theo dõi công thức máu toàn phần để theo dõi biến cố bất lợi đối với phác đồ có sử dụng Linezolid (Lzd), theo dõi chức năng gan là cần thiết đối với nhiều loại thuốc lao khác). Thời gian biểu thực hiện các xét nghiệm theo dõi trong quá trình điều trị của các phác đồ khác nhau được thể hiện như sau:

Bảng 3. Thời gian biểu theo dõi điều trị

Lưu ý: Các bảng dưới đây là thời gian biểu thực hiện trong quá trình điều trị. Người bệnh cần được tiếp tục theo dõi tái phát trong thời gian 24 tháng sau khi hoàn thành điều trị (thực hiện theo quy trình hướng dẫn hiện hành của Chương trình Chống lao Quốc gia)

Phác đồ BPaL (M)

<i>Nội dung đánh giá</i>	Ban đầu	2 tuần	Hàng tháng đến khi kết thúc điều trị
<i>Đánh giá lâm sàng</i>			
Các triệu chứng lâm sàng và cân nặng/BMI	X	X	X
Tâm lý	X		X
Bệnh thần kinh ngoại biên	X		X
Thị lực và thị lực màu, soi đáy mắt	X	X	
Xquang phổi	X		
ECG	X	X	X
<i>Xét nghiệm vi khuẩn học (b)</i>			
Soi đờm	X		X
Nuôi cấy	X		X
Kháng sinh đồ	X		Nếu nuôi cấy dương tính
<i>Các xét nghiệm theo dõi khác</i>			
Công thức máu toàn phần	X	X	X
Chức năng gan (AST, ALT)	X	X	X

<i>Nội dung đánh giá</i>	Ban đầu	2 tuần	Hàng tháng đến khi kết thúc điều trị
Điện giải đồ	X		X
Đường huyết / HbA1c	X		x
Amylase/ Lipase (c)	khi có chỉ định		
Acid lactic (d)	khi có chỉ định		
Chức năng thận (Urea, creatinine)	X	X	
Thử thai	X	Khi có chỉ định	
Xét nghiệm HIV / HBV / HCV	X	Khi có chỉ định	
Albumin	x	Khi có chỉ định	

(a) Thực hiện khám mắt có đo thị lực, thị lực màu và soi đáy mắt tại bất cứ thời điểm nào khi có dấu hiệu nghi ngờ.

(b) Có thể thực hiện các xét nghiệm này (soi trực tiếp/nuôi cấy/KSD) trên các mẫu bệnh phẩm lao ngoài phổi. Việc xét nghiệm theo dõi hàng tháng cần được thực hiện đầy đủ nếu có thể, đặc biệt trong trường hợp không ghi nhận đáp ứng với điều trị.

(c) Xem xét chỉ định tại thời điểm trước khi điều trị và tiếp tục nhắc lại trong quá trình điều trị nếu có dấu hiệu của viêm tụy.

(d) Chỉ định trong quá trình điều trị nếu có biểu hiện nghi ngờ nhiễm toan lactic

Phác đồ chuẩn ngắn hạn (Phác đồ C)

<i>Nội dung đánh giá</i>	Tháng từ thời điểm bắt đầu điều trị									
	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9 (11)
Đánh giá lâm sàng										
Khám lâm sàng và cân nặng/BMI	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Đánh giá tâm lý	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Thần kinh ngoại biên	X	X	X	X	X					
Đo thị lực, thị lực màu, Soi đáy mắt (a)	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
X-quang phổi	X	X			X		X			X
ECG (#)	X	X	X	X	X		X			X

Xét nghiệm vi khuẩn học										
Soi đờm (b)	X	X	X	X	XX	X	XX	X	X	XX
Nuôi cấy	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Kháng sinh đồ (c)	X				X					
Các xét nghiệm theo dõi khác										
Công thức máu toàn phần (##)	X	X			X		X			X
Creatinin, ure máu	X	X	X	X	X		X			X
Điện giải đồ: K, Na, Ca	X	X	X	X	X		X			X
Đường huyết / HbA1c	X	X	X	X	X		X			X
Amylase/ Lipase (d)	khi có chỉ định									
Acid lactic (e)	khi có chỉ định									
ASAT, ALAT, GGT Bilirubin (tp/tt) (#)	X	X	X	X	X		X			X
TSH	X				X		X			X
Acid uric	X				X		X			X
Thử thai	X	Khi có chỉ định								
Xét nghiệm HIV / HBV / HCV	X	Khi có chỉ định								
Albumin	X	Khi có chỉ định								
Đông máu cơ bản		Khi có chỉ định								

(a) Thực hiện khám mắt có đo thị lực, thị lực màu và soi đáy mắt tại bất cứ thời điểm nào khi có dấu hiệu nghi ngờ.

(b) Trong tháng thứ 4, tháng thứ 6, 2 mẫu đờm buổi sáng được XN để quyết định thời gian điều trị.

(c) Nếu nuôi cấy vẫn dương tính từ tháng thứ 4 trở đi hoặc dương tính trở lại sau âm hóa, cần XN chẩn đoán tiền/siêu kháng.

(d) Xem xét chỉ định tại thời điểm trước khi điều trị và tiếp tục nhắc lại trong quá trình điều trị nếu có dấu hiệu của viêm tụy.

(e) Chỉ định khi người bệnh sử dụng Lzd hoặc thuốc kháng virus (ART) để theo dõi và xử trí nhiễm toan lactic.

(#) Điều chỉnh tần suất XN đối với trẻ em

<i>Xét nghiệm</i>	<i>Tần suất</i>
ECG	• Bắt đầu điều trị, sau 2 tuần và 1 tháng, sau đó định kỳ hàng tháng • Có thể bắt đầu điều trị, sau 1 tháng, 2 tháng và 6 tháng và bất cứ khi nào có dấu hiệu bất thường
Công thức máu toàn phần	• Trước điều trị, định kỳ 2 tuần trong 2 tháng đầu tiên, tiếp đó làm hàng tháng • Khi giảm đáng kể Hgb, tiểu cầu hoặc bạch cầu trung tính (thay đổi từ 1 cấp độ trở lên) cần làm hàng tuần.
ALT, AST, Billirubin	• Trước khi điều trị, lặp lại hàng tháng trong 6 tháng đầu, sau đó 2 tháng một lần và bất cứ khi nào có dấu hiệu bất thường

##: Đối với công thức máu, nếu sử dụng 2 tháng Lzd thay cho Pto thì tần suất theo dõi trong 2 tháng đầu tương tự với phác đồ BpaL (M).

Phác đồ dài hạn (Phác đồ D và phác đồ cá thể, 18 – 20 tháng)

Nội dung đánh giá	Trước điều trị	Tháng																			
		1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20
Đánh giá lâm sàng																					
Khám lâm sàng và cân nặng/BMI	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x
Đánh giá tâm lý	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x
Thần kinh ngoại biên (a)	x	x	x	x	x				x			x			x			x			x
Đo thị lực, thị lực màu, soi đáy mắt	x	x	x	x	x	x	x	x	x			x			x			x			x
Xquang	x				x				x						x						x
ECG (#)	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x
Xét nghiệm vi khuẩn học																					
Soi đờm	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x
Nuôi cấy	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x
Kháng sinh đồ (b)	x				x (nếu cấy đờm còn dương tính từ T4)																
Các XN theo dõi khác																					
Công thức máu (#)	x	x	x	x	x	x	x	x	x			x			x			x			x
Creatinin/ure	x	x	x	x	x	x	x	x	x			x			x			x			x
Điện giải đồ (K, Na, Mg, Ca)	x	x	x	x	x	x	x	x	x			x			x			x			x
Amylase/ Lipase (c)		khi có chỉ định																			

Acid lactic (d)	khi có chỉ định																			
AST/ALT/GGT Bilirubin toàn phần/trực tiếp (#)	x	x	x	x	x	x	x	x	x			x			x			x		x
TSH (e)	x								x						x					x
Thử thai	x	khi có chỉ định																		
HIV /HBV / HCV	x	khi có chỉ định																		
Đường huyết / HbA1c	x	x	x	x	x	x	x	x	x			x			x			x		x
Albumin	x	khi có chỉ định																		
Acid uric	x								x			x			x			x		x
Đo thính lực (nếu dùng thuốc tiêm)	x	x	x	x	x	x	x	x	x											

- (a) Cần đánh giá lâm sàng hàng tháng để phát hiện bệnh lý thần kinh ngoại biên nếu người bệnh có sử dụng Lzd
- (b) Sử dụng các xét nghiệm kháng sinh đồ phát hiện kháng thuốc lao hàng hai, hàng 1 (bao gồm xét nghiệm SHPT hoặc KSĐ kiểu hình)
- (c) Khi người bệnh sử dụng Bdq, xem xét chỉ định tại thời điểm trước khi điều trị và tiếp tục nhắc lại trong quá trình điều trị nếu có dấu hiệu của viêm tụy.
- (d) Chỉ định khi người bệnh sử dụng Lzd hoặc thuốc kháng virus (ART) để theo dõi và xử trí nhiễm toan lactic
- (e) Cần theo dõi TSH thường xuyên (3-6 tháng/lần) ở người bệnh dùng PAS hoặc Eto/Pto.
- (#)
- Đối với công thức máu:
 - o Nếu sử dụng Lzd thì tần suất theo dõi trong 2 tháng đầu tương tự với phác đồ BpaL (M).

- o XN trước điều trị: Nếu người bệnh có vấn đề về xét nghiệm máu cần được hội chẩn tìm nguyên nhân, nếu đủ điều kiện điều trị thuốc lao cần theo dõi sát hơn trong quá trình điều trị, khác với người bệnh có xét nghiệm ban đầu bình thường.
- o Giảm tiểu cầu thường xuất hiện sau 2 tuần điều trị Lzd, tuy nhiên có thể sớm hơn ở người bệnh sử dụng phối hợp thuốc khác cũng có nguy cơ giảm tế bào máu, hoặc ở người có nguy cơ thiếu máu (người cao tuổi...). Vì vậy nên kiểm tra sớm sau điều trị từ 7-10 ngày.

Điều chỉnh tần suất XN đối với trẻ em: Xét nghiệm	Tần suất
ECG	• Bắt đầu điều trị, sau 2 tuần và 1 tháng, sau đó định kỳ hàng tháng • Có thể bắt đầu điều trị, sau 1 tháng, 2 tháng và 6 tháng và bất cứ khi nào có dấu hiệu bất thường
Công thức máu toàn phần	• Trước điều trị, định kỳ 2 tuần trong 2 tháng đầu tiên, tiếp đó làm hàng tháng • Khi giảm đáng kể Hgb, tiểu cầu hoặc bạch cầu trung tính (thay đổi từ 1 cấp độ trở lên) cần làm hàng tuần.
ALT, AST, Billirubin	• Trước khi điều trị, lặp lại hàng tháng trong 6 tháng đầu, sau đó 2 tháng một lần và bất cứ khi nào có dấu hiệu bất thường

Các thông số đánh giá cơ bản

Xét nghiệm huyết học: Nguy cơ ức chế tủy xương do Lzd có thể xảy ra sau thời gian ngắn sử dụng thuốc nên việc đánh giá huyết sắc tố (Hgb), bạch cầu trung tính và tiểu cầu trước điều trị Lzd là rất quan trọng. Thiếu máu trầm trọng là nguy cơ dẫn đến kết quả điều trị kém, mức huyết sắc tố thấp có thể là nguy cơ cao gặp biến cố bất lợi về huyết học nghiêm trọng do Lzd. Không nên dùng Lzd cho người bệnh có 1 trong 3 dấu hiệu (i) Hgb trước điều trị < 8 g/dL (mà không thể điều chỉnh nhanh bằng truyền máu), (ii) người bệnh có mức bạch cầu trung tính dưới $0,75 \times 10^9 /L$ hoặc (iii) tiểu cầu dưới $150 \times 10^9 /L$. Nguy cơ cao gây thiếu máu do Lzd có thể xảy ra ở người bệnh có công thức máu bình thường trước khi điều trị, vì vậy phải theo dõi Hgb ít nhất hai tuần một lần trong tháng đầu tiên và sau đó hàng tháng trong suốt thời gian sử dụng. Công thức máu toàn phần cần chỉ định khi cần thiết (dấu hiệu của suy tủy, đặc biệt với người bệnh có mức bạch cầu trung tính hoặc tiểu cầu tương đối thấp trước khi điều trị).

Xét nghiệm chức năng gan

Tổn thương gan do thuốc có thể do Pyrazinamid, Pretomanid, Isoniazid liều cao hoặc Bedaquiline, và ít gặp hơn do các thuốc hàng hai khác. Bệnh gan mạn tính, thứ phát do rượu và nhiễm vi-rút viêm gan B và C làm tăng nguy cơ tổn thương gan do thuốc trên người bệnh điều trị lao đa kháng, vì vậy nên sàng lọc viêm gan mạn tính (xét nghiệm vi-rút viêm gan B, C; đánh giá mức độ sử dụng rượu bia) cho người bệnh trước khi điều trị bằng các thuốc gây độc cho gan. Người bệnh lao đa kháng cần được theo dõi men gan, đồng thời đánh giá tình trạng suy chức năng gan trước khi điều trị và làm lại khi có dấu hiệu nhiễm độc gan. Người bệnh có tổn thương gan từ trước cần theo dõi chức năng gan thường xuyên hơn trong suốt liệu trình (chi tiết tham khảo hướng dẫn theo dõi phát hiện và xử trí nhiễm độc gan). Người nhiễm HIV đang dùng pyrazinamide nên được xét nghiệm men gan hàng tháng.

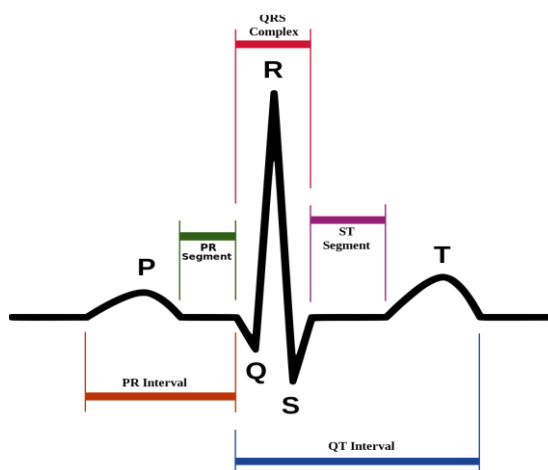
Khoảng QT

Nhiều loại thuốc bao gồm các thuốc chống lao có thể gây kéo dài QT. Danh sách các thuốc có thể gây kéo dài QT tra cứu tại.

www.qtdrugs.org

Kéo dài QT nghiêm trọng có thể dẫn đến nhiều rối loạn tim mạch nguy hiểm. Nhịp nhanh thất dạng xoắn đỉnh có thể dẫn đến đột tử.

Khoảng QT được đo từ bắt đầu sóng Q đến kết thúc sóng T. Chuyển đạo chi II hoặc chuyển đạo trước tim V5 là tốt nhất để đo khoảng QT; có thể sử dụng các chuyển đạo thay thế nếu kết thúc sóng T không rõ ràng. Khoảng QT thường thay đổi theo sinh lý (thời gian trong ngày, mức độ hoạt động và trạng thái cảm xúc). Khoảng QT cần phải được hiệu chỉnh theo nhịp tim của người bệnh và cho kết quả là Khoảng QT hiệu chỉnh (QTc).



Cách tính khoảng QT hiệu chỉnh

Công thức được sử dụng để hiệu chỉnh khoảng QT theo nhịp tim.

- Hiệu chỉnh Fridericia (QTcF): $QT_{cF} = \frac{QT}{\sqrt[3]{RR}}$

Có thể tính toán công thức trên bằng phương pháp thủ công (sử dụng máy tính tay, file excel) hoặc qua các ứng dụng trực tuyến khác nhau, có thể sử dụng bảng tra để quy đổi giá trị QTcF (Phụ lục 1).

Hiện nay, phương pháp hiệu chỉnh theo công thức Fredericia thường được áp dụng để tính toán QTcF. Công thức Fridericia cho kết quả chính xác hơn khi nhịp tim ở ngưỡng chậm hơn hoặc nhanh hơn so với các phương pháp điều chỉnh khác.

Khi phát hiện QTc bất thường, cần làm lại điện tâm đồ. Kết quả tự động từ máy ECG có thể không chính xác, cần tính lại bằng phương pháp thủ công nếu có nghi ngờ kéo dài QT.

Lưu ý:

- Các giá trị QT và RR sử dụng trong công thức hay bảng tra nói trên cần được đo thủ công.
- Nếu quy đổi đơn vị tính toán, thông số nhịp tim (HR)=60/RR

Đơn vị đo khoảng QT được tính bằng ms, khoảng RR được tính bằng s

Giá trị QTcF bình thường, đường biên, kéo dài và nguy hiểm:

QTcF được đánh giá là kéo dài khi > 450 ms đối với nam và 470 ms đối với nữ hoặc tăng trên 60ms so với mức ban đầu.

QTcF	Nam	Nữ	Lưu ý
Bình thường	<430	<450	Nếu có thể, bổ sung đo thủ công
Đường biên	430-450	450-470	Bổ sung đo thủ công
Kéo dài	>450	>470	Không phải là chỉ số đáng tin cậy liên quan đến tăng nguy cơ xoắn đỉnh.
	Tăng 60 ms so với mức ban đầu		Tuy nhiên cần đo thủ công, theo dõi ECG thường xuyên hơn, kiểm tra điện giải.
Nguy hiểm	500		Nguy hiểm, tăng nguy cơ xoắn đỉnh và có thể tử vong do loạn nhịp tim. Cần ngừng Bdq, Dlm và tất cả thuốc kéo dài QT.

Theo dõi về tâm lý xã hội

Một số thuốc điều trị lao đa kháng (ví dụ Cycloserin, Delamanid có thể gây biến cố bất lợi trên tâm thần kinh, trong khi các loại thuốc khác (ví dụ: Clofazimine) có thể không được xã hội chấp nhận và gây kỳ thị. Ngoài ra, một số người bệnh có thể bị rối loạn tâm thần hoặc trầm cảm trong quá trình điều trị MDR/RR-TB nhưng không liên quan trực tiếp đến thuốc

mà do rối loạn tâm thần do nguyên nhân khác hoặc các yếu tố gây căng thẳng tâm lý xã hội, chi phí thảm họa do bệnh gây ra. Vấn đề này có thể tác động đáng kể đến sức khỏe và tuân thủ điều trị của người bệnh nên cần được theo dõi chặt chẽ và xử trí kịp thời.

Chức năng thận

Cần đánh giá chức năng thận trước khi điều trị để xác định người bệnh có cần điều chỉnh liều dùng đối với 1 số thuốc hay không (Chi tiết tham khảo mục 4.3- Phần IV – Biến cố bất lợi trong điều trị lao khagns thuốc ở một số trường hợp đặc biệt) (ví dụ: Levofloxacin, Cycloserin, Pyrazinamide, Ethambutol, Carbapenem, Axit para-aminosalicylic). Người bệnh có tiền sử bệnh thận (bao gồm các bệnh đi kèm như HIV và đái tháo đường, tuổi cao hoặc có mức lọc cầu thận thấp cần được theo dõi chặt chẽ và thường xuyên trong suốt quá trình điều trị. Nếu chức năng thận ban đầu bình thường thì chỉ xét nghiệm khi có dấu hiệu lâm sàng hoặc khi người bệnh bắt đầu dùng thuốc có độc tính trên thận.

Chức năng tuyến giáp

Axit para-aminosalicylic hoặc Ethionamide/Prothionamide (hoặc cả hai) có thể gây suy giáp, có thể có dấu hiệu nghi ngờ trên lâm sàng và cần xét nghiệm nồng độ hormone kích thích tuyến giáp (TSH) để khẳng định. Bướu cổ có thể là biểu hiện của biến cố bất lợi do thuốc, nhưng thường khó phát hiện và có thể bị che lấp bởi các triệu chứng các biến cố bất lợi khác. Do đó, người bệnh cần được kiểm tra TSH để phát hiện suy giáp 3 tháng một lần hoặc sớm hơn nếu có triệu chứng nghi ngờ khi sử dụng các thuốc này. Liều lượng hormone trong liệu pháp thay thế tuyến giáp cần điều chỉnh dựa vào nồng độ TSH hàng tháng cho đến khi đạt được nồng độ ổn định và tiếp tục theo dõi 3 tháng một lần. Ở những vùng có bệnh bướu cổ do thiếu i-ốt, có thể bổ sung Iod song song với đánh giá và điều trị suy giáp.

2.2. Triệu chứng, đánh giá mức độ và xử trí biến cố bất lợi

Các biến cố bất lợi được sắp xếp theo hệ cơ quan như mô tả dưới đây. Các thuốc có mối liên quan nhiều hơn với biến cố, là nguyên nhân thường gặp gây ra biến cố ***được bôi đậm***.

2.2.1. Hệ tiêu hóa

Các biến cố có thể gặp bao gồm:

- Buồn nôn và nôn

- Viêm dạ dày, đau bụng
- Tiêu chảy
- Nhiễm độc gan

Buồn nôn và nôn	
<i>Thuốc nghi ngờ</i>	
Thuốc Lao: Eto/Pto, PAS, Bdq , H, E, Z, Cfz, Dlm, Lzd, Cs /Trd, Lfx, Mfx, Mpm, Ipm/cln, Pa, S	ARV: RTV, d4T , NVP, và hầu hết các thuốc khác
<i>Triệu chứng:</i> - Nôn- buồn nôn với các mức độ khác nhau (thoáng qua hoặc liên tục kéo dài). - Có thể có các biểu hiện kèm theo sau: • Chức năng sống bị ảnh hưởng (mạch, nhiệt độ, huyết áp) nếu nôn nghiêm trọng. • Có thể có dấu hiệu mất nước: da khô, mắt trũng, tiểu ít. Nặng hơn có thể xuất hiện lú lẫn, mệt mỏi, yếu. • Có thể có dấu hiệu của viêm gan như đau vùng gan, vàng mắt, vàng da, tiểu sẫm màu. • Nếu có xuất huyết tiêu hóa thì có thể có nôn ra máu, đại tiện phân đen...	
<i>Thăm khám và xét nghiệm</i> - Quan sát các dấu hiệu của viêm gan (mệt mỏi, đau tức vùng gan, vàng mắt vàng da), xuất huyết tiêu hóa (nôn ra máu hoặc đại tiện phân màu bã cà phê, đau bụng, hoa mắt, chóng mặt), mất nước (da khô/ véo da dương tính, mắt trũng, tiểu ít, lú lẫn) do nôn và buồn nôn là biểu hiện của nhiều bệnh. - Hỏi bệnh: • Người bệnh có bị buồn nôn và nôn? Nếu nôn, mô tả màu sắc và tính chất? • Mô tả triệu chứng: xảy ra khi nào, kéo dài bao lâu, yếu tố gì làm nặng hơn? • Có cảm giác chán ăn không? • Các thuốc đang sử dụng?	

- Đồ ăn ngày hôm nay?

- Xét nghiệm:

- Điện giải đồ
- Creatinin
- Hemoglobin (CTM máu ngoại vi), nội soi tiêu hóa trên nếu nghi ngờ xuất huyết tiêu hóa
- Các xét nghiệm khác nếu nghi ngờ bệnh lý gây nôn và buồn nôn: Test thử thai, XN men gan nếu nghi ngờ bệnh lý gan: AST, ALT...

Đánh giá mức độ:

Thông số	Mức độ 1	Mức độ 2	Mức độ 3	Mức độ 4
Buồn nôn	Buồn nôn thoáng qua (< 24 giờ) hoặc không liên tục nhưng không gây hoặc ít gây ảnh hưởng tới ăn uống	Buồn nôn kéo dài dẫn đến giảm ăn trong 24-48 giờ	Buồn nôn kéo dài dẫn đến giảm ăn > 48 giờ HOẶC phải chỉ định bồi phụ nước tích cực (ví dụ truyền dịch tĩnh mạch)	Các hậu quả gây đe dọa tính mạng (ví dụ: sốc do hạ huyết áp)
Nôn	Nôn thoáng qua hoặc không liên tục và không gây hoặc ít gây ảnh hưởng đến ăn uống	Các giai đoạn nôn thường xuyên không gây hoặc gây ra thiếu nước nhẹ	Nôn kéo dài dẫn đến giảm huyết áp tư thế đứng HOẶC cần chỉ định bồi phụ nước tích cực (ví dụ truyền dịch tĩnh mạch)	Các hậu quả gây đe dọa tính mạng (ví dụ: sốc do hạ huyết áp)

Xử trí

- Đánh giá các dấu hiệu nguy hiểm (ví dụ: mất nước, rối loạn điện giải, xuất huyết tiêu hóa và viêm gan). Trong trường hợp nôn nghiêm trọng kéo dài cần theo dõi chức năng thận, điều chỉnh rối loạn điện giải nếu cần. Trong trường hợp người bệnh bị mất nước, cần bù nước bằng đường uống hoặc truyền tĩnh mạch ngay lập tức nếu mất nước nặng hoặc người bệnh không thể uống được. Nếu có xuất huyết tiêu hóa cần điều trị nguyên nhân gây xuất huyết.

- Loại trừ và kiểm soát các nguyên nhân khác gây buồn nôn và nôn:
 - Buồn nôn và nôn mới khởi phát: Viêm gan, viêm tụy, tăng áp lực nội sọ, mang thai hoặc tiền sản giật, bệnh đường mật, bệnh lý thực quản – dạ dày – tá tràng.
 - Buồn nôn và/ hoặc nôn cũng có thể xảy ra với: Bệnh do vi rút cấp tính, không dung nạp lactose, suy thận cấp, cai rượu, liệt dạ dày do đái tháo đường, tắc ruột, lao hệ thần kinh trung ương, yếu tố tâm lý (ví dụ: lo lắng).
- Tư vấn cho người bệnh: Trong vài tuần đầu điều trị lao kháng thuốc, buồn nôn và nôn là triệu chứng hay gặp. Khi bắt đầu điều trị thường khó chịu nhất, cải thiện dần theo thời gian và khi sử dụng thuốc điều trị hỗ trợ mà không cần phải ngừng điều trị. Người bệnh có thể phải cố gắng chịu buồn nôn và nôn, tối thiểu trong giai đoạn đầu dùng thuốc. Các triệu chứng thường hồi phục khi ngừng dùng thuốc gây phản ứng.
- Các biện pháp hỗ trợ:
 - Chọn thức ăn dễ hấp thu, chia nhiều bữa nhỏ, dùng nước gừng hoặc kẹo.
 - Ăn nhẹ (bánh qui, bánh mỳ, cơm, trà) trước hoặc sau khi dùng thuốc hoặc thử các loại thức ăn khác nhau.
- Kiểm soát buồn nôn và nôn theo từng bước như sau:
 - Pha 1: Điều chỉnh cách dùng thuốc nhưng không giảm tổng liều sử dụng:
 - o Dùng Eto/Pto vào buổi tối
 - o Chia liều uống Eto hoặc PAS hai hoặc ba lần hàng ngày
 - o Dùng Eto/Pto hoặc PAS hai giờ sau khi sử dụng các thuốc chống lao khác
 - Pha 2: Sử dụng thuốc chống nôn nếu tình trạng nôn và buồn nôn vẫn tiếp tục khi đã điều chỉnh cách dùng thuốc như trên. Nếu người bệnh không đáp ứng với thuốc chống nôn này thì nên chuyển sang dùng thuốc chống nôn khác. Các thuốc chống nôn thường được sử dụng liều cố định hàng ngày và uống 30 phút trước khi dùng thuốc chống lao:
 - o Metoclopramid 10mg, uống 30 phút trước khi dùng thuốc chống lao (liều tối đa 0,5mg/kg cân nặng/ngày). Không sử dụng Metoclopramid dài hạn, thường tối đa 5 ngày (Thông tư của cục Quản lý Dược số 14585/QLD-TT, 26/08/2014)

- o Ondansetron 8mg, uống 30 phút trước khi dùng thuốc chống lao và lặp lại mỗi 8 giờ sau đó. Ondansetron có thể được sử dụng một mình hoặc kết hợp với Metoclopramid. Trong trường hợp buồn nôn dai dẳng, có thể tăng liều Ondansetron lên 24mg. Ondansetron là thuốc kháng thụ thể Serotonin 5-HT₃ và là một thuốc chống nôn mạnh, có thể kéo dài QT; nguy cơ này phải được cân bằng với lợi ích của người bệnh, cần xem xét việc người bệnh sử dụng các loại thuốc kéo dài QT khác và khả năng theo dõi ECG chặt chẽ hơn nếu cần thiết.
- o Promethazin 25 mg, uống 30 phút trước khi dùng thuốc chống lao hoặc trước khi ăn, tối đa 3 lần/ngày (có thể tăng liều Promethazin lên 50 mg x 3 lần/ngày để kiểm soát triệu chứng).
- o Các thuốc chống nôn khác như Dimenhydrin, Domperidon có thể sử dụng.
- o Đối với người bệnh đặc biệt lo lắng về hiện tượng buồn nôn (và với “buồn nôn và nôn cảm ứng trước đó”), thuốc an thần giải lo âu (5mg Diazepam hoặc 0,5 mg Lorazepam) có thể hiệu quả, uống 30 phút trước khi dùng thuốc chống lao. Lưu ý: Benzodiazepin có khả năng gây nghiện và không nên sử dụng Benzodiazepin liều cố định hàng ngày để điều trị buồn nôn.
- o Thuốc kháng histamin có thể hữu ích đối với buồn nôn liên quan đến độc tính trên thần kinh trung ương hoặc tiền đình.
- Pha 3: Giảm liều thuốc nghi ngờ bằng cách điều chỉnh liều phù hợp theo cân nặng mà không ảnh hưởng tới hiệu quả của thuốc hoặc phác đồ điều trị lao.
- Một biện pháp xử trí khác là ngừng thuốc gây ra phản ứng có hại trong 2 - 4 ngày và sau đó dùng trở lại với liều tăng dần trong 2 tuần. Trong trường hợp này, cần tư vấn cho người bệnh về việc ngừng thuốc tạm thời và dùng thuốc trở lại với liều tăng dần cho đến liều điều trị được dung nạp tốt nhất.
- Hiếm khi cần ngừng hoàn toàn thuốc nghi ngờ nhưng có thể cần cân nhắc trong trường hợp thực sự nghiêm trọng khi tất cả các biện pháp can thiệp đều thất bại. Lúc này cần thay thế thuốc khác hoặc thay đổi phác đồ điều trị.

Lưu ý:

- Ở người bệnh đang sử dụng các kháng sinh Aminoglycosid (Streptomycin, Kanamycin, Amikacin) và Capreomycin các triệu chứng nôn, buồn nôn có thể là dấu hiệu rối loạn tiền đình. Đây là phản ứng ít gặp khi sử dụng các thuốc này.
- Ở người bệnh đồng nhiễm HIV, nôn kéo dài và đau bụng có thể gây ra bởi tình trạng nhiễm toan lactic (đặc biệt ở người bệnh sử dụng Stavudin kéo dài) và/hoặc viêm gan thứ phát do sử dụng thuốc.

Viêm dạ dày, đau bụng

Thuốc nghi ngờ

Thuốc Lao: **PAS, Eto, Pto, Cfz** > FQs (Lfx, Mfx), H, E và Z, Mpm, Dlm, Amx/clv

ARV: **Hầu hết các thuốc ARV**

Các yếu tố nguy cơ:

- Các yếu tố/ bệnh lý như nhiễm H. Pylori và loét dạ dày – tá tràng.
- Dùng thuốc chống viêm không Steroid.
- Nghiện thuốc lá, rượu bia.
- Phụ nữ có thai

Triệu chứng:

- Đau thượng vị, chướng bụng, buồn nôn- nôn, bỏng rát hoặc khó chịu thượng vị, có vị chua trong miệng, đầy hơi. Các triệu chứng này thường nặng hơn vào buổi sáng hoặc trước khi ăn.
- Các triệu chứng của bệnh lý kèm theo nếu có.

Thăm khám và xét nghiệm:

- Quan sát các dấu hiệu:
 - Viêm gan (da và củng mạc mắt vàng, nước tiểu sẫm màu....)
 - Xuất huyết tiêu hóa (nôn hoặc đại tiện ra máu hoặc phân đen)
- Hỏi bệnh:
 - Người bệnh có bị đau thượng vị không? Có bị nôn ra máu hay đại tiện phân đen không?

- Mô tả các triệu chứng: xảy ra khi nào, kéo dài bao lâu, yếu tố gì làm nặng hơn?
- Đại tiện bao nhiêu lần một ngày? Tính chất phân như thế nào? Có máu hoặc nhầy trong phân không?

- Xét nghiệm:

- Test thử thai.
- Tùy theo yếu tố nguy cơ, bệnh nền kèm theo hoặc định hướng nguyên nhân để cho xét nghiệm phù hợp.

Đánh giá mức độ (dựa trên nội soi thực quản – dạ dày – tá tràng):

Thông số	Mức độ 1	Mức độ 2	Mức độ 3	Mức độ 4
Viêm niêm mạc/viêm dạ dày	Sung đỏ niêm mạc	Các giả mạc hoặc tổn thương loét.	Các lớp giả mạc hoặc các tổn thương loét HOẶC xuất huyết niêm mạc cùng với tổn thương nhẹ	Hoại tử tổ chức HOẶC chảy máu niêm mạc rải rác tự nhiên HOẶC các hậu quả gây đe dọa tính mạng (ví dụ: do hít phải)

Xử trí:

- Tìm nguyên nhân gây đau bụng và xử trí theo nguyên nhân:
 - Đau bụng có thể liên quan đến biến cố bất lợi nghiêm trọng như viêm tụy, nhiễm axit lactic và viêm gan (xem các nội dung liên quan). Khi nghi ngờ đau bụng do căn nguyên nào thì cần làm xét nghiệm phù hợp để khẳng định và ngừng thuốc nghi ngờ.
 - Trong trường hợp nghi ngờ đau bụng do viêm dạ dày, xem xét các nguyên nhân khác gây viêm dạ dày như sử dụng thuốc chống viêm không Steroid hoặc nhiễm Helicobacter Pylori và xử trí phù hợp.
 - Ở người bệnh đồng nhiễm HIV, đau bụng là biến cố bất lợi thường gặp và thường liên quan đến các thuốc ARV.
- Xử trí viêm dạ dày: Là biến cố bất lợi thường gặp khi điều trị lao kháng thuốc và có thể điều trị khỏi. Viêm dạ dày cần được phát hiện và xử trí thích hợp để giúp người bệnh giảm đau và tuân thủ điều trị lao. Cụ thể:

- Nên chia nhỏ và ăn nhiều bữa. Tránh dùng thức ăn, đồ uống có thể gây triệu chứng nặng hơn: rượu, cà phê, đồ cay, đồ chua, đồ nhiều chất béo.
 - Nếu xuất hiện các triệu chứng nghi ngờ viêm dạ dày, cần sử dụng thuốc ức chế bơm proton (Omeprazol 20mg x 1 lần/ngày) hoặc thuốc kháng H2 (Ranitidin 150mg x 2 lần/ngày hoặc 300mg x 1 lần/ngày).
 - Tránh sử dụng thuốc trung hòa acid do thuốc này làm giảm hấp thu Fluoroquinolon và giảm hấp thu H, E ở mức thấp hơn. Nếu bắt buộc sử dụng thuốc trung hòa acid, cần uống trước 2 giờ hoặc sau 3 giờ sử dụng thuốc chống lao để không ảnh hưởng đến hấp thu Fluoroquinolon.
- Giảm liều đối với thuốc nghi ngờ xuống mức thấp nhất dựa trên cân nặng nếu không kiểm soát được các triệu chứng bằng thuốc kháng H2 hoặc thuốc ức chế bơm proton và điều này không làm ảnh hưởng tới hiệu quả của thuốc hoặc phác đồ điều trị.
 - Trong trường hợp đau bụng nghiêm trọng, dừng thuốc nghi ngờ trong một thời gian ngắn (1 đến 7 ngày). Có thể dừng hoàn toàn thuốc nghi ngờ nếu điều này không làm ảnh hưởng tới phác đồ hoặc thay thế bằng một loại thuốc hiệu quả khác nếu cần. Nếu Cfz hoặc FQ bị ngưng sử dụng có thể cần thay đổi phác đồ điều trị.
 - Có thể dự phòng viêm dạ dày bằng thuốc kháng H2 hoặc thuốc ức chế bơm proton khi bắt đầu điều trị MDR-TB.

Lưu ý:

- Cfz có liên quan đến chứng đau bụng nghiêm trọng, trong những trường hợp như vậy, nên dừng Cfz. Nếu dừng Cfz khi người bệnh đang điều trị phác đồ ngắn thì cần phải chuyển sang phác đồ thay thế.
- Viêm dạ dày là tình trạng phổ biến trong thai kỳ, nhưng người bệnh mang thai bị đau bụng dai dẳng hoặc dữ dội cần phải được xem xét các nguyên nhân khác không liên quan đến thuốc.
- Thuốc ức chế bơm proton kéo dài (trên 6 tháng liên tục) có thể gây hạ magie huyết và kéo dài khoảng QT. Nguy cơ này phải được cân bằng với lợi ích của người bệnh, cần xem xét việc người bệnh sử dụng các loại thuốc kéo dài khoảng QT khác và khả

năng theo dõi ECG chặt chẽ hơn nếu cần thiết. Ngoài ra thuốc có thể gây giảm hấp thu vitamin B12, tăng nguy cơ nhiễm khuẩn đường tiêu hóa.

Tiêu chảy	
<i>Thuốc nghi ngờ</i>	
Thuốc Lao: PAS > Eto/Pto > FQ (Lfx, Mfx), Lzd, Amx/Clv, Mpm, Pa	ARV: Tất cả thuốc ức chế enzyme Protease (PI), ddI
Triệu chứng: - Đại tiện phân lỏng ≥ 3 lần mỗi ngày. - Nếu tiêu chảy có kèm theo sốt và/hoặc có máu trong phân cần tìm nguyên nhân khác hơn là phản ứng có hại của thuốc chống lao. - Triệu chứng mất nước: véo da dương tính, thiếu niệu- vô niệu, lú lẫn...	
Thăm khám và xét nghiệm: - Quan sát các dấu hiệu của mất nước (khát nước, da khô, mắt trũng...), xuất huyết tiêu hóa (nôn ra máu, đại tiện phân đen...). - Hỏi bệnh: • Tiêu chảy bắt đầu khi nào? • Đại tiện bao nhiêu lần một ngày? Tính chất phân như thế nào? Có máu hoặc chất nhầy trong phân không? • Có đau quặn bụng hoặc mót rặn sau khi đại tiện? Yếu tố gì làm cho tiêu chảy đỡ hay nặng hơn? - Xét nghiệm: • Đánh giá tình trạng mất nước, rối loạn điện giải: Hct, Điện giải đồ • Đánh giá tình trạng nhiễm trùng: Công thức máu, CRP... • Các XN khác tùy theo nguyên nhân, bệnh nền kèm theo.	

Đánh giá mức độ:

Thông số	Mức độ 1	Mức độ 2	Mức độ 3	Mức độ 4
Tiêu chảy ở người lớn và trẻ em > 1 tuổi	Các giai đoạn đại tiện phân không thành khuôn thoáng qua hoặc không liên tục HOẶC đại tiện tăng # 3 lần so với ban đầu sau thời gian 24 giờ.	Giai đoạn đại tiện phân không thành khuôn đến phân lỏng HOẶC tăng đại tiện 4-6 lần so với ban đầu trong thời gian 24 giờ.	Tiêu chảy ra máu HOẶC đại tiện tăng # 7 lần trong thời gian 24 giờ HOẶC phải chỉ định truyền dịch tĩnh mạch	Các hậu quả gây đe dọa tính mạng (ví dụ shock do hạ huyết áp)

Xử trí

- Đánh giá các dấu hiệu nguy hiểm bao gồm mất nước, rối loạn điện giải (đặc biệt là hạ kali máu), đánh giá chức năng sống nếu tiêu chảy nặng. Bù nước và điện giải tùy tình trạng người bệnh. Đối với trẻ em có tiêu chảy cấp, bổ sung Kẽm (20 mg/ngày) trong thời gian 10-14 ngày để cải thiện khả năng hấp thu nước và điện giải.
- Cần đánh giá các nguyên nhân khác có thể gây ra tiêu chảy:
 - Nhiễm Clostridium difficile: có thể liên quan đến việc sử dụng kháng sinh phổ rộng (như các Fluoroquinolon). Nhiễm trùng này có thể diễn tiến thành viêm đại tràng nghiêm trọng, thậm chí đe dọa tính mạng. Tiêu chảy ra máu kèm theo sốt, đau bụng dữ dội và tăng bạch cầu là dấu hiệu cảnh báo của viêm đại tràng giả mạc.
 - Ký sinh trùng và các vi sinh vật gây bệnh trong nước: cần đánh giá nguyên nhân này và có biện pháp điều trị phù hợp nếu người bệnh mắc phải.
 - Không dung nạp Lactose : đặc biệt nếu người bệnh ăn thức ăn lạ không nằm trong khẩu phần ăn bình thường.
 - Hội chứng ruột kích thích.
- Tiêu chảy thường gặp sớm khi điều trị lao kháng thuốc. Khuyến người bệnh cố gắng chịu đựng tình trạng tiêu chảy và đầy hơi ở mức độ có thể, các triệu chứng này có khả năng nhẹ dần theo thời gian mà không cần phải ngừng thuốc điều trị lao. Khuyến khích người bệnh uống đủ nước theo nhu cầu. Tránh dùng thức ăn nhiều chất xơ, nhiều chất béo/ chiên rán.

Dùng các sản phẩm men tiêu hóa hoặc sữa chua (không dùng trong vòng 2h dùng thuốc FQ) có thể cải thiện triệu chứng do cung cấp các vi khuẩn đường ruột có ích.

- Nếu tiêu chảy vẫn tiếp tục xảy ra, không có biến chứng (không có máu trong phân và không sốt) và không thể thay đổi phác đồ:
 - Sử dụng các thuốc làm đặc phân (diosmectite), thuốc ức chế enkephalinase ngoại vi (racecadotril)
 - Cân nhắc điều trị bằng thuốc giảm nhu động ruột (loperamide), phải loại trừ tiêu chảy do nhiễm khuẩn:
 - o Người lớn: Loperamid 4mg đường uống, tiếp theo là 2mg sau mỗi lần tiêu chảy và tối đa 10mg trong 24 giờ.
 - o Trẻ em: Loperamid chỉ có thể được sử dụng ở trẻ em trên 2 tuổi (chống chỉ định ở trẻ dưới 2 tuổi).
 - Tạm dừng thuốc đến khi hết tiêu chảy. Bắt đầu sử dụng lại thuốc tại một thời điểm trong vòng 4 ngày. Bắt đầu dùng lại với các thuốc cho là ít có khả năng gây tiêu chảy nhất. Đối với PAS, khi sử dụng lại nên tăng liều chậm. Tiêu chảy do PAS thường cải thiện sau vài tuần dùng thuốc hoặc dùng PAS 1 lần mỗi ngày nếu dung nạp được.
 - Tiêu chảy do Lzd có thể hết khi giảm liều.
- Nếu tình trạng tiêu chảy nghiêm trọng và không thể cải thiện, cần ngừng thuốc này và thay thế bằng thuốc chống lao khác có đủ hiệu quả nếu cần thiết.
- Nếu tiêu chảy xảy ra với nhiều thuốc, cân nhắc tách thời điểm sử dụng các thuốc: Các thuốc trong phác đồ nên được sử dụng thành các lần khác nhau trong ngày, cách nhau vài giờ.

Nhiễm độc gan

Thuốc nghi ngờ

Thuốc Lao: Hay gặp ở **Z, Hh, R, Rfb, Bdq, Pto/Eto, PAS** và ít gặp hơn ở các thuốc còn lại: E, các Fluoroquinolon, Lzd, Cfz, Amx/Clv, Pa, Trd/Cs

ARV: **NVP, EFV, PI TPV/r**, hầu hết các thuốc ức chế enzym sao chép ngược tương tự Nucleosid và Nucleotid (NRTIs): d4T, ddI, AZT

Các yếu tố nguy cơ:

- Bệnh gan mạn tính, thứ phát do rượu, viêm gan vi rút A, B và C.
- Đồng nhiễm HIV, người bệnh HIV có suy gan.
- Sử dụng thuốc có độc tính với gan: TPM/SMX, Ibuprofen, Acetaminophen
- Tiền sử viêm gan do thuốc

Triệu chứng:

- Người bệnh có thể có các triệu chứng của viêm gan:
 - Buồn nôn, nôn, mệt mỏi, chán ăn, vàng da, ngứa, tiểu sẫm màu.
 - Đau bụng vùng gan: có thể là dấu hiệu sớm nhiễm độc gan hoặc của các biến cố bất lợi nghiêm trọng khác: viêm tụy cấp hoặc nhiễm toan lactic. Nếu người bệnh có đau bụng, dùng thang điểm PQRST tại Phụ lục 2 để đánh giá mức độ đau.
 - Giai đoạn muộn có thể xuất hiện triệu chứng suy gan cấp như hôn mê gan, xuất huyết dưới da và niêm mạc, vàng da, phù, cổ trướng.
- Khám có thể thấy gan to.

Thăm khám và xét nghiệm:

- Quan sát các dấu hiệu của viêm gan (mệt mỏi, chán ăn, đau vùng gan, vàng mắt vàng da), xuất huyết tiêu hóa (nôn ra máu đỏ hoặc đại tiện phân màu bã cà phê, đau bụng, hoa mắt, chóng mặt), xuất huyết tự nhiên trên da, chảy máu chân răng lâu cầm, tiểu sẫm màu
- Hỏi bệnh:
 - Người bệnh cảm thấy mệt mỏi, chán ăn, sợ mùi thức ăn?
 - Hôm nay ăn thức ăn gì? Đang dùng những loại thuốc nào?
 - Người bệnh có uống rượu không? Tần suất, lượng uống, lần uống cuối cùng khi nào?
 - Mô tả triệu chứng: xảy ra khi nào, kéo dài bao lâu, yếu tố gì làm nặng hơn? Còn cảm giác thèm ăn không?
- Xét nghiệm:
 - Enzym gan: AST, ALT (Tăng men gan)
 - Chức năng gan: Bilirubin TP/TT, Prothrombin time (INR), albumin (người bệnh có thể rối loạn đông máu), Xét nghiệm đánh giá viêm gan do virus B, C

Đánh giá mức độ:

Thông số	Mức độ 1	Mức độ 2	Mức độ 3	Mức độ 4
Tăng ALT (SGPT)	1,25 đến < 2,5 x ULN	2,5 đến < 5,0 x ULN	5,0 đến < 10,0 x ULN	≥ 10,0 x ULN
Tăng AST (SGOT)	1,25 đến < 2,5 x ULN	2,5 đến < 5,0 x ULN	5,0 đến < 10,0 x ULN	≥ 10,0 x ULN
Tăng bilirubin TP	1,1 đến < 1,6 x ULN	1,6 đến < 2,6 x ULN	2,6 đến < 5,0 x ULN	≥ 5,0 x ULN

Xử trí:

- Ngừng sử dụng thuốc lao khi men gan tăng trên 5 lần giới hạn trên bình thường hoặc men gan tăng 3 lần giới hạn trên bình thường và có triệu chứng kèm theo. Điều trị hỗ trợ chức năng gan cho đến khi men gan về < 3 lần mức bình thường, hết vàng da. Theo dõi các triệu chứng nặng liên quan đến suy gan. Nếu tăng men gan mức độ nhẹ, đặc biệt trước khi bắt đầu điều trị có thể liên quan đến bệnh lao, không phải do biến cố bất lợi của thuốc lao. Nói chung nhiễm độc gan do dùng thuốc lao sẽ hết khi dùng thuốc nghi ngờ. Không dùng lại Z sau khi bị tổn thương gan do thuốc.
- Xử trí dựa trên triệu chứng nhiễm độc gan và tăng men gan với các mức độ như sau:
 - Enzym gan tăng 3- 5 lần giới hạn trên bình thường:
 - o Nếu không có biểu hiện lâm sàng (đã loại trừ căn nguyên khác và /hoặc không có bệnh gan từ trước, tiền sử nghiện rượu): Có thể xảy ra trong các tuần điều trị đầu tiên, thông thường không cần phải ngừng thuốc hoặc thay đổi điều trị, enzym gan có thể tự trở lại mức bình thường. Cần theo dõi trên lâm sàng (triệu chứng gợi ý viêm gan: mệt mỏi, suy nhược, chán ăn, buồn nôn, nôn, đau bụng, phân nhạt màu, nước tiểu sẫm màu, ớn lạnh hoặc vàng da), xét nghiệm đánh giá lại chức năng gan.
 - o Có biểu hiện lâm sàng: cần cân nhắc việc dùng các loại thuốc lao độc với gan và xử trí như các trường hợp có men gan tăng trên 5 lần.
 - Enzym gan tăng trên 5 lần:
 - o Dừng tất cả các thuốc đang sử dụng.

- o Tìm hiểu tiền sử viêm gan do thuốc trước đây nhằm phát hiện chính xác nhất các thuốc nghi ngờ gây viêm gan và tránh dùng các thuốc này.
- o Đánh giá lâm sàng và xem xét các nguyên nhân gây tiên lượng xấu: Tăng Bilirubin và rối loạn các yếu tố đông máu (Fibrinogen và Prothrombin). Tổn thương tế bào gan do thuốc gây ra có kèm theo vàng da (và tăng Bilirubin toàn phần) cho thấy một phản ứng nghiêm trọng và có nguy cơ cao dẫn đến suy gan cấp tính. Bilirubin tăng làm tăng tiên lượng xấu cho người bệnh. Nếu Bilirubin toàn phần trong huyết thanh tăng kèm triệu chứng lâm sàng nặng, cần xem xét mức độ can thiệp hoặc điều trị bằng thuốc, sử dụng biện pháp thay huyết tương, hỗ trợ gan ở người bệnh suy gan cấp nặng. Nếu tình trạng viêm gan không cải thiện hoặc trở nên trầm trọng thì dừng tất cả các thuốc, kết hợp với chuyên khoa tiêu hóa để điều trị người bệnh tích cực tại bệnh viện.
- Tìm các nguyên nhân khác gây tổn thương gan:
 - Viêm gan A, B, C, E, Cytomegalovirus, bệnh lý đường mật, phơi nhiễm với nguy cơ độc tính trên gan tiềm tàng khác (phần lớn do rượu và các thuốc có độc tính với gan).
 - Trong trường hợp đồng nhiễm lao- HIV:
 - o Cotrimoxazol có thể là nguyên nhân gây nhiễm độc gan.
 - o Nhiễm độc gan do NVP thường xảy ra ngay sau khi sử dụng thuốc, kèm theo các triệu chứng giống cúm có hoặc không có phát ban hoặc có thể xảy ra muộn như một bệnh viêm gan đơn độc không có triệu chứng toàn thân. Người bệnh bị nhiễm độc gan do NVP không nên dùng lại thuốc này.
- Tái sử dụng thuốc:
 - Khi men gan trở lại < 3 lần giới hạn trên của mức bình thường (ở người bệnh có tiền sử bị bệnh gan, thời điểm khuyên sử dụng lại thuốc khi nồng độ enzym gan giảm về gần mức ban đầu trước khi điều trị) có thể dùng lại các thuốc chống lao. Tái sử dụng ba loại thuốc điều trị lao ít gây độc cho gan nhất đầu tiên: ví dụ, Lzd, Dlm và FQ. Ba loại thuốc có thể được bắt đầu sử dụng cùng lúc với vai trò khung của phác đồ điều trị.

- Sau đó tái sử dụng lại từng thuốc có khả năng gây độc cho gan sau mỗi 5-7 ngày đồng thời theo dõi men gan để xác định loại thuốc là nguyên nhân. Bắt đầu với thuốc ít độc tính trên gan trước và theo dõi chức năng gan sau mỗi lần thêm thuốc (theo dõi 2 lần mỗi tuần, cách nhau 3 ngày).
- Nếu tác nhân có khả năng gây biến cố cao nhất không phải là thuốc chính trong phác đồ điều trị, có thể ngừng sử dụng và loại hoàn toàn khỏi phác đồ điều trị, ví dụ như Pyrazinamid. Cần nhắc bổ sung thêm thuốc chống lao khác để đảm bảo hiệu lực của phác đồ.
- Theo dõi xét nghiệm:
 - Theo dõi thường quy các chỉ số enzym gan cơ bản:
 - Nếu các chỉ số enzym gan bình thường và không có tiền sử bệnh gan: Theo dõi hàng tháng hoặc hàng tháng trong giai đoạn tấn công và hàng quý trong giai đoạn duy trì điều trị lao kháng thuốc tùy từng phác đồ điều trị (Tham khảo thời gian biểu theo dõi điều trị).
 - Người bệnh sử dụng Pyrazinamid trong thời gian dài hoặc người bệnh có nguy cơ cao hay có triệu chứng viêm gan: Theo dõi từng đợt (mỗi 1-3 tháng).
 - Người bệnh nhiễm HIV: theo dõi hàng tháng.
 - Theo dõi khi có biến cố nhiễm độc gan:
 - Enzym gan tăng 3- 5 lần giới hạn trên bình thường và không có biểu hiện lâm sàng: Xét nghiệm đánh giá lại chức năng gan do có thể tiến triển nặng lên.
 - Enzym gan tăng 3-5 lần giới hạn trên bình thường, có biểu hiện lâm sàng và tăng trên 5 lần giới hạn trên bình thường: Theo dõi chức năng gan hàng tuần cho đến khi men gan ổn định.
- Chế độ ăn uống, sinh hoạt và các hỗ trợ:
 - Hạn chế hoạt động để giảm tiêu hao năng lượng.
 - Ăn nhiều bữa nhỏ để duy trì chuyển hóa năng lượng tối ưu.
 - Bỏ rượu.
 - Người bệnh có vấn đề về sử dụng rượu hoặc chất gây nghiện cần can thiệp hỗ trợ tâm lý xã hội và hỗ trợ tuân thủ điều trị.

2.2.2. Hệ cơ xương khớp:

Các biến cố có thể gặp bao gồm:

- Đau cơ, khớp
- Viêm, đứt gân

Đau cơ, khớp	
<i>Thuốc nghi ngờ</i>	
Thuốc Lao: Z, các fluoroquinolone (Lfx, Mfx), Bdq, Eto/Pto, Rfb, H	ARV: Indinavir , các thuốc ức chế enzyme Protease (PI) khác
<i>Các yếu tố nguy cơ:</i> - Gout, viêm khớp nhiễm khuẩn, bệnh tự miễn hay các bệnh lý xương khớp khác. - Thuốc ức chế enzyme Protease có thể gây đau khớp và đôi khi làm bệnh lý khớp nghiêm trọng hơn. - Rối loạn điện giải liên quan đến các Aminoglycoside và Cm cũng có thể gây đau cơ và chuột rút. - Suy giáp cũng có thể góp phần gây đau khớp.	
<i>Triệu chứng:</i> - Đau và sưng các khớp, đau cơ. Triệu chứng thường là nặng, mức độ đau tăng nhiều.	
<i>Thăm khám và xét nghiệm:</i> - Quan sát các dấu hiệu cấp tính: sưng, đỏ và nóng tại cơ hoặc khớp. - Hỏi bệnh: • Các triệu chứng xuất hiện khi nào? • Những loại thuốc bạn đang dùng? • Bất kỳ tiền sử y tế nào trước đây về đau khớp hoặc cơ? • Sử dụng các câu hỏi đánh giá mức độ đau trong Phụ lục 2 - Xét nghiệm: • Nếu khớp sưng cấp tính, đỏ và nóng, cần cân nhắc chọc hút lấy dịch xét nghiệm để chẩn đoán nguyên nhân: Gout, nhiễm trùng, bệnh tự miễn và các nguyên nhân khác. • Các xét nghiệm đánh giá tình trạng viêm: Bạch cầu, CRP • Acid Uric máu có thể tăng	

- TSH, điện giải đồ có thể bất thường

Đánh giá mức độ:

Thông số	Mức độ 1	Mức độ 2	Mức độ 3	Mức độ 4
Đau khớp	Đau khớp không gây hoặc ít gây ảnh hưởng đến các hoạt động chức năng và xã hội thông thường	Đau khớp gây ảnh hưởng nhiều hơn đến các hoạt động chức năng và xã hội thông thường	Đau khớp gây mất khả năng thực hiện các hoạt động chức năng và xã hội thông thường	Đau khớp không hồi phục gây mất khả năng thực hiện các chức năng tự chăm sóc cơ bản

Xử trí

- Tìm các nguyên nhân, yếu tố nguy cơ và xử trí.
- Tư vấn cho người bệnh các triệu chứng đau khớp do thuốc thường gặp trong tuần đầu điều trị và sẽ giảm dần theo thời gian, kể cả khi không can thiệp.
- Khi có đau khớp, có thể dùng thuốc chống viêm không steroid như **Indomethacin 50 mg** hai lần mỗi ngày hoặc **Ibuprofen 400 đến 800 mg** ba lần một ngày.
- Có thể dùng Allopurinol **NẾU** người bệnh bị Gout (lưu ý không dùng các thuốc hạ Axit Uric máu nếu người bệnh không có tiền sử bệnh Gout).
- Giảm liều của các thuốc nghi ngờ (nhất là Pyrazinamid) nếu việc giảm liều không ảnh hưởng đến phác đồ điều trị **HOẶC** có thể ngừng thuốc nghi ngờ nếu việc ngừng thuốc không ảnh hưởng đến phác đồ. Có thể phải dùng Pyrazinamid do bệnh gút cấp tính liên quan đến thuốc này.
- Trong những trường hợp nghiêm trọng, triệu chứng không cải thiện, dùng sử dụng một hoặc nhiều tác nhân nghi ngờ, thay thế bằng một loại thuốc hiệu quả khác nếu cần – có thể cần thay đổi phác đồ điều trị nếu phác đồ điều trị chuẩn đã được áp dụng.
- Chế độ ăn uống và sinh hoạt:
 - Khuyến cáo người bệnh uống trên 2 lít nước mỗi ngày.
 - Chế độ ăn ít purine có thể giúp ích nếu cơn đau do bệnh Gout: tránh các loại thịt chứa nhiều purine như gan và thận; hạn chế ăn thịt đỏ, thịt gia cầm và cá.

Viêm, đứt gân	
<i>Thuốc nghi ngờ</i>	
Thuốc Lao: Các Fluoroquinolon (Lfx, Mfx).	
<i>Các yếu tố nguy cơ</i> - Người lớn >30 tuổi, người bệnh đái tháo đường. Nam nguy cơ cao hơn nữ. - Người bệnh mới hoạt động thể lực. - Các môn thể thao liên quan đến chạy, nhảy hoặc chuyển động đột ngột. - Tiếp xúc với corticosteroid, cả toàn thân và bôi tại chỗ, cũng góp phần làm yếu gân và tăng nguy cơ đứt gân. - Bị các bệnh về gân. - Sử dụng FQ kéo dài (trên 1 tuần) làm tăng nguy cơ viêm gân và đứt gân.	
<i>Triệu chứng:</i> - Có thể có biểu hiện đau và sưng khớp	
<i>Thăm khám và xét nghiệm:</i> - Quan sát: Các dấu hiệu của sưng, nóng đỏ khớp - Hỏi bệnh: • Khi bị sưng đau khớp đã dùng thuốc gì? • Trước đây có bị đau khớp không?	
<i>Xử trí</i> - Viêm gân từ nhẹ đến trung bình hoặc rách một phần gân có thể được điều trị bảo tồn bằng cách nghỉ ngơi, chườm đá, băng ép, nâng cao, cố định khớp hoặc gân bị ảnh hưởng và điều trị bằng NSAID: Ibuprofen 400 mg 4 lần hàng ngày. - Người bệnh bị đứt gân hoàn toàn nên được chuyển đánh giá phẫu thuật và phục hồi chức năng bằng vật lý trị liệu. - Xem xét ngừng sử dụng Fluoroquinolon. Triệu chứng viêm gân thường được cải thiện sau khi ngừng Fluoroquinolon. - Nếu Fluoroquinolon là rất cần thiết để đảm bảo hiệu quả điều trị: • Cân nhắc tiếp tục sử dụng Fluoroquinolon nhưng giảm liều nếu có thể.	

- Trao đổi với người bệnh về lợi ích và nguy cơ khi tiếp tục sử dụng Fluoroquinolon.
- Chế độ vận động và sinh hoạt:
 - Hoạt động thể chất vừa sức, cho khớp nghỉ ngơi có thể giúp giảm đau.
 - Hạn chế các hoạt động thể lực mạnh nếu có đau gân Asin.
 - Uống đủ nước.

2.2.3. *Mệt mỏi*

Mệt mỏi	
<i>Thuốc nghi ngờ</i>	
Thuốc Lao: Tất cả các thuốc chống lao	
<i>Các yếu tố nguy cơ:</i> - Thiếu máu - Rối loạn giấc ngủ - Dinh dưỡng - Rối loạn điện giải - Suy giáp - Nhiễm toan lactic	
<i>Triệu chứng:</i> - Cảm giác mệt mỏi, thiếu năng lượng. - Mệt mỏi hiếm khi là một triệu chứng riêng lẻ mà hầu hết thường xảy ra cùng với các triệu chứng khác như đau, suy sụp tinh thần, buồn nôn và rối loạn giấc ngủ.	
<i>Thăm khám và xét nghiệm:</i> - Quan sát các dấu hiệu của mệt mỏi như: giảm khả năng thực hiện các hoạt động thông thường và chức năng sống hàng ngày. - Hỏi bệnh: • Bắt đầu nhận thấy sự mệt mỏi khi nào? • Trong ngày mệt mỏi như thế nào: xuất hiện khi nào, diễn ra trong bao lâu? • Điều gì làm cho các triệu chứng này giảm đi hay tăng lên?	

- Bạn đã ăn uống gì hôm nay?
- Giấc ngủ của bạn thế nào? Có cảm thấy ngủ đủ giấc không?

- Xét nghiệm:

Tùy theo định hướng nguyên nhân để làm các xét nghiệm phù hợp: thiếu máu, mất cân bằng dinh dưỡng hoặc điện giải, suy giáp, nhiễm toan lactic...

Xử trí

- Một số có thể liên quan đến bản thân bệnh lao, tác dụng phụ của thuốc hoặc bệnh đồng mắc khác. Tìm và xử trí theo nguyên nhân cụ thể.
- Có thể thay đổi thời gian dùng thuốc sang buổi chiều muộn hoặc tối để giảm thiểu tác động gây mệt mỏi do thuốc chống lao.

2.2.4. Biến cố bất lợi trên hệ thần kinh

Các biến cố có thể gặp bao gồm:

- Tổn thương dây thần kinh thị giác
- Rối loạn tiền đình và giảm thính lực
- Bệnh thần kinh ngoại biên
- Trầm cảm
- Rối loạn tâm thần
- Đau đầu
- Có ý định tự tử

Tổn thương dây thần kinh thị giác

Thuốc nghi ngờ

Thuốc Lao: **Lzd, Emb**, Eto/Pto Rfb, Cfz, H, S

ARV: ddI

Các yếu tố nguy cơ: tăng nguy cơ xuất hiện tổn thương dây thần kinh thị giác trong các trường hợp sau

- Đái tháo đường
- Bệnh thận mạn tính
- Sử dụng Ethambutol liều cao (xảy ra ở 18% người bệnh được chỉ định liều lớn hơn 30mg/kg/ngày).

Triệu chứng:

- Triệu chứng không phân biệt được màu sắc (màu vàng và xanh lục, và sau đó là màu đỏ và màu xanh lá cây) thường là biểu hiện đầu tiên (trên lâm sàng phát hiện bằng test Ishihara). Người bệnh có thể nhìn mờ, giảm tầm nhìn, cảm giác nhìn có đốm, vết, có ánh sáng nhấp nháy.
- Có thể đau quanh mắt hoặc khi vận động nhãn cầu
- Triệu chứng thường ở 1 bên mắt
- Tổn thương dây thần kinh thị giác do Lzd thường xuất hiện muộn sau 4 tháng điều trị.

Thăm khám và xét nghiệm

- Quan sát các dấu hiệu giảm thị lực cấp tính
- Hỏi bệnh:
 - Người bệnh có thay đổi về thị lực?
 - Mô tả sự thay đổi đó như thế nào?
 - Có cảm giác đau ở mắt hay không?
- Xét nghiệm:
 - Thị lực và thị lực màu.
 - Đường huyết và HbA1c
 - Độ thanh thải creatinin

Đánh giá mức độ

Thông số	Mức độ 1	Mức độ 2	Mức độ 3	Mức độ 4
Thay đổi thị giác (so với ban đầu)	Các thay đổi thị giác không gây hoặc ít gây ảnh hưởng đến các hoạt động chức năng và xã hội thông thường	Các thay đổi thị giác gây ảnh hưởng nhiều hơn đến các hoạt động chức năng và xã hội thông thường	Các thay đổi thị giác gây mất khả năng thực hiện các hoạt động chức năng và xã hội thông thường	Mất thị giác không hồi phục tại 1 mắt hoặc cả 2 mắt bị ảnh hưởng

Xử trí

- Dừng các thuốc nghi ngờ: Ngừng Linezolid, Ethambutol. Triệu chứng ban đầu sẽ hết nếu ngừng thuốc đủ sớm. Nếu tiếp tục dùng thuốc sẽ dẫn đến tổn thương dây thần kinh thị giác vĩnh viễn. Bệnh lý võng mạc cũng có thể xảy ra khi sử dụng Cfz và lúc này cần ngừng Cfz.
- Chuyển khám và điều trị chuyên khoa mắt.
- Không tái sử dụng Ethambutol.
- Riêng đối với Lzd, có thể xem xét tái sử dụng trong trường hợp phác đồ khó có lựa chọn thuốc thay thế và chỉ khi biến cố đã hồi phục hoàn toàn. Trong trường hợp này, có thể giảm liều Lzd (300 mg mỗi ngày hoặc 600 mg cách nhật). Một số người bệnh đã được xử trí theo cách này mà không xuất hiện lại biến cố.
- Xem xét việc bổ sung thuốc để tăng hiệu lực phác đồ.
- Khi dùng Ethambutol liều cao nên chia thành 2 - 3 lần mỗi tuần. Ở người có độ thanh thải creatinine < 30 mL/phút thì ngay cả liều bình thường cũng cần dùng cách nhật.
- Hướng dẫn người bệnh: báo cáo lại với nhân viên y tế bất cứ thay đổi nào về thị lực, cẩn thận trong sinh hoạt hàng ngày để giữ an toàn do mắt kém, tránh tập thể dục nặng cho đến khi đánh giá xong tình trạng bệnh, tuân thủ tốt điều trị đái tháo đường nếu có.
- Đánh giá các nguyên nhân khác gây tổn thương thần kinh thị giác để có phương án xử trí phù hợp: bệnh tự miễn, phơi nhiễm với 1 số chất độc như methanol và các bệnh nhiễm trùng do vi khuẩn hoặc vi rút khác.

Rối loạn tiền đình và giảm thính lực

Thuốc nghi ngờ

Thuốc Lao: **Am, Km, S, Cm**

ARV: TDF (hiếm)

Các yếu tố nguy cơ

- Độc tính trên tai thường gặp khi dùng liều tích lũy lớn các thuốc tiêm trong điều trị lao. Capreomycin có thể ít gây tổn thương thính giác hơn các Aminoglycosid.
- Aspirin và một số thuốc lợi tiểu có thể làm trầm trọng thêm biến cố bất lợi do Aminoglycoside. Dùng đồng thời Furosemid, đặc biệt ở những người bệnh suy thận, có thể làm tăng nguy cơ độc tính trên tai của các thuốc tiêm.
- Người bệnh dùng Aminoglycosid trước đó có thể đã mất thính lực một phần. Những người bệnh này có nguy cơ cao gặp độc tính trên tai.

Triệu chứng:

- Giảm thính lực, ù tai, triệu chứng tiền đình như mất thăng bằng hoặc chao đảo, nhìn không rõ, nhìn nhòe.
- Giảm thính lực có thể tiếp tục khi đã ngừng thuốc tiêm.

Thăm khám và xét nghiệm

- Kiểm tra độ thăng bằng (khi người bệnh đứng và đi lại)
- Hỏi bệnh:
 - Nghe kém như thế nào?
 - Có nghe tiếng chuông kêu ở tai hoặc ù tai hay không, ở 1 hay 2 tai
 - Có chóng mặt, cảm giác yếu tay chân, đi lại không vững hoặc lảo đảo không
- Xét nghiệm:
 - Đo thính lực và so sánh với thính lực đồ chuẩn. Thường mất thính lực tần số cao trước. Giảm thính lực ở tần số giọng nói (khi giao tiếp hàng ngày) xảy ra trong trường hợp tổn thương tiến triển.
 - Kiểm tra chức năng thận (thuốc tiêm cũng gây ngộ độc thận và giảm độ thanh thải creatinine. Điều này làm tăng nguy cơ xuất hiện biến cố của thuốc tiêm trên thính lực)

Đánh giá mức độ

Thông số	Mức độ 1	Mức độ 2	Mức độ 3	Mức độ 4
Nhạy cảm với âm thanh	25 – 40 dB HL	41 – 70 dB HL	71 – 90 dB HL	>90 dB HL

Xử trí

- Cần can thiệp ngay từ khi phát hiện giảm thính lực ở tần số cao thông qua đánh giá thính lực hàng tháng. Giảm thính lực ở tần số cao có thể không ảnh hưởng đáng kể đến chất lượng cuộc sống của người bệnh, tuy nhiên người bệnh có thể chịu đựng tình trạng này mà không báo cáo cho nhân viên y tế để tiếp tục dùng thuốc, điều này có thể dẫn đến mất thính lực vĩnh viễn hoặc điếc hoàn toàn.
- Đo thính lực giúp phát hiện các tổn thương sớm và các trường hợp giảm thính lực nhẹ để xử trí kịp thời.
- Ngừng thuốc tiêm và thay thế bằng thuốc khác có đủ hiệu lực nếu xuất hiện giảm thính lực hoặc khi tình trạng giảm thính lực nặng.

- Sử dụng kháng histamine như Meclizine hoặc Dimenhydrinat để điều trị triệu chứng tiền đình (chóng mặt, buồn nôn).
- Tránh thay đổi tư thế hoặc vận động đột ngột làm tình trạng nặng lên.
- Tăng liều vitamin B6 lên 200mg/ ngày.
- Các nguyên nhân khác gây chóng mặt nhẹ có thể bao gồm Cs, Trd, FQ, Eto/Pto, Inh hoặc Lzd. Dừng tất cả thuốc chống lao trong vài ngày có thể giúp phân biệt nguyên nhân.
- Có thể cân nhắc cho người bệnh sử dụng thử máy trợ thính dù tác dụng của máy trợ thính cũng không nhiều. Lưu ý là các tổn thương trên thính lực thường không hồi phục.

Bệnh thần kinh ngoại biên

Thuốc nghi ngờ

Thuốc Lao: **Lzd, Inh, Cs/Trd**, S, Am, Km, Cm, FQs, hiếm gặp: Eto/Pto, Emb

ARV: **d4T, ddI**

Các yếu tố nguy cơ

- Người bệnh có bệnh mắc kèm (ví dụ đái tháo đường, HIV, nghiện rượu) có nhiều khả năng xuất hiện bệnh thần kinh ngoại biên khi sử dụng thuốc chống lao ở trên, tuy nhiên, đây không phải các trường hợp chống chỉ định của thuốc.
- Người bệnh đồng nhiễm HIV, việc sử dụng đồng thời Stavudin hoặc Didanosin với Cycloserin hoặc Linezolid làm tăng nguy cơ xảy ra bệnh thần kinh ngoại biên.
- Người bệnh trong tình trạng thiếu dinh dưỡng, suy giáp, phụ nữ có thai.
- Người bệnh sử dụng d4T hoặc ddI kết hợp với Cs, Trd hoặc Lzd càng làm tăng nguy cơ mắc bệnh thần kinh ngoại biên.

Triệu chứng:

- Cảm giác tê bì như kiến bò, châm chích, ngứa râm ran hoặc nóng bừng ở đầu các ngón tay, ngón chân (thường xảy ra ở phần dùng đeo bút tất hoặc găng tay) hoặc mất cảm giác về nhiệt độ. Các triệu chứng đầu tiên thường biểu hiện ở các chi dưới. Đau nóng, bỏng rát, tê buốt hoặc cảm giác như điện giật.
- Các triệu chứng nặng hơn bao gồm giảm phản xạ gân cơ, yếu liệt tay chân, rối loạn dáng đi.

Thăm khám và xét nghiệm

- Đánh giá các nguyên nhân khác gây ra bệnh thần kinh ngoại biên (ví dụ đái tháo đường, HIV, nghiện rượu, suy giáp, thiếu vitamin).
- Hỏi bệnh:
 - Xuất hiện các triệu chứng này lần đầu là khi nào?
 - Triệu chứng có từ trước hay sau khi điều trị lao kháng thuốc?
 - Có hút thuốc hay uống rượu không?
 - Đã được khám hoặc phát hiện bệnh đái tháo đường? HIV? Suy giáp?
 - Kỳ kinh cuối là khi nào (nếu là nữ)?
 - Mô tả triệu chứng để đánh giá triệu chứng cơ năng theo thang điểm BPNS*
- Khám thực thể:
 - Giảm cảm nhận độ rung âm thoa (Đo cảm nhận của ngón chân cái với độ rung âm thoa 128 Hz. Người bình thường cảm nhận độ rung trong thời gian >10 giây).
 - Thay đổi phản xạ gân gót: Có thể giảm hoặc tăng phản xạ gân gót

(*) Các thang điểm đánh giá triệu chứng cơ năng và triệu chứng thực thể

Thang điểm đánh giá triệu chứng cơ năng (Theo BPNS-Brief Peripheral Neuropathy Screen)

Cách đánh giá triệu chứng cơ năng bằng thang điểm:

- Hỏi người bệnh để đánh giá mức độ của triệu chứng ở chân phải (P), chân trái (T) và ghi vào bảng (Ghi P, T vào các ô tương ứng)
- Chọn mốc điểm cao nhất trong bảng để đánh giá mức độ

Ví dụ:

	Bình thường	Nhẹ			Vừa			Nặng			
	00	01	02	03	04	05	06	07	08	09	10
Đau, bỏng rát ở bàn chân				P	T						
Cảm giác kim châm ở bàn chân			P		T						
Tê bì, mất cảm giác ở bàn chân				P		T					

Điểm	Mức độ
00	0
01-03	1
04-06	2
07-10	3

Thang điểm đánh giá cảm nhận độ rung âm thoa

Thời gian cảm nhận độ rung	Kết quả	Điểm
>10 giây	Bình thường	0
6-10 giây	Giảm nhẹ	1
<5 giây	Giảm trung bình	2
Không cảm nhận	Giảm nặng	3

Thang điểm đánh giá phản xạ gân gót

Biểu hiện phản xạ	Điểm
Mất phản xạ	0
Giảm phản xạ	1
Phản xạ bình thường	2
Tăng phản xạ	3
Giật gân	4

- Xét nghiệm:

- HbA1c
- TSH, fT4, HBSAg, anti HCV, anti HIV, TPHA, định lượng vitamin B12 trong máu
- Thử thai nếu là nữ trong độ tuổi sinh đẻ
- Có thể xét nghiệm chuyên khoa (sinh thiết da và các xét nghiệm thăm dò về dẫn truyền thần kinh hoặc các xét nghiệm đặc hiệu khác)

- Chẩn đoán:

- Khi có triệu chứng cơ năng kèm theo ít nhất một triệu chứng thực thể (bất thường về cảm nhận độ rung âm thoa hoặc bất thường phản xạ gân gót).

- Sinh thiết da và các xét nghiệm thăm dò về dẫn truyền thần kinh hoặc các xét nghiệm đặc hiệu khác là tiêu chuẩn vàng nhưng không bắt buộc thực hiện. Khảo sát dẫn truyền thần kinh có thể cần thiết để hỗ trợ chẩn đoán.

Đánh giá mức độ

Mức độ	Mức độ 1	Mức độ 2	Mức độ 3	Mức độ 4
	Các triệu chứng và dấu hiệu ở mức độ nhẹ, không cần điều trị, hoặc triệu chứng cơ năng ở thang điểm từ 1-3	Các triệu chứng và dấu hiệu ở mức độ trung bình, cần sử dụng thuốc giảm đau không gây nghiện; hoặc triệu chứng cơ năng ở thang điểm từ 4-6	Các triệu chứng và dấu hiệu ở mức độ nặng, cần sử dụng thuốc giảm đau gây nghiện nhưng có đáp ứng với thuốc; hoặc triệu chứng cơ năng ở thang điểm từ 7-10	Mức độ rất nặng, người bệnh không đáp ứng với thuốc giảm đau gây nghiện

Xử trí

- Xem xét việc ngừng các thuốc nghi ngờ: Trước hết cần dừng Lzd, H liều cao và Cs, căn cứ vào các mức độ có thể xử trí tiếp theo dựa vào bảng sau

Mức độ 1	Mức độ 2	Mức độ 3	Mức độ 4
Dừng Cs, H liều cao và Lzd. Nếu triệu chứng cải thiện có thể sử dụng lại Lzd liều thấp (300 mg hàng ngày hoặc 600 mg cách ngày). Nếu Cs, H liều cao không thực sự cần thiết trong phác đồ thì có thể xem xét dừng sử dụng hoặc giảm liều Cs	Dừng Cs, H liều cao và Lzd. Nếu triệu chứng cải thiện có thể sử dụng lại H liều cao, Cs nếu đây là thành phần quan trọng trong phác đồ. Tuy nhiên không sử dụng lại Lzd trừ khi triệu chứng hồi phục trở lại ở mức độ 1.	Tương tự mức độ 2	Tương tự mức độ 2

- Lzd: Bệnh lý thần kinh liên quan đến sử dụng Linezolid thường gặp sau khi sử dụng thuốc này kéo dài và thường bị vĩnh viễn. Vì vậy, nên dừng Linezolid khi xảy ra

bệnh lý thần kinh ngoại biên do thuốc này và không sử dụng lại Lzd nếu biến cố từ mức độ 2 trở lên.

- Cs: Cân nhắc giảm liều Cycloserin (về giới hạn thấp của ngưỡng liều điều trị) nếu không phải là thuốc thiết yếu trong phác đồ.
 - H liều cao (Hh): ngừng sử dụng nếu không phải là thuốc thiết yếu trong phác đồ
- Bệnh thần kinh ngoại biên được cải thiện ở nhiều người bệnh sau khi ngừng dùng thuốc nghi ngờ nhưng có những trường hợp, bệnh lý này không hồi phục.
- Trường hợp không thể tiếp tục dùng thuốc nghi ngờ, cần thay thế bằng thuốc khác có đủ hiệu lực. Nếu đang sử dụng phác đồ chuẩn có thể phải chuyển sang phác đồ cá thể
- Giảm đau:
- Sử dụng thuốc chống viêm không steroid hoặc Paracetamol có thể giúp các giảm các triệu chứng.
 - Thuốc chống trầm cảm ba vòng Amitriptylin, có tác dụng kháng cholinergic, an thần nên khởi đầu liều thấp (có thể 25mg) trước khi ngủ, tăng dần đến liều 100 -150mg/ ngày nếu các triệu chứng còn kéo dài hoặc phối hợp thêm nhóm thuốc giảm đau thần kinh khác. Biến cố bất lợi thường gặp khô miệng, buồn ngủ, táo bón, tăng cân. Không sử dụng thuốc chống trầm cảm ba vòng với thuốc ức chế tái thu hồi chọn lọc serotonin và thuốc chống trầm cảm khác, tốt nhất tránh dùng đồng thời amitriptyline và Lzd. Không sử dụng cùng với thuốc ức chế monoamin oxidase (MAOIs) hoặc trong vòng 14 ngày sau ngưng MAOIs (Lzd). Thuốc chống trầm cảm 3 vòng cũng liên quan đến kéo dài QT, vì vậy cân trọng và cân nhắc lợi ích nguy cơ khi sử dụng cùng với các thuốc khác cũng gây kéo dài QT, đồng thời theo dõi chặt chẽ điện tim
 - Có thể sử dụng các hợp chất GABA-ergic như Gabapentin, Pregabalin liều thấp tăng dần đơn trị liệu hay phối hợp nhóm thuốc khác
 - Có thể sử dụng Carbamazepin, với liều 100 đến 400mg hai lần hàng ngày. Tuy nhiên đây là chất gây cảm ứng mạnh CYP3A4 và không nên dùng với Bedaquiline hoặc Delamanid.
- Sử dụng Pyridoxin dự phòng bệnh thần kinh ngoại biên: Người bệnh sử dụng Isoniazid, Cycloserin nên uống Pyridoxin dự phòng (50 mg đối với người lớn, 25 mg đối với trẻ em). Tuy nhiên không vượt quá 100 mg đối với người lớn vì có thể làm cho triệu chứng thần kinh ngoại biên nặng lên. Isoniazid ức chế hoạt động của vitamin B6 và Trd/Cs làm tăng bài tiết B6 qua thận; Vì vậy bổ sung Pyridoxine có thể giúp dự phòng bệnh thần kinh ngoại biên do thiếu B6. Tuy nhiên Pyridoxine dường như không có tác dụng dự phòng bệnh thần kinh ngoại biên do Lzd gây ra. Mặc dù vậy, người bệnh sử dụng Lzd vẫn nên kết hợp Pyridoxin (vitamin B6) liều ít nhất 50 mg hàng ngày vì có thể giúp phòng tránh biến cố suy tuỷ (bằng chứng chưa rõ ràng).

- Hỗ trợ điều trị: đảm bảo chế độ dinh dưỡng, bổ sung vitamin, kiểm soát tốt đường huyết, khuyên người bệnh tránh uống rượu, hút thuốc vì có thể khiến bệnh thần kinh ngoại biên nặng hơn, xem xét việc dùng liệu pháp thay thế hormone tuyến giáp nếu có suy giáp.

Trầm cảm, có ý định tự tử

Thuốc nghi ngờ

Thuốc Lao: **Cs/Trd**, FQs (Lfx, Mfx), INH, Eto/Pto, Dlm

ARV: **EFV**, RPV, tất cả các INSTIs

Các yếu tố ảnh hưởng

- Tiền sử trầm cảm trước đó, mặc dù không chống chỉ định sử dụng thuốc được liệt kê nói trên nhưng có thể làm tăng khả năng xuất hiện triệu chứng trầm cảm trong quá trình điều trị lao. Nếu người bệnh xảy ra tình trạng trầm cảm nặng ở thời điểm khởi đầu điều trị, cần tránh phác đồ có Cycloserin nếu có thể.
- Efavirenz có thể liên quan đến trầm cảm. Cần nhắc sử dụng thuốc ARV khác thay thế nếu xảy ra trầm cảm.
- Một trong các tác nhân góp phần gây trầm cảm cần lưu ý trong điều trị bệnh mạn tính là các điều kiện kinh tế xã hội, những khó khăn người bệnh phải đối mặt liên quan tới bệnh lao kháng thuốc và quá trình điều trị.
- Thuốc FQs có thể gây mất ngủ ở một số người bệnh.
- Ở một số người bệnh, thay đổi sắc tố da khi điều trị Cfz cũng có thể kích hoạt biểu hiện trầm cảm.
- Người bệnh suy giáp không được điều trị cũng có thể bị trầm cảm.

Triệu chứng:

- Tình trạng buồn chán kéo dài.
- Thay đổi tâm trạng, lo lắng, kích động, hay cáu gắt.
- Gặp khó khăn khi đối mặt với những thách thức, vấn đề trong cuộc sống.
- Có ý định tự tử (nghĩ mình là gánh nặng cho người khác, cảm thấy không có hy vọng hoặc không còn lý do để sống).
- Các triệu chứng khác có thể bao gồm mất hứng thú tham gia các hoạt động yêu thích trước đây, thiếu năng lượng hoạt động, chậm chạp tâm thần - vận động, rối loạn giấc ngủ (mất ngủ), chán ăn, ám ảnh tội lỗi, vô vọng, không tập trung.

- Triệu chứng trầm cảm có thể thay đổi trong quá trình điều trị và có thể cải thiện khi bệnh được điều trị thành công.

Thăm khám và xét nghiệm

- Hỏi người bệnh và người nhà:
 - Phát hiện những triệu chứng này từ khi nào?
 - Người bệnh và gia đình đã làm gì để giải quyết những triệu chứng và vấn đề như vậy?
 - Người bệnh có uống rượu hay sử dụng những liệu pháp điều trị nào không? Thuốc đông y?
 - Người bệnh đã bao giờ có ý định tự làm đau mình hoặc có ý nghĩ tốt hơn nên chết đi?
 - Người bệnh có đang phải chịu đựng những nguyên nhân có thể gây căng thẳng khác không?
- Kiểm tra các dấu hiệu trầm cảm:
 - Nếu có thể thì sử dụng công cụ sàng lọc trầm cảm (ban đầu và hàng tháng cho người bệnh có điều trị thuốc Cs/Trd) (tham khảo phụ lục 5).
 - Nếu người bệnh nói rằng muốn tự kết thúc cuộc sống, cần trực tiếp hỏi về việc người bệnh có lên kế hoạch cho việc đó không hoặc đã cố thực hiện việc đó như thế nào trước đây (việc hỏi như này thường không kích động thêm việc cố gắng tự tử của người bệnh, và thường người bệnh sẽ thấy nhẹ nhõm hơn nếu nói được về vấn đề này).
- Xét nghiệm:
 - Nồng độ TSH, fT4
 - Nồng độ Cs trong máu nếu có thể

Đánh giá mức độ

Thông số	Mức độ 1	Mức độ 2	Mức độ 3	Mức độ 4
Trầm cảm	Các thay đổi không gây hoặc ít gây ảnh hưởng đến các hoạt động chức năng và xã hội thông thường	Các thay đổi gây ảnh hưởng nhiều hơn đến các hoạt động chức năng và xã hội thông thường	Các thay đổi gây mất khả năng thực hiện các hoạt động chức năng và xã hội thông thường HOẶC	Hành vi có thể gây hại đến bản thân và người khác (ví dụ: tự tử và có ý tưởng tự tử hoặc ý định giết người, loạn

				có chỉ định nhập viện	thần cấp HOẶC gây mất khả năng để thực hiện các chức năng tự chăm sóc cơ bản
--	--	--	--	--------------------------	--

Xử trí

- Tư vấn trước điều trị

- Tư vấn cá nhân người bệnh (hoặc tư vấn nhóm nếu các người bệnh này có kết quả soi đèn và nuôi cấy âm tính) và gia đình.
- Cảnh báo các dấu hiệu bất thường để người bệnh và người nhà có thể báo ngay cho cán bộ y tế khi có bất kỳ thay đổi về tâm trạng, hành vi hay có dấu hiệu người bệnh có ý định tự tử.
- Tránh uống rượu trong quá trình điều trị (hỗ trợ cai nghiện nếu cần)
- Tầm quan trọng của hỗ trợ từ gia đình và cộng đồng.
- Một số liệu pháp thư giãn có thể có tác dụng.
- Khẳng định tình trạng trầm cảm không phải là vĩnh viễn.

- Đối với người bệnh có dấu hiệu trầm cảm:

- Đánh giá mức độ của trầm cảm. Hỏi người bệnh về ý định tự tử. Trong trường hợp người bệnh có dấu hiệu trầm cảm cấp tính hoặc ý định tự tử, cần đánh giá khẩn tình trạng sức khỏe tâm thần của người bệnh, đảm bảo người bệnh trong điều kiện an toàn (không ở 1 mình khi có người bệnh đã ý định tự tử).
- Ngừng thuốc nghi ngờ, nếu không ảnh hưởng tới phác đồ điều trị hoặc trong trường hợp các triệu chứng rất dai dẳng.
- Đánh giá các nguyên nhân khác có thể gây trầm cảm, bao gồm suy giáp và lạm dụng các chất gây nghiện và điều trị các nguyên nhân này nếu có.
- Làm thế nào để giải quyết các nguyên nhân gây căng thẳng khác hoặc việc lạm dụng chất gây nghiện/rượu (nếu có).
- Thảo luận với BS chuyên khoa về việc có cần các liệu pháp chống trầm cảm không?
- Có cần bổ sung hormon tuyến giáp?
- Đánh giá và ghi nhận các vấn đề kinh tế xã hội ảnh hưởng đến tâm lý người bệnh.

- Khuyến cáo cho người bệnh khám và tư vấn bác sỹ chuyên khoa tâm thần
 - Bắt đầu sử dụng các nhóm thuốc chống trầm cảm (Amitryptilin, Fluoxetin hoặc các thuốc tương tự) trong trường hợp trầm cảm mức độ vừa đến nặng hoặc các triệu chứng dai dẳng. *Không nên dùng đồng thời thuốc chống trầm cảm ba vòng hoặc thuốc ức chế tái thu hồi chọn lọc Serotonin với người bệnh đang sử dụng Linezolid* do tăng nguy cơ biến cố bất lợi gây hội chứng Serotonin.
 - Điều trị trở lại bằng liều thấp thuốc nghi ngờ nếu thấy cần thiết cho phác đồ điều trị (thường giảm liều Cycloserin và Ethionamid còn 500 mg/ngày để xem liệu tình trạng trầm cảm có giảm bớt không).
- Người bệnh có ý định tự tử:
- Nhập viện và theo dõi , hội chẩn hoặc mời khám chuyên khoa tâm thần, thời gian nằm viện theo chỉ định của BS chuyên khoa tâm thần.
 - Ngừng sử dụng cycloserin. Nếu không cải thiện sau khi ngừng Cycloserin, ngừng Isoniazid và/hoặc Eto/Pto. Giảm liều Eto/Pto đến 500mg hàng ngày đến khi người bệnh ổn định. Tư vấn tâm lý cho người bệnh. Bắt đầu sử dụng các biện pháp chống trầm cảm theo hướng dẫn chuyên khoa tâm thần.

Loạn thần	
<i>Thuốc nghi ngờ</i>	
Thuốc Lao: Cs/Trd , FQs (Lfx, Mfx), INH, Eto/Pto, Dlm	ARV: EFV
Các yếu tố ảnh hưởng - Loạn thần thường liên quan nhiều nhất đến Cycloserin nhưng các thuốc chống lao khác cũng có thể gây ảnh hưởng. Tiền sử bệnh tâm thần không phải là một chống chỉ định Cycloserin. Tuy nhiên, việc sử dụng Cycloserin ở những người bệnh này có thể làm tăng khả năng xuất hiện các triệu chứng loạn thần khi điều trị lao đa kháng thuốc. - Luôn kiểm tra Creatinin huyết thanh ở các người bệnh có triệu chứng loạn thần mới khởi phát. Suy thận có thể dẫn đến nồng độ Cycloserin trong máu cao, có thể gây loạn thần. - Efavirenz là thuốc điều trị HIV có khả năng gây độc tính trên thần kinh trung ương (hoa mắt, giảm tập trung, thay đổi nhân cách, ác mộng, mất ngủ hoặc lẫn lộn) trong 2 – 3 tuần đầu tiên sử dụng thuốc nhưng có thể tự hết. Hiện có rất ít dữ liệu về việc sử dụng Efavirenz	

cùng với Cycloserin. Trên lâm sàng, hiện hai thuốc này vẫn có thể dùng đồng thời nhưng cần theo dõi độc tính trên thần kinh trung ương thường xuyên.

- TMP/SMX (Trimethoprim/ sulfamethoxazole (Bactrim) cũng được ghi nhận có liên quan tới rối loạn tâm thần.
- Đôi khi người bệnh chỉ có biểu hiện mất ngủ mà không có các dấu hiệu khác của loạn thần. Trong trường hợp này, điều chỉnh thời gian uống thuốc nghi ngờ (FQs) lên buổi sáng có thể có tác dụng.
- Cần nhắc tới những nguyên nhân khác có thể gây loạn thần (sốt, nhiễm trùng hệ thần kinh trung ương, suy giáp, chấn thương vùng đầu, bị lạm dụng, nhiễm độc kim loại nặng, sử dụng thuốc gây nghiện)

Triệu chứng:

- Ảo thanh, ảo giác, hoang tưởng, rối loạn tâm lý, hành vi kỳ quặc.
- Ác mộng, lo lắng, kích động
- Tâm trạng thay đổi liên tục

Thăm khám và xét nghiệm

- Hỏi người bệnh và người nhà:
 - Người bệnh ngủ có ngon giấc không? Có bị mất ngủ không?
 - Gần đây người bệnh có biểu hiện thay đổi hành vi nào không? Nếu có hãy miêu tả thay đổi đó.
 - Người bệnh có uống rượu không? Nếu có, mô tả rõ mức độ.
 - Người bệnh có đang sử dụng các thuốc điều trị nào khác không? Kể cả không phải thuốc do BS chỉ định?
 - Người bệnh có nghe hoặc nhìn thấy những thứ mà người khác không thể nghe hoặc nhìn thấy không? Nếu có, mô tả rõ nghe hoặc nhìn thấy những gì.
- Kiểm tra:
 - Dấu hiệu những hành vi kích động.
 - Những hành vi cho thấy người bệnh bị ảo giác
 - Nồng độ Creatinine và TSH trong huyết thanh
 - Nồng độ Cs trong máu nếu có thể

Đánh giá mức độ

Thông số	Mức độ 1	Mức độ 2	Mức độ 3	Mức độ 4
Triệu chứng loạn thần	Các thay đổi không gây hoặc ít gây ảnh hưởng đến các hoạt động chức năng và xã hội thông thường	Tình trạng hôn mê nhẹ hoặc ngủ lơ mơ gây ảnh hưởng nhiều hơn đến các hoạt động chức năng và xã hội thông thường	Nhầm lẫn, tổn thương về trí nhớ, tình trạng hôn mê hoặc ngủ lơ mơ gây mất khả năng thực hiện các hoạt động chức năng và xã hội thông thường	Sự mê sảng HOẶC mất nhận thức HOẶC hôn mê

Xử trí

- Đánh giá các nguyên nhân khác có thể gây loạn thần bao gồm: các vấn đề kinh tế xã hội, trầm cảm, suy giáp, nghiện rượu, thuốc gây nghiện hoặc các thuốc khác.
- Dừng thuốc nghi ngờ trong một thời gian ngắn (1 - 4 tuần) trong khi các triệu chứng tâm thần đang được kiểm soát. Thuốc có khả năng gây loạn thần cao nhất là Cycloserin, tiếp theo là Isoniazid liều cao.
- Nếu các triệu chứng trung bình đến nặng kéo dài, thảo luận hoặc hội chẩn chuyên khoa tâm thần và có thể bắt đầu sử dụng thuốc chống loạn thần (Haloperidol 0,5 mg đến 5 mg x 2 lần/ngày hoặc Risperidon 0,5 đến 5 mg x 2 lần/ngày).
- Trong trường hợp người bệnh có nguy cơ gây hại bản thân và người khác, cho người bệnh nhập viện tại nơi có chuyên khoa tâm thần.
- Tăng liều Pyridoxin đến liều tối đa hàng ngày (200mg/ngày).
- Giảm liều thuốc nghi ngờ (thường dùng Cycloserin 500mg/ngày) nếu điều này không gây ảnh hưởng tới đến phác đồ.
- Trong tình trạng loạn thần dai dẳng hoặc tái phát, ngừng thuốc nghi ngờ nếu điều này không gây ảnh hưởng tới đến phác đồ.

- Khi các triệu chứng được giải quyết và người bệnh ngừng Cycloserin, thuốc chống loạn thần có thể giảm dần. Nếu Cycloserin vẫn được tiếp tục sử dụng ở liều thấp hơn, thuốc chống loạn thần có thể cần tiếp tục sử dụng. Bất kỳ quyết định ngừng sử dụng thuốc nào đều nên tham khảo ý kiến của bác sĩ chuyên khoa tâm thần có kinh nghiệm về các phản ứng có hại của thuốc chống lao hàng hai. Một số người bệnh có thể dung nạp Cycloserin khi dùng cùng một thuốc chống loạn thần. Do những người bệnh này cần được theo dõi đặc biệt, việc kê các thuốc này chỉ nên được thực hiện khi có tư vấn của bác sĩ chuyên khoa tâm thần; việc kết hợp này chỉ nên được áp dụng khi không có lựa chọn nào khác.
- Triệu chứng tâm thần thường hồi phục khi hoàn thành điều trị lao kháng thuốc hoặc khi ngừng các thuốc gây phản ứng. Tuy nhiên, một số người bệnh cần tiếp tục điều trị loạn thần trong cả quá trình điều trị lao đa kháng thuốc (thậm chí vẫn phải tiếp tục sau khi đã hoàn thành điều trị lao).
- Pyridoxin (vitamin B6) nên được kê cho tất cả các người bệnh sử dụng Cycloserin nhằm dự phòng độc tính trên thần kinh. Liều khuyến cáo là 50mg Pyridoxin cho mỗi 250mg Cycloserin được chỉ định.

Nhiễm độc thần kinh (Chóng mặt, Mất ngủ và Đau đầu)

Thuốc nghi ngờ

Thuốc Lao: Lfx/Mfx, Dlm, Am, Cs/Trd, Bdq , Mpm, Eto/Pto, INH, Pa	ARV: AZT, EFV
---	----------------------

Các yếu tố nguy cơ

- Đau đầu là phổ biến trong vài tháng đầu khi điều trị lao đa kháng thuốc. Đây có thể là dạng đau nửa đầu hoặc đau đầu cụm.
- Đau đầu do cycloserin và bedaquilin thường tự giới hạn.
- Cần nhắc các nguyên nhân khác gây các triệu chứng thần kinh (vd: rối loạn nhịp tim, thuốc kháng thụ thể H-2, gây tê tại chỗ, ung thư, sử dụng chất gây nghiện, căng thẳng, tăng thông khí).

Thăm khám và xét nghiệm

- Hỏi người bệnh và người nhà:
 - Đau đầu xuất hiện từ khi nào
 - Người bệnh chú ý tới việc đau đầu vào những thời điểm nào?

- Người bệnh thường làm gì khi bị đau đầu?
 - Trung bình tình trạng đau đầu kéo dài trong bao lâu?
 - Điều gì làm tình trạng đau đầu đỡ hơn hoặc xấu đi?
- Kiểm tra:
- Nhiệt độ, mạch, nhịp thở và huyết áp
 - Đánh giá sâu hơn về mức độ đau: tham khảo thang điểm đánh giá mức độ đau.

Đánh giá mức độ

Thông số	Mức độ 1	Mức độ 2	Mức độ 3	Mức độ 4
Đau đầu	Các triệu chứng không gây hoặc ít gây ảnh hưởng đến các hoạt động chức năng và xã hội thông thường	Các triệu chứng gây ảnh hưởng nhiều hơn đến các hoạt động chức năng và xã hội thông thường	Các triệu chứng gây mất khả năng thực hiện các hoạt động chức năng và xã hội thông thường	Các triệu chứng gây mất khả năng thực hiện các chức năng tự chăm sóc cơ bản HOẶC phải chỉ định nhập viện (ngoài trừ phòng cấp cứu) HOẶC các tổn thương quan trọng về sự thức tỉnh hoặc các chức năng thần kinh khác

Xử trí

- Loại trừ các nguyên nhân nghiêm trọng hơn gây ra đau đầu bao gồm viêm màng não do vi khuẩn, viêm màng não do nấm *Cryptococcus*, tăng áp lực nội sọ, tiền sản giật và các nhiễm khuẩn hệ thống thần kinh trung ương khác (nên được chụp khảo sát hình ảnh học sọ não bằng cộng hưởng từ hoặc chụp cắt lớp, xét nghiệm dịch não tủy).
- Bắt đầu sử dụng thuốc giảm đau như Ibuprofen hay Paracetamol. Khuyến khích uống nhiều nước.
- Cân nhắc việc sử dụng liều thấp thuốc chống trầm cảm ba vòng ở người bệnh đau đầu dai dẳng. Thuốc trầm cảm 3 vòng liều cao có liên quan đến khoảng QT kéo dài; nguy cơ này phải được cân bằng với lợi ích của người bệnh, cân nhắc tới tương tác với các thuốc kéo dài QT khác và tính khả thi của việc theo dõi sát ECG nếu cần.

- Để giảm đau đầu khi bắt đầu điều trị, có thể được dụng Cycloserin ở liều khởi đầu thấp 250-500mg và tăng dần trong 1-2 tuần để đạt được liều mục tiêu.
- Pyridoxin (vitamin B6) nên được kê cho tất cả các người bệnh sử dụng Cycloserin nhằm dự phòng độc tính trên thần kinh. Liều khuyến cáo là 50mg Pyridoxin cho mỗi 250mg Cycloserin được chỉ định.
- Trong những trường hợp nặng với triệu chứng không được cải thiện, ngừng các thuốc nghi ngờ và thay thế bằng thuốc có hiệu lực khác nếu cần, điều này có thể dẫn tới việc thay đổi phác đồ nếu đang điều trị phác đồ chuẩn.
- Tư vấn cho người bệnh:
 - Đau đầu nhẹ thường xuất hiện trong những tháng đầu điều trị và sẽ giảm bớt theo thời gian.
 - Tầm quan trọng của việc uống đủ nước.
 - Sử dụng các liệu pháp thư giãn
 - Tránh các hoạt động làm cho tình trạng đau đầu trở nên tệ hơn
 - Khuyến khích sử dụng các biện pháp gây phân tâm.

Động kinh

Thuốc nghi ngờ

Thuốc Lao: Cs/Trd, INH, FQs (Lfx, Mfx)

Các yếu tố ảnh hưởng

- Tiền sử động kinh trước đó không phải là một chống chỉ định sử dụng các thuốc được liệt kê ở đây nếu cơn động kinh của người bệnh được kiểm soát tốt và/hoặc người bệnh đang được điều trị chống động kinh (không sử dụng Cycloserin nếu một loại thuốc thay thế có sẵn). Tuy nhiên, tiền sử co giật trước đó có thể làm tăng nguy cơ xuất hiện các cơn co giật ở người bệnh khi điều trị lao đa kháng thuốc.
- Luôn kiểm tra Creatinin ở những người bệnh có cơn động kinh mới khởi phát. Suy thận có thể dẫn đến nồng độ Cycloserin trong máu cao, có thể gây co giật. Cần hiệu chỉnh liều Cycloserin phù hợp khi nồng độ Creatinin huyết thanh thấp để kiểm soát các cơn co giật.
- Một số nguyên nhân có thể gây động kinh:

- Thuốc điều trị lao (đặc biệt quá liều INH có thể gây đe dọa tính mạng)
- Nhiễm trùng
- Hạ đường huyết
- Rối loạn điện giải
- Thiếu oxy
- Cai rượu
- Tăng ure máu
- Suy giảm chức năng gan
- Suy gan

Triệu chứng:

- Con co cứng – co giật, cơn co giật và thay đổi trạng thái tâm thần.
- Động kinh còn có thể bao gồm các dấu hiệu báo trước như mất ý thức và đại tiểu tiện không tự chủ và tình trạng lẫn lộn hoặc lơ mơ sau cơn động kinh.

Thăm khám và xét nghiệm

- Hỏi người bệnh (người nhà):
 - (Các) cơn động kinh xuất hiện khi nào?
 - Có bất cứ triệu chứng hay dấu hiệu báo trước nào không?
 - Cơn động kinh kéo dài bao lâu?
 - Người bệnh có bị mất ý thức không?
- Kiểm tra:
 - Điện giải đồ: K, Na, bicarbonate, Ca, Mg và Cl, đường huyết mao mạch
 - Nồng độ Creatinine

Đánh giá mức độ

Thông số	Mức độ 1	Mức độ 2	Mức độ 3	Mức độ 4
Đối với người bệnh có các cơn co giật mới khởi phát	Không áp dụng	Không áp dụng	1 – 3 cơn co giật	Bất cứ loại cơn giật nào mà kéo dài và lặp đi lặp lại (ví dụ: trạng thái động kinh) hoặc khó kiểm soát (ví dụ:

					động kinh kháng trị)
Đối với người bệnh đã có các cơn co giật từ trước	Không áp dụng	Tăng tần số cơn giật trước đó (không lặp lại) và không có sự thay đổi về đặc tính của động kinh, cơn giật nặng trong khi động kinh đã được kiểm soát ổn một thời gian trước đó.	Thay đổi đặc tính và thời gian kéo dài của cơn hoặc tính chất so với ban đầu (ví dụ: mức độ nghiêm trọng hoặc mức độ cục bộ)	Bất cứ loại cơn giật nào mà kéo dài và lặp đi lặp lại (ví dụ: trạng thái động kinh) hoặc khó kiểm soát (ví dụ: động kinh kháng trị)	

Xử trí

- Đánh giá các nguyên nhân khác có thể gây ra động kinh bao gồm: nhiễm trùng, hạ đường huyết, rối loạn điện giải, thiếu oxy máu, cai rượu, tăng urê máu, suy gan hoặc các thuốc khác.
- Kiểm tra điện giải đồ bao gồm Kali, Natri, Bicarbonat, Calci, Magie và Clorid.
- Tạm ngừng Cycloserin, Fluoroquinolon và Isoniazid chờ xử lý cơn co giật.
- Khám và tư vấn bác sỹ chuyên khoa thần kinh.
- Bắt đầu sử dụng thuốc chống co giật (Carbamazepin, Phenytoin và Acid valproic thường được sử dụng nhất).
 - Phenytoin: liều tải từ 10 – 20 mg/kg cân nặng (1000 mg ở người trưởng thành bình thường), truyền tĩnh mạch, với tốc độ không nhanh hơn 50 mg/phút. Khi dùng theo đường uống, khởi đầu bằng 400 mg, tiếp theo dùng 300 mg sau 2 giờ và 4 giờ. Liều duy trì: 5 mg/kg cân nặng hoặc 100 mg đường uống x 3 lần/ngày.
 - Carbamazepin: uống 200 – 400 mg x 2 – 4 lần/ngày.
 - Acid valproic: khởi đầu bằng liều 15 mg/kg cân nặng/ngày hoặc chia thành 2 lần dùng trong ngày, liều tối đa là 60 mg/kg cân nặng.
 - Tất cả các thuốc chống động kinh trên đều có tương tác thuốc – thuốc có ý nghĩa lâm sàng với thuốc ARV và nhiều thuốc khác.
- Tăng Pyridoxin lên liều hàng ngày tối đa (200mg/ngày).
- Khi động kinh đã được xử lý, bắt đầu dùng lại từng thuốc một. Không nên tái sử dụng Cycloserin trừ khi thật cần thiết. Nếu cần tái sử dụng Cycloserin cần bắt đầu với liều thấp hơn một lớp (ngưỡng) cân nặng.

- Thuốc chống co giật thường được tiếp tục cho đến điều trị lao đa kháng thuốc được hoàn thành hoặc thuốc nghi ngờ dừng sử dụng

2.2.5. Bất thường về huyết học

Suy tủy (thiếu máu, giảm tiểu cầu, giảm bạch cầu)	
<i>Thuốc nghi ngờ</i>	
Thuốc Lao: Lzd, Rif, Rfb , H, Eto/Pto, Mpm, Pa	ARV: AZT Ngoài ra: cotrimoxazole
<i>Các yếu tố nguy cơ</i>	
- Người bệnh lao kháng thuốc thường có nhiều bệnh đi kèm kết hợp với các nguyên nhân gây thiếu máu hoặc giảm tiểu cầu (các bệnh mạn tính bao gồm HIV, tình trạng thiếu sắt và nhiễm trùng cơ hội) - Nguy cơ theo các thuốc: • Gây thiếu máu: Lzd, Rif, Rfb, Inh, AZT (Lzd thường gây giảm dòng hồng cầu, tuy nhiên cũng có thể chỉ gây giảm tiểu cầu hoặc bạch cầu riêng rẽ) • Gây giảm tiểu cầu: Lzd, Rif, Rfb, hiếm gặp do Eto/Pto, AZT. Giảm tiểu cầu thường do Lzd. • Gây giảm bạch cầu trung tính thường do Lzd. AZT có thể là nguyên nhân nhưng hiếm hơn. • Gây suy tủy: ngoài Lzd, H, gần đây Mpm và Pa cũng được nhắc đến • Gây tan máu (hiếm gặp): Mpm và H • Các thuốc ARV: Sử dụng phối hợp AZT và Lzd làm tăng nguy cơ thiếu máu. Cotrimoxazole gây thiếu máu, lưu ý sử dụng kèm acid folic để giảm nguy cơ thiếu máu. - Nguy cơ khác: Giảm ba dòng huyết cầu có thể gây ra bởi tình trạng thiếu máu bất sản, thiếu hụt folat hoặc cobalamin, nhiễm virus (viêm gan, Cytomegalovirus tái hoạt động), nhiễm nấm hoặc lao xâm lấn vào tủy xương, bệnh máu ác tính. Nguyên nhân do bệnh lao, thiếu sắt... ít khi xảy ra sau một thời gian điều trị khi người bệnh đang cải thiện về mặt lâm sàng.	

Triệu chứng:

- Mệt mỏi, khó thở khi gắng sức, đau thắt ngực, da xanh, niêm mạc nhợt, nhịp tim nhanh và hạ huyết áp tư thế đứng.
- Các triệu chứng của xuất huyết: bầm tím, chảy máu mũi, chảy máu chân răng, chấm xuất huyết, ho ra máu

Thăm khám và xét nghiệm

- Quan sát các biểu hiện thiếu máu
- Hỏi bệnh:
 - Có biểu hiện chảy máu hay không (đi ngoài phân đen, tiểu ra máu, kinh nguyệt nhiều...)
 - Bắt đầu xuất hiện khi nào
 - Đã bao giờ được truyền máu chưa?
 - Các loại thực phẩm thường dùng hiện nay là gì?
- Xét nghiệm
 - Hgb/Hct
 - Kiểm tra thể tích trung bình hồng cầu (MCV) để đánh giá liệu thiếu máu thuộc loại nào: thiếu máu hồng cầu bình thường, thiếu máu hồng cầu nhỏ hay thiếu máu hồng cầu to.
 - Kiểm tra số lượng hồng cầu lưới để đánh giá xem liệu tủy xương có sản sinh các tế bào tạo hồng cầu bình thường không.
 - Kiểm tra LDH, Bilirubin và Haptoglobin để đánh giá tình trạng tan máu.
 - Số lượng tiểu cầu, bạch cầu

Đánh giá mức độ

Thông số	Mức độ 1	Mức độ 2	Mức độ 3	Mức độ 4
Giảm hemoglobin (Hb) (nam giới)	10,0 đến 10,9 g/dL 6,19 đến 6,76 mmol/L	9,0 đến < 10 g/dL 5,57 đến < 6,19 mmol/L	7,0 đến < 9,0 g/dL 4,34 đến < 5,57 mmol/L	< 7,0 g/dL < 4,34 mmol/L
Giảm hemoglobin (Hb) (nữ giới)	9.5 đến 10.4 g/dL 5.88 đến 6.48 mmol/L	8.5 đến < 9.5 g/dL 5.25 đến < 5.88 mmol/L	6.5 đến < 8.5 g/dL 4.03 đến < 5.25 mmol/L	< 6.5 g/dL < 4.03 mmol/L

Giảm bạch cầu	2.000 đến 2.500/mm ³ 2.000 x 10 ⁹ đến 2.500 x 10 ⁹ /L	1.500 đến 1.999/mm ³ 1.500 x 10 ⁹ đến 1.999 x 10 ⁹ /L	1.000 đến 1.499/mm ³ 1.000 x 10 ⁹ đến 1.499 x 10 ⁹ /L	< 1.000/mm ³ < 1.000 x 10 ⁹ /L
Giảm tiểu cầu	100.000 đến 124.999/mm ³ 100.000 x 10 ⁹ đến 124.999 x 10 ⁹ /L	50.000 đến < 100.000 /mm ³ 50.000 x 10 ⁹ đến < 100.000 x 10 ⁹ /L	25.000 đến < 50.000/mm ³ 25.000 x 10 ⁹ đến < 50.000 x 10 ⁹ /L	< 25.000/mm ³ < 25.000 x 10 ⁹ /L

Xử trí:

- Xem xét việc ngừng các thuốc nghi ngờ: Trước hết cần dừng hoặc giảm liều Lzd. Căn cứ vào các mức độ có thể xử trí tiếp theo dựa vào bảng sau

Mức độ 1	Mức độ 2	Mức độ 3	Mức độ 4
Theo dõi sát, giảm liều Lzd xuống 300mg/ ngày hoặc 600 mg cách nhật	Theo dõi sát, giảm liều Lzd xuống 300mg/ ngày hoặc 600 mg cách nhật. Nếu giảm bạch cầu ở mức độ 2, dừng Lzd. Nếu thiếu máu độ 2 có thể xem xét sử dụng EPO. Chỉ sử dụng lại Lzd (liều giảm) khi biến cố hồi phục về mức độ 1.	Dừng Lzd. Xem xét sử dụng EPO. Chỉ sử dụng lại Lzd (liều giảm) khi biến cố hồi phục về mức độ 1.	Dừng Lzd. Xem xét sử dụng EPO hoặc truyền máu. Chỉ sử dụng lại Lzd (liều giảm) khi biến cố hồi phục về mức độ 1.

- Điều trị thiếu máu tùy thuộc vào từng thể loại thiếu máu cụ thể
- Không bắt đầu hoặc tiếp tục Lzd khi Hbg <8 g/dL, bạch cầu trung tính <0,75 x 10⁹/L hoặc tiểu cầu <50 x 10⁹/L. Cần phải nhập viện để có chỉ định truyền máu phù hợp. Có thể sử dụng Granulocyte-Colony Stimulating Factor (G-CSF) để kích tăng bạch cầu trong trường hợp giảm bạch cầu.
- Truyền máu:
 - Cân nhắc việc truyền máu cho người bệnh thiếu máu nghiêm trọng.
 - Cần lưu ý là mặc dù Lzd có thể gây thiếu máu, đối với trường hợp thiếu máu do bệnh mạn tính gây ra thì phác đồ có Lzd vẫn có thể mang lại hiệu quả. Trong trường hợp này, người bệnh có thể được truyền máu trước khi điều trị để cải thiện

thông số huyết học và cho phép sử dụng Lzd trong phác đồ. Lzd có thể được dùng với liều đầy đủ nếu các thông số huyết học được cải thiện sau truyền máu.

- Truyền máu cũng có thể giúp tiếp tục hoàn thành liệu trình điều trị của Lzd và tránh việc thay thế thuốc hoặc thay đổi phác đồ điều trị.
- Suy tủy do Lzd có xu hướng tái phát nếu tiếp tục sử dụng Lzd; vì vậy không nên sử dụng lâu dài trong những trường hợp này.
- Không giảm liều Lzd xuống dưới ngưỡng liều điều trị theo hướng dẫn. Trong trường hợp cần thiết phải thay thế bằng thuốc hoặc phác đồ khác.
- Pyridoxine (liều hàng ngày 50 mg ở người lớn) có thể dự phòng thiếu máu do Lzd (bằng chứng chưa rõ ràng).
- Khuyến người bệnh ăn uống đủ chất dinh dưỡng, bổ sung vi chất tùy thuộc loại thiếu máu.
- Việc bổ sung sắt: Chỉ bổ sung khi có bằng chứng giảm sắt. Tăng cường thức ăn có nhiều sắt nếu thiếu sắt. Lưu ý:
 - Không bổ sung sắt trong vòng 2 giờ sử dụng FQs. Bổ sung sắt không có hiệu quả trong điều trị thiếu máu cấp tính do Lzd. Trừ các trường hợp thiếu máu do thiếu sắt trầm trọng, việc bổ sung sắt có thể được trì hoãn để giảm tải lượng thuốc và giảm các tác dụng phụ do hợp chất của sắt gây ra.
 - Việt Nam có tỷ lệ nhất định người có hồng cầu nhỏ nhược sắc do mang gen tan máu bẩm sinh hoặc có HbE (Hemoglobin E gây thiếu máu tan máu nhẹ); trường hợp này không có chỉ định bổ sung sắt. Vì vậy cần sàng lọc bệnh tan máu bẩm sinh trước điều trị nếu phát hiện hồng cầu nhỏ nhược sắc.
- Tìm hiểu các nguyên nhân khác gây thiếu máu (các bệnh mạn tính, thiếu dinh dưỡng, mang thai và mất máu), giảm bạch cầu trung tính (HIV và các bệnh nhiễm virus khác, bệnh bạch cầu và ung thư hạch) hoặc giảm tiểu cầu (mang thai, các loại thuốc khác và rối loạn tự miễn) để có hướng xử trí phù hợp

2.2.6. *Biến cố bất lợi trên thận*

Suy thận cấp

<i>Thuốc nghi ngờ</i>	
Thuốc Lao: Am, Km, Cm, S	ARV: TDF (hiếm)
<i>Các yếu tố nguy cơ</i> - Các yếu tố tại thận: • Người có bệnh thận từ trước, đái tháo đường hoặc HIV có nguy cơ cao gặp độc tính trên thận. Tiền sử bệnh đái tháo đường hoặc bệnh thận không phải là chống chỉ định sử dụng các thuốc tiêm nêu trên. Tuy nhiên, có thể tăng nguy cơ suy thận sau khi dùng các thuốc tiêm này; và tình trạng suy thận có thể không hồi phục. • Các Aminoglycoside có thể gây độc với thận nhiều hơn Capreomycin. Tình trạng suy thận thường xảy ra đồng thời với rối loạn điện giải nặng. • Người bệnh sử dụng đồng thời các loại kháng sinh khác có thể gây viêm thận kẽ (Betalactam, Sulfamid). - Các yếu tố trước thận: Tình trạng giảm thể tích tuần hoàn do mất nước (biên cố bất lợi của thuốc lao gây nôn mửa hoặc tiêu chảy), sốc hạ huyết áp ở những người bệnh nguy kịch. - Các yếu tố sau thận: Bệnh lý gây tắc nghẽn đường tiết niệu	
<i>Triệu chứng:</i> - Thường chỉ thể hiện ở giai đoạn cuối của suy thận bao gồm thiếu niệu/vô niệu, phù chi dưới, thở nông hoặc thay đổi trạng thái tinh thần.	
<i>Thăm khám và xét nghiệm</i> - Triệu chứng phù chân - Giảm lượng nước tiểu trong 24 giờ - Dấu hiệu sinh tồn có thể bất thường - Xét nghiệm: • Creatinine huyết thanh, điện giải và BUN. Nồng độ creatinine huyết thanh tăng cao trên giới hạn bình thường HOẶC tăng gấp đôi so với trước điều trị được coi là có biểu hiện suy thận cấp. Bên cạnh đó cần theo dõi tình trạng hạ Kali/Magie máu đồng thời • Kiểm tra ECG khi có rối loạn điện giải	

Đánh giá mức độ

Thông số	Mức độ 1	Mức độ 2	Mức độ 3	Mức độ 4
Tăng creatinin máu	1,1 đến 1,3 x ULN	> 1,3 đến 1,8 x ULN	> 1,8 đến < 3,5 x ULN HOẶC tăng 1,5 đến < 2 lần kết quả xét nghiệm ban đầu	≥ 3,5 x ULN HOẶC tăng ≥ 2 lần kết quả xét nghiệm ban đầu

Xử trí

- Ngừng thuốc tiêm và thay thế bằng thuốc khác nếu có thể. Nếu không thể thay thế được các thuốc tiêm hoặc người bệnh có thể dung nạp được, có thể giãn liều dùng 2 đến 3 lần một tuần và theo dõi chặt chẽ Creatinin.
- Điều chỉnh liều các thuốc khác có thải qua thận dựa vào độ thanh thải creatinine. Cần điều chỉnh liều ở người bệnh có độ thanh thải creatinine <30 mL/phút. Nếu tình trạng suy thận cấp trở nên nghiêm trọng, thì ngừng tất cả các loại thuốc (Tham khảo bảng **Điều chỉnh thuốc chống lao trong trường hợp suy thận-mục 4.3/** phần IV- Biến cố bất lợi trong điều trị lao kháng thuốc ở một số trường hợp đặc biệt).
- Tìm hiểu các nguyên nhân khác có thể góp phần gây suy thận (thuốc chống viêm không steroid, đái tháo đường, các thuốc khác, mất nước, suy tim sung huyết, viêm thận kẽ do kháng sinh Betalactam hoặc Sulfamid, tắc nghẽn đường tiết niệu v.v...)
- Cân bằng nước điện giải nếu có rối loạn điện giải..
- Điều trị các biến chứng do tăng ure máu nếu có (xuất huyết tiêu hóa, viêm màng ngoài tim, suy tim ...)

Rối loạn điện giải

Thuốc nghi ngờ

Thuốc Lao: **Am, Km, Cm, S**

ARV: TDF (hiếm)

Các yếu tố nguy cơ

- Nôn mửa và tiêu chảy.
- Nhiễm độc ống thận do dùng các thuốc tiêm nêu trên có thể gây ra hội chứng mất điện giải gồm Kali, Magiê, Canxi, và Bicarbonate. Hội chứng này thường gặp hơn ở các người bệnh đồng nhiễm HIV.
- Hạ Magiê máu có thể là nguyên nhân dẫn đến hạ Canxi máu hoặc hạ Kali máu

Triệu chứng:

- Đa số trường hợp hạ Kali máu và hạ Magiê máu thường không có triệu chứng rõ ràng.
- Một vài trường hợp rối loạn điện giải ở mức trung bình (khi mức Kali là $<3 \text{ mmol/L}$) có thể mệt mỏi, đau cơ, chuột rút, dị cảm, yếu chi dưới, hành vi hay tâm trạng thay đổi, buồn ngủ, hay nhầm lẫn, nôn hoặc buồn nôn.
- Rối loạn điện giải nặng có thể dẫn đến co cứng cơ, tê liệt và loạn nhịp tim đe dọa tính mạng. (hạ Kali, Magiê và Canxi máu có thể gây kéo dài khoảng QT, loạn nhịp tim và gây xoắn đỉnh).

Thăm khám và xét nghiệm

- Hỏi bệnh để khai thác các triệu chứng và mô tả nếu có.
- Dấu hiệu sinh tồn có thể bất thường
- Xét nghiệm:
 - Nồng độ kali, magie, canxi, phosphate máu.
 - Albumin và creatinine
 - ECG

- **Đánh giá mức độ:** (Các đơn vị tiêu chuẩn Quốc tế được liệt kê dưới dạng chữ in nghiêng)

Thông số	Mức độ 1	Mức độ 2	Mức độ 3	Mức độ 4
Giảm Kali máu	3,0 đến $< 3,4 \text{ mEq/L}$ <i>3,0 đến $< 3,4 \text{ mmol/L}$</i>	2,5 đến $< 3,0 \text{ mEq/L}$ <i>2,5 đến $< 3,0 \text{ mmol/L}$</i>	2,0 đến $< 2,5 \text{ mEq/L}$ <i>2,0 đến $< 2,5 \text{ mmol/L}$</i>	$< 2,0 \text{ mEq/L}$ $< 2,0 \text{ mmol/L}$
Giảm Magiê máu	1,2 đến $< 1,4 \text{ mEq/L}$ <i>0,60 đến $< 0,70 \text{ mmol/L}$</i>	0,9 đến $< 1,2 \text{ mEq/L}$ <i>0,45 đến $< 0,60 \text{ mmol/L}$</i>	0,6 đến $< 0,9 \text{ mEq/L}$ <i>0,30 đến $< 0,45 \text{ mmol/L}$</i>	$< 0,60 \text{ mEq/L}$ $< 0,30 \text{ mmol/L}$
Giảm calci máu	7,8 đến $< 8,4 \text{ mg/dL}$ <i>1,95 đến $< 2,10 \text{ mmol/L}$</i>	7,0 đến $< 7,8 \text{ mg/dL}$ <i>1,75 đến $< 1,95 \text{ mmol/L}$</i>	6,1 đến $< 7,0 \text{ mg/dL}$ <i>1,53 đến $< 1,75 \text{ mmol/L}$</i>	$< 6,1 \text{ mg/dL}$ $< 1,53 \text{ mmol/L}$

Xử trí

- Nhập viện và điều trị tích cực trong trường hợp Kali máu $<2,0 \text{ mEq/L}$ (hạ kali máu nghiêm trọng).
- Bù nước và điện giải
 - Bù nước bằng đường uống hoặc đường tĩnh mạch (tùy tình trạng người bệnh) cho đến khi hồi phục thể tích tuần hoàn.

- Bổ sung điện giải theo nhu cầu bằng đường uống hoặc tĩnh mạch, Lưu ý: (i) việc điều trị hạ Kali có thể không hiệu quả nếu không điều trị đồng thời tình trạng hạ Magiê. Do đó, nếu không kiểm tra Magiê máu được thì có thể bổ sung theo kinh nghiệm Magiê gluconat 1000 mg hai lần một ngày trong tất cả các trường hợp hạ Kali máu; (ii) Nếu bổ sung điện giải đường uống, không nên dùng trong vòng 2 giờ (trước hoặc sau) thời điểm dùng Fluoroquinolon đường uống để tránh gây cản trở hấp thu Fluoroquinolon. Nên dùng trước đó ít nhất 2 giờ hoặc sau 4-6 giờ. Việc dùng Kali bằng đường uống dễ gây buồn nôn và nôn còn dùng Magiê đường uống có thể gây tiêu chảy.
- Xem xét việc tạm ngừng các thuốc có thể làm kéo dài QT (căn cứ vào kết quả theo dõi QT, mức độ rối loạn điện giải).
- Sử dụng Amilorid 5-10 mg đường uống hàng ngày hoặc Spironolacton 25 mg đường uống hàng ngày có thể làm giảm hiện tượng mất Kali và Magiê và hỗ trợ trong trường hợp người bệnh không đáp ứng với liệu pháp bổ sung điện giải
- Bổ sung dinh dưỡng giàu Kali, Magiê và Canxi như chuối chín, rau xanh, khoai lang/khoai mỡ, cà chua, sữa và các sản phẩm từ sữa.
- Xem xét các nguyên nhân khác gây mất cân bằng điện giải (nôn mửa, tiêu chảy, bông, đái tháo đường và sử dụng Insulin, suy tim và sử dụng thuốc lợi tiểu) để xử trí phù hợp
- Rối loạn điện giải có thể hồi phục sau khi ngừng sử dụng thuốc tiêm. Ngay cả khi ngừng sử dụng thuốc tiêm, có thể mất vài tuần hoặc vài tháng hội chứng rối loạn điện giải mới biến mất. Vì vậy, bù điện giải nên tiếp tục trong vài tháng sau khi hoàn thành giai đoạn điều trị lao đa kháng thuốc bằng thuốc tiêm.

2.2.7. Biến cố bất lợi trên hệ nội tiết

Suy giáp	
<i>Thuốc nghi ngờ</i>	
Thuốc Lao: Eto/Pto, PAS	ARV: d4T
<i>Các yếu tố nguy cơ</i>	

- Nguy cơ suy giáp nếu dùng kết hợp Eto/Pto với PAS sẽ cao hơn so với dùng thuốc đơn lẻ.

Triệu chứng:

- Mệt, lú lẫn, không chịu được lạnh, khô da, tóc rụng hoặc thô ráp, táo bón, trầm cảm không thường xuyên và mất khả năng tập trung. Có thể chậm chạp, tăng cân, đau cơ, nhịp tim chậm. Triệu chứng thường xuất hiện trong vòng vài tuần dùng thuốc.
- Các triệu chứng này có thể khó phân biệt giữa các triệu chứng bệnh lao và biến cố bất lợi của thuốc. Vì vậy cần theo dõi TSH thường xuyên (3-6 tháng/lần) ở người bệnh dùng PAS hoặc Eto/Pto.
- Suy giáp có thể dẫn đến kéo dài khoảng QT và có các triệu chứng liên quan.

Thăm khám và xét nghiệm

- Hỏi bệnh: Có xuất hiện các triệu chứng sau hay không và xuất hiện khi nào (mệt mỏi tới mức ảnh hưởng sinh hoạt hàng ngày, táo bón, thay đổi về kinh nguyệt...).
- Các dấu hiệu sinh tồn có thể bất thường (chú ý đến nhiệt độ, mạch và nhịp thở), độ bão hoà oxy.
- Có thể tuyến giáp to và chậm phản xạ gân sâu
- Xét nghiệm:
 - TSH huyết thanh > 10 mU/L hoặc > 2 lần giới hạn bình thường
 - ECG (có thể kéo dài QT)

Đánh giá mức độ

Thông số	Mức độ 1	Mức độ 2	Mức độ 3	Mức độ 4
Suy giáp	Triệu chứng không điển hình	Triệu chứng điển hình gây ảnh hưởng nhiều hơn đến các hoạt động chức năng và xã hội thông thường HOẶC phải chỉ định điều trị thay thế hoặc môn tuyến giáp	Các triệu chứng gây mất khả năng thực hiện các hoạt động chức năng và xã hội thông thường HOẶC suy giáp không kiểm soát mặc dù điều chỉnh thuốc điều trị	Các hậu quả đe dọa tính mạng (ví dụ: hôn mê do suy giáp)

Xử trí

- Loại trừ các nguyên nhân khác (tiền sử điều trị bằng iốt phóng xạ, suy giáp ở phụ nữ có thai, bệnh Hashimoto...).
- Chế độ dinh dưỡng và sinh hoạt phù hợp:
 - Uống đủ nước và ăn thực phẩm giàu chất xơ để phòng tránh táo bón, mặc đủ ấm và không nên sưởi ấm bằng nguồn nhiệt bên ngoài, sử dụng kem dưỡng ẩm da, tập hít thở sâu và thể dục ở mức vừa phải, uống hormon tuyến giáp (khi có chỉ định) vào lúc đói và cùng một thời điểm hàng ngày, dừng uống hormon tuyến giáp sau khi hoàn thành điều trị lao.
 - Một số thực phẩm (ví dụ: đậu nành, cải xoăn, bông cải xanh, súp lơ, bắp cải), thuốc (thuốc kháng acid), và các thành phần bổ sung (Caxi, sắt) có thể làm giảm hấp thu Levothyroxin
- Bổ sung Thyroxine
 - Khi TSH tăng >5 IU/mL và T4 tự do giảm hoặc người bệnh có triệu chứng suy giáp lâm sàng: Cân nhắc sử dụng
 - Nếu TSH >10 IU/mL: Bắt đầu dùng Levothyroxine với liều 50 mcg mỗi ngày (liều thấp hơn ở người bệnh lớn tuổi và người bị bệnh tim mạch nghiêm trọng). Theo dõi TSH hàng tháng và tăng liều 12,5–25 mcg cho đến khi TSH về bình thường. Tiếp tục bổ sung Levothyroxin trong thời gian điều trị các thuốc nói trên.
- Triệu chứng suy giáp có thể hồi phục sau khi dùng Eto/Pto, PAS.

Rối loạn đường huyết

Thuốc nghi ngờ

Thuốc Lao: **Gfx, Mfx, Lfx, Eto/Pto, Lzd**

ARV: **Các thuốc ức chế Protease AZT d4T ddI**

Các yếu tố nguy cơ

- Ở người bệnh đái tháo đường: nhu động đường tiêu hoá thường giảm nên có nguy cơ buồn nôn và nôn khi sử dụng Eto/Pto, vì vậy có thể gây khó kiểm soát đường huyết hơn. Ngoài ra, khi sử dụng Eto/Pto, những thuốc này có thể gây khó khăn trong việc kiểm soát insulin ở người bệnh đái tháo đường và có thể dẫn đến hạ đường huyết hoặc kém điều hòa đường huyết. Một số người bệnh dù không bị đái tháo đường vẫn có thể gặp hạ đường huyết khi dùng FQ.

- Người nhiễm HIV có nguy cơ tăng đường huyết. Các thuốc ARV nhóm ức chế protease có thể gây kháng insulin và tăng đường huyết.

Triệu chứng: Có thể mệt mỏi, khát nước bất thường, đi tiểu thường xuyên, lú lẫn, đau đầu, chóng mặt, thường xuyên cảm thấy đói, cáu gắt.:

Thăm khám và xét nghiệm

- Hỏi bệnh: có tiền sử đái tháo đường hay không, tần suất đi tiểu như thế nào, đã ăn gì trong ngày hôm nay, các thức ăn đồ uống thường dùng là gì, có đang sử dụng thuốc hạ đường huyết hay không và dùng loại thuốc gì, có dùng các thuốc Đông y hay không, có dùng thuốc steroids hay không; nếu có thì dùng loại gì và tần suất như thế nào
- Đánh giá dinh dưỡng và việc sử dụng thuốc
- Xét nghiệm: Đường huyết và HgbA1c

Đánh giá mức độ

Thông số	Mức độ 1	Mức độ 2	Mức độ 3	Mức độ 4
Tăng glucose máu lúc no	116 đến 160 mg/dL 6,44 đến 8,89 mmol/L	> 160 đến 250 mg/dL > 8,89 đến 13,89 mmol/L	> 250 đến 500 mg/dL > 13,89 đến < 27,75 mmol/L	> 500 mg/dL ≥ 27,75 mmol/L
Tăng glucose máu lúc đói	110 đến 125 mg/dL 6,11 đến 6,95 mmol/L	> 125 đến 250 mg/dL > 6,95 đến 13,89 mmol/L	> 250 đến 500 mg/dL > 13,89 đến < 27,75 mmol/L	> 500 mg/dL ≥ 27,75 mmol/L

Xử trí

- Sử dụng Fluoroquinolon ít nguy cơ rối loạn đường huyết hơn (Lfx ít nguy cơ hơn so với Mfx, Gfx).
- Kiểm soát Glucose tốt trong quá trình điều trị lao. Điều trị đái tháo đường cho người bệnh, xem xét việc điều chỉnh thuốc điều trị đái tháo đường một cách phù hợp.
- Điều trị các rối loạn nhu động đường tiêu hoá nếu có (ví dụ sử dụng Metoclopramide khi có các triệu chứng liệt dạ dày: buồn nôn, nôn, đau bụng, cảm giác no sau khi chỉ ăn một vài miếng) đi kèm với rối loạn đường huyết.
- Tư vấn cho người bệnh đảm bảo chế độ dinh dưỡng lành mạnh.

2.2.8. Biến cố bất lợi trên tim mạch

Kéo dài QT	
<i>Thuốc nghi ngờ</i>	
Thuốc Lao: Bdq, Dlm, Gfx, Mfx, Lfx, Cfz	ARV: RPV, EFV, SQV/r
Các thuốc khác có tương tác hiệp đồng với Bedaquiline làm kéo dài khoảng QT: - Các thuốc kháng sinh Macrolide (erythromycin, clarithromycin, azithromycin); - Các thuốc đối kháng thụ thể Serotonin 5-HT₃ (như thuốc chống buồn nôn Ondansetron thường được dùng cho Lao đa kháng thuốc); Lưu ý không dùng thuốc này để để chống nôn trên người bệnh đang dùng Bdq hoặc Dlm. - Các thuốc kháng nấm (ví dụ như Ketonazole, Itraconazole, Fluconazole); - Thuốc điều trị ARV. Sự kết hợp các thuốc ARV thường dùng có thể kéo dài QT ... - Một số thuốc chống sốt rét (Quinine sulfate, Chloroquine); - Một số thuốc điều trị rối loạn tâm thần (ví dụ: Chlorpromazine, Haloperidol, Thioridazine) Thông tin về các thuốc gây kéo dài QT tra cứu tại www.qtdrugs.org www.crediblemeds.org https://crediblemeds.org/new-drug-list	
<i>Nguy cơ và các yếu tố ảnh hưởng</i> <i>Các yếu tố nguy cơ gây QTc kéo dài và xoắn đỉnh theo tiêu chuẩn Shwartz cập nhật:</i> - Bệnh tim cấu trúc và chức năng: Ngưng tim, ngất, bệnh tim thiếu máu cục bộ, bệnh cơ tim giãn- phì đại, suy tim xung huyết. - Suy giáp và nhịp chậm. - Tuổi cao trên 60 - Có hoặc nghi ngờ mất cân bằng điện giải: hạ Kali máu, hạ magie máu và hạ canxi máu. - Tiền sử gia đình có người đột tử - Giảm chức năng gan - Giảm chức năng thận - Suy dinh dưỡng, đói - Nhiễm HIV	

Các lưu ý liên quan đến nguy cơ và yếu tố ảnh hưởng:

- Khoảng QT là một thông số sinh lý nên có thể dao động tùy thuộc vào theo trạng thái cảm xúc, đói, lo lắng, vận động, rối loạn nội tiết và trao đổi chất, tác động của các chất ngoại sinh.
- Người bệnh có QTc kéo dài có nguy cơ loạn nhịp tim và có thể tiến triển thành xoắn đỉnh gây đột tử. Nguy cơ này tăng khi QTcF >500 ms.
- Bdq có thể gây loạn nhịp ở mức độ nghiêm trọng.
- Moxifloxacin gây kéo dài khoảng QT nhiều hơn Levofloxacin.
- Nồng độ Cfz có thể là khá cao ở trẻ nhỏ ngay cả khi sử dụng liều khuyến cáo; vì vậy nên giảm liều để giảm nguy cơ kéo dài QT mà vẫn đảm bảo hiệu quả của thuốc trong phác đồ.
- Nguy cơ kéo dài QT có thể tăng lên khi người bệnh dùng kết hợp nhiều thuốc cùng gây kéo dài QT.
- Các thuốc chống Lao dạng tiêm có thể làm thay đổi nồng độ các chất điện giải, từ đó gây kéo dài QT.
- Một số thuốc lao hàng hai có thể gây suy giáp, thiếu máu và có thể là yếu tố nguy cơ gây kéo dài QT
- **Phụ nữ có nguy cơ giảm tái cực và khả năng cao QTc kéo dài và xoắn đỉnh**

Triệu chứng:

- Có thể đau ngực, yếu mệt, loạn nhịp tim, hồi hộp đánh trống ngực, chóng mặt, ngất

Thăm khám và xét nghiệm

- Hỏi bệnh: Hiện người bệnh đang uống những thuốc gì, có tiền sử tim mạch hay không
- Các dấu hiệu sinh tồn có thể bất thường, có thể nhịp tim nhanh
- Xét nghiệm:
 - ECG: QT kéo dài. Hiện nay, CTCLQG sử dụng cách tính toán theo phương pháp Fredericia (QTcF). QTcF được đánh giá là kéo dài khi > 450 ms đối với nam và 470 ms đối với nữ hoặc tăng trên 60ms so với mức ban đầu (tham khảo mục 2.1. và phụ lục 1 về xét nghiệm theo dõi phát hiện biến cố bất lợi và các công cụ tính toán).
 - Có thể rối loạn điện giải (kali, canxi, magiê)
 - Creatinine huyết thanh, chức năng gan có thể bất thường
 - TSH có thể tăng

Đánh giá mức độ

Thông số	Mức độ 1	Mức độ 2	Mức độ 3	Mức độ 4
Kéo dài khoảng QT	450-480 ms	481-500 ms	>500 ms hoặc ≥ 60 ms so với ban đầu NHƯNG không có triệu chứng lâm sàng	>500 ms hoặc ≥ 60 ms so với ban đầu NHƯNG có 1 trong các dấu hiệu đe dọa tính mạng (ví dụ cơn xoắn đỉnh hoặc loạn nhịp thất nặng).

Xử trí

- Sàng lọc trước điều trị:
 - Sàng lọc các yếu tố nguy cơ gây QTc kéo dài và xoắn đỉnh theo tiêu chuẩn Schwartz có cập nhật và các lưu ý liên quan.
 - Xác định số lượng thuốc gây QT kéo dài: thuốc chống lao, thuốc điều trị HIV, một số loại KS, lợi tiểu quai và thiazid. Nếu sử dụng 3 thuốc gây QT kéo dài, người bệnh được xác định là có nguy cơ cao.
- Xử trí các yếu tố nguy cơ:
 - Kiểm tra TSH và điều trị suy giáp nếu có
 - Kiểm tra Hgb và cân nhắc truyền máu khi cần thiết.
 - Hỗ trợ dinh dưỡng và cân bằng điện giải nếu có rối loạn điện giải.
- Đo điện tâm đồ nhiều lần để khẳng định có kéo dài khoảng QT. Lặp lại ECG khi người bệnh thư giãn và nghỉ ngơi. Cần kết hợp tính toán QTcF theo cách thủ công và có thể tính giá trị QTcF trung bình của nhiều lần đo cách nhau ít nhất 30 phút.
- Điều chỉnh thuốc lao trong phác đồ:
 - Xem xét điều chỉnh liều thuốc lao trong phác đồ tùy thuộc tình trạng suy giảm chức năng gan, thận.
 - Thay thế thuốc tiêm hoặc điều chỉnh liều trong trường hợp kéo dài QT do rối loạn điện giải sau dùng thuốc tiêm.
 - Nếu người bệnh đang dùng Mfx, chuyển sang dùng Lfx.
 - Nếu người bệnh đang dùng Cfz: cân nhắc giảm liều Cfz đối với trẻ dưới 20 kg.

Cần nhắc ngừng sử dụng nếu đó không phải là thuốc có vai trò quan trọng trong phác đồ.

- Điều chỉnh các thuốc khác gây kéo dài QT theo mức độ của biến cố:

Mức độ 1	Mức độ 2	Mức độ 3	Mức độ 4
Theo dõi ECG ít nhất hàng tuần đến khi trở lại dưới mức độ 1. Bồi phụ điện giải theo nhu cầu Không dùng đồng thời các thuốc kéo dài khoảng QT mà không thực sự cần thiết cho người bệnh (ví dụ kháng histamin)	Theo dõi ECG ít nhất hàng tuần và bồi phụ điện giải theo nhu cầu Ngừng sử dụng một số thuốc điều trị Lao có gây kéo dài QT (nếu người bệnh có biểu hiện triệu chứng tim mạch) theo trình tự: bắt đầu với thuốc phụ trợ * và thuốc lao hàng hai có thời gian bán hủy ngắn nhất Mfx / Lfx, tiếp theo là Dlm, Cfz, sau đó là Bdq **	Theo dõi ECG hàng ngày (sau ≥ 24 giờ nhưng < 48 giờ) Bồi phụ điện giải theo nhu cầu Ngừng tất cả các thuốc gây kéo dài QT và theo dõi điện tâm đồ chặt chẽ, cho người bệnh nhập viện nếu có triệu chứng tim mạch.	
Có thể tái sử dụng các thuốc kéo dài QT nếu đó là thuốc quan trọng trong phác đồ điều trị. Tuy nhiên chỉ áp dụng khi QTcF cải thiện về mức < 500 ms và cần theo dõi ECG hết sức chặt chẽ.			
Ngừng hoàn toàn thuốc có nguy cơ kéo dài QT cao nhất nếu người bệnh tái xuất hiện biến cố sau khi sử dụng lại thuốc hoặc khi tình trạng không hồi phục kéo dài. Lúc này cần thay đổi phác đồ điều trị.			
* Danh sách thuốc kéo dài QT tại link đã nêu trên ** Thời gian bán hủy của thuốc: Mfx: 15-16 giờ; Lfx: 6-8 giờ; Dlm: 30-38 giờ, Cfz: 25-70 ngày; Bdq: 5,5 tháng Lưu ý: Do thời gian bán hủy của Bdq dài, nếu QTcF kéo dài ngay cả khi thuốc không còn được sử dụng, tiếp tục theo dõi điện tâm đồ cho đến khi QTcF bình thường.			

2.2.9. Quá mẫn

Có thể gặp biến cố: Dị ứng da và phản vệ

Dị ứng da và phản vệ

Thuốc nghi ngờ: Bất kỳ thuốc nào cũng có thể gây phản ứng này

Thuốc Lao: Z > E, PAS, Pto/Eto, H, R, FQ (Lfx, Mfx) và các thuốc khác	ARV: ABC, NVP, EFV, d4T và các thuốc khác
<i>Các yếu tố nguy cơ:</i> Tiền sử dị ứng thuốc và các tác nhân khác	
<i>Triệu chứng:</i> - Phát ban có thể xuất hiện với nhiều mức độ khác nhau, có thể kèm theo sốt: từ phát ban dát sần nhẹ đến phát ban gây phản ứng toàn thân nghiêm trọng như hội chứng tiêu thượng bì nhiễm độc và hội chứng Stevens-Johnson, xuất hiện ở niêm mạc, phù mạch, và hoại tử da. Cũng có thể có nổi mề đay, nóng bừng, ngứa, khô da gây ngứa da đầu. - Nghi ngờ Phản vệ khi xuất hiện ít nhất một trong các triệu chứng sau: • Mày đay, phù mạch nhanh. • Khó thở, tức ngực, thở rít. • Đau bụng hoặc nôn. • Tụt huyết áp hoặc ngất. • Rối loạn ý thức. - Các bệnh cảnh lâm sàng của phản vệ: • Bệnh cảnh lâm sàng 1: Các triệu chứng xuất hiện trong vài giây đến vài giờ ở da, niêm mạc (mày đay, phù mạch, ngứa...) và có ít nhất 1 trong 2 triệu chứng sau: - o Các triệu chứng hô hấp (khó thở, thở rít, ran rít). - o Tụt huyết áp (HA) hay các hậu quả của tụt HA (rối loạn ý thức, đại tiện, tiểu tiện không tự chủ...). • Bệnh cảnh lâm sàng 2: Ít nhất 2 trong 4 triệu chứng sau xuất hiện trong vài giây đến vài giờ sau khi người bệnh tiếp xúc với yếu tố nghi ngờ: - o Biểu hiện ở da, niêm mạc: mày đay, phù mạch, ngứa. - o Các triệu chứng hô hấp (khó thở, thở rít, ran rít). - o Tụt huyết áp hoặc các hậu quả của tụt huyết áp (rối loạn ý thức, đại tiện, tiểu tiện không tự chủ...). - o Các triệu chứng tiêu hóa (nôn, đau bụng...). • Bệnh cảnh lâm sàng 3: Tụt huyết áp xuất hiện trong vài giây đến vài giờ sau khi tiếp xúc với yếu tố nghi ngờ mà người bệnh đã từng bị dị ứng:	

- o Trẻ em: giảm ít nhất 30% huyết áp tâm thu (HA tối đa) hoặc tụt huyết áp tâm thu so với tuổi (huyết áp tâm thu < 70mmHg).
- o Người lớn: Huyết áp tâm thu < 90mmHg hoặc giảm 30% giá trị huyết áp tâm thu nền.

Thăm khám và xét nghiệm:

- Quan sát: các dấu hiệu phát ban/ phản ứng dị ứng nghiêm trọng (sốt, nổi mề đay, tổn thương bóng nước trên da, môi, hoặc mắt sưng phù nề)
- Hỏi bệnh:
 - Có bị dị ứng với bất kỳ loại thuốc nào không?
 - Có dị ứng nào khác đã biết không?
 - Có đang dùng thuốc hoặc biện pháp điều trị nào khác không?
 - Lần đầu tiên bạn nhận thấy phản ứng là khi nào?
- Xét nghiệm:
 - Xét nghiệm công thức máu
 - Chức năng gan có thể có kết quả bất thường

Đánh giá mức độ:

Thông số	Mức độ 1	Mức độ 2	Mức độ 3	Mức độ 4
Phản ứng của da – nổi ban	Ban chấm khu trú	Ban chấm, nốt sần rải rác hoặc ban dạng sởi HOẶC các tổn thương đích	Ban chấm, nốt sần rải rác hoặc ban dạng sởi với các nốt phỏng nước hoặc có một số giới hạn các nốt mọng nước HOẶC các tổn thương loét bề mặt của niêm mạc giới hạn tại một vị trí	Các tổn thương lan rộng hoặc toàn thân HOẶC hội chứng Stevens-Johnson HOẶC tổn thương loét của niêm mạc liên quan đến một hoặc hai vị trí khác nhau HOẶC hoại tử da nhiễm độc

Ngứa	Ngứa không gây hoặc ít gây ảnh hưởng đến các hoạt động chức năng và xã hội thông thường	Ngứa gây ra hạn chế hoạt động của chi HOẶC gây ảnh hưởng nhiều hơn đến các hoạt động chức năng và xã hội thông thường	Ngứa chứng gây mất khả năng thực hiện các hoạt động chức năng và xã hội thông thường	Không áp dụng
Phản vệ	Nhẹ (độ I): Chỉ có các triệu chứng da, tổ chức dưới da và niêm mạc như mày đay, ngứa, phù mạch.	Nặng (độ II): Có từ 2 biểu hiện ở nhiều cơ quan: a) Mày đay, phù mạch xuất hiện nhanh. b) Khó thở nhanh nông, tức ngực, khàn tiếng, chảy nước mũi. c) Đau bụng, nôn, ỉa chảy. d) Huyết áp chưa tụt hoặc tăng, nhịp tim nhanh hoặc loạn nhịp.	Nguy kịch (độ III): Biểu hiện ở nhiều cơ quan với mức độ nặng hơn như sau: a) Đường thở: tiếng rít thanh quản, phù thanh quản. b) Thở: thở nhanh, khò khè, tím tái, rối loạn nhịp thở. c) Rối loạn ý thức: vật vã, hôn mê, co giật, rối loạn cơ tròn. d) Tuần hoàn: sốc, mạch nhanh nhỏ, tụt huyết áp.	Ngừng tuần hoàn (độ IV): Biểu hiện ngừng hô hấp, ngừng tuần hoàn.

Xử trí:

*** Nguyên tắc:**

- Tất cả trường hợp phản vệ phải được phát hiện sớm, xử trí khẩn cấp, kịp thời ngay tại chỗ và theo dõi liên tục ít nhất trong vòng 24 giờ.
- Dừng tất cả các thuốc cho đến khi hết phản ứng.

*** Trong trường hợp phản vệ từ mức độ 2:**

- Cần xử trí theo Thông tư 51- Hướng dẫn phòng, chẩn đoán và xử trí phản vệ” do Bộ Y tế ban hành ngày 29/12/2017.

- Ngừng vĩnh viễn bất kỳ thuốc nào được xác định gây ra phản ứng NGHIÊM TRỌNG (ví dụ như hội chứng Steven Johnson) và tư vấn người bệnh tránh dùng loại thuốc này trong tương lai. Thay thế các loại thuốc có khả năng gây phản ứng nghiêm trọng và không sử dụng lại các loại thuốc điều trị lao không thiết yếu – có thể cần thay đổi phác đồ điều trị nếu phác đồ điều trị chuẩn đã được áp dụng.
- * Khi phản ứng da NHE (phản vệ mức độ 1): Cần theo dõi sát do dị ứng da nhưng có thể chuyển thành nặng hoặc nguy kịch
- Xử trí phản ứng da:
 - Toàn thân:
 - o Dùng thuốc kháng histamin trong trường hợp có phản ứng nóng bừng nhẹ khi sử dụng Rifampicin hay Pyrazinamid hoặc nóng bừng, ngứa, hổi hột do Isoniazid và thức ăn chứa Tyramin (như phomat, rượu vang đỏ).
 - o Có thể dùng Prednisolon liều thấp từ 10 đến 20mg/ngày trong vài tuần nếu các biện pháp khác không hiệu quả.
 - Tại chỗ:
 - o Bôi kem Hydrocortison với ban tại chỗ.
 - o Dùng kem chống nắng để ngăn ngừa nhiễm độc da do ánh sáng
 - o Dùng lotion dưỡng ẩm khi bị khô da. Khô da là triệu chứng thường gặp khi dùng Clofazimin và ở người bệnh đái tháo đường.
 - o Dùng Benzoyl peroxide cho các ban dạng trứng cá.
 - Lưu ý: Một số thuốc kháng histamin (ví dụ: Diphenhydramine) có liên quan đến kéo dài khoảng QT; nguy cơ này phải được cân bằng với lợi ích của người bệnh. Cần xem xét đến việc người bệnh sử dụng các loại thuốc kéo dài khoảng QT khác và khả năng theo dõi ECG chặt chẽ hơn nếu cần thiết.
- Khi đã giải quyết được ban da, cần tái sử dụng các thuốc còn lại, lần lượt từng thuốc với nguy cơ từ thấp đến cao. Bất kỳ thuốc nào cũng có thể gây nổi mề đay và trong trường hợp bị nổi mề đay có thể áp dụng biện pháp giải mẫn cảm (chỉ nên thực hiện nếu đủ điều kiện và khả năng).
- Chỉ định và chống chỉ định test kích thích (test nhận dạng thuốc gây dị ứng):

- *Chỉ định test kích thích*
 - Loại trừ dị ứng thuốc lao đơn chất ở người bệnh sử dụng thuốc lao viên kết hợp và có triệu chứng dị ứng da không đặc hiệu.
 - Xác định thuốc lao đơn chất gây dị ứng ở người bệnh có bệnh cảnh dị ứng thuốc, mà các xét nghiệm khác giúp nhận dạng thuốc gây dị ứng (test lấy da, test nội bì) lại âm tính, hoặc không thể đưa ra kết luận, hoặc không sẵn có trong điều kiện của cơ sở thực hành.
 - Xác định tình trạng dị ứng do thành phần tá dược của thuốc kết hợp sau khi đã loại trừ dị ứng do các thuốc đơn chất có trong viên kết hợp.
 - Thực hiện với các người bệnh có dị ứng trên da mức độ 2, mức độ 3. Người bệnh không thể di chuyển tới cơ sở chuyên khoa dị ứng do tình trạng bệnh lý, nguy cơ lây nhiễm cao (lao phổi AFB (+), nguy cơ lao kháng thuốc, siêu kháng thuốc).
- *Chống chỉ định thực hiện test kích thích*
 - Người bệnh có biểu hiện phản vệ từ mức độ 2 trở lên (*theo phân loại tại Thông tư số 51/2017/TT-BYT ngày 29 tháng 12 năm 2017 của Bộ trưởng Bộ Y tế hướng dẫn phòng, chẩn đoán và xử trí phản vệ*).
 - Phụ nữ có thai.
 - Người bệnh trong tình trạng nặng: suy tim, suy gan, suy thận, cơn hen phế quản, nhiễm trùng cấp tính...
 - Viêm mạch hệ thống.
 - Ban dạng bọng nước toàn thân.
 - Phát ban mụn mủ (AGEP).
 - Bệnh tự miễn do thuốc.
 - Tiền sử dị ứng nặng trước đó: Hội chứng Steven-Johnson; Hoại tử thượng bì nhiễm độc (TEN); Đỏ da, bong vảy da và tăng bạch cầu ái toan (DRESS).
- Chỉ định và chống chỉ định giảm mẫn cảm:
 - *Chỉ định giảm mẫn cảm::*
 - Thuốc gây dị ứng là thuốc không thể thay thế bằng thuốc khác trong quá trình điều trị (điều trị đặc hiệu).

- Thuốc gây dị ứng là thuốc đầu tay trong lựa chọn phác đồ điều trị.
- **Chống chỉ định giảm miễn cảm::**
 - Người bệnh có nguy cơ cao: hen phế quản (có lưu lượng đỉnh thở ra FEV1<70%), đang điều trị bằng thuốc chẹn Beta, mắc bệnh gan, thận nặng.
 - Chống chỉ định tuyệt đối ở người bệnh nặng, có tiền sử phản ứng dị ứng nặng, đe dọa tính mạng (sốc phản vệ, hội chứng Stevens-Johnson, hội chứng Lyell, hội chứng quá mẫn do thuốc).

Ghi chú: Hướng dẫn chi tiết test kích thích nhận dạng thuốc gây dị ứng và giảm miễn cảm tại phụ lục 5.

- Các xử trí và theo dõi khác:

- Loại trừ các nguyên nhân tiềm ẩn gây ra phản ứng dị ứng da (như kí sinh trùng: ghẻ, các bệnh truyền nhiễm khác hoặc các tác nhân môi trường khác).
- Kiểm tra enzym gan do nhiều loại phát ban có thể xuất hiện kèm với viêm gan.
- Với trẻ em cần lưu ý tình trạng nhiễm virus (ví dụ Herpes Simplex) thường cũng gặp phát ban nên có thể lẫn lộn với một phản ứng của thuốc, vì vậy cần kiểm tra căn nguyên virus. Nếu là căn nguyên do nhiễm một loại virus nào đó thì tiếp tục sử dụng lại tất cả các thuốc lao.

2.2.10. Các biến cố khác

Có thể gặp các biến cố:

- Tăng tiết nước bọt
- Miệng có vị kim loại
- Rụng tóc
- Vú to ở nam giới
- Nhiễm toan lactic

Tăng tiết nước bọt
Thuốc nghi ngờ
Thuốc Lao: Eto/Pto

Thăm khám và xét nghiệm:

- Hỏi bệnh:

- Có triệu chứng tăng tiết nước bọt khi nào?
- Bạn đã làm gì để giảm tiết nước bọt?
- Triệu chứng có gây khó chịu cho bạn nhiều không?

- Xét nghiệm:

- Tùy theo định hướng nguyên nhân để làm các xét nghiệm phù hợp
- Test thử thai cho người bệnh nữ

Xử trí

- Có nhiều nguyên nhân gây tăng tiết nước bọt, tìm và điều trị nguyên nhân nếu có:
 - Có thai
 - Trào ngược dạ dày thực quản
 - Viêm tụy
 - Bệnh gan
 - Hội chứng serotonin
 - Loét và/ hoặc nhiễm trùng khoang miệng
 - Một số rối loạn thần kinh
 - Độc tố (thủy ngân, đồng, phốt phát hữu cơ và asen)
 - Các bệnh nhiễm trùng khác làm mất cân bằng tiết nước bọt (ví dụ, viêm amidan)
- Đánh răng hoặc dùng nước súc miệng có tác dụng gây khô miệng có thể làm giảm triệu chứng.
- Ngậm kẹo cứng hoặc đồ ngọt có thể làm dễ chịu hơn.

Miệng có vị kim loại

Thuốc nghi ngờ

Thuốc Lao: Eto/Pto > Clr, FQs (Lfx, Mfx), H

Xử trí

- Tìm các nguyên nhân khác có thể gây nên triệu chứng này:
 - Mang thai,

- Nhiễm trùng đường hô hấp trên,
 - Các tình trạng bệnh lý nền (bệnh đái tháo đường, thiếu kẽm và bệnh Crohn)
 - Các loại thuốc khác (Metformin, Lithium và Phenytoin)
- Tư vấn người bệnh về những lý do có thể dẫn đến tình trạng thay đổi khẩu vị của họ.
 - Khuyến khích người bệnh chịu đựng phản ứng có hại này. Vị giác bình thường trở lại sau khi dừng điều trị.
 - Khuyến người bệnh ngậm kẹo cứng hoặc nhai kẹo cao su.

Vú to ở nam giới

Thuốc nghi ngờ

Thuốc Lao: Eto/Pto, H

ARV: Efavirenz

Đánh giá mức độ:

Thông số	Mức độ 1	Mức độ 2	Mức độ 3	Mức độ 4
Chứng vú to ở nam giới	Có thể do đối tượng tham gia nghiên cứu phát hiện (hoặc phát hiện bởi người chăm sóc của trẻ nhỏ và của người lớn tàn tật)	Được phát hiện khi nhân viên y tế khám thực thể	Bị biến dạng HOẶC có các thay đổi rõ ràng khi kiểm tra bằng mắt thường	Không áp dụng

Xử trí

- Xem xét các nguyên nhân khác (ví dụ: béo phì, tuổi già, dậy thì ở trẻ trai, chất kích thích và các loại thuốc khác) và tư vấn cho người bệnh về các nguyên nhân có thể.
- Trấn an người bệnh rằng những thay đổi ở mô vú liên quan đến thuốc điều trị lao chỉ là tạm thời và mô sẽ trở lại bình thường sau khi kết thúc điều trị. Khuyến khích người bệnh chịu đựng được phản ứng có hại này.
- Lưu ý: Các loại thuốc khác có thể gây chứng nữ hóa tuyến vú ở nam giới bao gồm Spironolactone, Cimetidine, Ketoconazole, Risperidone, Omeprazole.

Nhiễm nấm bề mặt
<i>Thuốc nghi ngờ</i>
Thuốc Lao: Fluoroquinolon (Lfx, Mfx) và các thuốc kháng sinh khác (Mpm, Imp/cln), Lzd
<i>Các yếu tố nguy cơ:</i> - Mang thai - Đái tháo đường kiểm soát kém
<i>Triệu chứng:</i> - Có thể có biểu hiện lâm sàng của nhiễm nấm các bộ phận như Nấm Candida âm hộ, âm đạo hoặc dương vật, nấm miệng hoặc nấm Candida trong các nếp da khi điều trị kháng sinh
<i>Thăm khám và xét nghiệm:</i> - Xét nghiệm: • Xét nghiệm trực tiếp tìm nấm: soi tươi, nhuộm • Nuôi cấy và định danh
<i>Xử trí</i> - Có thể điều trị bằng thuốc kháng nấm tại chỗ và thuốc kháng nấm đường uống. - Loại trừ các bệnh khác nếu đáp ứng điều trị kém (như HIV).

Rụng tóc:
<i>Thuốc nghi ngờ</i>
Thuốc Lao: H, Eto/Pto
<i>Triệu chứng:</i> - Rụng tóc hoặc tóc mỏng đi đáng kể có thể do sử dụng thuốc chống lao.
<i>Thăm khám và xét nghiệm:</i> - Xét nghiệm: Tùy theo nguyên nhân để làm các xét nghiệm phù hợp

Đánh giá mức độ:

Thông số	Mức độ 1	Mức độ 2	Mức độ 3	Mức độ 4
Tình trạng hói – rụng tóc	Tóc thưa có thể do đối tượng tham gia nghiên cứu phát hiện (hoặc do người chăm sóc phát hiện đối với trẻ em và người lớn mất khả năng)	Tóc thưa hoặc rụng tóc lốm đốm do cán bộ y tế phát hiện	Rụng tóc hoàn toàn	Không áp dụng

Xử trí

- Trấn an người bệnh rằng tình trạng rụng tóc hoặc tóc mỏng đi liên quan đến thuốc trị lao, nhưng đây chỉ là tạm thời và không tiến triển trong quá trình điều trị, thường sẽ hết sau khi kết thúc điều trị. Rụng tóc xảy ra phổ biến hơn khi sử dụng thuốc điều trị lao kéo dài (>18 tháng).
- Có thể cung cấp cho người bệnh thông tin về các nguyên nhân gây rụng tóc khác vì chúng có thể được xem xét và giải quyết: sinh con, căng thẳng trong cuộc sống, sử dụng các sản phẩm làm tổn hại tóc, hội chứng buồng trứng đa nang, vảy nến, bệnh tuyến giáp, thiếu hụt khoáng chất, rụng tóc do di truyền và lão hóa. Thay đổi mỹ phẩm có thể gây ra tình trạng rụng tóc, tuy nhiên, vấn đề này không được báo cáo.

Nhiễm toan Lactic

Thuốc nghi ngờ

Thuốc Lao: Lzd, H

ARV: nhóm ức chế men sao chép ngược thế hệ cũ (Stavudin, Didanosin, Zidovudin, Lamivudin)

Triệu chứng:

- Nôn, buồn nôn, đau bụng, thay đổi trạng thái tinh thần: lo âu, hôn mê
- Hạ huyết áp nghiêm trọng, nhịp tim nhanh, thở nhanh.
- Thiếu niệu

Thăm khám và xét nghiệm:

- Xét nghiệm:
 - Công thức máu: Thiếu máu

- Lactat máu: tăng
- XN điện giải đồ
- Chức năng thận
- Khí máu động mạch

Đánh giá mức độ:

Thông số	Mức độ 1	Mức độ 2	Mức độ 3	Mức độ 4
Lactat	< 2.0 x ULN nhưng không bị nhiễm toan	≥ 2.0 x ULN nhưng không bị nhiễm toan	Lactat tăng cùng với pH < 7.3 mà không có các hậu quả gây đe dọa tính mạng	Lactat tăng cùng với pH < 7.3 và có các hậu quả gây đe dọa tính mạng

Xử trí

- Người bệnh đang điều trị bằng Lzd hoặc H xuất hiện tình trạng sốc hoặc các bệnh cấp tính cần nghi ngờ có tình trạng nhiễm toan lactic.
- Kiểm tra điện giải đồ, chức năng thận, khí máu động mạch và nồng độ lactat ở những người bệnh nghi ngờ nhiễm toan lactic nếu khoảng trống anion >12 mmol/L hoặc có lý do khác để nghi ngờ nhiễm toan lactic.
Công thức tính khoảng trống Anion: $(Na^+ + K^+) - (Cl^- + HCO_3^-)$
- Ngừng sử dụng Linezolid, H và các thuốc ARV ức chế men sao chép ngược (Stavudin, Didanosin, Zidovudin, Lamivudin) nếu xuất hiện nhiễm toan lactic.
- Điều trị hỗ trợ khác.
- Sau khi đã xử trí được tình trạng nhiễm toan lactic, thay thuốc nghi ngờ trong phác đồ bằng thuốc ít có khả năng phản ứng này hơn. Không dùng lại Lzd, H nếu xảy ra nhiễm toan lactic.
- Nhiễm toan lactic có thể được theo dõi bằng xét nghiệm lactat máu. Phát hiện và xử trí kịp thời tăng lactat máu đóng vai trò quan trọng trong việc dự phòng nhiễm toan lactic tiến triển và liên quan đến các biến chứng, có thể gây tử vong.
- Natri bicarbonat dùng ít có hiệu quả trong xử trí nhiễm toan lactic.

Tăng sắc tố da và củng mạc

Thuốc nghi ngờ

Thuốc Lao: Cfz
<i>Triệu chứng:</i> - Tăng sắc tố ở da và củng mạc mắt
<i>Xử trí</i> - Khi sử dụng Cfz kéo dài không tránh khỏi bị tăng sắc tố da đến một mức độ nào đó và người bệnh nên được thông báo về điều này khi bắt đầu điều trị. Triệu chứng này có khả năng trở nên trầm trọng hơn nếu phơi nắng kéo dài. - Đôi khi, người bệnh bị đổi màu củng mạc mắt. Triệu chứng này có thể bị nhầm lẫn với viêm kết mạc. - Trấn an người bệnh rằng những thay đổi ở da và củng mạc do thuốc sẽ trở lại bình thường sau khi kết thúc điều trị. - Biến cố bất lợi này có thể khiến một số người bệnh phiền muộn và bị kỳ thị (đặc biệt là thanh niên) và họ có thể yêu cầu tư vấn tâm lý và hỗ trợ đồng đẳng.

Phần III: Biến cố bất lợi khi sử dụng các thuốc kết hợp và có tương tác thuốc

3.1. Tương tác của một số thuốc lao hàng hai với 1 số thuốc khác

Tên thuốc	Loại thuốc tương tác và cơ chế		Mức độ tương tác	Mức độ bằng chứng	Khuyến cáo
Bedaquiline	Chất cảm ứng CYP3A4 mạnh/trung bình làm giảm nồng độ Bdq trong máu	• Efaviren (EFV)	Nghiêm trọng	Yếu	Thay thế EFV bằng Nevirapine (NVP) hoặc thuốc ức chế integrase khác khi dùng đồng thời với Bdq
		• Rifamycins: Rifampicin, Rifapentine, Rifabutin • Phenytoin • Carbamazepine • Phenobarbital • St. John's wort (cây Ban Âu, điều trị trầm cảm)			
	Chất ức chế CYP3A4 mạnh/trung bình làm tăng	• Atazanavir (ATV)	Nghiêm trọng	Yếu	Tránh dùng 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 Bdq

	nồng độ Bdq trong máu	• Ritonavir (r)	Nghiêm trọng	Yếu	Thay thế ritonavir bằng một thuốc ức chế integrase khác, 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.
		• Các thuốc uống chống nấm họ azole: Itraconazole, Posaconazole, Fluconazole, Voriconazole			
		• Kháng sinh họ Macrolides (trừ azithromycin): Clarithromycin, Erythromycin			Lưu ý: Azithromycin gây kéo dài khoảng QT nên cũng không khuyến cáo dùng phối hợp Bdq.
	Các thuốc được chuyển hóa bởi CYP3A4 có thể làm tăng tiếp xúc với Bdq	• Elvitegravir • Cobicistat • Emtricitabine • Tenofovir alafenamide			Nên tránh sử dụng đồng thời các thuốc này trong hơn 14 ngày liên tiếp, có thể dẫn tới việc tăng phơi nhiễm với Bdq, do đó làm tăng nguy cơ gặp các phản ứng bất lợi.
	Các thuốc gây kéo dài khoảng QT (*) :		Nhẹ		- Tránh phối hợp cùng Bdq do có thể làm trầm trọng thêm kéo dài khoảng QT.

	• Clofazimine • Kháng sinh nhóm quinolone (Moxifloxacin, Levofloxacin) • Delamanid • Kháng sinh họ Macrolides (erythromycin, clarithromycin, azithromycin) • Các thuốc uống chống nấm họ 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.			- Nếu cần phối hợp để đảm bảo hiệu lực phác đồ điều trị thì cần theo dõi chặt chẽ điện tâm đồ.
--	---	--	--	---

Linezolid	Tăng nồng độ serotonin có thể dẫn tới hội chứng serotonin: • 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 hội chứng serotonin khác: Meperidine và Bupropion hoặc Buspirone và Quetiapine → 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)			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 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 người bệnh 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 gây ảnh hưởng tới nồng độ serotonin
	Các thuốc kích thích hệ giao cảm, thuốc kích thích dopaminergic: Nguy cơ tăng huyết áp khi sử dụng cùng Lzd.			
	Insulin hoặc các thuốc đái tháo đường đường uống: có thể gây tụt đường huyết quá mức khi sử dụng cùng Lzd.			

Fluoroquinolones (Levofloxacin và Moxifloxacin)	Tăng nguy cơ kéo dài khoảng QT (hiệp đồng tác dụng phụ) (*) Mfx có nguy cơ gây kéo dài khoảng QT cao hơn Lfx	Một số thuốc ARV: ➤ Efaviren (EFV) ➤ Atazanavir (ATV), Ritoravir (r): kéo dài QT và tăng biến cố bất lợi trên tim mạch (loạn nhịp tim, xoắn đỉnh) ➤ Lopinavir (LPV)	Nghiêm trọng	Yếu	Xem xét thuốc thay thế EFV 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 người bệnh có nguy cơ xoắn đỉnh (Kéo dài QT trước đó, hạ K máu) là những đối tượng nguy cơ dễ bị ảnh hưởng.
		• Bedaquiline • Delamanid • Các thuốc (*) ở trên			
	Moxifloxacin	Efaviren (EFV), Ritoravir (r): cảm ứng men UGT1A1 (chuyển hóa Mfx) dẫn tới làm giảm nồng độ Mfx			
Clofazimin	Tăng nguy cơ kéo dài khoảng QT (hiệp đồng tác dụng phụ): • Một số thuốc ARV: Efaviren (EFV), Atazanavir (ATV), Ritoravir (r), Lopinavir (LPV) • Bedaquiline • Delamanid • Thuốc kháng sinh nhóm Quinolones • Các thuốc (*) ở trên		Nghiêm trọng	Yếu	Theo dõi sát ECG khi dùng thuốc phối hợp

Cycloserine	• Rượu và phenytoin: Cycloserin làm tăng tác dụng của rượu và phenytoin. • Isoniazid và ethionamid/prothionamid: Cycloserin khi sử dụng cùng sẽ làm tăng tác dụng không mong muốn đối với hệ thần kinh trung ương, • Pyridoxin: 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			Tránh dùng phối hợp hoặc lưu ý theo dõi chặt chẽ khi dùng phối hợp.
Delamanid	Tăng nguy cơ kéo dài khoảng QT (hiệp đồng tác dụng phụ): • Một số thuốc ARV: ➢ Efaviren (EFV), ➢ Atazanavir (ATV) ➢ Ritonavir (r): 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 • Bedaquiline • Thuốc kháng sinh nhóm Quinolones • Các thuốc (*) ở trên	Nghiêm trọng	Yếu	Xem xét thuốc thay thế EFV. Không dùng Delamanid khi người bệnh đang dùng 1 thuốc gây kéo dài khoảng QT khác. Nếu việc phối hợp thuốc không thể tránh khỏi, cần theo dõi sát ECG (cụ 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, tối thiểu 1 lần/tháng) trong suốt quá trình điều trị với Delamanid.

P-aminosalicylic acid (PAS)	PAS và chất chuyển hóa của nó được bài tiết chủ yếu ở thận → tương tác với một số thuốc thải trừ qua thận: • Emtricitabine (FTC) hoặc Lamivudine (3TC): Có khả năng cạnh tranh thải trừ tại các kênh protein vận chuyển qua màng ống thận dẫn đến tăng nồng độ trong máu của 1 trong 2 thuốc khi dùng đồng thời. • Dolutegravir (DTG): 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	Tương tác ít có khả năng	Rất yếu	
	Tăng tác dụng phụ trên hệ tiêu hóa và độc với gan khi sử dụng đồng thời với ethionamid, isoniazid.			
	Acid aminosalicylic làm tăng hoạt tính chống đông và có khả năng gây giảm prothrombin huyết, cần hiệu chỉnh liều thuốc chống đông đường uống			
	• Probenecid: Làm tăng độc tính của thuốc do làm chậm thải trừ thuốc qua thận.			

	• Diphenhydramin: Làm giảm hấp thu acid aminosalicylic, do vậy không nên sử dụng đồng thời. • Acid aminosalicylic làm giảm hấp thu digoxin, làm tăng khả năng hình thành tinh thể niệu khi dùng đồng thời với amoni clorid			
Pyrazinamide	Zidovudine (AZT): dùng đồng thời có thể làm giảm tác dụng của Pyrazinamide.	Nghiêm trọng	Tốt	Giám sát nồng độ Pyrazinamid khi phối hợp hoặc lựa chọn thuốc điều trị lao khác thay thế.
	Pyrazinamide, PAS, Rifampicin, Ethambutol: Khi sử dụng phối hợp sẽ là tăng độc tính trên gan và phản ứng không mong muốn trên đường tiêu hóa			
	Điều chỉnh liều của các thuốc điều trị gút (colchicin, allopurinol, probenecid, sulfinpyrazon) khi dùng đồng thời với pyrazinamid vì pyrazinamid làm tăng acid uric huyết (do làm giảm thải trừ acid uric) và giảm hiệu quả trị bệnh gút.			
	Pyrazinamid làm giảm nồng độ ciclosporin khi dùng đồng thời. Cần theo dõi nồng độ ciclosporin trong huyết thanh trong quá trình điều trị.			

Prothionamide	• Pyrazinamide, PAS, Rifampicin, Ethambutol: Khi sử dụng phối hợp sẽ là tăng độc tính trên gan và phản ứng không mong muốn trên đường tiêu hóa • Cycloserin, uống rượu: khi sử dụng phối hợp làm tăng khả năng xuất hiện ADR trên thần kinh trung ương			Tránh sử dụng đồng thời cùng lúc
Isoniazid	• Isoniazid ức chế hệ enzym chuyển hóa thuốc tại gan, chủ yếu là CYP450, nên có thể làm giảm chuyển hóa một số thuốc dẫn đến tăng nồng độ huyết tương và làm tăng độc tính của thuốc dùng phối hợp. • Rượu làm tăng độc tính trên gan của isoniazid, không nên uống rượu khi dùng thuốc. • Không khuyến cáo sử dụng cùng với itraconazol, ketoconazol do làm giảm hoặc mất tác dụng chống nấm. Chỉ sử dụng khi lợi ích điều trị vượt hơn hẳn nguy cơ. • Cần theo dõi chặt chẽ chức năng gan khi dùng với ethionamid/prothionamid, rifampicin,			

	paracetamol, đặc biệt ở người có tiền sử suy gan. - Theo dõi độc tính trên hệ thần kinh trung ương khi dùng với clofazimin, cycloserin. - Hiệu chỉnh liều khi dùng với thuốc chống động kinh (carbamazepin, ethosuximid, primidon), phenytoin, dẫn chất benzodiazepin (diazepam, triazolam), chlorzoxazon, theophyllin, disulfiram, diclofenac, domperidon, amiodaron, warfarin. - Thuốc kháng acid (nhôm hydroxyd, magnesi hydroxyd) làm giảm hấp thu isoniazid, cần uống 2 loại thuốc này cách nhau ít nhất 1 giờ.			
--	---	--	--	--

3.2. Bảng tóm tắt tương tác giữa thuốc điều trị lao kháng thuốc và thuốc ARV

Hiện tại, không có tương tác nào giữa thuốc điều trị lao kháng thuốc và các thuốc ARV dẫn tới chống chỉ định sử dụng phối hợp. Đối với một số tương tác có ý nghĩa lâm sàng, cần lưu ý tăng cường theo dõi, chỉnh liều hoặc thời gian sử dụng thuốc.

	ABC	FTC	3TC	TAF	TDF	ZDV	ATV/r	DRV/r	LPV/r	EFV	NVP	RPV	BIC/ FTC/ TAF	DTG	RAL
Am					1										
Bdq							2	3	2	4					

Cfz							5		5						
Dlm							6	7	6						
Eto/Pto															
Imp/Ci															
H															
Lfx							8		8			9			
Mpn															
Mfx							10	11	10	11		9			
Z															

3TC Lamivudine; ABC Abacavir; ATV/r Atazanavir/ritonavir; BIC/FTC/TAF Bictegravir/emtricitabine/tenofovir alafenamide
 DTG Dolutegravir; DRV/r Darunavir/ritonavir; EFV Efavirenz; FTC Emtricitabine; LPV/r Lopinavir/ritonavir; NVP Nevirapine;
 RAL Raltegravir; RPV Rilpivirine; TAF Tenofovir alafenamide; TDF Tenofovir-DF; ZDV Zidovudine

	Không nên phối hợp
	Tương tác có ý nghĩa lâm sàng, cần tăng cường theo dõi, chỉnh liều hoặc thời gian sử dụng thuốc
	Tương tác yếu, không nhất thiết cần tăng cường theo dõi hoặc chỉnh liều
	Không có tương tác ý nghĩa lâm sàng

1. Tránh sử dụng Tenofovir-DF khi hiện tại hoặc gần đây có sử dụng thuốc có độc tính trên thận, cần theo dõi chặt chẽ chức năng thận.

2. Dùng đồng thời có thể làm tăng tác dụng của 2 thuốc. Nên thận trọng vì cả hai đều có nguy cơ kéo dài QT. Theo dõi ECG. Không nên sử dụng quá 14 ngày liên tiếp.
3. Sử dụng đồng thời có thể làm tăng tác dụng của 2 thuốc. Theo dõi ECG. Không nên sử dụng quá 14 ngày liên tiếp.
4. Sử dụng đồng thời làm giảm tác dụng. Không nên phối hợp 2 thuốc này.
6. Sử dụng đồng thời có thể làm tăng tác dụng của 2 thuốc. Nên thận trọng vì cả hai đều có nguy cơ kéo dài QT. Theo dõi ECG
7. Có thể làm tăng tác dụng của Dlm, lưu ý nguy cơ kéo dài QT, cần theo dõi ECG
8. Không có tương tác dược động học. Tuy nhiên, nên thận trọng vì cả hai thuốc đều có nguy cơ kéo dài QT, cần theo dõi ECG.
- 9.. Không có tương tác dược động học. Tuy nhiên, nên thận trọng vì cả hai thuốc đều có nguy cơ kéo dài QT
10. Có thể giảm tác dụng của Mfx. Theo dõi đáp ứng điều trị và tăng liều nếu cần. Ngoài ra nên thận trọng vì cả hai thuốc đều có nguy cơ kéo dài QT, cần theo dõi ECG.
11. Dùng đồng thời có thể làm giảm hiệu quả của cả 2 thuốc. Cần theo dõi đáp ứng điều trị và tăng liều nếu cần.

Phần IV: Biến cố bất lợi trong điều trị lao kháng thuốc ở một số trường hợp đặc biệt

4.1. Đối với phụ nữ mang thai (PNMT), cho con bú:

- Dữ liệu về liều lượng và độ an toàn của việc sử dụng thuốc lao hàng hai trong thời kỳ mang thai là rất ít. Tuy nhiên, nói chung, lợi ích (đối với cả cha mẹ và con cái) của việc điều trị hiệu quả lao kháng thuốc cho cha mẹ vượt xa những rủi ro tiềm ẩn đối với thai nhi hoặc trẻ bú mẹ.
- Phụ nữ mang thai và đang cho con bú cần được hỗ trợ tuân thủ điều trị và theo dõi việc điều trị lao kháng thuốc, cùng với các loại thuốc điều trị bệnh mạn tính khác, để đảm bảo kết quả điều trị thành công và giảm thiểu nguy cơ lây truyền bệnh lao từ mẹ sang con sau khi sinh. Các dịch vụ chăm sóc sức khỏe cũng phải đặc biệt chú ý đến việc kết nối giữa các dịch vụ chăm sóc trước sinh và bệnh lao.

Nguyên tắc:

- PNMT mắc LKT cần được bắt đầu điều trị ngay với phác đồ tích cực đầy đủ và hiệu quả vì lao kháng thuốc không được điều trị và điều trị không đúng gây nên nguy cơ nghiêm trọng cho người mang thai và thai nhi.
- PNMT mắc LKT phải được điều trị theo tiêu chuẩn dành cho phụ nữ có thai (lưu ý đặc biệt khi sử dụng một số thuốc ở phụ nữ có thai). PNMT mắc LKT có thể được chỉ định các phác đồ ngăn ngừa nếu họ đáp ứng các tiêu chí khác của các phác đồ này.
- Mặc dù một số thuốc có nguy cơ gây quái thai đã được xác định và không được khuyến cáo sử dụng, tuy nhiên trong một số trường hợp không có lựa chọn cũng nên được xem xét dưới góc độ rủi ro đối với mẹ/ em bé/ gia đình/ cộng đồng khi không được điều trị.
- Tất cả các trường hợp phụ nữ mang thai tiếp xúc với người bệnh lao kháng thuốc nên được theo dõi để phát hiện và điều trị kịp thời bệnh lao. Sau khi sinh, trẻ nên được theo dõi cho đến khi được 12 tháng tuổi nhằm phát hiện bệnh lao (do lây truyền từ mẹ) và các biến cố bất lợi do phơi nhiễm với thuốc Lao có thể gây ra trong thai kỳ hoặc giai đoạn bú mẹ.

Các điểm chính về điều trị LKT cho PNMT, cho con bú:

Bảng 4: Các lưu ý khi sử dụng thuốc cho phụ nữ có thai và cho con bú

Thuốc	Phụ nữ có thai	Phụ nữ cho con bú
Bdq	Thông tin hạn chế, liên quan đến trẻ sơ sinh nhẹ cân nhưng chưa có thông tin về ảnh hưởng đến trẻ sau này. Có thể sử dụng trong điều kiện giám sát tốt. Thuốc có thể liên quan đến cân nặng thấp của trẻ sơ sinh, vì vậy cân nhắc bổ sung thêm dinh dưỡng cho bà mẹ trong thời kỳ mang thai và cho trẻ sau sinh.	Thông tin hạn chế. Không tìm thấy tác hại cho bào thai trong các nghiên cứu trên động vật. Tuy nhiên thuốc tích lũy đáng kể trong sữa mẹ với nồng độ cao hơn trong huyết tương của mẹ; và trẻ sơ sinh bú sữa mẹ có thể nhận được liều lượng Bedaquiline tương đương với liều lượng của mẹ. Có thể sử dụng trong điều kiện giám sát tốt.
Lfx/Mox	Thông tin hạn chế, vẫn được lựa chọn. Có thể liên quan đến cân nặng thấp của trẻ sơ sinh, xem xét bổ sung dinh dưỡng. Mặc dù nó có thể liên quan tới sự phát triển sụn khớp trong các mô hình thử nghiệm trên động vật, đã có nhiều trường hợp báo cáo về việc sử dụng Fluoroquinolone an toàn cho người trong thời kỳ mang thai và cho con bú.	Thông tin hạn chế, vẫn được lựa chọn Có khả năng xuất hiện trong sữa mẹ, nhưng ở nồng độ không vượt quá liều khuyến cáo ở trẻ sơ sinh.
Lzd	- Lzd có thể gây thiếu máu, phụ nữ có thai cũng có nguy cơ thiếu máu cao do giảm huyết sắc tố (pha loãng do tăng thể tích máu) nên các biến cố bất lợi của Linezolid có thể trầm trọng hơn trong thai kỳ.	Nồng độ thuốc xuất hiện trong sữa mẹ thấp hơn liều dành cho trẻ sơ sinh thông thường.

	- Nguy cơ mắc các bệnh thần kinh ngoại biên cũng cao hơn. Tuy nhiên, Linezolid có thể được xem xét sử dụng cho PNMT và cho con bú mắc lao kháng thuốc, nhưng cần theo dõi công thức máu đầy đủ (ban đầu, tuần thứ hai, và sau đó hàng tháng) và bổ sung sắt, acid folic và các vitamin trước sinh bao gồm vitamin B6; Các nghiên cứu trên động vật đã cho thấy có bằng chứng về sự gia tăng tổn thương thai nhi. Dữ liệu báo cáo ở người còn hạn chế nhưng không có báo cáo về dị tật hoặc các tác động có hại trực tiếp hoặc gián tiếp khác đối với thai nhi.	
Cfz	Thông tin hạn chế. Clofazimine qua hàng rào nhau thai. Sử dụng có cân nhắc nguy cơ và lợi ích. Cần được tư vấn về khả năng làm da sẫm màu tạm thời ở mẹ và con (có thể hồi phục).	Thông tin hạn chế. Thuốc có bài tiết qua sữa mẹ và gây tình trạng da sẫm màu ở trẻ bú mẹ nhưng điều này sẽ hết sau nhiều tuần/tháng; (Thuốc tập trung trong mô mỡ của mẹ và có thể xuất hiện trong sữa mẹ làm đổi màu sữa từ hồng đến đỏ và tăng sắc tố da tạm thời ở trẻ.)
Cs	Thông tin hạn chế, tuy nhiên chưa có bằng chứng về tác hại đối với thai nhi. Cần bổ sung Vitamin B6	Thông tin hạn chế. Có xuất hiện trong sữa mẹ, có thể sử dụng nếu không có lựa chọn tốt hơn. Trẻ bú mẹ cần được bổ sung vitamin B6.
Dlm	Thông tin hạn chế. Dữ liệu trên động vật	Thông tin hạn chế, không khuyến

	cho thấy không có bằng chứng gây quái thai. có thể dùng trong điều kiện giám sát tốt Mặc dù số PNMT dùng Delamanid là không nhiều, nhưng tất cả trẻ sinh ra đều khỏe mạnh, điều này cho thấy có thể sử dụng Dlm cho phụ nữ mang thai trong trường hợp cần thiết.	cáo dung Ở động vật, Delamanid và các chất chuyển hóa của nó xuất hiện trong sữa mẹ. Không có thông tin từ các nghiên cứu ở người, nhưng thuốc thường không được khuyến cáo trong thời gian cho con bú.
Am, S	Tránh, không sử dụng do có thể tổn thương thính lực thai nhi và người mẹ. Chỉ dùng khi không có lựa chọn khác và trong trường hợp nguy cơ cao ảnh hưởng đến tính mạng người mẹ Nếu dùng Amikacin trong khi mang thai hoặc bắt đầu có thai trong khi đang dùng thuốc, người bệnh phải được thông báo là có khả năng nguy hiểm cho thai nhi, kể cả hội chứng nhược cơ.	Thuốc bài tiết qua sữa mẹ nhưng chỉ ở nồng độ thấp. Thận trọng khi sử dụng (theo dõi bệnh tư miệng và tiêu chảy ở trẻ sơ sinh). Theo nguyên tắc chung, không cho con bú khi dùng thuốc.
Pto, Eto	Tránh, không sử dụng. Chỉ dùng khi không có lựa chọn khác và lưu ý bổ sung các vitamin, theo dõi TSH và chức năng gan. - Có thể gây khuyết tật cho thai nhi. Pto/Eto thường bị chống chỉ định trong thời kỳ mang thai vì các nghiên cứu về khả năng sinh sản ở động vật cho thấy tác dụng phụ đối với thai nhi và không có nghiên cứu đầy đủ và được kiểm soát tốt ở người. Ngoài ra Pto/Eto thường gây buồn nôn và	Chưa rõ Pto/Eto có phân bố trong sữa hay không, chỉ nên sử dụng sau khi cân nhắc giữa lợi ích và nguy cơ trên trẻ sơ sinh. Cần theo dõi chặt chẽ tác dụng không mong muốn trên trẻ sơ sinh. Có rất ít dữ liệu về việc sử dụng các loại thuốc này trong thời gian cho con bú, ước tính khoảng 20% liều điều trị cho trẻ sơ sinh được truyền qua sữa mẹ (trẻ bú mẹ nên

	nôn và có thể làm giảm TSH (là hormon cần thiết cho phụ nữ mang thai và thai nhi) nên cần tránh sử dụng các thuốc này trong thời kỳ mang thai. Trong trường hợp lựa chọn điều trị hạn chế, có thể sử dụng Pto/Eto và cần cân nhắc sử dụng kết hợp các liệu pháp chống nôn. Ethionamide phải được dùng cùng với acid Folic, vitamin B1, Vitamin B6 trước khi sinh vì nó có liên quan đến các khuyết tật ống thần kinh. - Nồng độ TSH nên được theo dõi và bổ sung nếu cần thiết để ngăn ngừa suy giáp bẩm sinh. - Có thể liên quan đến tăng nguy cơ nhiễm độc gan, đặc biệt là trong 3 tháng cuối của thai kỳ	được bổ sung vitamin B6). Thuốc có thể liên quan đến tác dụng phụ ở trẻ bú mẹ, vì vậy cần theo dõi biến cố bất lợi ở trẻ.
PAS	Thông tin an toàn không rõ, tuy nhiên thuốc có thể sử dụng cho phụ nữ mang thai nếu lựa chọn điều trị hạn chế nhưng có thể làm trầm trọng thêm tình trạng buồn nôn và nôn khi mang thai nên cần cân nhắc liệu pháp chống nôn kết hợp nếu phải sử dụng chúng. Suy giáp là biến cố bất lợi thường gặp ở người lớn, thường có biểu hiện cận lâm sàng và có thể hồi phục; tuy nhiên có thể gây hậu quả nghiêm trọng ở phụ nữ mang thai và trẻ em, cần theo dõi TSH và bổ	Thông tin hạn chế. Một tỷ lệ nhất định đi vào sữa mẹ, nhưng chỉ ở nồng độ thấp không vượt quá liều khuyến cáo ở trẻ sơ sinh.

	sung Levothyroxine. Nguy cơ suy giáp tăng lên khi sử dụng với Ethionamide và Prothionamide. PAS làm giảm sự hấp thụ vitamin B12; nếu nó làm tăng những bất thường đáng kể về hồng cầu, nên cân nhắc bổ sung vitamin B12.	
Imp/Mpm	Mặc dù được cho là an toàn, tuy nhiên thông tin hạn chế về sử dụng trong thời gian dài để điều trị lao cho phụ nữ có thai	Thuốc bài tiết vào sữa mẹ. Thông tin hạn chế về tính an toàn khi sử dụng trong thời kỳ cho con bú. Trẻ cần được theo dõi các biến cố bất lợi trên gan, phát ban và co giật
E	An toàn	Có thể sử dụng dù có xuất hiện trong sữa mẹ
Z	Chưa có thông tin liên quan đến quái thai. Có thể sử dụng nếu còn nhạy	Có phân bố trong sữa mẹ nhưng vẫn thường được sử dụng
Pa	- Thông tin hạn chế, không khuyến cáo dùng Không có nghiên cứu nào về việc sử dụng Pretomanid ở phụ nữ mang thai và không có phân loại thai kỳ nào được chỉ định. Các nghiên cứu trên động vật (về sự phát triển trước khi sinh và sau khi sinh) cho thấy những thay đổi ở bào thai ở liều gây độc nhưng không phải ở liều tương đương được sử dụng ở người. Pretomanid đi vào sữa mẹ. Thuốc hiện không được khuyến cáo trong khi mang thai hoặc cho con bú. - Không nên sử dụng trong thời kỳ mang thai hoặc cho con bú vì nó có ảnh hưởng đến chức năng sinh sản ở động vật. Delamanid có thể được sử dụng thay thế trong trường hợp cần sử dụng nhóm Nitroimidazole.	
Hh	Không chống chỉ định ở PNMT và cho con bú. Khi cho con bú, cả trẻ sơ sinh và mẹ nên được bổ sung vitamin B6.	

4.2. Đối với người có bệnh lý gan

Một số các thuốc lao có tác động làm tăng men gan (nhiễm độc gan) như **Z, Hh, R, Rfb Bdq, Pto/Eto, PAS** và ít gặp hơn ở các thuốc: E, các Fluoroquinolon, Lzd, Cfz, Amx/Clv, Pa, Trd/Cs.

Đối với người viêm gan C: Lao đa kháng thuốc có mối liên quan chặt chẽ với tình trạng nhiễm viêm gan C. Viêm gan C hoạt động là một yếu tố nguy cơ dẫn đến thất bại trong điều trị lao đa kháng thuốc. Thuốc kháng vi-rút tác dụng trực tiếp (DAA) được dung nạp tốt khi điều trị lao đa kháng thuốc

Đối với người bệnh có bệnh lý gan cần lưu ý khi điều trị lao kháng thuốc như sau:

Thuốc	Lưu ý khi sử dụng
Am	- Ở người bệnh có bệnh lý gan nồng độ thuốc không bị ảnh hưởng (ngoại trừ thể tích phân bố lớn hơn đối với người bệnh cổ trướng do xơ gan). Thuốc được coi là an toàn ở người bệnh có bệnh gan nặng; tuy nhiên, nên thận trọng khi dùng vì người bệnh bị bệnh gan nặng có thể tiến triển nhanh thành hội chứng gan thận
Bdq	- Nên được sử dụng thận trọng ở bệnh nhân có bệnh lý gan vì thuốc được chuyển hóa ở gan. Không cần điều chỉnh liều ở người bệnh suy gan nhẹ đến trung bình. Thuốc chưa được nghiên cứu ở những người bệnh bị suy gan nặng, vì vậy ngưng hoặc không dùng nếu có bệnh gan nặng. Khi sử dụng nên hết sức thận trọng ở những người bệnh này và chỉ dùng khi lợi ích vượt trội so với rủi ro. Nên theo dõi lâm sàng các phản ứng bất lợi liên quan đến Bedaquiline.
Cfz	- Thuốc chuyển hóa một phần qua gan; thận trọng khi sử dụng hoặc điều chỉnh liều cho người suy gan nặng.
Cs/Trd	- Những loại thuốc này được coi là thân thiện với gan, nhưng đã được báo cáo ca nhiễm độc gan và vàng da.

Dlm	- Không cần điều chỉnh liều ở người bệnh suy gan nhẹ, nhưng Delamanid không được khuyến cáo sử dụng ở người bệnh suy gan từ trung bình đến nặng.
E	- Được coi là an toàn khi sử dụng cho người bệnh có bệnh gan.
Eto/Pto	- Những loại thuốc này có thể gây nhiễm độc gan tương tự như với Isoniazid; chúng nên được sử dụng thận trọng với người bệnh có bệnh gan. Tỷ lệ tác dụng không mong muốn trên gan của Prothionamid cao hơn so với Ethionamide. Cần xác định nồng độ AST (SGOT) và ALT (SGPT) trong huyết thanh trước và hàng tháng trong khi điều trị với Thionamid. Nếu enzyme gan tăng cao khi dùng thuốc, có thể được tạm thời ngừng Thionamid và các thuốc chống lao phối hợp khác cho tới khi các chỉ số xét nghiệm được cải thiện.
Imp– Cln	- Men gan tăng cao đã được ghi nhận ở 6% người bệnh có bệnh lý gan, nhưng không có tổn thương gan rõ ràng nào được ghi nhận
Hh	- Thuốc có thể làm trầm trọng thêm tình trạng suy gan và nên thận trọng khi sử dụng. Người bệnh suy gan sử dụng Isoniazid thường làm tăng biến cố bất lợi của thuốc. Nguy cơ viêm gan do H xảy ra nhiều hơn ở người bệnh có thói quen uống rượu hàng ngày hoặc người bệnh có bệnh gan mạn tính. Chống chỉ định H ở người bệnh đang có bệnh gan cấp hoặc đã có tiền sử tổn thương gan có liên quan đến Isoniazid
Lfx	- Nồng độ thuốc không bị ảnh hưởng bởi bệnh gan. Thuốc được coi là an toàn ở người bệnh có bệnh gan nặng.
Mfx	- Hiếm khi liên quan đến nhiễm độc gan, nhưng nên thận trọng khi sử dụng. Không cần điều chỉnh liều đối với bệnh gan nhẹ đến trung bình. Theo dõi sát người bệnh để phát hiện viêm đại tràng màng giả và có các biện pháp xử trí thích hợp khi xuất hiện tiêu chảy trong quá trình điều trị
Lzd	- Mặc dù thuốc được chuyển hóa ở gan nhưng hiếm khi gây tăng men gan ở người bệnh có bệnh gan.
Mpm	- Dược lực học của thuốc không bị thay đổi do bệnh lý gan.

PAS	- Có thể cũng gây độc cho gan. Thận trọng khi sử dụng cho người có bệnh gan.
Pa	- Chưa rõ tính an toàn, hiệu quả và dược động học - Các phản ứng có hại trên gan đã được báo cáo khi sử dụng phác đồ kết hợp viên nén Pretomanid, Bedaquiline và Linezolid. Theo dõi các triệu chứng và dấu hiệu và các xét nghiệm liên quan đến gan. Ngừng điều trị với toàn bộ phác đồ nếu có bằng chứng tổn thương gan.
Z	- Thuốc nên được sử dụng một cách thận trọng ở người bệnh gan. Người bệnh mắc bệnh gan từ trước (lạm dụng rượu, viêm gan nhiễm mỡ không do rượu, viêm gan siêu vi mạn tính hoặc viêm gan lao) nên được theo dõi cẩn thận. - Thận trọng khi sử dụng trên người có tiền sử bệnh gan, cần làm xét nghiệm chức năng gan trước và trong thời gian dùng thuốc do Pyrazinamid có tác dụng không mong muốn thường gặp nhất là gây độc và tổn thương tế bào gan, thường gây viêm gan khi sử dụng liều cao hoặc khi dùng phối hợp với Isoniazid với biểu hiện tăng nhẹ enzym gan. Thuốc có liên quan đến nhiễm độc gan ở khoảng 1% người bệnh. Nhiễm độc gan có thể nghiêm trọng và có thể làm xấu đi kết quả điều trị.
S	- Ở người bệnh có bệnh lý gan nồng độ thuốc không bị ảnh hưởng (ngoại trừ thể tích phân bố lớn hơn đối với người bệnh xơ gan cổ trướng). Thuốc được coi là an toàn ở người bệnh có bệnh gan nặng; tuy nhiên, nên thận trọng khi dùng vì người bệnh bị bệnh gan nặng có thể tiến triển nhanh thành hội chứng gan thận

4.3. Đối với người có bệnh thận mạn tính

Người bệnh suy thận có thể lớn tuổi, mắc bệnh đái tháo đường hoặc có các bệnh khác đi kèm và sử dụng nhiều loại thuốc; do đó, cần đánh giá chuyên sâu cho từng trường hợp. Người bệnh bị suy thận có thể có thiếu máu (có thể là một biến chứng lâm sàng) và tình trạng có thể trở nên nặng hơn khi sử dụng Linezolid hoặc một loại thuốc gây độc cho tủy xương khác.

▪ **Điều chỉnh thuốc chống lao trong trường hợp suy thận:**

Độ thanh thải creatinine: Có thể dùng các App cài trên điện thoại để tính hoặc tính bằng công

thức sau:

$$\text{Cân nặng (kg)} \times (140 - \text{số năm tuổi}) \times 0,85 (\text{ở phụ nữ}) / 72 \times \text{giá trị creatinine.}$$

Liều khuyến cáo và tần suất cho người bệnh có độ thanh thải creatinine < 30 ml/phút hoặc người bệnh đang chạy thận nhân tạo (chú ý: các thuốc nên sử dụng sau khi lọc máu)

Việc điều chỉnh liều thuốc và một số lưu ý đặc biệt khi điều trị lao kháng thuốc theo **bảng 5** dưới đây:

Tên thuốc	Liều thuốc	Lưu ý khi điều trị
Z	Cần điều chỉnh liều ở người bệnh suy thận và lọc máu: 25mg/kg/lần, ba lần một tuần	Thuốc được thải trừ qua thận, phải giảm liều ở người có tổn thương thận
E	Thận trọng khi sử dụng do E thải trừ qua thận, vì vậy cần điều chỉnh liều bởi vì nó tăng nguy cơ độc tính của thuốc: 15-25 mg/kg/lần ba lần một tuần ở người bệnh suy thận hoặc lọc máu.	Liều dùng và số lần dùng thuốc phải giảm tùy theo mức độ suy thận. Nếu độ thanh thải creatinin từ 70 - 100 ml/phút, liều dùng không được quá 15 mg/kg/ngày; liều dùng phải giảm hơn nữa khi độ thanh thải creatinin < 70 ml/phút. Khoảng cách giữa các liều thường dùng nên cách nhau từ 24 - 36 giờ nếu người bệnh có độ thanh thải creatinin từ 10 - 50 ml/phút và phải cách 48 giờ khi độ thanh thải dưới 10 ml/phút
Am	12–15 mg/kg sau khi lọc máu, cách nhật hoặc hai lần mỗi tuần (không dùng hàng ngày). Ở cơ sở có điều kiện nên định lượng nồng độ Amikacin huyết thanh, theo dõi sát chức năng thận và điều chỉnh	- Amikacin nên được sử dụng hết sức thận trọng ở người có bệnh thận, nếu có thể, nên theo dõi nồng độ ở những người bệnh bị suy giảm chức năng thận. - Ở người suy thận hoặc đang lọc máu,

liều nhằm duy trì nồng độ tối đa trong máu dưới 30 - 35 µg/mL và nồng độ đáy dưới 5 - 10 µg/mL. Căn cứ vào nồng độ thuốc trong huyết thanh và mức độ suy giảm của thận, đối với người suy thận, có thể dùng các liều 7,5 mg/kg, hoặc khoảng cách giữa các lần dùng theo nồng độ creatinin huyết thanh hoặc vào độ thanh thải creatinine như trong bảng dưới đây. Theo dõi chặt chẽ chức năng thận và thính giác.		nên cân nhắc thay thế Amikacin bằng thuốc khác. Khi suy thận, chỉ dùng Amikacin khi thật cần thiết và điều chỉnh liều theo sự thay đổi nồng độ creatinin máu hoặc độ thanh thải creatinin.
Hệ số thanh thải (mL/phút)	Khoảng cách giữa các lần dùng thuốc (giờ)	Khi kết hợp với các thuốc lợi tiểu (Ethacrynic, Furosemid, Pipetanid và các thuốc lợi tiểu khác), các thuốc chống viêm không steroid, ức chế virus và ức chế miễn dịch (Indomethacin, Cidofovir, Cyclosporin, Tacrolimus) làm tăng độc tính trên thận của Amikacin.
50-80	24	
10-50	24-72	
<10	72-96	

S	Liều dùng: 12- 15mg/kg/ lần, 2 hoặc 3 lần/ tuần. Liều trung bình 750 mg/ngày, 2 - 3 lần/ tuần. Kiểm tra nồng độ thuốc trong máu và duy trì nồng độ đỉnh trong huyết thanh không được quá 20 - 25 µg/ml ở các cơ sở có điều kiện. Nếu không xác định được nồng độ thuốc trong huyết thanh, có thể điều chỉnh liều dựa trên hệ số thanh thải creatinin. Liều nạp ban đầu được khuyến cáo là 1 g, các liều sau dùng 7,5 mg/kg với khoảng cách lần dùng được gợi ý như sau:		Ở những người có chức năng thận giảm cần chỉnh liều lượng và theo dõi nồng độ thuốc trong máu để duy trì nồng độ đáy không vượt qua 1 µg/ml. Nồng độ ức chế tối thiểu với trực khuẩn lao là 8 µg/ml Hết sức thận trọng để chọn liều thích hợp với người bệnh suy thận. Với người tăng urê huyết trầm trọng, một liều đơn có thể tạo nồng độ thuốc cao trong máu vài ngày và có thể tích lũy gây độc trên tai. Khi điều trị dài ngày bằng Streptomycin, kiểm hóa nước tiểu có thể giảm thiểu hoặc ngăn ngừa kích ứng thận. Thường xuyên theo dõi creatinin huyết thanh và chất điện giải ở người bệnh dùng thuốc tiêm. Độc tính trên thận do tiêm thường có thể hồi phục sau khi ngừng tiêm, nhưng có thể gây ra tổn thương vĩnh viễn nếu không được phát hiện sớm
	Hệ số thanh thải (mL/phút)	Khoảng cách giữa các lần dùng thuốc (giờ)	
	50-80	24	
	10-50	24-72	
	<10	72-96	
Cm	12-15 mg/kg x cách nhật		
Km	12-15 mg/kg x cách nhật		
Lfx	Nên điều chỉnh liều thuốc nếu độ thanh thải creatinin < 50 mL/phút 750-1000 mg x 3 lần/ tuần với độ thanh thải creatinine < 30 mL/phút Thuốc không bị loại bỏ bằng thẩm phân máu; liều bổ sung sau khi lọc máu là không cần thiết.		

Mfx	Không cần thay đổi liều với người bệnh suy thận nhẹ và vừa	Việc thải trừ của thuốc không bị ảnh hưởng trong trường hợp suy thận; không có dữ liệu về ảnh hưởng đến người chạy thận nhân tạo.
Cs	Cycloserine được đào thải qua thận và cần điều chỉnh liều cho người bệnh suy thận: 250 mg 1 lần/ngày dùng hàng ngày hoặc 500 mg/ngày dùng cách nhật 3 tuần/lần theo dõi nồng độ thuốc, nếu có thể, duy trì nồng độ đỉnh <35 mcg/mL.	Liều lượng và tần suất sử dụng Cycloserin nên được giảm ở người bệnh suy thận, bởi độc tính cấp có thể xảy ra ở liều thường dùng ở những người bệnh này. Chống chỉ định ở người bệnh suy thận nặng, trong trường hợp buộc phải sử dụng, cần theo dõi nồng độ thuốc trong máu ít nhất 1 lần/tuần nếu có điều kiện.
Eto/Pto	Không cần chỉnh liều	
PAS	Không cần điều chỉnh liều ở người bệnh suy thận.	Các chất chuyển hóa không hoạt động được loại bỏ bởi thận. Thuốc nên tránh trong suy thận nặng
Lzd	Không cần chỉnh liều	Hai chất chuyển hóa chính có thể tích lũy cần thận trọng ở người có suy giảm chức năng thận nặng.
Cfz	Không cần chỉnh liều	
Imp-Cln	Cần điều chỉnh liều ở người bệnh suy thận, người bệnh lọc máu. Điều chỉnh liều dựa trên mức độ suy thận; ví dụ: 750 mg mỗi 12 giờ đối với độ thanh thải creatinine từ 20–40 mL/phút hoặc 500 mg mỗi 12 giờ đối với độ thanh thải creatinine <20 mL/phút.	
Mpm	Điều chỉnh liều dựa trên mức độ	

	suy thận; ví dụ: 750 mg mỗi 12 giờ đối với độ thanh thải creatinine từ 20–40 mL/phút hoặc 500 mg mỗi 12 giờ đối với độ thanh thải creatinine <20 mL/phút.	
Hh	Không cần điều chỉnh liều trong trường hợp có bệnh thận, nhưng nên dùng bổ sung vitamin B6. Ở người bệnh suy thận hoặc lọc máu: 300 mg 1 lần mỗi ngày	
Pa		Chưa có thông tin về mức độ an toàn, hiệu quả và dược động học trên người bệnh suy thận và lọc máu
Dlm	Không cần điều chỉnh liều ở người bệnh suy thận nhẹ đến trung bình	Không có dữ liệu liên quan đến việc sử dụng ở người bệnh suy thận nặng. Ban đầu, Delamanid không được khuyến cáo cho người bệnh suy thận nặng. Cần lưu ý khi sử dụng chung với thuốc lợi tiểu Furosemid do có nguy cơ kéo dài khoảng QT.
Bdq	Không cần điều chỉnh liều ở người bệnh suy thận nhẹ đến trung bình.	Thuốc nên được sử dụng thận trọng ở những người bệnh cần thăm phân phức mạc hoặc chạy thận nhân tạo. Cần thận trọng khi sử dụng trên người bệnh suy thận có sử dụng đồng thời thuốc lợi tiểu Furosemide do có thể gây ra sự cộng dồn kéo dài QT cần thận trọng và theo dõi sát.

4.4. Đối với người bệnh đái tháo đường

Bệnh đái tháo đường tác động không tốt đến kết quả điều trị của người bệnh LKT. Hơn nữa, bệnh đái tháo đường có thể là nguyên nhân làm tăng các tác dụng không mong muốn của thuốc chống lao, đặc biệt là rối loạn chức năng thận và bệnh thần kinh ngoại vi. Bệnh đái tháo đường phải được giám sát chặt chẽ trong suốt cả quá trình điều trị lao kháng đa thuốc, cần liên hệ chặt chẽ với bác sĩ chuyên khoa nội tiết để giám sát bệnh tiểu đường cho người bệnh. Thuốc kiểm soát đường huyết không chống chỉ định trong quá trình điều trị lao kháng đa thuốc nhưng có thể cần tăng liều. Nồng độ creatinin và kali cần được giám sát thường xuyên hàng tuần trong tháng đầu tiên và sau đó ít nhất mỗi tháng 1 lần.

Thuốc Metformin điều trị đái tháo đường khi kết hợp với thuốc lao gây tăng biến cố bất lợi đến hệ tiêu hóa và thận trọng những trường hợp suy gan, thận.

Điều trị LKT cho người bệnh đái tháo đường cũng giống như đối với tất cả các người bệnh khác. Tuy nhiên cần **lưu ý khi điều trị lao kháng thuốc cho người có bệnh đái tháo đường như bảng dưới đây.**

Bảng 6 : Lưu ý khi điều trị lao kháng thuốc cho người có bệnh đái tháo đường

Thuốc	Lưu ý khi điều trị
Am/ S	Không có lưu ý đặc biệt trên người bệnh đái tháo đường. Tuy nhiên liên quan đến tổn thương thận có thể gặp trên người bệnh đái tháo đường, cần thận trọng khi sử dụng Amikacin và Streptomycin
Cs	Không có lưu ý đặc biệt trên người bệnh Lao kèm đái tháo đường. Tuy nhiên việc sử dụng cycloserine liều cao kết hợp với linezolid, isoniazid trong thời gian dài ở người bệnh đái tháo đường có thể dẫn đến tăng nguy cơ bệnh lý thần kinh ngoại biên
E	Người bệnh bị bệnh đái tháo đường đã ghi nhận được tỉ lệ biến cố bất lợi cao hơn và đôi khi ở mức độ nghiêm trọng hơn về bệnh thần kinh mắt do thuốc. Người bệnh đái tháo đường có nhiều nguy cơ bị tổn thương dây thần kinh thị giác. Vì vậy tác dụng phụ này cần được quản lý với sự kiểm soát chặt chẽ về đường huyết như một biện pháp phòng ngừa. Do đó nên dùng thêm vitamin B6 10-25mg/ngày (Pyridoxin).

Eto/Pto	Khó khăn trong việc kiểm soát lượng insulin. Khi dùng thuốc cần được theo dõi cẩn thận vì việc điều trị đái tháo đường có thể khó khăn hơn và nguy cơ độc hại gan có thể xảy ra nhiều hơn.
Hh	Người bệnh bị bệnh đái tháo đường đã ghi nhận được tỉ lệ biến cố bất lợi cao hơn và đôi khi ở mức độ nghiêm trọng hơn về bệnh lý thần kinh ngoại biên do tác dụng của thuốc.
Lfx	Ít tương tác thuốc, tuy nhiên trên người bệnh đang điều trị bằng các thuốc uống điều trị đái tháo đường hoặc insulin cần theo dõi đường huyết chặt chẽ trong quá trình điều trị. Nếu xảy ra hạ đường huyết, cần ngừng Levofloxacin và tiến hành các biện pháp xử trí thích hợp
Lnz	- Việc sử dụng đồng thời Linezolid và Metformin liều cao có thể làm tăng nguy cơ nhiễm toan lactic. - Hạ đường huyết đã được ghi nhận ở những người bệnh dùng Linezolid đồng thời với insulin hoặc thuốc uống hạ đường huyết. Người bệnh nên được cảnh báo về nguy cơ hạ đường huyết, có thể cần điều chỉnh lại liều thuốc đái tháo đường hoặc ngừng Linezolid. Việc sử dụng linezolid trong thời gian dài kết hợp với isoniazid và cycloserine liều cao ở người bệnh đái tháo đường có thể dẫn đến tăng nguy cơ bệnh lý thần kinh ngoại biên
Mfx	- Ít tương tác thuốc, tuy nhiên trên người bệnh đang điều trị bằng các thuốc kiểm soát đường máu cần theo dõi cẩn thận đường huyết.
Z	- Cần thận trọng khi dùng trên người bệnh đái tháo đường vì khó kiểm soát bệnh.

4.5. Đối với người nhiễm HIV

- Các tác dụng không mong muốn bao gồm bệnh thần kinh ngoại vi (Aminoglycosid, Cycloserin, Pyrazinamid), phản ứng da và quá mẫn chậm (Thioacetazon), tác động phụ đối với hệ tiêu hóa, độc tính với thận (thuốc tiêm) và tác động tâm thần (Cycloserin) làm tăng mức độ trầm trọng đối với người bệnh lao/HIV;
- Điều trị ARV nên được thực hiện ngay lập tức cho bất kỳ người bệnh lao đa kháng

thuốc đồng nhiễm HIV nào. Có thể bắt đầu điều trị ARV ngay sau khi điều trị lao đa kháng thuốc được dung nạp — thường trong vòng vài ngày. Nguy cơ mắc hội chứng phục hồi miễn dịch có thể được giảm thiểu bằng cách thiết kế một chế độ điều trị lao đa kháng thuốc thích hợp. Cần lưu ý tương tác giữa thuốc điều trị lao kháng thuốc và thuốc ARV (tham khảo mục 3.2).

Bảng 7: Lưu ý khi điều trị lao kháng thuốc cho người bệnh HIV

Thuốc	Lưu ý khi điều trị
Am/Sm	Sử dụng Aminoglycosid và Capreomycin cho người nhiễm HIV thường tăng nguy cơ nhiễm độc thận thứ phát (ngay cả khi không sử dụng đồng thời Tenofovir). Nên tránh dùng TDF ở những người bệnh đang dùng các thuốc này. Nếu TDF thực sự cần thiết, cần theo dõi thường xuyên creatinin huyết thanh và các chất điện giải (hàng tuần khi bắt đầu điều trị).
Bdq	- Có tương tác quan trọng với thuốc ARV, sẽ ảnh hưởng đến việc lựa chọn phác đồ điều trị ARV cho người bệnh HIV. - Tránh kết hợp Bdq với Efavirenz (EFV) do EFV làm giảm nồng độ Bdq. Xử trí: Thay thế EFV bằng Nevirapine (NVP) hoặc thuốc ức chế men tích hợp. Nếu có thể, nên đợi thải hết tồn dư (washout) của EFV trong 5 ngày rồi mới bắt đầu điều trị LKT bằng phác đồ có Bdq (thay thế NVP vào ngày 1 và sau đó 5 ngày bắt đầu phác đồ điều trị có Bdq). Nếu người bệnh LKT bị bệnh nặng, không cần đợi thời gian thải hết tồn dư của thuốc EFV. - Có thể thực hiện chuyển trở lại thuốc EFV ngay sau khi kết thúc điều trị phác đồ có Bdq; - Tránh kết hợp Bedaquiline với Ritonavir hoặc, nếu sử dụng cần rất thận trọng do Ritonavir có chứa chất ức chế protease (PI) làm tăng nồng độ Bdq, điều này có thể dẫn đến tăng nguy cơ xảy ra các biến cố bất lợi liên quan đến Bedaquiline. Ngoài ra một số các thuốc thường được sử dụng để điều trị các bệnh nhiễm trùng cơ hội cho người nhiễm HIV như thuốc kháng nấm azole đường uống (Itraconazole, Fluconazole), thuốc kháng sinh macrolide

	không phải Azithromycin (Clarithromycin, Erythromycin) cũng có thể làm tăng nồng độ của Bdq. - Thận trọng khi sử dụng đồng thời với thuốc Efavirenz, Methadone do kéo dài khoảng QT có thể gây ra sự kéo dài cộng thêm cần thận trọng và theo dõi sát.
Cfz	- bản thân thuốc có nguy cơ gây kéo dài khoảng QT, vì vậy cần thận trọng và theo dõi sát khi người nhiễm HIV có dùng các thuốc gây kéo dài khoảng QT khác.
Dlm	- Thận trọng khi sử dụng trong tình huống có thể làm kéo dài khoảng QT: nhiễm HIV và sử dụng đồng thời các thuốc kéo dài khoảng QT khác hoặc các thuốc ức chế men CYP3A4 (cytochrome p450), đặc biệt là các thuốc ARV.
Eto/ Pto	- Có thể xuất hiện hội chứng hấp thu kém, làm giảm hiệu quả điều trị ở người bệnh đồng mắc lao/HIV. Cần nhắc việc kiểm soát thuốc điều trị
Hh	- Để giảm nguy cơ xảy ra biến cố bất lợi cần bổ sung Vitamin B6.
Lfx	- Cần thận trọng khi sử dụng ở người nhiễm HIV do có nguy cơ kéo dài khoảng QT khi sử dụng cùng các thuốc ARV
Lzd	- Ở người nhiễm HIV điều trị các phác đồ có Zidovudine nên đặc biệt thận trọng vì cả Zidovudine và Linezolid có thể gây độc thần kinh ngoại biên và có độc tính chéo gây suy tủy. Tăng nguy cơ suy tủy khi dùng Linezolid ở người nhiễm HIV đang dùng Zidovudine và Co-trimoxazole. Đây là nhóm người bệnh cần đặc biệt lưu ý khi khám ban đầu và theo dõi tái khám. Có thể hẹn khám sớm hơn căn cứ vào dấu hiệu lâm sàng, các biểu hiện thiếu máu, xuất huyết, nhiễm trùng. - Tăng nguy cơ nhiễm toan lactic khi dùng đồng thời với Stavudine, Didanosine, Lamivudin, Zidovudin và Abacavir. Vì vậy không nên dùng Lzd trên người bệnh HIV đang điều trị bằng Stavudine hoặc Didanosine. - Nên sử dụng hết sức thận trọng trên người bệnh HIV đang điều trị bằng Lamivudine, Zidovudine và Abacavir.

Mfx	- Sử dụng đồng thời với Didanosin đồng thời có thể làm giảm hấp thu Moxifloxacin. Nếu sử dụng, nên uống thuốc này cách xa Moxifloxacin ít nhất trước 4 giờ hoặc sau 8 giờ
Pa	- Trong các nghiên cứu, Nevirapine làm giảm AUC (diện tích dưới đường cong) Pretomanid 35% vì vậy nếu có thể, nên tránh dùng đồng thời 2 loại thuốc này.

4.6. Đối với người bị bệnh động kinh

Bảng 8: Lưu ý khi điều trị lao kháng thuốc cho người bị động kinh

Thuốc	Lưu ý khi điều trị
Bdq	- Chống chỉ định dùng cùng các loại thuốc gây cảm ứng CYP3A mạnh như thuốc điều trị động kinh Carbamazepine do làm giảm nồng độ Bdq
Cs	- Có nguy cơ gây biến cố bất lợi co giật ở 3% người dùng. Chống chỉ định dùng thuốc ở người có tình trạng rối loạn về thần kinh đã có từ trước bao gồm co giật. Vì vậy không dùng Cycloserine cho những người bệnh vẫn còn động kinh và chưa được kiểm soát triệt để bằng thuốc. Tuy nhiên, trong trường hợp mà Cycloserine là một thuốc thiết yếu của phác đồ điều trị thì vẫn có thể được kê và thuốc chống bệnh động kinh phải được điều chỉnh theo yêu cầu để kiểm soát. Rủi ro và lợi ích của việc dùng Cycloserine phải được bàn bạc với người bệnh và cùng với người bệnh đưa ra quyết định liệu có dùng Cycloserine hay không. - Tăng nguy cơ nhiễm độc thần kinh trung ương khi dùng cùng với Isoniazid, vì vậy cần lưu ý khi kết hợp trên người bệnh động kinh. - Dùng đồng thời với Delamanid có thể làm tăng nguy cơ xuất hiện các biến cố bất lợi về tâm thần kinh, đặc biệt là ở trẻ em
Dlm	- Tránh sử dụng trên người bệnh động kinh đang điều trị bằng Carbamazepine do gây cảm ứng men CYP3A mạnh làm giảm nồng độ thuốc. Dùng đồng thời với Cycloserin có thể làm tăng nguy cơ xuất hiện các biến cố bất lợi về tâm

	thần kinh, đặc biệt là ở trẻ em. Có ghi nhận gây biến cố bất lợi co giật (3%) vì vậy cũng cần lưu ý.
Imp– Cln	- Imipenem làm giảm nồng độ Valproate trong huyết thanh. Tránh sử dụng Imipenem trên người bệnh động kinh đang điều trị bằng Valproate
Hh	- Mặc dù khả năng tương tác thuốc-thuốc thấp nhưng Isoniazid vẫn là một chất ức chế CYP3A4 mức độ yếu và có thể làm tăng nồng độ của Carbamazepine dẫn đến tăng nguy cơ nhiễm độc gan ở người bệnh động kinh đang điều trị bằng thuốc này. - Khi dùng Isoniazid người bệnh có uống rượu có thể dẫn đến tăng nguy cơ co giật. - Tăng nguy cơ nhiễm độc thần kinh trung ương khi Isoniazid được dùng đồng thời với Cycloserine
FQs	- Không có lưu ý đặc biệt trên người bệnh động kinh mặc dù FQs (Lfx, Mfx) cũng được kể đến là nhóm thuốc có thể gây co giật
Lzd	- Vì Linezolid là chất ức chế MAO nên sẽ tăng nguy cơ mắc hội chứng serotonin khi dùng với thuốc chống động kinh (cũng là các chất ức chế MAO). Nếu người bệnh đang dùng hoặc đã dùng một loại thuốc ức chế MAO khác trong 14 ngày qua, thì không nên dùng Linezolid.
Mpm	- Bản thân Meropenem có thể có biến cố bất lợi gây co giật. Khi dùng đồng thời với thuốc điều trị động kinh như axit valproic hoặc natri divalproex làm giảm nồng độ axit valproic trong huyết thanh, có khả năng làm tăng nguy cơ co giật.

4.7. Đối với người bị bệnh trầm cảm:

- Người bệnh lao kháng thuốc thường bị ảnh hưởng tâm lý và trầm cảm do bệnh có nguy cơ đe dọa tính mạng, triệu chứng của bệnh, tác dụng phụ của thuốc điều trị, sự kỳ thị và phân biệt đối xử, không có khả năng làm việc và chi phí thảm họa của gia đình. Một số loại thuốc điều trị lao như Cycloserine (và ở mức độ thấp hơn là Isoniazid và Prothionamid/Ethionamide) có thể gây ra trầm cảm và ý định tự tử. Những trường hợp này cần được xem xét nghiêm túc, đặc biệt là trong các phác đồ dài vì trầm cảm và các hoàn

cảnh xã hội, tâm lý gây ra do bệnh thường liên quan đến những khó khăn trong việc tuân thủ điều trị. Linezolid có khả năng tương tác với tất cả các họ thuốc chống trầm cảm, làm tăng nguy cơ mắc hội chứng serotonin. Cân bằng giữa nguy cơ do bệnh lao và trầm cảm cần được xem xét.

Bảng 9: Lưu ý khi điều trị lao kháng thuốc cho người bệnh trầm cảm

Thuốc	Lưu ý khi điều trị
Bdq	- Cần thận trọng khi sử dụng với thuốc điều trị trầm cảm như Citalopram, Escitalopram do có thể gây ra tăng nguy cơ kéo dài khoảng QT, cần thận trọng và theo dõi sát.
Cfz	- Khi sử dụng đồng thời với các thuốc điều trị trầm cảm như Citalopram, Escitalopram có nguy cơ gây kéo dài khoảng QT.
Cs	- Có thể gặp các biến cố bất lợi: rối loạn tâm thần 7,6%, trầm cảm 10% và có ý định tự tử ở người dùng thuốc vì vậy chống chỉ định dùng thuốc ở người có tình trạng rối loạn về sức khỏe tâm thần nghiêm trọng đã có từ trước bao gồm trầm cảm, lo lắng, bệnh tâm thần, rối loạn nhân cách hoặc lạm dụng rượu và các chất khác.
Dlm	- Ghi nhận gây biến cố bất lợi có ý định tự tử vì vậy cần thận trọng khi sử dụng ở người bệnh trầm cảm. Cần lưu ý khi sử dụng chung với thuốc điều trị trầm cảm: Citalopram, Escitalopram do có nguy cơ kéo dài khoảng QT.
Lfx	- Thuốc có thể gây biến cố bất lợi như thay đổi cảm xúc và hành vi, mất ngủ vì vậy cần thận trọng khi sử dụng trên người bệnh trầm cảm.
Lzd	- Sử dụng Linezolid đồng thời với các thuốc điều trị trầm cảm do nguy cơ dẫn đến các phản ứng nghiêm trọng như hội chứng serotonin hoặc phản ứng giống như hội chứng ác tính do thuốc an thần. Vì vậy hết sức thận trọng khi sử dụng đồng thời Lzd với thuốc chống trầm cảm và cân bằng lợi ích với nguy cơ mắc hội chứng serotonin. - Thuốc chống trầm cảm cũng gây giảm tế bào máu nên cần lưu ý theo dõi người bệnh, đặc biệt khi sử dụng phối hợp Lzd.
Mfx	- Có thể gây biến cố bất lợi như thay đổi cảm xúc hoặc hành vi; mất ngủ; rối loạn tâm thần vì vậy cần thận trọng khi sử dụng ở người bệnh trầm cảm.

4.8. Đối với Trẻ em:

TCYTTG hiện khuyến cáo Bedaquiline và Delamanid cho trẻ em ở mọi lứa tuổi. Sự kết hợp của hai loại thuốc này không làm tăng bất kỳ tác dụng phụ nào. Các nghiên cứu cho thấy mặc dù không có đủ bằng chứng để đánh giá hiệu lực hoặc hiệu quả của việc sử dụng đồng thời Bedaquiline và Delamanid, dữ liệu an toàn cho thấy không có thêm mối lo ngại nào về an toàn liên quan đến việc sử dụng đồng thời Bedaquiline và Delamanid. Bedaquiline và Delamanid có thể được sử dụng ở những người bệnh có ít lựa chọn điều trị và cần theo dõi biến cố bất lợi một cách chặt chẽ (điện tâm đồ, điện giải, các loại thuốc khác có kéo dài khoảng QT hoặc tương tác khác). Trẻ kháng Fluoroquinolon hoặc có lựa chọn điều trị hạn chế, việc mở rộng và kết hợp Bedaquiline và / hoặc Delamanid có thể được xem xét trên cơ sở từng người bệnh với sự theo dõi cẩn thận.

Các phác đồ điều trị lao đa kháng thuốc hầu như giống nhau ở trẻ em nhiễm HIV. Cũng như đối với người lớn, đã có bằng chứng ủng hộ việc sử dụng các thuốc ức chế men tích hợp (Dolutegravir, Raltegravir) cho trẻ em, nên các thuốc này cần được đưa vào phác đồ điều trị cho trẻ em nhiễm HIV.

Bảng 10: Lưu ý khi điều trị lao kháng thuốc cho trẻ em

Thuốc	Lưu ý khi điều trị
Am	- Không sử dụng cho trẻ ≤ 18 tuổi
Bdq	- Không có giới hạn tuổi của trẻ dùng Bdq - Việc theo dõi tác dụng phụ của Bedaquiline cho trẻ tương tự như người lớn
Cfz	- Độ an toàn và hiệu quả của Clofazimin ở trẻ em dưới 12 tuổi chưa được xác định.
Cs	- Dùng đồng thời với Delamanid ở trẻ em có thể làm tăng nguy cơ xuất hiện các biến cố bất lợi về tâm thần kinh.
Dlm	- Không có giới hạn tuổi của trẻ dùng Dlm. - Dùng đồng thời với Cycloserin ở trẻ em có thể làm tăng nguy cơ xuất hiện các biến cố bất lợi về tâm thần kinh Delamanid có liên quan đến các biến cố bất lợi về tâm thần kinh, bao gồm ác mộng, giật mình vào ban đêm và ảo giác, chính vì vậy gia đình và trẻ nên được tư vấn về những tác dụng phụ này. Theo dõi thường xuyên giấc ngủ, hành vi và tâm trạng trẻ và nếu xuất hiện các dấu hiệu trên, Delamanid có thể được tạm dừng hoặc ngừng sử dụng nếu không ảnh hưởng đến hiệu quả điều trị.

	- Mặc dù những cơn ác mộng và giật mình vào ban đêm có thể phổ biến ở trẻ em tùy thuộc vào độ tuổi của trẻ, nhưng nếu xảy ra khi bắt đầu điều trị Delamanid thì có nhiều khả năng là tác dụng phụ của thuốc
E	Biến cố viêm gây thần kinh thị giác do E có thể khó phát hiện ở trẻ nhỏ, vì vậy trẻ em cần được kiểm tra thị lực ngay từ đầu và thường xuyên. Sử dụng các công cụ phù hợp với lứa tuổi, bao gồm biểu đồ hình ảnh (trẻ từ 3-5 tuổi), phản xạ đồng tử, phản xạ của trẻ đối với sự chuyển động của đồ vật (trẻ < 2 tuổi.). Khi có dấu hiệu giảm thị lực cần ngừng E và không sử dụng lại., chuyển trẻ đến cơ sở chuyên khoa để được khám và điều trị.
Eto/Pto	- Có rất ít thông tin về sử dụng Thionamid ở trẻ em. Các nhà sản xuất khuyến cáo không nên sử dụng Thionamid cho trẻ nhỏ hơn 12 tuổi, trừ khi trẻ có kháng với thuốc chống lao hàng một và có nguy cơ đe dọa tính mạng - Để phát hiện tình trạng suy giáp do sử dụng Thionamid, nên theo dõi bằng xét nghiệm TSH. Cân nhắc điều trị bằng Thyroxine nếu trẻ có tình trạng: (a) suy giáp lâm sàng, hoặc (b) tăng TSH và giảm FT4 để tránh tình trạng chậm phát triển và khuyết tật trí tuệ vĩnh viễn ở trẻ em. Trẻ em thải trừ Thyroxine nhanh hơn người lớn, vì vậy liều thay thế hàng ngày có thể cao hơn - Trẻ em (4-15 tuổi): 4 mcg/kg/ngày (liều tối đa là 200 mcg). Trẻ sơ sinh (1-3 tuổi): 10-15 mcg/kg/ngày (liều tối đa là 200 mcg). - Trong quá trình dùng thuốc cần theo dõi TSH hàng tháng và tăng liều thêm 25 mcg cho đến khi TSH bình thường hóa (TSH < 5mIU/L). Nếu TSH tăng và FT4 bình thường lặp lại kiểm tra trong 1 tháng. - Rối loạn chức năng tuyến giáp giải quyết khi ngừng tác nhân gây ra. Nội tiết tố thay thế phải tiếp tục ít nhất 2 đến 3 tháng sau khi hoàn thành điều trị LKT.
Imp–Cln	- Không dùng cho trẻ dưới 15 tuổi
Hh	Để giảm nguy cơ xảy ra tác dụng phụ cần bổ sung Vitamin B6 cho trẻ với liều 1-2mg/kg.

Lfx	Không sử dụng Levofloxacin cho trẻ dưới 6 tháng tuổi. Đối với trẻ em dưới 18 tuổi, sử dụng thận trọng sau khi cân nhắc giữa lợi ích và nguy cơ (Lfx có thể gây thoái hóa sụn ở khớp chịu trọng lực trên nhiều loại động vật non).
Lzd	Có thể gây suy tủy, viêm dây thần kinh thị giác và bệnh thần kinh ngoại biên. - Trẻ cần được kiểm tra thị lực ngay từ đầu và thường xuyên. Sử dụng các công cụ phù hợp với lứa tuổi, bao gồm biểu đồ hình ảnh (trẻ từ 3-5 tuổi), phản xạ đồng tử, phản xạ của trẻ đối với sự chuyển động của đồ vật (trẻ < 2 tuổi.). Khi có dấu hiệu giảm thị lực cần ngừng Lzd và không sử dụng lại., chuyển trẻ đến cơ sở chuyên khoa để được khám và điều trị. - Trong mỗi lần tái khám, nên hỏi trẻ và người chăm sóc trẻ xem có bất kỳ triệu chứng nào của bệnh thần kinh hoặc trẻ có hay vấp ngã, giẫm lên đồ vật.... đồng thời khám kiểm tra hệ thần kinh ngoại vi, đặc biệt là phản xạ và ghi chép lại. Nếu có các dấu hiệu hoặc triệu chứng của bệnh lý thần kinh ngoại vi, thì nên ngừng sử dụng Linezolid trong khi điều tra các nguyên nhân khác của bệnh lý thần kinh. Các biến cố bất lợi về thần kinh thị giác và thần kinh ngoại biên có thể khó theo dõi ở trẻ nhỏ, có thể xem xét sử dụng linezolid trong thời gian ngắn hơn ở trẻ nhỏ. - Thiếu máu thường xuất hiện ở trẻ em mắc LKT (cũng như ở trẻ em nhiễm HIV và những trẻ bị suy dinh dưỡng). Trẻ có thiếu máu độ 1 cần được theo dõi thường xuyên hơn. Bất kỳ thiếu máu có triệu chứng nào hoặc thiếu máu độ 3 hoặc 4 nên ngừng sử dụng Linezolid cho đến khi có thể đánh giá được các nguyên nhân khác. Linezolid có thể được bắt đầu lại với liều thấp hơn nếu nó là thuốc chính trong chế độ điều trị. - Không có đủ dữ liệu để hỗ trợ việc bổ sung vitamin B6 toàn thân cho người lớn hoặc trẻ em khi dùng Linezolid. Tuy nhiên, một số nghiên cứu cho thấy tác dụng ngăn ngừa nhiễm độc tủy xương và cải thiện tình trạng giảm tiểu cầu.
PAS	- Liều dùng điều chỉnh theo cân nặng của trẻ. Suy giáp là biến cố bất lợi thường gặp. Suy giáp có thể gây hậu quả nghiêm trọng ở trẻ em, cần theo

	đôi TSH và bổ sung Levothyroxine. Nguy cơ suy giáp tăng lên khi sử dụng đồng thời với Ethionamide và Prothionamide. - Trẻ em thải trừ Thyroxine nhanh hơn người lớn, vì vậy liều thay thế hàng ngày có thể cao hơn - Trẻ em (4-15 tuổi): 4 mcg/kg/ngày (liều tối đa là 200 mcg). - Trẻ sơ sinh (1-3 tuổi): 10-15 mcg/kg/ngày (liều tối đa là 200 mcg).
Pa	- Không sử dụng cho trẻ dưới 14 tuổi.
Sm	- Không sử dụng cho trẻ ≤ 18 tuổi do những hậu quả nghiêm trọng của nhiễm độc tai (ví dụ: ảnh hưởng đến giao tiếp bằng lời nói, phát triển nhận thức và cảm xúc liên quan đến kết quả học tập và khuyết tật trong tương lai).

4.9. Đối với người già:

- Người cao tuổi thường có tình trạng phối hợp nhiều bệnh lý mạn tính (đái tháo đường, bệnh tim mạch, gan, thận ...), vì vậy phải sử dụng đồng thời nhiều loại thuốc và có khả năng gây độc tính và tương tác thuốc cao hơn). Khi chỉ định phác đồ điều trị lao kháng thuốc và trong quá trình theo dõi điều trị cần cân nhắc đầy đủ tình trạng bệnh mắc kèm và thể trạng của người bệnh để có chỉ định và điều chỉnh phù hợp.
- Người bệnh lao kháng thuốc từ 65 tuổi trở lên thường yếu hơn và dễ gặp biến cố bất lợi của thuốc lao do những thay đổi sinh lý của tuổi già (ví dụ: kéo dài khoảng QT, tổn thương thận, mất hoặc thính giác ban đầu).
- Người cao tuổi là nhóm dễ có tổn thương tủy tiềm tàng; vì vậy khi điều trị lao kháng thuốc (đặc biệt là các thuốc gây rối loạn huyết học) dễ gây rối loạn sinh tủy thứ phát, cần kiểm tra tủy/sinh thiết tủy xương.
- Ngoài ra, bệnh lao có thể là hậu quả của sự suy giảm hệ thống miễn dịch do tuổi tác (lão hóa miễn dịch). Vì vậy người bệnh lớn tuổi có thể mắc các dạng lao ngoài phổi phức tạp.

Bảng 11: Lưu ý khi điều trị lao kháng thuốc cho người lớn tuổi

Thuốc	Lưu ý khi sử dụng
Am	- Người trên 60 tuổi: nên giảm liều Amikacin (do có thể tăng nguy cơ độc tính)

	ở tai và thận do sự suy giảm chức năng của những cơ quan này ngay từ ban đầu ở người già), có thể bắt đầu bằng liều thấp: 10mg/kg/ngày (tối đa 750mg) x 5-7 lần/tuần hoặc dùng liều 15mg/kg/ngày cách nhật. Nếu có điều kiện nên theo dõi nồng độ đỉnh của thuốc trong huyết thanh.
Bdq	- Sử dụng thận trọng ở người bệnh trên 60 tuổi do nguy cơ khoảng QT kéo dài. Nếu người bệnh có ngất hoặc đánh trống ngực nên nhanh chóng được khám và làm điện tâm đồ ngay lập tức.
Cfz	- Đây cũng là thuốc có thể làm kéo dài khoảng QT nên cần thận trọng khi sử dụng ở người lớn tuổi.
Dlm	- Sử dụng thận trọng ở người bệnh trên 60 tuổi do có thể làm khoảng QT kéo dài.
E	- Chú ý khi sử dụng Ethambutol vì khó phát hiện và đánh giá các biến đổi về chức năng thị giác ở người lớn tuổi
Hh	- Sử dụng H ở người cao tuổi làm tăng tác dụng không mong muốn trên hệ thần kinh, viêm gan. Cần bổ sung 50 mg vitamin B6 mỗi ngày (tối đa 100 mg/ngày vì có thể làm cho triệu chứng thần kinh ngoại biên nặng lên). Giảm liều Isoniazid nếu không ảnh hưởng tới phác đồ.
Lfx, Mfx	- Sử dụng Lfx ở người trên 60 tuổi đang dùng corticoid dễ làm tăng nguy cơ viêm gân đặc biệt là gân gót chân (Achille), có thể dẫn tới đứt gân (xảy ra trong quá trình điều trị hay sau ngừng thuốc vài tháng). Để đề phòng, cần điều chỉnh liều lượng thuốc hàng ngày ở người bệnh lớn tuổi theo mức lọc cầu thận và phải ngừng thuốc khi thấy xuất hiện đau, sưng, viêm hoặc đứt ở một gân. Mfx: Không cần thay đổi liều với người cao tuổi. - Sử dụng thận trọng ở người bệnh suy giáp trên 60 tuổi do có thể làm tăng nguy cơ kéo dài khoảng QT
S	- Thận trọng khi dùng trên người lớn tuổi do có thể đã có tổn thương gan và thận trước khi điều trị, vì vậy làm tăng nguy cơ nhiễm độc ở cả hai cơ quan khi sử dụng S.

	- Chống chỉ định ở người lớn tuổi có suy thận, bệnh lý tiền đình hoặc tổn thương thính lực.
--	---

4.10. Đối với người bệnh suy dinh dưỡng:

- Suy dinh dưỡng thường thấy ở trẻ em và người lớn mắc bệnh lao. Suy dinh dưỡng có thể là nguyên nhân hoặc hậu quả của bệnh lao. Chỉ số BMI thấp ($<18 \text{ kg/m}^2$ và đặc biệt là $<14 \text{ kg/m}^2$) được coi là nguy cơ dẫn đến kết quả điều trị kém.
- Do chức năng hệ thống miễn dịch bị suy giảm ở người bệnh suy dinh dưỡng; bệnh lao ngoài phổi phức tạp có thể phát triển. Bổ sung dinh dưỡng có thể giúp người bệnh suy dinh dưỡng phục hồi bằng cách tăng cường hệ thống miễn dịch và cải thiện cân nặng.
- Ở một người bệnh suy dinh dưỡng, nhiều biến chứng khác và bội nhiễm có thể cùng tồn tại, làm cho việc kiểm soát lâm sàng trở nên phức tạp hơn nhiều và cần sử dụng nhiều thuốc kết hợp với nhiều khả năng tương tác thuốc hơn. Người bệnh có thể thiếu máu do thiếu sắt, thiếu vitamin B12, acid folic. Cần theo dõi chặt chẽ các biến cố bất lợi và đánh giá lâm sàng chuyên sâu để xác định các bội nhiễm hoặc bệnh đi kèm.
- Người bệnh suy dinh dưỡng có thể kém dung nạp thuốc hàng ngày (do các vấn đề về đường tiêu hóa), thường xuyên buồn nôn, nôn và tiêu chảy. Ngoài ra, người bệnh suy dinh dưỡng có xu hướng bị kém hấp thu; do đó, ngay cả khi uống thuốc đúng cách, nồng độ thuốc chống lao trong máu có thể dưới mức tối ưu. Người bệnh suy dinh dưỡng cần được theo dõi chặt chẽ và áp dụng chế độ dinh dưỡng trong khi điều trị bệnh lao; có thể chỉ định sử dụng thuốc lao qua đường tĩnh mạch trong thời gian ngắn cho đến khi có sự cải thiện (về mặt lâm sàng hoặc dinh dưỡng).

Bảng 12: Lưu ý khi điều trị lao kháng thuốc cho người suy dinh dưỡng

Thuốc	Các lưu ý khi sử dụng
Dlm	- Delamanid chống chỉ định ở những người bệnh có nồng độ albumin huyết thanh $<2,8 \text{ g/dL}$. Tuy nhiên, các nghiên cứu về dược động học và dược lực học gần đây cho thấy không có sự thay đổi nào liên quan đến nồng độ albumin. - Sử dụng thận trọng ở người bệnh suy dinh dưỡng do có thể làm khoảng QT kéo dài.

Hh	- Để giảm nguy cơ xảy ra tác dụng phụ cần bổ sung Vitamin B6 cho người suy dinh dưỡng.
LfxMfx	- Cần thận trọng khi sử dụng ở người có BMI thấp do có nguy cơ kéo dài khoảng QT.
Pa	- Chưa có thông tin

Tài liệu tham khảo

1. Management of Drug-Resistant Tuberculosis in Pregnant and Peripartum People: A FIELD GUIDE, First Edition, September 2022
2. Management of Multidrug-Resistant Tuberculosis in Children: A FIELD GUIDE Fifth Edition, March 2022
3. Clinical and Programmatic Guide for Patient Management with New TB Drugs Version 4.0
4. WHO operational handbook on tuberculosis Drug-resistant tuberculosis treatment. Module 4: Treatment 2022 update. Web Annexes
5. Cẩm nang Hướng dẫn sử dụng thuốc điều trị lao, 2016 - Đại học Dược Hà Nội, Bệnh viện Phổi trung ương

Phần V: Phụ lục

Phụ lục 1. Các công cụ tính QTcF

1. Hướng dẫn sử dụng biểu đồ QTcF (Phương pháp hiệu chỉnh Fridericia về khoảng QT)

- Xác định khoảng HR hoặc RR của người bệnh ở dòng trên cùng của bảng.
- Xác định khoảng đo QT (chưa hiệu chỉnh) ở phía trái của bảng
- Tìm QTcF đã được tính toán tương ứng trong ô dưới HR (hoặc RR) và ở bên phải của khoảng QT. Ghi lại QTcF được tính trong biểu mẫu ECG cuối cùng

Nhịp tim (số nhịp/phút)		45	50	55	60	65	70	75	80	85	90	95	100	105	110	115	120	125	130	135	140	145	150
Khoảng R-R (giây)		1.33	1.20	1.09	1.00	0.92	0.86	0.80	0.75	0.71	0.67	0.63	0.60	0.57	0.55	0.52	0.50	0.48	0.46	0.44	0.43	0.41	0.40
Khoảng QT (ms)	300	273	282	291	300	308	316	323	330	337	343	350	356	362	367	373	378	383	388	393	398	403	407
	310	282	292	301	310	318	326	334	341	348	355	361	368	374	379	385	391	396	401	406	411	416	421
	320	291	301	311	320	329	337	345	352	359	366	373	379	386	392	397	403	409	414	419	424	429	434
	330	300	311	321	330	339	347	355	363	371	378	385	391	398	404	410	416	421	427	432	438	443	448
	340	309	320	330	340	349	358	366	374	382	389	396	403	410	416	422	428	434	440	446	451	456	461
	350	318	329	340	350	359	368	377	385	393	401	408	415	422	428	435	441	447	453	459	464	470	475
	360	327	339	350	360	370	379	388	396	404	412	420	427	434	441	447	454	460	466	472	477	483	489
	370	336	348	359	370	380	390	399	407	416	424	431	439	446	453	460	466	473	479	485	491	497	502
	380	345	358	369	380	390	400	409	418	427	435	443	451	458	465	472	479	485	492	498	504	510	516
	390	354	367	379	390	401	411	420	429	438	446	455	462	470	477	484	491	498	505	511	517	523	529
	400	363	376	389	400	411	421	431	440	449	458	466	474	482	490	497	504	511	518	524	531	537	543
	410	373	386	398	410	421	432	442	451	460	469	478	486	494	502	509	517	524	531	537	544	550	556
	420	382	395	408	420	431	442	452	462	472	481	490	498	506	514	522	529	536	543	550	557	564	570
	430	391	405	418	430	442	453	463	473	483	492	501	510	518	526	534	542	549	556	563	570	577	584
	440	400	414	427	440	452	463	474	484	494	504	513	522	530	539	547	554	562	569	577	584	590	597
	450	409	423	437	450	462	474	485	495	505	515	524	534	542	551	559	567	575	582	590	597	604	611
	460	418	433	447	460	472	484	496	506	517	527	536	545	554	563	571	580	588	595	603	610	617	624
	470	427	442	457	470	483	495	506	517	528	538	548	557	566	575	584	592	600	608	616	623	631	638
	480	436	452	466	480	493	505	517	528	539	549	559	569	578	587	596	605	613	621	629	637	644	651
	490	445	461	476	490	503	516	528	539	550	561	571	581	590	600	609	617	626	634	642	650	658	665
	500	454	471	486	500	514	526	539	550	562	572	583	593	603	612	621	630	639	647	655	663	671	679
	510	463	480	495	510	524	537	549	561	573	584	594	605	615	624	634	643	651	660	668	676	684	692
	520	472	489	505	520	534	547	560	572	584	595	606	617	627	636	646	655	664	673	681	690	698	706
	530	482	499	515	530	544	558	571	583	595	607	618	628	639	649	658	668	677	686	694	703	711	719

540	491	508	525	540	555	568	582	594	606	618	629	640	651	661	671	680	690	699	708	716	725	733
550	500	518	534	550	565	579	592	605	618	630	641	652	663	673	683	693	702	712	721	729	738	746
560	509	527	544	560	575	590	603	616	629	641	653	664	675	685	696	706	715	725	734	743	751	760
570	518	536	554	570	585	600	614	627	640	652	664	676	687	698	708	718	728	738	747	756	765	774
580	527	546	563	580	596	611	625	638	651	664	676	688	699	710	720	731	741	751	760	769	778	787
590	536	555	573	590	606	621	636	649	663	675	688	700	711	722	733	743	754	763	773	783	792	801
600	545	565	583	600	616	632	646	660	674	687	699	711	723	734	745	756	766	776	786	796	805	814

2. Phần mềm tính QTcF

2.1. Ứng dụng QxMD (Máy tính Y tế)

- Tải ứng dụng QxMD từ điện thoại thông minh của bạn



Tính toán (máy tính y tế) theo phần mềm y tế QxMD

..... Airtel 9:25 AM 28%

< ECG: Corrected QT ☆ ⓘ

Questions

QT Correction? Frederica >

QT Interval? 320 msec >

Heart Rate? 75 bpm >

Results

Corrected QT Interval

345 msec

Phần mềm yêu nhập vào giá trị QT và nhịp tim (kết quả từ máy đo điện tâm đồ)

- Mở ứng dụng QxMD
- Chọn tim mạch, chuyển đến điện tâm đồ
- ECG: QT được điều chỉnh
- Chỉnh sửa QT?
- Phương pháp quy đổi: Lựa chọn Fredericia
- Nhập khoảng QT chưa hiệu chỉnh
- Nhập nhịp tim
- Bạn sẽ nhận được "QT hiệu chỉnh" - đây là QTcF

2.2. Website tính toán, quy đổi QTcF

- Truy cập đường link: <https://www.mdcalc.com/calc/48/corrected-qt-interval-qtcf>
- Chọn công thức tính Fridericia, nhập giá trị nhịp tim và khoảng QT từ giấy đo điện tâm đồ.
- Phần mềm sẽ tự quy đổi và tính ra giá trị QTcF

The screenshot shows the mdcalc.com website interface for calculating the corrected QT interval (QTcF) using the Fridericia formula. The formula is selected from a dropdown menu. The input fields for Heart rate/pulse (100 beats/min) and QT interval (350 msec) are filled. The result, 415 msec, is displayed in a large green box.

When to Use	Why Use
Formula	Bazett
	Fridericia
	Framingham
	Hodges
	Rautaharju

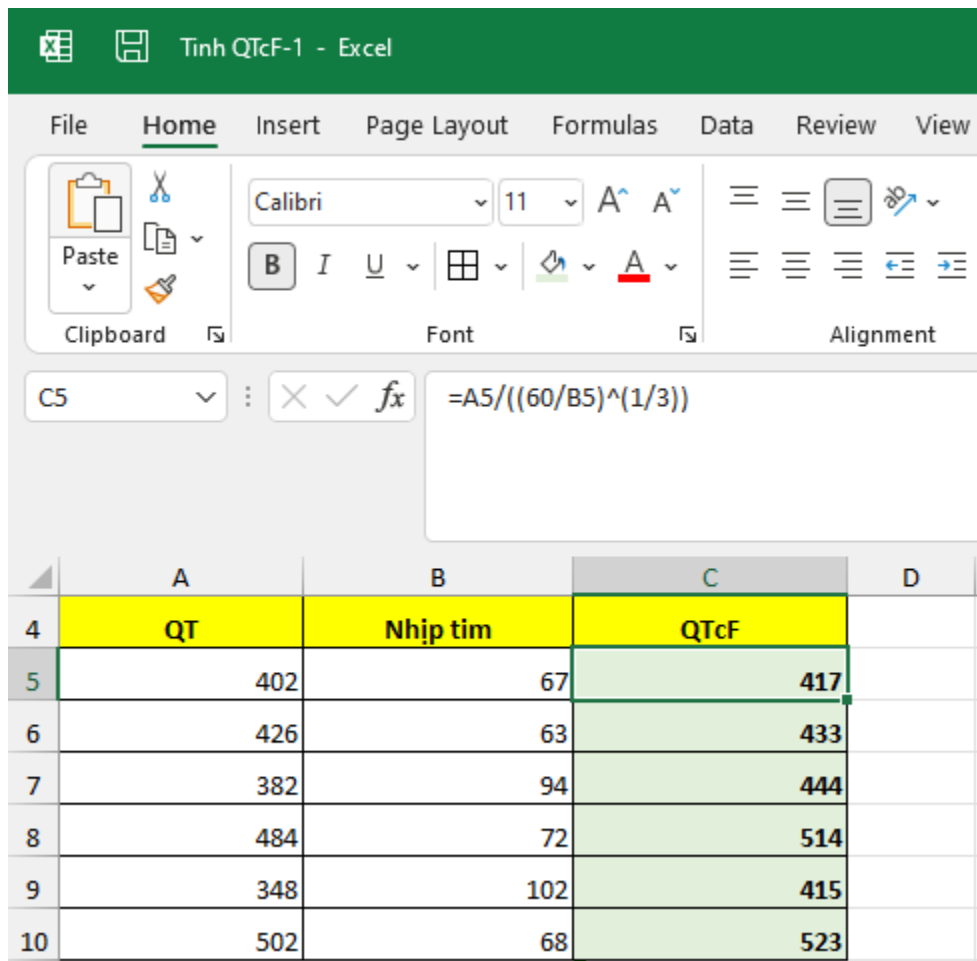
Heart rate/pulse	100	beats/min
Paper speed, mm/sec	25	50
QT interval	350	msec

415 msec
Corrected QT Interval (QTc)

Copy Results Next Steps

3. Bảng tính Excel

- Nhập giá trị QT đo được từ máy điện tâm đồ vào ô QT
- Nhập giá trị nhịp tim đo được từ máy điện tâm đồ vào ô nhịp tim
- Bảng tính Excel sẽ tự động quy đổi giá trị QTcF và trả ra kết quả tại ô QTcF



	A	B	C	D
4	QT	Nhịp tim	QTcF	
5	402	67	417	
6	426	63	433	
7	382	94	444	
8	484	72	514	
9	348	102	415	
10	502	68	523	

Phụ lục 2: Phương pháp PQRST đánh giá mức độ đau

Vì đau là chủ quan, nên tự báo cáo được coi là tiêu chuẩn vàng và quan trọng nhất thước đo chính xác của cơn đau. Phương pháp đánh giá cơn đau PQRST sẽ giúp các y tá đánh giá, mô tả và ghi lại chính xác cơn đau của người bệnh, điều quan trọng để xác định các lựa chọn điều trị thích hợp và đánh giá đáp ứng với điều trị. Bảng kiểm này có thể là công cụ hữu ích để đánh giá chung hoặc cụ thể cho từng vấn đề đau.

P (Precipitating & Palliation factors): Nguyên nhân khởi phát và yếu tố làm dịu. Gồm các câu hỏi gợi ý như:

- Điều gì có thể làm cho tình trạng đau trở nên tồi tệ hơn?
- Điều gì làm giảm bớt cơn đau?
- Bạn đã điều trị gì để giảm đau?
- Điều trị đó có hiệu quả không?

Q (Quality of pain): Tính chất đau. Gồm các câu hỏi gợi ý như:

- Cảm thấy đau như thế nào?
- Mô tả tính chất đau: đau bỏng rát, đau nhói hoặc âm ỉ, đau tức...

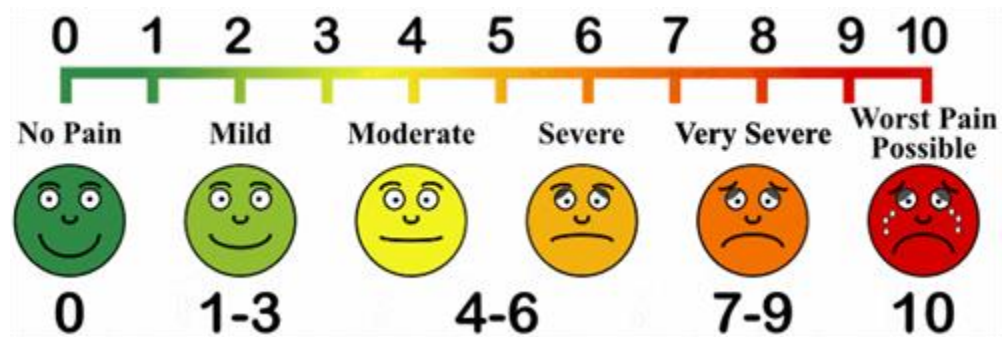
R (Region & Radiation of pain): Vị trí và hướng lan. Gồm các câu hỏi gợi ý như:

- Đau ở đâu?
- Khởi đầu đau ở vị trí nào?
- Đau lan hay khu trú? Nếu đau có hướng lan thì lan đi đâu?

S (Severity of pain): Mức độ đau. Gồm các câu hỏi gợi ý như:

- Trên thang điểm đánh giá từ 0 đến 10: với 0 là không đau và 10 là đau nhất có thể tưởng tượng, hiện tại bạn đang đau như thế nào? (Xem thang đo độ đau của Wong-Baker dưới đây để cho điểm)
- Lúc tệ nhất đau đến mức nào?
- Lúc đỡ nhất đau đến mức nào?
- Cơn đau có ngăn cản bạn thực hiện bất kỳ hoạt động bình thường nào không?
- Cơn đau có buộc bạn phải ngồi xuống, nằm xuống hoặc đi chậm lại không?

Thang điểm đánh giá mức độ đau:



T (Temporal factors): Yếu tố thời gian. Gồm các câu hỏi gợi ý như:

- Cơn đau của bạn bắt đầu từ khi nào? Bạn đang làm gì khi bắt đầu đau?
- Tần suất xuất hiện như thế nào? (hàng giờ, hàng ngày, hàng tuần, hàng tháng)
- Cường độ của đau có thay đổi không?
- Đau kéo dài bao lâu hay đau liên tục?
- Đau đột ngột hay từ từ?
- Cơn đau có liên quan đến bữa ăn không: trước, trong hoặc sau bữa ăn?
- Cơn đau có kèm theo dấu hiệu hoặc triệu chứng nào khác không?

Phụ lục 3. Tóm tắt các biến cố bất lợi trong điều trị lao kháng thuốc

Biến cố bất lợi	Thuốc nghi ngờ
1. Tiêu hóa	
Buồn nôn và nôn	Eto/Pto, PAS, Bdq , H, E, Z, Amx/Clv, Cfz, Dlm, Lzd, Cs /Trd, Clv, Lfx, Mfx, Mpm, Tmp/cln, Pa, S
Viêm dạ dày, đau bụng	PAS, Eto, Pto, Cfz > FQs (Lfx, Mfx), H, E và Z, Mpm, Dlm, Amx/clv
Tiêu chảy	PAS > Eto/Pto > FQ (Lfx, Mfx), Lzd, Amx/Clv, Mpm, Pa
Nhiễm độc gan	Hay gặp ở Z, Hh, R, Rfb Bdq, Pto/Eto, PAS và ít gặp hơn ở các thuốc còn lại: E, các Fluoroquinolon, Lzd, Cfz, Amx/Clv, Pa, Trd/Cs
2. Cơ xương khớp	
Đau cơ, khớp	Z, các fluoroquinolone (Lfx, Mfx), Bdq, Eto/Pto, Rfb, H
Viêm, đứt gân	Các Fluoroquinolon (Lfx, Ofx, Mfx)
3. Mệt mỏi	Thuốc chống lao hoặc bất kỳ thuốc khác
Suy nhược cơ thể	Cs, Fluoroquinolon, Hh, Eto/Pto
4. Thần kinh	
Viêm dây TK Thị giác	Lzd, Emb , Eto/Pto Rfb, Cfz, H, S
Rối loạn tiền đình và giảm thính lực	Am Km S Cm
Bệnh Thần kinh ngoại biên	Lzd, Inh, Cs/Trd , S, Am, Km, Cm, FQs, hiếm gặp: Eto/Pto, Emb
Trầm cảm	Cs/Trd , FQs (Lfx, Mfx), INH, Eto/Pto
Rối loạn tâm thần	Cs/Trd , FQs (Lfx, Mfx), INH, Eto/Pto
Đau đầu	Cs/Trd, Bdq , INH
Động kinh	Cs/Trd, INH, FQs (Lfx, Mfx)
Có ý định tự tử	Cs/Trd , FQs (Lfx, Mfx), INH, Eto/Pto
5. Huyết học:	
Suy tủy (thiếu máu, giảm tiểu cầu, giảm bạch cầu)	Lzd, Rif, Rfb , H, Eto/Pto, Mpm, Pa
6. Thận	
Suy thận cấp	Am, Km, Cm, S
Rối loạn điện giải	Am, Km, Cm, S
7. Nội tiết	
Suy giáp	Eto/Pto, PAS
Rối loạn đường máu	Gfx, Mxf , Lfx, Eto/Pto, Lzd

8. Tim mạch: Kéo dài khoảng QTc	Bdq, Dlm, Gfx, Mfx, Lfx, Cfz
9. Quá mẫn: Phát ban và Phản vệ	Có thể gặp ở bất kỳ thuốc nào Thuốc Lao: Z, E, PAS, Pto/Eto, H, R, FQ (Lfx, Mfx) và các thuốc khác
10. Các rối loạn khác	
Tăng tiết nước bọt	Eto/Pto
Miệng có vị kim loại	Eto/Pto > Clr, FQs (Lfx, Mfx), H
Rụng tóc	H, Eto/Pto
Nhiễm nấm bề mặt	Fluoroquinolon và các thuốc kháng sinh khác (Mpm, Imp/cln), Lzd
Vú to ở nam giới	Eto/Pto, H
Nhiễm toan lactic	Lzd, H
Tăng sắc tố da và củng mạc	Cfz

Phụ lục 4. Các thuốc và biến cố bất lợi có thể gặp

Nhóm thuốc	Thuốc		Biến cố bất lợi có thể gặp
Nhóm A	Levofloxacin HOẶC Moxifloxacin	Lfx Mfx	Dung nạp tổng thể: dung nạp tốt, ít nguy cơ độc tính cấp. Thường gặp: tiêu chảy, buồn nôn, chóng mặt, đau khớp. Thỉnh thoảng: kéo dài QTc, có thể gây giảm hoặc thay đổi glucose máu (đúng với tất cả fluoroquinolone thế hệ thứ ba), đứt gân, nhất là gân gót chân Achilles. Ít gặp: Bệnh thần kinh ngoại biên, thay đổi tâm trạng hoặc hành vi, mất ngủ, phình tách động mạch chủ.
	Bedaquiline	Bdq	Dung nạp tổng thể: Dung nạp tốt. Thỉnh thoảng: buồn nôn, đau khớp, nhức đầu, QTc kéo dài Ít gặp: Tăng acid uric máu, tích tụ phospholipid trong các mô cơ thể, transaminase tăng cao là dấu hiệu sớm của tăng nguy cơ viêm tụy.
	Linezolid	Lzd	Dung nạp tổng thể: Dung nạp kém. Thường gặp: Buồn nôn, nôn, tiêu chảy. Suy tuỷ có thể biểu hiện trong vòng 2 tháng đầu khi điều trị tình trạng giảm tiểu cầu, giảm bạch cầu và thiếu máu. Nhiễm độc thần kinh thị giác và bệnh thần kinh ngoại biên xuất hiện sau vài tuần điều trị, có

Nhóm thuốc	Thuốc		Biến cố bất lợi có thể gặp
			thể dẫn tới mù loà không hồi phục, hoặc bệnh lý thần kinh vĩnh viễn gây tàn phế. Độc tính thần kinh thường là lý do để ngừng linezolid. Thỉnh thoảng: Viêm đại tràng giả mạc, nhiễm nấm candida âm đạo, hạ đường huyết, hội chứng serotonin và nhiễm toan lactic; nhịp tim nhanh, cơn thiếu máu cục bộ thoáng qua, viêm tụy, co giật Ít gặp: Hội chứng Stevens-Johnson, phù mạch, rụng tóc.
Nhóm B	Clofazimine	Cfz	Dung nạp tổng thể: Dung nạp tốt. Phổ biến: 75-100% người bệnh dùng clofazimine xuất hiện da màu cam, hồng, hoặc nâu đen, tích tụ chất lỏng ở kết mạc, dịch cơ thể (do lắng đọng, chủ yếu ở mô mỡ). Có thể gây khô da và ngứa. Thường xuyên: QT kéo dài Ít gặp: Nhạy cảm với ánh sáng, đau bụng, tắc nghẽn hoặc chảy máu do sự lắng đọng của thuốc và hình thành tinh thể trong niêm mạc ruột.
	Cycloserine HOẶC Terizidone	Cs Trd	Dung nạp tổng thể: Thay đổi, nhiều người dung nạp kém do độc tính thần kinh. Phổ biến: Tập trung kém, thờ ơ, bệnh thần kinh ngoại biên (30%), trầm cảm (10%). Thường gặp: Rối loạn tâm thần (7,6%).

Nhóm thuốc	Thuốc		Biến cố bất lợi có thể gặp
			Thỉnh thoảng: Co giật (3%), vàng da, ý định tự tử, các vấn đề về da.
Nhóm C	Ethambutol	E	Dung nạp tổng thể: Dung nạp tốt, tác dụng phụ thường liên quan đến quá liều mạn tính (như kê đơn sai, suy thận, hoặc quá liều trong béo phì). Thỉnh thoảng: Giảm thị lực và khả năng nhận biết màu sắc. Ảnh hưởng này liên quan tới liều lượng và thời gian điều trị. Nên dừng thuốc ethambutol trong trường hợp viêm dây thần kinh thị giác vì dẫn tới mù loà không hồi phục. Ít gặp: Nhiễm độc gan.
	Delamanid	Dlm	Dung nạp tổng thể: Dung nạp tốt, độc tính thấp Thỉnh thoảng: QTc kéo dài, buồn nôn, nôn, chóng mặt, mất ngủ, lo âu, ảo giác, đau bụng trên.
	Pyrazinamide	Z	Dung nạp tổng thể: Thay đổi. Thường gặp (> 10%): Tăng acid uric máu không triệu chứng và không nên điều trị hoặc coi là bệnh lý. Chỉ nên dùng thuốc nếu tăng acid uric máu đi kèm viêm khớp cấp tính. Đau khớp và triệu chứng tiêu hoá (buồn nôn, nôn, chán ăn) Thường xuyên (5-10%): Đau khớp (đau khớp lớn, khớp nhỏ nhưng không viêm) và triệu chứng tiêu hoá (buồn nôn, nôn, chán ăn).

Nhóm thuốc	Thuốc		Biến cố bất lợi có thể gặp
			Thỉnh thoảng (> 1%): Nhiễm độc gan xảy ra bất cứ khi nào và có liên quan tới liều lượng. Hay gặp tăng men gan thoáng qua. Nhưng có thể gặp tổn thương gan nặng, gây tử vong. Cần dừng thuốc khi người bệnh có hoặc không có triệu chứng với nồng độ ALT > 4-5 lần ngưỡng giới hạn trên và ở người bệnh có mức bilirubin cao hơn ngưỡng giới hạn trên. Hiếm gặp (< 1%): Thiếu máu nguyên bào sắt, phản ứng quá mẫn và ảnh hưởng lên quá trình đông máu.
	Imipenem-cilastatin HOẶC Meropenem	Ipm-Cln Mpm	Dung nạp tổng thể: Dung nạp kém. Thường gặp: tiêu chảy, buồn nôn, nôn, nhiễm nấm bề mặt. Thỉnh thoảng: Viêm đại tràng giả mạc Ít gặp: Động kinh.
	Amikacin (HOẶC Streptomycin)	Am(S)	Dung nạp tổng thể: Dung nạp kém, bị đau cục bộ khi tiêm bắp hoặc tiêm truyền kéo dài. Thường gặp: protein niệu. Thỉnh thoảng: Độc tính trên thận, độc tính trên tai (mất thính giác), rối loạn tiền đình, rối loạn điện giải bao gồm hạ kali máu, hạ canxi máu, hạ magie máu. Ít gặp: Bệnh thần kinh ngoại biên và phát ban.

Nhóm thuốc	Thuốc		Biến cố bất lợi có thể gặp
	Ethionamide HOẶC Prothionamide	Eto Pto	Dung nạp tổng thể: Dung nạp kém. Phổ biến: Không dung nạp đường tiêu hoá dẫn tới buồn nôn, nôn, vị kim loại, chán ăn, khó chịu ở bụng, tiêu chảy, sụt cân. Thỉnh thoảng: Suy giáp ở người lớn thường không có triệu chứng lâm sàng và có thể đảo ngược, nhưng có hậu quả nghiêm trọng ở phụ nữ mang thai và trẻ em. Nhiễm độc gan có thể gặp và nguy cơ tăng khi dùng đồng thời với rifampicin. Có thể co giật ở người dùng cycloserine. Ít gặp: Chứng vú to ở nam giới, rụng tóc, mụn trứng cá, cương dương kém, kinh nguyệt không đều.
	p-aminosalicylic acid	PAS	Dung nạp tổng thể: Dung nạp kém. Phổ biến: Hầu hết người bệnh cảm thấy khó chịu ở đường tiêu hoá; buồn nôn, nôn, tiêu chảy, đau bụng. Thường gặp: Suy giáp ở người lớn thường không biểu hiện lâm sàng và có thể đảo ngược, nhưng có thể nghiêm trọng ở phụ nữ mang thai và trẻ em. Nguy cơ suy giáp tăng khi dùng với ethionamide và prothionamide. Nó làm giảm hấp thu vitamin B₁₂, bất thường hồng cầu. Cần bổ sung vitamin B₁₂. Ít gặp: Nhiễm độc gan và rối loạn đông máu.

Nhóm thuốc	Thuốc		Biến cố bất lợi có thể gặp
	Pretomanid	Pa	Dung nạp tổng thể: Dung nạp tốt. Các độc tính phổ biến nhất là nhức đầu, buồn nôn, viêm da tiếp xúc, giảm mức huyết sắc tố, tiêu chảy và chóng mặt. Các biến cố bất lợi khác bao gồm: co giật; ECG kéo dài QT, nhiễm độc gan (tăng GGT); suy tủy (thiếu máu).

Phụ lục 5: Nhận dạng thuốc gây tác dụng không mong muốn và giảm miễn cảm

Nhận dạng thuốc gây tác dụng không mong muốn (phản ứng có hại của thuốc, ADR):

Bắt đầu sử dụng lại từng thuốc mỗi 04 ngày (cân nhắc tham khảo liều thử thách theo khuyến cáo)

Bảng 1: Test kích thích Isoniazid (viên 300 mg) (liều bắt đầu 1/100 liều điều trị)

Ngày	Giờ	Nồng độ so với liều điều trị 300 mg	Liều	Cách pha
1	09 giờ	1/100	03 mg	Lấy 01 viên 300 mg pha vào 100 ml nước ta có dung dịch A1 (3 mg/1 ml); Uống 01 ml dung dịch A1
2	09 giờ	1/10	30 mg	Lấy 011 viên 300 mg pha vào 100 ml nước, ta có dung dịch A2 (3 mg/1 ml); Uống 10 ml dung dịch A2
3	09 giờ	1/2	150 mg	Lấy 01 viên 300 mg pha vào 30 ml nước ta có dung dịch A3 (10 mg/1 ml); Uống 15 ml dung dịch A3
4	09 giờ	100/100	300 mg	Uống 01 viên 300 mg

Chú ý: Lắc đều dung dịch pha thuốc trước khi uống

Bảng 2: Test kích thích Ethambutol (viên 400 mg) (liều bắt đầu 1/100 liều điều trị)

Ngày	Giờ	Nồng độ so với liều điều trị 800 mg	Liều	Cách pha
1	09 giờ	1/100	8 mg	Lấy 1v 400 mg pha vào 100 ml nước => dd A1 (4 mg/1 ml) Uống 2 ml dd A1
2	09 giờ	1/10	80 mg	Lấy 1v 400 mg pha vào 100 ml nước => dd A2 (4 mg/1 ml) Uống 20 ml dd A2
3	09 giờ	1/2	400 mg	Uống 1v 400 mg
4	09 giờ	100/100	800 mg	Uống 2v 400 mg

Chú ý: Lắc đều dung dịch pha thuốc trước khi uống

Bảng 3: Test kích thích Pyrazinamid (viên 500 mg) (liều bắt đầu 1/100 liều điều trị)

Ngày	Giờ	Nồng độ so với liều điều trị 2.000 mg	Liều	Cách pha
1	09 giờ	1/100	20 mg	Lấy 01 viên 500 mg pha vào 100 ml nước => dd A1 (5 mg/1 ml) Uống 04 ml dung dịch A1
2	09 giờ	1/10	200 mg	Lấy 01 viên 500 mg pha vào 50 ml nước => dd A2 (10 mg/1 ml) Uống 20 ml dung dịch A2
3	09 giờ	1/2	1000 mg	Uống 02 viên 500 mg
4	09 giờ	100/100	2000 mg	Uống 04 viên 500 mg

Chú ý: Lắc đều dung dịch pha thuốc trước khi uống

Bảng 4: Test kích thích Rifampicin (viên 300 mg) (liều bắt đầu 1/100 liều điều trị)

Ngày	Giờ	Nồng độ so với liều điều trị 600 mg	Liều	Cách pha
1	09 giờ	1/100	6 mg	Lấy 1v 300 mg pha vào 100 ml nước ta có dung dịch A1 (3 mg/1 ml); Uống 2 ml dd A1
2	09 giờ	1/10	60 mg	Lấy 1v 300 mg pha vào 100 ml nước ta có dung dịch A2 (3 mg/1 ml); Uống 20 ml dd A2
3	09 giờ	1/2	300 mg	Uống 01 viên 300 mg
4	09 giờ	100/100	600 mg	Uống 02 viên 300 mg

Chú ý: Lắc đều dung dịch pha thuốc trước khi uống

- Bắt đầu với liều tương đương 1/100 liều sử dụng trong ngày đầu.
- Nếu ADR không xảy ra ở ngày đầu tiên thì tăng liều ở các ngày tiếp theo.
- Tiếp tục thêm các thuốc khác theo nguyên tắc và liều lý thuyết như trên sau mỗi 04 ngày.
- Nếu như ADR vẫn xảy ra trong suốt quá trình thay đổi liều và thuốc gây ADR không thể tiếp tục dùng, thì việc giảm mẫn cảm thuốc là cần thiết.

Giảm mẫn cảm chỉ nên cân nhắc sau khi đánh giá giữa yếu tố nguy cơ hoặc lợi ích và đặc biệt lưu ý yếu tố cá thể trên từng người bệnh:

Chỉ định giảm mẫn cảm:

- Thuốc gây dị ứng là thuốc không thể thay thế bằng thuốc khác trong quá trình điều trị (điều trị đặc hiệu).
- Thuốc gây dị ứng là thuốc có hiệu quả tốt nhất cho lựa chọn liệu pháp điều trị (first line) ví dụ: Thuốc điều trị lao, Cotrimoxazol cho người bệnh HIV.

Chống chỉ định giảm mẫn cảm:

- Người bệnh có nguy cơ cao bệnh phổi hợp: Hen phế quản (FEV1 dưới 70%), tiền sử sốc phản vệ nặng và bệnh gan thận nặng.
- Chống chỉ định tuyệt đối ở người bệnh nặng, phản ứng độc tế bào miễn dịch nặng hoặc đe dọa mạng sống (hội chứng Steven – Johnson), hội chứng Lyell, Dress.

Phương pháp giảm mẫn cảm:

- Liều khởi đầu thấp hơn 1/10 liều điều trị hoặc thấp hơn liều thấp nhất gây phản ứng

dị ứng.

- Liều thông thường là từ 1/10.000 đến 1/100 liều điều trị.
- Đối với người bệnh có tiền sử Hen phế quản, liều sử dụng từ 1/1.000.000 đến 1/10.000.
- Tăng liều gấp đôi sau mỗi 15 đến 20 phút, kéo dài vài giờ cho đến khi đạt liều điều trị.

Một số cách giảm mẫn cảm thường được sử dụng hiện nay:

*** Cách thông dụng:**

- Khởi đầu với liều như liều ngày thứ nhất được liệt kê trong Bảng 1.
- Nếu có phản ứng xảy ra trong ngày đầu tiên sau sử dụng thuốc này thì bắt đầu giảm mẫn cảm với liều bằng 1/10 liều ngày đầu.
- Mỗi ngày tăng liều lên gấp đôi (dùng 02 lần/ngày) cho đến khi đạt được liều khuyến cáo sử dụng.
- Duy trì liều khuyến cáo (2 lần/ngày) này trong 3 ngày, sau đó sử dụng tổng liều là 1 lần/ngày (ví dụ: duy trì 3 ngày liều INH 150mg x 2lần/ngày x 3 ngày, sau đó tiếp tục điều trị các ngày sau là 300mg/1 lần mỗi ngày).
- Nếu phản ứng phát triển trong suốt thời gian giảm mẫn cảm thì giảm liều đến liều cao nhất trước kia mà không gây ra phản ứng và bắt đầu tăng dần từng lượng nhỏ liều.

*** Giảm mẫn cảm nhanh:**

- Tạo ra tình trạng dung nạp thuốc tạm thời với thuốc gây ra phản ứng quá mẫn. Nhắc lại từng liều nhỏ và tăng dần liều dị nguyên gây dị ứng và sau mỗi khoảng thời gian cố định và thực hiện liều và khoảng cách tăng liều dựa trên lượng giá triệu chứng ở từng cá thể người bệnh. Giảm mẫn cảm chỉ nên thực hiện theo mô hình một (một y tá, một người bệnh), có kinh nghiệm cấp cứu và đầy đủ phương tiện cấp cứu.
- Giảm mẫn cảm nhanh với các thuốc hàng 1 tham khảo theo bảng dưới, thực hiện liều và khoảng cách tăng liều dựa trên lượng giá triệu chứng ở từng cá thể người bệnh.

GIẢM Mẫn CẢM ISONIAZID (liều bắt đầu 1/3000 liều điều trị)

Lần	Thời gian dự kiến	Pha 1 viên Isoniazid 300 mg vào 300 ml nước cất, được dung dịch (A) (1mg/1ml)			Giờ thực tế	Đã thực hiện
1.	08 giờ	0,1 mg	Pha 01 ml (A) vào 09 ml nước cất, được dung dịch (B) (0,1 mg/1 ml)	Uống 1 ml (B)		
2.	08 giờ 15	0,2 mg		Uống 2 ml (B)		
3.	08 giờ 30	0,5 mg		Uống 5 ml (B)		

4.	08giờ 45	1,0 mg	01 ml (A)		
5.	09giờ 00	2,0 mg	02 ml (A)		
6.	09giờ 15	4,0 mg	04 ml (A)		
7.	09giờ 30	8,0 mg	08 ml (A)		
8.	09giờ 45	16 mg	16 ml (A)		
9.	10giờ 00	32 mg	32 ml (A)		
10.	10giờ 15	50 mg	50 ml (A)		
11.	10giờ 30	100 mg	100 ml (A)		
12.	Pha 01 viên 300 mg vào 60 ml nước cất, được dung dịch (C) (5 mg/1 ml)				
13.	10giờ 45	100 mg	20 ml dung dịch (C) (dùng lại với tổng liều 300mg tương đương 01 viên).		
14.	Ngày hôm sau: Tiếp tục 150mg mỗi 12 giờ.				

GIẢM MÃN CẢM RIFAMPICIN (Liều bắt đầu 1/6000 liều điều trị)

Lần	Thời gian dự kiến	Pha 1 viên Rifampicin 300mg vào 300ml nước cất, được dung dịch (A) (1 mg/1 ml)			Giờ thực tế	Đã thực hiện
1.	08 giờ 00	0,1 mg	Pha 01 ml (A) với 09 ml nước cất, được dung dịch (B) (0,1 mg/1 ml)	Uống 1 ml (B)		
2.	08 giờ 15	0,2 mg		Uống 2 ml (B)		
3.	08 giờ 30	0,5 mg		Uống 5 ml (B)		
4.	08 giờ 45	1,0 mg	1 ml (A)			
5.	09 giờ 00	2,0 mg	2 ml (A)			
6.	09 giờ 15	4,0 mg	4 ml (A)			
7.	09 giờ 30	8,0 mg	8 ml (A)			

8.	09 giờ 45	16 mg	16 ml (A)		
9.	10 giờ 00	32 mg	32 ml (A)		
10.	10 giờ 15	50 mg	50 ml (A)		
11.	10 giờ 30	100 mg	100 ml (A)		
12.	Pha 01 viên Rifampicin 300mg vào 60 ml nước cất, được dung dịch (C) (5 mg/1 ml)				
13.	10 giờ 45	100 mg	20 ml (C)		
14.	11 giờ 00	150 mg	30 ml (C) (dừng lại với tổng liều 450mg – 1,5 viên)		
15.	Pha 1 viên 300mg Rifampicin với 60ml nước cất, được dung dịch (D) (5mg/1 ml)				
16.	11 giờ 15	150 mg	30 ml (D) (dừng lại với tổng liều 600mg - 2 viên)		
17.	Ngày hôm sau chia tổng liều thành 02 lần, mỗi lần cách nhau 12 giờ.				

GIẢM MÃN CẢM ETHAMBUTOL (Liều bắt đầu 1/8000 liều điều trị)

Lần	Thời gian dự kiến	Pha 1 viên ethambutol 400mg vào 400ml nước cất, được dung dịch (A) (1 mg/1 ml)		Giờ thực tế	Đã thực hiện
1.	08 giờ 00	0.1 mg	Lấy 1 ml (A) pha vào 9 ml nước cất, được dung dịch (B) (0,1 mg/1ml)	Uống 1 ml (B)	
2.	08 giờ 15	0.2 mg		Uống 2 ml (B)	
3.	08 giờ 30	0.5 mg		Uống 5 ml (B)	
4.	08 giờ 45	1 mg	1 ml (A)		
5.	09 giờ 00	2 mg	2 ml (A)		
6.	09 giờ 15	3 mg	3 ml (A)		
7.	09 giờ 30	6 mg	6 ml (A)		
8.	09 giờ 45	12 mg	12 ml (A)		

9.	10 giờ 00	25 mg	25 ml (A)		
10.	10 giờ 15	50 mg	50 ml (A)		
11.	10 giờ 30	100 mg	100 ml (A)		
12.	10 giờ 45	200 mg	200 ml (A) (uống hết chỗ còn lại của dung dịch A)		
13.	11 giờ 00	400 mg	Uống cả viên 400 mg (đối với liều 800 mg – 2 viên)		
14.	11 giờ 15	400 mg	Uống cả viên 400 mg (đối với liều 1200mg - 3 viên)		
15.	Ngày hôm sau: Chia tổng liều làm hai lần cách nhau 12 giờ.				

GIẢM MÃN CẢM PYRAZYNAMID (Liều bắt đầu 1/3000 liều điều trị)

Lần	Thời gian dự kiến	Pha 1 viên Pyrazinamide 500mg vào 50ml nước cất (10 mg/1 ml). Lấy 25ml hỗn hợp đó pha vào 475ml nước cất được dung dịch A (0,5 mg/1 ml)		Giờ thực tế	Đã thực hiện
1.	08 giờ 00	0,5 mg	1 ml (dung dịch A)		
2.	08 giờ 15	1 mg	2 ml (dung dịch A)		
3.	08 giờ 30	2,5 mg	5 ml (dung dịch A)		
4.	08 giờ 45	5 mg	10 ml (dung dịch A)		
5.	09 giờ 00	10 mg	20 ml (dung dịch A)		
6.	09 giờ 15	20 mg	40 ml (dung dịch A)		
7.	09 giờ 30	40 mg	80 ml (dung dịch A)		
8.	09 giờ 45	80 mg	160 ml (dung dịch A)		
9.	Pha 01 viên Pyrazinamid 500mg vào 50 ml nước cất được dung dịch B (10 mg/1 ml)				
10.	9:45	160 mg	16 ml (dung dịch B)		
11.	10:00	300 mg	30 ml (dung dịch B)		

12.	10:15	500 mg	Uống cả viên không pha		
13.	10:30	500 mg (dùng lại với tổng liều 1500mg – 3v)	Uống cả viên không pha		
14.	10:45	500 mg (dùng lại với tổng liều 2000 mg – 4v)	Uống cả viên không pha		
15.	Ngày hôm sau: Chia tổng liều làm hai lần cách nhau 12h				

- Corticoid có thể được sử dụng nếu việc giảm mẫn cảm là cấp bách, cụ thể:
 - + Lao nặng.
 - + ADR nặng.
 - + Quá mẫn với nhiều hơn một thuốc.
- Người bệnh nên sử dụng liều hàng ngày sau khi hoàn tất quá trình giảm mẫn cảm(không sử dụng phác đồ 02 lần mỗi tuần hoặc 3 lần mỗi tuần).