

mức kết hợp với nhu cầu cấp thiết phải di động cơ thể. Hội chứng bồn chồn bất an thường bị chẩn đoán nhầm là do lo âu hoặc kích động vật vã (anxiety hoặc agitation) thường gặp nhiều hơn ở phụ nữ, tuổi trung niên. Có thể xuất hiện một vài ngày sau dùng an thần kinh hoặc giảm thuốc chống ngoại tháp hoặc tăng liều an thần kinh và 90% các trường hợp xảy ra trong 72 ngày đầu của quá trình điều trị. Bản thân người bệnh cảm thấy bị căng thẳng, khó chịu không rõ rệt, bứt rứt nên thường xuyên có các biểu hiện vận động không kiểm chế được. Tuy nhiên các loại thuốc mới thế hệ thứ hai dường như ít gây ra triệu chứng này. Để xử trí tình trạng này, kết hợp việc giảm bớt liều thuốc chống loạn thần và sử dụng các chất kháng cholin, các thuốc an thần giãn cơ nhóm benzodiazepin và các thuốc kháng beta-adrenergic để điều trị. Một số nghiên cứu đề cập tới vai trò của miếng dán nicotin, cyproheptadin, mianserin và trazodon. Nếu vẫn ít đáp ứng có thể dùng và thay loại thuốc chống loạn thần

Loạn động muộn (tardive dyskinesia)

Cơ chế của loạn động muộn là do sự phong tỏa các receptor D_2 ở thể vân kéo dài dẫn đến mất điều hòa chức năng sau synap, làm xuất hiện các thụ thể mới. Đặc điểm của loạn động muộn do thuốc an thần kinh là tình trạng các cơ bắp luôn bị co hoặc vận gây cho toàn cơ thể có một tư thế bất thường không ổn định. Loạn động muộn thường xảy ra khi người bệnh loạn thần được dùng thuốc điều trị với liều cao và trong thời gian dài. Các triệu chứng phổ biến là những động tác bất thường, không hữu ý, xuất hiện một cách tự động và thành nhịp ở mặt, hàm, lưỡi, đầu, cổ, gáy. Bệnh cảnh này đặc biệt hay xuất hiện ở người cao tuổi nhưng cũng có khi xảy ra với liều thuốc an thần kinh thấp và khi ngừng thuốc.

Xử trí loạn động muộn có thể dùng chất kháng cholin như trihexyphenidyl, ethopropazin hoặc các chất ức chế dopamin như benzodiazepin, baclofen, valproat.

b. Xử trí hội chứng an thần kinh ác tính

Hội chứng an thần kinh ác tính là một biến chứng đe dọa cuộc sống của bệnh nhân do dùng thuốc chống loạn thần, có thể xuất hiện bất kỳ lúc nào trong quá trình điều trị, với các yếu tố thuận lợi như: dùng các an thần kinh có nguy cơ gây ngoại tháp cao, tăng liều quá nhanh, nhất là bằng đường tiêm, do dùng quá nhiều loại, sai nguyên tắc phối hợp các an thần kinh, môi trường nóng nực, bệnh trong điều kiện rối loạn nước và điện giải (sốt, huyết thanh giảm). Có ba triệu chứng chủ yếu là:

Sốt quá cao, thường kèm theo các rối loạn thực vật như nhịp tim nhanh, toát nhiều mồ hôi và huyết áp không ổn định;

Dấu hiệu ngoại tháp, thường thấy tăng trương lực cơ hoặc loạn trương lực đi kèm với tăng các men cơ;

Thay đổi ý thức như lú lẫn, hôn mê.

Hội chứng bệnh lý này có thể xuất hiện sớm sau khi người bệnh được dùng liều thuốc đầu tiên hoặc bất kỳ thời điểm nào trong quá trình điều trị nhưng phần lớn xảy ra khi người bệnh dùng thuốc kéo dài. Mọi triệu chứng đều biểu hiện rõ trong vòng 24 giờ, tối đa trong vòng 72 giờ. Khi được xử trí đúng, người bệnh có thể phục hồi sức khỏe dần trong vài tuần; tuy nhiên đây là tình trạng rất nguy hiểm và tỷ lệ tử vong có thể lên tới 20% các trường hợp.

Hiện nay vẫn chưa rõ cơ chế sinh bệnh lý của hội chứng an thần kinh ác tính nhưng đã có trường hợp xảy ra bệnh cảnh tương tự khi ngừng đột ngột thuốc levodopa cho thấy có thể do cơ chế thiếu hụt cấp tính dopamin.

Hội chứng an thần kinh ác tính yêu cầu phải được xử trí cấp cứu, trước hết là ngừng ngay mọi thuốc chống loạn thần đồng thời triển khai các kỹ thuật và biện pháp điều trị tích cực. Người bệnh cần được bảo đảm thông khí, chống kiệt nước, ổn định chức năng tim - mạch, hô hấp, tiết niệu, tiêu hóa, đề phòng loét do tỳ đè, đảm bảo dinh dưỡng, bình ổn tâm lý,... Cần cân nhắc việc sử dụng các thuốc

điều trị triệu chứng như dantrolen, bromocriptin, levodopa hoặc carbamazepin. Sau điều trị có khi còn thấy trạng thái căng trương lực tâm thần (catatonia) kéo dài từ vài tuần đến vài tháng.

c. Rối loạn chuyển hóa

Là tác dụng không mong muốn gặp ở hầu hết các thuốc chống loạn thần, nhưng chủ yếu là ở các thuốc chống loạn thần thế hệ 2.

Cơ chế là do các nhóm thuốc này khóa các receptor H_1 và khóa các receptor của hệ serotonin ($5HT_{2c}$) kích thích phóng thích dopamin gây tăng cảm giác ngon miệng, ăn nhiều, giảm tiêu hao năng lượng. Biểu hiện đặc trưng của rối loạn chuyển hóa là tình trạng tăng cân, béo bụng, rối loạn lipid huyết (tăng triglycerid ≥ 150 mg/dl, HDL-C ở nữ < 40 mg/dl, nam < 50 mg/dl), tăng huyết áp, tăng glucose huyết và có thể có hiện tượng kháng insulin.

Loại thuốc gây tăng cân nhiều nhất là clozapin, olanzapin, gây tăng cân trung bình là risperidon, ít ở nhóm các thuốc chống loạn thần thế hệ thứ nhất. Rối loạn chuyển hóa thấy ở mọi liều của thuốc.

Xử trí:

Kết hợp việc giảm liều thuốc cũ hoặc thay thế thuốc chống loạn thần ít gây tác dụng rối loạn chuyển hóa.

Thay đổi lối sống, tăng cường vận động thể chất, dinh dưỡng đầy đủ chất xơ, hạn chế các chất béo.

Một số nghiên cứu đề cập tới vai trò của việc kết hợp với các nhóm thuốc hỗ trợ hoặc điều trị triệu chứng như các thuốc kháng receptor H_2 , nhóm thuốc chống động kinh topiramate, hoặc dùng thuốc hạ đường huyết nhóm biguanid (metformin).

d. Các tác dụng không mong muốn khác

Yên dịu: thường gặp nhất do clozapin, olanzapin, quetiapin. Xử trí: giảm liều thuốc, hoặc chỉ dùng 1 liều ban đêm, hoặc chuyển sang loại thuốc ít có tác dụng yên dịu.

Hạ huyết áp tư thế: giảm liều thuốc an thần kinh hoặc chia liều thuốc trong ngày, hoặc chuyển sang loại thuốc ít tác dụng kháng adrenergic hơn.

Hội chứng kháng cholinergic: cần giảm liều thuốc hoặc chia liều thuốc trong ngày.

Kết luận

Sự ra đời của các thuốc điều trị bệnh tâm thần đã làm thay đổi bộ mặt của Tâm thần học nói chung, giúp giải quyết tốt các trường hợp rối loạn tâm thần trong các cơ sở chuyên khoa. Với nhiều phương thức khác nhau, đặc biệt là sử dụng các thuốc chống loạn thần trong điều trị đã mang lại kết quả khả quan trong thực hành lâm sàng. Tuy nhiên việc chỉ định hợp lý và sử dụng an toàn các thuốc chống loạn thần, luôn cảnh giác đề phòng và kịp thời phát hiện xử trí các tác dụng không mong muốn là điều kiện tiên quyết để bảo đảm mục đích tối ưu của điều trị, bảo đảm chất lượng cuộc sống cho mọi người bệnh.

Cập nhật lần cuối: 2020.

TÌNH HÌNH BỆNH LAO, LAO KHÁNG THUỐC VÀ SỬ DỤNG HỢP LÝ THUỐC CHỐNG LAO

I. Đại cương

Bệnh lao là một bệnh gây ra bởi vi khuẩn lao (*Mycobacterium tuberculosis*), lây truyền từ người sang người hoặc động vật có vú. Bệnh có từ thời cổ đại song mãi đến tận cuối thế kỉ XIX, vi khuẩn lao mới được phát hiện ra và gần một thế kỉ sau đó các thuốc chống lao mới được đưa vào sử dụng. Tuy nhiên, sau hơn nửa thế kỉ sử dụng các thuốc chống lao, đã xuất hiện tình trạng vi khuẩn kháng lại thuốc chống lao và thực sự đang là mối nguy hại đe dọa loài người. Bệnh lao là 1 trong 10 bệnh hàng đầu gây tử vong và đứmg

đầu trong các tác nhân nhiễm trùng. Năm 2019, Tổ chức Y tế thế giới (WHO) ước tính trên toàn cầu có khoảng 10 triệu người mắc lao, một con số giảm rất chậm trong những năm gần đây; 8,2% trong số mắc lao có đồng nhiễm HIV. Bệnh lao là nguyên nhân gây tử vong thứ hai trong các bệnh nhiễm trùng với khoảng 1,2 triệu người tử vong do lao và khoảng 208 000 người chết do lao trong số những người nhiễm HIV. Năm 2019 trên toàn cầu ước tính tỷ lệ mắc lao đa kháng thuốc là 3,3% trong số bệnh nhân mới và là 17,7% trong số bệnh nhân điều trị lại.

Xu hướng dịch tễ bệnh lao trên toàn cầu nói chung vẫn đang có chiều hướng giảm nhưng chưa đủ để đạt mục tiêu đã đặt ra vào năm 2020 là giảm 20% so với năm 2015. Tỷ lệ giảm trong giai đoạn 2015 - 2019 là khoảng 9%, với tỷ lệ mắc mới giảm khoảng 2,3%/năm giai đoạn 2018 - 2019. Tương tự, tỷ lệ tử vong do lao cũng đang giảm trên toàn cầu, nhưng chưa thể đạt mục tiêu đặt ra vào năm 2020 là giảm 35% trong giai đoạn 2015 - 2020. Tỷ lệ tử vong giảm trong 2 năm 2018, 2019 là khoảng 14%.

Ở Việt Nam, theo số liệu điều tra dịch tễ toàn quốc năm 2017, tỷ lệ mắc lao mới là 188/100 000 dân, giảm so với 10 năm trước đó (238/100 000), giảm 3% mỗi năm. Theo số liệu tổng hợp của WHO năm 2018 (với dân số Việt Nam 96 triệu người) đã có khoảng 105 733 ca bệnh lao phát hiện trong năm 2017, 80% trong số đó là lao phổi và được xác định có vi khuẩn trong 70% số trường hợp. Theo ước tính, tổng số lao đa kháng thuốc ở Việt Nam tại thời điểm 2018 là 8 600 trường hợp, chiếm tỷ lệ 3,6% trong số các trường hợp mắc mới và 17% trong số các trường hợp lao điều trị trước đó. So với số liệu 10 năm trước, tỷ lệ lao đa kháng thuốc tăng gấp đôi trong các trường hợp lao mới (4,1 so với 2,3%), và giảm chậm trong các trường hợp điều trị lại (17% so với 19,7%). Hiện nay Việt Nam được xếp thứ 13 về lao kháng thuốc trong 30 nước có gánh nặng bệnh lao cao trên toàn cầu.

II. Chẩn đoán lao phổi

2.1. Sinh bệnh lao

Bệnh lao có 2 thời kỳ:

a. Thời kỳ nhiễm trùng lao tiềm ẩn (latent infection): Khi cơ thể bị nhiễm vi khuẩn lao, nhưng không có triệu chứng lâm sàng. Những người có bằng chứng là nhiễm lao tiềm tàng cần được điều trị một liệu trình thuốc đơn giản (ví dụ isoniazid) để đề phòng phát triển thành lao bệnh.

b. Thời kỳ lao bệnh, là cơ thể có các triệu chứng lâm sàng, cận lâm sàng của bệnh lao hoạt động. Những người bệnh này phải được điều trị bằng các phác đồ nhiều thuốc kết hợp, mà không được điều trị bằng một thuốc đơn lẻ.

Vi khuẩn lao có thể gây bệnh tại tất cả các cơ quan của cơ thể. Hay gặp nhất và nguy hiểm nhất là bệnh lao phổi, chiếm tới 85% trong tổng số các thể bệnh lao. Những người bị lao phổi thường biểu hiện bằng: ho khạc đờm trên 2 tuần hoặc có ho ra máu; kèm theo là các biểu hiện toàn thân như: Sốt nhẹ về chiều, ra mồ hôi trộm, gầy sút cân, mệt mỏi, kém ăn. Đặc biệt các biểu hiện này xảy ra ở những người có nguy cơ cao như có kèm thêm bệnh đái tháo đường, các bệnh mạn tính khác hoặc tiếp xúc với nguồn lây (làm việc trong môi trường có vi khuẩn lao như chăm sóc người bệnh lao phổi, phòng xét nghiệm vi khuẩn lao...).

2.2. Tiêu chuẩn để xác định bệnh lao phổi

a. **Những người có nguy cơ mắc lao:** Là những người tiếp xúc với người bệnh lao phổi (có nguồn lây), có các bệnh mạn tính, HIV, sử dụng các thuốc ức chế miễn dịch kéo dài, đái tháo đường, cắt đoạn dạ dày, suy dinh dưỡng, nghiện rượu, thuốc lá, thuốc lão...

b. **Những người nghi mắc lao:** Là những người có nguy cơ, ho khạc kéo dài trên 2 tuần, gầy sút cân, đau ngực, sốt nhẹ về chiều...

c. **Những người mắc lao tiềm ẩn:** Là những người có phản ứng

với tuberculin (Mantoux) **đương tính** nhưng không mắc lao hoạt động, những người bệnh lao đã chữa khỏi.

d. Tiêu chuẩn xác định ca bệnh lao

- **Hình ảnh tổn thương trên chụp X-quang phổi,** phản ứng mạnh với tuberculin và kết hợp lâm sàng (ho khạc đờm, nguồn lây...) sẽ gợi ý cho chẩn đoán và chẩn đoán xác định bệnh khi có:

- **Tìm thấy vi khuẩn kháng cồn - kháng toan trong đờm** (AFB- acid fast bacilli) bằng soi kính hiển vi (phương pháp nhuộm Ziehl - Neelsen), tuy nhiên, hiện nay tỷ lệ trực khuẩn kháng cồn kháng toan nhưng không phải vi khuẩn lao (NTM-non tuberculosis mycobacterium) đang có xu thế tăng dần.

- Nuôi cấy mọc vi khuẩn lao (*Mycobacterium tuberculosis* - MTB) trên các môi trường đặc biệt theo phương pháp kinh điển (môi trường Lowenstein - Jensen) hoặc môi trường lỏng MGIT (mycobacteria growth indicator tube).

- Ứng dụng các phương pháp sinh học phân tử (PCR - polymerase chain reaction) tại các phòng xét nghiệm được trang bị đủ năng lực (như Gene Xpert TB/RIF..) phát hiện các đoạn gen của vi khuẩn lao.

III. Bệnh lao kháng thuốc

Bệnh lao kháng thuốc là do đột biến kháng thuốc tại gen của vi khuẩn lao và có một phần tác động của con người gây nên. Trên phương diện vi sinh, kháng thuốc là do sự đột biến gen trong nhân tế bào vi khuẩn làm cho một loại thuốc nào đó bị mất hiệu lực điều trị đối với vi khuẩn đó. Tỷ lệ đột biến kháng của vi khuẩn với từng loại thuốc có khác nhau. Ví dụ với rifampicin, tỷ lệ đột biến kháng là $1/10^8$. Có nghĩa là trong 10^8 vi khuẩn sẽ có 1 con vi khuẩn có khả năng kháng rifampicin. Như vậy, nếu trong tổn thương lao phổi có càng nhiều vi khuẩn lao (các thể lao có hang, lao phát hiện muộn...) thì càng có khả năng tỷ lệ đột biến kháng cao.

Một trong các yếu tố tác động của con người làm tăng khả năng gây kháng thuốc là cách điều trị lao không đúng. Quản lý điều trị tốt người bệnh mắc lao khi vi khuẩn còn nhạy cảm thuốc là cách tốt nhất để ngăn chặn sự xuất hiện kháng đa thuốc.

Xác định sớm bệnh lao kháng đa thuốc và điều trị kịp thời, đầy đủ ngay giai đoạn đầu của bệnh là rất cần thiết để ngăn chặn việc lây truyền vi khuẩn kháng đa thuốc.

Theo phân loại của Tổ chức Y tế thế giới, hiện nay có thể dựa vào nuôi cấy vi khuẩn lao trong môi trường có thuốc chống lao (phương pháp xác định tỷ lệ) hoặc phương pháp nhân gen (polymerase chain reaction - PCR, Gene Xpert TB/RIF) hoặc giải trình tự gen (Sequencing) để xác định có kháng thuốc hay không.

Các loại kháng thuốc

Kháng thuốc tiên phát: Là kháng thuốc ở người bệnh chưa từng điều trị thuốc chống lao, nay mắc bệnh lao kháng thuốc do lây nhiễm vi trùng lao kháng thuốc từ người bệnh bị lao kháng thuốc.

Kháng thuốc mắc phải (Acquired Drug Resistance): Là kháng thuốc xuất hiện ở người bệnh đã được điều trị lao trên 1 tháng. Nhưng do điều trị không đúng gây ra các chủng lao kháng thuốc.

Kháng thuốc ban đầu (Primary Drug Resistance): Là những chủng trực khuẩn lao kháng thuốc ở những người bệnh không có tiền sử điều trị lao trước đó, hoặc dùng thuốc lao dưới 4 tuần.

Kháng đa thuốc (MDR-TB: Multi Drug Resistant TB): Trực khuẩn lao kháng đồng thời với cả rifampicin và isoniazid.

Tiền siêu kháng thuốc (Pre XDR-TB: Pre Extensively Drug Resistant TB): Là bệnh lao kháng đa thuốc và kháng thêm với bất cứ thuốc nào trong nhóm fluoroquinolon (FQ) hoặc kháng với bất kỳ thuốc chống lao hàng 2 dạng tiềm là capreomycin (Cm), kanamycin (Km) và amikacin.

Siêu kháng thuốc (XDR-TB: Extensively Drug Resistant TB): Là

bệnh lao ngoài kháng đa thuốc còn kháng thêm với bất cứ thuốc nào trong nhóm fluoroquinolon và kháng với bất kỳ loại thuốc chống lao hàng 2 dạng tiêm là capreomycin (Cm), kanamycin (Km) và amikacin.

IV. Nguyên tắc sử dụng thuốc chống lao

Thuốc chống lao hiện nay được phân loại thành 2 nhóm:

Thuốc chống lao thiết yếu

+ Các thuốc chống lao thiết yếu (hàng 1) là: isoniazid (H), rifampicin (R), pyrazinamid (Z), ethambutol (E). Ngoài ra, hiện nay đã khuyến cáo bổ sung 2 loại thuốc chống lao hàng 1 là rifabutin (Rfb) và rifapentin (Rpt).

Liều lượng các thuốc chống lao thường dùng theo cân nặng

Loại thuốc	Liều lượng (mg/kg)
Isoniazid (H)	5 (4 - 6)
Rifampicin (R)	10 (8 - 12)
Pyrazinamid (Z)	25 (20 - 30)
Ethambutol (E)	Trẻ em: 20 (15 - 25) Người lớn: 15 (15 - 20)

+ Thuốc chống lao hàng 2 cho điều trị lao kháng thuốc:

Nhóm thuốc	Thuốc	
Nhóm A	Levofloxacin HOẶC Moxifloxacin	Lfx Mfx
	Bedaquilin	Bdq
	Linezolid	Lzd
Nhóm B	Clofazimin	Cfz
	Cycloserin HOẶC Terizidon	Cs Trd
Nhóm C	Ethambutol	E
	Delamanid	Dlm
	Pyrazinamid	Z
	Imipenem-cilastatin HOẶC Meropenem	Ipm-Cln Mpn
	Amikacin (HOẶC Streptomycin)	Am (S)
	Ethionamid HOẶC Prothionamid	Eto Pto
	Acid p-aminosalicylic	PAS

S (*): được xem là thuốc tiêm có thể chỉ định cho MDR-TB nếu bệnh nhân đã kháng với các thuốc tiêm hàng hai hoặc không thể dùng được các thuốc tiêm hàng hai mà còn nhạy với S.

Nguyên tắc điều trị

Bốn nguyên tắc điều trị bệnh lao bao gồm:

1. Phối hợp các thuốc chống lao

- Mỗi loại thuốc chống lao có tác dụng khác nhau trên vi khuẩn lao (diệt khuẩn, kìm khuẩn), do vậy phải phối hợp các thuốc chống lao. Phối hợp ít nhất 3 loại thuốc chống lao trong giai đoạn tấn công và ít nhất 2 loại trong giai đoạn duy trì để tăng tác dụng diệt khuẩn và giảm tỷ lệ đột biến kháng đồng thời với các thuốc sử dụng. Ví dụ dùng đồng thời 2 loại thuốc rifampicin và isoniazid thì tỷ lệ đột biến kháng với 2 loại thuốc sẽ là $1/10^6 \times 1/10^8 = 1/10^{14}$ (thấp hơn rất nhiều so với dùng đơn lẻ 1 thuốc).

- Với bệnh lao đa kháng: Các thuốc được phối hợp theo nguyên tắc riêng tùy thuộc vào phác đồ được Bộ Y tế ban hành (căn cứ vào thể bệnh, lứa tuổi, các bệnh lý phối hợp và tiền sử điều trị - tham khảo phần phác đồ điều trị lao kháng thuốc).

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

3. Phải dùng thuốc đều đặn

- Các thuốc chống lao phải được uống cùng một lần vào thời gian nhất định trong ngày và xa bữa ăn để đạt hấp thu thuốc tối đa.

- Với bệnh lao đa kháng: dùng thuốc 6 ngày/tuần, đa số thuốc dùng 1 lần vào buổi sáng, một số thuốc như: Cs, Pto, Eto, PAS tùy theo khả năng dung nạp của người bệnh - có thể chia liều 2 lần trong ngày (sáng - chiều) để giảm tác dụng phụ hoặc có thể giảm liều trong 2 tuần đầu nếu thuốc khó dung nạp, nếu bệnh nhân gặp tác dụng không mong muốn của thuốc tiêm - có thể giảm liều, tiêm 3 lần/tuần hoặc ngừng sử dụng thuốc tiêm căn cứ vào mức độ nặng - nhẹ.

4. Phải dùng thuốc đủ thời gian và theo 2 giai đoạn tấn công và duy trì

- Giai đoạn tấn công kéo dài 2, 3 tháng nhằm tiêu diệt nhanh số lượng lớn vi khuẩn có trong các vùng tổn thương để ngăn chặn các vi khuẩn lao đột biến kháng thuốc.

- Giai đoạn duy trì kéo dài 4 đến 10 tháng nhằm tiêu diệt triệt để các vi khuẩn lao trong vùng tổn thương để tránh tái phát.

- Với bệnh lao đa kháng: Ưu tiên sử dụng thuốc uống, vì vậy đa số phác đồ không có giai đoạn tấn công (chỉ một tỷ lệ rất nhỏ bệnh nhân có chỉ định thuốc tiêm trong trường hợp cần thiết ở phác đồ dài hạn thì thời gian tấn công là 6 tháng)

Các phác đồ điều trị lao:

Phác đồ điều trị lao vi khuẩn nhạy cảm với thuốc

• Phác đồ A1: 2RHZE/4RHE

- Hướng dẫn:

+ Giai đoạn tấn công kéo dài 2 tháng, gồm 4 loại thuốc dùng hàng ngày.

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

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

• Phác đồ A2: 2RHZE/4RH

- Hướng dẫn:

+ Giai đoạn tấn công kéo dài 2 tháng, gồm 4 loại thuốc dùng hàng ngày.

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

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

• Phác đồ B1: 2RHZE (S)/10RHE

- Hướng dẫn:

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

+ Giai đoạn duy trì kéo dài 10 tháng, gồm 3 loại thuốc là R, H, E dùng hàng ngày.

- Chỉ định: lao màng não, lao xương khớp và lao hạch người lớn. Điều trị lao màng não nên sử dụng corticosteroid (dexamethason hoặc prednisolon khi không có chống chỉ định) liều giảm dần trong thời gian 6 - 8 tuần đầu tiên, và dùng streptomycin (thay cho E) trong giai đoạn tấn công.

• Phác đồ B2: 2RHZE(S)/10RH

- Hướng dẫn:

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

+ Giai đoạn duy trì kéo dài 10 tháng, gồm 2 loại thuốc là R, H dùng hàng ngày.

- Chi định: lao màng não, lao xương khớp và lao hạch trẻ em. Điều trị lao màng não nên sử dụng corticosteroid (dexamethason hoặc prednisolon) liều giảm dần trong thời gian 6 - 8 tuần đầu tiên và dùng streptomycin (thay cho E) trong giai đoạn tấn công.

Phác đồ điều trị lao kháng thuốc

Với bệnh lao đa kháng, các thuốc được phối hợp theo nguyên tắc riêng, tùy thuộc vào phác đồ chuẩn dài hạn hoặc ngắn hạn (dựa vào thể bệnh, lứa tuổi, tiền sử điều trị và các bệnh phối hợp).

Nguyên tắc xây dựng phác đồ:

- Theo hướng dẫn của WHO (2020), phác đồ dài hạn cần có ít nhất 4 thuốc có hiệu lực, có thể thêm Z, ưu tiên từ nhóm A đến nhóm C: + Có thể 3 thuốc nhóm A và 1 thuốc nhóm B để sau khi kết thúc bedaquilin vẫn có 3 thuốc có hiệu lực.

+ Nếu nhóm A chỉ có thể là 1 hoặc 2 thuốc thì cả 2 thuốc nhóm B cần lựa chọn.

+ Nếu không thể chỉ dùng thuốc nhóm A và B thì nhóm C được lựa chọn cho đủ phác đồ.

Về nguyên tắc xây dựng phác đồ cơ bản không thay đổi nhưng có một số khuyến cáo:

- Thuốc tiêm không còn được ưu tiên sử dụng nữa, thay vào đó là thuốc uống được khuyến cáo sử dụng cho hầu hết những người bệnh.

- Phác đồ ngắn hạn không còn sử dụng thuốc tiêm nên không còn thời gian tấn công 4 - 6 tháng nữa (WHO.2020).

- Phác đồ 20 tháng cũng không ưu tiên thuốc tiêm trong nhóm C nên không nhất thiết có giai đoạn tấn công.

Hiện có hai loại phác đồ được chỉ định để điều trị cho người bệnh lao kháng R/MDR-TB bao gồm:

- **Phác đồ dài hạn:** Kéo dài từ 18 đến 20 tháng (có thể là phác đồ chuẩn hoặc phác đồ cá thể). Phác đồ này được xây dựng trên nguyên tắc lựa chọn thuốc sao cho số loại thuốc cần sử dụng là ít nhất nhưng vẫn đảm bảo hiệu lực của phác đồ (căn cứ vào kết quả kháng sinh đồ của người bệnh).

Lựa chọn cả 3 thuốc nhóm A (Bdq, Mfx/Lfx, Lzd) và ít nhất 1 thuốc nhóm B (Cfz hoặc Cs). Đảm bảo phác đồ vẫn còn ít nhất 3 thuốc sau khi ngừng Bdq.

Một số khuyến cáo từ WHO:

- Không sử dụng Km và Cm.

- Nên sử dụng levofloxacin hoặc moxifloxacin trong phác đồ dài hạn.

- Nên sử dụng bedaquilin trong phác đồ dài hạn cho người bệnh trên 18 tuổi, tuy nhiên cũng có thể sử dụng cho trẻ trên 6 tuổi với điều kiện cụ thể.

Một số khuyến cáo khác (xem trong: "Cập nhật hướng dẫn điều trị bệnh lao kháng thuốc" ban hành tại QĐ số 2760/QĐ-BYT ngày 3 tháng 6 năm 2021).

- **Phác đồ ngắn hạn:** Kéo dài từ 9 - 11 tháng. Đây là phác đồ chuẩn với thành phần thuốc và thời gian điều trị đã xây dựng thống nhất. Thay Bdq cho thuốc tiêm trong phác đồ ngắn hạn trước đây và Bdq vẫn cần dùng đủ 6 tháng (4-6 Bdq[6]-Lfx[Mfx]-Eto-E-Z-Hh-Cfz/5 Lfx[Mfx]-Cfz-Z-E).

Đối tượng áp dụng:

Kháng R/MDR-TB.

Không kháng với FQs.

Không có tiền sử dùng thuốc lao hàng hai trên 1 tháng.

Không có tổn thương rộng hoặc lao ngoài phổi nghiêm trọng.

Điều trị lao cho những trường hợp đặc biệt

Các trường hợp lao nặng:

Đối với lao màng não, lao kê, lao màng tim, màng bụng, màng phổi 2 bên, cột sống, lao ruột và lao sinh dục - tiết niệu cần hội chẩn với thầy thuốc chuyên khoa lao để quyết định điều trị ngay bằng phác

đồ B. Thời gian dùng thuốc có thể kéo dài, tùy thuộc vào tiến triển và mức độ bệnh.

Điều trị lao ở phụ nữ mang thai hoặc cho con bú

Sử dụng phác đồ điều trị 2RHZE/4RHE, không dùng streptomycin vì thuốc này có thể gây điếc cho trẻ.

Đang dùng thuốc tránh thai: Rifampicin tương tác với thuốc tránh thai, làm giảm tác dụng của thuốc tránh thai. Vì vậy, nên khuyến nghị phụ nữ khi đang sử dụng rifampicin hãy chọn phương pháp tránh thai khác.

Người bệnh có rối loạn chức năng gan:

Nếu người bệnh có tổn thương gan nặng từ trước:

Phải được điều trị tại bệnh viện và theo dõi chức năng gan trước và trong quá trình điều trị.

Phác đồ điều trị sẽ do bác sĩ chuyên khoa quyết định tùy khả năng dung nạp của người bệnh.

Sau khi người bệnh dung nạp tốt, enzym gan không tăng và có đáp ứng tốt về lâm sàng, có thể chuyển điều trị ngoại trú và theo dõi sát.

Những trường hợp tổn thương gan do thuốc chống lao:

Ngừng sử dụng thuốc lao, điều trị hỗ trợ chức năng gan cho đến khi enzym gan về bình thường, hết vàng da. Cần theo dõi lâm sàng và enzym gan.

Nếu không đáp ứng hoặc có biểu hiện viêm gan do thuốc, chuyển đến cơ sở chuyên khoa để điều trị.

Trường hợp người bệnh lao nặng: Có tổn thương gan, có thể từ vong nếu không điều trị thuốc lao thì dùng 2 loại thuốc ít độc với gan là S, E hoặc kết hợp với ofloxacin. Khi hết các biểu hiện của tổn thương gan thì trở lại điều trị bằng các thuốc đã dùng.

Người bệnh có suy thận:

Phác đồ 2RHZ/4RH là tốt nhất để điều trị lao cho người bệnh suy thận. Thuốc H, R có thể dùng liều bình thường ở người bệnh suy thận.

Người bệnh lao nhiễm HIV/AIDS:

Các thuốc chống lao có tác dụng tốt với bệnh lao ở người bệnh lao/HIV. Điều trị lao cho người bệnh HIV/AIDS nói chung không khác biệt so với người bệnh không nhiễm HIV/AIDS. Khi điều trị cần lưu ý một số điểm sau:

Tiến hành điều trị lao sớm ở người HIV có chẩn đoán lao và điều trị thuốc kháng virus (ARV) sớm nhất có thể cho người bệnh lao có nhiễm HIV.

Phối hợp điều trị thuốc chống lao với điều trị dự phòng nhiễm trùng cơ hội khác bằng cotrimoxazol.

Thận trọng khi điều trị phối hợp ARV vì có hiện tượng tương tác thuốc (tương tác giữa rifampicin với các thuốc ức chế enzym sao chép ngược non-nucleotid và các thuốc ức chế protease; tương tác giữa bedaquilin (Bdq) và efavirenz làm giảm nồng độ Bdq, các thuốc ức chế protease làm tăng nồng độ Bdq).

Quản lý điều trị

Sau khi có chẩn đoán xác định, người bệnh cần được đăng ký điều trị ngay, càng sớm càng tốt.

Thực hiện theo đúng chiến lược DOT (*Directly Observed Treatment*): Giám sát trực tiếp việc dùng từng liều thuốc của người bệnh, đảm bảo người bệnh dùng đúng loại thuốc, đúng liều, đều đặn và đủ thời gian.

Thầy thuốc chỉ định điều trị, người theo dõi cần hướng dẫn, tư vấn cho người bệnh và người nhà kiến thức về bệnh lao.

Người giám sát trực tiếp có thể là cán bộ y tế, người tình nguyện viên cộng đồng, người nhà người bệnh đã được tư vấn đầy đủ về giám sát trực tiếp trong điều trị lao.

Khi chuyển người bệnh đi nơi khác điều trị phải kèm theo phiếu chuyển và các hồ sơ người bệnh theo quy định. Nơi nhận người bệnh phải có phiếu phản hồi cho cơ sở chuyển sau khi nhận và

đăng ký điều trị tiếp và phiếu phản hồi kết quả điều trị khi kết thúc điều trị.

Đánh giá kết quả điều trị

Rất cần thiết phải tìm vi khuẩn lao trong đờm bằng soi và nuôi cấy trong giai đoạn điều trị đầu tiên. Trong quá trình điều trị lao phổi, soi và cấy đờm phải được thực hiện ít nhất 1 lần/tháng cho đến khi có liên tiếp 2 lần âm tính. Hầu hết (85%) các trường hợp vi khuẩn lao trong đờm sẽ âm tính sau 2 tháng điều trị đầu tiên. Những người có vi khuẩn lao và tổn thương hang trên X-quang thường phải sử dụng liệu trình ít nhất là 9 tháng.

Khởi: Người bệnh điều trị đủ thời gian và có kết quả xét nghiệm đờm âm tính ít nhất 02 lần liên tiếp trước khi kết thúc liệu trình.

Hoàn thành điều trị: Người bệnh điều trị đủ thời gian nhưng không xét nghiệm đờm hoặc chỉ có xét nghiệm đờm 01 lần có kết quả âm tính.

Thất bại điều trị: Người bệnh xét nghiệm đờm còn AFB(+) hoặc AFB(+) trở lại từ tháng thứ 5 trở đi.

Bỏ điều trị: Người bệnh bỏ thuốc chống lao liên tục trên 02 tháng trong quá trình điều trị.

Chuyển đi: Người bệnh được chuyển đi nơi khác điều trị và có phiếu phản hồi. Nếu không có phiếu phản hồi coi như người bệnh bỏ điều trị.

Chết: Người bệnh chết vì bất cứ căn nguyên gì trong quá trình điều trị lao.

Không đánh giá: Những người bệnh đã đăng ký điều trị lao nhưng vì lý do nào đó không tiếp tục điều trị cho đến khi kết thúc phác đồ điều trị (ví dụ: Thay đổi chẩn đoán khác).

V. Nguyên tắc quản lý

- Điều trị sớm nhất có thể ngay sau khi xác định chẩn đoán.
- Điều trị phải được theo dõi và giám sát: Kiểm soát việc tuân thủ điều trị của người bệnh, theo dõi kết quả xét nghiệm đờm, theo dõi diễn biến lâm sàng, xử trí kịp thời các biến chứng của bệnh và tác dụng không mong muốn của thuốc.
- Sự tuân thủ của người bệnh là yếu tố quyết định sự thành công của điều trị.
- Người bệnh cần phải được biết lợi ích của việc tuân thủ suốt cả quá trình điều trị.
- Việc thực hiện chế độ điều trị có giám sát trực tiếp (DOT- Directly Observed Therapy) bất kì khi nào có thể sẽ đảm bảo việc tuân thủ điều trị của người bệnh được tốt hơn.
- Khuyến cáo sử dụng các viên thuốc kết hợp 2 hoặc 3 loại thuốc, đảm bảo cho việc tuân thủ điều trị được thuận lợi, đặc biệt trong điều kiện không thể triển khai được chế độ DOT.
- Thầy thuốc phải tư vấn cho người bệnh trước và suốt trong quá trình điều trị để đảm bảo bệnh nhân tuân thủ tốt liệu trình theo qui định.

VI. Phòng bệnh lao

- a. Biện pháp dự phòng quan trọng nhất là “cắt đứt nguồn lây”, có nghĩa là phát hiện sớm những người bệnh lao phổi có vi khuẩn lao trong đờm và điều trị khởi cho họ. Tuy nhiên bệnh lao là bệnh xã hội, nên các biện pháp dự phòng mang tính cộng đồng là rất quan trọng.
- b. Làm tốt công tác truyền thông giáo dục sức khỏe cho mọi người để ai cũng biết bệnh lao là bệnh lây qua đường hô hấp, có thể phòng và chữa được hoàn toàn. Qua đó có ý thức phòng bệnh bằng cách tăng cường sức khỏe, làm sạch và thông thoáng môi trường sống.
- c. Kiểm soát phòng chống lây nhiễm ở tại các cơ sở y tế hoặc nơi có nguồn bệnh (bệnh viện, trại giam...) bằng cách:
 - Người bệnh phải đeo khẩu trang khi tiếp xúc với người khác. Khi ho, hắt hơi phải che miệng, khạc đờm vào chỗ qui định và được hủy theo đúng phương pháp (đốt).
 - Tận dụng ánh sáng mặt trời càng nhiều càng tốt cho nơi ở và các

vật dụng của người bệnh.

- Tạo điều kiện thông thoáng tốt các phòng ở, nơi sinh hoạt để giảm tập trung mật độ các hạt bụi chứa vi khuẩn lao.

d. Tiêm vắc xin BCG cho tất cả trẻ sơ sinh.

e. Điều trị lao tiềm ẩn, nghĩa là điều trị những người mang vi khuẩn lao từ giai đoạn nhiễm trùng lao tiềm ẩn, nhưng chưa là lao hoạt động bằng các phác đồ có isoniazid (INH), rifampicin theo hướng dẫn quốc gia.

Cập nhật lần cuối: 2021.

PHÒNG BỆNH VIÊM GAN B VÀ SỬ DỤNG HỢP LÝ THUỐC ĐIỀU TRỊ VIÊM GAN B MẠN TÍNH

1. Dự phòng lây nhiễm virus viêm gan B (HBV)

Trên thế giới có khoảng 2 tỷ người nhiễm HBV trong đó có 353 triệu người nhiễm HBV mạn tính và khoảng 25% người nhiễm HBV mạn tính tiến triển thành viêm gan mạn, xơ gan và ung thư tế bào gan. Tỷ lệ nhiễm HBV thay đổi theo từng quốc gia, từng khu vực liên quan đến áp dụng các biện pháp phòng bệnh và nhất là tỷ lệ người dân được tiêm vắc xin phòng viêm gan B.

Việt Nam nằm trong vùng dịch tễ lưu hành cao của nhiễm HBV với đường lây chủ yếu là từ mẹ truyền sang con. Tỷ lệ người mang kháng nguyên bề mặt của HBV (HBsAg) trong cộng đồng từ 11 - 25% tùy theo từng vùng địa lý. Theo ước tính của Tổ chức Y tế thế giới (WHO), đến năm 2020, Việt Nam có khoảng 8 triệu người nhiễm HBV và ung thư gan nguyên phát do HBV là nguyên nhân thứ 2 gây tử vong ở nam giới.

Phòng chống nhiễm virus viêm gan B là vấn đề mang tính toàn cầu. Người là ổ chứa virus HBV duy nhất. Viêm gan B có thể lây qua đường máu, đường tình dục và lây truyền từ mẹ sang con. HBV có thể gây viêm gan cấp tính (có hoặc không có biểu hiện lâm sàng). Những người mang kháng nguyên bề mặt của HBV (HBsAg) kéo dài trên 6 tháng là những người nhiễm HBV mạn tính. Hậu quả của nhiễm HBV mạn tính sẽ dẫn đến xơ gan và ung thư biểu mô tế bào gan.

Những nhóm người có nguy cơ nhiễm HBV cao bao gồm:

Lây qua đường máu:

Người bệnh được truyền máu hoặc các sản phẩm máu không sàng lọc HBV (fibrinogen, thrombin, huyết tương đông lạnh, các yếu tố VIII, IX,...). Thời gian ủ bệnh của HBV sau truyền máu khoảng 50 - 150 ngày.

Người dùng chung các dụng cụ xuyên chích qua da không được vô trùng như: bơm kim tiêm (nhóm tiêm chích ma túy), kim xăm trổ, kim châm cứu...

Lây trong các cơ sở y tế: Lây từ bệnh nhân bị viêm gan B sang nhân viên y tế trong quá trình chăm sóc bị phơi nhiễm với HBV (do kim tiêm cho bệnh nhân đâm phải, phơi nhiễm với máu và dịch của bệnh nhân tại khoa lâm sàng hay trong phòng xét nghiệm).

Người được lọc máu nhiều lần, người được ghép tạng.

Người bị đồng lây nhiễm HBV với viêm gan C hoặc HIV.

Lây qua đường tình dục:

Người có quan hệ tình dục không an toàn với người bị viêm gan B, kể cả quan hệ tình dục đồng giới và khác giới. Tình dịch hoặc dịch tiết âm đạo của người có HBsAg có nồng độ HBV rất cao.

Lây truyền từ mẹ sang con:

Mẹ có thể truyền HBV cho con trong quá trình mang thai, khi đẻ và cho con bú, trong đó tỷ lệ lây từ mẹ sang con trong quá trình đẻ