

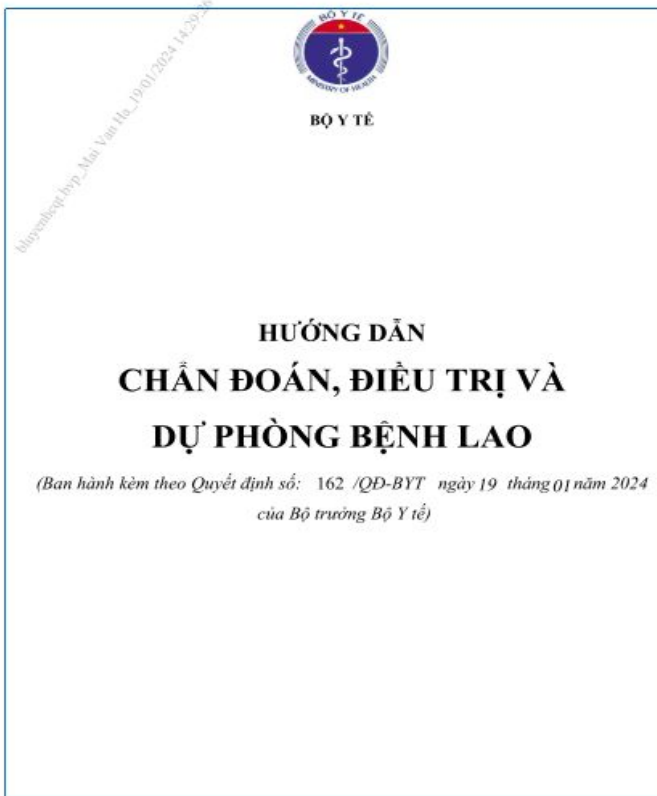
ĐIỀU TRỊ LAO KHÁNG THUỐC

NỘI DUNG

- Sơ đồ điều trị
- PĐ kháng R dành cho người lớn
- PĐ kháng R dành cho trẻ em
- PĐ kháng H nhạy R
- Chuyển đổi giữa các PĐ kháng R

(Lưu ý: các nội dung có font chữ màu đỏ cần sử dụng để tập huấn cho tuyến quận/ huyện, có thể điều chỉnh tùy hoạt động của địa phương)

TÀI LIỆU

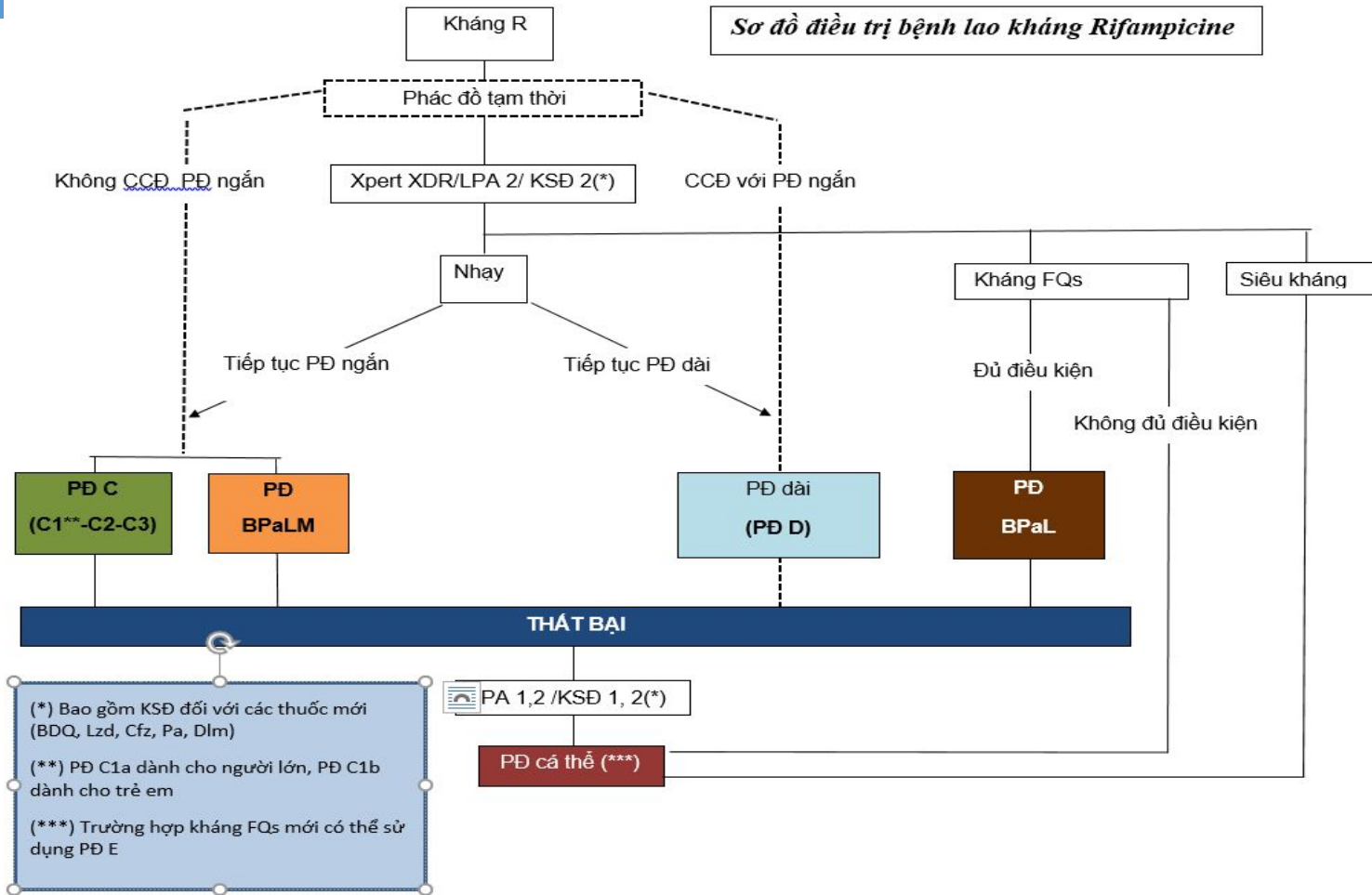


- Một số nội dung khác dự kiến đưa vào tài liệu Hướng dẫn lâm sàng sẽ xây dựng tiếp theo

Định nghĩa và phân loại tổn thương

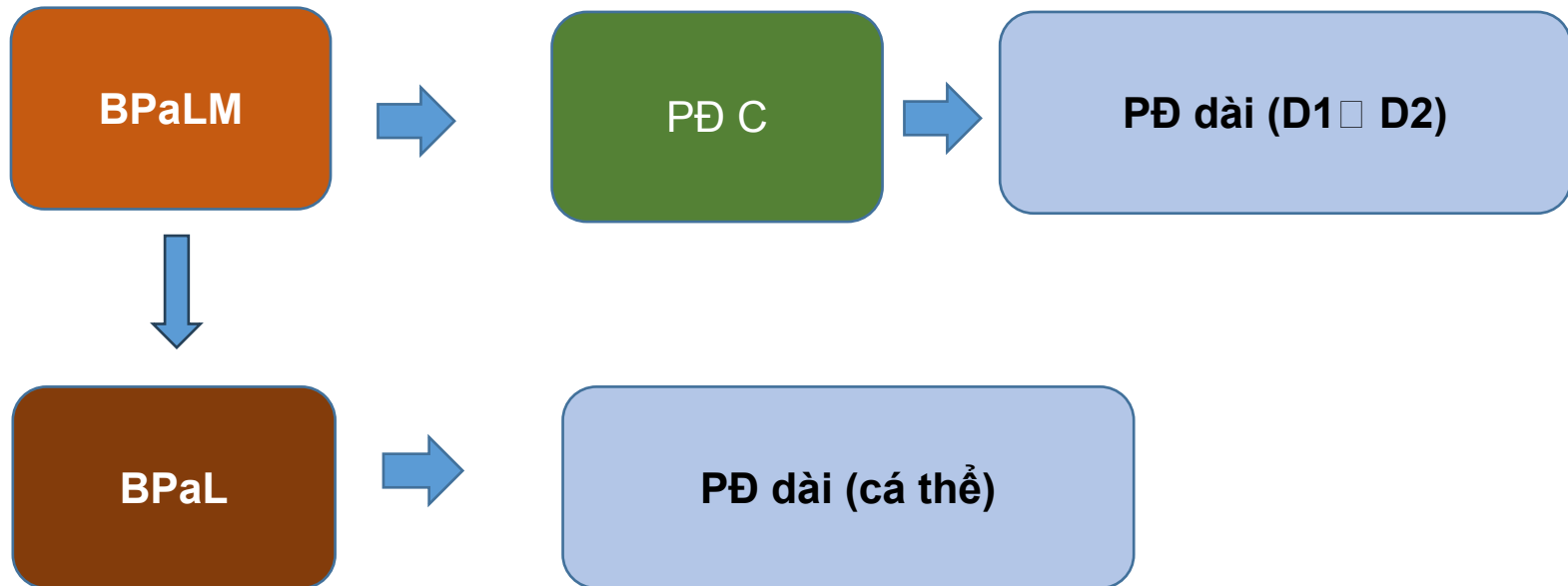
WHO 2022	VN
Lao phổi tổn thương rộng: - Có hang hai bên hoặc tổn thương nhu mô diện rộng. - TE < 15 tuổi khi có tổn thương phổi hai bên hoặc có các hang	Lao phổi tổn thương rộng (nặng): - Người lớn: Có hang hai bên hoặc tổn thương nhu mô diện rộng (> 1/3 diện tích của một trường phổi) - Trẻ em: - Lao hạch trung thất hoặc hạch rốn phổi có chèn ép đường dẫn khí - Tổn thương lao (đông đặc nhu mô hoặc mờ phế nang) chiếm toàn bộ 1 thùy phổi trở lên - Tổn thương nhu mô phổi hai bên (PQPV lao) - Tổn thương hang - Tổn thương kê.
Lao ngoài phổi nghiêm trọng - Lao kê - màng não, xương khớp, màng ngoài tim - TE < 15 tuổi, các dạng lao ngoài phổi ngoại trừ lao hạch (hạch ngoại biên hoặc hạch trung thất đơn độc không chèn ép) đều là nghiêm trọng.	Lao ngoài phổi nghiêm trọng, phức tạp (nặng) - màng não, xương khớp, màng ngoài tim, thận, màng bụng, mủ màng phổi do lao, - Lao toàn thể- lao từ hai cơ quan trở lên - TE < 15 tuổi: LNP ngoại trừ lao hạch ngoại biên đơn độc, lao màng phổi không phức tạp (không biến chứng tràn khí, không viêm mủ màng phổi hoặc tràn dịch màng phổi nhưng không có tổn thương nhu mô phổi kèm theo)

Sơ đồ điều trị



Sơ đồ điều trị

(Trình tự ưu tiên)



PHÁC ĐỒ DÀNH CHO NGƯỜI LỚN

Phác đồ BPaLM /Mới

Đối tượng	○ Lao kháng R hoặc đa kháng (MDR/RR-TB) ○ Tuổi ≥ 14 ○ Không có tiền sử dùng các thuốc trong PĐ trên 1 tháng. Nếu có TS, KSĐ còn nhạy Bdq, Lzd, Dlm, Pa ○ Lao phổi và lao ngoài phổi (không thuộc nhóm loại trừ).
Thành phần	6 BPaLM Sử dụng 07 ngày/tuần (bao gồm cả Chủ nhật).

PHÁC ĐỒ DÀNH CHO NGƯỜI LỚN

Phác đồ ngắn hạn (Phác đồ BPaLM)

Tiêu chuẩn loại trừ

- Có tiền sử dị ứng nghiêm trọng với bất kỳ loại thuốc nào trong phác đồ
- Kháng FQ hoặc bất kỳ thuốc trong PĐ (Bdq, Pa, Dlm hoặc Lzd)
- Men gan tăng gấp 3 lần trở lên so với giới hạn cao của bt
- Tim mạch: QTcF >450 ms và các nguy cơ khác gây kéo dài QT (ngoại trừ yếu tố tuổi và giới); tiền sử bệnh tim, ngất, rối loạn nhịp tim có triệu chứng hoặc không triệu chứng (ngoại trừ rối loạn nhịp xoang), bệnh cơ tim không được kiểm soát.
- Bệnh lý thần kinh ngoại biên mức 3-4.
- Bệnh tiểu đường không được kiểm soát.
- Tình trạng nguy kịch (ngộ độc mức 4 trở lên, hấp hối, có nguy cơ tử vong cao v.v.), các tình trạng sức khỏe khác có thể đe dọa tính mạng
- Sử dụng Zidovudine, Stavudine hoặc Didanosine, chất ức chế MAO.
- Lao hệ thần kinh trung ương, lao xương khớp, lao toàn thể.
- Phụ nữ có thai, cho con bú.
- Rà soát thêm các tiêu chí CCD tuyệt đối, tương đối, cần trọng với Bdq
- Thận trọng đối với người bệnh nhiễm HIV có số lượng CD4 <100.

PHÁC ĐỒ DÀNH CHO NGƯỜI LỚN

Phác đồ BPaL /Mới

Đối tượng

- Kháng ít nhất với R và FQ, hoặc không dung nạp PĐ đa kháng.
- Tuổi ≥ 14
- Không có tiền sử dùng các thuốc trong PĐ trên 1 tháng. Nếu có TS, KSĐ còn nhạy Bdq, Lzd, Dlm, Pa
- Lao phổi và lao ngoài phổi (không thuộc nhóm loại trừ).

Thành phần

6-9 BPaL (bedaquiline, pretomanid, linezolid)
Thời gian điều trị từ 6-9 tháng (26 - 39 tuần):

- Dùng thuốc 7 ngày/ tuần (bao gồm cả chủ nhật)
- Điều chỉnh PĐ. tùy thuộc khả năng dung nạp và đáp ứng điều trị (nuôi cấy vẫn dương tính sau 4-6 tháng, hoặc lâm sàng không cải thiện □ thêm 03 tháng)

PHÁC ĐỒ DÀNH CHO NGƯỜI LỚN

Phác đồ BPaL

Thời điểm chỉ định

- Chưa có TS điều trị các thuốc trong BPaL (Bdq, Lzd) hoặc Dlm trên 4 tuần □ chỉ định ngay khi phát hiện kháng FQ.
- TS □ chờ để chỉ định khi KSĐ còn nhạy
- Rà soát thêm các tiêu chí CCĐ, cân trọng khi dùng Bedaquilin.

Xét nghiệm trước khi thu nhận

KSĐ đối với các thuốc Bdq, Lzd, Dlm, Pa, Cfz.

PHÁC ĐỒ DÀNH CHO NGƯỜI LỚN

Phác đồ ngắn hạn (Phác đồ BPaL)

Tiêu chuẩn loại trừ:

- Có tiền sử dị ứng nghiêm trọng với bất kỳ loại thuốc nào trong phác đồ BpaL.
- Có kháng bất kỳ loại thuốc nào trong phác đồ BpaL.
- Men gan tăng gấp 3 lần trở lên so với giới hạn cao của mức bình thường
- QTcF >500 ms, tiền sử QT kéo dài bẩm sinh, tiền sử xoắn đỉnh, nhịp tim chậm
- Bệnh lý thần kinh ngoại biên mức 3-4.
- Bệnh tiểu đường hoặc bệnh cơ tim không được kiểm soát.
- Sử dụng zidovudine, stavudine hoặc didanosine, sử dụng chất ức chế MAO.
- Lao ngoài phổi nghiêm trọng hoặc phức tạp.
- Phụ nữ có thai hoặc cho con bú.
- Cân nặng dưới 35kg hoặc BMI <17.
- Tình trạng nguy kịch, có nguy cơ tử vong cao, các tình trạng sức khỏe khác có thể đe dọa tính mạng
- Rà soát thêm các tiêu chí CCĐ tuyệt đối, tương đối, cần trọng khi người bệnh sử dụng phác đồ có Bedaquiline. Thận trọng đối với người bệnh nhiễm HIV có số lượng CD4+ <100.

LƯU Ý ĐỐI VỚI PĐ BP_aL(M)

- ❑ Điều chỉnh thời gian dùng liều nạp Bdq khi thu nhận vào BP_aL(M) đối với BN đã có tiền sử dùng Bdq trước đây.
- ❑ Các lưu ý khác trong quá trình điều trị BP_aL(M) .

Điều chỉnh thời gian liều nạp Bdq trong BPaL(M) ở BN đã có TS dùng Bdq

Bdq/ BPaL

Thời điểm gián đoạn (Tại tuần thứ mấy)	Thời gian gián đoạn (trong bao lâu)	Liều nạp cần thiết			
		Hoàn thành liều nạp (A)	Bổ sung liều nạp (B)	Không cần liều nạp (C)	Bắt đầu lại liều nạp (D)
1 -2 (Đang điều trị liều nạp)	≤ 2 tuần	X			
1 -2 (Đang điều trị liều nạp)					
Trong tuần 1	> 2 tuần đến <6 tháng	X			
Trong tuần 2	> 2 tuần đến <6 tháng		X		
≥ 3	≤ 2 tuần			X	
≥ 3	> 2 tuần đến <6 tháng		X		
Bất cứ thời điểm nào	> 6 tháng				X

Điều chỉnh thời gian liều nạp Bdq trong BPaL(M) ở BN đã có TS dùng Bdq

Thời điểm gián đoạn (Tại tuần thứ mấy)	Thời gian gián đoạn (trong bao lâu)	Liều nạp cần thiết			
		Hoàn thành liều nạp (A)	Bổ sung liều nạp (B)	Không cần liều nạp (C)	Bắt đầu lại liều nạp (D)
1 -2 (Đang điều trị liều nạp)	≤ 2 tuần	X			

(A): Tiếp tục hoàn thành liều nạp, sau đó chuyển cách nhật Bdq 200 mg/ngày, 3 lần mỗi tuần đến khi kết thúc điều trị

Điều chỉnh thời gian liều nạp Bdq trong BPaL(M) ở BN đã có TS dùng Bdq.

Thời điểm gián đoạn (Tại tuần thứ mấy)	Thời gian gián đoạn (trong bao lâu)	Liều nạp cần thiết			
		Hoàn thành liều nạp (A)	Bổ sung liều nạp (B)	Không cần liều nạp (C)	Bắt đầu lại liều nạp (D)
1 -2 (Đang điều trị liều nạp)					
Trong tuần 1	> 2 tuần đến <6 tháng	X			
Trong tuần 2	> 2 tuần đến <6 tháng		X		

(A): Tiếp tục hoàn thành liều nạp, sau đó chuyển cách nhật Bdq 200 mg/ngày, 3 lần mỗi tuần đến khi kết thúc điều trị

(B): Thêm 1 tuần 400 mg/ngày. Sau đó sau đó chuyển cách nhật Bdq 200 mg/ngày, 3 lần mỗi tuần đến kết thúc điều trị

Điều chỉnh thời gian liều nạp Bdq trong BPaL(M) ở BN đã có TS dùng Bdq.

Thời điểm gián đoạn (Tại tuần thứ mấy)	Thời gian gián đoạn (trong bao lâu)	Liều nạp cần thiết			
		Hoàn thành liều nạp (A)	Bổ sung liều nạp (B)	Không cần liều nạp (C)	Bắt đầu lại liều nạp (D)
≥ 3	≤ 2 tuần			X	
≥ 3	> 2 tuần đến <6 tháng		X		
Bất cứ thời điểm nào	> 6 tháng				X

(B): Thêm 1 tuần 400 mg/ngày. Sau đó sau đó chuyển cách nhật Bdq 200 mg/ngày, 3 lần mỗi tuần đến kết thúc điều trị

(C): Không cần liều nạp, chuyển liều cách nhật Bdq 200 mg/ngày, 3 lần mỗi tuần đến khi kết thúc điều trị

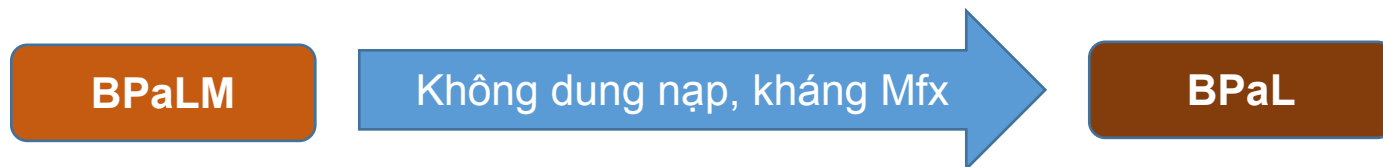
(D): 2 tuần 400 mg/ngày, Sau đó sau đó chuyển cách nhật Bdq 200 mg/ngày, 3 lần mỗi tuần đến khi kết thúc điều trị

Lưu ý khác/trong quá trình điều trị BPaL(M)

- Không được phép điều chỉnh liều lượng đối với Bdq và Pa.
- Nếu 1 trong 2 thuốc là bedaquiline hoặc pretomanid cần ngừng hoàn toàn thì cả phác đồ BPaLM/BpaL cũng phải ngừng hoàn toàn.
- Trường hợp cần ngừng tạm thời cả phác đồ, thời gian tạm ngừng tối đa là 14 ngày liên tục. Nếu có nhiều đợt gián đoạn thì thời gian gián đoạn tối đa của tổng số các đợt không quá 4 tuần
- Lzd nên được dùng hết cả liệu trình. Trong trường hợp có biến cố bất lợi đáng kể do Lzd, có thể giảm xuống 300 mg hoặc tạm ngừng sử dụng. Tuy nhiên nên tránh việc điều chỉnh liều Lzd trong 9 tuần đầu điều trị. Sau thời gian 9 tuần điều trị liên tục, có thể điều chỉnh liều Lzd nếu cần thiết.

Lưu ý khác/trong quá trình điều trị BPaL(M)

- Nếu Lzd buộc phải ngừng hoàn toàn và không thể tiếp tục điều trị trong thời gian 9 tuần đầu thì toàn bộ phác đồ phải ngừng hoàn toàn.
- Nếu không thể tiếp tục sử dụng Lzd trong giai đoạn sau của liệu trình (thời gian điều trị còn lại không quá 2 tháng) thì có thể hoàn thành liệu trình bằng 2 thuốc còn lại (Bdq, Pa) mà không cần Lzd.
- Nếu không thể sử dụng Mfx trong BPaLM, phác đồ được chuyển sang BPaL. Người bệnh chuyển từ BPaLM sang BPaL được tính ngày bắt đầu điều trị là ngày bắt đầu BpaLM.



Lưu ý khác/trong quá trình điều trị BPaL(M)

- Việc gián đoạn Lzd (hoặc thuốc khác) trong BPaLM/BPaL có nguy cơ gây khuyếch đại kháng các thuốc còn lại. Đặc biệt nguy cơ cao hơn đối với BPaL vì nếu ngừng 1 thuốc, phác đồ chỉ còn lại 2 thuốc.
- Thận trọng khi kéo dài thời gian điều trị của BPaL tới 9 tháng đối với người bệnh bị gián đoạn Lzd nhiều. Trường hợp này xem xét chuyển sang phác đồ cá thể dài hạn thay vì kéo dài BPaL
- **Người bệnh lao phổi có tổn thương rộng có thể điều trị phác đồ BPaLM/BpaL, tuy nhiên cần theo dõi chặt chẽ đáp ứng lâm sàng và vi khuẩn học.**

PHÁC ĐỒ DÀNH CHO NGƯỜI LỚN

Phác đồ ngắn hạn (Phác đồ C)

Đối tượng	○ Kháng R/ MDR-TB ○ Không kháng với FQs (vẫn dùng khi kháng thuốc tiêm) ○ Chưa có TS dùng thuốc H2 trong PĐ hoặc < 1 tháng. ○ Không có tổn thương rộng hoặc lao ngoài phổi nặng (nghiêm trọng, phức tạp- Lưu ý 1)
Thành phần	○ PĐ. C1a: 4-6Bdq[6]-Lfx-Pto-E-Z-Hh-Cfz / 5 Lfx-Cfz-Z-E ○ PĐ. C2/Mới : thay 4 tháng Pto = 2 tháng Lzd) ○ Không sử dụng được C1, C2: Không dung nạp H, E, Z hoặc kháng (kháng H khi đột biến đồng thời inhA và Kat G, kháng E, Z): ▪ PĐ. C3 : 9-11 Bdq [6] Lfx Lzd Cfz (Z), hoặc ▪ BPaL

PHÁC ĐỒ DÀNH CHO NGƯỜI LỚN

Phác đồ C

XN trước khi thu nhận

- Xpert XDR hoặc LPA hàng 2 để loại trừ kháng FQ.
- LPA hàng 1 (đột biến kháng H, loại trừ khi đồng thời inhA và Kat G).
- KSD kiểu hình để loại trừ kháng Z, E hoặc NAAT có độ phức tạp cao để loại trừ kháng Z (ưu tiên cho NB tái phát hoặc thất bại PĐ lao nhạy).
- Lưu ý: KSD kiểu hình với E không tin cậy, cần cân nhắc TS điều trị)

Thời điểm chỉ định phác đồ

Ngay sau khi phát hiện kháng R trong thời gian chờ kết quả LPA hàng 2. ĐT tiếp hoặc chuyển PĐ căn cứ vào kết quả LPA hàng 2.

PHÁC ĐỒ DÀNH CHO NGƯỜI LỚN

Phác đồ ngắn hạn (Phác đồ C)

Thời gian điều trị

- Thời gian dùng Bdq là 06 tháng (khi có chỉ định xem xét kéo dài cần thông qua hội chẩn hội đồng điều trị lao kháng thuốc và theo dõi an toàn thuốc chặt chẽ).
- Thời gian sử dụng 7 thuốc có thể kéo dài tới 6 tháng nếu xét nghiệm nhuộm soi đờm trực tiếp và nuôi cấy vẫn dương tính sau 4 tháng điều trị).
- Nếu XN nhuộm soi trực tiếp không âm hóa ở tháng thứ 6, lâm sàng không cải thiện cần xem xét việc chuyển sang PĐ dài hạn.
- Thời gian điều trị các phác đồ C1a, C1b và C2a phụ thuộc tình trạng âm hóa đờm thông qua XN soi đờm trực tiếp và nuôi cấy (xem bảng dưới).

PHÁC ĐỒ DÀNH CHO NGƯỜI LỚN

Phác đồ ngắn hạn (Phác đồ C)

Tiêu chuẩn loại trừ

- Có bằng chứng kháng hoặc không có hiệu lực với 1 thuốc trong phác đồ: kháng FQ, kháng H khi đột biến đồng thời inhA và KatG, kháng Z, E(*).
- Phụ nữ có thai không sử dụng phác đồ C1a (có Pto).
- Lao phổi nặng hoặc lao ngoài phổi nghiêm trọng, phổi phức tạp.
- Người bệnh có khoảng QTc ≥ 500 ms trên điện tâm đồ.
- Người bệnh có men gan cao gấp trên 3 lần mức bình thường.
- Người bệnh bị viêm dây thần kinh thị giác và thần kinh ngoại vi.
- Rà soát thêm các tiêu chí chống chỉ định tuyệt đối, tương đối, cần trọng khi người bệnh sử dụng phác đồ có Bedaquiline
- Lưu ý: phác đồ C3 có thể sử dụng khi kháng H, Z, E, tuy nhiên nếu kháng Z thì không dùng Z trong phác đồ.

PHÁC ĐỒ DÀNH CHO NGƯỜI LỚN

PĐ. C1α

Tháng/ thuốc	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11
Bdq											
Hh											
Pto											
Lfx											
Cfz											
Z											
E											



Thời gian điều trị chuẩn (khi âm hoá đờm trực tiếp **VÀ** nuôi cấy sau 4 tháng) - đờm TT tháng 4, mẫu cấy của tháng 3 đều âm)



Thời gian bổ sung (khi không âm hoá đờm trực tiếp hoặc nuôi cấy sau 4 tháng)- đờm TT tháng 4, mẫu cấy của tháng 3 vẫn dương tính, sau hội chẩn

PHÁC ĐỒ DÀNH CHO NGƯỜI LỚN

PD. C1a

Đờm TT VÀ cấy (-) sau 04 tháng (mẫu đờm TT tháng thứ 4, cấy của tháng thứ 3)	4 Bdq Lfx-Pto-E-Z-Hh-Cfz/ 2 Bdq Lfx-Cfz-Z-E/ 3 Lfx-Cfz-Z-E
Đờm TT HOẶC cấy (+) sau 04 tháng (đờm TT tháng 4 hoặc cấy tháng thứ 3)	XN tiền hoặc siêu kháng, hội chẩn. • Nếu LS và X-quang tốt, KSD vẫn nhay □ kéo dài thêm 02 tháng. 6 Bdq Lfx-Pto-E-Z-Hh-Cfz/5 Lfx-Cfz-Z-E • Tiền/ siêu kháng hoặc LS, X-quang xấu đi □ hội chẩn chuyển PD cá thể • Lưu ý: Thông thường Bdq 6 tháng, có thể xem xét 9 tháng
Đờm TT HOẶC cấy (+) sau 6 tháng, lâm sàng xấu đi (đờm TT tháng thứ 6, cấy tháng thứ 5)	Chuyển PD cá thể

PHÁC ĐỒ DÀNH CHO NGƯỜI LỚN

PĐ.C2_a

Tháng/ thuốc	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11
Bdq											
Hh											
Lzd											
Lfx											
Cfz											
Z											
E											

Thời gian điều trị chuẩn (khi âm hoá đờm trực tiếp **VÀ** nuôi cấy sau 4 tháng) - đờm TT tháng 4, mẫu cấy của tháng 3 đều âm)

Thời gian bổ sung (khi không âm hoá đờm trực tiếp hoặc nuôi cấy sau 4 tháng)- đờm TT tháng 4, mẫu cấy của tháng 3 vẫn dương tính, sau hội chẩn

PHÁC ĐỒ DÀNH CHO NGƯỜI LỚN

PĐ.C2a

Đờm TT VÀ cấy (-) sau 04 tháng (mẫu đờm TT tháng thứ 4, cấy của tháng thứ 3)	2Bdq-Lfx-Lzd-E-Z-Hh-Cfz/ 2Bdq-Lfx-E-Z-Hh-Cfz/ 2Bdq-Lfx-E-Z-Cfz/ 3 Lfx-Cfz-Z-E
Đờm TT HOẶC cấy (+) sau 04 tháng (đờm TT tháng 4 hoặc cấy tháng thứ 3)	XN tiền hoặc siêu kháng, hội chẩn. - Nếu LS và X-quang tốt, KSĐ vẫn nhảy □ kéo dài thêm 02 tháng (trừ Lzd). 2Bdq-Lfx-Lzd-E-Z-Hh-Cfz/4Bdq-Lfx-E-Z-Hh-Cfz/ 5Lfx-Cfz-Z-E - Tiền/ siêu kháng hoặc LS, X-quang xấu đi □ hội chẩn chuyển PĐ cá thể - Lưu ý: Thông thường Bdq 6 tháng, có thể xem xét 9 tháng
Đờm TT HOẶC cấy (+) sau 6 tháng, LS xấu đi (đờm TT tháng thứ 6, cấy tháng thứ 5)	Chuyển PĐ cá thể.

Phác đồ C- Liều lượng và tần suất sử dụng Bdq

Bdq dùng hàng ngày liều nạp trong 2 tuần đầu, sau đó chuyển liều duy trì (liều thấp, cách nhật 3 ngày / tuần, ít nhất 48 giờ giữa các liều)

- ☐ Gián đoạn trong giai đoạn liều nạp: bỏ lỡ 1 liều Bdq không cần bù.
- ☐ Gián đoạn trong giai đoạn liều duy trì:
 - Lỡ 1 liều Bdq nhưng trong khoảng 48 giờ: Bù càng sớm càng tốt và điều chỉnh lịch để uống liều tiếp theo sau 48 giờ, sau đó tiếp tục quay lại lịch cũ (VD: Dùng lịch thứ 2,4,6. Nếu NB bỏ lỡ liều Thứ 4 thì bù vào Thứ 5, uống tiếp vào Thứ 7, sau đó quay lại lịch cũ 2,4,6).
 - Bdq gián đoạn > 2 tuần (nhưng <8 tuần), dùng lại liều nạp trong 7 ngày trước khi chuyển liều duy trì.
 - Bdq gián đoạn < dưới 2 tuần liên tục : không cần nạp lại.
- ☐ Bdq gián đoạn > 8 tuần liên tiếp: Bỏ trị, đánh giá lại vì không đủ tiêu chuẩn tiếp tục điều trị PĐ 9 tháng

Phác đồ C- Liều lượng và tần suất sử dụng Bdq

Thời điểm gián đoạn (tại tuần thứ mấy)	Thời gian gián đoạn (trong bao lâu)	Không cần bù	Bù trong 48h	Nạp bổ sung 1 tuần
1-2	1 liều	x		
≥ 3	1 liều		x	
	< 2 tuần liên tục	x		
	>2 tuần đến <8 tuần			x

Phác đồ C- Điều chỉnh PĐ

- ❑ BDQ: Thông thường dùng trong 6 tháng, tuy nhiên có thể xem xét kéo dài đến 9 tháng.
- ❑ Lzd chỉ được dùng trong 2 tháng. Nếu thỉnh thoảng Lzd bị gián đoạn 1 vài liều:
 - Bổ sung vào cuối tháng thứ 2 nếu dung nạp được
 - Có thể không thực sự cần thiết phải bù liều nếu (i) loại trừ khả năng kháng FQ; (ii) nguy cơ kháng FQ và các thuốc khác rất thấp+ không thể dung nạp Lzd + rất cần PĐ ngắn (VD NB phải di chuyển nhiều, TE): ngừng Lzd trước 2 tháng và theo dõi tái phát.
 - Không giảm dưới 600 mg (người lớn)
- ❑ Nếu không dung nạp thuốc
 - Z hoặc E: 1 (chỉ 1): bỏ 1 thuốc và tiếp tục PĐ C. Nếu không dung nạp 2 thuốc → chuyển PĐ
 - 1 trong các thuốc Bdq, Lfx, Mfx, Lzd, Eto, Cfz → thất bại, chuyển PĐ

PĐ dài hạn-nguyên tắc

- Bao gồm 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

$$3A+1B+C$$

- Nếu chỉ chọn 1 hoặc 2 thuốc của nhóm A thì phải có đủ cả 2 thuốc nhóm B, có thể bổ sung nhóm C để phác đồ đủ hiệu lực

$$2A+2B+C$$

PHÁC ĐỒ DÀNH CHO NGƯỜI LỚN

Phác đồ dài hạn (Phác đồ D)

Đối tượng

- Kháng R/ MDR-TB
- Không kháng với FQs
- Không sử dụng được PĐ chuẩn ngắn hạn

Thành phần

- Không CCĐ với Bdq
PĐ. D1: Bdq Lfx Lzd Cfz + 1 thuốc nhóm C
Không sử dụng được Cfz thay thế Cs
Rà soát thêm các CCĐ tương đối, cân trọng của Bdq
- CCĐ hoặc chưa khuyến cáo Bdq
PĐ. D2: Lfx Cfz Lzd Cs +1 thuốc nhóm C

PHÁC ĐỒ DÀNH CHO NGƯỜI LỚN

Phác đồ D

XN trước thu nhận

- Xpert XDR hoặc LPA hàng 2 để loại kháng FQ.
- KSĐ một số thuốc nhóm C hoặc thuốc bổ sung trong PĐ: Thuốc tiêm, Z, H liều cao.

Thời gian điều trị

- Tổng : 18 đến 20 tháng.
- + Điều chỉnh theo đáp ứng điều trị của NB.
- + Kéo dài thêm từ 15 đến 17 tháng sau khi đã âm hoá nuôi cấy.

PHÁC ĐỒ DÀNH CHO NGƯỜI LỚN

Phác đồ cá thể

Đối tượng	– Kháng FQs không đủ tiêu chuẩn PĐ. BPaL – Kháng R/MDR TB không đủ tiêu chuẩn, không dung nạp các PĐ. C, BPaL (M), PĐ D – Khó lựa chọn PĐ (có thai, lao màng não, một số bệnh nền, NB thất bại PĐ đa kháng nhưng KSĐ nhạy với thuốc lao hàng hai ...)
Thành phần	• Đối với người bệnh kháng FQs mới • PĐ E: Bdq Lzd Cfz Cs +1 thuốc nhóm C • Các trường hợp khác: Căn cứ vào KSĐ, TS dùng thuốc, thuốc không dung nạp....
XN theo dõi	KSĐ với các thuốc Am, S, H, Z và loại trừ thuốc kháng (lưu ý với H cần làm LPA hàng 1 và chỉ loại khi có đột biến KatG).

PHÁC ĐỒ DÀNH CHO NGƯỜI LỚN

Phác đồ cá thể

Lưu ý PĐ lao màng não

Cần ít nhất 03 thuốc ngấm tốt vào dịch não tủy và các thuốc bổ sung theo nguyên tắc xây dựng PĐ dài hạn: Lfx Lzd Cs + ít nhất 2-3 thuốc nhóm C (còn nhạy). Trình tự ưu tiên:

- + Mpm ưu tiên LMN, TE (ít co giật hơn so với lpm). Luôn cùng acid clavulanic.
 - + Am hoặc S (giai đoạn có viêm màng não).
 - + Z và/hoặc Hh (không đột biến KatG).
 - + Pto (không kháng chéo với H do đột biến inhA, chưa có TS dùng Pto).
 - Mặc dù chưa có thông tin về hiệu quả và tính thấm vào màng não của Bdq, Dlm, Cfz. Có thể bổ sung trong trường hợp có lao phổi kết hợp.
- Lzd có thể kéo dài hơn so với điều trị lao phổi, thậm chí đến hết liệu trình nếu dung nạp.

Phân loại thuốc theo trình tự ưu tiên

Table 1. Grouping of medicines recommended for use in longer MDR-TB regimens

GROUP	MEDICINE	Abbreviation
Group A: Include all three medicines (unless they cannot be used)	Levofloxacin <u>OR</u>	Lfx
	Moxifloxacin	Mfx
	Bedaquiline ^{1,4}	Bdq
	Linezolid ²	Lzd
Group B: Add both medicines (unless they cannot be used)	Clofazimine	Cfz
	Cycloserine <u>OR</u>	Cs
	Terizidone	Trd
Group C: Add to complete the regimen and when medicines from Groups A and B cannot be used	Ethambutol	E
	Delamanid ^{3,4}	Dlm
	Pyrazinamide ⁵	Z
	Imipenem-cilastatin <u>OR</u>	Ipm-Cln
	Meropenem ⁶	Mpm
	Amikacin (<u>OR</u> Streptomycin) ⁷	Am (S)
	Ethionamide <u>OR</u>	Eto
	Prothionamide	Pto
	<i>p</i> -aminosalicylic acid	PAS

Lưu ý đối với PĐ dài hạn (PĐ D+ cá thể)

- Lựa chọn theo trình tự ưu tiên theo bảng phân loại.
- ✓ TE hạn chế dùng E và không nên > 2 tháng (đặc biệt < 6 tuổi).
- ✓ Phụ nữ có thai không dùng Pto và thuốc tiêm Am/S.
- ✓ Am/S khi thực sự cần thiết: không CCD, KSĐ nhạy, đủ điều kiện theo dõi thính lực;
- ✓ Không sử dụng thuốc nhóm C nếu kháng (chỉ dùng Hh khi không có đột biến vị trí KatG, không dùng Pto nếu kháng H có đột biến inhA).

Lưu ý đối với PĐ dài hạn (PĐ D+ cá thể)

Ethambutol	E	✗	Trẻ em
Delamanid ^{3,4}	Dlm		
Pyrazinamide ⁵	Z		
Imipenem-cilastatin <u>OR</u> Meropenem	lpm-Cln Mpm		
Amikacin (<u>OR</u> Streptomycin) ⁷	Am (S)	✗	PN có thai, TE
Ethionamide <u>OR</u> Prothionamide	Eto Pto	✗	PN có thai, kháng H/INH A
p-aminosalicylic acid	PAS		

Lưu ý đối với PĐ dài hạn (PĐ D+ cá thể)

- *Thời gian sử dụng một số thuốc:*
 - ✓ Thời gian dùng Bdq trong PĐ dài hạn là 6 tháng (24 tuần), một số trường hợp cần kéo dài trên 24 tuần cần thông qua hội chẩn và theo dõi an toàn thuốc chặt chẽ.
 - ✓ Lzd có thể dùng tới 6 tháng hoặc hơn nếu người bệnh vẫn dung nạp tốt.
 - ✓ Thuốc tiêm (Am, S) dùng 6-7 tháng và có thể điều chỉnh theo đáp ứng điều trị của người bệnh.
 - ✓ Các thuốc khác dùng cả liệu trình từ 18-20 tháng.

Lưu ý chung với tất cả PĐ kháng R

Lưu ý khi chỉ định 1 số thuốc (áp dụng chung cho các phác đồ):

- ✓ *Clofazimine*: Không chống chỉ định trên phụ nữ có thai và cho con bú, tuy nhiên không khuyến cáo sử dụng do hiện chưa có đủ bằng chứng. Việc sử dụng ở người cho con bú có thể ảnh hưởng sắc tố da của trẻ. Cần được cân nhắc nguy cơ, lợi ích trước khi sử dụng và theo dõi, báo cáo biến cố bất lợi.
- ✓ *Linezolid*: Cần kết hợp Pyridoxine (vitamin B6) liều ít nhất 50 mg hàng ngày để phòng tránh suy tủy. Tuy nhiên lưu ý nếu sử dụng Pyridoxine liều >100 mg/ngày có thể gây bệnh lý thần kinh ngoại biên.
- ✓ *Amikacin hoặc Streptomycin*: sử dụng tại các cơ sở y tế. Chỉ sử dụng cho người bệnh từ 18 tuổi trở lên khi còn nhạy cảm và có đủ điều kiện theo dõi thính lực.

PHÁC ĐỒ DÀNH CHO TRẺ EM

PD ngắn hạn

Đối tượng

- Kháng R, LĐK.
- Không kháng với FQ.
- Chưa có TS dùng thuốc lao H2 trong PD hoặc <1 tháng.
- Không thuộc lao phổi nặng, lao ngoài phổi nghiêm trọng, phức tạp.
- Có thể chẩn đoán LS (không có bằng chứng VK hoặc KSĐ nhưng có khả năng cao mắc LĐK- R /LS, TX),

Thành phần và thời gian

Phác đồ C1b : 4-6Bdq[6]-Lfx-Pto-E[2]-Z-Hh-Cfz / 5 Lfx-Cfz-Z
Tương tự PD C1a, tuy nhiên **chỉ dùng E trong thời gian 2 tháng đầu.**

Phác đồ C2b: Thay thế 4 tháng Pto bằng 2 tháng Lzd
4-6Bdq[6]-Lfx-Lzd[2]-E[2]-Z-Hh-Cfz / 5 Lfx-Cfz-Z

PHÁC ĐỒ DÀNH CHO TRẺ EM

PD dài hạn

Đối tượng

Trẻ **không đủ tiêu chuẩn thu nhận vào PD chuẩn ngắn hạn (C1b)** :

- Không có bằng chứng loại trừ kháng FQ (bệnh phẩm của trẻ) do:
- + Kết quả không xác định (sau khi đã làm lại XN), hoặc
- + Người TX kháng FQ nhưng không có bằng chứng nhạy FQ ở trẻ.
- Lao phổi và lao ngoài phổi thể nặng.
- Phát hiện kháng H /inhA+KatG trên mẫu XN của trẻ NTX
- Tiền sử dùng thuốc lao hàng hai trong PD ngắn hạn trên 1 tháng.

Thành phần

- Nguyên tắc xây dựng tương tự đối với người lớn. Lưu ý:
 - + Cần có ít nhất 4 thuốc có hiệu lực, có thể 5 thuốc
 - + Không nên sử dụng thuốc tiêm Am, S, thời gian sử dụng Bdq và Lzd, sử dụng PAS, Pto, Dlm, VN **hạn chế dùng E và không nên dùng quá 2 tháng, đặc biệt là trẻ <6 tuổi**).

Thời gian điều trị

Tùy thuộc vào mức độ nghiêm trọng, thể bệnh và kiểu kháng thuốc:

- Trẻ có tổn thương ít **có thể điều trị trong thời gian <18 tháng**.
- **Tổn thương rộng, phức tạp có thể kéo dài** (xương, TKTU), các thuốc kháng và các thuốc có hiệu lực

PHÁC ĐỒ DÀNH CHO TRẺ EM

Một số PD dài hạn gợi ý ở trẻ em

<i>Tình trạng FQs</i>	<i>Phác đồ^a</i>	<i>Thuốc bổ sung</i>
Nhạy FQs	Bdq-Lfx-Lzd-Cfz-(Cs)	Cs, Dlm, PAS, Pto ^{b,c} (E, Z) ^d
Kháng FQs	Bdq-Lzd-Cfz-Cs- (Dlm) ^e	Dlm ^e , PAS, Pto ^{b,c} (E, Z) ^d
Kháng FQs và kháng Bdq (±) Cfz	Lzd-Cs-Dlm ^e -E- Z ^d	Mpm/Clav, Eto ^{b,c} , Cfz nếu nhạy, PAS ^c

- Thuốc trong ngoặc ở cột này là thuốc thứ 5 nếu tổn thương nặng
- Chỉ sử dụng Pto nếu không kháng H hoặc không nghi ngờ đột biến inhA (XN của trẻ hoặc người tiếp xúc).
- PAS và Pto chỉ có hiệu quả khi PD không sử dụng Bda, Lzd, Cfz, Dlm và chỉ nên sử dụng khi không có lựa chọn khác
- E và Z chỉ nên sử dụng nếu có bằng chứng còn nhạy cảm và PD không thể xây dựng đầy đủ bằng các thuốc có hiệu lực
- Nếu sử dụng đồng thời Dlm và Cs, cần theo dõi chặt chẽ BCBL thần kinh, tâm thần.

PHÁC ĐỒ DÀNH CHO TRẺ EM

PĐ. Lao màng não ở trẻ em:

Có thể áp dụng phác đồ dài hạn điều trị lao màng não ở người lớn. Lưu ý tính chất ngấm qua hàng rào máu não và nồng độ trong dịch não tủy.

Thuốc	Khả năng ngấm vào dịch não tủy
Lfx, Mfx, Lzd Cs Pto, Mpm, Z	Tốt
H (khi đã kháng) PAS Am	Ngấm kém, trừ khi đang có phản ứng viêm màng não
E	Kém
Bdq Dlm Cfz	Chưa có đủ bằng chứng

Khuyến cáo trong PĐ cá thể dài hạn ở trẻ em

- Cần ít nhất 4 thuốc có hiệu lực. 1 số thuốc có thể chỉ sử dụng trong thời gian ngắn (Bdq - 6 tháng, Lzd có thể ngắn hơn vì AE). Tổn thương rộng hoặc phức tạp có thể 5 thuốc trong giai đoạn đầu và thời gian sử dụng tùy thuộc vào mức độ tổn thương, đáp ứng với điều trị, số lượng và hiệu lực của thuốc trong PĐ, khả năng gặp AE.
- Ưu tiên sử dụng thuốc nhóm A và B để xây dựng phác đồ cùng với Dlm và các thuốc nhóm C
- Bdq <5 tuổi, số liệu dược động học và an toàn thuốc còn hạn chế nên khuyến cáo sử dụng 6 tháng. >6 tháng chỉ nên cân nhắc trong trường hợp không còn lựa chọn nào khác (kháng FQ, không dung nạp Lzd v.v.) và cần hội chẩn, theo dõi chặt chẽ biến cố bất lợi.

Khuyến cáo trong PĐ cá thể dài hạn ở trẻ em

- Lzd có thể gây AE huyết học tùy liều lượng và thời gian sử dụng. Việc sử dụng kéo dài suốt liệu trình có thể cải thiện kết quả điều trị, tuy nhiên có thể gặp AE và chỉ sử dụng được trong vài tháng đầu. Trong trường hợp có ít lựa chọn (lao màng não LKT, kháng R, lao tiền siêu kháng FQ nhưng còn nhạy Lzd có thể kéo dài thời gian sử dụng Lzd tới 6-9 tháng nếu kiểm soát được AE).
- Dlm là thuốc nên sử dụng nếu trẻ có nghi ngờ hoặc kháng FQ hoặc có tổn thương rộng, phức tạp cần sử dụng 5 thuốc. Thời gian 6 tháng.

Khuyến cáo trong PĐ cá thể dài hạn ở trẻ em

- Nếu không thể xây dựng PĐ với các thuốc nhóm A, B
 - Bổ sung E và /hoặc Z (nếu kết quả KSD của trẻ hoặc người tiếp xúc còn nhạy thuốc).
 - KSD của E không tin cậy nên chỉ sử dụng nếu khả năng hiệu lực còn cao.
 - VN hạn chế dùng E và không nên dùng quá 2 tháng, đặc biệt là trẻ <6 tuổi.
 - PAS nếu không có lựa chọn tốt hơn.
- Pto chỉ nên sử dụng khi không có bằng chứng kháng H do đột biến inhA hoặc khi không thể sử dụng các thuốc có hiệu lực tốt hơn (bedaquiline, Linezolid, Clofazimine).

Khuyến cáo trong PĐ cá thể dài hạn ở trẻ em

- Kháng FQ hoặc có ít lựa chọn, có thể kéo dài Bdq > 6 tháng và/hoặc phối hợp Bdq và DIm. Theo dõi chặt chẽ QT dài khi sử dụng phối hợp.
- Thuốc tiêm (Amikacin, Streptomycin) không nên sử dụng ở trẻ vì khó dung nạp và nguy cơ gây điếc vĩnh viễn, phát triển ngôn ngữ và khả năng học tập và phát triển
- Thời gian điều trị PĐ cá thể dài hạn tùy thuộc vào mức độ nghiêm trọng, thể bệnh và kiểu kháng thuốc. Trẻ có tổn thương ít có thể < 18 tháng. Trẻ có tổn thương rộng, phức tạp có thể kéo dài căn cứ vào đáp ứng điều trị, vị trí tổn thương (xương, hệ thống thần kinh trung ương), các thuốc kháng và các thuốc có hiệu lực trong PĐ.

Chống chỉ định của Bdq và cần trọng

Chống chỉ định tuyệt đối:

- ✓ Nguy cơ biến chứng tim mạch cao: Bệnh nhân có khoảng QTcF > 500ms, có tiền sử xoắn đỉnh hoặc loạn nhịp tâm thất hoặc có bệnh lý mạch vành nặng.
- ✓ Quá mẫn với Bedaquiline hoặc với các thành phần của thuốc.
- ✓ Bệnh lý gan nghiêm trọng (men gan cao kèm bilirubin toàn phần cao gấp 2 lần bình thường, hoặc men gan cao gấp 5 lần mức bình thường, hoặc men gan vẫn cao liên tục trong thời gian trên 2 tuần sau khi đã có các giải pháp hỗ trợ).
- ✓ Rối loạn điện giải nặng (từ mức độ 3 trở lên) hoặc kéo dài;. Lưu ý: không khởi trị khi điện giải bất thường, nếu bất thường cần xử lý về mức bình thường rồi mới bắt đầu điều trị.

Chống chỉ định tương đối: cân nhắc cần trọng giữa nguy cơ, lợi ích trước khi đưa vào điều trị và **tăng cường theo dõi giám sát** biến cố bất lợi

- ✓ Phụ nữ có thai hoặc cho con bú.

Chống chỉ định của Bedaquiline và cần trọng

Cần trọng khi sử dụng: tăng cường theo dõi giám sát biến cố bất lợi đối với các trường hợp sau:

- ✓ **Bệnh nhân trên 65 tuổi.**
- ✓ **Bệnh nhân <6 tuổi.**
- ✓ **Bệnh gan** hoặc tổn thương gan có men gan cao gấp 2 lần mức bình thường.
- ✓ **Suy thận**, creatinine huyết thanh > 2 lần mức bình thường.
- ✓ **Nhiễm HIV** (lưu ý khi sử dụng các thuốc ARV, tránh sử dụng thuốc cảm ứng hoặc ức chế CYP3A4 như Efavirenz, các thuốc ức chế Protease).

Chống chỉ định của Bedaquiline và cần trọng

Cần trọng khi sử dụng (tiếp)

- ✓ Các thuốc kéo dài QT: FQ (Lfx nhẹ hơn Mfx), Cfz, các Macrolide (Erythromycin, Clarithromycin, Azithromycin), chất đối kháng thụ thể Serotonin 5-HT₃ (ondansetron, một số thuốc chống nôn), KS chống nấm nhóm Azole (Ketonazole, Itraconazole, Fluconazole), một số ARV, một số thuốc chống sốt rét (Quinine Sulfate, Chloroquine), thuốc điều trị loạn thần (Chlorpromazine, Haloperidol, Thioridazine). tham khảo tại <https://www.crediblemeds.org/drugsearch>.
- ✓ NB có chỉ số điện giải ngoài giới hạn bình thường.
- ✓ Amylase và lipase máu ngoài giới hạn bình thường.
- ✓ Bệnh nhân có tiền sử bệnh lý cơ vân.
- ✓ Phụ nữ có thai hoặc cho con bú.

PHÁC ĐỒ KHÁNG H, NHẠY R (Hr-TB)

Đối tượng	Kháng H: Kiểu kháng H ($\pm$ S)
Thành phần 6R(H)ZELfx	- Không sử dụng thêm S hay thuốc tiêm (có thể bổ sung khi lao màng não) - Trẻ em: phát hiện sớm tổn thương thần kinh thị - Bổ sung Hh: Nếu chỉ đột biến inhA - Không t sử dụng được Lfx $\square$ 6 (H)REZ + Nghi ngờ hoặc có bằng chứng kháng Lfx; + Không dung nạp được với FQ; + Có nguy cơ hoặc có bằng chứng kéo dài QT; + Phụ nữ có thai hoặc cho con bú (không chống chỉ định tuyệt đối); Lưu ý: nếu có viên R rồi thì không cần dùng H.

PHÁC ĐỒ KHÁNG H, NHẠY R (Hr-TB)

Đối tượng	Kháng H: Kiểu kháng H ($\pm$ S)
KSD trước và trong điều trị	- Xpert trước khi điều trị PD kháng H - XN kháng FQs (Xpert XDR TB, Hain 2)/<i>cập nhật</i> - Nếu chẩn đoán kháng H bằng LPA 1 $\square$ KSD 1 - Nhắc lại Xpert sau 2,3 tháng nếu đờm TT vẫn +
Thời gian	6 tháng. Tuy nhiên : - Tổn thương rộng, âm hóa chậm $\square$ kéo dài+tầm soát kháng R, FQ, Z. - HIV (+): Không cần kéo dài - Lao ngoài phổi: Thời gian điều chỉnh tùy thuộc từng thể bệnh

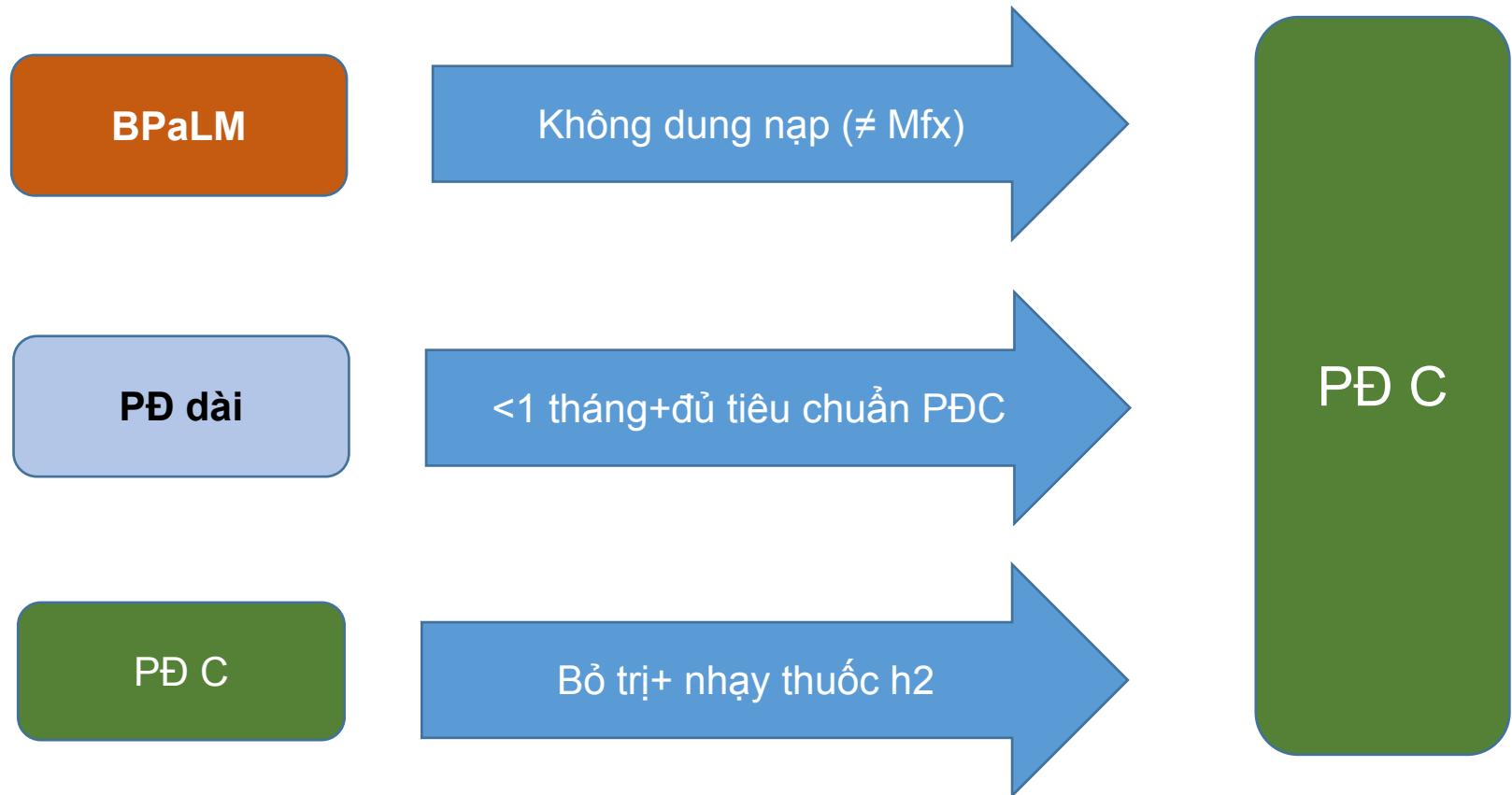
Chuyển đổi giữa các PĐ

- Nếu người bệnh đang điều trị PĐ C trong thời gian chờ KSD với thuốc lao hàng hai nhưng sau đó kết quả cho thấy kháng FQ thì cần phải chuyển phác đồ. Người bệnh này có thể xem xét để sử dụng phác đồ BPaL nếu đủ điều kiện.
- Trường hợp người bệnh ban đầu đã có kết quả nhạy cảm với các thuốc nhóm A và B và đủ điều kiện để điều trị PĐ C nhưng trong quá trình điều trị xuất hiện kháng thuốc: Người bệnh này có nguy cơ đã khuếch đại kháng thuốc mắc phải trong quá trình điều trị và cần được xem là thất bại điều trị, chuyển phác đồ cá nhân dài hạn, không sử dụng phác đồ BpaL.

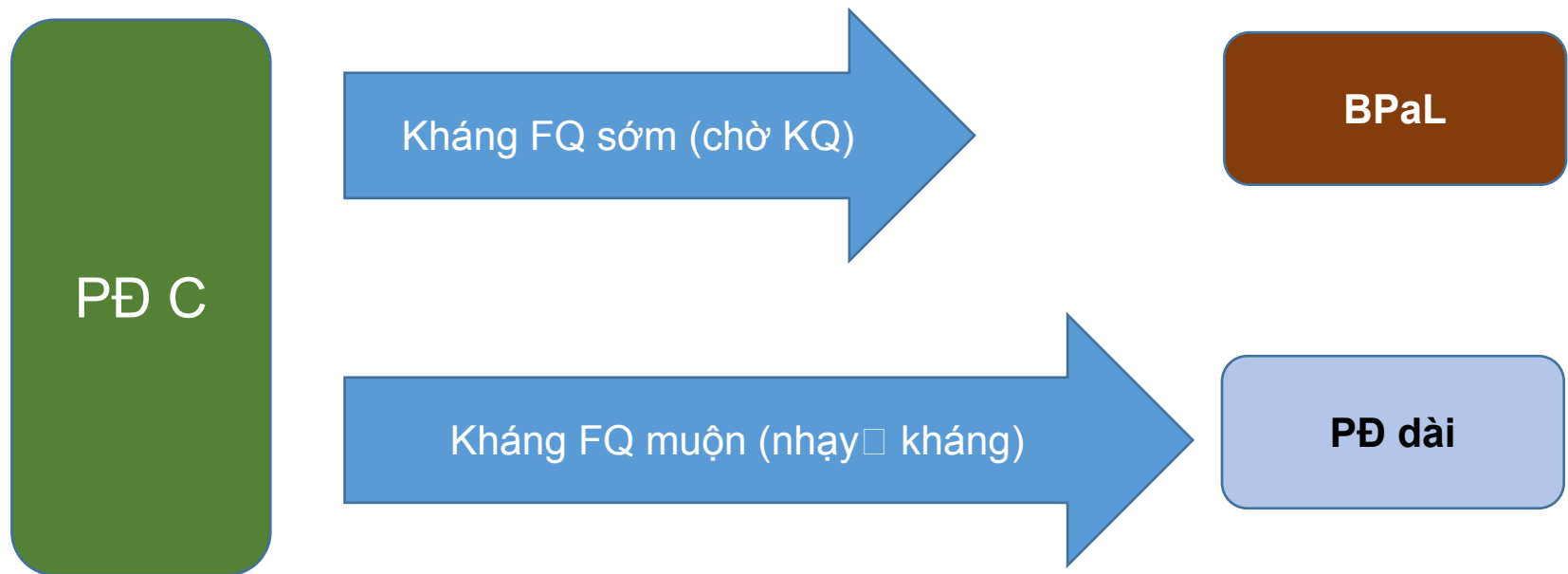
Chuyển đổi giữa các PĐ

- Đang điều trị BPaLM có thể chuyển PĐ C nếu cần thiết và đáp ứng được tiêu chuẩn thu nhận của phác đồ C. Nếu không dung nạp BPaLM do AE của Lzd trong thời gian đầu điều trị □ chuyển C1 không có Lzd.
- Đang điều trị PĐ dài hạn (D) < 01 tháng nhưng đánh giá lại đủ tiêu chuẩn thu nhận PĐ C □ chuyển PĐ C. Tuy nhiên, cần theo dõi lâm sàng chặt chẽ và thu thập thông tin đầy đủ để đánh giá.
- Bỏ trị PĐ C vẫn có thể được điều trị lại PĐ C nếu KSĐ còn nhạy Bdq, FQs, Cfz, Pto, Lzd. Tuy nhiên trong thời gian chờ đợi KSĐ, nên chỉ định tạm PĐ cá thể dài hạn, quyết định phác đồ điều trị chính thức căn cứ KSĐ

Chuyển đổi giữa các PĐ



Chuyển đổi giữa các PĐ





Xin cảm ơn!