



**HƯỚNG DẪN LÂM SÀNG
TRIỂN KHAI THƯỜNG QUY
PHÁC ĐỒ BP_aLM/BP_aL
TRONG CTCLQG
(Tài liệu tham khảo)**

Tháng 3 – 2024

LỜI TỰA

Hướng dẫn lâm sàng này được xây dựng để hướng dẫn các đơn vị triển khai thường quy phác đồ BPaLM/BPaL trong CTCLQG. Mục đích của hướng dẫn nhằm hỗ trợ các bác sĩ quản lý các biến cố bất lợi trong quá trình điều trị bằng phác đồ BPaLM/BPaL. Tuy nhiên, trách nhiệm chính của bác sĩ vẫn là áp dụng các kiến thức y khoa chuyên môn cung cấp dịch vụ chăm sóc phù hợp cho người bệnh. / *This clinical guide is designed to give guidance to the programmatic implementation of the BPaLM/BPaL treatment regimens. It is intended to support physicians on the management of adverse events for patients on the BPaLM/BPaL treatment. However, it is the responsibility of the physician to use his/her medical knowledge to provide appropriate care to the patient.*

Trong trường hợp yêu cầu hội chẩn, hồ sơ/người bệnh cần được chuyển lên Hội đồng Điều trị lao kháng thuốc Quốc gia / *In cases where additional guidance is required, patients can be referred to the respective National TB Consilium/Expert Committee/*

Nhóm tác giả chính / Core writing team

- Mansa Mbenga (KNCV)
- Mamel Quelapio (KNCV)
- Fraser Wares (KNCV)
- Salah Foraida (TB Alliance)

Mục lục/Contents

Viết tắt/Abbreviations	4
1 Bắt đầu điều trị bằng phác đồ BPaLM/BPaL /Treatment initiation for patients on BPaLM/BPaL	7
1.1 Tiêu chí thu nhận vào phác đồ BPaLM/BPaL / Eligibility Criteria for BPaLM/BPaL	8
1.2 Chống chỉ định và cảnh báo / Contraindications and warnings.....	10
1.3 Liều lượng của các thuốc thành phần trong phác đồ / Dosing of the regimen components	15
1.4 Thời gian điều trị / Duration of treatment	20
1.5 Điều trị nội trú và cấp cứu/Inpatient and ambulatory treatment.....	21
1.6 Quy trình xử trí nếu bỏ liều/Procedure following missed doses	22
1.7 Ngừng phác đồ / Discontinuation of the regimen	23
1.8 Theo dõi điều trị / Patient monitoring schedule	24
2 Giám sát và quản lý các biến cố bất lợi / Monitoring and management of adverse events	28
2.1 Ghi nhận và báo cáo BCBL / Recording and reporting adverse events	30
2.2 Điều chỉnh phác đồ / Regimen modification	32
2.3 Quản lý lâm sàng BCBL được đặc biệt quan tâm / Clinical management of adverse events of special interest	36
2.3.1 Bệnh lý thần kinh ngoại biên / Peripheral neuropathy	36
2.3.2 Suy tủy/Myelosuppression	40
2.3.3 Viêm dây thần kinh thị giác/Optic neuritis.....	44
2.3.4 Kéo dài khoảng QT/QT-interval prolongation	46
2.3.5 Nhiễm độc gan/Hepatotoxicity	52
2.3.6 Các BCBL khác/Other adverse events	55
3 Quản lý bệnh đi kèm/Management of concomitant disease	59
4.1 SARS-CoV-2 (COVID-19)/SARS-CoV-2 (COVID-19) disease	59
4.2 Đái tháo đường (DM)/Diabetes mellitus (DM)	61
4.3 Quản lý bệnh nhân đồng nhiễm Virus gây suy giảm miễn dịch ở người/Management of patients co-infected with Human Immunodeficiency Virus	62
4 Quản lý quá liều/Management of overdose	63
5 Tái khám bệnh nhân gặp biến cố bất lợi/Rechallenging a patient who develops an adverse event	63
6 Hỗ trợ tuân thủ điều trị/Adherence and Patient Support	64
7 Theo dõi sau điều trị / Post-treatment follow-up	65
Phụ lục 1. Sàng lọc sơ bộ bệnh lý thần kinh ngoại biên/Annex 1. Brief Peripheral Neuropathy Screen	67
Phụ lục 2. Kiểm tra thị lực/Annex 2. Vision Tests.....	70
Phụ lục 3. Biểu đồ QTcF/Annex 3. QTcF nomogram.....	80
Phụ lục 4. Tham khảo/Annex 4. Literature	81

Viết tắt/Abbreviations

aDSM	Active drug-safety monitoring and management	Giám sát chủ động và quản lý an toàn thuốc điều trị lao
AE	Adverse event (<i>Biến cố bất lợi</i>)	Biến cố bất lợi
AESI	Adverse Events of Special Interest	Biến cố bất lợi được quan tâm đặc biệt
ALT	Alanine aminotransferase	Alanine aminotransferase
ARV	Antiretroviral	Thuốc kháng virus
AST	Aspartate aminotransferase	Aspartate aminotransferase
AZT	Zidovudine	Zidovudine
Bdq	Bedaquiline	Bedaquiline
BMI	Body mass index	Chỉ số khối cơ thể
BPaL	Bedaquiline, pretomanid and linezolid	Bedaquiline, pretomanid và linezolid
BPaLM	Bedaquiline, pretomanid, linezolid, and moxifloxacin	Bedaquiline, pretomanid, linezolid, và moxifloxacin
BPNS	Brief Peripheral Neuropathy Screen	Sàng lọc nhanh bệnh lý thần kinh ngoại biên
CA	Causality Assessment	Đánh giá nhân quả
CHMP	Committee for Medicinal Products for Human Use	Ủy ban về sản phẩm thuốc dùng cho người
Dlm	Delamanid	Delamanid
DM	Diabetes Mellitus	Đái tháo đường
DOT	Directly observed treatment	Giám sát điều trị trực tiếp
DR-TB	Drug-resistant tuberculosis	Lao kháng thuốc
DS-TB	Drug-susceptible tuberculosis	Lao nhạy cảm
DST	Drug susceptibility testing	Kháng sinh đồ
DTG	Dolutegravir	Dolutegravir
E	Ethambutol	Ethambutol
ECG	Electrocardiogram	Điện tâm đồ
EFV	Efavirenz	Efavirenz
EMA	European Medicines Agency	Cơ quan Y tế Châu Âu
EPTB	Extrapulmonary TB	Lao ngoài phổi
FBC	Full Blood Count	Công thức máu toàn phần
FDA	United States Food and Drug Administration	Cục Quản lý Thực phẩm và Dược phẩm Hoa Kỳ
FQ	Fluoroquinolones	Fluoroquinolone
H	Isoniazid	Isoniazid
Hb	Haemoglobin	Huyết sắc tố
HBV	Hepatitis B virus	Virus viêm gan B
HCV	Hepatitis C virus	Virus viêm gan C
HIV	Human immunodeficiency virus	Virus gây suy giảm miễn dịch ở người
Hr-TB	Isoniazid-resistant TB	Lao kháng Isoniazid

LFT	Liver Function Tests	Xét nghiệm chức năng gan
Lfx	Levofloxacin	Levofloxacin
Lzd	Linezolid	Linezolid
MDR-TB	Multidrug-resistant tuberculosis	Lao kháng đa thuốc
Mfx	Moxifloxacin	moxifloxacin
M.tb	<i>Mycobacterium tuberculosis</i>	<i>Mycobacterium tuberculosis</i>
NTP	National Tuberculosis Programme	Chương trình chống lao quốc gia
Pa	Pretomanid	Pretomanid
PI	Protease Inhibitor	Chất ức chế protease
Pre-XDR-TB	Pre-Extensively Drug-Resistant TB	Lao tiền siêu kháng
PTB	Pulmonary TB	Lao phổi
R	Rifampicin	Rifampicin
RR-TB	Rifampicin-resistant TB	Lao kháng rifampicin
SAE	Serious adverse event	Biến cố bất lợi nghiêm trọng
STR	Shorter treatment regimen	Phác đồ điều trị ngắn hạn
TB	Tuberculosis	Bệnh lao
TdP	Torsade de Pointes	Xoắn đỉnh
ULN	Upper limit of normal	Giới hạn trên của mức bình thường
WHO	World Health Organization	Tổ chức Y tế Thế giới
XDR-TB	Extensively Drug-resistant TB	Lao siêu kháng
Z	Pyrazinamide	Pyrazinamid

Giới thiệu

Bệnh lao (TB) là nguyên nhân gây bệnh và tử vong hàng đầu trên thế giới và là một trong những bệnh truyền nhiễm bị ảnh hưởng nghiêm trọng do tình trạng kháng kháng sinh. Theo báo cáo năm 2022 của Tổ chức Y tế Thế giới (WHO), ước tính số người mắc lao kháng đa thuốc hoặc lao kháng rifampicin (MDR-/RR-TB) tương đối ổn định từ năm 2015 đến năm 2020, nhưng con số này đã tăng lên trong năm 2021. Trong năm 2021, ước tính có khoảng 450.000 ca mắc (95% UI: 399.000–501.000), tăng 3,1% so với 437.000 ca mắc (95% UI: 390.000–483.000) vào năm 2020. Năm 2021, tỷ lệ ước tính ca MDR/RR-TB lần lượt là 3,6% (95% UI: 2,7–4,4%) trong các trường hợp mắc mới và 18% (95% UI: 11–26%) trong tổng số ca đã điều trị / [Tuberculosis \(TB\) is a leading cause of morbidity and mortality worldwide and one of the infectious diseases severely affected by the emergence of antimicrobial drug resistance. According to the World Health Organization \(WHO\) 2022 report, the estimated number of people who developed multidrug-resistant TB or rifampicin-resistant-TB \(MDR-/RR-TB\) each year was relatively stable between 2015 and 2020, but it grew in 2021. There were an estimated 450,000 incident cases \(95% UI: 399,000–501,000\) in 2021, up 3.1% from 437,000 \(95% UI: 390,000–483, 000\) in 2020. In 2021, the estimated proportion of people with TB who had MDR/RR-TB was 3.6% \(95% UI: 2.7–4.4%\) among new cases and 18% \(95% UI: 11–26%\) among those previously treated.](#)

Tuy nhiên, điểm tích cực là tỷ lệ điều trị thành công MDR-/RR-TB đã có sự cải thiện đáng kể. Theo dữ liệu trên nhóm bệnh nhân mới nhất được cập nhật trong năm 2019, tỷ lệ điều trị thành công lên tới 60%, số liệu đã phản ánh sự tăng trưởng ổn định trong những năm gần đây từ mức 50% vào năm 2012. / [More positively, there have been improvements in the treatment success rate for MDR-/RR-TB. Globally in 2019 \(the latest patient cohort for which data are available\), the treatment success rate was 60%, reflecting steady improvements in recent years from 50% in 2012.](#)

Lao kháng thuốc (DR-TB) đặt ra những thách thức nghiêm trọng trong cuộc chiến chống lại bệnh lao, cản trở tiến trình kiểm soát bệnh lao trên toàn cầu đồng thời cũng mở ra nhu cầu cấp thiết đối với các phác đồ chống lao an toàn, hiệu quả và dung nạp tốt. / [Drug-resistant tuberculosis \(DR-TB\) poses serious problems in the fight against TB and at the same time, hinders progress of global TB control paving the way for an urgent need for safe, effective, and tolerable anti-tuberculosis regimens.](#)

Phân loại bệnh lao: / Tuberculosis Classification

Người bệnh lao: người bệnh không có triệu chứng hoặc có triệu chứng, được bác sĩ (hoặc y tá theo quy định của từng quốc gia) chẩn đoán mắc bệnh lao và chỉ định điều trị, bất kể có bằng chứng vi khuẩn học hay không. / [Tuberculosis case : asymptomatic or symptomatic person, diagnosed by a physician \(or a nurse based on country regulations\) of having tuberculosis and a decision to start treatment, whether the diagnosis has been confirmed with laboratory testing \(confirmed case\) or not.](#)

Người bệnh lao có bằng chứng vi khuẩn học là việc xác định của phòng xét nghiệm sự có mặt của vi khuẩn Lao (*Mycobacterium tuberculosis (M.tb)*) trong mẫu bệnh phẩm của người bệnh bằng soi trực tiếp, hoặc nuôi cấy hoặc các xét nghiệm phân tử. / **Bacteriologically confirmed tuberculosis case** is laboratory identification of *Mycobacterium tuberculosis (M.tb)* on a patient's specimen either by microscopy, culture or molecular tests.

Vị trí của bệnh / Site of Infection/disease

Lao phổi (PTB): Lao hoạt động gây ảnh hưởng đến nhu mô phổi, được xác nhận bằng xét nghiệm đờm (soi trực tiếp, nuôi cấy hoặc xét nghiệm phân tử) hoặc các thay đổi trên phim X-quang. Tràn dịch màng phổi do lao nhưng không có thay đổi nào trên mẫu đờm hoặc trên phim X-quang nhu mô phổi thì được kết luận là lao ngoài phổi. / **Pulmonary TB (PTB):** an active TB case affecting the lung parenchyma as confirmed by sputum examination (microscopy, culture, or molecular testing) or x-ray changes. Tuberculous pleural effusion, without any sputum or parenchymal X-ray changes, constitutes a case of extra-pulmonary TB.

Bệnh lao phổi tổn thương rộng (hoặc nặng): Có hang hai bên hoặc tổn thương nhu mô diện trên phim X quang ngực. Ở trẻ em dưới 15 tuổi, lao phổi tổn thương rộng thường được xác định khi có tổn thương phổi hai bên hoặc có các hang trên phim X quang ngực. / **Extensive (or advanced) pulmonary TB disease:** the presence of bilateral cavitory disease or extensive parenchymal damage on chest radiography. In children aged below 15 years, advanced disease is usually defined by the presence of cavities or bilateral disease on chest radiography.

Lao ngoài phổi (EPTB): Lao hoạt động ảnh hưởng đến các cơ quan khác ngoài phổi, ví dụ như màng phổi, hạch bạch huyết, cơ quan tiêu hóa, cơ quan sinh dục, da, não, khớp và xương. Việc chẩn đoán Lao ngoài phổi cần dựa trên bằng chứng vi khuẩn học trên ít nhất một mẫu bệnh phẩm hoặc dấu hiệu lâm sàng rõ ràng tiền sử mắc lao ngoài phổi hoạt động, cũng như chỉ định của bác sĩ lâm sàng. Bệnh nhân có thể mắc đồng thời cả lao phổi và lao ngoài phổi / **Extrapulmonary TB (EPTB):** an active case of TB affecting organs other than the lungs, e.g pleura, lymph nodes, abdomen, genitourinary tract, skin, brain, joints, and bones. The diagnosis of EPTB should be based on at least one clinical specimen with laboratory confirmation of *M.tb* or strong clinical or histological evidence of active EPTB and a decision by a clinician to treat. PTB and EPTB can exist simultaneously.

Lao ngoài phổi nghiêm trọng: Lao kê, lao màng não, lao xương khớp hoặc lao màng ngoài tim. Ở trẻ em dưới 15 tuổi, các dạng lao ngoài phổi ngoại trừ lao hạch (hạch ngoại biên hoặc khối trung thất đơn không chèn ép), đều được coi là nghiêm trọng. / **Severe extrapulmonary TB:** presence of miliary TB, TB meningitis, osteoarticular TB or pericardial TB. In children aged below 15 years, extrapulmonary forms of disease other than lymphadenopathy (peripheral nodes or isolated mediastinal mass without compression) are considered severe.

Kết quả xác định vi khuẩn học với lao nhạy cảm / Result of bacteriological investigation for tuberculosis : Vi khuẩn lao còn nhạy cảm với thuốc chống lao hàng một (isoniazid [H], rifampicin [R], ethambutol [E] và pyrazinamide [Z]) và thuốc chống lao hàng hai / **Drug-sensitive TB (DS-TB):** caused by *M.tb* strains sensitive to first-line drugs (isoniazid [H], rifampicin [R], ethambutol [E] and pyrazinamide [Z]) and second-line anti-TB drugs.

Lao kháng thuốc (DR-TB): Vi khuẩn lao kháng với thuốc chống lao (quan trọng nhất là rifampicin [R], isoniazid [H] trong số các loại thuốc lao hàng một và bất kỳ loại thuốc chống lao hàng hai nào). / **Drug-resistant TB (DR-TB):** caused by *M.tb* strains resistant to anti-TB drugs (most importantly rifampicin [R], isoniazid [H] amongst the first-line drugs and any of the second-line anti-TB drugs).

Phân loại Lao kháng thuốc / Types of DR-TB

- **Lao kháng Isoniazid (Hr-TB)** - Vi khuẩn lao kháng ít nhất với isoniazid (cũng có thể kháng các thuốc khác, nhưng không kháng R) / **Isoniazid-resistant TB (Hr-TB)** - *M.tb* strains resistant to at least isoniazid (may be resistant to other drugs as well, but not R)
- **Lao kháng rifampicin (RR-TB)** – Vi khuẩn lao kháng với rifampicin (có thể kháng với các thuốc khác nhưng không kháng H) / **Rifampicin-resistant TB (RR-TB)** – *M.tb* strains resistant to at least rifampicin (may be resistant to other drugs as well, but not H)
- **Đa kháng thuốc (MDR-TB)** – Vi khuẩn lao kháng đồng thời với ít nhất hai thuốc rifampicin và isoniazid (cũng có thể kháng các thuốc khác, nhưng không kháng với các thuốc nhóm fluoroquinolones [FQ]) / **Multidrug-resistant (MDR-TB)** – *M.tb* strains resistant to at least rifampicin and isoniazid (may be resistant to other drugs as well, but not fluoroquinolones [FQ])
- **MDR-/RR-TB kháng Fluoroquinolone (FQ res MDR-TB)** – Vi khuẩn lao kháng với cả hai thuốc rifampicin và isoniazid hoặc chỉ một thuốc rifampicin, đồng thời kháng thêm với ít nhất một thuốc thuộc nhóm fluoroquinolone (levofloxacin [Lfx], moxifloxacin [Mfx]). Đây còn được gọi là “Lao tiền siêu kháng [Pre-XDR-TB]”. / **Fluoroquinolone-resistant MDR-/RR-TB (FQ res MDR-TB)** – *M.tb* strains resistant to either both rifampicin and isoniazid or just rifampicin, plus resistant to at least one fluoroquinolone (levofloxacin [Lfx], moxifloxacin [Mfx]). This is also called “Pre-Extensively Drug Resistant TB [Pre-XDR-TB]”. ^a
- **Lao siêu kháng (XDR-TB)** – Vi khuẩn lao đáp ứng định nghĩa của lao đa kháng/lao kháng rifampicin, đồng thời kháng thêm với bất kỳ thuốc nào thuộc nhóm fluoroquinolone (FQ) và ít nhất một thuốc khác thuộc nhóm A / **Extensively Drug-Resistant TB (XDR-TB)** – TB caused by *M.tb* strains that fulfil the definition of MDR/RR-TB that is also resistant to any fluoroquinolone (FQ) ^a and at least one additional Group A drug. ^b

^a Từ cuối năm 2020, WHO đã định nghĩa “Pre-XDR-TB” (Lao tiền siêu kháng) là bệnh lao do các chủng vi khuẩn lao đáp ứng định nghĩa của lao đa kháng/lao kháng rifampicin, đồng thời kháng với bất kỳ thuốc nào thuộc nhóm FQ. Các thuốc thuộc nhóm fluoroquinolone bao gồm Lfx và Mfx, do đây là các thuốc đang được WHO khuyến nghị đưa vào phác đồ điều trị ngắn hạn và dài hạn thuốc uống hoàn toàn đối với lao kháng thuốc. / As from late 2020, WHO has defined “**Pre-XDR-TB**” as TB caused by *M.tb* strains that fulfil the definition of MDR/RR-TB and that are also resistant to any FQ. The fluoroquinolones include Lfx and Mfx, because these are the FQs currently recommended by WHO for inclusion in the all-oral shorter and longer treatment regimens for DR-TB.

^b Thuốc nhóm A hiện nay là Lfx hoặc Mfx, Bdq và linezolid (Lzd). Do đó, kể từ cuối năm 2020, bệnh lao siêu kháng (XDR-TB) được WHO định nghĩa là lao đa kháng, lao kháng Rifampicin, đồng thời kháng Fluoroquinolone và hoặc Bedaquiline hoặc Linezolid (hoặc cả hai). Các thuốc Nhóm A có thể thay đổi trong tương lai, do vậy thuật ngữ “Nhóm A” là phù hợp hiện nay và sẽ áp dụng cho bất kỳ loại thuốc Nhóm A nào trong tương lai. / The Group A drugs are currently Lfx or Mfx, Bdq and linezolid (Lzd). Therefore, as from late 2020, XDR-TB is defined by WHO as MDR/RR-TB that is also resistant to a FQ and either Bdq or Lzd (or both). The Group A drugs may change in the future therefore, the terminology “Group A” is appropriate here and will apply to any Group A drugs in the future.

Lao kháng thuốc (DR-TB) khó điều trị hơn và thường gây tử vong nhiều hơn so với Lao nhạy cảm. Phác đồ điều trị đòi hỏi thời gian dài hơn với nhiều sự kết hợp thuốc độc hại và kết quả kém khả quan hơn. Sự phát triển gần đây của các loại thuốc mới như bedaquiline (Bdq), delamanid (Dlm) và pretomanid (Pa), và việc Cục Quản lý Thực phẩm và Dược phẩm Hoa Kỳ (FDA) chấp thuận phác đồ BPaL (Bdq, Pa và Lzd) hứa hẹn những bước phát triển mới trong điều trị Lao kháng thuốc / DR-TB is more difficult to treat and is often more fatal than DS-TB. Treatment requires a longer duration with more toxic drug combinations and with less favourable outcomes. A recent development of new drugs such as bedaquiline (Bdq), delamanid (Dlm) and pretomanid (Pa), and the approval of the BPaL (Bdq plus Pa and Lzd) regimen by the United States Food and Drug Administration (FDA), were promising new developments in the treatment of DR-TB.

FDA Hoa Kỳ (tháng 8/ 2019) và Ủy ban Sản phẩm Thuốc Sử dụng cho Con người (CHMP) của Cơ quan Dược phẩm Châu Âu (EMA) (tháng 3/2020) đã khuyến nghị việc phê duyệt sử dụng một loại thuốc mới – Pretomanid – sử dụng kết hợp với Bdq và Lzd để điều trị Lao siêu kháng (XDR-TB; Footnote¹) hoặc lao kháng đa thuốc không dung nạp hoặc không đáp ứng. Phác đồ này đã được thử nghiệm trong nghiên cứu Nix-TB, do TB Alliance (TBA) tài trợ, để sử dụng cho những bệnh nhân lao siêu kháng, hoặc không dung nạp hoặc thất bại với phác đồ điều trị Lao kháng thuốc. Phác đồ BPaL kéo dài 6 tháng và có thể kéo dài tối đa 9 tháng. Nghiên cứu cho thấy kết quả khả quan (Nuôi cấy âm tính) ở 98/109 (90%) bệnh nhân tham gia điều trị ở

thời điểm 6 tháng theo dõi sau kết thúc điều trị và kết quả này đã được công bố gần đây (footnote²). Một phân tích sâu tiếp theo cho thấy kết quả khả quan này được tiếp tục duy trì trong hai năm theo dõi sau đó. / In August 2019, the US FDA, and in March 2020, the Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP) of the European Medicines Agency (EMA) recommended approval of the new drug pretomanid for the treatment of pulmonary extensively drug-resistant forms of TB (XDR-TB; footnote¹) or treatment-intolerant or non-responsive MDR-TB, in a combination with Bdq and Lzd. This regimen was trialled in the Nix-TB study, sponsored by the TB Alliance (TBA), for use in patients with XDR-TB, or intolerance or failure of an MDR-TB treatment regimen. The BPaL regimen was given for 6 months with the possibility to extend the duration to 9 months. The results showed a favorable outcome (culture-negative) in 98 of 109 (90%) enrolled patients after 6 months post-treatment follow-up and were recently published (footnote²) A later analysis showed that this high efficacy was sustained through a two-year follow-up.

TBA tiếp nối nghiên cứu Nix-TB bằng nghiên cứu ZeNix nhằm đánh giá hiệu quả, tính an toàn, khả năng dung nạp ở các liều lượng khác nhau và thời gian điều trị của Lzd (cùng với Bdq và Pa, hay phác đồ BPaL) sau 26 tuần điều trị ở bệnh nhân lao phổi siêu kháng [footnote³], tiền siêu kháng, lao kháng đa thuốc không dung nạp điều trị hoặc không đáp ứng. Kết quả cho thấy 84 - 93% số người tham gia ở cả bốn nhóm điều trị phác đồ BPaL đều có kết quả khả quan. Tỷ lệ rủi ro-lợi ích tổng thể nghiêng về nhóm dùng phác đồ ba thuốc với Lzd ở liều 600 mg trong 26 tuần, với tỷ lệ tác dụng phụ được báo cáo thấp hơn và ít điều chỉnh liều Lzd hơn (Footnote⁴). / The TBA followed the Nix-TB trial with the ZeNix trial which aimed to evaluate the efficacy, safety and tolerability of various doses and durations of Lzd (plus Bdq and Pa i.e. BPaL) after 26 weeks of treatment in participants with either pulmonary XDR-TB [footnote³], pre-XDR-TB, or treatment intolerant or non-responsive MDR-TB. A total of 84 to 93% of the participants across all four BPaL treatment groups had a favorable outcome. The overall risk–benefit ratio favoured the group that received the three-drug regimen with Lzd at a dose of 600 mg for 26 weeks, with a lower incidence of adverse events reported and fewer Lzd dose modifications (footnote⁴).

Nghiên cứu thử nghiệm TB-PRACTECAL, do Médecins sans Frontières chủ trì, đã đánh giá tính an toàn và hiệu quả của phác đồ điều trị 24 tuần có chứa Bdq, Pa và Lzd để điều trị Lao kháng Rifampicin. Giai đoạn đầu, bệnh nhân được chỉ định ngẫu nhiên 1 trong 4 phác đồ, một phác đồ có moxifloxacin (Mfx) và phác đồ còn lại có clofazimine (Cfz). Giai đoạn thứ hai của nghiên cứu tiến hành kiểm tra tính an toàn và hiệu quả của phác đồ điều trị cho kết quả khả quan nhất từ giai đoạn 1. Thử

¹ Theo định nghĩa của WHO về Lao siêu kháng (XDR-TB) là MDR/RR-TB cộng với kháng FQ và bất kỳ loại thuốc tiêm hàng hai nào./As per WHO definition of XDR-TB used at the time of MDR/RR-TB plus additional resistance to a FQ and any second-line injectable agent.

² Conradie F, Diacon AH, Ngubane N, et al. Treatment of Highly Drug-Resistant Pulmonary Tuberculosis. NEJM 2020;382(10):893–902.

³ As per WHO definition of XDR-TB used at the time of MDR/RR-TB plus additional resistance to a FQ and any second-line injectable agent.

⁴ Conradie F, Bagdasaryan TR, Borisov S, et al. Bedaquiline–Pretomanid–Linezolid Regimens for Drug-Resistant Tuberculosis. NEJM 2022;387(9): 810-823.

nghiệm lâm sàng đa quốc gia với phác đồ điều trị Lao kháng Rifampicin bằng các thuốc đường uống kéo dài 24 tuần bao gồm Bdq, Pa và Lzd đã chỉ ra rằng phác đồ BPaLM có hiệu quả hơn, đồng thời có độ an toàn cao hơn so với phác đồ tiêu chuẩn (footnote⁵). Phác đồ BPaLC và BPaL cũng có hiệu quả cao và có tính an toàn tương tự như BPaLM. Kết quả phân tích dữ liệu từ các nghiên cứu thử nghiệm Nix-TB, ZeNix và TB-PRACTECAL được sử dụng làm cơ sở cho các khuyến nghị gần đây của WHO vào tháng 12 năm 2022. / The TB-PRACTECAL trial, led by Médecins sans Frontières, evaluated the safety and efficacy of 24-week regimens containing Bdq, Pa and Lzd to treat RR-TB. In the first stage, patients were randomly assigned 1 of 4 regimens, one of the regimens included moxifloxacin (Mfx) and another regimen included clofazimine (Cfz). The second stage of the study investigated the safety and efficacy of the most promising regimen from stage 1. This multi-country RCT of 24-week, all-oral regimens containing Bdq, Pa, and Lzd for the treatment of RR-TB showed that treatment with BPaLM was more effective and had a better safety profile than standard care (footnote ⁵). BPaLC and BPaL were also highly efficacious and had similar safety profiles as BPaLM. Analyses of the data from the Nix-TB, ZeNix and TB-PRACTECAL trials, was used as the basis for the recent WHO recommendations of December 2022.

Cần lưu ý rằng nghiên cứu Nix-TB, Zenix-TB, TB-PRACTECAL không bao gồm đối tượng trẻ em dưới 14 tuổi và thử nghiệm Nix-TB, Zenix-TB không bao gồm những bệnh nhân nặng dưới 35kg. Do đó, WHO không có đủ dữ liệu để phân tích về các nhóm bệnh nhân này trước khi ban hành Hướng dẫn điều trị Lao kháng thuốc bản cập nhật tháng 12 năm 2022/It needs to be noted that children below the age of 14 years were excluded from the Nix-TB, Zenix-TB and TB-PRACTECAL studies, and patients weighing less than 35kgs from the Nix-TB and Zenix-TB trials. Therefore, there was no data for WHO to analyse for these patient groups prior to the release of their updated DR-TB treatment Guidelines in December 2022.

*Hướng dẫn gần đây nhất của WHO về điều trị MDR-/RR-TB được ban hành vào tháng 12 năm 2022, bao gồm các khuyến nghị về việc sử dụng thường quy các phác đồ BPaLM/BPaL trong CTCLQG sau khi đánh giá thêm các bằng chứng về tính hiệu quả và an toàn của các phác đồ này (Footnote⁶). BPaLM là phác đồ được lựa chọn cho bệnh nhân MDR-/RR-TB, có hoặc không xác định tình trạng kháng FQ. Trong trường hợp phát hiện tình trạng kháng FQ trước hoặc sau khi bắt đầu điều trị, có thể ngừng Mfx và tiếp tục điều trị bằng phác đồ BPaL trong thời gian còn lại. **Tuy nhiên, dựa trên tất cả các bằng chứng hiện có** về việc sử dụng Pa cho bệnh nhân lao kháng thuốc thì Pa hiện đều được kết hợp với Bdq, Lzd, ± Mfx. Do đó Pa chỉ được khuyến cáo sử dụng trong phác đồ BPAL hoặc BPaLM; theo khuyến nghị của WHO 2022, có thể sử dụng cùng Mfx nếu có FQ trong phác đồ./The most recent WHO Guidelines on the treatment of MDR-/RR-TB, released in December 2022, includes recommendations on the use of the novel BPaLM/BPaL regimens under programmatic conditions after more evidence on their efficacy and safety became*

⁵ Nyang'wa B, Berry C, Kazounis E, et al. A 24-Week, All-Oral Regimen for Rifampin-Resistant Tuberculosis. NEJM 2022; 387 (12):2331-2343.

available for review by WHO (footnote ⁶). BPaLM is the regimen of choice for patients with MDR-/RR-TB, with absent or unknown FQ resistance. In cases where resistance to FQ is detected before or after treatment initiation, Mfx can be stopped, and treatment continued with BPaL regimen for the rest of the treatment. **However, all available evidence** regarding the use of Pa for DR-TB patients, are in combinations with Bdq, Lzd, $\pm$ Mfx. Hence Pa is only recommended for use in the BPaL or BPaLM regimens, and as per WHO 2022 recommendations, with Mfx if an FQ is included in the regimen.

Các hướng dẫn nhấn mạnh việc cần có kết quả Kháng sinh đồ (KSD/DST) cũng như thực hiện Giám sát chủ động và quản lý an toàn thuốc điều trị lao (aDSM). Tuy nhiên, việc bắt đầu điều trị không nên bị trì hoãn vì việc chờ đợi kết quả KSD với FQ/The guidelines stress the increased requirements for drug susceptibility testing (DST) and active TB drug safety monitoring and management (aDSM). However, absence of FQ DST results should not delay treatment initiation.

Mục tiêu chính của “Hướng dẫn lâm sàng” là hỗ trợ quản lý an toàn bệnh nhân MDR-/RR-TB được điều trị bằng phác đồ BPaLM/BPaL. “Hướng dẫn lâm sàng” cung cấp các chỉ dẫn sau để hỗ trợ bác sĩ điều trị, cụ thể:/The main objective of the “Clinical guide” is to support safe management of MDR-/RR-TB patients taking treatment with BPaLM/BPaL treatment regimens. This “Clinical guide” provides the following instructions to aid the clinician on:

- *Bắt đầu điều trị bằng phác đồ BPaLM/BPaL;/Initiating patients on the BPaLM/BPaL regimens;*
- *Theo dõi quá trình điều trị của bệnh nhân và quản lý biến cố bất lợi /Monitoring patients’ treatment and providing adequate management of potential adverse events;*
- *Phân loại và quản lý các biến cố bất lợi được quan tâm đặc biệt (AESI) liên quan đến phác đồ BPALM/BPaL;/Grading and managing adverse eventS of special interest (AESI) related to the BPaLM/BPaL regimens;*
- *Ghi chép và báo cáo các biến cố bất lợi (AE), AESI, các biến cố bất lợi nghiêm trọng (SAE) và cách xử lý; Và/Recording and reporting of adverse events (AE), AESI, serious adverse events (SAEs) and their management; and*
- *Quản lý các bệnh lý kèm theo/Managing comorbidities.*

1 Bắt đầu điều trị bằng phác đồ BPaLM/BPaL /Treatment initiation for patients on BPaLM/BPaL

Phác đồ BPaLM 6 tháng đường uống là phác đồ mới được WHO khuyến cáo trong điều trị bệnh nhân MDR-/RR-TB. Phác đồ này nên được ưu tiên hàng đầu cho tất cả bệnh nhân đủ điều kiện, từ 14 tuổi trở lên và có chẩn đoán xác định mắc MDR-/RR-TB./The all-oral 6-month BPaLM regimen is the newly WHO recommended regimen in the treatment of MDR-/RR-TB patients. This regimen should be the initial choice for all eligible patients, aged 14 years and older, diagnosed with MDR-/RR-TB.

⁶ WHO. WHO consolidated guidelines on tuberculosis Module 4: Treatment Drug-resistant tuberculosis treatment, 2022 update. Geneva, Switzerland: WHO, 2022.

Phác đồ BPaL 6 tháng dùng thuốc đường uống được khuyến nghị cho những bệnh nhân MDR-/RR-TB, và có bằng chứng kháng fluoroquinolone./The all-oral 6-month BPaL regimen is recommended for those MDR-/RR-TB patients who, in addition, have proven fluoroquinolone resistance.

1.1 Tiêu chí thu nhận vào phác đồ BPaLM/BPaL / Eligibility Criteria for BPaLM/BPaL

Việc xét nghiệm nhanh kháng sinh đồ với FQ được khuyến nghị mạnh mẽ đối với bệnh nhân mắc MDR-/RR-TB. Tuy nhiên, việc chưa có kết quả KSD đối với FQ cũng không nên là yếu tố trì hoãn việc bắt đầu điều trị. Kết quả KSD sẽ giúp đưa ra quyết định về việc liệu moxifloxacin có thể được giữ lại hay loại bỏ khỏi phác đồ – trong trường hợp có bằng chứng kháng FQ./ Rapid drug susceptibility testing for FQ is strongly encouraged in people with MDR-/RR-TB. However, absence of a FQ DST result should not delay treatment initiation. The DST test result should guide the decision on whether moxifloxacin can be retained or should be dropped from the regimen – in cases of documented resistance to FQ.

Trong trường hợp nghi ngờ kháng FQ (ví dụ: có tiền sử sử dụng FQ > 4 tuần hoặc tiếp xúc gần với người nhiễm chủng kháng FQ), nên bắt đầu điều trị với phác đồ BPaLM ngay cho đến khi có kết quả KSD với FQ, kết quả này quyết định liệu có nên tiếp tục dùng moxifloxacin hay không. Bệnh nhân có kết quả “độ nhạy thấp” với FQ bằng Xpert MTB/XDR sẽ được coi là kháng FQ và đủ điều kiện thu nhận vào phác đồ BPaL nếu đáp ứng đồng thời các tiêu chí khác. / In cases where FQ resistance is possible or suspected (e.g a history of >4 weeks of FQ use or close contact with a person infected with a FQ-resistant strain), BPaLM regimen should be initiated until the DST for FQ is available, to decide whether moxifloxacin should be continued. A patient with a result of FQ “low resistance” in Xpert MTB/XDR is to be considered as being FQ-resistant and eligible for BPaL, if the other criteria are met.

Trong trường hợp không có hoặc không thể thực hiện KSD, nên sử dụng phác đồ BPaLM để điều trị cho bệnh nhân. / The BPaLM regimen should be used throughout treatment in cases where FQ DST is not available or cannot be done.

Nên chỉ định phác đồ BPaL trong trường hợp bệnh nhân có khả năng cao sẽ kháng thuốc (tức là bệnh nhân đã được điều trị bằng FQ trong > 4 tuần hoặc bệnh nhân có tiếp xúc gần với trường hợp kháng FQ và không có khả năng lây bệnh từ nguồn khác, hoặc trong môi trường có tỷ lệ cao kháng FQ và không có KSD)/The BPaL regimen should be initiated in cases where resistance is highly likely (i.e. where the patient has already been treated with a FQ for more than 4 weeks, or the patient is a close contact of a FQ-resistant case and was unlikely to get TB from another source, or in a setting with a high prevalence of FQ resistance and in the absence of DST).

Các tiêu chí sau đây cần được xem xét đối với bệnh nhân MDR-/RR-TB có thể thu nhận vào phác đồ BPaLM/BPaL: / The following eligibility criteria should be considered for MDR-/RR-TB patients for the BPaLM/BPaL regimens:

- Lao phổi hoặc tất cả các dạng lao ngoài phổi, ngoại trừ lao liên quan đến hệ thần kinh trung ương, lao xương khớp và lao kê ;/ pulmonary TB or all forms of extrapulmonary TB, except TB involving the CNS, osteoarticular TB and disseminated (miliary) TB;
- Bệnh nhân từ 14 tuổi trở lên; / patient is aged 14 years or older;
- Cân nặng trên 30 kg / weighs over 30 kgs;
- Không dị ứng với bất kỳ loại thuốc thành phần nào trong phác đồ BPaLM; / no known allergy to any of the BPaLM component drugs;
- Không có bằng chứng kháng bedaquiline, linezolid, delamanid hoặc pretomanid, hoặc chưa từng sử dụng bất kỳ loại thuốc thành phần nào trên 4 tuần; khi đã sử dụng các thuốc thành phần trong phác đồ kéo dài hơn 4 tuần, bệnh nhân có thể điều trị bằng phác đồ BPaLM nếu đã loại trừ tình trạng kháng của các thuốc cụ thể đã sử dụng; / no evidence of resistance to bedaquiline, linezolid, delamanid or pretomanid, or patient has not been previously exposed to any of the component drugs for 4 weeks or longer; when exposure to the component drugs is greater than 4 weeks duration, the patient may receive the BPaLM regimens if resistance to the specific medicines with such exposure has definitively been ruled out;
- Tất cả bệnh nhân bất kể tình trạng nhiễm HIV, giới tính hay chủng tộc; /all people regardless of human immunodeficiency virus (HIV) status, gender or race;
- Không mắc lao siêu kháng theo định nghĩa năm 2021 của WHO (tức là MDR/RR-TB đồng thời kháng FQ và Bdq hoặc Lzd hoặc cả hai; và / no XDR-TB according to the 2021 WHO definitions (i.e MDR/RR-TB that is also resistant to a FQ, and either Bdq or Lzd or both; and
- Bệnh nhân không đang mang thai hoặc cho con bú; nếu bệnh nhân là phụ nữ tiền mãn kinh cần chấp nhận sử dụng biện pháp tránh thai. /patient is not pregnant or breastfeeding or, if the patient is a premenopausal woman, is willing to use effective contraception.

Trước khi bắt đầu điều trị, cần thực hiện tất cả các xét nghiệm sàng lọc ban đầu, bao gồm đánh giá lâm sàng, xét nghiệm vi khuẩn học và các xét nghiệm cận lâm sàng khác theo quy trình giám sát trước điều trị. / Before treatment initiation, ensure that all baseline tests, including clinical evaluation, bacteriological and clinical laboratory investigation, are done according to the baseline monitoring schedule.

Đánh giá lâm sàng bao gồm khám lâm sàng (có sàng lọc nhanh các bệnh lý thần kinh ngoại biên), chỉ số BMI, thị trường, thị lực, phân biệt màu sắc, và đánh giá tình trạng chức năng toàn thân theo Thang Karnofsky. Cần đánh giá điện tâm đồ (ECG) cho tất cả bệnh nhân./The clinical evaluation should include physical examination (with brief peripheral neuropathy screening), weight/body mass index (BMI), visual acuity and colour discrimination screen, and performance status assessed by Karnofsky Performance Status Scale. Electrocardiogram (ECG) recording should be available for all patients.

Đảm bảo tất cả các kết quả sàng lọc ban đầu nằm trong giới hạn chấp nhận được trước khi bắt đầu điều trị bằng phác đồ BPaLM/BPaL. Nếu cần thiết, cần xét nghiệm thêm hoặc tư vấn chuyên gia trong trường hợp có bệnh đi kèm hoặc có các chống chỉ định tương đối. Kết quả sàng lọc ban đầu có thể định hướng các xét nghiệm bổ sung trong quá trình theo dõi điều trị. / Check that all baseline results are within acceptable limits prior to treatment initiation with BPaLM/BPaL regimens. If necessary, consider further investigations or specialist consultations in case of comorbidity or relative contraindications. Baseline investigation results may guide additional tests during the monitoring during treatment.

1.2 Chống chỉ định và cảnh báo / Contraindications and warnings

Không có chống chỉ định tuyệt đối đối với việc sử dụng bất kỳ loại thuốc nào trong điều trị lao kháng đa thuốc/kháng Rifampicin, lao tiền siêu kháng và lao siêu kháng (MDR-/RR-TB, Pre-XDR-TB và XDR-TB), do đây là căn bệnh có nguy cơ tử vong nghiêm trọng hoặc gây suy nhược cho bệnh nhân nếu không được điều trị đầy đủ. Tuy nhiên, vẫn có những chống chỉ định tương đối đối với phác đồ BPaLM/BPaL và các cảnh báo về tương tác thuốc hoặc độc tính thuốc như trong Bảng 1, 2 và 3. Nếu bác sĩ lâm sàng đánh giá lợi ích thu được lớn hơn nguy cơ tiềm ẩn (đồng thời xem xét lựa chọn phương pháp điều trị thay thế) thì có thể tiến hành điều trị thận trọng và tham vấn Hội đồng chuyên môn. / There are no absolute contraindications for the use of any drug in the treatment of MDR-/RR-TB, Pre-XDR-TB and XDR-TB, a disease that poses serious risk of death or debilitation to the patient if treated inadequately. However, there are relative contraindications for the BPaLM/BPaL regimens and warnings on possible drug-drug interactions or overlapping toxicities as listed in Tables 1, 2 and 3. If the clinician judges that the potential benefits outweigh the potential risk (also considering alternative treatment options), treatment may proceed with caution. In these situations, advice needs to be sought from the assigned expert TB committee.

Bảng 1. Các chống chỉ định tương đối trong điều trị phác đồ BPaLM/BPaL/
1. Selected relative contraindications to the use of the BPaLM/BPaL regimens

Chống chỉ định tương đối/ Relative contraindication	Chú ý/Notes
<i>Bệnh nhân mắc bệnh tim / Patients with cardiac disease</i> <i>Nguy cơ rối loạn nhịp tim cao / High risk of cardiac arrhythmia</i>	<i>QTcF cơ bản > 500ms /Baseline QTcF > 500ms</i> <i>Tiền sử có cơn ngất, rối loạn nhịp thất, suy tim hoặc bệnh động mạch vành nặng /History of syncopal episodes, ventricular arrhythmias, heart failure or severe coronary artery disease</i> <i>Tiền sử gia đình có hội chứng kéo dài khoảng QT/ Family history of long-QT syndrome</i>
<i>Thiếu máu nặng / Severe anaemia,</i>	<i>Haemoglobin < 8.0 g/dL / Haemoglobin level < 8.0 g/dL</i>

Giảm tiểu cầu mức trung bình / Moderate thrombocytopaenia Giảm bạch cầu mức trung bình / Moderate neutropaenia	Số lượng tiểu cầu $< 75.000/mm^3$ / Platelet count $< 75,000/mm^3$ Số lượng bạch cầu trung tính tuyệt đối $< 1000/mm^3$ / Absolute neutrophil count $< 1000/mm^3$
Bệnh thần kinh ngoại biên mức độ nặng / Severe peripheral neuropathy	Độ 3 hoặc Độ 4, theo định nghĩa của Khoa Vi sinh và Bệnh truyền nhiễm / Grade 3 or Grade 4, according to the Division of Microbiology and Infectious Diseases definitions ⁷
Bằng chứng suy gan / Evidence of hepatic impairment	Alanine aminotransferase (ALT)/ Aspartate aminotransferase (AST) $> 3,0 \times$ giới hạn trên của mức bình thường (ULN) / Alanine aminotransferase (ALT)/ Aspartate aminotransferase (AST) $> 3.0 \times$ upper limit of normal (ULN) Bilirubin toàn phần $> 2,0 \times$ ULN / Total bilirubin $> 2.0 \times$ ULN Albumin < 32 g/L
Suy thận nặng / Significant renal insufficiency	Creatinine huyết thanh $> 3,0 \times$ ULN / Serum creatinine $> 3.0 \times$ ULN Không nên điều chỉnh liều Bdq hoặc Pa, ngoại trừ việc tạm dừng do BCBL. Cho phép giảm liều, tạm dừng hoặc ngừng sử dụng Lzd (xem phần 5.2). Có tình trạng các chất chuyển hóa chính của Lzd tích tụ ở bệnh nhân suy thận, tuy nhiên hiện chưa rõ cơ chế. Do kinh nghiệm còn hạn chế, nên điều trị thận trọng ở những bệnh nhân bị suy thận nặng . /No dose adjustment, other than an interruption for an adverse event, should be made for Bdq or Pa. Lzd dose reductions, interruptions or discontinuations are allowed (see section 5.2). Primary metabolites of Lzd accumulate in renal impairment and the clinical significance of this is unknown. Due to limited experience, caution should be exercised in patients with significant renal impairment.

NOTE: Chỉ số BMI thấp không phải là chống chỉ định tuyệt đối với phác đồ BPaLM/BPaL. Trong nghiên cứu ZeNix-TB, những bệnh nhân có chỉ số BMI dưới 17

⁷ Dị cảm độ 3: khó chịu trầm trọng; cần dùng thuốc giảm đau gây mê để cải thiện triệu chứng; và/hoặc đánh giá BPNS đạt điểm 7-10 ở bất kỳ bên nào. Độ 4: mất khả năng vận động; hoặc không đáp ứng với thuốc giảm đau hướng thần./Paresthesia grade 3: severe discomfort; narcotic analgesia required with symptomatic improvement; and /or BPNS subjective sensory neuropathy score 7-10 on any side. Grade 4: incapacitating; or not responsive to narcotic analgesia.

kg/m² đã bị loại trừ. Tuy nhiên, nghiên cứu TB-PRACTECAL không sử dụng tiêu chí loại trừ này / Patients with a low BMI should not be an absolute contraindication in commencing the BPaLM/BPaL regimens. In the ZeNix-TB trial, patients with a BMI of less than 17 kg/m² were excluded. However, the TB-PRACTECAL had no such exclusion criteria.

Cần theo dõi chặt chẽ các bệnh nhân có tình trạng này nếu chỉ định điều trị bằng phác đồ BPaLM/BPaL. / They should be closely monitored if initiated with BPaLM/BPaL treatment regimens.

Bảng 2. Các tương tác thuốc hoặc độc tính trùng lặp khi điều trị bằng phác đồ BPaLM/BPaL / Table 2. Possible drug-drug interactions or overlapping toxicities with the BPaLM/BPaL regimens

Cơ chế/Mechanism	Các thuốc cần tránh/Drugs to be avoided
<i>Thuốc gây cảm ứng mức trung bình/mạnh với enzyme CYP450 có thể làm giảm nồng độ Bdq hoặc Pa trong máu / Moderate/strong inducers of CYP450 enzymes may decrease blood levels of Bdq or Pa</i>	• Efavirenz • Rifamycins (rifampicin, rifapentine, rifabutin) • <i>Thuốc chống động kinh /Antiepileptics (phenytoin, carbamazepine, phenobarbital)</i>
<i>Thuốc ức chế mức độ trung bình/mạnh enzyme CYP450 có thể làm tăng nồng độ Bdq trong máu / Moderate/strong inhibitors of CYP450 enzymes may increase blood levels of Bdq</i>	• Thuốc ức chế Protease được tăng cường bằng Ritonavir(PI) / Ritonavir-boosted Protease Inhibitors (PI) • Fluconazole/itraconazole (<i>có thể dùng đến hai tuần, ví dụ như nhiễm nấm candida ở miệng/thực quản</i>) / can be used up to two weeks e.g oral/oesophageal candidiasis) • Clarithromycin/erythromycin
<i>Chưa rõ cơ chế / Mechanism not clear</i>	• <i>Thuốc chống lao hàng 1 (HRZE) viên hỗn hợp / First line TB drugs (HRZE) in fixed-dose combination</i>
<i>Thuốc gây kéo dài khoảng QT hoặc ảnh hưởng nhịp tim / Drugs that cause QT prolongation⁸ or affect heart rhythm</i>	• <i>Thuốc chống nấm azole đường uống (xem thêm ở mục trên): ketoconazol, itraconazol, fluconazol /Oral azole antifungals (see also above): ketoconazole, itraconazole, fluconazole</i> • <i>Kháng sinh nhóm macrolide: azithromycin, clarithromycin,</i>

⁸ Đây không phải là danh mục đầy đủ. Các bác sĩ lâm sàng nên tự tìm hiểu về các loại thuốc có khả năng kéo dài khoảng QT mà bệnh nhân lao kháng đa thuốc của họ có thể đang dùng (tham khảo <https://www.crediblemeds.org/>). /This is not a comprehensive list. Clinicians should inform themselves about potentially QT-prolonging drugs that their DR-TB patients may be taking (see <https://www.crediblemeds.org/>).

	erythromycin /Macrolide antibiotics: azithromycin, clarithromycin, erythromycin • <i>Thuốc chống loạn thần (đều có rủi ro): ví dụ haloperidol, risperidone) / Antipsychotics (all have some risk): e.g haloperidol, risperidone)</i> • <i>Nhiều loại thuốc chống nôn: ví dụ ondansetron, granisetron, domperidone, chlorpromazine / Many anti-nausea drugs: e.g ondansetron, granisetron, domperidone, chlorpromazine</i> • Methadone • <i>Thuốc điều trị tim mạch có thể ảnh hưởng đến nhịp tim: ví dụ amiodarone, thuốc chẹn beta, digoxin, quinidine / Cardiac drugs that may affect the heart rhythm: e.g amiodarone, beta-blockers, digoxin, quinidine</i>
<i>Các loại thuốc làm tăng nồng độ serotonin và gây hội chứng serotonin/ Medicines that can potentially increase serotonin levels and cause serotonin syndrome ^{9,10}</i>	• <i>Các chất ức chế tái hấp thu serotonin có chọn lọc (SSRI), thuốc chống trầm cảm như citalopram, fluoxetine, fluvoxamine, paroxetine và sertraline / Selective serotonin reuptake inhibitors (SSRIs), antidepressants such as citalopram, fluoxetine, fluvoxamine, paroxetine, and sertraline</i> • <i>Thuốc ức chế tái hấp thu serotonin và norepinephrine (SNRI), thuốc chống trầm cảm như duloxetine và venlafaxine / Serotonin and norepinephrine reuptake inhibitors (SNRIs), antidepressants such as duloxetine and venlafaxine</i>

⁹ Thêm thông tin về các loại thuốc có thể làm tăng serotonin tại

<https://www.msdmanuals.com/professional/SearchResults?query=serotonin+syndrome>
file:///C:/Users/user/Downloads/Serotonin_Syndrome_after_Initiation_of_Pregabalin_.pdf

and [https://www.msdmanuals.com/professional/multimedia/table/v1114640:/](https://www.msdmanuals.com/professional/multimedia/table/v1114640/) For further information on drugs that can increase serotonin level: <https://www.msdmanuals.com/professional/SearchResults?query=serotonin+syndrome>
file:///C:/Users/user/Downloads/Serotonin_Syndrome_after_Initiation_of_Pregabalin_.pdf
and <https://www.msdmanuals.com/professional/multimedia/table/v1114640>

¹⁰ Hội chứng serotonin là một tình trạng có khả năng đe dọa tính mạng liên quan đến việc tăng tiết serotonin trong hệ thần kinh trung ương. Trạng thái tâm thần thay đổi có thể bao gồm lo lắng, mê sảng kích động, bồn chồn và mất phương hướng. Các biểu hiện thần kinh tự chủ có thể bao gồm toát mồ hôi, nhịp tim nhanh, sốt, tăng huyết áp, nôn mửa và tiêu chảy. Tăng trương lực cơ có thể biểu hiện dưới dạng run, cứng cơ, rung giật cơ và tăng phản xạ./Serotonin syndrome is a potentially life-threatening condition associated with increased serotonergic activity in the central nervous system. Mental status changes can include anxiety, agitated delirium, restlessness, and disorientation. Autonomic manifestations can include diaphoresis, tachycardia, fever, hypertension, vomiting, and diarrhoea. Neuro-muscular hyperactivity can manifest as tremor, muscle rigidity, myoclonus, and hyper-reflexia.

	• <i>Bupropion, thuốc chống trầm cảm và thuốc cai nghiện thuốc lá / Bupropion, an antidepressant, and tobacco-addiction medication</i> • <i>Thuốc chống trầm cảm ba vòng, như amitriptyline và nortriptyline (Pamelor) / Tricyclic antidepressants, such as amitriptyline and nortriptyline (Pamelor)</i> • <i>Thuốc ức chế monoamine oxidase (MAOIs), thuốc chống trầm cảm như isocarboxazid và phenelzine / Monoamine oxidase inhibitors (MAOIs), antidepressants such as isocarboxazid and phenelzine</i> • <i>Thuốc chữa đau nửa đầu, như carbamazepine, axit valproic và triptans, bao gồm almotriptan, naratriptan và sumatriptan / Anti-migraine medications, such as carbamazepine, valproic acid and triptans, which include almotriptan, naratriptan and sumatriptan</i> • <i>Thuốc giảm đau, chẳng hạn như thuốc giảm đau thuộc nhóm opioid, như codeine, fentanyl, hydrocodone, meperidine, oxycodone và tramadol / Pain medications, such as opioid pain medications including codeine, fentanyl, hydrocodone, meperidine, oxycodone, and tramadol</i> • <i>Pregabalin và gabapentin / Pregabalin and gabapentin</i>
--	--

Những rủi ro và lợi ích trong trường hợp dùng đồng thời Lzd cùng các loại thuốc có khả năng làm tăng serotonin và gây hội chứng serotonin đều cần được xem xét và có ý kiến tham vấn của Hội đồng chuyên môn. Một số thuốc loại này cũng làm tăng nguy cơ kéo dài khoảng QT. / The risks and benefits of simultaneously taking Lzd and any of the above drugs that can potentially increase serotonin levels and cause serotonin syndrome, should be considered in consultation with Expert committee/consilium. There is also a risk of QT prolongation with several of these drugs.

Bảng 3. Các tương tác thuốc hoặc độc tính trùng lặp giữa thuốc kháng retrovirus và phác đồ BPaLM/BPaL / Table 3. Possible drug-drug interactions/overlapping toxicities between antiretrovirals and the BPaLM/BPaL regimens

Các thuốc ARV cần tránh/ ARVs to be avoided	Hướng dẫn/Instructions
Efavirenz (EFV)	• <i>Xét nghiệm tải lượng virus: / Check viral load:</i> • <i>Nếu tải lượng virus được ức chế, tốt nhất nên thay thế bằng các thuốc ức chế integrase như dolutegravir (DTG) hoặc nevirapine. Cho phép ngưng EFV trong từ 5-7 ngày (thay thế vào ngày 1 và sau 5-7 ngày thì bắt đầu phác đồ BPaLM). Nếu bệnh nhân tiến triển nặng thêm, không cần giai đoạn “rửa trôi” / if suppressed, substitute preferably with an integrase inhibitor such as dolutegravir (DTG) or nevirapine. Allow a 5 to 7 day wash out of EFV if possible (substitute on day 1 and then start BPaLM regimen 5-7 days later). If patient is critically ill, no wash out period is necessary.</i> • <i>Nếu tải lượng virus không được ức chế thì chuyển sang điều trị ART bậc 2 và tránh sử dụng PIs /If viral load if not suppressed, switch to 2nd line ART and try to avoid PIs</i> • <i>Việc tái điều trị EFV có thể được thực hiện ngay sau khi kết thúc phác đồ BPaL. / Switching back to EFV can be done immediately after BPaL is stopped at the end of treatment.</i>
<i>Thuốc ức chế protease chứa Ritonavir (PIs) / Ritonavir-containing protease inhibitors (PIs)</i>	• <i>Kiểm tra tải lượng virus: /Check viral load:</i> - <i>Nếu tải lượng virus được ức chế, sử dụng phác đồ kháng retrovirus không có PI. Một giải pháp khả thi là thay thế PI bằng chất ức chế integrase, ví dụ DTG hoặc raltegravir / if suppressed, use an antiretroviral regimen without PI. One possible solution is to substitute the PI with an integrase inhibitor, e.g DTG or raltegravir</i> - <i>Nếu tải lượng virus không giảm, điều chỉnh phác đồ theo hướng dẫn quốc gia / If viral load not suppressed, adjust regimen according to national guidelines</i> • <i>Nếu sử dụng PI có chứa ritonavir, kiểm tra điện tâm đồ (ECG) hai tuần một lần / If a ritonavir-containing PI is used, check ECG every two weeks</i>
Zidovudine (AZT)	• <i>Nguy cơ suy tủy cao khi kết hợp với Lzd. Nếu có thể, ngưng zidovudine và sử dụng tenofovir hoặc abacavir/High risk for myelosuppression in combination with Lzd. If possible, stop zidovudine and use tenofovir or abacavir</i>

1.3 Liều lượng của các thuốc thành phần trong phác đồ / Dosing of the regimen components

Phác đồ BPaLM bao gồm bedaquiline, pretomanid, linezolid (liều 600 mg trong 16 tuần và 300 mg trong 8 tuần) và moxifloxacin đã được thử nghiệm trong nghiên cứu

TB-PRACTECAL, một nghiên cứu thử nghiệm lâm sàng ngẫu nhiên có đối chứng nhân mở, Giai đoạn 2–3, thử nghiệm ba phác đồ điều trị kéo dài 24 tuần trên cơ sở của phác đồ BPaL và so sánh với phác đồ tiêu chuẩn của từng quốc gia dựa trên khuyến nghị của WHO tại thời điểm diễn ra nghiên cứu. / The BPaLM regimen consisting of bedaquiline, pretomanid, linezolid (dose of 600mg for 16 weeks and 300mg for 8 weeks) and moxifloxacin was studied under the TB-PRACTECAL trial, which was a Phase 2–3, open-label randomised controlled trial investigating three different 24-week regimens containing a backbone of BPaL against the locally approved standard of care that was based on WHO recommendations at the time of the study.

Thời gian của phác đồ BPaLM phần lớn được tiêu chuẩn hóa là 6 tháng (26 tuần), trong khi BPaL có thể được kéo dài lên tổng cộng 9 tháng (39 tuần) trong trường hợp bị trì hoãn. / The duration of BPaLM regimen is largely standardized for 6 months (26 weeks),¹¹ whereas BPaL can be extended to a total of 9 months (39 weeks) if the response is delayed.

Việc điều trị ban đầu nên dựa trên liều lượng của từng loại thuốc trong phác đồ theo Bảng 4 dưới đây. Tất cả các loại thuốc nên được dùng hàng ngày trong suốt thời gian điều trị (trừ Bdq) trong bữa ăn. / Treatment initiation should be based on the dosage of each of the drugs in the regimen as shown in Table 4 below. All medicines should be given daily for the whole duration of the treatment (except Bdq) with food.

Sau khi phân tích dữ liệu của nghiên cứu Nix-TB, Zenix-TB và TB-PRACTECAL, trong Hướng dẫn điều trị Lao kháng thuốc cập nhật của WHO vào tháng 12 năm 2022, Lzd được khuyến nghị bắt đầu sử dụng với liều 600mg hàng ngày và duy trì ở liều này trong toàn bộ thời gian điều trị nếu có thể. Việc dùng Lzd ngắt quãng không được khuyến cáo trong hướng dẫn của WHO. / Following the analyses of the Nix-TB, Zenix-TB and TB-PRACTECAL data, in WHO’s updated DR-TB treatment Guide of December 2022, Lzd is recommended to be initiated at a daily dosage of 600mg and be maintained at this dosage for the whole duration of treatment if possible. Intermittent dosing of Lzd is not recommended in the WHO guidelines.

Chỉ được phép điều chỉnh liều Lzd sau 9 tuần đầu sử dụng liều 600 mg hàng ngày và tùy thuộc vào dấu hiệu nhiễm độc liên quan đến Lzd, ví dụ như viêm dây thần kinh thị giác, bệnh lý thần kinh ngoại biên hoặc suy tủy (chi tiết tham khảo phần “3.2 Điều chỉnh phác đồ” ở trang 20-21). / Dose modification of Lzd is only allowed after 9 weeks of 600mg daily depending on significant toxicity associated with Lzd e.g optic neuritis, peripheral neuropathy, or myelosuppression (refer to section “3.2 Regimen modification” on pages 20-21 for details).

¹¹ Hiện tại không có bằng chứng nào về việc sử dụng BPaLM trên 26 tuần (như trong thử nghiệm TB PRACTECAL). Do đó, không có khuyến nghị nào về việc kéo dài điều trị bằng phác đồ BPaLM lên 9 tháng (39 tuần) như phác đồ BPaL./There is currently no evidence available regarding the use of BPaLM for >26 weeks (as in the TB PRACTECAL trial). Hence, there is no similar recommendation for extension of BPaLM treatment to 9 months (39 weeks) as for BPaL.

Bảng 4. Liều dùng của các thuốc thành phần cho người lớn và thanh thiếu niên (tuổi ≥ 14), nặng trên 30kg / Table 4. Dosing of the component drugs for adults and adolescents (aged ≥ 14), weighing over 30 kgs ¹²

Thuốc/Drug	Liều dùng/Dose	Tổng số viên/ Total number of tablets
Bedaquiline (viên 100 mg) /(100 mg tablets) *	400mg/lần/ngày trong 2 tuần, sau đó 200mg/3 lần/tuần trong 24 tuần; HOẶC 200 mg/ngày trong 8 tuần, sau đó 100 mg/ngày trong 18 tuần / 400mg once daily for 2 weeks, then 200mg 3 times per week for 24 weeks afterwards; OR 200mg daily for 8 weeks, then 100mg daily for 18 weeks afterwards	200 - 238
Pretomanid (viên 200 mg) /(200 mg tablets)	200mg/ lần/ngày / 200mg once daily	182
Linezolid (viên 600 mg) (600 mg tablets)	Khuyến nghị dùng 600 mg/lần/ngày trong toàn bộ thời gian điều trị / 600mg once daily is recommended for the whole treatment duration	182
Moxifloxacin (viên 400mg) /(400mg tablet)	400mg/ lần/ngày/400mg once daily	182

Không được phép điều chỉnh liều hoặc gián đoạn đối với Bdq, Mfx và Pa. Do thiếu bằng chứng về việc sử dụng các thuốc khác thuốc nhóm FQ, Nhóm xây dựng hướng dẫn của WHO không khuyến nghị thay thế moxifloxacin bằng levofloxacin. / Dose modifications or individual interruption for Bdq, Mfx and Pa are not allowed. Due to the lack of evidence on the use of other FQs, WHO's Guideline Development Group did not recommend substituting moxifloxacin with levofloxacin.

¹²Đầu năm 2022, WHO đã ban hành “Hướng dẫn cập nhật về quản lý bệnh lao ở trẻ em và thanh thiếu niên” sử dụng trong CTCLQG và các bên liên quan, trong đó hướng dẫn Bdq có thể được sử dụng ở trẻ em mọi lứa tuổi trong phác đồ điều trị ngắn hạn (có chứa Bdq) đường uống hoặc trong phác đồ dài hạn. Do đó, Bdq, Dlm và Lzd hiện được WHO khuyến cáo sử dụng cho bệnh nhân ở mọi lứa tuổi. Hiện tại do thiếu bằng chứng nên không có hướng dẫn nào về sử dụng Pa ở trẻ em dưới 14 tuổi và bệnh nhân nặng < 30kg. Cần có những nghiên cứu sâu hơn và đang được bắt đầu để mở rộng việc sử dụng BPALM/BPaL trên hai nhóm bệnh nhân này./ In early 2022, WHO released “Updated guidance on the management of TB in children and adolescents” informing NTPs and stakeholders that Bdq may be used in children of all ages as part of the all-oral STR (Bdq-containing) regimen or as part of the LTRs. Hence, Bdq, Dlm and Lzd are now recommended by WHO for use in patients of all ages. Currently due to lack of evidence, there is no such guidance for Pa for the use of Pa in children ≤ 14 years of age and patients weighing <30kgs. Further studies are required and being initiated to expand the use of BPALM/BPaL to these two groups of patients.

Hiện tại, WHO khuyến nghị đối với trẻ em dưới 14 tuổi và bệnh nhân nặng dưới 30 kg mắc MDR-/RR-TB nên được xem xét phác đồ điều trị toàn bộ bằng thuốc uống trong 9 tháng, miễn là bệnh nhân còn nhạy cảm với FQ / Currently, WHO recommends that children aged below 14 years, and by default also those patients less than 30 kgs in weight, with pulmonary MDR-/RR-TB, be given consideration for the 9-month all-oral treatment regimen, as long as the patient is FQ-susceptible.⁷

Lưu ý * Nếu một bệnh nhân đủ điều kiện chỉ định phác đồ BPaLM/BPaL nhưng gần đây đã sử dụng phác đồ ngắn hạn đường uống có chứa Bdq được WHO khuyến nghị hoặc các phác đồ khác có chứa Bdq khác, thì cần chú ý có tình trạng kháng Bdq hay không. Nếu Bdq đã được sử dụng trong phác đồ điều trị MDR-/RR-TB trước đó trong hơn 4 tuần, bệnh nhân cần còn nhạy cảm với các thuốc thành phần (Bdq, Lzd và Dlm hoặc Pa nếu Dlm nếu đã sử dụng trong phác đồ trước đó) mới đủ điều kiện thu nhận vào phác đồ BPaLM/BPaL bất kể thời điểm phơi nhiễm. Hội đồng chuyên môn cần hội chẩn từng bệnh nhân và quyết định thu nhận vào phác đồ BPaLM hay BPaL. /

Notes * If a patient who is eligible for the BPaLM/BPaL regimen but has recently taken the WHO-recommended Bdq-containing all-oral STR or other Bdq-containing regimen, a concern would be whether the patient may have developed resistance to Bdq. If Bdq has been used in the previous MDR-/RR-TB treatment regimen for more than 4 weeks, susceptibility to these component drugs (Bdq, plus Lzd and Dlm or Pa if Dlm if used in previous regimen) is required for the patient to be eligible for BPaLM/BPaL regardless of the timing of the previous exposure. The respective Expert TB Committee needs to review the individual patient and decide whether the patient can be initiated on BPaLM or BPaL.

Nếu KSD cho kết quả còn nhạy với Bdq, Mfx (+ Lzd) và không có bằng chứng về việc không dung nạp Bdq, Mfx (hoặc Lzd), thì bệnh nhân đủ điều kiện thu nhận vào phác đồ BPaLM. Nếu KSD cho kết quả còn nhạy với Bdq nhưng kháng Mfx thì bệnh nhân đủ điều kiện thu nhận vào phác đồ BPaL. Cần sử dụng Bdq trong toàn bộ thời gian điều trị bằng phác đồ BPaLM tương ứng 6 tháng (26 tuần) và phác đồ BPaL tương ứng 6 tháng (26 tuần, có thể kéo dài đến 39 tuần). Tiền sử phơi nhiễm với Bdq không làm thay đổi thời gian sử dụng Bdq trong phác đồ BPaL(M) và chỉ nên được cân nhắc trong trường hợp liên quan đến việc điều chỉnh liều nạp Bdq. Bên cạnh đó, Pa chỉ được khuyến nghị kết hợp với Bdq và Lzd, có hoặc không có FQ. / If DST shows susceptibility to Bdq, Mfx (+ Lzd) and there is no documented intolerance to Bdq, Mfx (or Lzd), the patient is eligible for BPaLM. However, if DST shows susceptibility to Bdq and resistance to Mfx, the patient is eligible for BPaL. Bdq should be given throughout the full course of the BPaLM regimen, i.e., 6 months (26 weeks), and for BPaL i.e., 6 months (26 weeks, extendable to 39 weeks). Previous Bdq exposure should not alter the duration of Bdq use in the BPaL(M) regimens. Previous Bdq exposure should only be considered in relation to the adjustment of loading dose of Bdq as described below. Remember that Pa is only recommended in combination with Bdq and Lzd, with or without a FQ.

Nên ưu tiên thực hiện KSD với Bdq (tốt nhất là bằng xét nghiệm sinh học phân tử nhanh, tuy nhiên hiện tại chưa có sẵn). Tuy nhiên, KSD với Bdq có thể không có sẵn nên cần phải có sự đánh giá đối nguy cơ phơi nhiễm trên từng bệnh nhân dẫn đến

tình trạng kháng thuốc tiến triển dựa trên tiền sử và phản ứng với thuốc (xem Bảng 5). / Optimally Bdq DST would be conducted (and preferably by a rapid molecular test, which unfortunately is not available yet). However, as Bdq DST may not be available, there may need to be an individual patient judgement on their risk of exposure having led to resistance developing based on drug history and response (see Table 5).

Bảng 5. Khuyến cáo về liều lượng sau khi gián đoạn Bdq / Table 5. Dosing recommendations after interruption of Bdq

Thời điểm gián đoạn theo tuần / Interruption at week	Thời gian gián đoạn / Duration of interruption	Liều nạp cần thiết / Required loading dose
1-2 (trong thời gian liều nạp) / 1-2 (during loading)	≤ 2 tuần / ≤ 2 weeks	Dùng hết thời gian bù thuốc, sau đó tiếp tục với Bdq liều 200 mg/ngày, ba lần mỗi tuần cho đến khi kết thúc điều trị. / Finish remaining loading days, then continue with Bdq 200 mg/day thrice weekly until end of treatment
1-2 (trong thời gian liều nạp) / 1-2 (during loading)	> 2 tuần < 6 tháng / > 2 weeks < 6 months	400 mg/ngày trong một tuần, sau đó tiếp tục với Bdq 200 mg/ngày ba lần mỗi tuần cho đến khi kết thúc điều trị / 1 week of 400 mg/day, then continue with Bdq 200 mg/day thrice weekly until end of treatment
≥ 3	≤ 2 tuần / ≤ 2 weeks	Không cần liều nạp, tiếp tục dùng Bdq 200 mg/ngày ba lần mỗi tuần cho đến khi kết thúc điều trị / No need for reloading, proceed with Bdq 200 mg/day thrice weekly until end of treatment
≥ 3	> 2 tuần < 6 tháng / > 2 weeks < 6 months	400 mg/ngày trong một tuần, sau đó tiếp tục với Bdq 200 mg/ngày ba lần mỗi tuần cho đến khi kết thúc điều trị / 1 week of 400 mg/day, then continue with Bdq 200 mg/day thrice weekly until end of treatment
Bất kể tuần gián đoạn / Regardless of week of interruption	> 6 tháng / > 6 months	400 mg/ngày trong 2 tuần, sau đó tiếp tục với Bdq 200 mg/ngày ba lần mỗi tuần cho đến khi kết thúc điều trị / 2 weeks of 400 mg/day, then continue with Bdq 200 mg/day thrice weekly until end of treatment

“Khoảng gián đoạn” từ lần dùng Bdq cuối cùng đến lần dùng Bdq hiện tại được tính từ liều Bdq cuối cùng bất kể đó là trong giai đoạn sử dụng liều nạp hay giai đoạn

tiếp tục. Ngoài ra, đối với những bệnh nhân đã được chuyển từ phác đồ điều trị có chứa Bdq trước đó sang phác đồ BPaL/M, việc tính thời gian điều trị trong 26 tuần bắt đầu từ Ngày 1 của phác đồ BPaL/M thay vì vào Ngày 1 của phác đồ trước đó. / The “interruption gap” from the last Bdq intake and the current one is counted from the last dose of Bdq irrespective of whether it is during the loading or continuing phase. In addition, for patients who were shifted from a previous Bdq-containing regimen to BPaL/M, the counting for the duration of 26 weeks of treatment starts from Day 1 of the BPaL/M rather than on Day 1 of the previous Bdq-containing regimen.

Nếu một bệnh nhân có tiền sử sử dụng Bdq và/hoặc Lzd từ 4 tuần trở lên, trong khi chờ kết quả KSD, việc điều trị tùy thuộc vào tình trạng lâm sàng của bệnh nhân. Do vậy: / If a patient has had 4 weeks or more of Bdq and/or Lzd, whilst awaiting their DST results to be available, their treatment depends on their clinical condition. Hence:

Nếu tình trạng lâm sàng của bệnh nhân đủ tốt để đợi kết quả KSD, có thể ngừng điều trị tạm thời để chờ kết quả đủ điều kiện sử dụng phác đồ điều trị ngắn hạn (BPaL/M), theo quy định của từng quốc gia; Và / If the patient’s clinical condition is good and hence the patient can wait for the DST results, stop treatment in the interim and hope for eligibility to a shorter regimen (BPaL/M), as per country policy if allowed; and

Nếu tình trạng bệnh nhân không cho phép chờ đợi, nên sử dụng phác đồ cá nhân dựa trên hướng dẫn của WHO với sự tham vấn của Hội đồng chuyên môn. / If the patient cannot wait, the best individual longer regimen should be designed and initiated based on WHO guidelines in consultation with the TB Expert Committee.

Cần thêm bằng chứng để hiểu rõ hơn về mô hình kháng thuốc trên những bệnh nhân này. / More evidence is needed to better understand the resistance patterns in such patients.

1.4 Thời gian điều trị / Duration of treatment

Phác đồ BPaLM kéo dài 6 tháng (26 tuần) và phác đồ BPaL kéo dài 6 tháng (26 tuần, có thể kéo dài đến 39 tuần): / The BPaLM is given for a duration of 6 months (26 weeks) and BPaL regimen is given for a duration of 6 months (26 weeks, extendable to 39 weeks):

- Thời gian điều trị tiêu chuẩn là 6 tháng (26 tuần) / The standard treatment duration is 6 months (26 weeks)*
- Nếu xác định tình trạng kháng FQ sau khi bắt đầu điều trị phác đồ BPaLM thì nên ngừng moxifloxacin và có thể tiếp tục bằng phác đồ BPaL. / If resistance to FQ is identified after treatment initiation with BPaLM, moxifloxacin should be discontinued, and the regimen can be continued with BPaL.*
- Khi bệnh nhân sử dụng phác đồ BPaL ngay từ đầu hoặc được chuyển đổi sang phác đồ BPaL, có thể kéo dài tổng thời gian lên 9 tháng (39 tuần) (tiếp tục từ khi bắt đầu điều trị bằng BPaLM/BPaL dựa trên kết quả cấy đờm vào thời điểm 4 tháng điều trị) / When the regimen is BPaL from the start or is changed to BPaL, it can be extended to a total of 9 months (39 weeks) (continuing from the start of the therapy with BPaLM/BPaL based on sputum culture at 4 months*

of treatment)

- Nếu kết quả cấy đờm vẫn dương tính sau khi đã điều trị 4 tháng hoặc bệnh nhân không đáp ứng lâm sàng trong khoảng thời gian từ 4 đến 6 tháng, bệnh nhân có thể điều trị thêm 3 tháng (tổng cộng 9 tháng). Việc kết quả nuôi cấy dương tính sau khi kéo dài thời gian điều trị cần được xử lý tùy theo từng trường hợp, đồng thời xem xét đáp ứng lâm sàng của bệnh nhân. Những trường hợp này có thể được trình lên Hội đồng chuyên môn để tiếp tục xử lý. / If the sputum culture taken after the patient has taken 4 months of treatment is still positive or lack of clinical response between 4 and 6 months, the patient can receive an additional 3 months of treatment (total 9 months). Positive cultures after extension of treatment should be dealt with on a ‘case by case’ basis, considering the clinical response of the patient as well. These cases can be presented to the TB expert committee for decision on further management.

1.5 Điều trị nội trú và cấp cứu/Inpatient and ambulatory treatment

- Việc bắt đầu điều trị có thể được thực hiện tại cơ sở cấp cứu hoặc tại bệnh viện tùy theo chính sách quốc gia. / Treatment initiation may be on ambulatory or in-hospital settings based on national policy.
- Nếu có lo ngại về việc theo dõi an toàn thuốc, bệnh nhân có thể nhập viện trong 2 tuần đầu điều trị để đảm bảo bệnh nhân được cung cấp đầy đủ thông tin, thực hiện các xét nghiệm cơ bản để theo dõi khả năng dung nạp đối với phác đồ điều trị. / If there are concerns on the safety monitoring, patients may be hospitalized for the initial 2 weeks of treatment to ensure the patient is well informed, baseline tests are done to monitor patient’s tolerability of the regimen.
- Tất cả bệnh nhân phải được có người theo dõi hồ sơ và hỗ trợ điều trị được đào tạo theo quy định của từng quốc gia. / All patients should have a case manager and a trained treatment supporter based on the national policy.
- Điều trị có kiểm soát trực tiếp (DOT) nên được thực hiện bảy ngày một tuần trong suốt thời gian điều trị. Hỗ trợ tuân thủ điều trị (ví dụ: tại cơ sở y tế hoặc DOT qua hỗ trợ cộng đồng hoặc quan sát tuân thủ điều trị qua video) được thực hiện theo quy định của từng quốc gia./Directly observed treatment (DOT) should be administered seven days a week throughout the full length of treatment. Adherence support (e.g health facility or community-based DOT or video observed treatment) should be initiated based on country specifications.
- Cần cung cấp hỗ trợ chi phí đi lại (và thực phẩm bổ sung nếu cần) trong toàn bộ quá trình điều trị. / Enablers to cover travel expenditures (and food supplements if relevant) should be provided during the whole treatment course.
- Trách nhiệm của người hỗ trợ điều trị đã qua đào tạo là: / Responsibilities of the trained treatment supporter to:
 - Quản lý DOT chặt chẽ và cập nhật thẻ điều trị hàng ngày / Administer strictly DOT and update the patient treatment card daily
 - Đảm bảo bệnh nhân khám và tái khám theo lịch trình; Và / Ensure that the patient attends all scheduled follow-up visits and examinations; and

- Theo dõi chặt chẽ BCBL và xử lý BCBL kịp thời bằng cách thông báo cho bác sĩ lâm sàng; Và / Monitor AE closely and address AE in a timely manner by informing clinical staff; and
- Chủ động liên hệ bệnh nhân nếu bệnh nhân không quay lại điều trị theo lịch trình. / Initiate contacting the patient if the patient fails to return for treatment as per schedule.

1.6 Quy trình xử trí nếu bỏ liều/Procedure following missed doses

- Việc gián đoạn toàn bộ phác đồ BPaLM/BPaL có thể xảy ra bất kỳ lúc nào trong thời gian điều trị, ví dụ do BCBL. / Interruption of the full BPaLM/BPaL regimen may occur at any time during the treatment period, for example needed due to adverse events.
- Nếu bệnh nhân cần ngừng Bdq hoặc Pa thì phải ngừng toàn bộ phác đồ. Cần lưu ý rằng Bdq và Pa phải được sử dụng đồng thời. / If a patient needs to interrupt either Bdq or Pa, it is required to interrupt the entire regimen. Remember that Bdq and Pa must be given together.
- Phác đồ BPaLM/BPaL đầy đủ có thể gián đoạn tạm thời tối đa 14 ngày liên tục trong 9 tuần đầu hoặc tổng cộng tối đa 4 tuần không liên tục. / The full BPaLM/BPaL regimen can be temporarily interrupted for a maximum of 14 consecutive days during the first 9 weeks of treatment or for a maximum cumulative 4 weeks of non-consecutive days.
- Nếu phác đồ bị gián đoạn hơn 14 ngày trong 9 tuần đầu hoặc hơn 35 ngày liên tục sau 9 tuần đầu thì bệnh nhân nên được Hội đồng chuyên môn hội chẩn để chỉ định bước tiếp theo (sử dụng phác đồ cá nhân) / If the regimen is interrupted for more than 14 days in the first 9 weeks or for more than 35 consecutive days after the first 9 weeks, the patient should be referred to the expert TB clinical committee/consilium to decide on further management (an individualized regimen needs to be designed)
- Bất kỳ liều nào bị bỏ lỡ trong thời gian điều trị phác đồ BPaL (bao gồm cả liên tiếp và không liên tiếp) cần được bù vào thời gian cuối của đợt điều trị để hoàn thành 26 tuần hoặc 39 tuần, thời gian bù kéo dài tối đa 60 ngày kể từ thời gian kết thúc dự kiến. / Any missed doses of the full BPaL regimen (including both consecutive and non-consecutive) should be made up at the end of the treatment to complete 26 weeks or 39 weeks of therapy within a maximum period of 60 days after the intended end of treatment duration.
- Không cần bù các liều Linezolid bị bỏ lỡ do BCBL / Missed doses of linezolid alone due to adverse reactions are not to be made up at the end of treatment.
- Cần xác định lý do bỏ lỡ liều, xử lý kịp thời và ghi chép trong bệnh án để phân tích các yếu tố liên quan đến thất bại điều trị. / Reasons for missing treatment must be identified and addressed early and noted in the patient's file for analysis for factors associated with (lack of) treatment success.
- Việc quản lý đầy đủ và xử lý kịp thời các BCBL sẽ cải thiện việc tuân thủ điều trị của bệnh nhân. / Timely and adequate management of adverse events improves patient's adherence.

- *Gián đoạn điều trị từ 2 tháng liên tiếp trở lên được phân loại là "không theo dõi được" và bệnh nhân sẽ không đủ điều kiện để tiếp tục điều trị bằng phác đồ BPaLM.* / Interruption of treatment for two months or more in a row will be classified as "lost to follow-up" and in this case the patient will no longer be eligible for further BPaLM treatment.

1.7 Ngừng phác đồ / Discontinuation of the regimen

Việc ngừng sử dụng phác đồ BPaLM/BPaL ở một số bệnh nhân có thể do một số nguyên nhân, cụ thể như sau: / There might be a need to discontinue the BPaLM/BPaL regimen in some patients, the most common reasons for permanent discontinuation are:

- **Độc tính không thể dung nạp.** *Trường hợp ngừng hoàn toàn Bdq và/hoặc Pa do độc tính không thể dung nạp, bệnh nhân cần được chuyển sang phác đồ khác theo ý kiến của Hội đồng chuyên môn. Trong trường hợp không dung nạp được độc tính của Lzd, có thể giảm liều xuống 300 mg sau khi hoàn thành ít nhất 9 tuần điều trị bằng Lzd với liều hàng ngày 600 mg hoặc ngưng vĩnh viễn nếu tổng thời gian điều trị còn lại không quá 8 tuần.* / **Intolerable Toxicity**¹³. In case Bdq and/or Pa need to be suspended permanently owing to intolerable toxicity, the patient will need to be shifted to another regimen as advised by the Expert Committee. In case of intolerable toxicity to Lzd, the drug may be reduced to 300 mg if tolerable only after completing a total of at least 9 weeks of Lzd treatment with a daily dose of 600mg or suspended permanently if the total remaining duration of the regimen does not exceed 8 weeks.
- *Trong trường hợp chỉ ngừng dùng Mfx, có thể tiếp tục điều trị bằng phác đồ BPaL.* / In case Mfx alone is discontinued, the regimen can be continued as the BPaL regimen.
- **Thất bại điều trị.** *Nếu đáp ứng điều trị trên lâm sàng và xét nghiệm vi khuẩn học kém thì nên xem xét thay đổi phác đồ điều trị. Nếu kết quả nuôi cấy vẫn dương tính ở tháng thứ 4, cần thực hiện lại KSD dù có thay đổi phác đồ hay không, nhằm cung cấp thông tin cho các chỉ định tiếp theo* / **Treatment failure.** If clinical and bacteriological responses to treatment are poor, a change in the treatment regimen should be considered. DST should be repeated if culture is still positive at month 4, whether the regimen is changed or not, to inform future management decisions.
- **Kháng các thuốc thành phần trong các phác đồ BPaL.** *Đối với những bệnh nhân có mẫu đờm xét nghiệm KSD hàng 2 dựa trên kết quả nuôi cấy khi bắt đầu điều trị, có thể chưa có kết quả vào thời gian bắt đầu điều trị. Nếu phát hiện tình trạng kháng bất kỳ loại thuốc thành phần nào trong các phác đồ BPaL sau khi bắt đầu điều trị, thì phải ngừng phác đồ và chuyển bệnh nhân sang phác đồ khác.* / **Resistance to drugs in the BPaL-based regimens.** For patients who submit a sputum sample for culture-based second-line DST at the beginning of treatment, results may not be available until after treatment has started. If resistance to any of the BPaL-based regimen component drugs is discovered after treatment is

¹³WHO operational handbook on tuberculosis. Module 4: treatment - drug-resistant tuberculosis treatment. ISBN 978-92-4-000699-7

initiated, the BPaL-based regimen must be discontinued, and the patient switched to another regimen.

- **Mang thai trong thời gian điều trị.** Đối với những bệnh nhân có thai trong thời gian điều trị, cần điều chỉnh hoặc ngừng sử dụng phác đồ BPaLM/BPaL. Bệnh nhân cần được Hội đồng chuyên môn hội chẩn để xem xét và thảo luận về phương án điều trị, bệnh nhân cần được tham gia vào các cuộc họp hay hội chẩn liên quan đến chỉ định điều trị / **Pregnancy during treatment.** For patients who become pregnant during treatment, it may be advisable to modify or discontinue the BPaLM/BPaL regimen. The patient needs referral to the Expert Committee/Consilium for review and discussion on future treatment. The patient needs to be involved in any discussions and decision making in relation to future treatment.

Trong tất cả các trường hợp nêu trên, bệnh nhân cần được Hội đồng chuyên hội chẩn và chuyển phác đồ cá nhân dựa trên hướng dẫn của WHO / In all above cases, patients should be evaluated by the Expert Committee/consilium and switched to an individualized regimen, based on the WHO guidelines for regimen design.

1.8 Theo dõi điều trị / Patient monitoring schedule

Tất cả các bệnh nhân điều trị bằng phác đồ BPaLM/BPaL phải được đánh giá trước, trong và sau khi điều trị, bao gồm đánh giá lâm sàng, xét nghiệm vi khuẩn học và xét nghiệm cận lâm sàng khác theo lịch trình (Xem Bảng 6). / **All patients receiving treatment with the BPaLM/BPaL regimens should undergo appropriate evaluation at baseline, during and after treatment, including clinical evaluation, bacteriological and laboratory testing, according to the monitoring schedule (See Table 6 below).**

Bảng 6. Lịch theo dõi điều trị phác đồ BPALM/BPaL / Table 6. Monitoring schedules for BPaLM/BPaL regimens

Đánh giá/Examination	Ban đầu/ Baseline	2 tuần/ 2 Weeks	Hàng tháng/ Monthly	Kết thúc điều trị/ End of Treatment	6 và 12 tháng sau kết thúc điều trị/ 6 and 12 months post-treatment
Đánh giá lâm sàng/Clinical Evaluation					
Lâm sàng / Clinical Assessment	X	X	X	X	X
Cân nặng và BMI / Weight and BMI	X	X	X	X	X

Thần kinh ngoại biên / Peripheral neuropathy	X	X	X	X	
Thị lực và thị lực màu (VD: Test Ishihara) / Visual acuity and colour vision test (e.g. Ishihara test)	X	X	X	X	
Đánh giá và theo dõi BCBL / Assessment and follow up of Adverse Events	X	X	X	X	X
Đánh giá kết quả / Outcome evaluation				X	X
Xét nghiệm vi khuẩn học /Bacteriological Evaluations					
Soi đờm / Sputum Smear	X		X	X	X
Nuôi cấy đờm / Sputum Culture	X		X	X	X
KSD / DST	X		Nếu kết quả cấy dương / If culture positive		
Soi/cấy/KSD các mẫu khác / Other samples smear/culture/DST	X		Nếu không đáp ứng điều trị / If no documented response to treatment		
X quang, Điện tâm đồ và các xét nghiệm cận lâm sàng khác / Radiology, ECG, and other Lab Tests					
X-quang ngực / Chest X-Ray	X			X	X
Điện tâm đồ / ECG	X	X	X	X	
Công thức máu toàn phần / Full Blood Count (FBC)	X	X	X	X	
Xét nghiệm chức năng gan / Liver	X	X	X	X	

Function Tests (LFT) i.e ALT, AST, bilirubin					
Điện giải đồ / Serum electrolytes	X				
Urea, Creatinine	X				
Thử thai / Pregnancy Test	X				
HIV/Viêm gan B (HBV) / Viêm gan C (HCV)/ HIV/Hepatitis B virus (HBV) / Hepatitis C virus (HCV)	X				
Đường huyết lúc đói /HbA1C / Fasting Blood Sugar/HbA1C	X				

Lưu ý bổ sung: / Additional remarks:

- *Kết quả đánh giá lâm sàng cơ bản, xét nghiệm máu và ECG có thể được sử dụng để sàng lọc ban đầu nếu được thực hiện < 2 tuần trước khi bắt đầu điều trị.* / Results for baseline clinical evaluation, laboratory blood tests and ECG are valid if dated < 2 weeks before treatment initiation.
- *Cần thực hiện lại xét nghiệm máu/ECG nếu thời điểm xét nghiệm > 2 tuần trước khi bắt đầu điều trị và cần kiểm tra các kết quả này trước khi bắt đầu điều trị. Nên lấy mẫu để nuôi cấy và làm KSD ngay trước khi bắt đầu điều trị. Chứng phân lập từ các mẫu dương tính trong các lần tái khám, bao gồm cả lần đánh giá ban đầu và sau khi hoàn thành điều trị được lưu trữ để kiểm tra bổ sung nếu cần thiết. Nếu một bệnh nhân đủ điều kiện thu nhận vào phác đồ BPaLM/BPaL sau khi đã điều trị bằng bất kỳ phác đồ RR/MDR-TB nào khác và có kết quả nuôi cấy ban đầu âm tính, thì chứng phân lập từ mẫu cấy dương tính cuối cùng trong vòng 3 tháng kể từ phác đồ trước, nên được lưu trữ để xét nghiệm trong tương lai.* / Blood tests/ECG dated > 2 weeks before treatment initiation should be repeated, and results should be checked before treatment initiation. A sputum sample for culture and DST should be collected just before start of treatment. Isolates from all positive cultures collected during every visit, including baseline and after treatment completion, will be stored to allow additional investigations if necessary. If a patient who is eligible for the BPaLM/BPaL treatment following treatment on the any RR/MDR-TB regimen and has a negative baseline culture, the last

positive culture isolate collected within the last 3 months from when the patient was on the previous regimen, should be stored for future testing.

- *Việc theo dõi điều trị nên được tiến hành định kỳ hàng tháng (nếu có chỉ định) trong suốt thời gian điều trị (tức là 6 tháng hoặc 9 tháng trong trường hợp kéo dài thời gian điều trị).* / Monitoring should be continued at monthly intervals (where indicated) for the duration of treatment (i.e 6 months or 9 months in case of treatment prolongation).
- *Việc đánh giá bổ sung có thể được khuyến khích trong từng tình huống cụ thể, bao gồm trường hợp bệnh nhân cao tuổi, bệnh nhân nhiễm HIV, có tình trạng viêm gan liên quan đến HBV hoặc HCV, đái tháo đường hoặc suy gan, suy thận mức độ từ trung bình đến nặng.* / More frequent monitoring may be advisable in specific situations, including elderly people, patients infected with HIV, affected by HBV- or HCV-related hepatitis, diabetes mellitus, or with moderate to severe hepatic or renal impairment.
- *Trong trường hợp rối loạn điện giải hoặc điện tâm đồ bất thường, nên thực hiện đánh giá bổ sung (xem Quản lý BCBL tại Chương 3).* / In case of electrolyte disturbances or ECG abnormalities, more frequent monitoring should be performed, (see management of adverse events Chapter 3).

Tình trạng chức năng toàn thân nên được đánh giá trong sàng lọc ban đầu bằng cách sử dụng Thang đo Karnofsky (Bảng 7). Bệnh nhân được phân loại theo mức độ suy giảm chức năng và có thể được sử dụng để so sánh hiệu quả của các phác đồ, đồng thời đánh giá tiên lượng ở từng bệnh nhân. Điểm Karnofsky càng thấp thì khả năng sống sót đối với hầu hết các bệnh nghiêm trọng càng kém. Điểm số phải được ghi trên Biểu mẫu thu nhận để xác định các yếu tố có thể liên quan đến hiệu quả điều trị kém của BPaLM/BPaL. / The performance status of all patients should be assessed at baseline using the Karnofsky Performance Scale Index (Table 7). This allows patients to be classified as to their functional impairment and can be used to compare effectiveness of different therapies and to assess the prognosis in individual patients. The lower the Karnofsky score, the worse the survival for most serious illnesses. The score should be indicated on the patient enrollment form to identify possible factors related to poor outcomes of the BPaLM/BPaL regimens.

Bảng 7. Thang đo hiệu suất Karnofsky/**Table 7. Karnofsky Performance Scale**

<i>Các định nghĩa; Xếp hạng (%); và tiêu chí /Definitions; Rating (%); and Criteria</i>		
<i>Có thể thực hiện các hoạt động và làm việc bình thường; không cần chăm sóc đặc biệt /Able to carry on normal activity and to work; no special care needed</i>	100	<i>Bình thường không than phiền; không có bằng chứng bệnh tật/Normal no complaints; no evidence of disease</i>
	90	<i>Có thể tiến hành các hoạt động bình thường, có một số dấu hiệu hoặc triệu chứng nhẹ của bệnh/Able to carry on normal activity; minor signs or symptoms of disease</i>
	80	<i>Hoạt động bình thường cần cố gắng, có một số dấu hiệu hoặc triệu chứng của bệnh/Normal activity with effort; some signs or symptoms of disease</i>

<i>Các định nghĩa; Xếp hạng (%); và tiêu chí /Definitions; Rating (%); and Criteria</i>		
<i>Không thể làm việc; có thể sống tại nhà và tự làm hầu hết các nhu cầu cá nhân; hỗ trợ cần thiết ở nhiều mức độ /Unable to work; able to live at home and care for most personal needs; varying amounts of assistance needed</i>	70	<i>Tự chăm sóc bản thân, không thể tiến hành các sinh hoạt bình thường trong nhà hay làm công việc có tính chất hoạt động /Cares for self; unable to carry on with normal activity or do active work</i>
	60	<i>Đôi khi cần trợ giúp nhưng có thể tự chăm sóc đa số các nhu cầu của bản thân/Requires occasional assistance, but can care for most of his personal needs</i>
	50	<i>Cần trợ giúp nhiều và chăm sóc y tế thường xuyên/Requires considerable assistance and frequent medical care</i>
<i>Không thể tự chăm sóc bản thân; yêu cầu mức độ chăm sóc tương đương cơ sở chăm sóc hoặc bệnh viện; bệnh có thể tiến triển nhanh chóng /Unable to care for self; requires equivalent of institutional or hospital care; disease may be progressing rapidly</i>	40	<i>Mất khả năng hoạt động, cần chăm sóc và trợ giúp đặc biệt/Disabled; requires special care and assistance</i>
	30	<i>Mất khả năng hoạt động trầm trọng; cần nhập viện, nhưng chưa phải sắp chết/Severely disabled; hospital admission is indicated although death not imminent</i>
	20	<i>Bệnh rất nặng; cần nhập viện, cần hỗ trợ điều trị tích cực/Very sick; hospital admission necessary; active supportive treatment necessary</i>
	10	<i>Hấp hối, tiến trình chết diễn tiến rất nhanh/ Moribund; fatal processes progressing rapidly</i>
	0	<i>Chết t/ Dead</i>

2 Giám sát và quản lý các biến cố bất lợi / Monitoring and management of adverse events

Quản lý BCBL hiệu quả là yếu tố trọng tâm trong điều trị Lao kháng thuốc. Việc quản lý kém có thể dẫn đến điều trị không đầy đủ, không đều đặn hoặc bỏ trị. Quản lý hiệu quả bao gồm cả việc xác định nhanh chóng và xử lý kịp thời BCBL. / Effective adverse events management is a central component of DR-TB treatment. Poorly managed AEs can lead to inadequate or irregular treatment or to abandonment of treatment altogether. Effective management entails both rapid identification and timely management.

Những bệnh nhân có chẩn đoán bệnh đi kèm hiện tại hoặc có tiền sử bệnh đi kèm nên được đánh giá và có hợp tác đánh giá với các bác sĩ chuyên khoa dựa trên chính sách quốc gia./Patients with a current diagnosis or history of concomitant disease should be assessed and managed as appropriate in collaboration with a specialist based on national policy recommendations.

Hầu hết bệnh nhân điều trị bằng phác đồ BPaLM/BPaL sẽ gặp phải một số BCBL (trong nghiên cứu Nix-TB và TB PRACTECAL, tất cả các bệnh nhân đều gặp phải ít nhất một BCBL). Cần phải tích cực theo dõi các kết quả xét nghiệm trong quá trình

điều trị (ví dụ: công thức máu, chức năng gan, điện giải đồ theo lịch hoặc bổ sung nếu cần thiết) để xác định và xử lý sớm các BCBL, đảm bảo an toàn cho bệnh nhân./Most patients taking the BPaLM/BPaL regimens will experience an adverse event of some kind (in the Nix-TB and TB PRACTECAL study, all patients experienced at least one AE). Active follow-up of monitoring test results is required (e.g CBC, LFTs, electrolytes within the investigational schedule and more frequently when necessary) to identify and manage AEs early and ensure patient safety.

Một BCBL là bất kỳ sự cố y tế không mong muốn nào xuất hiện trong quá trình điều trị bằng thuốc, nhưng không nhất thiết có mối quan hệ nhân quả với việc điều trị. Các BCBL có thể ở mức độ nhẹ, trung bình, nặng hoặc đe dọa tính mạng và có thể do nguyên nhân khác ngoài thuốc hoặc phác đồ điều trị đang dùng./An AE is any untoward medical occurrence that may present during treatment with a pharmaceutical product, but which does not necessarily have a causal relationship with this treatment. AEs may be mild, moderate, severe or life threatening, and may be caused by something other than the drug or therapy being given.

- Việc quản lý BCBL cần cân nhắc đến nhu cầu điều trị và an toàn cho bệnh nhân./Management of AEs should take patient safety and treatment requirements into consideration.
- Các BCBL mức độ nhẹ hoặc trung bình thường có thể được kiểm soát bằng cách sử dụng các thuốc bổ trợ, giảm liều lượng thuốc có liên quan (ví dụ Lzd), hoặc tạm thời gián đoạn toàn bộ phác đồ./Mild or moderate AEs can usually be managed by using adjunct medications, reducing the dose of responsible drug (e.g Lzd), or temporarily interrupting the full regimen.
- Đối với các BCBL kéo dài và nặng hơn, có thể cần phải ngừng sử dụng Lzd hoặc ngưng toàn bộ phác đồ BPaLM/BPaL./For refractory and more severe AEs, Lzd or the full BPaLM/BPaL regimens may need to be discontinued.
- Từng BCBL cần được phân loại theo mức độ nghiêm trọng (Bảng 8). /Each AE should be graded according to the severity grading scale for AEs (Table 8).

Bảng 8. Thang phân loại biến cố bất lợi theo mức độ nghiêm trọng / Table 8. General severity scale to grade adverse events

Độ 1 Nhẹ Grade 1 mild	Độ 2 Trung bình Grade 2 moderate	Độ 3 Nặng Grade 3 severe	Độ 4 Đe dọa tính mạng Grade 4 life-threatening
Khó chịu thoáng qua hoặc nhẹ (<48 giờ); không cần can thiệp/điều trị y tế./ Transient or mild discomfort (<48 hours); no medical intervention/therapy required.	Hạn chế hoạt động từ nhẹ đến trung bình* -có thể cần một số hỗ trợ; không cần hoặc cần can thiệp/điều trị y tế ở mức tối thiểu./ Mild to	Hạn chế hoạt động rõ rệt*, thường cần một số hỗ trợ; cần can thiệp y tế/điều trị, có thể phải nhập viện./ Marked limitation in activity*, some assistance usually required; medical	Cực kỳ hạn chế hoạt động*, cần có sự hỗ trợ đáng kể; cần nhiều can thiệp y tế/liệu pháp, có thể phải nhập viện hoặc chăm sóc cuối đời./Extreme limitation in activity*,

	moderate limitation in activity* -some assistance may be needed; no or minimal medical intervention/therapy required.	intervention/therapy required, hospitalizations possible.	significant assistance required; significant medical intervention/therapy required, hospitalization or hospice care probable.
--	---	---	---

* *Lưu ý: Thuật ngữ 'hoạt động' bao gồm các hoạt động tự chăm sóc cơ bản như tắm rửa, mặc quần áo, di chuyển, tiểu tiện, đại tiện và nấu ăn; ngoài ra còn bao gồm hoạt động xã hội thông thường, hoạt động thích ứng và các hoạt động theo mong muốn khác như đi làm, mua sắm, nấu ăn, sử dụng phương tiện đi lại, theo đuổi sở thích, v.v. / Note: The term 'activity' covers basic self-care functions such as bathing, dressing, toileting, transfer/movement, continence and feeding; but also, usual social and functional activities or adaptive tasks and desirable activities, such as going to work, shopping, cooking, use of transportation, pursuing a hobby, etc.*

2.1 Ghi nhận và báo cáo BCBL / Recording and reporting adverse events

Tất cả các BCBL dẫn đến việc ngừng Lzd tạm thời/vĩnh viễn hoặc ngừng toàn bộ phác đồ BPaLM/BPaL phải được ghi chép cẩn thận trong hồ sơ bệnh án và trong biểu mẫu thu thập dữ liệu BCBL của CTCLQG. Khi một BCBL xảy ra, bác sĩ lâm sàng chính trước tiên phải đánh giá liệu đây có phải là BCBL nghiêm trọng hay cần đặc biệt quan tâm hay không./All AEs leading to temporarily or permanent discontinuation of Lzd or the full BPaLM/BPaL regimens should be carefully recorded in the patient file and documented in the NTPs AE data collection form. When an AE occurs, the clinician responsible for the care of the patient must first assess whether the event is serious or is of special interest.

Một biến cố bất lợi nghiêm trọng là bất kỳ sự cố y tế không mong muốn nào xảy ra ở bất kỳ liều lượng nào./A serious adverse event is any untoward medical occurrence that at any dose:

- *Dẫn đến tử vong/Results in death.*
- *Cần phải nhập viện hoặc kéo dài thời gian nằm viện hiện tại./Requires inpatient hospitalization or prolongation of existing hospitalization.*
- *Dẫn đến tình trạng khuyết tật/mất năng lực kéo dài hoặc nghiêm trọng./Results in persistent or significant disability/incapacity.*
- *Đe dọa tính mạng./Is life-threatening.*
- *Gây bất thường hoặc dị tật bẩm sinh./Cause a congenital anomaly or a birth defect.*
- *Quan trọng về y tế. /Is otherwise medically important.*

Tất cả AESI/SAE phải được báo cáo (sử dụng biểu mẫu báo cáo cảnh giác được quốc

gia) theo chính sách quốc gia. Ngoài ra, SAE/AESI phải được báo cáo trong vòng 72 giờ cho ủy ban cảnh giác được quốc gia/cơ quan quản lý quốc gia phụ trách aDSM./All AESI/SAE should be reported (using the national pharmacovigilance reporting form) in-line with national policy. However, SAE/AESI should be reported within 72 hours to the national pharmacovigilance committee/national regulatory authority in-charge of existing aDSM framework.

Các BCBL được đặc biệt quan tâm đối với phác đồ BPaLM/BPaL là:/Adverse events of special interest for the BPaLM/BPaL regimens are:

- Bệnh lý thần kinh ngoại biên;/Peripheral neuropathy;
- Suy tủy/Myelosuppression;
- Viêm dây thần kinh thị giác;/Optic neuritis;
- Nhiễm độc gan; Và/Hepatotoxicity; and
- Khoảng QT kéo dài/QT-prolongation.

Bất kỳ BCBL nào nêu trên cũng cần được đặc biệt quan tâm và bất kỳ BCBL nào dẫn đến ngưng điều trị hoặc thay đổi liều lượng thuốc cũng phải được báo cáo cho ủy ban cảnh giác được quốc gia/cơ quan quản lý quốc gia phụ trách aDSM./Any of the above adverse events of special interest and any AE leading to treatment discontinuation or change in drug dosage should also be reported to the national pharmacovigilance committee/national regulatory authority in-charge of existing aDSM.

Mang thai trong quá trình điều trị bằng phác đồ BPALM/BPaL cũng phải được báo cáo là BCBL. Mặc dù trong hầu hết trường hợp, bệnh nhân sẽ được chuyển sang phác đồ điều trị khác, nhưng các lần tái khám tiếp theo nên được lên lịch để theo dõi thai kỳ và các thông tin liên quan đến trẻ sơ sinh nếu bệnh nhân sẵn sàng hợp tác và chia sẻ những thông tin cần thiết. Việc này phải được thực hiện dựa trên quy định của ủy ban cảnh giác được quốc gia/cơ quan quản lý quốc gia./Pregnancy during treatment with the BPaLM/BPaL regimens should also be reported as an AE. Although the patient will be switched to another regimen in most cases, follow-up visits should be scheduled to document the outcome of the pregnancy and information concerning the infant if the patient is willing to collaborate and share the necessary information. This should be done based on the national pharmacovigilance committee/ national regulatory.

Điều quan trọng là phải đánh giá tất cả các BCBL để xác định mối quan hệ nhân quả với các thuốc trong phác đồ, đặc biệt là các thuốc mới hoặc bất kỳ loại thuốc nào khác được sử dụng để kiểm soát các bệnh đi kèm. Việc đánh giá cần xem xét tất cả các yếu tố có liên quan (ví dụ: tiền sử bệnh, các yếu tố nguy cơ, tiền sử dùng thuốc, các thủ thuật, tiến triển của bệnh) để loại trừ các yếu tố nhiễu nhằm xác định mối quan hệ của BCBL trong kế hoạch quản lý. Đánh giá nguyên nhân (CA) phải được thực hiện bởi cấp cao hơn trong hệ thống y tế, ví dụ: Cơ quan Cảnh giác Được Quốc gia, chứ không phải bởi bác sĩ điều trị. Những tuyên bố không chính xác có thể có tác động lớn đến loại thuốc mới như Pa, vì vậy Đánh giá nguyên nhân chỉ nên được

thực hiện bởi những chuyên gia có chuyên môn sâu về Đánh giá nguyên nhân /It is important that all adverse events be evaluated to determine their causal relationship with the drugs in the treatment regimen, especially novel drugs, or any other drug used for comorbidity management. This evaluation should consider all other possible causal factors (e.g medical history, risk factors, past drug use, concomitant procedures, TB progression). This will determine the relationship of the AE by ruling out other possible factors which can support on the management plan. Causality Assessment (CA) should be done by a higher level of the health system e.g by the National Pharmacovigilance Unit, and not by the attending physician. Inaccurate statements could have major impact on a new drug such as Pa, so CA should only be done by those with the expertise on how to do CA.

2.2 Điều chỉnh phác đồ / Regimen modification

Quản lý an toàn BCBL có thể dẫn đến giảm liều hoặc ngừng sử dụng các thuốc thành phần. Tuy nhiên, do phác đồ BPALM/BPaL đã được nghiên cứu như một phác đồ điều trị tiêu chuẩn nên việc điều chỉnh phác đồ bằng việc ngừng sớm hoặc thay thế bất kỳ loại thuốc thành phần nào có thể dẫn đến kết quả điều trị kém. /Safe management of AEs may warrant dose reduction or discontinuation of the component drugs. However, the BPALM/BPaL regimens has been studied as a standardized course of treatment. Modification of the regimen through early discontinuation or replacement of any of the component drugs may result in poor treatment outcomes.

Bảng 9. Liều dùng Linezolid / Table 9. Linezolid dosing

Phác đồ/ Regimen	1-9 tuần điều trị/1- 9 weeks of treatment	10-18 tuần điều trị/ 10-18 weeks of treatment	>18-26 tuần điều trị/>18-26 weeks of treatment	27-39 tuần/27-39 weeks
BPAL(M)	600 mg mỗi ngày, tốt nhất là kéo dài trong suốt thời gian điều trị /600 mg daily, ideally continued throughout the regimen duration	Nếu không dung nạp, Lzd có thể giảm xuống 300 mg mỗi ngày cho đến khi kết thúc điều trị hoặc tiếp tục dùng lại liều 600 mg mỗi ngày bất cứ thời điểm nào nếu dung nạp được, nhưng lý tưởng nhất là không bỏ lỡ /If not tolerated, Lzd may be reduced to 300 mg daily until the end of the	Nếu cần có thể bỏ Lzd cho đến khi kết thúc điều trị, dùng các liều Bdq, Pa + Mfx còn lại để hoàn thành phác đồ; hoặc Lzd có thể tái sử dụng lại bất cứ thời điểm nào với liều 600 mg hoặc 300 mg mỗi ngày, tùy theo khả năng dung nạp /If necessary, Lzd may be omitted until the end of treatment with Bdq, Pa + Mfx remaining to	Không thể kéo dài phác đồ /Regimen cannot be extended

Phác đồ/ Regimen	1-9 tuần điều trị/1- 9 weeks of treatment	10-18 tuần điều trị/ 10-18 weeks of treatment	>18-26 tuần điều trị/>18-26 weeks of treatment	27-39 tuần/27-39 weeks
		treatment, or resumed anytime to 600 mg daily, as tolerated, but ideally not be omitted	complete the regimen; or Lzd may be restarted anytime at either 600 mg or 300 mg daily, as tolerated	

Linezolid có thể bị gián đoạn tạm thời hoặc giảm liều xuống 300 mg tùy thuộc vào mức độ BCBL hoặc các BCBL nghiêm trọng, có thể ngừng vĩnh viễn linezolid sau khi hoàn thành 9 tuần điều trị ở liều 600 mg (Bảng 9). Tuy nhiên, nếu có độc tính đáng kể liên quan đến Lzd (tùy thuộc vào mức độ của các BCBL cụ thể hoặc các BCBL nghiêm trọng), bao gồm viêm dây thần kinh thị giác, bệnh lý thần kinh ngoại biên hoặc suy tủy độ 2 trở lên, có thể thực hiện các điều chỉnh sau: / Linezolid can be temporarily interrupted or reduced to 300 mg depending on the severity of adverse events or serious adverse events, or permanently discontinuation of linezolid after completing 9 weeks of treatment with 600 mg (Table 9). However, if there is significant toxicity (depending on the severity of specific adverse events or serious adverse events) associated with Lzd, including optic neuritis, Grade 2 or higher of peripheral neuropathy or myelosuppression, the following modifications are possible:

Nên tránh bất kỳ sự gián đoạn hoặc thay đổi liều lượng nào của Lzd trong 9 tuần đầu tiên với liều 600 mg mỗi ngày, đề xuất điều chỉnh cần được Hội đồng chuyên môn xem xét và đánh giá lâm sàng cẩn thận để quản lý và theo dõi phù hợp theo chỉ định trong hướng dẫn lâm sàng. Hội đồng chuyên môn nên cân bằng nguy cơ điều trị không đầy đủ và tái phát với gánh nặng điều trị bổ sung/kéo dài. Bệnh nhân có thể cần ngưng toàn bộ phác đồ và chuyển sang phác đồ điều trị cá nhân dài hạn. / Any interruption or dosage modification of Lzd with a total exposure of less than 9 weeks with 600mg Lzd daily, should be avoided, and any such proposal must be discussed with the Expert Committee and followed by a careful clinical assessment to observe the effect and managed accordingly, as specified in the clinical guide. The Expert Committee should balance the risk of inadequate treatment and recurrence with the burden of additional/ prolonged treatment. The regimen may need to be discontinued and the patient started an individualized longer treatment regimen.

*Nếu BCBL xảy ra trong bốn tuần đầu điều trị mà không cần phải điều chỉnh liều, gián đoạn hoặc ngừng Lzd thì được phép gián đoạn **PHÁC ĐỒ BPaL ĐẦY ĐỦ** (trong tối đa 14 ngày (dùng cả ba loại thuốc thành phần trong thời gian này), sau đó nên bắt đầu lại **PHÁC ĐỒ BPaL ĐẦY ĐỦ** bao gồm Lzd 600mg mỗi ngày. Nếu thời gian gián đoạn quá 14 ngày, bệnh nhân phải được rút khỏi phác đồ điều trị BPaL và*

được điều trị bằng phác đồ thay thế. / If an AE occurs during the first four weeks of treatment that does not require a dose modification, interruption, or discontinuation of Lzd, then an interruption of the **FULL BPaL REGIMEN** is allowed for a maximum of 14 days (all three component medicines must be withheld together during this time), after which the **FULL BPaL REGIMEN** should be recommenced, including Lzd 600mg daily. If the interruption exceeds 14 days, the patient must be withdrawn from the BPaL treatment cohort and provided with an alternative regimen.

Bất kỳ điều chỉnh nào về liều lượng Lzd cần phải được thảo luận với Hội đồng chuyên môn. Trong trường hợp có độc tính cần ngừng sử dụng/giảm liều Lzd, Hội đồng chuyên môn nên cân bằng nguy cơ điều trị không đầy đủ và tái phát với gánh nặng điều trị bổ sung/kéo dài. Tăng cường hiệu quả điều trị bằng cách chuyển bệnh nhân từ phác đồ BPaLM hoặc BPaL sang phác đồ cá nhân dài hạn. / Any modification of the Lzd dosage needs to be discussed with the Expert Committee. In case of toxicities requiring Lzd interruption/dose reduction, the Expert Committee / Consilium should balance the risk of inadequate treatment and relapse with the burden of additional/prolonged treatment. The regimen may need to be strengthened, with the patient being switched from a BPaLM or BPaL regimen and started on an individualized longer treatment regimen.

Bedaquiline and/or Pretomanid

- Không được phép điều chỉnh liều Bdq và Pa trong quá trình điều trị bằng phác đồ BPaLM/BPaL (chỉ được phép điều chỉnh liều Lzd, theo các hạn chế như trên). Liều Bdq và Pa được cố định (ngoại trừ việc giảm liều Bdq 400 mg mỗi ngày xuống 200 mg 3 lần một tuần sau 14 ngày điều trị đầu tiên hoặc từ 200 mg mỗi ngày xuống 100 mg sau 8 tuần điều trị)./No dose modifications are allowed for both Bdq and Pa at any time during treatment with the BPaLM/BPaL regimens (only dose modification of Lzd is allowed, according to the restrictions above). The doses of Bdq and Pa are fixed (except for the routine reduction of Bdq 400mg daily to 200mg 3 times a week after the first 14 days of treatment or from 200 mg daily to 100 mg after 8 weeks of treatment).
- Liều nạp Bdq cần tuân theo khuyến cáo tại Bảng 5, trang 13./Loading dose of Bdq should follow the recommendations given in Table 5, page 13.
- Không được phép gián đoạn chỉ Bdq hoặc Pa. Nếu cần ngừng Bdq hoặc Pa thì cần ngừng toàn bộ phác đồ BPaL ngay lập tức./No interruption of Bdq or Pa alone is allowed. If Bdq or Pa need to be interrupted, then the full BPaL regimen must be interrupted at once.
- Không được phép ngừng vĩnh viễn Bdq hoặc Pa. Nếu cần ngừng sử dụng Bdq hoặc Pa, thì phải ngừng sử dụng toàn bộ phác đồ BPaLM/BPaL và bệnh nhân được chuyển sang phác đồ điều trị thay thế./Permanent discontinuation of Bdq or Pa is not allowed. If Bdq or Pa need to be discontinued, then the full BPaLM/BPaL regimens must be discontinued, and the patient transferred to an alternative regimen.
- **Không được sử dụng Pa ngoài phác đồ điều trị BPaLM/BPaL./Pa should not be used ever outside the BPaLM/BPaL treatment regimens.**

Phác đồ BPaLM/BPaL đầy đủ / The full BPaLM/BPaL regimens

- Nếu một BCBL xảy ra trong 9 tuần điều trị đầu tiên mà không cần phải điều chỉnh liều, gián đoạn hoặc ngừng sử dụng Lzd, thì được phép gián đoạn **PHÁC ĐỒ BPaL ĐẦY ĐỦ** (tất cả các loại thuốc thành phần phải đều ngưng sử dụng trong thời gian này) trong tối đa 14 ngày, sau đó nên bắt đầu lại **PHÁC ĐỒ BPaL ĐẦY ĐỦ**, bao gồm Lzd 300mg mỗi ngày. Nếu thời gian gián đoạn vượt quá 14 ngày liên tục trong 9 tuần đầu tiên hoặc tổng cộng 4 tuần gián đoạn không liên tiếp, bệnh nhân phải ngừng phác đồ điều trị BPaLM/BPaL và điều trị bằng phác đồ thay thế./If an AE occurs during the first nine weeks of treatment that does not require a dose modification, interruption, or discontinuation of Lzd, an interruption of the **FULL BPaLM/BPaL REGIMENS** (all component medicines must be withheld together during this time) **is allowed for a maximum of 14 days**, after which the **FULL BPaLM/BPaL REGIMENS** should be recommenced, including Lzd 300mg daily. If the interruption exceeds 14 consecutive days during the first 9 weeks or a cumulative 4 weeks of non-consecutive interruption, the patient must be withdrawn from the BPaLM/BPaL treatment regimens and provided with an alternative regimen.

Bất kỳ sự gián đoạn điều trị nào cũng nên được thảo luận trước, tốt nhất là trong vòng 1-2 ngày với Hội đồng chuyên môn, và ưu tiên trước khi ngừng điều trị. Nếu bệnh nhân thất bại điều trị, Hội đồng chuyên môn cần xem xét và chỉ định phác đồ cá nhân dựa trên các khuyến cáo của WHO. / Any treatment interruptions should be discussed in advance or preferably within 1-2 days with the Expert Committee/Consilium, and optimally prior to interruption of treatment. If a patient is failing treatment, he/she should be referred to the Expert Committee / Consilium for review and design of a new individualized regimen based on WHO recommendations on regimen design.

***Sai sót về thuốc** được định nghĩa là những sai sót ngoài ý muốn trong việc kê đơn, cấp phát và sử dụng thuốc có thể gây hại cho người bệnh (ví dụ kê sai thuốc, sai liều lượng, quá liều). Sai sót này phải được quản lý theo từng trường hợp cụ thể, đặc biệt khi cần điều chỉnh phác đồ điều trị. Báo cáo sai sót về thuốc phải tuân theo hướng dẫn quốc gia. Tuy nhiên, nếu cần nhập viện thì phải báo cáo là BCBL nghiêm trọng và cần được báo cáo khi ngừng điều trị. / **Medication errors** are defined as unintended mistakes in the prescribing, dispensing and administration of a medicine that could cause harm to a patient (e.g prescription of wrong drug, wrong dosage, overdose). This must be managed on a case-by-case basis, especially when regimen modification is required. Reporting for medication error should follow national policy guide. However, if it requires hospitalization then it should be reported as SAE and should also be reported when it required treatment interruption.*

Trong trường hợp sai sót về thuốc dẫn đến gián đoạn điều trị hoặc ngừng vĩnh viễn phác đồ thì cần được thảo luận với Hội đồng chuyên môn để đánh giá tình trạng của bệnh nhân và lập kế hoạch quản lý. / In cases where the medication error leads to either a treatment interruption or permanent discontinuation of the regimen should be

discussed with the Expert Committee/Consilium to assess the patient's condition and plan management.

2.3 Quản lý lâm sàng BCBL được đặc biệt quan tâm / Clinical management of adverse events of special interest

2.3.1 Bệnh lý thần kinh ngoại biên / Peripheral neuropathy

Tình trạng các dây thần kinh truyền thông tin từ não hoặc tủy sống đến các cơ quan khác bị tổn thương hoặc có bệnh. Các dây thần kinh ngoại biên tạo thành một mạng lưới phức tạp kết nối não và tủy sống với hệ thống cơ, da và các cơ quan nội tạng. / Occurs in conditions in which nerves that carry messages to and from the brain or spinal cord to the rest of the body are damaged or diseased. Peripheral nerves make up an intricate network that connects the brain and spinal cord to the muscles, skin, and internal organs.

Bệnh lý thần kinh ngoại biên cực kỳ phổ biến ở những bệnh nhân dùng Lzd và gặp phải ở 80% bệnh nhân trong nghiên cứu Nix-TB. Bệnh lý thần kinh ngoại biên thường xảy ra sau 3 tháng bắt đầu điều trị (thường khởi phát muộn). Tuy nhiên, ở hầu hết bệnh nhân, các triệu chứng của bệnh lý thần kinh ngoại biên sẽ biến mất sau khi giảm, gián đoạn hoặc ngừng vĩnh viễn Lzd / Peripheral neuropathy is extremely common in patients taking Lzd and was experienced by 80% of the patients in the Nix-TB study. The peripheral neuropathy generally occurred after 3 months of treatment initiation (i.e onset is generally delayed). In most patients however, the symptoms of peripheral neuropathy disappeared after reduction, interruption, or discontinuation of Lzd.

Kết quả nghiên cứu thử nghiệm Zenix-TB và TB-PRACTECAL mới hoàn thành gần đây cho thấy rằng việc sử dụng liều thấp hơn 1200mg và/hoặc thời gian dùng linezolid dưới 6 tháng có thể có hiệu quả cao và cải thiện độ an toàn, bao gồm cả bệnh lý thần kinh ngoại biên. / The recently completed Zenix-TB and TB-PRACTECAL trials observed that lower doses and/or shorter durations of linezolid than 1200mg for 6 months appear to have high efficacy and improved safety, including in relation to peripheral neuropathy.

Tất cả bệnh nhân nên được đánh giá hàng tháng đối với các triệu chứng gợi ý đau thần kinh bằng cách sử dụng “Thang sàng lọc nhanh bệnh lý thần kinh ngoại biên” (BPNS - xem Phụ lục 1), cho phép phân loại dựa trên các triệu chứng chủ quan. / All patients should be assessed monthly for symptoms suggestive of neuropathic pain using the “Brief Peripheral Neuropathy Screen” (BPNS – see Annex 1), which allows for subjective grading of the symptoms.

Mặc dù các triệu chứng thường khó xác định và có thể thay đổi theo từng cá nhân, nhưng cơn đau thần kinh thường được mô tả là “bỏng rát”, “cảm giác như điện giật”, “ngứa râm ran” và “đau nhói”. Triệu chứng có thể thay đổi từ đau liên tục đến đau nhói từng cơn, cơn đau thường xuất hiện mà không cần kích thích, nhưng có thể tăng nếu có kích thích. / Although difficult to define and variable for everyone, neuropathic pain is often described as “burning”, “electric”, “tingling”, and

“shooting” in nature. It can vary from a constant pain to intermittent sharp shooting pains. As described, the pain is most often present without associated stimulation, but can be exacerbated by stimuli.

Một số nguyên nhân phổ biến khác gây bệnh lý thần kinh ngoại biên bao gồm sử dụng rượu, các thuốc khác, nhiễm HIV hoặc đái tháo đường; cần đánh giá các nguyên nhân này trên bất kỳ bệnh nhân nào được phát hiện mắc bệnh lý thần kinh ngoại biên. /Other common causes of peripheral neuropathy include alcohol use, other medications, HIV infection or diabetes mellitus, and these causes should also be assessed in any patient found to have peripheral neuropathy.

Bệnh nhân có các dấu hiệu và triệu chứng của bệnh lý thần kinh ngoại biên (không liên quan đến linezolid) nên được chẩn đoán phân biệt ban đầu, xét nghiệm điện giải và sàng lọc các tình trạng khác ảnh hưởng đến bệnh lý thần kinh ngoại biên như rối loạn sử dụng rượu hoặc đái tháo đường. Xem xét giải quyết/ngăn chặn tất cả các yếu tố khác có liên quan và sàng lọc lại. /Patients with signs and symptoms of peripheral neuropathy (not associated with linezolid) at baseline should have a differential diagnosis, check electrolytes, and screen for other conditions impacting on peripheral neuropathy such as alcohol use disorder or diabetes. Consider solving/stopping all the contributing factors and invite the patient for rescreening.

Nếu các triệu chứng thuyên giảm, có thể bắt đầu điều trị BpaLM/BPaL. Ở những bệnh nhân có triệu chứng độ 1 và 2, cần cân nhắc rủi ro và lợi ích của việc điều trị bằng phác đồ BpaLM/BPaL và có kế hoạch theo dõi trước khi bắt đầu điều trị. Bệnh lý thần kinh ngoại biên độ 3 và 4 tại thời điểm sàng lọc ban đầu là chống chỉ định tương đối đối với phác đồ BpaLM/BPaL, những bệnh nhân này nên được Hội đồng chuyên môn xem xét chỉ định và việc quản lý nên có sự hỗ trợ của bác sĩ chuyên khoa. /If the symptoms resolve, BpaLM/BPaL treatment can be initiated. In patients with grade 1 and 2 symptoms, weigh the risks and benefits of treatment with the BpaLM/BPaL regimens and consider establishing a monitoring plan prior to treatment initiation. Grade 3 and 4 peripheral neuropathies at baseline is a relative contraindication for the BpaLM/BPaL regimens, these patients should be discussed with Expert Committee/Consilium and management should include a specialist support wherever possible.

Ngoài ra, tất cả bệnh nhân có triệu chứng bệnh thần kinh ngoại biên nên được kiểm tra phản xạ gân sâu tại mắt cá chân, chạm nhẹ bằng tăm bông/chỉ hoặc kiểm tra độ rung bằng âm thoa 128 Hz (Phụ lục 1). /In addition, all patients with symptoms of peripheral neuropathy should be examined including deep tendon ankle reflexes, light touch perception with a cotton swab / monofilament or vibration testing with a 128-Hz tuning fork (Annex 1).

Bảng 10. Quản lý lâm sàng bệnh lý thần kinh ngoại biên theo mức độ nghiêm trọng/
Table 10. Clinical management of peripheral neuropathy according to severity grading

Độ nghiêm trọng/Grade Severity	Độ 1 Nhẹ Grade 1 mild	Độ 2 Trung bình Grade 2 moderate	Độ 3 Nặng Grade 3 severe	Độ 4 Đe dọa tính mạng Grade 4 life-threatening
<i>Cảm giác thần kinh/Neurosensory alteration</i>	<i>Khó chịu nhẹ: không cần điều trị; và/hoặc điểm BPNS từ 1-3 ở bất kỳ bên nào/Mild discomfort: no treatment required; and/or BPNS subjective sensory neuropathy score 1-3 on any side</i>	<i>Khó chịu vừa phải: cần dùng thuốc giảm đau không gây nghiện; và/hoặc điểm BPNS từ 4-6 ở bất kỳ bên nào/ Moderate discomfort: non-narcotic analgesia required; and / or BPNS subjective sensory neuropathy score 4-6 on any side</i>	<i>Khó chịu nghiêm trọng: hoặc cần dùng thuốc giảm đau gây mê để cải thiện triệu chứng; và/hoặc điểm BPNS từ 7-10 ở bất kỳ bên nào/ Severe discomfort: or narcotic analgesia required with symptomatic improvement; and / or BPNS subjective sensory neuropathy score 7-10 on any side</i>	<i>Mất cảm giác; hoặc không đáp ứng với thuốc giảm đau gây mê/Incapacitating; or not responsive to narcotic analgesia</i>
<i>Xử lý/Action</i>	<i>Dừng hoặc giảm liều Lzd. Nếu các triệu chứng được cải thiện, cân nhắc sử dụng lại Lzd ở liều 300 mg./Stop or reduce dose of Lzd. If symptoms improve, consider restarting</i>	<i>Dừng Lzd, điều trị triệu chứng. Nếu các triệu chứng được cải thiện, cân nhắc sử dụng lại Lzd ở liều 300 mg. Dừng vĩnh viễn Lzd nếu các triệu chứng xuất hiện lại/Stop Lzd, provide, symptomatic care. If symptoms improve,</i>	<i>Dừng Lzd, không sử dụng lại. Điều trị triệu chứng /Stop Lzd, do not restart. Provide symptomatic relief</i>	<i>Dừng Lzd, không sử dụng lại. Điều trị triệu chứng /Stop Lzd, do not restart. Provide symptomatic relief</i>

	Lzd at a lower dose 300 mg.	consider restarting Lzd at or 300 mg. Stop Lzd permanently if symptoms reappear		
--	-----------------------------	---	--	--

Điều trị triệu chứng/Symptomatic relief:

- *Độ 1, xem xét tăng liều pyridoxine lên 200 mg/ngày.*/In grade 1, consider increasing the dose of pyridoxine to 200 mg/day.

- *Độ 2, tư vấn bệnh nhân và theo dõi chặt chẽ. Nếu còn đau, cân nhắc bắt đầu dùng thuốc chống viêm không steroid, acetaminophen. Nếu không cải thiện, cân nhắc chuyển sang dùng gabapentin hoặc pregabalin để giảm triệu chứng.*/In grade 2, counsel patient and monitor closely. If painful, consider starting non-steroidal anti-inflammatory drugs, acetaminophen. If there is no improvement, consider changing to gabapentin or pregabalin to alleviate symptoms.

Bảng 11. Thuốc điều trị bệnh lý thần kinh ngoại biên/**Table 11. Drugs used in the treatment of peripheral neuropathy**

Gabapentin	<i>Bệnh lý thần kinh ngoại biên/Peripheral neuropathy</i>	<i>Đau thần kinh, liều ban đầu 100–300 mg mỗi ngày; tăng liều sau mỗi 3–7 ngày tùy theo đáp ứng; mức thông thường là 1,8–3,6 g mỗi ngày chia 3 lần /Neuropathic pain, initially 100–300 mg daily; increase dose gradually every 3–7 days according to response; usual range 1.8–3.6 g daily in 3 divided doses</i>	<u><i>Tác dụng phụ: buồn ngủ/</i></u> <u><i>Adverse events: drowsiness</i></u> <i>Thận trọng: Điều chỉnh liều với bệnh nhân suy thận/Caution: Dose adjustment in renal failure</i> <i>Tránh dừng đột ngột (có thể gây lo lắng, mất ngủ, buồn nôn, đau và đổ mồ hôi); giảm dần liều trong ít nhất một tuần /Avoid stopping abruptly (may cause anxiety, insomnia, nausea, pain, and sweating); gradually reduce dose over at least a week</i>
Pregabalin	<i>Bệnh lý thần kinh ngoại biên/Peripheral neuropathy</i>	<i>Tấn công: 150–300 mg mỗi ngày chia 8–12 giờ/Initial: 150–300 mg daily divided q8–12hr</i> <i>Duy trì: Có thể tăng lên 300 mg mỗi ngày chia 8–12 giờ sau 1 tuần, nếu cần/Maintenance: May</i>	<u><i>Tác dụng phụ: chóng mặt, buồn ngủ/</i></u> <u><i>Adverse events: dizziness, somnolence</i></u> <i>Tránh dừng đột ngột (có thể gây lo lắng, mất ngủ, buồn nôn, đau và đổ mồ hôi); giảm dần liều trong ít nhất một tuần /Avoid stopping abruptly (may</i>

		increase to 300 mg daily divided q8-12hr after 1 week, as needed	cause anxiety, insomnia, nausea, pain, and sweating); gradually reduce dose over at least a week
--	--	--	--

Cần thận trọng vì pregabalin gây tăng tiết serotonin có khả năng gây ra hội chứng serotonin và gabapentin làm tăng nồng độ serotonin trong cơ thể người./Caution should be applied as pregabalin with its serotonergic action has a liability to cause serotonin syndrome and gabapentin increases serotonin concentrations in the human body.

Sử dụng pyridoxine/Use of pyridoxine

Trước đây, pyridoxine đã được khuyến nên sử dụng ở bệnh nhân lao, cả lao nhạy cảm và lao kháng thuốc, những người có nguy cơ cao mắc bệnh thần kinh ngoại biên do thuốc, ví dụ như bệnh nhân được điều trị bằng isoniazid hoặc linezolid liều cao hoặc những người đang dùng cycloserine/teridizone. Một ví dụ về liều phòng ngừa được khuyến nghị là 50 mg mỗi ngày cho mỗi 250 mg cycloserine. Đối với những người xuất hiện các dấu hiệu và triệu chứng liên quan đến bệnh lý thần kinh ngoại biên, có thể tăng liều lên tới đa 200 mg mỗi ngày. Tuy nhiên, không có bằng chứng cho thấy pyridoxine làm giảm nguy cơ gây bệnh lý thần kinh ngoại biên do Lzd./Previously pyridoxine has been advised to be used in TB patients, both drug-susceptible and drug-resistant, who are at high risk of drug-induced peripheral neuropathy, e.g patients treated with high dose isoniazid or linezolid, or those being given cycloserine/teridizone. An example of the recommended preventive dosage was 50 mg daily for every 250mg of cycloserine. For those who develop signs and symptoms related to peripheral neuropathy, the dosage can be increased to a maximum of 200 mg daily. However, there is no evidence for pyridoxine reducing the risk of developing Lzd-induced peripheral neuropathy.

2.3.2 Suy tủy/Myelosuppression

Suy tủy là sự ức chế tủy xương, khi hoạt động của tủy xương suy giảm, dẫn đến giảm sản xuất tế bào máu, gây ra:/Myelosuppression refers to bone marrow suppression in which there is a decrease in bone marrow activity, resulting in reduced production of blood cells. This leads to:

- *Thiếu máu/Anaemia*
- *Giảm bạch cầu trung tính/Neutropaenia*
- *Giảm tiểu cầu/Thrombocytopaenia*

Biến chứng suy tủy rất phổ biến ở những bệnh nhân dùng Lzd và 47% bệnh nhân trong nghiên cứu Nix-TB gặp phải tình trạng thiếu máu, đây là tình trạng phổ biến nhất và ít gặp hơn ở những bệnh nhân dùng Lzd liều thấp trong các thử nghiệm ZeNix-TB và TB PRACTECAL. Suy tủy thường xảy ra trong vòng 3 tháng đầu điều trị (tức là khởi phát sớm). Hầu hết các trường hợp có thể được xử lý bằng cách giảm

liều hoặc ngừng Lzd./Myelosuppression is very common in patients taking Lzd and was experienced by 47% of the patients in the Nix-TB study with anaemia being the most prevalent and less common in patients who low doses of Lzd in ZeNix-TB and TB PRACTECAL trials. Myelosuppression occurred generally within the first 3 months of treatment (i.e early onset). Most cases can be managed with Lzd dose reduction or interruption.

Cần theo dõi chặt chẽ những thay đổi về huyết sắc tố (Hb), đặc biệt là trong tháng đầu và tháng thứ 2 điều trị, bằng việc kiểm tra công thức máu toàn phần định kỳ vào tuần 2, tuần 4 và hàng tháng. /Close monitoring of changes in haemoglobin (Hb) is necessary, especially in the 1st and 2nd months of treatment, with a routine check of FBC at week 2 and week 4, and then monthly.

Các nguyên nhân khác gây thiếu máu (lao, thiếu sắt, xuất huyết dạ dày-tiêu hóa, v.v.) cần được chẩn đoán loại trừ, mặc dù những nguyên nhân này ít xuất hiện trong quá trình điều trị, đặc biệt nếu bệnh nhân đã có cải thiện trên lâm sàng. Có rất ít bằng chứng cho thấy việc bổ sung pyridoxine vào chế độ điều trị BPaLM/BPaL sẽ ngăn ngừa tình trạng suy tủy./Other causes of anemia (TB, iron-deficiency, occult gastrointestinal bleeding, etc.) are possible and should be checked and excluded, although these are less likely to occur in the middle of treatment, especially if the patient is clinically improving. There is limited evidence that adding pyridoxine to the BpaLM/BPaL regimens will prevent myelosuppression.

Bảng 12. Quản lý lâm sàng suy tủy theo mức độ nghiêm trọng/**Table 12. Clinical management of myelosuppression according to severity grading**

Độ nghiêm trọng/Grade Severity	Độ 1 Nhẹ Grade 1 mild	Độ 2 Trung bình Grade 2 moderate	Độ 3 Nặng Grade 3 severe	Độ 4 Đe dọa tính mạng Grade 4 life-threatening
<i>Thiếu máu/</i> Anaemia	10.5 – 9.5 g/dL	9.4 – 8.0 g/dL	7.9 – 6.5 g/dL	< 6.5 g/dL
<i>Giảm tiểu cầu/</i> Platelets decreased	99,999-75,000/mm ³	74,999-50,000/mm ³	49,999-20,000/mm ³	< 20,000/mm ³
<i>Giảm bạch cầu/</i> While blood cells decreased	<LLN – 3,000/mm ³	<3,000 – 2,000/mm ³	<2,000 – 1,000/mm ³	< 1,000 /mm ³
<i>Số lượng bạch cầu trung tính tuyệt đối thấp/</i> Absolute neutrophil	1500 – 1000/mm ³	999 – 750/mm ³	749 – 500/mm ³	<500/mm ³

count low				
<i>Xử lý/Action</i>	<i>Theo dõi cẩn thận, xét nghiệm công thức máu hàng tuần và xem xét giảm liều Lzd hoặc dùng liều 300 mg mỗi ngày/ Monitor carefully, do weekly FBC and consider reduction of Lzd dose to or 300 mg daily</i>	<i>Theo dõi cẩn thận, xét nghiệm công thức máu hàng tuần và xem xét giảm liều Lzd xuống 300 mg mỗi ngày. Trong trường hợp giảm bạch cầu độ 2, dùng Lzd. Bắt đầu lại ở liều thấp hơn khi độc tính đã giảm xuống độ 1/ Monitor carefully, do weekly FBC and consider reduction of Lzd dose to 300 mg daily. In case of Grade 2 neutropenia, stop Lzd. Restart at lower dose once toxicity has reduced to Grade 1</i>	<i>Dùng Lzd ngay lập tức. Trong trường hợp thiếu máu độ 3, cân nhắc sử dụng EPO nếu có. Bắt đầu lại ở liều thấp hơn khi độc tính đã giảm xuống độ 1 hoặc xem xét ngừng Lzd vĩnh viễn /Stop Lzd immediately. In case of Grade 3 anemia, consider EPO if available. Restart at reduced dose once toxicity has decreased to Grade 1 or consider stopping Lzd permanently</i>	<i>Dùng Lzd ngay lập tức. Nhập viện và xem xét truyền máu hoặc EPO. Bắt đầu lại ở liều thấp hơn khi độc tính đã giảm xuống độ 1 hoặc xem xét ngừng Lzd vĩnh viễn /Stop Lzd immediately. Hospitalize patient and consider blood transfusion or EPO. Restart at reduced dose once toxicity has decreased to Grade 1 or consider stopping Lzd permanently</i>

Xử lý bổ sung trong trường hợp thiếu máu:/Additional work up and management in case of anaemia:

- *Xem xét công thức máu, chẩn đoán phân biệt và các kết quả kiểm tra khác để xác định nguyên nhân có thể gây thiếu máu;/Review of FBC, differentials and other investigations to determine possible aetiology of anaemia;*
- *Xem xét các loại thuốc khác có thể gây thiếu máu;/Review of other medications that could possibly be associated with anaemia;*
- *Thử thai với bệnh nhân nữ/Test for pregnancy in women; and*

- *Đánh giá các bệnh nhiễm trùng khác, bao gồm ký sinh trùng và virus (VD parvovirus).*/Assess for other infections, including parasites and viral pathogens (i.e parvovirus).

*Lưu ý: Bệnh lao là nguyên nhân phổ biến gây thiếu máu nên việc điều trị bằng phác đồ bao gồm Lzd có thể cải thiện tình trạng bệnh. Do đó, cần cố gắng sử dụng lại Lzd và theo dõi chặt chẽ, đồng thời xác định và điều trị nguyên nhân khác gây ra tình trạng Hb thấp. Trong thời gian sử dụng lại, cần xét nghiệm công thức máu trong 4 tuần đầu liên tiếp.*It is important to note that, since TB disease is a common cause of anaemia, treatment with an effective regimen including Lzd may sometimes cause the Hb to improve. For this reason, all efforts should be made to reintroduce Lzd with close clinical monitoring and to identify and treat other causes of a low Hb. FBC should be checked weekly for the subsequent 4 weeks during reintroduction.

- *Cân nhắc bổ sung sắt nếu thiếu sắt/Consider iron replacement if iron-deficient*
- *Bổ sung sắt ít nhất 2 giờ trước hoặc sau khi dùng thuốc lao. Việc bổ sung sắt có thể làm trầm trọng thêm các biến cố bất lợi ở đường tiêu hóa và không cải thiện tình trạng thiếu máu do bệnh lý mạn tính.*/Give iron supplementation at least 2 hours before or after TB drugs. Iron supplementation may exacerbate gastro-intestinal adverse events and will not correct anaemia of chronic disease.
- *Có nhiều sản phẩm bổ sung sắt đường uống – Một số ví dụ về sử dụng sắt fumarate như dưới đây (Bảng 13). Tuy nhiên, các quốc gia có thể sử dụng sắt gluconate hoặc sắt sunfat. Vui lòng tham khảo <https://www.uptodate.com/contents/treatment-of-iron-deficiency-anemia-in-adults#H5> for further information để biết thêm thông tin.*/There are several oral iron products - the example of use of ferrous fumarate is given below (Table 13). However, countries may use ferrous gluconate or ferrous sulphate. Please refer to <https://www.uptodate.com/contents/treatment-of-iron-deficiency-anemia-in-adults#H5> for further information.

Bảng 13. Sắt fumarate điều trị thiếu máu/**Table 13. Ferrous fumarate for treatment of anaemia**

<i>Thuốc bổ sung sắt 185 mg sắt (60 mg Fe nguyên tố) + viên axit folic 0,4 mg</i> /Ferrous Fumarate 185 mg of iron (60 mg elemental Fe) +	<i>Điều trị thiếu máu thiếu sắt/Treatme nt of iron deficiency anaemia</i>	<i>1-2 viên mỗi ngày trong 3 tháng, sau đó xét nghiệm lại huyết sắc tố</i> /1-2 tablets per day for 3 months, then repeat haemoglobin <i>Tốt nhất nên uống vào buổi tối cùng với bữa tối để giảm đau bụng</i> /Preferably taken in	<i>Tác dụng phụ: đau bụng, táo bón, phân chuyển sang màu sẫm/Adverse events: abdominal pain, constipation, changes in stool to dark colour</i>
---	---	--	--

folic acid 0.4 mg tablet		evening with dinner to reduce stomach upset	
--------------------------	--	---	--

LƯU Ý: Việc truyền máu phải được thực hiện theo hướng dẫn của từng quốc gia. Nhiều bệnh nhân trẻ tuổi có dự trữ tim-phổi lớn sẽ dung nạp được mức Hb dưới 7,0g/dL. Thiếu máu do Lzd gây ra có thể hồi phục và bệnh nhân sẽ hồi phục sau vài ngày đến vài tuần./NOTE: Blood transfusion should be undertaken according to local guidelines. Many younger patients with reasonable cardio-respiratory reserve will tolerate Hb levels less than 7.0g/dL. Lzd-induced anaemia is reversible, and patients will recover over days to weeks.

2.3.3 Viêm dây thần kinh thị giác/Optic neuritis

Viêm dây thần kinh thị giác là tình trạng dây thần kinh thị giác bị viêm dẫn đến mất thị lực vĩnh viễn. Linezolid là nguyên nhân phổ biến nhất gây viêm dây thần kinh thị giác trong số tất cả các loại thuốc trị lao, chủ yếu khởi phát sau ba tháng điều trị. Bệnh nhân có thể bị rối loạn thị giác đối xứng, tiến triển, hai bên, không đau./Optic neuritis is an inflammation of the optic nerve eventually resulting in permanent vision loss. Linezolid is the most common cause of optic neuritis amongst all the TB drugs, mostly developing after three months of treatment. Patients may develop painless, progressive, bilateral, symmetrical visual disturbances.

Trong nghiên cứu Nix-TB, rối loạn thần kinh thị giác đã được báo cáo ở 11% bệnh nhân, hầu hết các BCBL ở Độ 1 hoặc Độ 2. Ghi nhận 2 trường hợp được báo cáo là BCBL nghiêm trọng với bệnh lý thần kinh/viêm dây thần kinh thị giác, cả hai đều hồi phục sau khi ngừng dùng Lzd và thị lực trở lại mức cơ bản. Để so sánh, trong các thử nghiệm ZeNix-TB và TB-PRACTECAL, hơn 90% người tham gia có thể hoàn thành hơn 75% liều lượng và thời gian dự kiến tối đa của Lzd./In the Nix-TB study, optic nerve disorders were reported in 11% of the patients, most AEs were Grade 1 or Grade 2. Two cases were reported as SAE with confirmed optic neuritis/ neuropathy, both resolved after discontinuation of Lzd, with visual acuity returning to baseline levels. In comparison, in the ZeNix-TB and TB-PRACTECAL trials, more than 90% of participants were able to complete more than 75% of the maximal intended dose and duration of Lzd.

Dấu hiệu đầu tiên của viêm dây thần kinh thị giác thường là mất khả năng phân biệt màu đỏ-xanh. Dấu hiệu này được kiểm tra rõ ràng nhất bằng Test Ishihara hoặc nên sử dụng các Test kiểm tra thị lực (ví dụ biểu đồ Snellen) để phát hiện bất kỳ dấu hiệu suy giảm thị lực nào. Xem Phụ lục 2 hướng dẫn chi tiết về các test này. Luôn so sánh kết quả với kết quả sàng lọc ban đầu/kết quả trước đó để xác định sự thay đổi về thị lực (màu sắc) hoặc thị lực thông thường. Bệnh nhân có thị lực hạn chế (dưới 20/40 hoặc 6/12) hoặc kết quả thị lực màu bất thường trong sàng lọc ban đầu nên được chuyển đến bác sĩ nhãn khoa để đánh giá./The first sign of optic neuritis is usually the loss of red-green colour distinction. This is best tested using the Ishihara test or a visual acuity test (e.g Snellen chart) should be used to detect any sign of visual impairment. See Annex 2 for detailed instructions on these tests. Always compare

test result to baseline/previous test to establish a *change* in (colour) vision or visual acuity. Patients with limited visual acuity (less than 20/40 or 6/12) or an abnormal colour vision test at baseline should be referred to the ophthalmologist for an assessment.

Các bước bổ sung/Additional steps

- *Sau khi ngừng dùng Lzd, tất cả bệnh nhân nghi ngờ bị viêm dây thần kinh thị giác cần chuyển đến bác sĩ nhãn khoa để đánh giá và xử lý ngay./After discontinuation of Lzd, all patients with suspected optic neuritis should be referred to an ophthalmologist for immediate evaluation and management.*
- *Nếu có thể dừng thuốc sớm, viêm dây thần kinh thị giác thường cải thiện ngay sau đó./Optic neuritis generally improves following cessation of the offending drug if it can be stopped early enough.*
- *Nếu chẩn đoán xác định có bệnh lý thần kinh thị giác, không sử dụng lại Lzd./If optic nerve pathology is confirmed, do not restart Lzd.*
- *Nếu chẩn đoán không liên quan đến Lzd, cân nhắc sử dụng lại ở liều thấp hơn hoặc ngang bằng sau khi các triệu chứng đã thuyên giảm và theo dõi chặt chẽ./If there is an alternative diagnosis unrelated to Lzd, consider restart at lower or same dose once the symptoms have resolved and follow up with close monitoring.*
- *Bệnh nhân đái tháo đường có nguy cơ cao bị viêm dây thần kinh thị giác. Bệnh nhân cần được dự phòng bằng cách kiểm soát chặt chẽ đường huyết/Patients with diabetes are at increased risk for optic neuritis. They should be managed with tight glucose control as a means of prevention.*

Bảng 14. Xử trí lâm sàng rối loạn thần kinh thị giác theo mức độ nghiêm trọng/
Table 14. Clinical management of optic nerve disorder according to severity grading

Độ nghiêm trọng/Grade Severity	Độ 1 Nhẹ Grade 1 mild	Độ 2 Trung bình Grade 2 moderate	Độ 3 Nặng Grade 3 severe	Độ 4 Đe dọa tính mạng Grade 4 life-threatening
<i>Rối loạn thần kinh thị giác</i> /Optic nerve disorder	<i>Không có triệu chứng hoặc nhẹ; chỉ chẩn đoán bằng quan sát hoặc bệnh nhân không thể đọc được từ 4 tấm trở lên trong bài kiểm tra thị lực màu</i> /Asymptomatic	<i>Có triệu chứng; thị lực giảm vừa phải (20/40 [6/12] hoặc nhiều hơn) hoặc giảm 2 dòng trên biểu đồ thị lực (Snellen) hoặc không thể đọc được từ 4 tấm trở lên trong</i>	<i>Hạn chế tầm nhìn ở mắt bị bệnh; thị lực kém hơn 20/40 [6/12] nhưng tốt hơn 20/200 [6/60]) hoặc giảm hơn 2 dòng (biểu đồ Snellen) hoặc không thể đọc được từ 4 tấm</i>	<i>Mù (20/200 [6/60] hoặc tệ hơn) ở mắt bị bệnh</i> /Blindness (20/200 [6/60] or worse) in the affected eye

	c or mild symptoms; clinical or diagnostic observations only or unable to read 4 or more plates in color vision test	<i>bài kiểm tra thị lực màu</i> /Symptomatic; moderate decrease in visual acuity (20/40 [6/12] or better) or drop of 2 lines on VA (Snellen) chart or unable to read 4 or more plates in color vision test	<i>trở lên (kiểm tra thị lực màu)/Limiting vision in the affected eye; visual acuity worse than 20/40 [6/12] but better than 20/200 [6/60]) or drop of more than 2 lines (Snellen chart) or unable to read 4 or more plate (color vision test)</i>	
<i>Xử lý/Action</i>	<i>Dừng Lzd ngay lập tức nếu có bất kỳ nghi ngờ nào về viêm dây thần kinh thị giác và chuyển bác sĩ nhãn khoa /Stop Lzd immediately if there are any suspicions of optic neuritis and refer to an ophthalmologist</i>	<i>Dừng Lzd ngay lập tức nếu có bất kỳ nghi ngờ nào về viêm dây thần kinh thị giác và chuyển bác sĩ nhãn khoa /Stop Lzd immediately if there are any suspicions of optic neuritis and refer to an ophthalmologist. Không sử dụng lại trừ khi có chẩn đoán khác thay thế /Do not restart unless there is an alternative diagnosis</i>	<i>Dừng Lzd ngay lập tức nếu có bất kỳ nghi ngờ nào về bệnh viêm dây thần kinh thị giác và chuyển bác sĩ nhãn khoa. Không sử dụng lại nếu có chẩn đoán xác định /Stop Lzd immediately if there are any suspicions of optic neuritis and refer to an ophthalmologist. Do not restart if diagnosis is confirmed</i>	<i>Dừng Lzd ngay lập tức nếu có bất kỳ nghi ngờ nào về bệnh viêm dây thần kinh thị giác và chuyển bác sĩ nhãn khoa. /Stop Lzd immediately if there are any suspicions of optic neuritis and refer to an ophthalmologist. Không sử dụng lại nếu có chẩn đoán xác định/Do not restart if diagnosis is confirmed</i>

2.3.4 Kéo dài khoảng QT/QT-interval prolongation

Việc thuốc chống lao gây kéo dài khoảng QT trong phác đồ BPaLM/BPaL có thể liên quan đến Bdq và Mfx. Ngoài ra, nhiều loại thuốc khác có thể gây kéo dài khoảng QT (tham khảo <https://crediblemeds.org/new-drug-list/>), bên cạnh đó là nguyên nhân di truyền như hội chứng QT kéo dài, rối loạn điện giải hoặc suy giáp. Các loại thuốc chống lao khác có thể liên quan đến việc kéo dài khoảng QT có thể là fluoroquinolones, delamanid hoặc clofazimine./The possible anti-TB drug causing QT-prolongation in the BPaLM/BPaL regimens can be related to Bdq and Mfx. In addition, many other drugs can cause QT-prolongation (please refer to <https://crediblemeds.org/new-drug-list/>) as well as genetic causes such as long QT syndrome, electrolyte abnormalities or hypothyroidism. Other anti-TB drugs that can be associated with QT prolongation can be fluoroquinolones, delamanid, or clofazimine.

Trong nghiên cứu Nix-TB, 6 bệnh nhân (6%) bị kéo dài khoảng QT độ 1 hoặc độ 2. Không BCBL nào trong số này dẫn đến phải ngừng phác đồ BPaL. Bedaquiline và moxifloxacin có thể kéo dài khoảng QT, tuy nhiên, rất hiếm các báo cáo về BCBL nghiêm trọng và tử vong./In the Nix-TB study, 6 patients (6%) developed QT-prolongation Grade 1 or Grade 2. None of these AE lead to discontinuation of the BPaL regimen. Bedaquiline and moxifloxacin can prolong QT interval however, reports of serious adverse events and mortality are rare.

Để theo dõi sự an toàn của bệnh nhân trong quá trình điều trị hoặc trong thời gian theo dõi, phải làm điện tâm đồ trong tất cả các thăm khám theo lịch trình của bệnh nhân. Việc theo dõi bổ sung dưới hình thức thăm khám đột xuất nên được thực hiện trên các bệnh nhân gặp các triệu chứng lâm sàng gợi ý nhiễm độc tim như nhịp tim nhanh, ngất, đánh trống ngực, suy nhược, chóng mặt hoặc bệnh nhân có khoảng QT kéo dài như mô tả trong Bảng 10./To monitor patient safety whilst on treatment or follow up period, ECG should be done during scheduled visits according to the monitoring schedule in all patients. Additional monitoring in the form of unscheduled visits can be done for those patients experiencing any clinical symptoms suggestive of cardiotoxicity such as tachycardia, syncope, palpitations, weakness or dizziness or patients with QT prolongation as described in Table 10.

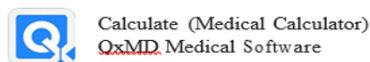
Trong quá trình giám sát:/In the monitoring process:

- Làm điện tâm đồ/Perform ECG*
- Đánh giá điện tâm đồ và loại trừ rối loạn nhịp tim/Evaluate the ECG and rule out arrhythmia.*
- Tính khoảng QT bằng công thức Fridericia điều chỉnh theo nhịp tim, công thức đã được chứng minh là chính xác hơn ở nhịp nhanh hoặc chậm so với các công thức khác. /Calculate QT-interval using the Fridericia's formula which corrects for the heart rate and has been shown to be more accurate at slower or faster heart rates than other correction formulae.*

Phương pháp tính toán QT: Có thể sử dụng các ứng dụng di động hoặc công thức trên các web để đơn giản hóa việc tính toán. Tuy nhiên, khoảng RR và QT nên được đo thủ công khi nếu có nghi ngờ./Methods for QT calculation: There are mobile apps

or web-based formulas that can be used to simplify the calculation. However, RR and QT intervals should be measured manually when in doubt.

Ứng dụng trên điện thoại/Smart phone application



Calculate (Medical Calculator)
QxMD Medical Software

ECG: Correct...

Questions

QT Correction?	Fridericia
QT Interval?	320 msec
Heart Rate?	75 bpm

Results

Corrected QT interval

345 msec

- Open the QxMD app
- Go to cardiology, select ECG
 - ECG: Corrected QT
 - QT correction?
 - Select Fridericia
 - QT interval ?
 - Enter uncorrected QT interval
 - Heart rate?
 - Enter HR

QT interval and HR can be taken from ECG reading or counted manually when in doubt

- Mở app QxMD
- Đến mục tim mạch, chọn ECG
 - ECG: QT điều chỉnh
 - Điều chỉnh QT?
 - Chọn Fridericia
 - Khoảng QT
 - Nhập khoảng QT chưa điều chỉnh
 - Nhịp tim
 - Nhập nhịp tim
- Khoảng QT và nhịp tim có thể được thu thập bằng đọc ECG hoặc được tính thủ công nếu nghi ngờ

Website: <http://www.thecalculator.co/health/QTc-Calculator-385.html>

QTc Calculator

This QTc calculator estimates the corrected QT interval expressed in seconds or milliseconds and based on patient's heart rate in beats per minute. Read more on this subject below the form.

Heart rate/Pulse (HR):* 75

QT interval (QT):* 320 Milliseconds

Calculate Reset

■ QTc Interval by Bazett's formula = 0.358 sec OR 357.8 msec
 ■ **QTc Interval by Fridericia's formula = 0.345 sec OR 344.7 msec**
 ■ QTc Interval by Framingham's formula = 0.351 sec OR 350.8 msec
 ■ QTc Interval by Hodges's formula = 0.346 sec OR 346.3 msec
 ■ RR Interval = 0.800 sec OR 800.0 msec

- Enter uncorrected QT interval and heart rate from ECG reading (or manually counted if in doubt)
- Click on “calculate”; four QTc values will automatically appear.
- Choose **Fridericia**, this is QTcF

- Nhập khoảng QT chưa điều chỉnh và nhịp tim từ kết quả ECG (hoặc thủ công nếu nghi ngờ)
- Chọn “Calculate”: 4 giá trị QTcF tự động hiện.
- Chọn **Fridericia**, đây là QTcF

Đối với bảng “QTc Nomogram”, xem Phụ lục 3./For “QTcF Normogram” table, see Annex 3.

Các bước cần thực hiện ở bệnh nhân kéo dài **khoảng QT độ 1 (451-480 ms) hoặc độ 2 (481 – 500 ms)**:/Steps to take in a patient with of **grade 1 QT prolongation (451-480 ms) or grade 2 (481 – 500 ms)**:

- Lặp lại ECG sau ít nhất 30 phút để xác nhận giá trị bất thường./Repeat ECG after at least 30 minutes to confirm abnormal value.
- Kiểm tra tiền sử triệu chứng của bệnh nhân – ngất, đánh trống ngực, v.v./Check with patient any history of symptoms – syncope, palpitations etc.

- Theo dõi bệnh nhân và đo lại ECG dựa trên lâm sàng./Monitor the patients and repeat ECG based on the clinical management.
- Xem lại lịch sử dùng thuốc của bệnh nhân để tìm các loại thuốc khác ngoài thuốc lao có thể góp phần gây ra BCBL kéo dài khoảng QT ngoài phác đồ BPaLM/BPaL để ngừng hoặc thay thế nếu có thể, xem danh sách các loại thuốc kéo dài QT tại <https://crediblemeds.org/new-drug-list/>/Review the patient's medication history for any possible contributing non-TB drugs associated with QT prolonging effect apart from the BPaLM/BPaL regimens and discontinue or replace, if possible, see list of QT-prolonging drugs: <https://crediblemeds.org/new-drug-list/>.
- Việc điều trị ARV thường không dừng lại trừ khi bệnh nhân xuất hiện tình trạng không ổn định nghiêm trọng./ARV treatment is usually not stopped unless the patient is severely unstable.
- Nếu kali thấp, cần xét nghiệm magiê và canxi ion hóa để bù lại nếu cần. (Nếu không thể xét nghiệm theo dõi, hãy cân nhắc dùng liều thay thế magiê và canxi theo kinh nghiệm bằng đường uống)/.If potassium is low, always check magnesium and ionized calcium and compensate as needed. (If unable to check, consider oral empiric replacement doses of magnesium and calcium).

Bệnh nhân có khoảng QT kéo dài độ 3 (>500ms) hoặc độ 4 (>501 hoặc >60 ms so với mức cơ bản và xoắn đỉnh (TdP) hoặc các dấu hiệu, triệu chứng của rối loạn nhịp tim nghiêm trọng):/Patients with a grade 3 QT prolongation (>500ms) or grade 4 (>501 or >60 ms change from baseline and Torsade de Pointes (TdP) or signs and symptoms of serious arrhythmia):

- Có nguy cơ xoắn đỉnh cao gấp 2-3 lần. Nguy cơ này tăng lên khi khoảng QT kéo dài ngày càng tăng và do đó, những bệnh nhân có khoảng QT cực dài và/hoặc biến dạng rõ rệt ở sóng T và U nên được điều trị thận trọng. Nếu có nguy cơ xoắn đỉnh cao, bệnh nhân cần nhập viện và sử dụng thiết bị theo dõi nhịp tim. Ngừng phác đồ BPaLM/BPaL và các loại thuốc kéo dài khoảng QT, theo dõi chặt chẽ bằng ECG cho đến khi QTcF trở về độ 1 hoặc thấp hơn./Are at 2-3 times an increased risk of TdP. This risk increases with increasing QT prolongation and therefore, patients with extremely long QT and/or marked deformation of the T and U waves should be treated cautiously. Whenever possible, hospitalize the patient if there is high risk of TdP and ensure access to a cardiac monitor. Stop full BPaLM/BPaL regimens immediately and any other QT prolonging drug and monitor closely with ECG until QTcF has returned to grade 1 or less.
- Sử dụng lại phác đồ BPaL và theo dõi ECG chặt chẽ, ít nhất là hàng tuần./Restart full BPaL regimen with close ECG monitoring initially at least weekly.
- Nếu không thể bắt đầu lại phác đồ BPaLM/BPaL đầy đủ trong vòng 35 ngày, cần tham vấn Hội đồng chuyên môn để xây dựng phác đồ điều trị mới./If unable to restart the full BPaLM/BPaL regimens within 35 days, refer to expert TB committee to construct a new treatment regimen.

Bảng 15. Quản lý lâm sàng khoảng QT kéo dài theo mức độ nghiêm trọng/
15. Clinical management of prolonged QT interval according to severity
grading

Độ nghiêm trọng/Grade Severity	Độ 1 Nhẹ Grade 1 mild	Độ 2 Trung bình Grade 2 moderate	Độ 3 Nặng Grade 3 severe	Độ 4 Đe dọa tính mạng Grade 4 life-threatening
<i>Giá trị bình thường:</i> /Normal values: Nam/Male (M): <450 ms Nữ/Female (F): <470 ms	QTcF 450 – 480 ms	QTcF 481 – 500 ms	QTcF > 500 ms trên ít nhất 2 ECG riêng biệt cách nhau >30 phút, không có dấu hiệu hay triệu chứng rối loạn nhịp tim nghiêm trọng/QTcF > 500 ms on at least 2 separate ECGs ≥30 min apart, without signs and symptoms of serious arrhythmia	QTcF ≥ 501 hoặc chênh lệch >60 ms so với giá trị ban đầu và có một trong các dấu hiệu sau: (xoắn đỉnh hoặc nhịp nhanh thất đa hình hoặc các dấu hiệu/triệu chứng của rối loạn nhịp tim nghiêm trọng)/QTcF ≥ 501 or >60 ms change from baseline and one of the following: (Torsade de pointes or polymorphic ventricular tachycardia or signs / symptoms of serious arrhythmia)

Độ nghiêm trọng/Grade Severity	Độ 1 Nhẹ Grade 1 mild	Độ 2 Trung bình Grade 2 moderate	Độ 3 Nặng Grade 3 severe	Độ 4 Đe dọa tính mạng Grade 4 life-threatening
<i>Xử lý/Action</i>	• Theo dõi ECG chặt chẽ hơn (ít nhất là hàng tuần) cho đến khi QTcF trở về độ 1/ Monitor ECG more closely (at least weekly) until QTcF has returned to less than grade 1 • Xét nghiệm điện giải đồ và thay thế khi cần thiết/Check electrolytes and replace as necessary • Kiểm tra nguyên nhân tiềm ẩn khác và có xử lý phù hợp/ Check for other	• Theo dõi ECG chặt chẽ hơn; ít nhất là hàng tuần cho đến khi QTcF trở lại dưới độ 1/Monitor ECG more closely; at least weekly until QTcF has returned to less than grade 1 • Xét nghiệm điện giải đồ và bổ sung khi cần thiết/Check electrolytes and replace as necessary • Kiểm tra nguyên nhân khác và có xử lý phù hợp/ Check for other	• Nhập viện, kiểm tra và bổ sung điện giải khi cần thiết/ Hospitalize, check, and replace electrolytes as necessary • Dừng phác đồ BPaL và tất cả các loại thuốc nghi ngờ khác, kể cả các thuốc không phải thuốc lao/ Stop the BPaL regimen and all other suspected causative drugs, including non-TB drugs • Kiểm tra các nguyên nhân khác và xử lý phù hợp/Check for other	• Nhập viện, kiểm tra và bổ sung điện giải khi cần thiết/ Hospitalize, check, and replace electrolytes as necessary • Dừng phác đồ BPaL và tất cả các loại thuốc nghi ngờ khác, kể cả các thuốc không phải thuốc lao/ Stop the BPaL regimen and all other suspected causative drugs, including non-TB drugs • Kiểm tra các nguyên nhân khác

Độ nghiêm trọng/Grade Severity	Độ 1 Nhẹ Grade 1 mild	Độ 2 Trung bình Grade 2 moderate	Độ 3 Nặng Grade 3 severe	Độ 4 Đe dọa tính mạng Grade 4 life-threatening
	potential causes and manage accordingly	potential causes and manage accordingly	potential causes and manage accordingly • <i>Lặp lại ECG trong vòng ≥ 24 giờ - < 48 giờ, cho đến khi QTcF < 500 ms/ Repeat ECG after ≥ 24 hours but < 48 hours, until QTcF < 500 ms</i>	và xử lý phù hợp/Check for other potential causes and manage accordingly • <i>Lặp lại ECG trong vòng ≥ 24 giờ - < 48 giờ, cho đến khi QTcF < 500 ms/ Repeat ECG after ≥ 24 hours but < 48 hours, until QTcF < 500 ms</i>

2.3.5 Nhiễm độc gan/Hepatotoxicity

Nhiễm độc gan có các dấu hiệu đặc trưng như buồn nôn, nôn, vàng da, nước tiểu vàng, phân nhạt, mệt mỏi và giảm cảm giác thèm ăn khi men gan tăng cao./Hepatitis is characterized by nausea, vomiting, jaundice, scleral icterus, tea-colored urine, pale stool, fatigue, and diminished appetite in the setting of elevated liver function tests.

Tăng nhẹ men gan, đặc biệt vào thời điểm sàng lọc ban đầu, có thể liên quan đến bệnh lao hơn là BCBL từ việc điều trị. Viêm gan cũng có thể không có triệu chứng và chỉ biểu hiện khi men gan tăng (transaminase, bilirubin)./Mild elevation of liver enzymes, especially at baseline, may be related to TB disease rather than an adverse effect of treatment. Hepatitis can also be asymptomatic and only show in increased liver enzymes (transaminases, bilirubin).

Nhiễm độc gan ở bệnh nhân được điều trị bằng phác đồ BPALM/BPaL có thể liên quan đến Bdq và Pa. Trong nghiên cứu Nix-TB, hầu hết các BCBL nhiễm độc gan ở độ 1 hoặc độ 2. Phác đồ BPAL đã bị gián đoạn ở 8 bệnh nhân do tăng transaminase/men gan và tổn thương gan do thuốc. Ở 8 bệnh nhân này, các biến cố đã được xử lý và sử dụng lại phác đồ BPAL, bệnh nhân hoàn thành đầy đủ thời gian điều trị dự kiến./Hepatotoxicity in patient treated with the BPALM/BPaL regimens can be related to Bdq and Pa. In the Nix-TB study, most hepatic disorder AEs were grade 1 or grade 2. The BPAL regimen was interrupted in 8 patients due to increased transaminases/hepatic enzyme and drug-induced liver injury. In all 8 patients, the events resolved and BPAL was restarted, resulting in full completion of the intended length of therapy.

Bảng 16. Xử trí lâm sàng tình trạng men gan tăng cao theo mức độ nghiêm trọng/
Table 16. Clinical management of elevated liver enzymes according to severity grading

Độ nghiêm trọng/Grade Severity	Độ 1 Nhẹ Grade 1 mild	Độ 2 Trung bình Grade 2 moderate	Độ 3 Nặng Grade 3 severe	Độ 4 Đe dọa tính mạng Grade 4 life-threatening
ALT /AST	>ULN – 3.0 x ULN	>3.0 – 5.0 x ULN	>5.0 – 20.0 x ULN	>20.0 x ULN
Bilirubin	>ULN - 1.5 x ULN	>1.5 - 3.0 x ULN	>3.0 - 10.0 x ULN	>10.0 x ULN
Xử lý/Action	<i>Tiếp tục phác đồ. Bệnh nhân nên được theo dõi cho đến khi khỏi bệnh (trở về mức cơ bản) hoặc ổn định mức tăng AST/ALT./Continue treatment regimen. Patients should be followed until resolution (return to baseline) or stabilization of AST/ALT elevation</i>	<i>Tiếp tục phác đồ điều trị. Bệnh nhân nên được theo dõi cho đến khi khỏi bệnh (trở về mức cơ bản) hoặc ổn định mức tăng AST/ALT./Continue treatment regimen. Patients should be followed until resolution (return to baseline) or stabilization of AST/ALT</i>	<i>Dừng phác đồ BPAL đầy đủ, bao gồm cả các loại thuốc không phải thuốc lao; đo LFT hàng tuần. Việc điều trị có thể được bắt đầu lại sau khi xử lý được độc tính (men gan trở về</i>	<i>Dừng phác đồ BPAL đầy đủ, bao gồm cả các loại thuốc không chữa lao khác; đo LFT hàng tuần. Việc điều trị có thể được bắt đầu lại sau khi xử lý độc tính (men gan trở về Độ</i>

		elevation	độ độ 1) /Stop full BPaL regimen, including other non-TB drugs; measure LFTs weekly. Treatment may be reintroduced after toxicity is resolved, (liver enzymes returned to Grade 1)	1)/Stop full BPaL regimen, including other non-TB drugs; measure LFTs weekly. Treatment may be reintroduced after toxicity is resolved, (liver enzymes returned to Grade 1)
--	--	-----------	--	---

Các bước bổ sung trong trường hợp nhiễm độc gan:/Additional steps from those in Table 16 in case of hepatotoxicity:

- *Xem xét các nguyên nhân tiềm ẩn khác như HIV, viêm gan siêu vi (A, B, C), rượu, các loại thuốc khác.*/Consider other potential causes such as HIV, viral hepatitis (A, B, C), alcohol, other drugs.
- *Trong trường hợp đồng nhiễm HIV, NVP và/hoặc cotrimoxazole có thể là nguyên nhân gây nhiễm độc gan, nếu bệnh nhân đã điều trị ARV trên 6 tháng thì khó có khả năng đây là nguyên nhân và nên tiếp tục điều trị ARV, nhưng nên dừng cotrimoxazole.*/In HIV co-infection, NVP and/or cotrimoxazole can be a cause of hepatotoxicity, if patient has already been on ART regimen for more than 6 months it is unlikely that this is the underlying cause and ART should be continued, but cotrimoxazole should be stopped.
- *Trường hợp VÀNG DA: Ngừng tất cả các loại thuốc chống lao cho đến khi khỏi bệnh.*/In case of **JAUNDICE: Stop all anti-TB drugs** until resolution.
- *Kiểm tra ALT/AST/bilirubin mỗi tuần một lần.*/Check ALT/AST/bilirubin once a week.
- *Sử dụng lại phác đồ BPaLM/BPaL đầy đủ khi men gan trở về mức cơ bản hoặc ít nhất là Độ 1 và theo dõi AST/ALT/bilirubin hàng tuần trong tháng đầu tiên và sau đó là hàng tháng.*/Reintroduce full BPaLM/BPaL regimens once liver enzymes return to baseline or at least Grade 1 and monitor AST/ALT/bilirubin weekly for the first month and then monthly.
- *Nếu không thể bắt đầu lại phác đồ BPaLM/BPaL đầy đủ trong vòng 35 ngày, tham vấn Hội đồng chuyên môn để xây dựng phác đồ điều trị mới.*/If unable to

restart the full BPaLM/BPaL regimens within 35 days, refer to expert TB committee to construct a new treatment regimen.

Tăng men gan khi sàng lọc ban đầu./Increased liver enzymes at baseline:

Những bệnh nhân bị có tăng transamin nhẹ (<3xULN) có thể được coi là đối tượng tiềm năng để thu nhận vào phác đồ BPaLM/BPaL. Những bệnh nhân như vậy cần được sàng lọc cẩn thận về việc sử dụng rượu và các chất gây nghiện khác. Cần nhắc thực hiện siêu âm bụng trong trường hợp có yếu tố nguy cơ nhiễm độc gan (bằng chứng xơ gan, ung thư biểu mô tế bào gan, cổ trướng). Loại trừ tất cả các yếu tố nguy cơ và có thời gian “rửa trôi” nếu bệnh nhân đang dùng thuốc hoặc chất ảnh hưởng đến men gan./Patients with mild pre-existing transaminitis (<3x ULN) can be consider a candidate for BPaLM/BPaL treatment initiation. Such patients should be carefully screened for alcohol and other substance use. Consider performing an abdominal ultrasound in case of risk factors for hepatotoxicity, (evidence of cirrhosis, hepatocellular carcinoma, ascites). Rule out all contributing factors and allow a washout period if the patient is taking medication or substance impacting on the liver enzymes.

2.3.6 Các BCBL khác/Other adverse events

Tất cả BCBL phải được phân loại theo thang mức độ nghiêm trọng chung (xem Bảng 8, trang 19). Việc quản lý các BCBL này phải tuân theo Hướng dẫn quốc gia, bao gồm cả việc ghi nhận và báo cáo. Tất cả các bệnh nhân có BCBL (nghiêm trọng), dẫn đến việc ngừng sử dụng phác đồ BPaLM/BPaL đầy đủ cần được hội chẩn Hội đồng chuyên môn./All other adverse events should be graded according to the general severity grading scale (see Table 8, page 19). Management of these AEs should be according to National guidelines, including recording and reporting. All patients with a (serious) adverse event, resulting in discontinuation of the full BPaLM/BPaL regimens, should be discussed with the expert TB committee.

Có một số BCBL nhất định cần được chú ý do có thể liên quan đến một trong các AESI hoặc dẫn đến gián đoạn điều trị và cần được quản lý cẩn thận./There are certain adverse events which require attention as they may be related to one of the AESI or lead to treatment interruption and should be manage carefully.

Buồn nôn và nôn/Nausea and vomiting

Buồn nôn là một rối loạn đặc trưng bởi cảm giác buồn nôn và/hoặc muốn nôn và nôn là một rối loạn đặc trưng bởi hành động phản xạ đẩy chất chứa trong dạ dày qua đường miệng. Những BCBL này thường gặp ở những bệnh nhân đang điều trị Lao kháng thuốc do sử dụng thuốc chống lao hoặc có thể là dấu hiệu/triệu chứng của nhiễm độc gan./Nausea is a disorder characterized by a queasy sensation and/or the urge to vomit and vomiting is a disorder characterized by the reflexive act of ejecting the contents of the stomach through the mouth. These AEs are frequent in patients taking DR-TB treatment due to the anti-TB drugs or they can be signs and symptoms of hepatotoxicity.

Ở bệnh nhân buồn nôn và nôn, cần loại trừ các nguyên nhân nghiêm trọng hơn gây buồn nôn và nôn (ví dụ: viêm gan, ngộ độc thực phẩm, viêm dạ dày, cấp cứu ngoại khoa, v.v.)./In patients with nausea and vomiting, rule out more serious causes of nausea and vomiting (e.g hepatitis, food poisoning, gastritis, surgical emergency etc.).

Bảng 17. Xử trí buồn nôn và nôn/**Table 17. Management of nausea and vomiting**

Metoclopramide Viên 10mg/10 mg tablet	Buồn nôn và nôn/ Nausea and vomiting	10 mg, 30 phút trước khi dùng thuốc lao, có thể tăng lên 20 mg nếu bệnh nhân vẫn nôn /10 mg, 30 minutes before taking TB drugs, can be increased to 20 mg if patient continue vomiting	<u>Tác dụng phụ:</u> buồn ngủ, hiếm hơn là nhức đầu, đau bụng, co thắt cơ mặt và cổ, kéo dài khoảng QT / <u>Adverse events:</u> drowsiness, very rarely headache, abdominal upset, muscle spasm of face and neck muscles, QT prolongation
Ondansetron Hydrochloride Viên 8mg/8mg tablet	Buồn nôn và nôn/ Nausea and vomiting	8 mg, 30 phút trước khi dùng thuốc lao/8 mg, 30 minutes before taking TB drugs	<u>Tác dụng phụ:</u> rất hiếm, kéo dài khoảng QT/ <u>Adverse events:</u> very rare, QT prolongation

Các thuốc kiểm soát tác dụng phụ, chẳng hạn như metoclopramide, ondansetron thường được sử dụng để kiểm soát buồn nôn và nôn, có tác dụng kéo dài khoảng QT và cần sử dụng cẩn trọng ở những bệnh nhân bị kéo dài khoảng QT./Side effect medications, such as metoclopramide, ondansetron which are commonly used in the management of nausea and vomiting, have QT interval prolonging effects, and should be used carefully in patients with QT interval prolongation.

Điều chỉnh liều sau khi nôn: khả năng hấp thu thuốc trong vòng 30 phút đầu sau khi uống thuốc là rất ít, do đó, nếu bệnh nhân nôn ngay sau khi uống (trong vòng 30 phút sau khi uống thuốc) thì nên uống lại toàn bộ liều thuốc./Dose replacement after vomiting: the likelihood of drug absorption within the first 30 minutes of drug intake is very unlikely, therefore patients who vomits immediately after (within 30 minutes of the dose intake) should have the whole dose re-administered.

Chứng khó tiêu (ợ nóng)/Dyspepsia (heartburn)

Rối loạn đặc trưng bởi cảm giác khó chịu, thường là đau dạ dày do hệ tiêu hóa bị suy giảm chức năng. Các triệu chứng bao gồm nóng rát dạ dày, đầy hơi, ợ nóng, buồn nôn và nôn./A disorder characterized by an uncomfortable, often painful feeling in the stomach, resulting from impaired digestion. Symptoms include burning stomach, bloating, heartburn, nausea, and vomiting.

Bảng 18. Điều trị chứng khó tiêu và viêm dạ dày/**Table 18. Management of dyspepsia and gastritis**

Omeprazole Viên nang 20 mg/20 mg capsule	<i>Ợ nóng</i> <i>Viêm dạ dày</i> Heartburn Gastritis	20 mg mỗi ngày một lần/20 mg once daily <i>Nếu viêm dạ dày nặng, có thể dùng 20 mg x 2 lần/ngày trong thời gian ngắn./If severe gastritis, 20mg twice daily can be given for a short time</i>	<i>Tác dụng phụ: rất hiếm. Đôi khi có thể gây hạ magie máu dai dẳng có thể dẫn đến kéo dài khoảng QT/</i> <u>Adverse events</u> : very rare. May occasionally cause refractory hypomagnesaemia which can lead to QT prolongation
Ranitidine Viên nang 150mg/150mg tablet	<i>Ợ nóng</i> <i>Viêm dạ dày</i> Heartburn Gastritis	150mg hai lần mỗi ngày /150mg twice daily	<i>Tác dụng phụ: có thể gây viêm dạ dày tái phát nếu dùng kéo dài. Ít hiệu quả hơn omeprazole /</i> <u>Adverse events</u> : may cause rebound gastritis if used on a prolonged basis. Less effective than omeprazole

LƯU Ý: Tránh sử dụng thuốc kháng axit do tương tác với thuốc chống lao. Chỉ nên sử dụng trong những trường hợp đặc biệt và được dùng ít nhất 2 giờ trước hoặc 2 giờ sau khi dùng thuốc lao./NOTE: Avoid the use of antacids due to interactions with anti-TB drugs. They should only be used in exceptional cases and given at least 2 hours before or 2 hours after the TB drugs.

Hạ Kali máu/Hypokalaemia

Thường gặp ở bệnh nhân điều trị Lao kháng thuốc. Nguyên nhân phổ biến nhất có thể là nôn và tiêu chảy. Một nguyên nhân khác là do thuốc chống lao dạng tiêm - tuy nhiên đây không phải là nguyên nhân đối với những bệnh nhân đang sử dụng phác đồ BPaLM/BPaL. Cần theo dõi cẩn thận những bệnh nhân dùng thuốc ức chế bơm proton (ví dụ Omeprazole) vì thuốc này gây hạ magie máu dai dẳng có thể dẫn đến hạ kali máu góp phần kéo dài khoảng QT./Common in patients receiving DR-TB treatment. The most common causes can be vomiting and diarrhoea. Another cause is related to injectable anti-TB agents which the patient may be on – however this should not be the cause for patients in the BPaLM/BPaL regimens. However, careful monitoring should be applied to patients on proton pump inhibitors (e.g Omeprazole)

as it causes refractory hypomagnesemia which may lead to hypokalaemia contributing to QT interval prolongation.

Bảng 19. Xử trí hạ kali máu/**Table 19. Management of hypokalaemia**

Nồng độ K⁺(theo mmol/L)/K⁺ level (in mmol/L)	Liều lượng thuốc KCl (600 viên)/KCl Drug dosages (600 tablet)	Khi nào cần theo dõi nồng độ K⁺:/When to monitor K⁺ levels: <i>Cần xét nghiệm lại sớm hơn nếu bệnh nhân có các triệu chứng liên tục hoặc nếu có nguy cơ (như trên)/Repeat test earlier if patient has continuous symptoms or if risk patient (see above)</i>
3.0 – 3.4 (Độ 1/grade 1)	KCl 2 viên 3 lần mỗi ngày /KCl 2 tablets 3 times per day	<i>Xét nghiệm lại sau 2 tuần, nếu K⁺ bình thường thì giảm liều KCl xuống còn 1-2 viên, ngày 2 lần. Theo dõi creatinine và kali hàng tháng/Repeat tests after 2 weeks, if normal K⁺ level, reduce the dose of KCl to 1-2 tablets 2 times daily. Monitor creatinine and potassium on monthly basis</i>
2.5-2.9 (Độ 2/grade 2)	KCl 2 viên 4 đến 6 lần một ngày/KCl 2 tablets 4 to 6 times a day Ngoài ra, kê đơn thuốc magie (1 viên Mg ²⁺ mỗi ngày vào buổi tối)/Also, prescribe magnesium tablets (1 tablet of Mg ²⁺ a day in the evening)	<i>Xét nghiệm lại sau 3 ngày. Nếu K⁺ không tăng thì bổ sung magie cùng với KCl. Cân nhắc nhập viện để truyền tĩnh mạch KCl (chuyển sang độ 3)/Repeat tests after 3 days. If the K⁺ level does not increase, give magnesium supplement together with KCl. Consider hospitalization for IV infusion of KCl (becomes grade 3)</i>
2.0 – 2.4 (Độ 3/ grade 3)	<i>Nhập viện. Truyền kali và magie. Khi mức K⁺ trên 2,5 thì chuyển sang điều trị bằng đường uống /Hospitalization. Infusion of potassium and magnesium. Once K⁺ level is more than</i>	<i>Xét nghiệm lại hàng ngày cho đến khi mức K⁺ trên 2,5 và hết triệu chứng hạ kali máu/Repeat tests daily until K⁺ level is more than 2.5 and the symptoms of hypokalaemia disappear</i>

	2.5, then change to oral therapy	
<2.0 (Độ 4/grade 4)	Như Độ 3/As per grade 3.	K ⁺ hai lần mỗi ngày cho đến khi mức K ⁺ trên 2,5 và hết triệu chứng hạ kali máu/Twice daily K ⁺ until K ⁺ level is more than 2.5 and the symptoms of hypokalaemia disappear.

Đau khớp/viêm khớp (Bệnh viêm gân)/Arthralgia/arthritis (Tendinopathy)

Đau khớp hoặc viêm khớp có thể liên quan đến bệnh viêm gân do Moxifloxacin gây ra. Các FQ như Mfx, có thể gây tổn thương bệnh lý ở mô gân (bệnh ở gân). Những tác dụng phụ này có thể xảy ra trong vòng vài giờ sau khi bắt đầu điều trị hoặc vài tháng sau khi ngừng sử dụng các loại thuốc này. Trong một số trường hợp, việc sử dụng FQ có thể dẫn đến đứt gân hoàn toàn và gây tàn tật nghiêm trọng về sau. Bệnh nhân điều trị bằng phác đồ BPALM nên được kiểm tra bệnh lý về gân để quyết định thu nhận hoặc loại trừ/Arthralgia or arthritis can be a related to Moxifloxacin induced tendinopathy. FQs such as Mfx, can cause pathologic lesions in tendon tissue (tendinopathy). These adverse effects can occur within hours of commencing treatment or months after discontinuing the use of these drugs. In some cases, FQ usage can lead to complete rupture of the tendon and substantial subsequent disability. Patients receiving BPALM should be examined for tendinopathy to confirm or rule out.

Triệu chứng phổ biến nhất là đau, thường khởi phát đột ngột và có thể kèm theo các dấu hiệu viêm và sưng cấp tính. Siêu âm và chụp cộng hưởng từ đều có độ nhạy và độ đặc hiệu cao để hỗ trợ chẩn đoán lâm sàng bệnh viêm gân./The most common presenting symptom is pain which is usually of a sudden onset and may be accompanied by acute signs of inflammation and swelling. Ultrasound and magnetic resonance imaging are both sensitive and specific for assisting in the clinical diagnosis of tendinopathy.

Xử lý: Ibuprofen 400 - 800mg, 2-3 lần/ngày trong bữa ăn khi cần thiết (Nếu không thể dung nạp ibuprofen do đau dạ dày, có thể sử dụng Paracetamol 1000mg tối đa 4 lần mỗi ngày). Nếu viêm gân độ 2 trở lên, cân nhắc tạm dừng Mfx và tiếp tục điều trị theo phác đồ BPAL./Management: Ibuprofen 400 - 800mg two to three times per day with a meal as needed (If ibuprofen cannot be tolerated because of stomach upset, paracetamol 1000mg up to 4 times daily can be used). If grade 2 or higher tendinopathy, consider suspending Mfx and continue with the BPAL treatment regimen.

3 Quản lý bệnh đi kèm/Management of concomitant disease

4.1 SARS-CoV-2 (COVID-19)/SARS-CoV-2 (COVID-19) disease

SARS-CoV-2 (Covid-19) là một bệnh nhiễm trùng đường hô hấp do loại vi-rút Corona mới xuất hiện gây ra, chủ yếu lây từ người sang người qua các giọt bắn đường hô

hấp thoát ra khi người nhiễm bệnh ho hoặc hắt hơi. Vì các giọt bắn thường rơi trong phạm vi vài mét nên khả năng lây truyền sẽ giảm nếu giữ khoảng cách ít nhất 1,5 – 2 m hoặc tránh tiếp xúc với các bề mặt phơi nhiễm./SARS-CoV-2 disease (COVID-19) is a respiratory tract infection caused by a newly emergent coronavirus which is primarily spread from person to person through respiratory droplets released when an infected person coughs or sneezes. Because droplets usually fall within a few metres, the likelihood of transmission is decreased if people remain at least 1.5 – 2 m apart or avoid encountering infected surfaces.

Thời gian ủ bệnh trung bình, từ khi tiếp xúc đến khi khởi phát triệu chứng, là khoảng 4 đến 5 ngày và 97,5% bệnh nhân triệu chứng nếu có sẽ xuất hiện trong vòng 11,5 ngày sau khi nhiễm bệnh. Các triệu chứng của SARS-CoV-2 giống như các triệu chứng của bệnh lao và có thể bao gồm sốt, ho, đau họng, khó chịu, mất khứu giác và đau cơ. Một số bệnh nhân xuất hiện các triệu chứng ở đường tiêu hóa, bao gồm chán ăn, buồn nôn và tiêu chảy. Hầu hết những người mắc bệnh COVID-19 đều biểu hiện bệnh nhẹ hoặc không biến chứng. Tuy nhiên, những trường hợp nặng cần phải nhập viện và hỗ trợ oxy./The median incubation period, from exposure to symptom onset, is approximately 4 to 5 days, and 97.5% of patients who are symptomatic will have symptoms within 11.5 days after infection. SARS-CoV-2 symptoms are like TB symptoms and may include fever, cough, sore throat, malaise, anosmia, and myalgia. Some patients reported gastrointestinal symptoms, including anorexia, nausea, and diarrhea. Most people with COVID-19 develop mild or uncomplicated illness. However severe cases require hospitalization and oxygen support.

Các yếu tố nguy cơ dẫn đến biến chứng của COVID-19 bao gồm tuổi cao (ví dụ: >65 tuổi), bệnh tim mạch, bệnh phổi mãn tính, tăng huyết áp, đái tháo đường và béo phì. Các chuyên gia về lao lo ngại rằng bệnh lao cũng có thể là một yếu tố rủi ro dẫn đến kết quả điều trị kém, mặc dù hiện chưa có nhiều bằng chứng cho nhận định trên./Risk factors for complications of COVID-19 include older age (e.g., >65 years), cardiovascular disease, chronic lung disease, hypertension, diabetes, and obesity. There are concerns amongst TB experts, that TB may also be a risk factor for poor outcomes, although published evidence of this is currently lacking.

Điều trị COVID-19 nhìn chung mang tính hỗ trợ. Có thể là điều trị nội trú hoặc ngoại trú theo quy trình của quốc gia. Cần giảm thiểu việc gián đoạn điều trị bệnh lao và nỗ lực tiếp tục điều trị khi đủ an toàn/Treatment of COVID-19 is generally supportive. This may be in-or outpatient care as per local protocols. Interruption to TB treatment should be minimized and all efforts should be made to continue care where it is safe to do so.

Phương pháp điều trị bằng thuốc (ví dụ dexamethasone) có thể được xem xét theo hướng dẫn quốc gia. Bất kỳ loại thuốc nào được đề xuất điều trị đều cần được kiểm tra tương tác thuốc. Lợi ích - rủi ro của việc đình chỉ điều trị lao cần được nhóm điều trị và Hội đồng chuyên môn xác định rõ ràng./Pharmacological treatments (e.g dexamethasone) may be considered according to local guidelines. Whichever drugs are proposed as therapies, drug to drug interactions need to be checked for. The risk benefit of suspending TB treatment should be determined in conjunction with the treatment team and TB Expert committee.

Cần thiết lập sự hợp tác giữa các chuyên gia quản lý bệnh lao và COVID-19 để có phương án điều trị an toàn và hiệu quả cho bệnh nhân. /Collaboration should be established with the COVID-19 and TB expert management teams for the safe and effective treatment for the patient.

4.2 Đái tháo đường (DM)/Diabetes mellitus (DM)

Đái tháo đường là một nhóm bệnh chuyển hóa đặc trưng bởi tình trạng tăng đường huyết mạn tính do thiếu hụt tiết insulin, tác dụng của insulin hoặc cả hai. Đái tháo đường gây ức chế miễn dịch đáng kể dẫn đến nguy cơ mắc bệnh lao cao hơn do tái hoạt động hoặc tái phát và kết quả điều trị kém hơn. Cần có cách tiếp cận quản lý bệnh nhân đái tháo đường để hỗ trợ điều trị đái tháo đường trong khi đang dùng phác đồ BPaLM/BPaL do độc tính chồng chéo. Bệnh nhân đái tháo đường có nguy cơ cao bị đục thủy tinh thể, bệnh võng mạc, bệnh thận, bệnh thần kinh ngoại biên và bệnh tim mạch và cần được đánh giá cẩn thận về tiền sử bệnh lý./Diabetes mellitus is a group of metabolic diseases characterized by chronic hyperglycaemia resulting from defects in insulin secretion, insulin action, or both. Amongst sufferers, it confers significant immunosuppression leading to a higher risk of TB disease due to reactivation or relapse and poorer treatment outcomes. There should be an approach for management of diabetic patients to support diabetic therapy whilst on a BPaLM/BPaL regimen due to overlapping toxicities. Diabetic patients are at higher risk for cataract, retinopathy, nephropathy, peripheral neuropathy, and chronic heart disease. Patient should be carefully evaluated for pre-morbid disease.

Nồng độ glucose có thể tăng trong thời gian mắc bệnh lao và trong thời gian điều trị. Bệnh nhân có thể yêu cầu tăng cường điều trị bệnh đái tháo đường và đề xuất này được cân nhắc thận trọng. Ở một số quốc gia, bác sĩ nội tiết là sẽ là bác sĩ chính trong điều trị bệnh tiểu đường chính, ở một số quốc gia khác thì đây là nhiệm vụ của bác sĩ chăm sóc sức khỏe ban đầu. Dù là ai thì cũng cần xây dựng mối quan hệ hợp tác chặt chẽ trong giai đoạn đầu điều trị Lao kháng thuốc và tuân thủ các hướng dẫn quốc gia kèm theo./Glucose levels may increase during TB disease and the treatment period. Patients may require escalation in their treatment of the DM, and this should be reviewed carefully. In some countries, local endocrinologists are the principal diabetic care provider, in others this may be the primary health care doctors. Whoever it is, a close collaboration should be formed in the early phase of DR-TB treatment and the local guidelines followed.

Dưới đây là một ví dụ hơn về cách tiếp cận từng bước đối với điều trị bệnh đái tháo đường type II (Bảng 20)./Below is an older example of a stepwise approach to type II diabetic therapy (Table 20).

Tuy nhiên, liệu pháp hạ đường huyết cần đảm bảo toàn diện và phù hợp với từng cá nhân theo hướng dẫn quốc gia./However, glucose lowering therapy should be comprehensive and individualised according to the local guidelines.

Bảng 20. Quản lý bệnh đái tháo đường type II/ Table 20. Management of type II diabetes mellitus

Bước 1/Step 1	Bước 2/Step	Bước 3/Step 3	Bước 4/Step 4
---------------	-------------	---------------	---------------

	2		
<i>Thay đổi lối sống /Lifestyle changes + METFORMIN</i>	Thêm Glibenclamid Add Glibenclamide <i>Tiếp tục Metformin Continue Metformin Thay đổi lối sống/Lifestyle change</i>	Thêm INSULIN /Add INSULIN <i>Tiếp tục Metformin Continue Metformin/ Thay đổi lối sống /Lifestyle changes Giảm một nửa liều Glibenclamid /Halve the dose of Glibenclamide</i>	Thêm INSULIN /Adjust INSULIN <i>Tham khảo nếu kiểm soát insulin kém /Refer if poorly controlled on insulin Cân bằng rủi ro với lợi ích và tránh hạ đường huyết /Balance risks with benefits and avoid hypoglycemia</i>

4.3 Quản lý bệnh nhân đồng nhiễm Virus gây suy giảm miễn dịch ở người/Management of patients co-infected with Human Immunodeficiency Virus

Tương tác giữa Bedaquiline với ART: Khi sử dụng kết hợp bedaquiline và efavirenz (EFV), EFV đã được chứng minh là làm giảm nồng độ Bdq từ 20-50%. Các nghiên cứu về tương tác thuốc với các nghiên cứu liều đơn và mô hình hỗn hợp phi tuyến tính cho thấy không có tương tác đáng kể nào giữa Bdq và nevirapine (NVP). Một nghiên cứu tương tự với Bdq và lopinavir/ritonavir cho thấy có sự tương tác đáng kể giữa việc gia tăng nồng độ Bdq và chất chuyển hóa M2.

ART: When bedaquiline and efavirenz (EFV) are used in combination, EFV has been shown to decrease the concentration of Bdq by 20-50%. Drug-drug interaction studies with single dose studies and non-linear mixed effects modelling have suggested no significant interactions with Bdq and nevirapine (NVP). A similar study with Bdq and lopinavir/ritonavir suggests there is a significant interaction with an increase in the levels of Bdq and its metabolite M2.

Tương tác Pretomanid với điều trị ARV: Trong nghiên cứu chéo nhãn mở giai đoạn 1 ở những người tình nguyện khỏe mạnh, sau 1 tuần sử dụng kết hợp EFV và Pa dẫn đến giảm nồng độ Pa với giá trị Pa máu tương đối ở nồng độ tối đa (Cmax), diện tích dưới đường cong của thời gian tập trung từ 0 đến 24 giờ và nồng độ đáy (Cmin) giảm tương ứng 28%, 35% và 46%, trong khi nồng độ EFV thay đổi không đáng kể. Ý nghĩa lâm sàng của việc giảm nồng độ Pa này vẫn chưa rõ ràng. Tương tác giữa lopinavir/ritonavir và Pa không đáng kể và tương tự với NVP hoặc NRTI.

ARV treatment: In a phase 1 open label cross-over study in healthy volunteers 1 week of combined EFV and Pa resulted in a reduction in Pa levels with plasma Pa values for maximum concentration (Cmax), area under the concentration-time curve from 0 to 24 hours, and trough concentration (Cmin) were reduced 28%, 35%, and 46%, while EFV levels were not significantly changed. The clinical

significance of this reduction in Pa levels is not clear. Interactions between lopinavir/ritonavir and Pa were not significant, and similarly interactions with NVP or NRTIs are thought not to be significant.

Tất cả các loại thuốc chống lao khác được sử dụng để điều trị Lao kháng thuốc, bao gồm cả Dlm, đều không ghi nhận về tương tác thuốc với các nhóm thuốc ARV thường được sử dụng. /All other anti-TB drugs used for the treatment of DR-TB, including Dlm, do not have documented significant drug-drug interactions with the commonly used ARV drug classes.

Dựa trên các bằng chứng nêu trên, có những lo ngại liên quan đến việc sử dụng một số phương pháp điều trị ARV cụ thể ở bệnh nhân dùng Bdq và/hoặc Pa. Do đó, hướng dẫn được đưa ra để hỗ trợ quản lý bệnh nhân đồng nhiễm lao/HIV bằng phác đồ BPaL (tham khảo Bảng 3). Cần tuân thủ tối đa các hướng dẫn điều trị HIV của quốc gia, tuy nhiên nếu có khó khăn, có thể tham vấn Hội đồng chuyên môn để xây dựng phác đồ điều trị phù hợp./Given the evidence above, there are concerns regarding the use of some specific ARV treatments in patients taking Bdq and /or Pa. Therefore, guidance is given to support on the management of TB/HIV co-infected with HIV taking the BPaL treatment regimen (refer to Table 3). The local HIV treatment guidelines should be followed as much as possible but if there are difficulties in designing a regimen, the TB Expert committee can be consulted for further support.

4 Quản lý quá liều/Management of overdose

Nếu bệnh nhân dùng quá liều bất kỳ loại thuốc thành phần nào của phác đồ BPaLM/BPaL, hướng xử lý sẽ được xác định dựa trên loại thuốc quá liều cũng như các triệu chứng, dấu hiệu của bệnh nhân. Ví dụ, nếu bệnh nhân có ngất, thực hiện ECG để xác định có kéo dài khoảng QTc hay không. Phương án dự phòng là chuyển bệnh nhân đi khám mắt, bất kể việc Lzd có được xác định là thuốc dùng quá liều hay không./If a patient takes an overdose of any of the component drugs of the BPaLM/BPaL regimen, the appropriate management of such a patient will be determined by which of the component drugs the patient has overdosed on, and the symptoms and signs that the patient may present. For example, if the patient presents with syncope, performing an ECG to determine whether the QT_c is not prolonged, would be the appropriate action. A precautionary step would be to refer the patient for ophthalmological examination, irrespective of whether Lzd is deemed the drug taken in excess.

5 Tái khám bệnh nhân gặp biến cố bất lợi/Rechallenging a patient who develops an adverse event

Khuyến cáo chung là khi bệnh nhân được dùng lại thuốc, nên tái sử dụng đồng thời cả 3 hoặc 4 loại thuốc để tránh các nguy cơ trong thời gian đơn trị liệu. Đồng thời kiểm tra nguyên nhân các nguyên nhân gây ra BCBL cụ thể. Ví dụ, liệu phát ban lan rộng có thể liên quan đến các loại thuốc dùng đồng thời, chẳng hạn như ARV hoặc thuốc điều trị nhiễm trùng cơ hội, ví dụ: cotrimoxazole ở bệnh nhân nhiễm HIV./A generic recommendation would be that when a patient is re-challenged, all 3 or 4 drugs should be re-started at the same time to avoid any risk of a period of monotherapy. Also investigate if there could be another reason for the specific AE.

For example, could a widespread rash be related to concomitantly taken medicines, such as ARVs or drugs given for an opportunistic infection, e.g., cotrimoxazole in PLHIV patients.

Tuy nhiên, có nhiều loại phát ban được quan sát thấy khi sử dụng phác đồ BPAL. Ở nhóm bệnh nhân BPAL OR ở Philippines trong dự án LIFT-TB, phát ban hoặc tổn thương da được tìm thấy ở 24% bệnh nhân. Tuy nhiên, tất cả đều được xử lý bằng điều trị triệu chứng đơn giản hoặc thậm chí không cần điều trị./However, a variety of rashes are observed with the use of the BPAL drugs. In the Philippines BPAL OR patient cohort under the LIFT-TB project, a rash or a cutaneous lesion were seen in 24% of patients. All resolved however with simple symptomatic treatment, or even with no treatment.

6 Hỗ trợ tuân thủ điều trị/Adherence and Patient Support

Nhiễm/mắc lao có thể là một trải nghiệm khó khăn về mặt tinh thần đối với bệnh nhân và gia đình, sự kỳ thị lâu dài với bệnh, thời gian điều trị kéo dài và tác dụng phụ của thuốc có thể cản trở việc tuân thủ điều trị; các yếu tố này có thể dẫn đến trầm cảm, lo lắng và gây nhiều khó khăn hơn đối với việc tuân thủ điều trị. Do đó, giáo dục sức khỏe nên được thực hiện liên tục trong suốt thời gian điều trị và việc tư vấn nên được thực hiện thường xuyên, cho dù bệnh nhân có gặp vấn đề với việc tuân thủ điều trị hay không. Các yếu tố sau đây cần được xem xét khi giải quyết các khó khăn:/TB infection/disease can be an emotionally devastating experience for patients and their families, while stigma attached to the disease, the long duration of TB treatment and drug side effects may interfere with treatment adherence. These may lead to depression, anxiety and further jeopardize treatment adherence. Health education should be seen as an ongoing process throughout the treatment period. Thus, counselling should be performed on a regular basis, whether adherence problems exist or not. The following factors should be considered when addressing the challenges:

- *Quản lý tác dụng phụ (BCBL);* Side effects (adverse event) management;
- *Giáo dục sức khỏe và tầm quan trọng của việc tuân thủ điều trị;*/Health education and importance of adherence to treatment;
- *Hỗ trợ đi lại;* Transportation support;
- *Khó khăn tài chính; và*/Financial difficulties; and
- *Hỗ trợ tâm lý xã hội;* Psychosocial support.

Việc quản lý kém các tác dụng phụ (BCBL) thường dẫn đến việc bệnh nhân bỏ trị. Việc hợp tác chặt chẽ với bệnh nhân trước và trong quá trình điều trị là rất quan trọng. Việc quản lý các tác dụng phụ (BCBL) có thể cần nhiều cách tiếp cận khác nhau để kiểm soát đầy đủ các triệu chứng. Cung cấp thông tin rõ ràng cho bệnh nhân và y tá/người hỗ trợ DOT về việc ghi nhận và báo cáo kịp thời, thời gian và cách sử dụng thuốc kèm theo nhằm tránh tình trạng bệnh nhân bị quá tải với nhiều loại thuốc cùng lúc. Cần đảm bảo bệnh nhân tham gia vào việc quản lý các tác dụng phụ càng nhiều càng tốt./Poorly managed side effects (adverse events) generally lead to patient abandoning treatment. It's good to collaborate with patients prior to initiation and during the whole treatment period to manage expectations. Management of side

effects (adverse events) may require different approaches to get adequate symptom control. Give clear information to patients and DOT nurses/supporters on timely detecting and reporting, duration and how best to administer the ancillary drugs to avoid overloading patient with many drugs at once. Give the patients as much as possible to participate in the side effect management.

Cần phải lường trước các vấn đề xã hội như khó khăn về đi lại và/hoặc thiếu hụt thu nhập. Nếu có thể, hãy đánh giá cách bệnh nhân quản lý nguồn tài chính cũng như cung cấp khoản hỗ trợ về di chuyển, hỗ trợ xã hội hoặc thực phẩm./Social issues such as difficulty with transportation and/or inadequate income should be anticipated. If possible, assess how the patient is managing financially. Where possible provide transportation reimbursements, social or food packages.

Việc sử dụng chất gây nghiện, đặc biệt là lạm dụng rượu rất phổ biến ở một số khu vực. Bệnh nhân có thể không tiết lộ điều này trước khi bắt đầu điều trị và cũng có thể bắt chước một số hội chứng. Bệnh nhân đôi khi có thể bị áp lực khi thực hiện các hoạt động thông thường như đi làm hoặc đi học do bị kỳ thị. Những bệnh nhân này và gia đình họ cần được hỗ trợ thêm về tâm lý xã hội và có thể được hưởng lợi từ sự hỗ trợ của nhân viên tư vấn./Substance use, particularly alcohol abuse is common in certain areas. Patients may not have disclosed it prior to treatment initiation and may also mimic mood disorders. Patients may sometimes be under pressure to continue their usual activities such as work or school due to stigma. These patients and their families need extra psychosocial support and may benefit from counsellor support.

7 Theo dõi sau điều trị / Post-treatment follow-up

Việc theo dõi sau điều trị là rất quan trọng, nhằm đánh giá hiệu quả của phác đồ và phát hiện sớm việc tái phát. Sau khi hoàn tất điều trị, bệnh nhân cần được thông báo về nguy cơ tái phát và nên quay lại để đánh giá lâm sàng trong trường hợp có bất kỳ triệu chứng nào liên quan đến bệnh lao, bao gồm cả việc theo dõi BCBL. Bệnh nhân cũng nên được khuyến cáo tái khám ở thời điểm 6 và 12 tháng sau khi kết thúc điều trị, bao gồm đánh giá lâm sàng, kiểm tra thị lực, sàng lọc nhanh bệnh lý thần kinh ngoại biên, chụp X-quang ngực và lấy mẫu đờm để xét nghiệm soi trực tiếp và nuôi cấy. Nếu có chỉ định, cần đo điện tâm đồ, xét nghiệm công thức máu toàn phần, chức năng gan hoặc điện giải đồ./Post-treatment follow up is important to assess the effectiveness of the regimen and detect any relapse early. After completion of treatment, patients should be informed of the risk of recurrent TB and advised to return for clinical assessment in case of any TB symptoms, including follow-up of AEs. Patients should also be advised to return for post-treatment follow up 6 and 12 months after completion of treatment, which includes a clinical evaluation, vision tests, brief peripheral neuropathy screening, chest X-ray and collection of a single sputum specimen for smear and culture. If indicated also repeat ECG, FBC, liver function, or electrolytes.

Nếu bệnh nhân có kết quả cấy dương tính được ghi nhận trong thời gian theo dõi sau điều trị, nên thực hiện KSD sau điều trị, bao gồm cả Bdq, Pa và Lzd. Cần thực hiện giải trình tự thế hệ tiếp theo và so sánh với mẫu đờm sàng lọc ban đầu để phân biệt giữa tái phát và tái nhiễm. Nếu kết quả nuôi cấy dương tính mà không có dấu hiệu hay triệu chứng lâm sàng hoặc tình trạng xấu đi trên phim X quang, mẫu đờm thứ

*hai sẽ được thu thập sau 30 ngày để xét nghiệm soi trực tiếp và nuôi cấy dưới dạng chủng phân lập để soi trực tiếp hoặc nuôi cấy mà không có dấu hiệu lâm sàng hoặc X quang sau khi hoàn thành điều trị, cung cấp bằng chứng để xác định lao tái phát. Lần thăm khám vào tháng thứ 6 và 12 cũng nên được đưa vào chương trình theo dõi thường quy đối với bệnh nhân lao kháng thuốc./*In a patient who has a positive culture documented during the post-treatment follow-up period, a post-treatment DST should be performed, including for Bdq, Pa and Lzd. Next generation sequencing should be done and compared to the sputum sample frozen at baseline to differentiate between relapse and reinfection. If the culture is positive without clinical signs and symptoms or radiographic deterioration, a second sputum specimen will be collected 30 days apart for smear and culture as an isolated positive smear or culture without clinical or radiographic deterioration after treatment completion provides insufficient evidence to define recurrent TB. These visits at months 6 and 12 should also be incorporated into the routine monitoring for DR-TB patients.

Phụ lục 1. Sàng lọc sơ bộ bệnh lý thần kinh ngoại biên /Annex 1. Brief Peripheral Neuropathy Screen¹⁴

i. *Phân loại triệu chứng chủ quan/Grading of subjective symptoms*

Yêu cầu bệnh nhân đánh giá mức độ nghiêm trọng của từng triệu chứng theo thang điểm từ 01 (nhẹ) đến 10 (nặng nhất) đối với bàn chân/chân phải và chân trái. Nhập điểm cho từng triệu chứng vào các cột được đánh dấu Phải và Trái./Ask the patient to rate the severity of each symptom on a scale from 01 (mild) to 10 (most severe) for right and left feet/legs. Enter the score for each symptom in the columns marked Right and Left.

Bình thường/ Normal	Trung bình/Mild ----- -----Nặng/Severe									
00	01	02	03	04	05	06	07	07	09	10

Triệu chứng/Symptoms	Phải/Right	Trái/Left
a. <i>Đau, nhức hoặc nóng rát ở bàn chân, cẳng chân/Pain, aching, or burning in feet, legs</i>		
b. <i>“Râm ran và cảm giác kim châm” ở bàn chân, chân tồn tại ít nhất 2 tuần /“Pins and needles” in feet, legs present for at least 2 weeks</i>		
c. <i>Tê (mất cảm giác) ở bàn chân, chân kéo dài ít nhất 2 tuần /Numbness (lack of feeling) in feet, legs present for at least 2 weeks</i>		

Sử dụng điểm cộng cao nhất theo bảng trên để tính điểm bệnh lý thần kinh theo cảm giác chủ quan /Use the single highest severity score above to obtain a subjective sensory neuropathy score

<i>Điểm bệnh lý thần kinh theo cảm giác chủ quan/Subjective Sensory Neuropathy Score</i>	<i>Mức độ nặng/Severity grade</i>
00	0
01 – 03	1
04 – 06	2
07 - 10	3

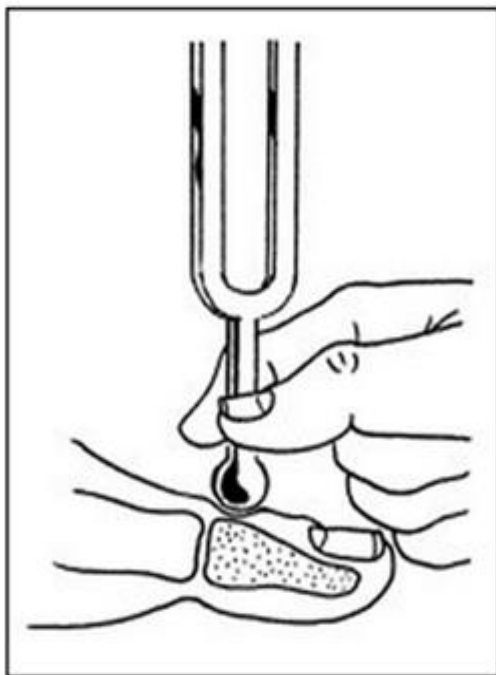
¹⁴ Developed and validated by the National Institutes of Health–funded AIDS Clinical Trials Group

ii. Đánh giá cảm giác rung/Evaluate Perception of Vibration

Giải thích quy trình cho bệnh nhân trước khi tiến hành thử nghiệm./Explain the procedure to the patient before conducting the test.

Nén các đầu của âm thoa 128 Hz vừa đủ để các cạnh chạm vào nhau. Đặt âm thoa rung lên một điểm nổi trên xương cổ tay hoặc bàn tay của bệnh nhân để bệnh nhân nhận biết độ rung hoặc tiếng "ù ù" của âm thoa. Một lần nữa, nén các đầu của âm thoa vừa đủ mạnh để hai bên chạm vào nhau. Ngay lập tức đặt âm thoa rung lên đầu khớp liên đốt xa (DIP) của một ngón chân cái và bắt đầu đếm giây. Hướng dẫn đối tượng cho bác sĩ biết khi nào tiếng "ù ù" dừng lại. Lặp lại trên ngón chân cái còn lại./Compress the ends of a 128-Hz tuning fork just hard enough that the sides touch each other. Place the vibrating tuning fork on a bony prominence on the subject's wrist or hand for the patient to recognize the vibration or "buzzing" quality of the tuning fork. Again, compress the ends of the tuning fork just hard enough that the sides touch. Immediately place the vibrating tuning fork gently but firmly on the top of the distal interphalangeal (DIP) joint of one great toe and begin counting the seconds. Instruct the subject to tell you when the "buzzing" stops. Repeat for the other great toe.

Sơ đồ bên dưới minh họa vị trí đặt âm thoa (theo Nhóm làm việc quốc tế về bàn chân người bệnh đái tháo đường, Hướng dẫn thực hành về quản lý và phòng ngừa cho bệnh nhân đái tháo đường, 2007)/The diagram below illustrates where to place the tuning fork (adapted from International Working Group on the Diabetic Foot, Practical guidelines on the management and prevention of the diabetic, 2007)



Nhận thức cảm giác rung/ Vibration perception	Kết quả/Result	Điểm/Score
Cảm giác > 10 giây/ Felt > 10 seconds	Bình thường/Normal	0

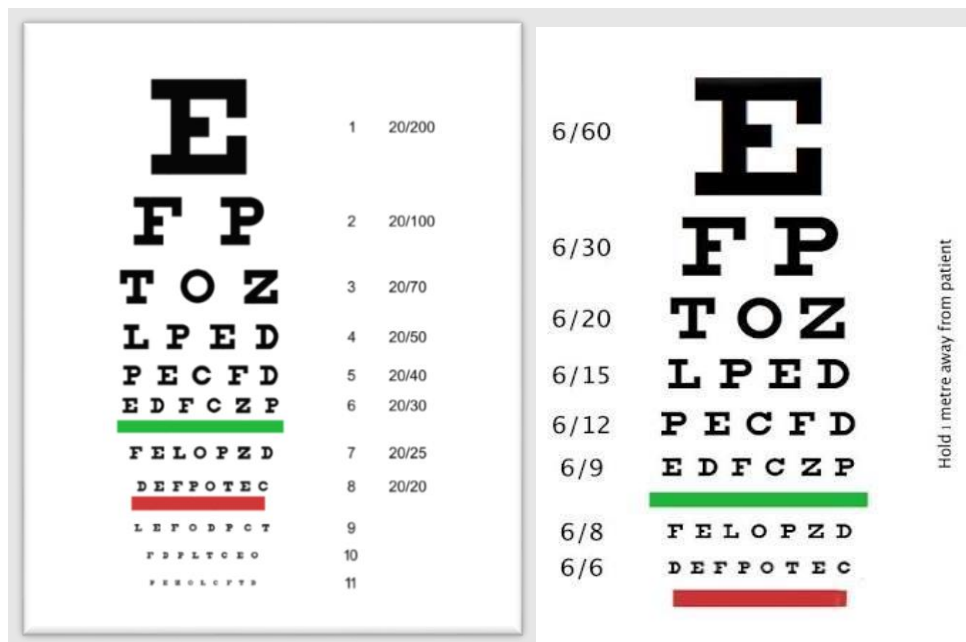
Cảm giác từ 6-10 giây/Felt 6-10 seconds	Mất cảm giác mức độ nhẹ/Mild loss	1
Cảm giác < 5 giây/Felt <5 seconds	Mất cảm giác mức độ trung bình/Moderate loss	2
Không cảm thấy/Not felt	Mất cảm giác mức độ nặng/ Severe loss	3

iii. Đánh giá phản xạ gân sâu/Evaluate Deep Tendon Reflexes

Khi đối tượng ngồi, người kiểm tra dùng một tay ấn lên mu bàn chân, uốn cong mắt cá chân của đối tượng một góc 90 độ. Sau đó, người kiểm tra dùng búa phản xạ đánh vào gân Achilles. Phản xạ gân được bàn tay của người khám cảm nhận như một động tác gấp lòng bàn chân, xuất hiện sau khoảng thời gian ngắn kể từ thời điểm gân Achilles được tác động. Có thể yêu cầu đối tượng nắm chặt tay trước khi phân loại là không có phản xạ. /With the subject seated, the examiner uses one hand to press upward on the ball of the foot, dorsiflexing the subject's ankle to 90 degrees. Using a reflex hammer, the examiner then strikes the Achilles tendon. The tendon reflex is felt by the examiner's hand as a plantar flexion of the foot, appearing after a slight delay from the time the Achilles tendon is struck. Use reinforcement by having the subject clenching his/her fist before classifying the reflex as absent.

Phụ lục 2. Kiểm tra thị lực/Annex 2. Vision Tests

1. Biểu đồ Snellen/The Snellen Eye Chart ¹⁵



- *Biểu đồ Snellen là công cụ kiểm tra thị lực hoặc độ sắc nét của thị lực trung tâm. Biểu đồ có thể sử dụng hệ đo lường Anh quốc hoặc hệ mét, như trong hình trên/The Snellen Eye Chart is a tool to test for visual acuity or sharpness of central vision. The chart can have an imperial or metric scale, as shown in the pictures above*
- *Biểu đồ được chuẩn hóa về kích thước và độ tương phản nên không được sao chép hoặc tự làm; cần sử dụng một biểu đồ chính thức có sẵn./The chart is standardized for size and contrast and so do not photocopy or make your own; rather, get a chart that is officially available.*
- *Biểu đồ hiển thị 11 hàng chữ in hoa kèm các con số. Dòng đầu tiên chỉ có một chữ cái rất lớn. Mỗi hàng tiếp theo sau đó có số lượng chữ cái tăng lên và kích thước nhỏ hơn./It usually shows 11 rows of capital letters. These are numbered. The first line has one very large letter. Each row after that has increasing numbers of letters that are smaller in size.*

Kiểm tra thị lực bằng Biểu đồ Snellen/Performing visual acuity testing using the Snellen Eye Chart

¹⁵ Steven Sue. Test distance vision using a Snellen Chart. Community Eye . 2007 S Health ep; 20(63): 52. PMID: PMC2040251 PMID: 17971914 <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2040251/> (Accessed 3 Jun 2020)

1. *Đảm bảo ánh sáng tự nhiên hoặc độ chiếu sáng tốt trên biểu đồ./Ensure good natural light or illumination on the chart.*
2. *Giải thích quy trình cho bệnh nhân/Explain the procedure to the patient.*
3. *Đặt vị trí cho bệnh nhân, ngồi hoặc đứng, cách biểu đồ 20 feet (tương đương 6 mét)/Position the patient, sitting or standing, at 20 feet away (or 6 metres) from the chart*
4. *Nếu bệnh nhân hiện đang sử dụng kính cận, có thể đeo kính nhưng cần ghi chép chú ý là thực hiện kiểm tra khi đeo kính. Tất cả các bài kiểm tra thị lực về sau của bệnh nhân cũng cần được thực hiện khi đeo kính./If the patient is currently using distance spectacles, he/she may wear them, but keep in mind to put on record that the test was done with spectacles on. All future vision tests will be done with spectacles on.*
5. *Kiểm tra từng mắt riêng biệt, mắt “kém” trước./Test each eye separately, the “bad” eye first.*
6. *Che một mắt (ví dụ: bằng một mảnh giấy) và để bệnh nhân đọc từ trên xuống đến dòng chữ nhỏ nhất mà bệnh nhân có thể nhìn thấy. Bệnh nhân có thể dùng lòng bàn tay nhưng phải đảm bảo tay sạch. Nếu đeo kính, tờ giấy hoặc lòng bàn tay sẽ che trên mặt kính./Cover one eye with an occluder (e.g a piece of paper) and let him/her read out from top down to the smallest line of letters he/she can see. The patient may use the palm of his hand but make sure his/her hand is clean. If with spectacles, the paper or palm is on top of the glass.*
7. *Để tính điểm, hãy tham khảo số bên cạnh dòng chữ cái, ví dụ: 20/200 hoặc 6/60 cho đến 20/20 hoặc 6/6. Dòng nhỏ nhất bệnh nhân có thể đọc được (VA) sẽ được biểu thị ở dạng phân số, ví dụ: 20/50 hoặc 6/15. Tử số cho biết khoảng cách từ biểu đồ đến bệnh nhân (20 feet hoặc 6 mét) và mẫu số là khoảng cách tính bằng feet hoặc mét mà một người bình thường không bị suy yếu thị lực có thể nhìn thấy biểu đồ./To score, refer to the number next to the line of letters, e.g., 20/200 or 6/60 up to 20/20 or 6/6. The smallest line he can read (the VA) will be expressed as a fraction, e.g 20/50 or 6/15. The upper number refers to the distance the chart is from the patient (20 feet or 6 metres) and the lower number is the distance in feet or metres at which a person with no impairment should be able to see the chart.*
8. *Lặp lại quy trình trên mắt còn lại./Repeat the procedure on the other eye.*

9. Ghi lại thị lực (VA) của mỗi mắt, ghi rõ có điều chỉnh (đeo kính) hay không, ví dụ:/To document, record the visual acuity (VA) for each eye, stating whether it is with or without correction (spectacles), for example:

<i>Thị lực mắt phải = 20/20 hay 6/6 có kính/Right VA = 20/20 or 6/6 with correction</i>	<i>Thị lực mắt trái = 20/50 hay 6/15 có kính /Left VA = 20/50 or 6/15 with correction</i>
---	---

- Mắt phải có thể đọc được đến dòng thứ 8 và thị lực là 20/20 hoặc 6/6 khi đeo kính. Bệnh nhân được coi là có thị lực bình thường, có nghĩa là bệnh nhân có thể nhìn thấy những gì một người bình thường có thể nhìn thấy trên biểu đồ thị lực khi đứng cách biểu đồ 20 feet hoặc 6 mét./The right eye was able to read up to the 8th line and the vision is 20/20 or 6/6 with glasses on. He/she is considered to have normal visual acuity. This means that he can see what an average person can see on an eye chart when standing 20 feet or 6 metres away.
 - Mắt trái chỉ đọc được đến dòng thứ 4 và thị lực là 20/50 hoặc 6/15 khi đeo kính. Điều này có nghĩa là bệnh nhân có thể nhìn thấy những gì một người bình thường có thể nhìn thấy trên biểu đồ khi đứng cách xa biểu đồ 50 feet hoặc 15 mét./The left eye was able to read up to the 4th line only and the vision is 20/50 or 6/15 with glasses on. This means that he/she can see what an average person can see on an eye chart when standing 50 feet or 15 metres away.
10. Trong trường hợp bệnh nhân không thể đọc được chữ cái lớn nhất (trên cùng) ở khoảng cách 20 feet hoặc 6 mét, di chuyển bệnh nhân đến gần biểu đồ hơn, mỗi lần từ 1-3 feet hoặc một mét cho đến khi có thể nhìn thấy chữ cái trên cùng, kết quả ghi nhận 17/200 nếu bệnh nhân ở cách xa 17 feet hoặc 5/60 nếu bệnh nhân ở cách xa 5 mét, v.v./In case the patient cannot read the largest (top) letter at 20 feet or 6 metres, move him closer to the chart, 1-3 feet or one metre closer to the chart at a time, until the top letter can be seen – the VA will then be recorded as 17/200 if patient was 17 feet away or 5/60 if the patient was 5 metres away etc.
11. Nếu không thể đọc chữ trên cùng ở khoảng cách 3 feet (3/200) hoặc một mét (1/60), người đo giơ ngón tay ở các khoảng cách khác nhau dưới 3 feet hoặc 1 mét và kiểm tra xem bệnh nhân có đếm được hay không. Ghi lại kết quả theo cách đếm ngón tay (CF). Kết quả: VA = CF./If the top letter cannot be read at 3 feet (3/200) or one metre (1/60), hold up your fingers at varying distances of less than 3 feet or 1 metre and check whether the patient can count them. This is recorded as counting fingers (CF). Record as: VA = CF.

12. Nếu bệnh nhân không thể đếm ngón tay, hãy vẫy tay và kiểm tra xem bệnh nhân có nhìn thấy không. Kết quả ghi lại dưới dạng chuyển động của tay (HM). Kết quả: VA = HM/If the patient cannot count fingers, wave your hand, and check if he can see this. This is recorded as hand movements (HM). Record as: VA = HM

13. Nếu bệnh nhân không thể nhìn thấy cử động của tay, hãy chiếu đèn pin vào mắt bệnh nhân từ bốn hướng của góc phần tư. Ghi chép vào bệnh án ở trong góc phần tư nhận biết ánh sáng (PL hoặc √) hoặc không nhận biết ánh sáng (NPL hoặc X). Cách ghi chép: If the patient cannot see hand movements, shine a flashlight toward his eye from four directions of a quadrant. Record this in the documentation, in the relevant quadrant, as perception of light (PL or √), or no perception of light (NPL or X). Record as:

Thị lực mắt phải=/Right VA=	NPL or X	NPL or X	Thị lực mắt trái=/ Left VA =	PL or √	NPL or X
	NPL or X	NPL or X		PL or √	NPL or X

- Mắt phải không nhận biết được ánh sáng ở cả 4 góc phần tư./The right eye had no light perception in all 4 quadrants.
- Mắt trái có thể cảm nhận được ánh sáng ở góc phần tư trên và dưới bên trái nhưng không cảm nhận được ánh sáng ở góc phần tư trên và dưới bên phải./The left eye was able to perceive light on the left upper and lower quadrants but not on the right upper and lower quadrants.

2. Biểu đồ mắt chữ “E”/The “E” Eye Chart

Còn được gọi là Biểu đồ mắt “Chữ E xoay” được sử dụng cho bệnh nhân không biết đọc (mù chữ) hoặc trẻ nhỏ không biết bảng chữ cái. Thay vì sử dụng các chữ cái khác nhau, biểu đồ mắt “Chữ E xoay” sử dụng chữ E in hoa xoay về các hướng khác nhau. Bác sĩ nhãn khoa yêu cầu người được kiểm tra sử dụng ngón tay của họ để chỉ hướng mà “ngón tay” của chữ E đang chỉ./Also called the “Tumbling E” Eye Chart, it can be used by people who cannot read (illiterate), or by young children who don’t know the alphabet. Instead of using different letters, the “Tumbling E” eye chart uses a capital letter E that

faces in different directions. The eye doctor asks the person being tested to use their fingers to show the direction in which the “fingers” of the E are pointing.¹⁶



Hướng dẫn bệnh nhân khi chỉ vào từng chữ cái trên mỗi dòng:/Instruction to the patient as you point to each letter on each line:

1. *Yêu cầu bệnh nhân chỉ theo hướng phần hở của chữ cái*/Ask the patient to point in the direction toward which the open end of the letter is facing
2. *Thực hiện theo quy trình và phương pháp ghi chép tương tự như trong Biểu đồ Snellen.*/Follow the same procedure and recording methods as in the Snellen Eye Chart.

3. Kiểm tra thị lực Peek/Peek Acuity test ¹⁷

Peek Acuity là ứng dụng kiểm tra thị lực trên điện thoại thông minh được phát triển bởi các chuyên gia nhãn khoa nhằm cho phép mọi người kiểm tra thị lực bằng điện thoại thông minh Android. Peek Acuity giúp sàng lọc và xác định những người cần kiểm tra thêm. Ứng dụng không nhằm mục đích thay thế các phương pháp kiểm tra chi tiết từ một chuyên gia nhãn khoa. Peek Acuity là một ứng dụng độc lập, chỉ cung cấp thang đo về thị lực và thể hiện kết quả trực quan/Peek Acuity is a smartphone-based vision check app developed by eye experts to allow anyone to check visual

¹⁶ Celia Vimont. All About the Eye chart. American Academy of Ophthalmology. 30 November 2016. <https://www.aao.org/eye-health/tips-prevention/eye-chart-facts-history> (Accessed on 5 June 2020)

¹⁷ https://www.peekvision.org/en_GB/peek-solutions/peek-acuity/

acuity using only an Android smartphone. Peek Acuity helps screen and identify people who need further examination. It is not intended to replace detailed examinations from a qualified eye health professional. Peek Acuity is a standalone app, which only provides a measure of visual acuity and a visual representation of the result.



Tính năng và lợi ích/Features and benefits

- *Đã được chứng minh có độ chính xác ngang bằng các test kiểm tra thị lực thông thường trong các nghiên cứu tương tự./Proven to be as accurate as conventional vision tests in peer-reviewed research.*
- *Sử dụng nhanh chóng và dễ dàng bằng hướng dẫn theo từng bước./Fast and easy to use with step-by-step tutorial.*
- *Kết quả chính xác và có thể lặp lại./Accurate and repeatable results.*
- *Cách trình bày kết quả và dễ giải thích cho bệnh nhân /Creates a visual representation of results for easy explanation to patients.*
- *Bao gồm phần ví dụ mô phỏng giúp giải thích kết quả cho bệnh nhân./Includes simulated representation that helps explain results to patients.*
- *Sử dụng các từ ngữ tương tự như “đếm ngón tay”, “chuyển động tay” và “nhận thức ánh sáng”./Includes equivalents of “count fingers”, “hand movement” and “light perception”.*
- *KHÔNG thu thập bất kỳ dữ liệu nhận dạng cá nhân nào./Does NOT collect any personally identifiable data.*
- *Điểm được tính theo đơn vị tiêu chuẩn của Biểu đồ Snellen - bao gồm hệ mét (6/6) và hệ đơn vị Anh (20/20) - và LogMAR (0,0)./Scores are provided in standard units of Snellen - including metric (6/6) and imperial (20/20) - and LogMAR (0.0).*

Có hai phiên bản Peek Acuity cho tải MIỄN PHÍ từ Google Play:/There are two versions of Peek Acuity available to download FREE from the Google Play store:

- **Peek Acuity Pro** là dịch vụ y tế loại 1 đã được đăng ký CE, có sẵn ở các quốc gia đã được đăng ký sử dụng./**Peek Acuity Pro** is a CE registered class 1 medical device available in countries where it is registered for use.
- **Peek Acuity** không được đăng ký sử dụng trong hệ thống y tế và có sẵn trên toàn cầu./**Peek Acuity** is not registered for medical use and is available globally.

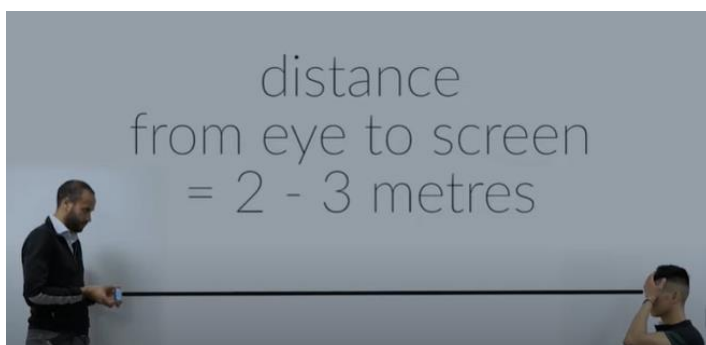
Điều quan trọng là cần liên tục cập nhật ứng dụng để nhận được các bản cập nhật kỹ thuật mới nhất. Các phiên bản cũ của ứng dụng có thể không đảm bảo hoạt động

chính xác trên các hệ điều hành mới nhất. Cảm đảm bảo thực hiện kiểm tra hiệu chỉnh thủ công, như được mô tả ở đây, trước khi sử dụng ứng dụng để đo thị lực. It is important to always keep the application up to date so that you receive the latest technical updates. Older versions of the app may not function correctly on the latest operating systems. Please ensure you perform the manual calibration check, as described [here](#), before using the application to measure visual acuity.

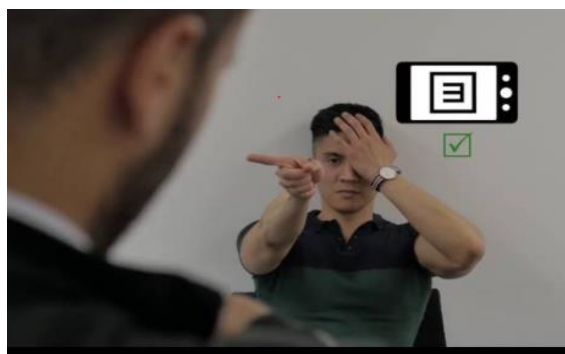
Kiểm tra Peek Acuity không thể hiện sự khác biệt về số dòng mà bệnh nhân có thể đọc như trên biểu đồ Snellen, vì vậy cần đối chiếu lại với biểu đồ Snellen, (xem phần 1) để xác định mức giảm về số dòng, ví dụ: thị lực ban đầu đo với Peek là 6/6, lần kiểm tra thứ hai sau 2 tuần cho kết quả đo với Peek là 6/9, đây là mức giảm 2 dòng. /With the Peek Acuity test, it is not possible to see the difference in number of lines that a patient can read like on a Snellen chart, so please check result against a picture of a Snellen chart, (see under 1) to identify the drop in number of lines, e.g first test at baseline Peek vision was 6/6, second test after 2 weeks Peek vision result is 6/9, this is a drop of 2 lines.

Cách thực hiện Peek Acuity:/How to perform the Peek Acuity:
<https://www.youtube.com/watch?v=Xw3qMLjdpfM>

- Giải thích quy trình cho bệnh nhân./Explain the procedure to the patient.
- Đứng cách bệnh nhân 2 – 3 mét và đảm bảo cầm điện thoại ngang tầm mắt./Stand 2 – 3 meters away from the patient and make sure to hold the smartphone at eye level.

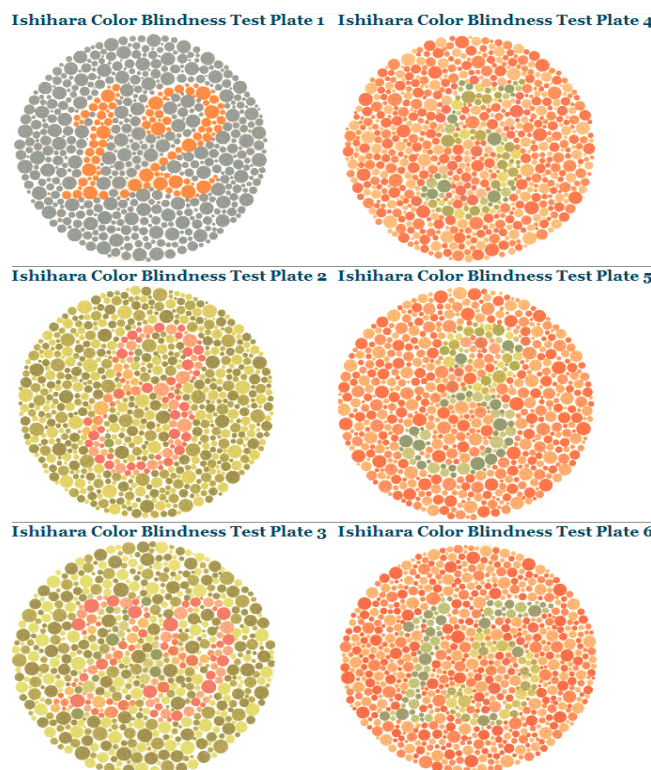


- Vuốt màn hình điện thoại theo hướng bệnh nhân chỉ cho dù câu trả lời sai. /Swipe the phone screen in the same direction as the patient points even if the answer is not correct.



- Nếu bệnh nhân cho biết không nhìn thấy chữ cái thì hãy lắc điện thoại để chuyển sang dòng tiếp theo./If the patient indicates that he/she cannot see the letter, then shake the smartphone and it moves to the next line.
- Người khám phải luôn theo dõi phản ứng của bệnh nhân và không cần nhìn màn hình điện thoại./The examiner should always watch on the patient responses and there is no need of watching the screen of the smartphone.
- Khi kết thúc kiểm tra, điện thoại sẽ rung báo điểm trên màn hình smartphone./At the end of the test the phone will vibrate indicating the test score on the smartphone screen.
- Đưa kết quả cho bệnh nhân và giải thích ý nghĩa, ghi lại điểm kiểm tra làm kết quả kiểm tra thị lực./Show the score to the patient and explain what does it mean. Do not forget to record the test score as the VA test result.
- Nếu không là test sàng lọc ban đầu thì cần so sánh kết quả với các lần kiểm tra trước để định số dòng bị giảm nếu có./If this is not a baseline test, then compare the result with previous tests to see if there are drops in the number of lines.

4. Kiểm tra thị lực màu /Ishihara color vision test ¹⁸



Biểu đồ Ishihara là công cụ kiểm tra tình trạng thiếu thị lực màu phổ biến nhất, ngoài ra cũng có những test khác test H-R-R, test D-15 hoặc D-100./To test for color vision

¹⁸ Ishihara Charts. https://www.challengetb.org/publications/tools/country/Ishihara_Tests.pdf (Accessed 31 Mar 2020)

deficiency, the Ishihara test is the most common tool, but there are other tests including the H-R-R. test, the D-15, or D-100 tests.

Biểu đồ đã được chuẩn hóa về kích thước và độ tương phản, do đó, không nên sao chụp, sử dụng test trực tuyến hoặc tự làm biểu đồ vì độ chính xác của thang màu là rất quan trọng./The chart is standardized for size and contrast and so do not photocopy, use online tests, or make your own because accurate color scales are important.

Biểu đồ kiểm tra thị lực màu Ishihara bao gồm tập giấy, mỗi trang có một mẫu hình tròn (hoặc "tấm") bao gồm nhiều chấm có màu sắc, độ sáng và kích cỡ khác nhau. Biểu đồ kiểm tra thị lực màu Ishihara hoàn chỉnh bao gồm 38 tấm, có những phiên bản "ngắn hơn" gồm 24 hoặc 14 tấm, nhưng 11 tấm đầu tiên rất hữu ích để kiểm tra khả năng nhìn màu của bệnh nhân Lao kháng đa thuốc/kháng Rifampicin (MDR-/RR-TB) khi sàng lọc ban đầu và trong quá trình theo dõi./The Ishihara Color Vision Test Chart consists of a booklet, each page containing a circular pattern (or "plate") comprising many dots of various colors, brightness, and sizes. The complete Ishihara Color Vision Test contains 38 plates, there are "shorter" versions of 24 or 14 plates, but the first 11 plates are useful to test the color vision of MDR-/RR-TB patients at baseline and during follow-up.

Thực hiện kiểm tra thị lực màu bằng Biểu đồ thị lực màu Ishihara/Performing colour vision testing using the Ishihara Color Vision Chart

1. *Đảm bảo đủ ánh sáng tự nhiên trong phòng. Không nên dùng ánh sáng mặt trời trực tiếp do có thể làm thay đổi bóng đổ./Ensure good natural light in the room. Direct sunlight may alter the shade and is therefore not advisable.*
2. *Giải thích quy trình cho bệnh nhân./Explain the procedure to the patient.*
3. *Đặt bệnh nhân ngồi thoải mái trên ghế./Position the patient, such that he sits comfortably on a chair.*
4. *Nếu bệnh nhân hiện đang sử dụng kính cận, có thể đeo nhưng cần ghi lại rằng bài kiểm tra đã được thực hiện khi đeo kính. Tất cả các bài kiểm tra thị lực trong tương lai sẽ được thực hiện khi đeo kính./If the patient is currently using distance spectacles, he may wear them but keep in mind to put on record that the test was done with spectacles on. All future vision tests will be done with spectacles on.*
5. *Kiểm tra từng mắt riêng biệt./Test each eye separately.*
6. *Che một mắt. Bệnh nhân có thể dùng lòng bàn tay nhưng phải đảm bảo tay sạch. Nếu đeo kính, dụng cụ che cần ngoài mắt kính./Cover one eye with an occluder like a paper. The patient may use the palm of his hand but make sure his hand is clean. If with spectacles, the paper or palm is on top of the eyeglass.*

7. *Các tấm Ishihara được đặt cách bệnh nhân 75 cm với các vòng tròn ở ngang tầm mắt/The Ishihara plates are shown 75 cm away from the patient with the circles at eye level.*
8. *Bệnh nhân phải đọc từng tấm trong vòng 5 giây/The patient must read each plate within 5seconds.*
 - a. *Bệnh nhân có thị lực màu bình thường sẽ có thể nhìn thấy một con số hoặc ký hiệu được phân biệt được với các chấm xung quanh/A patient with normal color vision will be able to see a number or symbol that is distinguishable from the surrounding dots if.*
 - b. *Bệnh nhân bị suy giảm thị lực màu sẽ không thể nhìn thấy số hoặc ký hiệu hoặc có thể gặp khó khăn trong việc phân biệt các hình mẫu với các dấu chấm xung quanh./A patient with impaired color vision will not be able to see the number or symbols or may have difficulty distinguishing patterns among the dots.*
9. *Lặp lại quy trình tương tự với mắt còn lại./Repeat the same procedure with the other eye.*
10. *Cần ghi lại số tấm được đọc chính xác và số tấm bị sai của mỗi mắt. Tấm đầu tiên ghi số 12 chỉ để kiểm tra bệnh nhân có biết đọc số hay không và không được tính vào kết quả./To document, write down the number of plates correctly read by each eye and number of plates missed. The first plate with number 12 is just to check whether someone can read numbers and is not counted.*

Số tấm đọc đúng/Plates that were correctly read	Thị lực/Vision
10 tấm/plates	<i>Bình thường/Normal</i>
8 -9 tấm/plates	<i>Cần kiểm tra thêm để xác định xu hướng mù màu đỏ - xanh/Further testing is needed to determine if the patient is truly exhibiting red and green deficient tendencies.</i>
≤7 tấm/plates	<i>Bất thường/Abnormal</i>

Phụ lục 3. Biểu đồ QTcF/Annex 3. QTcF nomogram

Heart rate (beats per minute)	45	50	55	60	65	70	75	80	85	90	95	100	105	110	115	120	125	130	135	140	145	150	
R-R interval (sec)	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	
QT interval (msec)	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

Nguồn: Hiệp hội endTB. endTB Hướng dẫn lâm sàng và trong điều kiện chương trình để quản lý bệnh nhân bằng các loại thuốc chống lao mới. Phiên bản 4.0; Tháng 1 năm 2018./Source: The endTB Consortium. endTB Clinical and Programmatic Guide for Patient Management with new TB drugs. Version 4.0; January 2018.

Phụ lục 4. Tham khảo/Annex 4. Literature

1. EndTB Clinical and Programmatic Guide for patient management with new TB drugs v.4.0
2. TB PRACTECAL Clinical guideline, Part A version 5.0.
3. Conradie F, Diacon AH, Ngubane N, et al. Treatment of Highly Drug-Resistant Pulmonary Tuberculosis. NEJM 2020;382(10):893–902.
4. Conradie F, Bagdasaryan TR, Borisov S, et al. Bedaquiline–Pretomanid–Linezolid Regimens for Drug-Resistant Tuberculosis. NEJM 2022; 387(9): 810-823.
5. Nyang’wa B, Berry C, Kazounis E, et al. A 24-Week, All-Oral Regimen for Rifampin-Resistant Tuberculosis. NEJM 2022; 387 (12):2331-2343.
6. WHO Consolidated Guidelines on Tuberculosis, Module 4: Treatment - Drug-Resistant Tuberculosis Treatment, 2020.
<https://www.who.int/publications/i/item/9789240007048>
7. WHO Operational Handbook on Tuberculosis, Module 4: Treatment - Drug-Resistant Tuberculosis Treatment, 2020
<https://www.who.int/publications/i/item/9789240006997>
8. WHO. Rapid communication: Key changes to the treatment of drug-resistant tuberculosis, May 2022.
9. WHO Consolidated Guidelines on Tuberculosis, Module 4: Treatment – Drug-Resistant Tuberculosis Treatment, 2022
10. WHO Operational Handbook on Tuberculosis, Module 4: Treatment— Drug-Resistant Tuberculosis Treatment, 2022
11. Management of Hypokalaemia Clinical Guideline
<https://doclibrary-rcht.cornwall.nhs.uk/DocumentsLibrary/RoyalCornwallHospitalsTrust/Clinical/Pharmacy/ManagementOfHypokalaemiaClinicalGuideline.pdf>
12. Impact of Lopinavir-Ritonavir or Nevirapine on Bedaquiline Exposures and Potential Implications for Patients with Tuberculosis-HIV Coinfection.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4249405/>
13. Confirming model-predicted pharmacokinetic interactions between bedaquiline and lopinavir/ritonavir or nevirapine in patients with HIV and drug-resistant tuberculosis.
<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0924857916303909>
14. <https://www.nhs.uk/medicines/ferrous-fumarate/#:~:text=Ferrous%20fumarate%20is%20a%20medicine,too%20low%2C%20leading%20to%20anaemia.>
15. <https://www.uptodate.com/contents/treatment-of-iron-deficiency-anemia-in-adults#H5>