

BỘ Y TẾ
CHƯƠNG TRÌNH CHỐNG LAO QUỐC GIA



TÀI LIỆU HƯỚNG DẪN LÂM SÀNG
ĐIỀU TRỊ LAO KHÁNG THUỐC

(Tài liệu bổ sung cho Hướng dẫn chẩn đoán, điều trị và dự phòng bệnh Lao được phê duyệt tại quyết định số 162/QĐ-BYT ngày 19/01/2024, các nội dung liên quan đến điều trị lao kháng thuốc)

Năm 2025

Ban biên soạn

TS. BSCC. Đinh Văn Lượng – Giám đốc Bệnh viện Phổi Trung ương

PGS.TS. Vũ Xuân Phú – Phó Giám đốc Bệnh viện Phổi Trung ương

PGS. TS. Nguyễn Bình Hòa – Phó Giám đốc Bệnh viện Phổi Trung ương

TS.BS. Nguyễn Đình Tuấn – Trưởng phòng Chỉ đạo Chương trình Bệnh viện Phổi Trung ương, Chánh văn phòng Dự án Chương trình Chống lao Quốc gia

TS.BS. Hoàng Thị Thanh Thủy – Trưởng đơn vị Lao kháng thuốc, Bệnh viện Phổi Trung ương

ThS.BSCKII. Trương Đức Thái – Khoa Lao hô hấp, Bệnh viện Phổi Trung ương

ThS. Nguyễn Thị Mai Phương – Phó trưởng Đơn vị lao kháng thuốc, Bệnh viện Phổi Trung ương

ThS. Lê Thị Ngọc Anh – Thành viên Đơn vị lao kháng thuốc, Bệnh viện Phổi Trung ương

ThS. Lê Thị Hải Minh – Thành viên Đơn vị lao kháng thuốc, Bệnh viện Phổi Trung ương

BSYHDP. Vũ Nhật Mai – Thành viên Đơn vị lao kháng thuốc, Bệnh viện Phổi Trung ương

ThS. Lê Thị Vân – Thành viên Đơn vị lao kháng thuốc, Bệnh viện Phổi Trung ương

LỜI NÓI ĐẦU

Năm 2022, Tổ chức Y tế Thế giới đã đưa ra khuyến cáo cập nhật về các phác đồ điều trị lao kháng thuốc. Chương trình Chống lao Quốc gia đã rà soát các nội dung khuyến cáo này để áp dụng trong điều kiện thực tế tại Việt Nam và cập nhật trong tài liệu Hướng dẫn chẩn đoán, điều trị và dự phòng Bệnh lao được Bộ Y tế phê duyệt tại Quyết định số 162/QĐ-BYT ngày 19/01/2024.

Do dung lượng giới hạn trong phạm vi của tài liệu hướng dẫn chung (tại QĐ 162/QĐ-BYT ngày 19/01/2024), các nội dung liên quan đến hướng dẫn thực hành lâm sàng đối với việc triển khai phác đồ điều trị lao kháng thuốc cập nhật cần được bổ sung để giúp thầy thuốc có thêm thông tin xử trí các tình huống cụ thể. Tài liệu Hướng dẫn lâm sàng điều trị lao kháng thuốc vì vậy được biên soạn bao gồm các hướng dẫn chính liên quan đến chỉ định phác đồ, theo dõi điều trị và quản lý người bệnh.

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

Hà Nội, ngày tháng năm

**GIÁM ĐỐC BỆNH VIỆN PHỔI TRUNG ƯƠNG
TRƯỞNG BAN ĐIỀU HÀNH CTCLQG**

TS. BSCC. ĐINH VĂN LƯỢNG

MỤC LỤC

LỜI NÓI ĐẦU	1
DANH MỤC CHỮ VIẾT TẮT	4
DANH MỤC HÌNH VÀ BẢNG	5
CÁC KHÁI NIỆM.....	6
MỤC TIÊU CỦA TÀI LIỆU.....	8
ĐỐI TƯỢNG SỬ DỤNG.....	9
CHƯƠNG I: HƯỚNG DẪN CHUNG VỀ ĐIỀU TRỊ LAO KHÁNG THUỐC... 10	
1.1. Danh mục các thuốc điều trị lao kháng thuốc (*).....	10
1.2. Phác đồ điều trị cho người lớn.....	11
1.2.1. Phác đồ chuẩn ngắn hạn.....	11
1.2.2. Phác đồ dài hạn:	18
1.2.3. Phác đồ kháng H nhạy R:	20
1.3. Phác đồ điều trị cho trẻ em	21
1.3.1. Phác đồ chuẩn ngắn hạn:.....	21
1.3.2. Phác đồ dài hạn:	23
2. Theo dõi điều trị lao kháng thuốc	26
2.1. Các kỹ thuật cơ bản trong theo dõi điều trị phác đồ BP _a L(M).....	26
2.2. Các kỹ thuật cơ bản theo dõi phác đồ C.....	27
2.3. Các kỹ thuật cơ bản theo dõi điều trị lao kháng thuốc phác đồ dài hạn (phác đồ D, cá thể)	30
2.4. Điều chỉnh tần suất xét nghiệm theo dõi lao kháng thuốc đối với trẻ em	33
CHƯƠNG II: HƯỚNG DẪN THỰC HÀNH LÂM SÀNG ĐIỀU TRỊ LAO KHÁNG THUỐC	34
1. Hướng dẫn thực hành khi thực hiện chỉ định các phác đồ.....	34
1.1. Trình tự ưu tiên chỉ định phác đồ điều trị.....	34
1.2. Lựa chọn phác đồ điều trị lao kháng rifampicin, đa kháng và các yếu tố cần cân nhắc	34
1.3. So sánh phác đồ BP _a LM và BP _a L: Thành phần, chỉ định, chống chỉ định, thời gian điều trị	36
1.4. Chỉ định phác đồ tạm thời trong thời gian chờ kết quả kháng sinh đồ của Fluoroquinolone (FQ).....	38

1.5.	Điều chỉnh liều nạp Bedaquiline ở người bệnh đã có tiền sử dùng Bdq..	40
1.6.	Mức độ kháng và tính kháng chéo của một số thuốc	40
1.7.	Lưu ý khi chỉ định một số thuốc	41
1.7.1.	Đối với phác đồ dài hạn ở người lớn	41
1.7.2.	Đối với phác đồ dài hạn ở trẻ em:	41
1.7.3.	Đối với tất cả các phác đồ.....	42
2.	Hướng dẫn thực hành lâm sàng trong quá trình theo dõi điều trị	44
2.1.	Xử trí gián đoạn và điều chỉnh liều thuốc trong thời gian điều trị	44
2.1.1.	Đối với phác đồ BPaL	44
2.1.2.	Đối với các phác đồ khác	44
2.2.	Chuyển đổi giữa các phác đồ.....	45
2.3.	Thời gian sử dụng Bdq và tổng thời gian của từng PĐ	46
2.4.	Tương tác thuốc	47
2.4.1.	Tương tác của một số thuốc lao hàng hai với 1 số thuốc khác.....	47
2.4.2.	Tương tác giữa thuốc điều trị lao kháng thuốc và thuốc ARV.....	59
3.	Đánh giá kết quả điều trị	60
3.1.	Định nghĩa và phân loại kết quả điều trị.....	60
3.2.	Thời điểm đánh giá âm hóa, thất bại của từng phác đồ.....	62
3.2.1.	Phác đồ BPaL.....	62
3.2.2.	Phác đồ ngắn hạn (Phác đồ C)	62
3.2.3.	Phác đồ dài hạn.....	63
CHƯƠNG III: THÔNG TIN THUỐC SỬ DỤNG TRONG ĐIỀU TRỊ LAO KHÁNG THUỐC		64
1.	Thông tin thuốc sử dụng trong phác đồ điều trị lao kháng thuốc	64
2.	Tương tác thuốc và dinh dưỡng	112
PHỤ LỤC		118
TÀI LIỆU THAM KHẢO		125

DANH MỤC CHỮ VIẾT TẮT

ADR	Phản ứng có hại của thuốc
CTCLQG	Chương trình Chống lao Quốc gia
ĐKĐT	Đăng ký điều trị
FQ	Fluoroquinolone
HIV	Virus gây suy giảm miễn dịch ở người
Hr-TB	Lao kháng H, nhạy R
KSD	Kháng sinh đồ
LĐK	Lao đa kháng
LPA	Line Probe Assay: Kỹ thuật lai mẫu dò
MAO	Thuốc ức chế enzyme Monoamine oxydase
NAAT	Phương pháp khuếch đại acid nucleic
preXDR-TB	Lao tiền siêu kháng thuốc
PD	Phác đồ
PQPV	Phế quản phế viêm
RR-TB	Lao kháng Rifampicin
XDR-TB	Lao siêu kháng thuốc
XN	Xét nghiệm

DANH MỤC HÌNH VÀ BẢNG

Hình 1. Trình tự ưu tiên của các phác đồ điều trị lao kháng Rifampicin, đa kháng	34
Hình 2. Chỉ định phác đồ tạm thời trong thời gian chờ kết quả kháng sinh đồ của Fluoroquinolone (FQ) và khi có kết quả nhạy FQ	39
Hình 3. Chỉ định phác đồ tạm thời trong thời gian chờ kết quả kháng sinh đồ của Fluoroquinolone (FQ) và khi có kết quả kháng FQ	39
Bảng 1. Chống chỉ định của Bedaquiline và cần trọng khi sử dụng	25
Bảng 2. Lựa chọn phác đồ điều trị lao kháng Rifampicin, đa kháng và các yếu tố cần cân nhắc.....	35
Bảng 3.Hướng dẫn sử dụng liều nạp Bdq ở người bệnh đã có tiền sử dùng Bdq trước đây.....	40
Bảng 4. Biến cố bất lợi và tương tác thuốc-dinh dưỡng của Isoniazid và Rifampicin (điều trị lao nhạy cảm).....	112
Bảng 5. Thuốc điều trị lao đa kháng: Hướng dẫn sử dụng và biến cố bất lợi.....	113

CÁC KHÁI NIỆM

Phân loại lao kháng thuốc

Lao kháng đơn thuốc: vi khuẩn lao chỉ kháng với duy nhất một thuốc chống lao hàng một.

Lao kháng nhiều thuốc: vi khuẩn lao kháng với từ hai thuốc chống lao hàng một trở lên, nhưng không kháng với đồng thời Rifampicin và Isoniazid.

Lao kháng H, nhạy R (Hr-TB): vi khuẩn lao kháng với Isoniazid nhưng nhạy với Rifampicin

Lao đa kháng thuốc - LĐK (MDR): vi khuẩn lao kháng đồng thời với ít nhất hai thuốc chống lao là Isoniazid và Rifampicin.

Lao kháng Rifampicin – Lao kháng R (RR-TB): vi khuẩn lao kháng với Rifampicin, có hoặc không kháng thêm với các thuốc lao khác kèm theo (có thể là kháng đơn thuốc, kháng nhiều thuốc, đa kháng thuốc hoặc siêu kháng thuốc). Tuy nhiên ở Việt Nam hiện nay, các chủng đã kháng với Rifampicin thì có tới trên 90% có kèm theo kháng Isoniazid, vì vậy khi phát hiện kháng Rifampicin người bệnh được coi như đa kháng thuốc và thu nhận điều trị phác đồ đa kháng.

Lao tiền siêu kháng (preXDR-TB): lao đa kháng thuốc hoặc kháng Rifampicin và có kháng thêm với bất cứ thuốc nào thuộc nhóm FQ (bao gồm Levofloxacin hoặc Moxifloxacin sử dụng trong phác đồ ngắn hạn hoặc dài hạn theo khuyến cáo hiện hành).

Lao siêu kháng thuốc (XDR-TB): Lao đa kháng, lao kháng Rifampicin có kháng thêm với bất cứ thuốc nào thuộc nhóm FQ và ít nhất một thuốc khác thuộc nhóm A (Bedaquiline, Linezolid).

Lao phổi tổn thương rộng (lao phổi nặng): Khi có một trong các tổn thương dưới đây

- Người lớn: Có hang hai bên hoặc tổn thương nhu mô diện rộng ($> 1/3$ diện tích của một trường phổi)
- Trẻ em:
 - Lao hạch trung thất hoặc hạch rốn phổi có chèn ép đường dẫn khí

- Tổn thương lao (đông đặc nhu mô hoặc mờ phế nang) chiếm toàn bộ 1 thùy phổi trở lên
- Tổn thương nhu mô phổi hai bên (PQPV lao)
- Tổn thương hang
- Tổn thương kê

Lao ngoài phổi nghiêm trọng, phức tạp:

- Người lớn: lao màng não, xương khớp, màng ngoài tim, thận, màng bụng, mũ màng phổi do lao, lao toàn thể- lao từ hai cơ quan trở lên Trẻ em: Tất cả các thể lao ngoài phổi đều được coi là lao nặng ngoại trừ lao hạch ngoại biên đơn độc, lao màng phổi không phức tạp (không biến chứng tràn khí, không viêm mũ màng phổi hoặc tràn dịch màng phổi nhưng không có tổn thương nhu mô phổi kèm theo).

MỤC TIÊU CỦA TÀI LIỆU

Tài liệu nhằm cung cấp thêm thông tin liên quan đến hướng dẫn thực hành lâm sàng trong triển khai phác đồ điều trị lao kháng thuốc, giúp thầy thuốc có thêm thông tin xử trí các tình huống cụ thể:

1. Hướng dẫn thực hành khi thực hiện chỉ định các phác đồ bao gồm trình tự ưu tiên chỉ định phác đồ điều trị và các yếu tố cần cân nhắc liên quan đến điều chỉnh liều nạp, tính kháng chéo của các thuốc và một số lưu ý khi sử dụng, chỉ định phác đồ tạm thời trong thời gian chờ kết quả kháng sinh đồ.
2. Hướng dẫn thực hành lâm sàng trong quá trình theo dõi điều trị bao gồm xử trí gián đoạn và điều chỉnh liều thuốc trong thời gian điều trị, chuyển đổi giữa các phác đồ, thời gian sử dụng các thuốc và tổng thời gian của từng phác đồ, các tương tác thuốc thường gặp.
3. Đánh giá kết quả điều trị dựa trên định nghĩa chung, có xem xét tới các tình huống khác nhau khi áp dụng vào từng phác đồ điều trị khác nhau.
4. Cung cấp thông tin chi tiết về các thuốc điều trị lao kháng thuốc theo hướng dẫn cập nhật của Tổ chức Y tế Thế giới.

ĐỐI TƯỢNG SỬ DỤNG

Tài liệu này dùng chủ yếu dùng cho bác sĩ lâm sàng, các thành viên thuộc Hội đồng điều trị lao kháng thuốc tại đơn vị điều trị và Hội đồng điều trị tuyến Trung ương, tuyến Miền. Các thông tin liên quan đến theo dõi điều trị, cách sử dụng thuốc có thể sử dụng cho điều dưỡng khoa lao/lao kháng thuốc.

CHƯƠNG I: HƯỚNG DẪN CHUNG VỀ ĐIỀU TRỊ LAO KHÁNG THUỐC

(Các phác đồ dưới đây được trích dẫn từ trang 46 đến trang 70 tại Quyết định 162/QĐ-BYT của Bộ Y tế ngày 19/01/2024 ban hành Hướng dẫn chẩn đoán, điều trị và dự phòng bệnh Lao)

1. Các phác đồ điều trị lao kháng thuốc

1.1. Danh mục các thuốc điều trị lao kháng thuốc (*)

Nhóm thuốc	Tên thuốc	Tên viết tắt
Nhóm A: (*)	Levofloxacin HOẶC Moxifloxacin	Lfx hoặc Mfx
	Bedaquiline	Bdq
	Linezolid	Lzd
Nhóm B: (*)	Clofazimine	Cfz
	Cycloserine HOẶC	Cs
	Terizidone	Trd
Nhóm C: (*)	Ethambutol	E
	Delamanid	Dlm
	Pyrazinamide	Z
	Imipenem-cilastatin HOẶC Meropenem	Ipm-Cln hoặc Mpm
	Amikacin (HOẶC Streptomycin)	Am (S)
	Ethionamide HOẶC Prothionamide	Eto hoặc Pto
	p-aminosalicylic acid	PAS
Pretomanid (**)		Pa

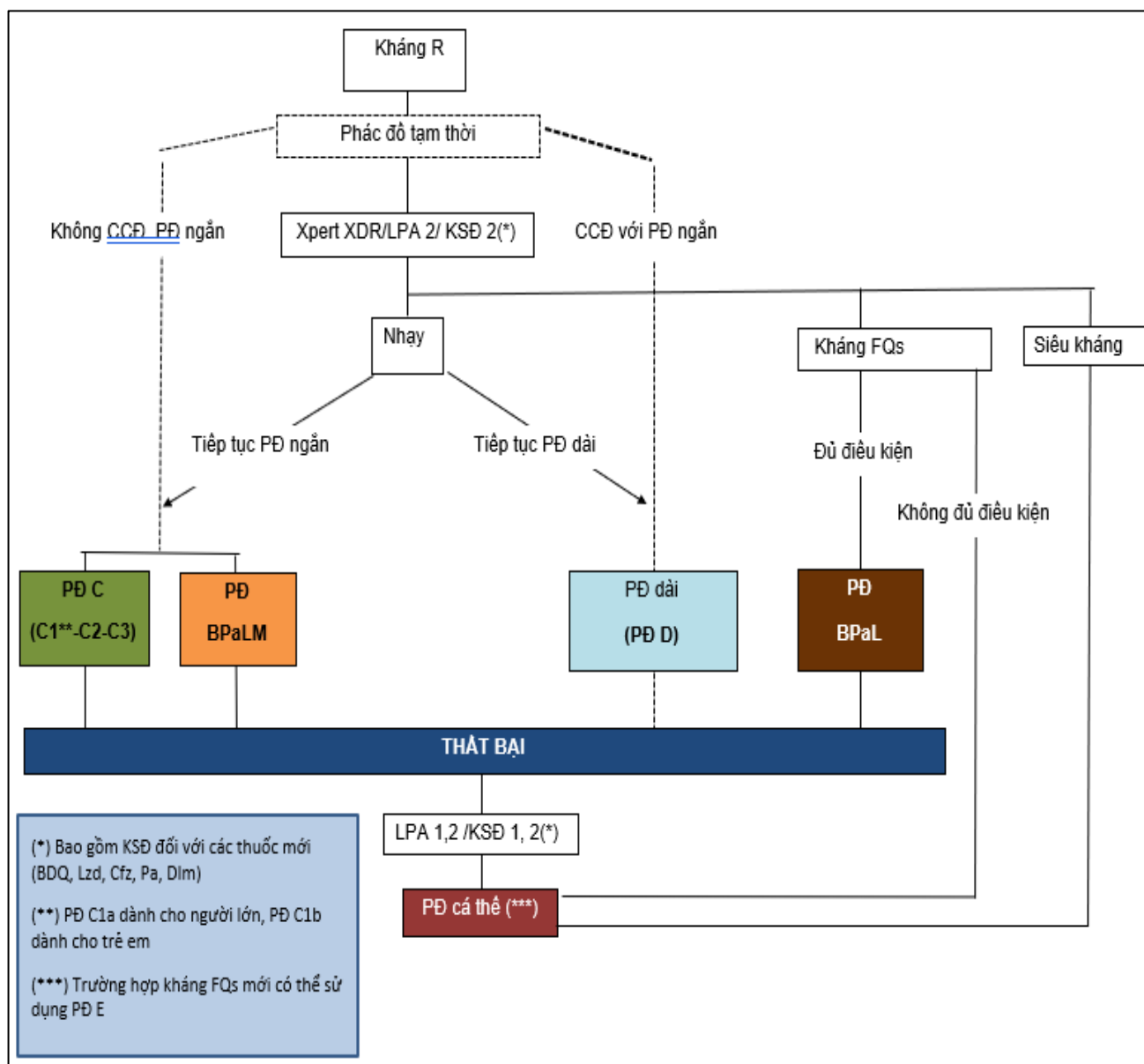
Ghi chú:

(*) Phân loại thuốc theo các nhóm A, B, C áp dụng cho phác đồ dài hạn.

(**) Pretomanid: thuốc mới, không xếp hạng theo nhóm, hiện chỉ áp dụng đối với phác đồ BP_{PaL}(M).

- Imipenem–cilastatin và meropenem được dùng cùng với axit clavulanic, chất này chỉ có ở dạng công thức kết hợp với amoxicillin. Amoxicillin–axit clavulanic không được coi là thuốc bổ sung có hiệu quả để điều trị lao và không sử dụng nếu không có imipenem–cilastatin hoặc meropenem.
- Mặc dù Hh không được xếp vào các nhóm thuốc A–C nhưng vẫn được khuyến cáo sử dụng trong các trường hợp (i) còn nhạy isoniazid, (ii) không kháng hoàn toàn với isoniazid. Hh được cho là thành phần quan trọng trong phác đồ điều trị ở trẻ em mắc lao đa kháng.

Sơ đồ điều trị Lao đa kháng



1.2. Phác đồ điều trị cho người lớn

1.2.1. Phác đồ chuẩn ngắn hạn

Phác đồ BPaLM	
Đối tượng áp dụng	- Lao đa kháng. - Tuổi từ 14 tuổi trở lên. - Không có tiền sử dùng các thuốc trong phác đồ (Bedaquiline, Linezolid, Pretomanid, thuốc nhóm Fluorouinolone) hoặc Delamanid trên 01 tháng. - Có sử dụng các thuốc trong phác đồ (Bedaquiline, Linezolid, Pretomanid, thuốc nhóm Fluorouinolone) hoặc Delamanid trên 01 tháng, nhưng xét nghiệm KSD cho thấy vẫn nhạy với các thuốc này.

	- Các trường hợp lao phổi và lao ngoài phổi (không thuộc nhóm lao ngoài phổi cần loại trừ như mô tả dưới đây).
Chống chỉ định	- Có tiền sử dị ứng nghiêm trọng với bất kỳ loại thuốc nào trong phác đồ. - Kháng FQ hoặc Dlm hoặc bất kỳ thuốc nào trong phác đồ (Bdq, Pa, Lzd). - Men gan tăng gấp 3 lần trở lên so với giới hạn cao của mức bình thường. - Tim mạch: QTcF trên 450 ms và các nguy cơ khác gây kéo dài QT (ngoại trừ yếu tố tuổi và giới); tiền sử bệnh tim, có tiền sử ngất liên quan tới tim mạch, rối loạn nhịp tim có triệu chứng hoặc không triệu chứng (ngoại trừ rối loạn nhịp xoang), bệnh cơ tim không được kiểm soát. - Bệnh lý thần kinh ngoại biên mức 3-4. - Bệnh tiểu đường không được kiểm soát. - Tình trạng nguy kịch (ngộ độc mức 4 trở lên, hấp hối, có nguy cơ tử vong cao, v.v...), các tình trạng sức khỏe khác có thể đe dọa tính mạng. - Sử dụng Zidovudine, Stavudine hoặc Didanosine, sử dụng chất ức chế MAO. - Lao hệ thần kinh trung ương, lao xương khớp, lao toàn thể. - Phụ nữ có thai, cho con bú. - Rà soát thêm các tiêu chí chống chỉ định tuyệt đối, tương đối, cần trọng khi Người bệnh sử dụng phác đồ có Bedaquiline (bảng 5). Thận trọng đối với người bệnh nhiễm HIV có số lượng CD4 dưới 100 tế bào/mm³.
Thành phần phác đồ và thời gian điều trị	6 BPaLM (26 tuần) (Bdq, Pa, Lzd, Mfx) Lưu ý: Liều dùng Bedaquiline: 400 *mg/ngày x 2 tuần, sau đó cách nhật 200mg/ngày x 3 ngày/tuần trong các tuần kế tiếp. Các thuốc Linezolid, Pretomanid, Moxifloxacin sử dụng đủ 7 ngày/tuần (bao gồm cả Chủ nhật). <i>(*) điều chỉnh liều thuốc theo cân nặng</i>
Phác đồ BPaL	
Đối tượng áp dụng	- Kháng ít nhất với R và FQ, hoặc không dung nạp thuốc trong phác đồ điều trị lao đa kháng. - Tuổi từ 14 tuổi trở lên.

	- Không có tiền sử dùng các thuốc trong phác đồ (Bedaquiline, Linezolid, Pretomanid) hoặc Delamanid trên 01 tháng. - Có sử dụng các thuốc trong phác đồ (Bedaquiline, Linezolid, Pretomanid) hoặc Delamanid trên 01 tháng, nhưng xét nghiệm KSD cho thấy vẫn nhạy với các thuốc này. - Các trường hợp lao phổi và lao ngoài phổi (trừ lao ngoài phổi nghiêm trọng, phức tạp).
Thời điểm chỉ định	- Nếu người bệnh chưa có tiền sử điều trị các thuốc có trong phác đồ BPaL (Bdq, Lzd, Pa) hoặc Dlm trên 01 tháng có thể chỉ định phác đồ BPaL ngay sau khi phát hiện kháng FQ. - Nếu người bệnh có tiền sử dùng bất kỳ loại thuốc nào trong phác đồ BPaL (Bdq, Lzd, Pa) hoặc Dlm trên 01 tháng, cần chờ để chỉ định phác đồ sau khi có kết quả KSD còn nhạy đối với các thuốc này. - Rà soát thêm các tiêu chí chống chỉ định tuyệt đối, tương đối, cần trọng khi người bệnh sử dụng phác đồ có Bedaquiline (Bảng 1).
Xét nghiệm trước khi thu nhận	KSD đối với các thuốc Bdq, Lzd, Dlm, Pa, Cfz.
Chống chỉ định	- Có tiền sử dị ứng nghiêm trọng với bất kỳ loại thuốc nào trong phác đồ BPaL. - Có kháng bất kỳ loại thuốc nào trong phác đồ BPaL. - Men gan tăng gấp 3 lần trở lên so với giới hạn cao của mức bình thường. - QTcF trên 500 ms, tiền sử QT kéo dài bẩm sinh, tiền sử xoắn đỉnh, nhịp tim chậm. - Bệnh lý thần kinh ngoại biên mức 3-4. - Bệnh tiểu đường hoặc bệnh cơ tim không được kiểm soát. - Sử dụng zidovudine, stavudine hoặc didanosine, sử dụng chất ức chế MAO. - Lao ngoài phổi nghiêm trọng hoặc phức tạp. - Phụ nữ có thai hoặc cho con bú. - Cân nặng dưới 35 kg hoặc chỉ số khối cơ thể (BMI) dưới 17. - Tình trạng nguy kịch, có nguy cơ tử vong cao, các tình trạng sức khỏe khác có thể đe dọa tính mạng. - Rà soát thêm các tiêu chí chống chỉ định tuyệt đối, tương đối, cần trọng khi người bệnh sử dụng phác đồ có Bedaquiline (Bảng 1). Thận trọng đối với người bệnh nhiễm HIV có số lượng CD4+ dưới 100 tế bào/mm³.

Thành phần phác đồ và thời gian điều trị	6-9 BPaL (bedaquiline, pretomanid, linezolid) - Thời gian điều trị từ 6 - 9 tháng (26 - 39 tuần) Thời gian điều trị chuẩn là 06 tháng. - Nếu kết quả nuôi cấy vẫn dương tính trong khoảng thời gian 4-6 tháng điều trị, hoặc lâm sàng không cải thiện thì bệnh nhân có thể được điều trị thêm 03 tháng (tổng cộng là 09 tháng). Phác đồ có thể được điều chỉnh tùy thuộc khả năng dung nạp và đáp ứng điều trị. - Lưu ý: Liều dùng Bedaquiline: 400mg/ngày x 2 tuần, sau đó cách nhật 200mg/ngày x 3 ngày/tuần trong các tuần kế tiếp. Các thuốc Linezolid, Pretomanid sử dụng đủ 7 ngày/tuần (bao gồm cả Chủ nhật)
Phác đồ C	
Đối tượng áp dụng	- Lao đa kháng (RR/MDR-TB). - Không kháng với FQ (phác đồ vẫn sử dụng được khi kháng thuốc tiêm). - Chưa có tiền sử dùng thuốc lao hàng hai có trong phác đồ (Bedaquiline, Fluoroquinolones, Prothionamid/Ethionamide, Linezolid, Clofazimine) hoặc dùng dưới 01 tháng. - Có sử dụng các thuốc có trong phác đồ (nêu trên) trên 01 tháng nhưng xét nghiệm KSD cho thấy vẫn nhạy với các thuốc này. KHÔNG áp dụng cho lao phổi và lao ngoài phổi thể nặng
Xét nghiệm trước khi thu nhận	- Xpert XDR hoặc LPA hàng 2 để loại trừ kháng FQ.
	- LPA hàng 1 để phát hiện các vị trí đột biến kháng H, loại trừ khi đột biến đồng thời inhA và Kat G.
	- KSD kiểu hình để loại trừ khi kháng Z, E hoặc kỹ thuật NAAT có độ phức tạp cao để loại trừ kháng Z (chỉ định XN này trên nhóm đối tượng người bệnh cụ thể, ưu tiên cho nhóm người bệnh tái phát hoặc thất bại phác đồ lao nhạy thuốc). - Lưu ý: KSD kiểu hình với E không tin cậy, cần cân nhắc và dựa vào tiền sử điều trị khi xem xét kết quả). Vì vậy chỉ nên sử dụng E khi không có tiền sử sử dụng E trước đây và kết quả KSD nhạy E.
Thời điểm chỉ định phác đồ	Ngay sau khi phát hiện kháng R trong thời gian chờ kết quả LPA hàng 2/Xpert XDR. Quyết định điều trị tiếp tục hoặc chuyển phác đồ căn cứ vào kết quả LPA hàng 2/Xpert XDR.

Thành phần phác đồ	- Phác đồ C1a: 4-6Bdq[6]-Lfx-Pto-E-Z-Hh-Cfz / 5 Lfx-Cfz-Z-E - Phác đồ C2a: thay thế Pto bằng Lzd (4 tháng Pto bằng 2 tháng Lzd) 4-6 Bdq[6]- Lfx- Lzd [2]- E -Z-Hh- Cfz/ 5 Lfx/Mfx-Cfz-Z-E <i>Trường hợp không sử dụng được phác đồ C1, C2: khi không dung nạp các thuốc H, E, Z trong phác đồ C1, C2 hoặc kháng một trong các thuốc này (kháng H khi đột biến đồng thời inhA và Kat G, kháng E, Z), có thể sử dụng phác đồ C3:</i> - Phác đồ C3 : 9-11 Bdq [6] Lfx Lzd Cfz (Z) Phụ nữ có thai sử dụng phác đồ C2a thay cho C1a. Trong trường hợp có đủ điều kiện và nguồn lực, ưu tiên sử dụng phác đồ C2a hơn là C1a.
Chống chỉ định	- Có bằng chứng kháng hoặc không có hiệu lực với một thuốc trong phác đồ: kháng FQ, kháng H khi đột biến đồng thời inhA và KatG, kháng Z, E (*). - Phụ nữ có thai không sử dụng phác đồ C1a (có Pto). - Lao phổi nặng hoặc lao ngoài phổi nghiêm trọng, phổi phức tạp. - Người bệnh có khoảng QTcF ≥ 500 ms trên điện tâm đồ. - Người bệnh có men gan cao gấp 3 lần trở lên so với giới hạn trên của mức bình thường. - Người bệnh bị viêm dây thần kinh thị giác và thần kinh ngoại vi. - Rà soát thêm các tiêu chí chống chỉ định tuyệt đối, tương đối, cần trọng khi người bệnh sử dụng phác đồ có Bedaquiline (Bảng 1). * Lưu ý: phác đồ C3 có thể sử dụng khi kháng H, Z, E, tuy nhiên nếu kháng Z thì không dùng Z trong phác đồ.
Thời gian điều trị	- Thời gian dùng Bdq là 06 tháng. Khi có chỉ định xem xét kéo dài cần thông qua hội chẩn hội đồng điều trị lao kháng thuốc và theo dõi an toàn thuốc chặt chẽ. - Thời gian sử dụng 07 thuốc có thể kéo dài tới 06 tháng nếu xét nghiệm nhuộm soi đờm trực tiếp và nuôi cấy vẫn dương tính sau 04 tháng điều trị). - Nếu xét nghiệm nhuộm soi trực tiếp không âm hóa ở tháng thứ 6, lâm sàng không cải thiện cần xem xét việc chuyển sang phác đồ dài hạn. - Thời gian điều trị các phác đồ C1a, C1b và C2a phụ thuộc tình trạng âm hóa đờm thông qua XN soi đờm trực tiếp và nuôi cấy (xem bảng dưới).

Thành phần và thời gian sử dụng thuốc phác đồ C1a (dành cho người lớn)

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

Thời gian điều trị chuẩn (khi âm hoá đờm trực tiếp **VÀ** nuôi cấy sau 4 tháng).

Thời gian bổ sung (khi không âm hoá đờm trực tiếp **HOẶC** nuôi cấy sau 04 tháng sau khi tiến hành hội chẩn).

Khi âm hoá đờm trực tiếp **VÀ** nuôi cấy sau 04 tháng điều trị (mẫu đờm trực tiếp của tháng thứ 4 và mẫu cấy của tháng thứ 3 đều âm tính)

4 Bdq Lfx-Pto-E-Z-Hh-Cfz/
2 Bdq Lfx-Cfz-Z-E/
3 Lfx-Cfz-Z-E

Đờm trực tiếp **HOẶC** nuôi cấy sau 04 tháng điều trị vẫn dương tính (mẫu đờm trực tiếp của tháng thứ 4 hoặc mẫu cấy của tháng thứ 3 vẫn dương tính)

XN tiền hoặc siêu kháng và hội chẩn. Nếu người bệnh có đáp ứng lâm sàng và X-quang tốt, KSD vẫn nhạy với thuốc hàng hai trở lại thì tiếp tục kéo dài thời gian sử dụng thêm 02 tháng. Phác đồ như sau:

6 Bdq Lfx-Pto-E-Z-Hh-Cfz/
5 Lfx-Cfz-Z-E

Trường hợp phát hiện tiền kháng hoặc siêu kháng hoặc diễn biến lâm sàng, X-quang xấu đi thì hội chẩn chuyển phác đồ cá thể

Lưu ý: Thông thường Bdq dùng trong 6 tháng tuy nhiên có thể xem xét kéo dài đến 9 tháng.

XN đờm trực tiếp **HOẶC** nuôi cấy vẫn dương tính sau 6 tháng, diễn biến lâm sàng xấu đi (mẫu đờm trực tiếp của tháng thứ 6 hoặc mẫu cấy của tháng thứ 5 vẫn dương tính)

Chuyển phác đồ cá thể

Thành phần và thời gian sử dụng thuốc phác đồ C2a (dành cho người lớn)

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



Thời gian điều trị chuẩn (khi âm hoá đờm trực tiếp **VÀ** nuôi cấy sau 04 tháng)



Thời gian bổ sung (khi không âm hoá đờm trực tiếp **HOẶC** nuôi cấy sau 04 tháng sau khi tiến hành hội chẩn)

Khi âm hoá đờm trực tiếp VÀ nuôi cấy sau 4 tháng điều trị (mẫu đờm trực tiếp của tháng thứ 4 và mẫu cây của tháng thứ 3 đều âm tính)	2Bdq-Lfx-Lzd-E-Z-Hh-Cfz/ 2Bdq-Lfx-E-Z-Hh-Cfz/ 2Bdq-Lfx-E-Z-Cfz/ 3 Lfx-Cfz-Z-E
Đờm trực tiếp HOẶC nuôi cấy sau 4 tháng điều trị vẫn dương tính (mẫu đờm trực tiếp của tháng thứ 4 hoặc mẫu cây của tháng thứ 3 vẫn dương tính)	XN tiền/siêu kháng và hội chẩn. Nếu người bệnh có đáp ứng lâm sàng và XQ tốt, KSD vẫn nhạy với thuốc hàng hai trong PD thì tiếp tục kéo dài thời gian sử dụng thêm 2 tháng (trừ Lzd không kéo dài). Phác đồ như sau: 2Bdq-Lfx-Lzd-E-Z-Hh-Cfz/ 4Bdq-Lfx-E-Z-Hh-Cfz/ 5Lfx-Cfz-Z-E Trường hợp phát hiện tiền kháng hoặc siêu kháng hoặc diễn biến lâm sàng, X-quang xấu đi thì hội chẩn chuyển phác đồ cá thể. Lưu ý: Thông thường Bdq dùng trong 6 tháng, tuy nhiên có thể xem xét kéo dài đến 9 tháng.
XN đờm trực tiếp HOẶC nuôi cấy vẫn dương tính sau 06 tháng, diễn biến lâm sàng xấu đi (mẫu đờm trực tiếp của tháng thứ 6 hoặc mẫu cây của tháng thứ 5 vẫn dương tính)	Chuyển phác đồ cá thể.

1.2.2. Phác đồ dài hạn:

Phác đồ D	
Đối tượng áp dụng	- Lao đa kháng. - Không kháng với FQ. - Không sử dụng được PD chuẩn ngắn hạn. (<i>phác đồ C, BPaLM, BPaL</i>)
Các xét nghiệm trước khi thu nhận	- Xpert XDR hoặc LPA hàng 2 để loại trừ khi có kháng FQ. - KSD đối với một số thuốc nhóm C hoặc thuốc bổ sung nếu được lựa chọn để sử dụng trong phác đồ: Thuốc tiêm, Z, H liều cao.
Thành phần phác đồ	(1) KHÔNG có chống chỉ định với Bdq: sử dụng phác đồ D1: Bdq Lfx Lzd Cfz + 1 thuốc nhóm C Trường hợp không sử dụng được Cfz có thể sử dụng Cs thay thế nếu không có chống chỉ định. Rà soát thêm các chống chỉ định tuyệt đối, tương đối, cần trọng khi người bệnh sử dụng phác đồ có Bedaquiline (Bảng 1). (2) CÓ CHỐNG CHỈ ĐỊNH hoặc chưa khuyến cáo sử dụng Bdq Phác đồ D2: Lfx Cfz Lzd Cs +1 thuốc nhóm C.
Thời gian điều trị	- Tổng thời gian điều trị: Từ 18 đến 20 tháng (tối thiểu 18 tháng, thông thường từ 18 đến 20 tháng). + Có thể điều chỉnh theo đáp ứng điều trị của người bệnh. - Thời gian điều trị cần đáp ứng điều kiện kéo dài thêm từ 15 đến 17 tháng (sau khi đã âm hoá nuôi cấy).
Phác đồ cá thể	
Đối tượng áp dụng	- Người bệnh kháng FQ không đủ tiêu chuẩn thu nhận phác đồ BPaL. - Người bệnh kháng R, LDK không đủ tiêu chuẩn thu nhận hoặc không dung nạp các phác đồ C, BPaL (M), phác đồ D. - Các trường hợp khó lựa chọn loại phác đồ (phụ nữ có thai, lao màng não, một số bệnh nền, người bệnh thất bại phác đồ đa kháng nhưng KSD vẫn nhạy với thuốc lao hàng hai, v.v...).

Thành phần phác đồ	- Đối với người bệnh kháng FQ mới (phát hiện ngay từ đầu trước khi điều trị kháng thuốc, mẫu đờm lấy tại thời điểm trước hoặc bắt đầu điều trị lao đa kháng): xem xét chỉ định phác đồ E. PD E: Bdq Lzd Cfz Cs +1 thuốc nhóm C - Đối với các trường hợp khác: + Căn cứ vào kết quả KSD, tiền sử dùng thuốc trước đây của người bệnh, các thuốc không dung nạp để xây dựng phác đồ phù hợp. + Xây dựng phác đồ theo nguyên tắc chung áp dụng với phác đồ dài hạn theo khuyến cáo cập nhật của WHO. + Các phác đồ cá thể cần thông qua hội chẩn. + Có thể làm các xét nghiệm bổ sung (tùy nguồn lực) để có thêm thông tin, như đo nồng độ thuốc trong máu, xác định mức độ kháng với nồng độ thuốc cụ thể. - Rà soát thêm các tiêu chí chống chỉ định tuyệt đối, tương đối. Cảnh trọng khi người bệnh sử dụng phác đồ có Bedaquiline (Bảng 1).
Lưu ý dành cho phác đồ điều trị lao màng não đa kháng	- Phác đồ điều trị lao màng não đa kháng cần bao gồm ít nhất 03 thuốc có khả năng ngấm tốt vào dịch não tủy và các thuốc bổ sung theo nguyên tắc xây dựng phác đồ dài hạn căn cứ vào mức độ và tình trạng bệnh. Lfx Lzd Cs + ít nhất 2-3 thuốc nhóm C. - Các thuốc nhóm C ưu tiên trong điều trị lao màng não (nếu KSD còn nhạy) theo trình tự, bao gồm: + Meropenem ưu tiên sử dụng trong lao màng não và ở trẻ em vì ít có nguy cơ gây co giật hơn so với Ipm. Luôn sử dụng cùng với acid clavulanic. + Amikacin hoặc Streptomycin nếu còn nhạy (sử dụng trong giai đoạn có biểu hiện viêm màng não). + Pyrazinamide (Z) nếu còn nhạy và/hoặc Isoniazid liều cao (Hh) nếu không kháng H do đột biến vị trí KatG. + Prothionamid nếu có thể còn nhạy (không kháng chéo với H do đột biến vị trí inhA, chưa có tiền sử dùng Pto). - Mặc dù chưa có thông tin về hiệu quả và tính thấm vào màng não của Bdq, Dlm, Cfz. Có thể bổ sung các thuốc này trong trường hợp có lao phổi kết hợp với lao thần kinh trung ương. Thời gian sử dụng Lzd trong điều trị lao màng não kháng thuốc có thể kéo dài hơn so với điều trị lao phổi kháng thuốc, thậm chí đến hết liệu trình nếu người bệnh dung nạp được.

Thời gian điều trị	Tương tự Phác đồ D.
XN theo dõi	Cần làm KSD với các thuốc Am, S, H, Z và loại trừ thuốc kháng (lưu ý với H cần làm LPA hàng 1 và chỉ loại khi có đột biến KatG).

1.2.3. Phác đồ kháng H nhạy R:

Phác đồ kháng H nhạy R	
Đối tượng áp dụng	Kháng H: Kiểu kháng H ($\pm$ S)
Thành phần phác đồ	6 R(H)ZELfx - Không sử dụng thêm S hay thuốc tiêm nào khác (có thể bổ sung khi lao màng não). - Trẻ em: nếu áp dụng phác đồ này, cần phát hiện sớm tổn thương thần kinh thị bằng phân biệt màu đỏ-lục. - Bổ sung Hh: Nếu chỉ kháng inhA (không kháng KatG) thì cần nhắc Hh ở liều tối đa là 15 mg/kg/ngày. - Trường hợp không thể sử dụng được Lfx, có thể sử dụng phác đồ 6 R(H)ZE. • Nghi ngờ hoặc có bằng chứng kháng Lfx; • Không dung nạp được với FQ; • Có nguy cơ hoặc có bằng chứng kéo dài QT; • Phụ nữ có thai hoặc cho con bú (không chống chỉ định tuyệt đối); <i>Lưu ý: nếu có viên R rời thì không cần dùng H.</i>
Xét nghiệm trước khi thu nhận và trong quá trình điều trị	- Cần tiến hành làm xét nghiệm Xpert để loại trừ kháng R trước khi điều trị phác đồ kháng H. - XN phát hiện kháng FQ là (XpertXDR) hoặc LPA hàng 2. - Nếu người bệnh được chẩn đoán kháng H bằng LPA hàng 1 mà không phải bằng KSD, cần làm thêm xét nghiệm KSD thuốc lao hàng 1 để loại trừ kháng nhiều thuốc. - Làm nhắc lại xét nghiệm Xpert nếu không âm hoá (nhuộm soi trực tiếp) sau 02 đến 03 tháng hoặc thất bại phác đồ kháng H.
Thời gian điều trị	06 tháng. Tuy nhiên, cần lưu ý: - Người bệnh có tổn thương rộng hoặc âm hóa chậm có thể kéo dài thời gian điều trị, tầm soát tốt kháng R, FQ và có thể kháng Z.

	- Người bệnh có HIV (+): không cần kéo dài phác đồ (điều trị ARV trong vòng 08 tuần sau khi dùng thuốc lao). - Lao ngoài phổi: thời gian điều trị điều chỉnh tùy thuộc từng thể bệnh.
--	--

1.3. Phác đồ điều trị cho trẻ em

1.3.1. Phác đồ chuẩn ngắn hạn:

Phác đồ C1b, C2b											
Đối tượng áp dụng	- Kháng R, Lao đa kháng (LĐK). - Không kháng với FQ. - Chưa có tiền sử dùng thuốc lao hàng hai có trong phác đồ hoặc dùng dưới 01 tháng. - Không thuộc phân loại lao phổi, lao ngoài phổi nặng. - Trẻ được chẩn đoán lâm sàng (không có bằng chứng vi khuẩn hoặc kết quả kháng sinh đồ nhưng có khả năng cao mắc LĐK, kháng R dựa trên lâm sàng, tiền sử tiếp xúc với người bệnh LĐK, kháng R).										
Xét nghiệm trước khi thu nhận và tiêu chuẩn loại trừ	Tương tự đối với phác đồ C1a ở người lớn, tuy nhiên đối với trẻ em, loại trừ H khỏi phác đồ nếu phát hiện kháng H do đột biến đồng thời inhA và KatG trên mẫu XN của trẻ hoặc của người tiếp xúc.										
Thành phần phác đồ và thời gian điều trị	Phác đồ C1b :4-6Bdq[6]-Lfx-Pto-E [2]-Z-Hh-Cfz / 5 Lfx-Cfz-Z Tương tự phác đồ C1a, tuy nhiên chỉ dùng E trong thời gian 02 tháng đầu. Phác đồ C2b: Thay thế Pto bằng Lzd (4 tháng Pto bằng 2 tháng Lzd) 4-6Bdq[6]-Lfx-Lzd[2]-E[2]-Z-Hh-Cfz / 5 Lfx-Cfz-Z										
Thành phần và thời gian sử dụng thuốc phác đồ C1b dành cho trẻ em											
Tháng/thuốc	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11
Bdq											
Hh											
Pto											
Lfx											
Cfz											
Z											
E											
	Thời gian điều trị chuẩn (khi âm hoá đờm trực tiếp VÀ nuôi cấy sau 04 tháng)										
	Thời gian bổ sung (khi không âm hoá đờm trực tiếp HOẶC nuôi cấy sau 04 tháng sau khi hội chẩn)										

Khi âm hoá đờm trực tiếp VÀ nuôi cấy sau 04 tháng điều trị (mẫu đờm trực tiếp của tháng thứ 4 và mẫu cấy của tháng thứ 3 đều âm tính).	2Bdq-Lfx-Pto-E-Z-Hh-Cfz/ 2Bdq-Lfx-Pto-Z-Hh-Cfz/ 2Bdq-Lfx-Z-Cfz/ 3 Lfx-Cfz-Z
Trẻ được chẩn đoán dựa vào lâm sàng, không có bằng chứng vi khuẩn học hoặc không thể lấy đờm XN nhưng có diễn biến lâm sàng tốt, tăng cân sau 04 tháng điều trị	
Đờm trực tiếp HOẶC nuôi cấy sau 04 tháng điều trị vẫn dương tính (mẫu đờm trực tiếp của tháng thứ 4 hoặc mẫu cấy của tháng thứ 3 vẫn dương tính)	Xét nghiệm tiền kháng hoặc siêu kháng và hội chẩn. Nếu người bệnh có đáp ứng tốt, KSD vẫn nhạy với thuốc hàng hai trong phác đồ thì tiếp tục kéo dài thời gian sử dụng thêm 02 tháng. Phác đồ như sau: 2Bdq-Lfx-Pto-E-Z-Hh-Cfz/ 4Bdq-Lfx-Pto-Z-Hh-Cfz/ 5 Lfx-Cfz-Z Trường hợp phát hiện tiền/siêu kháng hoặc diễn biến xấu thì hội chẩn chuyển PD cá thể.
XN đờm trực tiếp HOẶC nuôi cấy vẫn dương tính sau 06 tháng, diễn biến lâm sàng xấu đi (mẫu đờm trực tiếp của tháng thứ 6 hoặc mẫu cấy của tháng thứ 5 vẫn dương tính).	Chuyển phác đồ cá thể

Thành phần và thời gian sử dụng thuốc phác đồ C2b dành cho trẻ em

Thuốc	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11
Thời gian điều trị chuẩn (khi âm hoá đờm trực tiếp VÀ nuôi cấy sau 4 tháng)											
Thời gian bổ sung (khi không âm hoá đờm trực tiếp HOẶC nuôi cấy sau 4 tháng sau khi tiến hành hội chẩn)											
Khi âm hoá đờm trực tiếp VÀ nuôi cấy sau 4 tháng điều trị (mẫu đờm trực tiếp của tháng thứ 4 và mẫu cấy của tháng thứ 3 đều âm tính)											
						2Bdq-Lfx-Lzd-E-Z-Hh-Cfz/					
						2Bdq-Lfx-Z-Hh-Cfz/					
Trẻ được chẩn đoán dựa vào lâm sàng, không có bằng chứng vi khuẩn học hoặc không thể lấy đờm XN nhưng có						2Bdq-Lfx-Z-Cfz/ 3 Lfx-Cfz-Z					

diễn biến lâm sàng tốt, tăng cân sau 4 tháng điều trị	
Đờm trực tiếp HOẶC nuôi cấy sau 4 tháng điều trị vẫn dương tính (mẫu đờm trực tiếp của tháng thứ 4 hoặc mẫu cấy của tháng thứ 3 vẫn dương tính)	XN tiền/siêu kháng và hội chẩn. Nếu người bệnh có đáp ứng tốt, KSD vẫn nhạy với thuốc hàng hai trong PD thì tiếp tục kéo dài thời gian sử dụng thêm 2 tháng. Phác đồ như sau: 2Bdq-Lfx-Lzd-E-Z-Hh-Cfz/ 4Bdq-Lfx-Z-Hh-Cfz/ 5 Lfx-Cfz-Z Trường hợp phát hiện tiền/siêu kháng hoặc diễn biến xấu thì hội chẩn chuyển PD cá thể
XN đờm trực tiếp HOẶC nuôi cấy vẫn dương tính sau 6 tháng, diễn biến lâm sàng xấu đi (mẫu đờm trực tiếp của tháng thứ 6 hoặc mẫu cấy của tháng thứ 5 vẫn dương tính)	Chuyển phác đồ cá thể

1.3.2. Phác đồ dài hạn:

Phác đồ dài ngày	
Đối tượng áp dụng	Trẻ không đủ tiêu chuẩn thu nhận vào phác đồ chuẩn ngắn hạn (C1b) bao gồm: - Không có bằng chứng loại trừ kháng FQ (trên bệnh phẩm của trẻ) do: • Kết quả trên bệnh phẩm của trẻ không xác định (sau khi đã làm lại XN), hoặc • Người tiếp xúc với trẻ có kết quả kháng FQ nhưng không có bằng chứng nhạy FQ ở trẻ. - Lao phổi và lao ngoài phổi thể nặng. - Phát hiện kháng H do đột biến đồng thời inhA và KatG trên mẫu XN của trẻ hoặc của người tiếp xúc. - Tiền sử dùng thuốc lao hàng hai trong phác đồ ngắn hạn trên 01 tháng.

Phác đồ dài ngày		
Thành phần phác đồ	- Nguyên tắc xây dựng phác đồ dài hạn ở trẻ em tương tự đối với người lớn. - Một số lưu ý: • Cần có ít nhất 04 thuốc có hiệu lực trong phác đồ, có thể sử dụng 05 thuốc nếu mắc lao thể nặng. • Không nên sử dụng thuốc tiêm Amikacin, streptomycin cho trẻ, thời gian sử dụng Bdq và Lzd, lưu ý trong sử dụng PAS, Pto, Dlm (xem tại Chương II), Việt Nam hạn chế dùng E và không nên dùng quá 02 tháng, đặc biệt là trẻ dưới 06 tuổi).	
Thời gian điều trị	Tuỳ thuộc vào mức độ nghiêm trọng, thể bệnh và kiểu kháng thuốc: - Trẻ mắc lao thể nhẹ có thể điều trị trong thời gian dưới 18 tháng. - Trẻ mắc lao thể nặng có thể kéo dài thời gian điều trị căn cứ vào đáp ứng điều trị, vị trí tổn thương (xương, hệ thống thần kinh trung ương), các thuốc kháng và các thuốc có hiệu lực trong phác đồ. Lao xương khớp (bao gồm cột sống) thường cần kéo dài ít nhất 18 tháng.	
Một số phác đồ dài hạn gợi ý ở trẻ em tùy theo tình trạng kháng FQ và mức độ bệnh		
Tình trạng kháng FQ	Phác đồ ^a	Thuốc bổ sung
Nhạy FQ	Bdq–Lfx–Lzd–Cfz–(Cs)	Cs, Dlm, PAS, Pto ^{b,c} (E, Z) ^d
Kháng FQ	Bdq–Lzd–Cfz–Cs– (Dlm) ^e	Dlm ^e , PAS, Pto ^{b,c} (E, Z) ^d
Kháng FQ và kháng Bdq (±) Clofazimine	Lzd–Cs–Dlm ^e –E- Z ^d	Mpm/Clav, Eto ^{b,c} , Cfz nếu nhạy, PAS ^c
a. Thuốc trong ngoặc ở cột này		

a. Là thuốc thứ 5 được sử dụng nếu tổn thương nặng.

b. Chỉ sử dụng Pto nếu không kháng H hoặc không nghi ngờ kháng H do đột biến inhA (xét nghiệm của trẻ hoặc người tiếp xúc).

c. PAS và Pto chỉ có hiệu quả trong trường hợp phác đồ không sử dụng Bedaquiline, Linezolid, Clofazimine hoặc Delamanid, và chỉ nên sử dụng khi không có lựa chọn khác để xây dựng phác đồ.

d. Ethambutol và Pyrazinamide chỉ nên sử dụng nếu có bằng chứng còn nhạy cảm và phác đồ không thể xây dựng đầy đủ bằng các thuốc có hiệu lực.

e. Trong trường hợp sử dụng đồng thời Delamanid và Cycloserine, cần theo dõi chặt chẽ biến cố bất lợi liên quan đến thần kinh, tâm thần.

1.3.3. Phác đồ điều trị Lao màng não đa kháng thuốc ở trẻ em:

Có thể áp dụng phác đồ dài hạn điều trị lao màng não ở người lớn để áp dụng cho trẻ em.

Lưu ý tính chất ngấm qua hàng rào máu não và nồng độ trong dịch não tủy của một số thuốc.

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

Bảng 1. Chống chỉ định của Bedaquiline và cần trọng khi sử dụng

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

- Bệnh nhân trên 65 tuổi.
- Bệnh nhân dưới 06 tuổi.
- Bệnh gan hoặc tổn thương gan tuy chưa ở mức nghiêm trọng, nhưng có men gan cao gấp 2 lần ngưỡng giới hạn trên.
- Suy thận, creatinine huyết thanh trên 2 lần ngưỡng giới hạn trên.
- Nhiễm HIV (lưu ý khi sử dụng các thuốc ARV, tránh sử dụng thuốc cảm ứng hoặc ức chế CYP3A4 như Efavirenz, các thuốc ức chế Protease).
- Bệnh nhân sử dụng các thuốc gây kéo dài QT: các thuốc FQ (Lfx mức độ nhẹ hơn Mfx), Clofazimine, các Macrolide (Erythromycin, Clarithromycin, Azithromycin), chất đối kháng thụ thể Serotonin 5-HT₃ (ondansetron, một số thuốc chống nôn), kháng sinh chống nấm nhóm Azole (Ketonazole, Itraconazole, Fluconazole), một số ARV, một số thuốc chống sốt rét (Quinine Sulfate, Chloroquine), thuốc điều trị loạn thần (Chlorpromazine, Haloperidol, Thioridazine). Chi tiết về các thuốc gây kéo dài khoảng QT tham khảo tại <https://www.crediblemeds.org/drugsearch>.
- Bệnh nhân có chỉ số điện giải ngoài giới hạn bình thường.
- Bệnh nhân có chỉ số xét nghiệm amylase và lipase máu ngoài giới hạn bình thường.
- Bệnh nhân có tiền sử bệnh lý cơ vân.
- Phụ nữ có thai hoặc cho con bú.

2. Theo dõi điều trị lao kháng thuốc

2.1. Các kỹ thuật cơ bản trong theo dõi điều trị phác đồ BPaL(M)

<i>Nội dung</i>	Trước điều trị	2 tuần	Hàng tháng đến khi kết thúc điều trị
<i>Đánh giá lâm sàng</i>			
Các triệu chứng lâm sàng và cân nặng/BMI	X	X	X
Tâm lý	X		X
Bệnh thần kinh ngoại biên	X		X
Thị lực và thị lực màu, soi đáy mắt (a)	X	X	
Xquang phổi	X		Khi có chỉ định và khi kết thúc điều trị

<i>Nội dung</i>	Trước điều trị	2 tuần	Hàng tháng đến khi kết thúc điều trị
ECG	X	X	X
<i>Xét nghiệm vi khuẩn học (b)</i>			
Soi đờm	X		X
Nuôi cấy	X		X
Kháng sinh đồ	X		Nếu nuôi cấy dương tính
<i>Các xét nghiệm theo dõi khác</i>			
Công thức máu toàn phần	X	X	X
Chức năng gan (AST, ALT)	X	X	X
Điện giải đồ	X		X
Đường huyết / HbA1c	X		X
Amylase/ Lipase (c)	Khi có chỉ định		
Acid lactic (d)	Khi có chỉ định		
Chức năng thận (Urea, creatinine)	X	X	
Thử thai	X	Khi có chỉ định	
Xét nghiệm HIV / HBV / HCV	X	Khi có chỉ định	
Albumin	X	Khi có chỉ định	

2.2. Các kỹ thuật cơ bản theo dõi phác đồ C

<i>Nội dung</i>	Tháng									
	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9 (11)
<i>Đánh giá lâm sàng</i>										
Khám lâm sàng và cân nặng/BMI	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Đánh giá tâm lý	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Thần kinh ngoại biên	X	X	X	X	X					
Đo thị lực, thị lực màu, Soi đáy mắt (a)	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
X-quang phổi	X	X			X		X			X
ECG (#)	X	X	X	X	X		X			X
<i>Xét nghiệm vi khuẩn học</i>										
Soi đờm (b)	X	X	X	X	XX	X	XX	X	X	XX

<i>Nội dung</i>	Tháng									
	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9 (11)
Nuôi cấy	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Kháng sinh đồ (c)	X				X					
<i>Các xét nghiệm theo dõi khác</i>										
Công thức máu toàn phần(##)	X	X			X		X			X
Creatinin, ure máu	X	X	X	X	X	X	X			X
Điện giải đồ: K, Na, Ca	X	X	X	X	X	X	X			X
Đường huyết / HbA1c	X	X	X	X	X		X			X
Amylase/ Lipase (d)	Khi có chỉ định									
Acid lactic (e)	Khi có chỉ định									
AST, ALT, GGT, Bilirubin (toàn phần/trực tiếp) (#)	X	X	X	X	X	X	X			X
TSH	X				X		X			X
Acid uric	X				X		X			X
Thử thai	X	Khi có chỉ định								
Xét nghiệm HIV/HBV/HCV	X	Khi có chỉ định								
Albumin	X	Khi có chỉ định								
Đông máu cơ bản		Khi có chỉ định								

Ghi chú:

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

(b) Trong tháng thứ 4, tháng thứ 6 và tháng thứ 9, **lấy 02 mẫu** đờm buổi sáng để XN và quyết định thời gian điều trị

(c) Nếu nuôi cấy vẫn dương tính từ tháng thứ 4 trở đi hoặc dương tính trở lại sau âm hóa, cần đánh giá tổng thể (lâm sàng, Xquang, tuân thủ) và XN chẩn đoán tiền/siêu kháng. Các kỹ thuật xét nghiệm KSD có thể chỉ định tùy thuộc đối tượng bệnh nhân theo sơ đồ chẩn đoán lao kháng thuốc

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

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

(#) *Điều chỉnh tần suất XN đối với trẻ em (tham khảo mục 2.4)*

(##): *Đối với công thức máu*

- *Nếu sử dụng Lzd thì tần suất theo dõi trong 2 tháng đầu tương tự với phác đồ BPaL(M).*
- *XN trước điều trị: Nếu NB có vấn đề về xét nghiệm máu cần được hội chẩn tìm nguyên nhân, nếu đủ điều kiện điều trị thuốc lao cần theo dõi sát hơn trong quá trình điều trị, khác với NB có xét nghiệm ban đầu bình thường.*
- *Giảm tiểu cầu thường xuất hiện sau 2 tuần điều trị Lzd, tuy nhiên có thể sớm hơn ở NB sử dụng phối hợp thuốc khác cũng có nguy cơ giảm tế bào máu, hoặc ở người có nguy cơ thiếu máu (người cao tuổi...). Vì vậy nên kiểm tra sớm sau điều trị từ 7-10 ngày*
- *Điều chỉnh tần suất đối với trẻ em (tham khảo mục 2.4)*

2.3. Các kỹ thuật cơ bản theo dõi điều trị lao kháng thuốc phác đồ dài hạn (phác đồ D, cá thể)

Nội dung	Trước điều trị	Tháng																				
		1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21+
Đánh giá lâm sàng																						
Khám lâm sàng và cân nặng/BMI	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	
Đánh giá tâm lý	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	
Thần kinh ngoại biên (a)	x	x	x	x	x				x			x			x			x			x	
Đo thị lực, thị lực màu, soi đáy mắt	x	x	x	x	x	x	x	x	x			x			x			x			x	
Xquang	x				x				x						x						x	
ECG (#)	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	
Xét nghiệm vi khuẩn học																						
Soi đờm	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	
Nuôi cấy	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	
Kháng sinh đồ (b)	x	X (nếu cấy đờm còn dương tính từ T4)																				
Các XN theo dõi khác																						
Công thức máu (##)	x	x	x	x	x	x	x	x	x			x			x			x			x	
Creatinin/ure	x	x	x	x	x	x	x	x	x			x			x			x			x	

Nội dung	Trước điều trị	Tháng																				
		1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21+
Điện giải đồ (K, Na, Mg, Ca)	x	x	x	x	x	x	x	x	x			x			x			x			x	
Amylase/ Lipase (c)	khi có chỉ định																					
Acid lactic (d)	khi có chỉ định																					
AST/ALT/GGT Bilirubin toàn phần/trực tiếp (#)	x	x	x	x	x	x	x	x	x			x			x			x			x	
TSH (e)	x								x						x						x	
Thử thai		khi có chỉ định																				
HIV /HBV / HCV		khi có chỉ định																				
Đường huyết / HbA1c	x	x	x	x	x	x	x	x	x			x			x			x			x	
Albumin		khi có chỉ định																				
Acid uric	x								x			x			x			x			x	
Đo thính lực (nếu dùng thuốc tiêm)	x	x	x	x	x	x	x	x	x													

Ghi chú: các xét nghiệm theo dõi được thực hiện theo dõi đến hết liệu trình theo chỉ định của bác sĩ lâm sàng.

(a) Cần đánh giá lâm sàng hàng tháng để phát hiện bệnh lý thần kinh ngoại biên nếu người bệnh có sử dụng Lzd

(b) Sử dụng các xét nghiệm kháng sinh đồ phát hiện kháng thuốc lao hàng 1 và 2 (bao gồm xét nghiệm SHPT hoặc KSD kiểu hình theo sơ đồ chẩn đoán)

(c) Khi người bệnh sử dụng Bdq, xem xét chỉ định tại thời điểm trước khi điều trị và tiếp tục nhắc lại trong quá trình điều trị nếu có dấu hiệu của viêm tụy.

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

(e) Cần theo dõi TSH thường xuyên (3-6 tháng/lần) ở bệnh nhân dùng PAS hoặc Eto/Pto.

(#) Điều chỉnh tần suất XN đối với trẻ em (tham khảo mục 2.4)

(##) Đối với công thức máu:

- Nếu sử dụng Lzd thì tần suất theo dõi trong 2 tháng đầu tương tự với phác đồ BPaL(M).*
 - XN trước điều trị: Nếu NB có vấn đề về xét nghiệm máu cần được hội chẩn tìm nguyên nhân, nếu đủ điều kiện điều trị thuốc lao cần theo dõi sát hơn trong quá trình điều trị, khác với NB có xét nghiệm ban đầu bình thường.*
 - Giảm tiểu cầu thường xuất hiện sau 2 tuần điều trị Lzd, tuy nhiên có thể sớm hơn ở NB sử dụng phối hợp thuốc khác cũng có nguy cơ giảm tế bào máu, hoặc ở người có nguy cơ thiếu máu (người cao tuổi...). Vì vậy nên kiểm tra sớm sau điều trị từ 7-10 ngày.*
- Điều chỉnh tần suất đối với trẻ em (tham khảo mục 2.4)*

2.4. Điều chỉnh tần suất xét nghiệm theo dõi lao kháng thuốc đối với trẻ em

<i>Xét nghiệm</i>	<i>Tần suất</i>
ECG	- Bắt đầu điều trị, sau 2 tuần và 1 tháng, sau đó định kỳ hàng tháng - Có thể bắt đầu điều trị, sau 1 tháng, 2 tháng và 6 tháng và bất cứ khi nào có dấu hiệu bất thường.
Công thức máu toàn phần	- Trước điều trị, định kỳ 02 tuần trong 02 tháng đầu tiên, tiếp đó làm hàng tháng. - Khi giảm đáng kể Hb, tiểu cầu hoặc bạch cầu trung tính (thay đổi từ 1 cấp độ trở lên) cần làm hàng tuần.
ALT, AST, bilirubin	- Trước khi điều trị, lặp lại hàng tháng trong 06 tháng đầu. - Sau đó 02 tháng một lần và bất cứ khi nào có dấu hiệu bất thường.

CHƯƠNG II: HƯỚNG DẪN THỰC HÀNH LÂM SÀNG ĐIỀU TRỊ LAO KHÁNG THUỐC

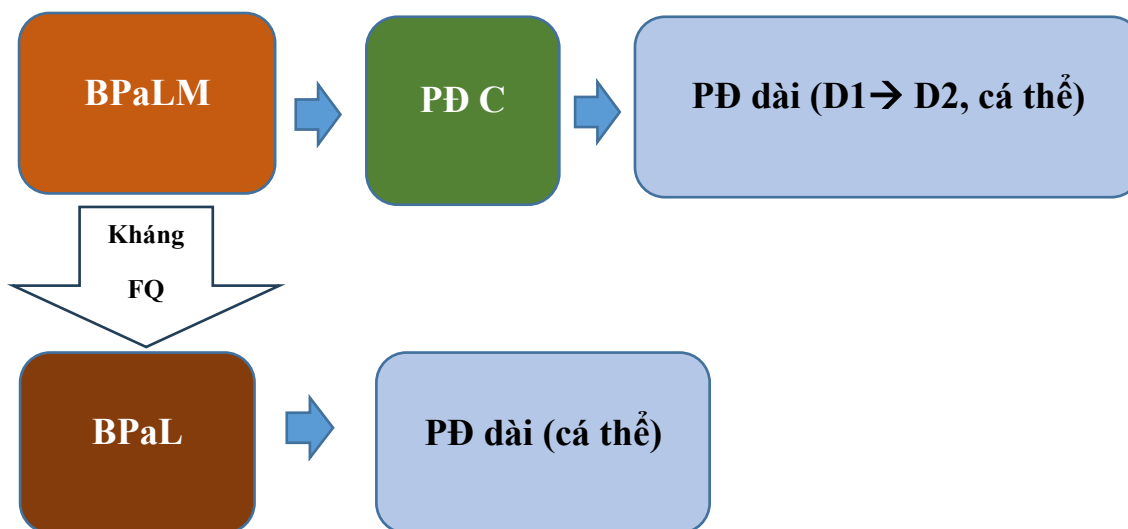
1. Hướng dẫn thực hành khi thực hiện chỉ định các phác đồ

1.1. Trình tự ưu tiên chỉ định phác đồ điều trị

Phác đồ ưu tiên hàng đầu là BPaLM để điều trị lao kháng Rifampicin, đa kháng; tiếp đó là phác đồ C và lựa chọn cuối cùng là phác đồ dài hạn (D1, D2, cá thể) tùy thuộc tình trạng của người bệnh trong việc đáp ứng các tiêu chuẩn lựa chọn của phác đồ và tình trạng cung ứng của CTCLQG.

Đối với lao tiền siêu kháng, phác đồ ưu tiên là BPaL. Trường hợp không sử dụng được BPaL mới chuyển phác đồ cá thể dài hạn.

Hình 1. Trình tự ưu tiên của các phác đồ điều trị lao kháng Rifampicin, đa kháng



1.2. Lựa chọn phác đồ điều trị lao kháng rifampicin, đa kháng và các yếu tố cần cân nhắc

Chỉ định phác đồ điều trị căn cứ vào phân loại kháng thuốc, tiền sử điều trị của người bệnh và của người tiếp xúc, tuổi, mức độ và vị trí tổn thương (Bảng 2).

Bảng 2. Lựa chọn phác đồ điều trị lao kháng Rifampicin, đa kháng và các yếu tố cần cân nhắc

Phác đồ	Kháng R, nhạy FQ	Tiền siêu (kháng FQ)	Siêu kháng	Phổi tổn thương rộng(*)	Lao ngoài phổi	< 14 tuổi
BPaLM/BPaL	Có (BPaLM)	Có (BPaL)	Không	Có	Có, trừ lao thần kinh trung ương, lao kê và lao xương khớp	không
PD C	Có	Không	Không	Không	Có, trừ lao màng não, lao kê, lao xương khớp và lao màng ngoài tim, các trường hợp lao ngoài phổi nghiêm trọng, phức tạp khác	Có
PD dài hạn	Có ^a	Có ^a	Có	Có	Có	Có
Các yếu tố bổ sung cần xem xét	Khả năng dung nạp thuốc					
	Tiền sử điều trị, các thuốc đã sử dụng và khả năng còn hiệu lực					
	Lựa chọn của người bệnh và gia đình					
	Khả năng tiếp cận và chi phí của phác đồ					
^a Nếu không dùng BPaL/BPaLM và PD C						

(*) Người bệnh lao phổi có tổn thương rộng có thể điều trị phác đồ BPaLM/BPaL, tuy nhiên cần theo dõi chặt chẽ đáp ứng lâm sàng và vi khuẩn học.

Lưu ý:

- Đối với phác đồ C, nếu đủ điều kiện và nguồn lực, ưu tiên sử dụng phác đồ C2a hơn là C1a.
- Lfx được lựa chọn sử dụng trong phác đồ C tại Việt Nam. Tuy nhiên trong một số trường hợp, đặc biệt khi nguồn thuốc Lfx hạn chế thì có thể dùng Mfx thay thế nhưng cần tăng cường giám sát biến cố bất lợi (Lfx và Mfx có hiệu quả tương tự trong điều trị lao kháng thuốc nhưng Mfx có nguy cơ gây kéo dài QT cao hơn)
- Phụ nữ có thai sử dụng phác đồ C2a (có Lzd) thay cho C1a

- Nếu kháng Z thì không dùng Z trong phác đồ C3.
- Trường hợp không dung nạp thuốc Z hoặc E (và chỉ 1 thuốc duy nhất), có thể bỏ 1 trong 2 thuốc này trong giai đoạn duy trì và tiếp tục phác đồ C, không cần chuyển sang phác đồ dài hạn. Nếu không dung nạp 1 trong các thuốc hàng hai như Bdq, Lfx, Mfx, Lzd, Pto/Eto, Cfz, người bệnh bị đánh giá là thất bại và phải chuyển phác đồ.

1.3. So sánh phác đồ BPaLM và BPaL: Thành phần, chỉ định, chống chỉ định, thời gian điều trị

Tiêu chí so sánh		Phác đồ BPaL	Phác đồ BPaLM
Thành phần phác đồ		BPaL: 6-9 BPaL (Bedaquiline, Pretomanid, Linezolid)	BPaLM: 6 BPaLM (Bedaquiline, Pretomanid, Linezolid, Moxifloxacin)
Chỉ định	Khác biệt	Kháng R và FQ, không dung nạp FQ	Lao kháng Rifampicin/đa kháng.
	Tương tự	- Tuổi từ 14 tuổi trở lên. - Không có tiền sử dùng các thuốc trong phác đồ (Bedaquiline, Pretomanid, Linezolid) hoặc Delamanid trên 01 tháng. - Có sử dụng các thuốc trong PĐ (Bedaquiline, Pretomanid, Linezolid) hoặc Delamanid trên 01 tháng, nhưng xét nghiệm KSD cho thấy vẫn nhạy với các thuốc này (không chỉ định phác đồ ngay mà cần chờ khi có kết quả KSD còn nhạy đối với các thuốc này).	
Chống chỉ định	Khác biệt	- Kháng Bdq, Pa, Lzd hoặc Dlm. - Cân nặng < 35 kg hoặc BMI < 17 (*). - QTcF trên 500 ms, tiền sử QT kéo dài bẩm sinh, xoắn đỉnh, nhịp tim chậm. - Lao ngoài phổi nghiêm trọng hoặc phức tạp.	- Kháng FQ hoặc Bdq, Pa, Lzd hoặc Dlm - Tim mạch: QTcF trên 450 ms và các nguy cơ khác gây kéo dài QT (ngoại trừ yếu tố tuổi và giới); tiền sử bệnh tim, có tiền sử ngất liên quan tới tim mạch, rối loạn nhịp tim có triệu chứng hoặc không triệu chứng (ngoại trừ rối loạn nhịp xoang), bệnh cơ tim không được kiểm soát. - Lao hệ thần kinh trung ương, lao xương khớp, lao toàn thể.

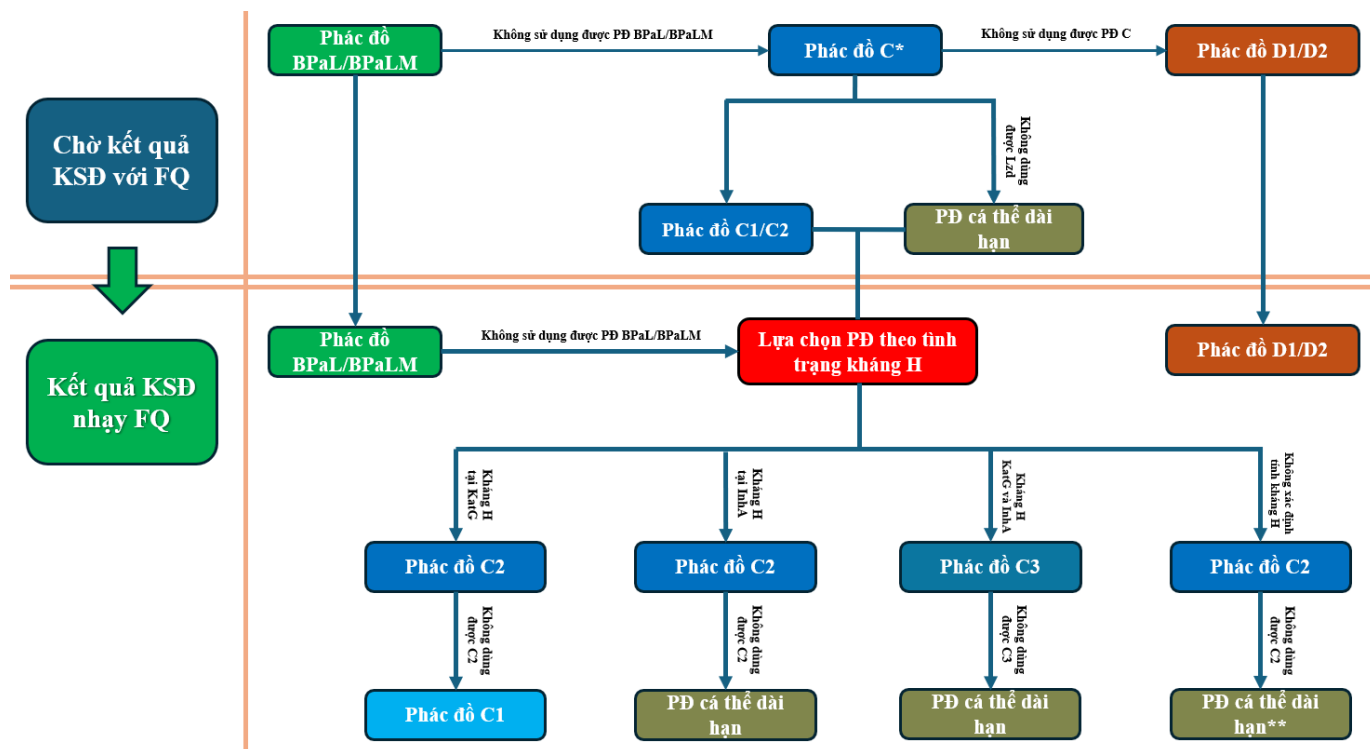
Tiêu chí so sánh		Phác đồ BPaL	Phác đồ BPaLM
	Tương tự	- Có tiền sử dị ứng nghiêm trọng thuốc trong phác đồ. - Men gan tăng gấp 3 lần trở lên so với giới hạn cao của mức bình thường. - Bệnh lý thần kinh ngoại biên mức 3-4. - Bệnh tiểu đường không được kiểm soát. - Tình trạng nguy kịch (ngộ độc mức 4 trở lên, hấp hối, có nguy cơ tử vong cao, v.v...), các tình trạng sức khỏe khác có thể đe dọa tính mạng. - Sử dụng Zidovudine, Stavudine hoặc Didanosine, sử dụng chất ức chế MAO. - Phụ nữ có thai, cho con bú. - Các trường hợp chống chỉ định sử dụng Bedaquiline (tham khảo bảng 17.3).	
Thời gian điều trị		Từ 6 - 9 tháng (26 - 39 tuần)**	6 tháng (26 tuần)
		Sử dụng 07 ngày/tuần (bao gồm cả Chủ nhật) tương tự giữa BPaLM và BPaL Lưu ý: Liều dùng Bedaquiline: 400mg/ngày x 2 tuần, sau đó 200mg/ngày x 3 ngày/tuần (thứ 2, 4, 6) trong các tuần kế tiếp. Các thuốc Linezolid, Pretomanid, Moxifloxacin sử dụng đủ 7 ngày/tuần (bao gồm cả Chủ nhật)	

(*) Phác đồ BPaLM được tiến hành trong thử nghiệm TB-PRACTECAL không loại trừ trường hợp BMI<17, trong khi đó phác đồ BPaL tiến hành qua thử nghiệm ZeNix-TB lại loại trừ người có BMI<17. Mặc dù khuyến cáo cho rằng BMI thấp không phải là chống chỉ định tuyệt đối và chỉ cần theo dõi chặt chẽ khi sử dụng BPaLM/BPaL. Tuy nhiên, hiện WHO chưa có đủ bằng chứng về việc sử dụng phác đồ BPaLM/BPaL ở người bệnh có BMI <17 nên Việt Nam chỉ định phác đồ khác thay thế trong trường hợp này.

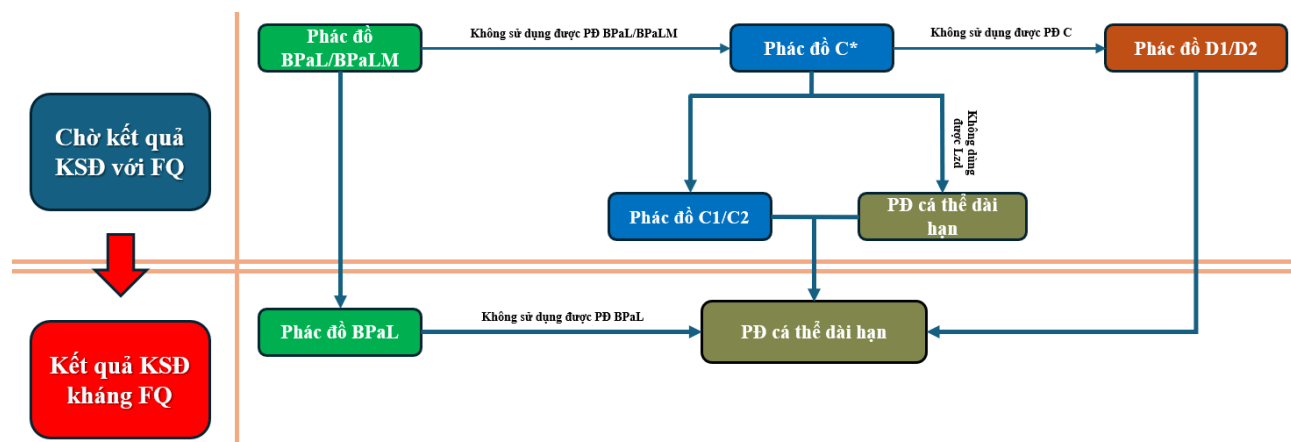
(**) Thời gian điều trị chuẩn là 06 tháng. Nếu kết quả nuôi cấy vẫn dương tính trong khoảng thời gian 4-6 tháng điều trị, hoặc lâm sàng không cải thiện thì bệnh nhân có thể được điều trị thêm 03 tháng (tổng cộng là 09 tháng). Phác đồ có thể được điều chỉnh tùy thuộc khả năng dung nạp và đáp ứng điều trị.

1.4. Chỉ định phác đồ tạm thời trong thời gian chờ kết quả kháng sinh đồ của Fluoroquinolone (FQ)

- Đối với người bệnh đủ tiêu chuẩn thu nhận phác đồ BPaLM, ưu tiên chỉ định phác đồ này trong thời gian chờ kết quả KSD của FQ và chuyển tiếp dùng BPaL nếu phát hiện kháng FQ/Mfx.
- Đối với người bệnh không sử dụng được phác đồ BPaLM, BPaL; đủ tiêu chuẩn chỉ định phác đồ C nhưng đang trong thời gian chờ kết quả kháng sinh đồ của FQ:
 - Chỉ định tạm thời bằng phác đồ C2 (có Lzd) hơn là C1 (có Pto), lý do vì Lzd có hiệu quả hơn nhiều so với Pto và có thể bảo vệ và ngăn ngừa kháng FQ.
 - Nếu chống chỉ định với Lzd thì dùng tạm thời bằng phác đồ cá thể dài hạn.
 - Sau khi có kết quả kháng sinh đồ nhạy FQs, lựa chọn phác đồ chính thức tùy thuộc vào tình trạng kháng H.
 - Nếu kháng H do đột biến KatG đơn thuần (không kèm đột biến inhA): phác đồ C2 (có Lzd). Nếu không dùng được Lzd, người bệnh không có thai thì dùng phác đồ C1 (có Pto).
 - Nếu phát hiện đột biến inhA đơn thuần (không kèm đột biến KatG): phác đồ C2 (có Lzd). Nếu không dùng được Lzd thì có thể dùng phác đồ cá thể dài hạn.
 - Nếu phát hiện đột biến đồng thời ở inhA và KatG: phác đồ C3. Nếu không dùng được Lzd thì có thể dùng phác đồ cá thể dài hạn.
 - Nếu không có kết quả kháng H ở thời điểm bắt đầu điều trị, ưu tiên dùng phác đồ có C2 (Có Lzd). Nếu không dùng được phác đồ C2 thì chỉ định phác đồ cá thể dài hạn, đồng thời theo dõi chặt chẽ đáp ứng lâm sàng, làm lại xét nghiệm xác định tính kháng H để điều chỉnh phù hợp sau đó, nếu kết quả kháng H do đột biến KatG đơn thuần, có thể dùng phác đồ C1 (Có Pto).



Hình 2. Chỉ định phác đồ tạm thời trong thời gian chờ kết quả kháng sinh đồ của Fluoroquinolone (FQ) và khi có kết quả nhạy FQ



Hình 3. Chỉ định phác đồ tạm thời trong thời gian chờ kết quả kháng sinh đồ của Fluoroquinolone (FQ) và khi có kết quả kháng FQ

* Ưu tiên C2 (có Lzd) hơn là C1 (có Pto), lý do vì Lzd có hiệu quả hơn nhiều so với Pto và có thể bảo vệ và ngăn ngừa kháng FQ

**** Làm lại xét nghiệm xác định tính kháng H để điều chỉnh phù hợp sau đó, nếu kết quả kháng H do đột biến KatG đơn thuần, có thể dùng phác đồ C1 (Có Pto).**

1.5. Điều chỉnh liều nạp Bedaquiline ở người bệnh đã có tiền sử dùng Bdq

Bdq là thuốc có thời gian bán thải dài (5,5 tháng), vì vậy khi đã dùng sử dụng thì người bệnh vẫn phơi nhiễm với thuốc. Bdq được dùng với liều nạp hàng ngày (400* mg/ngày) trong 2 tuần đầu, sau đó chuyển liều cách nhật (200 mg/ngày) đến hết liệu trình. Đối với người bệnh đã có tiền sử dùng Bdq trước đây, việc chỉ định Bdq ở phác đồ lần sau cần cân nhắc tới khả năng thuốc vẫn còn tồn tại trong cơ thể của lần điều trị trước để đảm bảo tính an toàn, đặc biệt là biến cố bất lợi liên quan đến QT kéo dài.

Hiện nay WHO chưa có hướng dẫn về điều chỉnh liều nạp Bdq cho lần điều trị sau đối với người bệnh đã có tiền sử dùng Bdq trước đây; Việt Nam căn cứ vào quy trình áp dụng trong nghiên cứu thử nghiệm lâm sàng phác đồ BPAL để đưa ra hướng dẫn tạm thời (Bảng 3)

Bảng 3. Hướng dẫn sử dụng liều nạp Bdq ở người bệnh đã có tiền sử dùng Bdq trước đây

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

(A): Tiếp tục hoàn thành liều nạp, sau đó chuyển cách nhật

(B): Thêm 1 tuần 400* mg/ngày. Sau đó chuyển cách nhật

(C): Không cần liều nạp mà chuyển liều cách nhật

(D): Nạp lại 2 tuần 400* mg/ngày sau đó chuyển cách nhật

(*) Lưu ý điều chỉnh liều thuốc theo cân nặng ở người lớn và trẻ em (Tham khảo phụ lục)

1.6. Mức độ kháng và tính kháng chéo của một số thuốc

Các thuốc đã có bằng chứng kháng, kháng chéo hoặc không còn hiệu lực sẽ không được sử dụng trong phác đồ.

- Isoniazid và Ethionamid/ Prothionamid: Kháng H ở mức độ thấp xảy ra khi chỉ có đột biến ở gen inhA nên lúc này Isoniazid liều cao (Hh) được coi là có hiệu quả để điều trị, tuy nhiên đột biến inhA kèm theo kháng chéo với Eto/Pto. Kháng H mức độ cao khi có đột biến ở gen katG và hiệu quả của Hh vẫn chưa rõ ràng. Tuy nhiên, Hh vẫn được chỉ định trong phác đồ 9 tháng nếu kháng H do đột biến ở một trong hai vị trí (mà không

phải đồng thời cả 2). Trường hợp đột biến cả 2 vị trí inhA và KatG thì cả Pto và Hh đều không có hiệu lực nên không chỉ định phác đồ 9 tháng.

- Đột biến ở gen atp-E có thể gây kháng bedaquiline ở mức độ cao. Tiền sử dùng Clofazimine có thể gợi ý tình trạng kháng chéo với Bedaquiline. Bedaquiline kháng chéo với Clofazimine nếu có đột biến gen Rv0678 (làm bơm thuốc hoạt động quá mức) và đột biến gen pepQ. Tuy nhiên kháng Bdq có thể xảy ra tự nhiên khi không có tiền sử dùng Bedaquiline hoặc Clofazimine.
- Fluoroquinolones: Có kháng chéo ở nhiều mức độ khác nhau giữa các thuốc trong nhóm qua các phân tích trong phòng xét nghiệm. Tuy nhiên, chưa có kết luận rõ ràng về mối liên quan giữa bằng chứng trong phòng XN và bằng chứng lâm sàng
 - Fluoroquinolones thế hệ sau (Levofloxacin, Gatifloxacin, Moxifloxacin) có thể vẫn còn hiệu lực khi kháng thuốc hệ thấp (Ofloxacin).
 - Nếu Levofloxacin có bằng chứng kháng, không khuyến cáo sử dụng Moxifloxacin, Gatifloxacin vì không đảm bảo được những thuốc này còn nhạy cảm.
 - Kháng chéo hoàn toàn giữa các thuốc FQ thế hệ 4 (giữa Moxifloxacin và Gatifloxacin).
- Tiền sử dùng Delamanid trước đây có thể gợi ý tình trạng kháng chéo với Pretomanid
- Prothionamide và Ethionamide kháng chéo 100%
- Tất cả Rifamycins (Rifampicin và Rifabutin) có tỷ lệ kháng chéo cao
- Aminoglycosides và Polypeptides: Am và Km có tỷ lệ kháng chéo rất cao; Am, Km, Cm có thể kháng chéo; S có tỷ lệ kháng chéo thấp với Am, Km, Cm. Cycloserine và PAS không có bằng chứng kháng chéo với các thuốc chống lao khác.

1.7. Lưu ý khi chỉ định một số thuốc (tham khảo thêm chương III. Thông tin các thuốc điều trị lao kháng thuốc):

1.7.1. Đối với phác đồ dài hạn ở người lớn (phác đồ D và phác đồ cá thể):

- Thuốc nhóm C được lựa chọn theo trình tự ưu tiên trong bảng phân loại, tuy nhiên:
 - Phụ nữ có thai không dùng Pto và thuốc tiêm Am/S.
 - Sử dụng Am/S khi thực sự cần thiết: không có chống chỉ định và KSĐ còn nhạy, có đủ điều kiện theo dõi thính lực; không sử dụng thuốc nhóm C nếu phát hiện kháng (chỉ dùng H liều cao khi không có đột biến vị trí KatG, không dùng Pto nếu kháng H có đột biến inhA).

1.7.2. Đối với phác đồ dài hạn ở trẻ em:

- Phác đồ cần bao gồm ít nhất 04 thuốc có hiệu lực. Hầu hết các thuốc có thể dùng hết liệu trình, tuy nhiên, một số thuốc có thể chỉ sử dụng trong thời gian ngắn (Bdq trong 06 tháng, Lzd có thể ngắn hơn vì khả năng có biến cố bất lợi). Trẻ có tổn thương rộng hoặc phức tạp có thể sử dụng 05 thuốc trong giai đoạn đầu và thời gian sử dụng tùy

thuộc vào mức độ tổn thương, đáp ứng với điều trị, số lượng và hiệu lực của thuốc trong phác đồ, khả năng gặp biến cố bất lợi.

- Ưu tiên sử dụng thuốc nhóm A và B để xây dựng phác đồ cùng với Delamanid và các thuốc khác thuộc nhóm C theo bảng phân loại.
- Linezolid là thuốc thuộc nhóm A có thể gây biến cố bất lợi huyết học khá phổ biến tùy thuộc vào liều lượng và thời gian sử dụng. Việc sử dụng kéo dài suốt liệu trình có thể cải thiện kết quả điều trị, tuy nhiên có thể gặp biến cố bất lợi và chỉ sử dụng được trong vài tháng đầu.
- Delamanid là thuốc nên sử dụng nếu trẻ có nghi ngờ hoặc kháng FQ hoặc có tổn thương nặng cần sử dụng 05 thuốc.
- Nếu không thể xây dựng phác đồ với các thuốc nhóm A, B có thể bổ sung E và/hoặc Z (nếu kết quả KSD của trẻ hoặc người tiếp xúc còn nhạy thuốc). Tuy nhiên, KSD của E không tin cậy nên chỉ sử dụng nếu khả năng hiệu lực còn cao. Vì vậy chỉ nên sử dụng E khi không có tiền sử sử dụng E trước đây và kết quả KSD nhạy E. Ở Việt Nam, hạn chế dùng E và không nên dùng quá 02 tháng, đặc biệt là trẻ dưới 6 tuổi. PAS cũng là thuốc nhóm C có thể sử dụng cho trẻ em nếu không có lựa chọn tốt hơn.
- Pto chỉ nên sử dụng khi không có bằng chứng kháng H do đột biến inhA hoặc khi không thể sử dụng các thuốc có hiệu lực tốt hơn (Bedaquiline, Linezolid, Clofazimine).
- Ở trẻ có kháng FQ hoặc có ít lựa chọn xây dựng phác đồ, có thể kéo dài thời gian sử dụng Bdq trên 06 tháng và/hoặc phối hợp Bdq và Dlm. Cần theo dõi chặt chẽ biến cố kéo dài QT khi sử dụng phối hợp hai thuốc này.
- Thuốc tiêm (Amikacin, Streptomycin) không nên sử dụng ở trẻ vì khó dung nạp và nguy cơ gây điếc vĩnh viễn, có thể gây ảnh hưởng đến phát triển ngôn ngữ và khả năng học tập và phát triển sau này của trẻ.

1.7.3. Đối với tất cả các phác đồ

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

- *Cycloserine: Đối với người bệnh bị động kinh:*

Không dùng Cycloserine cho những người bệnh vẫn còn động kinh và chưa được kiểm soát triệt để bằng thuốc. Tuy nhiên, trong trường hợp mà Cycloserine là một thuốc thiết yếu của phác đồ điều trị thì loại thuốc này vẫn có thể được kê và thuốc chống bệnh động kinh phải được điều chỉnh theo yêu cầu để kiểm soát. Rủi ro và lợi ích của việc dùng Cycloserine phải được bàn bạc với người bệnh và cùng với người bệnh đưa ra quyết định liệu có dùng Cycloserine hay không.

- Điều chỉnh liều thuốc theo cân nặng (đối với mọi phác đồ bao gồm cả phác đồ BPaL, BPaLM, chi tiết tại phụ lục “**Liều dùng theo cân nặng của các thuốc chống lao hàng 2 ở người lớn và trẻ em** -Theo TCYTTG – năm 2022). Lưu ý liều của một số thuốc:

- *Bedaquiline* (viên nén 100 mg, 10mg/ml):

- Cân nặng ≥ 30 kg: 4 viên/ngày x 2 tuần. Sau đó 2 viên/ngày x 3 ngày/tuần (thứ 2,4,6) trong các tuần tiếp
- Cân nặng từ 16kg - <30 kg: 2 viên/ngày x 2 tuần. Sau đó 1 viên/ngày x 3 ngày/tuần (thứ 2,4,6) trong các tuần tiếp
- Cân nặng <16 kg: Liều dùng tính theo ml (hoà tan viên), tham khảo chi tiết tại phụ lục

- *Linezolid* (viên nén 600 mg, 60mg/ml):

- Cân nặng ≥ 46 kg: 1 viên
- Cân nặng dưới 46 kg: Liều dùng tính theo ml (hoà tan viên):
 - Từ 36-<46 kg: 0.75 viên (7,5 ml)
 - Từ 16 kg -<36 kg: 0.5viên (5 ml)
 - Dưới 16 kg: tham khảo chi tiết tại phụ lục

- *Moxifloxacin* (viên nén 400 mg):

- Cân nặng ≥ 24 kg: 1 viên
- Cân nặng dưới 24 kg: Liều dùng tính theo ml (hoà tan viên)
 - Từ 16-<24 kg: 0.75 viên (7,5 ml)
 - Cân nặng từ 10-<16 kg: 0.5 viên (5 ml)
 - Cân nặng <10 kg: tham khảo chi tiết tại phụ lục
- Lưu ý dùng liều chuẩn (tối đa 400 mg), không dùng liều cao. Liều cao (>400 mg-800 mg) chỉ áp dụng đối với trường hợp đặc biệt và dung nạp được (không có nguy cơ nhiễm độc) như nồng độ thuốc thấp do tương tác dược động học, kém hấp thu, kháng Fluoroquinolones ở mức độ thấp.

2. Hướng dẫn thực hành lâm sàng trong quá trình theo dõi điều trị

2.1. Xử trí gián đoạn và điều chỉnh liều thuốc trong thời gian điều trị

2.1.1. Đối với phác đồ BPaL

Bedaquiline và Pretomanid
➤ Không được phép điều chỉnh liều lượng đối với Bdq và Pa, không cho phép dừng đơn độc các thuốc Bdq, Pa khi có biến cố bất lợi. Nếu một trong hai thuốc là Bedaquiline hoặc Pretomanid cần ngừng hoàn toàn thì cả phác đồ BPaLM/BPaL cũng phải ngừng hoàn toàn. ➤ Cho phép tạm thời dừng cả phác đồ khi có biến cố bất lợi liên quan đến thuốc. Thời gian tạm ngừng tối đa 14 ngày liên tục hoặc 04 tuần không liên tục, sau đó sử dụng lại cả phác đồ.
Linezolid
➤ Tránh điều chỉnh liều Lzd trong thời gian 09 tuần đầu điều trị liên tục (liều thông thường là 600mg/ngày có điều chỉnh theo cân nặng), nếu Lzd buộc phải ngừng hoàn toàn trong thời gian 09 tuần đầu thì ngừng phác đồ và chuyển phác đồ khác. Cho phép điều chỉnh liều Lzd sau 9 tuần (giảm xuống 300 mg hoặc tạm ngừng sử dụng). ➤ Cho phép dừng hoàn toàn Lzd trong thời gian 02 tháng cuối (không quá 02 tháng) và chỉ dùng 02 thuốc còn lại (Bdq, Pa) nếu người bệnh không thể dung nạp Lzd. ➤ Việc gián đoạn Lzd (hoặc thuốc khác) trong BPaLM/BPaL có nguy cơ gây khuyếch đại kháng các thuốc còn lại. Đặc biệt nguy cơ cao hơn đối với BPaL vì nếu ngừng một thuốc, phác đồ chỉ còn lại hai thuốc. ➤ Thận trọng khi kéo dài thời gian điều trị của BPaL tới 09 tháng đối với người bệnh bị gián đoạn Lzd nhiều. Trường hợp này xem xét chuyển sang phác đồ cá thể dài hạn thay vì kéo dài BPaL.

2.1.2. Đối với các phác đồ khác

Bedaquiline
• Gián đoạn trong giai đoạn liều nạp: bỏ lỡ 1 liều Bdq không cần bù. • Gián đoạn trong giai đoạn liều duy trì: ○ Lỡ 1 liều Bdq nhưng trong khoảng 48 giờ: Bù càng sớm càng tốt và điều chỉnh lịch để uống liều tiếp theo sau 48 giờ, sau đó tiếp tục quay lại lịch cũ (VD: Dừng

Bedaquiline
lịch thứ 2,4,6. Nếu NB bỏ lỡ liều Thứ 4 thì bù vào Thứ 5, uống tiếp vào Thứ 7, sau đó quay lại lịch cũ 2,4,6). ○ Gián đoạn > 2 tuần (nhưng <8 tuần), dùng lại liều nạp trong 7 ngày trước khi chuyển liều duy trì. ○ Gián đoạn $\leq$ 2 tuần liên tục: không cần nạp lại. ○ Gián đoạn > 8 tuần liên tiếp: Bỏ trị, đánh giá lại vì không đủ tiêu chuẩn tiếp tục điều trị PD 9 tháng
Linezolid
● Nếu gián đoạn một số liều Lzd: ○ Bỏ sung vào cuối tháng thứ 2 nếu dung nạp được đối với phác đồ C ○ Nếu không thể dung nạp Lzd nhưng đã loại trừ khả năng kháng FQ hoặc đánh giá nguy cơ kháng FQ và các thuốc khác rất thấp thì không nhất thiết phải bù liều

2.2. Chuyển đổi giữa các phác đồ

Mặc dù phác đồ ưu tiên hàng đầu là BPaL(M) để điều trị lao kháng Rifampicin, lao đa kháng; tuy nhiên, người bệnh có thể được bắt đầu điều trị bằng phác đồ C hoặc phác đồ dài hạn trong điều kiện nguồn cung ứng không ổn định hoặc gián đoạn, hoặc phác đồ tạm thời trong thời gian chờ đợi kết quả kháng sinh đồ. Lúc này, các phác đồ có thể được chuyển đổi như sau.

- Đang điều trị phác đồ BPaLM có thể chuyển sang phác đồ C nếu đáp ứng được tiêu chuẩn thu nhận.
- Đang điều trị PD C trong thời gian chờ KSD, sau đó kết quả kháng FQ thì có thể xem xét sử dụng phác đồ BPaL nếu đủ điều kiện.
- Đang điều trị PD C và ban đầu đã có kết quả nhạy cảm với các thuốc nhóm A và B, nhưng trong quá trình điều trị xuất hiện kháng thuốc thì không chỉ định phác đồ BPaL vì đã có nguy cơ khuếch đại kháng thuốc mắc phải trong quá trình điều trị.
- Người bệnh bỏ trị phác đồ C có thể được điều trị lại bằng phác đồ C nếu KSD cho thấy còn nhạy cảm Bdq, FQ, Cfz, Pto hoặc Lzd. Tuy nhiên, trong thời gian chờ KSD nên được chỉ định tạm thời bằng PD cá thể dài hạn.

- Đang điều trị phác đồ dài hạn (phác đồ D) trong thời gian không quá 01 tháng nhưng được đánh giá lại là đủ tiêu chuẩn thu nhận vào phác đồ ngắn hạn (phác đồ C) thì có thể chuyển sang phác đồ C. Tuy nhiên, cần được theo dõi lâm sàng chặt chẽ.

2.3. Thời gian sử dụng Bdq và tổng thời gian của từng PD

Phác đồ	Thời gian dùng Bdq	Lưu ý thời gian dùng một số thuốc khác	Tổng thời gian
Dài hạn (người lớn)	06 tháng (24 tuần), một số trường hợp cần kéo dài trên 24 tuần cần thông qua hội chẩn và theo dõi an toàn thuốc chặt chẽ	-Lzd có thể dùng tới 06 tháng hoặc hơn nếu người bệnh vẫn dung nạp tốt. -Thuốc tiêm (Am, S) dùng từ 06 đến 07 tháng và có thể điều chỉnh theo đáp ứng điều trị của người bệnh. -Các thuốc khác dùng cả liệu trình từ 18 đến 20 tháng.	-18 đến 20 tháng -Thêm từ 15 đến 17 tháng sau khi đã âm hoá nuôi cấy
Dài hạn (trẻ em)	Trẻ dưới 05 tuổi, thời gian khuyến cáo là 06 tháng. Việc kéo dài trên 06 tháng chỉ nên cân nhắc trong trường hợp không còn lựa chọn nào khác (kháng FQ, không dung nạp Lzd, v.v...) và cần hội chẩn, theo dõi chặt chẽ biến cố bất lợi.	-Lzd: Trong trường hợp có ít lựa chọn (lao màng não LKT, kháng R, lao tiền siêu kháng FQ nhưng còn nhạy Lzd có thể kéo dài thời gian sử dụng Lzd tới 06 đến 09 tháng nếu kiểm soát được biến cố bất lợi). -Dlm: 06 tháng. -E: không nên dùng quá 02 tháng, đặc biệt là trẻ dưới 6 tuổi	Tuỳ thuộc vào mức độ nghiêm trọng, thể bệnh và kiểu kháng thuốc. Trẻ có tổn thương ít có thể điều trị trong thời gian dưới 18 tháng. Trẻ có tổn thương rộng, phức tạp có thể kéo dài thời gian điều trị (xương, hệ thống thần kinh trung ương)
BP aLM	26 tuần	-Lzd: Dùng hết liệu trình nếu có thể dung nạp. Cho phép dùng hoàn	26 tuần

Phác đồ	Thời gian dùng Bdq	Lưu ý thời gian dùng một số thuốc khác	Tổng thời gian
		toàn trong 02 tháng cuối nếu không thể dung nạp. Pa: Dùng hết liệu trình (26 tuần)	
BPaL	26 tuần-39 tuần (6-9 tháng)	Lzd: Tương tự phác đồ BPaLM Pa: Dùng hết liệu trình (26-39 tuần)	26 tuần-39 tuần (6-9 tháng)
C	24 tuần. Có thể xem xét kéo dài đến 9 tháng.	-E: 02 tháng đối với trẻ em	9-11 tháng

Lưu ý: Thời gian sử dụng Bdq trong phác đồ không tính thời gian sử dụng Bdq trước đây (đối với người bệnh có tiền sử dùng Bdq). Thông tin về tiền sử dùng Bdq chỉ dành cho việc điều chỉnh liều nạp cho lần điều trị hiện tại. Thời gian sử dụng Bdq trong phác đồ hiện tại tính từ ngày bắt đầu phác đồ.

2.4. Tương tác thuốc

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

Tên thuốc	Loại thuốc tương tác và cơ chế		Mức độ tương tác	Mức độ bằng chứng	Khuyến cáo
Bedaquiline	Chất cảm ứng CYP3A4 mạnh/trung bình làm giảm nồng độ Bdq trong máu	• Efaviren (EFV)	Nghiêm trọng	Yếu	Thay thế EFV bằng Nevirapine (NVP) hoặc thuốc ức chế integrase khác khi dùng đồng thời với Bdq
		• Rifamycins: Rifampicin, Rifapentine, Rifabutin • Phenytoin • Carbamazepine • Phenobarbital • St. John's wort (cây Ban Âu, điều trị trầm cảm)			
	Chất ức chế CYP3A4 mạnh/trung bình làm tăng nồng độ Bdq trong máu	• Atazanavir (ATV)	Nghiêm trọng	Yếu	Tránh dùng phối hợp 2 thuốc quá 14 ngày, trừ khi lợi ích của việc phối hợp vượt trội nguy cơ. Nếu phối hợp, cần theo dõi sát tác dụng phụ liên quan đến Bdq

Tên thuốc	Loại thuốc tương tác và cơ chế		Mức độ tương tác	Mức độ bằng chứng	Khuyến cáo
		• Ritonavir (r)	Nghiêm trọng	Yếu	Thay thế ritonavir bằng một thuốc ức chế integrase khác, ví dụ như Dolutegravir (DTG) hoặc Raltegravir (RAL). Nếu Ritonavir cần sử dụng, cần theo dõi ECG mỗi 2 tuần trong 8 tuần đầu điều trị.
		• Các thuốc uống chống nấm họ azole: Itraconazole, Posaconazole, Fluconazole, Voriconazole			
		• Kháng sinh họ Macrolides (trừ azithromycin): Clarithromycin, Erythromycin			Lưu ý: Azithromycin gây kéo dài khoảng QT nên cũng không khuyến cáo dùng phối hợp Bdq.
	Các thuốc được chuyển hóa bởi CYP3A4 có thể làm tăng	• Elvitegravir • Cobicistat • Emtricitabine • Tenofovir alafenamide			Nên tránh sử dụng đồng thời các thuốc này trong hơn 14 ngày liên tiếp, có thể dẫn tới việc tăng phơi nhiễm với Bdq, do đó làm tăng nguy cơ gặp các phản ứng bất lợi.

Tên thuốc	Loại thuốc tương tác và cơ chế		Mức độ tương tác	Mức độ bằng chứng	Khuyến cáo
	tiếp xúc với Bdq				
	Các thuốc gây kéo dài khoảng QT (*): • Clofazimine • Kháng sinh nhóm quinolone (Moxifloxacin, Levofloxacin) • Delamanid • Kháng sinh họ Macrolides (erythromycin, clarithromycin, azithromycin) • Các thuốc uống chống nấm họ azole • Chất đối kháng thụ thể Serotonin 5-HT3 (ondansetron) • Một số thuốc chống nôn • Một số thuốc điều trị ARV • Một số thuốc chống sốt rét: quinine sulfat, chloroquine • Thuốc điều trị loạn thần: chlorpromazine, haloperidol, thioridazine.		Nhẹ		- Tránh phối hợp cùng Bdq do có thể làm trầm trọng thêm kéo dài khoảng QT. - Nếu cần phối hợp để đảm bảo hiệu lực phác đồ điều trị thì cần theo dõi chặt chẽ điện tâm đồ.

Tên thuốc	Loại thuốc tương tác và cơ chế	Mức độ tương tác	Mức độ bằng chứng	Khuyến cáo
Linezolid	Tăng nồng độ serotonin có thể dẫn tới hội chứng serotonin: • Thuốc ức chế tái hấp thu Serotonin (SSRIs): fluoxetine và paroxetine • Các thuốc chống trầm cảm Tricyclic: Amitriptyline và nortriptyline • Chất chủ vận thụ thể Serotonin 5-HT1 • Các chất ức chế Monoamine oxidase (IMAO): phenelzine và isocarboxazid • Các chất gây hội chứng serotonin khác: Meperidine và Bupropion hoặc Buspirone và Quetiapine • Có thể làm tăng các phản ứng trên thần kinh trung ương nghiêm trọng như hội chứng serotonin (thay đổi về tinh thần: lẫn lộn, vấn đề về trí nhớ..., co giật, ra mồ hôi nhiều, run rẩy, tiêu chảy)			Phải luôn cố gắng tránh sử dụng những thuốc có tương tác thuốc – thuốc hoặc có độc tính chồng chéo với Linezolid. Tuy nhiên vẫn có những tình huống không còn sự lựa chọn nào khác, và lợi ích có khả năng đem lại vẫn lớn hơn nguy cơ khi sử dụng Linezolid. Ví dụ, một người bệnh có tâm lý nhạy cảm với nguy cơ tự tử cao và phải dùng Linezolid trong phác đồ (khi không còn lựa chọn thuốc chống lao nào khác) vẫn có thể cần dùng 1 thuốc gây ảnh hưởng tới nồng độ serotonin.
	Các thuốc kích thích hệ giao cảm, thuốc kích thích dopaminergic: Nguy			

Tên thuốc	Loại thuốc tương tác và cơ chế		Mức độ tương tác	Mức độ bằng chứng	Khuyến cáo
	cơ tăng huyết áp khi sử dụng cùng Lzd.				
	Insulin hoặc các thuốc đái tháo đường đường uống: có thể gây tụt đường huyết quá mức khi sử dụng cùng Lzd.				
Fluoroquinolones (Levofloxacin và Moxifloxacin)	Tăng nguy cơ kéo dài khoảng QT (hiệp đồng tác dụng phụ) (*) Mfx có nguy cơ gây kéo dài khoảng QT cao hơn Lfx	Một số thuốc ARV: ➤ Efaviren (EFV) ➤ Atazanavir (ATV), Ritoravir (r): kéo dài QT và tăng biến cố bất lợi trên tim mạch (loạn nhịp tim, xoắn đỉnh) ➤ Lopinavir (LPV)	Nghiêm trọng	Yếu	Xem xét thuốc thay thế EFV Khuyến cáo theo dõi trên lâm sàng bao gồm đánh giá ECG khi dùng 2 thuốc đồng thời, đặc biệt là người cao tuổi và người bệnh có nguy cơ xoắn đỉnh (Kéo dài QT trước đó, hạ K máu) là những đối tượng nguy cơ dễ bị ảnh hưởng.
		• Bedaquiline • Delamanid • Các thuốc (*) ở trên			
	Moxifloxacin	Efaviren (EFV), Ritoravir (r): cảm ứng men UGT1A1 (chuyển hóa Mfx) dẫn			

Tên thuốc	Loại thuốc tương tác và cơ chế		Mức độ tương tác	Mức độ bằng chứng	Khuyến cáo
		tối làm giảm nồng độ Mfx			
Clofazimin	Tăng nguy cơ kéo dài khoảng QT (hiệp đồng tác dụng phụ): • Một số thuốc ARV: Efaviren (EFV), Atazanavir (ATV), Ritoravir (r), Lopinavir (LPV) • Bedaquiline • Delamanid • Thuốc kháng sinh nhóm Quinolones • Các thuốc (*) ở trên		Nghiêm trọng	Yếu	Theo dõi sát ECG khi dùng thuốc phối hợp
Cycloserine	• Rượu và phenytoin: Cycloserin làm tăng tác dụng của rượu và phenytoin. • Isoniazid và ethionamid/prothionamid: Cycloserin khi sử dụng cùng sẽ làm tăng tác dụng không mong muốn đối với hệ thần kinh trung ương,				Tránh dùng phối hợp hoặc lưu ý theo dõi chặt chẽ khi dùng phối hợp.

Tên thuốc	Loại thuốc tương tác và cơ chế	Mức độ tương tác	Mức độ bằng chứng	Khuyến cáo
	• Pyridoxin: Cycloserin có tính đối kháng với Pyridoxin và làm tăng thải trừ Pyridoxin ở thận; nhu cầu về Pyridoxin có thể tăng ở người bệnh dùng Cycloserin			
Delamanid	Tăng nguy cơ kéo dài khoảng QT (hiệp đồng tác dụng phụ): • Một số thuốc ARV: ➢ Efaviren (EFV), ➢ Atazanavir (ATV) ➢ Ritonavir (r): ức chế mạnh CYP3A4 làm tăng nồng độ chất chuyển hoá của delamanid DM-6705 lên 25-30%, từ đó gia tăng nguy cơ kéo dài khoảng QT • Bedaquiline • Thuốc kháng sinh nhóm Quinolones • Các thuốc (*) ở trên	Nghiêm trọng	Yếu	Xem xét thuốc thay thế EFV. Không dùng Delamanid khi người bệnh đang dùng 1 thuốc gây kéo dài khoảng QT khác. Nếu việc phối hợp thuốc không thể tránh khỏi, cần theo dõi sát ECG (cụ thể, ít nhất 2 lần/tuần trong tháng đầu tiên và nếu khoảng QTc nằm trong phạm vi bình thường thì có thể giảm số lần theo dõi xuống còn hàng tháng sau đó, tối thiểu 1 lần/tháng) trong suốt quá trình điều trị với Delamanid.

Tên thuốc	Loại thuốc tương tác và cơ chế	Mức độ tương tác	Mức độ bằng chứng	Khuyến cáo
P-aminosalicylic acid (PAS)	PAS và chất chuyển hóa của nó được bài tiết chủ yếu ở thận và tương tác với một số thuốc thải trừ qua thận: • Emtricitabine (FTC) hoặc Lamivudine (3TC): Có khả năng cạnh tranh thải trừ tại các kênh protein vận chuyển qua màng ống thận dẫn đến tăng nồng độ trong máu của 1 trong 2 thuốc khi dùng đồng thời. • Dolutegravir (DTG): ức chế OCT2 (kênh vận chuyển hấp thu tại thận), do đó có thể làm tăng nồng độ Para-aminosalicylic acid trong máu khi dùng đồng thời	Tương tác ít có khả năng	Rất yếu	
	Tăng tác dụng phụ trên hệ tiêu hóa và độc với gan khi sử dụng đồng thời với ethionamid, isoniazid.			
	Acid aminosalicylic làm tăng hoạt tính chống đông và có khả năng gây giảm prothrombin huyết, cần hiệu chỉnh liều thuốc chống đông đường uống			

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

Tên thuốc	Loại thuốc tương tác và cơ chế	Mức độ tương tác	Mức độ bằng chứng	Khuyến cáo
	Pyrazinamid làm giảm nồng độ ciclosporin khi dùng đồng thời. Cần theo dõi nồng độ ciclosporin trong huyết thanh trong quá trình điều trị.			
Prothionamide	- Pyrazinamide, PAS, Rifampicin, Ethambutol: Khi sử dụng phối hợp sẽ là tăng độc tính trên gan và phản ứng không mong muốn trên đường tiêu hóa - Cycloserin, uống rượu: khi sử dụng phối hợp làm tăng khả năng xuất hiện ADR trên thần kinh trung ương			Tránh sử dụng đồng thời cùng lúc
Isoniazid	- Isoniazid ức chế hệ enzym chuyển hóa thuốc tại gan, chủ yếu là CYP450, nên có thể làm giảm chuyển hóa một số thuốc dẫn đến tăng nồng độ huyết tương và làm tăng độc tính của thuốc dùng phối hợp. - Rượu làm tăng độc tính trên gan của isoniazid, không nên uống rượu khi dùng thuốc.			

Tên thuốc	Loại thuốc tương tác và cơ chế	Mức độ tương tác	Mức độ bằng chứng	Khuyến cáo
	• Không khuyến cáo sử dụng cùng với itraconazol, ketoconazol do làm giảm hoặc mất tác dụng chống nấm. Chỉ sử dụng khi lợi ích điều trị vượt hơn hẳn nguy cơ. • Cần theo dõi chặt chẽ chức năng gan khi dùng với ethionamid/ prothionamid, rifampicin, paracetamol, đặc biệt ở người có tiền sử suy gan. • Theo dõi độc tính trên hệ thần kinh trung ương khi dùng với clofazimin, cycloserin. • Hiệu chỉnh liều khi dùng với thuốc chống động kinh (carbamazepin, ethosuximid, primidon), phenytoin, dẫn chất benzodiazepin (diazepam, triazolam), chlorzoxazon, theophyllin, disulfiram, diclofenac, domperidon, amiodaron, warfarin. • Thuốc kháng acid (nhôm hydroxyd, magesi hydroxyd) làm giảm hấp thu isoniazid, cần uống 2 loại thuốc này cách nhau ít nhất 1 giờ.			

2.4.2. Tương tác giữa thuốc điều trị lao kháng thuốc và thuốc ARV

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

	ABC	FTC	3TC	TAF	TDF	ZDV	ATV/r	DRV/r	LPV/r	EFV	NVP	RPV	BIC/ FTC/ TAF	DTG	RAL
Am					1										
Bdq							2	3	2	4					
Cfz							5		5						
Dlm							6	7	6						
Eto/Pto															
Imp/Ci															
H															
Lfx							8		8			9			
Mpn															
Mfx							10	11	10	11		9			
Z															

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

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

Giải thích kí hiệu trong bảng:

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

3. Đánh giá kết quả điều trị

3.1. Định nghĩa và phân loại kết quả điều trị

Kết quả	Định nghĩa
Thất bại	Người bệnh phải dừng hoặc thay đổi hoàn toàn phác đồ điều trị hoặc chuyển phác đồ mới do: - Không đáp ứng lâm sàng hoặc vi khuẩn học^(*), hoặc cả hai; - Biến cố bất lợi; - Có bằng chứng kháng thêm thuốc khác.
Khỏi	Người bệnh lao phổi có bằng chứng vi khuẩn khi bắt đầu điều trị đã hoàn thành liệu trình điều trị theo phác đồ hướng dẫn quốc

Kết quả	Định nghĩa
	gia, có bằng chứng đáp ứng vi khuẩn học ^(**) và không có bằng chứng thất bại.
Hoàn thành điều trị	Người bệnh hoàn thành liệu trình điều trị nhưng không đáp ứng tiêu chuẩn khỏi hoặc tiêu chuẩn thất bại.
Chết	Người bệnh lao chết do bất cứ nguyên nhân gì trước hoặc trong quá trình điều trị lao.
Không theo dõi được (bỏ trị)	Người bệnh lao không được điều trị hoặc Người bệnh lao ngừng điều trị liên tục từ 02 tháng trở lên.
Không đánh giá	Người bệnh lao không được đánh giá kết quả điều trị. Bao gồm các trường hợp chuyển tới đơn vị điều trị khác và không có phản hồi kết quả điều trị, cũng như các trường hợp đơn vị báo cáo không biết kết quả điều trị của bệnh nhân. Không bao gồm các trường hợp không theo dõi được.
Điều trị thành công	Bao gồm tổng số khỏi và hoàn thành điều trị.

Ghi chú:

(*) Không đáp ứng vi khuẩn học là không âm hóa về vi khuẩn học hoặc có dương tính trở lại. Vi khuẩn dương tính trở lại là trường hợp có ít nhất 02 mẫu cấy liên tiếp (đối với lao nhạy cảm thuốc và lao kháng thuốc) hoặc ít nhất 02 mẫu xét nghiệm đờm trực tiếp (đối với lao nhạy cảm) cách nhau ít nhất 07 ngày đều có kết quả dương tính sau khi đã âm hoá hoặc trên người bệnh được chẩn đoán lâm sàng (không có bằng chứng vi khuẩn) trước đó.

(**) Đáp ứng vi khuẩn học là âm hóa về vi khuẩn học và không có dương tính trở lại: Vi khuẩn âm hóa là trường hợp có ít nhất 02 mẫu nuôi cấy liên tiếp (đối với lao nhạy cảm thuốc và lao kháng thuốc) hoặc ít nhất 02 mẫu xét nghiệm đờm trực tiếp (đối với lao nhạy cảm) cách nhau ít nhất 07 ngày đều có kết quả âm tính.

Lưu ý: Đối với trường hợp có kết quả điều trị thành công, bệnh nhân lao kháng thuốc vẫn cần được theo dõi trong vòng 24 tháng sau khi hoàn thành điều trị để kịp thời phát hiện trường hợp tái phát hoặc biến cố bất lợi kéo dài, đặc biệt đối với các phác đồ ngắn hạn có thuốc mới, số lượng thuốc ít như BPaL/BPaLM

3.2. Thời điểm đánh giá âm hóa, thất bại của từng phác đồ

3.2.1. Phác đồ BP_aL

Đánh giá dựa trên đáp ứng lâm sàng và vi khuẩn học liên quan đến hiệu quả và độ an toàn của phác đồ.

Thất bại điều trị PD BP_aL, BP_aLM:

Biến cố bất lợi	• Biến cố bất lợi dẫn tới việc gián đoạn cả phác đồ nhiều hơn 14 ngày liên tục hoặc nhiều hơn 4 tuần gián đoạn không liên tục. • Ngừng hoàn toàn cả phác đồ do Bdq hoặc Pa cần ngừng hoàn toàn. • Ngừng hoàn toàn cả phác đồ do Lzd buộc phải ngừng hoàn toàn và không thể tiếp tục điều trị trong thời gian 9 tuần đầu, ngừng Lzd sớm khi thời gian còn lại >8 tuần.
Không đáp ứng lâm sàng, vi khuẩn	• Bằng chứng thất bại VK học: nuôi cấy dương tính liên tục, không âm hóa hoặc dương tính trở lại từ tháng thứ 4 đến khi kết thúc (6 tháng đối với PD BP_aLM, 9 tháng đối với PD BP_aL). • Đáp ứng lâm sàng kém, phải thay đổi PD (Chuyển PD dài hạn, theo dõi chặt chẽ, làm lại KSĐ để xây dựng PD)
Kháng thuốc	Kháng thuốc mắc phải trong quá trình điều trị với 1 trong các thuốc của phác đồ BP _a LM/BP _a L (trừ Mfx và FQs)

3.2.2. Phác đồ ngắn hạn (Phác đồ C)

Hiệu quả của phác đồ điều trị cần được đánh giá dựa trên đáp ứng lâm sàng và vi khuẩn học thông qua tái khám và xét nghiệm vi khuẩn học soi đờm và nuôi cấy hàng tháng.

Thất bại điều trị PD C:

- Dương tính liên tục từ tháng thứ 6 trở đi (có thể đánh giá sớm trước 6 tháng nếu kèm các dấu hiệu lâm sàng thất bại)
- Dừng thuốc vĩnh viễn vì biến cố bất lợi hoặc kháng thuốc mắc phải:
 - Dừng 1 trong các thuốc chủ đạo (Bdq, FQ, Pto/Lzd, Cfz), hoặc
 - Dừng từ 2 thuốc trở lên trong các thuốc Hh, E, Z

Tất cả bệnh nhân điều trị phác đồ ngắn hạn nên được theo dõi để đánh giá lại lâm sàng sau khi hoàn thành điều trị để theo dõi khả năng tái phát.

3.2.3. Phác đồ dài hạn

Hiệu quả của phác đồ điều trị cần được đánh giá dựa trên đáp ứng lâm sàng và vi khuẩn học thông qua tái khám, xét nghiệm soi đờm và nuôi cấy hàng tháng. Đối với trẻ em, việc theo dõi xét nghiệm đờm (soi, nuôi cấy) thường khó khăn hơn, cần lưu ý:

- Nếu trẻ có bằng chứng vi khuẩn (VK) học: cố gắng theo dõi đến khi âm hóa
- Nếu trẻ không có bằng chứng VK học: căn cứ vào đáp ứng lâm sàng, cân nặng và lưu ý chỉnh liều thuốc theo cân nặng.

Thất bại điều trị PD dài hạn:

- Dương tính liên tục từ tháng thứ 6 trở đi hoặc dương tính trở lại sau 6 tháng.
- Dừng thuốc vĩnh viễn vì biến cố bất lợi hoặc kháng thuốc mắc phải với từ 2 thuốc chủ đạo trở lên trong phác đồ dẫn tới việc phải thay đổi PD điều trị để đảm bảo hiệu lực.

CHƯƠNG III: THÔNG TIN THUỐC SỬ DỤNG TRONG ĐIỀU TRỊ LAO KHÁNG THUỐC

(Theo tài liệu cập nhật của Tổ chức Y tế Thế giới năm 2022 “WHO operational handbook on Tuberculosis – Module 4: Drug-resistant tuberculosis treatment”)

1. Thông tin thuốc sử dụng trong phác đồ điều trị lao kháng thuốc

Bedaquiline (B hoặc Bdq)	
Nhóm thuốc	Diarylquinoline
Hoạt động chống lại vi khuẩn lao, cơ chế hoạt động và chuyển hóa	Mục tiêu: Chuyển hóa bên trong của vi khuẩn lao (<i>M. Tuberculosis</i>). Ức chế tổng hợp ATP (Adenosine triphosphate), làm cho vi khuẩn không còn nguồn năng lượng cần thiết cho quá trình sao chép và cả thời gian tiềm ẩn. Hoạt động: Hoạt tính diệt khuẩn cao, nhưng có thể mất 7–14 ngày để thấy tác dụng diệt khuẩn. Hoạt động diệt khuẩn: Đáng kể; có thể hỗ trợ giảm thời gian điều trị. Thời gian bán hủy và bài tiết: có thời gian bán hủy là 5,5 tháng, với sự giải phóng chậm Bedaquiline từ các mô ngoại vi, có thể có ý nghĩa về độc tính và trong trường hợp mất theo dõi (liệu pháp đơn trị kéo dài). Được chuyển hóa ở gan bởi enzyme CYP3A4 (cytochrome p450) dẫn đến sự hình thành chất chuyển hóa chính M2, không đóng góp đáng kể vào hoạt động chống vi khuẩn lao so với hợp chất gốc. Bedaquiline chủ yếu được đào thải qua phân. Độ thanh thải qua thận của thuốc không thay đổi là không đáng kể.
Kháng chéo	Kháng chéo đã được báo cáo giữa bedaquiline và Clofazimine, thông qua cơ chế kháng thuốc qua bơm đẩy thuốc ra và các cơ chế khác.
Liều	• Người lớn: 400 mg một lần mỗi ngày trong 2 tuần đầu, sau đó là 200 mg một lần mỗi ngày, ba lần mỗi tuần trong 22 tuần kế tiếp (Đối với phác đồ BPaLM, BDQ cần dùng đủ 24 tuần). Liều tối đa hàng ngày là 400 mg. Đối với bệnh nhân được điều trị bằng phác đồ BPaLM/BPaL (> 14 tuổi), bedaquiline cũng có thể được dùng 200 mg một lần mỗi ngày trong 8 tuần, sau đó là 100 mg một lần mỗi ngày cho đến khi kết thúc điều trị.

	• Trẻ em: Không có giới hạn độ tuổi (xem Phụ lục để biết các dải cân nặng). • Suy thận hoặc chạy thận nhân tạo: Không cần điều chỉnh liều đối với suy thận nhẹ đến trung bình. Cần thận trọng khi sử dụng thuốc ở những bệnh nhân chạy thận nhân tạo (xem Phụ lục để biết liều dùng dựa trên cân nặng ở người lớn và trẻ em).
Cách dùng	Uống. Ở trẻ em, viên nén 100 mg có thể được dùng nguyên viên hoặc nghiền nát và hòa tan trong nước mà không ảnh hưởng đến khả dụng sinh học. Cần khuấy hoặc lắc mạnh trước khi dùng. Viên nén 20 mg có thể được dùng nguyên viên hoặc nghiền nát và hòa tan trong <1–3 mL nước cho mỗi viên (tối đa 5 viên trong 5 ml nước) hoặc nghiền nát và trộn với thức ăn.
Dạng bào chế	Viên nén phân tán, có khía 20 mg. Viên nén không bao phim 100 mg.
Bảo quản	Viên nén có thể được bảo quản ở nhiệt độ phòng (15–30°C). Sau khi lấy ra khỏi bao bì gốc phải được bảo quản trong hộp kín, tránh ánh sáng và dán nhãn ngày hết hạn (không quá 3 tháng).
Hấp thụ qua đường miệng	Dùng thuốc cùng với thức ăn (lý tưởng nhất là các bữa ăn nhiều chất béo) sẽ làm tăng gấp đôi khả dụng sinh học.
Phân bố vào dịch não tủy	Các nghiên cứu có sự tham gia của một số ít người tham gia cho thấy bedaquiline và M2 (chất chuyển hóa chính) thẩm thấu tốt vào dịch não tủy của bệnh nhân mắc bệnh lao phổi với hàng rào máu não được cho là còn nguyên vẹn.
Các trường hợp đặc biệt	Phụ nữ có thai/phụ nữ cho con bú: Không phát hiện thấy tác hại nào đối với thai nhi trong các nghiên cứu trên động vật. Thuốc tích lũy đáng kể trong sữa mẹ và trẻ sơ sinh bú sữa mẹ được dùng liều bedaquiline tương đương với liều dùng của mẹ Suy thận: Không cần điều chỉnh liều ở những bệnh nhân suy thận nhẹ đến trung bình. Cần thận trọng khi sử dụng thuốc ở những bệnh nhân cần thăm phân phức mạc hoặc thăm phân máu (lọc máu). Theo dõi thuốc điều trị nếu có.

	Suy gan: Nên thận trọng khi sử dụng Bedaquiline. Vì thuốc được chuyển hóa ở gan. Không cần điều chỉnh liều ở những bệnh nhân suy gan nhẹ đến trung bình. Thuốc chưa được nghiên cứu ở những bệnh nhân suy gan nặng và hết sức thận trọng khi sử dụng ở những bệnh nhân này, chỉ sử dụng khi lợi ích lớn hơn nguy cơ. Khuyến cáo nên theo dõi lâm sàng các phản ứng có hại liên quan đến Bedaquiline.
Tác dụng không mong muốn (ADR)	Dung nạp: Dung nạp tốt. Ít gặp: Buồn nôn, đau khớp và đau đầu (~10%). Kéo dài QTc (ước tính QTc tăng 10–15 ms, tối đa vào tuần 15). Kéo dài QTc chung trong các nhóm sử dụng Bedaquiline và các thuốc kéo dài QTc khác là 2,7%, với thời gian xuất hiện trung bình là 2,5 tháng. Hiếm gặp: Tăng acid uric máu, phospholipidosis (tích tụ phospholipid trong các mô của cơ thể) và tăng men transaminase trong máu là tín hiệu sớm cho thấy nguy cơ viêm tụy tăng cao.
Chống chỉ định	Quá mẫn với bedaquiline. Đang dùng các thuốc khác có tác dụng gây cảm ứng mạnh CYP3A (ví dụ Rifamycin và Carbamazepine). Thận trọng khi dùng cho các trường hợp có khả năng làm tăng khoảng QT: Những trường hợp như vậy là bệnh nhân trên 60 tuổi, suy tim, hội chứng QT dài, tiền sử TdP, hạ Kali máu, suy giáp chưa được điều trị, BMI thấp, HIV, sử dụng đồng thời các thuốc kéo dài khoảng QT khác. Bất kỳ trường hợp ngắt xỉu nào hoặc hội hợp đều phải được đánh giá y tế và điện tâm đồ ngay lập tức. Trong một số nghiên cứu theo dõi hồi cứu về tỷ lệ kéo dài khoảng QTc và các biến cố tim, mức tăng là khiêm tốn và không có rối loạn nhịp tim hoặc tử vong liên quan nào được báo cáo ngay cả khi dùng đồng thời Bedaquiline và Delamanid. Ngừng hoặc không sử dụng khi có: • Loạn nhịp thất có ý nghĩa lâm sàng; • Khoảng QTcF >500 ms (xác nhận bằng ECG lặp lại); • Bệnh gan nặng; hoặc

	• Điện giải bất thường.
Tương tác thuốc	Bedaquiline được chuyển hóa bởi CYP3A4 (cytochrome p450). • Dùng đồng thời với rifamycin (ví dụ như Rifampicin, Rifapentine và Rifabutin) làm giảm đáng kể nồng độ bedaquiline (<50%). Các chất gây cảm ứng CYP3A4 mạnh khác (ví dụ như Efavirenz, Phenytoin và Glucocorticoid) cũng có thể cần thận trọng và điều chỉnh liều. • Các chất ức chế CYP3A4 (ví dụ như thuốc chống nấm azole, một số macrolide và Ritonavir-thuốc tăng cường ức chế protease - PI) có thể làm tăng nồng độ Bedaquiline. Nên thay thế PI bằng chất ức chế integrase (ví dụ như dolutegravir hoặc raltegravir). Nếu phải sử dụng PI tăng cường ritonavir, cần thực hiện ECG 2 tuần một lần trong 8 tuần đầu tiên. • Sử dụng với các thuốc khác trực tiếp hoặc gián tiếp gây kéo dài khoảng QT có thể gây kéo dài thêm, do vậy cần thận trọng và theo dõi khi sử dụng. Các loại thuốc đó bao gồm thuốc điều trị lao (fluoroquinolones, clofazimine và delamanid) và các loại thuốc hỗ trợ và thuốc thông thường (azoles, macrolides, metoclopramide, efavirenz, furosemide, hydrochlorothiazide, citalopram, escitalopram, methadone, thuốc chống loạn nhịp tim và các loại thuốc khác).
Tương tác với thức ăn	Dùng cùng thức ăn; lý tưởng nhất là dùng cùng các bữa ăn nhiều chất béo (làm tăng khả dụng sinh học qua đường uống).
Giám sát sử dụng thuốc	Lý tưởng nhất là nên thực hiện ECG trước khi bắt đầu điều trị và ít nhất 2, 12 và 24 tuần sau khi bắt đầu điều trị. Nên ngừng dùng Bedaquiline nếu QTc >500 ms. ECG và nồng độ kali nên được theo dõi thường xuyên cho đến khi QTc trở lại bình thường. Khuyến cáo nên theo dõi thường xuyên hơn nếu có tình trạng tim, suy giáp hoặc rối loạn điện giải. Nên thực hiện xét nghiệm chức năng gan khi bắt đầu điều trị, sau đó hàng tháng.
Giáo dục người bệnh và các dấu hiệu cảnh báo	Thuốc phải được uống cùng với thức ăn. Nên tránh uống rượu. Hướng dẫn bệnh nhân thông báo ngay cho nhân viên y tế ngay lập tức nếu bất kỳ dấu hiệu nào sau đây xảy ra sau đây: • Các vấn đề về tim mạch, nhịp tim nhanh hoặc không đều, hoặc nếu bệnh nhân ngất xỉu; hoặc

	• Các vấn đề về gan (độc tính với gan): buồn nôn hoặc nôn dữ dội, đau dạ dày, vàng da, sốt, yếu, ngứa, mệt mỏi bất thường, chán ăn, phân nhạt màu, nước tiểu sẫm màu và vàng da hoặc mắt lòng trắng.
Levofloxacin (Lfx)	
Nhóm thuốc	Fluoroquinolone
Hoạt động chống lại vi khuẩn lao, cơ chế hoạt động và chuyển hóa	Mục tiêu: Chuyển hóa bên trong tế bào M. tuberculosis. Một fluoroquinolone thế hệ thứ ba (cùng với Moxifloxacin), nó ức chế các enzyme rất quan trọng cho quá trình sao chép DNA của vi khuẩn. Ở M. tuberculosis, có vẻ như DNA gyrase là topoisomerase duy nhất được đưa vào. DNA gyrase là một protein A2B2 bốn phân tử (hai tiểu đơn vị A và hai tiểu đơn vị B). Ức chế DNA gyrase (ở bất kỳ tiểu đơn vị nào) dẫn đến sự phong tỏa quá trình sao chép DNA, ức chế sự phân chia tế bào và dẫn đến cái chết của tế bào M. tuberculosis có khả năng sao chép và không sao chép. Hoạt động kháng vi khuẩn lao của Fluoroquinolone này phụ thuộc vào ái lực của phân tử với enzyme và bơm đẩy ra, và tính thấm thấp tự nhiên của thành tế bào M. tuberculosis. Hoạt động: Levofloxacin được coi là có tác dụng diệt khuẩn cao (hoạt động diệt khuẩn sớm rất tốt) và khử khuẩn cao. Thời gian bán hủy và bài tiết: Thời gian bán hủy của Levofloxacin là 6–8 giờ. Thuốc bài tiết chủ yếu qua nước tiểu một lượng không đổi.
Kháng chéo	Nhìn chung, có một hiệu ứng kháng chéo giữa các fluoroquinolone trong ống nghiệm. Dữ liệu cho thấy Levofloxacin và Moxifloxacin có thể tiếp tục thể hiện một số hoạt động, ngay cả đối với các chủng có khả năng kháng in vitro với Fluoroquinolone thế hệ thứ hai, chẳng hạn như Ofloxacin. Mô hình kháng hoặc nhạy cảm với các Fluoroquinolone khác nhau phụ thuộc vào đột biến điểm cụ thể và là chủ đề của nghiên cứu đang diễn ra.
Liều	• Người lớn: 750–1125 mg/ngày (uống hoặc tiêm tĩnh mạch); thường là ít nhất 750 mg/ngày và liều hàng ngày tiêu chuẩn là 1,5 g. • Trẻ em: Xem Phụ lục để biết các dải cân nặng.

	• Suy thận hoặc lọc máu: 750–1000 mg/liều, ba lần một tuần đối với độ thanh thải creatinin <30 ml/phút. <i>Xem Phụ lục để biết liều dùng dựa trên cân nặng ở người lớn và trẻ em.</i>
Cách dùng	Đường uống.
Dạng bào chế	Viên nén phân tán 100 mg. Viên nén bao phim 250 mg, 500 mg, 750 mg (có thể được chia vạch ở một số thị trường). Việc nghiền nát và hòa tan viên nén bao phim (100 mg và 300 mg) trong 10 ml nước có thể giúp trẻ nhỏ hoặc những người không thể nuốt nguyên viên thuốc để dễ uống hơn; cách này cũng tránh được việc phân đoạn các chế phẩm rắn, mặc dù khả dụng sinh học của viên nén dành cho người lớn đã hòa tan, nghiền nát vẫn chưa chắc chắn (viên nén phân tán được ưa chuộng hơn).
Bảo quản	Nên bảo quản ở nhiệt độ dưới 30 °C, nơi khô ráo, tránh ánh sáng.
Hấp thụ qua đường miệng	Hấp thụ tốt qua đường uống. Có thể giảm hấp thụ bằng cách uống thuốc kháng axit nhôm hoặc magie, sucralfat, cation kim loại (ví dụ: sắt và chế phẩm multivitamin có kẽm). Khi cần sử dụng các sản phẩm này, nên dùng ít nhất 2 giờ trước hoặc 2 giờ sau khi dùng Fluoroquinolone.
Phân bố vào dịch não tủy	Nhìn chung, Fluoroquinolone đạt được nồng độ hiệu quả trong não và màng não. Nồng độ Levofloxacin ít nhất bằng 65% nồng độ trong huyết thanh. Levofloxacin cũng có khả dụng sinh học rộng rãi trong các cơ quan và dịch cơ thể khác. Thuốc đã được sử dụng thành công trong điều trị viêm màng não do lao.
Các trường hợp đặc biệt	Phụ nữ mang thai/phụ nữ cho con bú: Thuốc có liên quan đến bệnh khớp ở chó. Đã có nhiều báo cáo về trường hợp sử dụng Fluoroquinolone an toàn ở người trong thời kỳ mang thai và cho con bú. Suy thận: Nên điều chỉnh liều nếu độ thanh thải creatinin <50 mL/phút. Thuốc không được đào thải qua thẩm phân máu; không cần dùng thêm liều sau khi thẩm phân. Suy gan: Nồng độ thuốc không bị ảnh hưởng bởi bệnh gan. Thuốc được cho là an toàn ở bệnh gan nặng.

	Hội chứng Marfan, hội chứng Ehlers–Danlos hoặc sử dụng steroid: Tăng nguy cơ tổn thương gân hoặc động mạch chủ. • Đái tháo đường: Tăng nguy cơ hạ đường huyết. • Hội chứng QT dài (bệnh nhân hoặc thành viên gia đình), hạ kali máu, suy dinh dưỡng, suy giáp ở những người từ >60 tuổi, dùng nhiều loại thuốc kéo dài khoảng QT: Tăng nguy cơ kéo dài khoảng QTc.
Tác dụng không mong muốn (ADR)	Dung nạp tổng thể: Nhìn chung dung nạp tốt, có khả năng gây độc tính cấp tính thấp. Rất thường gặp: Tiêu chảy, buồn nôn và đầy hơi, và đau khớp. Ít gặp: kéo dài khoảng QTc (levofloxacin được coi là an toàn hơn moxifloxacin); có thể làm giảm hoặc thay đổi đường huyết (điều này đúng với tất cả các fluoroquinolone thế hệ thứ ba); và đứt gân, đặc biệt là gân Achilles. Hiếm gặp: Bệnh thần kinh ngoại biên, thay đổi tâm trạng hoặc hành vi, mất ngủ và tách động mạch chủ.
Chống chỉ định	Không dung nạp Fluoroquinolone. Nên thận trọng khi sử dụng trong những trường hợp có thể làm tăng khoảng QT: bệnh nhân >60 tuổi, suy tim, hội chứng QT dài, tiền sử TdP, hạ kali máu, suy giáp chưa được điều trị, BMI thấp, nhiễm HIV và sử dụng đồng thời các thuốc kéo dài khoảng QT khác. Bất kỳ biến cố ngất xỉu nào hoặc hội hộp đều cần được đánh giá y tế ngay lập tức và làm điện tâm đồ. Trong một số nghiên cứu theo dõi hồi cứu về tỷ lệ kéo dài khoảng QTc và các biến cố tim mạch, mức tăng là khiêm tốn và không có trường hợp loạn nhịp tim hoặc tử vong liên quan nào được báo cáo ngay cả khi dùng đồng thời bedaquiline và delamanid. Ngừng hoặc không sử dụng khi có: • loạn nhịp thất có ý nghĩa lâm sàng; • khoảng QTcF >500 ms (xác nhận bằng điện tâm đồ lặp lại); hoặc • nồng độ điện giải bất thường.

Tương tác thuốc	Khả năng tương tác thuốc-thuốc thấp. Sử dụng steroid đồng thời có thể làm tăng nguy cơ đứt gân. Các sản phẩm chứa cation đa hóa trị bao gồm thuốc kháng axit và cation kim loại có thể làm giảm khả năng hấp thụ. Không nên dùng đồng thời dạng thuốc tiêm tĩnh mạch qua cùng một đường truyền tĩnh mạch với cation đa hóa trị, chẳng hạn như magiê. Tác dụng của thuốc này có thể tăng lên. Cần theo dõi thời gian prothrombin và INR, và cần theo dõi tình trạng chảy máu của bệnh nhân. Thuốc chống tiểu đường: Theo dõi cẩn thận lượng đường trong máu.
Tương tác với thức ăn	Có thể dùng cùng hoặc không cùng thức ăn, không ảnh hưởng đáng kể về mặt lâm sàng đến khả năng hấp thụ hoặc sinh khả dụng. Không có tương tác lớn nào giữa sữa hoặc các sản phẩm từ sữa và fluoroquinolone thế hệ thứ ba. Thuốc kháng axit (đặc biệt là những loại có chứa nhôm), chất bổ sung khoáng chất (ví dụ như sắt hoặc magiê) hoặc multivitamin nên dùng trước hoặc sau khi dùng thuốc này hơn 2 giờ.
Giám sát sử dụng thuốc	Không yêu cầu các xét nghiệm theo dõi đặc biệt. Lý tưởng nhất là nên thực hiện ECG trước khi bắt đầu điều trị và ít nhất sau khi bắt đầu điều trị 2, 12 và 24 tuần. Nên ngừng Levofloxacin nếu QTc >500 ms và nên theo dõi ECG và kali thường xuyên cho đến khi QTc trở lại bình thường. Khuyến cáo nên theo dõi thường xuyên hơn nếu có tình trạng tim, suy giáp hoặc rối loạn điện giải.
Giáo dục người bệnh và các dấu hiệu cảnh báo	Thuốc này nên được dùng cùng hoặc không cùng thức ăn. Thuốc kháng axit (đặc biệt là thuốc có chứa nhôm), chất bổ sung khoáng chất (ví dụ như sắt hoặc magiê) hoặc vitamin tổng hợp nên được dùng trước hoặc sau khi dùng thuốc này hơn 2 giờ. Thuốc này có thể gây nhạy cảm với ánh nắng mặt trời; nên sử dụng kem chống nắng. Bệnh nhân nên được hướng dẫn thông báo ngay cho nhân viên y tế nếu xảy ra bất kỳ triệu chứng nào sau đây: • đau, sưng hoặc rách gân (như mắt sau mắt cá chân, khuỷu tay) hoặc đau cơ hoặc khớp;

	• tiêu chảy nặng (phân lỏng hoặc có máu); • co giật, động kinh, thay đổi tâm trạng hoặc hành vi; hoặc • triệu chứng hạ đường huyết (tức là nhức đầu, đói, đổ mồ hôi, cáu kỉnh, chóng mặt, buồn nôn, nhịp tim nhanh hoặc cảm thấy lo lắng hoặc run rẩy).
Moxifloxacin (M hoặc Mfx)	
Nhóm thuốc	Fluoroquinolone
Hoạt động chống lại vi khuẩn lao, cơ chế hoạt động và chuyển hóa	Mục tiêu: Chuyển hóa bên trong của M. tuberculosis. Một loại fluoroquinolone thế hệ thứ ba (loại còn lại là levofloxacin), ức chế các enzyme đóng vai trò quan trọng trong quá trình sao chép DNA của vi khuẩn. Ở M. tuberculosis, có vẻ như DNA gyrase là topoisomerase duy nhất. DNA gyrase là một protein A2B2 bốn phân tử (hai tiểu đơn vị A và hai tiểu đơn vị B). Ức chế DNA gyrase (ở bất kỳ tiểu đơn vị nào) sẽ dẫn đến sự phong tỏa quá trình sao chép DNA, ức chế sự phân chia tế bào và dẫn đến chết tế bào của M. tuberculosis có khả năng sao chép và không sao chép. Hoạt động kháng vi khuẩn lao cụ thể của fluoroquinolone thế hệ thứ ba phụ thuộc vào ái lực phân tử của chúng với các enzyme đích và bơm đẩy, cũng như tính thấm thấp tự nhiên của thành tế bào M. tuberculosis. Hoạt động: Moxifloxacin được coi là có khả năng diệt khuẩn cao (hoạt động diệt khuẩn sớm rất tốt) và khử khuẩn cao. Dựa trên dữ liệu trong phòng thí nghiệm, hoạt tính chống vi khuẩn lao của moxifloxacin cao hơn các fluoroquinolone hiện tại khác. Thời gian bán hủy và bài tiết: Thời gian bán hủy của moxifloxacin là 11,5–15,3 giờ. Thuốc chủ yếu được chuyển hóa qua liên hợp glucuronide và sulfate, và 45% được bài tiết dưới dạng thuốc không đổi qua nước tiểu và phân.
Kháng chéo	Nhìn chung, có một hiệu ứng lớp kháng chéo giữa các fluoroquinolone trong ống nghiệm. Dữ liệu cho thấy Levofloxacin và Moxifloxacin có thể tiếp tục chứng minh một số hoạt động, ngay cả đối với các chủng có khả năng kháng trong ống nghiệm với các fluoroquinolone thế hệ thứ hai như Ofloxacin. Mô

	hình kháng thuốc hoặc nhạy cảm với các fluoroquinolone cụ thể phụ thuộc vào các đột biến điểm cụ thể, đây là chủ đề của nghiên cứu đang diễn ra.
Liều	• Người lớn: 400 mg mỗi ngày (uống hoặc tiêm tĩnh mạch Liều cao là 600–800 mg mỗi ngày, tùy thuộc vào mức cân nặng. • Trẻ em: Xem hướng dẫn tại Phụ lục để biết dải cân nặng tương ứng với liều dùng. • Suy thận hoặc lọc máu: Không cần điều chỉnh. <i>Xem hướng dẫn sử dụng tại phụ lục để biết cách sử dụng liều trong dải cân nặng ở trẻ em và người lớn.</i>
Cách dùng	Đường uống.
Dạng bào chế	Viên nén phân tán 100 mg (khả năng ngon miệng kém; các nghiên cứu về ẩn vị đang được tiến hành). Viên nén bao phim 400 mg. Việc nghiền nát và hòa tan viên nén bao phim (400 mg) trong 10 ml nước có thể giúp trẻ nhỏ hoặc những người không thể nuốt nguyên viên thuốc dễ dàng hơn khi dùng; ngoài ra, nó tránh được việc phân đoạn các chế phẩm rắn, mặc dù khả dụng sinh học của viên nén người lớn đã hòa tan, nghiền nát vẫn chưa chắc chắn (viên nén phân tán được ưu tiên).
Bảo quản	Nên bảo quản dưới 30 °C, tránh ánh sáng. Viên nén phân tán nên được bảo quản ở nơi khô ráo.
Hấp thụ qua đường miệng	Có khả năng hấp thụ qua đường uống tốt (sinh khả dụng 90%). Nên dùng thuốc ít nhất 4 giờ trước hoặc 8 giờ sau khi dùng thuốc kháng axit hoặc các thuốc khác (ví dụ như sắt, magie, canxi, kẽm, vitamin và sucralfat) vì chúng có thể cản trở quá trình hấp thụ.
Phân bố vào dịch não tủy	Nhìn chung, fluoroquinolone đạt được nồng độ hiệu quả trong não và màng não. Moxifloxacin có khả năng thâm nhập tốt trong các nghiên cứu mô hình động vật và ở người bị viêm màng não do lao, đạt nồng độ cao trong dịch não tủy khi có và không có tình trạng viêm màng não. Thuốc đã được sử dụng thành công trong viêm màng não do lao.
Các trường hợp đặc biệt	Phụ nữ mang thai hoặc phụ nữ cho con bú: Có liên quan đến bệnh khớp ở chó. Có nhiều báo cáo trường hợp về việc sử dụng fluoroquinolone ở người một cách an toàn trong thời kỳ mang thai và cho con bú.

	Người suy thận: Bài tiết không thay đổi trong thời gian suy thận; không có dữ liệu về tác dụng của thẩm phân. Người suy gan: Moxifloxacin hiếm khi liên quan đến độc tính với gan, nhưng nên thận trọng khi sử dụng. Không cần điều chỉnh liều đối với bệnh gan nhẹ đến trung bình. Hội chứng Marfan, hội chứng Ehlers–Danlos hoặc sử dụng steroid: Trong những trường hợp này, nguy cơ tổn thương gân hoặc động mạch chủ tăng lên. Bệnh tiểu đường: Tăng nguy cơ hạ đường huyết. Hội chứng QT dài (ở bệnh nhân hoặc thành viên gia đình), hạ kali máu, suy dinh dưỡng, suy giáp ở bệnh nhân >60 tuổi hoặc dùng nhiều loại thuốc kéo dài khoảng QT: Tăng nguy cơ kéo dài khoảng QTc.
Tác dụng không mong muốn (ADR)	Khả năng dung nạp tổng thể: Nhìn chung dung nạp tốt, có khả năng gây độc cấp tính thấp. Rất thường gặp: Tiêu chảy, buồn nôn và đầy hơi, và đau khớp. Ít gặp: Kéo dài khoảng QTc (được coi là thuốc kéo dài QTc nhiều nhất trong các fluoroquinolone, gây ra ước tính tăng QTc từ 10–20 ms). Đau đầu và chóng mặt. Tất cả các fluoroquinolone thế hệ thứ ba đều có thể gây rối loạn đường huyết. Đứt gân, đặc biệt là gân Achilles. Hiếm gặp: Bệnh thần kinh ngoại biên; thay đổi tâm trạng hoặc hành vi; mất ngủ; rối loạn khả năng tinh thần; vỡ phình động mạch chủ và tách động mạch chủ.
Chống chỉ định	Không dung nạp fluoroquinolone. Thận trọng khi sử dụng trong những trường hợp có thể làm tăng khoảng QT: Bệnh nhân >60 tuổi, suy tim, hội chứng QT dài, tiền sử TdP, hạ kali máu, suy giáp chưa được điều trị, BMI thấp, nhiễm HIV, sử dụng đồng thời các thuốc kéo dài khoảng QT khác. Bất kỳ biến cố ngất xỉu nào hoặc hội hộp đều cần được đánh giá y tế ngay lập tức và làm điện tâm đồ. Trong một số nghiên cứu theo dõi hồi cứu về tỷ lệ kéo dài khoảng QTc và các biến cố tim mạch, mức tăng là khiêm tốn và không có trường hợp loạn nhịp tim hoặc tử vong liên quan nào được báo cáo, ngay cả khi dùng đồng thời bedaquiline và delamanid.

	Ngừng hoặc không sử dụng khi có: • loạn nhịp thất có ý nghĩa lâm sàng; • khoảng QTcF >500 ms (xác nhận bằng điện tâm đồ lặp lại); hoặc • nồng độ điện giải bất thường.
Tương tác thuốc	Khả năng tương tác thuốc-thuốc thấp (hệ thống cytochrome P450 không tham gia vào quá trình chuyển hóa). Sử dụng steroid đồng thời có thể làm tăng nguy cơ đứt gân. Các sản phẩm chứa cation đa hóa trị (bao gồm thuốc kháng axit và cation kim loại) có thể làm giảm khả năng hấp thu. Warfarin: tác động của moxifloxacin có thể tăng lên. Cần theo dõi thời gian prothrombin và INR (international normalized ratio), cũng như tình trạng chảy máu. Thuốc chống đái tháo đường: Cần theo dõi cẩn thận lượng đường trong máu. Nên tránh sử dụng đồng thời với thuốc chống loạn nhịp tim Nhóm IA (ví dụ như quinidine, ajmaline và disopyramide) và Nhóm III (ví dụ như amiodarone, dronedarone và sotalol) vì có thể tăng cường tác dụng gây loạn nhịp tim.
Tương tác với thức ăn	Có thể dùng cùng hoặc không cùng thức ăn; thức ăn ít ảnh hưởng đến sự hấp thụ. Không có tương tác lớn nào với sữa hoặc các sản phẩm từ sữa trong nhóm fluoroquinolone thế hệ thứ ba. Thuốc kháng axit (đặc biệt là những loại có chứa nhôm), chất bổ sung khoáng chất (ví dụ như sắt hoặc magiê) hoặc multivitamin nên được dùng trước hoặc sau khi dùng thuốc này hơn 2 giờ.
Giám sát sử dụng thuốc	Theo dõi triệu chứng. Lý tưởng nhất là nên thực hiện ECG trước khi bắt đầu điều trị và ít nhất 2, 12 và 24 tuần sau khi bắt đầu điều trị. Nên ngừng dùng moxifloxacin nếu QTc >500 ms và nên theo dõi ECG và Kali thường xuyên cho đến khi QTc trở lại bình thường. Khuyến cáo nên theo dõi thường xuyên hơn nếu có tình trạng tim, suy giáp hoặc rối loạn điện giải.
Giáo dục người bệnh và các dấu hiệu cảnh báo	Có thể dùng cùng hoặc không cùng thức ăn. Thuốc kháng axit (đặc biệt là những loại có chứa nhôm), chất bổ sung khoáng chất (ví dụ như sắt hoặc magiê) hoặc vitamin tổng hợp nên được dùng trong vòng 2 giờ sau khi dùng thuốc này.

	Bệnh nhân nên được hướng dẫn cần thông báo ngay cho nhân viên y tế nếu xảy ra bất kỳ triệu chứng nào sau đây: • đau, sưng hoặc rách gân (như mắt sau mắt cá chân, khuỷu tay) hoặc đau cơ hoặc khớp; • tiêu chảy nặng (có nước hoặc có máu); • co giật, động kinh, thay đổi tâm trạng hoặc hành vi; hoặc • triệu chứng hạ đường huyết (ví dụ như nhức đầu, đói, đổ mồ hôi, cầu kinh, chóng mặt, buồn nôn, nhịp tim nhanh hoặc cảm thấy lo lắng hoặc run rẩy).
Linezolid (L hoặc Lzd)	
Nhóm thuốc	Oxazolidinones
Hoạt động chống lại vi khuẩn lao, cơ chế hoạt động và chuyển hóa	Mục tiêu: Ribosome vi khuẩn. Linezolid ngăn chặn quá trình tổng hợp protein tại ribosome vi khuẩn. Thuốc cản trở quá trình dịch mã mRNA của vi khuẩn thành protein bằng cách liên kết với thành phần RNA ribosome 23S (một phần của tiểu đơn vị ribosome lớn). Nếu không có khả năng tổng hợp protein, vi khuẩn không thể sinh sản và tồn tại. Hoạt động: Có hoạt tính diệt khuẩn ban đầu khiêm tốn trong ống nghiệm, có khả năng khử khuẩn và sinh khả dụng rất tốt trong các mô. Thời gian bán hủy và bài tiết: Nồng độ tối đa trong huyết tương đạt được sau khoảng 1–2 giờ sau khi dùng thuốc. Thời gian bán hủy ước tính là 5–7 giờ. Khoảng 31% liên kết với protein huyết tương (chủ yếu là albumin). Thuốc chủ yếu được chuyển hóa bởi gan (các con đường chuyển hóa sinh học chưa rõ ràng) và sau đó được đào thải qua thận, với một lượng nhỏ được đào thải qua phân.
Kháng chéo	Hiện tượng kháng chéo giữa Linezolid và các Oxazolidinone khác ở M. tuberculosis chưa được ghi nhận đầy đủ.
Liều	• Người lớn: 600 mg/lần, 1 lần/ngày, liều tối đa hàng ngày là 1,2g. • Trẻ em: Xem Phụ lục để biết các dải cân nặng.

	• Suy thận hoặc lọc máu: Không cần điều chỉnh liều. Tuy nhiên, có thể xảy ra tình trạng tích tụ hai chất chuyển hóa chính; do đó, cần thận trọng khi sử dụng. • Pyridoxine (vitamin B6): Không có đủ dữ liệu để hỗ trợ việc dùng vitamin B6 toàn thân cho người lớn hoặc trẻ em dùng linezolid. Tuy nhiên, một số nghiên cứu cho thấy tác dụng trong việc phòng ngừa độc tính với tủy và cải thiện tình trạng giảm tiểu cầu. <i>Xem Phụ lục để biết liều dùng dựa trên cân nặng ở người lớn và trẻ em.</i>
Cách dùng	Đường uống.
Dạng bào chế	Bột, 100 mg/5 ml để pha dung dịch uống. Sau khi pha, dung dịch phải được trộn nhẹ nhàng trước khi dùng; không được lắc. Viên nén phân tán 150 mg. Viên nén bao phim 600 mg. Nghiền và hòa tan viên nén bao phim (600 mg) trong 10 ml nước có thể giúp trẻ nhỏ hoặc những người không thể nuốt nguyên viên thuốc dễ dùng hơn; ngoài ra, cách này tránh được việc phân đoạn các chế phẩm rắn, mặc dù khả dụng sinh học của viên nén dành cho người lớn đã hòa tan và nghiền nát vẫn chưa chắc chắn (viên nén phân tán được ưa chuộng hơn).
Bảo quản	Bột pha dung dịch uống phải được bảo quản dưới 25 °C, tránh ánh sáng và độ ẩm. Hỗn dịch pha sẵn có thể được bảo quản ở nhiệt độ phòng trong 21 ngày. Viên nén phải được bảo quản dưới 25 °C, tránh ánh sáng và độ ẩm.
Hấp thụ qua đường miệng	Thuốc được hấp thu tốt sau khi uống và có sinh khả dụng tuyệt đối khoảng 100%.
Phân bố vào dịch não tủy	Nó có khả năng thâm thấu dịch não tủy và não rất tốt.
Các trường hợp đặc biệt	Ở những bệnh nhân có tình trạng huyết học từ trước, nên sử dụng hết sức thận trọng. Phụ nữ mang thai hoặc phụ nữ cho con bú: Các nghiên cứu trên động vật đã chỉ ra bằng chứng về việc tăng nguy cơ tổn thương thai nhi. Có dữ liệu hạn chế ở người nhưng không có báo cáo nào về tình

	trạng tăng dị tật hoặc các tác động có hại trực tiếp hoặc gián tiếp khác đối với thai nhi. Nồng độ thuốc xuất hiện trong sữa mẹ ở mức thấp hơn liều dùng thông thường cho trẻ sơ sinh. Người bệnh thận: Không khuyến cáo điều chỉnh liều, nhưng các chất chuyển hóa có thể tích tụ. Người bệnh gan: Mặc dù chuyển hóa ở gan, nhưng thuốc hiếm khi liên quan đến tăng men transaminase. Người bệnh đái tháo đường: Có nguy cơ nhiễm toan lactic tăng ở những bệnh nhân được điều trị bằng metformin. Hạ đường huyết đã được báo cáo ở những bệnh nhân dùng insulin hoặc thuốc hạ đường huyết uống và linezolid. Người mắc bệnh mạch máu não hoặc tim mạch, u tế bào ưa crôm, hội chứng carcinoid hoặc cường giáp không được điều trị: Linezolid có thể làm trầm trọng thêm các triệu chứng của những tình trạng đó. Người bệnh trầm cảm: Sử dụng linezolid đồng thời với ngay cả SSRI (thuốc ức chế tái hấp thu serotonin có chọn lọc) thông thường cũng có thể dẫn đến các phản ứng nghiêm trọng như hội chứng serotonin hoặc hội chứng ác tính do thuốc an thần
Tác dụng không mong muốn (ADR)	Dung nạp tổng thể: Ít dung nạp. Thường gặp/rất thường gặp: • Buồn nôn, nôn và tiêu chảy. • Suy tủy, có thể biểu hiện trong vòng 2 tháng đầu điều trị với tình trạng giảm tiểu cầu hoặc bạch cầu và thiếu máu. • Độc tính thần kinh thị giác và bệnh thần kinh ngoại biên có xu hướng phát triển sau vài tuần điều trị và có thể dẫn đến mù lòa không hồi phục hoặc bệnh thần kinh ngoại biên gây tàn tật vĩnh viễn. Độc tính thần kinh thường là lý do để ngừng dùng linezolid. Ít gặp: Viêm đại tràng giả mạc, nấm candida âm đạo, hạ đường huyết, hội chứng serotonin và nhiễm toan lactic; và loạn nhịp tim (nhịp tim nhanh), cơn thiếu máu cục bộ thoáng qua, viêm tụy, co giật. Hiếm gặp: Hội chứng Stevens-Johnson, phù mạch và rụng tóc.

Chống chỉ định	• Quá mẫn với Oxazolidinone. • Nếu bệnh nhân đang dùng thuốc ức chế MAO khác hoặc đã dùng thuốc trong 14 ngày qua, không nên dùng Linezolid. • Nên dùng hết sức thận trọng với thuốc chống trầm cảm, thuốc chống đau nửa đầu và các thuốc khác (xem phần Tương tác thuốc và cân bằng nguy cơ mắc hội chứng serotonin so với lợi ích). • Không nên dùng đồng thời với stavudine hoặc didanosine. • Nên dùng hết sức thận trọng với lamivudine, zidovudine và abacavir. • Nên dùng hết sức thận trọng nếu dùng metformin liều cao; trong những trường hợp như vậy, tốt nhất nên cân nhắc chuyển sang thuốc chống đái tháo đường dạng uống khác hoặc insulin để hạn chế nguy cơ nhiễm toan lactic. • Không nên dùng cho bệnh nhân tăng huyết áp không kiểm soát, u tể bào ưa crôm, cường giáp hoặc hội chứng carcinoid.
Tương tác thuốc	Có khả năng cao xảy ra tương tác thuốc-thuốc. Không có tương tác hệ thống enzyme CYP450 nhưng Linezolid là chất ức chế MAO và việc kết hợp với các thuốc khác có thể làm tăng nguy cơ mắc các tình trạng lâm sàng nghiêm trọng và độc tính do Linezolid gây ra. Tăng nguy cơ giảm toàn thể huyết cầu: Zidovudine và co-trimoxazole. Tăng nguy cơ nhiễm toan lactic: Metformin, stavudine, didanosine, lamivudine, zidovudine và abacavir. Tăng nguy cơ mắc hội chứng serotonin: Vì linezolid là chất ức chế MAO, nên nguy cơ mắc hội chứng này tăng khi dùng SNRI (chất ức chế tái hấp thu serotonin và norepinephrine), SSRI (chất ức chế tái hấp thu serotonin có chọn lọc), TCA (thuốc chống trầm cảm ba vòng, chất chủ vận thụ thể serotonin 5-HT₁, bupropion, thuốc chống co giật, thuốc giảm đau opioid, buspirone, thuốc chống nôn, thuốc chống Parkinson, thuốc cường giao cảm, thuốc co mạch, thuốc dopaminergic và các loại thuốc thông thường dùng để điều trị cúm hoặc nghẹt mũi và mua không cần kê đơn như dextromethorphan, pseudoephedrine, diphenhydramine hoặc guaifenesin.

Tương tác với thức ăn	Sự hấp thụ qua đường uống không bị ảnh hưởng đáng kể khi dùng chung với thức ăn; do đó, có thể dùng thuốc cùng hoặc không cùng thức ăn, nhưng dùng cùng thức ăn có thể làm giảm kích ứng dạ dày. Tăng nguy cơ ngộ độc tyramine: Bệnh nhân nên tránh các loại thực phẩm và chất bổ sung có chứa tyramine như pho mát lâu năm, đậu fava, thực phẩm đã qua xử lý, thịt khô, thực phẩm ngâm chua, dưa cải bắp, kim chi, nước tương, nước sốt teriyaki, nước mắm và rượu vang đỏ, bia tươi và rượu mạnh.
Giám sát sử dụng thuốc	Bệnh nhân cần được theo dõi: • Bệnh thần kinh ngoại biên và viêm dây thần kinh thị giác, thông qua thị lực mắt (cả hai mắt) và xét nghiệm Ishihara 2 tháng một lần hoặc nếu triệu chứng phát triển, khám lâm sàng để phát hiện bệnh thần kinh ngoại biên hàng tháng; • Công thức máu toàn phần hàng tuần trong giai đoạn đầu, sau đó hàng tháng và sau đó khi cần dựa trên các triệu chứng; và • pH, khoảng trống anion và nồng độ lactat trong trường hợp nghi ngờ nhiễm toan lactic (tăng lactat máu, nếu lactat $>2,0$ mmol/L và xác nhận nhiễm toan lactic ở mức $>4,0$ mmol/L), hạ huyết áp, lơ đãng hoặc tình trạng lâm sàng xấu đi mà không có lời giải thích rõ ràng.
Giáo dục người bệnh và các dấu hiệu cảnh báo	Thuốc có thể dùng cùng hoặc không cùng thức ăn nhưng bệnh nhân nên tránh các thực phẩm có chứa tyramine (xem trong phần Tương tác với thức ăn ở trên). Bệnh nhân nên được hỏi về bất kỳ loại thuốc hoặc thực phẩm bổ sung nào đang dùng, đặc biệt là metformin, thuốc chống trầm cảm và thuốc cảm lạnh thông thường (xem phần Tương tác thuốc ở trên). Bệnh nhân nên được hướng dẫn thông báo ngay cho nhân viên y tế nếu xảy ra bất kỳ triệu chứng nào sau đây: • đau, tê, ngứa ran hoặc yếu ở các chi; • mệt mỏi bất thường, yếu, hạ huyết áp; • phân đen, hắc ín hoặc tiêu chảy nặng; • chảy máu hoặc bầm tím bất thường;

	• thay đổi thị lực; hoặc • đau đầu, buồn nôn hoặc nôn, đỏ mề hời, cứng cơ, run hoặc thay đổi tâm trạng, hành vi hoặc ý thức.
Clofazimine (C hoặc Cfz)	
Nhóm thuốc	Iminophenazine
Hoạt động chống lại vi khuẩn lao, cơ chế hoạt động và chuyển hóa	Mục tiêu: Thành tế bào M. tuberculosis; clofazimine có tính ưa mỡ cao và nó can thiệp vào lực đẩy proton, dẫn đến các tác động làm mất ổn định màng và cuối cùng là sản xuất ATP. Hoạt động: Các nghiên cứu cho thấy tác dụng diệt khuẩn và khử khuẩn. Thời gian bán hủy và bài tiết: Thời gian bán hủy của mô ước tính khoảng 25–70 ngày. Được chuyển hóa bởi gan và đào thải rất chậm, chủ yếu qua mật trong phân. Đã có báo cáo về tình trạng kháng chéo giữa Bedaquiline và Clofazimine thông qua tình trạng kháng trung gian bơm đẩy và các tình trạng khác.
Kháng chéo	Kháng chéo đã được báo cáo giữa Bedaquiline và Clofazimine thông qua kháng thuốc qua trung gian bơm đẩy thuốc ra và các kháng thuốc khác.
Liều	• Người lớn: 100 mg mỗi ngày (liều dùng hàng ngày tối đa là 100 mg). • Trẻ em: Xem Phụ lục để biết các dải cân nặng. • Suy thận hoặc chạy thận nhân tạo: Không cần điều chỉnh. <i>Xem Phụ lục để biết liều dùng dựa trên cân nặng ở người lớn và trẻ em.</i>
Cách dùng	Uống. Nên uống viên nang nguyên viên. Viên nén có thể uống nguyên viên hoặc phân tán. Viên nén Clofazimine hòa tan chậm (~5 phút) trong nước (lần lượt là 5 ml và 10 ml cho viên nén 50 mg và 100 mg). Nên khuấy hỗn dịch trước khi dùng.
Dạng bào chế	Viên nén hoặc viên nang 50 mg. Viên nén hoặc viên nang 100 mg.

Bảo quản	Nên bảo quản ở nhiệt độ dưới 30 °C. Viên nang nên được bảo quản tránh ẩm.
Hấp thụ qua đường miệng	Hấp thụ 70% sau khi uống.
Phân bố vào dịch não tủy	Có rất ít dữ liệu về sự thâm nhập vào hệ thần kinh trung ương.
Các trường hợp đặc biệt	Phụ nữ mang thai hoặc cho con bú: Có dữ liệu hạn chế; khuyến cáo sử dụng trong thời kỳ mang thai khi lợi ích vượt trội hơn nguy cơ. Thuốc đi vào sữa mẹ. Trẻ sơ sinh tiếp xúc với thuốc trong tử cung hoặc trong thời kỳ cho con bú có thể có sắc tố đậm hơn. Người bệnh thận: Không cần điều chỉnh liều. Người bệnh gan: Được chuyển hóa một phần ở gan; thận trọng hoặc điều chỉnh liều cho suy gan nặng.
Tác dụng không mong muốn (ADR)	Dung nạp tổng thể: Dung nạp tốt. Rất thường gặp: Ở 75–100% bệnh nhân dùng Clofazimine, da, kết mạc và dịch cơ thể sẽ bị đổi màu cam, hồng hoặc nâu đen (do lắng đọng, chủ yếu ở mô mỡ). Thuốc thường bị thanh thiếu niên hoặc ở những nhóm người coi trọng hình ảnh cơ thể từ chối. Thuốc cũng gây khô da (bệnh vảy cá và khô da) và ngứa. Thường gặp: Kéo dài khoảng QT (10–20 ms). Hiếm gặp: Nhạy cảm với ánh sáng, đau bụng và tắc nghẽn hoặc chảy máu, do lắng đọng thuốc và hình thành tinh thể trong niêm mạc ruột.
Chống chỉ định	Dị ứng với clofazimine.
Tương tác thuốc	Sử dụng với các thuốc khác trực tiếp hoặc gián tiếp có thể gây kéo dài thêm khoảng QT, đòi hỏi phải thận trọng và theo dõi khi sử dụng cùng: • thuốc chống lao: Fluoroquinolone, Bedaquiline và Delamanid; và • thuốc hỗ trợ và thuốc thông thường: azole, macrolide, metoclopramide, efavirenz, furosemide, hydrochlorothiazide, citalopram, escitalopram, methadone, thuốc chống loạn nhịp tim và các thuốc khác.

Tương tác với thức ăn	Dùng trong bữa ăn để tránh đau dạ dày và tăng khả năng hấp thụ.
Giám sát sử dụng thuốc	Theo dõi các dấu hiệu và triệu chứng lâm sàng. Thực hiện ECG nếu dùng đồng thời các thuốc kéo dài khoảng QT khác.
Giáo dục người bệnh và các dấu hiệu cảnh báo	Dùng cùng thức ăn để tránh đau dạ dày và tăng khả năng hấp thụ. Có thể làm đổi màu da và dịch tiết cơ thể thành màu cam, hồng hoặc nâu đen. Ảnh hưởng này sẽ biến mất sau khi ngừng thuốc nhưng có thể mất nhiều thời gian (nhiều tháng đến nhiều năm). Bệnh nhân nên tránh nắng và sử dụng loại kem chống nắng mạnh. Bệnh nhân nên được hướng dẫn thông báo ngay cho nhân viên y tế nếu xảy ra bất kỳ triệu chứng nào sau đây: • đau bụng, buồn nôn dữ dội, nôn, phân đen hoặc tiêu chảy.
Cycloserine (Cs) hoặc terizidone (Trd)	
Nhóm thuốc	Analogue of D-alanine
Hoạt động chống lại vi khuẩn lao, cơ chế hoạt động và chuyển hóa	Cycloserine (Cs) hoặc Terizidone (Trz) được coi là những thuốc tương đương và thường được sử dụng thay thế cho nhau. Terizidone được hình thành bởi hai phân tử cycloserine kết hợp. Không có sự khác biệt đáng kể về độ an toàn giữa hai loại thuốc này. Mục tiêu: Thành tế bào M. tuberculosis. Những loại thuốc này ngăn chặn sự hình thành lớp peptidoglycan (có vai trò cấu trúc, đặc biệt là ở thành tế bào Gram dương). Hoạt động: Diệt khuẩn hoặc kìm khuẩn (hoạt tính diệt khuẩn thấp), tùy thuộc vào nồng độ. Thời gian bán hủy và bài tiết: Có thời gian bán hủy là 10 giờ. Bài tiết qua thận.
Kháng chéo	Không có khả năng kháng chéo với các thuốc khác.
Liều	• Người lớn: 10–15 mg/kg/ngày (liều tối đa hàng ngày là 1 g). • Trẻ em: Xem Phụ lục hướng dẫn để biết các dải cân nặng.

	• Suy thận hoặc chạy thận nhân tạo (lọc máu): 250mg một lần mỗi ngày hoặc 500 mg, ba lần một tuần; theo dõi nồng độ thuốc, nếu có thể, để giữ nồng độ tối đa <35 mcg/ml. Pyridoxine (vitamin B6): thường được sử dụng để hạn chế độc tính của cycloserine nhưng không có đủ dữ liệu để hỗ trợ việc dùng vitamin B6 một cách có hệ thống cho người lớn hoặc trẻ em dùng các loại thuốc này. <i>Xem Phụ lục hướng dẫn để biết liều dùng dựa trên cân nặng ở người lớn và trẻ em.</i>
Cách dùng	Uống. Nên uống nguyên viên nang. Tuy nhiên, việc hòa tan viên nang trong 10 ml nước và dùng thể tích tương ứng với liều chính xác từng miligam có thể giúp trẻ nhỏ dễ dùng hơn, mặc dù khả dụng sinh học vẫn chưa chắc chắn.
Dạng bào chế	Viên nang nhỏ 125 mg (chỉ có sẵn cho cycloserine). Viên nang 250 mg.
Bảo quản	Nên bảo quản ở nhiệt độ phòng (15–25 °C) trong hộp kín. Tránh ẩm.
Hấp thụ qua đường miệng	Giảm nhẹ theo thức ăn (tốt nhất là uống lúc bụng đói); không bị ảnh hưởng đáng kể bởi thuốc kháng axit hoặc nước cam.
Phân bố vào dịch não tủy	Nồng độ trong dịch não tủy gần bằng nồng độ trong huyết thanh.
Các trường hợp đặc biệt	Phụ nữ mang thai hoặc phụ nữ cho con bú: Chưa được nghiên cứu kỹ; có sự phơi nhiễm trong tử cung và những loại thuốc này có trong sữa nhưng chưa có tài liệu nào ghi nhận về khả năng gây quái thai. Người bệnh thận: Cycloserine được đào thải qua thận và cần điều chỉnh liều cho bệnh nhân suy thận (xem phần Liều dùng ở trên). Sử dụng thận trọng. Người bệnh gan: Những loại thuốc này được coi là thân thiện với gan, nhưng đã có báo cáo về độc tính với gan và vàng da.

Tác dụng không mong muốn (ADR)	Khả năng dung nạp: Thay đổi; nhiều bệnh nhân dung nạp kém do độc tính thần kinh tâm thần phổ biến. Rất thường gặp: Không có khả năng tập trung, lơ đãng, bệnh thần kinh (30%) và trầm cảm (10%). Thường gặp: Tâm thần phân liệt (7,6%). Ít gặp: Co giật (3%), vàng da, ý định tự tử và các vấn đề về da. Các tác dụng phụ nghiêm trọng trên hệ thần kinh trung ương có thể liên quan đến nồng độ đỉnh >35 mcg/ml, nhưng cũng có thể thấy trong phạm vi điều trị bình thường, đặc biệt ở những bệnh nhân có tình trạng sức khỏe tâm thần từ trước.
Chống chỉ định	Có các tình trạng sức khỏe tâm thần hoặc thần kinh nghiêm trọng từ trước bao gồm rối loạn co giật, trầm cảm, lo âu, bệnh loạn thần, rối loạn nhân cách hoặc lạm dụng rượu và các chất gây nghiện khác.
Tương tác thuốc	Tăng nguy cơ độc tính trên hệ thần kinh trung ương khi dùng cùng với Isoniazid. Dùng đồng thời với Delamanid có thể làm tăng nguy cơ xảy ra các tác dụng phụ về thần kinh, đặc biệt là ở trẻ em.
Tương tác với thức ăn	Tốt nhất nên uống khi bụng đói, với nước trái cây hoặc thuốc kháng axit. Nên tránh các bữa ăn nhiều chất béo, cũng như rượu, vì rượu làm tăng nguy cơ co giật.
Giám sát sử dụng thuốc	Nên theo dõi ban đầu và hàng tháng tình trạng trầm cảm bằng một công cụ (ví dụ: Chỉ số trầm cảm Beck). Nếu có thể theo dõi thuốc điều trị, nồng độ đỉnh nên đạt được trong vòng 1–2 tuần đầu tiên của liệu pháp và theo dõi liên tục trong quá trình điều trị. Nồng độ đỉnh nên được giữ ở mức <35 mcg/ml. Khi dùng delamanid và cycloserine đồng thời, việc theo dõi các tác dụng phụ về thần kinh tâm thần là rất quan trọng. Những sự kiện này nên được báo cáo thông qua hệ thống cảnh giác được quốc gia.
Giáo dục người bệnh và các dấu hiệu cảnh báo	Bệnh nhân cần được hướng dẫn thông báo ngay cho nhân viên y tế nếu xảy ra bất kỳ triệu chứng nào sau đây: • co giật; • run rẩy, khó nói hoặc suy nghĩ hoặc mất trí nhớ; • trầm cảm hoặc có ý định làm hại bản thân hoặc người khác; và

	• lo lắng, lú lẫn hoặc thay đổi tính cách (ví dụ: hành vi hung hăng).
Delamanid (Dlm)	
Nhóm thuốc	Nitroimidazole
Hoạt động chống lại vi khuẩn lao, cơ chế hoạt động và chuyển hóa	Mục tiêu: Thành tế bào M. tuberculosis.Ức chế quá trình tổng hợp axit methoxymycolic và ketomycolic, là các thành phần của thành tế bào mycobacteria. Hoạt động: Diệt khuẩn, hoạt động mạnh trong ống nghiệm. Hoạt động khử trùng tiềm tàng vì các dẫn xuất nitroimidazooxazole được cho là tạo ra các loài nitơ phản ứng, bao gồm nitơ oxit, gây ngộ độc tế bào. Thời gian bán hủy và bài tiết: Tiền chất được kích hoạt bởi nitroreductase mycobacteria và liên kết chặt chẽ với protein huyết tương. Thuốc được chuyển hóa chủ yếu bởi albumin và ở mức độ thấp hơn bởi isoenzyme CYP3A4 trong gan (cytochrome P450). Thời gian bán hủy là 30–38 giờ. Thuốc được bài tiết chủ yếu qua phân, với tỷ lệ bài tiết qua nước tiểu dưới 5%.
Kháng chéo	Có rất ít thông tin được công bố về các đột biến kháng thuốc, tần suất và mối tương quan với sự liên quan về mặt lâm sàng.
Liều	• Người lớn: 200 mg mỗi ngày (liều tối đa hàng ngày là 200 mg). • Trẻ em: Không giới hạn độ tuổi. Viên nén là lựa chọn ưu tiên. Xem Phụ lục của sổ tay hướng dẫn để biết các dải cân nặng. • Suy thận: Không cần điều chỉnh liều đối với suy thận nhẹ đến trung bình; không có dữ liệu về việc sử dụng ở những bệnh nhân suy thận nặng. Ban đầu, delamanid không được khuyến cáo cho những bệnh nhân suy thận nặng.
Cách dùng	Đường uống. Nên sử dụng dạng viên nén 25 mg ở trẻ em. Viên nén Delamanid dành cho người lớn (50 mg) nghiền nát và hòa tan trong nước đã được chứng minh là có tác dụng tương đương sinh học với viên nén nuốt toàn bộ, và có thể sử dụng ở trẻ nhỏ hoặc những người không thể nuốt toàn bộ viên nếu không có dạng viên nén.

Dạng bào chế	Viên nén phân tán 25 mg. Viên nén bao phim 50 mg
Bảo quản	Nên bảo quản ở nhiệt độ phòng (15–25 °C) và trong bao bì gốc để tránh ẩm.
Hấp thụ qua đường miệng	Sự hấp thụ tăng lên khi dùng bữa ăn tiêu chuẩn (gấp khoảng 2,7 lần so với khi nhịn ăn); 25–47% liều delamanid được hấp thụ sau khi uống cùng với thức ăn.
Phân bố vào dịch não tủy	Một nghiên cứu cho thấy rằng, mặc dù nồng độ thuốc trong dịch não tủy tương đối thấp, delamanid đạt được nồng độ thích hợp trong mô não và dạng uống có thể đủ để có tác dụng điều trị viêm màng não do lao.
Các trường hợp đặc biệt	Sử dụng trong thời kỳ mang thai hoặc cho con bú: Dữ liệu về việc sử dụng delamanid trong thời kỳ mang thai còn hạn chế. Dữ liệu trên động vật không cho thấy bằng chứng về khả năng gây quái thai. Nhà sản xuất cho phép sử dụng thuốc này ở phụ nữ mang thai trong phác đồ sử dụng nhân đạo của họ. Mặc dù loạt ca bệnh phụ nữ mang thai dùng delamanid còn ít, nhưng tất cả trẻ sơ sinh đều có kết quả sinh nở tuyệt vời, cho thấy phụ nữ mang thai cần thuốc không bị từ chối tiếp cận. Ở động vật, delamanid và các chất chuyển hóa của thuốc này xuất hiện trong sữa mẹ. Không có thông tin từ các nghiên cứu trên người, nhưng thuốc thường không được khuyến cáo trong thời kỳ cho con bú. Bệnh nhân có bệnh thận: Không cần điều chỉnh liều ở những bệnh nhân suy thận nhẹ đến trung bình, nhưng delamanid không được khuyến cáo cho những bệnh nhân suy thận nặng. Bệnh nhân có bệnh gan: Không cần điều chỉnh liều ở những bệnh nhân suy gan nhẹ, nhưng delamanid không được khuyến cáo ở những bệnh nhân suy gan trung bình đến nặng. Bệnh nhân có bệnh tim: Bệnh nhân có nhiều yếu tố nguy cơ tim mạch, bao gồm kéo dài khoảng QTc, không nên dùng delamanid trừ khi lợi ích tiềm năng của việc điều trị được dự kiến sẽ lớn hơn các rủi ro có thể xảy ra. Đối với tất cả bệnh nhân, nên làm điện tâm đồ trước khi bắt đầu điều trị, sau đó hàng tháng trong suốt quá trình điều trị. Bệnh nhân có nồng độ albumin huyết thanh <3,4 g/mL (nhưng ít

	nhất là 2,8 g/mL) hoặc có yếu tố nguy cơ tim mạch nên được theo dõi điện tâm đồ thường xuyên hơn. Nên kiểm tra và điều chỉnh các chất điện giải trong huyết thanh khi cần thiết. Sử dụng ở bệnh nhân suy dinh dưỡng: Delamanid chống chỉ định ở bệnh nhân có nồng độ albumin huyết thanh <2,8 g/mL. Tuy nhiên, các nghiên cứu PD và PK gần đây cho thấy không có thay đổi nào liên quan đến nồng độ albumin. Sử dụng trên 6 tháng và kết hợp với bedaquiline được xem là an toàn.
Tác dụng không mong muốn (ADR)	Dung nạp: Dung nạp tốt, hồ sơ độc tính thấp. Ít gặp: Kéo dài QTc (trung bình 5–15 msec, đạt đỉnh ở tuần thứ 8). Kéo dài QTc chung ở các nhóm sử dụng delamanid, bedaquiline và các thuốc kéo dài QTc khác là 2,7%, với thời gian xuất hiện trung bình là 2,5 tháng, không có trường hợp tử vong do tim nào được báo cáo. Các tác dụng khác là buồn nôn, nôn, chóng mặt, mất ngủ, lo lắng, ảo giác, kinh hoàng về đêm và đau bụng trên.
Chống chỉ định	Quá mẫn cảm với delamanid. Nồng độ albumin huyết thanh <2,8 g/mL. Thận trọng khi dùng cho bệnh nhân nhạy cảm với lactose. Ngừng hoặc không dùng khi có: • loạn nhịp thất có ý nghĩa lâm sàng; • Khoảng QTcF >500 msec (xác nhận bằng ECG lặp lại); • bệnh gan nặng; hoặc • điện giải bất thường. Thận trọng khi dùng trong các trường hợp có thể làm tăng khoảng QT: Ở bệnh nhân >60 tuổi, suy tim, hội chứng QT dài, tiền sử TdP, hạ kali máu, suy giáp không được điều trị, BMI thấp, nhiễm HIV và sử dụng đồng thời các thuốc kéo dài QT khác. Bất kỳ biến cố ngất xỉu nào (ví dụ như ngất xỉu) hoặc hội hợ nên được đánh giá y tế ngay lập tức và ECG. Trong một số nghiên cứu theo dõi hồi cứu về tỷ lệ kéo dài khoảng QTc và các biến cố tim mạch, mức tăng là khiêm tốn và không có trường hợp

	loạn nhịp tim hoặc tử vong liên quan nào được báo cáo, ngay cả khi dùng đồng thời bedaquiline và delamanid.
Tương tác thuốc	Khả năng tương tác thuốc-thuốc thấp. Nên tránh dùng đồng thời các chất gây cảm ứng CYP3A mạnh (ví dụ như rifampicin và carbamazepine). Nên cân nhắc dùng đồng thời với các chất ức chế CYP3A mạnh (ví dụ như ritonavir và ketoconazole): cần theo dõi điện tâm đồ thường xuyên. Chưa phát hiện thấy tương tác nào giữa delamanid, dolutegravir và các thuốc kháng vi-rút chính. Delamanid có thể làm giảm đông máu phụ thuộc vitamin K và làm tăng thời gian prothrombin và thời gian thromboplastin một phần được hoạt hóa. Dùng chung với các thuốc khác kéo dài trực tiếp hoặc gián tiếp khoảng QT có thể gây kéo dài thêm, cần thận trọng và theo dõi: • thuốc chống lao: fluoroquinolone, clofazimine và bedaquiline; và • thuốc phụ trợ và thuốc thông thường: azole, macrolide, metoclopramide, efavirenz, furosemide, hydrochlorothiazide, citalopram, escitalopram, methadone, thuốc chống loạn nhịp tim và các thuốc khác. Dùng đồng thời với cycloserine có thể làm tăng nguy cơ các tác dụng phụ về thần kinh tâm thần, đặc biệt là ở trẻ em.
Tương tác với thức ăn	Delamanid nên được dùng cùng với thức ăn và tránh uống rượu.
Giám sát sử dụng thuốc	Trước khi bắt đầu dùng delamanid, điều quan trọng là phải đảm bảo rằng mức albumin là 2,8 g/dL hoặc cao hơn. Nên lấy điện tâm đồ và điện giải cơ bản bất cứ khi nào có thể trước khi bắt đầu điều trị và lặp lại nếu cần (ví dụ: kéo dài QTc đã được ghi nhận hoặc nhiều yếu tố nguy cơ kéo dài QTc).

	Khi dùng đồng thời delamanid và cycloserine, việc theo dõi các tác dụng phụ về thần kinh tâm thần là rất quan trọng. Những biến cố này cần được báo cáo thông qua hệ thống được cảnh giác quốc gia.
Giáo dục người bệnh và các dấu hiện cảnh báo	Bệnh nhân cần được hướng dẫn thông báo ngay cho bác sĩ nếu bất kỳ trường hợp nào sau đây xảy ra: • Tiền sử bệnh tim, đau tim, hội chứng QT dài bẩm sinh hoặc các vấn đề về nhịp tim; • Bệnh gan hoặc thận; • HIV; hoặc • Đang mang thai hoặc có ý định mang thai.
Ethambutol (E)	
Nhóm thuốc	Không phân nhóm
Hoạt động chống lại vi khuẩn lao, cơ chế hoạt động và chuyển hóa	Mục tiêu: Thành tế bào M. tuberculosis. Thuốc ức chế sự tổng hợp arabinogalactan và lipoarabinomannan (lớp thành tế bào đặc biệt thường từ các loài Mycobacterium), ngăn ngừa sự phân chia. Hoạt động: Hoạt động diệt khuẩn thấp (kìm khuẩn; chỉ diệt khuẩn ở mức liều cao). Ở liều dùng trong thời gian dài, ethambutol bảo vệ chống lại sự phát triển thêm của tình trạng kháng thuốc kháng thuốc khác. Thời gian bán hủy và bài tiết: có thời gian bán hủy là 3,3 giờ; chủ yếu là bài tiết qua thận (20–22% liều dùng được đào thải dưới dạng không đổi trong phân)
Kháng chéo	Không ghi nhận
Liều	• Người lớn: 15–25 mg/kg/ngày. Liều tối đa hàng ngày là 1200 mg. • Trẻ em: Xem Phụ lục của sổ tay hướng dẫn để biết các dải cân nặng. • Suy thận hoặc thẩm phân: 15–25 mg/kg/liều, ba lần một tuần (không hàng ngày). Xem Phụ lục của sổ tay hướng dẫn để biết liều dùng dựa trên cân nặng ở người lớn và trẻ em.

Cách dùng	Đường uống
Dạng bào chế	Viên nén phân tán 100 mg. Viên nén bao phim 400 mg. Việc nghiền nát và hòa tan viên nén 400 mg trong 10 mL nước có thể giúp trẻ nhỏ hoặc những người không thể nuốt nguyên viên dạng viên, và tránh việc chia nhỏ các chế phẩm dạng rắn, mặc dù khả dụng sinh học của viên nén người lớn đã hòa tan và nghiền nát vẫn chưa chắc chắn (nên dùng viên nén phân tán).
Bảo quản	Nên bảo quản ở nhiệt độ dưới 30 °C.
Hấp thụ qua đường miệng	Có khả dụng sinh học 80%, không phụ thuộc vào thức ăn.
Phân bố vào dịch não tủy	Không thấm qua màng não được.
Các trường hợp đặc biệt	Sử dụng trong thời kỳ mang thai hoặc cho con bú: Ethambutol được coi là an toàn trong thời kỳ mang thai; có thể sử dụng trong thời kỳ cho con bú nhưng có thể xuất hiện trong sữa mẹ. Sử dụng ở bệnh nhân thận: Nên thận trọng khi sử dụng; ethambutol được đào thải qua thận. Cần điều chỉnh liều (xem phần Liều ở trên) vì có nguy cơ độc tính tăng lên. Sử dụng ở người béo phì: Nguy cơ quá liều mãn tính; cần điều chỉnh liều (xem phần Liều, ở trên). Sử dụng ở bệnh nhân gan: Được coi là an toàn.
Tác dụng không mong muốn (ADR)	Khả năng dung nạp: Được dung nạp tốt; tác dụng phụ thường liên quan đến quá liều mãn tính (ví dụ: đơn thuốc sai, suy thận hoặc quá liều ở người béo phì). Ít gặp: Giảm thị lực và thị lực màu (viêm dây thần kinh sau nhãn cầu). Tác dụng có thể liên quan đến liều lượng và thời gian điều trị; nên ngừng dùng ethambutol trong trường hợp viêm dây thần kinh thị giác vì đã có báo cáo về tình trạng mù không hồi phục. Hiếm gặp: Độc tính với gan.

Chống chỉ định	Viêm dây thần kinh thị giác từ trước hoặc các vấn đề nghiêm trọng về thị lực; thay đổi thị lực sau khi sử dụng ethambutol.
Tương tác thuốc	Khả năng tương tác thuốc-thuốc thấp. Không có tương tác lớn với CYP450. Nên tránh sử dụng đồng thời với thuốc kháng axit có chứa nhôm hydroxide trong ít nhất 4 giờ sau khi dùng ethambutol.
Tương tác với thức ăn	Không có tương tác; thức ăn có thể làm giảm kích ứng đường tiêu hóa.
Giám sát sử dụng thuốc	Bệnh nhân nên được tư vấn để báo cáo bất kỳ thay đổi nào về thị lực. Nên thực hiện theo dõi thị lực và phân biệt màu sắc ban đầu và hàng tháng; cần đặc biệt chú ý đến những cá nhân dùng liều cao hơn hoặc bị suy thận. Mỗi mắt phải được kiểm tra riêng biệt và cả hai mắt phải được kiểm tra cùng nhau.
Giáo dục người bệnh và các dấu hiệu cảnh báo	Có thể dùng cùng thức ăn hoặc khi bụng đói. Bệnh nhân cần được hướng dẫn thông báo ngay cho bác sĩ nếu xảy ra bất kỳ trường hợp nào sau đây: Bất kỳ vấn đề nào về thay đổi thị lực, mờ mắt, mù màu, khó nhìn hoặc đau mắt.
Ethionamide (Eto) hoặc Prothionamide (Pto)	
Nhóm thuốc	Nhóm carbothionamides, dẫn xuất của axit isonicotinic
Hoạt động chống lại vi khuẩn lao, cơ chế hoạt động và chuyển hóa	Ethionamide và prothionamide (một chất tương tự propyl của ethionamide) đều là thioamide; chúng có hiệu quả tương tự nhau và được coi là có thể thay thế cho nhau; tuy nhiên, ethionamide có sẵn rộng rãi hơn. Cũng như pyrazinamide, chúng là dẫn xuất axit nicotinic liên quan đến isoniazid. Mục tiêu: Thành tế bào M. tuberculosis. Ethionamide và prothionamide là tiền chất thuốc. Sau khi hoạt hóa bằng enzym bởi EthA của vi khuẩn lao, chất chuyển hóa hoạt động ức chế enzym inhA, chịu trách nhiệm cho quá trình tổng hợp axit mycolic (axit mycolic là một phần thiết yếu của thành tế bào mycobacterium), với cơ chế tương tự như isoniazid. Hoạt động: Diệt khuẩn yếu (tùy thuộc vào nồng độ thuốc đạt được trong mô, chủ yếu là kìm khuẩn).

	Thời gian bán hủy và bài tiết: Có thời gian bán hủy là 2–3 giờ. Bài tiết qua quá trình chuyển hóa ở gan.
Kháng chéo	Có sự kháng chéo hoàn toàn giữa ethionamide và prothionamide. Trong trường hợp đột biến ở gen inhA, có sự kháng chéo với isoniazid (kháng ethionamide và prothionamide ở mức độ cao, nhưng kháng isoniazid ở mức độ thấp)
Liều	• Người lớn: 15–20 mg/kg/ngày; liều tối đa hàng ngày là 1 g. Nên dùng liều một lần mỗi ngày nhưng bác sĩ lâm sàng có thể chia thành 2 liều nếu khả năng dung nạp là vấn đề hoặc cho đến khi khả năng dung nạp được cải thiện. Nhiều cá nhân cần tăng dần liều và điều trị do rối loạn tiêu hóa. • Trẻ em: Xem Phụ lục sổ tay hướng dẫn để biết các dải cân nặng. • Suy thận hoặc chạy thận nhân tạo: Không thay đổi. • Pyridoxine (vitamin B6): Không có đủ dữ liệu để hỗ trợ việc dùng vitamin B6 có hệ thống cho người lớn hoặc trẻ em đang dùng ethionamide và prothionamide. Xem Phụ lục sổ tay hướng dẫn để biết liều dùng dựa trên cân nặng ở người lớn và trẻ em.
Cách dùng	Đường uống. Việc nghiền nát và hòa tan viên nén 250 mg trong 10 mL nước có thể giúp trẻ nhỏ hoặc những người không thể nuốt nguyên viên thuốc dễ dàng hơn; điều này giúp tránh việc phân chia các chế phẩm dạng rắn, mặc dù khả dụng sinh học của viên nén dành cho người lớn đã hòa tan và nghiền nát vẫn chưa chắc chắn (nên dùng viên nén phân tán).
Dạng bào chế	Viên nén phân tán 125 mg (chỉ có ethionamide). Viên nén bao phim 250 mg (ethionamide và prothionamide)
Bảo quản	Nên bảo quản ở nơi khô ráo, nhiệt độ dưới 30°C.
Hấp thụ qua đường miệng	Có khả dụng sinh học đường uống gần như đầy đủ nhưng có khả năng hấp thu không đều, có thể do các rối loạn đường tiêu hóa liên quan.

Phân bố vào dịch não tủy	Nồng độ gần bằng nồng độ trong huyết thanh; một nghiên cứu nhi khoa đánh giá nồng độ thuốc trong dịch não tủy cho thấy ethionamide nên được dùng ở liều cao hơn trong phạm vi liều dùng cho bệnh nhân bị viêm màng não.
Các trường hợp đặc biệt	Sử dụng trong thời kỳ mang thai hoặc cho con bú: Những loại thuốc này thường được tránh dùng trong thời kỳ mang thai do buồn nôn và nôn tăng, nguy cơ giảm TSH (là yếu tố cơ bản đối với phụ nữ mang thai và thai nhi) và báo cáo hạn chế về khả năng gây quái thai. Nồng độ TSH cần được theo dõi và bổ sung nếu cần để ngăn ngừa bệnh suy giáp bẩm sinh. Có rất ít dữ liệu về việc sử dụng những loại thuốc này trong thời kỳ cho con bú: ước tính rằng 20% liều điều trị cho trẻ sơ sinh sẽ được truyền sang trẻ qua sữa mẹ (trẻ sơ sinh cần được bổ sung vitamin B6 nếu bú mẹ). Trẻ em: Nồng độ TSH cần được theo dõi và bổ sung nếu cần để tránh tình trạng chậm phát triển và khuyết tật trí tuệ vĩnh viễn. Sử dụng ở bệnh nhân thận: Không cần phòng ngừa đối với suy thận. Sử dụng ở bệnh nhân gan: Những loại thuốc này có thể gây độc cho gan tương tự như isoniazid; cần thận trọng khi sử dụng trong bệnh gan.
Tác dụng không mong muốn (ADR)	Khả năng dung nạp: Không dung nạp. Phổ biến: Hầu hết bệnh nhân (người lớn và trẻ em) sẽ gặp phải tình trạng không dung nạp đường tiêu hóa liên quan đến liều lượng với ethionamide và prothionamide, dẫn đến buồn nôn, nôn, vị kim loại, chán ăn, khó chịu ở bụng, tiêu chảy và sụt cân. Các triệu chứng được điều chỉnh bằng thức ăn hoặc bằng cách uống thuốc trước khi đi ngủ. Nhiều cá nhân cần tăng dần liều lượng và điều trị do rối loạn đường tiêu hóa. Việc dùng thuốc chống nôn trước thường có ích. Tình trạng rối loạn đường tiêu hóa có thể tăng lên khi sử dụng đồng thời axit paraaminosalicylic.

	Ít gặp: Suy giáp ở người lớn thường là dưới lâm sàng và có thể hồi phục nhưng có khả năng gây ra hậu quả quan trọng ở phụ nữ mang thai và trẻ em, cần theo dõi TSH và bổ sung levothyroxine. Nguy cơ suy giáp tăng lên khi dùng thuốc với axit para-aminosalicylic. Có thể xảy ra độc tính với gan và nguy cơ tăng lên khi sử dụng đồng thời rifampicin. Các tác dụng phụ về thần kinh (ví dụ co giật) có thể tăng lên ở những bệnh nhân cũng dùng cycloserine. Hiếm gặp: Vú to ở nam giới, rụng tóc, mụn trứng cá, bất lực và kinh nguyệt không đều.
Chống chỉ định	Nhạy cảm với ethionamide và prothionamide hoặc isoniazid.
Tương tác thuốc	Tăng tạm thời nồng độ isoniazid trong huyết thanh. Không có tương tác thuốc- thuốc chính nào được tìm thấy nhưng có khả năng tăng tác dụng phụ khi có thuốc chống lao khác (axit para-aminosalicylic, cycloserine, isoniazid và rifampicin).
Tương tác với thức ăn	Có thể dùng cùng hoặc không cùng thức ăn. Dùng ethionamide và prothionamide cùng thức ăn có thể làm giảm tình trạng khó chịu ở đường tiêu hóa. Nên tránh uống rượu vì có thể làm tăng nguy cơ phản ứng loạn thần.
Giám sát sử dụng thuốc	TSH cần được theo dõi để tìm bằng chứng suy giáp cần liệu pháp thay thế; cần theo dõi thuốc điều trị nếu nghi ngờ kém hấp thu. Cần theo dõi xét nghiệm chức năng gan.
Giáo dục người bệnh và các dấu hiệu cảnh báo	Nên dùng cùng thức ăn. Bệnh nhân cần được hướng dẫn thông báo ngay cho bác sĩ nếu xảy ra bất kỳ trường hợp nào sau đây: • Co giật, thay đổi tính cách như trầm cảm, lú lẫn hoặc hung hăng; • Buồn nôn và nôn dữ dội hoặc mất nước; • Vàng da hoặc mắt hoặc nước tiểu sẫm màu; hoặc • Sưng vú.
Imipenem–cilastatin (Imp–Cln)	
Nhóm thuốc	Beta-lactam – carbapenem

Hoạt động chống lại vi khuẩn lao, cơ chế hoạt động và chuyển hóa	Mục tiêu: Thành tế bào M. tuberculosis. Imipenem là một loại kháng sinh beta-lactam thuộc phân nhóm carbapenem. Thuốc cần được sử dụng kết hợp với axit clavulanic để ngăn chặn quá trình tiết β-lactamase có trong vi khuẩn như M. tuberculosis, nếu không sẽ bất hoạt hầu hết các penicillin. Carbapenem có một số cơ chế hoạt động, bao gồm bất hoạt các protein liên kết penicillin và transpeptidases, ức chế quá trình tổng hợp sinh học lớp peptidoglycan của thành tế bào vi khuẩn (tạo ra sự phân hủy) hoặc can thiệp vào quá trình hình thành thành tế bào. Hoạt động: Hoạt động diệt khuẩn và có thể là hoạt động khử trùng. Thời gian bán hủy và bài tiết: Imipenem bị phân hủy nhanh chóng bởi dipeptidases ống thận gần; do đó, thuốc được sử dụng kết hợp với chất ức chế dipeptidase cilastatin. Sau khi tiêm tĩnh mạch, imipenem có thời gian bán hủy là 1 giờ; sau khi tiêm IM, thuốc có thời gian bán hủy là 1,3–5,1 giờ. Cilastatin được chuyển hóa một phần qua thận. Imipenem chủ yếu được bài tiết qua nước tiểu (70%).
Kháng chéo	Imipenem và meropenem có thể có khả năng kháng chéo, nhưng bằng chứng về M. tuberculosis còn hạn chế.
Liều	Không nên dùng những loại thuốc này cho trẻ em dưới 15 tuổi. • Người lớn: 1000 mg hai lần mỗi ngày. Liều tối đa hàng ngày là 2000 mg. • Suy thận hoặc chạy thận: Điều chỉnh liều dựa trên mức độ nghiêm trọng của suy thận; ví dụ, 750 mg mỗi 12 giờ đối với độ thanh thải creatinine 20–40 mL/phút hoặc 500 mg mỗi 12 giờ đối với độ thanh thải creatinine <20 mL/phút. Xem Phụ lục của sổ tay hướng dẫn để biết liều dùng dựa trên cân nặng ở người lớn.
Cách dùng	Không hấp thụ qua đường uống. Có thể dùng qua đường tĩnh mạch hoặc tiêm bắp. Mỗi liều phải được dùng trước 30–60 phút clavulanate (xem tờ thông tin thuốc amoxicillin–clavulanic acid để biết liều dùng). Tiêm tĩnh mạch: Truyền dịch phải chậm và có thể mất 20–60 phút để hoàn tất (hoặc thậm chí lâu hơn trong trường hợp buồn nôn). Đối với việc sử dụng lâu dài như một phần của quá trình điều trị bệnh lao, hãy cân nhắc việc đặt đường truyền trung tâm được chèn ngoại vi.

Dạng bào chế	Bột tiêm, 500 mg/500 mg trong lọ 10 mL
Bảo quản	Bột phải được giữ ở nhiệt độ phòng (15–25 °C); sản phẩm đã pha lại phải được sử dụng trong vòng 2 giờ và không được đông lạnh. Bất kỳ sản phẩm chưa sử dụng hoặc vật liệu thải nào phải được xử lý theo quy định của địa phương.
Hấp thụ qua đường miệng	Không áp dụng
Phân bố vào dịch não tủy	Khả năng thẩm thấu dịch não tủy tốt. Meropenem thường được ưu tiên dùng cho bệnh viêm màng não do lao và cho trẻ em vì nguy cơ co giật tăng cao liên quan đến việc sử dụng imipenem.
Các trường hợp đặc biệt	Sử dụng trong thời kỳ mang thai hoặc cho con bú: Có thông tin hạn chế về việc sử dụng thuốc này trong thời kỳ mang thai; tính an toàn trong thời kỳ cho con bú chưa được biết. Sử dụng ở bệnh nhân thận: Cần điều chỉnh liều (xem phần Liều ở trên); liều dùng sau khi chạy thận. Sử dụng ở bệnh nhân gan: Men gan tăng cao đã được ghi nhận ở 6% bệnh nhân, nhưng chưa có tổn thương gan rõ ràng nào được ghi nhận.
Tác dụng không mong muốn (ADR)	Khả năng dung nạp: Ít dung nạp, do gián đoạn cuộc sống hàng ngày do truyền dịch kéo dài và phải chăm sóc đường truyền trung tâm được đưa vào ngoại vi, có thể cần trong nhiều tháng. Thường gặp: Tiêu chảy, buồn nôn hoặc nôn; nhiễm nấm men (tưa miệng). Ít gặp: Viêm đại tràng giả mạc (phát triển quá mức Clostridioides difficile). Hiếm gặp: Co giật (ghi nhận khi nhiễm trùng CNS), hội hộp.
Chống chỉ định	Không dung nạp carbapenem. Viêm màng não (sử dụng meropenem thay vì imipenem–cilastatin).
Tương tác thuốc	Khả năng tương tác thuốc-thuốc thấp. Ganciclovir: Tăng nguy cơ co giật. Valproate: Imipenem làm giảm nồng độ valproate trong huyết thanh. Tránh sử dụng đồng thời
Tương tác với thức ăn	Không ghi nhận

Giám sát sử dụng thuốc	Theo dõi các dấu hiệu và triệu chứng lâm sàng.
Giáo dục người bệnh và các dấu hiệu cảnh báo	Hỏi bệnh nhân về thuốc dùng đồng thời với ganciclovir hoặc tiền sử dị ứng với penicillin hoặc cephalosporin. Bệnh nhân nên được hướng dẫn thông báo bác sĩ nếu bất kỳ trường hợp nào sau đây xảy ra: • Tiêu chảy nặng (phân nước hoặc có máu); • Co giật hoặc động kinh; hoặc • Nhịp tim nhanh hoặc không đều.
Isoniazid high dose (Hh)	
Nhóm thuốc	Axit isonicotinic hydrazide
Hoạt động chống lại vi khuẩn lao, cơ chế hoạt động và chuyển hóa	Mục tiêu: Thành tế bào M. tuberculosis. Isoniazid là một tiền chất thuốc sau khi được kích hoạt bởi enzyme katG (catalase của vi khuẩn), sẽ ngăn chặn hoạt động của enzyme inhA chịu trách nhiệm cho quá trình tổng hợp sinh học các axit mycolic, một thành phần chính của thành tế bào mycobacteria. Isoniazid là một thuốc điều trị lao hàng đầu có thể có hiệu quả như một tác nhân hàng thứ hai nếu được sử dụng ở liều cao khi không có tình trạng kháng thuốc ở mức độ cao. Hoạt động: Có tác dụng diệt khuẩn mạnh đối với M. tuberculosis nội bào và ngoại bào đang phát triển tích cực. Cho đến nay, isoniazid được coi là thuốc diệt khuẩn mạnh nhất trong số các thuốc hàng đầu và hàng thứ hai. Thời gian bán hủy và bài tiết: Chủ yếu là chuyển hóa ở gan (N-acetyl transferase). Thời gian bán hủy là 0,5–1,6 giờ ở các acetylator nhanh và 2–5 giờ ở các acetylator chậm (tốc độ acetylation ở người được xác định về mặt di truyền). Isoniazid được bài tiết 50–70% qua nước tiểu.
Kháng chéo	Đột biến ở vùng khởi động inhA có thể gây ra tình trạng kháng isoniazid ở mức độ thấp và kháng thionamide.
Liều	Trong điều trị lao kháng thuốc, có thể sử dụng liều isoniazid cao hơn như một phần của phác đồ 9 tháng ngắn hơn.

	• Người lớn: 10–15 mg/kg/ngày. Liều hàng ngày tiêu chuẩn là 300 mg/kg; liều cao là 600 mg. • Trẻ em: Xem Phụ lục sổ tay hướng dẫn để biết các dải cân nặng. • Suy thận hoặc thẩm phân: 300 mg một lần mỗi ngày. • Pyridoxine (vitamin B6): Nên sử dụng khi dùng isoniazid liều cao. Phụ nữ mang thai và sau sinh và trẻ sơ sinh bú sữa mẹ hoàn toàn nên luôn dùng vitamin B6 trong khi dùng isoniazid. Xem Phụ lục sổ tay hướng dẫn để biết liều dùng dựa trên cân nặng ở trẻ em.
Cách dùng	Đường uống
Dạng bào chế	Dung dịch uống 50 mg/5 mL. Viên nén phân tán 100 mg. Viên nén có khía và không khía 100 mg. Viên nén có khía và không khía 300 mg. Nghiền và hòa tan viên nén không bao (100 mg và 300 mg) trong 10 mL nước có thể giúp trẻ nhỏ hoặc những người không thể nuốt nguyên viên thuốc dễ uống hơn; cách này cũng tránh được việc phân đoạn các chế phẩm dạng rắn, mặc dù khả dụng sinh học của viên nén người lớn đã hòa tan, nghiền nát vẫn chưa chắc chắn (viên nén phân tán được ưa chuộng hơn).
Bảo quản	Dung dịch uống nên được bảo quản dưới 25–30 °C. Viên nén nên được bảo quản dưới 30 °C và tránh ánh sáng. Viên nén phân tán nên được bảo quản tránh ẩm.
Hấp thụ qua đường miệng	Hấp thụ tốt qua đường uống hoặc tiêm bắp. Hấp thụ tốt nhất khi bụng đói (nồng độ đỉnh giảm >50% nếu dùng cùng bữa ăn nhiều chất béo).
Phân bố vào dịch não tủy	Là một phân tử nhỏ ưa mỡ ở mức độ vừa phải, nồng độ trong Dịch não tủy tương đương với nồng độ trong huyết tương ở màng não bị viêm, nhưng chỉ bằng 20% nồng độ trong huyết tương ở màng não không bị viêm.

Các trường hợp đặc biệt	Sử dụng trong thời kỳ mang thai hoặc cho con bú: Không chống chỉ định sử dụng thuốc này. Khi cho con bú, cả trẻ sơ sinh và mẹ đều nên bổ sung pyridoxine. Sử dụng ở bệnh nhân thận: Không cần điều chỉnh liều trong trường hợp suy thận, nhưng nên bổ sung pyridoxine. Sử dụng ở bệnh nhân gan: Thuốc có thể làm trầm trọng thêm tình trạng suy gan và nên sử dụng thận trọng.
Tác dụng không mong muốn (ADR)	Khả năng dung nạp: Dung nạp tốt. Thường gặp: Bệnh thần kinh ngoại biên: tê, yếu, ngứa ran, hoặc đau rát ở tay hoặc chân; buồn nôn, nôn và khó chịu dạ dày; và kết quả xét nghiệm chức năng gan bất thường (viêm gan do transamin). Ít gặp: Viêm gan (nguy cơ cao hơn ở người lớn tuổi, lạm dụng rượu, mang thai, viêm gan do vi-rút, bệnh gan nhiễm mỡ hoặc viêm gan nhiễm mỡ không do rượu và lao gan); và sốt, ớn lạnh, đau khớp (đau khớp) và các tác dụng nhẹ lên hệ thần kinh trung ương (tăng lên khi dùng đồng thời cycloserine). Hiếm gặp: Phản ứng quá mẫn (dị ứng) nghiêm trọng; các vấn đề về gan nghiêm trọng và đôi khi gây tử vong (thường gặp hơn ở liệu pháp đơn trị isoniazid, ít gặp hơn ở liệu pháp đồng thời rifampicin–isoniazid); và lupus do thuốc.
Chống chỉ định	Bệnh nhân có tình trạng kháng isoniazid ở mức độ cao mà phác đồ có chứa isoniazid đã thất bại. Tiền sử phản ứng dị ứng với isoniazid hoặc ethionamide hoặc prothionamide.
Tương tác thuốc	Nên uống khi bụng đói (1 giờ trước hoặc 2 giờ sau bữa ăn); khả năng hấp thụ và sinh khả dụng giảm khi uống cùng thức ăn. Trong trường hợp đau dạ dày, isoniazid có thể uống cùng với đồ ăn nhẹ. Nên uống riêng với thuốc kháng axit (làm giảm khả năng hấp thụ). Nên tránh uống rượu vì có thể làm tăng nguy cơ gây viêm gan và bệnh thần kinh ngoại biên. Nên tránh uống caffeine và sô cô la, cũng như các loại thực phẩm và thực phẩm bổ sung có chứa histamine và tyramine.

Tương tác với thức ăn	Khả năng tương tác thuốc-thuốc thấp. Isoniazid là chất ức chế CYP3A4 yếu và có thể làm tăng nồng độ của một số chất nền của enzyme cytochrome P450 như phenytoin (làm tăng nồng độ) và carbamazepine (nguy cơ gây độc cho gan). Rượu có thể làm tăng nguy cơ co giật. Có nguy cơ tăng độc tính trên hệ thần kinh trung ương khi dùng isoniazid đồng thời với cycloserine.
Giám sát sử dụng thuốc	Nên tiến hành theo dõi lâm sàng và xét nghiệm chức năng gan, lý tưởng nhất là hàng tháng. Đối với những bệnh nhân đang dùng nhiều loại thuốc điều trị lao hoặc các loại thuốc gây độc cho gan khác, hoặc có bệnh gan tiềm ẩn (bao gồm viêm gan do vi-rút), nên xét nghiệm chức năng gan ban đầu . Xét nghiệm chức năng gan theo dõi được xác định dựa trên các mối quan tâm ban đầu và các triệu chứng của tình trạng độc gan.
Giáo dục người bệnh và các dấu hiệu cảnh báo	Thuốc nên được uống khi bụng đói để hấp thu tốt hơn. Không nên uống thuốc cùng với bữa ăn nhiều chất béo. Trong trường hợp đau dạ dày, có thể uống isoniazid cùng với đồ ăn nhẹ. Không nên để hỗn dịch lỏng trong tủ lạnh. Bệnh nhân nên tránh rượu, thuốc kháng axit, sô cô la, caffeine và thực phẩm và các chất bổ sung có chứa histamine và tyramine trong khi dùng thuốc này. Bệnh nhân nên được hướng dẫn thông báo ngay cho bác sĩ chăm sóc sức khỏe của mình nếu bất kỳ trường hợp nào sau đây xảy ra: • Co giật (động kinh) hoặc thay đổi hành vi; • Đỏ bừng, đỏ mề hôi hoặc đau đầu; • Tê, đau hoặc ngứa ran hoặc nóng rát ở ngón tay hoặc ngón chân; • Mờ mắt hoặc đau mắt; • Chán ăn, mệt mỏi, yếu, da hoặc mắt vàng hoặc nước tiểu sẫm màu; hoặc • Sốt và phát ban trên da lan rộng và gây phồng rộp và bong tróc
Meropenem (Mpm)	

Nhóm thuốc	Beta-lactam – carbapenem
Hoạt động chống lại vi khuẩn lao, cơ chế hoạt động và chuyển hóa	Mục tiêu: Thành tế bào M. tuberculosis. Meropenem là một loại kháng sinh beta-lactam thuộc phân nhóm carbapenem. Thuốc phải được sử dụng kết hợp với axit clavulanic để ngăn chặn sự tiết β-lactamase có trong vi khuẩn như M. tuberculosis, nếu không sẽ bất hoạt hầu hết các penicillin. Carbapenem, thông qua một số cơ chế (ví dụ như bất hoạt các protein liên kết penicillin và transpeptidases), ức chế quá trình sinh tổng hợp lớp peptidoglycan của thành tế bào vi khuẩn, gây ra sự phân hủy hoặc can thiệp vào quá trình hình thành thành tế bào. Hoạt động: Có khả năng diệt khuẩn và có thể có khả năng khử trùng. Một nghiên cứu đã tìm thấy hồ sơ hiệu quả tốt hơn với meropenem so với imipenem. Thời gian bán hủy và bài tiết: Meropenem ổn định với dipeptidases thận và không cần cilastatin. Thuốc chủ yếu được bài tiết qua nước tiểu (70%) và có thời gian bán hủy khoảng 1–1,5 giờ ở người lớn và trẻ em.
Kháng chéo	Imipenem và Meropenem có thể có khả năng kháng chéo, nhưng bằng chứng với M. tuberculosis rất hạn chế.
Liều	• Người lớn: 1 g (20 mL) tiêm tĩnh mạch ba lần mỗi ngày hoặc 2 g hai lần mỗi ngày. Mỗi liều được dùng trước bằng 125 mg clavulanate (dùng axit clavulanic 60 phút trước mỗi liều meropenem). Liều hàng ngày tối đa là 6000 mg. • Trẻ em: Xem Phụ lục của sổ tay hướng dẫn để biết các dải cân nặng. • Suy thận hoặc chạy thận: Việc điều chỉnh liều dựa trên mức độ nghiêm trọng của suy thận; ví dụ, 750 mg mỗi 12 giờ đối với độ thanh thải creatinin 20–40 mL/phút hoặc 500 mg mỗi 12 giờ đối với độ thanh thải creatinin <20 mL/phút. Xem Phụ lục của sổ tay hướng dẫn để biết liều dùng dựa trên cân nặng ở người lớn và trẻ em.
Cách dùng	Chỉ tiêm tĩnh mạch (không khuyến cáo tiêm bắp); không hấp thu qua đường uống. Clavulanate nên được uống 30–60 phút trước khi tiêm tĩnh mạch một liều meropenem (mỗi 8 giờ)

	Để sử dụng lâu dài trong bệnh lao, nên cân nhắc đặt đường truyền tĩnh mạch trung tâm từ ngoại vi.
Dạng bào chế	Bột tiêm hoặc truyền (1 g) phải được pha (1 g trong 20 mL) với nước pha tiêm hoặc dung dịch natri clorid 0,9% hoặc dung dịch glucose 5% để truyền trước khi dùng.
Bảo quản	Bột phải được bảo quản ở nhiệt độ dưới 25–30 °C. Điều kiện bảo quản dung dịch pha chế khác nhau; do đó, cần kiểm tra nhãn sản phẩm cụ thể.
Hấp thụ qua đường miệng	Không áp dụng
Phân bố vào dịch não tủy	Có khả năng thẩm thấu dịch não tủy đầy đủ và được khuyến cáo trong trường hợp viêm màng não do lao (trong đó meropenem được ưa chuộng hơn imipenem).
Các trường hợp đặc biệt	Sử dụng trong thời kỳ mang thai hoặc cho con bú: Thuốc được coi là an toàn nhưng có ít thông tin về việc sử dụng lâu dài thuốc điều trị lao trong thời kỳ mang thai. Meropenem được bài tiết vào sữa mẹ và tính an toàn của thuốc trong thời kỳ cho con bú vẫn chưa được biết. Sử dụng ở bệnh nhân thận: Cần điều chỉnh liều trong bệnh thận (xem phần Liều dùng ở trên); liều dùng sau khi chạy thận. Sử dụng ở bệnh nhân gan: Bệnh gan không làm thay đổi dược động học của meropenem.
Tác dụng không mong muốn (ADR)	Dung nạp: Thuốc được dung nạp kém do gây gián đoạn đáng kể cuộc sống hàng ngày do phải truyền tĩnh mạch và cần phải chăm sóc đường truyền tĩnh mạch trung tâm được đưa vào ngoại vi, đôi khi trong nhiều tháng. Thường gặp: Đau đầu, tiêu chảy, buồn nôn hoặc nôn, và nhiễm nấm men (tưa miệng). Ít gặp: Thiếu máu và viêm đại tràng giả mạc (phát triển quá mức Clostridioides difficile). Hiếm gặp: Co giật (được ghi nhận khi nhiễm trùng CNS), nhưng hiếm khi so với imipenem; và tăng men gan, độc tính về huyết học và quá mẫn.
Chống chỉ định	Không dung nạp carbapenem.
Tương tác thuốc	Khả năng tương tác thuốc-thuốc thấp.

	Dùng đồng thời probenecid ức chế bài tiết qua thận của meropenem. Dùng đồng thời acid valproic hoặc divalproex sodium làm giảm nồng độ acid valproic trong huyết thanh, có khả năng làm tăng nguy cơ co giật.
Tương tác với thức ăn	Không
Giám sát sử dụng thuốc	Theo dõi các dấu hiệu và triệu chứng lâm sàng.
Giáo dục người bệnh và các dấu hiệu cảnh báo	Bệnh nhân nên được hỏi về thuốc dùng đồng thời với axit valproic và liệu họ có bị dị ứng với penicillin hoặc cephalosporin không. Bệnh nhân nên được hướng dẫn thông báo ngay cho bác sĩ nếu bất kỳ trường hợp nào sau đây xảy ra: • Tiêu chảy nặng (phân nước hoặc có máu); • Phát ban trên da, nổi mề đay hoặc ngứa; • Da nhợt nhạt, mệt mỏi bất thường; hoặc • Sung ở mắt, cổ họng hoặc môi, thở khò khè hoặc khó thở.
Pretomanid (Pa)	
Nhóm thuốc	Nitro-dihydro-imidazoazole
Hoạt động chống lại vi khuẩn lao, cơ chế hoạt động và chuyển hóa	Mục tiêu: Thành tế bào M. tuberculosis và quá trình chuyển hóa tế bào bên trong. Pretomanid là một tiền chất được hoạt hóa về mặt chuyển hóa bởi enzyme Ddn hoặc đồng enzyme F420, tạo ra nhiều chất chuyển hóa hoạt động chịu trách nhiệm cho tác dụng chống lao của nó: • Một dẫn xuất des-nitro chịu trách nhiệm tạo ra oxit nitric, dẫn đến ngộ độc tế bào ngay cả trong điều kiện kỵ khí, và do đó giết chết vi khuẩn hoạt động cũng như vi khuẩn tiềm ẩn hoặc không hoạt động. • Các chất chuyển hóa khác ức chế quá trình tổng hợp axit mycolic, dẫn đến ức chế quá trình tổng hợp thành tế bào vi khuẩn. Cơ chế này vẫn chưa được hiểu đầy đủ, nhưng dữ liệu cho thấy nó liên quan đến các gen fasI và fasII, efpA và iniBAC cyd.

	Hoạt động: Thuốc có tác dụng diệt khuẩn và có hoạt tính mạnh trong ống nghiệm để tiêu diệt vi khuẩn đang sao chép tích cực. Thuốc có khả năng khử trùng tuyệt vời, như đã được chứng minh trong các thử nghiệm nghiên cứu chế độ BPaL/BPaLM. Thời gian bán hủy và bài tiết: Đây là một tiền chất cần được hoạt hóa sinh học. Thuốc liên kết chặt chẽ với protein huyết tương (86,4%). Thuốc có thời gian bán hủy là 18 giờ. Quá trình chuyển hóa ở gan diễn ra theo nhiều con đường khác nhau và chưa xác định được một con đường chuyển hóa chính nào. CYP3A4 (cytochrome P450) chịu trách nhiệm cho 20% quá trình chuyển hóa của thuốc. Khoảng 53% được bài tiết qua nước tiểu và 38% qua phân.
Kháng chéo	Thông tin được công bố hạn chế về các đột biến có thể dẫn đến kháng chéo, tần suất, sự phân bố và mối tương quan với lâm sàng.
Liều	• Người lớn: 200 mg một lần mỗi ngày cùng với thức ăn (liều dùng hàng ngày tối đa là 200 mg). Xem Phụ lục của sổ tay hướng dẫn để biết liều dùng dựa trên cân nặng trong các chế độ BPaLM/BPaL. WHO không khuyến cáo sử dụng Pretomanid cho những người dưới 14 tuổi.
Cách dùng	Uống (thuốc được hấp thụ tốt hơn khi dùng cùng thức ăn). Nên uống nguyên viên thuốc; không được bẻ, nghiền hoặc nhai.
Dạng bào chế	Viên nén 200 mg
Bảo quản	Nên bảo quản ở nhiệt độ dưới 30 °C và trong bao bì gốc
Hấp thụ qua đường miệng	Sự hấp thụ tăng lên khi dùng cùng với thức ăn có nhiều calo và nhiều chất béo.
Phân bố vào dịch não tủy	Không có dữ liệu
Các trường hợp đặc biệt	Sử dụng trong thời kỳ mang thai hoặc cho con bú: Không có nghiên cứu có sẵn về việc sử dụng pretomanid ở phụ nữ mang thai và không có loại thuốc mang thai nào được chỉ định. Các nghiên cứu trên động vật (về quá trình phát triển trước và sau khi sinh) cho thấy những thay đổi ở thai nhi ở liều độc hại nhưng không phải ở liều tương đương được sử dụng ở người. Pretomanid đi vào sữa mẹ.

	Hiện tại không khuyến cáo dùng thuốc này trong thời kỳ mang thai hoặc cho con bú. Sử dụng ở bệnh nhân thận: Tính an toàn, hiệu quả và dược động học chưa được biết. Sử dụng ở bệnh nhân gan: Tính an toàn, hiệu quả và dược động học chưa được biết. Sử dụng ở bệnh nhân tim: Đây là thuốc kéo dài khoảng QTc; do đó, nên sử dụng thận trọng ở những bệnh nhân có các yếu tố nguy cơ kéo dài khoảng QTc. Sử dụng ở người suy dinh dưỡng: Không rõ. Sử dụng trên 6 tháng: Không rõ. Sử dụng thận trọng trong trường hợp kháng thuốc delamanid đã xác nhận hoặc nghi ngờ (khả năng kháng chéo)
Tác dụng không mong muốn (ADR)	Dung nạp: Dung nạp tốt. Các độc tính phổ biến nhất được báo cáo liên quan đến pretomanid là đau đầu (32%), buồn nôn (12%), viêm da tiếp xúc (11%), giảm mức hemoglobin (11%), tiêu chảy (9%) và chóng mặt (8%). Các tác dụng phụ đặc biệt quan tâm: Trong các nghiên cứu trên động vật, các tác dụng độc hại do pretomanid gây ra là rối loạn về mắt và độc tính đối với khả năng sinh sản của nam giới; tuy nhiên, một đánh giá gần đây về các bằng chứng có sẵn đã báo cáo không có thay đổi nào về hormone nam trong bốn thử nghiệm lâm sàng, cho thấy không có mối liên quan nào giữa phương pháp điều trị có chứa pretomanid và độc tính đối với tinh hoàn. Bằng chứng hiện tại được coi là đủ để giải quyết tính an toàn tương đối của pretomanid (mặc dù người ta cho rằng không có khả năng ảnh hưởng đến khả năng sinh sản của nam giới). Các tác dụng phụ khác bao gồm: • Co giật; • Điện tâm đồ kéo dài khoảng QT: trung bình 5 msec, không có hậu quả lâm sàng đáng kể; • Độc tính với gan (tăng GGT); và • Suy tủy (thiếu máu).

	Có một số nghiên cứu đang được tiến hành để đánh giá thêm về hiệu quả và tính an toàn của pretomanid đơn lẻ hoặc kết hợp với các loại thuốc khác
Chống chỉ định	Hiện tại, thuốc này chống chỉ định ở những bệnh nhân bị chống chỉ định dùng bedaquiline hoặc linezolid
Tương tác thuốc	Có khả năng tương tác thuốc-thuốc thấp. Không có tương tác lớn nào được báo cáo nhưng dữ liệu còn hạn chế. Nếu có thể, nên tránh dùng đồng thời các chất gây cảm ứng CYP3A mạnh. Trong các nghiên cứu, rifampicin làm giảm 66% AUC của pretomanid và nevirapine làm giảm 35% AUC của pretomanid. Nên thận trọng khi dùng thuốc này với các thuốc kéo dài QTc khác.
Tương tác với thức ăn	Nên dùng thuốc cùng thức ăn; nên tránh uống rượu vì làm tăng nguy cơ gây độc cho gan.
Giám sát sử dụng thuốc	Các dấu hiệu và triệu chứng của độc tính với gan cần được theo dõi, và các xét nghiệm chức năng gan được theo dõi khi bắt đầu, sau 2 tuần và sau đó hàng tháng khi cần thiết. Phác đồ BPaL có liên quan đến các phản ứng bất lợi ở gan. Cần lấy điện tâm đồ và điện giải ban đầu bất cứ khi nào có thể trước khi bắt đầu điều trị và lặp lại nếu cần (ví dụ: kéo dài QTc đã được ghi nhận hoặc nhiều yếu tố nguy cơ kéo dài QTc)
Giáo dục người bệnh và các dấu hiệu cảnh báo	Nên uống thuốc cùng với thức ăn. Nên nuốt toàn bộ viên thuốc và không được nghiền nát, nhai hoặc bẻ nhỏ. Nên tránh uống rượu. Bệnh nhân nên được hướng dẫn thông báo ngay cho bác sĩ nếu bất kỳ trường hợp nào sau đây xảy ra: • Tiền sử bệnh tim, đau tim, hội chứng QT dài bẩm sinh hoặc các vấn đề về nhịp tim; • Bệnh gan hoặc thận; • HIV; hoặc • Đang mang thai hoặc có ý định mang thai.
Pyrazinamide (Z)	

Nhóm thuốc	Dẫn xuất tổng hợp của nicotinamide
Hoạt động chống lại vi khuẩn lao, cơ chế hoạt động và chuyển hóa	Mục tiêu: Chuyển hóa M. tuberculosis bên trong với nhiều cơ chế tiềm ẩn. Pyrazinamide là một tiền chất, thông qua enzyme pyrazinamidase, được hoạt hóa thành axit pyrazinoic (dạng hoạt động); nó có hoạt tính cao trong điều kiện axit mà hầu hết các loại thuốc trở nên bất hoạt và trực khuẩn chuyển sang dạng không sao chép, hoặc tiềm ẩn hoặc không hoạt động. Pyrazinamide là nguyên mẫu cho các loại thuốc nhắm mục tiêu cụ thể vào các dạng M. tuberculosis tiềm ẩn hoặc không hoạt động. Trong điều kiện axit (tìm thấy bên trong đại thực bào và trong tình trạng viêm và caseum), axit pyrazinoic xâm nhập vào thành tế bào và có thể tiêu diệt M. Tuberculosis bằng cách: • Tích tụ bên trong tế bào, dẫn đến tế bào chết của vi khuẩn axit; • Đẩy nhanh quá trình tiêu thụ năng lượng: các bơm thoát của trực khuẩn trên thành tế bào liên tục bơm axit pyrazinoic ra khỏi tế bào; • Phá vỡ điện thế màng và can thiệp vào quá trình sản xuất năng lượng của trực khuẩn trong môi trường axit; • Có khả năng ức chế quá trình tổng hợp axit béo; và • Liên kết với protein ribosome S1 (RpsA) và ức chế dịch mã trans. Hoạt động: Pyrazinamide có khả năng khử trùng mạnh; nó có thể tiêu diệt trực khuẩn tiềm ẩn hoặc không tiềm ẩn; tuy nhiên, nó có hoạt tính diệt khuẩn yếu hoặc không có, vì thuốc chỉ có tác dụng chống lại trực khuẩn trong môi trường axit. Thời gian bán hủy và bài tiết: Nồng độ đỉnh trong huyết tương đạt được trong vòng 2 giờ và thời gian bán hủy là 9–10 giờ (trong điều kiện bình thường). Khoảng 10% liên kết với protein huyết tương. Nó trải qua quá trình chuyển hóa ở gan và 70% được bài tiết qua nước tiểu (chủ yếu qua quá trình lọc cầu thận trong vòng 24 giờ)
Kháng chéo	Chưa có ghi nhận
Liều	• Người lớn: 20–30 mg/kg/ngày. Liều tối đa hàng ngày là 2000 mg.

	• Trẻ em: Xem Phụ lục của sổ tay hướng dẫn để biết các dải cân nặng. • Suy thận hoặc thẩm phân: 25 mg/kg/liều, ba lần một tuần (không phải hàng ngày). Xem Phụ lục của sổ tay hướng dẫn để biết liều dùng dựa trên cân nặng ở người lớn và trẻ em
Cách dùng	Đường uống
Dạng bào chế	Viên nén phân tán 150 mg. Viên nén 400 mg. Viên nén 500 mg. Việc nghiền nát và hòa tan viên nén không bao (400 mg và 500 mg) trong 10 mL nước có thể giúp trẻ nhỏ dễ uống hơn hoặc những người không thể nuốt nguyên viên thuốc; ngoài ra, nó giúp tránh việc phân đoạn các chế phẩm dạng rắn, mặc dù khả dụng sinh học của viên nén người lớn đã hòa tan, nghiền nát là không chắc chắn (viên nén phân tán được ưa chuộng hơn).
Bảo quản	Không nên bảo quản ở nhiệt độ trên 25–30 °C. Viên nén phân tán phải được bảo vệ khỏi độ ẩm.
Hấp thụ qua đường miệng	Được hấp thu tốt qua đường tiêu hóa.
Phân bố vào dịch não tủy	Là một phân tử nhỏ ưa mỡ ở mức độ vừa phải, nồng độ trong dịch não tủy tương đương với nồng độ trong huyết thanh ở những bệnh nhân bị màng não bị viêm.
Các trường hợp đặc biệt	Sử dụng trong thời kỳ mang thai hoặc cho con bú: Không có khả năng gây quái thai nào được biết đến. Thuốc được phân phối vào sữa mẹ nhưng thường được sử dụng trong thời kỳ cho con bú. Sử dụng ở bệnh nhân thận: Thuốc được đào thải qua thận; có thể cần điều chỉnh liều lượng; ví dụ, khi chuyển sang liều dùng ba lần mỗi tuần và sau khi thẩm phân. Sử dụng ở bệnh nhân gan: Cần thận trọng khi sử dụng. Bệnh nhân có bệnh gan từ trước (nghiện rượu, viêm gan nhiễm mỡ không do rượu, viêm gan do vi-rút mãn tính hoặc viêm gan lao) cần được theo dõi cẩn thận. Thuốc có liên quan đến độc tính với gan ở khoảng 1% bệnh nhân. Độc tính với gan có thể nghiêm trọng và có thể làm xấu đi kết quả điều trị.

	Sử dụng cho bệnh nhân bị bệnh gút: Thuốc cần tránh nếu bệnh nhân bị bệnh gút thường xuyên hoặc đang diễn ra. Sử dụng ở bệnh nhân đái tháo đường: Cần thận trọng khi sử dụng.
Tác dụng không mong muốn (ADR)	Dung nạp: Thay đổi. Rất thường gặp (>10%): Tăng axit uric không triệu chứng là một tác dụng dự kiến và không nên được điều trị hoặc coi là bệnh lý. Chỉ nên ngừng thuốc nếu tăng axit uric đi kèm với viêm khớp cấp liên quan đến bệnh gút. Đau khớp (đau ở các khớp lớn và nhỏ) và các tác động lên đường tiêu hóa (buồn nôn, nôn và chán ăn). Thường gặp (5–10%): Đau khớp (đau ở các khớp lớn và nhỏ không bị viêm) và các tác động lên đường tiêu hóa (buồn nôn, nôn và chán ăn). Ít gặp (>1%): Độc tính với gan có thể xảy ra bất cứ lúc nào và có vẻ liên quan đến liều dùng. Tăng ALT/AST tạm thời (<4 lần ULN) là biểu hiện thường gặp nhất. Tuy nhiên, đã có báo cáo về các trường hợp tổn thương gan nghiêm trọng, bao gồm một số trường hợp tử vong. Thuốc cần phải ngừng dùng ở những bệnh nhân có hoặc không có triệu chứng có nồng độ ALT >4–5 lần ULN và ở những bệnh nhân có nồng độ bilirubin huyết thanh cao hơn ULN. Bệnh gút được mô tả là các cơn đau, sưng, đỏ và đau đột ngột, dữ dội ở một hoặc nhiều khớp, thường gặp nhất là ở ngón chân cái, có hoặc không có tăng acid uric máu. Bệnh có thể gây ra chứng nhạy cảm với ánh sáng và viêm da. Hiếm gặp (<1%): Thiếu máu nguyên bào sắt, phản ứng quá mẫn và ảnh hưởng đến quá trình đông máu
Chống chỉ định	Quá mẫn cảm với pyrazinamid. Tổn thương gan nghiêm trọng. Bệnh gút cấp tính hoặc bùng phát thường xuyên.
Tương tác thuốc	Có khả năng tương tác thuốc-thuốc thấp. Nếu dùng chung với các thuốc gây độc gan khác, tác dụng có thể tích tụ.
Tương tác với thức ăn	Sự hấp thụ không bị ảnh hưởng bởi thức ăn.

Giám sát sử dụng thuốc	Chức năng gan (AST, ALT và bilirubin) cần được theo dõi vào lúc ban đầu và hàng tháng nếu có thể. Bệnh nhân cần được theo dõi chặt chẽ nếu họ có nguy cơ mắc viêm gan liên quan đến thuốc (ví dụ: lạm dụng rượu, viêm gan nhiễm mỡ không do rượu hoặc viêm gan siêu vi mãn tính) và nếu các dấu hiệu hoặc triệu chứng của độc tính gan xảy ra.
Giáo dục người bệnh và các dấu hiệu cảnh báo	Có thể dùng cùng hoặc không cùng thức ăn. Pyrazinamide có thể gây phát ban sau khi tiếp xúc với ánh nắng mặt trời (do đó nên hạn chế tiếp xúc với ánh nắng mặt trời). Không nên sử dụng thuốc này nếu có bệnh gút hoạt động với các đợt bùng phát thường xuyên hoặc nếu bệnh nhân có biểu hiện bệnh gan nặng (ví dụ: lạm dụng rượu, viêm gan nhiễm mỡ không do rượu hoặc nhiễm trùng gan do virus mãn tính). Bệnh nhân nên được hướng dẫn thông báo ngay cho bác sĩ nếu xảy ra bất kỳ trường hợp nào sau đây: • Phát ban trên da, ngứa dữ dội hoặc nổi mề đay; • Đau hoặc sưng ở các khớp; • Vàng da hoặc mắt hoặc nước tiểu sẫm màu; hoặc • Mệt mỏi bất thường hoặc chán ăn.

2. Tương tác thuốc và dinh dưỡng

- Isoniazid (H) là một trong những thuốc chống lao phổ biến nhất. Thuốc này là một chất đối kháng của vitamin B₆ (bằng cách ức chế hoạt động của vitamin B₆) và có thể gây bệnh lý thần kinh ngoại vi (tương đối hiếm gặp) do thiếu vitamin B₆.
- Trd/Cs là thuốc lao hàng hai (điều trị lao đa kháng) làm tăng bài tiết B₆ qua thận và cũng có thể gây bệnh lý thần kinh ngoại biên.
- Bổ sung Pyridoxine có thể giúp dự phòng bệnh thần kinh ngoại biên do thiếu B₆ trên người bệnh sử dụng H hoặc Trd/Cs. Người bệnh sử dụng Isoniazid, Cycloserin nên uống Pyridoxin dự phòng (50 mg đối với người lớn, 25 mg đối với trẻ em). Tuy nhiên không vượt quá 100 mg đối với người lớn vì có thể làm cho triệu chứng thần kinh ngoại biên nặng lên.
- Người bệnh sử dụng Lzd nên kết hợp Pyridoxin liều ít nhất 50 mg hàng ngày có thể giúp phòng tránh biến cố suy tủy

Bảng 4. Biến cố bất lợi và tương tác thuốc-dinh dưỡng của Isoniazid và Rifampicin (điều trị lao nhạy cảm)

Thuốc	Hướng dẫn sử dụng	Biến cố bất lợi	Tương tác thuốc-dinh dưỡng
Isoniazid	Dùng khi đói, 30 phút trước hoặc 2 giờ sau khi ăn	Tăng nhu cầu pyridoxine, folate, niacin, magie, Viêm gan, táo bón, thiếu máu, mệt mỏi	Có thể gây giảm hấp thu pyridoxine, canxi, vitamin D. Có thể phản ứng với chuối, bia, cá ướp muối, men nở, sữa chua
Rifampin	Dùng khi đói, 30 phút trước hoặc 2 giờ sau khi ăn. Bổ sung với 10 mg vitamin B ₆ hàng ngày. Không dùng cùng với cồn.	Kích thích dạ dày ruột Thiếu máu Vàng da Viêm tụy Thay đổi vị giác Chán ăn	Có thể tương tác với folate và vitamin B ₁₂ .

Bảng 5. Thuốc điều trị lao đa kháng: Hướng dẫn sử dụng và biến cố bất lợi

Thuốc	Hướng dẫn sử dụng	Biến cố bất lợi có thể gặp
Lfx	Có thể dùng lúc no hoặc đói mà không ảnh hưởng đến hấp thu thuốc. Không có tương tác giữa sữa, chế phẩm từ sữa với fluoroquinolone thế hệ ba. Thuốc kháng axit (đặc biệt loại chứa nhôm), khoáng chất (sắt, magiê) hoặc vitamin tổng hợp nên dùng hơn 2 giờ trước hoặc sau khi dùng thuốc này.	Dung nạp tổng thể: dung nạp tốt, ít nguy cơ độc tính cấp. Thường gặp: tiêu chảy, buồn nôn, chướng bụng, đau khớp. Thỉnh thoảng: kéo dài QTc, có thể gây giảm hoặc thay đổi glucose máu (đúng với tất cả fluoroquinolone thế hệ thứ ba), đứt gân, nhất là gân gót chân Achilles. Ít gặp: Bệnh thần kinh ngoại biên, thay đổi tâm trạng hoặc hành vi, mất ngủ, phình tách động mạch chủ.
Bdq	Nên uống thuốc sau ăn, lý tưởng nhất là với chế độ ăn giàu chất béo, giúp tăng gấp đôi khả dụng sinh học.	Dung nạp tổng thể: Dung nạp tốt. Thỉnh thoảng: buồn nôn, đau khớp, nhức đầu, QTc kéo dài Ít gặp: Tăng acid uric máu, tích tụ phospholipid trong các mô cơ thể, transaminase tăng cao là dấu hiệu sớm của tăng nguy cơ viêm tụy.
Lzd	Hấp thu qua đường uống không bị ảnh hưởng đáng kể khi có mặt đồng thời thực phẩm. Do đó, thuốc được dùng lúc no và lúc đói, nhưng dùng thuốc lúc no sẽ giảm kích ứng dạ dày. Tình trạng tăng nguy cơ ngộ độc tyramine: Người bệnh nên tránh thực phẩm và chất bổ sung có chứa tyramine như phô mai ủ, đậu fava, thực phẩm chữa bệnh, thịt khô, thực phẩm ngâm tẩm, dưa cải bắp, kim chi, nước tương,	Dung nạp tổng thể: Dung nạp kém. Thường gặp: Buồn nôn, nôn, tiêu chảy. Suy tuỷ có thể biểu hiện trong vòng 2 tháng đầu khi điều trị tình trạng giảm tiểu cầu, giảm bạch cầu và thiếu máu. Nhiễm độc thần kinh thị giác và bệnh thần kinh ngoại biên xuất hiện sau vài tuần điều trị, có thể dẫn tới mù loà không hồi phục, hoặc bệnh lý thần kinh vĩnh viễn gây tàn phế. Độc tính thần kinh thường là lý do để ngừng linezolid. Thỉnh thoảng: Viêm đại tràng giả mạc, nhiễm nấm candida âm đạo, hạ đường huyết, hội chứng serotonin và nhiễm

	nước sốt teriyaki, nước mắm, rượu vang đỏ, bia tươi, rượu.	toan lactic; nhịp tim nhanh, cơn thiếu máu cục bộ thoáng qua, viêm tụy, co giật Ít gặp: Hội chứng Stevens-Johnson, phù mạch, rụng tóc.
Cfz	Nên dùng thuốc khi no nhằm tránh đau bụng và giúp cải thiện hấp thu thuốc. Thuốc dùng qua đường miệng, viên nang nên uống cả viên. Viên nén có thể uống cả viên hoặc nghiền nát. Dạng dung dịch cần lắc đều trước khi dùng	Dung nạp tổng thể: Dung nạp tốt. Phổ biến: 75-100% người bệnh dùng clofazimine xuất hiện da màu cam, hồng, hoặc nâu đen, tích tụ chất lỏng ở kết mạc, dịch cơ thể (do lắng đọng, chủ yếu ở mô mỡ). Có thể gây khô da và ngứa. Thường xuyên: QT kéo dài Ít gặp: Nhạy cảm với ánh sáng, đau bụng, tắc nghẽn hoặc chảy máu do sự lắng đọng của thuốc và hình thành tinh thể trong niêm mạc ruột.
Cs/Trd	Viên nang nên uống cả viên. Ở trẻ nhỏ có thể hòa tan trong 10 mL nước và sử dụng liều theo cân nặng, tuy nhiên không chắc chắn về sinh khả dụng. Hấp thu thuốc giảm khi có thức ăn, vì vậy nên uống lúc đói; tuy nhiên không bị ảnh hưởng nhiều bởi chất kháng axit hoặc nước cam. Nếu dùng thuốc cùng thức ăn, cần tránh thực phẩm nhiều chất béo, rượu, vì gây tăng nguy cơ co giật.	Dung nạp tổng thể: Thay đổi, nhiều người dung nạp kém do độc tính thần kinh. Phổ biến: Tập trung kém, thờ ơ, bệnh thần kinh ngoại biên (30%), trầm cảm (10%). Thường gặp: Rối loạn tâm thần (7,6%). Thỉnh thoảng: Co giật (3%), vàng da, ý định tự tử, các vấn đề về da.
E	Sử dụng đường uống. Sinh khả dụng đạt 80%, không phụ thuộc vào thức ăn.	Dung nạp tổng thể: Dung nạp tốt, tác dụng phụ thường liên quan đến quá liều mạn tính (như kê đơn sai, suy thận, hoặc quá liều trong béo phì).

	Không có tương tác gì với thực phẩm, có thể uống lúc no hoặc lúc đói.	Thỉnh thoảng: Giảm thị lực và khả năng nhận biết màu sắc. Ảnh hưởng này liên quan tới liều lượng và thời gian điều trị. Nên dùng thuốc ethambutol trong trường hợp viêm dây thần kinh thị giác vì dẫn tới mù loà không hồi phục. Ít gặp: Nhiễm độc gan.
Dlm	Thuốc được sử dụng đường uống. Trẻ em nên sử dụng viên nén 25 mg. Viên nén dành cho người lớn (50 mg) được nghiền nát và hòa tan trong nước được chứng minh là tương đương sinh học với viên nuốt cả viên, và chúng có thể dùng cho trẻ nhỏ hoặc người không nuốt được nguyên viên. Cần uống thuốc lúc no, và tránh đồ uống có cồn. Uống lúc no tăng hấp thu thuốc gấp 2,7 lần so với lúc đói; 25-47% liều thuốc delamanid được hấp thu sau khi ăn.	Dung nạp tổng thể: Dung nạp tốt, độc tính thấp Thỉnh thoảng: QTc kéo dài, buồn nôn, nôn, chóng mặt, mất ngủ, lo âu, ảo giác, đau bụng trên.
Z	Thuốc được sử dụng qua đường uống. Nghiền và hoà tan viên nén không bao (400 mg và 500 mg) trong 10 ml nước cho trẻ em hoặc người không thể nuốt cả viên. Có thể uống lúc no hoặc lúc đói.	Dung nạp tổng thể: Thay đổi. Thường gặp (> 10%): Tăng acid uric máu không triệu chứng và không nên điều trị hoặc coi là bệnh lý. Chỉ nên dùng thuốc nếu tăng acid uric máu đi kèm viêm khớp cấp tính. Đau khớp và triệu chứng tiêu hoá (buồn nôn, nôn, chán ăn) Thường xuyên (5-10%): Đau khớp (đau khớp lớn, khớp nhỏ nhưng không viêm) và triệu chứng tiêu hoá (buồn nôn, nôn, chán ăn). Thỉnh thoảng (> 1%): Nhiễm độc gan xảy ra bất cứ khi nào và có liên quan tới

		liều lượng. Hay gặp tăng men gan thoáng qua. Nhưng có thể gặp tổn thương gan nặng, gây tử vong. Cần dùng thuốc khi người bệnh có hoặc không có triệu chứng với nồng độ ALT > 4-5 lần ngưỡng giới hạn trên và ở người bệnh có mức bilirubin cao hơn ngưỡng giới hạn trên. Hiếm gặp (< 1%): Thiếu máu nguyên bào sắt, phản ứng quá mẫn và ảnh hưởng lên quá trình đông máu.
Ipm-Cln	Không dùng đường uống, mà được dùng qua đường tĩnh mạch. Clavulanate nên được uống 30-60 phút trước khi tiêm tĩnh mạch. Cần truyền tĩnh mạch chậm (có thể tới 20-60 phút hoặc lâu hơn nếu người bệnh buồn nôn).	Dung nạp tổng thể: Dung nạp kém. Thường gặp: tiêu chảy, buồn nôn, nôn, nhiễm nấm bề mặt. Thỉnh thoảng: Viêm đại tràng giả mạc Ít gặp: Động kinh.
Am hoặc S	Tiêm bắp hoặc tiêm tĩnh mạch. Không có tương tác giữa thuốc và thực phẩm.	Dung nạp tổng thể: Dung nạp kém, bị đau cục bộ khi tiêm bắp hoặc tiêm truyền kéo dài. Thường gặp: protein niệu. Thỉnh thoảng: Độc tính trên thận, độc tính trên tai (mất thính giác), rối loạn tiền đình, rối loạn điện giải bao gồm hạ kali máu, hạ canxi máu, hạ magie máu. Ít gặp: Bệnh thần kinh ngoại biên và phát ban.
Eto/Pto	Có thể uống cùng hoặc không cùng thức ăn. Dùng thuốc cùng thức ăn có thể làm giảm khó chịu ở đường tiêu hoá. Nên tránh uống rượu vì làm tăng nguy cơ các phản ứng tâm thần. Ở trẻ em và người không thể uống cả viên, cần nghiền và hoà tan viên nén	Dung nạp tổng thể: Dung nạp kém. Phổ biến: Không dung nạp đường tiêu hoá dẫn tới buồn nôn, nôn, vị kim loại, chán ăn, khó chịu ở bụng, tiêu chảy, sụt cân. Thỉnh thoảng: Suy giáp ở người lớn thường không có triệu chứng lâm sàng và có thể đảo ngược, nhưng có hậu quả

	250 mg trong 10 ml nước (sinh khả dụng không chắc chắn).	ng nghiêm trọng ở phụ nữ mang thai và trẻ em. Nhiễm độc gan có thể gặp và nguy cơ tăng khi dùng đồng thời với rifampicin. Có thể co giật ở người dùng cycloserine. Ít gặp: Chứng vú to ở nam giới, rụng tóc, mụn trứng cá, cương dương kém, kinh nguyệt không đều.
PAS	Sử dụng đường uống. Nên dùng thuốc cùng với thức ăn để hạn chế rối loạn tiêu hoá. Thức ăn không làm ảnh hưởng tới sự hấp thu thuốc. Để cải thiện khả năng dung nạp, cần trộn thuốc với sữa chua hoặc thức ăn tương tự.	Dung nạp tổng thể: Dung nạp kém. Phổ biến: Hầu hết người bệnh cảm thấy khó chịu ở đường tiêu hoá; buồn nôn, nôn, tiêu chảy, đau bụng. Thường gặp: Suy giáp ở người lớn thường không biểu hiện lâm sàng và có thể đảo ngược, nhưng có thể nghiêm trọng ở phụ nữ mang thai và trẻ em. Nguy cơ suy giáp tăng khi dùng với ethionamide và prothionamide. Nó làm giảm hấp thu vitamin B₁₂, bất thường hồng cầu. Cần bổ sung vitamin B₁₂. Ít gặp: Nhiễm độc gan và rối loạn đông máu.
Pa	Nên dùng cùng bữa ăn (đặc biệt là thức ăn giàu năng lượng và chất béo). Nên nuốt cả viên và không được nghiền nát, nhai hoặc bẻ. Không nên uống rượu trong thời gian sử dụng thuốc.	Dung nạp tổng thể: Dung nạp tốt. Các độc tính phổ biến nhất là nhức đầu, buồn nôn, viêm da tiếp xúc, giảm mức huyết sắc tố, tiêu chảy và chóng mặt. Các biến cố bất lợi khác bao gồm: co giật; ECG kéo dài QT, nhiễm độc gan (tăng GGT); suy tủy (thiếu máu).

PHỤ LỤC

Liều dùng theo cân nặng của các thuốc chống lao hàng 2 ở người lớn và trẻ em (Theo TCYTTG – năm 2022)

Thuốc nhóm A	Dạng thuốc (viên nén, pha loãng trong 10ml nước)	Liều dùng (viên) theo cân nặng cho bệnh nhân kháng thuốc người lớn và trẻ em											Ghi chú
		3-<5 kg	5- <7 kg	7- <10 kg	10- <16 kg	16 - <24 kg	24- <30 kg	30- <36 kg	36-<46 kg	46-<56 kg	56-<70 kg	≥70 kg	
Levofloxacin (Lfx)	Viên nén phân tán 100 mg (10mg/ml)	5ml (0,5 viên nén phân tán)	1	1,5	2	3	-	-					
	Viên nén 250 mg (25mg/ml)	2ml ^b	5ml (0,5 viên nén) ^b		1	1,5	2	3		4			
	Viên nén 500mg	-					1	1,5		2			
	Viên nén 750mg	-					1		1,5				
Moxifloxacin (Mfx)	Viên nén phân tán 100 mg (10mg/ml)	4ml	8ml	1,5	2	3	4	4		-			
	Viên nén 400 mg (40mg/ml) Liều chuẩn	1ml ^b	2ml ^b	3ml ^b	5ml (0,5 viên) ^b	7,5ml (0,75 viên) ^b	1	1					
	Viên nén 400mg Liều cao ^c	-		-	-	-		1 hoặc 1,5	1,5	1,5 hoặc 2	2		
Bedaquiline (Bdq)	Viên nén phân tán 20mg	0-<3 th: 1,5viên/ ngày x 2 tuần; sau đó 0,5 viên/ ngày x 3 ngày/ tuần (Thứ 2,4,6) trong 22 tuần		0-<3 th: 1,5viên/ ngày x 2 tuần; sau đó 0,5 viên/ ngày x 3 ngày/ tuần (Thứ 2,4,6) trong 22		3-<6 th: 3viên/ ngày x 2 tuần; sau đó 1viên/ ngày x 3 ngày/ tuần (Thứ 2,4,6) trong 22 tuần		10 viên/ ngày x 2 tuần; sau đó 5viên/ ngày x 3 ngày/ tuần (Thứ 2,4,6) trong 22 tuần		20 viên/ ngày x 2 tuần; sau đó 10 viên/ ngày x 3 ngày/ tuần (Thứ 2,4,6) trong 22 tuần		-	

		≥ 3 th: 3viên/ ngày x 2 tuần; sau đó 1viên/ ngày x 3 ngày/ tuần (thứ 2,4,6) trong 22 tuần			tuần 3-<6th: 3viên/ ngày x 2 tuần; sau đó 1viên/ ngày x 3 ngày/ tuần (thứ 2,4,6) trong 22 tuần ≥ 6 th: 4viên/ ngày x 2 tuần; sau đó 2viên/ ngày x 3 ngày/ tuần (Thứ 2,4,6) trong 22 tuần	2 tuần; sau đó 3viên/ ngày x 3 ngày/ tuần (thứ 2,4,6) trong 22 tuần					
	Viên nén 100 mg(10mg/ml) ^d	0-<3 th: 3ml/ ngày x 2 tuần; sau đó 1ml/ ngày x 3 ngày/ tuần (Thứ 2,4,6) trong 22 tuần ^b ≥ 3 th: 6ml/ ngày x 2 tuần; sau đó 2ml/ ngày x 3 ngày/ tuần (thứ 2,4,6) trong 22 tuần ^b	0-<3 th: 3ml/ ngày x 2 tuần; sau đó 1ml/ ngày x 3 ngày/ tuần (thứ 2,4,6) trong 22 tuần ^b 3-<6th: 6ml/ ngày x 2 tuần; sau đó 2ml/ ngày x 3 ngày/ tuần trong 22 tuần ^b ≥ 6 th: 8ml/ ngày x 2 tuần; sau đó 4ml/ ngày x 3 ngày/ tuần trong 22 tuần ^b	3-<6 th: 6ml/ ngày x 2 tuần; sau đó 2ml/ ngày x 3 ngày/ tuần (thứ 2,4,6) trong 22 tuần ^b ≥ 6 th: 12ml/ ngày x 2 tuần; sau đó 6ml/ ngày x 3 ngày/ tuần (thứ 2,4,6) trong 22 tuần ^b	2 viên/ngày x 2 tuần Sau đó 1 viên/ngày x 3 ngày/ tuần (thứ 2,4,6) trong các tuần tiếp	4 viên/ngày x 2 tuần Sau đó 2 viên/ngày x 3 ngày/ tuần (thứ 2,4,6) trong các tuần tiếp					
	Viên nén 100 mg(10mg/ml)	-								200mg/ngày x 8 tuần Sau đó 100mg uống hàng ngày trong các tuần tiếp	Liều dùng trong phác đồ BPaLM/BPaL (>14 tuổi)
Linezolid (Lzd)	20 mg/ml hỗn dịch	2ml	4 ml	6 ml	8 ml	11 ml	14 ml	15 ml	20 ml	-	
	Viên nén phân tán	2,5ml	5ml (0,5	1		2 ^c		2	3	-	

	150mg (15mg/ml)		viên)										
	Viên nén 600 mg (60mg/ml)	-	1,25 ml ^b	2,5 ml ^b	5 ml (0,5 viên) ^{b,c}	5ml (0,5 viên) ^b	7,5 ml (0,75 viên) ^b	1	1				
Thuốc nhóm B	Dạng bào chế	3-<5 kg	5- <7 kg	7- <10 kg	10- <16 kg	16- <24 kg	24- <30 kg	30- <36 kg	36-<46 kg	46-<56 kg	56-<70 kg	≥70 kg	Ghi chú
Clofazimine (Cfz)	Viên nén/ nhộng 50mg ^f	1 viên/ ngày x 2 ngày/ tuần (Thứ 2,6)	1 viên/ngày x 3 ngày/ tuần (Thứ 2,4,6)	1	2	2	2	2	2				Với trẻ dưới 24 kg, khuyến cáo sử dụng viên nén 50mg
	Viên nén/ nhộng 100 mg ^f	-	1 viên/ ngày x 2 ngày/ tuần (Thứ 2,6)	1 viên/ngày x 3 ngày/ tuần (Thứ 2,4,6)	1	1	1	1	1				
Cycloserine hoặc Terizidone (Cs/Tz)	Viên nhộng nhỏ 125 mg (Cs) (12,5mg/ml)	2ml ^{b,g}	4ml ^b	1	2	3	4	4	-				
	Viên nhộng 250 mg (25mg/ml)	1ml ^{b,g}	2ml ^b	5ml ^b	1	2	2	2	3				
Thuốc nhóm C	Dạng thuốc (viên nén, pha loãng trong 10ml nước)	3-<5 kg	5- <7 kg	7- <10 kg	10- <16 kg	16- <24 kg	24- <30 kg	30- <36 kg	36- <46 kg	46-<56 kg	56-<70 kg	≥70 kg	Ghi chú
Ethambutol (E) hoặc EMB)	Viên nén phân tán 100 mg (10mg/ml)	5ml (0,5 viên)	1	2	3	4	-	-	-	-	-	-	
	Viên nén 400 mg(40mg/ml)	1,5 ml ^b	3ml ^b	4ml ^b	6ml ^b	1	1,5	2	3	4			

Delamanid (Dlm)	Viên nén phân tán 25mg	1 viên, hàng ngày	<3 th: 1 viên, hàng ngày ≥3 th: 1viên, hai lần/ngày		1viên, hai lần/ngày	2 viên, buổi sáng 1viên, buổi chiều		2	-			
	Viên nén 50 mg ^h (5mg/ml)	5ml (0,5 viên) hàng ngày ^b	<3 th: 5ml (0,5 viên), hàng ngày ≥3 th:5ml (0,5 viên), hai lần/ngày ^b		5ml (1 viên), hai lần/ngày ^b	10ml (1 viên), buổi sáng 5ml (0,5 viên), buổi sáng		1 viên, hai lần/ ngày	2 viên, hai lần/ ngày			
Pyrazinamid (Z hoặc PZA)	Viên nén phân tán 150 mg (15mg/ml)	5ml (0,5 viên)	1	2	3	5	-	-				
	Viên nén 400 mg (40mg/ml)	2,5ml ^b	5ml (0,5 viên)	7,5ml (0,75 viên)	1	2	2,5	3	4	5		
	Viên nén 500 mg (50mg/ml)	2 ml ^b	5ml ^b		1	1,5	2	2,5	3	4		
Imipenem-cilastatin (Ipm/Cln)	500 mg + 500 mg lọ bột pha tiêm (10 mL)	Không sử dụng cho trẻ < 15 tuổi (Dùng Meropenem)						2 lọ (1g+1g) hai lần / ngày				Chỉ được sử dụng với acid clavulanic
Meropenem (Mpm)	1g bột pha tiêm (20 mL)	1ml x 3 lần/ ngày	2ml x 3 lần/ ngày	4ml x 3 lần/ ngày	6ml x 3 lần/ ngày	9ml x 3 lần/ ngày	11ml x 3 lần/ ngày	1 lọ x 3 lần/ ngày hoặc 2 lọ x hai lần / ngày				Chỉ được sử dụng với acid clavulanic
Amikacin (Am)	500 mg/2 ml dung dịch tiêm	-						3-4 ml	4ml	4ml	Khuyến nghị sử dụng cho người lớn> 18 tuổi	
Streptomycin (Sm)	1gr lọ bột pha tiêm	-						Tính toán theo độ pha loãng được sử dụng				Khuyến nghị sử dụng cho người lớn> 18 tuổi
Ethionamide hoặc Prothionamid e (Eto/Pto)	Viên nén phân tán 125 mg (Eto)	3ml ^b	7ml ^b	1	2	3	4	4	-		Khuyến nghị dùng 1 lần/ ngày, tuy nhiên liều dùng chia 2 lần/ ngày để tăng khả năng dung nạp thuốc	

	Viên nén 250mg (25 mg/ml)	-	3ml ^b	5ml (0,5 viên) _b	1	2		2		3		4	
P-aminosalicylic acid (PAS)	PAS muối natri (tương đương 4 g PAS acid)	0,3g 2 lần/ ngày	0,75g 2 lần/ ngày	1g, 2 lần/ ngày	2g, 2 lần/ ngày	3g, 2 lần/ ngày	3,5 g 2 lần/ ngày	4g, 2 lần/ ngày				4-6g, 2 lần/ ngày	Thường dùng với các liều chia nhỏ
Các thuốc khác	Dạng bào chế	3-<5 kg	5- <7 kg	7- <10 kg	10- <16 kg	16- <24 kg	24- <30 kg	30- <36 kg	36- <46 kg	46- <56 kg	56- <70 kg	≥70 kg	Ghi chú
Isoniazid ^j (INH hoặc H) (liều cao)	50mg/ 5ml dung dịch	5ml	9ml	15ml	20ml	-	-	-					Pyridoxine luôn được dùng kèm khi sử dụng liều cao isoniazid ở trẻ em (1–2 mg/kg) và ở những người có nguy cơ bị tác dụng phụ (ví dụ: những người bị HIV hoặc suy dinh dưỡng). Ở trẻ sơ sinh, pyridoxine có thể được dùng dưới dạng một thành phần trong siro multi vitamin
	Viên nén/ phân tán 100mg (10ml/ml)	5ml (0,5 viên)	1	1,5	2	3	4	4	4,5	-			
	Viên nén 300mg	-				1	1,5	1,5		2			
Acid Clavulanic ^j (dạng Amoxicillin/ clavulanate)	62,5mg acid clavulanic dạng amoxicillin/ clavulanate	1,5 ml 3 lần/ ngày	2ml, 3 lần/ ngày	3ml, 3 lần/ ngày	5ml, 3 lần/ ngày	8ml, 3 lần/ ngày	10ml, 3 lần/ ngày	10ml, 3 lần/ ngày		-			Chỉ có sẵn trong dạng phối hợp với amoxicillin. Được cho cùng với mỗi liều

(Amx/clav)	(250/62.5 mg), Bột pha uống, 5 ml								imipenem/cilastatin (2 lần/ngày) hoặc meropenem (3 lần/ngày)
	125mg acid clavulanic dạng amoxicillin/clavulanate (500/125 mg), Viên nén	-					1viên, 3 lần/ ngày	1 viên, 2 lần hoặc 3 lần/ ngày	
Pretomanid (Pa)	Viên nén 200mg	-					1 viên		Hiện nay chỉ sử dụng như 1 thành phần của phác đồ BPaLM/ BPaL

Ghi chú:

^(a) Hướng dẫn về liều dựa trên dữ liệu đang có và có thể được sửa đổi khi có thêm dữ liệu. Liều được đưa ra bởi nhóm xây dựng hướng dẫn điều trị lao kháng đa thuốc của Tổ chức Y tế thế giới-WHO (năm 2018 và năm 2020 cập nhật), nhóm chuyên gia toàn cầu của WHO về Dược động học và Dược lực học (PK/PD) cho thuốc điều trị lao và chuyên gia tư vấn về liều do WHO triệu tập vào tháng 10 năm 2021, sau cuộc họp của nhóm GDG về bệnh lao ở trẻ em và thanh thiếu niên vào tháng 6 năm 2021.

Liều dùng cho trẻ em và thanh thiếu niên có cân nặng dưới 46 kg đã được sửa đổi theo Phụ lục 6- Sổ tay quản lý bệnh lao năm 2022 của WHO – Phần 5: Quản lý bệnh lao ở trẻ em và thanh thiếu niên (153) mà được các chuyên gia tư vấn về liều dùng thuốc do WHO triệu tập vào tháng 10 năm 2021 thông báo (154). Các chuyên gia dựa trên các đánh giá gần đây nhất và các thực hành tốt nhất trong điều trị lao kháng đa thuốc/ kháng R (nhi khoa). Đối với một số loại thuốc nhất định, liều lượng được đưa ra dựa trên kết quả mô hình dược động học dựa trên nguyên tắc tương quan sinh trưởng và trưởng thành (155). Do đặc tính dược động học của một số loại thuốc, liều lượng được đề xuất có thể vượt quá phạm vi mg/kg/ngày được hiển thị ở đây để đạt được nồng độ trong máu tương tự như nồng độ trung bình ở người trưởng thành. Hướng dẫn cho dải cân nặng từ 03 đến dưới 05 kg và cho bedaquiline và delamanid dựa trên dữ liệu hiện tại và có thể được sửa đổi khi có dữ liệu mới.

^(b) Cần hòa tan viên nén dành cho người lớn đã được nghiền vụn hoặc viên nang trong 10 mililit (ml) nước để lấy đủ liều dùng tính theo ml. Số ml trong bảng phản ánh liều dùng. Điều này tránh được việc chia nhỏ các viên thuốc, mặc dù sinh khả dụng của thuốc sau khi được nghiền và pha với nước là không đảm bảo (ưu tiên sử dụng viên nén phân tán).

^(c) Có thể sử dụng liều cao hơn ngoại trừ khi có nguy cơ nhiễm độc; mức dự kiến sẽ thấp hơn do tương tác dược động học, kém hấp thu hoặc các lý do khác; hoặc chúng có khả năng kháng thuốc ở mức độ thấp.

^(d) Viên Bedaquiline 100mg cho người lớn khi nghiền nát và hòa tan lơ lửng trong nước đã được chứng minh là tương đương sinh học với viên nén nuốt nguyên viên. Cần khuấy/lắc mạnh trước khi dùng viên nén 100 mg được nghiền và hòa tan trong nước.

^(e) Khi sử dụng viên nén 600 mg và viên phân tán 150 mg cho trẻ em cân nặng từ 16 đến dưới 24 kg, liều tính theo mg/kg sẽ vượt quá 10–12 mg/kg và bác sĩ lâm sàng có thể chọn dùng 1,5 viên nén phân tán hoặc 4 ml khi hòa tan viên nén 600 mg trong 10 ml nước

^(f) Viên nén Clofazimine về mặt kỹ thuật không thể phân tán nhưng chúng hòa tan chậm trong nước (quá trình này mất khoảng 5 phút) (tương ứng là 5 ml và 10 ml đối với viên nén 50 mg và 100 mg). Hỗn dịch nên được khuấy trước khi dùng. Viên nang gel mềm 100 mg rất khó nuốt đối với trẻ nhỏ và do đó các quốc gia được khuyến khích nên cung cấp dạng viên nén 50 mg.

^(g) Ở trẻ em cân nặng từ 3 đến dưới 7 kg, liều dùng là thấp hơn so với khuyến cáo trước đây. Điều này là do nguy cơ biến cố bất lợi về tâm thần kinh, đặc biệt khi dùng đồng thời cycloserine với Delamanid

^(h) Viên nén Delamanid dành cho người lớn (50 mg) được nghiền nát và hòa tan trong nước đã được chứng minh là tương đương sinh học với viên nén nuốt nguyên viên.

⁽ⁱ⁾ Amikacin và streptomycin có thể được sử dụng cho người lớn từ 18 tuổi trở lên, trong những trường hợp không thể chỉ định phác đồ thuốc uống khi tính nhạy cảm được chứng minh và có đầy đủ các biện pháp phù hợp để theo dõi tác dụng phụ. Do ảnh hưởng nghiêm trọng của việc mất thính lực có thể gây ra đối với việc tiếp thu ngôn ngữ và khả năng học tập, việc sử dụng thuốc tiêm ở trẻ em phải là trường hợp ngoại lệ và chỉ giới hạn ở liệu pháp cứu cánh, và việc điều trị cần được giám sát chặt chẽ để đảm bảo phát hiện sớm các tác dụng bất lợi trên thính lực. Nếu được sử dụng, liều lượng hàng ngày cho trẻ từ 2 tuổi trở lên dựa trên cân nặng cho amikacin là từ 15 đến 20 mg/kg và đối với streptomycin là từ 20 đến 40 mg/kg. Để xác định liều dùng cho trẻ sơ sinh và trẻ em dưới 02 tuổi, nên có chuyên gia về lao kháng thuốc nhi khoa tư vấn và sử dụng liều mg/kg thấp hơn để bù cho độ thanh thải chưa hoàn thiện. Nên dùng đồng thời với lidocain để giảm đau tại chỗ tiêm.

^(j) Những loại thuốc này chỉ được khuyến cáo như một thuốc bổ trợ (Amoxicillin/axit clavulanic) hoặc không được đưa vào Nhóm A, B và C, do thiếu dữ liệu từ phân tích mới nhất về phác đồ dài cho lao kháng đa thuốc ở người lớn (Isoniazid).

Nhận xét cụ thể về liều dùng thuốc hàng 2 trong phác đồ điều trị lao kháng đa thuốc cho trẻ:

- Đối với liều dùng cho trẻ sinh non và nhẹ cân có cân nặng dưới 03 kg, nên tham khảo ý kiến từ chuyên gia lao kháng thuốc nhi khoa;
- Đối với liều dùng cho trẻ sơ sinh cân nặng từ 03 đến dưới 5 kg, nên tham khảo ý kiến của chuyên gia lao kháng thuốc nhi khoa bất cứ khi nào có thể;
- Việc sử dụng các viên nén phân tán, thân thiện với trẻ em ở trẻ sơ sinh và trẻ nhỏ được ưu tiên hơn so với việc sử dụng các viên thuốc dành cho người lớn hoặc các viên nang. Nếu có thể áp dụng, liều lượng dùng dựa trên việc hòa tan chế phẩm có thể phân tán trong 10 ml nước và sử dụng số ml (các phần nhỏ). Số ml trong bảng phản ánh liều thuốc cần dùng. Dung dịch đã hòa tan nên được sử dụng ngay lập tức và phần còn lại nên được loại bỏ.
- Đối với một số nhóm cân nặng, việc định lượng được chỉ định với cả dạng bào chế thân thiện với trẻ em và dạng bào chế dành cho người lớn. Nếu các dạng bào chế dành cho người lớn được sử dụng, bảng cung cấp liều lượng bằng mL và viên chia nhỏ nếu có thể áp dụng (nếu phần nhỏ là 0,5 viên trở lên). Liều dùng nhỏ thể tích tính bằng ml sau khi nghiền và hòa tan viên thuốc trong 10 ml nước.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Companion handbook to the WHO guidelines for the programmatic management of drug-resistant tuberculosis (WHO/HTM/TB/2014.11). Geneva: World Health Organization; 2014 (<https://apps.who.int/iris/handle/10665/130918>).
2. Curry International Tuberculosis Center, California Department of Public Health. Drug-resistant tuberculosis: a survival guide for clinicians. California: University of California San Francisco; 2016 (<https://www.currytbcenter.ucsf.edu/products/view/drug-resistant-tuberculosis-survival-guide-clinicians-3rd-edition>).
3. Nau R, Sorgel F, Eiffert H. Penetration of drugs through the blood-cerebrospinal fluid/blood-brain barrier for treatment of central nervous system infections. Clin Microbiol Rev. 2010;23:858–83. doi: <https://doi.org/10.1128/CMR.00007-10>.
4. Quyết định 162/QĐ-BYT của Bộ trưởng Bộ Y tế ngày 19/01/2024 ban hành tài liệu chuyên môn “Hướng dẫn chẩn đoán, điều trị và dự phòng bệnh lao”