

BỆNH VIỆN PHỔI TRUNG ƯƠNG
CHƯƠNG TRÌNH CHỐNG LAO QUỐC GIA



**HƯỚNG DẪN QUẢN LÝ BIẾN CỐ BẤT LỢI
TRONG ĐIỀU TRỊ LAO KHÁNG THUỐC
(Cập nhật 2018)**



Hà Nội, 2018

**BỆNH VIỆN PHỔI TRUNG ƯƠNG
CHƯƠNG TRÌNH CHỐNG LAO QUỐC GIA**

**HƯỚNG DẪN QUẢN LÝ BIẾN CỐ BẤT LỢI
TRONG ĐIỀU TRỊ LAO KHÁNG THUỐC
(Cập nhật 2018)**

Hà Nội, 2018

**PHẦN I: HƯỚNG DẪN THEO DÕI, PHÁT
HIỆN BIẾN CỐ BẤT LỢI TRONG ĐIỀU TRỊ
LAO KHÁNG THUỐC**

I. GIỚI THIỆU VÀ THÔNG TIN CHUNG

1.1. Giới thiệu thuật ngữ

Biến cố bất lợi (adverse event - AE): Là bất kỳ một biến cố bất lợi nào xảy ra trong quá trình sử dụng thuốc trong điều trị nhưng không nhất thiết là do phác đồ điều trị gây ra.

Phản ứng có hại của thuốc (adverse drug reaction – ADR):

- Theo Luật Dược của Việt Nam (2005): Phản ứng có hại của thuốc là những tác dụng không mong muốn có hại đến sức khỏe, có thể xuất hiện ở liều dùng bình thường.
- Theo định nghĩa của Tổ chức Y tế thế giới: Phản ứng có hại của thuốc là phản ứng độc hại, không mong muốn và xuất hiện ở liều thường dùng cho người với mục đích phòng bệnh, chẩn đoán, điều trị bệnh hoặc làm thay đổi chức năng sinh lý của cơ thể.

Trên thế giới, đã có nhiều nghiên cứu về phản ứng có hại (ADR)/biến cố bất lợi (AE) của thuốc chống lao. Số liệu về ADR/AE giữa các nghiên cứu/quốc gia có sự chênh lệch khá nhiều do sự khác nhau trong phác đồ điều trị, điều kiện theo dõi, khả năng phát hiện ADR/AE (đặc biệt ADR/AE được phát hiện bằng các xét nghiệm), thiết kế nghiên cứu và định nghĩa về ADR/AE trong các nghiên cứu. Tuy nhiên, nhìn chung tỷ lệ gặp ADR/AE trong điều trị lao, đặc biệt lao kháng thuốc khá cao. Dưới đây là bảng tổng hợp các biến cố bất lợi của thuốc chống lao sử dụng trong điều trị lao kháng thuốc đã được ghi nhận:

Bảng1. Các biến cố bất lợi đã được ghi nhận trong điều trị lao kháng thuốc

Buồn nôn/nôn	Đau bụng	Rối loạn thị giác
Tiêu chảy	Ăn không ngon miệng	Co giật
Đau khớp	Viêm dạ dày	Suy giáp
Chóng mặt	Bệnh thần kinh ngoại biên	Rối loạn tâm thần
Rối loạn thính giác	Trầm cảm	Ý định tự tử
Đau đầu	Ù tai	Viêm gan (độc trên gan)
Rối loạn giấc ngủ	Phản ứng dị ứng	Suy thận (độc trên thận)
Rối loạn điện giải	Ban	Kéo dài khoảng QT

1.2. Hệ thống quản lý lao kháng thuốc tại Việt Nam

Chương trình Chống lao Quốc gia (CTCLQG) bắt đầu triển khai chương trình quản lý lao kháng thuốc (PMDT) tại thành phố Hồ Chí Minh từ năm 2009 và hiện nay

đã mở rộng tới 63 tỉnh/thành trên cả nước. Với mô hình điều trị linh hoạt, người bệnh có thể điều trị nội trú với thời gian tối thiểu (khoảng 1 tuần) sau đó được chuyển về điều trị giám sát trực tiếp (DOT) tại trạm y tế xã hoặc tổ lao huyện. Ngoài ra, người bệnh cũng có thể được điều trị ngoại trú ngay từ đầu. Điều này có nghĩa là việc theo dõi, phát hiện, xử trí biến cố bất lợi trong quá trình điều trị lao kháng thuốc không chỉ được thực hiện tại bệnh viện hay tuyến tỉnh mà ở tất cả các tuyến tham gia quản lý người bệnh (quận/huyện và phường/xã).

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

Các biến cố bất lợi của thuốc chống lao trong điều trị lao kháng thuốc khá phổ biến và nặng nề, gây nhiều khó khăn trong điều trị. Việc điều trị kéo dài đòi hỏi người bệnh tuân thủ điều trị cao. Người bệnh ngừng sử dụng thuốc chống lao sẽ làm tăng nguy cơ kháng thuốc cho chính họ cũng như tăng tỷ lệ kháng thuốc trong cộng đồng.

Việc sử dụng thuốc kháng virus (ARV) ở người bệnh lao đồng nhiễm HIV cũng làm tăng nguy cơ xảy ra phản ứng có hại. Điều này cho thấy việc giám sát, dự phòng phản ứng có hại ở người bệnh lao đóng vai trò quan trọng, đặc biệt ở những đối tượng nguy cơ cao (người bệnh mắc đồng thời nhiều bệnh, đặc biệt người bệnh có đồng nhiễm HIV/AIDS, người bệnh cao tuổi, người bệnh có rối loạn chức năng gan, thận...).

Lượng giá được mức độ nặng nhẹ của biến cố bất lợi để thực hiện xử trí đúng cách sẽ giúp tăng cường tuân thủ điều trị của người bệnh, cải thiện hiệu quả điều trị và nâng cao chất lượng sống cho người bệnh, củng cố lòng tin của người bệnh vào cán bộ y tế và hệ thống y tế và giảm tỷ lệ kháng thuốc.

Trong tài liệu quản lý lao kháng thuốc hiện nay của Chương trình chống lao – Bộ Y tế đã đề cập khá đầy đủ nội dung hướng dẫn quản lý các biến cố bất lợi của thuốc chống lao tuy nhiên tài liệu chưa phân loại chi tiết được các mức độ nặng nhẹ của biến cố bất lợi (theo tài liệu của Tổ chức Y tế thế giới_WHO có 4 mức độ) cũng như hướng dẫn xử trí tương ứng đối với từng mức độ biểu hiện của biến cố bất lợi, điều này khiến cho thực hành lâm sàng còn gặp nhiều khó khăn trong lượng giá triệu chứng, xử trí biến cố bất lợi ..., đặc biệt khó khăn đối với các cán bộ tuyến cơ sở, nơi bị hạn chế về cơ hội cập nhật thông tin.

Việc xây dựng hướng dẫn phát hiện, đánh giá mức độ và xử trí biến cố bất lợi giúp đảm bảo an toàn trong sử dụng thuốc và nâng cao hiệu quả điều trị của phác đồ, hạn chế kháng thuốc là một nhu cầu cấp thiết trong giai đoạn hiện nay, khi mà việc mở rộng mạng lưới các cơ sở điều trị lao kháng thuốc đã bao phủ toàn quốc thêm vào đó là kế hoạch triển khai ứng dụng các phác đồ mới như phác đồ ngắn ngày (phác đồ 9 tháng), phác đồ có chứa các thuốc chống lao mới (bedaquiline, linezolid, clofazimin, delamanid...), điều trị lao tiên/siêu kháng. Mới đây, tổ chức Y tế thế giới đã khuyến

cáo việc triển khai quản lý biến cố bất lợi một cách chủ động nhằm tăng cường tính an toàn khi áp dụng các tiếp cận điều trị mới này.

II. HƯỚNG DẪN CHUNG VỀ QUÁ TRÌNH THEO DÕI, PHÁT HIỆN VÀ XỬ TRÍ BIẾN CỐ BẤT LỢI TRONG ĐIỀU TRỊ LAO KHÁNG THUỐC

2.1. Giới thiệu các thuốc điều trị lao kháng thuốc và các phác đồ điều trị lao kháng thuốc tại Việt Nam

A. Fluoroquinolones (FQs)	Levofloxacin Moxifloxacin Gatifloxacin	Lfx Mfx Gfx	
B. Thuốc tiêm hàng hai	Amikacin Capreomycin Kanamycin Streptomycin(*)	Am Cm Km S	
C. Các thuốc hàng hai chủ đạo khác	Ethionamide / Prothionamide Cycloserine / Terizidone Linezolid Clofazimine	Eto / Pto Cs / Trd Lzd Cfz	
D. Các thuốc bổ sung (không thuộc nhóm chủ đạo)	D1	Pyrazinamide Ethambutol H liều cao	Z E Hh
	D2	Bedaquiline Delamanid	Bdq Dlm
	D3	p-aminosalicylic acid Imipenem-cilastatin Meropenem Amoxicillin-clavulanate Thioacetazone	PAS Ipm Mpm Amx-Clv T

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

+ Phác đồ điều trị Lao kháng thuốc tại Việt Nam

Phác đồ chuẩn ngắn hạn điều trị lao đa kháng

4-6 Km Lfx Pto Cfz Z H liều cao E / 5 Lfx Cfz Z E

- Tiêu chuẩn thu nhận: Lao phổi kháng R, chưa có tiền sử dùng thuốc lao hàng hai có trong phác đồ hoặc dùng dưới 1 tháng.
- Thời điểm chỉ định: Ngay sau khi phát hiện kháng R trong thời gian chờ kết quả Hain hàng hai. Quyết định điều trị tiếp tục hoặc chuyển phác đồ căn cứ vào kết quả Hain 2
- Tiêu chuẩn loại trừ:
 - Có bằng chứng kháng hoặc không có hiệu lực với 1 thuốc trong phác đồ (trừ H)
 - Có thai hoặc cho con bú
 - Người mẫn cảm với bất kỳ thuốc nào trong phác đồ, không dung nạp thuốc hoặc có nguy cơ ngộ độc thuốc (tương tác thuốc)
 - Lao ngoài phổi
 - Bệnh nhân có khoảng QTc ≥ 500 ms trên điện tâm đồ
 - Bệnh nhân có men gan cao gấp 3-4 lần mức bình thường (SGOT,

SGPT: 120 – 160U/L, AST/ALT: 60 - 120 UI/L)

- Bệnh nhân bị viêm dây thần kinh thị giác và thần kinh ngoại vi

Phác đồ chuẩn 20 tháng: 8 Km (Cm) Lfx Pto Cs Z/12 Lfx Pto Cs Z

- Cm được sử dụng thay thế cho trường hợp không dung nạp Km, dùng hàng ngày.
- Trường hợp NB không dung nạp với Cs, có thể dùng PAS thay thế, đồng thời bổ sung E:

8 Km (Cm) Lfx Pto PAS Z E /12 Lfx Pto PAS Z E

Đối tượng thu nhận: BN lao kháng R nhưng không đủ tiêu chuẩn thu nhận 9 tháng, không thuộc nhóm NB cần có phác đồ cá nhân:

- Lao phổi kháng R đã có tiền sử dùng thuốc lao hàng hai (trừ phụ nữ có thai)
- Lao ngoài phổi (trừ lao màng não) kháng R/MDR-TB.

Phác đồ điều trị tiền siêu kháng

Đối tượng thu nhận:

- Lao phổi tiền siêu kháng thuốc có kháng với thuốc trong nhóm Quinolones
- Lao phổi tiền siêu kháng thuốc có kháng với thuốc lao hàng hai dạng tiêm

Nguyên tắc

- Thay thế thuốc kháng bằng các thuốc có hiệu lực (danh mục tại bảng phân loại thuốc điều trị lao kháng thuốc –TCYTTG 2016) và vẫn tuân thủ nguyên tắc chung (**ít nhất** 5 thuốc có hiệu lực, bao gồm 4 thuốc lao hàng hai chủ đạo và Pyrazinamid. Có thể sử dụng các thuốc nhóm D2, D3 để đảm bảo đủ 5 loại thuốc có hiệu lực)
- Tiêu chuẩn về các thuốc có thể hiệu lực
 - Thuốc chưa được sử dụng trong phác đồ mà người bệnh đã thất bại.
 - KSD còn nhạy (dựa trên kết quả KSD đáng tin cậy)
 - Không có kháng chéo (mức độ cao) với thuốc đã kháng
 - Không có tiền sử tiếp xúc với BN đã kháng thuốc đó
 - Thuốc có tỷ lệ kháng thấp trong nhóm BN tương tự (theo kết quả điều tra kháng thuốc). Tuy nhiên điều kiện này chỉ sử dụng để tham khảo khi không có đầy đủ thông tin KSD của BN hoặc KSD không đáng tin cậy.

Phác đồ siêu kháng

Nguyên tắc xây dựng phác đồ tương tự với NB tiền siêu kháng. Tuy nhiên, do người bệnh đã kháng đồng thời với các thuốc FQs và thuốc tiêm hàng hai nên sẽ khó khăn hơn trong việc lựa chọn thuốc có hiệu lực, nhất là đối với người bệnh trước đây đã sử dụng hầu hết các thuốc hàng hai sẵn có trong thời gian dài hoặc tái phát, thất bại phác đồ đa kháng.

Cần ưu tiên sử dụng các thuốc mới, thuốc có hiệu lực cao nhất, đồng thời tăng cường hơn nữa việc giám sát điều trị, quản lý phản ứng bất lợi, tư vấn kỹ cho người bệnh và người người nhà đảm bảo tuân thủ hướng dẫn để đạt kết quả điều trị tốt nhất vì đây là cơ hội điều trị cuối cùng cho người bệnh.

Phác đồ cá nhân

Đối tượng thu nhận: Lao kháng R/MDR-TB không đủ tiêu chuẩn áp dụng phác đồ chuẩn, bao gồm:

- Lao màng não (tùy thuộc lứa tuổi, tiền sử điều trị)
- Phụ nữ có thai hoặc cho con bú
- Lao phổi đa kháng thuốc nghiêm trọng: Không dung nạp, mẫn cảm, có nguy cơ ngộ độc thuốc (tương tác thuốc) với bất kỳ thuốc nào trong phác đồ chuẩn
- Một số trường hợp đặc biệt cần điều chỉnh liều thuốc hoặc không nên sử dụng một số thuốc: Bệnh nhân có khoảng QT \geq 500 ms trên điện tâm đồ, suy gan, suy thận, đái tháo đường, động kinh, viêm dây thần kinh thị giác và thần kinh ngoại vi

Nguyên tắc: Thay thế thuốc không dung nạp, thuốc không phù hợp bằng các thuốc khác và đảm bảo **“ít nhất 5 thuốc có hiệu lực, bao gồm 4 thuốc lao hàng hai có hiệu lực (1 thuốc nhóm A, 1 thuốc nhóm B, ít nhất 2 thuốc nhóm C) và Pyrazinamid.** Trường hợp không có đủ các thuốc có hiệu lực để xây dựng phác đồ như trên, có thể sử dụng các thuốc nhóm D2, D3 để đảm bảo đủ 5 loại thuốc”

Phác đồ điều trị kháng đơn và nhiều thuốc

Hiện nay, CTCLQG chưa có chủ trương sàng lọc rộng rãi để phát hiện kháng nhiều thuốc, tuy nhiên NB có thể được phát hiện tình cờ. Cần lưu ý đối chiếu thời điểm nhận kết quả kháng sinh đồ và thời điểm lấy mẫu, căn cứ vào phác đồ điều trị trong khoảng thời gian này để dự báo khả năng kháng thuốc mắc phải. Kết quả kháng sinh đồ có thể không phản ánh đúng tình trạng kháng thuốc ở thời điểm hiện tại). Phác đồ để điều trị người bệnh kháng đơn và nhiều thuốc cần được theo dõi, đánh giá theo lô bệnh riêng.

Phác đồ điều trị cho người bệnh kháng Isoniazid:

Kiểu kháng	Phác đồ	Lưu ý
H (\pm S)	2 H R Z E FQ/ 4R E H	Tiến hành Xpert tại tháng 0, 2 và 3 , nếu phát hiện kháng Rif thì chuyển bệnh nhân sang điều trị theo phác đồ lao đa kháng thuốc.

2.2. Theo dõi, phát hiện, đánh giá và xử trí biến cố trong điều trị lao kháng thuốc

Theo dõi chặt chẽ người bệnh là việc làm cần thiết để đảm bảo phát hiện nhanh chóng các biến cố bất lợi trong quá trình điều trị lao kháng thuốc. Phần lớn các phản ứng bất lợi đều dễ nhận ra và người bệnh thường tự phát hiện được các tác dụng này và báo cáo.

Tuy nhiên, điều quan trọng là cần phải có phương pháp hệ thống để phỏng vấn người bệnh vì một số người bệnh có thể kín đáo về việc báo cáo ngay cả với các phản ứng có hại nghiêm trọng. Một số người bệnh có thể bị bối rối bởi một phản ứng có hại hoặc quên kể lại cho các nhân viên y tế.

Tất cả những nơi điều trị theo dõi trực tiếp bao gồm bệnh viện, tổ chống lao quận/huyện và trạm y tế xã/phường nên được đào tạo để theo dõi người bệnh thường xuyên về các triệu chứng của phản ứng có hại thường gặp.

Tương tự, các nhân viên y tế có thể không thích báo cáo các biến cố có hại, đặc biệt là những biến cố nghiêm trọng bởi vì nó phản ánh việc thực hành kém. Những cán bộ điều trị theo dõi trực tiếp (DOT) nên được đào tạo trong xử lý các phản ứng bất lợi đơn giản và khi đưa người bệnh đến gặp y tá hay bác sĩ.

Kết quả xét nghiệm cận lâm sàng giúp bác sĩ định hướng những thay đổi bất thường về chức năng gan, thận, tim mạch... nghi ngờ liên quan đến thuốc để tầm soát các biến cố bất lợi này. Các sàng lọc thường xuyên hơn có thể được khuyến nghị ở người bệnh có nguy cơ cao.

Bảng 3. Các xét nghiệm theo dõi cơ bản trên người bệnh điều trị lao kháng thuốc

Đánh giá	Tần số được khuyến cáo
Ure, Creatinin huyết thanh	Ban đầu; sau đó thực hiện hàng tháng trong khi điều trị bằng các thuốc tiêm. Hoặc bất kỳ thời điểm nào người bệnh có dấu hiệu bất thường nghi ngờ
Kali, Natri huyết thanh	Ban đầu; sau đó thực hiện hàng tháng khi điều trị bằng các thuốc tiêm. Hoặc bất kỳ thời điểm nào người bệnh có dấu hiệu bất thường nghi ngờ
Magie và calci huyết thanh	Kiểm tra magie huyết và calci huyết bất cứ khi nào có chẩn đoán hạ kali huyết. Ban đầu và sau đó là hàng tháng nếu sử dụng bedaquilin. Lặp lại nếu có bất thường trên điện tâm đồ (kéo dài khoảng QT)
Hormon kích thích tuyến giáp (TSH)	Mỗi 3 tháng nếu điều trị bằng ethionamid/prothionamid và acid p-aminosalicylic (PAS). Mỗi 6 tháng nếu được điều trị ethionamid/prothionamid hoặc PAS, nhưng không dùng đồng thời. TSH đủ để sàng lọc suy giáp và không cần thiết phải đo nồng độ hormone tuyến giáp. Theo dõi hàng tháng

Đánh giá	Tần số được khuyến cáo
	các dấu hiệu/triệu chứng lâm sàng của suy giáp cũng cần thiết.
Enzym gan trong huyết thanh, Bilirubin	Ban đầu; sau đó theo dõi từng đợt (mỗi 1-3 tháng) ở người bệnh sử dụng pyrazinamid trong thời gian dài hoặc người bệnh có nguy cơ cao hay có triệu chứng viêm gan. Ở người bệnh nhiễm HIV, cần theo dõi hàng tháng.
Test HIV	Ban đầu và được lặp lại nếu được chỉ định lâm sàng.
Test mang thai	Ban đầu cho phụ nữ trong tuổi sinh sản, và lặp lại nếu được chỉ định.
Hemoglobin và số lượng bạch cầu	Nếu người bệnh sử dụng linezolid, đầu tiên cần theo dõi hàng tuần, sau đó là hàng tháng hoặc khi cần dựa trên các triệu chứng; có ít triệu chứng lâm sàng khi sử dụng kéo dài linezolid.
Lipase	Được chỉ định khi có đau bụng loại trừ viêm tụy ở người bệnh sử dụng linezolid, bedaquiline, D4T, ddl hoặc ddc Lipase ban đầu được khuyến cáo cho người bệnh sử dụng bedaquilin.
Acid lactic	Được chỉ định cho nhiễm toan lactic ở người bệnh sử dụng linezolid hoặc điều trị kháng virus.
Glucose huyết thanh	Nếu người bệnh được điều trị bằng gatifloxacin, theo dõi glucose máu lúc đói ban đầu và hàng tháng. Giáo dục/ nhắc nhở người bệnh các dấu hiệu và triệu chứng hạ đường huyết và tăng đường huyết hàng tháng.
Đo thính lực (test nghe)	Thính lực đồ ban đầu và sau đó hàng tháng khi sử dụng thuốc tiêm. Hỏi người bệnh về những thay đổi thính lực trong mỗi lần người bệnh đến khám và đánh giá khả năng tham gia vào những cuộc hội thoại bình thường.
Test thị lực	Ban đầu; chỉ định cho người bệnh điều trị dài ethambutol hoặc linezolid ít nhất một bài kiểm tra thị lực với thang Snellen và bài kiểm tra về màu cơ bản (vì một tỉ lệ nhỏ bị mù màu). Lặp lại các test khi có bất kỳ nghi ngờ nào về thay đổi thính lực và khả năng nhìn màu.
Tư vấn tâm lý xã hội	Thực hiện ban đầu bởi người được đào tạo về lĩnh vực tâm lý xã hội; trong quá trình điều trị và lặp lại nếu có chỉ định. Tham khảo các nhà tâm lý học khi cần.
ECG (điện tâm đồ)	* Nếu phác đồ dùng Bedaquiline nhưng KHÔNG phối hợp

Đánh giá	Tần số được khuyến cáo
	<p>với các thuốc làm tăng nguy cơ kéo dài QTc (như Mfx, Cfz, Clr, Lfx...): Thực hiện tối thiểu 14 ECG:</p> <p>Tuần 0: xét nghiệm ban đầu (1)</p> <p>Tháng 1: 1 lần/tuần (4)</p> <p>Tháng 2 – tháng 6: hàng tháng (5)</p> <p>Sau khi ngừng BDQ đến khi kết thúc điều trị: 3 tháng/lần (4)</p> <p>* Nếu phác đồ dùng Bedaquiline CÓ phối hợp với các thuốc làm tăng nguy cơ kéo dài QTc (như Mfx,Cfz,Clr, Lfx ...): Thực hiện tối thiểu 28 ECG:</p> <p>Tuần 0: xét nghiệm ban đầu (1)</p> <p>2 tuần đầu: 3 lần/tuần (6)</p> <p>Tuần 3 – 4: 1 lần/tuần (2)</p> <p>Tháng 2 – tháng 6: hàng tháng (5)</p> <p>Sau khi ngừng BDQ đến khi kết thúc điều trị: hàng tháng (14)</p> <p>(*) Phác đồ chuẩn ngắn hạn: Thực hiện hàng tháng trong giai đoạn tấn công. Giai đoạn duy trì: thực hiện tháng thứ 6 và khi kết thúc điều trị</p> <p>(*) Các phác đồ dài hạn khác (phác đồ chuẩn và phác đồ cá nhân) : Thông thường làm hàng quý. Tuy nhiên tần suất theo dõi điện tâm đồ có thể thay đổi tùy thuộc vào việc có hay không sử dụng các loại thuốc có nguy cơ gây ảnh hưởng tới tim mạch (kéo dài khoảng QT) trong phác đồ</p>

Thời gian biểu theo dõi điều trị

Thời gian biểu cho phác đồ 9 tháng

Tên xét nghiệm	Tháng từ thời điểm bắt đầu điều trị									
	Giai đoạn tấn công 4 tháng (có thể kéo dài thêm 2 tháng)					Giai đoạn duy trì củng cố 5 tháng				
	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9 (11)
Khám lâm sàng và cân nặng	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Soi đờm	X	X	X	X	XX*	X	X	X	X	XX*
Nuôi cấy	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
KSD	X**				X					
Điện tâm đồ	X	X	X	X	X		X			X
Đo thính lực cơ bản	X	X	X	X	X		X			X
X-quang phổi	X	X			X		X			X
Công thức máu toàn phần	X	X			X		X			X
Creatinin, ure máu	X	X	X	X	X		X			X
Điện giải đồ: K, Na, Ca	X	X	X	X	X		X			X
ASAT, ALAT, Bilirubin (tp/tt)	X	X	X	X	X		X			X
TSH	X				X		X			X
Thử thai	X									
HIV test	X									

Thời gian biểu cho phác đồ 20 tháng

Tháng	XQ	Soi trực tiếp	Cấy	KSD	SGOT SGPT Billirubin	Creatinin , ure Điện giải đồ	HIV	TSH	Thị lực	Thính lực	Thử thai	CTM	ECG (*)
0	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
1		X	X		X	X	*Kiểm tra lại nếu thấy cần thiết	Nếu TSH bất thường thì đo T3,T4	*Khi có chỉ định	*Theo dõi sát Khi có chỉ định	*Khi có chỉ định		
2		X	X		X	X						X	X
3		X	X		X	X							
4	X	X	X	±	X	X						X	X
5		X	X	Nếu cấy đậm	X	X							
6		X	X		X	X						X	X

7		X	X	còn (+)	X	X						
8	X	X	X			X	X		X			X
9		X										
10		X										
11		X	X		X	X					X	X
12		X										
13		X										
14	X	X	X		X	X		X			X	X
15		X										
16		X										
17		X	X		X	X					X	X
18		X										
19		X										
20	X	X	X		X	X		X			X	X

Một số độc tính tương đối phổ biến nhưng rất phức tạp để theo dõi, và có thể đe dọa tính mạng; các phản ứng này cần được chú ý thêm trong quá trình theo dõi:

- **Độc tính trên thận** đã được biết là biến chứng của các thuốc tiêm, bao gồm aminoglycosid và capreomycin. Các phản ứng có hại (không được ghi chép bởi tiền sử hay qua các xét nghiệm) xuất hiện trong giai đoạn khởi phát và có thể gây tử vong. Thêm vào đó, người bệnh có tiền sử bị bệnh thận (bao gồm các bệnh khác như HIV và đái tháo đường), tuổi cao và có bất có triệu chứng về thận nên được theo dõi chặt chẽ, đặc biệt là khi bắt đầu điều trị. Đo sức lọc cầu thận (GFR) có thể giúp phân loại xa hơn về nguy cơ độc tính trên thận ở những người bệnh này, người bệnh có GFR cơ bản thấp nên được theo dõi chặt chẽ về nguy cơ độc trên thận.
- **Mất điện giải qua thận** được biết là một biến chứng của các thuốc chống lao dạng tiêm, thường xảy ra với capreomycin. Nhìn chung đây là tác dụng xuất hiện muộn thường sau vài tháng điều trị, và có thể hồi phục một khi ngừng sử dụng các thuốc tiêm. Có thể kiểm soát dễ dàng bằng bổ sung điện giải, kali huyết thanh cần được kiểm tra tối thiểu hàng tháng ở tất cả các người bệnh sử dụng thuốc tiêm.
- **Suy giáp** là một tác dụng có hại gây ra bởi PAS và/hoặc ethionamid/prothionamid. Suy giáp bị nghi ngờ bởi đánh giá lâm sàng và được xác nhận bởi xét nghiệm TSH huyết thanh. Trong một nghiên cứu, các tác nhân này gây ra suy giáp ở 3,5% người bệnh, trong khi ở một nghiên cứu khác tỉ lệ là trên 50%. Tỉ lệ cao hơn trong nghiên cứu thuần tập thứ 2 có thể là kết quả của tỉ lệ cao các bệnh mắc kèm, HIV và/hoặc dinh dưỡng kém. Vì triệu chứng có thể bị che lấp, người bệnh được khuyến cáo cần được sàng lọc suy giáp bằng test TSH huyết thanh mỗi 3 tháng trong 6 tháng đầu và sau đó mỗi 6 tháng. Sàng lọc bằng TSH nên được tiến hành sớm nếu triệu chứng

suy giáp tăng lên. Liều lượng của liệu pháp thay thế hormon tuyến giáp nên được tham khảo bằng cách sử dụng nồng độ TSH huyết thanh mỗi hàng tháng đến một liều ổn định. Bướu cổ có thể phát triển do tác dụng độc tính của PAS, ethionamid và/hoặc prothionamid. Trong trường hợp bướu cổ thiếu iod, điều trị bằng iod được chỉ định, thêm vào đó đánh giá và điều trị suy giáp.

- **Độc trên gan:** Viêm gan do thuốc có thể bị gây ra bởi pyrazinamid, PAS và ít phổ biến hơn ở các thuốc hàng hai. Enzym gan nên được kiểm tra ở tất cả các người bệnh có dấu hiệu độc trên gan. Enzym gan trong huyết thanh được khuyến cáo kiểm tra hàng tháng ở người bệnh HIV dương tính có sử dụng pyrazinamid.
- **Độc tính trên tai** có thể do tổn thương ở dây thần kinh sọ não VIII (thính giác) thường được biểu hiện bởi sự mất thính lực, ù tai (tiếng chuông trong tai), và/hoặc các triệu chứng tiền đình khác, chẳng hạn như rung giật nhãn cầu, mất điều hòa; mất cân bằng cũng có thể xảy ra. Sự xuất hiện độc tính này được quan sát trên người bệnh nhận liều liều tích lũy lớn aminoglycosid và/hoặc capreomycin. Việc sử dụng đồng thời furosemid, đặc biệt là ở người bệnh suy thận, có thể gây ra tác dụng độc tính trên tai. Người bệnh vốn bị mất thính lực do sử dụng aminoglycosid trước khi bắt đầu điều trị có nguy cơ cao nhất. Mất thính lực thường không hồi phục khi dừng điều trị. Mất thính lực bắt đầu với tần số cao và tiến triển tới tần số thấp. Thường có hiện tượng ù tai ở giai đoạn sớm. Giám sát thính học cho thấy rằng ngay cả những người bệnh không có bất kỳ phàn nàn về thính lực (ù tai hay mất thính lực) có thể hiển thị các đặc tính thính học của mất thính lực độc tai ở tần số cao. Khi tần số giọng nói bị ảnh hưởng sau này, những phàn nàn về khó khăn khi nghe thường chỉ ra sự tiến triển của mất thính lực độc tai giai đoạn sau. Do đó, đo thính lực cơ bản và/hoặc các test theo dõi là cần thiết để nhận biết sớm tình trạng mất thính lực. Khuyến cáo nên đo thính lực mỗi tháng nếu sử dụng thuốc tiêm. Nếu mất thính lực được phát hiện, tốt nhất là dừng thuốc tiêm đang sử dụng và thay thế thuốc (thuốc nhóm 4 trước đây chưa sử dụng nhưng được cho là có hiệu quả, hoặc linezolid, bedaquiline - sử dụng hai loại thuốc này nếu hiện tại đang có kháng thuốc nặng). Nếu cảm thấy các thuốc tiêm là quan trọng để chữa bệnh, cần phải giám sát chặt chẽ (đo thính lực hàng tuần) và có thể thử giảm tần số các thuốc tiêm ba lần một tuần. Tuy nhiên, nếu mất thính lực hoặc rối loạn tiền đình vẫn tiếp tục cần dừng sử dụng các thuốc tiêm và tiến hành thay thế thuốc.
- **Rối loạn tâm thần:** rối loạn tâm thần và trầm cảm có thể dẫn đến ý nghĩ tự tử và thậm chí tự tử. Đánh giá tình trạng tâm lý của người bệnh, bao gồm các câu hỏi cụ thể, "Bạn đang có ý định tự tử không?" nên được thực hiện thường xuyên tại các chuyến thăm khám hàng tháng. Tương tự như vậy, các dấu hiệu của rối loạn tâm thần, lo âu, kích động và trầm cảm cần được xem xét hàng tháng.
- **QT kéo dài:** Đo điện tâm đồ theo định kỳ và khi có diễn biến bất thường.

**PHẦN II: ĐÁNH GIÁ VÀ XỬ TRÍ CÁC
BIẾN CỐ BẤT LỢI TRONG ĐIỀU TRỊ
LAO KHÁNG THUỐC**

I. ĐÁNH GIÁ BIẾN CỐ BẤT LỢI (TỔ CHỨC Y TẾ THẾ GIỚI)

1.1. Phân loại mức độ nặng của biến cố bất lợi

Mức độ nặng của biến cố được quyết định theo thang đánh giá chung như sau:

- **Mức độ 1:** Các triệu chứng không gây hoặc ít gây ảnh hưởng đến các hoạt động chức năng và xã hội thông thường. Thoảng qua hoặc khó chịu nhẹ (dưới 48h), không yêu cầu can thiệp y tế hay liệu pháp điều trị
- **Mức độ 2:** Các triệu chứng gây ảnh hưởng nhiều hơn đến các hoạt động chức năng và xã hội thông thường. Giới hạn các hoạt động từ mức nhẹ đến trung bình, có thể cần một vài sự hỗ trợ, không yêu cầu hoặc yêu cầu mức tối thiểu can thiệp y tế hay liệu pháp điều trị
- **Mức độ 3:** Các triệu chứng gây mất khả năng thực hiện các hoạt động chức năng và xã hội thông thường. Giới hạn các hoạt động đáng kể, yêu cầu một vài sự hỗ trợ, yêu cầu can thiệp y tế, liệu pháp điều trị hoặc có thể nhập viện.
- **Mức độ 4:** Các triệu chứng gây mất khả năng thực hiện các chức năng tự chăm sóc cơ bản hoặc cần phải can thiệp y khoa hoặc phẫu thuật để phòng ngừa các thương tật lâu dài hoặc mất khả năng vĩnh viễn hoặc tử vong

Trong trường hợp bệnh nhân xảy ra nhiều triệu chứng đồng thời, mức độ của biến cố được quy ước xác định theo mức độ nặng nhất của triệu chứng. Các biến cố ở mức độ 3 và 4 cần chuyển lên bệnh viện tuyến tỉnh để xử trí.

Ghi chú: Tài liệu có sử dụng màu để phân tuyến xử trí biến cố theo mức độ nặng

- **Ô màu vàng:** bác sĩ, y sĩ có thể thực hiện xử trí biến cố cho người bệnh tại tuyến quận, huyện/xã, phường (nếu đáp ứng được yêu cầu chuyên môn).
- **Ô màu đỏ:** yêu cầu xử trí ở tuyến tỉnh trở lên do vậy bác sĩ, y sĩ cần chuyển người bệnh lên bệnh viện tuyến tỉnh để xử trí biến cố.

1.2. Đánh giá mối liên quan giữa thuốc nghi ngờ và phản ứng có hại của thuốc

Quan hệ nhân quả	Tiêu chuẩn đánh giá
Chắc chắn (Certain)	<ul style="list-style-type: none">• Phản ứng được mô tả (biểu hiện lâm sàng hoặc cận lâm sàng bất thường) có mối liên hệ chặt chẽ với thời gian sử dụng thuốc nghi ngờ,• Phản ứng xảy ra không thể giải thích bằng tình trạng bệnh lý của người bệnh hoặc các thuốc khác sử dụng đồng thời với thuốc nghi ngờ,• Các biểu hiện của phản ứng được cải thiện khi ngừng sử dụng thuốc nghi ngờ,• Phản ứng là tác dụng phụ đặc trưng đã được biết đến của thuốc nghi ngờ (có cơ chế dược lý rõ ràng)• Phản ứng lặp lại khi tái sử dụng thuốc nghi ngờ (nếu có dùng lại thuốc nghi ngờ).
Có khả năng (Probable/ likely)	<ul style="list-style-type: none">• Phản ứng được mô tả có mối liên hệ hợp lý với thời gian sử dụng thuốc nghi ngờ,• Nguyên nhân gây ra phản ứng không chắc chắn được liệu có thể có liên quan đến bệnh lý của người bệnh hoặc các thuốc khác sử dụng đồng

	<p>thời hay không,</p> <ul style="list-style-type: none"> • Các biểu hiện của phản ứng được cải thiện khi ngừng sử dụng thuốc nghi ngờ, • Không cần thiết phải có thông tin về tái sử dụng thuốc.
Có thể (Possible)	<ul style="list-style-type: none"> • Phản ứng được mô tả có mối liên hệ hợp lý với thời gian sử dụng thuốc nghi ngờ, • Phản ứng có thể được giải thích bằng tình trạng bệnh lý của người bệnh hoặc các thuốc khác sử dụng đồng thời, • Thiếu thông tin về diễn biến của phản ứng khi ngừng sử dụng thuốc nghi ngờ hoặc thông tin về việc ngừng sử dụng thuốc không rõ ràng.
Không chắc chắn (Unlikely)	<ul style="list-style-type: none"> • Phản ứng được mô tả có mối liên hệ không rõ ràng với thời gian sử dụng thuốc, • Phản ứng có thể được giải thích bằng tình trạng bệnh lý của người bệnh hoặc các thuốc khác sử dụng đồng thời.
Chưa phân loại (Unclassified)	<ul style="list-style-type: none"> • Ghi nhận việc xảy ra phản ứng, nhưng cần thêm thông tin để đánh giá hoặc đang tiếp tục thu thập thông tin bổ sung để đánh giá.
Không thể phân loại (Unclassifiable)	<ul style="list-style-type: none"> • Ghi nhận phản ứng, nghi ngờ là phản ứng có hại của thuốc, nhưng không thể đánh giá được do thông tin trong báo cáo không đầy đủ hoặc không thống nhất, và không thể thu thập thêm thông tin bổ sung hoặc xác minh lại thông tin.

II. ĐÁNH GIÁ VÀ XỬ TRÍ CÁC BIẾN CỐ CỤ THỂ

2.1. Đau khớp

- Thuốc nghi ngờ: Z > các fluoroquinolone, Bdq, Eto/Pto .
- Biểu hiện lâm sàng và cận lâm sàng:
 - Lâm sàng: Các triệu chứng của đau khớp bao gồm đau khớp, viêm khớp, đau cơ và các triệu chứng thoáng qua thường gặp nhất trong những tháng đầu của điều trị MDR-TB.
 - Triệu chứng của đau khớp giảm theo thời gian kể cả khi không có sự can thiệp.
 - Cận lâm sàng: acid uric máu có thể tăng nếu điều trị với pyrazinamid.
- Phân loại mức độ nặng của biến cố

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

- Xử trí và giám sát biến cố
 - Khi có đau khớp, có thể dùng thuốc chống viêm không steroid như **indomethacin 50 mg** hai lần mỗi ngày hoặc **ibuprofen 400 đến 800 mg** ba lần một ngày.

Nếu bị sưng cấp, đỏ và nóng ở khớp, cần cân nhắc chẩn đoán bệnh gout, nhiễm khuẩn, bệnh tự miễn hay các bệnh lý xương khớp khác.

Có thể dùng allopurinol **NẾU** người bệnh bị gout (lưu ý không dùng các thuốc hạ axit uric máu nếu người bệnh không có tiền sử bệnh gout)

Khuyến cáo người bệnh uống trên 2 lít nước mỗi ngày

Giảm liều của các thuốc nghi ngờ (nhất là pyrazinamid) nếu việc giảm liều không ảnh hưởng đến phác đồ điều trị **HOẶC** có thể ngừng thuốc nghi ngờ nếu việc ngừng thuốc không ảnh hưởng đến phác đồ.

2.2. Dị ứng da

- Thuốc nghi ngờ:
 - Bất kỳ thuốc nào cũng có thể gây phản ứng này
 - Tần suất: Z > E, PAS, Pto/Eto.
- Biểu hiện lâm sàng: Phát ban có thể xuất hiện nhiều mức độ khác nhau: từ phát ban rất sần nhẹ đến phát ban gây phản ứng toàn thân nghiêm trọng như hội chứng tiêu thượng bì nhiễm độc và hội chứng Stevens-Johnson, kể cả xuất hiện màng nhầy, phù mạch, và hoại tử da. Cũng có thể có nổi mề đay, nóng bưng, ngứa, da khô gây ngứa da đầu.
- Phân loại mức độ nặng của biến cố

Thông số	Mức độ 1	Mức độ 2	Mức độ 3	Mức độ 4
Phản ứng của da – nổi ban	Ban chàm khu trú	Ban chàm, nốt sần rải rác hoặc ban dạng sởi HOẶC các tổn thương đích	Ban chàm, nốt sần rải rác hoặc ban dạng sởi với các nốt phỏng nước hoặc có một số giới hạn các nốt mọng nước HOẶC các tổn thương loét bề mặt của niêm mạc giới hạn tại một vị trí	Các tổn thương lan rộng hoặc toàn thân HOẶC hội chứng Stevens-Johnson HOẶC tổn thương loét của niêm mạc liên quan đến một hoặc hai vị trí khác nhau HOẶC hoại tử da nhiễm độc
Ngứa	Ngứa không gây hoặc ít gây ảnh hưởng đến các hoạt động chức năng và xã hội thông thường	Ngứa gây ra hạn chế hoạt động của chi HOẶC gây ảnh hưởng nhiều hơn đến các hoạt động chức năng và xã hội thông thường	Ngứa chứng gây mất khả năng thực hiện các hoạt động chức năng và xã hội thông thường	Không áp dụng

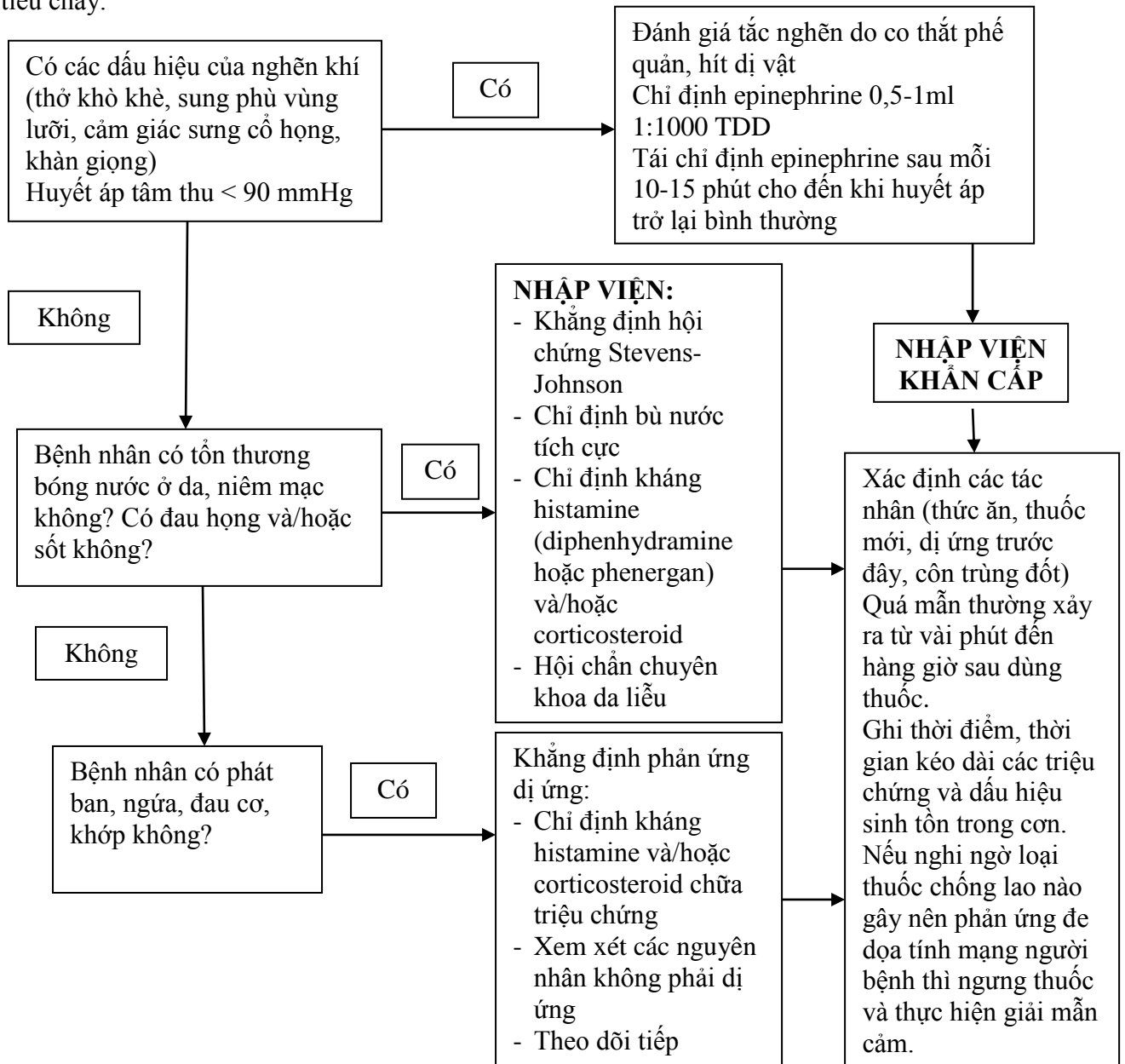
- Các yếu tố ảnh hưởng: tiền sử dị ứng thuốc và các tác nhân khác
- Xử trí và giám sát biến cố
 - Khi phản ứng nghiêm trọng cần **NGỪNG** tất cả các thuốc điều trị để chờ xử lý các phản ứng. Trong trường hợp sốc phản vệ, cần xử trí theo phác đồ cấp cứu chuẩn.

- Ngừng vĩnh viễn bất kỳ thuốc nào được xác định gây ra phản ứng nghiêm trọng (ví dụ như hội chứng Steven Johnson).
- Loại trừ các nguyên nhân tiềm ẩn gây ra phản ứng dị ứng da (như kí sinh trùng hoặc các tác nhân môi trường khác).
- Khô da là triệu chứng thường gặp khi dùng clofazimin. Khô da có thể gây ra ngứa (đặc biệt ở người bệnh đái tháo đường) và có thể dùng lotion dưỡng ẩm.
- Kiểm tra enzym gan do nhiều loại phát ban có thể xuất hiện kèm với viêm gan.
- Khi phản ứng da NHE, có thể cho phép tiếp tục điều trị kết hợp thêm các thuốc gồm:
 - Kháng histamin trong trường hợp có phản ứng nóng bừng nhẹ khi sử dụng rifampicin hay pyrazinamid hoặc nóng bừng, ngứa, hội hộp do isoniazid và thức ăn chứa tyramin (như phomat, rượu vang đỏ)
 - Bôi kem hydrocortison với ban tại tại chỗ.
 - Có thể dùng prednisolon liều thấp từ 10 đến 20mg/ngày trong vài tuần nếu các biện pháp khác không hiệu quả.
- Khi đã giải quyết được ban da, cần tái sử dụng các thuốc còn lại, lần lượt từng thuốc với nguy cơ từ thấp đến cao. Bất kỳ thuốc nào cũng có thể gây nổi mề đay và trong trường hợp bị nổi mề đay có thể áp dụng biện pháp giải mẫn cảm (chỉ nên thực hiện nếu đủ điều kiện và khả năng):
 - Chỉ định giải mẫn cảm cho các trường hợp:
 - Thuốc gây dị ứng là thuốc không thể thay thế bằng thuốc khác trong quá trình điều trị (điều trị đặc hiệu).
 - Thuốc gây dị ứng là thuốc đầu tay trong lựa chọn pháp đồ điều trị.
 - Chống chỉ định giải mẫn cảm khi:
 - Người bệnh có nguy cơ cao: hen phế quản (có lưu lượng đỉnh thở ra FEV1 < 70%), đang điều trị bằng thuốc chẹn beta, mắc bệnh gan, thận nặng.
 - Chống chỉ định tuyệt đối ở người bệnh nặng, có tiền sử phản ứng dị ứng nặng, đe dọa tính mạng (sốc phản vệ, hội chứng Stevens-Johnson, hội chứng Lyell, hội chứng quá mẫn do thuốc).
 - Nhận dạng thuốc gây ADR và phương pháp giải mẫn cảm
 - Nhận dạng thuốc gây ADR và giải mẫn cảm dựa trên yếu tố cá thể ở từng người bệnh. Giải mẫn cảm chỉ nên cân nhắc sau khi đánh giá giữa yếu tố nguy cơ/ lợi ích.
 - Nhận dạng thuốc gây ADR: Bắt đầu sử dụng lại từng thuốc, bắt đầu với thuốc được cho là ít nguy cơ nhất với liều nhỏ, tiếp cận dần đến liều điều trị. Nếu như ADR vẫn xảy ra trong suốt quá trình thay đổi liều và thuốc gây ADR không thể tiếp tục dùng, thì việc giải mẫn cảm thuốc là cần thiết
 - Phương pháp giải mẫn cảm:
 - Liều khởi đầu thấp hơn 1/10 liều điều trị hoặc thấp hơn liều thấp nhất gây phản ứng dị ứng.
 - Thông thường sử dụng 1/10 000 - 1/100 liều điều trị. Đối với người bệnh có tiền sử hen phế quản: 1/1 000 000 - 1/10 000 liều điều trị.

- Cân nhắc có thể tăng liều gấp đôi sau mỗi 15 - 20 phút, kéo dài vài giờ, hoặc hơn (tùy thuộc vào tình trạng cụ thể của mỗi người bệnh) cho đến khi đạt liều điều trị.
- Có thể sử dụng corticoid nếu việc giải mẫn cảm là cấp bách, cụ thể trong trường hợp lao nặng, ADR nặng hoặc người bệnh quá mẫn với nhiều hơn một thuốc.

Lưu ý: QUY TRÌNH XỬ LÝ TÌNH TRẠNG QUÁ Mẫn DO THUỐC LAO

Phản ứng quá mẫn có thể gây tử vong và xảy ra ngay lúc dùng thuốc. Các triệu chứng bao gồm: Khó thở (thường kèm theo khò khè), sốc, ngứa, mề đay, buồn nôn, ói, “vộp bề” và tiêu chảy.



2.3. Viêm gan/nhiễm độc gan

- Thuốc nghi ngờ: Mức độ độc tính có thể được sắp xếp như sau: Z > Pto/Eto, PAS, E, các fluoroquinolon, Lzd, Cfz, Bdq.

- Biểu hiện lâm sàng và cận lâm sàng
 - Lâm sàng: Viêm gan với các triệu chứng buồn nôn, nôn, vàng da, vàng củng mạc mắt, nước tiểu màu trà, phân nhạt, và chán ăn .
 - Cận lâm sàng: gan to, tăng enzym gan
- Phân loại mức độ nặng của biến cố

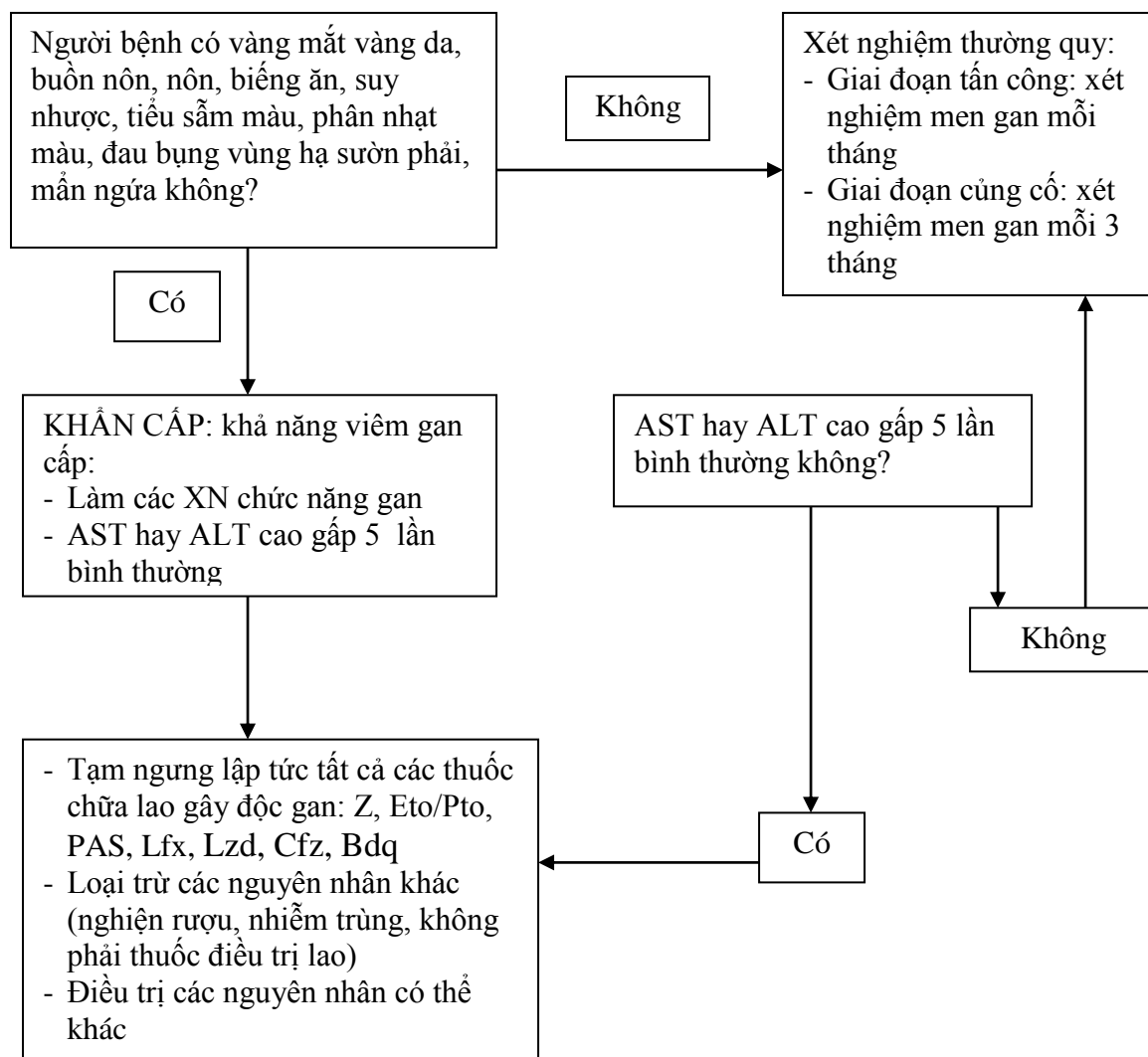
Thông số	Mức độ 1	Mức độ 2	Mức độ 3	Mức độ 4
Tăng ALT (SGPT)	1,25 đến < 2,5 x ULN	2,5 đến < 5,0 x ULN	5,0 đến < 10,0 x ULN	≥ 10,0 x ULN
Tăng AST (SGOT)	1,25 đến < 2,5 x ULN	2,5 đến < 5,0 x ULN	5,0 đến < 10,0 x ULN	≥ 10,0 x ULN
Tăng bilirubin TP	1,1 đến < 1,6 x ULN	1,6 đến < 2,6 x ULN	2,6 đến < 5,0 x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

- Các yếu tố ảnh hưởng: Tiền sử viêm gan vi rút, người bệnh nghiện rượu.
- Xử trí và giám sát biến cố:
 - Enzym gan tăng nhỏ hơn 5 lần giới hạn trên bình thường không kèm triệu chứng lâm sàng (đã loại trừ căn nguyên khác và /hoặc không có bệnh gan từ trước, tiền sử nghiện rượu): có thể xảy ra trong các tuần điều trị đầu tiên, thông thường không cần phải ngừng thuốc hoặc thay đổi điều trị, enzym gan có thể tự trở lại mức bình thường. Tuy nhiên, cần theo dõi cẩn thận trên lâm sàng (có triệu chứng gợi ý viêm gan: mệt mỏi, suy nhược, chán ăn, buồn nôn, nôn, đau bụng, phân nhạt màu, nước tiểu sẫm màu, ớn lạnh hoặc vàng da), xét nghiệm đánh giá lại chức năng gan do có thể tiến triển nặng lên.
Trường hợp men gan tăng trên 3 lần và có biểu hiện lâm sàng cần cân nhắc việc dùng các loại thuốc lao độc với gan.
 - Enzym gan tăng lớn hơn 5 lần
 - Cần ngừng các thuốc nghi ngờ gây độc tính trên gan, tiếp tục điều trị lao với ít nhất 3 thuốc không độc trên gan (ví dụ, thuốc tiêm, fluoroquinolon và cycloserin). Thận trọng tìm hiểu tiền sử viêm gan do thuốc trước đây nhằm phát hiện chính xác nhất các thuốc nghi ngờ gây viêm gan và tránh dùng các thuốc này. Nếu enzym gan tăng lớn hơn 10 lần giới hạn trên bình thường hoặc tình trạng viêm gan trở nên trầm trọng hoặc không cải thiện thì dừng tất cả các thuốc, điều trị người bệnh tích cực tại bệnh viện, kết hợp với chuyên khoa tiêu hóa. Nếu bilirubin toàn phần trong huyết thanh tăng kèm triệu chứng lâm sàng nặng, cần xem xét mức độ can thiệp hoặc điều trị bằng thuốc, sử dụng biện pháp thay huyết tương, hỗ trợ gan ở người bệnh suy gan cấp nặng
 - Đánh giá lâm sàng cẩn thận và xem xét các nguyên nhân gây tiên lượng xấu: tăng bilirubin và rối loạn các yếu tố đông máu (fibrinogen và prothrombin). Bilirubin tăng làm tăng tiên lượng xấu cho người bệnh.
 - Chẩn đoán viêm gan A, B, C và cần xác định bệnh lý đường mật, phơi nhiễm với nguy cơ độc tính trên gan tiềm tàng khác, phần lớn do rượu và các thuốc có độc tính với gan.

- Yêu cầu người bệnh bỏ rượu nếu có uống rượu.
- Khi enzym gan trở lại bình thường có thể dùng lại các thuốc chống lao. Nên bắt đầu sử dụng lại từng thuốc nghi ngờ ở mỗi thời điểm sau khi nồng độ enzym gan đã giảm xuống mức bình thường (ở người bệnh có tiền sử bị bệnh gan, thời điểm khuyên sử dụng lại thuốc khi nồng độ enzym gan giảm về gần mức ban đầu trước khi điều trị). Nên dùng lại từng thuốc một cách nhau 3-4 ngày, bắt đầu với thuốc ít độc tính trên gan trước và theo dõi chức năng gan sau mỗi lần thêm thuốc (theo dõi 2 lần mỗi tuần, cách nhau 3 ngày) .
- Có thể ngừng sử dụng và loại hoàn toàn khỏi phác đồ điều trị đối với thuốc không thể sử dụng lại.
- Theo dõi chức năng gan hàng tuần cho đến khi men gan ổn định
- Theo dõi thường quy các chỉ số enzym gan cơ bản :
 - Theo dõi hàng tháng trong giai đoạn tấn công và hàng quý trong giai đoạn duy trì điều trị lao kháng thuốc nếu các chỉ số enzym gan bình thường và không có tiền sử bệnh gan (Tham khảo thời gian biểu theo dõi điều trị)
 - Theo dõi từng đợt (mỗi 1-3 tháng) ở người bệnh sử dụng pyrazinamid trong thời gian dài hoặc người bệnh có nguy cơ cao hay có triệu chứng viêm gan. Ở người bệnh nhiễm HIV, cần theo dõi hàng tháng.

Lưu ý: QUY TRÌNH XỬ LÝ ĐỘC TÍNH GAN DO THUỐC LAO

ĐÁNH GIÁ



ĐIỀU TRỊ

Giai đoạn 1: - Theo dõi sự cải thiện các triệu chứng
- Theo dõi các xét nghiệm chức năng gan và khám lâm sàng để đánh giá sự cải thiện. Điều trị triệu chứng nếu thấy cần

Giai đoạn 2: - Khi các triệu chứng được cải thiện: sử dụng lại thuốc điều trị lao, lần lượt thử từng thuốc một và theo dõi chặt chẽ chức năng gan. Thuốc nghi ngờ độc gan nhất thử sau cùng.
- Nếu có thể, thay các thuốc gây độc gan bằng những thuốc chữa lao khác

Giai đoạn 3: - Theo dõi chức năng gan mỗi 1--3 tháng/lần
- Trong quá trình điều trị những trường hợp này cần giám sát chặt chẽ thất bại điều trị và/hoặc tình trạng kháng thuốc trong giai đoạn dùng thuốc không liên tục

2.4. Rối loạn điện giải

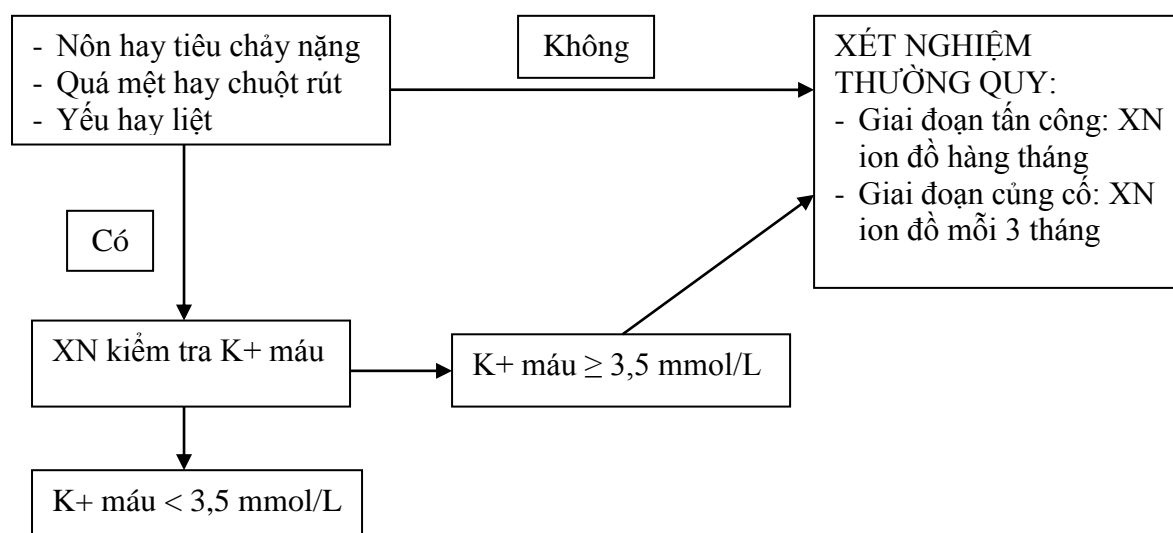
- Thuốc nghi ngờ: S, Km, Am, Cm
- Biểu hiện lâm sàng và cận lâm sàng
 - **Lâm sàng:** Đa số trường hợp hạ kali máu và hạ magie máu thường không có triệu chứng rõ ràng. Một vài trường hợp rối loạn điện giải ở mức trung bình có thể xuất hiện triệu chứng: mệt mỏi, đau cơ, chuột rút, dị cảm, yếu chi dưới, hành vi hay tâm trạng thay đổi, buồn ngủ, và hay nhầm lẫn. Rối loạn điện giải nặng có thể dẫn đến co cứng cơ, tê liệt và loạn nhịp tim đe dọa tính mạng.
 - **Cận lâm sàng:** Nồng độ kali máu < 3,5 mEq/L. Nồng độ magie máu < 1,5 mEq/L .
- Phân loại mức độ nặng của biến cố (Các đơn vị tiêu chuẩn Quốc tế được liệt kê dưới dạng chữ in nghiêng)

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

- Các yếu tố ảnh hưởng: hạ kali máu và hạ magie máu hay gặp ở các những người bệnh có tình trạng:
 - Nôn mửa và tiêu chảy.
 - Nhiễm độc ống thận do dùng các thuốc tiêm (capreomycin phổ biến hơn các aminoglycosid) có thể gây ra hội chứng mất điện giải gồm kali, magie, canxi, và bicarbonate. Hội chứng này thường gặp hơn ở các người bệnh đồng nhiễm HIV.
- Xử trí và giám sát biến cố:
 - Kiểm tra cả nồng độ magie và canxi máu khi nồng độ kali máu < 3,5 mEq/L. Kiểm tra điện tâm đồ ở người bệnh có rối loạn điện giải đáng kể và dùng các loại thuốc gây kéo dài khoảng QT nếu người bệnh có khoảng QT kéo dài.
 - Cho người bệnh nhập viện và áp dụng điều trị tích cực trong trường hợp kali máu < 2,0 mEq/L (hạ kali máu nghiêm trọng) .
 - Kiểm tra các dấu hiệu mất nước và điện giải ở người bệnh nôn mửa và tiêu chảy. Bắt đầu điều trị bù nước và điện giải đường uống hoặc đường tĩnh mạch ngay lập tức cho đến khi hồi phục thể tích tuần hoàn. Theo dõi kali huyết thanh, magie, canxi thường xuyên ở người bệnh có nôn/tiêu chảy và người bệnh nhận dùng thuốc tiêm .

- Bổ sung điện giải theo nhu cầu. Việc điều trị hạ kali có thể không hiệu quả nếu không điều trị đồng thời tình trạng hạ magiê. Do đó, nếu không kiểm tra magiê máu được thì có thể bổ sung theo kinh nghiệm magiê gluconat 1000 mg hai lần một ngày trong tất cả các trường hợp hạ kali máu.
- Nếu bổ sung đường uống, nên dùng kali và magiê trước hai giờ hoặc sau 4-6 so với thời điểm dùng fluoroquinolon đường uống để tránh gây cản trở hấp thu fluoroquinolon. Việc dùng kali bằng đường uống dễ gây buồn nôn và nôn còn dùng magiê đường uống có thể gây tiêu chảy.
- Sử dụng amilorid 5-10 mg đường uống hàng ngày hoặc spironolacton 25 mg đường uống hàng ngày có thể làm giảm hiện tượng mất kali và magiê do các thuốc tiêm và có thể hữu ích trong trường hợp nghiêm trọng mà là ko đáp ứng với liệu pháp thay thế .
- Rối loạn điện giải có thể hồi phục sau khi ngừng sử dụng thuốc tiêm. Ngay cả khi ngừng sử dụng thuốc tiêm, có thể mất vài tuần hoặc vài tháng hội chứng rối loạn điện giải mới biến mất. Vì vậy, điều trị thay thế điện giải nên tiếp tục trong vài tháng sau khi hoàn thành giai đoạn điều trị lao đa kháng thuốc bằng thuốc tiêm.

Lưu ý: QUY TRÌNH XỬ LÝ HẠ KALI MÁU DO THUỐC CHỐNG LAO ĐÁNH GIÁ



ĐIỀU TRỊ

GIAI ĐOẠN 1:

- Cung cấp Kali qua đường uống hoặc đường tĩnh mạch
 - 3,0 - 3,4 mmol/L: KCl dạng uống
 - < 3,0 mmol/L có thay đổi ECG hoặc < 2 mmol/L: KCl pha dung dịch NaCl 9 %o. Bù 6 – 20g trong 24h đầu và theo dõi sát
 - Đo ECG khi K+ < 3,0 mmol/L
- Điều trị triệu chứng: tiêu chảy
- Theo dõi nồng độ K+ máu mỗi ngày để xác định khi có thể ngưng bù K+
- Tìm và xử lý các nguyên nhân khác gây hạ K+ máu
- Giảm liều Cm hay Aminoglycoside

GIAI ĐOẠN 2:

- Kiểm tra Mg++ nếu nồng độ K+ không cải thiện sau giai đoạn 1
- Nếu Mg++ < 2 mg/dl thì chỉ định MgSO₄/ ngày tiêm tĩnh mạch hoặc tiêm bắp
- Tiếp tục cung cấp Kali, giám sát nồng độ Kali và Mg mỗi ngày, khi đủ thì ngừng

2.5. Suy thận

- Thuộc nghi ngờ: S, Km, Am, Cm
- Biểu hiện lâm sàng và cận lâm sàng
 - **Lâm sàng:** Thường chỉ thể hiện ở giai đoạn cuối của suy thận bao gồm thiếu niệu/vô niệu hoặc quá tải dịch gây phù ngoại biên, thờ nông hoặc thay đổi trạng thái tinh thần.
 - **Cận lâm sàng:** Giúp xác định độc tính trên thận giai đoạn sớm. Nồng độ creatinine huyết thanh tăng cao trên giới hạn bình thường HOẶC tăng gấp đôi so với trước điều trị được coi là có biểu hiện suy thận cấp. Bên cạnh đó cần theo dõi tình trạng hạ kali/magie máu đồng thời .
- Phân loại mức độ nặng của biến cố

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

- Các yếu tố ảnh hưởng:
 - Cần thận trọng khi dùng các thuốc tiêm (các aminoglycoside và capreomycin) vì đây là nguyên nhân phổ biến nhất gây suy thận cấp ở người bệnh điều trị lao đa kháng, capreomycin có thể ít gây độc với thận hơn các aminoglycoside. Tình trạng suy thận thường xảy ra đồng thời với rối loạn điện giải nặng.
 - Người bệnh có tiền sử bệnh thận, bệnh tiểu đường hay người bệnh đồng nhiễm HIV thường có nguy cơ cao nhiễm độc thận khi dùng các thuốc tiêm và do đó cần được theo dõi chặt chẽ và thường xuyên hơn.
- Xử trí và giám sát biến cố
 - Ngừng thuốc nghi ngờ (thường là thuốc tiêm) khi có biểu hiện suy thận cấp. Nếu tình trạng suy thận cấp trở nên nghiêm trọng, thì ngừng tất cả các loại thuốc
 - Cần tìm hiểu các nguyên nhân khác có thể góp phần gây suy thận (thuốc chống viêm không steroid, tiểu đường, các thuốc khác, mất nước, suy tim sung huyết, viêm thận kẽ do kháng sinh betalactam hoặc sulfamid, tắc nghẽn đường tiết niệu v.v...)
 - Theo dõi chặt chẽ mức creatinin và điện giải mỗi 1-2 tuần.
 - Nếu không thể thay thế được các thuốc tiêm hoặc người bệnh có thể dung nạp được, có thể :
 - Giảm liều dùng 2 đến 3 lần một tuần và theo dõi chặt chẽ creatinin
 - Xem xét sử dụng capreomycin nếu phác đồ trước đó đã sử dụng aminoglycoside.
 - Nếu creatinin tiếp tục tăng mặc dù đã giảm liều, thay thế bằng capreomycin thì cần dùng thuốc tiêm vĩnh viễn.
 - Hiệu điều chỉnh liều thuốc kháng lao dựa vào độ thanh thải creatinin.

Công thức tính độ thanh thải creatinine:

$$\text{Độ thanh thải creatinine} = \frac{\text{cân nặng (kg)} \times (140 - \text{tuổi}) \times (\text{hệ số hằng định})}{\text{creatinine } (\mu\text{mol/L})}$$

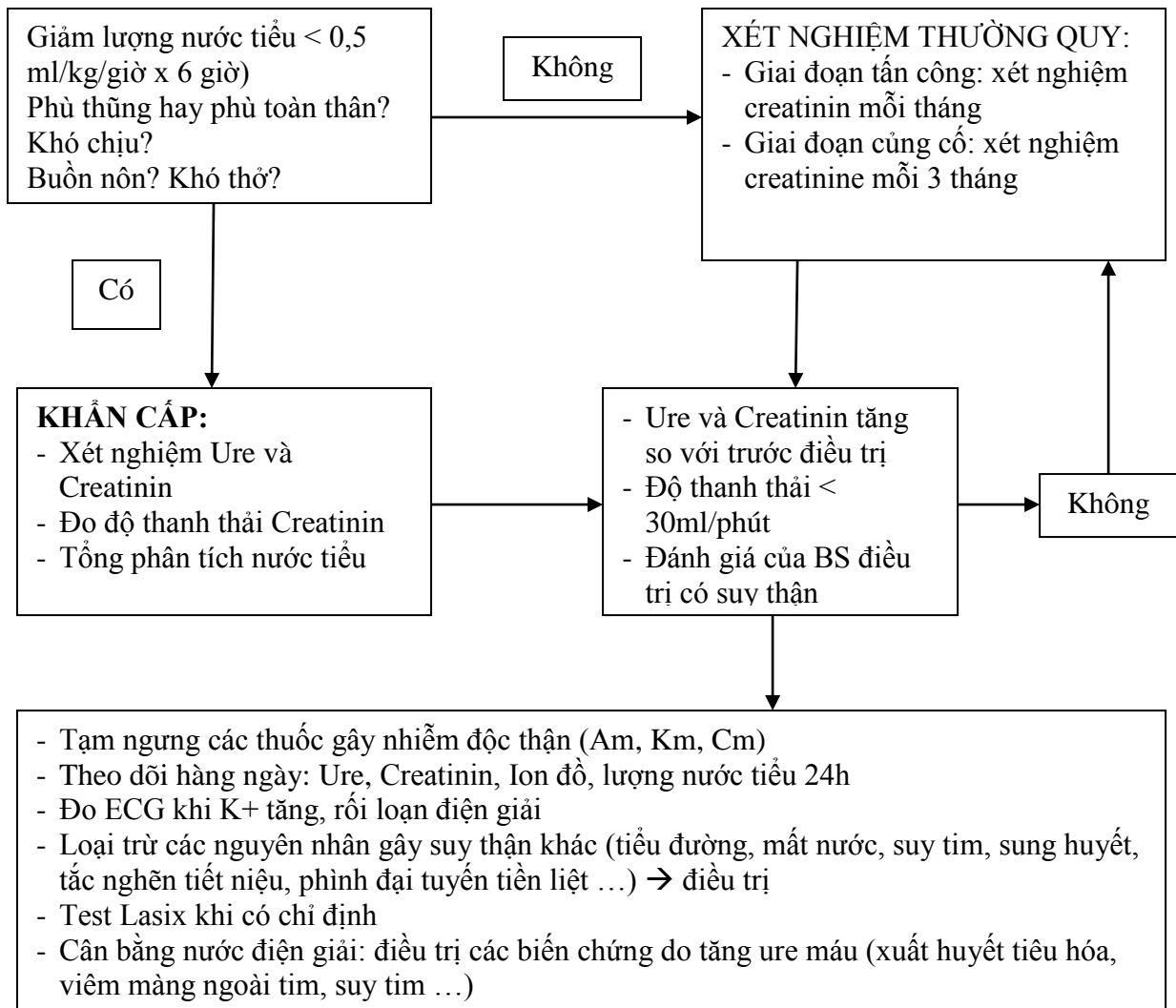
Điều chỉnh liều thuốc chống lao theo độ thanh thải creatinine

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

Z	25–35 mg/kg x cách nhật
E	15–25 mg/kg x cách nhật
Cm	12–15 mg/kg x cách nhật
Km	12–15 mg/kg x cách nhật
Lfx	750–1000 mg x cách nhật
Mfx	Không cần chỉnh liều
Cs	250 mg 1 lần/ngày dùng hàng ngày hoặc 500 mg/ngày dùng cách nhật
Pto	Không cần chỉnh liều
PAS	4 g/ngày, dùng 2 lần trong ngày
Lzd	Không cần chỉnh liều
Cfz	Không cần chỉnh liều

Lưu ý: QUY TRÌNH XỬ LÝ NHIỄM ĐỘC THẬN DO THUỐC CHỐNG LAO

ĐÁNH GIÁ



ĐIỀU TRỊ

GIAI ĐOẠN 1:

- Theo dõi BUN và Creatinin
- Theo dõi sự cải thiện về lâm sàng và bình thường hóa BUN và Creatinin

GIAI ĐOẠN 2:

- Nếu sử dụng Aminoglycoside thì thay bằng Cm (nếu VK còn nhạy cảm với Cm)
- Nếu không thay được bằng Cm thì giảm liều hay điều trị 2-3 lần/tuần tùy theo độ thanh thải Creatinin
- Nếu suy thận nặng (suy thận độ IV – creatinine > 400 mg/mL hoặc độ thanh thải creatinine < 10 ml/min) thì tạm ngưng các thuốc gây độc thận và thay bằng thuốc chống lao khác qua đường uống

GIAI ĐOẠN 3:

- Theo dõi Creatinin và BUN mỗi 1 hay 2 tháng sau đó
- Giám sát chặt chẽ khả năng thất bại điều trị hay kháng thuốc do điều trị ngắt quãng

2.6. Nôn, buồn nôn

- Thuốc nghi ngờ: Pto/Eto, PAS, Bdq > H, E, Z, Amx/Clv, Cfz
- Biểu hiện lâm sàng:
 - Nôn, buồn nôn có thể là dấu hiệu sớm của mang thai hoặc giai đoạn đầu của viêm gan.
 - Nôn có máu hoặc nhìn như bã cà phê, là dấu hiệu của chảy máu đường tiêu hóa trên và thường là loét dạ dày.
 - Ở người bệnh đang sử dụng các kháng sinh aminoglycosid (streptomycin, kanamycin, amikacin) và capreomycin các triệu chứng nôn, buồn nôn có thể là dấu hiệu rối loạn tiền đình. Đây phản ứng ít gặp khi sử dụng các thuốc này.
 - Ở người bệnh đồng nhiễm HIV, nôn kéo dài và đau bụng có thể gây ra bởi tình trạng nhiễm toan lactic (đặc biệt ở các người bệnh sử dụng stavudin kéo dài) và/hoặc viêm gan thứ phát do sử dụng thuốc.
- Phân loại mức độ nặng của biến cố:

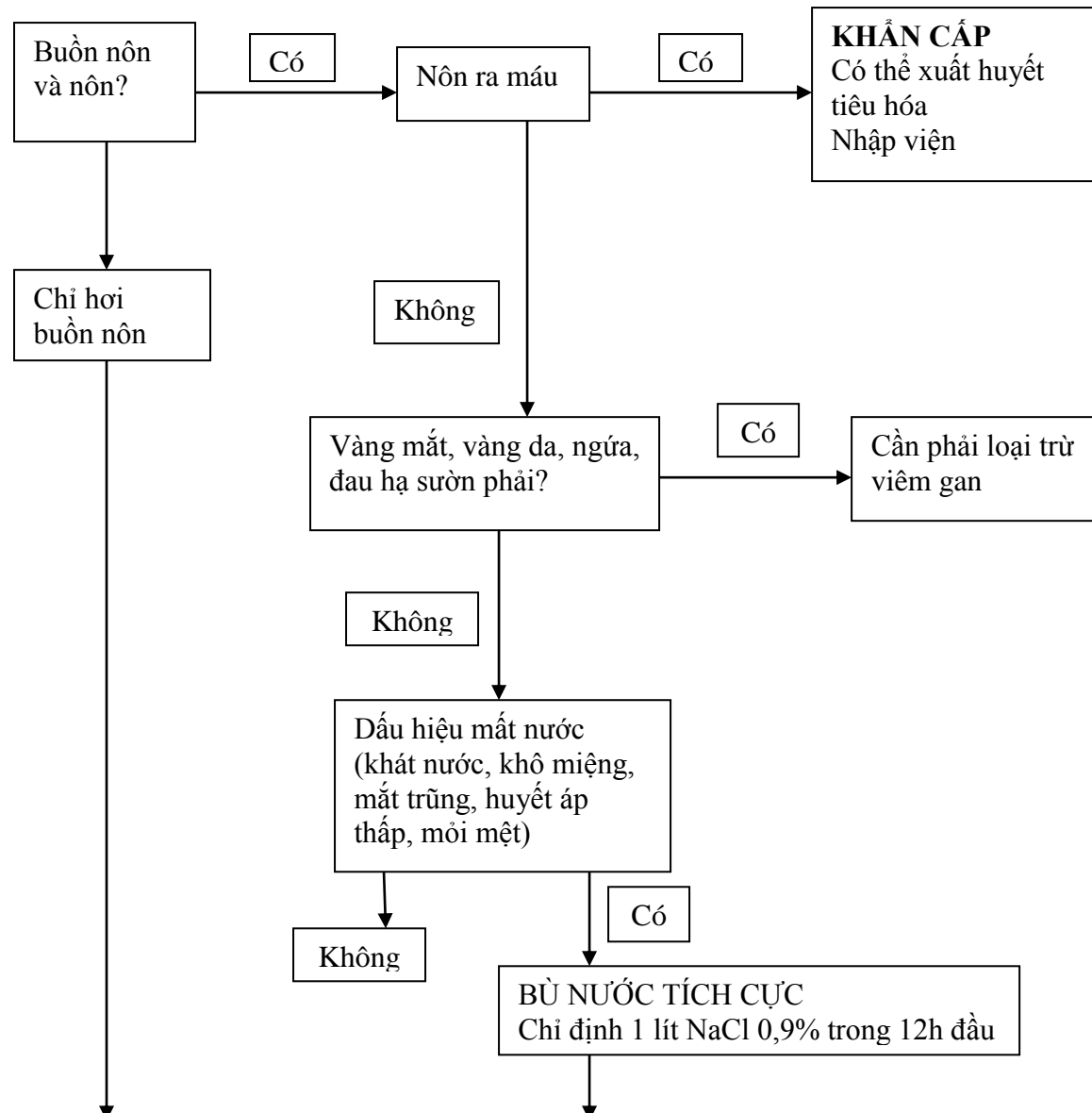
Thông số	Mức độ 1	Mức độ 2	Mức độ 3	Mức độ 4
Buồn nôn	Buồn nôn thoáng qua (< 24 giờ) hoặc không liên tục nhưng không gây hoặc ít gây ảnh hưởng tới ăn uống	Buồn nôn kéo dài dẫn đến giảm ăn trong 24-48 giờ	Buồn nôn kéo dài dẫn đến giảm ăn > 48 giờ HOẶC phải chỉ định bồi phụ nước tích cực (ví dụ truyền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

- Xử trí và giám sát biến cố:
 - Người bệnh có thể phải cố gắng chịu buồn nôn và nôn, tối thiểu trong giai đoạn đầu.
 - Đánh giá các dấu hiệu nguy hiểm bao gồm **mất nước, rối loạn điện giải và viêm gan**. Nếu nôn nghiêm trọng, cần kiểm tra nồng độ creatinin và điện giải đồ. Nếu nghi ngờ xuất huyết tiêu hóa, cần kiểm tra hemoglobin và điều trị loét kèm xuất huyết.
 - Ở các người bệnh bị mất nước, cần bù đường bằng đường uống hoặc truyền tĩnh mạch ngay lập tức. Tiến hành hiệu chỉnh nồng độ điện giải cho người bệnh nếu được chỉ định.
 - Bắt đầu kiểm soát buồn nôn và nôn theo từng bước như sau:
 - Pha 1: Điều chỉnh cách dùng thuốc nhưng không giảm tổng liều sử dụng:

- Dùng Eto/Pto vào buổi tối
- Dùng Eto hoặc PAS hai hoặc ba lần hàng ngày
- Ăn nhẹ (bánh qui, bánh mỳ, cơm, trà) trước khi dùng thuốc
- Dùng PAS hai giờ sau khi sử dụng các thuốc chống lao khác
- Pha 2: bắt đầu sử dụng thuốc chống nôn nếu tình trạng nôn và buồn nôn vẫn tiếp tục mặc dù đã hiệu chỉnh cách dùng thuốc như trên. Người bệnh không đáp ứng với thuốc chống nôn này thì nên chuyển sang dùng thuốc chống nôn khác. Các thuốc chống nôn thường được sử dụng liều cố định hàng ngày và đặc biệt nên dùng 30 phút trước khi uống thuốc chống lao:
 - Metoclopramid 10mg, uống 30 phút trước khi dùng thuốc chống lao (liều tối đa 15 mg x 2 lần/ngày).
 - Ondansetron 8mg, uống 30 phút trước khi dùng thuốc chống lao và lặp lại mỗi 8 giờ sau đó. Ondansetron có thể được sử dụng một mình hoặc kết hợp với metoclopramid. Trong trường hợp buồn nôn dai dẳng, có thể tăng liều ondansetron lên 24mg, uống 30 phút trước liều thuốc chống lao. Lưu ý, ondansetron là thuốc kháng thụ thể serotonin 5-HT₃ và là một thuốc chống nôn mạnh. Ondansetron **gây kéo dài khoảng QT**, vì vậy, tránh dùng ondansetron ở người bệnh đang dùng các thuốc có nguy cơ kéo dài khoảng QT rõ rệt (như bedaquilin, clofazimin).
 - Promethazin 25 mg, uống 30 phút trước khi dùng thuốc chống lao hoặc trước khi ăn, tối đa 3 lần/ngày (có thể tăng liều promethazin lên 50 mg x 3 lần/ngày để kiểm soát triệu chứng).
 - Các thuốc chống nôn khác như dimenhydrin, domperidon cũng có thể sử dụng.
 - Không sử dụng metoclopramid nếu xảy ra các vấn đề về thần kinh như rối loạn vận động muộn (các phản ứng này có thể xảy ra khi dùng metoclopramid dài hạn).
- Pha 3: giảm liều thuốc nghi ngờ bằng cách điều chỉnh liều theo cân nặng cho phù hợp mà không ảnh hưởng tới phác đồ.
- Một biện pháp xử trí khác là ngừng thuốc gây ra phản ứng có hại trong 2 - 4 ngày và sau đó dùng trở lại với liều tăng dần. Trong trường hợp này, nên khuyên người bệnh thuốc được tạm ngừng và cần được tăng liều dần dần đến liều điều trị được dung nạp tốt nhất.
- Hiếm khi cần ngừng hoàn toàn thuốc nghi ngờ nhưng có thể cần cân nhắc trong trường hợp thực sự nghiêm trọng khi tất cả các biện pháp can thiệp đều thất bại.
- Buồn nôn và nôn thường xuất hiện trong vài tuần đầu điều trị và thường giảm theo thời gian và khi sử dụng thuốc điều trị hỗ trợ. Các triệu chứng thường hồi phục khi ngừng dùng thuốc gây phản ứng.
- Đối với người bệnh đặc biệt lo lắng về hiện tượng buồn nôn (và với “buồn nôn và nôn trước đó”) một liều nhỏ thuốc an thần (5mg diazepam hoặc 0,5 mg lorazepam) có thể hữu ích khi sử dụng 30 phút trước khi dùng thuốc chống lao. Cần chú ý benzodiazepin có khả năng gây nghiện và không nên sử dụng liều benzodiazepin cố định hàng ngày để điều trị buồn nôn).

Lưu ý: QUY TRÌNH XỬ LÝ BUỒN NÔN, NÔN DO THUỐC CHỐNG LAO

ĐÁNH GIÁ



ĐIỀU TRỊ

GIAI ĐOẠN 1:

- Kiểm tra điện giải
- Điều chỉnh, chỉ định thuốc
- Cho thuốc PAS 1-2 h sau khi dùng các thuốc chữa lao khác

GIAI ĐOẠN 2: Chỉ định thuốc phối hợp chống buồn nôn: prochlorperazine, diphenhydramine, metoclopramide, Phenergan

GIAI ĐOẠN 3: Chỉ định thuốc chống nôn tiêm bắp hay tiêm mạch nếu cần

2.7. Viêm dạ dày, đau bụng

- Thuốc nghi ngờ: PAS, Eto, Pto, Cfz > FQs, H, E và Z
- Biểu hiện lâm sàng:
 - Biểu hiện lâm sàng của viêm dạ dày bao gồm đau bụng, chướng bụng, buồn nôn, bông rớt hoặc khó chịu thượng vị, có vị chua trong miệng. Các triệu chứng này thường nặng hơn vào buổi sáng hoặc trước khi ăn.
 - Viêm dạ dày nặng hoặc loét dạ dày nặng thường biểu hiện bằng tình trạng đau bụng nặng sau khi ăn hoặc nôn ra máu hoặc có máu trong phân. Hiếm khi gặp các trường hợp này.
 - Biểu hiện đau bụng có thể liên quan đến nhiều phản ứng có hại nghiêm trọng, như viêm tụy, nhiễm acid lactic và viêm gan.
 - Ở người bệnh đồng nhiễm HIV, đau bụng là phản ứng có hại thường gặp và thường liên quan đến các thuốc ARV.
- Phân loại mức độ nặng của biến cố

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

- Xử trí và giám sát biến cố
 - Khi nghi ngờ đau bụng do căn nguyên nào thì cần làm xét nghiệm phù hợp để khẳng định và ngừng thuốc nghi ngờ. Trong trường hợp nghi ngờ viêm dạ dày, cần dùng thuốc chống viêm không steroid mà người bệnh đang sử dụng; chẩn đoán và điều trị nhiễm Helicobacter pylori.
 - Nếu xuất hiện các triệu chứng nghi ngờ viêm dạ dày, cần sử dụng thuốc kháng H2 (ranitidin 150mg x 2 lần/ngày hoặc 300mg x 1 lần/ngày) hoặc thuốc ức chế bơm proton (omeprazol 20mg x 1 lần/ngày). Tránh sử dụng thuốc trung hòa acid do thuốc này làm giảm hấp thu fluoroquinolon. Nếu bắt buộc sử dụng thuốc trung hòa acid, cần chú ý đến thời điểm sử dụng để không ảnh hưởng đến hấp thu fluoroquinolon (các thuốc này cần uống trước 2 giờ hoặc sau 3 giờ sử dụng thuốc chống lao).
 - Giảm liều đối với thuốc nghi ngờ, nếu không kiểm soát được các triệu chứng bằng thuốc kháng H2 hoặc thuốc ức chế bơm proton và điều này không làm ảnh hưởng tới phác đồ điều trị.
 - Trong trường hợp đau bụng nghiêm trọng, dùng thuốc nghi ngờ trong một thời gian ngắn (1 đến 7 ngày).
 - Dùng thuốc nghi ngờ nếu điều này không làm ảnh hưởng tới phác đồ.
 - Có thể dự phòng viêm dạ dày bằng thuốc kháng H2 hoặc thuốc ức chế bơm proton khi bắt đầu điều trị MDR-TB.

2.8. Tiêu chảy, đầy hơi

- Thuốc nghi ngờ: PAS > Eto/Pto > FQ, Amx/Clv
- Biểu hiện lâm sàng
 - Đi ngoài ≥ 3 lần phân lỏng mỗi ngày.
 - Sốt và tiêu chảy và/hoặc có máu trong phân cho thấy tiêu chảy có thể thứ phát gây ra một vấn đề khác hơn là phản ứng có hại của thuốc chống lao.
- Phân loại mức độ nặng của biến cố

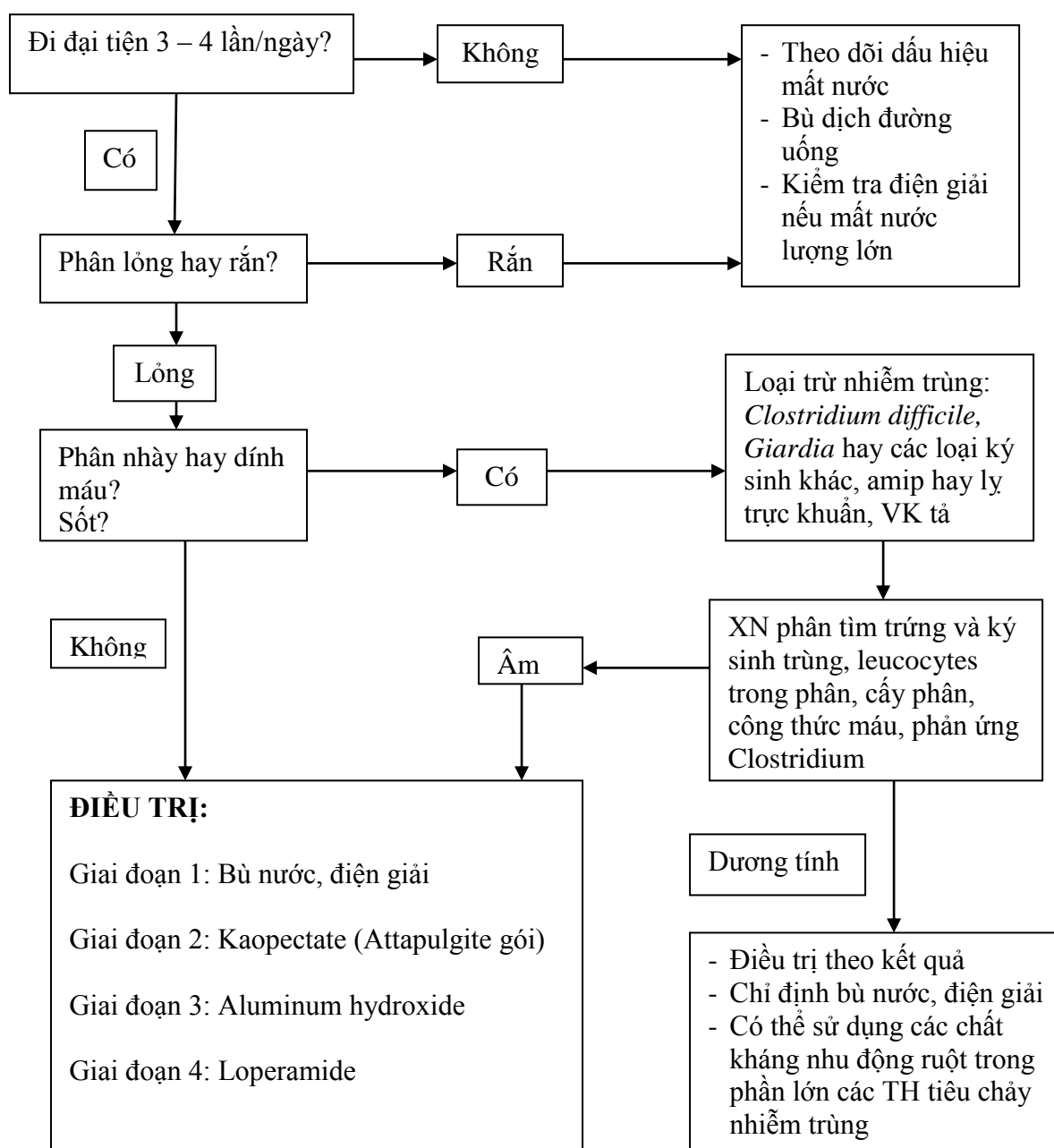
Thông số	Mức độ 1	Mức độ 2	Mức độ 3	Mức độ 4
Tiêu chảy ở người lớn và trẻ em > 1 tuổi	Các giai đoạn đại tiện phân không thành khuôn thoáng qua hoặc không liên tục HOẶC đại tiện tăng # 3 lần so với ban đầu sau thời gian 24 giờ.	Giai đoạn đại tiện phân không thành khuôn đến phân lỏng HOẶC tăng đại tiện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

- Xử trí và giám sát biến cố
 - Khuyến người bệnh cố gắng chịu đựng tình trạng tiêu chảy và đầy hơi ở mức độ có thể.
 - Đánh giá các dấu hiệu nguy hiểm bao gồm mất nước và rối loạn điện giải (đặc biệt là hạ kali máu) nếu tiêu chảy nặng.
 - Cần đánh giá các nguyên nhân khác có thể gây ra tiêu chảy :
 - Nhiễm *Clostridium difficile*: có thể liên quan đến việc sử dụng kháng sinh phổ rộng (như các fluoroquinolon). Nhiễm trùng này có thể diễn tiến thành viêm đại tràng, nghiêm trọng, thậm chí đe dọa tính mạng. Tiêu chảy ra máu kèm theo sốt, đau bụng dữ dội và tăng bạch cầu là dấu hiệu cảnh báo của viêm đại tràng giả mạc.
 - Ký sinh trùng và các vi sinh vật gây bệnh trong nước: cần đánh giá nguyên nhân này và có biện pháp điều trị phù hợp trong trường hợp người bệnh mắc phải.
 - Không dung nạp lactose : đặc biệt nếu người bệnh ăn thức ăn lạ trong bệnh viện không nằm trong khẩu phần ăn bình thường.
 - Khuyến khích người bệnh uống nhiều nước.
 - Tạm dừng thuốc đến khi hết tiêu chảy.
 - Nếu tiêu chảy vẫn tiếp tục xảy ra, không có biến chứng (không có máu trong phân và không sốt) và không thể thay đổi phác đồ: cân nhắc thêm vào một thuốc giảm nhu động ruột:
 - Người lớn: loperamid 4mg đường uống, tiếp theo là 2mg sau mỗi lần tiêu chảy và tối đa 10mg trong 24 giờ.
 - Loperamid có thể được sử dụng ở trẻ em trên 2 tuổi.
 - Bắt đầu sử dụng lại thuốc tại một thời điểm trong 4 ngày.
 - Bắt đầu dùng lại với các thuốc cho là ít có khả năng gây tiêu chảy nhất.
 - Cân nhắc việc nghiền viên thuốc (nếu không ảnh hưởng đến độ ổn định của thuốc), sau đó trộn bột thuốc với thức uống phù hợp để che

giấu mùi vị của thuốc và người bệnh cần uống ngay thuốc sau khi trộn.

- Nếu người bệnh được chỉ định phác đồ 2 - 3 lần/tuần, khi có tiêu chảy cần chuyển sang phác đồ 5 lần/tuần.
- Nếu tiêu chảy xuất hiện trở lại khi sử dụng một thuốc cụ thể thêm vào phác đồ, cần nhắc ngừng thuốc này và thêm một thuốc chống lao khác vào phác đồ và/hoặc kéo dài thời gian điều trị.
- Nếu tiêu chảy xảy ra với nhiều thuốc, cần nhắc tách thời điểm sử dụng các thuốc:
 - Các thuốc trong phác đồ nên được sử dụng thành các lần khác nhau trong ngày, cách nhau vài giờ.
 - Không chia nhỏ liều của từng thuốc (trừ ofloxacin và ethionamid).
 - Kiểm tra điện giải đồ (đặc biệt là kali) và hiện tượng mất nước trong trường hợp người bệnh bị tiêu chảy nặng.

Lưu ý: QUY TRÌNH XỬ LÝ TIÊU CHẢY DO THUỐC CHỐNG LAO



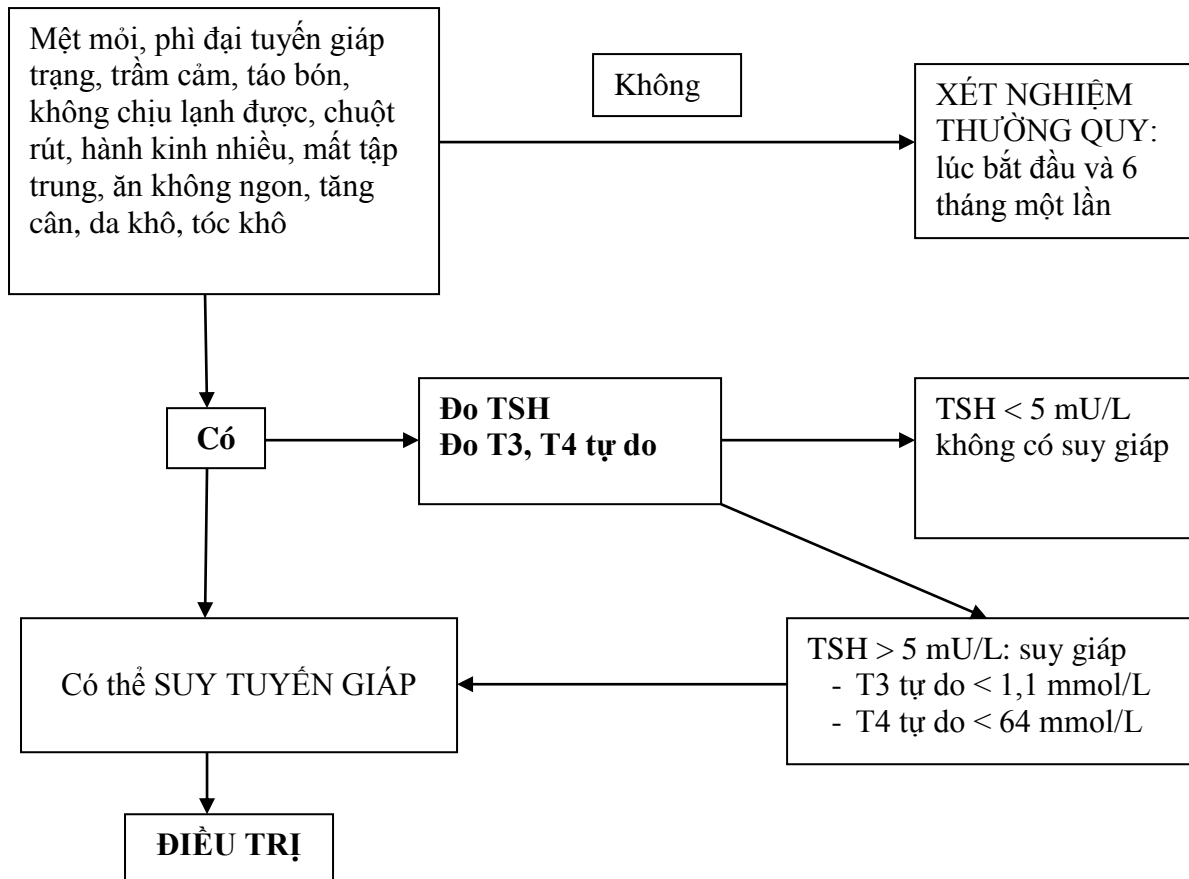
- Biểu hiện lâm sàng và cận lâm sàng
 - **Lâm sàng:** Triệu chứng của suy giáp bao gồm mệt, lú lẫn, không chịu được lạnh, khô da, tóc thô ráp và tảo bón, cũng như trầm cảm không thường xuyên và mất khả năng tập trung. Triệu chứng có thể xuất hiện trong vòng vài tuần dùng thuốc.
 - **Cận lâm sàng:** Nếu điều trị với Eto/Pto hoặc PAS, cần làm xét nghiệm TSH 6 tháng một lần: TSH huyết thanh > 10 mU/L hoặc > 2 lần giới hạn bình thường. Không cần kiểm tra T3, T4.
- Phân loại mức độ nặng của biến cố

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

- Các yếu tố ảnh hưởng: cần thận trọng khi kết hợp Eto/Pto với PAS vì nguy cơ suy giáp sẽ cao hơn so với khi dùng thuốc đơn lẻ.
- Xử trí và giám sát biến cố:
 - Tiến hành điều trị thay thế hormon bằng levothyroxin khi TSH > 10mU/L hoặc > 2 lần giới hạn bình thường
 - Hầu hết người lớn sẽ sử dụng 100-150mcg levothyroxin hàng ngày. Bắt đầu sử dụng levothyroxin theo cách:
 - Người lớn khỏe mạnh trẻ tuổi có thể bắt đầu với 75-100mcg hàng ngày
 - Người già nên bắt đầu điều trị với 50mcg hàng ngày
 - Người bệnh có bệnh tim mạch nặng nên khởi đầu với 25mcg hàng ngày.
 - Trẻ em có thể cần dùng liều cao hơn do tốc độ chuyển hóa thyroxin nhanh hơn người lớn :
 - Trẻ em 4 – 15 tuổi: 4 mcg/kg/ngày (tối đa 200mcg)
 - Trẻ em 1 – 3 tuổi: 10 – 15 mcg/kg/ngày (tối đa 200 mcg)
 - Theo dõi TSH mỗi 1-2 tháng và tăng dần liều mỗi lần 12,5-25mcg đến khi TSH đạt đến bình thường. Với người già và ở người bệnh bị bệnh tim nên điều chỉnh liều chậm hơn.
 - Triệu chứng suy giáp có thể hồi phục sau khi dùng Eto/Pto, PAS. Do đó, có thể dùng điều trị hormon sau khi kết thúc điều trị lao vài tháng.

Lưu ý: QUY TRÌNH XỬ LÝ SUY GIÁP DO THUỐC CHỐNG LAO

ĐÁNH GIÁ



GIAI ĐOẠN 1:

- Khám chuyên khoa nội tiết để sử dụng Levothyroxine
- Thử TSH hàng tháng cho đến khi trở về bình thường

GIAI ĐOẠN 2: nếu các triệu chứng không cải thiện

- Giảm còn 2/3 liều Eto/Pto và PAS đang sử dụng
- Ngưng Eto/Pto hay PAS, thay bằng thuốc chữa lao khác

GIAI ĐOẠN 3: khi kết thúc điều trị lao

- Tiếp tục theo dõi TSH và khám chuyên khoa nội tiết
- Nếu không xét nghiệm được TSH, ngưng Levothyroxine sau 2-3 tháng và theo dõi triệu chứng

2.10. Kéo dài khoảng QT

- Thuốc nghi ngờ: Bdq, Dlm, các fluoroquinolon, Clr, Cfz
- Biểu hiện lâm sàng và cận lâm sàng: nếu người bệnh dùng bedaquilin hoặc có dùng phác đồ phối hợp 2 thuốc gây kéo dài khoảng QT khác, cần kiểm tra điện tâm đồ trước điều trị và định kì 2, 12 và 24 tuần sau đó. Giá trị QTc > 450 ms được gọi là kéo dài.
- Phân loại mức độ nặng của biến cố

Thông số	Mức độ 1	Mức độ 2	Mức độ 3	Mức độ 4
Kéo dài khoảng QT	450 đến 470 ms	>470 đến 500 ms	> 500 ms HOẶC ≥ 60 ms so với ban đầu	Các hậu quả đe dọa tính mạng (ví dụ cơn xoắn đỉnh hoặc loạn nhịp thất nặng).

- Các yếu tố ảnh hưởng: trong các fluoroquinolon, moxifloxacin gây kéo dài khoảng QTc nhiều nhất; levofloxacin và ofloxacin có nguy cơ thấp hơn
- Xử trí và giám sát biến cố:
 - Bất cứ người bệnh nào được phát hiện có giá trị QTc >500 ms nên được xử trí cẩn thận bằng cách :
 - Đo điện tâm đồ nhiều lần để khẳng định có kéo dài khoảng QT.
 - Nên dừng bedaquilin và Dlm khi giá trị QTc > 500ms. Cần nhắc dừng các thuốc gây kéo dài khoảng QT khác.
 - Kiểm tra nồng độ kali, calci và magie máu (nên duy trì trong khoảng Kali trên 4mEq/l và Mg trên 1,8mg/dl).
 - Tránh sử dụng kèm các thuốc khác có nguy cơ kéo dài khoảng QT.
 - Theo dõi chức năng gan thận của người bệnh và hiệu chỉnh liều fluoroquinolon nếu người bệnh bị suy chức ăn gan thận. Xem xét dừng fluoroquinolon nếu nguy cơ xoắn đỉnh lớn hơn lợi ích của thuốc.
 - Hiện nay, CTCLQG sử dụng cách tính toán theo phương pháp Fredericia để tính toán QTcF. QTcF được đánh giá là kéo dài khi > 450 ms đối với nam và 470 ms đối với nữ hoặc tăng trên 60ms so với mức ban đầu.

Giá trị QTcF bình thường, đường biên, kéo dài và nguy hiểm, giữa nam và nữ được phân loại như sau:

QTcF	Nam	Nữ	Lưu ý
Bình thường	<430	<450	Nếu có thể, bổ sung với việc đọc bằng
Đường biên	430-	450-470	Bổ sung với việc đọc bằng tay *
Kéo dài	>450	>470	Bổ sung bằng cách đọc bằng tay * Làm theo dõi ECG thường xuyên hơn Kiểm tra điện phân
	Tăng 60 ms so với đường đẳng điện		
Nguy hiểm	500		Ngừng Bdq, Dlm và tất cả thuốc kéo dài

- Công thức tính:

$$QT_{cF} = \frac{QT}{\sqrt[3]{RR}}$$

Có thể sử dụng bảng tra để quy đổi giá trị QT_{cF} (phụ lục 15.2)

Lưu ý:

- Các giá trị QT và RR sử dụng trong công thức hay bảng tra nói trên cần được đo thủ công
- Nếu quy đổi đơn vị tính toán, thông số nhịp tim (HR)=60/RR
- Đơn vị đo khoảng QT được tính bằng ms, khoảng RR được tính bằng s (Xem chi tiết hướng dẫn về cách đo lường các giá trị QTc tại phụ lục 15.1)

2.11. Đau đầu

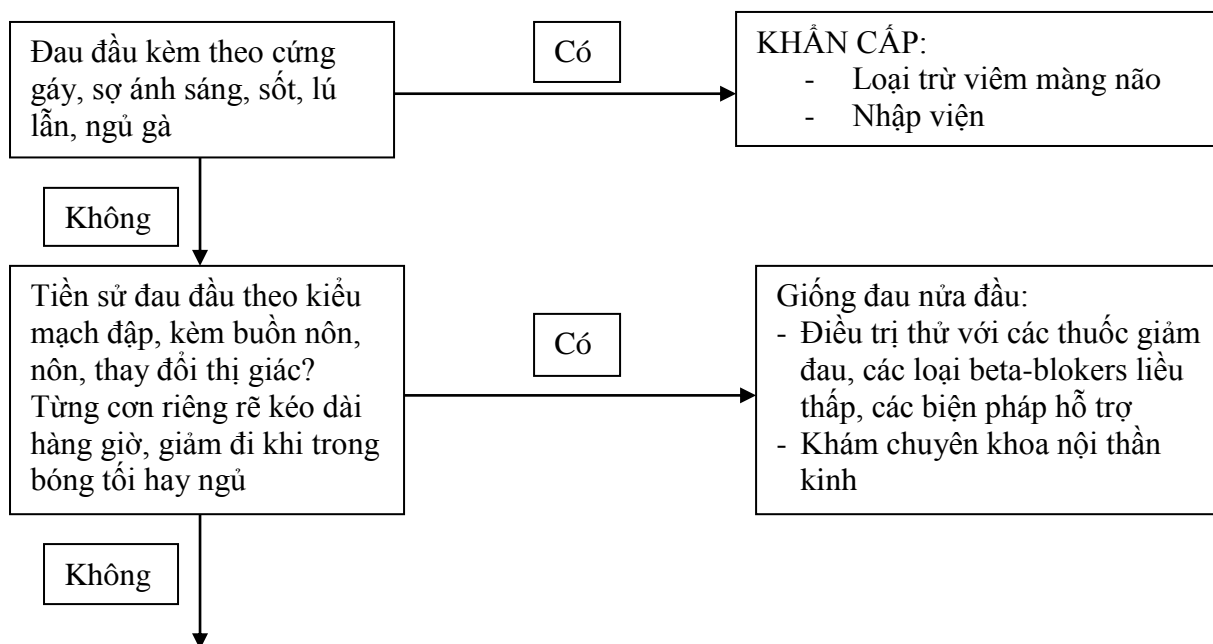
- Thuốc nghi ngờ: **Cs, Bdq**
- Phân loại mức độ nặng của biến cố

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

- Các yếu tố ảnh hưởng
 - Đau đầu là phổ biến trong vài tháng đầu khi điều trị lao đa kháng thuốc. Đây có thể là dạng đau nửa đầu hoặc đau đầu chàm.
 - Đau đầu do cycloserin và bedaquilin thường tự giới hạn.
- Xử trí và giám sát biến cố
 - Loại trừ các nguyên nhân nghiêm trọng hơn gây ra đau đầu bao gồm viêm màng não do vi khuẩn, viêm màng não do nấm *Cryptococcus* và các nhiễm khuẩn hệ thống thần kinh trung ương khác (người bệnh nhiễm HIV nên được chụp cắt lớp não và phân tích dịch não tủy).
 - Bắt đầu sử dụng thuốc giảm đau như ibuprofen hay paracetamol. Khuyến khích uống nhiều nước.
 - Cân nhắc việc sử dụng liều thấp thuốc chống trầm cảm ba vòng ở người bệnh đau đầu dai dẳng.
 - Để giảm đau đầu khi bắt đầu điều trị, có thể được sử dụng cycloserin ở liều khởi đầu thấp 250-500mg và tăng dần trong 1-2 tuần để đạt được liều mục tiêu.

- Pyrodoxin (vitamin B6) nên được kê cho tất cả các người bệnh sử dụng cycloserin nhằm dự phòng độc tính trên thần kinh. Liều khuyến cáo là 50mg pyrodoxin cho mỗi 250mg cyloserin được chỉ định.

Lưu ý: QUY TRÌNH XỬ LÝ ĐAU ĐẦU DO THUỐC CHỐNG LAO



ĐIỀU TRỊ

GIAI ĐOẠN 1:

- Chỉ định thuốc giảm đau (Acetaminophen, Ibuprofen, Aspirin ...)
- Tránh dùng thuốc kháng viêm non-steroid cho những người ho ra máu hay viêm dạ dày nặng
- Nếu không đáp ứng với loại thuốc này thì thử loại khác
- Tăng liều Pyridoxine đến 200mg ở người bệnh dùng Cs

GIAI ĐOẠN 2:

- Hỗ trợ điều trị tâm lý để giải tỏa các yếu tố cảm xúc có thể gây đau đầu
- Thuốc kháng viêm phối hợp thuốc giảm đau (vd: acetaminophen có codeine)

GIAI ĐOẠN 3: Amytriline 100 – 150 mg vào ban đêm

2.12. Giảm thính lực

- Thuốc nghi ngờ: S, Km, Am, Cm > Clr
- Biểu hiện lâm sàng và cận lâm sàng
 - **Lâm sàng:** Giảm thính lực, ù tai, triệu chứng tiền đình như mất thăng bằng hoặc rối loạn thị giác.
 - **Cận lâm sàng:** Đo thính lực và so sánh với thính lực đồ chuẩn. Thường mất thính lực tần số cao trước. Lưu ý là các tổn thương trên thính lực thường không hồi phục.

- Phân loại mức độ nặng của biến cố

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

- Các yếu tố ảnh hưởng

- Độc tính trên tai thường gặp khi dùng liều tích lũy lớn các thuốc tiêm trong điều trị lao. Capreomycin có thể ít gây tổn thương thính giác hơn các aminoglycosid.
- Dùng đồng thời furosemid, đặc biệt ở những người bệnh suy thận, có thể làm tăng nguy cơ độc tính trên tai của các thuốc tiêm.
- Người bệnh dùng aminoglycosid trước đó có thể đã mất thính lực một phần. Những người bệnh này có nguy cơ cao gặp độc tính trên tai.

- Xử trí và giám sát biến cố

- Đo thính lực trước khi điều trị và đánh giá thính lực hàng tháng. Đo thính lực bằng máy giúp phát hiện các tổn thương sớm và các trường hợp mất thính lực nhẹ (so sánh với thính lực ban đầu) để từ đó có giải pháp xử trí phù hợp (Thông thường bắt đầu giảm thính lực ở tần số cao).
- Hướng dẫn cho bệnh nhân cách nhận biết các triệu chứng sớm của giảm thính lực như ù tai, chóng mặt
- Nếu có các triệu chứng sớm của mất thính lực, nên giãn liều thuốc tiêm dùng 2 hoặc 3 lần một tuần. Cũng xem xét sử dụng capreomycin thay thế cho aminoglycosid trong phác đồ.
- Tăng liều vitamin B6 lên 200mg/ ngày
- Ngừng sử dụng thuốc tiêm nếu tình trạng mất thính lực tiến triển xấu đi dù đã hiệu chỉnh liều; thay thế bằng thêm thuốc chống lao khác vào phác đồ.
- Khi không còn thuốc để thay thế thì cần trao đổi với người bệnh về khả năng mất thính lực nếu tiếp tục điều trị. Tiếp tục sử dụng thuốc tiêm trong trường hợp này thường dẫn tới tình trạng mất thính lực vĩnh viễn, thậm chí đôi khi là điếc hoàn toàn.
- Sự mất thính bằng nhẹ cũng có thể do cycloserin, fluoroquinolones, ethionamide / prothionamide, isoniazid hoặc linezolid. Dùng tất cả các thuốc này nếu có trong phác đồ trong vài ngày để phân biệt và xác định thuốc gây biến cố
- Có thể cân nhắc cho người bệnh sử dụng thử máy trợ thính dù tác dụng của máy trợ thính cũng không nhiều..

2.13. Rối loạn tiền đình

- Thuốc nghi ngờ: S, Km, Am, Cm > Cs, các fluoroquinolon, H, Eto, Lzd, Clr
- Biểu hiện lâm sàng và cận lâm sàng: ù tai, đứng không vững hay mất cân bằng, giảm thính lực và có tiếng rung.
- Các yếu tố ảnh hưởng:
 - Độc tính trên tai thường gặp khi dùng liều tích lũy lớn các thuốc tiêm trong điều trị lao. Capreomycin có thể ít gây tổn thương thính giác hơn các aminoglycosid
 - Dùng đồng thời furosemid, đặc biệt ở những người bệnh suy thận, có thể làm tăng nguy cơ độc tính trên tai của các thuốc tiêm.

- Xử trí và giám sát biến cố
 - Hỏi người bệnh về tình trạng ù tai và mắt thẳng bằng mỗi lần khám (ít nhất là hàng tuần).
 - Nếu xuất hiện các triệu chứng sớm của rối loạn tiền đình, nên giãn liều thuốc tiêm dùng 2 hoặc 3 lần một tuần. Xem xét sử dụng capreomycin thay thế cho aminoglycosid trong phác đồ.
 - Nếu các triệu chứng của rối loạn tiền đình xảy ra trầm trọng với sự hiệu chỉnh liều như trên, ngừng sử dụng các thuốc tiêm. Đây là một trong số ít phản ứng có hại gây ra độc tính không dung nạp vĩnh viễn và có thể cần phải ngừng sử dụng nhóm thuốc này.
 - Lưu ý một số thuốc có thể gây mất thăng bằng mức độ nhẹ như cycloserin, các kháng sinh fluoroquinolon, ethionamid/prothionamid, isoniazid hay linezolid. Dừng toàn bộ thuốc điều trị lao trong vài ngày nếu cần có thể giúp xác định được nguyên nhân gây mất thăng bằng.
 - Nếu điều kiện cho phép, có thể cân nhắc thay thế bằng các thuốc mới hơn như bedaquilin.

2.14. Bệnh thần kinh ngoại biên

- Thuốc nghi ngờ: Cs, Lzd, H > S, Km, Amk, Cm, H, các fluoroquinolon > Pto/Eto, E
- Biểu hiện lâm sàng và cận lâm sàng:
 - Biểu hiện lâm sàng: cảm giác tê bì như kiến bò, ngứa râm ran hoặc nóng bừng ở đầu các ngón tay, ngón chân (thường xảy ra ở phần dùng đeo bít tất hoặc găng tay) hoặc mất cảm giác về nhiệt độ. Các triệu chứng đầu tiên thường biểu hiện ở các chi dưới.
 - Các triệu chứng nặng hơn bao gồm giảm phản xạ gân sâu, yếu và rối loạn dáng đi.
- Các yếu tố ảnh hưởng
 - Người bệnh có bệnh mắc kèm (ví dụ đái tháo đường, HIV, nghiện rượu) có nhiều khả năng xuất hiện bệnh thần kinh ngoại biên khi sử dụng thuốc chống lao ở trên, tuy nhiên, đây không phải các trường hợp chống chỉ định của thuốc.
 - Người bệnh đồng nhiễm HIV, việc sử dụng đồng thời stavudin hoặc didanosin với cycloserin hoặc linezolid làm tăng nguy cơ xảy ra bệnh thần kinh ngoại biên.
- Xử trí và giám sát biến cố
 - Đánh giá các nguyên nhân khác gây ra bệnh thần kinh ngoại biên (ví dụ đái tháo đường, HIV, nghiện rượu, suy giáp, thiếu vitamin).
 - Tăng liều của vitamin B6 tới liều tối đa (200mg/ngày), bổ sung vitamin và các chất dinh dưỡng thiếu hụt.
 - Cân nhắc hiệu chỉnh liều cycloserin nếu không nếu không ảnh hưởng đến phác đồ điều trị. Nếu isoniazid đang được sử dụng (đặc biệt isoniazid liều cao), cân nhắc ngừng sử dụng thuốc này. Nếu có thể, đổi kháng sinh aminoglycosid đang dùng sang capreomycin.
 - Bắt đầu can thiệp bằng thuốc:

- Sử dụng thuốc chống viêm không steroid hoặc paracetamol có thể giúp các giảm các triệu chứng.
- Thuốc chống trầm cảm ba vòng amitriptylin, với liều khởi đầu 25mg trước khi ngủ, có thể tăng lên liều tối đa 150mg khi các triệu chứng dai dẳng. Không sử dụng thuốc chống trầm cảm ba vòng với thuốc ức chế tái thu hồi chọn lọc serotonin và thuốc chống trầm cảm khác.
- Có thể sử dụng carbamazepin, với liều 100 đến 400mg hai lần hàng ngày.
- Có thể sử dụng gabapentin (chỉ định chưa được phê duyệt), với liều 300 mg ba lần một ngày; có thể sử dụng liều tối đa 3600mg/ngày chia làm 3-4 lần.
- Hiếm khi cần ngừng thuốc, chỉ khi có sẵn thuốc thay thế và không ảnh hưởng tới phác đồ điều trị.
- Bệnh thần kinh ngoại biên được cải thiện ở nhiều người bệnh sau khi ngừng dùng thuốc nghi ngờ nhưng có những trường hợp, bệnh lý này không hồi phục.
- Bệnh lý thần kinh liên quan đến sử dụng linezolid thường gặp sau khi sử dụng thuốc này kéo dài và thường bị vĩnh viễn. Vì vậy, nên dùng linezolid khi xảy ra bệnh lý thần kinh ngoại biên do thuốc này.
- Người bệnh sử dụng isoniazid, cycloserin hoặc linezolid nên uống pyridoxin dự phòng.

2.15. Trầm cảm

- Thuốc nghi ngờ: Cs > fluoroquinolon, H, Eto/Pto
- Biểu hiện lâm sàng:
 - Tình trạng buồn chán kéo dài.
 - Các triệu chứng khác có thể bao gồm mất hứng thú tham gia các hoạt động yêu thích trước đây, thiếu năng lượng hoạt động, thần kinh cơ chậm chạp, rối loạn giấc ngủ, chán ăn, ám ảnh tội lỗi, vô vọng, không tập trung được và có ý định tử tự.
 - Triệu chứng trầm cảm có thể thay đổi trong quá trình điều trị và có thể cải thiện khi bệnh được điều trị thành công.
- Các yếu tố ảnh hưởng
 - Tiền sử trầm cảm trước đó không chống chỉ định sử dụng thuốc được liệt kê ở đây nhưng có thể làm tăng khả năng xuất hiện triệu chứng trầm cảm trong quá trình điều trị lao. Nếu người bệnh xảy ra tình trạng trầm cảm nặng ở thời điểm khởi đầu điều trị, cần tránh phác đồ có cycloserin nếu có thể.
 - Efavirenz có thể liên quan đến trầm cảm. Cân nhắc sử dụng thuốc ARV khác thay thế nếu xảy ra trầm cảm.
 - Một trong các tác nhân góp phần gây trầm cảm cần lưu ý trong điều trị bệnh mạn tính là các điều kiện kinh tế xã hội.

- Phân loại mức độ nặng của biến cố

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

- Xử trí và giám sát biến cố

- Đánh giá mức độ của trầm cảm. Hỏi người bệnh về ý định tự tử.
- Đánh giá các nguyên nhân khác có thể gây trầm cảm, bao gồm suy giáp và lạm dụng các chất gây nghiện và điều trị các nguyên nhân này nếu có.
- Đánh giá và ghi nhận các vấn đề kinh tế xã hội ảnh hưởng đến tâm lý người bệnh.
- Bắt đầu tư vấn cá nhân (hoặc tư vấn nhóm nếu các người bệnh này có kết quả soi đèn và nuôi cấy âm tính).
- Khuyến cáo cho người bệnh khám và tư vấn bác sĩ chuyên khoa tâm thần
- Bắt đầu sử dụng chống trầm cảm (amitryptilin, fluoxetin hoặc các thuốc tương tự) trong trường hợp trầm cảm mức độ vừa đến nặng hoặc các triệu chứng dai dẳng. Không nên dùng đồng thời thuốc chống trầm cảm ba vòng hoặc thuốc ức chế tái thu hồi chọn lọc serotonin với người bệnh đang sử dụng linezolid.
- Điều trị trở lại bằng liều thấp thuốc nghi ngờ nếu thấy cần thiết cho phác đồ điều trị (thường giảm liều cycloserin và ethionamid còn 500 mg/ngày để xem liệu tình trạng trầm cảm có giảm bớt không).
- Ngừng thuốc nghi ngờ, nếu không ảnh hưởng tới phác đồ điều trị hoặc trong trường hợp các triệu chứng rất dai dẳng.

2.16. Có ý định tự tử

- Thuốc nghi ngờ: Cs > các fluoroquinolon, H, Eto/Pto
- Xử trí và giám sát biến cố
 - Nhập viện và theo dõi trong 24 giờ, giữ người bệnh ở bệnh viện cho đến khi hết nguy cơ tự tử.
 - Ngừng sử dụng cycloserin, Nếu không cải thiện sau khi ngừng cyclolserin, ngừng isoniazid và/hoặc Eto/Pto. Giảm liều Eto/Pto đến 500mg hàng ngày đến khi người bệnh ổn định.
 - Tư vấn tâm lý cho người bệnh. Bắt đầu sử dụng chống trầm cảm.

2.17. Rối loạn tâm thần

- Thuốc nghi ngờ: Cs, H > các fluoroquinolon
- Biểu hiện lâm sàng: Ảo thanh, ảo giác, hoang tưởng, rối loạn tâm lý, hành vi kỳ quặc.
- Phân loại mức độ nặng của biến cố

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

- Các yếu tố ảnh hưởng
 - Loạn thần thường liên quan nhiều nhất đến cycloserin nhưng các thuốc chống lao khác cũng có thể ảnh hưởng đến. Tiền sử bệnh tâm thần không phải là một chống chỉ định cycloserin. Tuy nhiên, việc sử dụng cycloserin ở những người bệnh này có thể làm tăng khả năng xuất hiện các triệu chứng loạn thần khi điều trị lao đa kháng thuốc.
 - Luôn kiểm tra creatinin huyết thanh ở các người bệnh có triệu chứng rối loạn tâm thần mới khởi phát. Suy thận có thể dẫn đến nồng độ cycloserin trong máu cao, có thể gây rối loạn tâm thần.
 - Efavirenz là thuốc điều trị HIV có khả năng gây độc tính trên thần kinh trung ương (hoa mắt, giảm tập trung, mất nhân cách, ác mộng, mất ngủ hoặc lẫn lộn) trong 2 – 3 tuần đầu tiên sử dụng thuốc nhưng có thể tự hết. Hiện có rất ít dữ liệu về việc sử dụng efavirenz cùng với cycloserin. Trên lâm sàng, hiện hai thuốc này vẫn có thể dùng đồng thời nhưng cần theo dõi độc tính trên thần kinh trung ương thường xuyên.
- Xử trí và giám sát biến cố
 - Đánh giá các nguyên nhân khác có thể gây loạn thần bao gồm: các vấn đề kinh tế xã hội, trầm cảm, suy giáp, nghiện rượu, thuốc gây nghiện hoặc các thuốc khác.
 - Dừng thuốc nghi ngờ trong một thời gian ngắn (1 - 4 tuần) trong khi các triệu chứng tâm thần đang được kiểm soát. Thuốc có khả năng gây loạn thần cao nhất là cycloserin, tiếp theo là isoniazid liều cao.
 - Nếu các triệu chứng trung bình đến nặng kéo dài, bắt đầu sử dụng thuốc chống loạn thần (haloperidol 0,5 mg đến 5 mg x 2 lần/ngày hoặc risperidon 0,5 đến 5 mg x 2 lần/ngày).
 - Trong trường hợp người bệnh có nguy cơ gây hại bản thân và người khác, cho người bệnh nhập viện tại nơi có chuyên khoa tâm thần.
 - Tăng liều pyrodoxin đến liều tối đa hàng ngày (200mg/ngày).
 - Giảm liều thuốc nghi ngờ (thường dùng cycloserin 500mg/ngày) nếu điều này không gây ảnh hưởng tới đến phác đồ.

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

2.18. Động kinh

- Thuốc nghi ngờ: Cs, H, các fluoroquinolon
- Biểu hiện lâm sàng: cơn co cứng – giật rung, co giật và thay đổi trạng thái tâm thần. Động kinh còn có thể bao gồm các dấu hiệu báo trước như mất ý thức và đại tiểu tiện không tự chủ và tình trạng lẫn lộn hoặc lơ mơ sau cơn động kinh.
- Phân loại mức độ nặng của biến cố

Thông số	Mức độ 1	Mức độ 2	Mức độ 3	Mức độ 4
Co giật đối với người bệnh có các cơn co giật mới khởi phát	Không áp dụng	Không áp dụng	1 – 3 cơn co giật	Bất cứ loại cơn giật nào mà kéo dài và lặp đi lặp lại (ví dụ: tình trạng động kinh) hoặc khó kiểm soát (ví dụ: động kinh dai dẳng)
Co giật đối với người bệnh đã có các cơn co giật từ trước	Không áp dụng	Tăng tần số cơn giật trước đó (không lặp lại) và không có sự thay đổi về đặc tính của động kinh, cơn giật nặng trong khi điều trị thuốc ổn định trong một đợt rối loạn động kinh được kiểm soát từ trước	Thay đổi đặc tính của cơn giật hoặc về thời gian kéo dài hoặc chất lượng so với ban đầu (ví dụ: mức độ nghiêm trọng hoặc mức độ cục bộ)	Bất cứ loại cơn giật nào mà kéo dài và lặp đi lặp lại (ví dụ: tình trạng động kinh) hoặc khó kiểm soát (ví dụ: động kinh dai dẳng)

- Các yếu tố ảnh hưởng
 - Tiền sử động kinh trước đó không phải là một chống chỉ định sử dụng các thuốc được liệt kê ở đây nếu cơn động kinh của người bệnh được kiểm soát tốt và/hoặc người bệnh đang được điều trị chống động kinh (không sử dụng cycloserin nếu một loại thuốc thay thế có sẵn). Tuy nhiên, tiền sử co giật trước đó có thể làm tăng nguy cơ xuất hiện các cơn co giật ở người bệnh khi điều trị lao đa kháng thuốc.
 - Luôn kiểm tra creatinin ở những người bệnh có cơn động kinh mới khởi phát. Suy thận có thể dẫn đến nồng độ cycloserin trong máu cao, có thể gây co giật. Cần hiệu chỉnh liều cycloserin phù hợp khi nồng độ creatinin huyết thanh thấp để kiểm soát các cơn co giật.
- Xử trí và giám sát biến cố
 - Đánh giá các nguyên nhân khác có thể gây ra động kinh bao gồm: nhiễm trùng, hạ đường huyết, rối loạn điện giải, thiếu oxy máu, cai rượu, tăng urê máu, suy gan hoặc các thuốc khác.
 - Kiểm tra điện giải đồ bao gồm kali, natri, bicarbonat, calci, magie và clorid.
 - Tạm ngừng cycloserin, fluoroquinolon và isoniazid chờ xử lý cơn co giật.
 - Khám và tư vấn bác sỹ chuyên khoa tâm thần kinh
 - Bắt đầu sử dụng thuốc chống co giật (carbamazepin, phenytoin và acid valproic thường được sử dụng nhất).
 - Phenytoin: liều tải từ 10 – 20 mg/kg cân nặng (1000 mg ở người trưởng thành bình thường), truyền tĩnh mạch, với tốc độ không nhanh hơn 50 mg/phút. Khi dùng theo đường uống, khởi đầu bằng 400 mg, tiếp theo dùng 300 mg sau 2 giờ và 4 giờ. Liều duy trì: 5 mg/kg cân nặng hoặc 100 mg đường uống x 3 lần/ngày.
 - Carbamazepin: uống 200 – 400 mg x 2 – 4 lần/ngày.
 - Acid valproic: khởi đầu bằng liều 15 mg/kg cân nặng/ngày hoặc chia thành 2 lần dùng trong ngày, liều tối đa là 60 mg/kg cân nặng.
 - Tất cả các thuốc chống động kinh trên đều có tương tác thuốc – thuốc có ý nghĩa lâm sàng với thuốc ARV và nhiều thuốc khác.
 - Tăng pyridoxin lên liều hàng ngày tối đa (200mg/ngày).
 - Khi động kinh đã được xử lý, bắt đầu dùng lại từng thuốc một. Không nên tái sử dụng cycloserin trừ khi thật cần thiết. Nếu cần tái sử dụng cycloserin cần bắt đầu với liều thấp hơn một lớp cân nặng.
 - Thuốc chống co giật thường được tiếp tục cho đến điều trị lao đa kháng thuốc được hoàn thành hoặc thuốc nghi ngờ dùng ngừng sử dụng.

2.19. Viêm dây thần kinh thị giác

- Thuốc nghi ngờ: Lzd >E > Eto/Pto, , Cfz, H, S
- Biểu hiện lâm sàng: Nhìn mờ, cảm giác nhìn có đốm, vết, không phân biệt được màu đỏ và màu xanh lá cây.

- Phân loại mức độ nặng của biến cố

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

- Các yếu tố ảnh hưởng
 - Loại thuốc phổ biến nhất gây phản ứng này là Linezolid, Ethambutol.
 - Đái tháo đường làm tăng nguy cơ xuất hiện viêm dây thần kinh thị giác. Các người bệnh đái tháo đường cần được kiểm soát đường huyết chặt chẽ như một biện pháp can thiệp.
 - Bệnh thận mạn tính cũng làm tăng nguy cơ xuất hiện viêm dây thần kinh thị giác.
 - Tăng nguy cơ xảy ra độc tính trên thị giác khi tổng liều ethambutol hàng ngày cao (xảy ra ở 18% người bệnh được chỉ định liều lớn hơn 30mg/kg/ngày). Khi dùng ethambutol liều cao nên chia thành 2 - 3 lần mỗi tuần.
- Xử trí và giám sát biến cố
 - Dừng Linezolid, Ethambutol. Không tái sử dụng. Triệu chứng ban đầu sẽ hết nếu ngừng thuốc đủ sớm. Tổn thương dây thần kinh thị giác vĩnh viễn nếu vẫn tiếp tục sử dụng các thuốc trên khi xuất hiện các triệu chứng của viêm dây thần kinh thị giác
 - Người bệnh nên được chuyển đến khám và điều trị chuyên khoa mắt.
 - Xem xét việc bổ sung thuốc để tăng hiệu lực phác đồ

2.20. Viêm gân/đứt gân

- Thuốc nghi ngờ: Các fluoroquinolon (Lfx, Ofx, Mfx).
- Biểu hiện lâm sàng: bao gồm đau và sưng khớp.
- Các yếu tố ảnh hưởng: khả năng bị đứt gân khi sử dụng fluoroquinolon thường chỉ xảy ra trên người bệnh mới hoạt động thể lực; phổ biến hơn ở những người bệnh lớn tuổi, người bệnh tiểu đường. Tuy nhiên, đứt gân thường rất hiếm khi xảy ra.
- Xử trí và giám sát biến cố
- Nếu tình trạng viêm gân hoặc màng gân xảy ra đáng kể:
 - Xem xét ngừng sử dụng fluoroquinolon
 - Dùng thuốc chống viêm không steroid (Ibuprofen 400 mg 4 lần hàng ngày)
 - Cho khớp nghỉ ngơi.
 - Nếu fluoroquinolon là rất cần thiết để đảm bảo hiệu quả điều trị:
 - Cân nhắc tiếp tục sử dụng fluoroquinolon nhưng giảm liều nếu có thể
 - Hạn chế vận động để đảm bảo khớp được nghỉ ngơi tuyệt đối.

- Trao đổi với người bệnh về lợi ích và nguy cơ khi tiếp tục sử dụng fluoroquinolon.
- Triệu chứng viêm gân thường được cải thiện sau khi ngừng fluoroquinolon

2.21. Miệng có vị kim loại

- Thuốc nghi ngờ: Eto/Pto > Clr, FQs
- Xử trí và giám sát biến cố
 - Khuyến khích người bệnh chịu đựng phản ứng có hại này.
 - Khuyến người bệnh ngậm kẹo cứng hoặc nhai kẹo cao su.
 - Vị giác bình thường trở lại sau khi dừng điều trị.

2.22. Vú to ở nam giới

- Thuốc nghi ngờ: **Eto/Pto**
- Phân loại mức độ nặng của biến cố

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

- Các yếu tố ảnh hưởng: vú to ở nam giới thường gây ra bởi Eto/Pto. Phản ứng này cũng đã được báo cáo với efavirenz là thuốc điều trị HIV.
- Xử trí và giám sát biến cố
 - Khuyến khích người bệnh chịu đựng được phản ứng có hại này.
 - Triệu chứng sẽ biến mất sau khi dừng điều trị.

2.23. Nhiễm nấm bề mặt

- Thuốc nghi ngờ: Fluoroquinolon và các thuốc kháng sinh khác.
- Các yếu tố ảnh hưởng: Nấm *Candida* âm đạo hoặc dương vật, nấm miệng hoặc nấm *Candida* trong các nếp da có thể xảy ra khi điều trị với kháng sinh.
- Xử trí và giám sát biến cố
 - Có thể điều trị bằng thuốc kháng nấm tại chỗ và thuốc kháng nấm ngăn đường uống.
 - Loại trừ các bệnh khác nếu đáp ứng điều trị không nhanh chóng (như HIV).

2.24. Rụng tóc

- Thuốc nghi ngờ: H, Eto/Pto
- Phân loại mức độ nặng của biến cố

- Các yếu tố ảnh hưởng: Rụng tóc hoặc tóc mỏng đi đáng kể có thể do sử dụng thuốc chống lao. Thay đổi mỹ phẩm có thể gây ra tình trạng rụng tóc, tuy nhiên, vấn đề này không được báo cáo.

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

- Xử trí và giám sát biến cố
 - Rụng tóc xảy ra hoặc tóc mỏng đi đáng kể, nhưng đây chỉ là tạm thời và không tiến triển trong quá trình điều trị.
 - Khuyến khích người bệnh chịu đựng phản ứng có hại này.

2.25. Nhiễm toan lactic

- Thuốc nghi ngờ: Lzd
- Biểu hiện lâm sàng và cận lâm sàng:
 - Lâm sàng: Nôn, buồn nôn, thở nhanh, đau bụng, hôn mê, lo âu.
 - Cận lâm sàng: Thiếu máu, hạ huyết áp và nhịp tim nhanh, tăng lactat máu.
- Mức độ nặng của biến cố

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

- Các yếu tố ảnh hưởng: Nhiễm toan lactic có liên quan đến linezolid và một số thuốc ARV nhóm ức chế men sao chép ngược thế hệ cũ (stavudin, didanosin, zidovudin, lamivudin).
- Xử trí và giám sát biến cố
 - Kiểm tra điện giải đồ, chức năng thận, khí máu động mạch và nồng độ lactat ở những người bệnh nghi ngờ nhiễm toan lactic.
 - Ngừng sử dụng linezolid và các thuốc ARV ức chế men sao chép ngược (stavudin, didanosin, zidovudin, lamivudin) nếu xuất hiện nhiễm toan lactic.
 - Điều trị hỗ trợ.
 - Sau khi đã xử trí được nhiễm toan lactic, thay thuốc nghi ngờ trong phác đồ bằng thuốc ít có khả năng phản ứng này hơn.
 - Nhiễm toan lactic có thể được theo dõi bằng xét nghiệm lactat máu. Phát hiện và xử trí kịp thời tăng lactat máu đóng vai trò quan trọng trong việc dự

phòng nhiễm toan lactic diễn triển mạnh và liên quan đến các biến chứng, có thể gây tử vong.

- Natri bicarbonat dùng trong trường hợp pH thấp ít có hiệu quả trong xử trí nhiễm toan lactic.

2.26. Rối loạn/tăng đường huyết

- Thuốc nghi ngờ: Eto/Pto
- Mức độ nặng của biến cố

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

- Các yếu tố nguy cơ
 - Eto/Pto có xu hướng làm việc kiểm soát insulin ở người bệnh đái tháo đường khó khăn hơn và thường dẫn đến hạ đường huyết hoặc kém điều hòa đường huyết.
 - Các thuốc ARV nhóm ức chế protease có thể gây kháng insulin và tăng đường huyết.
- Xử trí và giám sát biến cố
 - Ngừng sử dụng gatifloxacin và thay thế bằng fluoroquinolon thế hệ sau khác như moxifloxacin.
 - Điều trị đái tháo đường cho người bệnh. Cần kiểm soát glucose tốt trong quá trình điều trị lao.

2.27. Bất thường về huyết học

- Thuốc nghi ngờ: Lzd
- Biểu hiện cận lâm sàng
 - Bất thường về huyết học bao gồm giảm bạch cầu, giảm tiểu cầu, thiếu máu, bất sản hồng cầu, bất thường đông máu, và bạch cầu ái toan.
 - Thiếu máu được định nghĩa là khi Hct < 41% hoặc Hb < 13,5 g/dL ở nam giới và Hct < 36% hoặc Hb < 12 g/dL ở nữ giới. Các triệu chứng của thiếu máu, bao gồm mệt mỏi, khó thở khi gắng sức và đau thắt ngực. Các phát hiện khi khám lâm sàng, bao gồm xanh xao, nhịp tim nhanh và hạ huyết áp tư thế đứng.
- Mức độ nặng của biến cố (các đơn vị tiêu chuẩn Quốc tế được liệt kê dưới dạng chữ in nghiêng)

Thông số	Mức độ 1	Mức độ 2	Mức độ 3	Mức độ 4
Giảm hemoglobin (Hb) (nam giới)	10,0 đến 10,9 g/dL 6,19 đến 6,76 mmol/L	9,0 đến < 10 g/dL 5,57 đến < 6,19 mmol/L	7,0 đến < 9,0 g/dL 4,34 đến < 5,57 mmol/L	< 7,0 g/dL < 4,34 mmol/L
Giảm hemoglobin (Hb) (nữ giới)	9.5 đến 10.4 g/dL 5.88 đến 6.48 mmol/L	8.5 đến < 9.5 g/dL 5.25 đến < 5.88 mmol/L	6.5 đến < 8.5 g/dL 4.03 đến < 5.25 mmol/L	< 6.5 g/dL < 4.03 mmol/L
Giảm bạch cầu	2.000 đến 2.500/mm ³ 2.000×10^9 đến $2.500 \times 10^9/L$	1.500 đến 1.999/mm ³ 1.500×10^9 đến $1.999 \times 10^9/L$	1.000 đến 1.499/mm ³ 1.000×10^9 đến $1.499 \times 10^9/L$	< 1.000/mm ³ < $1.000 \times 10^9/L$
Giảm tiểu cầu	100.000 đến 124.999/mm ³ 100.000×10^9 đến $124.999 \times 10^9/L$	50.000 đến < 100.000 /mm ³ 50.000×10^9 đến < $100.000 \times 10^9/L$	25.000 đến < 50.000/mm ³ 25.000×10^9 đến < $50.000 \times 10^9/L$	< 25.000/mm ³ < $25.000 \times 10^9/L$

- Các yếu tố ảnh hưởng:

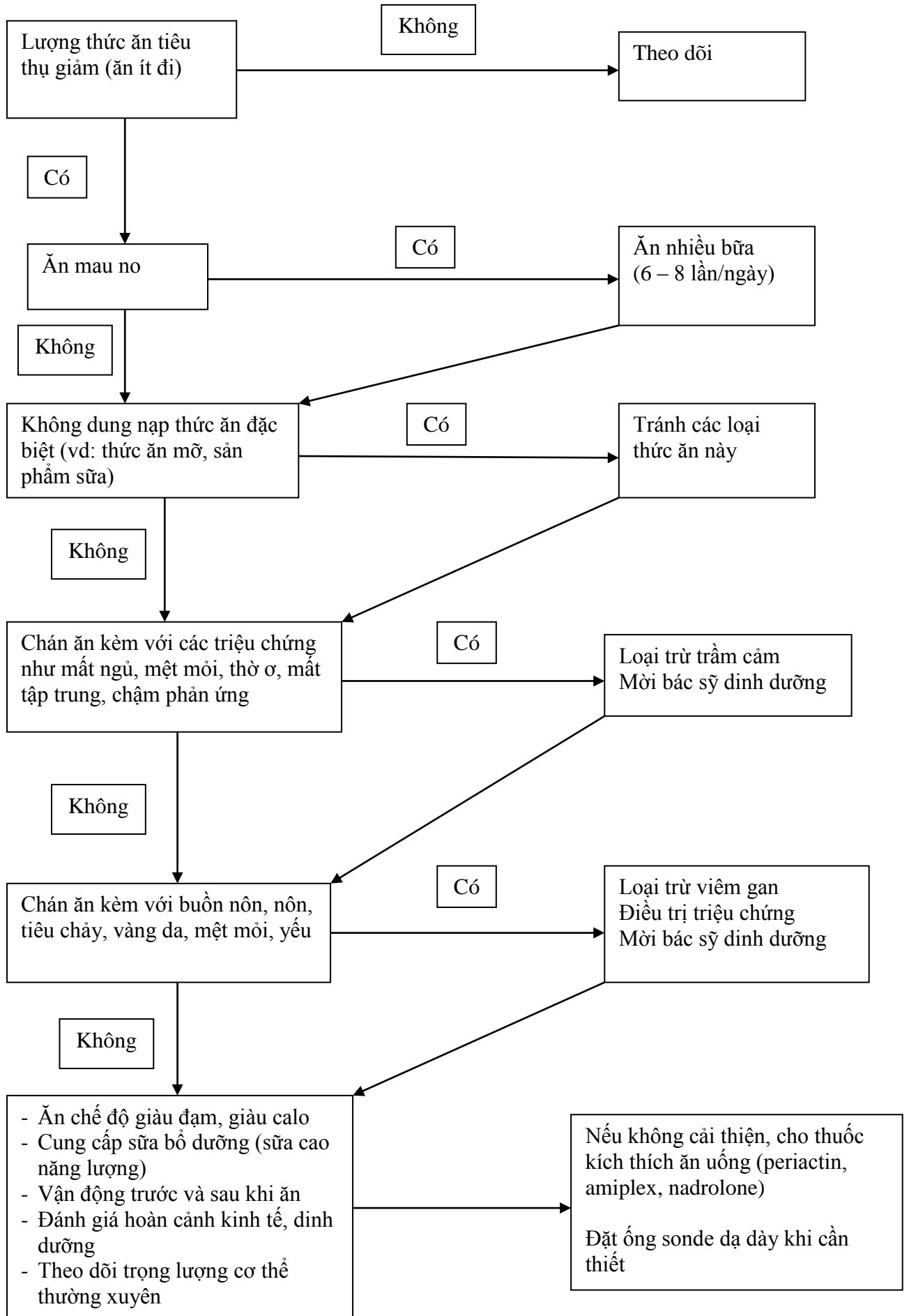
- Linezolid có thể gây thiếu máu bất sản và giảm tiểu cầu. Dữ liệu về việc sử dụng kéo dài linezolid còn hạn chế.
- Bất thường về huyết học (giảm bạch cầu, giảm tiểu cầu, thiếu máu, bất sản hồng cầu, bất thường đông máu, và bạch cầu ái toan) có thể hiếm khi xảy ra với một số loại thuốc chống lao khác.
- Ở người bệnh đồng nhiễm HIV, thiếu máu hồng cầu to thường liên quan nhiều nhất đến zidovudin. Co-trimoxazol cũng có thể gây ra thiếu máu hồng cầu to nhưng ít gặp hơn. Zidovudin cũng gây ra cả giảm bạch cầu.
- Giảm ba dòng huyết cầu có thể gây ra bởi tình trạng thiếu máu bất sản, thiếu hụt folat hoặc cobalamin, nhiễm virus (viêm gan), nhiễm nấm hoặc lao xâm lấn vào tủy xương, bệnh máu ác tính.

- Xử trí và giám sát biến cố

- **Đối với trường hợp suy tủy (ức chế bạch cầu, hồng cầu hoặc tiểu cầu):**
 - Ngừng thuốc nghi ngờ nếu xảy ra suy tủy.
 - Xem xét việc sử dụng lại linezolid với liều thấp (300 mg thay vì 600 mg), nếu xử trí được bệnh suy tủy và linezolid cần có trong phác đồ.

- Xem xét các nguyên nhân khác gây ra sự bất thường về huyết học không liên quan đến thuốc.
- Cân nhắc việc truyền máu cho người bệnh thiếu máu nghiêm trọng
- ***Đối với trường hợp thiếu máu:***
 - Kiểm tra các xét nghiệm khác để đánh giá nguyên nhân thiếu máu
 - Kiểm tra thể tích trung bình hồng cầu (MCV) để đánh giá liệu thiếu máu thuộc loại nào: thiếu máu hồng cầu bình thường, thiếu máu hồng cầu nhỏ hay thiếu máu hồng cầu to.
 - Kiểm tra số lượng hồng cầu lưới để đánh giá xem liệu tủy xương có sản sinh các tế bào tạo hồng cầu bình thường không.
 - Kiểm tra LDH, bilirubin và haptoglobin để đánh giá tình trạng tan máu.
 - Ngừng thuốc nghi ngờ nếu xảy ra thiếu máu.
 - Cân nhắc việc truyền máu cho người bệnh thiếu máu nghiêm trọng.

2.28. Giám sát chế độ ăn của người bệnh điều trị Lao kháng thuốc

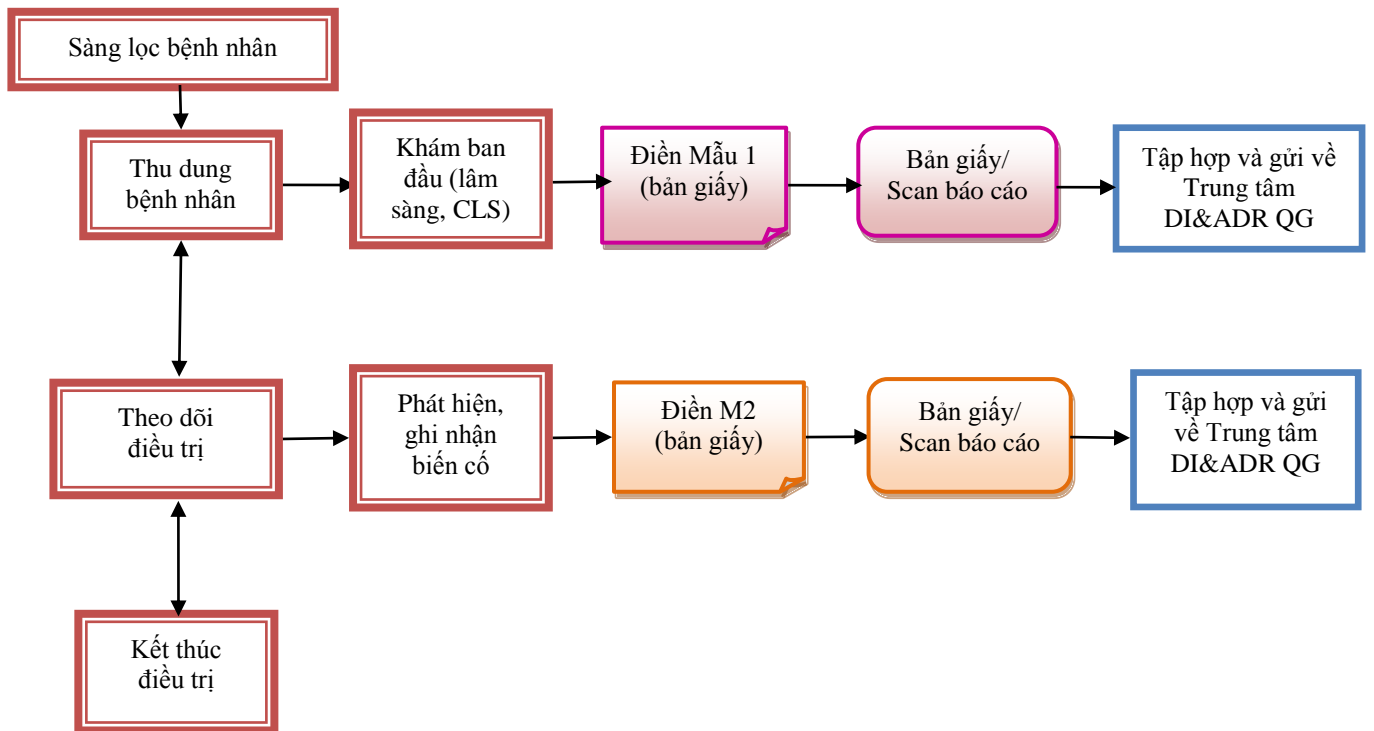


**PHẦN III: QUY TRÌNH QUẢN LÝ BIẾN
CỐ BẤT LỢI TRONG ĐIỀU TRỊ LAO
KHÁNG THUỐC**

(Tham khảo SOP No: PMDT 06)

**PHẦN IV: SƠ ĐỒ BÁO CÁO BIẾN CỐ
BẤT LỢI TRONG ĐIỀU TRỊ LAO
KHÁNG THUỐC**

SƠ ĐỒ QUY TRÌNH BÁO CÁO BIẾN CỐ BẤT LỢI TRONG ĐIỀU TRỊ LAO KHÁNG THUỐC (Báo cáo chủ động aDSM)



SƠ ĐỒ BÁO CÁO BIẾN CỐ BẤT LỢI TRONG ĐIỀU TRỊ LAO KHÁNG THUỐC (Báo cáo thụ động)

