

**BỘ GIÁO DỤC VÀ ĐÀO TẠO**

**BỘ Y TẾ**

**TRƯỜNG ĐẠI HỌC DƯỢC HÀ NỘI**



**NGUYỄN THỊ THUỶ**

**GIÁM SÁT PHẢN ỨNG CÓ HẠI CỦA  
THUỐC ĐIỀU TRỊ LAO KHÁNG THUỐC  
TRONG CHƯƠNG TRÌNH CHỐNG LAO  
QUỐC GIA**

Chuyên ngành: Dược lý - Dược lâm sàng

Mã số: 62720405

**TÓM TẮT LUẬN ÁN TIẾN SĨ DƯỢC HỌC**

**Hà Nội, năm 2019**

Công trình được hoàn thành tại: Trường Đại học Dược Hà Nội

Người hướng dẫn khoa học:

**1. PGS.TS. Nguyễn Hoàng Anh**

**2. PGS.TS. Nguyễn Viết Nhung**

Phản biện 1: PGS. TS. Nguyễn Tuấn Dũng

Phản biện 2: PGS. TS. Vũ Thị Ngọc Thanh

Phản biện 3: PGS. TS. Nguyễn Văn Đoàn

Luận án sẽ được bảo vệ trước Hội đồng đánh giá luận án cấp Trường  
hợp tại: Phòng Hội thảo 1 – Trường Đại học Dược Hà Nội

Vào hồi 08 giờ 30 ngày 30 tháng 11 năm 2019.

Có thể tìm hiểu luận án tại: Thư viện Quốc gia Việt Nam

Thư viện Trường ĐH Dược HN

## ĐẶT VẤN ĐỀ

**Tính cấp thiết của đề tài:** Bệnh lao nằm trong 10 nguyên nhân hàng đầu gây tử vong [147]. Việt Nam hiện đứng thứ 15/30 quốc gia có gánh nặng MDR-TB cao nhất trên toàn cầu [147]. Các chủng vi khuẩn lao tiền siêu kháng thuốc (pre-XDR-TB) và siêu kháng thuốc (XDR-TB) xuất hiện và chưa có phác đồ điều trị hiệu quả [107]. Phác đồ điều trị những bệnh nhân lao kháng thuốc bao gồm nhiều thuốc có độc tính cao được sử dụng trong thời gian dài. Điều này làm tăng khả năng xuất hiện biến cố bất lợi (AE), tăng tỷ lệ thất bại điều trị và tử vong. Đồng thời, tại Việt Nam, báo cáo AE trong điều trị MDR – TB chủ yếu ghi nhận từ hệ thống báo cáo tự nguyện nên có những điểm hạn chế: số lượng và chất lượng báo cáo thấp, chưa có tổng kết riêng về phản ứng có hại (ADR) của thuốc điều trị MDR-TB. Do đó cần phải xây dựng và triển khai các phương pháp dịch tễ được áp dụng trong Cảnh giác dược để giám sát tích cực AE nhằm phân tích đầy đủ về độ an toàn của phác đồ điều trị MDR-TB. Bên cạnh đó, việc triển khai Cảnh giác dược chủ động còn là một trong các điều kiện bắt buộc để triển khai áp dụng các phác đồ chứa thuốc chống lao mới bedaquiline (BDQ) trong điều trị tiền siêu kháng/siêu kháng thuốc.

Xuất phát từ những lý do trên, chúng tôi tiến hành đề tài “***Giám sát phản ứng có hại của thuốc điều trị lao kháng thuốc trong Chương trình Chống Lao Quốc gia***” với các mục tiêu:

1. Phân tích thực trạng báo cáo ADR liên quan đến thuốc điều trị MDR-TB trong cơ sở dữ liệu báo cáo tự nguyện lưu trữ tại Trung tâm DI &ADR Quốc gia (TT DI &ADR QG) từ năm 2009 đến năm 2015.

2. Xác định tần suất xuất hiện các AE và các yếu tố ảnh hưởng đến sự xuất hiện các AE trong điều trị MDR-TB thông qua giám sát biến cố thuần tập từ tháng 4/2014 đến tháng 12/2016.

3. Đánh giá phản ứng có hại trên tim mạch kéo dài khoảng QTcF của phác đồ chứa thuốc chống lao mới BDQ trên bệnh nhân siêu kháng thuốc, tiền siêu kháng thuốc tại Việt Nam thông qua giám sát biến cố thuần tập từ tháng 12/2015 đến tháng 12/2017.

## **Chương I. TỔNG QUAN**

### **1. Tổng quan về bệnh lao kháng thuốc**

#### ***1.1.1. Sơ lược về bệnh lao kháng thuốc***

Vi khuẩn lao (*Mycobacterium tuberculosis*) là nguyên nhân chính gây bệnh lao (TB) ở người. Về mặt vi sinh, vi khuẩn lao kháng thuốc do sự đột biến gen trong nhân tế bào vi khuẩn làm cho một loại thuốc nào đó bị mất hiệu lực điều trị đối với vi khuẩn đó [104].

Về mặt quản lý và sử dụng thuốc, có nhiều nguyên nhân góp phần dẫn đến tình trạng kháng thuốc trong điều trị lao, bao gồm: bác sĩ (kê đơn không đúng phác đồ, thiếu sự theo dõi, đánh giá), quản lý cung ứng (thiếu thuốc, thuốc kém chất lượng...), bệnh nhân (không tuân thủ điều trị) [4].

#### ***1.1.2. Phân loại bệnh lao kháng thuốc***

*Lao đa kháng thuốc (MDR-TB)*: Lao kháng đồng thời với ít nhất hai thuốc chống lao là isoniazid và rifampicin.

*Lao tiền siêu kháng thuốc (pre-XDR-TB)*: Lao đa kháng có kháng thêm với bất cứ thuốc nào thuộc nhóm fluoroquinolon hoặc với ít nhất một trong ba thuốc hàng hai dạng tiêm (capreomycin, kanamycin, amikacin).

*Lao siêu kháng thuốc (XDR-TB)*: Lao đa kháng có kháng thêm với bất cứ thuốc nào thuộc nhóm fluoroquinolon và với ít nhất một trong ba thuốc hàng hai dạng tiêm (capreomycin, kanamycin, amikacin).

### ***1.1.3 Tình hình dịch tễ bệnh lao kháng thuốc***

Năm 2017, WHO ước tính có khoảng 558.000 ca lao kháng thuốc mắc mới, trong đó 82% số ca là MDR-TB nhưng chỉ 25% bệnh nhân được bắt đầu điều trị, số quốc gia ghi nhận có xuất hiện chủng XDR là 127 [147]. Tỷ lệ điều trị thành công MDR-TB thấp (55%), với XDR-TB chỉ đạt 30% [149].

### ***1.1.4. Thuốc và phác đồ điều trị bệnh lao kháng thuốc***

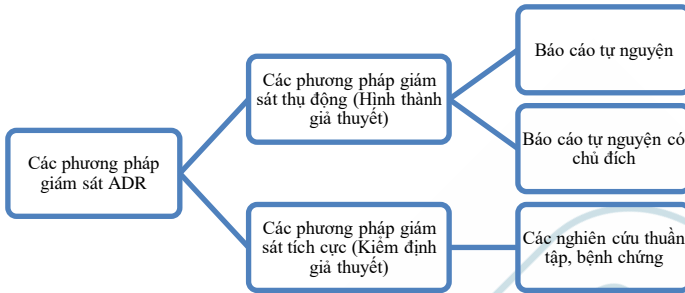
Theo WHO năm 2014, thuốc điều trị lao được phân thành 5 nhóm [154]. Năm 2016, WHO có sự thay đổi các thuốc được phân vào 4 nhóm [152]. Hai thuốc mới áp dụng điều trị bệnh lao đặc biệt với MDR - TB và XDR - TB là BDQ và delamanid (DLM)[52]. Năm 2018, WHO tiếp tục cập nhật hướng dẫn điều trị MDR-TB cho phác đồ điều trị dài ngày. Trong đó, vai trò của các thuốc tiêm được thay thế bởi BDQ và Lzd. Việt Nam ban hành các hướng dẫn chẩn đoán, điều trị và dự phòng bệnh lao của Bộ Y tế vào năm 2009 [9] và năm 2018 [4].

## **1.2. Tổng quan về Cảnh giác Dược với thuốc điều trị MDR - TB**

### ***1.2.1. Tầm quan trọng của Cảnh giác Dược (CGD)***

CGD là khoa học và những hoạt động liên quan đến việc phát hiện, đánh giá, xử lý và ngăn ngừa ADR hoặc bất kỳ AE nào liên quan đến thuốc [157]. Dữ liệu từ hệ thống Cảnh giác Dược giúp phát hiện sớm nguy cơ ADR nghiêm trọng liên quan đến đặc điểm bệnh nhân (các yếu tố nguy cơ, người cao tuổi, trẻ em, phụ nữ có thai, phụ nữ cho con bú), các thuốc dùng đồng thời, các bệnh mắc kèm, tuân thủ điều trị, kháng thuốc.

## 1.2.2. Các phương pháp theo dõi Cảnh giác Dược



**Hình 1.2. Các phương pháp giám sát ADR**

## 1.2.3. Dữ liệu về AE của thuốc chống lao trong điều trị MDR - TB

### 1.2.3.1. Biến cố bất lợi của phác đồ điều trị MDR - TB

Đa số BN điều trị MDR - TB có nguy cơ gặp AE nhưng tỉ lệ xuất hiện không đồng đều trong các nghiên cứu trên thế giới. Một nghiên cứu tổng quan hệ thống và phân tích gộp cho thấy tỷ lệ xuất hiện ít nhất một AE là 68,2% [19]. Rối loạn tiêu hoá là AE phổ biến nhất (39,6%) [19].

### 1.2.3.2. Dữ liệu về AE kéo dài khoảng QTcF của phác đồ có chứa BDQ

BDQ là thuốc chống lao mới, được FDA, EMA cấp phép theo quy trình phê duyệt khẩn cấp. Kéo dài QTcF là AE được quan tâm nhất trên BN sử dụng phác đồ có BDQ. 3,6% BN trong nghiên cứu của Pontani ngừng điều trị do AE, 0,6% do AE kéo dài khoảng QTc [109]. BN được coi là có kéo dài khoảng QTcF khi QTcF > 450 ms [110]. BN có QTc > 500 ms, nguy cơ loạn nhịp tim tăng rõ rệt [38][64][136].

### *1.2.3.3. Các yếu tố ảnh hưởng tới sự xuất hiện AE*

Có nhiều nghiên cứu về các yếu tố nguy cơ xảy ra AE trong điều trị như: độc tính trên gan, thận, tiền đình, thính giác và tình trạng tăng acid uric huyết thanh [24], [55],[57], [75], [76].

## **1.3. Hệ thống quản lý, điều trị và thực hành CGD trên bệnh nhân lao kháng thuốc trong Chương trình Chống lao Quốc gia (CTCLQG)**

### ***1.3.1. Hệ thống quản lý và điều trị BN MDR - TB thường quy***

Hệ thống CTCLQG gồm trung tâm và điểm điều trị có kết nối với các tỉnh lân cận. Sau điều trị nội trú, BN MDR-TB được quản lý ngoại trú tại các tổ chống lao quận/huyện hoặc trạm y tế xã nơi cư trú [9].

### ***1.3.2. Hệ thống quản lý và điều trị BN pre -XDR -TB và XDR-TB***

Các BN pre-XDR và XDR-TB hiện được điều trị và quản lý tại 3 đơn vị điều trị MDR-TB lớn đại diện cho 3 miền Bắc – Trung - Nam là Bệnh viện Phổi Hà Nội, Bệnh viện Phạm Ngọc Thạch – Tp HCM, Bệnh viện Lao và Bệnh phổi Cần Thơ [6].

### ***1.3.3. Thực hành CGD trong Chương trình Chống lao Quốc gia***

Phương pháp CGD trong CTCLQG hiện tại đang là phương pháp CGD thụ động (báo cáo ADR tự nguyện), chưa cung cấp được đầy đủ các thông tin liên quan đến an toàn của thuốc chống lao trong điều trị MDR-TB (đặc biệt là đánh giá an toàn của các phác đồ mới/thuốc chống lao mới), cũng như ảnh hưởng của AE đến kết quả điều trị [12]. Việc triển khai CGD chủ động - phương pháp được WHO khuyến cáo là yêu cần thiết khi áp dụng các thuốc mới trong điều trị lao [162].

Có nhiều nghiên cứu giám sát biến cố thuần tập đã được triển khai, ví dụ như với thuốc điều trị ARV tại Tanzania (2013), thuốc

điều trị sót rét tại Nigeria (2009), Tanzania (2009-2012), Zimbabwe, Ghana (2010), Kenya (2013), Patiala (2014) [98], [162]. Một trong những nước có điểm mạnh trong thực hiện giám sát tích cực các biến cố bất lợi của thuốc là Belarus. Đây là quốc gia thực hiện CEM trên đối tượng bệnh nhân điều trị ARV/Điều trị lao từ năm 2012, giám sát biến cố bất lợi của linezolid/bệnh nhân MDR TB (2014) và theo dõi biến cố bất lợi của thuốc chống lao mới BDQ trên bệnh nhân MDR TB (2015) [128], [162]. Tại Đông Nam Á, Philippine gần đây cũng đã ban hành và hướng dẫn chi tiết và triển khai thực hiện CEM trong sử dụng thuốc chống lao mới và phác đồ ngăn ngừa từ năm 2015 [143].

## **Chương 2. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU**

### **2.1. Đối tượng nghiên cứu**

#### **2.1.1. Đối tượng nghiên cứu của mục tiêu 1**

Các báo cáo ADR tự nguyện liên quan đến thuốc điều trị MDR-TB tại TT DI & ADR QG từ 1/2009 đến 12/2015.

#### **2.1.2. Đối tượng nghiên cứu của mục tiêu 2**

Bệnh nhân  $\geq 16$  tuổi, lần đầu sử dụng phác đồ điều trị MDR – TB, không tham gia nghiên cứu lâm sàng khác. Tất cả BN được thu dung tại 9 cơ sở trọng điểm của CTCLQG từ tháng 4/2014 đến 12/2014 và được theo dõi đến khi hoàn thành phác đồ điều trị.

#### **2.1.3. Đối tượng nghiên cứu của mục tiêu 3**

Bệnh nhân trên 18 tuổi, có chẩn đoán pre-XDR-TB và XDR-TB được thu nhận điều trị tại Bệnh viện Phổi Hà Nội, Phạm Ngọc Thạch TP Hồ Chí Minh, Bệnh viện Lao và Bệnh phổi Cần Thơ. Các bệnh nhân được thu dung vào tháng 12/2015 và theo dõi đến hết tháng 12/2017.

### **2.2. Phương pháp nghiên cứu**



### **2.2.1. Phương pháp nghiên cứu của mục tiêu 1**

Mô tả hồi cứu dữ liệu từ hệ thống báo cáo ADR tự nguyện lưu trữ tại TT DI & ADR QG.

### **2.2.2. Phương pháp nghiên cứu của mục tiêu 2**

Nghiên cứu quan sát tiến cứu được tiến hành dựa trên phương pháp theo dõi biến cố thuận tập theo khuyến cáo của WHO.

### **2.2.3. Phương pháp nghiên cứu của mục tiêu 3**

Nghiên cứu quan sát tiến cứu trên quần thể BN được thu nhận vào nghiên cứu thăm dò sử dụng phác đồ có chứa BDQ của CTCLQG.

### **2.3. Phương pháp xử lý số liệu**

Phần mềm SPSS và R được sử dụng để phân tích dữ liệu. Thống kê mô tả, phân tích survival, hồi quy Cox được thực hiện.

## **Chương 3. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU**

### **3.1. Thực trạng báo cáo ADR của thuốc điều trị MDR-TB theo kênh báo cáo tự nguyện từ năm 2009 đến 2015**

#### **3.1.1. Số lượng BC ADR tự nguyện của thuốc điều trị MDR-TB**

Có 144 báo cáo ADR được ghi nhận, đến từ 14 tỉnh/thành phố trong tổng số 48 tỉnh/thành phố thu dung điều trị MDR – TB. Số lượng báo cáo ADR giữa các cơ sở báo cáo là không đồng đều, trung bình 2,6 báo cáo ADR trên 100 bệnh nhân điều trị MDR – TB.

#### **3.1.2. Chất lượng BC ADR tự nguyện của thuốc điều trị MDR- TB**

Báo cáo ADR còn thiếu các trường thông tin cần thiết giúp xác định mối liên quan giữa AE và phác đồ điều trị như tiền sử dị ứng (66,7%), thông tin về tái sử dụng thuốc nghi ngờ (50%) và ngừng/giảm liều thuốc nghi ngờ (44,4%).

#### **3.1.3. Đặc điểm của thuốc và ADR được báo cáo**

Các thuốc điều trị lao nghi ngờ gây ADR nhiều nhất là Pto (35,4%), Z (30,6%), Km (27,8%), Lfx (25,7%) với các biểu hiện

thường gặp bao gồm nôn/buồn nôn (29,2%), dị ứng (21,5%), đau khớp (15,3%) và viêm gan (13,9%).

### 3.2. Đặc điểm về AE và các yếu tố ảnh hưởng đến sự xuất hiện các AE trong điều trị MDR-TB ghi nhận và phân tích thông qua theo dõi biến cố thuần tập

#### 3.2.1. Đặc điểm bệnh nhân trong nghiên cứu xác định tần suất và các yếu tố ảnh hưởng tới AE trong điều trị MDR -TB

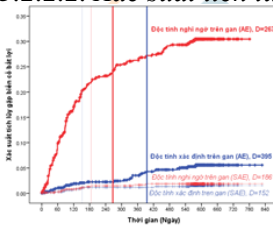
659 BN được thu dung vào nghiên cứu. 42,2% BN được điều trị MDR-TB do tái phát. Đái tháo đường là bệnh mắc kèm phổ biến nhất (15,8%).

#### 3.2.2. Đặc điểm biến cố bất lợi trên BN điều trị lao đa kháng

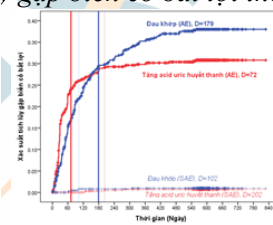
##### 3.2.2.1. Tỷ lệ xuất hiện biến cố bất lợi

74,2% BN xuất hiện ít nhất 1 AE trong quá trình điều trị. 23,4% và 18,2% BN gặp AE có ý nghĩa lâm sàng (YNLS) và SAE. Đau khớp, buồn nôn, nôn và tăng acid uric là những AE thường gặp nhất, (34,7%, 31,9% và 29,3%).

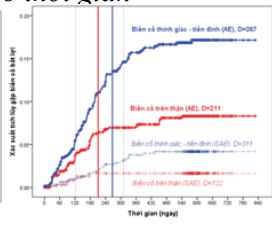
##### 3.2.2.2. Xác suất tích lũy gặp biến cố bất lợi theo thời gian



Hình 3.1. Xác suất tích lũy gặp biến cố bất lợi trên gan



Hình 3.2. Xác suất tích lũy gặp đau khớp và tăng acid uric huyết thanh



Hình 3.3. Xác suất tích lũy gặp AE trên thận và hệ thống giác - tiền đình

Phần lớn các AE độc tính trên gan xuất hiện trong khoảng 9 tháng đầu điều trị, nhìn chung biến cố có xu hướng khởi phát trong vài tuần

đến vài tháng điều trị. Đa số AE tăng acid uric máu xuất hiện trong khoảng 2 tháng đầu điều trị, trong khi AE đau khớp xuất hiện nhiều trong 6 tháng đầu điều trị. AE trên tiền đình - thính giác và độc tính trên thận xuất hiện trong khoảng 6-8 tháng đầu tiên điều trị. Đây cũng là thời gian dùng thuốc tiêm trong nghiên cứu.

### 3.2.2.3. Biện pháp xử trí biến cố bất lợi trong điều trị MDR-TB

Đa số các AE được kiểm soát khi bệnh nhân được chỉ định các thuốc điều trị triệu chứng (51,3%). Có 29 bệnh nhân (4,4%) cần giảm liều thuốc lao, 53 bệnh nhân (8%) phải tạm ngừng hoặc dừng thuốc lao, 16 bệnh nhân (2,4%) cần thay đổi sang thuốc chống lao khác.

### 3.2.2.4. Hậu quả của biến cố bất lợi trong điều trị MDR-TB

14,4% BN cần nhập viện hoặc kéo dài thời gian nằm viện do AE

### 3.2.3. Các yếu tố ảnh hưởng đến sự xuất hiện biến cố bất lợi

Bảng 3.1. Phân tích đa biến các yếu tố ảnh hưởng tới sự xuất hiện biến cố bất lợi trong điều trị MDR-TB

AE	Yếu tố ảnh hưởng (SL gặp AE/cỡ mẫu)	HR	95,0% CI		p
Tăng acid uric huyết thanh	<b>Nghiện rượu</b>				
	Không (180/643)	1			
	Có (13/16)	5,64	3,15	10,10	<b>&lt;0,001</b>
	<b>Nghiện ma túy</b>				
	Không (181/637)	1			
	Có (12/22)	2,11	1,16	3,83	<b>0,014</b>
Độc tính trên thận	<b>Nghiện rượu</b>				
	Không (43/643)	1			
	Có (6/16)	10,34	3,70	28,94	<b>&lt;0,001</b>

AE	Yếu tố ảnh hưởng (SL gặp AE/cỡ mẫu)	HR	95,0% CI		p
<b>Đái tháo đường</b>					
	Không (36/555)	1			
	Có (13/104)	2,18	1,09	4,24	<b>0,028</b>
<b>Suy thận</b>					
	Không (47/654)	1			
	Có (2/5)	11,13	2,62	47,24	<b>0,001</b>
<b>Liều thuốc tiêm</b>					
	(mg/kg/ngày) (49/655)	1,21	1,14	1,30	<b>&lt;0,001</b>
<b>Nghiện rượu</b>					
<b>Độc tính trên gan xác định</b>	Không (28/643)	1			
	Có (3/16)	7,61	1,57	36,87	<b>0,012</b>
	ALT ban đầu (IU) (23/609)	1,01	1,00	1,02	<b>0,015</b>
	Liều Pto (mg/kg/ngày) (21/631)	1,07	1,03	1,12	<b>0,001</b>
<b>Rối loạn thính giác</b>					
<b>thính giác - tiền đình</b>	Không (95/648)	1			
	Có (5/11)	3,98	1,59	9,97	<b>0,003</b>
	Liều thuốc tiêm (mg/kg/ngày) (98/654)	1,08	1,02	1,15	<b>0,005</b>

**3.3. Phân tích AE kéo dài khoảng QTcF ghi nhận khi sử dụng phác đồ chứa thuốc chống lao mới BDQ trên BN Pre - XDR-T, XDR-TB thông qua theo dõi biến cố thuận tập**

**3.3.1. Đặc điểm bệnh nhân trong nghiên cứu**

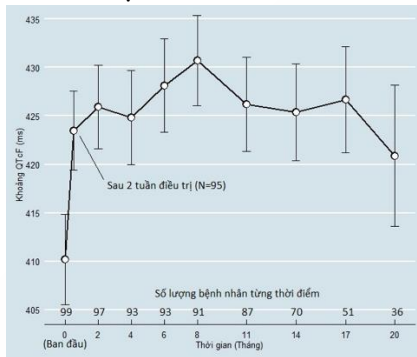
99 BN thu dung vào nghiên cứu. 42,4% BN pre-XDR-TB kháng FQ, 34,3% XDR-TB. Bệnh mắc kèm thường gặp nhất là đái tháo đường (22,2%).

### 3.3.2. Đặc điểm biến cố bất lợi kéo dài khoảng QTcF

#### 3.3.2.1. Tỷ lệ bệnh nhân gặp biến cố kéo dài khoảng QTcF

64,6% BN gặp AE kéo dài khoảng QTcF. Tuy nhiên, chỉ 14,1% BN có kéo dài khoảng QTcF trên 500ms (SAE). Tỷ lệ xuất hiện SAE khi sử dụng phác đồ 3 thuốc cao hơn so với phác đồ 2 hay 1 thuốc, (tương ứng 20%, 13,7% và 9,1%).

#### 3.3.2.2. Đặc điểm biến cố kéo dài khoảng QTcF theo thời gian



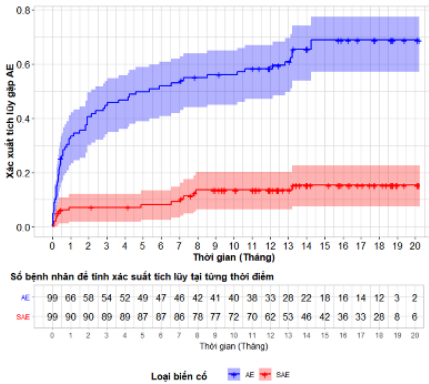
Giá trị QTcF tăng trong khoảng thời gian từ tháng thứ 6 - 8 kể từ khi bắt đầu điều trị và giảm dần sau khi bệnh nhân được ngừng BDQ. Độ chênh giá trị QTcF dao động trong khoảng 30 ms với ban đầu.

Hình 3.4. Xu hướng giá trị QTcF trong quá trình điều trị

#### 3.3.2.3. Mối quan hệ nhân quả giữa AE kéo dài khoảng QTcF và phác đồ điều trị

Trong số 4 trường hợp thay đổi phác đồ do AE kéo dài khoảng QTcF, có 2 BN được kết luận “có khả năng” và 2 trường hợp được kết luận “có thể” liên quan đến việc sử dụng BDQ theo thang thẩm định của WHO. Mối liên quan giữa thuốc có nguy cơ kéo dài khoảng QTcF: BDQ (76,6%), Cfz (89,1%) và Lfx (21,9%) và AE xảy ra được nhận định ở mức “có thể”.

### 3.3.2.4. Xác suất tích lũy gặp biến cố kéo dài khoảng QTcF



Biến cố kéo dài khoảng QTcF xuất hiện lần đầu tiên chủ yếu trong giai đoạn sử dụng BDQ của phác đồ (6 - 8 tháng). Đồng thời, biến cố này thường xuất hiện sớm, ngay trong 2 tuần đầu tiên sử dụng liều cao BDQ

Hình 3.5. Xác suất tích lũy gặp AE kéo dài khoảng QTcF cho đến khi kết thúc theo dõi

### 3.3.3. Các yếu tố ảnh hưởng đến xuất hiện AE kéo dài khoảng QTcF

Bảng 3.2. Phân tích đa biến các yếu tố ảnh hưởng tới AE kéo dài khoảng QTcF

Yếu tố ảnh hưởng (số lượng gặp AE/cỡ mẫu)	HR	95% CI		p	
<b>Tuổi (64/99)</b>	1,00	0,99	1,02	0,628	
<b>Giới tính</b>	Nam (50/71)	1,85	1,00	3,43	0,052
	Nữ (14/28)	1			
<b>Suy kiệt</b>	Có (17/23)	2,22	1,24	3,96	<b>0,007</b>
	Không(47/76)				
<b>Hạ magie huyết thanh</b>	Có (3/3)	10,47	2,97	36,94	<b>&lt;0,001</b>
	Không (47/76)	1			
<b>Hạ kali huyết thanh</b>	Có (20/20)	4,00	2,25	7,12	<b>&lt;0,001</b>
	Không (44/79)	1			

## CHƯƠNG 4. BÀN LUẬN

### **4.1. Thực trạng báo cáo phản ứng có hại của thuốc trong điều trị lao đa kháng ghi nhận từ hệ thống báo cáo tự nguyện tại Việt Nam**

Chỉ có 14 tỉnh/thành trong 48 đơn vị tham gia điều trị MDR - TB gửi báo cáo về TT DI & ADR Quốc gia. Tỷ lệ báo cáo trung bình là 2,6 báo cáo/100 bệnh nhân điều trị MDR-TB, chênh lệch khá nhiều giữa các đơn vị (0,9-10,3). Những kết quả này phản ánh rõ nét tình trạng under-reporting của hệ thống báo cáo tự nguyện.

Phần lớn báo cáo ghi nhận những ADR dễ phát hiện như đau khớp, nôn, buồn nôn, dị ứng. Kết quả này tương đồng với nghiên cứu của Nguyễn Bình Hòa [72]. Một số AE khác thường gặp như rối loạn hồng cầu (18,8%) và rối loạn bạch cầu (6%) được đề cập trong tổng quan và phân tích gộp của chúng tôi chưa được ghi nhận qua hệ thống báo cáo tự nguyện [19].

Báo cáo tự nguyện ADR thường thiếu nhiều trường thông tin quan trọng khiến cho việc đánh giá, quy kết mối quan hệ nhân quả giữa AE với thuốc sử dụng gặp khó khăn. Kết quả này tương tự với nghiên cứu tiến hành năm 2013 [3]. Một số nghiên cứu chỉ ra tỉ lệ cao (trên 30%) các báo cáo có chất lượng chưa tốt [1][13]. Báo cáo ADR tự nguyện tại một thời điểm xảy ra phản ứng không cung cấp được thông tin về tỷ lệ BN xuất hiện ít nhất 1 SAE, tỷ lệ BN cần thay đổi phác đồ điều trị do xuất hiện AE, tỷ lệ tử vong do AE nên không phản ánh được thực tế độ an toàn của phác đồ điều trị MDR-TB.

### **4.2. Kết quả theo dõi thuần tập các biến cố tại 9 cơ sở trọng điểm và phân tích các yếu tố ảnh hưởng tới sự xuất hiện biến cố bất lợi**

#### ***4.2.1. Đặc điểm của bệnh nhân trong nghiên cứu***

Tỷ lệ BN có bệnh lý khác mắc kèm cùng bệnh lao khá cao. Đái tháo đường chiếm tới 15,8%. Nếu việc khai thác thông tin về tiền sử bệnh và bệnh lý mắc kèm không được làm thường xuyên, có thể dẫn tới khó kiểm soát bệnh cũng như làm tăng nguy cơ xuất hiện tương tác thuốc. Trung vị thời gian theo dõi BN trong nghiên cứu là 19,2 (17,5 - 20,2) tháng, tương ứng với thời gian điều trị của phác đồ IV là 20 tháng [4].

#### **4.2.2. Tỷ lệ bệnh nhân gặp biến cố bất lợi**

Tỷ lệ xuất hiện AE chung (74,2%) trong nghiên cứu cao hơn so với nghiên cứu của Nguyễn Bình Hoà [72] và Wu [164] nhưng không quá khác biệt khi so với nghiên cứu của Nafees Ahmad [26] và Shin [129]. Tỷ lệ BN gặp AE có YNLS và SAE tương ứng lần lượt 23,4% và 18,2%. Các SAE chủ yếu là độc tính trên thính giác/tiền đình, trên thận, trên gan và trên hệ tiêu hóa. Tỷ lệ ghi nhận SAE trong nghiên cứu này (18,2%) thấp hơn so với kết quả trong tổng quan hệ thống và phân tích gộp (24%) [19] và của Schnippel (26,9%) [124].

Đau khớp là AE xuất hiện nhiều nhất (34,7%). Tỷ lệ này khá tương đồng với kết quả của Nguyễn Bình Hòa [72] nhưng cao hơn so với nghiên cứu của Ahmad [26]. Tuy nhiên, đa số AE này ở mức độ nhẹ với 2,7% BN có AE được đánh giá ở mức độ có YNLS. Sự dao động khá cao về tỷ lệ AE đau khớp giữa các nghiên cứu có thể do sự khác biệt về phác đồ điều trị và chẩn đoán.

Tỷ lệ AE tăng acid uric máu là 29,3%, đa số ở mức độ nhẹ, không có biểu hiện lâm sàng. Pyrazinamid có nguy cơ cao gây tăng acid uric máu được lựa chọn cho cả phác đồ MDR-TB lẫn XDR-TB [106]. Những BN tăng acid uric máu có thể không có triệu chứng



lâm sàng nhưng lại tiềm tàng nguy cơ dẫn đến bệnh gút và thận khi điều trị lâu dài.

Độc tính trên gan xuất hiện trên 29,1% BN. Tỷ lệ này cao hơn so với nghiên cứu của Keshavjee (16,5%) [82] và Abbara (6,9%) [24]. Sự khác biệt trên có thể do mỗi nghiên cứu có một tiêu chí về độc tính trên gan, dẫn đến tỷ lệ AE ghi nhận là khác nhau. Tiêu chí đánh giá, thời gian theo dõi tổn thương gan, yếu tố chủng tộc và một số yếu tố khác cũng có thể liên quan đến AE này [79].

Độc tính trên thận được ghi nhận với tỷ lệ 7,4%. Tỷ lệ này cao hơn so với nghiên cứu của Mohammad (3,7%) [134] và Wu (3,8%) [164] nhưng thấp hơn so với nghiên cứu của Shin (9,8%) [129]. Việc sử dụng các thuốc tiêm, và tiền sử bệnh lý là các yếu tố ảnh hưởng tới sự xuất hiện AE này.

Các AE khác như hạ kali máu, rối loạn huyết học, suy giáp cũng được ghi nhận nhưng với tỷ lệ tương đối thấp, lần lượt là 9,1%, 3,5% và 2,3%. Nghiên cứu của Brust lại ghi nhận tỷ lệ xảy ra các biến cố trên rất cao. Tỷ lệ cao các biến cố trong nghiên cứu của Brust có thể do phần lớn BN đồng nhiễm HIV (81%) và đang sử dụng đồng thời các thuốc ARV [39]. Biến cố hạ kali máu, rối loạn huyết học và suy giáp thường bị bỏ qua bởi mỗi quan tâm đến các biến cố khác như viêm gan, suy thận. Do đó, việc theo dõi định kỳ các chỉ số cận lâm sàng trên BN điều trị MDR-TB để tránh bỏ sót SAE và xử trí kịp thời biến cố trên lâm sàng là cần thiết.

#### ***4.2.3. Các yếu tố ảnh hưởng đến sự xuất hiện biến cố bất lợi***

Thói quen nghiện rượu ảnh hưởng đến sự xuất hiện các AE tăng acid uric huyết thanh, độc thận và độc gan. Rượu có thể được coi là một thành phần gây độc cho gan và tương tác hiệp đồng với thuốc chống lao, làm tăng nguy cơ xuất hiện AE trên gan ở bệnh nhân

MDR-TB. Rượu cũng có khả năng liên quan đến tăng nồng độ acid uric máu. Nghiên cứu của chúng tôi cũng tìm ra mối liên quan giữa việc tiêu thụ rượu và độc tính trên thận (HR = 10,34; 95% CI: 3,70 - 28,94; p < 0,001). Tuy nhiên, mối liên quan giữa nghiện rượu đến sự xuất hiện của AE trong điều trị lao còn chưa rõ ràng bởi kết quả từ các nghiên cứu có sự khác biệt [24] [35][82].

Yếu tố về tiền sử bệnh lý nền trước đó có mối liên quan đến sự xuất hiện AE trên các hệ cơ quan tương ứng (gan, thận, thính giác - tiền đình). Kết quả này tương đồng với nghiên cứu của Munoz-Torrico [97]. Kháng sinh aminoglycosid và capreomycin đều thải trừ chủ yếu qua thận ở dạng không đổi, do đó, tình trạng suy thận càng làm tăng nguy cơ gặp độc tính trên thận khi BN sử dụng các thuốc này. Các bệnh mắc kèm bao gồm đái tháo đường, suy thận, tăng huyết áp làm tăng nguy cơ gây suy thận cấp (HR = 1,39; 95% CI= 1,06-1,83) được xác nhận trong nghiên cứu của Shen[127].

Liều thuốc tiêm hàng ngày là yếu tố làm tăng nguy cơ xuất hiện độc tính trên thận và thính giác - tiền đình. Điều này có thể do liều thuốc tiêm trung bình có khả năng cao hơn ở những BN nhẹ cân khi việc định liều thuốc tiêm theo khoảng cân nặng có thể không hoàn toàn chính xác với từng cá thể. Do đó cần theo dõi chặt chẽ các dấu hiệu lâm sàng và cận lâm sàng trên BN có sử dụng thuốc chống lao đường tiêm. Thậm chí, một số nghiên cứu khuyến cáo giám sát nồng độ thuốc trong máu để giảm độc tính của nhóm thuốc này [71], [138].

Với AE trên gan, chỉ số enzym gan ban đầu có thể là dấu hiệu dự đoán về nguy cơ độc tính trên gan. Nghiên cứu của Keshajvee cho thấy, một trong số các yếu tố trước điều trị có ảnh hưởng đến việc tăng enzym gan trong điều trị MDR-TB là chỉ số ALT, AST ban đầu

( $p < 0,01$ ) [82]. Tuy nhiên, sự tăng của nồng độ ALT huyết thanh đặc hiệu hơn cho tổn thương gan so với AST [61]. Nghiên cứu của chúng tôi cũng xác định liều thuốc prothionamid là yếu tố làm tăng nguy cơ độc tính trên gan. Điều này đã được chứng minh trong các nghiên cứu ở góc độ dược lý và độc chất của các thuốc này [63], [76], [85].

### **4.3. Đặc điểm biến cố kéo dài khoảng QTcF và các yếu tố ảnh hưởng trên BN sử dụng phác đồ chứa thuốc chống lao mới BDQ**

#### **4.3.1. Đặc điểm bệnh nhân trong mẫu nghiên cứu**

##### **Đặc điểm về theo dõi điều trị bệnh nhân**

Tỷ lệ BN bỏ trị và tử vong lần lượt là 11,1% và 7,1%. Kết quả này tương đương với nghiên cứu thuần tập tại Pháp [64]. Tỷ lệ bỏ trị trong nghiên cứu cũng tương tự với nghiên cứu thuần tập tại Nam Phi trên cùng đối tượng (10%), nhưng tỷ lệ tử vong được ghi nhận thấp hơn (7,1% so với 12,5%) [98]. Nghiên cứu tại Armenia và Georgia cho thấy cả tỷ lệ tử vong (12,2%) và tỷ lệ bỏ trị (21,9%) đều cao hơn so với nghiên cứu này [70]. Tỷ lệ BN bỏ trị tương đối cao đặt ra vấn đề cần có biện pháp tăng cường tuân thủ điều trị, đặc biệt BDQ là thuốc mới cần được theo dõi chặt chẽ về hiệu quả và an toàn trên BN [150].

##### **Đặc điểm chung của bệnh nhân**

BN chủ yếu là nam giới ở độ tuổi lao động với trung vị 43,5 tuổi. 58,6% BN có thể trạng gầy và 23,2% BN suy kiệt. BN thuộc một trong ba đối tượng pre-XDR-TB kháng FQ (42,4%), pre-XDR-TB kháng thuốc tiêm (23,2%) và XDR-TB (34,3%). Đây là những đối tượng có nguy cơ thất bại điều trị cao, cần phải theo dõi chặt trong quá trình điều trị.

##### **Đặc điểm về bệnh mắc kèm, tình trạng lâm sàng ban đầu của BN**

Đái tháo đường và bệnh viêm dạ dày là bệnh mắc kèm phổ biến nhất với 22,2 và 9,1%. 5,1% BN có thói quen nghiện rượu. Do đó tiềm tàng nguy cơ gặp tương tác thuốc và khó khăn trong việc quản lý bệnh nhân trong điều trị.

### **Đặc điểm về thuốc chống lao trong phác đồ khởi đầu của BN**

BN trong mẫu nghiên cứu được xây dựng phác đồ điều trị cá thể hóa. Trên 99 BN nghiên cứu, ngoài BDQ (100%), còn có 4 thuốc chủ đạo trong các phác đồ điều trị gồm PZA (90,9%), Cfx (85,9%), Lzd (58,6%), Pto (51,5%). PZA được ưu tiên sử dụng do tác dụng hiệp đồng mạnh giữa BDQ và PZA [78], [144], [154]. Ngoài ra, tùy theo thể bệnh XDR-TB, pre-XDR-TB có kháng với thuốc tiêm hay với kháng sinh nhóm FQ mà phác đồ được thiết kế sẽ phối hợp thêm Lfx hoặc phối hợp Km/Cm. Trong phác đồ chứa BDQ, Cfx và Lzd cũng lần đầu tiên được đưa vào sử dụng trong điều trị lao tại Việt Nam.

#### **4.3.2. Tỷ lệ bệnh nhân gặp biến cố kéo dài khoảng QTcF**

64,6% BN điều trị phác đồ có BDQ gặp AE kéo dài khoảng QTcF. Theo WHO, tỷ lệ BN có tăng QTcF > 450 ms dao động khá nhiều, từ khoảng 20% đến 70% [161]. Trong nghiên cứu của chúng tôi, 53,8% BN tăng QTcF ở ngưỡng QTcF từ 450 - 480 ms. 15,2% BN có giá trị QTcF tăng ở mức 480 - 500 ms. Trung bình ở mỗi BN xuất hiện 4 lần ECG cho kết quả kéo dài khoảng QTcF. Tỷ lệ kéo dài QTcF trong nghiên cứu tương đối cao có thể do việc ghi nhận cả những lần tăng QTcF thoáng qua và BN phục hồi ở ngay tuần sau đó hoặc do BN được sử dụng đồng thời 2 hoặc 3 thuốc cùng có nguy cơ kéo dài QTcF.

BN sử dụng BDQ trên 24 tuần có tỷ lệ kéo dài khoảng QTcF cao hơn so với BN dùng BDQ đúng 24 tuần, tuy nhiên, tỷ lệ chênh lệch không đáng kể (65,2% so với 62,9%). 5 BN có thời gian sử dụng

BDQ dưới 24 tuần là những BN phải ngừng BDQ liên quan đến SAE hoặc BN tử vong trước khi kết thúc giai đoạn sử dụng BDQ trong phác đồ.

Tỷ lệ BN sử dụng phác đồ phối hợp 3 thuốc có nguy cơ kéo dài khoảng QTcF có AE kéo dài khoảng QTcF ở mức độ nghiêm trọng (20,0%) cao hơn so phác đồ 2 thuốc (13,7%) hoặc 1 thuốc (9,1%). Điều này phù hợp với nghiên cứu của Yoon. Phối hợp 3 thuốc có nguy cơ kéo dài khoảng QTcF sẽ dẫn đến nguy cơ cao gặp biến cố trên tim mạch [167].

Tỷ lệ xuất hiện QTcF cũng có sự khác biệt giữa các cơ sở điều trị. Tỷ lệ BN gặp AE kéo dài khoảng QTcF ở Hà Nội, Phạm Ngọc Thạch và Cần Thơ lần lượt là 84,1%, 35,2% và 61,2%. Điều này có thể do đối tượng bệnh nhân thu dung tại mỗi điểm nghiên cứu khác nhau hoặc bệnh cảnh nền trước điều trị khác nhau. Tỷ lệ BN tại mỗi điểm nghiên cứu có sử dụng thuốc tiêm và BN có kali huyết thanh ban đầu thấp (các yếu tố làm tăng nguy cơ xuất hiện AE kéo dài khoảng QTcF) khác nhau [29],[69],[128]. Mặc dù tất cả cơ sở điều trị và cán bộ tham gia nghiên cứu đều được tập huấn và giám sát chặt chẽ nhưng AE hạ kali máu trong quá trình điều trị vẫn còn chưa được xử trí kịp thời. Trong tất cả 245 lượt AE hạ kali huyết thanh, Hà Nội chiếm 46,1%, Phạm Ngọc Thạch chiếm 46,5% và Cần Thơ là 7,5%. Tuy nhiên, chỉ 7,7% lượt AE này được xử trí ở Hà Nội, 21,1% được xử trí ở Cần Thơ, trong khi Phạm Ngọc Thạch có số lượt xử trí AE hạ kali máu cao nhất với 34,7% (phụ lục 14).

**Đặc điểm về mức độ nghiêm trọng, mức độ nặng và mức độ xử trí của biến cố kéo dài QTcF**

14,1% AE kéo dài QTcF ở mức độ nghiêm trọng (QTcF > 500 ms). Tỷ lệ này cao hơn trong nghiên cứu của Ndjeka [98], của

Borisov [38] nhưng tương đồng với nghiên cứu tại Pháp [64] và Ấn Độ [136]. Nghiên cứu của chúng tôi với nghiên cứu ở Pháp và Ấn Độ, BN đều được sử dụng phối hợp BDQ với nhiều thuốc cùng có nguy cơ kéo dài khoảng QT [64][136]. Điều này làm tăng khả năng xuất hiện AE kéo dài QTcF trên ECG.

Tính 12/2017, 7 trường hợp tử vong đã được báo cáo (7,1%), 2 trường hợp được đánh giá có thể liên quan đến phác đồ chứa BDQ. Tỷ lệ tử vong này tương đồng với nghiên cứu tại Pháp [64]. Trong các nghiên cứu khác, AE tử vong hiếm khi được báo cáo có liên quan đến BDQ hoặc phác đồ có BDQ. Trong nghiên cứu của chúng tôi, đa số trường hợp tử vong còn lại đều có bệnh lý nặng, suy kiệt nặng, mắc kèm nhiều bệnh lý, đặc biệt là đồng nhiễm HIV. Vì vậy, không chắc chắn AE tử vong ở những BN này có liên quan đến phác đồ có BDQ.

4/99 BN kéo dài khoảng QTcF trong nghiên cứu (4,0%) cần thay đổi phác đồ trong quá trình điều trị. Trong đó, 2 trường hợp được đánh giá “có khả năng” và 2 trường hợp là “có thể” có mối quan hệ nhân quả giữa AE và việc sử dụng BDQ. Có 2 bệnh nhân cần ngừng vĩnh viễn BDQ. Tỷ lệ này gần tương đồng với nghiên cứu của Diacon [46] nhưng thấp hơn nghiên cứu của Guglielmetti [64] và Borisov [38]. Mặc dù tỷ lệ BN xuất hiện kéo dài khoảng QTcF khá cao nhưng phần lớn các trường hợp ở mức độ không nghiêm trọng và không cần thay đổi phác đồ thuốc chống lao.

#### ***Xác suất tích lũy xuất hiện biến cố kéo dài QTcF***

AE kéo dài QTcF tập trung xuất hiện trong khoảng 6 - 8 tháng đầu tiên, phù hợp với giai đoạn sử dụng BDQ trong phác đồ. AE kéo dài QTcF cũng xuất hiện sớm ngay trong 2 tuần đầu sử dụng liều cao thuốc này [161]. Nguyên nhân dẫn đến kéo dài khoảng QTcF ở BDQ

được chấp nhận rộng rãi nhất là thuốc này ức chế kênh kali hERG có vai trò trong hoạt động điện của tim [108]. AE kéo dài khoảng QTcF vẫn có thể xuất hiện trong giai đoạn ngừng BDQ do thời gian bán thải dài (khoảng 5,5 tháng) và việc sử dụng Lfx hoặc Cfz trong giai đoạn duy trì [54].

#### ***4.3.3. Các yếu tố ảnh hưởng đến xuất hiện AE kéo dài khoảng QTcF***

Suy kiệt, hạ kali huyết thanh, hạ magiê huyết thanh là yếu tố nguy cơ độc lập có ảnh hưởng đến sự xuất hiện kéo dài QTcF. Kết quả này tương đồng nghiên cứu trước đó. Hầu hết nghiên cứu đều khẳng định mối quan hệ giữa rối loạn điện giải tới biến cố trên tim mạch [96], [115], [116], [140].

### **4.4. Ưu điểm, nhược điểm và ý nghĩa của luận án**

#### ***4.4.1. Ưu điểm***

Cỡ mẫu lớn, đại diện cho các vùng miền điều trị do đó có thể mô tả được đặc điểm chung của các bệnh nhân điều trị MDR – TB tại Việt Nam. Chất lượng nghiên cứu được tâm soát ở mức độ cao, chú trọng vào việc xây dựng bộ công cụ thu thập dữ liệu thống nhất giữa các cơ sở triển khai và công tác tập huấn cho người thu thập dữ liệu (bao gồm bác sĩ điều trị, dược sĩ, điều dưỡng tại mỗi cơ sở). Có hoạt động giám sát định kỳ đối với mỗi cơ sở tham gia nghiên cứu để hỗ trợ kỹ thuật trong quá trình thu thập dữ liệu cũng như giải quyết các vấn đề phát sinh và chuẩn hóa thực hành tại các đơn vị tuân thủ đúng theo đề cương nghiên cứu.

#### ***4.4.2. Nhược điểm***

Với đặc thù điều trị lao kháng thuốc tại Việt Nam, bệnh nhân chủ yếu được điều trị và giám sát tại cộng đồng. Do đó, trong quá trình điều trị có thể có những AE không được khai thác đầy đủ (bệnh

nhân nhập viện tại các cơ sở chuyên khoa/đa khoa khác để xử trí AE và không có dữ liệu khai thác). Một số xét nghiệm sinh hóa đặc thù như bilirubin máu, xét nghiệm chức năng tuyến giáp (T3, T4, TSH), amylase máu hoặc nồng độ magie huyết thanh không thực hiện thường xuyên tại một số thời điểm ở một vài cơ sở điều trị lao kháng thuốc trong nghiên cứu. Một số xét nghiệm theo dõi sinh hóa, huyết học định kỳ 3 tháng mới thực hiện 1 lần làm ảnh hưởng đến việc theo dõi và xử trí kịp thời các AE. Ngoài ra, việc chưa đồng nhất về cách ghi nhận biến cố giữa các điểm nghiên cứu và việc bị mất mẫu nghiên cứu (bệnh nhân bỏ trị hoặc chuyển đi do thay đổi nơi sinh sống...) đối với 1 nghiên cứu dịch tễ trên cộng đồng là nhược điểm chung khó tránh khỏi.

#### **4.4.3. Ý nghĩa của luận án**

##### **Ý nghĩa lâm sàng**

Kết quả nghiên cứu phục vụ công tác phát hiện, xử trí, theo dõi và dự phòng AE trên bệnh nhân tốt hơn. Giúp phân tầng được các đối tượng bệnh nhân có nguy cơ cao góp phần tăng cường tầm soát AE, từ đó, cải thiện hiệu quả điều trị và nâng cao chất lượng cuộc sống của bệnh nhân sử dụng phác đồ điều trị MDR-TB thường quy. Đồng thời, từ kết quả của nghiên cứu, Việt Nam trở thành một trong số ít những quốc gia đầu tiên đóng góp vào bộ dữ liệu toàn cầu về độ an toàn của thuốc BDQ.

##### **Ý nghĩa phương pháp luận**

Việc thực hiện thành công phương pháp theo dõi tích cực AE của thuốc chống lao đã góp nâng cao năng lực CGD của CTCLQG. Đáp ứng điều kiện cần thiết cho việc triển khai áp dụng các phác đồ mới/thuốc chống lao mới tại Việt Nam.



## **Những đóng góp mới**

Đây là lần đầu tiên Việt Nam triển khai áp dụng thành công phương pháp giám sát tích cực AE – phương pháp được WHO khuyến cáo sử dụng trong giám sát biến cố đối với thuốc mới hoặc phác đồ thuốc chống lao mới. Phương pháp này cho phép xác định đầy đủ tần suất AE và các yếu tố ảnh hưởng lên sự xuất hiện biến cố, từ đó, quy kết được mối quan hệ nhân quả giữa AE và thuốc sử dụng cũng như lượng giá được tác động của AE đến kết quả đầu ra của việc điều trị MDR-TB. Đồng thời, đây cũng là nghiên cứu đầu tiên phân tích ADR trên tim mạch (AE kéo dài khoảng QTcF) của phác đồ chứa BDQ trong thực hành lâm sàng điều trị lao pre-XDR-TB/XDR-TB ở Việt Nam. Kết quả nghiên cứu là những bằng chứng quan trọng cho việc xây dựng hướng dẫn điều trị đối với các bệnh nhân lao kháng thuốc ở Việt Nam và trên thế giới.

## **KẾT LUẬN VÀ KIẾN NGHỊ**

### **KẾT LUẬN**

**Thực trạng báo cáo phản ứng có hại liên quan đến thuốc điều trị lao kháng thuốc trong cơ sở dữ liệu báo cáo tự nguyện lưu trữ tại Trung tâm DI &ADR quốc gia từ năm 2009 đến năm 2015**

- Từ năm 2009 đến 2015, hệ thống báo cáo ADR tự nguyện của Việt Nam thu nhận được tổng số 144 báo cáo ADR liên quan đến các thuốc điều trị MDR-TB. Số lượng báo cáo ADR giữa các cơ sở báo cáo là không đồng đều.
- Các thuốc điều trị lao nghi ngờ gây ADR nhiều nhất là Pto (35,4%), Z (30,6%), Km (27,8%), Lfx (25,7%) với các biểu hiện thường gặp bao gồm nôn/buồn nôn (29,2%), dị ứng (21,5%), đau khớp (15,3%) và viêm gan (13,9%).
- Báo cáo ADR còn thiếu các trường thông tin cần thiết giúp xác định mối liên quan giữa AE và phác đồ điều trị như tiền

sử dị ứng (66,7%), thông tin về tái sử dụng thuốc nghi ngờ (50%) và ngừng/giảm liều thuốc nghi ngờ (44,4%).

**Tần suất xuất hiện các biến cố bất lợi (AE) và các yếu tố ảnh hưởng đến sự xuất hiện các AE trong điều trị lao đa kháng thuốc thông qua giám sát biến cố thuần tập.**

- Có 74,2% bệnh nhân gặp ít nhất 1 AE trong quá trình điều trị, trong đó tỷ lệ bệnh nhân gặp AE có ý nghĩa lâm sàng và SAE lần lượt là 23,4% và 18,2%.
- Các AE được ghi nhận nhiều nhất trong nghiên cứu là đau khớp (34,7%), nôn (31,9%), tăng acid uric huyết thanh (29,3%) và chán ăn (28,3%).
- Các AE thường gặp xuất hiện chủ yếu trong khoảng 6 tháng điều trị đầu tiên. Biến cố có xác suất tích lũy tăng rõ rệt nhất trong khoảng 3 tháng đầu tiên là tăng acid uric huyết thanh.
- Có 4,4% bệnh nhân phải giảm liều thuốc lao, 8% bệnh nhân phải tạm ngừng hoặc ngừng thuốc lao và 2,4% bệnh nhân đổi thuốc lao khác.
- Về các SAE, tỷ lệ nhập viện/kéo dài thời gian nằm viện chiếm 14,4%, đe dọa tính mạng chiếm 4,1% và tàn tật vĩnh viễn chiếm 1,5%. Có 2 bệnh nhân (0,3%) tử vong có thể liên quan đến phác đồ thuốc chống lao.
- Bệnh nhân nghiện rượu, nghiện ma túy có nguy cơ gặp biến cố tăng acid uric huyết thanh cao hơn. Đối với biến cố trên gan xác định, nghiện rượu, giá trị ALT ban đầu và sử dụng liều Pto cao là các yếu tố nguy cơ độc lập. Bệnh nhân nghiện rượu, đái tháo đường, tiền sử bệnh thận và sử dụng liều thuốc chống lao đường tiêm cao có nguy cơ gặp AE trên thận cao hơn. Trong khi đó, tiền sử bệnh thính giác, sử dụng

liều thuốc chống lao đường tiêm cao là các yếu tố nguy cơ đối với AE trên tiền đình - thính giác.

**Phản ứng có hại trên tim mạch kéo dài khoảng QTcF của phác đồ chứa thuốc chống lao mới bedaquiline trên bệnh nhân siêu kháng thuốc, tiền siêu kháng thuốc tại Việt Nam thông qua giám sát biến cố thuần tập.**

- Có 64,6% bệnh nhân gặp AE kéo dài khoảng QTcF với tổng số 251 lần ghi nhận. Trong đó, có 14,1% bệnh nhân có kéo dài khoảng QTcF > 500 ms.
- Tỷ lệ biến cố gần như không có sự khác biệt giữa các phác đồ có chứa 1, 2 và 3 thuốc có thể gây kéo dài QTcF. Tuy nhiên, phác đồ phối hợp 3 thuốc (BDQ+Lfx+Cfz) làm tăng nguy cơ gặp biến cố ở mức độ nghiêm trọng so với các phác đồ chỉ có 1 thuốc hoặc phối hợp 2 thuốc gây kéo dài QTcF.
- Giá trị QTcF tăng trong khoảng tháng thứ 6 - 8 kể từ khi bắt đầu điều trị và giảm dần sau khi ngừng BDQ.
- Có 4/99 bệnh nhân phải thay đổi phác đồ điều trị lao do biến cố kéo dài khoảng QTcF. Trong đó, 2 trường hợp được kết luận “có khả năng” và 2 trường hợp “có thể” liên quan đến BDQ.
- Trong số 7 trường hợp tử vong trong nghiên cứu, có 2 trường hợp được đánh giá “có thể” liên quan tới phác đồ chứa BDQ.
- Bệnh nhân suy kiệt, hạ magie huyết thanh hoặc hạ kali huyết thanh có nguy cơ cao hơn về kéo dài khoảng QTcF.

## **KIẾN NGHỊ**

### **Đối với Chương trình Chống Lao Quốc gia và hệ thống quản lý chương trình các cấp**

- Tích hợp dữ liệu Cảnh giác Dược của chương trình giám sát chủ động trên các bệnh nhân điều trị MDR-TB và bệnh nhân sử dụng phác đồ chứa BDQ vào Cơ sở dữ liệu của WHO, tạo căn cứ đưa ra Hướng dẫn điều trị Lao kháng thuốc tại Việt Nam.
- Tăng cường hoạt động giám sát tích cực độ an toàn của thuốc chống lao trong cả quá trình điều trị, đặc biệt với các thuốc hoặc phác đồ chống lao mới.
- Xây dựng các tài liệu hướng dẫn, quy trình thống nhất về giám sát biến cố bất lợi, đặc biệt là các biến cố điển hình, có tác động lớn đến việc điều trị và chất lượng sống của bệnh nhân.
- Tăng cường hoạt động tập huấn, đào tạo, giám sát của các bệnh viện tuyến tỉnh, thành phố đối với cơ sở điều trị tuyến dưới.

### **Đối với các cơ sở điều trị lao kháng thuốc**

- Tăng cường theo dõi chặt chẽ bệnh nhân về các biểu hiện bất thường trên lâm sàng và cận lâm sàng để phát hiện và xử trí kịp thời các biến cố xảy ra.
- Cải thiện công tác quản lý bệnh nhân trong điều trị lao kháng thuốc nhằm giảm tỷ lệ bệnh nhân bỏ trị.
- Khuyến cáo bệnh nhân cung cấp đầy đủ thông tin liên quan đến việc điều trị các bệnh lý khác ngoài lao, hoặc việc sử dụng thuốc khác ngoài cơ sở điều trị lao kháng thuốc, từ đó giúp kiểm soát tốt hơn việc tuân thủ điều trị lao cũng như

tầm soát khả năng xảy ra tương tác thuốc bất lợi trong quá trình điều trị lao.

### **Đối với Trung tâm DI & ADR Quốc gia**

Hỗ trợ CTCLQG triển khai các nghiên cứu theo dõi Cảnh giác Dược chủ động trên các đối tượng sử dụng các thuốc hoặc phác đồ chống lao mới, đồng thời tư vấn và hỗ trợ kỹ thuật cho CTCLQG trong các hoạt động khác liên quan đến Cảnh giác Dược của Chương trình.

### **DANH MỤC CÁC CÔNG TRÌNH ĐÃ CÔNG BỐ**

1. *Nguyễn Thị Thủy, Cao Thị Thu Huyền, Nguyễn Hồng Dương, Nguyễn Hoàng Anh, Nguyễn Việt Nhung (2017)*“Phân tích phản ứng có hại của thuốc trong điều trị lao đa kháng ghi nhận từ hệ thống báo cáo tự nguyện của Việt Nam giai đoạn 2009-2015”, Tạp chí Y học thực hành (1054), Số 8/2017, tr 51-55.
2. *Nguyễn Thị Thủy, Nguyễn Hồng Dương, Cao Thị Thu Huyền, Vũ Đình Hòa, Nguyễn Hoàng Anh, Nguyễn Việt Nhung (2017)*“Tổng quan hệ thống và phân tích gộp các nghiên cứu quan sát về biến cố bất lợi của thuốc trong điều trị lao đa kháng/lao siêu kháng”, Nghiên cứu dược & Thông tin thuốc 2017, Tập 8, số 1, tr 2-9.
3. *Nguyễn Thị Thủy, Nguyễn Bảo Ngọc, Nguyễn Thị Mai Phương, Hoàng Thị Thanh Thủy, Nguyễn Việt Nhung, Nguyễn Mai Hoa, Vũ Đình Hòa, Nguyễn Hoàng Anh, Nguyễn Quốc Thái (2018)*, "Biến cố kéo dài khoảng QTcF ở bệnh nhân sử dụng phác đồ có bedaquilin trong Chương trình Chống lao Quốc gia", *Tạp chí dược học*, Số 9/2018, tr. 72-75.

4. **Nguyễn Thị Thủy, Cao Thị Thu Huyền, Nguyễn Bảo Ngọc, Dương Văn Quang, Vũ Đình Hòa, Nguyễn Hoàng Anh, Nguyễn Viêt Nhung (2018)**, “Biến cố trên thận và trên thính giác trong điều trị lao đa kháng ghi nhận qua hoạt động giám sát tích cực tại Việt Nam”, *Tạp chí dược học*, Số 11/2018, tr.11-15.

5. **Thuy T. Nguyen, Huyen T. T. Cao, Hoa D. Vu, Quang V. Duong, Hoa M. Nguyen, Anh H. Nguyen, Thuy T. Hoang, Hoa B. Nguyen, Phu X. Vu, Sy N. Dinh, Nhung V. Nguyen (2017)**, “Adverse Events During Treatment of Multidrug-Resistant Tuberculosis: The First Cohort Event Monitoring in Vietnam”, *The 2nd international conference on pharmacy education and research network of ASEAN, Malaysia*, pp. 398-407.