

Bài 17: THUỐC CHỐNG LAO - THUỐC ĐIỀU TRỊ PHONG

MỤC TIÊU HỌC TẬP: Sau khi học xong bài này, sinh viên có khả năng:

1. Trình bày được 5 thuốc chống lao thường dùng về các mặt tác dụng, cơ chế tác dụng, những điểm chính về dược động học và tác dụng không mong muốn.
2. Trình bày được nguyên tắc và phác đồ điều trị lao hiện nay.
3. Trình bày được tác dụng, cơ chế tác dụng, những điểm chính về dược động học và tác dụng không mong muốn của dapson và clofazimin.
4. Nêu được 3 nguyên tắc và phác đồ điều trị phong hiện nay.

1. THUỐC CHỐNG LAO

Lao là bệnh nhiễm khuẩn phổ biến do trực khuẩn lao gây nên và có thể chữa khỏi hoàn toàn.

Trực khuẩn lao gây bệnh lao phổi và các cơ quan khác là loại vi khuẩn kháng cồn, kháng acid, sống trong môi trường ưa khí, phát triển chậm (chu kỳ phân chia khoảng 20 giờ).

Màng tế bào của trực khuẩn lao được cấu tạo bởi 3 lớp: phospholipid trong cùng, polysaccharid liên kết với peptidoglycan. Các peptidoglycan được gắn với arabinogalactose và acid mycolic ở lớp giữa. Acid mycolic liên kết với các lipid phức tạp như mycosid, peptidoglycolipid, phenolglycolipid ở ngoài cùng.

Độ dày, mỏng và sự chứa nhiều hay ít lipid của màng tế bào ảnh hưởng rõ rệt đến sự khuếch tán của các thuốc chống lao vào trong tế bào và sức đề kháng của vi khuẩn với các tác nhân hóa học và lý học từ bên ngoài.

Trong cơ thể, vi khuẩn lao có thể tồn tại dưới 4 dạng quần thể ở những vùng tổn thương khác nhau. Các quần thể này chịu sự tác động của thuốc chống lao mức độ rất khác nhau.

- Quần thể trong hang lao còn gọi là quần thể A. Trong hang lao có pH trung tính, lượng oxy dồi dào, vi khuẩn nằm ngoài tế bào và phát triển nhanh, mạnh nên số lượng vi khuẩn nhiều, dễ xuất hiện đột biến kháng thuốc. Quần thể này bị tiêu diệt nhanh bởi rifampicin, INH và streptomycin.

- Quần thể trong đại thực bào còn gọi là quần thể B. Trong đại thực bào pH acid, số lượng vi khuẩn ít và phát triển chậm nhưng có khả năng sống sót cao nên tồn tại dai dẳng gây nguy cơ tái phát bệnh lao. Pyrazinamid có tác dụng tốt nhất với quần thể này. Rifampicin có tác dụng, INH rất ít tác dụng còn streptomycin không có tác dụng với loại quần thể này.

- Quần thể nằm ở trong ổ bã đậu gọi là quần thể C. Ổ bã đậu là vùng rất ít oxy, có pH trung tính, vi khuẩn chuyển hóa từng đợt ngắn nên phát triển rất chậm, chỉ có rifampicin có tác dụng với quần thể vi khuẩn này.

- Quần thể nằm trong các tổn thương xơ, vôi hóa gọi là quần thể D. Số lượng vi khuẩn lao không lớn không phát triển được gọi là trực khuẩn “ngủ”. Các thuốc chống lao không có tác dụng trên quần thể vi khuẩn này.

Mục tiêu quan trọng trong điều trị lao là dùng các thuốc để tiêu diệt tất cả các quần thể, đặc biệt là quần thể B, C. Ngoài ra, tùy theo thể bệnh có thể dùng một số phương pháp điều trị thích hợp như phẫu thuật, cắt lọc, bó bột hoặc chọc hút v.v...

Hiện nay thuốc chống lao được chia thành 2 nhóm:

Nhóm I: Là các thuốc chống lao chính thường dùng, có chỉ số điều trị cao, ít tác dụng không mong muốn : isoniazid (INH, Rimifon), rifampicin, ethambutol, streptomycin và pyrazinamid.

Nhóm II: Là những thuốc ít dùng hơn, dùng thay thế khi vi khuẩn lao kháng thuốc, có phạm vi điều trị hẹp, có nhiều tác dụng không mong muốn: ethionamid, para -aminosalicylic (PAS), cycloserin, amikacin, kanamycin, capreomycin, thiacetazon, fluorquinolon và azithromycin, clarythromycin.

1.1. Các thuốc chống lao thường dùng

1.1.1. Isoniazid (Rimifon, INH, H)

Là dẫn xuất của acid isonicotinic, vừa có tác dụng kìm khuẩn, vừa có tác dụng diệt khuẩn.

Nồng độ ức chế tối thiểu đối với trực khuẩn lao 0,025 - 0,05 mcg/ml. Khi nồng độ cao trên 500mcg/ml, thuốc có tác dụng ức chế sự phát triển của các vi khuẩn khác. Thuốc có tác dụng trên vi khuẩn đang nhân lên cả trong và ngoài tế bào, kể cả trong môi trường nuôi cấy.

1.1.1.1. Cơ chế tác dụng:

Mặc dù isoniazid đã được sử dụng điều trị lao vài thập kỷ và đến nay vẫn được coi là thuốc số một trong điều trị tất cả các thể lao nhưng cơ chế tác dụng của thuốc vẫn còn chưa được giải thích đầy đủ. Theo Takayama và cộng sự (1975), acid mycolic là một thành phần quan trọng trong cấu trúc màng của trực khuẩn lao. Giai đoạn đầu của quá trình tổng hợp mycolic là sự kéo dài mạch của acid nhờ desaturase. Với nồng độ rất thấp của INH, enzym này bị ức chế làm ngăn cản sự kéo dài mạch của acid mycolic dần dần giảm số lượng lipid của màng vi khuẩn, vi khuẩn không phát triển được.

Ngoài ra, một số tác giả còn cho rằng, INH tạo chelat với Cu^{2+} và ức chế cạnh tranh với nicotinamid và pyridoxin làm rối loạn chuyển hóa của trực khuẩn lao.

1.1.1.2. Dược động học

Thuốc được hấp thu nhanh qua đường tiêu hóa. Sau khi uống 1 -2 giờ, nồng độ thuốc trong máu đạt tới 3-5mcg/ml. Thức ăn và các thuốc chứa nhôm làm giảm hấp thu thuốc.

Isoniazid khuếch tán nhanh vào các tế bào và các dịch màng phổi, dịch cổ trướng và nước não tủy, chất bã đậu, nước bọt, da, cơ. Nồng độ thuốc trong dịch não tủy tương đương với nồng độ trong máu.

Thuốc được chuyển hóa ở gan nhờ phản ứng acetyl hóa, thủy phân và liên hợp với glycin. Sự acetyl hóa của isoniazid thông qua acetyltransferase có tính di truyền.

Ở người có hoạt tính enzym mạnh, thời gian bán thải của thuốc khoảng 1 giờ, nhưng ở người có hoạt tính enzym yếu thời gian bán thải của thuốc khoảng 3 giờ.

Thuốc được thải trừ chủ yếu qua thận. Sau dùng thuốc 24 giờ, thuốc thải trừ khoảng 75 - 95% dưới dạng đã chuyển hóa. Gần đây, một số tác giả cho rằng dạng acetyl hóa của INH được khử acetyl trong cơ thể tạo thành dạng còn hoạt tính.

1.1.1.3. Tác dụng không mong muốn

- Dị ứng thuốc, buồn nôn, nôn, chóng mặt, táo bón, khô miệng, thoái hoá bạch cầu hạt, thiếu máu.

- Viêm dây thần kinh ngoại vi chiếm 10 - 20%, đặc biệt hay gặp ở bệnh nhân dùng liều cao, kéo dài, nghiện rượu, suy dinh dưỡng và tăng glucose máu. Vitamin B6 có thể làm hạn chế tác dụng không mong muốn này của isoniazid.

- Viêm dây thần kinh thị giác.

- Vàng da, viêm gan và hoại tử tế bào gan thường hay gặp ở người trên 50 tuổi và những người có hoạt tính acetyltransferase yếu. Cơ chế gây tổn thương gan của isoniazid đến nay vẫn chưa được giải thích đầy đủ. Có giả thuyết cho rằng, acetylhydrazin chất chuyển hóa của isoniazid bị chuyển hóa qua cytocrom - P₄₅₀ sinh ra gốc tự do gây tổn thương tế bào gan.

Một số thuốc gây cảm ứng cytocrom - P₄₅₀ như phenobarbital, rifamycin gây tăng tổn thương gan của INH.

- Isoniazid ức chế sự hydroxyl hóa của phenytoin, có thể gây ngộ độc phenytoin khi điều trị phối hợp thuốc.

1.1.1.4. Áp dụng điều trị

- Rimifon: viên nén 50 - 100 - 300 mg; Ống tiêm 2ml chứa 50mg hoặc 100mg/ml; Siro 10 mg/ml.

- Phối hợp với các thuốc chống lao khác để điều trị tất cả các thể lao. Người lớn dùng 5mg/kg thể trọng, trẻ em 10-20mg/kg thể trọng, tối đa 300mg/24 giờ.

- Thuốc có thể dùng dự phòng cho những người có test tuberculin dương tính hoặc ở bệnh nhân sau điều trị tấn công bằng các thuốc chống lao. Người lớn dùng 300mg/ 24 giờ, trẻ em 10mg/kg thể trọng, tối đa 300mg/24 giờ kéo dài 3 - 6 tháng. Khi điều trị, cần dùng kèm vitamin B₆ 10-50mg /24 giờ để giảm bớt tác dụng không mong muốn của INH.

1.1.2. Rifampicin (RMP,R)

Rifamycin là từ chỉ cả một họ kháng sinh có cấu trúc giống nhau được chiết xuất từ *Streptomyces mediterranei*. Rifampicin là kháng sinh bán tổng hợp từ rifamycin B có tác dụng diệt khuẩn cả trong và ngoài tế bào, chuyển hóa và thải trừ chậm so với các chất cùng nhóm.

1.1.2.1. Tác dụng

Thuốc không chỉ có tác dụng diệt trực khuẩn lao, phong, mà còn diệt cả các vi khuẩn gram âm, *E-coli*, trực khuẩn mủ xanh, *Haemophilus influenzae*, *Nesseria meningitis*.

Rifampicin diệt vi khuẩn cả trong và ngoài tế bào. Trong môi trường acid, tác dụng của thuốc mạnh gấp 5 lần.

1.1.2.2. Cơ chế tác dụng

Rifampicin gắn vào chuỗi β của ARN - polymerase phụ thuộc ADN của vi khuẩn làm ngăn cản sự tạo thành chuỗi ban đầu trong quá trình tổng hợp của ARN. Thuốc không ức chế ARN - polymerase của người và động vật ở liều điều trị. Khi dùng liều cao gấp nhiều lần liều điều trị, thuốc có thể gây ức chế ARN - polymerase ở ty thể tế bào động vật.

1.1.2.3. Dược động học

Thuốc được hấp thu tốt qua đường tiêu hóa. Sau khi uống 2 - 4 giờ, đạt được nồng độ tối đa trong máu. Acid amino salicylic làm chậm hấp thu thuốc.

Trong máu, thuốc gắn vào protein huyết tương khoảng 75 - 80%. Đường thải trừ chủ yếu của thuốc là qua gan và thận. Ngoài ra, thuốc còn thải trừ qua nước bọt, đờm, nước mắt, làm cho các dịch này có màu đỏ da cam. Thời gian bán thải của thuốc khoảng 1,5 - 5 giờ. Khi chức năng gan giảm, thời gian bán thải của thuốc kéo dài. Ngược lại, do tự gây cảm ứng hệ enzym oxy hóa thuốc ở gan, sau điều trị khoảng 14 ngày thời gian bán thải của thuốc bị rút ngắn lại. Thuốc có chu kỳ ở gan - ruột.

Rifampicin làm tăng chuyển hóa một số thuốc thông qua tác dụng gây cảm ứng cytochrom - P₄₅₀ như: thuốc tránh thai, phong tỏa β -adrenergic, chẹn kênh calci, diazepam, quinidin, digitoxin, prednisolon, sulfonilurea, một số thuốc chống đông máu...

1.1.2.4. Tác dụng không mong muốn:

Thuốc ít có tác dụng không mong muốn, song có thể gặp ở một số người:

- Phát ban 0,8%; buồn nôn, nôn (1,5%); Sốt (0,5%); rối loạn sự tạo máu.
- Vàng da, viêm gan rất hay gặp ở người có tiền sử bệnh gan, nghiện rượu và cao tuổi. Tác dụng không mong muốn này tăng lên khi dùng phối hợp với isoniazid.

1.1.2.5. Áp dụng điều trị

- Chế phẩm Rifampicin (Rifampin, Rimactan, Rifadin) viên nang hoặc viên nén 150 - 300 mg, siro 100mg/ml, dung dịch tiêm truyền 300 - 600 mg/l.

- Phối hợp với các thuốc chống lao khác để điều trị các thể lao, không dùng đơn độc rifampicin trong điều trị lao. Ngoài ra thuốc còn được chỉ định trong một số bệnh nhiễm khuẩn do các vi khuẩn còn nhạy cảm gây nên.

- Liều dùng cho người lớn 1 lần trong 1 ngày 10 - 20mg/kg thể trọng, tối đa 600mg/24 giờ.

- Không dùng thuốc ở người giảm chức năng gan và khi điều trị cần theo dõi chức năng gan thường xuyên.

1.1.3. Ethambutol (EMB, E)

1.1.3.1. Tác dụng

Là thuốc tổng hợp, tan mạnh trong nước và vững bền ở nhiệt độ cao, có tác dụng kìm khuẩn lao mạnh nhất khi đang kỳ nhân lên, không có tác dụng trên các vi khuẩn khác.

1.1.3.2. Cơ chế tác dụng:

Theo Takayama và cộng sự (1979), ethambutol có tác dụng kìm khuẩn là do ức chế sự nhập acid mycolic vào thành tế bào trực khuẩn lao, làm rối loạn sự tạo màng trực khuẩn lao. Ngoài ra, một số tác giả còn cho rằng ethambutol gây rối loạn sự tổng hợp acid nhân thông qua ức chế cạnh tranh với các polyamin và tạo chelat với Zn²⁺ và Cu²⁺.

1.1.3.3. Dược động học:

Thuốc được hấp thu tốt qua đường tiêu hóa, sau khi uống 2 - 4 giờ, đạt được nồng độ tối đa trong máu. Trong cơ thể, thuốc tập trung cao ở trong các mô chứa nhiều Zn²⁺, Cu²⁺, đặc biệt là thận, phổi, nước bọt, thần kinh thị giác, gan, tụy v.v... Sau 24 giờ, một nửa lượng thuốc uống vào được thải ra ngoài qua thận, 15% dưới dạng chuyển hóa.

1.1.3.4. Tác dụng không mong muốn:

Khi điều trị lao bằng ethambutol có thể gặp một số tác dụng không mong muốn như: rối loạn tiêu hóa, đau đầu, đau bụng, đau khớp, phát ban, sốt, viêm dây thần kinh ngoại vi, nhưng nặng nhất là viêm dây thần kinh thị giác gây rối loạn nhận biết màu sắc. Cần nghĩa cho tổn thương thị giác, có tác giả cho rằng dây thần kinh thị giác chứa nhiều Zn^{2+} , ethambutol tạo chelat với Zn^{2+} gây viêm.

1.1.3.5. Áp dụng điều trị:

Ethambutol viên nén 100 đến 400mg được phối hợp với các thuốc chống lao để điều trị các thể lao, người lớn uống liều khởi đầu 25mg/kg/ngày trong 2 tháng sau đó giảm liều xuống 15mg/kg/ngày. Trẻ em uống 15mg/kg/ngày. Không dùng cho người có thai, cho con bú, trẻ em dưới 5 tuổi và người có viêm thần kinh thị giác và giảm thị lực.

1.1.4. Streptomycin (SM, S).

Là kháng sinh thuộc nhóm aminoglycosid có tác dụng diệt khuẩn lao mạnh đặc biệt vi khuẩn trong hang lao và một số vi khuẩn Gram (+) và Gram (-). Nồng độ 10mcg/ml có tác dụng diệt trực khuẩn lao.

Được phối hợp với các thuốc chống lao khác để điều trị lao. Tiêm bắp hàng ngày hoặc cách ngày liều 15mg/kg thể trọng, tối đa không vượt quá 1g/ngày. Đối với người cao tuổi, liều dùng 500 - 750mg/ngày.

Dược động học, cơ chế tác dụng, tác dụng không mong muốn và chống chỉ định của thuốc xin đọc bài “kháng sinh nhóm aminoglycosid”.

1.1.5. Pyrazinamid(Z, PZA)

1.1.5.1. Tác dụng:

Là thuốc có nguồn gốc tổng hợp, ít tan trong nước, tác dụng mạnh trong môi trường acid có tác dụng kìm khuẩn lao có cấu trúc tương tự như nicotinamid. Thuốc diệt trực khuẩn lao trong đờm i thực bào có pH acid và tế bào đơn nhân với nồng độ 12,5mcg/ml, đặc biệt khi vi khuẩn đang nhân lên.

Cơ chế: chưa biết dù cấu trúc gần giống acid nicotinic và INH.

1.1.5.2. Dược động học:

Thuốc hấp thu nhanh qua đường tiêu hoá. Uống sau hai giờ đạt được nồng độ tối đa trong máu và khuếch tán nhanh vào mô dịch cơ thể. Thuốc đi qua hàng rào máu não tốt nên có hiệu quả điều trị cao trong lao màng não. Thời gian bán thải của thuốc khoảng 10 đến 16 giờ.

1.1.5.3. Tác dụng không mong muốn:

Thuốc có thể gây một số tác dụng không mong muốn như: đau bụng, chán ăn, buồn nôn, nôn, sốt, nhức đầu, đau khớp. Đặc biệt lưu ý, thuốc có thể gây tổn thương tế bào gan, vàng da ở 15% số bệnh nhân. Do vậy, khi điều trị cần kiểm tra chức năng gan trước và trong điều trị. Nếu có dấu hiệu giảm chức năng gan phải ngừng thuốc. Do cạnh tranh với acid uric ở hệ vận chuyển tích cực tại ống thận, pyrazinamid có thể gây tăng acid uric máu.

Pyrazinamid làm giảm tác dụng hạ acid uric của probenecid, aspirin, vitamin C và làm tăng tác dụng hạ glucose máu của các thuốc nhóm sulfonylure.

1.1.5.4. Áp dụng điều trị:

Viên nén 500mg.

Pyrazinamid thường phối hợp với các thuốc chống lao khác để điều trị lao trong 6 tháng đầu, sau đó thay bằng thuốc khác. Liều trung bình người lớn 1,5 - 2,0 g/ngày và trẻ em 35mg/kg/ngày.

1.2. Các thuốc chống lao khác

1.2.1. Ethionamid

- Là thuốc vừa kìm khuẩn vừa diệt khuẩn (do ức chế tổng hợp acid mycolic). Uống hấp thu từ từ qua đường tiêu hóa, sau 3 giờ đạt nồng độ tối đa trong máu và thải trừ chủ yếu qua thận dưới dạng đã chuyển hóa.
- Thuốc được chỉ định khi vi khuẩn lao kháng với các thuốc nhóm I. Ngoài ra, ethionamid còn được dùng phối hợp với dapson, rifampin để điều trị phong với liều 10mg/kg thể trọng.
- Một số tác dụng không mong muốn có thể gặp như: chán ăn, buồn nôn, đi lỏng, rối loạn thần kinh trung ương (đau đầu, co giật, mất ngủ), viêm dây thần kinh ngoại vi. Ethionamid có thể gây rối loạn chức năng gan, cần phải theo dõi chức năng gan trước và trong khi điều trị.
- Thuốc được dùng với liều tăng dần. Khởi đầu 500mg cách 5 ngày tăng 125mg đến khi đạt 15 - 20mg/kg thể trọng và không vượt quá 1gam/24giờ.

1.2.2. Acid paraaminosalicylic (PAS)

Là thuốc kìm khuẩn lao có cơ chế tác dụng giống sulfonamid, nhưng không có tác dụng trên các vi khuẩn khác. Liều dùng: 200- 300mg/kg/ngày, tối đa 14 - 16g/ngày. PAS có thể gây ỉa lỏng, nôn, đau bụng. Để hạn chế tác dụng không mong muốn, cần uống vào lúc no.

1.2.3. Một số kháng sinh khác có tác dụng chống lao

- Kanamycin và amikacin có nồng độ về ức chế tối thiểu với trực khuẩn lao 10 µg/ ml. Liều điều trị lao 1g/ 24 giờ.
- Capreomycin là 1 peptid vòng có tác dụng chống lao với liều 15 - 30 mg/ kg/ 24 giờ.
- Ofloxacin và ciprofloxacin là 2 kháng sinh nhóm fluorquinolon có nồng độ trong tổ chức phổi cao hơn trong huyết tương có nồng độ ức chế tối thiểu trên trực khuẩn lao rất thấp từ 0,25 - 3 µg/ ml. Trong điều trị lao ciprofloxacin uống 1,5g chia 2 lần/ngày; ofloxacin uống 600 - 800 mg/ ngày.
- Azithromycin và clarithromycin là 2 macrolid mới cũng có tác dụng trên trực khuẩn lao được chỉ định khi trực khuẩn lao kháng các thuốc chống lao chính.
- Cycloserin được chỉ định điều trị lao với liều 15 - 200 mg/ kg/ ngày.

Chi tiết xin xem bài “Thuốc kháng sinh”.

1.2.4. Thiacetazon (Amithiozon)

Là thuốc kìm khuẩn. Có hoạt tính chống lao với nồng độ ức chế tối thiểu (MIC) là 1 µg/ml. Trong lâm sàng có thể phối hợp với INH để điều trị lao. Liều dùng hàng ngày 150mg.

1.2.5. Clofazimin

Thuốc được dùng cho những bệnh nhân có trực khuẩn lao đa kháng thuốc với liều dùng 200mg/24 giờ.

(Chi tiết xin đọc bài "thuốc điều trị phong").

1.3. Sự kháng thuốc của vi khuẩn lao

Tỉ lệ vi khuẩn lao kháng thuốc ngày càng tăng, nguyên nhân chủ yếu là do dùng thuốc không đúng phác đồ phối hợp, liều lượng và thời gian dùng thuốc hoặc chất lượng thuốc kém.

Sự kháng thuốc có thể xếp thành 3 loại:

- Kháng thuốc tiên phát: là sự kháng thuốc xảy ra ở bệnh nhân chưa được dùng thuốc chống lao lần nào. Nguyên nhân là do vi khuẩn lao kháng thuốc lan truyền từ bệnh nhân khác sang.
- Kháng thuốc mắc phải hay còn gọi là kháng thuốc thứ phát là sự kháng thuốc sau khi dùng các thuốc chống lao ít nhất một tháng. Nguyên nhân do dùng thuốc không đúng liều lượng và phối hợp thuốc không đúng gây nên sự chọn lọc vi khuẩn kháng thuốc.
- Đa kháng thuốc là hiện tượng vi khuẩn lao kháng lại ít nhất 2 loại thuốc chống lao trong đó có kháng rifampicin và INH và kháng cùng với các thuốc chống lao khác.

Để đối phó với sự kháng thuốc của vi khuẩn lao, ngăn ngừa sự chọn lọc tạo ra chủng kháng thuốc và sự lan truyền các chủng kháng thuốc trong cộng đồng, cần phải áp dụng đúng nguyên tắc điều trị lao.

1.4. Nguyên tắc dùng thuốc chống lao và một số phác đồ điều trị lao

1.4.1. Nguyên tắc dùng thuốc chống lao

- Để giảm tỷ lệ kháng thuốc và rút ngắn thời gian điều trị, các thuốc chống lao luôn dùng cùng một lúc (vào thời gian nhất định trong ngày) ít nhất 3 loại thuốc trong 24 giờ và có thể phối hợp 4-5 thuốc trong giai đoạn tấn công 2 - 3 tháng đầu, sau đó chuyển sang điều trị duy trì.
- Cần phải cấy vi khuẩn và làm kháng sinh đồ để chọn kháng sinh thích hợp.
- Phối hợp thuốc theo tính năng tác dụng nhằm nâng cao hiệu quả điều trị và giảm tác dụng không mong muốn. Thường phối hợp thuốc vừa diệt khuẩn trong tế bào và ngoài tế bào cùng với thuốc diệt khuẩn thể đang phát triển và thể "ủ bệnh".
- Điều trị liên tục, không ngắt quãng, ít nhất 6 tháng và có thể kéo dài 9 - 12 tháng.
- Trị liệu ngắn ngày có kiểm soát trực tiếp (DOTS =directly observed treatment short course).
- Liệu pháp dự phòng bằng INH trong 6 tháng cho những người tiếp xúc với bệnh nhân có khả năng bị lao, nhưng chưa có dấu hiệu nhiễm khuẩn và người có test tuberculin rộng trên 10mm và người trước kia bị lao nhưng hiện nay ở thể không hoạt động và hiện đang dùng thuốc ức chế miễn dịch.
- Thường xuyên theo dõi tác dụng không mong muốn của thuốc.
- Trong trường hợp trực khuẩn lao kháng với các thuốc chống lao chính thường dùng hoặc có tác dụng không mong muốn mà bệnh nhân không thể chấp nhận được thì lựa chọn các thuốc chống lao khác.

1.4.2. Một số phác đồ điều trị lao hiện nay ở Việt Nam

Dựa trên phác đồ điều trị lao của tổ chức Y tế Thế giới, chương trình chống lao Quốc gia đã đề xuất một số phác đồ áp dụng cho điều trị lao hiện nay ở Việt nam.

1.4.2.1. Người bệnh chưa chữa lao bao giờ:

2SRHZ / 6HE

- Điều trị tấn công 2 tháng liên tục dùng 4 loại thuốc S (SM); H (INH); R (RMP); Z (PZA) hàng ngày.

- Điều trị duy trì hàng ngày liên tục trong 6 tháng với 2 thuốc là H và E (EMB).

1.4.2.2. Người bệnh có lao tái phát hoặc thất bại điều trị:

2SHRZE/1HRZE/5H₃ R₃ E₃ *

- Điều trị tấn công hàng ngày liên tục trong hai tháng với 5 loại thuốc SHRZE, một tháng tiếp theo dùng hàng ngày 4 loại thuốc HRZE.

- Sau đó điều trị duy trì 3 loại thuốc H, R, E một tuần dùng ba lần cách quãng trong 5 tháng liên tục.

* H: Isoniazid Z: pyrazinamid S: Streptomycin

R: Rifampicin E: Ethambutol

Số ở trước chữ cái chỉ thời gian điều trị tính bằng tháng; chữ số dưới ở sau chữ cái chỉ số ngày dùng thuốc trong 1 tuần, nếu không có các chữ số này thì dùng thuốc hàng ngày.

2. THUỐC ĐIỀU TRỊ PHONG

Bệnh phong là bệnh nhiễm khuẩn Mycobacterium leprae. Nếu được điều trị sớm và đúng, bệnh phong có thể khỏi, không để lại di chứng. Hiện nay, ba thuốc chủ yếu điều trị phong là: dapson, rifampicin và clofazimin.

2.1. Dapson (DDS)

Là dẫn xuất 4-4 diamino diphenyl sulfon cấu trúc gần giống para-aminobenzoic acid có tác dụng kìm trực khuẩn phong. Mặc dù, đã được tổng hợp từ những năm 1940, nhưng đến nay DDS vẫn được coi là thuốc quan trọng nhất trong điều trị phong.

2.1.1. Dược động học

Thuốc được hấp thu gần hoàn toàn qua ống tiêu hóa. Uống 100mg, sau 24 giờ đạt được nồng độ trong máu gấp 50 - 100 lần nồng độ ức chế tối thiểu. Trong máu, thuốc gắn vào protein huyết tương khoảng 50% và khuếch tán nhanh vào các tổ chức: da, cơ, gan, thận và dịch não tủy.

Dapson được chuyển hóa ở gan nhờ phản ứng acetyl hóa tạo thành monoacetyl-DDS không có tác dụng kìm khuẩn. Sự chuyển hóa của DDS mang tính di truyền. Thận và mật là đường thải trừ chủ yếu của thuốc. Do có chu kỳ gan - ruột, nên thuốc tồn tại rất lâu trong cơ thể, thời gian bán thải của thuốc khoảng 28 giờ.

2.1.2. Tác dụng và cơ chế tác dụng

Dapson chỉ có tác dụng kìm khuẩn phong, không diệt khuẩn. Cơ chế tác dụng giống sulfonamid. Cơ chế chi tiết xin đọc bài “Thuốc kháng sinh”, phần “sulfamid”.

2.1.3. Tác dụng không mong muốn

Dùng Dapson có thể gặp một số tác dụng không mong muốn sau:

- Buồn nôn, nôn, đau đầu, phát ban ở da.

- Rối loạn tâm thần, viêm dây thần kinh ngoại vi.

- Thiếu máu, tan máu, đặc biệt hay gặp ở người có thiếu hụt G₆PD.
- Methemoglobin

- Hội chứng “sulfon” hay “Jarish - Herxheimer”. Hội chứng này thường xuất hiện sau khi dùng thuốc 5-6 tuần. Biểu hiện: sốt, vàng da, hoại tử gan, viêm da, met-Hb và thiếu máu. Đây là hội chứng rất nặng, cần phải ngừng thuốc ngay và hồi sức tích cực tránh tử vong.

2.1.4. Áp dụng điều trị

Do tỉ lệ trực khuẩn phong kháng thuốc ngày càng cao, nên từ năm 1982 ở Việt Nam không dùng riêng dapson để điều trị mà thường phối hợp với clofazimin hoặc rifampin.

Thuốc dạng viên nén 25mg, 100mg uống khởi đầu liều thấp 50mg/24 giờ. Nếu bệnh tiến triển không tốt, tăng liều lên 100 mg/24 giờ và duy trì ít nhất trong 2 năm. Trong điều trị cần theo dõi công thức máu thường xuyên. Ở những bệnh nhân có dị ứng với thuốc, suy giảm chức năng gan, thiếu hụt G₆PD hoặc met-hemoglobinreductase, chống chỉ định dùng thuốc.

2.2. Rifampicin

Là kháng sinh không chỉ diệt khuẩn lao và các vi khuẩn Gram (+), Gram (-) khác, mà còn có khả năng diệt trực khuẩn phong mạnh. So với dapson, thuốc khuếch tán vào mô thần kinh kém nên không làm giảm được triệu chứng tổn thương thần kinh do trực khuẩn phong gây nên.

Thuốc được phối hợp với các thuốc điều trị phong khác với liều 600mg/24 giờ.

Chi tiết về rifampicin xin đọc bài “Thuốc kháng sinh” và bài “Thuốc chống lao”.

2.3. Clofazimin (Lampren)

Thuốc có tác dụng kìm khuẩn phong và một số vi khuẩn gây viêm loét da (*Mycobacterium ulcerans*) và gây nên viêm phế quản mạn tính (*Mycobacterium avium*). Ngoài ra, clofazimin còn có tác dụng chống viêm và ngăn chặn sự phát triển của các nốt sần trong bệnh phong.

Theo Morrison và Marley (1976), clofazimin có tác dụng kìm khuẩn là do thuốc gắn vào ADN của trực khuẩn làm ức chế sự nhân đôi của ADN.

Uống hấp thu nhanh và tích lũy lâu trong các mô. Thận là đường thải trừ chủ yếu của thuốc. Ngoài ra, thuốc còn được thải qua mô hôi.

Trong quá trình dùng thuốc, có thể gặp một số tác dụng không mong muốn như: mất màu da, viêm ruột, tăng bạch cầu ưa acid.

Viên 100mg - phối hợp với dapson và rifampin điều trị một số thể phong với liều 50mg/24 giờ hoặc 100-300mg/24 giờ/tuần. Khi điều trị, cần theo dõi chức năng gan và thận.

2.4. Các thuốc điều trị phong khác

2.4.1. Sulfoxon

Thuốc có cấu trúc tương tự như dapson, nhưng hấp thu không hoàn toàn qua đường tiêu hóa và thải trừ chủ yếu qua mật và qua phân.

Cơ chế tác dụng và tác dụng không mong muốn của thuốc giống dapson. Thuốc có thể dùng thay dapson để điều trị phong với liều 330mg/24 giờ.

2.4.2. Thalidomid

Là thuốc an thần, nhưng có tác dụng điều trị phong, đặc biệt thể phong củ. Liều dùng 100 - 300mg/24 giờ. Do gây quái thai, đặc biệt giai đoạn 24 - 36 tuần đầu của kỳ thai nghén, nên thuốc ít được dùng.

2.4.3. Ethionamid

Có tác dụng vừa kìm khuẩn vừa diệt khuẩn lao và phong có thể thay thế clofazimin trong những trường hợp kháng clofazimin. Liều dùng hàng ngày 250 - 375mg.

Chi tiết xin đọc thêm bài “Thuốc chống lao”.

2.5. Nguyên tắc và một số phác đồ điều trị phong hiện nay

Nhằm tăng hiệu quả điều trị, rút ngắn thời gian dùng thuốc và hạn chế sự kháng thuốc của trực khuẩn phong từ 1982, Tổ chức Y tế Thế giới khuyến cáo một số nguyên tắc điều trị phong như sau:

- Đa hóa trị liệu, không dùng một loại thuốc để điều trị phong và thường dùng 3 thuốc dapson, rifampicin và clofazimin.
- Phối hợp hóa trị liệu với vật lý liệu pháp và thể dục liệu pháp để tránh tàn phế.
- Uống thuốc đúng liều lượng, đúng phác đồ, đủ thời gian và định kỳ theo dõi tác dụng trên lâm sàng, xét nghiệm vi khuẩn và tác dụng không mong muốn.
- Thời gian điều trị kéo dài tùy thuộc vào mức độ nhiễm trực khuẩn.

2.5.1. Phác đồ điều trị nhóm có nhiều trực khuẩn

| <i>Dapson</i> | <i>Rifampicin</i> | <i>Clofazimin</i> | <i>Thời gian điều trị</i> | <i>Theo dõi</i> |
|------------------------|--|---|--|-------------------------------|
| 100mg tự uống mỗi ngày | 600mg mỗi tháng uống 1 lần có giám sát | 300mg mỗi tháng uống 1 lần có giám sát + 50mg hàng ngày tự uống | ít nhất 2 năm hoặc cho đến khi xét nghiệm tìm trực khuẩn âm tính | Sau 1-2-6 tháng (trong 5 năm) |

Phác đồ điều trị nhóm ít vi khuẩn

| <i>Dapson</i> | <i>Rifampicin</i> | <i>Thời gian điều trị</i> | <i>Theo dõi</i> |
|-------------------------|--|---------------------------|---------------------------------|
| 100mg tự uống hàng ngày | 600mg mỗi tháng uống 1 lần có giám sát | 6 tháng | Sau 1-2-4-6 tháng (trong 3 năm) |

Phác đồ điều trị nhóm bệnh nhiều vi khuẩn ở trẻ em

| <i>Cân nặng trẻ</i> | <i>Rifampicin hàng tháng có kiểm tra (uống)</i> | <i>Clofazimin</i> | | <i>Dapson tự uống hàng ngày</i> | <i>Thời gian điều trị</i> |
|---------------------|---|--------------------------------------|-------------------------------------|---------------------------------|----------------------------|
| | | <i>Hàng tháng có giám sát (uống)</i> | <i>Hàng tuần, hàng ngày tự uống</i> | | |
| ≤ 20 kg | 150mg | 100mg | 100mg (hàng tuần) | 25mg | Ít nhất 2 năm hoặc đến khi |
| 21-30kg | 300mg | 150-200mg | 150mg (hàng tuần) | 25-50mg | |

| | | | | | |
|---------|-------|-----------|---------------------|---------|-----------------------|
| 31-50kg | 450mg | 200-300mg | 50mg (hàng tuần) | 50-75mg | xét nghiệm âm tính |
|---------|-------|-----------|---------------------|---------|-----------------------|

2.5.4. Phác đồ điều trị nhóm bệnh ít vi khuẩn ở trẻ em

| <i>Cân nặng trẻ</i> | <i>Rifampicin hàng tháng có giám sát (uống)</i> | <i>Dapson hàng ngày tự uống</i> | <i>Thời gian điều trị</i> |
|---------------------|---|---------------------------------|---------------------------|
| ≤ 20kg | 150 mg | 25mg | 6 tháng |
| 21 — 30 kg | 300mg | 25 — 50 mg | |
| 31 — 50 kg | 450 mg | 50 — 70 mg | |

CÂU HỎI TỰ LƯỢNG GIÁ

1. Trình bày tác dụng, cơ chế tác dụng, đặc điểm dược động học và tác dụng không mong muốn của INH và các nguyên tắc điều trị lao.
2. Trình bày tác dụng, cơ chế tác dụng, đặc điểm dược động học và tác dụng không mong muốn của rifampicin, và phác đồ điều trị lao hiện nay.
3. Trình bày tác dụng, cơ chế tác dụng, đặc điểm dược động học và tác dụng không mong muốn của ethambutol và pyrazinamid.
4. Trình bày tác dụng, cơ chế tác dụng, đặc điểm dược động học và tác dụng không mong muốn của streptomycin.
5. Trình bày tác dụng, cơ chế tác dụng, đặc điểm dược động học và tác dụng không mong muốn của dapson.
6. Trình bày tác dụng, cơ chế tác dụng, đặc điểm dược động học và tác dụng không mong muốn của clofazimin.
7. Trình bày nguyên tắc và phác đồ điều trị phong hiện nay.