

**CẨM NANG
HƯỚNG DẪN SỬ DỤNG
THUỐC ĐIỀU TRỊ LAO**

TRƯỜNG ĐẠI HỌC DƯỢC HÀ NỘI
TRUNG TÂM QUỐC GIA VỀ
THÔNG TIN THUỐC VÀ THEO DÕI
PHẢN ỨNG CÓ HẠI CỦA THUỐC

BỆNH VIỆN PHỔI TRUNG ƯƠNG
CHƯƠNG TRÌNH CHỐNG LÃO
QUỐC GIA

CẨM NANG HƯỚNG DẪN SỬ DỤNG THUỐC ĐIỀU TRỊ LÃO

NHÀ XUẤT BẢN THANH NIÊN
HÀ NỘI - 2016

BAN BIÊN SOẠN

*(Theo Quyết định số 628/QĐ-DHN ngày 25 tháng 8 năm 2014
của Hiệu trưởng Trường Đại học Dược Hà Nội)*

CHỦ BIÊN

PGS. TS. Nguyễn Việt Nhung

*Giám đốc Bệnh viện Phổi Trung ương - Trưởng Ban
điều hành Chương trình chống Lao Quốc gia;*

PGS. TS. Nguyễn Trọng Thông

Bộ môn Dược lý - Trường Đại học Y Hà Nội;

THAM GIA BIÊN SOẠN

PGS. TS. Nguyễn Trần Thị Giáng Hương

Bộ môn Dược lý - Trường Đại học Y Hà Nội;

TS. Hoàng Thị Phượng

Trưởng khoa Lao hô hấp - Bệnh viện Phổi Trung ương;

ThS. Nguyễn Thị Thủy

Trưởng khoa Dược - Bệnh viện Phổi Trung ương;

THƯ KÝ

DS. Nguyễn Mai Hoa

*Trung tâm Quốc gia về Thông tin thuốc và Theo dõi
phản ứng có hại của thuốc*

DS. Cao Thị Thu Huyền

*Trung tâm Quốc gia về Thông tin thuốc và Theo dõi
phản ứng có hại của thuốc*

LỜI NÓI ĐẦU

Theo báo cáo của Tổ chức Y tế Thế giới, mặc dù công tác chống lao đã đạt được một số thành tựu đáng kể nhưng bệnh lao vẫn đang tiếp tục là một trong các vấn đề sức khỏe cộng đồng chính trên toàn cầu. Tình hình dịch tễ lao kháng thuốc đang có diễn biến phức tạp và đã xuất hiện ở hầu hết các quốc gia. Việt Nam hiện vẫn là nước có gánh nặng bệnh lao cao, xếp thứ 12 trong số 22 nước có số người bệnh lao nhiều nhất thế giới, đứng thứ 14 trong số 27 nước có gánh nặng bệnh lao đa kháng thuốc. Năm 2014, toàn quốc đã phát hiện hơn 102.000 bệnh nhân lao các thể, với tỷ lệ phát hiện là 111,35/100.000 dân. Mặc dù được điều trị và quản lý, bệnh lao vẫn là một vấn đề sức khỏe đáng lo ngại của Việt Nam. Vì vậy, việc sử dụng thuốc an toàn, hợp lý cho người bệnh điều trị lao luôn được coi là một trong những mục tiêu quan trọng của Chương trình Chống lao Quốc gia.

Được sự hỗ trợ của Dự án “Hỗ trợ Hệ thống Y tế” do Quỹ Toàn cầu phòng chống AIDS, Lao và Sốt rét tài trợ, nhóm chuyên gia có nhiều kinh nghiệm từ các cơ sở đào tạo, thực hành trong lĩnh vực Y - Dược và điều trị lao đã biên soạn và hoàn thiện cuốn Cẩm nang Hướng dẫn sử dụng thuốc điều trị lao. Nội dung của cuốn Cẩm nang bao gồm các phần: phần đại cương, phần các chuyên luận thuốc

với 15 chuyên luận, phần chủ đề sử dụng thuốc điều trị lao trên một số đối tượng đặc biệt và phần chủ đề xử trí biến cố bất lợi liên quan đến thuốc điều trị lao. Nhóm biên soạn hy vọng cuốn Cẩm nang, với văn phong khoa học, súc tích nhưng đồng thời cũng dễ hiểu, sẽ là tài liệu tra cứu hữu ích và thuận tiện cho các thầy thuốc và cán bộ y tế ở các tuyến y tế khác nhau trong công tác điều trị bệnh nhân lao.

Trong lần biên soạn đầu tiên, tài liệu chắc sẽ không tránh khỏi thiếu sót. Nhóm biên soạn rất mong nhận được góp ý quý báu từ các quý đồng nghiệp để chúng tôi có thể hoàn thiện tài liệu tốt hơn trong những lần tái bản tiếp theo. Mọi ý kiến đóng góp xin được gửi về:

Thường trực Ban biên soạn tại Trung tâm Quốc gia về Thông tin thuốc và Theo dõi phản ứng có hại của thuốc, Trường Đại học Dược Hà Nội.

Địa chỉ: 13-15 Lê Thánh Tông, Hoàn Kiếm, Hà Nội;

Hoặc Chương trình chống Lao Quốc gia, Bệnh viện Phổi Trung ương.

Địa chỉ: 463 Hoàng Hoa Thám, Ba Đình, Hà Nội.

Xin trân trọng cảm ơn!

Các tác giả

MỤC LỤC

Lời nói đầu	6
Danh mục các chữ viết tắt.....	10
Phần 1. Đại cương về điều trị và dự phòng lao.....	13
Phần 2. Các chuyên luận thuốc	23
1. Ethambutol.....	23
2. Isoniazid.....	28
3. Pyrazinamid	38
4. Rifampicin	44
5. Streptomycin.....	52
6. Amikacin.....	61
7. Capreomycin.....	70
8. Kanamycin.....	77
9. Levofloxacin	85
10. Moxifloxacin.....	93

11. Acid para-aminosalicylic (PAS).....	100
12. Cycloserin	105
13. Ethionamid/Prothionamid	113
14. Clofazimin.....	119
15. Linezolid	125
Phần 3. Sử dụng thuốc điều trị lao trên một số đối tượng đặc biệt	133
Phần 4. Xử trí biến cố bất lợi liên quan đến thuốc điều trị lao.....	148
Tài liệu tham khảo.....	181

DANH MỤC CÁC CHỮ VIẾT TẮT

ADE	Biến cố bất lợi của thuốc (Adverse drug event)
ADR	Phản ứng có hại của thuốc (Adverse drug reaction)
AIDS	Hội chứng suy giảm miễn dịch mắc phải ở người (Acquired immune deficiency syndrome)
ALT	Alanin amino transferase
Am	Amikacin
Amx/Clv	Amoxicilin/Acid clavulanic
ARV	Kháng retrovirus (Anti-Retro-Viral)
AST	Aspartat amino transferase
ATS	Hội Lồng ngực Hoa Kỳ (American Thoracic Society)
Bdq	Bedaquilin
CDC	Trung tâm kiểm soát và phòng chống dịch bệnh Hoa Kỳ (Centers for Disease Control and Prevention)
Cm	Capreomycin
Cfx	Ciprofloxacin

Cfz	Clofazimin
Clr	Clarithromycin
Cs	Cycloserin
Dlm	Delamanid
ĐTĐ	Đái tháo đường
E	Ethambutol
Eto	Ethionamid
G6PD	Glucose-6-phosphat dehydrogenase
Gfx	Gatifloxacin
H	Isoniazid
HIV	Virus gây suy giảm miễn dịch ở người (Human immunodeficiency virus)
IDSA	Hiệp hội Bệnh truyền nhiễm Hoa Kỳ (Infectious Disease Society of America)
INR	Chỉ số bình thường hóa quốc tế (International normalized ratio)
IRIS	Hội chứng phục hồi miễn dịch (Immune reconstitution inflammatory syndrome)
Km	Kanamycin
Lfx	Levofloxacin
Lzd	Linezolid

MDR - TB	Lao đa kháng (Multi drug resistant tuberculosis)
Mfx	Moxifloxacin
Mpm	Meropenem
NSAID	Thuốc chống viêm không steroid (Non-Steroidal Anti-inflammatory drug)
Ofx	Ofloxacin
PAS	Acid para-aminosalicylic
Pto	Prothionamid
R	Rifampicin
Rfb	Rifabutin
Rpt	Rifapentin
S	Streptomycin
Th	Thioacetazol
Trd	Terizidon
WHO	Tổ chức Y tế Thế giới (World Health Organization)
XDR - TB	Lao siêu kháng (Extensively drug resistant tuberculosis)
Z	Pyrazinamid

PHẦN 1

ĐẠI CƯƠNG VỀ ĐIỀU TRỊ VÀ DỰ PHÒNG LAO

1. Mở đầu

Lao là bệnh truyền nhiễm do vi khuẩn lao (*Mycobacterium tuberculosis*) gây nên, bệnh có thể gặp ở hầu hết các bộ phận của cơ thể. Mặc dù thuốc điều trị đặc hiệu bệnh lao đã có từ hơn 50 năm, nhưng hiện nay bệnh lao vẫn còn là một trong những trở ngại lớn cho phát triển kinh tế của xã hội vì 75% người mắc lao nằm trong nhóm lao động chủ yếu của xã hội. Nguy hiểm hơn, hàng ngày trên thế giới cứ 15 giây lại có một người chết do bệnh lao, cứ mỗi một giây lại có một người mới nhiễm lao.

Ở Việt Nam, trong những năm qua, tỷ lệ mắc và tỷ lệ tử vong do lao đã giảm nhiều nhưng vẫn còn ở mức cao. Ước tính hàng năm vẫn còn khoảng 130 000 người mới mắc lao, 180 000 người hiện mắc lao và 17 000 người tử vong do lao.

Bệnh lao được điều trị nội khoa là chính. Điều trị ngoại khoa chỉ áp dụng trong một số trường hợp, nhưng vẫn phải kết hợp điều trị thuốc chống lao. Từ khi streptomycin được đưa vào sử dụng điều trị bệnh lao, đến nay đã có hàng chục loại thuốc chống lao. Điều trị bệnh lao nhằm những mục đích: khôi phục, giảm lây nhiễm trong cộng đồng, giảm tỷ lệ tử vong và giảm tỷ lệ kháng thuốc. Bệnh lao có thể được điều trị khỏi bằng thuốc chống lao nếu được phát hiện sớm,

điều trị kịp thời và đúng nguyên tắc. Nếu không phát hiện sớm, điều trị không kịp thời, và không tuân thủ nguyên tắc điều trị thì vi khuẩn lao có thể kháng lại với thuốc chống lao và người bệnh sẽ mắc lao kháng thuốc, đặc biệt là lao đa kháng và siêu đa kháng. Lao đa kháng (MDR - TB) là kháng thuốc ở bệnh nhân có vi khuẩn kháng với cả isoniazid và rifampicin. Lao siêu kháng (XDR - TB) là lao đa kháng có kháng thêm với bất cứ thuốc nào trong nhóm quinolon và kháng với ít nhất một loại thuốc dạng tiêm sử dụng trong điều trị lao đa kháng (Am, Cm hoặc Km).

Đối với bệnh nhân lao, phải điều trị nhiều thuốc cùng một lúc và thời gian điều trị kéo dài nên tác dụng không mong muốn của thuốc cũng hay xảy ra, do vậy cần phát hiện và xử trí sớm nhằm đạt an toàn và hiệu quả cao trong điều trị, góp phần giảm thiểu nguy cơ kháng thuốc lao do phải ngừng, bỏ điều trị hoặc phải thay đổi phác đồ điều trị.

2. Các thuốc chống lao

Bảng 1. Phân loại các thuốc chống lao theo nhóm

Nhóm	Thuốc	Viết tắt
Nhóm I. Thuốc chống lao thiết yếu (hàng 1)	Streptomycin	S
	Rifampicin	R
	Isoniazid	H
	Pyrazinamid	Z
	Ethambutol	E
	Rifabutin*	Rfb
	Rifapentin*	Rpt

Nhóm II. Thuốc chống lao hàng 2 tiêm	Kanamycin Amikacin Capreomycin	Km Am Cm
Nhóm III. Nhóm fluoroquinolon	Levofloxacin Moxifloxacin Gatifloxacin** Ciprofloxacin Ofloxacin	Lfx Mfx Gfx Cfx Ofx
Nhóm IV. Thuốc chống lao hàng 2 uống	Ethionamid Prothionamid Cycloserin Terizidon Acid para-aminosalicylic Natri para-aminosalicylat	Eto Pto Cs Trd PAS PAS-Na
Nhóm V. Thuốc chống lao hàng 2 chưa rõ hiệu quả đang trong giai đoạn nghiên cứu đánh giá (bao gồm thuốc mới)	Bedaquilin Delamanid Linezolid Clofazimin Amoxicillin/clavulanat Meropenem Thioacetazon Clarithromycin	Bdq Dlm Lzd Cfz Amx/Clv Mpm T Clr

*Thuốc hàng 1 bổ sung theo khuyến cáo của WHO

**Không còn được lưu hành tại Việt Nam

3. Nguyên tắc điều trị bệnh lao

3.1. Phối hợp các thuốc chống lao

Điều trị phải phối hợp các thuốc lao với nhau để tăng hiệu quả của thuốc và hiệu quả điều trị:

- Đối với lao không kháng thuốc: Phối hợp ít nhất 3 loại thuốc điều trị lao trong giai đoạn tấn công và ít nhất 2 loại trong giai đoạn duy trì.

- Đối với lao đa kháng: Phối hợp ít nhất 4 loại thuốc điều trị lao hàng hai còn hiệu lực trong giai đoạn tấn công và duy trì.

3.2. Dùng thuốc đúng liều

Các thuốc điều trị lao tác dụng hiệp đồng, mỗi thuốc có tác dụng với một nồng độ nhất định. Nếu dùng liều thấp sẽ không hiệu quả và dễ tạo ra các chủng vi khuẩn kháng thuốc, nếu dùng liều cao dễ gây tai biến. Đối với điều trị lao cho trẻ em, liều thuốc cần được điều chỉnh hàng tháng theo cân nặng.

3.3. Dùng thuốc đều đặn

- Bệnh lao không kháng thuốc: Các thuốc lao phải được uống cùng một lần vào thời gian nhất định trong ngày và xa bữa ăn để đạt hấp thu thuốc tối đa.

- Bệnh lao đa kháng: dùng thuốc 6 ngày/tuần, đa số thuốc dùng 1 lần vào buổi sáng, một số thuốc như: Cs, Pto, Eto, PAS tùy theo khả năng dung nạp của người bệnh, có thể chia liều 2 lần trong ngày (sáng - chiều) để giảm tác dụng không mong muốn hoặc có thể giảm liều trong 2 tuần đầu nếu thuốc khó dung nạp. Nếu bệnh nhân có tác dụng không mong muốn với thuốc tiêm, có thể tiêm 3 lần/tuần sau khi nuôi cấy đờm âm tính.

3.4. Dùng thuốc đủ thời gian và theo 2 giai đoạn tấn công và duy trì

- Bệnh lao không kháng thuốc: Giai đoạn tấn công kéo dài 2 đến 3 tháng nhằm tiêu diệt nhanh số lượng lớn vi khuẩn có trong các vùng tổn thương để ngăn chặn các vi khuẩn lao đột biến kháng thuốc. Giai đoạn duy trì kéo dài 4 đến 5 tháng nhằm tiêu diệt triệt để các vi khuẩn lao trong vùng tổn thương để tránh tái phát. Tuy nhiên, trong trường hợp đặc biệt (lao màng não, lao xương khớp...), thời gian điều trị giai đoạn duy trì kéo dài hơn.

- Bệnh lao đa kháng: Tùy theo từng phác đồ điều trị, cần có thời gian tấn công ít nhất là 8 tháng, tổng thời gian điều trị cho một phác đồ ít nhất là 20 tháng.

4. Các phác đồ điều trị lao và chỉ định

Phác đồ IA: 2RHZE(S)/4RHE

- Hướng dẫn:

- + Giai đoạn tấn công kéo dài 2 tháng, gồm 4 loại thuốc dùng hàng ngày (R, H, Z, E hoặc S).
- + Giai đoạn duy trì kéo dài 4 tháng, dùng hàng ngày 3 loại thuốc (R, H và E).

- Chỉ định:

- + Các trường hợp bệnh lao mới ở người lớn (chưa điều trị lao bao giờ hoặc đã từng điều trị lao nhưng dưới 1 tháng).
- + Điều trị lao màng tim có thể sử dụng corticosteroid

(prednisolon liều 2 mg/kg) và giảm dần trong tháng đầu.

Phác đồ IB: 2RHZE/4RH

- Hướng dẫn:

- + Giai đoạn tấn công kéo dài 2 tháng, gồm 4 loại thuốc dùng hàng ngày (R, H, Z, E).
- + Giai đoạn duy trì kéo dài 4 tháng, gồm 2 loại thuốc là R và H dùng hàng ngày.

- Chỉ định:

- + Các trường hợp bệnh lao mới ở trẻ em (chưa điều trị lao bao giờ hoặc đã từng điều trị lao nhưng dưới 1 tháng).
- + Điều trị lao màng tim có thể sử dụng corticosteroid (prednisolon liều 2 mg/kg) và giảm dần trong tháng đầu.

Phác đồ II: 2SRHZE/1RHZE/5RHE hoặc 2SRHZE/1RHZE/5R3H3E3

- Hướng dẫn:

- + Giai đoạn tấn công: 2 tháng đầu tiên với cả 5 loại thuốc S, H, R, Z, E, dùng hàng ngày; 1 tháng tiếp theo với 4 loại thuốc H, R, Z, E dùng hàng ngày.
- + Giai đoạn duy trì kéo dài 5 tháng với 3 loại thuốc H, R và E dùng hàng ngày (hoặc cách quãng 3 lần/tuần).

- Chỉ định:

Các trường hợp bệnh lao tái phát, thất bại, điều trị lại sau bỏ trị, các trường hợp bệnh lao được phân loại là “khác” mà không kháng đa thuốc, hoặc không có điều kiện làm xét nghiệm chẩn đoán lao đa kháng nhanh.

Phác đồ III A: 2RHZE/10RHE**- Hướng dẫn:**

- + Giai đoạn tấn công kéo dài 2 tháng, dùng hàng ngày 4 loại thuốc H, R, Z, E.
- + Giai đoạn duy trì kéo dài 10 tháng, dùng hàng ngày 3 loại thuốc H, R, E.

- Chỉ định:

- + Lao màng não và lao xương khớp ở người lớn.
- + Điều trị lao màng não có thể sử dụng phối hợp với prednisolon liều 2 mg/kg, giảm dần trong tháng đầu và dùng streptomycin trong giai đoạn tấn công.

Phác đồ III B: 2RHZE/10RH**- Hướng dẫn:**

- + Giai đoạn tấn công kéo dài 2 tháng, gồm 4 loại thuốc H, R, Z, E dùng hàng ngày.
- + Giai đoạn duy trì kéo dài 10 tháng, dùng hàng ngày 2 loại thuốc H, R.

- Chỉ định:

- + Lao màng não và lao xương khớp ở trẻ em.

- + Điều trị lao màng não có thể sử dụng phối hợp với prednisolon liều 2 mg/kg, giảm dần trong tháng đầu và dùng streptomycin trong giai đoạn tấn công.

Phác đồ IV: Z E Km(Cm) Lfx Pto Cs (PAS) / Z E Lfx Pto Cs (PAS)

- Hướng dẫn (theo Hướng dẫn quản lý lao đa kháng):

- + Giai đoạn tấn công: Kéo dài 8 - 10 tháng, gồm 6 loại thuốc dùng hàng ngày: Z E Km (Cm) Lfx Pto Cs (PAS); trường hợp không dung nạp Km thay bằng Cm, không dung nạp Cs thay bằng PAS.
- + Giai đoạn duy trì: Kéo dài ít nhất 12 tháng kể từ khi nuôi cấy đờm âm tính, uống 5 loại thuốc hàng ngày gồm: Z E Lfx Pto Cs; không sử dụng thuốc tiêm trong giai đoạn này.
- + Tổng thời gian điều trị là 20 tháng.

- Chỉ định: Lao đa kháng thuốc

Lưu ý: Bệnh nhân lao siêu kháng thuốc điều trị theo phác đồ cá nhân, thời gian điều trị có thể kéo dài 24 tháng.

5. Điều trị dự phòng lao bằng isoniazid

- Đối tượng:

- + Tất cả những người bệnh nhiễm HIV (người lớn) đã được sàng lọc không mắc bệnh lao.
- + Trẻ em dưới 5 tuổi không nhiễm HIV và trẻ em từ 14 tuổi trở lên có nhiễm HIV sống cùng nhà với người bệnh lao phổi không đa kháng và những trẻ này được xác định không mắc lao.

- Phác đồ:

- + Người lớn: Isoniazid liều 5 mg/kg/ngày (tối đa 300 mg/ngày); uống một lần hàng ngày trong 9 tháng, phối hợp vitamin B6 liều 25 mg hàng ngày.
- + Trẻ em: Isoniazid 10 mg/kg cân nặng/ngày, trong 6 tháng uống một lần vào thời gian cố định hàng ngày (thường trước bữa ăn 1 giờ).

6. Liều lượng thuốc chống lao

Bảng 2. Liều lượng một số thuốc chống lao đường uống theo cân nặng theo khuyến cáo của WHO

Tên thuốc	Liều lượng hàng ngày	Cân nặng của người bệnh (kg)				
		30 - 35	36 - 45	46 - 55	56 - 70	> 70
Isoniazid	4 - 6 mg/kg	150 mg	200 mg	300 mg	300 mg	300 mg
Rifampicin	8 - 12 mg/kg	300 mg	450 mg	450 mg	600 mg	600 mg
Ethambutol	15 - 25 mg/kg	600 mg	800 mg	1000 mg	1200 mg	1200 mg
Pyrazinamid	20 - 30 mg/kg	800 mg	1000 mg	1200 mg	1600 mg	2000 mg
Levofloxacin	750 - 1000 mg	750 mg	750 mg	1000 mg	1000 mg	1000 mg
Moxifloxacin	400 mg	400 mg	400 mg	400 mg	400 mg	400 mg
Ethionamid	500 - 750 mg, chia 2 lần	500 mg	500 mg	750 mg	750 mg	1000 mg

Tên thuốc	Liều lượng hàng ngày	Cân nặng của người bệnh (kg)				
		30 - 35	36 - 45	46 - 55	56 - 70	> 70
Prothionamid	500 - 750 mg, chia 2 lần	500 mg	500 mg	750 mg	750 mg	1000 mg
Cycloserin	500 - 750 mg, chia 2 lần	500 mg	500 mg	500 mg	750 mg	750 mg
Acid para-aminosalicylic (PAS)	8 g, chia 2 lần	8 g	8 g	8 g	8 g	8 - 12 g
Clofazimin	200 - 300 mg/ngày trong 2 tháng đầu, sau đó 100 mg/ngày					
Linezolid	600 mg	600 mg	600 mg	600 mg	600 mg	600 mg
Isoniazid liều cao	16 - 20 mg/kg	600 - 1000 mg	1000 - 1500 mg	1500 mg	1500 mg	1500 mg

Bảng 3. Liều lượng thuốc chống lao đường tiêm theo cân nặng theo khuyến cáo của WHO

Tên thuốc	Liều lượng hàng ngày	Cân nặng của người bệnh (kg)					
		30 - 33	34 - 40	41 - 55	46 - 50	51 - 70	> 70
Streptomycin	12 - 18 mg/kg	500 mg	600 mg	700 mg	800 mg	900 mg	1000 mg
Kanamycin	15 - 20 mg/kg	500 mg	625 mg	750 mg	875 mg	1000 mg	1000 mg
Amikacin	15 - 20 mg/kg	500 mg	625 mg	750 mg	875 mg	1000 mg	1000 mg
Capreomycin	15 - 20 mg/kg	500 mg	600 mg	750 mg	800 mg	1000 mg	1000 mg

PHẦN 2

CÁC CHUYÊN LUẬN THUỐC

1. ETHAMBUTOL

Tên chung quốc tế: Ethambutol

Mã ATC: J04AK02

Tên thương mại: Ethambutol, EMB-Fatol, Ebutol, Servambutol, Myambutol

Dạng thuốc và hàm lượng

Viên nén 100 mg và 400 mg ethambutol hydroclorid

Dược lý và cơ chế tác dụng

Là thuốc tổng hợp có tác dụng kìm khuẩn lao đặc biệt ở kỳ đang nhân lên. Thuốc tác dụng với hầu hết các chủng *Mycobacterium tuberculosis*, *M. kansasii*, *M. fortuitum*, *M. intracellulare* và một số chủng *M. avium*. Thuốc còn ức chế sự phát triển của các chủng vi khuẩn lao kháng isoniazid và streptomycin. Nồng độ ức chế tối thiểu *in vitro* đối với vi khuẩn lao nhạy cảm từ 1 - 8 µg/ml, tùy theo môi trường nuôi cấy. Khi dùng đơn độc, ethambutol dễ làm phát triển các chủng vi khuẩn lao kháng thuốc. Vì vậy, nên phối hợp ethambutol với các thuốc chống lao khác theo phác đồ.

Ethambutol có tác dụng kìm khuẩn do ức chế sự nhập acid mycolic vào thành tế bào trực khuẩn lao. Ngoài ra, thuốc có thể gây rối loạn tổng hợp acid nhân do ức chế cạnh tranh với các polyamin và tạo phức chelat với các ion

Zn^{2+} và Cu^{2+} .

Dược động học

Hấp thu nhanh qua đường tiêu hóa (khoảng 80%), thức ăn không ảnh hưởng tới hấp thu thuốc. Sau khi uống 2 - 4 giờ (liều đơn 25 mg/kg), thuốc đạt nồng độ tối đa trong huyết thanh (5 mg/l) và sau 24 giờ không còn phát hiện được nồng độ thuốc trong máu. Ở người bị suy thận, nồng độ ethambutol trong huyết thanh cao hơn và có hiện tượng tích lũy thuốc.

Phân bố vào hầu hết các mô và dịch trong cơ thể, nồng độ cao ở các mô chứa nhiều Zn^{2+} và Cu^{2+} , đặc biệt là hồng cầu, thận, phổi và nước bọt. Thuốc vào dịch não tủy (khoảng 10 - 50%) khi màng não bị viêm. Gắn với protein huyết tương khoảng 10 - 30%. Thuốc qua được nhau thai và vào sữa mẹ (nồng độ thuốc trong sữa mẹ gần bằng nồng độ thuốc trong huyết tương). Thể tích phân bố $V_d \approx 1,6 - 3,89$ l/kg.

Chuyển hóa một phần ở gan nhờ phản ứng oxy hóa, tạo dẫn chất aldehyd và acid dicarboxylic.

Trong vòng 24 giờ sau khi uống, ethambutol thải trừ chủ yếu qua nước tiểu (khoảng 50% ở dạng không chuyển hóa và 8 - 15% dưới dạng không có hoạt tính); khoảng 20% thải trừ qua phân. Thời gian bán thải của thuốc khoảng 3 - 4 giờ và có thể kéo dài đến trên 7 giờ ở người suy thận. Có thể loại được ethambutol bằng thẩm phân phúc mạc và một phần qua thẩm tách máu.

Chỉ định

Là thuốc chống lao thiết yếu, được phối hợp với các

thuốc chống lao khác để điều trị lao mới và lao điều trị tái phát, lao đa kháng (không kháng ethambutol), nhiễm *M. avium complex* ở người có nhiễm HIV và một số thể *Mycobacterium* ngoài lao (NTM - non-tuberculous mycobacteria).

Chống chỉ định

Mẫn cảm với ethambutol.

Viêm dây thần kinh thị giác, thị lực kém.

Thận trọng

Thận trọng với người có bệnh ở mắt như đục thủy tinh thể, các trạng thái viêm mắt tái phát, bệnh lý võng mạc do đái tháo đường. Nên kiểm tra mắt trước khi dùng ethambutol và trong suốt quá trình điều trị.

Thuốc cũng cần chú ý khi sử dụng ở người già và trẻ em, đặc biệt trẻ em dưới 13 tuổi vì khó phát hiện và đánh giá các biến đổi về chức năng thị giác.

Phải giảm liều ở người bệnh có suy giảm chức năng thận.

Thời kỳ mang thai

Ethambutol qua được nhau thai và có thể gây quái thai ở động vật thực nghiệm khi dùng liều cao. Tuy nhiên, chưa có thông tin về ảnh hưởng của thuốc trên phụ nữ trong thời kỳ mang thai.

Thời kỳ cho con bú

Ethambutol được phân phối vào sữa mẹ với nồng độ gần bằng nồng độ trong huyết tương nhưng chưa có bằng chứng cho thấy thuốc ảnh hưởng đến trẻ bú mẹ.

Liều lượng và cách dùng

Để tránh kháng thuốc, ethambutol phải phối hợp với các thuốc chống lao hàng 1 khác theo phác đồ điều trị.

Thức ăn không ảnh hưởng đến hấp thu của thuốc. Vì vậy, khi bị kích ứng đường tiêu hóa có thể uống thuốc cùng thức ăn. Nên uống ethambutol một lần duy nhất trong ngày để thuốc đạt nồng độ điều trị trong huyết thanh.

Liều cho người lớn và trẻ em từ 6 tuổi trở lên: 15 mg/kg (15 - 20 mg/kg), 1 lần/ngày; hoặc 30 mg/kg (25 - 35 mg/kg), 3 lần/tuần hoặc 50 mg/kg, 2 lần/tuần.

Người bệnh suy thận: liều dùng và số lần dùng thuốc phải giảm tùy theo mức độ suy thận. Nếu độ thanh thải creatinin từ 70 - 100 ml/phút, liều dùng không được quá 15 mg/kg/ngày; liều dùng phải giảm hơn nữa khi độ thanh thải creatinin < 70 ml/phút. Khoảng cách giữa các liều thường dùng nên cách nhau từ 24 - 36 giờ nếu người bệnh có độ thanh thải creatinin từ 10 - 50 ml/phút và phải cách 48 giờ khi độ thanh thải dưới 10 ml/phút.

Tác dụng không mong muốn (ADR)

Ethambutol thường được dung nạp tốt, ít gây tác dụng không mong muốn. ADR chủ yếu gặp ở người bệnh dùng liều trên 25 mg/kg/ngày. Có thể gặp tăng acid uric máu đặc biệt trong 2 tuần đầu dùng thuốc (do giảm sự thanh lọc các urat qua thận), gây ra các biểu hiện của cơn gút cấp.

Ít gặp, $1/1000 < ADR < 1/100$

Viêm dây thần kinh thị giác ở mắt, giảm thị lực, không phân biệt được màu đỏ với màu xanh lá cây; các dấu hiệu này có thể gặp ở một hoặc hai mắt.

Hiếm gặp, ADR < 1/1000

Toàn thân: Đau đầu, chóng mặt, sốt, lú lẫn, mất định hướng, viêm da, ngứa, đau khớp.

Tiêu hóa: Buồn nôn, nôn, đau bụng, chán ăn.

Máu: Giảm bạch cầu trung tính, bạch cầu ưa eosin; giảm tiểu cầu.

Viêm gan, vàng da, viêm thần kinh ngoại vi.

Hướng dẫn xử trí ADR

Viêm dây thần kinh thị giác thường gặp ở người bệnh dùng ethambutol với liều ≥ 25 mg/kg/ngày, mức độ tổn thương phụ thuộc vào liều dùng và thời gian dùng thuốc. Thông thường ADR sẽ hết sau khi ngừng thuốc nhưng cũng có một vài trường hợp kéo dài đến một năm hoặc hơn nữa, thậm chí có thể không hồi phục.

Để an toàn cho người bệnh, nên kiểm tra thị lực và chức năng thận trong suốt quá trình sử dụng thuốc, nếu có giảm thị lực cần ngừng thuốc ngay.

Quá liều và xử trí

Ngộ độc cấp ethambutol xảy ra khi dùng thuốc với liều trên 10 g, triệu chứng thường gặp sau khi uống thuốc vài giờ như: buồn nôn, đau bụng, sốt, lú lẫn, ảo giác và các bệnh lý của thần kinh thị giác.

Không có thuốc giải độc đặc hiệu. Khi ngộ độc ethambutol, cần rửa dạ dày ngay và tiến hành thẩm tách máu hoặc thẩm phân phúc mạc để giảm nhanh nồng độ thuốc trong máu.

Tương tác thuốc

- Các thuốc kháng acid (như nhôm hydroxyd) làm giảm hấp thu ethambutol nên làm giảm nồng độ ethambutol trong huyết thanh, vì vậy cần uống cách xa tối thiểu 4 giờ.

- Dùng phối hợp ethambutol với isoniazid có thể tăng nguy cơ độc thần kinh như viêm dây thần kinh thị giác và ngoại biên.

- Dùng đồng thời ethionamid và ethambutol sẽ làm tăng các ADR của thuốc (vàng da, viêm gan, viêm thần kinh, các bệnh lý ở mắt, đau đầu, chóng mặt và rối loạn tiêu hóa).

Độ ổn định và bảo quản

Bảo quản trong lọ nút kín ở nhiệt độ 15 - 30°C, tránh ánh sáng và tránh ẩm.

2. ISONIAZID

Tên chung quốc tế: Isoniazid

Tên khác: Isonicotinic acid hydrazide, Isonicotinyl hydrazide

Mã ATC: J04AC01

Tên thương mại, dạng thuốc và hàm lượng

Viên đơn thành phần: Rimifon, Isoniazid (300 mg, 50 mg).

Viên phối hợp: Iso-Eremfat, Turbe (Rifampicin

150mg/Isoniazid 100mg), Turbezid (Rifampicin 150mg/Isoniazid 75mg/Pyrazinamid 400mg)

Được lý và cơ chế tác dụng

Isoniazid là thuốc chống lao có khả năng kìm khuẩn hoặc diệt khuẩn phụ thuộc vào nồng độ thuốc ở vị trí tổn thương và mức độ nhạy cảm của vi khuẩn. Thuốc có tính đặc hiệu cao, chỉ có tác dụng chống lại *Mycobacterium tuberculosis* và các *Mycobacterium* không điển hình khác như *M. bovis*, một số chủng *M. kansasii*.

Cơ chế tác dụng chính xác của isoniazid vẫn chưa được biết đầy đủ, một số cơ chế tác dụng được đưa ra bao gồm ảnh hưởng trên chuyển hóa protein, chuyển hóa acid nucleic, chuyển hóa carbohydrat và chuyển hóa lipid của vi khuẩn lao. Một trong những cơ chế chính là ức chế tổng hợp acid mycolic ở các vi khuẩn nhạy cảm dẫn đến phá vỡ thành tế bào vi khuẩn lao. Isoniazid có tác dụng diệt khuẩn nhanh khi vi khuẩn đang phân chia sinh sản.

Kháng thuốc: Cơ chế kháng thuốc có thể do vi khuẩn đột biến di truyền kháng thuốc katG, inhA, ahpC. Các chủng kháng thuốc phát triển nhanh nếu isoniazid dùng đơn độc để điều trị lao, nhưng ít hơn nếu dùng đơn độc thuốc với mục đích dự phòng. Để phòng kháng thuốc, phải dùng phối hợp isoniazid với các thuốc điều trị lao khác.

Được động học

Isoniazid hấp thu nhanh và đạt nồng độ tối đa 1 - 2 giờ sau khi uống thuốc. Sau khi uống liều 300 mg nồng độ tối đa trong huyết thanh đạt được là 3 - 7 $\mu\text{g/ml}$. Thức ăn làm chậm hấp thu và giảm sinh khả dụng của isoniazid.

Isoniazid phân bố vào tất cả các cơ quan, các mô và dịch cơ thể. Tỷ lệ liên kết protein huyết tương dao động từ 4 - 30%. Nồng độ thuốc trong dịch não tủy bình thường chỉ bằng 20% nồng độ thuốc ở trong huyết tương, nhưng trong viêm màng não nồng độ này tăng lên 90% - 100%. Nồng độ thuốc đạt được trong màng phổi bằng 45% nồng độ thuốc trong huyết thanh. Thuốc thấm được vào hang lao, dễ dàng qua nhau thai vào thai nhi.

Isoniazid chuyển hóa ở gan bằng phản ứng acetyl hóa, chủ yếu tạo thành acetyl isoniazid và acid isonicotinic.

Thời gian bán thải của isoniazid ở người bệnh có chức năng gan thận bình thường là từ 1 - 4 giờ phụ thuộc vào loại chuyển hóa thuốc nhanh hoặc chậm và kéo dài hơn ở người bệnh suy giảm chức năng gan hoặc suy thận nặng. Ở người lớn có chức năng thận bình thường, trên 75% thuốc thải trừ qua thận trong vòng 24 giờ chủ yếu dưới dạng chất chuyển hóa không hoạt tính. Một lượng nhỏ thải từ qua nước bọt, đờm và qua phân. Thuốc có thể được loại khỏi máu bằng thẩm phân thận nhân tạo hay thẩm phân màng bụng.

Chỉ định

Điều trị lao

Phối hợp với các thuốc chống lao khác theo các phác đồ của Chương trình chống Lao Quốc gia.

Dự phòng lao

Isoniazid được chỉ định dự phòng lao cho các nhóm người bệnh sau:

- Tất cả các người bệnh nhiễm HIV (người lớn và trẻ em) đã được khám sàng lọc hiện không mắc bệnh lao tiến triển.

- Trẻ em dưới 5 tuổi tiếp xúc trực tiếp với nguồn lây là người bệnh lao phổi AFB(+) không đa kháng.

Lưu ý: Isoniazid liều cao còn được phối hợp với các thuốc lao khác trong phác đồ ngắn hạn để điều trị lao kháng rifampicin và không kháng các thuốc lao hàng hai.

Phác đồ ngắn hạn bao gồm: 4 Km Lfx Pto H Cfz E Z/5 Lfx Cfz E Z.

Liều lượng và cách dùng

Phối hợp cùng các thuốc điều trị lao khác theo phác đồ khuyến cáo.

Do thuốc bị giảm hấp thu bởi thức ăn nên phải uống khi đói, trước bữa ăn 1 giờ hoặc sau bữa ăn 2 giờ.

Liều điều trị lao

Người lớn: 4 - 6 mg/kg cân nặng, uống hàng ngày (tối đa 300 mg/ngày) hoặc 8 - 12mg/kg, uống 3 lần/tuần (tối đa 900 mg/lần).

Trẻ em: 10 - 15 mg/kg, uống hàng ngày (tối đa 300 mg/ngày)

- Trẻ em < 30 kg: 7 - 15 mg/kg, uống hàng ngày

- Trẻ em > 30 kg: 4 - 6 mg/kg, uống hàng ngày

Bệnh nhân suy thận: Có thể dùng liều bình thường ở bệnh nhân suy thận.

Liều dự phòng lao

Người lớn: 5 mg/kg/ngày (tối đa 300 mg/ngày) uống một lần hàng ngày trong 9 tháng, phối hợp với vitamin B6 liều 25mg uống hàng ngày.

Trẻ em: 10 mg/kg/ngày (tối đa 300 mg/ngày), uống một lần hàng ngày trong 6 tháng (tổng số 180 liều isoniazid).

Chống chỉ định

Có tiền sử gặp phản ứng có hại khi dùng thuốc ở mức độ nặng, phản ứng quá mẫn nặng bao gồm cả viêm gan do thuốc hoặc bị sốt, ớn lạnh, bị đau khớp cấp do dùng thuốc.

Đang có bệnh gan cấp hoặc đã có tiền sử tổn thương gan có liên quan đến isoniazid. Isoniazid trong phác đồ dự phòng được tạm dừng lại khi bệnh nhân có biểu hiện bệnh gan cấp.

Thận trọng

Nguy cơ viêm gan do thuốc xảy ra nhiều hơn ở bệnh nhân có thói quen uống rượu hàng ngày hoặc bệnh nhân có bệnh gan mạn tính. Nguy cơ xuất hiện viêm gan cũng liên quan đến độ tuổi của người bệnh, đặc biệt trên người bệnh từ 35 tuổi trở lên, bệnh nhân có tuổi càng lớn, nguy cơ xuất hiện độc tính trên gan càng cao.

Thời kỳ mang thai

Chưa có đầy đủ dữ liệu về độ an toàn thuốc khi sử dụng isoniazid ở phụ nữ mang thai.

CDC, ATS và IDSA khuyến cáo có thể cân nhắc sử dụng isoniazid an toàn ở phụ nữ mang thai và nên bổ sung vitamin B6 khi dùng isoniazid.

Thời kỳ cho con bú

Thuốc có thể qua được nhau thai và phân bố vào sữa mẹ nên ở trẻ sơ sinh và trẻ nuôi bằng sữa mẹ cần phải quan sát cẩn thận các tác dụng phụ của thuốc khi mẹ sử dụng isoniazid.

Tác dụng không mong muốn (ADR)

Thực tế lâm sàng cho thấy tác dụng không mong muốn chiếm khoảng 5% tổng số người bệnh điều trị isoniazid. Tác dụng không mong muốn thường gặp nhất là rối loạn chức năng gan và nguy cơ này tăng lên theo tuổi người bệnh. Ngoài ra, các tác dụng không mong muốn khác như phản ứng mẫn cảm và gây viêm thần kinh ngoại vi cũng thường xảy ra.

Thường gặp, $ADR > 1 / 100$

Toàn thân: Mệt mỏi, chán ăn.

Tiêu hóa: Buồn nôn, nôn, ỉa chảy, đau vùng thượng vị.

Gan: Viêm gan (vàng da, vàng mắt, tăng transaminase).

Thần kinh: Viêm dây thần kinh ngoại vi, biểu hiện tê bì tay hoặc chân.

Ít gặp, $1/1000 < ADR < 1/100$

Máu: Giảm tiểu cầu, mất bạch cầu hạt, thiếu máu.

Mạch: Viêm mạch.

Xương khớp: Đau lưng, đau khớp.

Da: Ngứa, ban da.

Thần kinh: Co giật, thay đổi tính tình hoặc tâm thần.

Các tác dụng khác: Methemoglobin huyết, bí đái, tăng cân, đau tại nơi tiêm.

Hướng dẫn xử trí ADR

Phần lớn các tác dụng không mong muốn của isoniazid thường mất đi khi ngừng thuốc. Tuy nhiên, cũng có những tác dụng không mong muốn kéo dài, ví dụ như viêm gan.

Những yếu tố nguy cơ làm tăng tác dụng không mong muốn của thuốc gồm người cao tuổi, bệnh đái tháo đường, suy thận mạn, suy gan, nghiện rượu, suy dinh dưỡng.

Trên hệ thần kinh

Đối tượng bệnh nhân có nguy cơ cao: Người bệnh suy dinh dưỡng, suy kiệt, đái tháo đường, HIV, suy thận, có bệnh gan mạn tính, nghiện rượu, mắc ung thư, người cao tuổi, phụ nữ mang thai hoặc cho con bú.

Xử trí:

- Bổ sung 10 - 50 mg vitamin B6 mỗi ngày trên những người bệnh có nguy cơ cao.

- Nếu có biểu hiện viêm dây thần kinh ngoại biên, dùng vitamin B6 liều 50 -70 mg/ngày (tối đa 200 mg/ngày).

- Giảm liều isoniazid nếu không ảnh hưởng tới phác đồ.

- Điều trị thuốc chống trầm cảm như amitriptylin (bắt đầu với liều 25 mg/ngày, tối đa 150 mg/ngày), thuốc NSAID hoặc paracetamol có thể giúp làm giảm bớt triệu chứng. Có thể dùng thuốc chống động kinh như carbamazepin (100 - 400 mg/12 giờ) hoặc gabapentin (sử dụng ngoài chỉ định được phê duyệt “off-label”).

- Ngừng thuốc nghi ngờ nếu không ảnh hưởng tới phác đồ.

Trên gan

Trong hầu hết trường hợp, chỉ số xét nghiệm enzym gan giảm về thời điểm khởi đầu điều trị dù vẫn tiếp tục sử dụng isoniazid. Nhưng vẫn có những trường hợp giảm chức năng gan nặng hơn (với tỷ lệ hiếm gặp), xuất hiện bilirubin niệu, vàng da và nặng nề hơn có thể dẫn đến tử vong do viêm gan.

Đối tượng bệnh nhân có nguy cơ cao: nghiện rượu, người cao tuổi.

Xử trí:

- Điều trị hỗ trợ chức năng gan cho đến khi enzym gan về bình thường, hết vàng da,...

- Nếu có biểu hiện của viêm gan hoặc một dấu hiệu cho thấy sự phá hủy tế bào gan trong quá trình điều trị bằng isoniazid thì ngay lập tức nên ngừng isoniazid và chuyển sang dạng thuốc ít độc trên gan (fluoroquinolon, cycloserin, các thuốc tiêm). Nếu tình trạng viêm gan trở nên trầm trọng hơn thì dừng tất cả các thuốc chống lao.

Phản ứng quá mẫn

Thường xảy ra sau 3 - 7 tuần đầu điều trị. Biểu hiện triệu chứng: sốt, nổi mẩn da, viêm hạch, viêm mạch máu, hạ huyết áp.

Xử trí:

- Phản ứng nhẹ, dùng thuốc: kháng histamin,

hydrocortison dạng bôi ngoài, prednison uống liều 10 - 20 mg/ngày.

- Cần tạm ngừng tất cả các thuốc điều trị khi gặp dấu hiệu phản ứng quá mẫn nặng. Sau đó thử dùng lại isoniazid với liều khởi đầu nhỏ và tăng dần liều nếu hết phản ứng quá mẫn. Nếu có bất cứ biểu hiện nào của phản ứng quá mẫn xuất hiện lại thì ngừng isoniazid ngay lập tức.

Quá liều và xử trí

Buồn nôn, nôn, chóng mặt, nói ngọng, mất định hướng, tăng phản xạ, nhìn mờ, ảo thị giác... là các triệu chứng xuất hiện khi quá liều isoniazid, thường xảy ra trong vòng 30 phút đến 3 giờ sau khi dùng thuốc.

Nếu ngộ độc nặng, ức chế hô hấp và ức chế thần kinh trung ương, có thể nhanh chóng chuyển từ choáng váng sang trạng thái hôn mê, co giật kéo dài, toan chuyển hóa, ceton niệu và tăng glucose huyết. Người bệnh có thể tử vong nếu không được điều trị hoặc điều trị không triệt để. Isoniazid gây co giật là do liên quan đến giảm nồng độ acid gamma aminobutyric (GABA) trong hệ thần kinh trung ương, do isoniazid ức chế hoạt động của pyridoxal-5-phosphat trong não.

Nếu thời gian uống quá liều isoniazid (liều > 20 mg/kg) trong vòng 1 giờ, có thể cân nhắc cho bệnh nhân uống lượng lớn than hoạt (50 g đối với người lớn, 1 g/kg đối với trẻ em). Trong xử trí quá liều isoniazid, đầu tiên phải đảm bảo ngay duy trì hô hấp đầy đủ. Co giật có thể xử trí bằng cách tiêm tĩnh mạch diazepam hoặc các barbiturat có thời gian tác dụng ngắn, kết hợp với vitamin B6. Liều vitamin B6 ngang với liều isoniazid đã dùng. Tiêm tĩnh mạch 1 - 4

g vitamin B6, sau đó cứ 30 phút tiêm bắp 1 g cho tới khi toàn bộ liều được dùng (tối đa 5 g). Nếu các cơn co giật đã được kiểm soát và quá liều isoniazid mới xảy ra trong vòng 2 - 3 giờ thì cần rửa dạ dày. Theo dõi khí máu, điện giải, glucose và urê trong huyết thanh. Tiêm truyền natri bicarbonat để chống toan chuyển hóa và nhắc lại nếu cần.

Với người bệnh vẫn còn ở trạng thái hôn mê sau khi điều trị co giật bằng diazepam và vitamin B6, cứ khoảng 36 - 42 giờ hôn mê tiêm thêm 1 liều từ 3 - 5 g vitamin B6 (cho đến khi người bệnh tỉnh hoàn toàn ít nhất 30 phút). Tuy nhiên, nếu dùng vitamin B6 quá liều thì cũng có thể gây các tác dụng không mong muốn về thần kinh. Vì vậy, phải xem xét khi dùng vitamin B6 để điều trị co giật hoặc hôn mê do isoniazid.

Sử dụng càng sớm càng tốt thuốc lợi tiểu thẩm thấu để giúp thải nhanh thuốc qua thận và tiếp tục trong nhiều giờ sau khi các triệu chứng lâm sàng đã được cải thiện để đảm bảo thải hết isoniazid và ngăn chặn hiện tượng tái ngộ độc. Theo dõi cân bằng dịch vào và dịch ra. Thẩm phân máu và thẩm phân màng bụng cần được dùng kèm với thuốc lợi tiểu. Ngoài ra, phải có liệu pháp chống giảm oxy không khí thở vào, hạ huyết áp và viêm phổi do sặc.

Tương tác thuốc

Isoniazid ức chế hệ enzyme chuyển hóa thuốc tại gan, chủ yếu là CYP450, nên có thể làm giảm chuyển hóa một số thuốc dẫn đến tăng nồng độ huyết tương và làm tăng độc tính của thuốc dùng phối hợp.

- Rượu làm tăng độc tính trên gan của isoniazid, không nên uống rượu khi dùng thuốc.

- Không khuyến cáo sử dụng cùng với itraconazol, ketoconazol do làm giảm hoặc mất tác dụng chống nấm. Chỉ sử dụng khi lợi ích điều trị vượt hơn hẳn nguy cơ.

- Cần theo dõi chặt chẽ chức năng gan khi dùng với ethionamid/prothionamid, rifampicin, paracetamol, đặc biệt ở người có tiền sử suy gan.

- Theo dõi độc tính trên hệ thần kinh trung ương khi dùng với clofazimin, cycloserin.

- Hiệu chỉnh liều khi dùng với thuốc chống động kinh (carbamazepin, ethosuximid, primidon), phenytoin, dẫn chất benzodiazepin (diazepam, triazolam), chlorzoxazon, theophyllin, disulfiram, diclofenac, domperidon, amiodaron, warfarin.

- Thuốc kháng acid (nhôm hydroxyd, magnesi hydroxyd) làm giảm hấp thu isoniazid, cần uống 2 loại thuốc này cách nhau ít nhất 1 giờ.

Độ ổn định và bảo quản

Bảo quản ở nhiệt độ từ 15 - 30°C trong lọ bao bì kín, tránh ánh sáng.

3. PYRAZINAMID

Tên chung quốc tế: Pyrazinamide

Mã ATC: J04A K01

Tên thương mại: Zinamide, Tebrazid, Pirilene, Pyrafat, Parazid, PZA

Dạng thuốc và hàm lượng

Viên nén 0,5 g pyrazinamid

Được lý và cơ chế tác dụng

Pyrazinamid có cấu trúc tương tự nicotinamid, là một trong năm thuốc chống lao thiết yếu được lựa chọn đầu tiên trong điều trị lao, dùng chủ yếu trong 8 tuần đầu của hóa trị liệu ngắn ngày. Pyrazinamid có tác dụng diệt trực khuẩn lao (*Mycobacterium tuberculosis*), nhưng không có tác dụng với các *Mycobacterium* khác hoặc các vi khuẩn khác *in vitro*. Nồng độ ức chế tối thiểu trực khuẩn lao của pyrazinamid là 20 µg/ml ở pH 5,5. Thuốc hầu như không tác dụng ở pH trung tính. Pyrazinamid diệt trực khuẩn lao trong đại thực bào có pH acid và tế bào đơn nhân. Khi đáp ứng viêm giảm và pH tăng thì hoạt tính diệt khuẩn của pyrazinamid giảm. Tác dụng phụ thuộc vào pH của pyrazinamid giúp hiểu rõ hiệu quả điều trị trên lâm sàng của thuốc trong giai đoạn 8 tuần đầu hóa trị liệu ngắn ngày. Thuốc có thể được dùng trong suốt liệu trình điều trị lao kháng đa thuốc. Trực khuẩn lao kháng thuốc nhanh khi dùng pyrazinamid đơn độc.

Mặc dù đã được dùng lâu trên lâm sàng nhưng cơ chế tác dụng của pyrazinamid vẫn chưa được sáng tỏ. Tác dụng diệt trực khuẩn lao của thuốc phụ thuộc một phần vào sự chuyển pyrazinamid thành acid pyrazinoic (POA). Các chủng *Mycobacterium tuberculosis* nhạy cảm với thuốc sản sinh ra pyrazinamidase, một enzym giúp chuyển pyrazinamid thành POA. Các nghiên cứu *in vitro* cho thấy POA có hoạt tính chống trực khuẩn lao. Ở một vài chủng *Mycobacterium tuberculosis* kháng pyrazinamid không thấy có pyrazinamidase, do đó thuốc không thể chuyển thành POA - chất chuyển hóa có hoạt tính.

Dược động học

Pyrazinamid hấp thu tốt qua đường tiêu hóa. Nồng độ đỉnh trong huyết thanh đạt được sau 2 giờ uống một liều 500 mg là khoảng 9 - 12 $\mu\text{g/ml}$, đạt 7 $\mu\text{g/ml}$ ở thời điểm 8 giờ và 24 giờ là 2 $\mu\text{g/ml}$. Nồng độ trong huyết thanh của acid pyrazinoic (chất chuyển hóa có hoạt tính) thường cao hơn và đạt đỉnh khoảng 4 - 8 giờ sau khi uống.

Thuốc phân bố vào hầu hết các mô và dịch của cơ thể kể cả gan, phổi, dịch não tủy. Nồng độ thuốc trong dịch não tủy tương đương với nồng độ trong huyết tương ở những người bệnh viêm màng não. Pyrazinamid gắn với protein huyết tương khoảng 5 - 10%. Thể tích phân bố $V_d \approx 0,75 - 1,65 \text{ l/kg}$,

Pyrazinamid bị thủy phân ở gan thành chất chuyển hóa chính có hoạt tính là acid pyrazinoic, sau đó bị hydroxyl hóa thành acid 5 - hydroxy pyrazinoic.

Thời gian bán thải của thuốc là 9 - 10 giờ, dài hơn khi bị suy thận hoặc suy gan. Khoảng 70% liều uống thải trừ qua thận trong vòng 24 giờ, chủ yếu do lọc ở cầu thận (khoảng 4 - 14% ở dạng không chuyển hóa).

Chỉ định

Pyrazinamid được phối hợp với các thuốc chống lao khác theo phác đồ để điều trị lao mới và lao tái phát, chủ yếu ở giai đoạn tấn công ban đầu; điều trị lao kháng đa thuốc trong suốt liệu trình điều trị.

Chống chỉ định

Tổn thương gan nặng.

Gút cấp tính.

Rối loạn chuyển hóa porphyrin.

Mẫn cảm với thuốc.

Thận trọng

Thận trọng khi sử dụng pyrazinamid trên người có tiền sử bệnh gan, cần làm xét nghiệm chức năng gan trước và trong thời gian dùng thuốc.

Thận trọng trên người bệnh có tiền sử đái tháo đường vì khó kiểm soát bệnh đái tháo đường khi dùng pyrazinamid, viêm khớp, tiền sử bệnh gút hoặc tăng acid uric máu (tránh dùng khi có cơn cấp tính), suy thận (phải giảm liều ở người có tổn thương thận).

Thời kỳ mang thai

Nghiên cứu trên động vật chưa đưa ra kết luận đầy đủ về bằng chứng an toàn của thuốc với bào thai. Theo hướng dẫn của Tổ chức Y tế Thế giới và Chương trình chống lao Quốc gia, pyrazinamid dùng được cho phụ nữ mang thai khi cần thiết; có thể phối hợp với các thuốc điều trị lao khác.

Thời kỳ cho con bú

Thuốc tiết vào sữa mẹ với lượng nhỏ (1,5 mg/l khi người mẹ uống liều 1g), vì vậy người mẹ cho con bú có thể dùng pyrazinamid.

Liều lượng và cách dùng

Để tránh trực khuẩn lao đột biến kháng thuốc, không bao giờ dùng pyrazinamid đơn trị liệu, phải phối hợp pyrazinamid với các thuốc khác theo phác đồ điều trị, đặc

biệt trong giai đoạn điều trị tấn công.

Liều cho người lớn:

- Liều 25 mg/kg/ngày (20 - 30 mg/kg/ngày), điều trị hằng ngày.

- Liều 35 mg/kg/ngày (30 - 40 mg/kg/ngày), điều trị cách quãng 3 lần/tuần: Ít được sử dụng và khuyến cáo.

Liều cho trẻ em: 15 - 30 mg/kg/ngày, uống hàng ngày hoặc 50 mg/kg/ngày, 2 lần/tuần.

Người bệnh suy thận: 25 mg/kg/ngày, 3 lần/tuần.

Tác dụng không mong muốn (ADR)

Khi dùng pyrazinamid, tác dụng không mong muốn thường gặp nhất là gây độc và tổn thương tế bào gan, thường gặp viêm gan khi sử dụng liều cao.

Thường gặp, ADR > 1/100

Gan: Viêm gan (hay gặp khi dùng phối hợp với isoniazid và rifampicin) với biểu hiện tăng nhẹ enzym gan.

Chuyển hóa: Tăng acid uric máu (do thuốc ức chế sự thải trừ acid uric), có thể dẫn tới đợt gút cấp.

Xương, khớp: Đau các khớp lớn và nhỏ.

Ít gặp, 1/1000 < ADR < 1/100

Khớp xương: Viêm khớp

Hiếm gặp, ADR < 1/1000

Tiêu hóa: Buồn nôn, nôn, chán ăn.

Chuyển hóa: Loạn chuyển hóa porphyrin.

Tiết niệu: Khó tiểu tiện.

Da: Mẫn cảm ánh sáng, ngứa, phát ban.

Sốt, thiếu máu, giảm tiểu cầu.

Hướng dẫn xử trí ADR

Với bệnh nhân có tiền sử bệnh gan, bệnh gút, cần làm xét nghiệm đánh giá trước khi điều trị, chỉ định xét nghiệm lại nếu xuất hiện các triệu chứng nghi ngờ tác dụng không mong muốn. Nếu có dấu hiệu tổn thương gan nặng, phải ngừng dùng thuốc.

Quá liều và xử trí

Các biểu hiện của quá liều: Kết quả xét nghiệm chức năng gan bất thường như AST, ALT tăng; khi ngừng thuốc và sử dụng các thuốc hỗ trợ bảo vệ tế bào gan, các enzym gan sẽ trở về bình thường.

Cần rửa dạ dày trong trường hợp sử dụng thuốc quá liều, có thể thẩm phân để loại bỏ pyrazinamid.

Tương tác thuốc

- Điều chỉnh liều của các thuốc điều trị gút (colchicin, allopurinol, probenecid, sulfinpyrazon) khi dùng đồng thời với pyrazinamid vì pyrazinamid làm tăng acid uric huyết (do làm giảm thải trừ acid uric) và giảm hiệu quả trị bệnh gút.

- Pyrazinamid làm giảm nồng độ ciclosporin khi dùng đồng thời. Cần theo dõi nồng độ ciclosporin trong huyết thanh trong quá trình điều trị.

- Độc tính trên gan sẽ tăng khi dùng đồng thời

ethionamid với pyrazinamid.

Độ ổn định và bảo quản

Bảo quản trong lọ nút kín ở nhiệt độ 15 - 30 °C, tránh ẩm.

4. RIFAMPICIN

Tên chung quốc tế: Rifampicin

Tên khác: Rifampin, Rifamycin AMP

Tên thương mại, dạng thuốc và hàm lượng

Viên đơn lẻ: Rifampicin (150 mg, 300 mg), Rifasyn 150 mg

Viên phối hợp: Tuber (Rifampicin 150 mg/ Isoniazid 100 mg), Tuberzid (Rifampicin 150 mg/Isoniazid 75mg/Pyrazinamid 400 mg)

Dược lý và cơ chế tác dụng

Rifampicin là kháng sinh bán tổng hợp dẫn xuất của rifamycin B. Cơ chế tác dụng của rifampicin là ức chế hoạt tính enzym tổng hợp ARN phụ thuộc ADN của vi khuẩn bằng cách tạo phức bền vững thuốc - enzym.

Rifampicin có hoạt tính với các vi khuẩn thuộc chủng *Mycobacterium*, đặc biệt là vi khuẩn lao, phong và *Mycobacterium* khác như *M. bovis*, *M. avium*. Ngoài ra, rifampicin là 1 kháng sinh phổ rộng, *in vitro* có tác dụng với một số cầu khuẩn Gram dương và Gram âm. Rifampicin có tác dụng rất tốt với tụ cầu vàng kể cả các

chúng đã kháng penicilin và kháng isoxazyl - penicilin (với *S. epidermidis* cũng nhạy cảm như vậy). Vi khuẩn não mô cầu *Neisseria meningitidis*, lậu cầu và *Haemophilus influenzae* cũng rất nhạy cảm. Ngoài sử dụng trong điều trị lao, rifampicin còn được dùng trong điều trị nhiễm khuẩn nặng do tụ cầu như viêm nội tâm mạc, viêm phổi, nhiễm khuẩn huyết và viêm tủy.

Kháng thuốc: Kháng thuốc ban đầu hay mắc phải của rifampicin đã được ghi nhận trên cả *in vitro* và *in vivo* đối với các chủng *M. tuberculosis*, *M. kansasii*, *Neisseria meningitidis* và các vi khuẩn nhạy cảm khác. Không có kháng chéo giữa rifampicin với các kháng sinh và các thuốc trị lao khác, tuy nhiên những chủng vi khuẩn kháng thuốc phát triển rất nhanh, đặc biệt khi dùng rifampicin đơn độc hoặc lạm dụng thuốc. Do đó, cần kiểm soát việc sử dụng rifampicin rất nghiêm ngặt để đảm bảo điều trị thành công và tránh phát triển chủng đề kháng.

Cơ chế đề kháng: Chủ yếu do vi khuẩn đột biến gen di truyền kháng thuốc *rpoB*.

Dược động học

Rifampicin được hấp thu nhanh qua đường tiêu hóa. Khi uống liều 600 mg, sau 2 - 4 giờ đạt nồng độ đỉnh trong huyết tương là 7 - 9 $\mu\text{g/ml}$. Thức ăn làm chậm và giảm hấp thu thuốc.

Thuốc phân bố rộng rãi vào các mô và dịch cơ thể bao gồm gan, phổi, mật, dịch màng phổi, phân, móng tay và xương. Thuốc khuếch tán vào dịch não tủy khoảng 10 - 20% và cao hơn khi màng não bị viêm. Thuốc vào được cả nhau thai và sữa mẹ. Thuốc liên kết 80% với protein huyết

tương.

Rifampicin chuyển hóa ở gan. Thuốc bị khử acetyl nhanh thành chất chuyển hóa chính vẫn có hoạt tính là 25-O-desacetyl rifampicin.

Rifampicin thải trừ qua mật, phân và nước tiểu và trải qua chu trình ruột - gan. Khoảng 60% liều dùng thải trừ qua phân. Thời gian bán thải của rifampicin lúc khởi đầu là 2 - 5 giờ; khi dùng lặp lại, thời gian bán thải giảm còn 2 - 3 giờ. Thời gian bán thải kéo dài ở người suy thận.

Chỉ định

Phối hợp cùng các thuốc chống lao khác trong các phác đồ điều trị lao của Chương trình chống lao Quốc gia.

Chống chỉ định

Mẫn cảm với rifampicin và dẫn xuất.

Rối loạn chuyển hóa porphyrin.

Liều lượng và cách dùng

Do thuốc bị giảm hấp thu bởi thức ăn nên phải uống thuốc trước bữa ăn 1 giờ hoặc sau bữa ăn 2 giờ.

Liều cho người lớn: 10 mg/kg, uống hàng ngày (tối đa 600 mg/ngày).

Liều cho trẻ em: 10 - 20 mg/kg, uống hàng ngày (tối đa 600 mg/ngày).

Liều trên người bệnh lao nhiễm HIV: Giống người không nhiễm HIV.

Liều trên bệnh nhân suy thận: Với bệnh nhân có mức

lọc cầu thận < 50 ml/phút, cân nhắc hiệu chỉnh liều ở mức 50 - 100% liều bình thường. Với bệnh nhân có mức lọc cầu thận < 10 ml/phút, liều khuyến cáo bằng 50% liều lượng bình thường.

Liều trên bệnh nhân suy gan: Cần giảm liều trên bệnh nhân suy gan, mức liều tối đa có thể dùng là 8 mg/kg/ngày. Trên bệnh nhân suy gan nặng, có thể cân nhắc dùng thuốc.

Thận trọng

Với người suy gan, phải theo dõi chức năng gan trong quá trình điều trị. Phải ngừng dùng thuốc nếu thấy có biểu hiện của phá hủy tế bào gan cấp. Vì rifampicin gây cảm ứng enzym, nên phải đặc biệt thận trọng khi dùng thuốc cho người bệnh có rối loạn chuyển hóa porphyrin tiềm tàng do quá trình hoạt hóa acid delta - amino levulinic synthetase. Cũng do hệ thống enzym ở trẻ đẻ non và trẻ mới sinh chưa hoàn thiện, nên chỉ dùng rifampicin cho đối tượng người bệnh này khi thật cần thiết.

Dùng rifampicin phối hợp với isoniazid và pyrazinamid sẽ làm tăng độc tính với gan. Cần phải cân nhắc giữa nguy cơ gây tai biến và nhu cầu điều trị.

Phải báo trước cho người bệnh biết rằng: phân, nước tiểu, nước bọt, nước mắt, mồ hôi và các dịch khác của cơ thể sẽ có màu đỏ trong khi đang dùng thuốc để tránh lo lắng không cần thiết. Kính sát trùng có thể bắt màu vĩnh viễn.

Thời kỳ mang thai

Nếu dùng rifampicin cho phụ nữ mang thai ở 3 tháng cuối, có thể xuất huyết do giảm prothrombin - huyết ở cả người mẹ và trẻ sơ sinh. Để tránh xuất huyết, dùng thêm

vitamin K dự phòng cho người mẹ mang thai, sau khi sinh và cả trẻ sơ sinh.

Các thí nghiệm trên súc vật cho thấy rifampicin có khả năng gây dị tật ở xương. Vì vậy, rifampicin chỉ dùng cho phụ nữ mang thai khi đã xem xét cẩn thận các rủi ro và nhu cầu.

Thời kỳ cho con bú

Rifampicin đào thải qua sữa mẹ và nghiên cứu trên động vật cho thấy thuốc có tiềm tàng xu hướng gây ung thư nên cần thiết cân nhắc quyết định ngừng cho con bú khi dùng thuốc.

Tác dụng không mong muốn (ADR):

Thường gặp, ADR > 1/100

Tiêu hóa: Ỉa chảy, đau bụng, buồn nôn, chán ăn.

Da: Ban da, ngứa kèm theo ban hoặc không.

Nội tiết: Rối loạn kinh nguyệt.

Ít gặp, 1/1000 < ADR < 1/100

Toàn thân: Đau đầu, chóng mặt, mệt mỏi, sốt.

Thần kinh: Ngủ gà, mất điều hòa, khó tập trung ý nghĩ.

Gan: Tăng transaminase, tăng phosphatase kiềm, tăng bilirubin huyết thanh, vàng da và rối loạn porphyrin thoáng qua.

Mắt: Viêm kết mạc xuất tiết.

Hiếm gặp, ADR < 1/1000

Toàn thân: Rét run, sốt.

Máu: Giảm tiểu cầu, giảm bạch cầu, tăng bạch cầu ưa eosin và thiếu máu tan huyết.

Tiêu hóa: Viêm đại tràng màng giả.

Da: Ngoại ban, ban xuất huyết.

Hô hấp: Khó thở.

Tiết niệu: Suy thận nặng.

Cơ: Yếu cơ.

Hướng dẫn xử trí ADR

Trên tiêu hóa

Hiếm khi phải ngừng thuốc khi gặp các phản ứng không mong muốn trên đường tiêu hóa. Mặc dù thuốc được khuyến dùng tốt nhất vào 1 giờ trước bữa ăn hoặc 2 giờ sau bữa ăn để đạt được hấp thu tối đa nhưng trong trường hợp cần giảm thiểu tác dụng phụ này, có thể sử dụng rifampicin cùng với bữa ăn hoặc ngay sau bữa ăn.

Trên gan

Tăng bilirubin tạm thời không kèm theo triệu chứng lâm sàng có thể xảy ra trong thời gian đầu điều trị do bilirubin cạnh tranh đào thải với rifampicin, hiếm khi phát triển thành viêm gan. Nồng độ bilirubin sẽ trở lại bình thường khi vẫn tiếp tục điều trị bằng rifampicin. Tuy nhiên, cần lưu ý trường hợp viêm gan lâm sàng nặng có ứ mật cũng có thể xảy ra.

Trên huyết học

Ngừng sử dụng rifampicin. Chống chỉ định sử dụng lại

rifampicin để điều trị cho người bệnh đã bị xuất huyết giảm tiểu cầu và thiếu máu tan máu.

Quá liều và xử trí

Các biểu hiện của quá liều có thể gặp như buồn nôn, nôn, đau bụng, đau đầu, hôn mê, da, nước tiểu, mồ hôi, nước bọt, nước mắt, phân có màu đỏ nâu hoặc da cam, mức độ phụ thuộc vào lượng thuốc đã dùng. Gan to, đau, vàng da, tăng nồng độ bilirubin toàn phần và trực tiếp, có thể tăng nhanh nếu liều quá lớn. Việc ảnh hưởng đến hệ tạo máu, cân bằng điện giải hoặc cân bằng acid base chưa được xác định rõ ràng.

Khi ngộ độc, người bệnh thường buồn nôn và nôn, vì thế rửa dạ dày tốt hơn là gây nôn. Uống than hoạt làm tăng loại bỏ thuốc ở đường tiêu hóa. Nếu gan bị suy nặng xảy ra sau 24 - 48 giờ thì bài niệu tích cực và thẩm tách máu có thể phải chỉ định.

Tương tác thuốc

Đa số tương tác thuốc liên quan đến tác dụng gây cảm ứng enzym của rifampicin. Tác dụng gây cảm ứng này xuất hiện ngay liều 600 mg/ngày, phát triển trong vài ngày và đạt mức tối đa trong vòng 3 tuần và duy trì 1 - 4 tuần sau khi ngừng rifampicin.

Rifampicin gây cảm ứng enzym cytochrom P450 nên làm tăng chuyển hóa và bài tiết, vì vậy làm giảm tác dụng hoặc tăng độc tính của 1 số thuốc khi dùng đồng thời.

- Chống chỉ định tuyệt đối phối hợp với thuốc kháng protease: amprenavir, indinavir, nelfinavir, ritonavir, lopinavir/ritonavir, saquinavir do làm giảm nồng độ trong

huyết tương và hiệu quả của thuốc kháng protease.

- Tránh phối hợp với isradipin, nifedipin và nimodipin, halothan, maraviroc.

- Các thuốc cần phải điều chỉnh liều khi dùng kèm: Thuốc kích thích β -adrenergic, thuốc chống loạn nhịp tim (disopyramid, mexiletin, quinidin), thuốc chống động kinh (phenytoin), thuốc chống nấm (fluconazol, itraconazol, ketoconazol), thuốc an thần kinh (clozapin, haloperidol), barbiturat, benzodiazepin (diazepam, midazolam), thuốc chẹn kênh calci, glycosid trợ tim, corticosteroid, dapson, fluoroquinolon (ciprofloxacin), thuốc chống trầm cảm 3 vòng (amitriptylin, nortriptylin), theophylin, thuốc chống đông đường uống, erythromycin, clarithromycin, cloramphenicol...

- Thuốc tránh thai đường uống: Có thể làm giảm hiệu quả thuốc tránh thai chứa estrogen và tăng rối loạn kinh nguyệt, nên cân nhắc sử dụng biện pháp tránh thai khác.

- Một số thuốc khi dùng với rifampicin sẽ làm giảm hấp thu của rifampicin như: Các kháng acid, bentonit, clofazimin... Khắc phục bằng cách uống riêng cách nhau ít nhất 1 giờ.

- Dùng với các thuốc có độc tính với gan sẽ làm tăng nguy cơ gây độc cho gan, nhất là người suy gan.

Độ ổn định và bảo quản

Bảo quản ở nơi khô ráo, ở nhiệt độ phòng, tránh ánh sáng.

5. STREPTOMYCIN

Tên chung quốc tế: Streptomycin.

Tên khác: Streptomisin, streptomycinum

Mã ATC: A07A A04, J01G A01

Tên thương mại: Strepto, Ambistryn, Cypstryn, Solustrep, Trepmycin

Dạng thuốc và hàm lượng

Dạng bột pha với nước cất hoặc natri clorid đẳng trương trước khi dùng chứa 1,25 g streptomycin sulfat tương ứng 1 g streptomycin base.

Dược lý và cơ chế tác dụng

Streptomycin là kháng sinh nhóm aminoglycosid có tác dụng diệt khuẩn do gắn vào tiểu phần 30S của ribosom làm cho vi khuẩn đọc sai mã thông tin trên ARNm dẫn đến rối loạn quá trình tổng hợp protein của vi khuẩn. Thuốc có tác dụng diệt khuẩn mạnh trên các vi khuẩn ngoài tế bào và có tốc độ phân chia nhanh. Tác dụng tối ưu của thuốc ở pH khoảng 7,8.

Phổ kháng khuẩn của streptomycin bao gồm vi khuẩn Gram âm hiếu khí và một số vi khuẩn Gram dương; streptomycin không có tác dụng với vi khuẩn yếm khí. Thuốc có hoạt tính đặc biệt chống *M. tuberculosis* và *M. bovis*. Ngoài ra, streptomycin cũng còn có hoạt tính chống một số vi khuẩn Gram dương và Gram âm hiếu khí như: *Brucella*, *Francisella tularensis*, *Yersinia pestis*, *Calymmatobacterium granulomatis*, *Escherichia coli*, *Proteus spp.*, *Aerobacter aerogenes*, *Klebsiella*

pneumoniae, *Enterococci faecalis*, *Streptococcus viridans*, *Haemophilus ducreyi*, *Haemophilus influenzae*.

Do hầu hết các chủng *Pseudomonas aeruginosa* và các trực khuẩn Gram âm và cầu khuẩn Gram dương đã kháng streptomycin nên làm hạn chế áp dụng điều trị của streptomycin.

Hiện nay, streptomycin được dùng phối hợp cùng các thuốc chống lao khác để điều trị bệnh lao và một số kháng sinh khác để điều trị viêm màng trong tim, bệnh do *Brucella* gây ra, bệnh hạ cam, bệnh dịch hạch.

Dược động học

Thuốc hấp thu rất ít (dưới 1%) khi dùng đường uống, nên chỉ dùng đường tiêm. Một giờ sau khi tiêm bắp 1 g, nồng độ đỉnh huyết tương đạt khoảng 25 - 50 $\mu\text{g/ml}$ và giảm dần khoảng 50% sau 5 - 6 giờ. Tỷ lệ gắn vào protein khoảng 20 - 35%. Nồng độ đáy của streptomycin dao động từ 3 - 5 $\mu\text{g/ml}$. Ở những người trên 50 tuổi hoặc có chức năng thận giảm cần chỉnh liều lượng và theo dõi nồng độ thuốc trong máu để duy trì nồng độ đáy không vượt qua 1 $\mu\text{g/ml}$. Nồng độ ức chế tối thiểu với trực khuẩn lao là 8 $\mu\text{g/ml}$.

Streptomycin phân bố vào hầu hết các mô và dịch cơ thể và có thể đạt được nồng độ đáng kể trong dịch màng phổi và hang lao. Streptomycin đi qua rau thai, nồng độ trong máu dây rốn tương đương trong máu mẹ và trong máu thai nhi đạt trên hoặc bằng 50% nồng độ trong máu mẹ. Một lượng nhỏ streptomycin thải trừ vào sữa, nước bọt và mồ hôi. Khoảng 20 - 30% streptomycin liên kết với protein huyết tương và có thể tích phân bố 260 mL/kg.

Streptomycin thải trừ qua lọc cầu thận; ở người có chức năng thận bình thường khoảng 30 - 90% liều dùng được thải trừ nguyên dạng ra nước tiểu trong 24 giờ. Khi suy giảm chức năng lọc cầu thận sẽ dẫn đến giảm thải trừ thuốc và làm tăng nồng độ thuốc trong huyết tương và trong các tổ chức. Khoảng 1% thuốc thải trừ qua mật. Ở người bình thường thuốc có thời gian bán thải 2,5 giờ. Khi chức năng thận giảm thời gian bán thải của thuốc kéo dài từ 50 đến 111 giờ.

Chỉ định

Streptomycin được phối hợp với các thuốc chống lao khác trong điều trị lao.

Chống chỉ định

Mẫn cảm với streptomycin hoặc với các aminoglycosid khác (mẫn cảm chéo).

Bệnh nhược cơ.

Phụ nữ có thai.

Thận trọng

Cần kiểm tra thính lực khi điều trị bằng streptomycin dài ngày, hoặc có biểu hiện ù tai, đánh trống tai hoặc cảm giác rối loạn khả năng nghe khi sử dụng streptomycin.

Những người thường xuyên tiếp xúc với thuốc cần phải đeo găng tay, khẩu trang để tránh các phản ứng trên da, phản ứng mẫn cảm ở da thường xuất hiện vào tuần thứ 2 và 3. Chỉ tiêm streptomycin vào những cơ lớn và cần thận để giảm thiểu khả năng gây thương tổn thần kinh ngoại biên.

Hết sức thận trọng để chọn liều thích hợp với người

bệnh suy thận. Với người tăng urê huyết trầm trọng, một liều đơn có thể tạo nồng độ thuốc cao trong máu vài ngày và có thể tích lũy gây độc trên tai. Khi điều trị dài ngày bằng streptomycin, kiểm hóa nước tiểu có thể giảm thiểu hoặc ngăn ngừa kích ứng thận.

Trẻ em không được dùng streptomycin vượt quá liều đã khuyến cáo, vì đã gặp hội chứng ức chế thần kinh trung ương ở trẻ dùng quá liều.

Trong điều trị bệnh u hạch bẹn hoặc hạ cam, nếu nghi ngờ có kèm theo giang mai, phải thực hiện một số xét nghiệm thích hợp như thử nghiệm soi xoắn khuẩn trên kính hiển vi nền đen trước khi bắt đầu điều trị và thực hiện kiểm tra huyết thanh hàng tháng, trong ít nhất 4 tháng.

Cũng như các kháng sinh khác, dùng thuốc này có thể gây phát triển các vi sinh vật không nhạy cảm, kể cả nấm. Nếu có bội nhiễm, phải thực hiện liệu pháp thích hợp.

Thời kỳ mang thai

Streptomycin gây thương tổn bào thai ở người mang thai, vì streptomycin qua rau thai rất nhanh, vào tuần hoàn thai nhi và dịch nước ối; nồng độ thuốc trong máu thai nhi đạt được ít nhất bằng 50% nồng độ trong huyết thanh mẹ.

Vài trường hợp được thông báo về độc tính trên tai của streptomycin ở trẻ em do mẹ đã điều trị lao bằng streptomycin; trẻ sơ sinh bị điếc với phản xạ ốc tai - mi mắt âm tính. Ngoài thương tổn đối với dây thần kinh số VIII, không có những dị tật bẩm sinh khác do dùng streptomycin gây nên. Dùng streptomycin ở 3 tháng đầu thai kỳ có thể gây điếc ở trẻ.

Thời kỳ cho con bú

Streptomycin thải qua sữa mẹ với lượng nhỏ nhưng do hấp thu kém qua đường tiêu hóa, nên không phát hiện các bất thường ở trẻ đang bú.

Liều lượng và cách dùng

Tiêm bắp hàng ngày trong 2 tháng đầu. Streptomycin sulfat chỉ được tiêm bắp sâu vào vùng cơ lớn mỗi ngày một lần. Hạn chế tiêm vào cơ delta cho trẻ em. Chỉ tiêm vào cơ delta khi cơ này phát triển tốt như ở người lớn và phải thận trọng khi tiêm để tránh tổn hại dây thần kinh quay. Không được tiêm bắp vào vùng dưới và 1/3 giữa cánh tay. Cần phải thay đổi vùng tiêm.

Khi trực khuẩn lao kháng với streptomycin có thể thay thế bằng ethambutol trong phác đồ.

Liều cho người lớn: 15 mg/kg/ngày hoặc 1 g/ngày.

Liều cho trẻ em: 20 - 40 mg/kg.

Liều cho người cao tuổi: 10 mg/kg/ngày, tối đa là 750 mg/ngày.

Khi dùng liệu pháp giãn cách, liều thường dùng ở người lớn và trẻ em là 12 - 18 mg/kg (tối đa là 1,5 g), 2 - 3 lần/tuần. Tổng liều cho mỗi đợt điều trị lao không vượt quá 100 - 120 g.

Liều trên người suy thận: Liều trung bình 750 mg/ngày, 2 - 3 lần/tuần. Cần kiểm tra nồng độ thuốc trong máu và duy trì nồng độ đỉnh trong huyết thanh không được quá 20 - 25 $\mu\text{g/ml}$. Nếu không xác định được nồng độ thuốc trong huyết thanh, có thể điều chỉnh liều dựa trên hệ số thanh thải creatinin. Liều nạp ban đầu được khuyến cáo là

1 g, các liều sau dùng 7,5 mg/kg với khoảng cách lần dùng được gợi ý như sau:

Hệ số thanh thải creatinin (mL/phút)	Khoảng cách giữa các lần dùng thuốc (giờ)
50 - 80	24
10 - 50	24 - 72
< 10	72 - 96

Tác dụng không mong muốn (ADR)

Cũng như các aminoglycosid khác, ADR quan trọng nhất là độc với thính giác, do tổn thương dây thần kinh số VIII, gây tổn thương ốc tai và tổn thương dây tiền đình gây chóng mặt, chẹn dẫn truyền thần kinh - cơ, phản ứng quá mẫn và gây độc cho thận.

Thường gặp, ADR > 1/100

Tai: Khả năng độc đối với tiền đình ở trẻ em cao hơn người lớn. Ở người bệnh có chức năng thận bình thường, độc tính trên thính giác liên quan chủ yếu là do liều dùng hàng ngày và tổng liều điều trị trong một thời gian nhất định. Khoảng 30% tai biến trên tiền đình xảy ra khi dùng liều 1 g/ngày trong 4 tháng, 5 - 15% trường hợp suy giảm khả năng nghe. Độc tính với thính giác tăng lên nếu dùng streptomycin cùng với các thuốc lợi tiểu.

Chẹn dẫn truyền thần kinh - cơ: Rối loạn thị lực (50%), yếu cơ, liệt cơ và ngoài ra còn gặp dị cảm (thường xảy ra quanh mồm và cũng có ở các vùng khác trên mặt và tay), viêm dây thần kinh ngoại biên.

Phản ứng dị ứng: Ngoại ban da (xảy ra ở 5% người bệnh 7 - 9 ngày sau mũi tiêm đầu tiên), ban đỏ, sốt, mày đay, phù Quincke, tăng bạch cầu ưa eosin.

Ít gặp, $1/1000 < ADR < 1/100$

Thần kinh và giác quan: Mất khứu giác một phần hoặc toàn bộ (sau điều trị một thời gian dài), viêm rễ thần kinh, viêm tủy và những biến chứng thần kinh khác.

Ức chế hô hấp.

Hiếm gặp, $ADR < 1/1000$

Thần kinh và giác quan: Mất tập trung tinh thần nhất thời.

Dị ứng: Hội chứng Stevens - Johnson.

Thiếu máu tan máu, suy thận, giảm bạch cầu, giảm tiểu cầu, giảm toàn bộ huyết cầu, giảm calci, magnesi và kali máu.

Hướng dẫn xử trí ADR

Khi thấy xuất hiện ADR, ngừng ngay điều trị bằng streptomycin.

Quá liều và xử trí

Quá liều làm tăng độc tính với thính giác. Vì không có thuốc giải độc đặc hiệu, nên xử trí quá liều và phản ứng độc của streptomycin là điều trị triệu chứng và hỗ trợ.

Các biện pháp gồm:

- Thảm tách thận nhân tạo hoặc thảm tách màng bụng để loại streptomycin ở người suy thận.

- Dùng thuốc kháng cholinesterase, muối calci, hoặc

dùng liệu pháp hỗ trợ hô hấp bằng máy, điều trị chẹn dẫn truyền thần kinh - cơ, gây yếu cơ hô hấp và ức chế hoặc liệt hô hấp (ngừng thở).

Tương tác thuốc

- Các thuốc kháng sinh: Penicilin và các dẫn xuất như ampicilin, amoxicilin, bacampicilin, carbenicilin, cloxacilin, dicloxacilin, floxacilin, hetacilin, methicilin, mezlocilin, nafcilin, oxacilin, propicilin, quinacilin, sultammicilin, temocilin, ticarcilin và các cephalosporin có tác dụng hiệp đồng làm tăng tác dụng diệt khuẩn, tuy nhiên cũng có tương kỵ hóa học làm mất tác dụng của streptomycin và các kháng sinh thuộc nhóm aminosid khác. Do vậy, không trộn lẫn các kháng sinh này trong cùng một bơm tiêm hoặc cùng dung dịch tiêm truyền.

- Capreomycin: Làm tăng độc tính trên thính giác và trên thận của streptomycin.

- Các thuốc giãn cơ: Alcuronium, atracurium, cistracurium, decamethonium, doxacuricum, fazadinium, gallamin, hexafluorenium, mivacurium, pancuronium, pipecuronium, rapacuronium, rocuronium, succinylcholin, tubocurarin, vecuronium, khi kết hợp các kháng sinh nhóm aminoglycosid như streptomycin sẽ làm tăng và kéo dài tác dụng giãn cơ và có thể dẫn đến suy hô hấp và liệt cơ. Do vậy hết sức tránh phối hợp streptomycin với các thuốc này. Trường hợp cần thiết phải phối hợp thì phải kiểm soát liều dùng cẩn thận và theo dõi chặt chẽ các dấu hiệu lâm sàng đặc biệt là chức năng hô hấp. Khi dùng magnesi với streptomycin có thể gây yếu cơ, liệt cơ vân.

- Các thuốc lợi niệu: Ethacrynic, furosemid, pipetanid

và các thuốc lợi niệu khác khi kết hợp với streptomycin sẽ làm tăng độc trên thính giác, trên thận, do đó hết sức tránh kết hợp các thuốc này trong điều trị. Trường hợp cần thiết phải kết hợp cần phải theo dõi chặt chẽ chức năng thính giác và thận của người bệnh.

- Thuốc ức chế virus và ức chế miễn dịch: cidofovir, cyclosporin, tacrolimus làm tăng độc tính trên thận của streptomycin.

Tương kỵ

Streptomycin không vững bền trong môi trường acid và kiềm.

Streptomycin có tương kỵ hóa học với các kháng sinh nhóm penicilin, cephalosporin, do đó không được dùng các kháng sinh này trong cùng một bơm tiêm hoặc trong cùng một dung dịch tiêm truyền.

Streptomycin có tương kỵ vật lý với các thuốc amobarbital, clorothizid, erythromycin, heparin, nitrofurantoin, norepinephrin, novobiocin, pentobarbital, phenitoin, secobarbital, sulfadiazin, sulfisoxazol, calci, maggesi bị mất tác dụng và do đó tránh trộn lẫn các thuốc này với nhau.

Độ ổn định và bảo quản

Bảo quản lọ bột pha tiêm ở nhiệt độ 15 - 30°C và tránh ánh sáng.

Sau khi pha, dung dịch ổn định trong vòng 1 tuần ở nhiệt độ phòng và tránh ánh sáng hoặc 14 ngày nếu để tủ lạnh.

6. AMIKACIN

Tên chung quốc tế: Amikacin

Tên khác: Amicacina, Amikacina, Amikacinas, Opekamin, Selemycin

Mã ATC: J01G B06, D06A X12; S01A A21.

Tên thương mại: Akacin, Amikin, Influx, Mikapime, Nicprime

Dạng thuốc và hàm lượng

Dung dịch tiêm amikacin sulfat (có sulfit để bảo quản): 1 ml chứa 50mg (dùng cho trẻ em) và 250 mg amikacin base.

Bột 1,3 g amikacin sulfat để pha tiêm (không có sulfit) tương ứng với 1 g amikacin base: Lọ 250 mg hoặc 500 mg bột kèm theo tương ứng 2 ml hoặc 4 ml dung môi (nước để pha thuốc tiêm).

Dược lý và cơ chế tác dụng

Amikacin sulfat là kháng sinh bán tổng hợp nhóm aminoglycosid. Thuốc diệt khuẩn nhanh do gắn vào tiểu phần 30S của ribosom làm cho vi khuẩn đọc sai mã thông tin trên ARNm dẫn đến rối loạn quá trình tổng hợp protein của vi khuẩn. Thuốc có tác dụng diệt khuẩn mạnh trên các vi khuẩn ngoài tế bào và có tốc độ phân chia nhanh. Cũng như các kháng sinh nhóm aminoglycosid khác, amikacin đi qua màng tế bào phụ thuộc năng lượng trong môi trường ưa khí. Do vậy, hoạt tính của thuốc bị giảm nhiều trong môi trường kỵ khí.

Amikacin vẫn còn tác dụng diệt khuẩn khi nồng độ

thuốc trong huyết thanh đã xuống dưới nồng độ ức chế tối thiểu. Đặc tính này có thể giải thích hiệu quả của thuốc dùng một lần trong ngày.

Hoạt tính kháng khuẩn của amikacin chủ yếu chống các trực khuẩn Gram âm ưa khí như: *Acinobacter*, *Enterobacter*, *E. Coli*, *Klebsiella*, *Proteus*, *Providencia*, *Serratia*, *Pseudomonas*. Thuốc không có tác dụng trên vi khuẩn kỵ khí và không tác dụng trong môi trường acid hoặc có áp suất oxygen thấp, tác dụng hạn chế đối với đa số vi khuẩn Gram dương *S. pneumoniae* và *Strept. pyogenes* kháng thuốc mạnh.

Amikacin có tác dụng hiệp đồng với penicilin và các dẫn xuất aztreonam, imipenem, ceftazidim... trên các vi khuẩn *S. faecalis* hoặc *alpha Streptococcus*, *Pseudomonas*; với metronidazol hoặc các thuốc kháng vi khuẩn kỵ khí khác trên các vi khuẩn kỵ khí. Có hiệu quả cao trên các nhiễm khuẩn gây ra bởi tụ cầu vàng (*Staphylococcus aureus*) khi kết hợp với nafcilin hoặc oxacilin. Amikacin có tác dụng trên trực khuẩn lao *Mycobacterium tuberculosis* và *Mycobacterium avium*, *M. Abscessus* *M.chelonae* và *M. fortuitum*.

Amikacin là một aminoglycosid kháng lại phần lớn các enzym làm bất hoạt thuốc do cả 2 loại vi khuẩn Gram âm và Gram dương tiết ra. Do đó, thuốc có thể tác dụng trên các vi khuẩn kháng các aminoglycosid khác.

Dược động học

Thuốc không hấp thu khi dùng đường uống, nên phải dùng đường tiêm bắp hoặc tiêm tĩnh mạch. Sau khi tiêm bắp 1 liều đơn 7,5 mg/kg amikacin cho người lớn có chức năng thận bình thường, nồng độ đỉnh trong huyết tương 17

- 25 µg/ml đạt được trong 45 phút đến 2 giờ. Khi truyền tĩnh mạch cùng liều trong 1 giờ, nồng độ đỉnh thuốc trong huyết tương trung bình 38 µg/ml đạt ngay sau khi truyền.

Sau khi tiêm, amikacin khuếch tán nhanh và đạt được nồng độ điều trị ở xương, tim, phổi, mật. Ngoài ra thuốc còn được phân phối tốt vào đờm, chất tiết phế quản, dịch màng phổi, màng bụng và hoạt dịch. Amikacin đi qua rau thai, nồng độ thuốc trong máu thai nhi đạt được khoảng 16% nồng độ trong máu mẹ nhưng rất ít đi vào dịch não tủy. Tuy nhiên, ở trẻ em bị viêm màng não, nồng độ amikacin trong dịch não tủy đạt được bằng 50% nồng độ trong huyết tương.

Ở người có chức năng thận bình thường, sau khi tiêm liều đơn 94 - 98% amikacin được thải trừ qua lọc cầu thận dưới dạng chưa chuyển hóa trong vòng 24 giờ. Thời gian bán thải là 2 - 3 giờ ở người có chức năng thận bình thường và 28 - 86 giờ ở người có suy chức năng thận nặng.

Chỉ định

Amikacin được kết hợp với các thuốc chống lao khác để điều trị các thể lao hoạt động khi thất bại điều trị bằng các thuốc chống lao hàng một do kháng isoniazid và/hoặc rifamycin hoặc do không dung nạp thuốc chống lao.

Thuốc được phối hợp với các thuốc chống lao khác để điều trị nhiễm khuẩn do *M. Abscessus*, *M. chelonae* và *M. fortuitum*.

Chống chỉ định

Quá mẫn với các aminoglycosid.

Thận trọng

Thận trọng khi sử dụng cho người cao tuổi và trẻ nhỏ do nguy cơ cao độc cho tai và thận, đồng thời giám sát chức năng thính giác và chức năng thận. Tránh dùng thuốc kéo dài. Tránh dùng đồng thời hoặc nối tiếp với các thuốc khác có độc tính cho thính giác hoặc thận (cả đường toàn thân và tại chỗ).

Không dùng quá liều khuyến cáo. Người bệnh uống nhiều nước và có chức năng thận bình thường thì ít nguy cơ nhiễm độc thận nếu không vượt quá liều khuyến cáo. Việc kiểm tra chức năng thận trong quá trình điều trị bằng aminoglycosid ở người bệnh cao tuổi có giảm chức năng thận là đặc biệt quan trọng.

Thận trọng khi sử dụng cho người bệnh có rối loạn hoạt động cơ, như nhược cơ hoặc Parkinson, do tác dụng kiểu cura của thuốc lên bản vận động cơ dẫn đến nhược cơ.

Thời kỳ mang thai

Tính an toàn của amikacin cho người mang thai chưa được xác định. Do vậy, thuốc có thể gây hại cho thai nhi khi dùng cho người mang thai.

Nếu dùng amikacin trong khi mang thai hoặc bắt đầu có thai trong khi đang dùng thuốc, người bệnh phải được thông báo là có khả năng nguy hiểm cho thai nhi, kể cả hội chứng nhược cơ.

Thời kỳ cho con bú

Không biết rõ amikacin có vào trong sữa hay không. Theo nguyên tắc chung, không cho con bú khi dùng thuốc.

Liều lượng và cách dùng

Kết hợp với các thuốc điều trị lao khác theo phác đồ. Amikacin sulfat dùng tiêm bắp hoặc truyền tĩnh mạch. Để truyền tĩnh mạch, đối với người lớn, pha 500 mg amikacin vào 100 - 200 ml dịch truyền thông thường như dung dịch natri clorid 0,9% hoặc dextrose 5%.

Liều thích hợp amikacin phải truyền trong 30 - 60 phút đối với người lớn và trẻ lớn. Đối với trẻ nhỏ, thể tích dịch truyền phụ thuộc vào nhu cầu người bệnh, nhưng phải đủ để có thể truyền trong 1 - 2 giờ. Liều 15 mg/kg (750 - 1000 mg) 1 lần/ngày, 5 - 7 lần trong 1 tuần liên tục trong 2 - 4 tháng đầu hoặc cho đến khi cấy trực khuẩn lao âm tính.

Tuy nhiên, khi điều trị nếu người bệnh có đáp ứng tốt với các thuốc chống lao khác có thể dùng amikacin 2 - 3 lần trong một tuần với liều 15 mg/kg ngày. Liều amikacin sulfat được tính theo amikacin base và giống nhau khi tiêm bắp hoặc tĩnh mạch. Liều lượng phải dựa vào cân nặng, chức năng thận.

Liều thông thường ở người lớn và trẻ lớn tuổi, có chức năng thận bình thường là 15 mg/kg/ngày, chia làm các liều bằng nhau để tiêm cách 8 hoặc 12 giờ/lần hoặc 15 mg/kg/lần/ngày nhưng không được vượt quá 1,5 g/ngày. Thời gian dùng thuốc không kéo dài quá 7 - 10 ngày, tổng liều không vượt quá 15 g.

Liều cho người trên 60 tuổi: Cách dùng như những người trưởng thành khác nhưng phải giảm liều xuống còn 10 mg/kg, tối đa 750 mg/ngày.

Trẻ sơ sinh và trẻ đẻ non: Liều nạp đầu tiên 10 mg/kg, tiếp theo là 7,5 mg/kg cách nhau 12 giờ/lần.

Hiện nay, có bằng chứng về việc tiêm aminoglycosid 1 lần/ngày ít nhất cũng có tác dụng bằng và có thể ít độc hơn khi liều được tiêm làm nhiều lần trong ngày.

Ở người có tổn thương thận, phải định lượng nồng độ amikacin huyết thanh, phải theo dõi kỹ chức năng thận và phải điều chỉnh liều nhằm duy trì nồng độ tối đa trong máu dưới 30 - 35 $\mu\text{g/mL}$ và nồng độ đáy dưới 5 - 10 $\mu\text{g/mL}$.

Căn cứ vào nồng độ thuốc trong huyết thanh và mức độ suy giảm của thận, đối với người suy thận, có thể dùng các liều 7,5 mg/kg, hoặc khoảng cách giữa các lần dùng theo nồng độ creatinin huyết thanh hoặc vào độ thanh thải creatinin trong bảng dưới đây:

Hệ số thanh thải creatinin (mL/phút)	Khoảng cách giữa các lần dùng thuốc (giờ)
50 - 80	24
10 - 50	24 - 72
< 10	72 - 96

Tác dụng không mong muốn (ADR)

Tác dụng không mong muốn phụ thuộc vào liều dùng

Thường gặp, ADR > 1/100

Toàn thân: Chóng mặt.

Tiết niệu: Protein niệu, tăng creatinin và tăng urê máu.

Thính giác: Giảm khả năng nghe, độc với hệ tiền đình như buồn nôn và mất thăng bằng.

Ít gặp, $1/1000 < ADR < 1/100$

Toàn thân: Sốt.

Máu: Tăng bạch cầu ưa eosin.

Da: Ngoại ban.

Gan: Tăng transaminase.

Tiết niệu: Tăng creatinin máu, albumin niệu, nước tiểu có hồng cầu, bạch cầu và đái ít.

Hiếm gặp, $ADR < 1/1000$

Toàn thân: Nhức đầu.

Máu: Thiếu máu, giảm bạch cầu, giảm tiểu cầu.

Tuần hoàn: Tăng huyết áp.

Thần kinh: Dị cảm, run, nhược cơ, liệt.

Các cơ quan khác: Đau khớp.

Tai: Điếc.

Hướng dẫn xử trí ADR

Khi xuất hiện ADR, ngừng ngay điều trị bằng amikacin, điều trị triệu chứng, loại thuốc ra khỏi cơ thể bằng thẩm phân màng bụng hoặc thận nhân tạo và hỗ trợ hô hấp. Có thể kiểm hóa nước tiểu để giảm thiểu hoặc ngăn ngừa kích ứng thận.

Không dùng các thuốc lợi tiểu tác dụng nhanh và mạnh như furosemid, acid ethacrynic để tăng thải trừ thuốc vì gây tăng nguy cơ độc với thính giác và thận.

Một số chế phẩm có chứa natri sulfit có thể gây dị ứng mạnh, đặc biệt với người có tiền sử hen.

Khi suy thận, chỉ dùng amikacin khi thật cần thiết và điều chỉnh liều theo sự thay đổi nồng độ creatinin máu hoặc độ thanh thải creatinin. Theo dõi chặt chẽ chức năng thận và thính giác.

Quá liều và xử trí

Khi gặp quá liều hoặc có phản ứng độc, có thể chạy thận nhân tạo hoặc thẩm phân màng bụng để đẩy nhanh quá trình thải trừ amikacin.

Tương tác thuốc

- Dùng đồng thời hoặc nối tiếp amikacin với các tác nhân gây độc với thận hoặc thính giác khác có thể làm tăng độc tính nguy hiểm của amikacin.

- Các thuốc kháng sinh có tác dụng hiệp đồng với amikacin: Penicilin và các dẫn xuất (như ampicilin, amoxicilin, bacampicilin, carbenicilin, cloxacilin, dicloxacilin, floxacilin, hetacilin, methicilin, mezlocilin, nafcilin, oxacilin, propicilin, quinacilin, sultammicilin, temocilin, ticarcilin) và các cephalosporin có tác dụng hiệp đồng làm tăng tác dụng diệt khuẩn.

- Các thuốc phong bế thần kinh cơ, một số thuốc mê có thể tăng nguy cơ gây chẹn thần kinh cơ dẫn đến liệt hô hấp như: Alcuronium, atracurium, cistracurium, decamethonium, doxacuricum, fazadinium, gallamin, hexafluorenium, mivacurium, pancuronium, pipecuronium, rapacuronium, rocuronium, succinylcholin, tubocurarin, vecuronium. Do vậy, hết sức tránh phối hợp amikacin với các thuốc này. Trường hợp cần thiết phải phối hợp thì phải kiểm soát liều dùng cẩn thận và theo dõi chặt chẽ các dấu

hiệu lâm sàng đặc biệt là chức năng hô hấp. Khi dùng magnesi với amikacin có thể gây yếu cơ, liệt cơ vân.

- Các thuốc lợi niệu: Ethacrynic, furosemid, pipetanid và các thuốc lợi niệu khác khi kết hợp với kháng sinh nhóm aminosid như amikacin, streptomycin sẽ làm tăng độc trên thính giác, trên thận. Do đó, hết sức tránh kết hợp các thuốc này trong điều trị. Trường hợp cần thiết phải kết hợp cần phải theo dõi chặt chẽ chức năng thính giác và thận của người bệnh.

- Thuốc chống viêm không steroid, ức chế virus và ức chế miễn dịch: Indomethacin, cidofovir, cyclosporin, tacrolimus làm tăng độc tính trên thận của amikacin. Do vậy, cần hết sức thận trọng khi kết hợp với các thuốc này.

Tương kỵ

Không trộn lẫn amikacin với các thuốc khác, đặc biệt với kháng sinh beta - lactam.

Kháng sinh beta - lactam có tương kỵ hóa học làm mất tác dụng của amikacin và các kháng sinh thuộc nhóm aminosid khác. Do vậy, không trộn lẫn các kháng sinh này trong cùng một bơm tiêm hoặc cùng dung dịch tiêm truyền. Khi dùng phối hợp amikacin với một kháng sinh beta - lactam, phải tiêm ở 2 vị trí khác nhau.

Độ ổn định và bảo quản

Bảo quản amikacin sulfat tiêm ở nhiệt độ dưới 40°C, tốt nhất ở 15 - 30°C, tránh đông lạnh. Nếu giữ ở nhiệt độ phòng, bảo quản được ít nhất 2 năm kể từ ngày sản xuất.

Bảo quản tránh ánh sáng.

7. CAPREOMYCIN

Tên chung quốc tế: Capreomycin

Mã ATC: J04AB30

Tên thương mại: Capastat, Helpomycin, Kapocin, Lykocin

Dạng thuốc và hàm lượng

Bột pha tiêm capreomycin sulfat tương đương với 1 g capreomycin base.

Dược lý và cơ chế tác dụng

Capreomycin là kháng sinh chiết xuất từ *Streptomyces capreolus* gồm 4 thành phần IA, IB, IIA và IIB, có tác dụng kìm khuẩn nhưng cơ chế tác dụng vẫn chưa được làm sáng tỏ.

In vitro và *in vivo*, thuốc có tác dụng đối với *Mycobacterium tuberculosis*, *M. bovis*, *M. kansasii* và *M. avium*. Ở nồng độ cao, thuốc còn có tác dụng đối với một số vi khuẩn Gram dương và Gram âm. Độ nhạy cảm *in vitro* của các chủng *Mycobacterium* đối với thuốc phụ thuộc vào môi trường và kỹ thuật nuôi cấy vi khuẩn.

Kháng thuốc tự nhiên và kháng thuốc mắc phải đối với capreomycin đã được chứng minh *in vitro* và *in vivo* với các chủng *M. tuberculosis*. Đối với *in vitro*, sự kháng thuốc tiến triển chậm. Tuy nhiên, trên lâm sàng, các chủng *M. tuberculosis* sẽ nhanh chóng trở thành kháng thuốc nếu capreomycin được dùng đơn độc trong điều trị. Có sự kháng chéo một phần giữa capreomycin và kanamycin. Chưa có bằng chứng về kháng chéo giữa capreomycin và các thuốc chống lao khác.

Capreomycin là một trong những thuốc hàng hai phổi hợp với các thuốc khác để điều trị bệnh lao. Chỉ dùng capreomycin khi vi khuẩn kháng với thuốc chống lao hàng một hoặc khi bệnh nhân không thể sử dụng được thuốc chống lao hàng một.

Dược động học

Capreomycin được hấp thu rất ít ở đường tiêu hóa, do đó phải tiêm bắp hoặc tiêm tĩnh mạch. Sau khi tiêm bắp liều 1 g, nồng độ đỉnh huyết thanh đạt được 28 - 32 $\mu\text{g/ml}$ sau 1 - 2 giờ.

Capreomycin không hoặc chỉ qua hàng rào máu não vào dịch não - tủy khi có tình trạng viêm màng não, nhưng không rõ có đi qua rau thai và vào sữa hay không. Thể tích phân bố của thuốc $\approx 0,40 \pm 0,09 \text{ l/kg}$.

Thuốc được thải trừ qua lọc cầu thận 50 đến 60% trong vòng 12 giờ và một lượng nhỏ được bài tiết qua mật dưới dạng chưa chuyển hóa. Thời gian bán thải ở người có chức năng thận bình thường: 2 - 6 giờ ($5,2 \pm 1,9$ giờ) và độ thanh thải $0,61 \pm 0,09 \text{ ml/phút/kg}$. Ở người giảm chức năng thận, thời gian bán thải sẽ kéo dài. Sự kéo dài thời gian bán thải của capreomycin tỷ lệ thuận với sự giảm độ thanh thải creatinin.

Chỉ định

Phối hợp với những thuốc chống lao khác để điều trị lao do *Mycobacterium tuberculosis* sau thất bại với những thuốc chống lao hàng một do vi khuẩn lao kháng thuốc hoặc do độc tính.

Chống chỉ định

Quá mẫn với capreomycin.

Thận trọng

Chỉ dùng capreomycin khi đã xác định độ thanh thải creatinin và chức năng thính giác ở người suy thận và suy giảm thính giác. Phải cân nhắc nguy cơ tăng suy thận và tổn thương dây thần kinh VIII với lợi ích có thể đạt được khi dùng capreomycin. Phải đánh giá chức năng thận, thính giác và tiền đình trước khi điều trị và định kỳ trong điều trị.

Ở bệnh nhân suy giảm chức năng thận, phải giảm liều lượng hoặc ngừng thuốc.

Capreomycin có thể gây giảm kali, calci, magnesi máu, do đó cần thường xuyên theo dõi các ion này trong huyết thanh.

Cần theo dõi chức năng gan (AST, ALT) hàng tháng trong khi điều trị.

Thuốc có thể gây phong bế thần kinh - cơ nên có thể làm nặng thêm tình trạng nhược cơ ở người có bệnh nhược cơ hoặc hội chứng Parkinson hoặc gây mê bằng etc.

Phải dùng thận trọng capreomycin ở người có tiền sử dị ứng, đặc biệt là dị ứng thuốc.

Thời kỳ mang thai

Không nên dùng các thuốc nhóm aminoglycosid cho phụ nữ có thai. Capreomycin ít gây tác động lên tai ở người lớn so với kanamycin. Không rõ capreomycin đi qua rau thai hay không và cũng không rõ về tác động lên

tai ở thai nhi. Trong trường hợp nặng đe dọa tính mạng, có thể cân nhắc việc sử dụng thuốc tiêm capreomycin ở phụ nữ có thai.

Thời kỳ cho con bú

Không biết rõ capreomycin có phân bố trong sữa người hay không, cũng như không rõ về ảnh hưởng của thuốc nếu có trong sữa đến trẻ bú mẹ, do đó nên sử dụng sữa công thức thay thế trong trường hợp này.

Người mẹ dùng capreomycin phải tránh cho con bú.

Liều lượng và cách dùng

Chỉ dùng capreomycin sulfat vô khuẩn bằng cách tiêm bắp sâu vào một khối cơ lớn hoặc truyền tĩnh mạch. Không tiêm nông vì có thể gây đau nhiều hơn và gây áp xe vô khuẩn. Thuốc có thể pha với nước cất vô trùng để tiêm bắp. Cần pha thuốc trong 100 ml nước muối sinh lý để truyền tĩnh mạch với thời gian trên 60 phút.

Liều cho người lớn và trẻ em từ 15 tuổi trở lên: 15 mg/kg/ngày, hoặc đến 1 g/ngày (capreomycin base), một lần trong ngày, trong 60 đến 120 ngày; sau đó dùng liều 1 g, tiêm 2 hoặc 3 lần một tuần. Liều dùng không vượt quá 20 mg/kg/ngày.

Liều cho người trên 60 tuổi: 10 mg/kg, tối đa không vượt quá 750 mg/ngày.

Liều cho trẻ em dưới 15 tuổi: 15 - 30 mg/kg, 1 lần/ngày hoặc 2 lần/tuần.

Người suy giảm chức năng thận: Cần điều chỉnh giảm liều theo độ thanh thải creatinin nhằm duy trì nồng độ trung

bình ở trạng thái ổn định trong huyết thanh 10 $\mu\text{g/mL}$, như sau:

Độ thanh thải creatinin (ml/phút)	Liều hàng ngày (capreomycin base - mg/kg)
>110	Liều thường dùng
110	13,9
100	12,7
80	10,4
60	8,2
50	7,0
40	5,9
30	4,7
20	3,6
10	2,4
0	1,3

Người suy giảm chức năng gan: Không cần điều chỉnh liều.

Người bệnh lọc máu: 2 - 3 lần/tuần và duy trì ở liều 12 - 15 mg/kg để đảm bảo tác dụng diệt khuẩn, cần đưa liều thuốc sau khi bệnh nhân được lọc máu.

Tác dụng không mong muốn (ADR)

Tác dụng độc hại với thận và tai là những ADR nghiêm trọng nhất của capreomycin, mặc dù tác dụng trên tai ít hơn

so với kanamycin. Những tác dụng này có khả năng xảy ra nhiều nhất ở người suy thận, người cao tuổi và người đang dùng những thuốc khác độc hại với thận hoặc độc hại với tai, ví dụ như các thuốc lợi niệu quai.

Thường gặp, ADR > 1/100

Thận: Độc với thận (tăng urê huyết).

Tai: Độc với tai (mất thính lực, ù tai).

Huyết học: Tăng bạch cầu ưa eosin, tăng bạch cầu, giảm bạch cầu.

Ít gặp, 1/1000 < ADR < 1/100

Thần kinh trung ương: Chóng mặt.

Nội tiết và chuyển hóa: Giảm kali huyết.

Huyết học: Giảm tiểu cầu.

Tại chỗ: Đau, cứng và chảy máu ở nơi tiêm.

Khác: Quá mẫn (ban dát sần, mày đay, sốt).

Hướng dẫn xử trí ADR

Độc tính trên thận nhẹ thường phục hồi sau khi ngừng capreomycin.

Quá liều và xử trí

Nói chung, quá liều có thể biểu hiện chủ yếu trên thận, thính giác, giảm kali, calci, magnesi huyết và rối loạn điện giải giống như hội chứng Bartter.

Việc điều trị quá liều capreomycin thường gồm điều trị triệu chứng và điều trị hỗ trợ. Người bệnh cần được bảo

đảm sự thông khí, duy trì thông khí hỗ trợ và truyền dịch. Theo dõi tỉ mỉ các dấu hiệu sống, các khí và các chất điện giải trong huyết thanh. Ngoài ra, người bệnh cần được theo dõi cẩn thận tình trạng cân bằng dịch và độ thanh thải creatinin. Người bệnh có chức năng thận bình thường cần được cung cấp nước để duy trì lượng nước tiểu 3 - 5 ml/kg/giờ. Thảm phân máu có thể làm tăng thải trừ capreomycin khỏi cơ thể, đặc biệt ở người có chức năng thận suy giảm.

Tương tác thuốc

- Tránh sử dụng đồng thời hoặc kế tiếp capreomycin với kháng sinh nhóm aminosid như amikacin, gentamicin, kanamycin, neomycin, netilmicin, methoxyfluran, polymycin A, vancomycin, colistin, dẫn xuất platin (cisplatin, carboplatin) vì có thể làm tăng tác dụng độc hại với thận, thính giác và sự phong bế thần kinh - cơ, đặc biệt khi sử dụng cùng các thuốc lợi niệu quai.

- Các thuốc giãn cơ atracurium, cisatracurium, pancuronium, tubocurarin, vecuronium: Có thể làm tăng tác dụng giãn cơ khi dùng đồng thời với capreomycin.

- Dùng capreomycin với acetophenazin, ethpropazin, methotrimeprazin, perphenazin, procloperazin, thiethylperazin, triflupromazin, trimeprazin có thể gây suy giảm chức năng hô hấp mức độ khác nhau.

Độ ổn định và bảo quản

Bảo quản bột capreomycin sulfat vô khuẩn ở nhiệt độ 15 - 30°C. Sau khi pha bột vô khuẩn với natri clorid 0,9% hoặc nước vô khuẩn để tiêm, dung dịch capreomycin sulfat

ổn định trong 24 giờ ở nhiệt độ 2 - 8°C. Dung dịch capreomycin sulfat có thể bị chuyển từ không màu sang màu vàng nhạt và sẫm lại nhưng không ảnh hưởng đến hiệu lực và độc tính của thuốc.

8. KANAMYCIN

Tên chung quốc tế: Kanamycin

Mã ACT: A07A A08, J01G B04, S01A A24

Tên thương mại: Kanamytrex, Kamicine, Kanamac, Kantrex

Dạng thuốc và hàm lượng

Kanamycin sulfat 1,2 g hoặc kanamycin acid sulfat 1,34 g tương đương 1 g kanamycin base.

Thuốc dạng lọ bột pha tiêm kết tinh màu trắng tương đương 1 g kanamycin base.

Viên nang kanamycin sulfat tương đương 500 mg kanamycin base.

Dược lý và cơ chế tác dụng

Kanamycin là một kháng sinh nhóm aminoglycosid, được tách chiết từ môi trường nuôi cấy *Streptomyces kanamyceticus* có tác dụng diệt khuẩn do gắn vào tiểu phần 30S của ribosom làm cho vi khuẩn đọc sai mã thông tin trên ARNm dẫn đến rối loạn quá trình tổng hợp protein của vi khuẩn.

Thuốc có phổ kháng khuẩn với vi khuẩn hiếu khí Gram

âm và một số Gram dương như *Acinetobacter*, *Citrobacter*, *Enterobacter*, *Escherichia coli*, *Klebsiella*, *Proteus có sinh* và *không sinh indol*, *Providencia*, *Pseudomonas*, *Serratia marcescens*, *Neisseria gonorrhoea*. Việc sử dụng aminoglycosid trong đó có kanamycin chưa hợp lý dẫn đến hiện tượng vi khuẩn kháng thuốc phát triển rất nhanh. Tỷ lệ vi khuẩn kháng kanamycin cao hơn so với gentamicin hoặc streptomycin. Thường có sự kháng thuốc chéo giữa kanamycin, neomycin, framycetin, amikacin và paromomycin. Có sự kháng chéo không hoàn toàn giữa streptomycin và kanamycin. Do vậy, trực khuẩn lao kháng streptomycin nhưng vẫn có thể vẫn nhạy cảm với kanamycin và amikacin.

Chỉ sử dụng kanamycin cũng như các kháng sinh aminoglycosid khác để điều trị nhiễm khuẩn nặng do tụ cầu kèm theo nhiễm các vi khuẩn gram âm hoặc tụ cầu còn nhạy cảm với kháng sinh.

Kanamycin có hoạt tính trên các chủng *Mycobacterium tuberculosis*, *M. kansasii*, *M. marinum* và *M. intracellulosa*. Đối với *M. tuberculosis*, khi dùng kanamycin đơn trị liệu sẽ bị kháng rất nhanh, do vậy không được dùng đơn độc trong điều trị bệnh lao.

Dược động học

Hấp thu dưới 1% qua đường tiêu hóa, nhưng khi đường tiêu hóa bị viêm, loét sự hấp thu sẽ tăng lên có ý nghĩa. Sau khi tiêm bắp 1 giờ, liều 500 mg và 1 g, nồng độ tối đa đạt được trong huyết thanh tương ứng 20 và 30 µg/ml. Sự hấp thu thuốc khi cho vào màng bụng tương tự như khi tiêm bắp.

Phân bố tốt vào dịch màng phổi, dịch khớp, dịch ổ

bụng, dịch cổ chướng, túi mật và dịch mật nhưng rất kém vào nước bọt, dịch tiết khí phế quản và dịch não tủy. Tuy nhiên, khi màng não bị viêm nồng độ thuốc trong dịch não tủy đạt được khoảng 50% nồng độ trong huyết tương. Kanamycin đi qua rau thai và tìm thấy thuốc trong máu dây rốn, dịch ối. Nồng độ thuốc trong máu thai nhi đạt 30 - 50% nồng độ thuốc trong máu mẹ. Kanamycin cũng xuất hiện trong sữa mẹ.

Thời gian bán thải của kanamycin ở người có chức năng thận bình thường 2 - 4 giờ. Ở trẻ em, người già, người bị bông nặng và người có chức năng thận giảm, thời gian bán thải của kanamycin sẽ kéo dài. Ở người suy thận nặng, thời gian bán thải của kanamycin kéo dài từ 27 - 80 giờ và trẻ sơ sinh thiếu tháng là 9 giờ. Kanamycin được thải trừ nhanh qua lọc cầu thận và phần lớn thải qua nước tiểu dưới dạng chưa chuyển hóa trong vòng 24 - 48 giờ. Thuốc không được tái hấp thu ở ống thận nên nồng độ thuốc trong nước tiểu cao gấp 10 - 20 lần nồng độ trong huyết tương. Thuốc có thể loại ra khỏi cơ thể bằng phương pháp lọc máu và thẩm phân phúc mạc.

Chỉ định

Kanamycin là thuốc lao hàng hai được phối hợp với các thuốc chống lao khác để điều trị lao đa kháng.

Chống chỉ định

Quá mẫn với kanamycin hoặc các aminoglycosid khác.

Phụ nữ có thai.

Bệnh nhân bị tắc ruột.

Thận trọng

Trong trường hợp chức năng thận suy giảm, nồng độ kanamycin trong huyết thanh tăng lên nhanh, cần phải giảm liều hoặc kéo dài khoảng cách giữa các lần dùng nhằm điều chỉnh nồng độ đỉnh và nồng độ đáy trong huyết tương không quá 30 $\mu\text{g/ml}$ và 10 $\mu\text{g/ml}$ để tránh độc. Chỉ nên dùng kanamycin trong trường hợp nhiễm khuẩn nặng hoặc nhiễm khuẩn do các loại vi khuẩn đã kháng các kháng sinh khác nhưng còn nhạy cảm với kanamycin.

Thận trọng khi dùng kanamycin cho người bệnh nhược cơ vì kanamycin có tác dụng giống cura nên có thể gây giãn cơ, suy hô hấp hoặc ngừng thở, đặc biệt khi bơm kanamycin vào phúc mạc ở bệnh nhân đã dùng thuốc phong bế thần kinh - cơ.

Thời kỳ mang thai

Không dùng kanamycin cho người mang thai.

Thời kỳ cho con bú

Kanamycin bài tiết vào sữa nhưng không thấy có ảnh hưởng tới trẻ bú mẹ, vì kanamycin hấp thụ kém qua đường tiêu hóa. Phụ nữ đang sử dụng kanamycin vẫn có thể cho con bú nhưng lưu ý thuốc có thể gây loạn khuẩn đường tiêu hóa của trẻ.

Liều lượng và cách dùng

Phối hợp với các thuốc chống lao hàng hai khác theo phác đồ để điều trị lao đa kháng.

Kanamycin sulfat có thể pha trong dung dịch natri clorid 0,9% hoặc glucose 5% với thể tích thích hợp để tiêm

bắp hoặc tĩnh mạch.

Liều cho người lớn và trẻ em từ 15 tuổi trở lên: Liều khởi đầu tiêm bắp hoặc tĩnh mạch hàng ngày 15 mg/kg (tương ứng 1 g/ngày) liên tục từ 2 - 4 tháng hoặc đến khi nuôi cấy trực khuẩn lao âm tính. Sau đó, giảm liều bằng cách tiêm 2 - 3 lần/tuần với liều 15 mg/kg (tương ứng 1 g/ngày).

Liều cho trẻ em dưới 15 tuổi: Liều 15 - 30 mg/kg, tiêm hàng ngày hoặc 2 lần/tuần.

Liều cho người 60 tuổi trở lên: 10 mg/kg (tương ứng 750 mg/ngày).

Người suy giảm chức năng thận: Điều chỉnh liều theo mức lọc cầu thận, với liều tiêm bắp hoặc tĩnh mạch hàng ngày 12 - 15 mg/kg hàng ngày hoặc 2 - 3 lần/tuần ở bệnh nhân có lọc máu.

Tác dụng không mong muốn (ADR)

Tương tự như các aminoglycosid khác, phản ứng có hại đáng chú ý nhất của kanamycin là độc với thính giác, thần kinh - cơ, phản ứng quá mẫn, nhiễm độc thận và gây đau, viêm tại chỗ tiêm.

Thường gặp, ADR > 1/100

Thường gặp nhất là độc với thính giác mức độ khác nhau. Sau khi dùng kéo dài (1 g/ngày từ 30 - 180 ngày), tần suất của phản ứng này trên 40%. Độc tính trên thính giác tăng lên khi kết hợp kanamycin với aminoglycosid khác hoặc với vancomycin, đặc biệt khi sử dụng cùng với các thuốc lợi tiểu quai. Độc tính trên thính giác có thể không hồi phục.

Phản ứng nhiễm độc thận: Phản ứng này ít gặp khi dùng liều thấp dưới 15 mg/kg/ngày và thời gian điều trị ngắn, nhưng nếu tổng liều ≥ 30 g, thì tỷ lệ nhiễm độc với thận có thể là 50% hoặc hơn.

Ít gặp, $1/1000 < ADR < 1/100$

Độc tính với tiền đình xảy ra dưới 10% trường hợp điều trị với liều bình thường và thường hồi phục sau khi ngừng thuốc.

Phản ứng mẫn cảm khi tiêm (ban đỏ da, sốt do thuốc) ít hơn streptomycin.

Dị ứng chéo với các aminoglycosid khác.

Hiếm gặp, $ADR < 1/1000$

Phong bế thần kinh - cơ có thể dẫn đến suy hô hấp, dị cảm, sốc phản vệ, đau đầu, căng thẳng thần kinh, viêm thần kinh ngoại vi, đau, viêm tại chỗ tiêm.

Khi dùng kanamycin đường uống có thể gây buồn nôn, nôn, tiêu chảy và rối loạn hấp thu.

Hướng dẫn xử trí ADR

Nếu xuất hiện ù tai hoặc các dấu hiệu nhiễm độc thính giác khác, phải giảm liều hoặc ngừng kanamycin.

Đôi khi thấy có trụ niệu trong và trụ hạt trong mẫu nước tiểu lấy trong 16 giờ đầu sau khi dùng kanamycin liều cao, nhưng không gây tổn thương thận vĩnh viễn và các trụ niệu sẽ hết khi ngừng thuốc.

Thông thường, kanamycin được thay thế bằng các aminoglycosid khác ít độc hơn.

Quá liều và xử trí

Không có thuốc giải độc đặc hiệu. Calci gluconat làm giảm tác dụng giống cura của kanamycin. Trong trường hợp quá liều gây độc, cần phải ngừng thuốc và dùng các biện pháp duy trì chức năng sống, điều trị triệu chứng và có thể kết hợp thẩm tách máu hoặc thẩm tách màng bụng để loại bỏ kanamycin ra khỏi máu.

Tương tác thuốc

- Kháng sinh penicilin và các dẫn xuất như ampicilin, amoxicilin, bacampicilin, carbenicilin, cloxacilin, dicloxacilin, floxacilin, hetacilin, methicilin, mezlocilin, nafcilin, oxacilin, propicilin, quinacilin, sultammicilin, temocilin, ticarcilin và các cephalosporin có tác dụng hiệp đồng làm tăng tác dụng diệt khuẩn, tuy nhiên cũng có tương kỵ hóa học làm mất tác dụng của kanamycin và các kháng sinh thuộc nhóm aminosid khác. Do vậy, không trộn lẫn các kháng sinh này trong cùng một bơm tiêm hoặc cùng dung dịch tiêm truyền.

- Capreomycin: Làm tăng độc tính trên thính giác và trên thận của kanamycin. Do vậy không dùng đồng thời hai thuốc này.

- Các thuốc giãn cơ: Alcuronium, atracurium, cistracurium, decamethonium, doxacuricum, fazadinium, gallamin, hexafluorenium, mivacurium, pancuronium, pipecuronium rapacurium, rocuronium, succinylcholin, tubocurarin, vecuronium, khi kết hợp với kanamycin và các kháng sinh trong nhóm aminoglycosid sẽ làm tăng và kéo dài tác dụng giãn cơ và có thể dẫn đến suy hô hấp và liệt cơ. Do vậy, hết sức tránh phối hợp kanamycin với các

thuốc này. Trường hợp cần thiết phải phối hợp thì phải kiểm soát liều dùng cẩn thận và theo dõi chặt chẽ các dấu hiệu lâm sàng, đặc biệt là chức năng hô hấp. Khi dùng magnesi với kanamycin có thể gây tăng triệu chứng yếu cơ, liệt cơ vân.

- Các thuốc lợi niệu: Ethacrynic, furosemid, pipetanid và các thuốc lợi niệu khác khi kết hợp với kanamycin sẽ làm tăng độc trên thính giác, trên thận, do đó hết sức tránh kết hợp các thuốc này trong điều trị. Trường hợp cần thiết phải kết hợp cần phải theo dõi chặt chẽ chức năng thính giác và thận của người bệnh.

- Thuốc ức chế virus và ức chế miễn dịch: Cidofovir, cyclosporin, tacrolimus làm tăng độc tính trên thận của kanamycin.

- Kanamycin làm giảm sản sinh ra vitamin K nội sinh, do đó làm tăng tác dụng của các thuốc chống đông đường uống.

Tương kỵ

Dung dịch kanamycin truyền tĩnh mạch tương kỵ với các thuốc sau: Amphotericin, barbiturat, clopromazin, các chất điện giải (Ca^{2+} , Mg^{2+} , citrat hoặc phosphat), heparin, hydrocortison, methicilin, methohexiton, nitrofurantoin, penicilin hoặc cephalosporin, phenytoin, prochlorperazin, sulfafurazol. Do đó, không được trộn lẫn kanamycin với các thuốc trên trong cùng một bơm tiêm hoặc cùng dung dịch tiêm truyền.

Độ ổn định và bảo quản

Bảo quản trong lọ kín tránh ánh sáng, nhiệt độ từ 15 - 30°C.

Không được dùng dung dịch kanamycin khi xuất hiện vẩn đục hoặc biến màu.

9. LEVOFLOXACIN

Tên chung quốc tế: Levofloxacin

Mã ATC: J01M A12

Tên thương mại: Tavanic, Levaquin, Cravit, Levocin

Dạng thuốc và hàm lượng

Viên nén bao phim 250 mg, 500 mg, 750 mg.

Thuốc tiêm 250 mg/50 ml, 500 mg/100 ml, 500 mg/20 ml.

Dược lý và cơ chế tác dụng

Levofloxacin là kháng sinh diệt khuẩn, do ức chế các enzym thiết yếu của vi khuẩn như topoisomerase II (DNA-gyrase) và topoisomerase IV, là những enzym xúc tác trong quá trình sao chép, phiên mã và tổng hợp DNA của vi khuẩn. Là đồng phân L-isome của ofloxacin, levofloxacin có tác dụng diệt khuẩn mạnh gấp nhiều lần so với đồng phân D-isome và tác dụng mạnh gấp khoảng 2 lần so với ofloxacin racemic. Levofloxacin có phổ kháng khuẩn rộng, tác dụng trên nhiều chủng vi khuẩn Gram âm và Gram dương, kể cả vi khuẩn kỵ khí. Các vi khuẩn nhạy cảm với thuốc bao gồm:

Vi khuẩn ưa khí Gram âm: *Enterobacter cloacae*, *E. coli*, *H. influenzae*, *H. parainfluenzae*, *Klebsiella pneumoniae*, *Legionella pneumophila*, *Moraxella catarrhalis*, *Proteus mirabilis*, *Pseudomonas aeruginosa*.

Vi khuẩn ưa khí Gram dương: *Bacillus anthracis*, *Staphylococcus aureus* nhạy cảm methicilin (meti-S), *Staphylococcus coagulase* âm tính nhạy cảm methicilin, *Streptococcus pneumoniae*, *Enterococcus faecalis*.

Vi khuẩn kỵ khí: *Fusobacterium*, *Peptostreptococcus*, *propionibacterium*, *Bacteroid fragilis*, *Prevotella*.

Vi khuẩn khác: *Chlamydia pneumoniae*, *Mycoplasma pneumoniae*.

Levofloxacin còn tác dụng trên *Mycobacterium tuberculosis* và *M. fortuitum*, đặc biệt trên *M. tuberculosis* đã kháng lại các thuốc chống lao thiết yếu (kháng đơn với rifampicin hoặc kháng đồng thời rifampicin và isoniazid).

Một số vi khuẩn kháng levofloxacin: *Enterococcus faecium*, *Staphylococcus aureus meti-R*, *Staphylococcus coagulase* âm tính *meti-R*.

Nghiên cứu *in vitro* cho thấy có sự kháng chéo giữa levofloxacin và các fluoroquinolon nhưng chưa thấy có kháng chéo giữa levofloxacin và các loại kháng sinh khác.

Dược động học

Hấp thu nhanh qua đường tiêu hóa; nồng độ đỉnh trong huyết tương đạt được sau khi uống 1 - 2 giờ; sinh khả dụng xấp xỉ 99%.

Phân bố rộng rãi trong các mô và dịch của cơ thể, kể cả ở da, chất nhầy phế quản và phổi; tuy nhiên thuốc khó thấm vào dịch não tủy. Levofloxacin gắn vào protein huyết tương khoảng 30 - 40%, chủ yếu với albumin. Thể tích phân bố $V_d \approx 1,25$ l/kg. Nồng độ thuốc trong huyết tương và diện tích dưới đường cong của levofloxacin sau khi

uống và dùng đường tĩnh mạch với liều tương đương gần như nhau.

Ít bị chuyển hóa trong cơ thể và thải trừ gần như hoàn toàn qua nước tiểu ở dạng còn nguyên hoạt tính, chỉ dưới 5% liều điều trị được tìm thấy trong nước tiểu dưới dạng chất chuyển hóa desmethyl và N-oxid (có rất ít hoạt tính sinh học).

Thải trừ qua phân < 4%. Thời gian bán thải của levofloxacin từ 6 - 8 giờ, kéo dài ở người bệnh suy thận.

Chỉ định

Levofloxacin là thuốc chống lao hàng hai, dùng phối hợp với các thuốc chống lao khác để điều trị lao kháng thuốc. Chỉ dùng levofloxacin khi các thuốc trị lao thiết yếu (thuốc lao hàng một) bị kháng hoặc bị chống chỉ định.

Chống chỉ định

Quá mẫn với levofloxacin hoặc các quinolon khác.

Thận trọng

Các quinolon dễ làm tăng nguy cơ viêm gân đặc biệt là gân gót chân (Achille), có thể dẫn tới đứt gân (xảy ra trong quá trình điều trị hay sau ngừng thuốc vài tháng). Thường gặp ở người có tuổi (trên 60 tuổi), đang dùng corticoid. Để đề phòng, cần điều chỉnh liều lượng thuốc hàng ngày ở người bệnh lớn tuổi theo mức lọc cầu thận và phải ngừng thuốc khi thấy xuất hiện đau, sưng, viêm hoặc đứt ở một gân.

Cũng như phần lớn các quinolon khác, levofloxacin có thể gây thoái hóa sụn ở khớp chịu trọng lực trên nhiều loài động vật non. Do đó, không sử dụng levofloxacin cho trẻ

dưới 6 tháng tuổi. Đối với trẻ em dưới 18 tuổi, sử dụng thận trọng sau khi cân nhắc giữa lợi ích và nguy cơ, khi vi khuẩn lao kháng với các thuốc chống lao hàng một và cần thiết sử dụng levofloxacin trong phác đồ điều trị.

Phải thận trọng ở người bệnh bị nhược cơ vì thuốc gây phong tỏa thần kinh cơ làm bệnh nặng thêm, không nên dùng levofloxacin ở người có tiền sử nhược cơ nặng.

Thuốc có thể gây phản ứng mẫn cảm với nhiều biểu hiện lâm sàng khác nhau, thậm chí sốc phản vệ. Cần ngừng thuốc ngay khi có các dấu hiệu đầu tiên của phản ứng mẫn cảm và áp dụng các biện pháp xử trí thích hợp (adrenalin, corticoid, thở oxy...).

Mẫn cảm với ánh sáng mức độ từ trung bình đến nặng đã được thông báo với nhiều kháng sinh nhóm fluoroquinolon, trong đó có levofloxacin với các biểu hiện: rát, ban đỏ, mụn nước, phù... Người bệnh cần tránh tiếp xúc trực tiếp với ánh sáng trong thời gian điều trị và phải ngừng thuốc khi xuất hiện các dấu hiệu tăng cảm với ánh sáng.

Levofloxacin và một số kháng sinh nhóm quinolon có thể gây phản ứng bất lợi trên thần kinh trung ương như rối loạn tâm thần, tăng áp lực nội sọ, kích thích thần kinh trung ương dẫn đến co giật, run rẩy, bồn chồn, đau đầu, mất ngủ, trầm cảm, lú lẫn, ảo giác, ác mộng, có ý định hoặc hành động tự sát (hiếm gặp). Cần thận trọng khi sử dụng cho người bệnh có các bệnh lý trên thần kinh trung ương như động kinh, xơ cứng mạch não... vì có thể tăng nguy cơ co giật.

Đã gặp viêm đại tràng màng giả do *Clostridium difficile* khi dùng levofloxacin, với các mức độ từ nhẹ đến đe dọa tính mạng. Cần chẩn đoán chính xác các trường hợp

tiêu chảy xảy ra trong thời gian người bệnh sử dụng thuốc để có biện pháp xử trí thích hợp.

Các quinolon (kể cả levofloxacin) có thể gây kéo dài khoảng QT trên điện tâm đồ dẫn đến loạn nhịp thất ở một số người bệnh. Tránh sử dụng thuốc trên người bệnh tiền sử có khoảng QT kéo dài, hạ kali máu, đang sử dụng các thuốc chống loạn nhịp nhóm IA (quinidin, procainamid...) hoặc nhóm III (amiodaron, sotalol...).

Levofloxacin có độc tính với gan, có thể gây viêm gan cấp. Nên ngừng thuốc ngay khi người bệnh xuất hiện chán ăn, buồn nôn, nôn, sốt, mệt mỏi, ngứa, vàng da, vàng mắt...

Giống như các quinolon khác, levofloxacin có thể gây tăng hay hạ đường huyết trên người bệnh đái tháo đường đang sử dụng thuốc hạ đường huyết đường uống hoặc insulin; do đó cần giám sát đường huyết chặt chẽ trong quá trình điều trị. Nếu xảy ra hạ đường huyết, cần ngừng levofloxacin và tiến hành các biện pháp xử trí thích hợp.

Thời kỳ mang thai

Không dùng levofloxacin cho phụ nữ có thai.

Thời kỳ cho con bú

Levofloxacin được phân bố vào sữa mẹ sau khi uống hoặc tiêm tĩnh mạch. Vì thuốc có nguy cơ tổn thương sụn khớp trên trẻ nhỏ, không cho con bú khi dùng levofloxacin.

Liều lượng và cách dùng

Thời điểm uống levofloxacin không phụ thuộc vào bữa ăn, tuy vậy nên dùng thuốc trước và sau bữa ăn 2 giờ. Không được dùng các thuốc kháng acid có chứa nhôm và

magnesi, chế phẩm có chứa kim loại nặng như sắt và kẽm, sucralfat trong vòng ít nhất 2 giờ trước và sau khi uống levofloxacin.

Levofloxacin chỉ được dùng bằng đường truyền tĩnh mạch chậm (60 - 90 phút), truyền nhanh sẽ dẫn đến nguy cơ hạ huyết áp. Không được dùng để tiêm bắp, tiêm vào ống sống, tiêm phúc mạc hoặc tiêm dưới da.

Liều lượng áp dụng cho cả đường uống và đường tĩnh mạch:

Người lớn và trẻ em từ 15 tuổi trở lên: 10 - 15mg/kg/ngày, uống 1 lần/ngày; liều thông thường là 750 - 1000 mg/ngày, uống 1 lần.

Trẻ em dưới 5 tuổi: 15 - 20 mg/kg/ngày, chia 2 lần sáng và tối.

Trẻ em trên 5 tuổi: 10 - 15 mg/kg/ngày, 1 lần/ngày.

Người bệnh suy thận hoặc thẩm tách máu: 750 - 1000 mg/ngày, 3 lần/tuần (không dùng hàng ngày) khi độ thanh thải creatinin < 30 ml/phút.

Người bệnh suy gan: Không cần hiệu chỉnh liều trong trường hợp suy gan vì levofloxacin được đào thải ra nước tiểu phần lớn dưới dạng không đổi.

Tác dụng không mong muốn (ADR)

Thường gặp, ADR > 1/100

Tiêu hoá: Buồn nôn, tiêu chảy.

Thần kinh: Mất ngủ, đau đầu.

Gan: Tăng enzym gan.

Da: Kích ứng nơi tiêm.

Ít gặp, $1/1000 < ADR < 1/100$

Thần kinh: Hoa mắt, chóng mặt, kích động, lo lắng.

Tiêu hoá: Đau bụng, đầy hơi, khó tiêu, nôn, táo bón.

Gan: Tăng bilirubin huyết.

Tiết niệu, sinh dục: Viêm âm đạo, nhiễm nấm candida sinh dục.

Da: Ngứa, phát ban, tăng cảm với ánh sáng.

Hiếm gặp, $ADR < 1/1000$

Tim mạch: Tăng hoặc hạ huyết áp, loạn nhịp.

Tiêu hoá: Viêm đại tràng màng giả, khô miệng, viêm dạ dày, phù lưỡi.

Cơ xương - khớp: Đau khớp, yếu cơ, đau cơ, viêm túi xương, viêm gân Achille.

Thần kinh: Co giật, giấc mơ bất thường, trầm cảm, rối loạn tâm thần.

Quá mẫn: Phù Quincke, sốc phản vệ, hội chứng Stevens - Johnson và Lyell.

Hướng dẫn xử trí ADR

Ngừng levofloxacin khi bắt đầu có các biểu hiện ban da hoặc bất kỳ dấu hiệu nào của phản ứng mẫn cảm hay phản ứng có hại trên thần kinh trung ương, trên đường huyết, trên tim,... Theo dõi sát người bệnh để phát hiện viêm đại tràng màng giả và có các biện pháp xử trí thích hợp khi xuất hiện tiêu chảy trong quá trình điều trị.

Nếu xuất hiện triệu chứng viêm gân cần ngừng ngay thuốc, để hai gân gót nghỉ với các dụng cụ cố định thích hợp hoặc nẹp gót chân và hội chẩn chuyên khoa.

Quá liều và xử trí

Quá liều có thể dẫn đến các triệu chứng trên hệ thần kinh trung ương như: chóng mặt, co giật, lú lẫn; rối loạn nhịp tim...

Không có thuốc giải độc đặc hiệu. Cần loại thuốc ngay khỏi dạ dày, theo dõi điện tâm đồ và bù dịch đầy đủ cho người bệnh. Thảm tách máu và thảm phân phúc mạc không loại được levofloxacin ra khỏi cơ thể.

Tương tác thuốc

- Các thuốc hạ đường huyết: Dùng đồng thời có thể làm tăng nguy cơ rối loạn đường huyết.

- Các thuốc kháng acid, sucralfat, ion kim loại, multivitamin: Sử dụng đồng thời có thể làm giảm hấp thu levofloxacin, nên uống các thuốc này cách xa levofloxacin ít nhất 2 giờ.

- Theophylin: Không thấy có tương tác khi dùng đồng thời. Tuy nhiên, nồng độ trong huyết tương và AUC theophylin thường tăng khi sử dụng cùng với các quinolon khác; nên cần giám sát chặt chẽ nồng độ theophylin và hiệu chỉnh liều nếu cần khi sử dụng đồng thời với levofloxacin.

- Các thuốc chống viêm không steroid: Có thể làm tăng nguy cơ kích thích thần kinh trung ương và co giật (do ức chế tác động của GABA).

Độ ổn định và bảo quản

Bảo quản ở nhiệt độ 15 - 25°C, trong lọ kín, tránh ánh sáng.

10. MOXIFLOXACIN HYDROCLORID

Tên chung quốc tế: Moxifloxacin hydrochloride

Mã ATC: J01M A14

Tên thương mại: Avelox, Actira, Vigamox, Moflag

Dạng thuốc và hàm lượng

Viên nén hoặc viên bao phim 400 mg

Thuốc tiêm 400 mg/250 ml

Dược lý và cơ chế tác dụng

Moxifloxacin diệt khuẩn do ức chế các enzym thiết yếu của vi khuẩn như topoisomerase II (ADN-gyrase) và topoisomerase IV, là những enzym xúc tác trong quá trình sao chép, phiên mã và tổng hợp ADN của vi khuẩn. Nhờ có các nhóm thế 8-methoxy và 7-diazabicyclononyl ở nhân 1,8-naphthyridin, moxifloxacin có tác dụng diệt khuẩn mạnh hơn và giảm được sự chọn lọc các thể đột biến kháng thuốc trên vi khuẩn Gram dương.

Moxifloxacin có tác dụng trên một số chủng mycobacteria như *Mycobacterium tuberculosis*, *M. avium complex*, *M. kansasii* và *M. fortuitum*. Mặc dù, moxifloxacin tác dụng trên *M. tuberculosis* đã kháng lại các thuốc chống lao như isoniazid, rifampin hay streptomycin

nhưng đã có bằng chứng cho thấy chủng *M. tuberculosis* kháng moxifloxacin và các fluoroquinolon khác.

Trên lâm sàng và cả *in vitro* moxifloxacin có tác dụng với hầu hết các chủng *Staphylococcus aureus* (chủng nhạy cảm với methicilin), *Streptococcus pneumoniae* (bao gồm cả chủng kháng penicilin), *S. anginosus*, *S. constellatus*, *Streptococcus pyogenes*, *Haemophilus influenzae*, *H. parainfluenzae*, *Klebsiella pneumoniae*, *Moraxella catarrhalis*, *Chlamydia pneumoniae*, *Mycoplasma pneumoniae*, *E. coli*, *Enterococcus faecalis*, *Proteus mirabilis*, *Enterobacter cloacae*, *Bacteroides fragilis*, *Clostridium perfringens* và *Peptostreptococcus*.

Moxifloxacin còn có tác dụng *in vitro* với *Staphylococcus epidermidis* (chủng nhạy cảm với methicilin), *Streptococcus agalactiae*, *Streptococcus pneumoniae* (chủng kháng penicilin) nhóm *Streptococcus viridans*, *Citrobacter freundii*, *K. oxytoca*, *Legionella pneumophila*, *Actinomyces*, *Bilophila wadsworthia*, *Eubacterium*, *Fusobacterium* spp, *Lactobacillus*, *Porphyromonas* và *Prevotella* spp. Tuy vậy, cho đến nay, hiệu lực và độ an toàn của moxifloxacin đối với các bệnh nhiễm khuẩn do các vi khuẩn trên gây ra vẫn chưa được thử nghiệm lâm sàng đầy đủ.

So với một số quinolon khác (ciprofloxacin, levofloxacin và ofloxacin), moxifloxacin có tác dụng *in vitro* tốt hơn đối với *Streptococcus pneumoniae* (bao gồm cả chủng kháng penicilin) và có tác dụng tương đương đối với các vi khuẩn Gram âm và những vi khuẩn gây viêm phổi không điển hình (*Chlamydia pneumoniae*, *Mycoplasma pneumoniae*, *Legionella* spp).

Dược động học

Sau khi uống, thuốc được hấp thu nhanh qua đường tiêu hóa. Sinh khả dụng khoảng 90%. Thức ăn không ảnh hưởng đến hấp thu thuốc. Moxifloxacin đạt nồng độ tối đa trong huyết tương sau khi uống 0,5 - 4 giờ.

Gắn với protein huyết tương khoảng 30 - 50%. Thể tích phân bố đạt khoảng 1,7 - 2,7 l/kg. Thuốc được phân bố rộng khắp cơ thể (trong nước bọt, dịch tiết ở mũi và phế quản, niêm mạc xoang, dịch trong nốt phỏng ở da, mô dưới da và cơ xương...).

Moxifloxacin được chuyển hóa qua phản ứng liên hợp với glucuronid và sulfat, không chuyển hóa qua hệ cytochrom P450.

Thời gian bán thải khoảng 12 giờ. Thải trừ qua nước tiểu (20% ở dạng còn nguyên hoạt tính) và qua phân (25% dưới dạng chưa chuyển hóa).

Chỉ định

Moxifloxacin là thuốc điều trị lao hàng hai, dùng phối hợp với các thuốc chống lao khác để điều trị lao kháng thuốc. Chỉ dùng moxifloxacin khi các thuốc trị lao thiết yếu (thuốc lao hàng một như rifampicin hay isoniazid) bị kháng hoặc bị chống chỉ định.

Chống chỉ định

Quá mẫn với moxifloxacin hoặc với các quinolon khác.

Thận trọng

Các quinolon dễ làm tăng nguy cơ viêm gân và đứt

gân. Thường gặp ở người có tuổi (trên 60 tuổi), đang dùng corticoid. Phải ngừng thuốc khi thấy xuất hiện đau, sưng, viêm hoặc đứt ở một gân.

Thận trọng ở người bệnh bị nhược cơ vì thuốc gây phong tỏa thần kinh cơ làm bệnh nặng thêm, không nên dùng moxifloxacin ở người có tiền sử nhược cơ nặng.

Đối với trẻ em dưới 18 tuổi, sử dụng thận trọng sau khi cân nhắc giữa lợi ích và nguy cơ trên trẻ, khi vi khuẩn lao kháng với thuốc chống lao hàng một và cần thiết sử dụng moxifloxacin trong phác đồ điều trị.

Các quinolon (kể cả moxifloxacin) có thể gây kéo dài khoảng QT trên điện tâm đồ dẫn đến loạn nhịp thất ở một số người bệnh. Tránh sử dụng thuốc trên người bệnh tiền sử có khoảng QT kéo dài, hạ kali máu, đang sử dụng các thuốc chống loạn nhịp nhóm IA (quinidin, procainamid...) hoặc nhóm III (amiodaron, sotalol...). Nên thận trọng khi sử dụng moxifloxacin ở người bệnh có rối loạn nhịp tim như nhịp chậm và thiếu máu cơ tim cấp.

Moxifloxacin và một số kháng sinh nhóm quinolon có thể gây phản ứng bất lợi trên thần kinh trung ương như rối loạn tâm thần, tăng áp lực nội sọ, kích thích thần kinh trung ương dẫn đến co giật, run rẩy, bồn chồn, đau đầu, mất ngủ, trầm cảm, lú lẫn, ảo giác. Cần thận trọng khi sử dụng cho người có các bệnh lý trên thần kinh trung ương như động kinh, xơ cứng mạch não... vì có thể gây cơn co giật.

Viêm đại tràng màng giả do *Clostridium difficile* đã gặp khi dùng moxifloxacin, với các mức độ từ nhẹ đến đe dọa tính mạng. Cần chẩn đoán chính xác các trường hợp tiêu chảy xảy ra trong thời gian người bệnh sử dụng thuốc để có biện pháp xử trí thích hợp.

Thuốc có thể gây phản ứng mẫn cảm với nhiều biểu hiện lâm sàng khác nhau, thậm chí sốc phản vệ. Cần ngừng thuốc ngay khi có các dấu hiệu đầu tiên của phản ứng mẫn cảm và áp dụng các biện pháp xử trí thích hợp (adrenalin, corticoid, thở oxy...).

Mẫn cảm với ánh sáng mức độ từ trung bình đến nặng đã được thông báo với nhiều kháng sinh nhóm fluoroquinolon, trong đó có moxifloxacin với các biểu hiện: rát, ban đỏ, mụn nước, phù... Người bệnh cần tránh tiếp xúc trực tiếp với ánh sáng trong thời gian điều trị và phải ngừng thuốc khi xuất hiện các dấu hiệu tăng cảm với ánh sáng.

Thời kỳ mang thai

Không dùng moxifloxacin cho phụ nữ có thai do nguy cơ độc tính trên thai nhi.

Thời kỳ cho con bú

Moxifloxacin được phân bố vào sữa chuột thực nghiệm. Vì thuốc có nguy cơ tổn thương sụn khớp trên trẻ nhỏ, không cho con bú khi dùng moxifloxacin.

Liều lượng và cách dùng

Thuốc được dùng theo đường uống hoặc truyền tĩnh mạch chậm (trên 60 phút). Không được dùng để tiêm bắp, tiêm vào ống sống, tiêm phúc mạc hoặc tiêm dưới da. Không được dùng các thuốc kháng acid có chứa nhôm và magesi hoặc calci; thuốc có chứa các ion kim loại như sắt; sucralfat, multivitamin hay các chế phẩm có chứa kẽm, didanosin trong vòng 4 giờ trước và 8 giờ sau khi uống moxifloxacin.

Liều cho người lớn và trẻ em từ 15 tuổi trở lên: 400

mg, 1 lần/ngày, phối hợp với các thuốc điều trị lao khác theo phác đồ.

Người bệnh suy thận và suy gan: Không cần thay đổi liều với người bệnh suy thận, suy gan nhẹ và vừa, người cao tuổi.

Tác dụng không mong muốn (ADR)

Thường gặp, ADR > 1/100

Tiêu hoá: Buồn nôn, nôn, tiêu chảy.

Thần kinh: Chóng mặt, đau đầu.

Ít gặp, 1/1000 < ADR < 1/100

Tim mạch: Rung nhĩ, nhịp tim chậm, khoảng QT kéo dài, đánh trống ngực, suy tim, viêm mạch.

Tiêu hoá: Đau bụng, khô miệng, khó tiêu, rối loạn vị giác thường ở mức độ nhẹ, táo bón.

Thần kinh: Đau đầu, co giật, trầm cảm, lú lẫn, run rẩy, mất ngủ, bồn chồn, lo lắng, ngủ gà.

Da: Ngứa, ban đỏ, tăng cảm với ánh sáng.

Cơ xương: Đau khớp, đau cơ.

Hiếm gặp, ADR < 1/1000

Đứt gân Achille và các gân khác.

Tiêu hóa: Viêm đại tràng màng giả.

Thần kinh: Ảo giác, rối loạn tầm nhìn, suy nhược, có ý nghĩ tự sát.

Hướng dẫn xử trí ADR

Ngừng moxifloxacin khi bắt đầu có các biểu hiện ban da hoặc bất kỳ dấu hiệu nào của phản ứng mẫn cảm hay phản ứng có hại trên thần kinh trung ương, trên tim...

Theo dõi sát người bệnh để phát hiện viêm đại tràng màng giả và có các biện pháp xử trí thích hợp khi xuất hiện tiêu chảy trong quá trình điều trị.

Nếu xuất hiện triệu chứng viêm gân cần ngừng ngay thuốc, để hai gân gót nghỉ với các dụng cụ cố định thích hợp hoặc nẹp gót chân và hội chẩn chuyên khoa.

Quá liều và xử trí

Không có thuốc giải độc đặc hiệu. Cần loại thuốc ngay khỏi dạ dày, theo dõi điện tâm đồ, điều trị triệu chứng và bù dịch đầy đủ cho người bệnh. Thẩm tách máu và thẩm phân phúc mạc loại trừ được rất ít moxifloxacin ra khỏi cơ thể (khoảng 3 - 9%).

Tương tác thuốc

Sử dụng moxifloxacin với các thuốc cisaprid, erythromycin, thuốc chống trầm cảm 3 vòng, thuốc chống loạn thần, thuốc chống loạn nhịp nhóm IA (quinidin, procainamid...) hoặc nhóm III (amiodaron, sotalol...) làm tăng nguy cơ kéo dài khoảng QT.

Các thuốc kháng acid, sucralfat, ion kim loại, vitamin tổng hợp, didanosin sử dụng đồng thời có thể làm giảm hấp thu moxifloxacin, nên uống các thuốc này cách xa moxifloxacin ít nhất trước 4 giờ hoặc sau 8 giờ.

Sử dụng đồng thời moxifloxacin với các thuốc chống viêm không steroid có thể làm tăng nguy cơ kích thích thần kinh trung ương và co giật.

Moxifloxacin làm tăng tác dụng chống đông máu, thời gian prothrombin kéo dài, tăng chỉ số INR khi dùng cùng warfarin; cần theo dõi thời gian prothrombin và tình trạng đông máu trong quá trình điều trị.

Độ ổn định và bảo quản

Bảo quản trong lọ kín, ở nhiệt độ 15 - 30°C, tránh ẩm, tránh ánh sáng.

11. ACID PARA-AMINOSALICYLIC (PAS)

Tên chung quốc tế: Acid aminosalicylic

Tên khác: Acidum aminosalicylicum, 4-Aminosalicylate acid, para-aminosalicylic acid, 4-ASA, PAS

Mã ATC: J04AA01

Tên thương mại, dạng thuốc và hàm lượng

Acid aminosalicylicer: Thuốc cốm bao tan trong ruột (4 g/gói)

PAS 1000 (Aminosalicylic natridihydrat): viên nén 1 g

Dược lý và cơ chế tác dụng

Acid aminosalicylic chỉ có tác dụng đặc hiệu với *Mycobacterium tuberculosis* với cơ chế tác dụng kìm khuẩn tương tự các sulfonamid: thuốc ức chế tổng hợp acid folic ở vi khuẩn nhạy cảm bằng việc ức chế sự chuyển từ acid aminobenzoic sang acid dihydrofolic.

Kháng thuốc tiên phát và mắc phải của *M. tuberculosis* đối với acid aminosalicylic đã được báo cáo trên cả *in vitro*

và *in vivo*. Các chủng kháng thuốc phát triển nhanh nếu acid aminosalicylic dùng đơn độc để điều trị lao, nhưng khi dùng phối hợp với các thuốc điều trị lao khác, kháng thuốc xuất hiện ít hơn hoặc không xuất hiện. Chưa có bằng chứng về kháng thuốc chéo giữa acid aminosalicylic và các thuốc điều trị lao khác.

Dược động học

Acid aminosalicylic hấp thu khá tốt qua đường uống. Thuốc đạt nồng độ đỉnh trong huyết tương sau khi uống từ 1 - 4 giờ.

Acid aminosalicylic phân bố rộng rãi vào các mô và dịch cơ thể bao gồm phổi, thận, gan, dịch màng bụng, dịch màng phổi, màng hoạt dịch với nồng độ xấp xỉ nồng độ thuốc trong huyết tương, thuốc có thể qua được hàng rào màng não với nồng độ 10 - 50% so với nồng độ thuốc trong huyết tương khi màng não bị viêm. 50 - 73% thuốc liên kết với protein huyết tương. Một lượng nhỏ thuốc được tìm thấy trong sữa mẹ và mật.

Acid aminosalicylic bị chuyển hoá ở niêm mạc ruột và gan thông qua phản ứng acetyl hóa thành hai chất chuyển hóa chính là N-acetyl-p-acid aminosalicylic và p-aminosalicylic acid.

Thời gian bán thải của acid aminosalicylic xấp xỉ 1 giờ. Acid aminosalicylic và chất chuyển hóa của nó được bài tiết qua nước tiểu nhờ lọc ở cầu thận và bài tiết vào ống thận. Ở người có chức năng thận bình thường, 77% lượng thuốc được thải trừ qua nước tiểu trong vòng 24 giờ. Acid aminosalicylic và các chất chuyển hóa của nó bị tích lũy ở người bệnh suy thận nặng.

Chỉ định

Acid aminosalicylic là thuốc chống lao hàng hai, được chỉ định phối hợp với các thuốc chống lao khác để điều trị lao kháng thuốc.

Chống chỉ định

Quá mẫn với acid aminosalicylic.

Suy thận.

Thận trọng

Theo dõi chặt chẽ trong suốt 3 tháng đầu điều trị với acid aminosalicylic. Ngừng thuốc ngay khi có những biểu hiện của hiện tượng quá mẫn (phát ban, sốt, hiếm gặp là chán ăn, buồn nôn, tiêu chảy). Thận trọng khi sử dụng cho người bệnh suy gan, loét dạ dày, thiếu hụt G6PD. Với hoạt chất ở dạng muối natri, cần thận trọng ở người bệnh suy tim sung huyết.

Thời kỳ mang thai

Không nên sử dụng cho phụ nữ có thai do thiếu dữ liệu nghiên cứu.

Thời kỳ cho con bú

Do thuốc qua được sữa mẹ, không nên sử dụng cho phụ nữ đang cho con bú.

Liều lượng và cách dùng

Phối hợp cùng các thuốc lao hàng hai khác theo phác đồ để điều trị lao đa kháng. Dùng đường uống, nên uống cùng đồ ăn hoặc thức uống có pH < 5 (nước táo, sữa chua, bưởi...).

Liều cho người lớn và trẻ em từ 15 tuổi trở lên: 4 g/lần, ngày 2 - 3 lần.

Liều cho trẻ em dưới 15 tuổi: 200 - 300 mg/kg/ngày, chia 2 - 4 lần, tối đa 10 g/ngày.

Tác dụng không mong muốn (ADR)

Tác dụng không mong muốn của acid aminosalicylic thường gặp là rối loạn trên hệ tiêu hóa (nôn, buồn nôn, đau bụng, tiêu chảy) và phản ứng quá mẫn. Có thể gặp thiếu năng tuyến giáp có hồi phục (nguy cơ tăng lên khi sử dụng đồng thời với ethionamid).

Thường gặp, ADR > 1 /100

Da: Phát ban.

Tiêu hóa: Nôn, buồn nôn, tiêu chảy, đau bụng, chán ăn.

Gan: Vàng da, tăng enzym gan (21%).

Thiếu năng tuyến giáp.

Ít gặp, 1/1000 < ADR < 1/100

Tiêu hóa: Giảm cân, giảm cholesterol huyết tương, giảm acid folic, phân nhiễm mỡ, giảm hấp thu vitamin B12.

Hiếm gặp, ADR < 1/1000

Tiêu hoá: Loét, xuất huyết dạ dày.

Máu: Mất bạch cầu hạt, methemoglobin huyết, giảm tiểu cầu.

Tiết niệu: Nước tiểu sậm màu, xuất hiện tinh thể trong nước tiểu.

Hướng dẫn xử trí ADR

Rối loạn tiêu hóa

Điều trị các triệu chứng buồn nôn, tiêu chảy. Dùng thuốc cùng bữa ăn. Nếu không hiệu quả nên ngừng thuốc. Cân nhắc bổ sung vitamin B12 với người bệnh sử dụng thuốc ít nhất một tháng.

Phản ứng quá mẫn

Nếu có biểu hiện của phản ứng quá mẫn, nên ngừng thuốc ngay lập tức. Khi các triệu chứng trên mất đi, có thể sử dụng lại thuốc bằng việc bắt đầu từ liều nhỏ và tăng dần liều đến khi đạt liều khuyến cáo. Nếu vẫn xuất hiện sốt nhẹ hoặc phản ứng ở da, có thể giảm liều (dùng liều thấp hơn liền kề trước đó) hoặc duy trì liều hiện tại thêm một chu kỳ nữa (2 ngày) trước khi tiếp tục tăng liều.

Quá liều và xử trí

Loại thuốc khỏi dạ dày bằng cách gây nôn hoặc rửa dạ dày. Điều trị triệu chứng và hỗ trợ.

Tương tác thuốc

- Các thuốc điều trị lao: Tăng tác dụng phụ trên hệ tiêu hóa và độc với gan khi sử dụng đồng thời với ethionamid, isoniazid.

- Acid aminosalicylic làm tăng hoạt tính chống đông và có khả năng gây giảm prothrombin huyết, cần hiệu chỉnh liều thuốc chống đông đường uống.

- Probenecid: Làm tăng độc tính của thuốc do làm chậm thải trừ thuốc qua thận.

- Diphenhydramin: Làm giảm hấp thu acid aminosalicylic, do vậy không nên sử dụng đồng thời.

- Acid aminosalicylic làm giảm hấp thu digoxin, làm tăng khả năng hình thành tinh thể niệu khi dùng đồng thời với amoni clorid.

Độ ổn định và bảo quản

Đễ bị hỏng khi tiếp xúc với ẩm, nóng hoặc ánh sáng. Bảo quản thuốc dạng cốm trong tủ lạnh hoặc tủ mát, dạng viên nén có thể được bảo quản ở nhiệt độ phòng, tránh ẩm, nóng hoặc ánh sáng. Không sử dụng thuốc nếu bao bì bị hở hoặc thuốc bị thay đổi màu sắc.

12. CYCLOSERIN

Tên chung quốc tế: Cycloserine

Tên khác: Cicloserina, Cycloserinum

Mã ATC: J04AB01, QJ04AB01

Tên thương mại: Seromycin, Dong-A Cycloserine, Coxerin 250

Dạng thuốc và hàm lượng: Viên nang 250 mg

Dược lý và cơ chế tác dụng

Cycloserin là kháng sinh tách ra từ môi trường nuôi cấy *Streptomyces orchidaceus* hoặc *Streptomyces garyphalus* và cũng được sản xuất bằng phương pháp tổng hợp hóa học. Thuốc có cấu trúc giống acid amin D-alanin, vì vậy cycloserin ức chế sự chuyển đổi L-alanin thành D-

alanin trong quá trình tổng hợp vách tế bào vi khuẩn. Cycloserin ức chế cả vi khuẩn nội bào và ngoại bào.

Cycloserin có tác dụng kìm khuẩn hay diệt khuẩn tùy theo nồng độ của thuốc tại vị trí tổn thương và tính nhạy cảm của vi khuẩn gây bệnh. Nồng độ ức chế tối thiểu của cycloserin đối với *Mycobacterium tuberculosis* là 25 µg/ml.

Phổ tác dụng: Cycloserin có tác dụng *in vitro* và *in vivo* đối với *Mycobacterium tuberculosis*, *M. bovis*, một số chủng *M. kansasii*, *M. marinum*, *M. ulcerans*, *M. avium*, *M. smegmatis* và *M. intracellulare*. Thuốc cũng có tác dụng đối với một số vi khuẩn Gram dương và Gram âm bao gồm *Staphylococcus aureus*, *Enterobacter* và *Escherichia coli*.

Kháng thuốc: Kháng thuốc tiên phát và mắc phải đã được ghi nhận *in vitro* và *in vivo* ở các chủng *M. tuberculosis*. Khi sử dụng cycloserin đơn độc, các chủng *M. tuberculosis* lúc đầu nhạy cảm trở thành kháng nhanh chóng, song khi dùng cycloserin phối hợp với nhiều thuốc chống lao khác, kháng thuốc xảy ra chậm hơn hoặc bị ngăn chặn. Chưa có bằng chứng về kháng chéo giữa cycloserin và các thuốc chống lao khác.

Chỉ sử dụng cycloserin trong điều trị lao đa kháng. Cycloserin chỉ ở mức độ kìm khuẩn, do đó cần phối hợp với các thuốc chống lao còn hiệu lực khác trong phác đồ lao đa kháng.

Dược động học

Sau khi uống, 70 - 90% cycloserin được hấp thu nhanh chóng. Thức ăn giàu chất béo làm giảm nồng độ đỉnh trong huyết tương, kéo dài thời gian đạt nồng độ tối đa và thời gian bán thải mà không ảnh hưởng tới diện tích dưới đường

cong (AUC). Sinh khả dụng của cycloserin không bị ảnh hưởng bởi nước cam hay các thuốc kháng acid, có thể cho hiệu quả nhất khi uống lúc đói.

Cycloserin phân bố rộng rãi vào hầu hết các mô và dịch trong cơ thể gồm có phổi, dịch cổ trướng, dịch màng phổi, dịch khớp với nồng độ xấp xỉ bằng nồng độ trong huyết thanh. Cycloserin cũng phân bố vào mật, đờm và mô bạch huyết. Nồng độ thuốc trong dịch não tủy bằng 50 - 80% nồng độ thuốc trong huyết tương ở người bệnh có màng não không viêm và bằng 80 - 100% nồng độ thuốc trong huyết tương ở người bệnh có màng não bị viêm. Thuốc không liên kết với protein huyết tương. Cycloserin dễ dàng qua nhau thai và phân bố vào nước ối. Cycloserin qua được sữa mẹ.

Khi uống, thuốc được chuyển hóa 35% qua gan.

Thời gian bán thải của cycloserin xấp xỉ 10 giờ ở người bệnh có chức năng thận bình thường. Nồng độ cycloserin trong huyết tương cao hơn và thời gian bán thải kéo dài hơn ở người bệnh có chức năng thận giảm. Ở người bệnh có chức năng thận bình thường, 60 - 70% một liều uống cycloserin được thải trừ dưới dạng không đổi qua lọc cầu thận vào nước tiểu trong 24 giờ. Tốc độ thải trừ tối đa trong vòng 2 - 6 giờ đầu, khoảng 50% liều dùng được thải dưới dạng không biến đổi trong vòng 12 giờ. Thải trừ một lượng nhỏ qua phân. Cycloserin có thể bị tích lũy đến nồng độ độc ở người bệnh suy thận. Có thể loại thuốc ra khỏi cơ thể bằng thẩm phân máu.

Chỉ định

Thuốc chống lao hàng hai, dùng kết hợp với các thuốc chống lao khác để điều trị bệnh lao đa kháng thuốc.

Chống chỉ định

Quá mẫn với cycloserin.

Động kinh, trầm cảm, lo âu nặng, loạn tâm thần.

Suy thận nặng.

Nghiện rượu.

Thận trọng

Cần lưu ý khi người bệnh dùng quá 500 mg/ngày. Cycloserin có khoảng điều trị hẹp, vì vậy cần hiệu chỉnh liều theo nồng độ thuốc trong huyết tương. Theo dõi nồng độ thuốc trong máu ít nhất 1 lần/tuần ở bệnh nhân suy thận nặng, bệnh nhân dùng quá 500 mg/ngày và bệnh nhân có những dấu hiệu về nhiễm độc thần kinh. Ngộ độc cycloserin liên quan chặt chẽ tới nồng độ thuốc quá nhiều trong máu ($> 35 \mu\text{g/ml}$), cần hiệu chỉnh liều sao cho nồng độ thuốc trong máu luôn dưới $35 \mu\text{g/ml}$.

Rối loạn tâm thần, có ý định tự sát là tác dụng không mong muốn nguy hiểm nhất, cần ngừng sử dụng thuốc ngay khi gặp tác dụng phụ này. Ngừng điều trị hoặc giảm liều nếu người bệnh xuất hiện triệu chứng độc trên thần kinh.

Cần tiến hành các xét nghiệm đánh giá chức năng thận, gan và huyết học trong suốt liệu trình điều trị cycloserin. Liều lượng và tần suất sử dụng cycloserin nên được giảm ở bệnh nhân suy thận, bởi độc tính cấp có thể xảy ra ở liều thường dùng ở những bệnh nhân này. Ngừng điều trị nếu xảy ra phản ứng quá mẫn hoặc phản ứng trên da.

Thời kỳ mang thai

Không đủ bằng chứng về tính an toàn của thuốc đối

với sự phát triển của thai nhi. Phải cân nhắc giữa lợi ích và nguy cơ khi sử dụng cycloserin cho phụ nữ mang thai do thuốc qua được hàng rào nhau thai.

Thời kỳ cho con bú

Do nguy cơ gặp tác dụng không mong muốn của cycloserin ở trẻ đang bú mẹ, cho trẻ ngừng bú khi người mẹ bắt buộc phải dùng cycloserin.

Liều lượng và cách dùng

Dùng theo đường uống, phối hợp với các thuốc chống lao khác theo phác đồ để điều trị lao đa kháng thuốc.

Thức ăn làm giảm hấp thu của thuốc, tốt nhất nên uống khi đói.

Nên phối hợp cycloserin với vitamin B6 (Người lớn: Bổ sung 50 mg vitamin B6 cho mỗi 250 mg cycloserin. Trẻ em: Dùng 1 - 2 mg/kg/ngày, tổng liều 10 - 50 mg/ngày).

Liều cho người lớn: 10 - 15 mg/kg/ngày. Tối đa 1 g/ngày. Thông thường sử dụng liều 500 -750 mg/ngày chia 2 lần. Liều trên 500 mg/ngày thường gặp độc tính nhiều hơn.

Liều cho trẻ em: Có thể bắt đầu với liều 10 - 20 mg/kg/ngày chia 2 lần. Điều chỉnh liều theo nồng độ thuốc trong máu và đáp ứng của thuốc (tối đa 1 g/ngày).

Người suy thận: Giảm liều theo mức độ suy thận và nồng độ thuốc trong máu.

Tác dụng không mong muốn (ADR)

Các tác dụng không mong muốn thường gặp nhất thuộc hệ thần kinh trung ương, thường xuất hiện nhiều vào

2 tuần đầu điều trị và mất đi khi ngừng thuốc. Các biểu hiện thường thấy là ngủ gà, đau đầu, run rẩy, loạn vận ngôn, chóng mặt, lú lẫn, hốt hoảng, kích thích, trạng thái tâm thần, có ý định tự tử, hoang tưởng, phản ứng giảm trương lực, co giật cơ, rung giật cổ chân, tăng phản xạ, loạn thị, liệt nhẹ, cơ co cứng giật rung hoặc mất ý thức. Dùng liều cao cycloserin hoặc uống rượu trong khi điều trị sẽ làm tăng nguy cơ co giật.

Rất hiếm gặp viêm gan.

Thường gặp, ADR > 1/100

Thần kinh trung ương: Đau đầu, hoa mắt, lo âu, chóng mặt, ngủ gà, run rẩy, co giật, trầm cảm, giảm trí nhớ.

Ít gặp, 1/1000 < ADR < 1/100

Thần kinh trung ương: Rối loạn tâm thần, thay đổi nhân cách, kích thích, hung dữ, có ý định tự tử.

Hiếm gặp, ADR < 1/1000

Da: Ban đỏ, nhạy cảm ánh sáng.

Máu: Thiếu máu nguyên hồng cầu khổng lồ, thiếu máu nguyên hồng cầu khổng lồ, thiếu máu nguyên bào sắt.

Chuyển hóa: Giảm hấp thu calci, magnesi; giảm tổng hợp protein.

Tác dụng khác: Thiếu vitamin B12, thiếu acid folic, loạn nhịp tim, suy tim sung huyết, tăng enzym gan.

Hướng dẫn xử trí ADR

Trên hệ thần kinh trung ương

Đánh giá các nguyên nhân khác có thể ảnh hưởng tới hệ thần kinh.

Tăng liều vitamin B6 tới tối đa (200 mg/ngày).

Ngừng sử dụng cycloserin và điều trị bằng các thuốc an thần, chống động kinh nếu cần.

Trên hệ thần kinh ngoại biên

Tăng liều vitamin B6 tới tối đa 200 mg/ngày.

Điều trị bằng thuốc (NSAID, thuốc chống trầm cảm ba vòng,...).

Có thể giảm liều cycloserin, hiếm khi phải ngừng cycloserin.

Quá liều và xử trí

Các biểu hiện của quá liều là đau đầu, chóng mặt, lú lẫn, ngủ gà, tăng kích thích, dị cảm, loạn vận ngôn và rối loạn tâm thần. Liệt nhẹ, co giật và hôn mê có thể xảy ra khi dùng quá liều cycloserin.

Các biện pháp xử trí bao gồm điều trị triệu chứng và chăm sóc hỗ trợ.

- Điều trị triệu chứng:

+ Bảo vệ và làm thông thoáng đường thở cho người bệnh.

+ Dùng than hoạt, gây nôn và/hoặc rửa dạ dày để loại bỏ thuốc chưa hấp thu từ đường tiêu hóa.

- Điều trị hỗ trợ:

+ Dùng thuốc chống co giật để kiểm soát co giật.

+ Dùng 200 - 300 mg vitamin B6 hàng ngày chia nhiều lần để điều trị ngộ độc thần kinh.

+ Có thể lọc máu nhưng nên dành cho bệnh nhân có nguy cơ đe dọa tính mạng mà đáp ứng kém hoặc không đáp ứng với phương pháp điều trị không xâm lấn.

Tương tác thuốc

- Rượu: Chống chỉ định dùng cycloserin ở người bệnh nghiện rượu do tăng nguy cơ động kinh. Người bệnh nghiện rượu mạn tính nếu dùng cycloserin cần được kiểm soát huyết học, chức năng thận, chức năng gan. Cơ chế tương tác chưa rõ, có thể rượu làm giảm độ thanh thải cycloserin và gây độc tính.

- Ethionamid, isoniazid: Tăng tác dụng không mong muốn trên hệ thần kinh trung ương như chóng mặt, buồn nôn,... kể cả động kinh. Cần theo dõi chặt chẽ và giảm liều nếu cần thiết khi người bệnh phải sử dụng đồng thời các thuốc trên.

- Vitamin B6: Cycloserin có tính đối kháng với vitamin B6 và làm tăng thải trừ vitamin B6 ở thận; nhu cầu về vitamin B6 có thể tăng ở người bệnh dùng cycloserin.

- Phenytoin: Cycloserin ức chế chuyển hoá ở gan của phenytoin. Cần theo dõi người bệnh nếu dùng đồng thời 2 thuốc này các dấu hiệu ngộ độc phenytoin và giảm liều phenytoin nếu cần.

Độ ổn định và bảo quản

Bảo quản trong bao bì kín ở nhiệt độ tốt nhất ở 15 - 25°C. Cycloserin bền vững trong môi trường kiềm nhưng bị phân hủy nhanh trong môi trường trung tính hoặc acid.

13. ETHIONAMID/PROTHIONAMID

Tên chung quốc tế: Ethionamide Prothionamide

Tên khác: Ethionamidum, Etionamid Protionamida, Protionmidum, Protionamidi

Mã ATC: Ethionamid: J04AD03, QJ04AD03
Prothionamid: J04AD01, QJ04AD01

Tên thương mại: Ethionamid: Ethionamid Tablet, Trecator Prothionamid: Prothionamide, Ethide P

Dạng thuốc và hàm lượng:

Viên nén bao phim chứa 250 mg ethionamid/prothionamid

Ehionamid, prothionamid là các dẫn xuất của acid isonicotinic, khác nhau ở nhóm thế: ethionamid (nhóm ethyl) và prothionamid (nhóm propyl). Do phần mang tác dụng dược lý trong cấu trúc phân tử là giống nhau nên vi khuẩn lao có sự đề kháng chéo giữa ethionamid và prothionamid.

Dược lý và cơ chế tác dụng

Thionamid (ethionamid/prothionamid) có tác dụng đặc hiệu đối với vi khuẩn lao. Cơ chế tác dụng của thuốc chưa được biết rõ, có thể là do ức chế tổng hợp peptid. *In vitro* và *in vivo*, prothionamid tác dụng với *M. tuberculosis*, *M. bovis*, *M. kansasii*, *M. intracellulare* và một số chủng *M. avium complex* (MAC). Thuốc cũng có hiệu quả phòng thí nghiệm với *M. leprae* trong bệnh phong ở chuột nhắt. Trên *in vitro*, nồng độ ức chế tối thiểu (MIC) của thuốc trên các chủng *Mycobacterium* nhạy cảm vào khoảng 0,6 - 10 µg/ml.

Kháng thuốc: Kháng thuốc ban đầu hay mắc phải của thuốc đã ghi nhận được trên *in vitro* và *in vivo* ở *M. tuberculosis*. Các chủng vi khuẩn lao lúc đầu nhạy cảm trở thành kháng nhanh chóng khi sử dụng thionamid đơn độc để điều trị lao. Khi dùng thionamid phối hợp với nhiều thuốc chống lao khác, kháng thuốc xuất hiện chậm hơn hoặc bị ngăn chặn. Do có cấu trúc hóa học giống như thioacetazon nên thionamid có kháng chéo không đồng đều với thioacetazon: vi khuẩn kháng với thioacetazon thường vẫn nhạy cảm với các thionamid nhưng ngược lại các trực khuẩn kháng với thionamid thường kháng với thioacetazon (> 70%). Đến nay, chưa có bằng chứng về kháng chéo giữa thionamid với cycloserin, PAS và streptomycin. Có hiện tượng kháng chéo mức độ nhẹ giữa các thionamid với thuốc có cấu trúc tương tự là isoniazid, tuy nhiên phần lớn các chủng *M. tuberculosis* kháng isoniazid hay kháng ethionamid thường nhạy cảm với thuốc còn lại.

Dược động học

Thuốc được hấp thu gần như hoàn toàn theo đường uống.

Thuốc được chuyển hóa gần như hoàn toàn thành dạng có hoạt tính và không có hoạt tính tại gan.

Thuốc được phân bố nhanh và rộng trong mô và dịch cơ thể với nồng độ thuốc trong huyết tương và các cơ quan gần bằng nhau. Thuốc vào dịch não tủy với nồng độ trung bình xấp xỉ nồng độ trong huyết tương, qua nhau thai và có thể phân bố vào sữa mẹ. Thuốc liên kết 30% với protein huyết tương.

Chất chuyển hóa có hoạt tính và không còn hoạt tính được bài tiết qua nước tiểu. Chỉ có một lượng nhỏ thionamid bị loại bởi lọc máu.

Chỉ định

Thionamid (ethionamid/prothionamid) là thuốc điều trị lao hàng hai dùng phối hợp với các thuốc chống lao khác để điều trị lao đa kháng. Chỉ dùng thionamid khi các thuốc trị lao thiết yếu (thuốc lao hàng một) bị kháng hoặc chống chỉ định. Do kháng thuốc của vi khuẩn có thể phát triển nhanh nếu chỉ điều trị bằng thionamid đơn độc, phải dùng phối hợp với ít nhất 3 loại thuốc chống lao khác còn hiệu lực đối với người bệnh.

Chống chỉ định

Quá mẫn với thionamid.

Suy gan nặng.

Thận trọng

Vì có khả năng gây độc cho gan, cần xác định nồng độ AST (SGOT) và ALT (SGPT) trong huyết thanh trước và hàng tháng trong khi điều trị với thionamid. Nếu enzym gan tăng cao khi dùng thuốc, có thể được tạm thời ngừng thionamid và các thuốc chống lao phối hợp khác cho tới khi các chỉ số xét nghiệm được cải thiện.

Các đánh giá về mắt (bao gồm cả soi đáy mắt) nên được tiến hành trước và định kỳ khi sử dụng thionamid. Khuyến cáo bệnh nhân tham khảo ý kiến bác sĩ nhãn khoa nếu thấy nhìn mờ hay không nhìn thấy có kèm hoặc không kèm theo đau mắt.

Theo dõi chức năng tuyến giáp khi bắt đầu điều trị và hàng tháng cho bệnh nhân.

Người bệnh đái tháo đường: Cần được theo dõi cẩn thận vì việc điều trị đái tháo đường có thể khó khăn hơn và nguy cơ độc hại gan có thể xảy ra nhiều hơn.

Người đồng nhiễm lao - HIV: Có thể xuất hiện hội chứng hấp thu kém, làm giảm hiệu quả điều trị. Trong trường hợp này, cần nhắc việc kiểm soát thuốc điều trị.

Trẻ em: Có rất ít thông tin về sử dụng thionamid ở trẻ em. Các nhà sản xuất khuyến cáo không nên sử dụng thionamid cho trẻ nhỏ hơn 12 tuổi, trừ khi *M. tuberculosis* kháng với thuốc chống lao hàng một và có nguy cơ đe dọa tính mạng.

Thời kỳ mang thai

Do nguy cơ gây khuyết tật cho thai nhi, không nên dùng thionamid trong thời kỳ mang thai.

Thời kỳ cho con bú

Chưa rõ thionamid có phân bố trong sữa hay không, chỉ nên sử dụng sau khi cân nhắc giữa lợi ích và nguy cơ trên trẻ sơ sinh. Cần theo dõi chặt chẽ tác dụng không mong muốn trên trẻ sơ sinh.

Liều lượng và cách dùng

Thời gian uống tùy thuộc người bệnh, có thể chia liều uống cùng bữa ăn, uống một liều duy nhất sau bữa ăn tối hoặc trước khi ngủ để hạn chế tối thiểu tác dụng không mong muốn trên đường tiêu hoá.

Liều cho người lớn: Liều thông thường 15 - 20 mg/kg/ngày, thường sử dụng 500 - 750 mg/ngày. Có thể chia ra 1 - 2 lần/ngày. Tối đa 1 g/ngày.

Liều cho trẻ em: Dùng với liều 15 - 20 mg/kg, ngày 2 - 3 lần. Tối đa 1g/ngày. Có thể dùng liều tăng dần để hạn chế kích thích dạ dày - ruột.

Bệnh nhân suy thận: Không cần hiệu chỉnh liều.

Tác dụng không mong muốn (ADR)

Rối loạn tiêu hóa là ADR thường gặp nhất của thionamid và có thể liên quan tới liều dùng. Khoảng 50% bệnh nhân không thể dung nạp được một liều đơn 1 g.

Những ADR thường gặp khác là trên thần kinh và gan. Việc phối hợp thionamid với các thuốc khác điều trị lao (rifampicin, clofazimin) làm tăng tỷ lệ viêm gan 4,5 - 5%. Một số nghiên cứu trên thế giới cho thấy tỷ lệ tác dụng không mong muốn trên gan của prothionamid cao hơn so với ethionamid.

Thường gặp, ADR > 1/100

Tiêu hóa: Chán ăn, buồn nôn, nôn, cảm thấy vị kim loại, ỉa chảy.

Gan: Tăng men gan, viêm gan, vàng da.

Tim mạch: Hạ huyết áp tư thế.

Hệ thần kinh trung ương: Rối loạn tâm thần, ngủ lơ mơ.

Thần kinh - cơ và xương: Yếu ớt.

Ít gặp, 1/1000 < ADR < 1/100

Thần kinh trung ương: Chóng mặt, nhức đầu.

Da: Rụng tóc.

Nội tiết và chuyển hóa: Giảm đường huyết, to vú đàn ông.

Tiêu hóa: Đau bụng.

Mắt: Viêm dây thần kinh thị giác, nhìn mờ.

Mũi: Rối loạn khứu giác.

Hiếm gặp, ADR < 1/1000

Thần kinh trung ương: Viêm dây thần kinh ngoại biên, dị cảm, động kinh, run.

Da: Ban, nhạy cảm với ánh sáng.

Nội tiết và chuyển hóa: Thiếu năng tuyến giáp hoặc bướu giáp.

Tiêu hóa: Viêm miệng.

Huyết học: Giảm tiểu cầu, ban xuất huyết.

Hướng dẫn cách xử trí ADR

Trên tiêu hóa

Có thể hạn chế tối thiểu sự kích ứng dạ dày - ruột bằng cách chia liều uống cùng bữa ăn, hoặc uống một liều duy nhất sau bữa ăn tối hoặc trước khi ngủ.

Trên hệ thần kinh

Dùng vitamin B6 trong khi điều trị bằng thionamid để ngăn ngừa và giảm tác dụng độc thần kinh.

Tương tác thuốc

- Thận trọng khi phối hợp với các thuốc điều trị lao khác như pyrazinamid, PAS, rifampin, ethambutol: Tăng phản ứng có hại trên đường tiêu hóa và độc tính trên gan (vàng da, viêm gan, buồn nôn, nôn, tiêu chảy, đau bụng). Cần kiểm tra thường xuyên chức năng gan khi phải phối hợp prothionamid với một trong các thuốc trên, đặc biệt trên người bệnh có tiền sử đái tháo đường.

- Cycloserin, rượu: Tăng khả năng xuất hiện ADR trên thần kinh trung ương, có thể gây rối loạn tâm thần, co giật. Tránh phối hợp với cycloserin ở người bệnh có tiền sử động kinh và người bệnh nghiện rượu nặng.

- Isoniazid: Tăng tạm thời nồng độ isoniazid trong huyết thanh, tăng phản ứng có hại về viêm dây thần kinh ngoại vi, độc với gan.

Quá liều và xử trí

Loại bỏ thuốc khỏi đường tiêu hóa, một lượng nhỏ thionamid có thể được loại bỏ nhờ lọc máu. Tiến hành các biện pháp điều trị chăm sóc hỗ trợ.

Độ ổn định và bảo quản

Bảo quản trong lọ đậy kín ở 15°C - 25°C.

14. CLOFAZIMIN

Tên chung quốc tế: Clofazimine

Tên khác: Clofazimine, Clofazimina, Clofaziminum, Klofazimin

Mã ATC: J04BA01, QJ04BA01

Tên thương mại, dạng thuốc và hàm lượng

Lampren, Hansepran: viên nang 50 mg, 100 mg

Dược lý và cơ chế tác dụng

Clofazimin thuộc nhóm phenazin, có tác dụng chống viêm và chống *Mycobacterium*. Cơ chế tác dụng của clofazimin trên *Mycobacterium* chưa được biết rõ. Có thể do thuốc liên kết với DNA của *Mycobacterium* (chủ yếu là chuỗi base của guanin) và ức chế sự sao chép, phát triển của *Mycobacterium*.

Clofazimin còn có tác dụng chống viêm và ức chế miễn dịch cả *in vitro* và *in vivo*. *In vitro*, clofazimin ức chế sự di chuyển bạch cầu trung tính và ức chế sự chuyển dạng lympho bào, tăng cường khả năng thực bào của bạch cầu đa nhân và đại thực bào.

Tác dụng chống viêm và ức chế miễn dịch của clofazimin cùng với tác dụng chống *Mycobacterium* đóng góp rõ ràng vào hiệu quả của thuốc trong điều trị và phòng phản ứng ban đỏ nút do bệnh phong.

Phổ tác dụng: Clofazimin có tác dụng *in vitro* với nhiều chủng *Mycobacterium*, bao gồm *M. leprae*, *M. tuberculosis*, *M. avium complex (MAC)*, *M. bovis*, *M. chelonae*, *M. fortuitum*, *M. kansasii*, *M. marinum*, *M. scrofulaceum*, *M. simiae* và *M. ulcerans*. Theo phân loại của WHO, clofazimin thuộc nhóm thuốc thứ 5 (là các thuốc có cơ chế và hiệu quả chưa rõ ràng) trong các nhóm thuốc sử dụng trong điều trị lao kháng thuốc.

Dược động học

Clofazimin được hấp thu không hoàn toàn qua đường tiêu hóa. Sinh khả dụng của thuốc dao động trong khoảng 20 - 70% và thay đổi nhiều giữa các cá thể và phụ thuộc vào nhiều yếu tố như kích thước phân tử thuốc, dạng thuốc, liều dùng và có hay không có thức ăn trong đường tiêu hóa. Sự có mặt của thức ăn trong đường tiêu hóa có thể làm tăng tốc độ và mức độ hấp thu thuốc.

Clofazimin là chất rất thân lipid nên được phân bố chủ yếu vào mô mỡ và tế bào hệ lưới nội mô, bao gồm cả đại thực bào. Có rất ít dữ liệu về khả năng qua hàng rào máu não của clofazimin. Thuốc qua được nhau thai, tiết được vào sữa mẹ và không phân bố vào não và dịch não tủy.

Thuốc chuyển hóa tại gan thành hai chất chuyển hóa phân cực.

Sau khi uống một liều clofazimin, thời gian bán thải pha cuối khoảng 8 ngày. Thời gian thải trừ ở mô sau khi dùng nhiều liều của clofazimin xấp xỉ 70 ngày. Clofazimin tìm thấy ở da và hạch bạch huyết mạc treo lần lượt là 2 năm và 4 năm sau khi ngừng thuốc. Clofazimin bài tiết chủ yếu qua phân, cả dạng không hấp thu và dạng thải trừ qua mật. Thuốc cũng bài tiết một lượng nhỏ qua nước tiểu, tuyến bã nhờn, tuyến nước bọt và tuyến mồ hôi.

Chỉ định

Ngoài chỉ định chính trong điều trị bệnh phong, clofazimin còn được chỉ định để điều trị các vi khuẩn *Mycobacterium avium complex*. Thuốc có tác dụng *in vitro* trong điều trị lao đa kháng, tuy nhiên khuyến cáo hiện nay chỉ sử dụng đối với lao đa kháng khi còn ít sự lựa chọn thuốc hoặc dành cho điều trị lao siêu kháng.

Chống chỉ định

Mẫn cảm với clofazimin.

Thận trọng

Clofazimin dung nạp khá tốt với liều nhỏ hơn 100 mg/ngày. Mặc dù đa số tác dụng phụ đều ở mức độ nhẹ, liên quan tới liều và có thể hồi phục khi ngừng thuốc, nhưng đã có báo cáo về ảnh hưởng nghiêm trọng trên tiêu hóa, có thể gây tử vong khi người bệnh sử dụng clofazimin. Nên giảm liều nếu người bệnh bị đau bụng nóng rát, buồn nôn, nôn, ỉa chảy khi điều trị bằng clofazimin và nếu cần, tăng khoảng cách thời gian uống thuốc hoặc ngừng thuốc.

Người bệnh dùng clofazimin phải được thông báo thuốc có thể gây đổi màu từ hồng sang nâu đen ở da cũng như ở kết mạc, nước mắt, mồ hôi, đờm, nước tiểu, phân, nước mũi, tinh dịch và sữa. Móng tay có thể bị đổi màu khi dùng liều cao. Cần thông báo cho người bệnh là hiện tượng đổi màu da tuy có hồi phục nhưng có thể phải mất vài tháng hoặc vài năm sau khi ngừng dùng clofazimin. Clofazimin qua hàng rào nhau thai, mẹ mang thai dùng thuốc có thể làm đổi màu da của trẻ khi mới sinh. Độ an toàn và hiệu quả của clofazimin ở trẻ em dưới 12 tuổi chưa được xác định.

Thời kỳ mang thai

Không khuyến cáo sử dụng cho phụ nữ mang thai do không đủ bằng chứng về tính an toàn của thuốc cho thai nhi ở phụ nữ có thai. Thuốc chỉ dùng cho phụ nữ mang thai khi cân nhắc kỹ giữa lợi ích và nguy cơ có thể có cho thai nhi.

Thời kỳ cho con bú

Hạn chế sử dụng clofazimin trong thời kỳ cho con bú. Clofazimin bài tiết vào sữa và da của trẻ bú mẹ có thể bị đổi màu. Do vậy chỉ dùng thuốc cho bà mẹ cho con bú khi có chỉ định rõ ràng.

Liều lượng và cách dùng

Nên uống clofazimin trong bữa ăn để hấp thu thuốc đạt mức tối ưu.

Liều cho người lớn: 100 - 200 mg/ngày. Thường bắt đầu 200 mg/ngày trong 2 tháng, sau đó sử dụng liều 100 mg/ngày.

Liều cho trẻ em: Không đủ bằng chứng về an toàn và hiệu quả của thuốc trên trẻ em, tuy nhiên liều 1mg/kg/ngày đã được sử dụng.

Người bệnh suy thận: Không cần hiệu chỉnh liều.

Tác dụng không mong muốn (ADR)

Clofazimin dung nạp tốt ở liều 100 mg hằng ngày hoặc thấp hơn. Những phản ứng có hại thường gặp chủ yếu ở da, mắt và đường tiêu hóa.

Thường gặp, ADR > 1/100

Da: Khô da, nổi ban, ngứa, vẩy nến, thay đổi màu da.

Tiêu hóa: Nôn, buồn nôn, ỉa chảy, đau bụng, đau thượng vị, mất cảm giác thèm ăn (40 - 50%).

Phản ứng khác: Phân và nước tiểu đổi màu.

Ít gặp, 1/1000 < ADR < 1/100

Tim mạch: Phù, đau mạch, nhịp nhanh thất, kéo dài khoảng QT

Huyết học: Giảm bạch cầu, huyết khối, tăng tốc độ máu lắng.

Da: Mụn trứng cá, nhạy cảm ánh sáng.

Thần kinh trung ương: Chóng mặt, hoa mắt, buồn ngủ, mệt mỏi, đau đầu.

Tiêu hóa: Tắc ruột, chảy máu đường tiêu hóa, chán ăn, táo bón, sút cân.

Gan: Gan to, viêm gan, vàng da, tăng albumin, bilirubin và AST huyết thanh.

Nội tiết: Tăng đường huyết, hạ kali máu.

Thị giác: Mất màu giác mạc, nhìn mờ, khô mắt, bông rớt mắt.

Hướng dẫn xử trí ADR

Trên tiêu hóa

Hiếm khi phải ngừng thuốc khi gặp các phản ứng không mong muốn trên đường tiêu hóa. Có thể giảm liều hoặc tăng khoảng cách thời gian dùng thuốc, có thể cân nhắc ngừng thuốc nếu vẫn không kiểm soát được tác dụng phụ trên tiêu hoá.

Quá liều và xử trí

Loại thuốc khỏi dạ dày bằng cách gây nôn hoặc rửa dạ dày. Điều trị triệu chứng và hỗ trợ.

Tương tác thuốc

- Các thuốc có khả năng kéo dài khoảng QT (bedaquilin, fluoroquinolon, macrolid, delamanid, các thuốc chống nấm azol): Cần thường xuyên kiểm tra điện tâm đồ của người bệnh.

- Dapson và rifampicin: Clofazimin không ảnh hưởng đến dược động học của dapson, nhưng có bằng chứng là dapson có thể làm giảm hoặc làm mất một vài tác dụng chống viêm của clofazimin, nên cần phải tăng liều khi dùng cùng với dapson so với khi dùng clofazimin đơn độc. Clofazimin có thể làm giảm tốc độ hấp thu rifampin, làm rifampin chậm đạt tới nồng độ đỉnh trong huyết tương, nhưng không ảnh hưởng đến nồng độ của rifampin trong huyết tương hoặc thải trừ rifampin qua nước tiểu. Việc điều trị phối hợp clofazimin, dapson và rifampin vẫn được khuyến cáo.

- Isoniazid: Có thể làm tăng nồng độ clofazimin trong nước tiểu, huyết tương và giảm nồng độ isoniazid trên da.

- Các thuốc kháng acid hay nước cam: Không nên dùng đồng thời do làm giảm nồng độ clofazimin trong máu, giảm sinh khả dụng của thuốc.

Độ ổn định và bảo quản

Bảo quản trong lọ kín, tránh ẩm, ở nhiệt độ 15 - 25°C hoặc thấp hơn.

15. LINEZOLID

Tên chung quốc tế: Linezolid

Tên khác: Linezolidum, Linezolid

Mã ATC: J01XX08, QJ01XX08

Tên thương mại, dạng thuốc và hàm lượng

Zyvox: Viên nén 600mg, hỗn dịch 100mg/5ml, dung dịch tiêm truyền 2mg/ml (túi 100, 200, 300mg)

Linod: dung dịch tiêm truyền 200mg/ml (túi 300ml)

Linopro: viên nén bao phim 600mg

Dược lý và cơ chế tác dụng

Linezolid là kháng sinh đầu tiên thuộc nhóm oxazolidinon được chứng minh trên thực nghiệm có tác dụng đối với các chủng vi khuẩn lao nhạy cảm và kháng thuốc mà không gây kháng chéo với các thuốc lao khác.

Cơ chế tác dụng của linezolid là gắn chọn lọc vào vị trí 23S ribosom ARN của tiểu đơn vị 50S, do đó ngăn quá trình tổng hợp phức hợp khởi đầu tiểu đơn vị 70S (yếu tố cần thiết cho quá trình dịch mã của vi khuẩn).

Dược động học

Linezolid được hấp thu nhanh và gần như hoàn toàn qua đường uống. Thuốc đạt nồng độ đỉnh trong huyết tương sau khi uống 1 - 2 giờ.

Thuốc phân bố rộng tới các mô và tổ chức như xương, mô mỡ, phổi, cơ, dịch não tủy. Nồng độ thuốc trong dịch não tủy bằng khoảng 1/3 nồng độ thuốc trong huyết tương. Thuốc liên kết 30% với protein huyết tương.

Thuốc được chuyển hóa ở gan chủ yếu bởi phản ứng oxy hóa thành hai chất chuyển hóa không có hoạt tính (hydroxyethyl glycin và acid aminoethoxyacetic).

Thuốc thải trừ chủ yếu qua thận dưới dạng còn hoạt

tính (30%) và dạng không còn hoạt tính (50%). Một lượng nhỏ thải trừ qua phân. Thời gian bán thải của linezolid khoảng 5 - 7 giờ ở người trưởng thành và ngắn hơn ở trẻ em (2 - 4 giờ). Ở người bệnh suy thận, nồng độ thuốc dạng không còn hoạt tính tăng lên nhưng không có ý nghĩa nhiều trên lâm sàng.

Chỉ định

Linezolid được xếp vào nhóm 5 trong điều trị lao đa kháng thuốc. Trong nhóm này, linezolid được coi là một trong các thuốc điều trị lao hiệu quả nhất và là thuốc quan trọng trong phác đồ điều trị lao siêu kháng thuốc.

Chống chỉ định

Quá mẫn với linezolid.

Tăng huyết áp không kiểm soát.

Có tiền sử động kinh trừ khi có biện pháp kiểm soát chặt chẽ.

Không sử dụng trên người bệnh ưu năng tuyến giáp, u nguyên bào ưa crom, dùng cùng các thuốc ức chế tái nhập serotonin, các thuốc kích thích hệ giao cảm (epinephrin, norepinephrin, dopamin, dobutamin), thuốc chống trầm cảm 3 vòng, thuốc ức chế MAO.

Thận trọng

Người bệnh dùng linezolid trên 2 tuần có thể gặp suy tủy (thiếu máu, giảm bạch cầu, giảm tiểu cầu). Cần kiểm soát hàng tuần công thức máu, đặc biệt ở người bệnh có tiền sử suy tủy hay dùng đồng thời với các thuốc ức chế tủy xương, người bệnh nhiễm khuẩn mạn tính đang dùng

các thuốc chống nhiễm khuẩn khác. Ngưng linezolid nếu hiện tượng suy tủy trở nên trầm trọng, các chỉ số huyết học thường trở về trước điều trị sau khi ngừng thuốc.

Một số người bệnh có biểu hiện nhìn mờ, rối loạn thần kinh ngoại biên sau khi sử dụng thuốc trên 28 ngày. Rối loạn thần kinh ngoại biên và tổn thương thị giác có thể không hồi phục, cần ngừng linezolid nếu các biểu hiện trở nên trầm trọng. Đánh giá thận trọng về nguy cơ mù vĩnh viễn hoặc rối loạn thần kinh có thể xuất hiện trên người bệnh.

Đã có báo cáo về hiện tượng đổi màu lưỡi hoặc răng khi sử dụng linezolid song có thể loại bỏ màu trên răng bằng biện pháp cơ học thông thường.

Nguy cơ tử vong cao hơn khi dùng linezolid trên người bệnh nhiễm khuẩn nặng có đặt catheter so với khi sử dụng vancomycin, dicloxacillin, oxacillin.

Hội chứng serotonin với các triệu chứng về thay đổi tinh thần (lẫn lộn, vấn đề về trí nhớ..), co giật, ra mồ hôi nhiều, run rẩy, tiêu chảy, bao gồm cả một số trường hợp tử vong, đã được báo cáo ở những người bệnh dùng đồng thời linezolid với các thuốc chống trầm cảm ức chế tái thu hồi serotonin.

Có thể gặp tiêu chảy hoặc viêm đại tràng giả mạc khi dùng linezolid dài ngày.

Thời kỳ mang thai

Không sử dụng thuốc cho phụ nữ có thai do còn thiếu dữ liệu nghiên cứu lâm sàng.

Thời kỳ cho con bú

Do thuốc có thể phân bố qua sữa mẹ, không sử dụng cho phụ nữ đang cho con bú.

Liều lượng và cách dùng

Linezolid là thuốc điều trị lao nhóm 5 được dùng kết hợp với các thuốc chống lao khác theo phác đồ để điều trị lao đa kháng.

Linezolid có thể dùng dưới dạng uống hoặc truyền tĩnh mạch (30 - 120 phút). Có thể uống thuốc trong bữa ăn hoặc xa bữa ăn. Tuy nhiên, nên tránh thức ăn hoặc đồ uống có chứa lượng lớn tyramin (phô mai, nước tương, bia, rượu vang...) khi dùng linezolid.

Người bệnh khởi đầu điều trị bằng linezolid dạng truyền tĩnh mạch có thể chuyển sang dạng uống mà không cần hiệu chỉnh liều do sinh khả dụng đường uống cao gần 100%.

Liều cho người lớn: 600 mg/ngày, có thể giảm còn 300 - 400mg/ngày nếu xuất hiện tác dụng phụ nghiêm trọng.

Liều cho trẻ em:

- Trẻ em dưới 11 tuổi: 10 mg/kg chia 3 lần/ngày.
- Trẻ em từ 11 tuổi trở lên: 10 mg/kg mỗi 12 giờ.

Người bệnh gan, suy thận: Không cần giảm liều.

Tác dụng không mong muốn (ADR)

Các tác dụng không mong muốn thường gặp bao gồm ảnh hưởng lên đường tiêu hóa (tiêu chảy, nôn, buồn nôn, táo bón, miệng vị kim loại), đau đầu, mất ngủ, ngứa, chóng mặt, nhiễm nấm *Candida*, thay đổi thông số chức năng gan.

Thường gặp, ADR > 1/100

Hệ tiêu hóa: Đau bụng, tiêu chảy, nôn, buồn nôn, thay đổi vị giác.

Hệ tuần hoàn: Suy tủy (thiếu máu, giảm tiểu cầu, giảm bạch cầu, bất sản nguyên hồng cầu nguyên phát, tăng bạch cầu ưa eosin).

Hệ thần kinh: Chóng mặt, đau đầu.

Gan: Tăng bilirubin máu.

Nhiễm nấm *Candida* âm đạo.

Ít gặp, 1/1000 < ADR < 1/100

Nấm *Candida* miệng, đổi màu lưỡi.

Gan: Thay đổi thông số chức năng gan.

Hệ thần kinh: Động kinh.

Máu: Nhiễm acid lactic máu, giảm bicarbonat.

Hiếm gặp, ADR < 1/1000

Da: Tồn thương da dạng bong nước, hội chứng Stevens Johnson.

Thị giác: Nhìn mờ, mất thị lực.

Tác dụng khác: Rối loạn chuyển hóa porphyrin.

Hướng dẫn xử trí ADR*Trên hệ tuần hoàn*

Ngừng linezolid nếu bị suy tủy nặng. Cân nhắc truyền máu nếu thiếu máu nặng. Cần giảm liều nếu phải sử dụng lại linezolid.

Trên thị giác

Theo dõi chức năng thị giác khi người bệnh có liệu trình sử dụng linezolid trên 3 tháng. Cân nhắc về nguy cơ và lợi ích khi tiếp tục sử dụng linezolid ở người bệnh có biểu hiện rối loạn thị giác.

Nhiễm toan lactic

Biểu hiện: nôn, buồn nôn, thở nhanh, đau bụng, hôn mê, lo âu, tăng lactat máu, nhịp tim nhanh, hạ huyết áp.

Xử trí: Kiểm tra điện giải đồ, khí máu động mạch và nồng độ lactat máu. Ngừng sử dụng linezolid và không nên sử dụng lại. Điều trị hỗ trợ.

Quá liều và xử trí

Loại thuốc khỏi dạ dày bằng cách gây nôn hoặc rửa dạ dày. Điều trị triệu chứng và hỗ trợ.

Tương tác thuốc

- Linezolid là chất ức chế MAO có hồi phục và không chọn lọc, vì vậy thuốc có tiềm năng tương tác với các thuốc tác dụng trên hệ adrenergic và serotonergic như IMAO, các thuốc ức chế tái thu hồi serotonin (SSRI), thuốc chống trầm cảm ba vòng. Đã có báo cáo về hội chứng serotonin khi sử dụng linezolid với các thuốc trên, triệu chứng tương tự cũng xảy ra khi sử dụng với dextromethorphan. Trong trường hợp khẩn cấp phải điều trị bằng linezolid, cần ngừng thuốc đang sử dụng kể trên và phải theo dõi các triệu chứng độc trên hệ thần kinh (thay đổi tâm lý, co cơ, ra mồ hôi nhiều, tiêu chảy, mất vận động, sốt) trong vòng 2 tuần (hoặc cho tới 24 giờ sau liều linezolid cuối cùng). Chỉ sử dụng lại

thuốc sau khi ngừng linezolid ít nhất 24 giờ.

- Nguy cơ tăng huyết áp khi sử dụng linezolid cùng các thuốc kích thích hệ giao cảm, thuốc kích thích dopaminergic, chỉ sử dụng các thuốc này khi đã có những biện pháp kiểm soát huyết áp trên người bệnh.

- Các thuốc hạ đường huyết: Tụt đường huyết quá mức đã được ghi nhận trên người bệnh đái tháo đường typ 2 sử dụng linezolid với cùng insulin hoặc các thuốc đái tháo đường đường uống. Người bệnh nên được cảnh báo về nguy cơ hạ đường huyết, có thể cần điều chỉnh lại liều thuốc đái tháo đường hoặc ngừng linezolid.

- Hạn chế thực phẩm có chứa nhiều tyramin (phô mai, nước tương, bia, rượu vang...) do nguy cơ làm tăng huyết áp.

Độ ổn định và bảo quản

Bảo quản trong bao bì kín ở nhiệt độ phòng tốt nhất ở 15 - 25°C.

Đối với dạng uống, sử dụng trong vòng 21 ngày kể từ khi mở nắp.

PHẦN 3

SỬ DỤNG THUỐC ĐIỀU TRỊ LAO TRÊN MỘT SỐ ĐỐI TƯỢNG ĐẶC BIỆT

1. Sử dụng thuốc điều trị lao ở phụ nữ có thai

Phác đồ điều trị (trong trường hợp không kháng thuốc):
2RHZE/4RH.

Điều trị bệnh lao đa kháng, trong khi mang thai cần phải được cân nhắc thận trọng, trong đó bắt buộc bệnh nhân phải được quản lý của thầy thuốc chuyên khoa. Không chống chỉ định điều trị lao kháng đa thuốc đối với phụ nữ có thai. Tuy nhiên, việc điều trị có thể tạo ra nguy cơ cho cả mẹ và thai nhi, các bệnh nhân lao có thai cần được hội chẩn, xem xét mức độ nghiêm trọng của bệnh lao đa kháng và thời kỳ thai nghén. Cân nhắc kỹ nguy cơ và lợi ích của việc điều trị, với mục tiêu hàng đầu là âm hoá đờm để bảo vệ mẹ và thai nhi, cả trước và sau khi sinh. Đa số nguy cơ dẫn đến dị tật thai nhi thường xuất hiện trong 3 tháng đầu, do vậy dựa vào những đánh giá lâm sàng của thầy thuốc thông qua phân tích các dấu hiệu, các triệu chứng đe dọa tính mạng và mức độ nặng nhẹ và tính trầm trọng của người bệnh, việc điều trị nên cân nhắc lùi lại đến 3 tháng giữa thai kỳ. Quyết định lùi thời gian bắt đầu điều trị phải được sự đồng ý của bệnh nhân, sau khi bác sĩ đã phân tích rủi ro và lợi ích cho bệnh nhân biết.

- Phần lớn các thuốc tiêm aminoglycosid có thể độc

hại đối với việc phát triển thính lực của thai nhi. Mặc dù capreomycin có thể gây độc cho thính lực thai nhi, nhưng là lựa chọn bắt buộc khi phải dùng một loại thuốc tiêm.

- Tăng nguy cơ nhiễm độc gan trong khi mang thai và trong 2 - 3 tháng đầu sau khi sinh.

- PAS có thể gây dị tật bẩm sinh, không nên sử dụng trong thai kỳ nếu có sự lựa chọn khác.

- Tất cả các loại thuốc điều trị lao đường uống đều được hấp thu dễ dàng qua đường tiêu hóa và có khả năng đi qua nhau thai. Dùng vitamin B6 liều 25 mg hàng ngày nếu có điều trị isoniazid.

- Các thuốc chống lao khác không dùng trong thời kỳ mang thai: Fluoroquinolon, ethionamid, cycloserin.

2. Sử dụng thuốc điều trị lao ở phụ nữ đang cho con bú

Phác đồ điều trị (trường hợp không kháng thuốc): 2RHZE/4RH.

- Ở phụ nữ đang cho con bú, phần lớn các thuốc chống lao được tìm thấy trong sữa mẹ với nồng độ chỉ bằng một phần nhỏ của liều lượng điều trị cho trẻ. Tuy nhiên, đến nay vẫn chưa rõ thuốc có tác động gì tới trẻ hay không trong suốt quá trình người mẹ điều trị. Do vậy, có thể cân nhắc dùng sữa nhân tạo cho trẻ thay thế cho sữa mẹ.

- Phụ nữ đang cho con bú mắc bệnh lao kháng đa thuốc cần được điều trị đủ thời gian. Điều trị đúng thời điểm và đúng phương pháp là cách tốt nhất để ngăn chặn lây truyền vi khuẩn lao từ mẹ sang con.

3. Sử dụng thuốc điều trị lao ở phụ nữ đang dùng thuốc tránh thai

Rifampicin có tương tác với thuốc tránh thai, dùng rifampicin đồng thời với các thuốc tránh thai sẽ làm giảm tác dụng của thuốc tránh thai. Nếu phụ nữ đang uống thuốc tránh thai khi điều trị lao bằng phác đồ có chứa rifampicin có thể chọn một trong hai giải pháp: hoặc dùng thuốc tránh thai có chứa liều lượng estrogen cao hơn (50 µg), hoặc dùng các biện pháp tránh thai khác.

4. Sử dụng thuốc điều trị lao ở trẻ em

Phác đồ điều trị (trường hợp không kháng thuốc): 2RHZE/4RH hoặc 2HRZ/4RH.

- Thuốc chống lao cần được tính liều lượng theo cân nặng cơ thể. Kiểm tra cân nặng hàng tháng và điều chỉnh liều dùng khi trẻ em tăng cân. Tất cả các loại thuốc, bao gồm cả fluoroquinolon, nên được kê ở mức liều cao nhất trong khoảng cho phép khi có thể, trừ ethambutol.

- Dùng ethambutol rất khó giám sát biến chứng viêm dây thần kinh thị giác ở trẻ em, do đó chỉ nên sử dụng liều 15 mg/kg/ngày.

- Điều trị lao kháng thuốc ở trẻ em, đặc biệt là thuốc hàng hai trong thời gian dài nên cần hết sức thận trọng, cân nhắc nguy cơ và lợi ích để chỉ định và xây dựng phác đồ. Không có thuốc chống lao nào chống chỉ định tuyệt đối đối với trẻ em. Những trẻ em điều trị lao kháng đa thường có khả năng dung nạp tốt với thuốc hàng hai. Ethionamid, PAS và cycloserin đã cho thấy hiệu quả trên trẻ em và được dung nạp tốt. Lợi ích của các fluoroquinolon trong điều trị lao kháng đa thuốc cho trẻ em vượt trội hơn nguy cơ.

Bảng 1. Liều lượng thuốc chống lao dùng cho trẻ em

Thuốc		Liều mỗi ngày (mg/kg)	Tần suất
Hàng 1	Isoniazid	10 - 15	1 lần/ngày
	Rifampicin	10 - 20	1 lần/ngày
	Pyrazinamid	30 - 40	1 lần/ngày
	Ethambutol	15 - 25	1 lần/ngày
	Streptomycin	20 - 40	1 lần/ngày
Hàng 2	Kanamycin	15 - 30	1 lần/ngày
	Amikacin	15 - 22,5	1 lần/ngày
	Capreomycin	15 - 30	1 lần/ngày
	Ciprofloxacin	20 - 40	2 lần/ngày
	Ofloxacin	15 - 20	2 lần/ngày
	Levofloxacin	7,5 - 10	1 lần/ngày
	Moxifloxacin	7,5 - 10	1 lần/ngày
	Ethionamid	15 - 20	2 lần/ngày
	Prothionamid	15 - 20	2 lần/ngày
	Cycloserin	10 - 20	1 hoặc 2 lần/ngày
Acid para-aminosalicylic (PAS)	150	2 hoặc 3 lần/ngày	

5. Sử dụng thuốc điều trị lao cho những người bệnh lao nhiễm HIV/AIDS

Các thuốc chống lao có tác dụng tốt với bệnh lao ở người bệnh lao nhiễm HIV. Điều trị lao cho người bệnh HIV/AIDS nói chung không khác biệt so với người bệnh không nhiễm HIV/AIDS. Khi điều trị cần lưu ý một số điểm sau:

- Sử dụng thuốc điều trị lao sớm ở người nhiễm HIV có chẩn đoán lao.

- Việc sử dụng thuốc điều trị lao cho những trường hợp nhiễm HIV sẽ khó hơn nhiều và tác dụng phụ xảy ra thường xuyên hơn. Tử vong trong quá trình điều trị do bệnh lao hoặc do các bệnh có liên quan đến HIV thường gặp hơn đối với bệnh nhân nhiễm HIV, đặc biệt trong giai đoạn AIDS. Bệnh nhân HIV có phản ứng với thuốc nói chung bao gồm thuốc chữa lao và các thuốc không chữa lao. Các tác dụng không mong muốn đã biết làm tăng mức độ trầm trọng đối với bệnh nhân đồng nhiễm lao và HIV bao gồm bệnh thần kinh ngoại vi (aminoglycosid, cycloserin, pyrazinamid), phản ứng da và quá mẫn chậm (thioacetazon), tác động phụ đối với hệ tiêu hóa, độc tính với thận (thuốc tiêm) và tác động tâm thần (cycloserin).

- Thận trọng khi điều trị phối hợp thuốc chống lao và ARV vì có hiện tượng tương tác thuốc giữa rifampicin với các thuốc ức chế enzym sao chép ngược non-nucleotid và các thuốc ức chế enzym protease. Một vài biểu hiện tương tác thuốc khác trong chữa trị lao và HIV, các thuốc họ rifamycin (rifampicin, rifabutin). Rifamycin có thể giảm nồng độ các chất ức chế protease và chất ức chế enzym sao

chép ngược, góp phần làm tăng khả năng kháng lại các thuốc này. Rifabutin có ít tác động nhất trong số các thuốc rifamycin. Các thuốc ARV tăng độc tính của rifampicin và có nguy cơ độc tính cao.

- Khi dùng các fluoroquinolon cùng với didanosin có thể dẫn đến việc chậm hấp thu thuốc fluoroquinolon; do vậy thuốc didanosin phải uống trước 6 giờ hoặc sau 2 giờ dùng fluoroquinolon (clarithromycin, một loại thuốc không được WHO khuyến cáo cho lao kháng đa thuốc).

- Phối hợp điều trị lao với điều trị dự phòng nhiễm trùng cơ hội khác bằng co-trimoxazol và thuốc ARV.

- Liệu pháp ARV cho bệnh nhân nhiễm HIV có mắc bệnh lao làm tăng khả năng sống, kéo dài tuổi thọ và giảm quá trình phát triển thành AIDS. Tuy nhiên, việc bắt đầu dùng ARV cho những bệnh nhân HIV mắc lao thường đi liền với các tác dụng phụ có thể dẫn đến gián đoạn việc điều trị cả lao và HIV.

- Hội chứng phục hồi miễn dịch có thể xảy ra ở một số bệnh nhân nhiễm HIV điều trị lao có sử dụng thuốc kháng virus biểu hiện bằng các triệu chứng lâm sàng, cận lâm sàng nặng lên. Điều trị triệu chứng, trong trường hợp nặng có thể sử dụng corticosteroid với liều lượng 1 mg/kg trong 1 - 2 tuần.

- Cần giám sát việc sử dụng thuốc chống lao và ARV cho những bệnh nhân lao/HIV. Khác với điều trị lao kháng đa thuốc, các thuốc HIV phải dùng hàng ngày. Do vậy, điều trị lao kháng đa thuốc vẫn phải được giám sát và thực hiện điều trị ARV theo chiến lược điều trị có kiểm soát được tiến hành đồng thời. Sự phức tạp của các phác đồ ARV và điều trị lao kháng thuốc, mỗi cách điều trị có thể

xuất hiện các độc tính khác nhau - một số trường hợp do việc cùng điều trị gây ra - do đó đòi hỏi giám sát chặt chẽ nhóm bệnh nhân đặc biệt này. Các qui trình giám sát chuẩn cho những bệnh nhân điều trị với ARV phải được tuân thủ chặt chẽ.

- Điều trị dự phòng lao cho tất cả những người lớn nhiễm HIV và trẻ 0 - 14 tuổi có HIV sống cùng nhà với người bệnh lao phổi, đã được sàng lọc hiện không mắc bệnh lao. Người lớn: isoniazid 5 mg/kg/ngày (tối đa 300 mg/ngày); uống một lần hàng ngày trong 9 tháng. Trẻ em: isoniazid liều dùng 10 mg/kg/ngày, uống một lần vào một giờ nhất định (thường uống trước bữa ăn 1 giờ), uống hàng ngày x 6 tháng (tổng số 180 liều). Phối hợp vitamin B6 liều lượng 25 mg hàng ngày.

6. Sử dụng thuốc điều trị lao cho những người bệnh lao có bệnh lý gan

Các thuốc hàng một isoniazid, rifampicin và pyrazinamid đều có độc tính trên gan. Rifampicin là loại thuốc ít có khả năng gây tổn thương tế bào gan (tăng enzym gan). Tuy nhiên, rifampicin có thể gây tăng bilirubin huyết thanh (bệnh nhân thường xuất hiện vàng da, vàng mắt). Trong số ba thuốc trên, isoniazid là thuốc thường có phản ứng trên gan xuất hiện với tần suất cao nhất.

Trong số các thuốc hàng hai, ethionamid, protionamid và PAS có thể cũng gây độc cho gan, mặc dù với mức độ ít hơn các thuốc hàng một. Bệnh viêm gan hiếm khi xuất hiện với fluoroquinolon. Bệnh nhân có tiền sử bị bệnh gan có thể được điều trị lao như chế độ điều trị thông thường nếu không có biểu hiện lâm sàng về bệnh gan mạn tính, có mang virus viêm gan, có tiền sử gần đây bị bệnh viêm gan cấp tính hoặc nghiện rượu.

6.1. Người bệnh có tổn thương gan nặng từ trước

- Phải được điều trị nội trú tại bệnh viện và theo dõi chức năng gan trước và trong quá trình điều trị.

- Phác đồ điều trị sẽ do bác sĩ chuyên khoa quyết định theo khả năng dung nạp thuốc của người bệnh.

- Sau khi người bệnh dung nạp thuốc tốt, enzym gan không tăng và có đáp ứng tốt về lâm sàng, có thể chuyển điều trị ngoại trú và theo dõi sát.

Người bệnh lao có tiền sử viêm gan cấp, nghiện rượu, người mang virus viêm gan và không có dấu hiệu bị bệnh gan mạn tính

Vẫn có thể điều trị lao theo phác đồ thông thường. Tuy nhiên, cần lưu ý các phản ứng độc tính trên gan liên quan đến thuốc chống lao thường gặp ở các đối tượng này hơn so với các bệnh nhân khác và nên lường trước.

Người bệnh lao có bệnh gan mạn tính

- Nếu chức năng gan bình thường, có thể tiếp tục điều trị và không cần thiết xét nghiệm trừ khi bệnh nhân có triệu chứng của nhiễm độc gan.

- Nếu chỉ số enzym gan dưới 2,5 lần giới hạn trên của mức bình thường, bệnh nhân có thể được bắt đầu điều trị nhưng phải theo dõi đánh giá triệu chứng của nhiễm độc gan và các chỉ số enzym gan hàng tháng, hoặc khi có biểu hiện bất thường.

- Nếu chỉ số enzym gan trên 2,5 lần và dưới 5 lần giới hạn trên của mức bình thường và không kèm theo triệu chứng lâm sàng, có thể bắt đầu điều trị lao nhưng phải theo

đổi sát triệu chứng của nhiễm độc gan và các chỉ số enzym gan.

- Nếu chỉ số enzym gan trên 5 lần và dưới 10 lần giới hạn trên của mức bình thường, có hoặc không kèm theo triệu chứng lâm sàng và nếu chỉ số enzym gan trên 2,5 lần và dưới 5 lần giới hạn trên của mức bình thường kèm theo triệu chứng lâm sàng: cân nhắc lựa chọn phác đồ điều trị lao gồm các thuốc ít có nguy cơ độc với gan và điều trị tại bệnh viện.

- Nếu chỉ số enzym gan trên 10 lần giới hạn trên của mức bình thường, người bệnh phải được điều trị tích cực tại bệnh viện, cần kết hợp với chuyên khoa tiêu hóa, cân nhắc lựa chọn phác đồ điều trị lao gồm các thuốc ít có nguy cơ độc với gan như streptomycin và ethambutol, hoặc kết hợp với một thuốc nhóm fluoroquinolon (trong trường hợp bệnh lao nặng). Thận trọng khi sử dụng pyrazinamid, isoniazid và rifampicin, đặc biệt khi dùng đồng thời cả 3 loại thuốc (pyrazinamid, isoniazid và rifampicin).

Người bệnh lao có viêm gan cấp tính, bệnh gan không ổn định hoặc đang diễn tiến

- Bệnh nhân có bệnh lao và đồng thời bệnh viêm gan cấp tính (ví dụ như viêm gan siêu vi cấp tính) không liên quan đến lao hoặc điều trị lao: Đánh giá lâm sàng là cần thiết trong việc đưa ra quyết định điều trị. Trong một số trường hợp có thể trì hoãn việc điều trị lao cho đến khi bệnh viêm gan cấp tính đã điều trị ổn định.

- Trong trường hợp cần thiết phải điều trị bệnh lao trong viêm gan cấp tính, sự kết hợp của streptomycin và ethambutol trong 3 tháng đầu tiên là lựa chọn an toàn nhất.

Nếu viêm gan đã ổn định, sau đó bệnh nhân có thể dùng isoniazid và rifampicin tiếp tục giai đoạn 6 tháng. Nếu viêm gan không ổn định, streptomycin và ethambutol nên tiếp tục cho tổng cộng 12 tháng. Do đó, lựa chọn điều trị là 3SE/6RH hoặc 12SE. Hoặc có thể cân nhắc kết hợp với một thuốc nhóm fluoroquinolon (levofloxacin hoặc moxifloxacin).

- Trong một số trường hợp khác khi cần thiết phải điều trị lao kháng đa thuốc trong khi vẫn bị viêm gan cấp tính, việc dùng tổng hợp 4 loại thuốc không gây độc cho gan là giải pháp an toàn nhất.

6.2. Người bệnh được xác định có tổn thương gan do thuốc chống lao

Ngừng sử dụng những thuốc lao gây độc cho gan, xem xét sử dụng thuốc fluoroquinolon nếu việc điều trị lao cần thiết, điều trị hỗ trợ chức năng gan cho đến khi enzym gan về bình thường, hết vàng da. Cần theo dõi lâm sàng và enzym gan, bilirubin.

Nếu không đáp ứng hoặc có biểu hiện viêm gan do thuốc, chuyển đến cơ sở chuyên khoa để điều trị (xem phần 4).

Trong một số trường hợp, có thể lùi việc điều trị lao cho đến khi bệnh viêm gan cấp tính được giải quyết xong.

7. Sử dụng thuốc điều trị lao cho những người bệnh lao có suy thận

- Phác đồ điều trị lao cho người suy thận: 2RHZ/4RH. Các thuốc (rifampicin, isoniazid, rifapentin, moxifloxacin) và ethionamid, prothionamid có thể sử dụng với liều bình

thường ở những bệnh nhân suy thận có độ thanh thải creatinin < 30 ml/phút hoặc bệnh nhân có thềm tách máu. Tuy nhiên, có thể thay đổi phác đồ điều trị và liều lượng khi có suy thận nặng.

- Ethionamid/prothionamid cũng được lựa chọn trong phác đồ điều trị ở bệnh nhân kháng đa thuốc có suy thận (hiệu chỉnh liều khi có suy thận nặng).

Đối với bệnh nhân suy thận nặng, chạy thận nhân tạo

Trong suy thận nặng, hiệu chỉnh liều thuốc lao điều trị là cần thiết và thay đổi theo độ thanh thải của creatinin. Trường hợp bệnh nhân có suy thận và trong những ngày chạy thận (bổ sung điều trị vitamin B6 ngăn chặn bệnh thần kinh ngoại vi).

Trường hợp bệnh lao nặng nguy cơ cao, đe dọa tính mạng

Cần nhắc lợi ích và nguy cơ, có thể lựa chọn streptomycin, ethambutol và hiệu chỉnh lại liều theo độ thanh thải creatinin.

Trong một số trường hợp cần thiết phải điều trị lao kháng đa thuốc, việc kiểm soát dùng thuốc điều trị lao hàng hai cho bệnh nhân suy thận cần phải hết sức chú ý, liều lượng và thời gian giữa các liều cần điều chỉnh theo hướng dẫn đối với bệnh nhân suy thận.

Bảng 2. Cân nhắc hiệu chỉnh liều thuốc chống lao trong trường hợp suy thận^(a)

Thuốc	Hiệu chỉnh liều	Liều khuyến cáo ^(b) và tần suất cho bệnh nhân có creatinin < 30 ml/phút hoặc bệnh nhân đang thẩm phân phúc mạc
Isoniazid	Không	300 mg 1 lần/ngày, hoặc 900 mg, 3 lần/tuần
Rifampicin	Không	600 mg 1 lần/ngày, hoặc 600 mg, 3 lần/tuần
Pyrazinamid	Có	25 - 35 mg/kg/lần - 3 lần/tuần
Ethambutol	Có	15 - 25 mg/kg/lần - 3 lần/tuần
Ciprofloxacin	Có	1000 - 1500 mg/lần - 3 lần/tuần
Ofloxacin	Có	600 - 800 mg/lần - 3 lần/tuần
Levofloxacin	Có	750 - 1000 mg/lần - 3 lần/tuần
Moxifloxacin	Không	400 mg, 1 lần/ngày
Cycloserin	Có	250 mg 1 lần/ngày, hoặc 500 mg/lần - 3 lần/tuần ^(c)
Prothionamid	Không	250 - 500 mg/lần/ngày
Ethionamid	Không	250 - 500 mg/lần/ngày
PAS ^(d)	Không	4 g/lần, 2 lần/ngày
Streptomycin	Có	12 - 15 mg/kg/lần - 2 hoặc 3 lần/tuần ^(c)

Thuốc	Hiệu chỉnh liều	Liều khuyến cáo ^(b) và tần suất cho bệnh nhân có creatinin < 30 ml/phút hoặc bệnh nhân đang thẩm phân phúc mạc
Capreomycin	Có	12 - 15 mg/kg/lần - 2 hoặc 3 lần/tuần ^(c)
Kanamycin	Có	12 - 15 mg/kg/lần - 2 hoặc 3 lần/tuần ^(c)
Amikacin	Có	12 - 15 mg/kg/lần - 2 hoặc 3 lần/tuần ^(c)

a. Dựa vào điều trị bệnh lao.

b. Dựa vào ưu việt của tác dụng diệt khuẩn phụ thuộc nồng độ của nhiều thuốc chống lao, kê đơn theo liều lượng chuẩn.

c. Hiện tại chưa có minh chứng về tính hợp lý của liều lượng 250 mg mỗi ngày. Do vậy, cần giám sát bệnh nhân để phát hiện các tác dụng phụ tác động trên thần kinh.

d. Các phác đồ chứa PAS có thể dẫn đến thừa natri vì vậy tránh dùng đối với bệnh nhân suy thận. Các phác đồ chứa PAS mà không dùng muối natri có thể sử dụng mà không gây nguy hại làm tăng natri.

e. Cần thận dùng các thuốc tiêm đối với những bệnh nhân suy thận bởi vì nó sẽ làm tăng nguy cơ độc cho tai và thận.

8. Sử dụng thuốc điều trị lao cho những người bệnh lao mắc đái tháo đường (ĐTĐ)

- Điều trị lao cho những người mắc bệnh ĐTĐ cũng giống như đối với tất cả các bệnh nhân lao khác. Tuy nhiên, tăng nguy cơ độc tính của các thuốc chống lao bệnh nhân ĐTĐ có nguy cơ tổn thương thần kinh ngoại vi, isoniazid có nguy cơ cao gây viêm thần kinh ngoại vi, do đó nên dùng thêm vitamin B6 (10 - 25 mg/ngày).

- Kết hợp chặt chẽ với thầy thuốc chuyên khoa để kiểm soát đường huyết, các biến chứng của ĐTĐ (trong trường hợp vượt quá khả năng điều trị). Đảm bảo kiểm soát đường huyết tối ưu, khi đường huyết ổn định theo dõi lượng đường trong máu hàng tháng, giáo dục bệnh nhân tuân thủ điều trị, chế độ ăn uống, hoạt động thể chất.

- Xem xét đến tương tác thuốc trong việc kết hợp điều trị lao và điều trị ĐTĐ (rifampicin với nhóm sulfonamide), tương tác thuốc điều trị lao với thuốc điều trị các biến chứng của đái tháo đường (thuốc hạ huyết áp, hạ lipid máu...). Nhóm thuốc ít gây tương tác với thuốc lao: biguanid (ví dụ: metformin không có tương tác với rifampicin, tuy nhiên, metformin gây tác dụng phụ đến hệ tiêu hóa khi kết hợp với thuốc lao và thận trọng những trường hợp suy gan, thận). Cần nhắc sử dụng thuốc hạ đường huyết bằng insulin để kiểm soát đường huyết.

Người bệnh lao kết hợp đái tháo đường có suy thận

- Người bệnh lao mắc ĐTĐ có suy thận, có tổn thương gan: Chông chỉ định dùng các thuốc hạ glucose máu đường uống. Ưu tiên sử dụng insulin để kiểm soát đường máu.

- Điều trị lao cho người bệnh ĐTĐ có biến chứng suy thận: Các loại thuốc đầu tay (rifampicin, isoniazid, pyrazinamid) và ethionamid, prothionamid hoàn toàn chuyển hóa qua gan, có thể được sử dụng một cách an toàn với liều bình thường ở những bệnh nhân có suy thận. Phác đồ 2RHZ/4RH có thể áp dụng cho bệnh nhân lao thường. Tuy nhiên, có thể thay đổi phác đồ điều trị và liều lượng khi có suy thận nặng. Ethionamid/prothionamid cũng được lựa chọn trong phác đồ điều trị ở bệnh nhân kháng đa thuốc có suy thận (hiệu chỉnh liều khi có suy thận nặng).

- Người bệnh lao kết hợp ĐTD suy thận nặng, chạy thận nhân tạo: Trong suy thận nặng, hiệu chỉnh liều thuốc lao điều trị là cần thiết được tính theo độ thanh thải của creatinin. Isoniazid đôi khi gây ra bệnh não ở những bệnh nhân có suy thận và trong những ngày chạy thận (bổ sung điều trị vitamin B6 ngăn chặn bệnh thần kinh ngoại vi).

- Người bệnh ĐTD mắc lao nặng nguy cơ cao, đe dọa tính mạng: Lựa chọn lợi ích và nguy cơ, có thể lựa chọn streptomycin và ethambutol điều chỉnh liều là cần thiết trong suy thận, liều điều trị được tính theo độ thanh thải của creatinin.

Bệnh nhân đái tháo đường mắc bệnh lao kháng đa thuốc

Nguy cơ tác động không tốt đến kết quả điều trị. Hơn nữa, bệnh ĐTD có thể tạo điều kiện cho các tác dụng không mong muốn của thuốc chống lao, đặc biệt là rối loạn chức năng thận và bệnh thần kinh ngoại vi. Bệnh ĐTD phải được giám sát chặt chẽ trong suốt cả quá trình điều trị lao kháng đa thuốc. Cán bộ y tế điều trị lao phải liên hệ chặt chẽ với bác sĩ chuyên khoa nội tiết để giám sát bệnh ĐTD cho bệnh nhân. Thuốc uống để kiểm soát đường huyết không chống chỉ định trong quá trình điều trị lao kháng đa thuốc nhưng có thể cần tăng liều. Việc sử dụng ethionamid hoặc prothionamid sẽ gây khó cho việc kiểm soát lượng insulin. Nồng độ creatinin và kali cần được giám sát thường xuyên hàng tuần trong tháng đầu tiên và sau đó ít nhất mỗi tháng 1 lần.

PHẦN 4

XỬ TRÍ BIẾN CỐ BẤT LỢI LIÊN QUAN ĐẾN THUỐC ĐIỀU TRỊ LAO

1. Phân loại mức độ biến cố bất lợi thường gặp liên quan đến thuốc điều trị lao

Mức độ 1 (nhẹ): Thoảng qua hoặc khó chịu nhẹ (< 48 giờ), không yêu cầu can thiệp y tế/liệu pháp điều trị.

Mức độ 2 (vừa): Ảnh hưởng các hoạt động từ mức nhẹ đến mức trung bình, có thể cần hỗ trợ can thiệp y tế nhưng không nhiều.

Mức độ 3 (nặng): Ảnh hưởng các hoạt động một cách đáng kể, yêu cầu hỗ trợ điều trị tại chỗ hoặc nhập viện.

Mức độ 4 (đe dọa tính mạng): Ảnh hưởng hoạt động rất nghiêm trọng, cần can thiệp điều trị tại bệnh viện.

Bảng 1. Một số biến cố bất lợi thường gặp khi sử dụng thuốc điều trị lao theo các chỉ số cận lâm sàng

Biến cố bất lợi	Thông số cận lâm sàng	Mức độ 1	Mức độ 2	Mức độ 3	Mức độ 4
Giảm tiểu cầu, thiếu máu tán huyết, giảm bạch cầu, rối loạn đông máu	Hgb	80 - 94 g/l	70 - 79 g/l	65 - 69g/l	< 65 g/l
	Giảm tiểu cầu	100000 - 124999/l	50000 - 99999/l	25000 - 49999/l	< 25000/l
	Giảm bạch cầu	2000 - 2500/l	1500 - 1999/l	1000 - 1400/l	< 1000/l
	Giảm fibrinogen	1 - 2 g/l	0,75 - 0,99 g/l	0,5 - 0,74 g/l	< 0,5g/l
	Giảm Prothrombin (PT)	1,1 - 1,25 lần bình thường	1,26 - 1,5 lần bình thường	1,51 - 3,0 lần bình thường	> 3,0 lần bình thường

Biến cố bất lợi	Thông số cận lâm sàng	Mức độ 1	Mức độ 2	Mức độ 3	Mức độ 4
Tăng transaminase	AST (SGOT)	1,25 - 2,5 lần giới hạn bình thường	> 2,5 - 5,0 lần giới hạn bình thường	> 5,0 - 10,0 lần giới hạn bình thường	> 10,0 lần giới hạn bình thường
	ALT (SGPT)	1,25 - 2,5 lần giới hạn bình thường	> 2,5 - 5,0 lần giới hạn bình thường	> 5,0 - 10,0 lần giới hạn bình thường	> 10,0 lần giới hạn bình thường
Tăng GGT	GGT	1,25 - 2,5 lần giới hạn bình thường	> 2,5 - 5,0 lần giới hạn bình thường	> 5,0 - 10,0 lần giới hạn bình thường	> 10,0 lần giới hạn bình thường
Tăng bilirubin huyết thanh		>1,0 - 1,5 lần giới hạn bình thường	> 1,0 - 1,5 lần giới hạn bình thường	> 1,5 - 2,5 lần giới hạn bình thường	> 2,5 - 5 lần giới hạn bình thường
Tăng creatinin		> 1,0 - 1,5 lần giới hạn bình thường	> 1,5 - 3,0 lần giới hạn bình thường	> 3,0 - 6,0 lần giới hạn bình thường	> 6,0 lần giới hạn bình thường
Giảm kali máu		3,0 - 3,4 mEq/l hoặc 3,0 - 3,4 mmol/l	2,5 - 2,9 mEq/l hoặc 2,5 - 2,9 mmol/l	2,0 - 2,4 mEq/l hoặc 2,0 - 2,4 mmol/l	< 2,0 mEq/l hoặc < 2,0 mmol/l

Bảng 2. Một số biến cố bất lợi thường gặp liên quan đến thuốc điều trị lao theo dấu hiệu lâm sàng

Biến cố bất lợi	Thông số lâm sàng	Mức độ 1	Mức độ 2	Mức độ 3	Mức độ 4
Tiêu hóa	Buồn nôn	Nhẹ hoặc thoáng qua, duy trì lượng nước vào hợp lý	Khó chịu vừa phải, lượng nước vào giảm đáng kể, hạn chế một số hoạt động	Lượng nước vào không đáng kể, yêu cầu truyền dịch tĩnh mạch	Yêu cầu nhập viện
	Nôn	1 lần trong 24 giờ	2 - 5 lần trong 24 giờ	> 6 lần trong 24 giờ hoặc cần truyền dịch tĩnh mạch	Hậu quả sinh lý yêu cầu nhập viện hoặc yêu cầu dinh dưỡng ngoài ruột
	Tiêu chảy	Nhẹ hoặc thoáng qua: 3 - 4 lần, phân lỏng/ngày hoặc tiêu chảy nhẹ kéo dài < 1 tuần	Vừa phải hoặc dai dẳng: 5 - 7 lần, phân lỏng/ngày hoặc tiêu chảy kéo dài trên 1 tuần	> 7 lần, phân lỏng/ngày hoặc tiêu chảy máu hoặc hạ huyết áp tư thế hoặc mất cân bằng điện giải hoặc yêu cầu truyền dịch tĩnh mạch > 2 lần	Sốc hạ huyết áp hoặc hậu quả thay đổi sinh lý, yêu cầu nhập viện

Biến cố bất lợi	Thông số lâm sàng	Mức độ 1	Mức độ 2	Mức độ 3	Mức độ 4
Tâm thần	Bệnh tâm thần	Lo âu nhẹ hoặc trầm cảm	Lo âu vừa phải hoặc trầm cảm, yêu cầu điều trị, thay đổi trong sinh hoạt bình thường	Thay đổi tâm trạng nặng yêu cầu điều trị, hoặc ý định tự tử, ý định gây gổ	Rối loạn tâm thần cấp tính yêu cầu nhập viện, hoặc cử chỉ/cố gắng tự tử hoặc ảo giác
Xương khớp	Đau khớp	Đau nhẹ không gây ảnh hưởng tới chức năng	Đau vừa phải, mất cảm giác và/hoặc đau ảnh hưởng tới chức năng nhưng không ảnh hưởng tới hoạt động sống thường ngày	Đau nặng, đau và/hoặc mất cảm giác làm ảnh hưởng tới hoạt động sống thường ngày	Đau không làm gì được
	Viêm khớp	Đau nhẹ với viêm, ban đỏ hoặc sưng khớp nhưng không ảnh hưởng tới chức năng	Đau vừa phải với viêm, ban đỏ hoặc sưng khớp, ảnh hưởng tới chức năng nhưng không ảnh hưởng tới hoạt động sống thường ngày	Đau nặng với viêm, ban đỏ hoặc sưng khớp, ảnh hưởng tới hoạt động sống thường ngày	Cứng và/hoặc mất khả năng vận động khớp

Biến cố bất lợi	Thông số lâm sàng	Mức độ 1	Mức độ 2	Mức độ 3	Mức độ 4
Phản ứng dị ứng	Phản ứng của da - nổi ban	Ban chấm khu trú	Ban chấm, nốt sần rải rác hoặc ban dạng sởi	Ban chấm, nốt sần rải rác hoặc ban dạng sởi với các nốt phồng nước hoặc 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 hội chứng Lyell,...
	Phản ứng dị ứng toàn thân cấp tính	Nổi mào khu trú nhưng không cần chỉ định can thiệp y khoa	Nổi mào khu trú nhưng cần chỉ định can thiệp y khoa hoặc phù mạch nhẹ không cần chỉ định can thiệp y khoa	Nổi mào khu trú toàn thân hoặc phù mạch cần chỉ định can thiệp y khoa hoặc bị co thắt phế quản nhẹ	Phản vệ hoặc co thắt phế quản nặng đe dọa tính mạng hoặc phù thanh quản, tổn thương viêm cầu thận/ hội chứng thận hư, viêm mạch, Lupus
	Sốt	37,7°C - 38,6°C	38,8°C - 39,3°C	39,4°C - 40,5°C	> 40,5°C

2. Xử trí một số biến cố bất lợi thường gặp liên quan đến thuốc điều trị lao

2.1. Phản ứng trên da

2.1.1. Phản ứng trên da mức độ nhẹ

- Loại 1
 - + Biểu hiện: Da có màu đỏ, có thể kèm theo mẩn ngứa da (có hoặc không xuất hiện phát ban); thường xuất hiện trên mặt và da đầu, có thể gây ra đỏ/chảy nước mắt, thông thường 2 - 3 giờ sau sử dụng thuốc.
 - + Thuốc gây ADR: rifampicin, pyrazinamid
 - + Xử trí: Biểu hiện thường nhẹ và thường tự hết. Nếu biểu hiện gây khó chịu cho người bệnh, có thể điều trị hoặc ngăn ngừa phản ứng bằng một thuốc kháng histamin.
- Loại 2
 - + Biểu hiện: Da có màu đỏ, có thể kèm theo mẩn ngứa da (có hoặc không xuất hiện phát ban) kết hợp với cảm giác nóng bừng, hồi hộp, đau đầu kèm hoặc không kèm theo tăng huyết áp; có thể xảy ra ngay lập tức sau khi ăn và thường hết trong vòng 2 giờ.
 - + Thuốc gây ADR: Tương tác giữa isoniazid với thức ăn có chứa tyramin (phomat, rượu vang đỏ) hoặc thức ăn có chứa cá (cá ngừ, ...).
 - Xử trí: Không sử dụng những thức ăn có tương tác với isoniazid như liệt kê ở trên.

Bảng 3. Thuốc kháng histamin sử dụng điều trị ADR mức độ nhẹ

Tên thuốc	Dạng liều	Liều người lớn	Liều trẻ em
Diphenhydramin	Viên 25 mg, 50 mg Siro 12,5 mg/5ml (lọ 120 ml, 240 ml)	Uống 25 - 50 mg 1 giờ trước dùng thuốc, sau đó 25 mg mỗi 4 - 6 giờ, tối đa 300 mg/24 giờ.	≤ 9 kg: Uống 6,25 - 12,5 mg 1 giờ trước dùng thuốc, sau đó 4 - 6 giờ. > 9 kg: Uống 12,5 - 25 mg 1 giờ trước dùng thuốc, sau đó 4 - 6 giờ khi cần.
Clopheniramin	Viên 4 mg, 8 mg, 12 mg Siro 2 mg/ml (lọ 120 ml)	Uống 4 mg 1 giờ trước dùng thuốc, sau đó 4 - 6 giờ khi cần, tối đa 24 mg/24 giờ.	6 - 12 tuổi: Uống 2 mg 1 giờ trước dùng thuốc, sau đó mỗi 4 - 6 giờ khi cần, tối đa 12 mg/24 giờ. 2 - 6 tuổi: Uống 1 mg mỗi giờ trước dùng thuốc, sau đó mỗi 4 - 6 giờ khi cần.
Loratidin	Viên 10 mg Siro 5 mg/ml	Uống 10 mg, 2 - 3 giờ trước dùng thuốc.	> 6 tuổi: Uống 10 mg, 2 - 3 giờ trước dùng thuốc. Khuyến cáo không sử dụng cho trẻ dưới 6 tuổi.

2.1.2. Phản ứng trên da mức độ vừa đến nặng (phản ứng quá mẫn)

- Biểu hiện: Phát ban có thể kèm theo sốt.

Lưu ý: Ở trẻ em, tình trạng nhiễm virus (ví dụ: Herpes simplex) thường cũng gặp phát ban nên có thể lẫn lộn với một phản ứng của thuốc.

- Nguyên nhân: Có thể gặp ở tất cả các thuốc và thường ở mức độ thường gặp xảy ra như sau:

Isoniazid < Rifampicin < Pyrazinamid < Ethionamid < Ethambutol < PAS < Streptomycin

- Xử trí

Trên người lớn: Dừng tất cả các thuốc đến khi hết phản ứng.

Trên trẻ em

- + Ngừng tất cả các loại thuốc đang dùng.
- + Kiểm tra căn nguyên virus (các test chẩn đoán, công thức máu...).
- + Nếu do căn nguyên nhiễm virus thì tiếp tục sử dụng lại tất cả các thuốc lao.
- + Nếu loại trừ căn nguyên nhiễm virus thì theo dõi nguyên tắc thay đổi liều ở người lớn, hiệu chỉnh lại liều theo tuổi và cân nặng.

2.1.3. Giải mẫn cảm

Chỉ nên cân nhắc sau khi đánh giá giữa yếu tố nguy cơ/lợi ích và đặc biệt lưu ý yếu tố cá thể trên từng người bệnh.

- Chỉ định giải mẫn cảm
- + 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 có hiệu quả tốt nhất cho lựa chọn liệu pháp điều trị (first-line), ví dụ: thuốc điều trị lao, cotrimoxazol cho bệnh nhân HIV.
- Chống chỉ định giải mẫn cảm
- + Bệnh nhân có nguy cơ cao bệnh phối hợp: Hen phế quản (FEV1 < 70%), đang điều trị bằng thuốc chẹn beta, tiền sử sốc phản vệ nặng và bệnh gan thận nặng.
- + Chống chỉ định tuyệt đối ở bệnh nhân nặng, phản ứng độc tế bào miễn dịch nặng hoặc đe dọa mạng sống (hội chứng Stevens - Johnson), hội chứng Lyell, Dress.
- Nhận dạng thuốc gây ADR và giải mẫn cảm

Nguyên tắc việc đưa thuốc vào trong test kích thích để nhận biết thuốc gây dị ứng phải giống như đường mà thuốc đó gây ra phản ứng, đưa thuốc bằng uống, tiêm dưới da, tiêm tĩnh mạch, tiêm bắp và tại chỗ (mũi), phế quản, kết mạc, da và tùy thuộc vào thuốc thực hiện test.

Tuy nhiên, đường uống vẫn được coi là hợp lý hơn cả nếu có thể do thuốc sẽ hấp thu chậm và có thể xử trí các phản ứng kịp thời hơn.

Với thuốc điều trị lao tiêm, việc giải mẫn cảm chỉ thực hiện sau khi nhận biết thuốc gây dị ứng bằng test kích thích (Drug Provocation Test: DPT).

- Thực hiện test kích thích bằng đường uống để nhận

dạng thuốc gây ADR:

Bắt đầu sử dụng lại từng thuốc có thể mỗi 4 ngày (tham khảo liều khuyến cáo ở bảng 4).

Bảng 4. Nhận dạng thuốc gây ADR

Hướng dẫn liều test		
Thuốc	Ngày 1	Ngày 2
Isoniazid	50 mg	300 mg
Rifampicin	75 mg	300 mg
Pyrazinamid	250 mg	1 g
Ethionamid	125 mg	375 mg
Cycloserin	125 mg	250 mg
Ethambutol	100 mg	400 mg
PAS	1 g	5 g

- + Bắt đầu với isoniazid liều 50 mg trong ngày đầu, nếu phản ứng nặng lên thì bắt đầu thay đổi liều bằng 1/10 liều của ngày 1 như liệt kê ở bảng 4 (ví dụ: isoniazid 5 mg).
- + Nếu phản ứng không xảy ra sau liều ở ngày đầu tiên thì tăng liều isoniazid lên 300 mg ở ngày thứ 2.
- + Nếu phản ứng không xảy ra sau ngày dùng thuốc thứ 2 thì tiếp tục sử dụng isoniazid liều 300 mg mỗi ngày tiếp theo.
- + Tiếp tục thêm thuốc khác theo nguyên tắc và liều lý thuyết như bảng 4 sau mỗi 4 ngày: Nếu các triệu chứng nặng lên, bắt đầu liều thay đổi bằng 1/10 liều

của ngày 1 như liệt kê ở bảng 4. Nếu liều ở ngày thứ 2 thấp hơn liều khuyến cáo dựa trên cân nặng của bệnh nhân thì tăng liều tương đương ở ngày thứ 3.

- + Nếu phản ứng vẫn xảy ra trong suốt quá trình thay đổi liều và không thể tiếp tục dùng thuốc gây phản ứng, 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 dị ứng.
- + Thông thường là 1/10.000 - 1/100 liều điều trị.
- + Đối với bệnh nhân có tiền sử hen phế quản: 1/1.000.000 - 1/10.000.
- + Tăng liều gấp đôi sau mỗi 15 - 20 phút, kéo dài vài giờ cho đến khi đạt liều điều trị .
- Cách giải mẫn cảm thông dụng
- + Khởi đầu với liều như liều ngày thứ nhất được liệt kê trong Bảng 4.
- + Nếu có phản ứng xảy ra trong ngày đầu tiên sau sử dụng thuốc này thì bắt đầu giải mẫn cảm với liều bằng 1/10 liều ngày đầu.
- + Mỗi ngày tăng liều lên gấp đôi (dùng 2 lần/ngày) cho đến khi đạt được liều khuyến cáo sử dụng.
- + Duy trì liều khuyến cáo (2 lần/ngày) này trong 3 ngày, sau đó sử dụng tổng liều là 1 lần/ngày (ví dụ: duy trì 3 ngày liều isoniazid 150 mg x lần/ngày x 3 ngày, sau đó tiếp tục điều trị các ngày sau là 300 mg/1 lần mỗi ngày).

- + Nếu phản ứng phát triển trong suốt thời gian giải mẫn cảm thì giảm liều đến liều cao nhất trước kia mà không gây ra phản ứng và bắt đầu tăng dần từng lượng nhỏ liều.
- Giải mẫn cảm nhanh

Tạo ra tình trạng dung nạp thuốc tạm thời với thuốc gây ra phản ứng quá mẫn. Nhắc lại từng liều nhỏ và tăng dần liều dị nguyên gây dị ứng và sau mỗi khoảng thời gian cố định và thực hiện liều và khoảng cách tăng liều dựa trên lượng giá triệu chứng ở từng cá thể bệnh nhân.

- + Giải mẫn cảm nhanh với isoniazid tham khảo theo bảng 5.

Bảng 5. Giải mẫn cảm nhanh với isoniazid

	Thời gian	Liều (mg)
Sáng	8:00	0.1
	8:15	0.5
	8:30	1.0
	8:45	2.0
	9:00	4.0
	9:30	8.0
	10:00	16
	10:30	32
	11:30	50
Chiều	1:30	100
	2:30	150
	3:00	150
Ngày tiếp theo	Tiếp tục 150 mg mỗi 12 giờ	

+ Giải mẫn cảm nhanh với rifampicin và ethambutol tham khảo theo bảng 6.

Bảng 6. Giải mẫn cảm nhanh với rifampicin và ethambutol

Thời gian bắt đầu sử dụng	Rifampicin (mg)	Ethambutol (mg)
8:00	0.1	0.1
8:45	0.5	0.5
9:30	1.0	1.0
10:15	2.0	2.0
11:00	4.0	4.0
11:45	8.0	8.0
12:30	16	16
13:15	32	32
14:00	50	50
14:45	100	100
15:30	150	200
16:00	300	400
Ngày tiếp theo, 6:00 sáng	300 mg 2 lần/ngày	400 mg 3 lần/ngày

+ Corticoid có thể được sử dụng khi tiến hành giải mẫn cảm trong các trường hợp khẩn cấp hoặc nặng như: Bệnh lao nặng, biến cố có hại mức độ nặng trở lên, bệnh nhân quá mẫn với nhiều hơn một thuốc.

- + Bệnh nhân nên sử dụng liều hàng ngày sau khi hoàn tất quá trình giải miễn cảm (không sử dụng phác đồ 2 lần/tuần hoặc 3 lần/tuần).

2.2. Sốc phản vệ

2.2.1. Chẩn đoán sốc phản vệ

Tiêu chuẩn chẩn đoán sốc phản vệ theo Tổ chức Dị ứng Quốc tế (WAO) 2011. Nghi ngờ đến sốc phản vệ khi bệnh nhân có đầy đủ một trong 3 tiêu chuẩn sau:

(1) Khởi đầu cấp tính (vài phút tới vài giờ) với biểu hiện tổn thương trên da, niêm mạc hoặc cả hai (mày đay toàn thân, ngứa, xung huyết, phù thanh môn, môi, lưỡi) và có thêm ít nhất một trong các dấu hiệu sau:

- Tổn thương đường hô hấp (khó thở, khô khè-co thắt thanh quản, rít, giảm PEF, thiếu oxy máu)
- Tụt huyết áp hoặc kết hợp với các dấu hiệu rối loạn chức năng cơ quan đích (giảm ý thức, ngất lịm, rối loạn cơ tròn)

(2) Có hai hoặc nhiều hơn các dấu hiệu sau xảy ra ngay khi bệnh nhân tiếp xúc với chất được cho là kháng nguyên (vài phút tới vài giờ):

- Tổn thương da niêm mạc (mày đay, ngứa, xung huyết, sưng phù môi, lưỡi, thanh môn)
- Tổn thương đường hô hấp (khó thở, khô khè, co thắt thanh quản, rít, giảm PEF, thiếu oxy máu)
- Tụt huyết áp hoặc kết hợp với các dấu hiệu rối loạn chức năng cơ quan đích (giảm ý thức, ngất lịm, rối loạn cơ tròn)

- Đau bụng liên tục (đau quặn bụng, nôn)

(3) Tụt huyết áp sau khi bệnh nhân tiếp xúc với chất đã biết là dị nguyên đối với bệnh nhân (vài phút tới vài giờ):

- Trẻ sơ sinh và trẻ nhỏ: Huyết áp tâm thu thấp (theo lứa tuổi) hoặc giảm nhiều hơn 30% huyết áp tâm thu
- Người trưởng thành: Huyết áp tâm thu thấp hơn 90 mmHg hoặc giảm hơn 30% huyết áp tâm thu nền của bệnh nhân

2.2.2. Xử trí sốc phản vệ

- Phát hiện sớm và thực hiện theo đúng nguyên tắc xử trí sốc phản vệ.

- Một số điểm chính trong xử trí sốc phản vệ

- + Adrenalin được chỉ định cho tất cả người bệnh được chẩn đoán là sốc phản vệ (khi có 1 trong 3 tiêu chuẩn chẩn đoán). Adrenalin dùng theo đường tiêm bắp là đường tốt nhất để điều trị cho bệnh nhân có sốc phản vệ. Adrenalin phát huy được tác dụng điều trị tốt nhất nếu dùng sớm sau khi xuất hiện sốc phản vệ. Tiêm nhắc lại liều adrenalin nếu thấy tình trạng lâm sàng của người bệnh không cải thiện. Các liều bổ sung có thể được dùng mỗi 5 phút/lần tùy theo đáp ứng của người bệnh. Tác dụng không mong muốn rất hiếm gặp nếu thuốc được dùng đúng liều theo đường tiêm bắp.
- + Adrenalin tiêm tĩnh mạch được khuyến cáo chỉ nên áp dụng tại cơ sở y tế chuyên khoa có kinh nghiệm dùng thuốc vận mạch. Gặp nguy cơ lớn hơn nhiều

khi xuất hiện các biến cố bất lợi nguy hiểm do dùng liều adrenalin không đúng hoặc chẩn đoán sai sốc phản vệ nhưng lại tiêm adrenalin tĩnh mạch. Tiêm tĩnh mạch có thể gây tăng huyết áp nguy hiểm, nhịp tim nhanh, rối loạn nhịp tim nguy hiểm và thiếu máu cơ tim... do tiêm quá nhanh, liều không được pha loãng hoặc liều quá mức. Để hạn chế các tác dụng không mong muốn của adrenalin, chỉ sử dụng adrenalin với liều pha loãng 1:10000.

- + Sử dụng adrenalin theo đường dưới da hoặc đường hít (hô hấp) không được khuyến cáo trong điều trị sốc phản vệ vì không có hiệu quả.
- + Điều trị phản ứng phản vệ nặng cần dựa trên các nguyên lý hồi sinh tim phổi chung
 - ◆ Sử dụng tiếp cận ABCDE (Airway - đường thở, Breathing - hô hấp, Circulation - tuần hoàn, Disability - chức năng thần kinh, Exposure - bộc lộ toàn thân) để phát hiện và xử lý sự cố.
 - ◆ Gọi ngay người hỗ trợ.
 - ◆ Xử lý trước tiên các nguy cơ/đe dọa lớn nhất đối với tính mạng.
 - ◆ Cần bắt đầu điều trị ngay mà không trì hoãn dù chưa có đủ bệnh sử, tiền sử hoàn chỉnh hoặc chẩn đoán chắc chắn.
- + Ngừng tuần hoàn sau phản ứng phản vệ
 - ◆ Tiến hành hồi sinh tim phổi (PCR) ngay lập tức và tuân thủ theo hướng dẫn hiện hành. Hỗ trợ chức năng sống nâng cao rất cần thiết.

- ◆ Sử dụng adrenalin theo khuyến cáo trong hướng dẫn hiện hành.
- ◆ Không khuyến cáo sử dụng adrenalin tiêm bắp khi xuất hiện ngừng tim.

2.3. Biến cố bất lợi trên gan

2.3.1 Theo dõi thường quy các chỉ số enzym gan cơ bản

- Ở bệnh nhân < 35 tuổi, nếu có các thông số enzym gan bình thường và không có tiền sử bệnh gan: Không yêu cầu bắt buộc theo dõi các chỉ số enzym gan định kỳ mỗi 4 - 6 tuần, trừ khi bệnh nhân có triệu chứng biểu hiện.
- Ở bệnh nhân > 35 tuổi, bệnh nhân có yếu tố nguy cơ: Cần theo dõi các chỉ số enzym gan định kỳ mỗi 4 - 6 tuần.

2.3.2. Thuốc gây ADR

Isoniazid + Rifampicin > Isoniazid >> Pyrazinamid > Rifampicin > Ethionamid

Khả năng gây tổn thương kiểu ú mật fluoroquinolon đã được đề cập nhưng cũng có thể là kiểu tổn thương tế bào gan hoặc kiểu phối hợp.

2.3.3. Yếu tố nguy cơ chính

- Người nghiện rượu, ma túy, thuốc lá
- Viêm gan siêu vi hoặc bệnh gan từ trước
- Người có bất thường chỉ số enzym gan ban đầu, hoặc đã viêm gan do thuốc lao từ trước

- Đang mang thai hoặc 3 tháng sau khi sinh
- Bệnh nhân có HIV, đái tháo đường
- Người bệnh > 35 tuổi
- Chuyển hóa thuốc: Tương tác thuốc có thể làm trầm trọng thêm những nguy cơ tổn thương gan do các thuốc kháng lao.

2.3.4. Biểu hiện lâm sàng

Buồn nôn, nôn, đau bụng, đau hạ sườn phải, vàng da, vàng mắt (thường khi bilirubin huyết thanh vượt quá 3,0 mg/dl), gan to, tăng enzym gan.

2.3.5. Xử trí chung

- Ngừng sử dụng thuốc lao. Đánh giá mức độ nghiêm trọng của bệnh gan, mức độ nghiêm trọng của bệnh lao và năng lực của các đơn vị y tế để quản lý các biến cố bất lợi trên gan của điều trị lao.
- Điều trị hỗ trợ chức năng gan cho đến khi enzym gan đã giảm xuống dưới 2 lần giới hạn bình thường trên, hết vàng da hoặc enzym gan về bình thường ở người có nguy cơ cao. Cần theo dõi triệu chứng của nhiễm độc gan và các chỉ số về chức năng gan, bilirubin. Nếu không đáp ứng hoặc có biểu hiện viêm gan do thuốc, chuyển đến cơ sở chuyên khoa để điều trị.
- Chẩn đoán viêm gan A, B, C..., viêm gan tự miễn 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 khác có độc tính với gan.

2.3.6. Xử trí theo mức độ tổn thương gan

- 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.
- + Ngừng sử dụng thuốc lao và điều trị hỗ trợ chức năng gan.
- + Có thể không cần phải ngừng thuốc hoặc thay đổi điều trị, enzym gan có thể tự trở lại mức bình thường. Nhưng cần theo dõi chặt chẽ các dấu hiệu gợi ý trên lâm sàng (mệt mỏi, suy nhược, chán ăn, buồn nôn, đau bụng), xét nghiệm đánh giá chức năng gan do có thể tiến triển nặng lên.

- Enzym gan tăng lớn hơn 5 lần giới hạn trên bình thường (có kèm hoặc không kèm triệu chứng lâm sàng) hoặc lớn hơn 2,5 lần giới hạn trên bình thường có kèm triệu chứng lâm sàng

- + Ngừng thuốc lao và điều trị hỗ trợ chức năng gan.
- + Xem xét và phải đánh giá lâm sàng cẩn thận, bilirubin tăng là nguyên nhân gây tăng tiên lượng xấu cho người bệnh.

- Enzym gan tăng lớn hơn 5 lần và dưới 10 lần giới hạn trên bình thường (có kèm hoặc không kèm triệu chứng lâm sàng) hoặc lớn hơn 2,5 lần giới hạn trên bình thường có kèm triệu chứng lâm sàng

- + Ngừng thuốc lao và điều trị hỗ trợ chức năng gan tích cực

- + 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, prothrompin và INR).
- Enzym gan tăng lớn hơn 10 lần giới hạn trên bình thường
- + Ngừng thuốc lao.
- + Bệnh nhân cần được điều trị tích cực tại bệnh viện, kết hợp với chuyên khoa tiêu hóa.
- + Đánh giá lâm sàng cẩn thận và xem xét các nguyên nhân tiên lượng xấu: tăng bilirubin, albumin máu giảm và rối loạn các yếu tố đông máu (fibrinogen, prothrompin và INR).

Một số lưu ý

+ Nếu bilirubin trong huyết thanh tăng dưới 2,5 lần giới hạn bình thường và không có triệu chứng lâm sàng, thông thường không yêu cầu phải thay đổi điều trị. Tuy nhiên, theo dõi sát chỉ số enzym gan, bilirubin và dấu hiệu lâm sàng của viêm gan do thuốc.

+ Nếu bilirubin toàn phần trong huyết thanh tăng trên 2,5 lần giới hạn bình thường và kèm triệu chứng lâm sàng cần xem xét mức độ can thiệp hoặc điều trị bằng thuốc, có thể phải nhập viện. Nếu triệu chứng lâm sàng nặng, cân nhắc sử dụng biện pháp thay huyết tương nhằm hỗ trợ gan ở bệnh nhân suy gan cấp nặng. Trong trường hợp nặng, nguy cơ đe dọa tính mạng và có điều kiện cân nhắc chỉ định ghép gan.

+ Bệnh nhân bị tổn thương gan do thuốc nên được theo

đổi các dấu hiệu lâm sàng và sinh hóa cho đến khi nào bệnh hồi phục hoàn toàn.

+ Bệnh nhân tổn thương gan do thuốc kiểu ứ mật cấp tính và nặng dễ có nguy cơ phát triển thành mạn tính, do đó phải theo dõi cẩn thận trong một thời gian dài.

+ Các tổn thương gan do thuốc mạn tính có thể được điều trị bằng corticosteroid sau khi những nguyên nhân gây tổn thương đã được loại trừ.

2.3.7. Xử trí bằng thay đổi phác đồ điều trị lao

- Nếu mức độ viêm gan có khả năng đe dọa tính mạng và căn nguyên không phải do virus hoặc bệnh nhân mắc thể lao nặng mà việc ngừng tạm thời việc điều trị lao là không an toàn, cân nhắc lựa chọn phác đồ điều trị lao gồm các thuốc ít có nguy cơ độc với gan (ở bệnh nhân lao không có đa kháng: streptomycin và ethambutol, hoặc kết hợp với một thuốc nhóm quinolon).

- Nếu việc điều trị lao có thể tạm ngừng thì nên chờ cho các triệu chứng lâm sàng và xét nghiệm đánh giá chức năng gan về bình thường, nên tiến hành sử dụng lại các thuốc chống lao. Thường điều trị ít nhất 3 thuốc không độc với gan đến khi có thể xác định được nguyên nhân gây viêm gan và cần kéo dài thời gian điều trị cho phù hợp. Nên bắt đầu sử dụng lại từng thuốc nghi ngờ ở mỗi thời điểm sau khi nồng độ enzym gan đã giảm xuống dưới 2 lần giới hạn bình thường trên (ở bệnh nhân có tiền sử bị bệnh gan, thời điểm khuyến sử dụng lại thuốc khi nồng độ enzym gan giảm về gần mức giới hạn bình thường). Việc tái sử dụng một loại thuốc được cho là gây độc tính gan tuyệt đối cấm kỵ đặc biệt nếu tổn thương gan này lại kết

hợp với enzym gan tăng cao (cao gấp 5 lần giới hạn trên của mức bình thường, kèm vàng da). Tuy nhiên, trong những tình huống bắt buộc không còn lựa chọn nào khác, cần nhắc tái sử dụng lại thuốc gây độc tính gan.

- Các thuốc lần lượt được cân nhắc chỉ định sử dụng lại thuốc có thể sau mỗi 3 ngày đến 1 tuần điều trị nếu enzym gan không tăng (với lao không đa kháng: R → H → Z)

- Phác đồ điều trị thay thế phụ thuộc vào thuốc nào có thể là nguyên nhân gây viêm gan và phải loại trừ khỏi phác đồ. Có thể cân nhắc lựa chọn phác đồ sau cho bệnh nhân lao không có đa kháng thuốc:

- + Nếu viêm gan liên quan đến rifampicin, phác đồ đề nghị: 2SHE/10HE
- + Nếu không thể sử dụng isoniazid, cân nhắc sử dụng phác đồ 9 tháng (rifampicin, pyrazinamid, ethambutol).
- + Nếu cần ngừng điều trị pyrazinamid trong khi chưa kết thúc giai đoạn tấn công thì kéo dài điều trị bằng rifampicin, isoniazid tới 9 tháng.
- + Nếu cả 2 thuốc isoniazid, rifampicin đều không thể sử dụng lại thì phác đồ khuyến cáo phối hợp streptomycin, ethambutol và một fluoroquinolon (có thể kéo dài tới 18 - 24 tháng).

2.4. Biến cố bất lợi trên thận

2.4.1. Biểu hiện

- Đau thắt lưng đột ngột, sốt, giảm niệu, vô niệu cấp
- Tăng nồng độ creatinin/huyết thanh trong 7 - 10 ngày

đầu điều trị

- Có thể giảm magnesi, kali huyết thanh

2.4.2. Nguyên nhân

- Thường nguyên nhân gây độc trên thận gặp ở kanamycin = amikacin > streptomycin, cơ chế gây độc liên quan đến phá hủy tế bào ống thận cấp.

- Ngoài ra có thể gặp phản ứng suy thận cấp do rifampicin, thường hiếm gặp, theo cơ chế miễn dịch trung gian.

2.4.3. Yếu tố nguy cơ

- Nồng độ aminoglycosid/huyết thanh cao
- Sử dụng aminoglycosid kéo dài
- Điều trị ngắt quãng hoặc điều trị thất thường rifampicin
- Sử dụng đồng thời với các thuốc có độc với thận
- Bệnh gan
- Tuổi cao
- Hạ huyết áp
- Giảm thể tích tuần hoàn
- Có tiền sử suy giảm chức năng thận
- Có bệnh thận từ trước
- Ung thư
- Đái tháo đường

2.4.4. Xử trí

- Ngừng sử dụng thuốc nghi ngờ.
- Kiểm soát các yếu tố nguy cơ có liên quan.
- Phác đồ 2RHZ/4RH có thể áp dụng điều trị cho người bệnh lao có suy thận.
- Trường hợp bệnh lao nặng nguy cơ cao, đe dọa tính mạng: Cân nhắc lợi ích và nguy cơ, có thể sử dụng streptomycin và ethambutol, hiệu chỉnh thuốc lao theo độ thanh thải creatinin.
- Trong phác đồ điều trị ở bệnh nhân đa kháng thuốc có suy thận ethionamid/prothionamid cũng được ưu tiên lựa chọn (hiệu chỉnh liều khi có suy thận nặng).
- Cân nhắc sử dụng capreomycin nếu một aminoglycosid tiêm là cần thiết cho phác đồ điều trị. Hiệu chỉnh liều thuốc tiêm xuống 2 - 3 lần/tuần nếu cần và giám sát chặt chẽ nồng độ creatinin huyết thanh, ngừng dùng thuốc tiêm nếu nồng độ creatinin tiếp tục tăng mặc dù đã giảm liều.

2.5. Đau khớp

2.5.1. Typ 1

- Nguyên nhân: Pyrazinamid >> Ethambutol > Isoniazid

- Biểu hiện lâm sàng: Đau khớp chân, vai, đầu gối...(thường ở mức độ nhẹ)

- Xử trí:

+ Không bắt buộc phải dùng thuốc chống lao.

+ Liều thấp NSAID có thể sử dụng trong trường hợp

đau nhẹ.

- + Nếu các triệu chứng vẫn còn dai dẳng, cần nhắc chuyển đến chuyên khoa xương khớp để đánh giá và điều trị.

2.5.2. Typ 2 (bị gút)

- Nguyên nhân: Pyrazinamid >> Ethambutol

- Biểu hiện lâm sàng:

+ Triệu chứng: đau và sưng các khớp: chân, vai, đầu gối...

+ Triệu chứng thường là nặng

+ Dấu hiệu: tăng acid uric máu

- Xử trí

+ Thông thường, không bắt buộc phải dừng thuốc chống lao

+ Nếu sưng khớp cấp vẫn tồn tại, âm thanh của khớp không tự nhiên và xét nghiệm có tinh thể urat thì nghĩ đến triệu chứng của đợt gút cấp

+ Điều trị

- ◆ Sử dụng một thuốc chống viêm không steroid (NSAID): Indomethacin 50 mg x 3 - 4 lần/ngày đến khi giảm bớt đau, sau đó dùng 25 mg x 3 - 4 lần/ngày hoặc ibuprofen 800 mg ngày 3 lần hoặc naproxen 750 mg/lần đầu và sau đó 250 mg mỗi 8 giờ.

- ◆ Colchicin được sử dụng như một liệu pháp thay thế NSAID: Liều 0,5 - 1,2 mg/lần đầu, sau đó 0,5 - 0,6 mg mỗi 1 - 2 giờ đến khi đau khớp đã giảm hoặc có biểu hiện buồn nôn, nôn hoặc tiêu chảy. Triệu chứng đau thường hết sau tổng liều 4 - 8 mg. Liều tối đa 8 mg.
- ◆ Sử dụng corticoid giảm dần liều trong trường hợp cơn gút nặng.
- ◆ Có thể xảy ra những đợt tái diễn trong quá trình sử dụng phác đồ có pyrazinamid hoặc ethambutol.
- ◆ Cần nhắc sử dụng dự phòng bằng colchicin với liều 0,6 mg: 1 - 2 lần/ngày.
- ◆ Tiếp tục sử dụng đến khi dừng sử dụng thuốc gây triệu chứng đau.
- ◆ Cần nhắc chuyển đến chuyên khoa xương khớp để lượng giá đợt gút cấp.

2.6. Biến cố bất lợi trên đường tiêu hóa

2.6.1. Buồn nôn/nôn

Nguyên nhân do các thuốc xảy ra với các cấp mức độ như sau:

+	++	+++ Phổ biến	++++	+++++ Rất phổ biến
---	----	-----------------	------	-----------------------

+++++ *clofazimin, ethionamid, PAS*

++++ *rifampicin*

+++ *rifabutin, isoniazid (chế độ liều 2 - 3 lần/tuần)*

- ++ *ethambutol, pyrazinamid, ofloxacin, levofloxacin*
 + *isoniazid (liều hàng ngày), rifapentin, cycloserin, aminoglycosid, capreomycin*

Xử trí trên trẻ em

- Tìm các nguyên nhân khác gây buồn nôn và nôn. Trẻ có thể bị nhiễm virus?

- Nếu thuốc điều trị lao là nguyên nhân gây ọe, buồn nôn hoặc nôn. Xem xét thuốc đã được dùng như thế nào? Uống thuốc khi đói? Trẻ bị ọe khi sử dụng thuốc? Để đưa ra biện pháp khắc phục (cho trẻ uống sau bữa ăn, hoặc đưa thuốc qua đường tiêm nếu có thể).

Xử trí trên người lớn

- Tìm các nguyên nhân khác gây buồn nôn và nôn. Cần nhắc về việc cho chỉ định các xét nghiệm đánh giá chức năng gan để loại trừ khả năng thuốc gây bất thường về gan.

- Nếu thuốc điều trị lao là nguyên nhân gây ra buồn nôn/nôn ở bệnh nhân thì theo dõi cách xử trí:

(1) Đánh giá tình trạng mất nước, điều trị bù nước điện giải nếu có chỉ định

(2) Điều trị thuốc chống nôn

(3) Giảm liều (hoặc có thể ngừng) các thuốc nghi ngờ, nếu không ảnh hưởng tới phác đồ

2.6.2. Tiêu chảy

- Biểu hiện trên lâm sàng: ≥ 3 lần đi ngoài phân lỏng mỗi ngày

- Nguyên nhân do các thuốc xảy ra với các cấp mức độ như sau:

+ Không phổ biến	++	+++ Phổ biến	++++	+++++ Rất phổ biến
------------------------	----	-----------------	------	--------------------------

+++++ *clofazimin, ethionamid, PAS*

+++ *rifampicin*

++ *rifabutin, ofloxacin, levofloxacin*

+ *isoniazid, ethambutol, pyrazinamid, rifapentin, cycloserin, aminoglycosid, capreomycin*

- Xử trí: Loại trừ căn nguyên khác gây tiêu chảy

Trên trẻ em

- Dạng bào chế của dung dịch thuốc?

- + Tiêu chảy có thể do lactose và sucrose chứa trong dạng bào chế của dung dịch thuốc
- + Thông thường, ban đầu tiêu chảy thường xảy ra khi được điều trị thuốc
- + Biện pháp nghiền nhỏ thuốc được thay thế cho dạng dung dịch trong trường hợp này

- Tiêu chảy có thể do nguyên nhân virus?

- + Rotavirus là nguyên nhân gây tiêu chảy thường gặp ở trẻ em vào giữa tháng 3 đến tháng 5
- + Gửi bệnh phẩm (phân) tìm virus
- + Một ví dụ về tiêu chảy có nguyên nhân virus cao hơn căn nguyên do thuốc là tiêu chảy xảy ra sau khi bệnh nhân đã dung nạp thuốc trong một thời gian khá lâu.

Trên người lớn

- (1) Tìm các nguyên nhân khác gây tiêu chảy
- (2) Tạm dừng thuốc đến khi hết tiêu chảy
- (3) Bắt đầu sử dụng lại thuốc tại một thời điểm trong 4 ngày

(4) Bắt đầu dùng lại với các thuốc cho là ít có khả năng gây tiêu chảy nhất

(5) Nếu tiêu chảy xuất hiện trở lại khi sử dụng một thuốc cụ thể thêm vào phác đồ, cân nhắc ngừng thuốc này và thêm vào bằng một thuốc điều trị lao khác hoặc kéo dài liệu trình điều trị

(6) Nếu tiêu chảy xảy ra với nhiều thuốc, cân nhắc tách thời điểm sử dụng các thuốc ra:

- + Các thuốc khác nhau trong phác đồ nên được sử dụng thành các lần cách nhau vài giờ.
- + Không chia nhỏ liều của từng thuốc (ngoại trừ ofloxacin và ethionamid).
- + Ví dụ: Sử dụng isoniazid 300 mg vào buổi sáng, rifampicin 600 mg vào buổi tối.

(7) Nếu tiêu chảy vẫn tiếp tục xảy ra và một phác đồ thay thế là không thể thì cân nhắc sử dụng thêm một thuốc giảm nhu động ruột như loperamid.

*Điều trị bằng loperamid

- Liều trên người lớn

4 mg/ban đầu, sau đó 2 mg sau mỗi lần bị đi ngoài phân lỏng (tối đa 16 mg/ngày).

- Liều trên trẻ em

Ngày 1: 2 - 6 tuổi (13 - 20 kg): 1 mg/lần x 3 lần/ngày

6 - 8 tuổi (20 - 30 kg): 2 mg/lần x 2 lần/ngày

8 - 12 tuổi (> 30 kg): 2 mg/lần x 3 lần/ngày

Ngày 2 và các ngày tiếp theo: 0,1 mg/kg/lần sau mỗi lần đi ngoài phân lỏng (liều không vượt quá ngày đầu ứng với mỗi lứa tuổi/cân nặng).

*Các thuốc có bản chất như kaolin - pectin, polycarbophil... không được chỉ định trong trường hợp này vì có khả năng làm giảm hấp thu của thuốc chống lao.

2.7. Biến cố bất lợi trên mắt (viêm thần kinh thị giác)

2.7.1. Nguyên nhân: Ethambutol >> Isoniazid

2.7.2. Biểu hiện lâm sàng

- Nhìn mờ.
- Cảm giác nhìn có đốm, vết.
- Không phân biệt được màu đỏ và màu xanh lá cây.
- Không có dữ liệu về viêm thần kinh thị giác ở trẻ.

2.7.3. Xử trí

- Ngừng uống ethambutol, isoniazid.
- Chuyển bệnh nhân tới chuyên khoa mắt khám và điều trị.
- Nếu trẻ phàn nàn về việc rối loạn thị giác cần đưa trẻ đi kiểm tra thị giác.

2.8. Sốt do thuốc lao

- Sốt do thuốc lao thường xuất hiện lại ở những bệnh nhân đã được điều trị vài tuần, đặc biệt ở bệnh nhân có cải thiện về vi khuẩn học và trên hình ảnh X-quang. Tuy nhiên, cần chú ý rằng sốt do bệnh lao có thể kéo dài tới 2 tháng sau khi bắt đầu điều trị.

- Không có chuẩn đặc biệt cho ghi nhận dấu hiệu sốt. Biểu hiện tăng bạch cầu eosin có thể có hoặc không.

- Cần phân biệt nguyên nhân nhiễm trùng, bệnh lao đang diễn biến xấu hơn, thuốc điều trị lao kê chưa đủ liều, chẩn đoán nhầm căn nguyên. Sốt cũng có thể là biểu hiện của hội chứng phục hồi miễn dịch (IRIS), đặc biệt trên bệnh nhân HIV.

- Cần ngừng tạm thời tất cả các thuốc. Biểu hiện sốt do thuốc sẽ tự hết trong vòng 24 giờ sau khi ngừng thuốc và sử dụng lại thuốc có thể thực hiện tương tự như phân xử trí phát ban.

3. Xử trí một số biến cố bất lợi khác

Bảng 7. Một số biến cố bất lợi khác và cách xử trí

Biến cố bất lợi	Tác nhân	Cách xử trí
Động kinh	Cs, H, Fluoroquinolon	<ul style="list-style-type: none"> - Tạm ngừng thuốc nghi ngờ tới khi xử trí hết cơn giật - Dùng thuốc chống cơn giật (phenytoin, acid valproic) - Tăng liều vitamin B6 liều tối đa (200 mg/ngày) - Bắt đầu dùng lại thuốc nghi ngờ từ liều thấp và tăng dần

Biến cố bất lợi	Tác nhân	Cách xử trí
Triệu chứng tâm thần	Cs, H Fluoroquinolon, Eto/Pto	<ul style="list-style-type: none"> - Ngừng thuốc nghi ngờ trong một thời gian ngắn (1 - 4 tuần) trong lúc có triệu chứng tâm thần chưa được giám sát - Điều trị thuốc chống loạn thần - Giảm liều (hoặc có thể ngừng) các thuốc nghi ngờ, nếu không ảnh hưởng tới phác đồ
Viêm dây thần kinh ngoại vi	Cs, H, Km, Am, Cm, Eto/Pto, Fluoroquinolon	<ul style="list-style-type: none"> - Tăng vitamin B6 tới liều tối đa (200 mg/ngày) - Thay đổi thuốc tiêm sang capreomycin nếu bệnh nhân có kết quả nhạy cảm với capreomycin - Điều trị thuốc chống trầm cảm như amitriptylin, thuốc chống viêm không steroid hoặc paracetamol có thể giúp làm giảm bớt triệu chứng - Giảm liều (hoặc có thể ngừng) các thuốc nghi ngờ, nếu không ảnh hưởng tới phác đồ
Giảm thính lực, điếc	S, Km, Am, Cm, Clr	<ul style="list-style-type: none"> - Làm thính đồ và so sánh với thính giác lúc ban đầu - Thay đổi điều trị capreomycin nếu bệnh nhân có bằng chứng nhạy cảm với capreomycin - Tăng tần xuất hoặc giảm liều (hoặc có thể ngừng) thuốc nghi ngờ mà không ảnh hưởng tới phác đồ (có thể 3 lần/tuần)
Thiếu năng tuyến giáp	PAS, Eto/Pto	<ul style="list-style-type: none"> - Điều trị bằng thyroxin

Biến cố bất lợi	Tác nhân	Cách xử trí
Viêm dạ dày	PAS, Eto/Pto	<ul style="list-style-type: none"> - Dừng thuốc kháng receptor H2, hoặc thuốc kháng acid - Ngừng thuốc nghi ngờ trong thời gian ngắn (1 - 7 ngày) - Giảm liều (hoặc có thể ngừng) các thuốc nghi ngờ, nếu không ảnh hưởng tới phác đồ
Rối loạn điện giải	Cm, Km, Am	<ul style="list-style-type: none"> - Kiểm tra kali huyết thanh - Nếu kali trong máu thấp thì kiểm tra thêm nồng độ maginesi (calci nếu hạ calci máu) - Chuyển tuyến để điều trị tích cực khi cần
<p><i>Chú thích:</i> cycloserin (Cs), isoniazid (H), ethionamid (Eto), prothionamid (Pto), kanamycin (Km), capreomycin (Cm), amikacin (Am), streptomycin (S), clarithromycin (Clr), acid para-aminosalicylic (PAS)</p>		

TÀI LIỆU THAM KHẢO

Tiếng Việt

1. Bộ Y tế (2009), *Dược thư Quốc gia Việt Nam*, NXB Y học, Hà Nội.
2. Bộ Y tế (2015), *Dược thư Quốc gia Việt Nam, lần xuất bản thứ hai*, NXB Khoa học và kỹ thuật, Hà Nội.
3. Bộ Y tế (2015), *Hướng dẫn chẩn đoán, điều trị và dự phòng bệnh lao*.
4. Chương trình chống Lao Quốc gia (2012), *Hướng dẫn quản lý và điều trị bệnh lao kháng đa thuốc*.
5. Trần Văn Sáng (2007), *Bệnh học lao*, NXB Y học, Hà Nội.

Tiếng nước ngoài

1. Joint Formulary Committee (2014), *BNF 67*.
2. Paediatric Formulary Committee (2013), *BNF for Children 2013-2014*.
3. WHO (2014), *Companion handbook to the WHO guidelines for the programmatic management of drug-resistant tuberculosis*.
4. WHO (2010), *Treatment of Tuberculosis Guidelines Fourth Edition*.

5. WHO (2011), *Guidelines for the programmatic management of drug-resistant tuberculosis*.
6. Lawrence Flick Memorial Tuberculosis Clinic Philadelphia Tuberculosis Control Program (1998), *Guidelines for the management of Adverse Drug Effects of Antimycobacterial Agents*.
7. International Union Against Tuberculosis and Lung Disease (2013), *Guidelines for Clinical and Operational Management of Drug-Resistant Tuberculosis*.
8. Naga P. Chalasani et al. ACG Clinical Guideline: The Diagnosis and Management of Idiosyncratic Drug-Induced Liver Injury. *American Journal of Gastroenterology* 2014, 109:950-966.
9. Jussi J. Saukkonen et al. An Official ATS Statement: Hepatotoxicity of Antituberculosis Therapy. *American journal of respiratory critical care medicine* 2006, 174:935-952.
10. Simons et al. World Allergy Organization Guidelines for the Assessment and Management of Anaphylaxis. *WAO Journal* 2011, 4:13-37.
11. Simons et al. International consensus on (ICON) anaphylaxis. *WAO Journal* 2014, 7:9.
12. Muraro A, Robert G, Worm M, et al. Anaphylaxis: Guidelines from the European Academy of Allergy and Clinical Immunology. *Allergy* 2014, 69:1026-45.
13. WHO (2014), *Global Tuberculosis report*.

14. Temple R. Hy's law: Predicting serious hepatotoxicity. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2006, 15:241-243.
15. Sheikh A, Shehata YA, Brown SGA, Simons FER. Adrenaline (epinephrine) for the treatment of anaphylaxis with and without shock (Review). *The Cochrane Library* 2010, Issue 10
<http://www.thecochranelibrary.com>

NHÀ XUẤT BẢN THANH NIÊN

Địa chỉ: 64 Bà Triệu - Hà Nội

Điện thoại: (84.04).39434044 - 62631715

Fax: 04.39436024, Website: nxbthanhvien.vn

Email: nxbthanhvieninfo@gmail.com

Chi nhánh: 27B Nguyễn Đình Chiểu, P.Đa Kao, Q.1,

TP.Hồ Chí Minh; ĐT: (08) 3930 5243

CẨM NANG HƯỚNG DẪN SỬ DỤNG THUỐC ĐIỀU TRỊ LAO

Chịu trách nhiệm xuất bản:

GIÁM ĐỐC - TỔNG BIÊN TẬP

NHÀ VĂN NGUYỄN XUÂN TRƯỜNG

Chịu trách nhiệm nội dung

PHÓ TỔNG BIÊN TẬP

BSCKI. NGUYỄN TIẾN DŨNG

Biên tập: **NGUYỄN TIẾN THẮNG**

THS LÊ THỊ KIM TRANG

DS. NGUYỄN NGỌC HÀ

Thiết kế & Trình bày: **STAR BOOKS**

Sửa bản in: **TS. NGUYỄN HOÀNG ANH**

In 1.000 cuốn, khổ 12,5 x 20,5 cm tại Công ty TNHH In TM Thanh Đức. Địa chỉ: 51/145 Văn Chương, Đống Đa, Hà Nội. Số xác nhận đăng ký xuất bản: 1476-2016/CXBIPH/21-43/TN. Quyết định xuất bản số: 284/QĐ-NXBTN ngày 17 tháng 5 năm 2016. In xong và nộp lưu chiểu quý II năm 2016.