

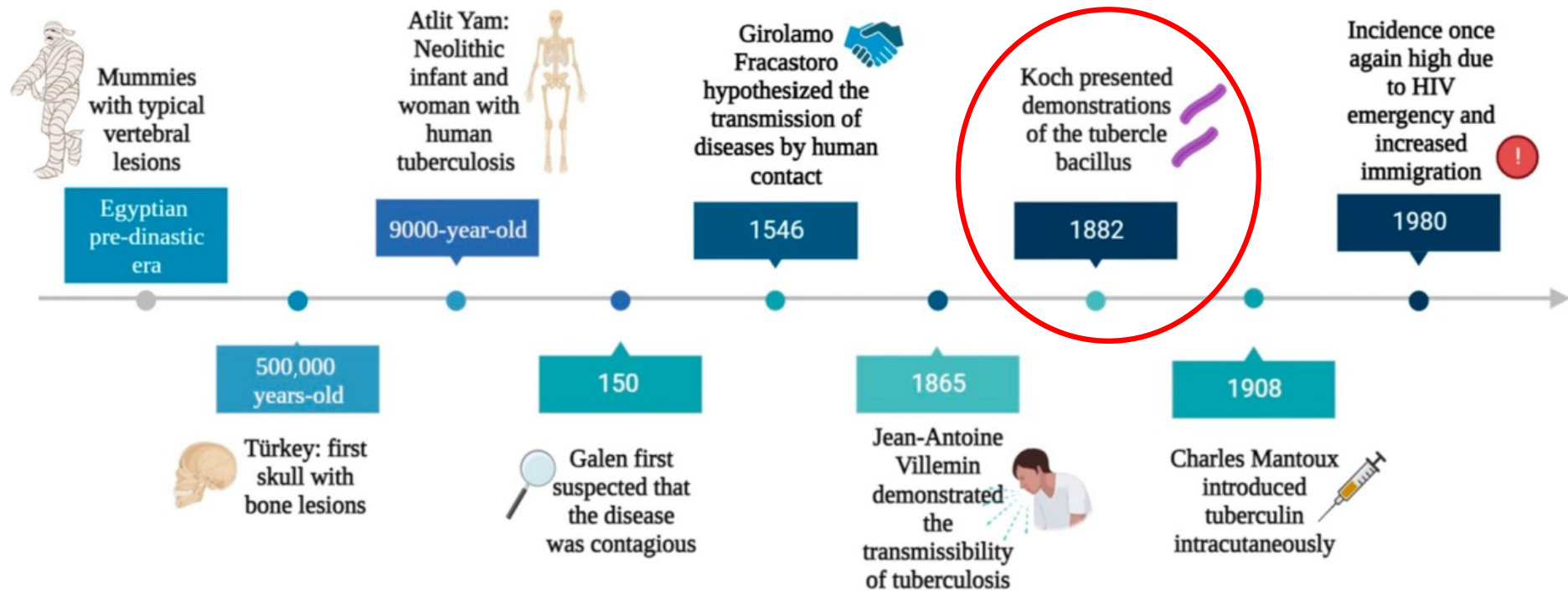
LAO KHÁNG THUỐC: CÁC YẾU TỐ NGUY CƠ VÀ BIỆN PHÁP PHÒNG NGỪA

BS CKII NGUYỄN HÙNG THUẬN
BỆNH VIỆN PHẠM NGỌC THẠCH

NỘI DUNG

1. Tổng quan, định nghĩa về lao kháng thuốc (LKT) nguyên phát và thứ phát.
2. Các yếu tố nguy cơ và biện pháp phòng ngừa LKT
3. Kết luận

TỔNG QUAN



TB is a Pandemic

TB is one of the
LEADING
infectious disease killers

and a
TOP 10
killer worldwide

killing one
person every
22 SECONDS

every year



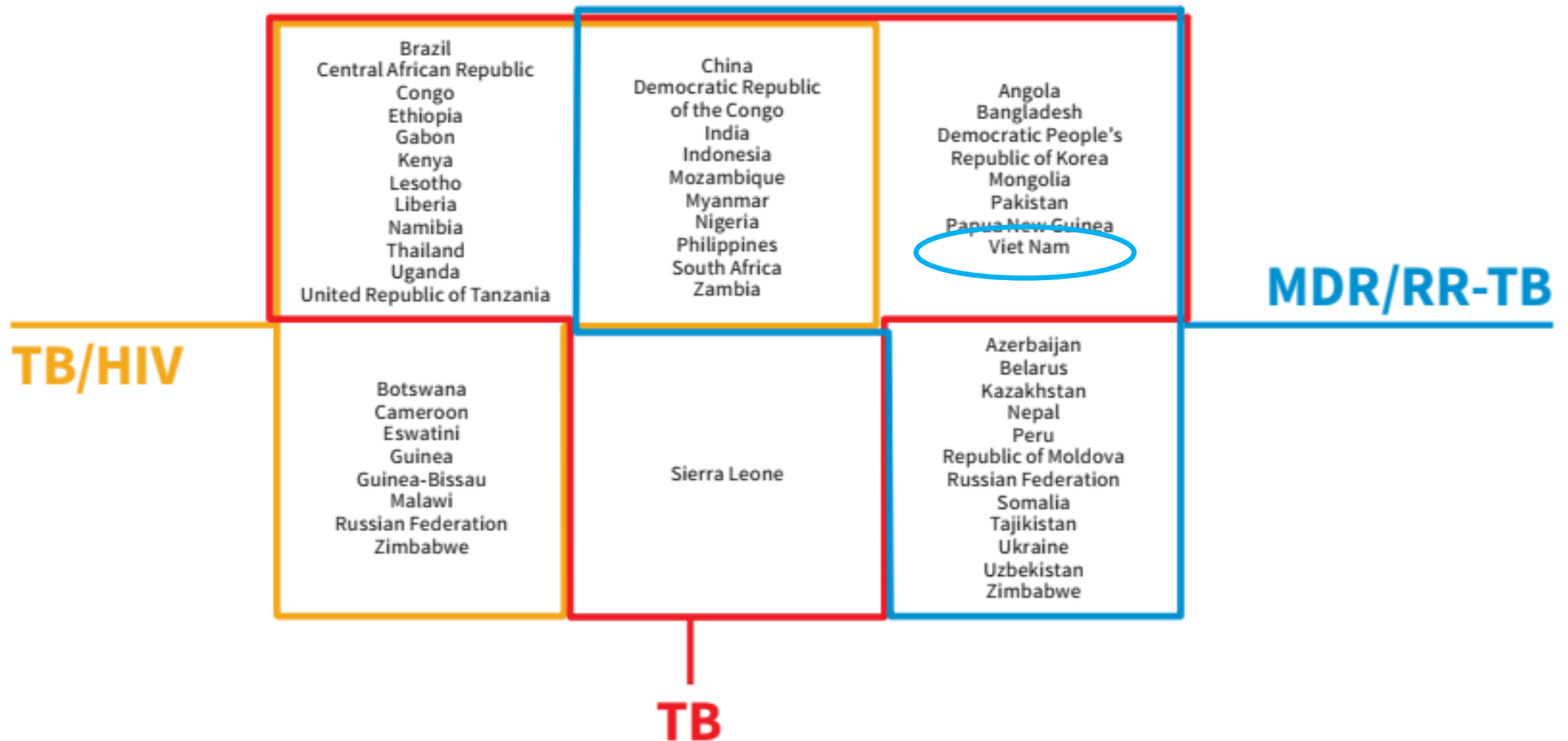
1 MILLION children become ill with TB
1.4 MILLION people die from TB
10 MILLION new TB cases develop

Leading killer of
people with HIV/AIDS



Drug-resistance is on the rise with
about half a million cases annually





Bagcchi S. WHO's Global Tuberculosis Report 2022. Lancet Microbe. 2023 Jan;4(1):e20.

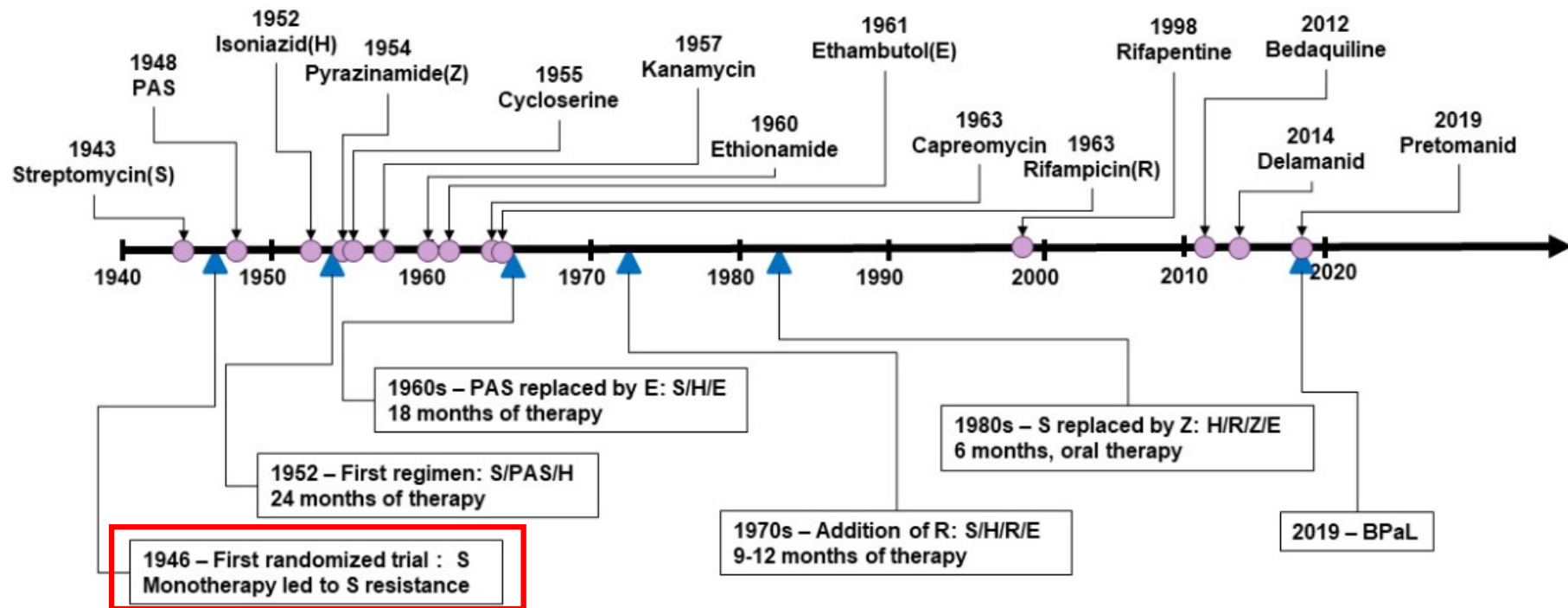
ĐỊNH NGHĨA

Có 2 con đường gây ra kháng thuốc lao:

- Kháng thuốc nguyên phát: NB bị nhiễm dòng VK lao kháng thuốc từ đầu.
- Kháng thuốc thứ phát (mắc phải): là kết quả của việc điều trị không đầy đủ, không hoàn chỉnh hoặc kém chất lượng → chọn lọc các chủng đột biến kháng thuốc.

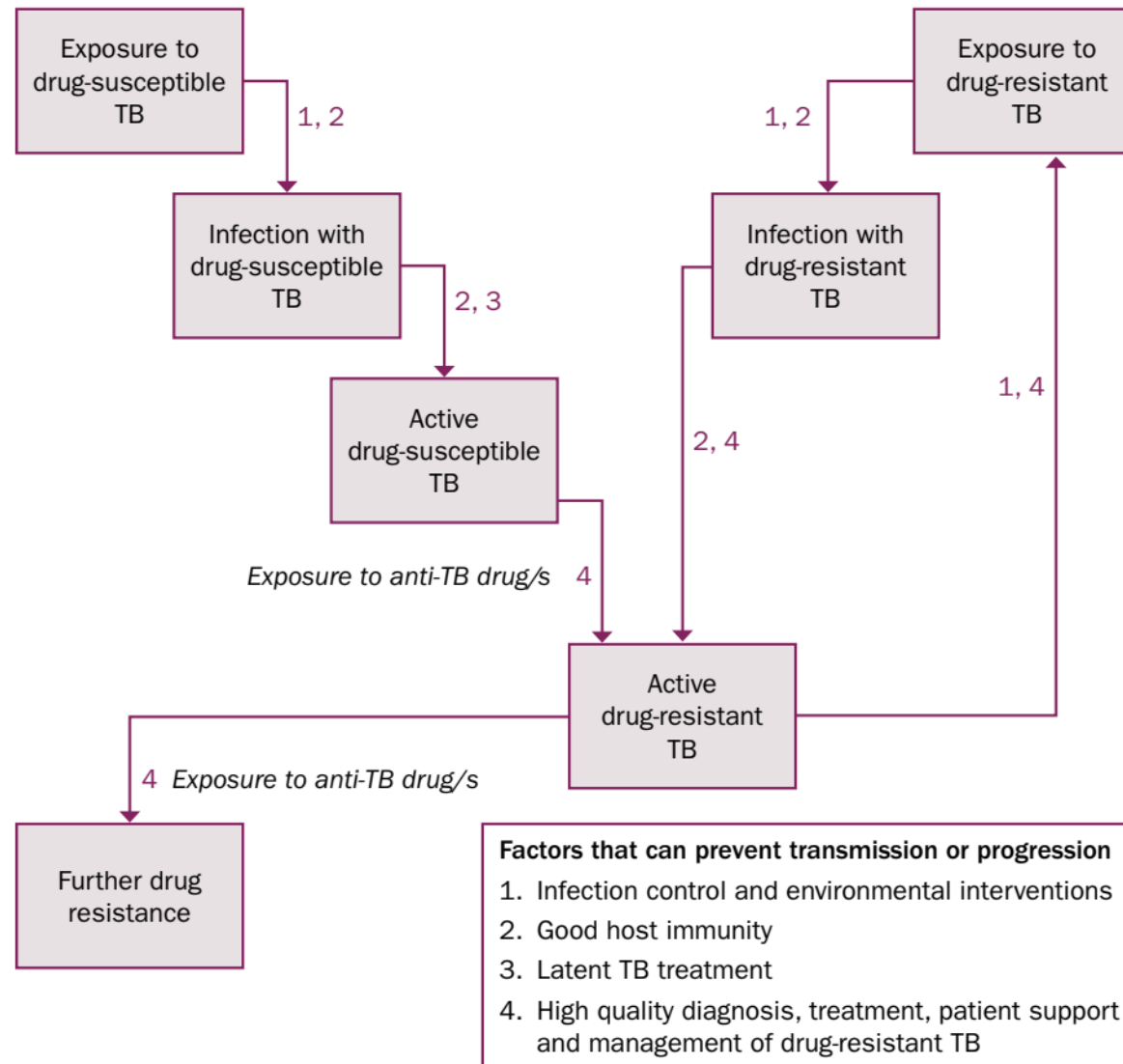
Evolution of TB Therapy

Time to adoption has been too long



Nguyên tắc điều trị lao: **Phối hợp thuốc**

**Kháng thuốc
thứ phát**



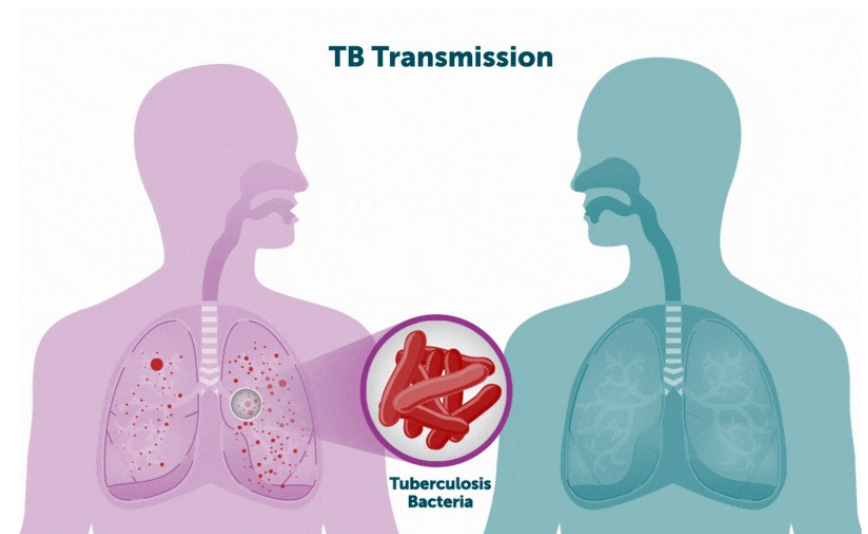
**Kháng thuốc
nguyên phát**

Các biện pháp ngừa nguy cơ tiến triển LKT

1. Kiểm soát lây nhiễm của VK lao
Miễn dịch ký chủ tốt
Tăng cường chẩn đoán và điều trị lao.
2. Điều trị nhiễm trùng lao (TB infection)

LÂY NHIỄM VK LAO

- Lây nhiễm VK lao qua giọt bắn nhỏ (droplet nuclei):
 - ✓ Kích thước # 1-5 μm
 - ✓ Hình thành từ ho, hắt hơi, hát, nói chuyện
 - ✓ Mỗi giọt bắn chứa 1-2 VK lao
 - ✓ Khoảng cách 1-2 m



LÂY NHIỄM VK LAO

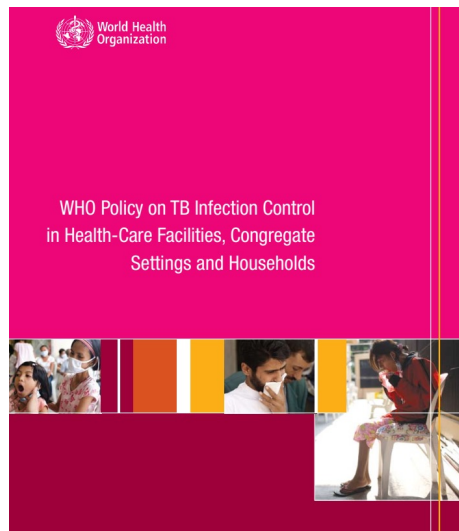
- Khả năng lây nhiễm của lao kháng thuốc và lao nhạy thuốc như nhau.
- Khả năng lây nhiễm tùy thuộc vào:
 - ✓ Số lượng VK lao: tổn thương xquang ngực lan rộng/tạo hang, AFB/cấy dương, khả năng thông khí
 - ✓ Khoảng cách, thời gian, số lần tiếp xúc.
 - ✓ Miễn dịch của ký chủ
 - ✓ Điều trị lao không đầy đủ

1. CDC. Self-Study Module 5: Infectiousness and Infection Control, 2019.

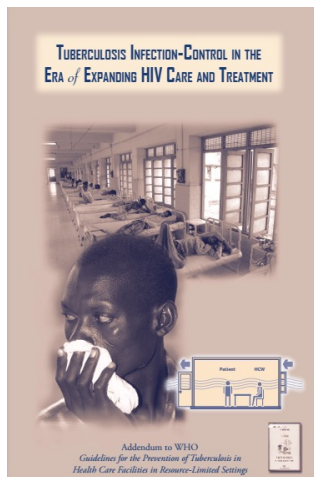
2. Migliori GB et al. Reducing tuberculosis transmission: a consensus document from the World Health Organization Regional Office for Europe. Eur Respir J. 2019 Jun 5;53(6):1900391.

3. Yates TA et al. The transmission of Mycobacterium tuberculosis in high burden settings. Lancet Infect Dis. 2016 Feb;16(2):227-38.

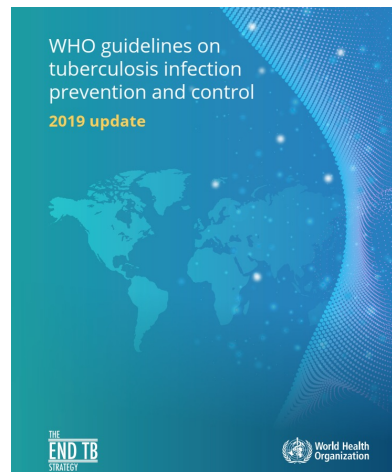
1999



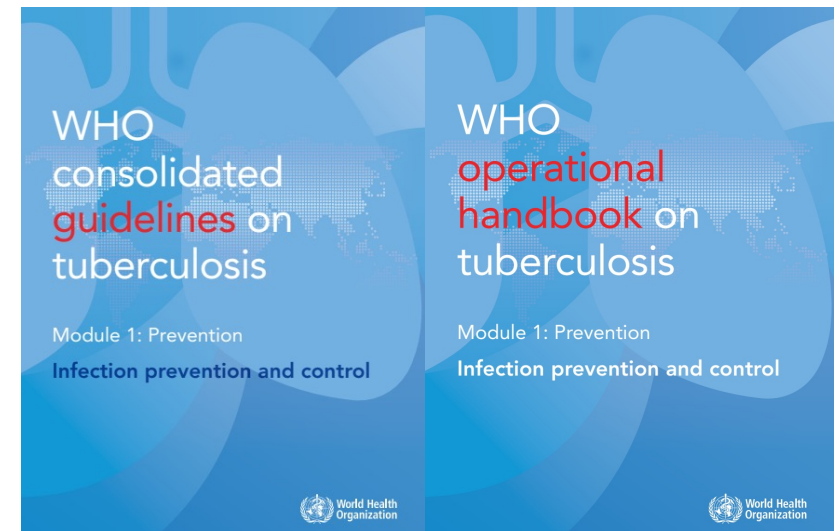
2009



2019

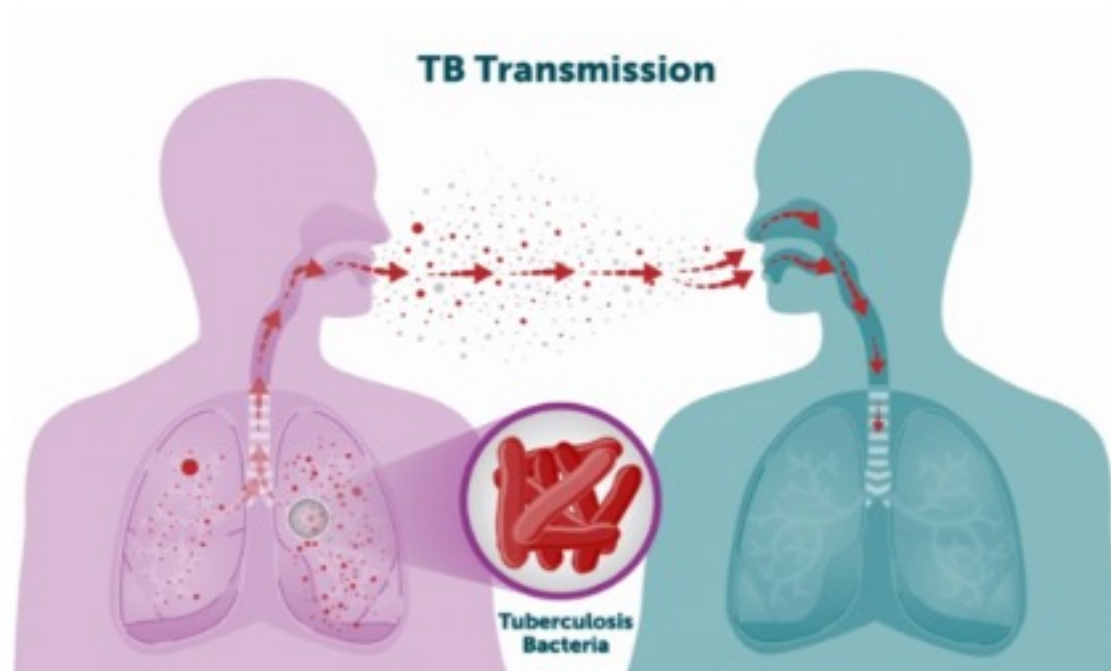


2022-2023



3 PHƯƠNG THỨC KIỂM SOÁT LÂY NHIỄM LAO





Kiểm soát hành chính	Kiểm soát môi trường	Bảo vệ hô hấp
Phân loại NB	Hệ thống thông khí	Mặt nạ hô hấp
Cách ly hô hấp	Hệ thống tia UV	
Điều trị lao		
Vệ sinh hô hấp		

1. QUẢN LÝ HÀNH CHÍNH

Là biện pháp đầu tiên và quan trọng nhất:

- Tăng cường phát hiện các trường hợp có triệu chứng/dấu hiệu nghi ngờ lao
- Cách ly hô hấp
- Điều trị lao
- Bảo vệ hô hấp

1. QUẢN LÝ HÀNH CHÍNH

Tăng cường phát hiện các trường hợp có triệu chứng/dấu hiện nghi ngờ lao

- Các triệu chứng nghi lao: ho kéo dài > 2 tuần, ho đàm (có thể có HRM), sốt về chiều, vã mồ hôi về đêm, mệt mỏi, ăn uống kém, sụt cân, đau ngực.
- Xquang có tổn thương nghi lao
- Chiến lược tầm soát lao ngoài cộng đồng: 2X (Xquang, Xpert)

**NC tổng
quan hệ
thống và
phân tích
gộp 28
NC:
3152
MDR-TB
và
52715
DS-TB**

Yếu tố nguy cơ	OR (KTC 95%)	p	I ² , p	Thiên lệch công bố (Begg's p, Egger's p)
Giới tính (Nam/Nữ)	1.015 (0.872–1.180)	0.850	55.2%, p=0.000	0.597; 0.710
Nhóm tuổi (<40/≥40)	1.131 (0.685–1.870)	0.630	90.8%, p=0.000	0.764; 0.163
Lạm dụng rượu (Có/Không)	0.954 (0.629–1.447)	0.825	57.9%, p=0.008	0.436; 0.241
Hút thuốc (Có/Không)	0.779 (0.542–1.119)	0.177	36.4%, p=0.150	0.548; 0.862
ĐTD (Có/Không)	1.117 (0.841–1.483)	0.444	16.8%, p=0.284	0.276; 0.231
Nhiễm HIV (Âm/Dương tính)	0.813 (0.388–1.073)	0.583	85.0%, p=0.000	0.876; 0.565
COPD (Có/Không)	1.186 (0.066–21.260)	0.908	91.4%, p=0.001	1.000; NA
Soi đờm AFB (+/-)	1.478 (1.077–2.028)	0.016	61.9%, p=0.015	0.548; 0.749
Hang lao (Có/Không)	1.716 (1.149–2.564)	0.008	83.4%, p=0.000	1.000; 0.327
Tiếp xúc NB lao (Có/Không)	0.743 (0.446–1.237)	0.253	68.9%, p=0.004	0.348; 0.343
Tiền sử bệnh lao (Có/Không)	6.078 (2.903–12.725)	0.000	73.9%, p=0.001	0.462; 0.712
Tiền sử điều trị lao (Có/Không)	5.427 (3.469–8.490)	0.000	89.3%, p=0.000	0.444; 0.531
DOT (Có/Không)	0.229 (0.049–1.070)	0.061	86.8%, p=0.001	1.000; 0.818
KQ điều trị lao trước (Khỏi/Hoàn tất/Thất bại/Bỏ trị)	0.477 (0.206–1.102)	0.083	64.4%, p=0.006	1.000; 0.094

Xi Y et al. Risk factors for multidrug-resistant tuberculosis: A worldwide systematic review and meta-analysis. PLoS One. 2022 Jun 16;17(6):e0270003.

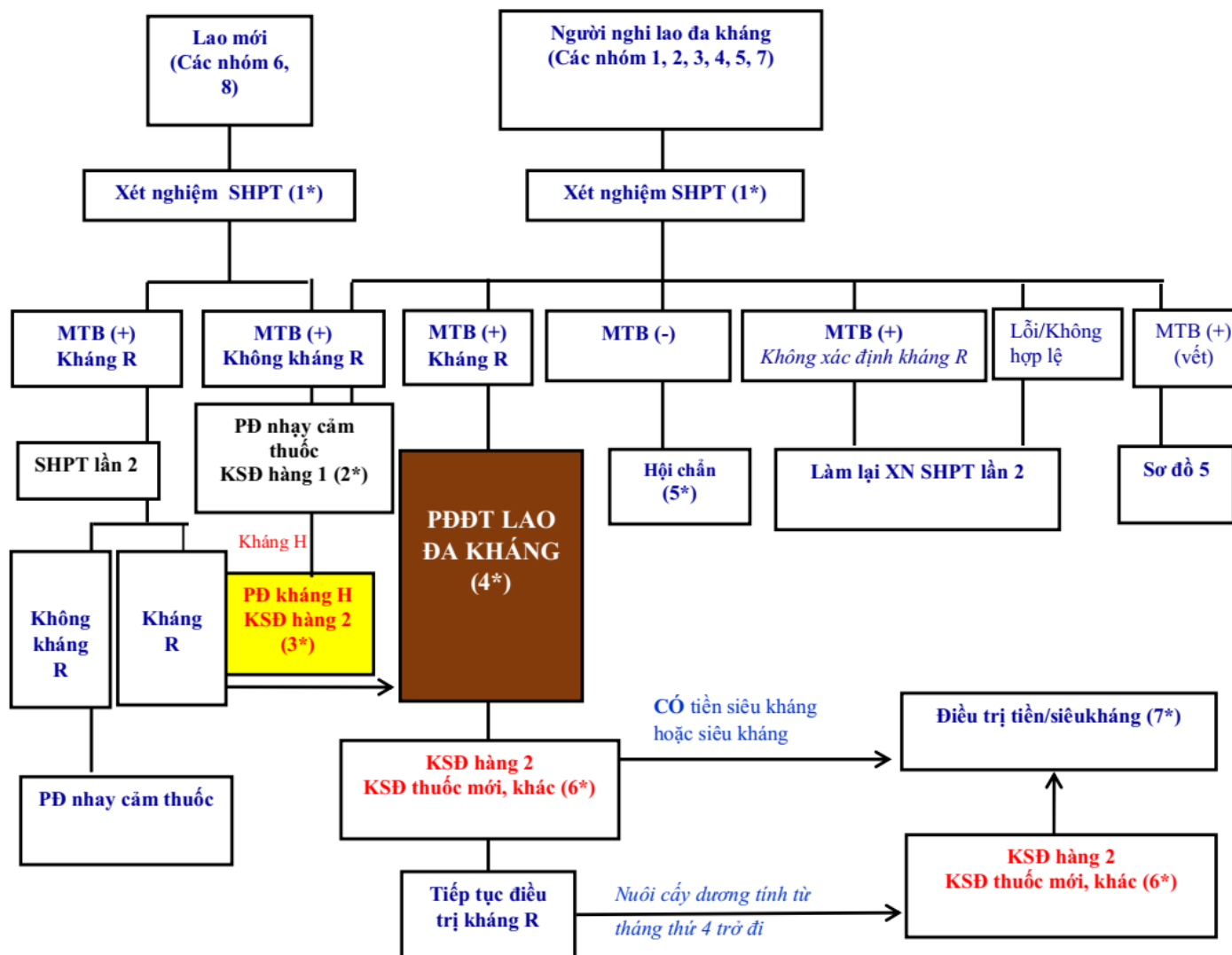
**NC tổng
quan hệ
thống và
phân tích
gộp 20
NC:
1814
MDR-TB
và
18203
DS-TB**

Yếu tố nguy cơ	OR (KTC 95%)	Tính không đồng nhất I ² (p)
Thất nghiệp	3.00 (1.69-5.36)	69% (0.07)
Thiếu bảo hiểm y tế	1.99 (1.12-3.54)	n/a
AFB dương	1.72 (1.49-2.12)	41% (0.13)
Hang lao	1.92 (1.02-3.62)	89% (< 0.001)
Tiền sử mắc bệnh lao	4.42 (1.46-13.37)	86% (< 0.001)
Tiền sử điều trị lao	7.24 (4.06-12.89)	88% (< 0.001)
Không hoàn thành hoặc thất bại điều trị lao	5.60 (3.6-9-32)	0% (0.37)
Tiền sử phản ứng với thuốc	2.51 (1.34-4.69)	n/a
Không tiêm phòng BCG	2.79 (1.1-6.85)	n/a
Không tuân thủ điều trị	4.50 (1.71-11.82)	n/a
Dương tính với HIV	1.48 (0.73-3.00)	81% (< 0.001)

Yếu tố nguy cơ	OR (KTC 95%)	Tính không đồng nhất I ² (Giá trị p)
ĐTĐ	1.30 (0.91-1.86)	44% (0.15)
Bệnh tim mạch	0.73 (0.36-1.50)	n/a
COPD	2.53 (1.65-6.14)	40% (0.20)
Viêm gan	0.42 (0.13-1.40)	n/a
Lối sống & Môi trường		
Có tiếp xúc với bệnh nhân lao	1.30 (0.74-2.29)	67% (< 0.004)
Hút thuốc	0.90 (0.66-1.22)	21% (0.29)
Chỉ số BMI thấp	0.84 (0.17-4.17)	82% (0.02)
Sống ở thành thị	0.88 (0.26-3.00)	91% (< 0.001)
Uống rượu hàng ngày	0.88 (0.49-1.38)	49% (0.10)
Vô gia cư	2.73 (0.11-40.95)	37% (0.006)
Tiền sử bị giam giữ	0.58 (0.27-2.70)	63% (0.04)

Nguy cơ mắc đa kháng thuốc (MDR-TB) cao

- Đã được điều trị trước đó (bỏ trị, tái phát hoặc thất bại điều trị).
- Đàm chưa âm hóa (AFB còn dương tính sau điều trị tấn công với phác đồ nhạy cảm).
- Tiếp xúc với người bệnh MDR-TB.
- Nhóm nguy cơ mắc MDR-TB cao được xác định bởi từng quốc gia.



1. QUẢN LÝ HÀNH CHÍNH

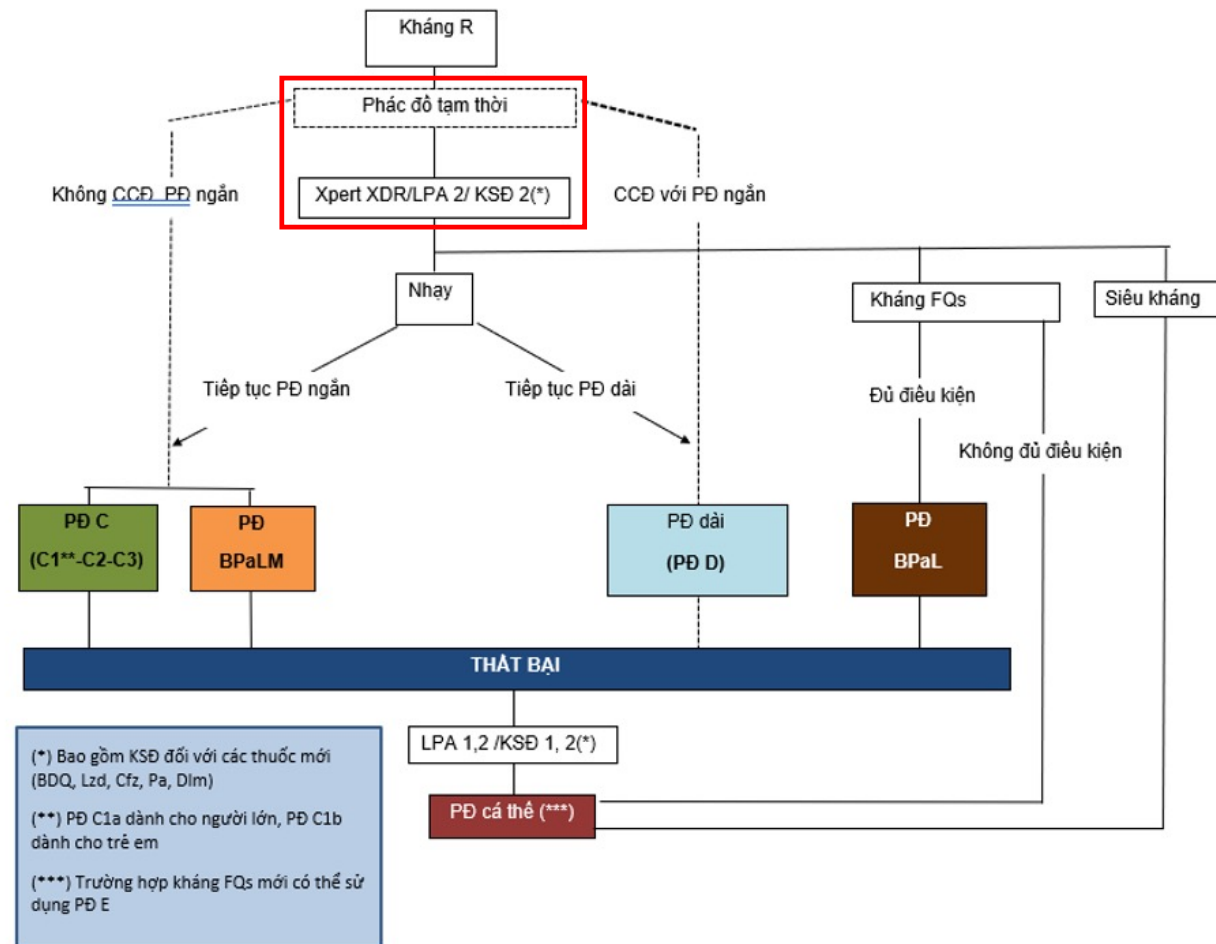
Điều trị lao hiệu quả:

- Điều trị hiệu quả lao nhạy cảm: giảm lao kháng thuốc thứ phát
- Điều trị hiệu quả lao kháng thuốc: giảm lao kháng thuốc nguyên phát

World Health Organization. *WHO operational handbook on tuberculosis: module 1: prevention: infection prevention and control*. Geneva: WHO; 2023

World Health Organization. *WHO guidelines for the programmatic management of drug-resistant tuberculosis*. Geneva: WHO; 2014

Sơ đồ điều trị CTCLQG 2024

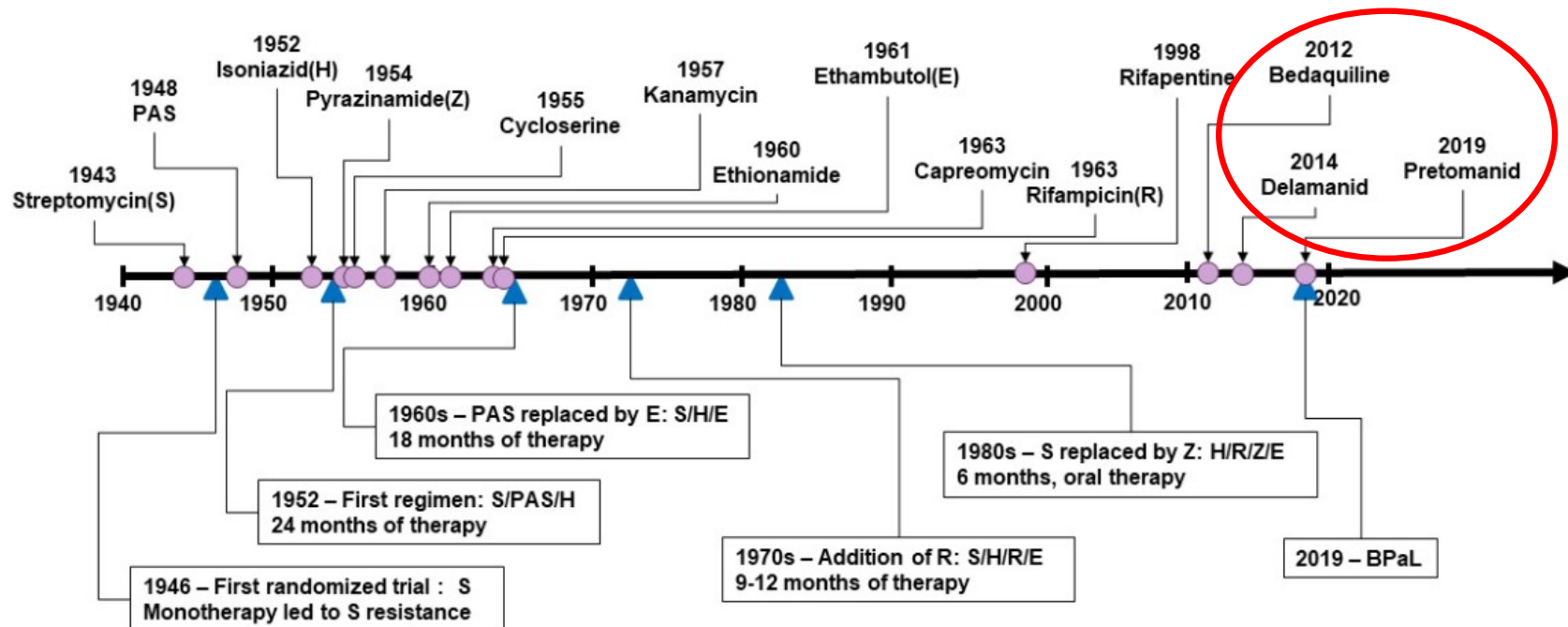


1. QUẢN LÝ HÀNH CHÍNH

Điều trị lao hiệu quả

Evolution of TB Therapy

Time to adoption has been too long



Các phác đồ LKT

Năm	Loại kháng thuốc	Thời gian (tháng)	Phác đồ
2008	MDR/RR-TB	20	6Z-Km(Cm)-Ofx-Eto-Cs/12Z-Ofx-Eto-Cs
2014	MDR/RR-TB	20	8 Am-Lfx-Pto-Cs-Z-(+H)/12 Lfx-Pto-Cs-Z-(±H).
2016	MDR/RR-TB	9-11	4-6 Km(Am)-Mfx/Lfx-Cfz-Eto-Z-E-Hh/5Mfx(Lfx)-Cfz-Z-E
2019	MDR/RR-TB	9-11	4-6 Km(Am)-Mfx/Lfx-Cfz-Eto-Z-E-Hh/5Mfx(Lfx)-Cfz-Z-E
	preXDR	18	Bdq Lzd Cfz Cs +1 thuốc nhóm C
2020	MDR/RR-TB	9-11	4-6 Bdq[6]-Lfx-Eto (Pto)-E-Z-Hh-Cfz / 5 Lfx-Cfz-Z E
	preXDR	18	Bdq Lzd Cfz Cs +1 thuốc nhóm C
2022	MDR/RR-TB	6	BPaLM
	preXDR	6-9	BPaL
2025		?	

G
I
Ả
M
D
Ã
N

CHÍCH

UỐNG

WHO 2025

Regimen	MDR/RR-TB FQ-susceptible	MDR/RR-TB FQ susceptibility not known	Pre-XDR-TB	XDR-TB	Extensive pulmonary TB disease	Extra- pulmonary TB	Age below 14	Pregnant & breastfeeding woman
6-month regimens								
BPaLM/BPaL	BPaLM	BPaLM	BPaL	No	Yes	Yes ¹	No	No
BDLLfxC/BDLLfx/BDLC	BDLLfx	BDLLfxC	BDLC				Yes	Yes
9-month regimens								
BLMZ								
BLLfxCZ	Yes	No	No	No	Yes	Yes ¹	Yes	Yes
BDLLfxZ								
4–6 Bdq _(6m) -Lfx/ Mfx-Cfz-Z-E-Hh-Eto or Lzd _(2m) / 5 Lfx/ Mfx-Cfz-Z-E)	Yes	No	No	No	No	Yes ¹	Yes	Yes ³
Longer regimens								
Individualized 18-month regimen	No ²	No ²	No ²	Yes	No	No ²	No ²	No ²

Các yếu tố nguy cơ điều trị kém

CẤP DỊCH VỤ Y TẾ: ĐIỀU TRỊ KHÔNG PHÙ HỢP	THUỐC: CUNG CẤP/CHẤT LƯỢNG KHÔNG ĐẢM BẢO	BỆNH NHÂN: DÙNG THUỐC HOẶC ĐÁP ỨNG ĐIỀU TRỊ KHÔNG ĐẦY ĐỦ
Hướng dẫn không phù hợp Không tuân thủ hướng dẫn	Thuốc kém chất lượng Không có sẵn một số loại thuốc (hết hàng hoặc gián đoạn phân phối)	Thiếu thông tin Thiếu phương tiện để tuân thủ điều trị (chi phí đi lại, thức ăn, v.v.)
Không có hướng dẫn Đào tạo kém	Điều kiện bảo quản kém Liều lượng hoặc sự kết hợp sai	Tác dụng phụ Rào cản xã hội
Thiếu động lực về tài chính	Quy định về thuốc kém	HIV Bệnh tiểu đường
Giáo dục bệnh nhân kém		Suy dinh dưỡng
Không theo dõi điều trị		Kém hấp thu
Quản lý kém các phản ứng phụ của thuốc		Lạm dụng chất gây nghiện/phụ thuộc
Hỗ trợ điều trị kém		Tình trạng tâm thần
Các chương trình kiểm soát bệnh lao được tổ chức hoặc tài trợ kém		

1. QUẢN LÝ HÀNH CHÍNH

Vệ sinh hô hấp: cho người bệnh lao/người ngờ lao

- đeo khẩu trang y tế hoặc khẩu trang vải,
- hoặc che miệng bằng khăn giấy hoặc tay áo, khuỷu tay hoặc bàn tay gấp lại)

Giảm 53% khả năng lây nhiễm

1. QUẢN LÝ HÀNH CHÍNH

- **Đột quy: FAST-BE FAST: Balance, Eyesight, Face, Arm, Speech, Time.**
- **Lao: FAST: Finding TB cases Actively, Separating safely and Treating effectively**
 - ✓ Phát hiện sớm, chẩn đoán nhanh những người có triệu chứng nghi lao
 - ✓ Cách ly người bệnh lao
 - ✓ Điều trị ngay, hiệu quả người bệnh được chẩn đoán lao

1. QUẢN LÝ HÀNH CHÍNH

Điều trị lao bao lâu thì không còn khả năng lây?

Theo CDC 2019, không còn lây nhiễm lao khi thỏa **tất cả** các tiêu chuẩn:

- Điều trị đầy đủ hiệu quả 2 tuần
- Có đáp ứng về mặt lâm sàng: giảm ho, hết sốt
- AFB đàm âm tính (?)

1. QUẢN LÝ HÀNH CHÍNH

Điều trị lao bao lâu thì không còn khả năng lây?

- Đáp ứng điều trị: sự chuyển âm tính của AFB hoặc cấy
- Không có sự liên quan giữa khả năng lây với sự chuyển âm tính của AFB hoặc cấy
 - ✓ Khả năng lây còn phụ thuộc khả năng tạo giọt bắn như ho mà triệu chứng này sẽ giảm khi điều trị.
 - ✓ Nồng độ thuốc xung quanh VK lao tăng lên khi giọt bắn bay hơi

2. KIỂM SOÁT MÔI TRƯỜNG

Hệ thống thông khí

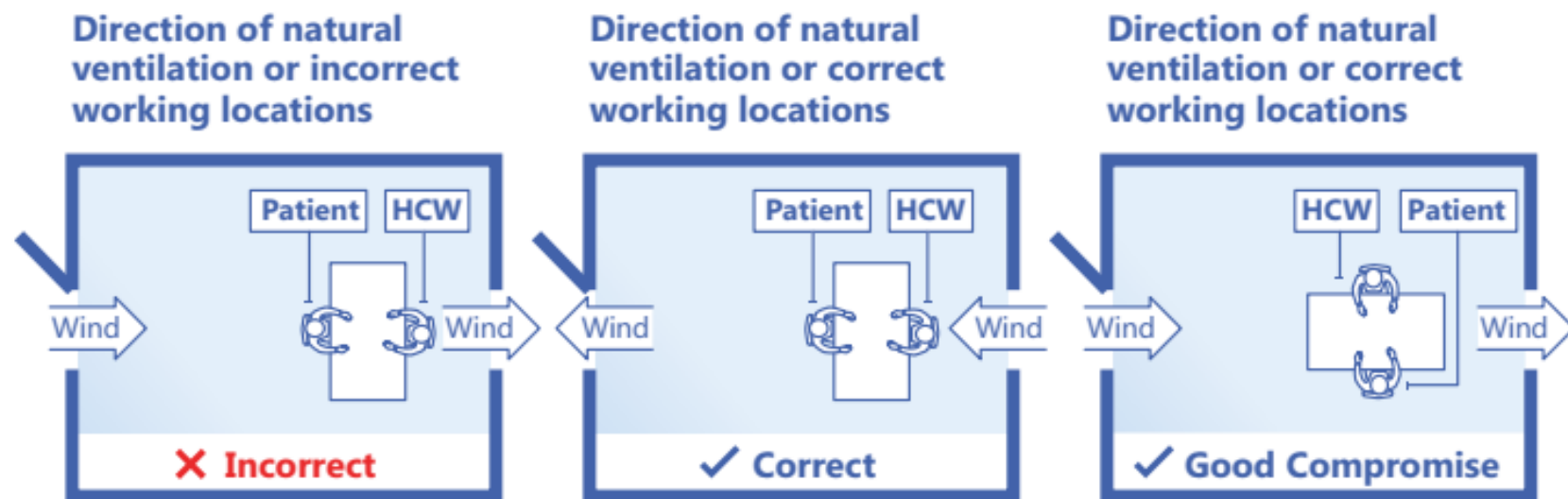
Mục đích: cung cấp không khí trong lành để hô hấp bằng cách pha loãng các chất ô nhiễm trong phòng/tòa nhà bằng không khí sạch.

Bao gồm:

- Thông khí tự nhiên
- Thông khí cơ khí
- Thông khí hỗn hợp

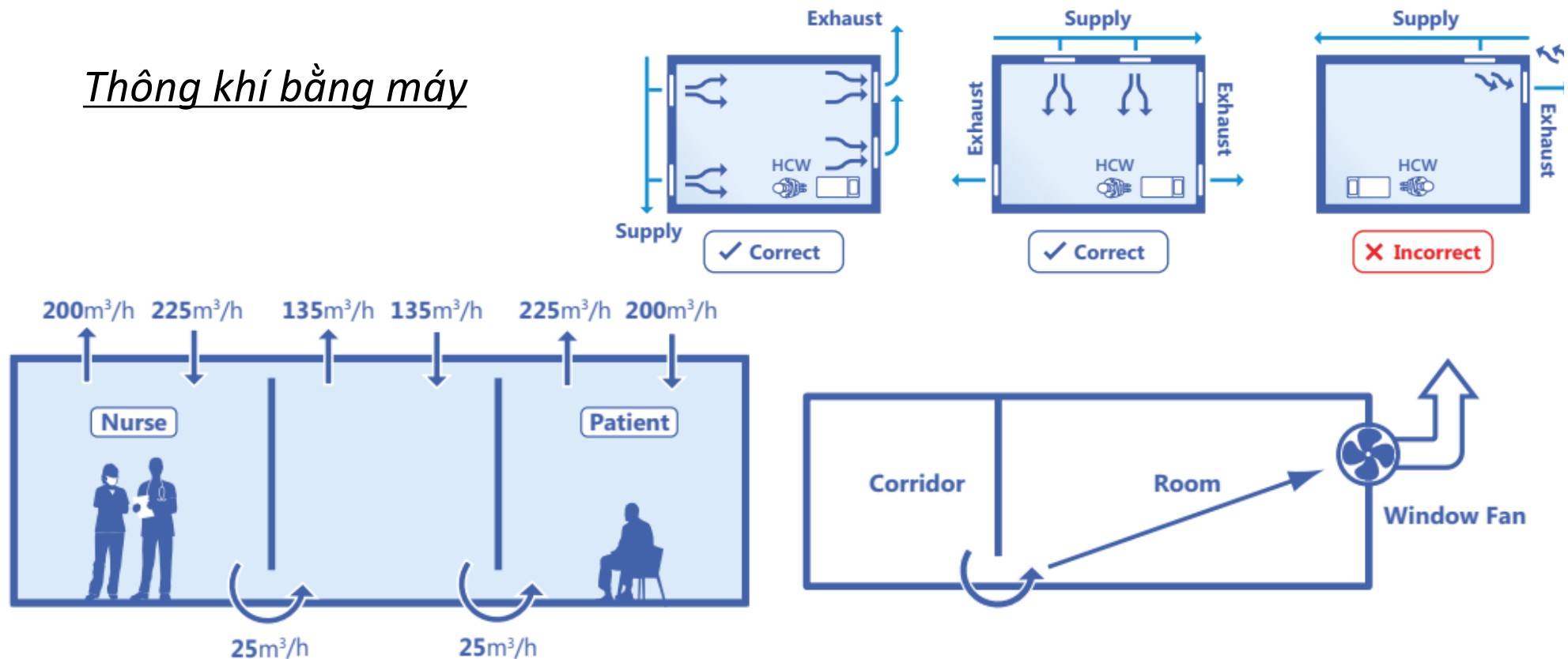
2. KIỂM SOÁT MÔI TRƯỜNG

Thông khí tự nhiên



2. KIỂM SOÁT MÔI TRƯỜNG

Thông khí bằng máy



	Thông gió cơ khí	Thông gió tự nhiên	Thông gió hỗn hợp (kết hợp)
Ưu điểm	- Phù hợp với mọi khí hậu và thời tiết - Môi trường được kiểm soát và thoải mái hơn - Người sử dụng có ít khả năng tác động đến hệ thống thông gió	- Phù hợp với khí hậu ấm và ôn hòa - Chi phí vốn, vận hành, bảo trì thấp đối với các giải pháp đơn giản - Có khả năng đạt được lưu lượng thông gió rất cao	- Phù hợp với hầu hết khí hậu và thời tiết - Tiết kiệm năng lượng so với thông gió cơ khí - Linh hoạt hơn
Nhược điểm	- Tốn kém để lắp đặt và bảo trì - Có thể không đáp ứng được lưu lượng thông gió yêu cầu do thiết kế, bảo trì hoặc vận hành không đúng - Tiếng ồn từ thiết bị	- Dễ bị ảnh hưởng bởi khí hậu bên ngoài và hành vi của người sử dụng - Có thể khó lập kế hoạch, thiết kế và dự đoán hiệu suất - Giảm mức độ thoải mái trong thời tiết khắc nghiệt - Không thể kiểm soát hướng luồng không khí nếu cần	- Có thể tốn kém hơn hoặc khó thiết kế hơn

2. KIỂM SOÁT MÔI TRƯỜNG

	Natural ventilation	Mixed-mode ventilation	Mechanical ventilation	Recirculated air with filtration
Balance of effects	★★★★★	★★★★★	★★★★★	★★★★★
Resources required	★★★★★	★★★★★	★★★★★	★★★★★
Cost effectiveness	★★★★★	★★★★★	★★★★★	★★★★★
Equity	★★★★★	★★★★★	★★★★★	★★★★★
Acceptability	★★★★★	★★★★★	★★★★★	★★★★★
Feasibility	★★★★★	★★★★★	★★★★★	★★★★★

3. BẢO VỆ HÔ HẤP

SỬ DỤNG MẶT NẠ HÔ HẤP: Nhân viên y tế

- Khẩu trang N95:
 - ✓ Chữ “N”: khẩu trang không có khả năng chống dầu (not oil)
 - ✓ Chữ “95”: hiệu suất lọc 95% (với các hạt khí dung không chứa dầu có kích thước 0,3 μm).
- Khẩu trang FFP2: hiệu suất lọc $\geq 94\%$ với các hạt khí dung chứa dầu và không chứa dầu, có kích thước 0,4 μm .



KẾT LUẬN

- Lao là bệnh chủ yếu lây nhiễm qua đường hô hấp trong đó lao nhạy cảm và lao kháng thuốc có khả năng lây như nhau.
- Có 3 phương thức kiểm soát theo WHO: kiểm soát hành chính, kiểm soát môi trường và bảo vệ hô hấp.
- Các phương tiện và phác đồ điều trị LKT luôn được cập nhật nhằm nâng cao hiệu quả chẩn đoán và điều trị.
- Cần có nguồn lực tài chính đầy đủ và liên tục hỗ trợ cho LKT.

Xin chân thành cảm ơn quý đồng nghiệp đã chú ý theo dõi!

