

NHẬN XÉT KẾT QUẢ ĐIỀU TRỊ 35 TRƯỜNG HỢP LAO PHỔI ĐA KHÁNG THUỐC TẠI BỆNH VIỆN LAO VÀ BỆNH PHỔI TRUNG ƯƠNG PHÚC YÊN

ĐẶNG VĂN KHOA, HOÀNG XUÂN NHỊ
Bệnh viện Lao và Bệnh phổi TW - Phúc Yên
TRẦN VĂN SÁNG - Trường đại học Y Hà Nội

TÓM TẮT

Một nghiên cứu tiến cứu trên 35 bệnh nhân điều trị lao phổi đa kháng thuốc tại Bệnh viện lao và bệnh phổi TW-Phúc Yên theo phác đồ 12 tháng: 3 tháng gồm Kanamycin, Ofloxacin, Ethionamid, Pyrazinamid, PAS/ 9 tháng gồm: Ofloxacin, Ethionamid, Pyrazinamid. Kết quả bước đầu cho thấy tỷ lệ âm hoá đờm là 83,9%, thu gọn tổn thương trên X.quang là 73,3%, điều trị khỏi: 71,4%, bỏ trị: 11,4%, thất bại: 14,3%, chết: 2,9%. Tăng men gan chiếm 80,6%, chủ yếu vào tháng thứ nhất của hoá trị liệu, sau nhanh chóng trở về bình thường, đau khớp gặp 61,3%, rối loạn tiêu hoá: 45,2%, hay gặp trong tuần đầu của hoá trị liệu ở mức độ nhẹ và nhanh chóng thích nghi. Các dấu hiệu thần kinh gặp 9,7%.

Từ khoá: trị lao phổi đa kháng thuốc

SUMMARY

Title: To comment on 35 cases with MDR pulmonary tuberculosis was treated in Phuc yen-central hospital of tuberculosis and lung diseases.
Design: A prospective study, 35 patients with MDR pulmonary tuberculosis. Use 12 months, inclusion: 3 months with Kanamycin, Ofloxacin, Ethionamid, Pyrazinamid, PAS / 9 months with: Ofloxacin, Ethionamid, Pyrazinamid, use dose to follow WHO.
Result: There are 61.3% smear negative sputum cases at the second month, 83.9% smear negative sputum cases were at treatment final, 73.3% of cases were shorten the shadow in the lung x.ray. Survived rate: 71.4%, to refuse treatment: 11.4%, failure: 14.3%, to die: 2.9%. 80.6% increased liver enzyme, level highest was at the first month, after come back

nomal. Pain joint: 61.3%, signs of nerves: 9.7%, to had digestive disorder: 45.2%.

Keywords: MDR pulmonary tuberculosis.

ĐẶT VẤN ĐỀ

Lao phổi đa kháng thuốc (MDR), gần đây xuất hiện thêm chủng đa kháng thuốc mở rộng (XDR) là một trong những nguyên nhân quan trọng làm cho bệnh lao càng trở lên trầm trọng với tất cả các Quốc gia trong đó có Việt Nam. Những năm gần đây mặc dù có sự nỗ lực của CTCL, nhưng tỷ lệ lao kháng thuốc vẫn tăng. Ở Việt Nam tỷ lệ lao đa kháng trung bình khoảng 3 % theo số liệu báo cáo. Điều trị lao phổi đa kháng thuốc chủ yếu dựa vào kinh nghiệm và việc sử dụng phối hợp các thuốc chống lao second line (Theo khuyến cáo của WHO). Trong nghiên cứu này chúng tôi giới thiệu phác đồ sử dụng điều trị cho bệnh nhân lao phổi đa kháng thuốc tại Bệnh viện lao và Bệnh phổi Trung ương Phúc Yên: Phác đồ 12 tháng: 3 tháng gồm Kanamycin, Ofloxacin, Ethionamid, Pyrazinamid, PAS/ 9 tháng gồm: Ofloxacin, Ethionamid, Pyrazinamid với mục tiêu :

1. Nhận xét khả năng âm hoá BK trong đờm, mức độ cải thiện các triệu chứng lâm sàng và x quang của phác đồ, tác dụng không mong muốn của thuốc chống lao.

2. Nhận xét bước đầu về hiệu quả điều trị của phác đồ.

ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

1. Đối tượng.

- Gồm 35 bệnh nhân được chẩn đoán là lao phổi đa kháng thuốc (Kháng với H, R, S, E: kháng sinh đồ

- 35 bệnh nhân được dùng các thuốc chống lao: Giai đoạn 1 dùng: 3 tháng gồm Kanamycin, Ofloxacin, Ethionamid, Pyrazinamid, PAS: dùng liên tục hàng ngày, giai đoạn 2: 9 tháng gồm: Ofloxacin, Ethionamid, Pyrazinamid dùng liên tục hàng ngày. Nếu hết giai đoạn 1, BK vẫn (+) bằng soi trực tiếp thì kéo dài thêm cho đến khi âm tính nhưng tối đa đến tháng thứ 6.

Thuốc và liều lượng dùng:

Tên thuốc	Liều lượng	Tác dụng
PZA	20-30mg/kg/ngày	Diệt khuẩn
Ethionamid	15mg/kg/ngày	Kim khuẩn
Ofloxacin	400-600mg/ngày	Diệt
PAS	10g/ngày	Kim
Kanamycin	1g/ngày	Diệt

Loại trừ bệnh nhân nhiễm HIV, bệnh nhân mắc các bệnh lý gan, thận kèm theo.

2. Phương pháp nghiên cứu.

Tiến cứu mô tả

3. Nội dung nghiên cứu.

- Lâm sàng: Theo dõi sự cải thiện các triệu chứng trong điều trị (Toàn thân, cơ năng, thực thể). Cận lâm sàng: Đánh giá sự âm hoá BK trong đờm bằng soi trực tiếp theo thời gian điều trị. X-quang: Đánh giá sự thu gọn diện tích tổn thương trên X-quang phổi theo thời gian.

- Đánh giá khối bằng nuôi cấy BK âm tính, kết hợp với cải thiện tốt trên lâm sàng và X-quang khi kết thúc điều trị. Nuôi cấy đánh giá được thực hiện tại thời điểm kết thúc điều trị.

- Đánh giá tác dụng không mong muốn của thuốc chống lao: Tỏi gan: Lâm sàng theo dõi các dấu hiệu viêm gan trên lâm sàng. Xét nghiệm SGOT, SGPT hàng tháng. Các dấu hiệu về tiêu hoá (chán ăn, đầy bụng, đau bụng, buồn nôn, rối loạn tiêu hoá, ỉa chảy..). Thần kinh (đau đầu, chóng mặt, các dấu hiệu thần kinh ngoại biên, ý thức..). Xương khớp (đau, mỏi, sưng khớp). Tình trạng dị ứng(sốt, mẩn ngứa).

KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

Bảng 1. Phân bố nhóm tuổi, tuổi trung bình, giới:

Tuổi trung bình ($\bar{X} \pm SD$)	42 ± 5,4
Nhóm tuổi : n (%)	
Tuổi từ: 22-34	4(11,4)
35-44	11(31,4)
45- 54	17(48,6)
> 55	3(8,6)
Nam	30(85,7)
Nữ	5(14,3)

Phân bố chủ yếu ở nhóm tuổi 45- 54. Độ tuổi trung bình của nhóm nghiên cứu là 42 ± 5,4, nam chiếm tỷ lệ cao hơn nữ. Nghiên cứu của Chiang CD, Enarson DA và Cs trên 299 bệnh nhân lao đa kháng thuốc từ năm 1992-1996 cũng cho thấy độ tuổi trung bình là 47,3, nam: 71,9%, nữ 28,1%.

* Có 4 trường hợp bỏ trị sau tháng thứ 3 của HTL chiếm 11,4%. Cả 4 trường hợp đều âm hoá BK bằng soi trực tiếp tại thời điểm trước bỏ trị. Nguyên nhân bỏ trị được tìm hiểu là do bệnh nhân không có tiền trả tiền thuốc, một số phàn nàn vì phải uống quá nhiều thuốc.

Bảng 2. Diễn biến của các triệu chứng lâm sàng theo thời gian điều trị:

Lâm sàng	Trước điều trị (n, %)	Sau 2 th (n, %)	Sau 3 th (n, %)	Sau 6 th (n, %)	Sau 12 th (n, %)
Sốt	27(87,1)	1(3,2)	0	0	0
Mệt mỏi	31(100)	19(61,3)	8(25,8)	2(6,5)	1(3,2)
Chán ăn	31(100)	17(54,8)	7(22,6)	3(9,7)	1(3,2)
Gầy sút	31(100)	15(48,4)	3(9,7)	1(3,2)	1(3,2)
Ra mồ hôi trộm	9(29,1)	3(9,7)	0	0	0
Ho khạc đờm	31(100)	9(29,1)	6(19,4)	3(9,7)	3(9,7)
Ho ra máu	10(32,3)	0	0	0	0
Tức ngực	23(74,2)	16(51,6)	12(38,7)	9(29,0)	5(16,1)
Khó thở	8(25,1)	1(3,2)	1(3,2)	1(3,2)	1(3,2)
Ran	14(45,2)	5(16,1)	0	0	0

Đa số bệnh nhân trước điều trị có các triệu chứng cơ năng và toàn thân, sau 2 tháng đã giảm hẳn. Một số triệu chứng cơ năng ở số ít các bệnh nhân tồn tại đến khi kết thúc điều trị. Triệu chứng thực thể nghèo nàn và giảm hẳn sau 2 tháng điều trị.

Bảng 3. Diễn biến của BK trong đờm theo thời gian điều trị:

Thời gian	Trước ĐT	Sau 1 th	Sau 2 th	Sau 3 th	Sau 6 th	Sau 12 th
Tỷ lệ âm hoá (n, %)	31 (100)	7 (22,6)	19 (61,3)	24 (77,4)	26 (83,9)	26 (83,9)

Tỷ lệ âm hoá BK trong đờm bằng soi trực tiếp đạt mức độ cao tại tháng thứ 2 của hoá trị liệu (61,3%). HTL giai đoạn 1 tiếp tục cho 7 trường hợp vẫn còn BK(+) bằng soi trực tiếp sau 3 tháng cho đến khi âm hoá. Kết quả có thêm 2 trường hợp được âm hóa, 01 trường hợp đã âm hoá BK, nhưng tử vong do biến chứng, 04 trường hợp dương tính liên tục đến khi kết thúc điều trị. Kết quả nghiên cứu phù hợp với nghiên cứu của Firman DC, Tahaoglu và cộng sự (2004) với 88% số bệnh nhân được âm hoá BK sau 6 tháng điều trị.

Bảng 4. Diễn biến của BK trong đờm theo mức độ BK:

Thời gian	Trước ĐT	Sau 1th	Sau 2th	Sau 3 th	Sau 6th	Sau 12 th
BK(+)	13 (41,9)	16 (51,6)	12 (38,7)	7 (22,6)	5 (16,1)	4 (12,9)
BK(++)	12(38,7)	6(19,4)	0	0	0	0
BK(+++)	6(19,4)	2(6,5)	0	0	0	0

Sau 2 tháng HTL số bệnh nhân BK 2⁺, 3⁺ giảm nhanh, có trường hợp đã âm hoá, số còn lại chuyển sang mức độ BK 1⁺.

Bảng 5. Mức độ thu gọn tổn thương trên X-quang:

Mức độ thu gọn	> 50%	<50%	Không thay đổi
Sau 3 tháng n (%)	11(35,5)	11(35,5)	9(29)
Sau 6 tháng n (%)	15(48,4)	8 (25,8)	8(25,8)
Sau 12 tháng n (%)	16(53,3)	6(20)	8(26,7)

Kết quả cho thấy 73,3% số bệnh nhân có x.quang thu gọn so với diện tích tổn thương ban đầu khi kết thúc điều trị, 26,7% số bệnh nhân có x.quang không thay đổi.

Bảng 6. Theo dõi các tác dụng không mong muốn:

Các dấu hiệu	Tăng men gan	Đau khớp	Tiêu hoá	Dị ứng	Thần kinh
n(%)	25 (80,6)	19 (61,3)	14 (45,2)	0	3 (9,7)

Tăng men gan chiếm tỷ lệ cao nhưng không gặp các dấu hiệu lâm sàng của viêm gan kèm theo nên hoá trị liệu vẫn tiếp tục duy trì. Đau khớp, rối loạn tiêu hoá chiếm tỷ lệ cao gặp trong tuần đầu điều trị, nhưng mức độ không nặng và giảm khi dùng các thuốc điều trị triệu chứng và được thích nghi sau đó. Các dấu hiệu thần kinh ít gặp hơn, chiếm 9,7%

Bảng 7. Giá trị trung bình của men gan theo thời gian điều trị:

Thời gian	Trước	Sau 1th	Sau 2th	Sau 6th	Sau 12th
SGOT	27,42± 6,14	40,3± 10,2 p<0,001	30,6± 7,4 p<0,01	28,9± 6,3 p>0,05	28,1± 5,2 p>0,05
SGPT	29,15±8,1	45,6± 12,4 p<0,001	32,7± 8,5 p<0,001	29,9± 7,6 p>0,05	29,5± 3,1 p>0,05

p* so sánh giá trị trung bình của men gan theo thời gian điều trị với trước điều trị.

Giá trị trung bình của SGOT và SGPT đều tăng cao sau tháng đầu điều trị, nhưng nhanh chóng trở về bình thường sau tháng thứ 2.

Bảng 8. Hiệu quả điều trị:

Các chỉ số	Khỏi (n, %)	Bỏ trị	Thất bại	Tử vong
n(%)	25 (71,4)	4 (11,4)	5 (14,3)	1 (2,9)

Tỷ lệ khỏi là 71,4%, 05 trường hợp thất bại (14,3%), trong đó: 04 trường hợp BK(+) cả nuôi cấy và soi trực tiếp, 01 trường hợp BK đã âm hoá bằng soi trực tiếp nhưng nuôi cấy (+), lâm sàng và x.quang đều tiến triển nặng hơn. Bỏ trị 11,4%, tử vong 2,9%. Nghiên cứu của ICMR sử dụng công thức KETHZPAS điều trị lao đa kháng thuốc thấy tỷ lệ khỏi là: 40%, thất bại 40%, bỏ trị 13%. Theo các báo cáo của ICMR thì sử dụng các thuốc second line phối hợp với ofloxacin điều trị lao kháng thuốc cho hiệu quả khác nhau tùy từng nước như Thổ Nhĩ Kỳ: khỏi 77%, bỏ trị: 11%, tử vong: 4%: Hàn Quốc : 48%, 39%, 1%: Badalesh: 69%, 12%, 14%. Peru: 46%, 11%, 11%.

KẾT LUẬN

Nhân điều trị 35 trường hợp lao phổi kháng thuốc theo phác đồ 12 tháng: 3 tháng gồm Kanamycin, Ofloxacin, Ethionamid, Pyrazinamid, PAS/ 9 tháng gồm: Ofloxacin, Ethionamid, Pyrazinamid. Kết quả bước đầu cho thấy hay gặp ở nhóm tuổi 45- 54, nam nhiều hơn nữ, tỷ lệ âm hoá đờm là 83,9%, thu gọn tổn thương trên X.quang chiếm 73,3%, điều trị khỏi: 71,4%, thất bại: 14,3%, bỏ trị: 11,4%, chết: 2,9%. Tăng men gan chiếm 80,6%, chủ yếu vào tháng thứ nhất của hoá trị liệu, sau nhanh chóng trở về bình thường, đau khớp gặp 61,3%, rối loạn tiêu hoá: 45,2%, hay gặp ở tuần đầu của HTL, mức độ nhẹ và thích nghi nhanh. Các dấu hiệu thần kinh gặp 9,7%.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Masahiro Narita, MD; Pedro Alonso, MD, PhD; Michael Lauzardo, MD (2001), "Treatment Experience of Multidrug-Resistant Tuberculosis in Florida: 1994–1997", *Chest*, (120): 343-348.
2. Jiehui Li, MBBS, MS; Joseph N. Burzynski, MD(2004), "Use of Therapeutic Drug Monitoring for Multidrug-Resistant Tuberculosis Patients", *Chest*, (126):1770-1776.
3. Afranio L. Kritski MD, PhD¹ (1997), "Retreatment Tuberculosis Cases Factors Associated With Drug Resistance and Adverse Outcomes", *Chest*. (111):1162-1167.
4. ICMR (2005), "Treatment of MDR- TB, Experience (1980- 2005) ", www.tb.org.