

ĐẶC ĐIỂM BIẾN CỐ KÉO DÀI KHOẢNG QT VÀ LOẠN NHỊP TIM LIÊN QUAN ĐẾN PHÁC ĐỒ ĐIỀU TRỊ LAO ĐA KHÁNG THUỐC

ThS.Vũ Bạch Linh¹, DS. Phạm Thanh Tâm²

¹Trường Đại học Hòa Bình

²Bệnh viện Đa khoa Đức Giang

Tác giả liên hệ: vblinh@daihochoabinh.edu.vn

Ngày nhận: 27/02/2024

Ngày nhận bản sửa: 04/3/2024

Ngày duyệt đăng: 14/3/2024

Tóm tắt

Bệnh lao là một bệnh truyền nhiễm gây ra bởi vi khuẩn *Mycobacterium tuberculosis*. Lao đa kháng thuốc (MDR-TB) được định nghĩa là vi khuẩn lao kháng đồng thời với ít nhất hai thuốc chống lao là isoniazid và rifampicin, điều này gây ra nhiều khó khăn trong quá trình điều trị. Phác đồ lao đa kháng bao gồm nhiều thuốc có độc tính cao được sử dụng trong thời gian dài, dẫn đến tăng khả năng xuất hiện các biến cố bất lợi, tăng tỷ lệ thất bại điều trị và tử vong. Trong đó, bedaquilin và delamanid là các thuốc chống lao mới được phê duyệt và có hiệu quả tốt. Tuy nhiên, hai thuốc này đều liên quan đến biến cố kéo dài khoảng QT. Vì vậy, để đảm bảo sử dụng thuốc an toàn và hiệu quả, bài viết này giới thiệu một số đặc điểm về biến cố bất lợi kéo dài khoảng QT và loạn nhịp tim liên quan đến các thuốc điều trị lao đa kháng. Kết quả cho thấy việc sàng lọc, xử trí nguy cơ trước điều trị và việc áp dụng aDSM là các yếu tố quyết định trong việc tăng khả năng điều trị thành công lao kháng thuốc và nâng cao chất lượng cuộc sống cho bệnh nhân.

Từ khóa: Lao kháng thuốc, biến cố, kéo dài khoảng QT, loạn nhịp.

Characteristics of Prolonged QT Interval and Cardiac Arrhythmias Associated with Multidrug-Resistant Tuberculosis Treatment Regimens

MA. Vu Bach Linh¹, Pharmacist. Pham Thanh Tam

¹Hoa Binh University

²Duc Giang General Hospital

Corresponding Author: vblinh@daihochoabinh.edu.vn

Abstract

Multidrug-resistant tuberculosis (MDR-TB) is an infectious disease caused by *Mycobacterium tuberculosis* bacteria. MDR-TB is defined as tuberculosis bacteria that exhibit resistance to at least two anti-TB drugs, namely isoniazid and rifampicin, which pose significant challenges in the treatment process. MDR-TB treatment regimens involve the administration of multiple highly toxic drugs over an extended duration, leading to an increased likelihood of adverse events, treatment failure, and mortality. Among these drugs, bedaquiline and delamanid are newly approved and highly effective anti-TB medications. However, both drugs are associated with prolonged QT interval events.

Therefore, to ensure safe and effective drug utilization, this article presents an overview of the characteristics of prolonged QT interval events and cardiac arrhythmias related to the treatment of multidrug-resistant tuberculosis. The results highlight the importance of risk screening, pre-treatment risk management, and the implementation of appropriate drug safety monitoring (aDSM) as crucial factors in enhancing the successful treatment outcomes of MDR-TB and improving patients' quality of life.

Keywords: Multidrug-resistant tuberculosis (MDR-TB), adverse events, prolonged QT interval, cardiac arrhythmias.

1. Đặt vấn đề

Bệnh lao là một bệnh truyền nhiễm gây ra bởi vi khuẩn *Mycobacterium tuberculosis*. Lao đa kháng thuốc (MDR-TB) được định nghĩa là vi khuẩn lao kháng đồng thời với ít nhất hai thuốc chống lao là isoniazid và rifampicin [1, 2], điều này gây ra nhiều khó khăn trong quá trình điều trị. Phác đồ lao đa kháng bao gồm nhiều thuốc có độc tính cao được sử dụng trong thời gian dài, dẫn đến tăng khả năng xuất hiện các biến cố bất lợi, tăng tỷ lệ thất bại điều trị và tử vong [3]. Trong đó, bedaquilin và delamanid là các thuốc chống lao mới được phê duyệt và có hiệu quả tốt. Tuy nhiên, hai thuốc này đều liên quan đến biến cố kéo dài khoảng QT. Ngoài ra, các thuốc “cũ” trong điều trị lao đa kháng như moxifloxacin, levofloxacin hay clofazimin cũng có thể là nguyên nhân gây ra biến cố trên.

Theo Hướng dẫn của Bộ Y tế, thuốc điều trị lao kháng thuốc được chia thành 3 nhóm, nhóm A bao gồm: levofloxacin, moxifloxacin, bedaquilin và linezolid; (nhóm B:) clofazimin, cycloserin và terizidon; (nhóm C:) ethambutol, delamanid, pyrazinamid, imipenem-cilastatin, meropenem, amikacin, streptomycin, ethionamid, prothionamid, p-aminosalicylic acid [4]. Năm 2022, WHO cập nhật

hướng dẫn điều trị cho lao kháng thuốc, theo đó, có thể sử dụng phác đồ 6 tháng với bedaquilin, pretomanid, linezolid và moxifloxacin [2].

Các thuốc điều trị lao đa kháng thường yêu cầu sử dụng kéo dài, trong đó, một số thuốc có khả năng gây kéo dài khoảng QT và xoắn đỉnh, hậu quả có thể dẫn đến tử vong, điển hình như các thuốc mới (bedaquilin và delamanid) và fluoroquinolon (moxifloxacin, levofloxacin).

Các kháng sinh nhóm fluoroquinolon là một trong những nhóm có tác dụng tốt nhất trên vi khuẩn lao. Tuy nhiên, nhóm thuốc này từ lâu đã ghi nhận những báo cáo gây kéo dài khoảng QT và xoắn đỉnh, đặc biệt ở người cao tuổi [5]. Moxifloxacin có nhiều dữ liệu bằng chứng cho thấy tỷ lệ xảy ra biến cố cao hơn các fluoroquinolon khác, mặc dù thuốc đem lại hiệu quả cao nhất trong nhóm [6]. Nguy cơ tăng lên khi có bất thường điện giải và dùng cùng các thuốc khác gây kéo dài khoảng QT. Các thuốc mới được phê duyệt trong điều trị lao đa kháng là bedaquilin và delamanid. Bedaquilin đã được Cục Quản lý Dược phẩm và Thực phẩm Mỹ (FDA) đưa vào cảnh báo “hộp đen” do biến cố kéo dài khoảng QT và tăng tỷ lệ tử vong do mọi nguyên nhân. CDC Mỹ và WHO đồng thời đưa ra khuyến cáo theo dõi chặt chẽ

khi sử dụng thuốc trên. Bên cạnh đó, delamanid cũng làm tăng nguy cơ kéo dài khoảng QT và cần phải thận trọng trong quá trình điều trị.

2. Tổng quan

2.1. Dịch tễ

Các nghiên cứu về dịch tễ biến cố bất lợi kéo dài khoảng QT của các thuốc điều trị lao đa kháng còn hạn chế, kết quả giữa các nghiên cứu cũng có nhiều khác biệt, nguyên nhân có thể do thiết kế nghiên cứu, phác đồ sử dụng cũng như tần suất theo dõi ECG...

Nghiên cứu tại California của Shereen và cộng sự báo cáo tỷ lệ bệnh nhân dùng phác đồ có bedaquilin xuất hiện QTc >500 ms là 11% (4/37 bệnh nhân), trong đó, 1 bệnh nhân có hạ kali máu trước đây và 1 bệnh nhân đang hóa trị liệu, không có bệnh nhân nào có rối loạn nhịp tim [7]. Một nghiên cứu quan sát EndTB tiến hành trên 750 bệnh nhân dùng bedaquilin trên 6 tháng (không dùng cùng delamanid), giá trị QTcF tăng trung bình 22 ms (từ 397 ms lên 419 ms) trong vòng 1 tháng kể từ khi dùng liều đầu tiên. Có đến 12% số bệnh nhân có mức tăng trên 60 ms so với thời điểm ban đầu. Trong khi đó, tỷ lệ bệnh nhân xuất hiện kéo dài khoảng QT nghiêm trọng (>500 ms) tương đối thấp 0,4-1,5% trong 9 tháng đầu tiên. Một phân tích phân nhóm trên 92 bệnh nhân dùng đồng thời bedaquilin và delamanid, tăng trung bình 15 ms sau một tháng từ liều đầu tiên. Nghiên cứu của Nunn và cộng sự cho kết quả cao hơn hẳn, 11% bệnh nhân có khoảng QT kéo dài >500 ms khi dùng phác đồ ngắn hạn 9-11 tháng (liều cao moxifloxacin, clofazimin, ethambutol, và pyrazinamid), 6,4% ở nhóm dùng phác đồ dài hạn 20 tháng (theo khuyến cáo của WHO, 2011, bao

gồm: fluoroquinolon, 1 thuốc đường tiêm, ethionamid (hoặc prothionamid [8]) và cycloserin (hoặc PAS nếu không dùng được cycloserin) [9]. Nghiên cứu của Trebucq và cộng sự tiến hành trên 1.006 bệnh nhân lao đa kháng dùng phác đồ điều trị ngắn hạn (kanamycin, clofazimin, moxifloxacin liều thông thường, ethambutol, liều cao isoniazid, pyrazinamide và prothionamide trong 4-6 tháng; moxifloxacin, ethambutol, pyrazinamid và clofazimin trong 5 tháng - khuyến cáo của WHO, 2011 [8]), kết quả có 3 bệnh nhân (0,3%) có QTcF >500 ms sau 1 tuần điều trị, 2 bệnh nhân sau đó được điều trị khỏi và 1 bệnh nhân tử vong không rõ nguyên nhân [10].

Tại Việt Nam, nghiên cứu của tác giả Nguyễn Thị Thủy khi phân tích AE kéo dài khoảng QT trên bệnh nhân sử dụng phác đồ chứa thuốc chống lao mới bedaquilin ở bệnh nhân tiền siêu kháng thuốc, siêu kháng thuốc cho thấy 64,6% bệnh nhân xuất hiện biến cố kéo dài khoảng QT, trong đó có 14,1% bệnh nhân có kéo dài khoảng QT mức độ 4 (nghiêm trọng, >500 ms) [11]. Một nghiên cứu khác tiến hành trên bệnh nhân lao đa kháng tại Bệnh viện Phổi Vĩnh Long công bố tỷ lệ xuất hiện biến cố này là 7,6% (N=131) [12]. Trong khi đó, nghiên cứu của tác giả Nguyễn Thị Tùng Lê không ghi nhận xảy ra biến cố kéo dài khoảng QT trên bệnh nhân dùng phác đồ chuẩn ngắn hạn (9 tháng) trong điều trị lao đa kháng [13].

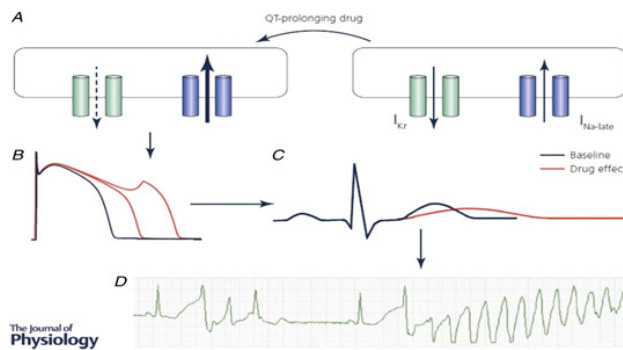
2.2. Sinh lý bệnh

Hầu hết các thuốc gây kéo dài khoảng QT do ngăn chặn dòng I_{Kr} qua trung gian kênh kali trong tế bào tim, kênh kali được mã hóa bằng gen KCNH2 [14, 15]. Mức độ ngăn chặn do thuốc của I_{Kr}, các pha nhanh của dòng

kali bị chậm trễ chịu trách nhiệm cho khử cực pha 3, liên quan một cách đảo nghịch đến cả hai nồng độ kali ngoại bào và tần số tim. Tần số tim thấp hơn làm chuyển kali ra ngoài tế bào ít hơn trong quá trình tái cực (trước khi tái lập lại bằng bơm Na^+/K^+ ATPase), từ đó thời gian tái cực ít hơn. Kết quả làm gia tăng mức độ ức chế IKr được thúc đẩy do thuốc, làm tăng khoảng thời gian QT.

Xoắn đỉnh là một dạng nhịp nhanh

thất đa hình, thường xảy ra trên bệnh nhân có kéo dài khoảng QT, tần số thất từ 160-250 nhịp/phút, các khoảng RR bất thường, chu kỳ của trục QRS qua 180° mỗi 5-20 nhát bóp. Xoắn đỉnh thường tồn tại ngắn và kết thúc một cách tự phát. Tuy nhiên, hầu hết bệnh nhân trải qua nhiều cơn loạn nhịp phức tạp, các cơn này có thể xảy tái lại kế tiếp nhanh chóng, có khả năng suy biến đến rung thất và đột tử [16, 17].



Hình 1. Cơ chế gây kéo dài khoảng QT và xoắn đỉnh do thuốc

Các yếu tố nguy cơ gây QT kéo dài và xoắn đỉnh (theo tiêu chuẩn Schwartz) bao gồm:

- Bệnh tim cấu trúc và chức năng: ngưng tim, ngất, bệnh tim thiếu máu cục bộ, bệnh cơ tim giãn - phì đại, suy tim sung huyết.
- Suy giáp và nhịp chậm.
- Tuổi cao trên 60.
- Có hoặc nghi ngờ mất cân bằng điện giải: hạ kali máu, hạ magie máu và hạ calci máu.
- Tiền sử gia đình có người đột tử.
- Giảm chức năng gan.
- Giảm chức năng thận.
- Suy dinh dưỡng, đói.
- Nhiễm HIV.

Ngoài ra, giới tính cũng là một yếu tố nguy cơ quan trọng của biến cố xoắn đỉnh. Khoảng 55 đến 70% số người mắc xoắn đỉnh do thuốc là nữ [18, 19].

So với nam giới, nữ giới có QT dài hơn, dự trữ tái cực thấp hơn và nguy cơ mắc xoắn đỉnh cao hơn với các thuốc, thậm chí ngăn chặn nhẹ IKr [20]. Hơn nữa, các hormon steroid sinh dục có thể ảnh hưởng đến sự biểu hiện kênh ion, dẫn đến sự khác biệt về giới tính trong khoảng QT [21]. Estrogen làm tăng khả năng kéo dài QT và rối loạn nhịp tim do nhịp tim chậm. Ngược lại, androgen rút ngắn khoảng QT và làm cho khoảng QT ít nhạy cảm hơn với sự kéo dài do thuốc gây ra [20].

3. Phát hiện, xử trí ADR

3.1. Phát hiện - đánh giá

Phần lớn các bệnh nhân có kéo dài khoảng QT không có triệu chứng và chỉ được xác định trên ECG. Bệnh nhân có rối loạn nhịp tim liên quan đến khoảng QT kéo dài có thể có các dấu hiệu như: chóng mặt, choáng váng,

hồi hộp đánh trống ngực hoặc đột ngột ngất xỉu [22, 23].

Khoảng QT được đánh giá là kéo dài khi giá trị QTcF (khoảng QT hiệu chỉnh theo nhịp tim được tính theo công thức của Fridericia) >450 ms đối với nam và >470 ms đối với nữ hoặc tăng trên 60ms so với mức ban đầu. Sau khi xác định bệnh nhân có khoảng QT kéo dài, cần

tiến hành hỏi bệnh sử của bệnh nhân, bao gồm: loại thuốc đang dùng, tiền sử tim mạch, tuyến giáp hay các yếu tố gia đình (nhằm phân biệt với trường hợp kéo dài khoảng QT bẩm sinh). Bên cạnh đó, cũng cần thực hiện các xét nghiệm điện giải (kali, magie); xét nghiệm chức năng gan, thận [22]. Bảng 1 thể hiện các mức độ nặng của khoảng QT kéo dài.

Bảng 1. Phân loại mức độ nặng của kéo dài khoảng QT

Mức độ nặng	Khoảng QT
Mức độ 1	450 - 480 ms
Mức độ 2	481 - 500 ms
Mức độ 3	>500 ms hoặc ≥ 60 ms so với ban đầu nhưng không có triệu chứng lâm sàng
Mức độ 4	>500 ms hoặc ≥ 60 ms so với ban đầu nhưng có một trong các dấu hiệu đe dọa tính mạng (ví dụ: cơn xoắn đỉnh, loạn nhịp thất nặng...)

3.2. Xử trí

Hiện nay, theo Hướng dẫn quản lý biến cố bất lợi trong điều trị lao kháng thuốc của Chương trình Chống lao Quốc gia ban hành tháng 09/2023, khi ECG xuất hiện kéo dài khoảng QT lần đầu tiên, cần tiến hành đo lại nhiều lần để khẳng định. Lập lại ECG khi người bệnh thư giãn và nghỉ ngơi. Cần kết hợp tính toán QTcF theo cách thủ công và có thể tính giá trị QTcF trung bình của nhiều lần đo cách nhau ít nhất 30 phút.

Sau khi có chẩn đoán xác định kéo dài khoảng QT, thực hiện các biện pháp sau:

- Điều chỉnh thuốc lao trong phác đồ:
- + Xem xét điều chỉnh liều thuốc lao

trong phác đồ tùy thuộc tình trạng suy giảm chức năng gan, thận.

+ Thay thế thuốc tiêm hoặc điều chỉnh liều trong trường hợp kéo dài khoảng QT do rối loạn điện giải sau dùng thuốc tiêm.

+ Nếu đang dùng moxifloxacin, chuyển sang dùng levofloxacin.

+ Nếu đang dùng Clofazimin, cân nhắc giảm liều thuốc này đối với trẻ dưới 20kg. Đồng thời, cân nhắc ngừng sử dụng nếu đó không phải là thuốc có vai trò quan trọng trong phác đồ.

- Điều chỉnh các thuốc khác gây kéo dài khoảng QT theo mức độ của biến cố:

Bảng 2. Xử trí chung biến cố kéo dài khoảng QT theo mức độ

Mức độ 1	Mức độ 2	Mức độ 3	Mức độ 4
- Theo dõi ECG ít nhất hàng tuần đến khi trở lại dưới mức độ 1 - Bồi phụ điện giải theo nhu cầu - Không dùng đồng thời các thuốc kéo dài khoảng QT mà không thực sự cần thiết (ví dụ: kháng histamin)	- Theo dõi ECG ít nhất hàng tuần - Bồi phụ điện giải theo nhu cầu - Ngừng sử dụng một số thuốc điều trị lao có thể gây kéo dài khoảng QT (nếu bệnh nhân có biểu hiện triệu chứng tim mạch) theo trình tự: bắt đầu với thuốc phụ trợ và thuốc lao hàng hai có thời gian bán hủy ngắn nhất Moxifloxacin/Levofloxacin, tiếp theo là Delamanid, Clofazimin, sau đó là Bedaquinlin*	- Theo dõi ECG hàng ngày (sau ≥ 24 giờ nhưng <48 giờ) - Bồi phụ điện giải theo nhu cầu - Ngừng tất cả các thuốc có thể gây kéo dài khoảng QT và theo dõi ECG chặt chẽ, cho bệnh nhân nhập viện nếu có triệu chứng tim mạch	

Có thể tái sử dụng các thuốc có thể kéo dài QT nếu đó là thuốc quan trọng trong phác đồ điều trị. Tuy nhiên, chỉ áp dụng khi QTcF cải thiện về mức <500 ms và cần theo dõi ECG hết sức chặt chẽ.

Ngưng hoàn toàn thuốc có nguy cơ kéo dài QT cao nhất nếu bệnh nhân tái xuất hiện biến cố sau khi sử dụng lại thuốc hoặc khi tình trạng không phục hồi kéo dài. Lúc này, cần thay đổi phác đồ điều trị.

* Thời gian bán hủy của thuốc: Moxifloxacin: 15-16 giờ, Levofloxacin: 6-8 giờ, Delamanid: 30-38 giờ, Clofazimin: 25-70 ngày, Bedaquilin: 5,5 tháng.

Lưu ý: Do thời gian bán hủy của Bedaquilin dài, nếu QTcF kéo dài ngay cả khi thuốc không còn được sử dụng, tiếp tục theo dõi điện tâm đồ cho đến khi QTcF bình thường.

3.3. Dự phòng

Một loạt chiến lược được khuyến cáo trong quản lý kéo dài khoảng QT nói chung như: dùng các thuốc nghi ngờ, theo dõi chặt chẽ và bổ sung các chất điện giải, khử rung tim và tiêm tĩnh mạch magie [24, 25]. Trên đối tượng bệnh lao đa kháng, có thể áp dụng hướng xử lý chung như trên với các đặc điểm cụ thể như sau:

- Theo dõi định kỳ ECG, dùng các thuốc nghi ngờ gây kéo dài khoảng QT. Trong một số trường hợp, ECG vẫn tiếp tục được theo dõi ngay cả đã dùng thuốc nghi ngờ, đặc biệt với bedaquilin do thời gian bán thải của thuốc lên đến 5,5 tháng. Đồng quan điểm trên, CDC Mỹ khuyến cáo theo dõi ECG ít nhất tại tuần thứ 2, 12 và 24 khi dùng phác đồ có bedaquilin. Trường hợp bệnh nhân đang dùng phác đồ khác không có bedaquilin, mà có các yếu tố nguy cơ như: có tiền sử xoắn đỉnh, hội chứng kéo dài khoảng QT bẩm sinh, suy giáp, rối loạn nhịp

tim chậm hay suy tim mất bù, giảm kali/calci/magie máu, cần theo dõi ECG hàng tuần [26].

- Đánh giá thường xuyên nồng độ kali máu ít nhất 1 lần/tháng ở những bệnh nhân có nguy cơ tăng thải trừ điện giải như: phác đồ điều trị lao đa kháng có aminosid, dùng cùng các thuốc lợi tiểu, đang trong tình trạng bệnh gây mất kali (nôn, tiêu chảy...) [23].

- Hạn chế sử dụng đồng thời các thuốc có khả năng gây kéo dài khoảng QT. Thuốc điều trị lao đa kháng thường có nhiều tác dụng không mong muốn, đặc biệt khi phải sử dụng kéo dài, điều này đòi hỏi bệnh nhân sẽ phải sử dụng thêm các thuốc hỗ trợ để xử lý các biến cố bất lợi đó. Trong số này, thuốc chống nôn (metoclopramid), chống loạn thần (haloperidol), chống trầm cảm... gây tăng nguy cơ hoặc làm nặng hơn tình trạng kéo dài khoảng QT và xoắn đỉnh.

- Đảm bảo dinh dưỡng cho bệnh nhân, đặc biệt khi dùng phác đồ có delamanid. Kết quả của nghiên cứu 204 bệnh nhân cho thấy nguy cơ kéo dài khoảng QT ở những bệnh nhân dùng delamanid có mối liên quan chặt chẽ với tình trạng hạ albumin máu và do đó, delamanid có chống chỉ định với trường hợp có albumin $<2,8$ g/dL [27].

Nhìn chung, các khuyến cáo tại Việt Nam khá tương đồng với các khuyến cáo khác trên thế giới, cụ thể như: sàng lọc trước điều trị và xử lý các yếu tố nguy cơ của biến cố trên [22].

- Sàng lọc trước điều trị:

+ Sàng lọc các yếu tố nguy cơ gây QTc kéo dài và xoắn đỉnh theo tiêu chuẩn Schwartz có cập nhật và các lưu ý liên quan.

+ Xác định số lượng thuốc gây QT kéo dài: thuốc chống lao, thuốc điều trị HIV, một số loại kháng sinh, lợi tiểu quai và thiazid. Nếu sử dụng 3 thuốc

có khả năng gây QT kéo dài, bệnh nhân được xác định là có nguy cơ cao.

- Xử trí các yếu tố nguy cơ:

+ Kiểm tra TSH và điều trị suy giáp nếu có.

+ Kiểm tra HBG và cân nhắc truyền máu khi cần thiết.

+ Hỗ trợ dinh dưỡng và cân bằng điện giải nếu có rối loạn điện giải.

Bên cạnh đó, cần định kỳ theo dõi điện tâm đồ hàng tháng, tần suất tùy thuộc vào phác đồ sử dụng. Với phác đồ ngắn hạn, đánh giá ECG tại thời điểm bắt đầu điều trị, hàng tháng trong vòng 4 tháng, sau đó, tiếp tục đánh giá tại thời điểm kết thúc tháng 6 và tháng 9. Với phác đồ dài hạn, tần suất theo dõi dày hơn, trước thời điểm điều trị, sau đó, định kỳ theo dõi hàng tháng đến khi kết thúc điều trị. Cần hiệu chỉnh tần suất với đối tượng trẻ em. Với phác đồ ngắn hạn hay dài hạn, đánh giá khi bắt đầu điều trị, sau 2 tuần và 1 tháng, sau đó, định kỳ hàng tháng hoặc có thể khi bắt đầu điều trị, sau 1 tháng, 2 tháng và 6 tháng, đồng thời, kiểm tra bất cứ khi nào có dấu hiệu bất thường.

4. Bàn luận và kết luận

Với sự ra đời của các thuốc chống lao mới như bedaquilin và delamanid, phác đồ điều trị lao kháng thuốc đã có những bước tiến nhất định. Tuy nhiên, các thuốc này cũng có những tác dụng không mong muốn đáng lưu ý, đặc biệt là khả năng gây kéo dài khoảng QT và xoắn đỉnh, hậu quả có thể dẫn đến tử vong. Bên cạnh đó, một số thuốc chống lao “cũ” như moxifloxacin, levofloxacin, clofazimin cũng làm tăng nguy cơ và

nặng thêm tình trạng trên. Vì vậy, cần phải có những biện pháp quản lý và giám sát ADR này như: sàng lọc trước khi sử dụng, đánh giá và xử lý các yếu tố nguy cơ, theo dõi chặt chẽ điện tâm đồ và các xét nghiệm liên quan trong quá trình dùng thuốc, đảm bảo phát hiện và xử lý sớm biến cố khi xảy ra.

Năm 2017, Chương trình Chống lao Quốc gia phối hợp cùng Trung tâm DI & ADR Quốc gia đã bước đầu thực hiện chương trình theo dõi tích cực aDSM thông qua việc triển khai trên phác đồ chuẩn ngắn hạn (9 tháng) điều trị lao đa kháng thuốc. Đây là một phương pháp theo dõi mới, được định nghĩa là phương pháp theo dõi chủ động lâm sàng và cận lâm sàng một cách có hệ thống để phát hiện, xử trí và báo cáo các biến cố bất lợi đối với các bệnh nhân: điều trị bằng các thuốc lao mới (bedaquilin, delamanid...), điều trị bằng phác đồ mới hoặc các bệnh nhân lao siêu kháng thuốc [28]. Đây là một phương pháp mới được Tổ chức Y tế thế giới bắt đầu triển khai từ năm 2015 với mục tiêu giảm thiểu tối đa nguy cơ gặp phải biến cố do độc tính của thuốc trên cho các bệnh nhân lao kháng thuốc và xây dựng một cơ sở dữ liệu aDSM chuẩn hóa để có thể đưa ra các thay đổi về chính sách sử dụng các loại thuốc/phác đồ mới cho phù hợp.

Như vậy, việc áp dụng aDSM sẽ giúp tăng khả năng điều trị thành công cho người bệnh, nâng cao chất lượng sống cho người bệnh và củng cố niềm tin của người bệnh vào hệ thống y tế, góp phần kiểm soát dịch tễ lao kháng thuốc trong cộng đồng.

Tài liệu tham khảo

[1]. Bộ Y tế (CTCLQG), "*Hướng dẫn chẩn đoán điều trị và dự phòng bệnh lao*", pp, 2024.

[2]. Organization World Health, *WHO consolidated guidelines on tuberculosis. Module 4: treatment-drug resistant tuberculosis treatment, 2022 update*, World

Health Organization, 2022.

[3]. Ahuja Shama D, Ashkin David, et al. , "Multidrug resistant pulmonary tuberculosis treatment regimens and patient outcomes: an individual patient data meta-analysis of 9,153 patients", *PLoS Med.* 9(8), 2012. DOI 10.1371.

[4]. Bộ Y tế (CTCLQG) , "*Cập nhật hướng dẫn điều trị bệnh lao kháng thuốc*", pp, 2021.

[5]. Briasoulis Alexandros, Agarwal Vikram, et al. , "QT prolongation and torsade de pointes induced by fluoroquinolones: infrequent side effects from commonly used medications", *Cardiology* 120(2), pp. 103-110, 2011, DOI 10.1159

[6]. Altin Timucin, Ozcan Ozgur, et al., "Torsade de pointes associated with moxifloxacin: a rare but potentially fatal adverse event", *Canadian Journal of Cardiology* 23,11, pp. 907-908, 2007, DOI 10.1016.

[7]. Katrak, Shereen, et al., "Bedaquiline for multidrug-resistant tuberculosis and QTc prolongation in California", *Journal of Clinical Tuberculosis and Other Mycobacterial Diseases* 23, 2021.DOI: 100216

[8]. Falzon D, Jaramillo E, et al., *WHO guidelines for the programmatic management of drug-resistant tuberculosis: 2011 update*, Eur Respiratory Soc, 2021

[9]. Nunn, Andrew J., and Patrick PJ Phillips, "A Shorter Regimen for Rifampin-Resistant Tuberculosis. Reply", *The New England Journal of Medicine* 381,13, pp. 1201-1213, 2019. DOI 10.1056.

[10]. Trébucq, Aries, et al., "Treatment outcome with a short multidrug-resistant tuberculosis regimen in nine African countries." *The International Journal of Tuberculosis and Lung Disease* 22 (1): 17-25, 2018. DOI 10.5588

[11]. Nguyễn Thị Thủy, "*Giám sát phản ứng có hại của thuốc điều trị lao kháng thuốc trong chương trình chống lao quốc gia*", Luận án tiến sĩ dược học, Đại học Dược Hà Nội, pp. 2019

[12]. Nguyễn Nhật Quang Nguyễn Thị Linh Tuyền , "Xác định tỷ lệ xuất hiện biến cố bất lợi và một số yếu tố liên quan trên bệnh nhân lao đa kháng thuốc tại bệnh viện Phổi Vĩnh Long năm 2020-2022", *Tạp chí Y học Việt Nam*, 527, 2, 2023

[13]. Nguyễn Thị Tùng Lê "*Biến cố bất lợi trong điều trị lao đa kháng với phác đồ 9 tháng: tổng quan hệ thống và bước đầu theo dõi thông qua chương trình giám sát an toàn thuốc chủ động (aDSM)*", Khóa luận tốt nghiệp Dược sĩ, Đại học Dược Hà Nội, pp.2019

[14]. Kupersmidt, Sabina, et al., "IKr drug response is modulated by KCR1 in transfected cardiac and noncardiac cell lines", *The FASEB journal* 17,15 , pp 2263-2265, 2003, DOI 10.1096

[15]. Yang, Tao, and Dan M. Roden, "Extracellular potassium modulation of drug block of IKr: implications for torsade de pointes and reverse use-dependence", *Circulation* 93.3 , pp: 407-411,1996, DOI:10.1161

[16]. Khan, Ijaz A., "Long QT syndrome: diagnosis and management", *American heart journal* 143.1, pp: 7-14, 2002. DOI :10.1067.

[17]. Passman, Rod, and Alan Kadish, "Polymorphic ventricular tachycardia, long QT

syndrome, and torsades de pointes", *Medical Clinics of North America* 85.2, pp : 321-34, 2001. DOI: 101016.

[18]. Makkar, Raj R., et al., "Female gender as a risk factor for torsades de pointes associated with cardiovascular drugs", *Jama* 270.21, pp: 2590-2597, 1993 .DOI :10.1001.

[19]. Zeltser, David, et al., "Torsade de pointes due to noncardiac drugs: most patients have easily identifiable risk factors", *Medicine* 82.4, pp : 282-290, 2003. DOI:10.1097.

[20]. Drici, Milou-Daniel, and Nathalie Clément, "Is gender a risk factor for adverse drug reactions? The example of drug-induced long QT syndrome", *Drug safety* 24, pp: 575-585, 2001. DOI: 10.2165.

[21]. Costa, Sarah, et al., "The link between sex hormones and susceptibility to cardiac arrhythmias: from molecular basis to clinical implications", *Frontiers in cardiovascular medicine* 8, pp: 644279, 2021, DOI: 10.3389

[22]. (CTCLQG) Bệnh viện Phổi trung ương, "*Hướng dẫn quản lý biến cố bất lợi trong điều trị lao đa kháng*", pp, 2023.

[23]. Haraus, E., et al., "QTc prolongation and treatment of multidrug-resistant tuberculosis", *The International Journal of Tuberculosis and Lung Disease* 19.4, pp: 385-391, 2015. DOI: 10.5588

[24]. Trinkley, Katy E., et al., "QT interval prolongation and the risk of torsades de pointes: essentials for clinicians", *Current medical research and opinion* 29.12, pp: 1719-1726, 2013, DOI: 10.1185.

[25]. Schwartz, Peter J., "Practical issues in the management of the long QT syndrome: focus on diagnosis and therapy", *Swiss Medical Weekly* 143.3940, pp : 13843-13843, 2013. DOI: 10.4414.

[26]. Mase, Sundari, "Provisional CDC Guidelines for the Use and Safety Monitoring of Bedaquiline Fumarate (Sirturo) for the Treatment of Multidrug-Resistant Tuberculosis (vol 62, pg 1, 2013)", *MMWR-Morbidity and Mortality Weekly Report* 62.45, pp: 906-906, 2013

[27]. Szumowski, John D., and John B. Lynch, "Profile of delamanid for the treatment of multidrug-resistant tuberculosis", *Drug design, development and therapy*, pp: 677-682, 2015. DOI: 10.2147

[28]. World Health Organization, Active tuberculosis drug-safety monitoring and management (aDSM): *Framework for implementation*. No. WHO/HTM/TB/2015.28. World Health Organization, 2015.