

# KẾT QUẢ ĐIỀU TRỊ BẰNG PHÁC ĐỒ OFLOXACIN - AMOXYCILLIN/CLAVULANIC ACID - TB1-PYRAZINAMID TRÊN BỆNH NHÂN LAO PHỔI ĐÃ THẤT BẠI VỚI TRỊ LIỆU CÓ ISONIAZID VÀ RIFAMPIN

Phạm Thu Linh\*

## TÓM TẮT

*Kết quả điều trị với phác đồ gồm Ofloxacin, Amoxicillin/clavulanic acid, TB1 và pyrazinamid trên những bệnh nhân lao phổi trước đó đã thất bại với trị liệu có isoniazid và rifampin được theo dõi qua một nghiên cứu can thiệp thực hiện tại PKĐK Trường ĐH YD TP.HCM.*

*Từ 2/1995 -9/1997, 33 bệnh nhân đã được chẩn đoán và điều trị. Trong số 25 bệnh nhân có thời gian theo dõi trên 12 tháng, 92% có đáp ứng về mặt vi khuẩn học, 8% tái phát. Thời gian âm hóa đàm trung bình là 4,64 tháng (từ 2-10 tháng). Tai biến khiến phải ngưng thuốc là 8% do TB1.*

*Như vậy, bệnh nhân thất bại với trị liệu có isoniazid và rifampin có đáp ứng khá tốt với phác đồ điều trị này về mặt vi khuẩn học, lâm sàng và X quang.*

## SUMMARY

### OUTCOME OF TREATMENT WITH REGIMEN OF OFLOXACIN- AMOXYCILLIN/CLAVULANIC ACID-TB1-PYRAZINAMID IN PATIENTS WITH PULMONARY TUBERCULOSIS WHO HAD BEEN TREATED UNSUCCESSFULLY WITH REGIMENS INCLUDING ISONIAZID AND RIFAMPIN.

*The response to chemotherapy with a regimen of Ofloxacin, in combination with Amoxicillin/clavulanic acid, TB1 and pyrazinamid of patients with pulmonary tuberculosis who had been treatment failures with regimens including R and H was examined in an interventional study carried out in the PolyClinic of the University of Medicine and Pharmacy in HCM city.*

*Between February 1995 and September 1997, 33 patients were identified and treated. Of the 25 who were followed up for more than 12 months, 92% had microbiologic responses and 8% relapses. The time for a microbiologic response ranged from 2 to 10 months, with a mean of 4.64 months. Adverse drug reactions requiring discontinuation of TB1 was 8%.*

*Patients who are treatment failures with regimens including R and H can have rather good response to this treatment.*

## ĐẶT VẤN ĐỀ

Với những thuốc kháng lao như hiện nay, nếu được áp dụng đúng liều lượng và đủ thời gian thì khả năng điều trị thành công một trường hợp lao mới do M.tuberculosis còn nhạy cảm với thuốc là rất cao từ 98-99%[9]. Tuy nhiên, việc điều trị lại cho những trường hợp đã được điều trị trước đó nhưng không đáp ứng về mặt X quang và vi

khuẩn học gặp nhiều khó khăn. Có nhiều nguyên nhân đưa đến sự thất bại của điều trị trước đó như do dùng thuốc không đủ liều, không đủ thời gian, dùng duy nhất 1 loại thuốc hoặc nguy hiểm hơn là do sự đề kháng của vi khuẩn lao với những loại thuốc đó. Sự kháng thuốc của vi khuẩn lao được xem là quy luật tồn tại của nó[4].

\* Bác Sĩ Học Viên Cao Học - Bộ Môn Lao Bệnh Phổi

Và vì thế, nhiều loại thuốc kháng lao đã lần lượt ra đời để nhằm điều trị và ngăn chặn sự chọn lọc các loại đột biến kháng thuốc của vi khuẩn lao. Isoniazid và rifampin đã được xem là 2 loại thuốc kháng lao có hiệu quả nhất và thường được đưa vào trong các phác đồ điều trị nhằm mục đích kiểm soát sự kháng thuốc của vi khuẩn lao ngay trong khi đang điều trị. Nhưng một khi phác đồ vừa có isoniazid và rifampin lại thất bại thì phải chăng là do có một tần suất khá cao vi khuẩn lao kháng với 2 loại thuốc này? Theo một điều tra gần đây của Trung tâm kiểm soát và phòng bệnh tại Hoa kỳ thì tỷ lệ vi khuẩn lao đa kháng thuốc (kháng ít nhất với isoniazid và rifampin) là 3.5%[5]. Tại Việt nam, một công trình hồi cứu các phiếu nuôi cấy và kháng sinh đồ trong 2 năm tại TTLao và bệnh phổi Phạm Ngọc Thạch đã ghi nhận tỷ lệ đa kháng thuốc là 29.9%[2].

Hiện nay, việc tìm và áp dụng những thuốc mới trong việc điều trị lao nhất là những trường hợp lao thất bại điều trị và đặc biệt là lao đa kháng thuốc đang được tiến hành. Quinolone đã được đưa vào danh sách các thuốc điều trị lao hàng thứ 2 cùng với các thuốc kháng lao kinh điển khác như ethionamide, kanamycin, thiacetazone...[6,9-11]. Ngoài ra nhiều loại thuốc khác đang được nghiên cứu như clofazimine, rifabutin, clarithromycin, và amoxicillin/clavulanic acid[5,6,10,11].

Chúng tôi đã và đang tiến hành áp dụng phác đồ điều trị mới trên những bệnh nhân thất bại điều trị với trị liệu có isoniazid và rifampin- mà khả năng do vi khuẩn lao kháng thuốc rất cao. Với phác đồ gồm Ofloxacin phối hợp với Amoxicillin/clavulanic acid, TBI và Pyrazinamid, mục tiêu của chúng tôi là đánh giá hiệu quả điều trị của phác đồ dựa trên khả năng âm hóa đàm và cải thiện hình ảnh X quang, ghi nhận tác dụng phụ, và tỷ lệ tái phát của phác đồ.

## PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

### 1. Đối tượng nghiên cứu :

Tất cả bệnh nhân ngoại trú được chẩn đoán là thất bại với phác đồ điều trị có cả

isoniazid và rifampin, từ 2/1995-tháng 9/1997, đến khám và điều trị ngoại trú tại PKDK trường ĐHY được TP.HCM.

Những bệnh nhân này được kết luận là thất bại với trị liệu có isoniazid và rifampin khi:

(1)AFB đàm vẫn (+) và hình ảnh X quang không cải thiện sau 6 tháng điều trị liên tục, đủ liều với phác đồ gồm R và H

(2) hoặc KSD kết luận Mycobacterium tuberculosis kháng với R và H.

Chúng tôi không đưa vào nghiên cứu những bệnh nhân:

(1)có tiền sử điều trị lao với quinolone

(2)những bệnh nhân có thời gian theo dõi ngắn hơn 12 tháng

2.Phương pháp nghiên cứu : Dạng nghiên cứu can thiệp.

Tất cả các bệnh nhân được khám và làm xét nghiệm cận lâm sàng theo một mẫu bệnh án thống nhất :

+tuổi, giới, cân nặng, triệu chứng lâm sàng,

+tiền sử điều trị lao trước đó

+xét nghiệm BK đàm, X quang, kết quả KSD (nếu có), công thức máu, đường huyết, BUN, creatinin máu, test huyết thanh chẩn đoán HIV. Các xét nghiệm đều được làm tại phòng xét nghiệm của Phòng khám ĐK, riêng KSD được làm tại TTLao-Bệnh Phổi PNT.

Sau khi được chẩn đoán,các bệnh nhân đều được áp dụng điều trị với cùng công thức:

*Ofloxacin*

*400mg/ngày+Amoxicillin/clavulanic acid*

*1000mg/ngày+TBI 3mg/kg/ngày+*

*PZA 30mg/kg/ngày*

Chúng tôi đánh giá các biến số :

+triệu chứng cơ năng, cân nặng,

+AFB/dàm mỗi tháng, trong thời gian điều trị và sau khi ngưng thuốc.

+X quang mỗi 3 tháng, trong thời gian điều trị và sau khi ngưng thuốc.

+ghi nhận tác dụng phụ của thuốc điều trị nếu có .

Các tiêu chuẩn đánh giá:

+ đáp ứng điều trị khi bệnh nhân có cải thiện lâm sàng, biến đổi tốt trên X quang (giảm thâm nhiễm, giảm kích thước hay xóa hang) và âm hóa đàm .

+ âm hóa đàm được kết luận khi bệnh nhân có kết quả đàm (-) tính liên tiếp 3 tháng liền . Và thời gian âm hóa đàm được tính kể từ thời gian đầu tiên ghi nhận mẫu đàm có AFB(-) đến thời điểm cuối cùng có mẫu đàm AFB (-).

+thời gian theo dõi được tính từ lúc bắt đầu điều trị cho đến lần tái khám sau cùng của bệnh nhân

+ thời gian theo dõi sau điều trị được tính từ thời điểm ngưng thuốc đến lần tái khám sau cùng.

Bệnh nhân được xem là điều trị hoàn tất khi tổng thời gian điều trị tối thiểu là 18 tháng hoặc tối thiểu 12 tháng sau khi đàm âm hóa.

Tái phát khi AFB đàm (+) lại sau thời gian đã (-) dù bệnh nhân còn đang điều trị hay đã ngưng điều trị.

## KẾT QUẢ

Từ tháng 2/1995 đến tháng 9/1997, có 33 bệnh nhân lao phổi được chẩn đoán là thất bại với công thức điều trị trước đó ( bảng 1) và được điều trị lại với phác đồ mới tại Phòng khám ĐK Trường ĐH Y Dược TP.HCM. Trong số này, chỉ có 25 bệnh nhân được đưa vào nghiên cứu vì có đủ thời gian theo dõi cần thiết là ít nhất 12 tháng. 25 bệnh nhân này gồm 14 nam (56%) và 11 nữ (44%), tuổi trung bình ở thời điểm được chẩn đoán thất bại điều trị là 42 tuổi ± 12.9.

Tất cả bệnh nhân đều biểu hiện lao tại phổi , không có lao ngoài phổi kèm theo. Hình ảnh X quang là hình ảnh hang (52%) , hoặc vừa hang vừa xẹp phổi (36%) . 1 bệnh nhân trong số 25 bệnh nhân có bệnh lý đi kèm là tiểu đường tít 2, không bệnh nhân nào có test huyết thanh chẩn đoán HIV(+).

Bảng 1: Công thức điều trị trước đó của 25 bệnh nhân

	CT2 (3RHE/6R <sub>2</sub> E <sub>2</sub> )	CT NGẮN NGÀY (3SHRZ/6H <sub>2</sub> E <sub>2</sub> )	CT1+CT2 (CT1:3SHZ/6S <sub>2</sub> H <sub>2</sub> )
Số bệnh nhân	13 (52%)	1 (4%)	11 (44%)

Như vậy 25/25 (100%) trường hợp đã được điều trị bằng công thức có isoniazid và rifampin trước đó với thời gian trung bình là 11.16 tháng ± 7.03. Chẩn đoán thất bại điều trị ở những bệnh nhân này dựa vào :

(1)AFB đàm vẫn còn (+) (100%)

(2)Hình ảnh X quang không cải thiện hoặc tăng lên (100%).

Trong số 25 bệnh nhân có 5 trường hợp có kháng sinh đồ chứng tỏ đa kháng thuốc (bảng 2).

Bảng 2: Kháng sinh đồ của 5 bệnh nhân

	M.tuberculosis (n=5)
Kháng với	isoniazid 5/5
	rifampicin 5/5
	streptomycin 5/5
	TCH 5/5
	PAS 4/5
	ethambutol 3/5
	pyrazinamid 0/5

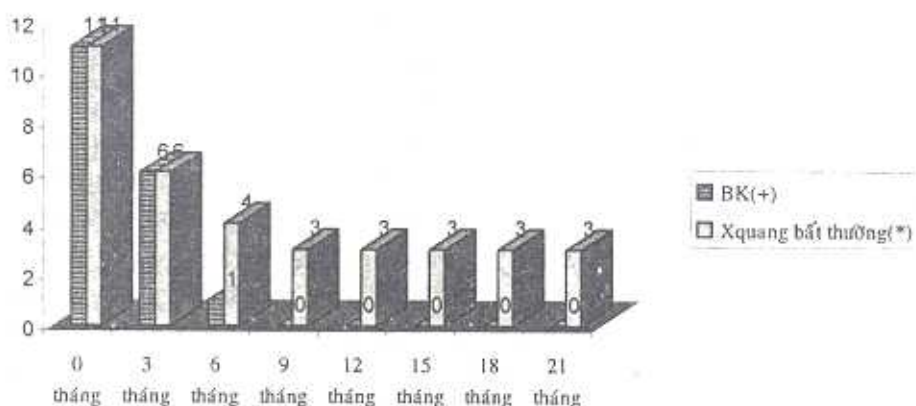
## Y Học TP.Hồ Chí Minh – Số Đặc Biệt Hội Nghị khoa Học

Cho đến tháng 9/1997, 11 bệnh nhân (44%) đã được điều trị hoàn tất và không có biểu hiện tái phát, 12 bệnh nhân (56%) đang được điều trị, 2 bệnh nhân (8%) có mẫu soi đàm (+) lại sau một thời gian được âm hóa đàm.

Sau thời gian trung bình là  $4.64 \text{ tháng} \pm 1.83$  (từ 2-10 tháng), 25 trường hợp đã được âm hóa đàm, nhưng sau đó với thời gian theo dõi có 2 trường hợp có AFB đàm (+) tính tái phát trong khi đang điều trị ở thời điểm là 15 và 18 tháng. Vậy tính chung tỷ lệ âm hóa đàm là 92% ,không tính tỷ lệ tái phát. Thời gian để có hình ảnh X quang biến đổi tốt ( giảm hoặc hết thâm nhiễm, xóa hang hay kích thước hang nhỏ lại, hết xẹp phổi ) trung bình là  $3.76 \text{ tháng} \pm 1.14$ , với tỷ lệ cải thiện X quang là 80%. Thời gian theo dõi trung bình tính từ lúc bắt đầu điều trị đến ngày tái khám cuối cùng của 25 bệnh nhân này là  $17.44 \text{ tháng} \pm 6.03$ .

Trong số 11bệnh nhân đã hoàn tất điều trị, thời gian theo dõi trung bình tính từ lúc bắt đầu điều trị đến khi kết thúc điều trị là  $21.72 \text{ tháng} \pm 6.64$ . Và từ khi ngưng điều trị cho đến nay là  $4.27 \text{ tháng} \pm 4.28$ . Tất cả bệnh nhân này AFB đàm đều (-), hình ảnh X quang (thâm nhiễm, hang đơn thuần) được cải thiện tốt( xóa hang, thâm nhiễm giảm, còn di chứng xơ). Những bệnh nhân có hình ảnh xẹp phổi và hang thì hình ảnh hang được xóa, nhưng chỉ 1/4 hình ảnh xẹp phổi được cải thiện( hình 1)

Hình 1: Diễn tiến AFB đàm và X quang của 11 bệnh nhân điều trị hoàn tất sau thời gian theo dõi



\*3 trường hợp bất thường X quang còn lại thì hình ảnh trước điều trị là vừa hang vừa xẹp phổi, và sau thời gian điều trị và theo dõi thì xẹp phổi vẫn còn dù hình ảnh hang đã được xóa.

12 trường hợp đang được điều trị và sau thời gian theo dõi trung bình là  $13.41 \text{ tháng} \pm 1.6$ , chúng tôi chưa ghi nhận tái phát.

Trong 2 trường hợp tái phát, 1trường hợp có tổng thời gian điều trị là 12 tháng, ngưng điều trị sau khi đã âm hóa đàm được 6 tháng và AFB đàm (+) lại sau 9 tháng âm hóa ( 3 tháng sau ngưng điều trị ). Trường hợp còn lại thì tổng thời gian điều trị là 18 tháng, đã âm hóa đàm được 12 tháng nhưng sau đó thì AFB đàm (+) lại. Cả 2 trường hợp

này đều còn hình ảnh hang khu trú trên X quang.

Phản ứng phụ thường gặp và gây khó chịu cho bệnh nhân khiến phải ngưng thuốc là ngứa ( 4% ) và nôn ói nhiều (4% ) do TB1.

### BÀN LUẬN

Theo Hiệp hội lồng ngực Hoa kỳ, những bệnh nhân lao phổi có AFB đàm (+) và sau 2 tháng được điều trị với phác đồ có isoniazid và rifampin thì trên 85% trường hợp sẽ được âm hóa đàm[13]. Trung tâm kiểm soát và phòng bệnh của Hoa kỳ cũng khuyến cáo rằng việc AFB đàm không được âm hóa sau 2 tháng điều trị và tiền căn dùng thuốc kháng lao của bệnh nhân sẽ là 2 trong những yếu tố nguy cơ cao dẫn đến kháng thuốc[14]. Với 25 bệnh nhân trong

nhóm nghiên cứu của chúng tôi, 52% bệnh nhân đã được điều trị với công thức 2, và 44% đã được điều trị với vừa công thức 2 vừa công thức 1 nhưng tất cả đều thất bại, biểu hiện bằng AFB đậm (+) kéo dài và hình ảnh X quang không thuyên giảm hoặc tăng lên. Như vậy, khả năng kháng thuốc của nhóm bệnh nhân này là rất cao; hơn nữa có 5/25 bệnh nhân có kháng sinh đồ kết luận là đa kháng thuốc.

Cho đến nay, đã có những nghiên cứu về điều trị lại cho những trường hợp kháng thuốc trong bệnh lao trên thế giới cũng như tại Việt nam. Goble và cs đã nghiên cứu điều trị cho 171 bệnh nhân kháng với isoniazid và rifampin với những thuốc điều trị lao cổ điển mà còn nhạy cảm theo kháng sinh đồ, nhưng kết quả chỉ có 65% đáp ứng với điều trị và tỷ lệ tử vong do lao còn cao là 22%[11]. Edward và cs cũng nghiên cứu trên nhóm bệnh nhân đa kháng thuốc với một phác đồ bao gồm quinolone (là ciprofloxacin hoặc ofloxacin), phối hợp với ít nhất là 2 loại thuốc lao cổ điển khác còn nhạy cảm trên kháng sinh đồ[8]. Kết quả của nghiên cứu cho thấy 100% có đáp ứng về mặt vi khuẩn học, và không ghi nhận tái phát sau thời gian theo dõi trung bình là 22.75 tháng.

Sau thời gian điều trị và theo dõi, 25/25 bệnh nhân của chúng tôi đều được âm hóa đàm, nhưng sau đó có 2 trường hợp (8%) có AFB đậm (+) tái phát khi đang điều trị. Như vậy, khả năng âm hóa đàm của chúng tôi đến nay là 92%, cao hơn so với nghiên cứu của Phạm thị Nốt và cs [3] trên 38 trường hợp lao phổi thất bại hoặc tái phát của các công thức 1,2 bằng phác đồ ngắn hạn và chỉ đạt tỷ lệ khỏi bệnh là 81.57%, tỷ lệ thất bại là 13.15% sau thời gian 8 tháng điều trị. Thời gian âm hóa đàm trung bình của chúng tôi là  $4.64\text{tháng} \pm 1.83$ , và thời gian này trong nghiên cứu của Edward và cs là 4.2 tháng. Cho đến nay, với thời gian theo dõi trung bình là  $21.72 \pm 6.64$ , 44% bệnh nhân được điều trị hoàn tất và chưa có biểu hiện tái phát. 48% bệnh nhân đang được điều trị và cho thấy có đáp ứng tốt về mặt X quang và AFB đậm. 2 bệnh nhân (8%) có

tái phát sau thời gian theo dõi lần lượt là 15 và 18 tháng. 1 bệnh nhân đã có AFB đậm(+) lại sau 3 tháng sau khi ngưng điều trị. Tuy nhiên, bệnh nhân này có tổng thời gian điều trị chỉ 12 tháng, không đủ so với tiêu chuẩn về thời gian do chúng tôi đưa ra. Việc ngưng điều trị quá sớm- 6 tháng sau khi âm hóa đàm có thể là một trong những nguyên nhân dẫn đến tái phát của bệnh nhân này. Bệnh nhân còn lại đã âm hóa đàm được 12 tháng, và đang được điều trị đến tháng thứ 18 thì AFB đậm (+) lại. Cả 2 bệnh nhân đều còn tồn tại hình ảnh hang khu trú trên film X quang. Và trong những trường hợp như thế, theo nhiều tác giả[1,8,12], việc phối hợp với điều trị ngoại khoa cắt bỏ thùy phổi là cần thiết để giải quyết việc âm hóa đàm.

Tóm lại, với kết quả ban đầu điều trị bằng phác đồ phối hợp Ofloxacin, amoxicillin/clavulanic acid, TB1 và pyrazinamid trên các trường hợp trước đó đã thất bại với trị liệu có isoniazid và rifampin, chúng tôi đã thu được kết quả khá khả quan với tỷ lệ âm hóa đàm là 92%, cải thiện X quang là 80% và tác dụng phụ không đáng kể(8% chỉ có với TB1). Tuy nhiên, để tính tỷ lệ tái phát của phác đồ trên, chúng tôi cần có thời gian theo dõi lâu dài hơn để có thể kết luận chính xác. Một phác đồ như vậy trong hoàn cảnh hiện nay thiết nghĩ là có khả năng chấp nhận được đặc biệt là trên những bệnh nhân đã từng bị thất bại với những điều trị cổ điển.

## **TÀI LIỆU THAM KHẢO**

A.Trong nước:

- 1.Hoàng Đình Cầu, Nguyễn Đình Kim, Hoàng Đình Chân; Phẫu thuật trong bệnh lao phổi. Trong: Trần thị Dung, Nguyễn Đình Hương, Nguyễn Đình Kim, Nguyễn Xuân Thiều. Bệnh học lao và bệnh phổi. Hà nội:Nhà xuất bản Y học; 1994:218-225.
- 2.Nguyễn thị Ngọc Lan và cs.Theo dõi tình hình lao đa kháng thuốc năm 1991-1992 tại thành phố Hồ Chí Minh.Tạp chí Y học thực hành số 4/1995:28.
- 3.Phạm thị Nốt, Nguyễn Như Trung. Kết quả bước đầu của hoá trị liệu ngắn hạn trên những trường hợp lao phổi tái phát thất bại của các công thức khác. Nội san lao và bệnh phổi số 9, 1991:40-41.

4. Trần Văn Sáng; Vi khuẩn lao. Trong: Trần thị Dung, Nguyễn Đình Hương, Nguyễn Đình Kim, Nguyễn Xuân Thiều. Bệnh học lao và bệnh phổi. Hà nội: Nhà xuất bản Y học; 1994:70-83.

B. Nước ngoài:

5. Bloch AB, Cauthen GM, Onorato IM, et al. Nationwide survey of drug-resistant tuberculosis in the United States. JAMA: 271:665-71.

6. Cynthia S. Wong, G.S. Palmer and M.H. Cynamon. In vitro susceptibility of M. tuberculosis, M. bovis and M. kansasii to amoxicillin and ticarcillin in combination with clavulanic acid. Journal of Antimicrobial Chemotherapy 1988; 22:863-66.

7. David W. Haas, Roger M. Des Prez. Current Treatment and Management. In: Milton D. Rossman, Rob Roy MacGregor, eds. Tuberculosis 1995:187-207.

8. Edward E. Telzak, Kent Sepkowitz, Peter Alpert, Sharon Mannheimer, Franz Medard, Wafaa El-Sadr, and al. Multidrug-Resistant

Tuberculosis in patients without HIV infection. N. Engl. J. Med 1995; 333:907-11.

9. Fox W. Wither short-course chemotherapy? Br J Dis Chest 1981; 75:331-57.

10. Francesco Parenti. New Experimental Drugs for the Treatment of Tuberculosis. Rev of Infectious Diseases 1989; 11, suppl 2:479-83.

11. Goble M, Iseman MD, Madsen LA, Waite D, Ackerson L, Horsburgh CR Jr. Treatment of 171 patients with pulmonary tuberculosis resistant to isoniazid and rifampin. N. Engl J Med 1993; 328:527-32.

12. Michael D. Iseman. Treatment of Multidrug-Resistant Tuberculosis. N. Engl. J. Med 1993; 329:784-91.

13. Treatment of Tuberculosis and Tuberculosis Infection in Adults and Children. Am J Respir Crit Care Med 1994; 149:1359-74.

14. Treating Tuberculosis. A clinical Guide. Center for Diseases Control and Prevention 1994.

*Công trình thực hiện tại Bộ môn Lao và bệnh phổi-Trường ĐH YD TP.HCM*