LAO KHÁNG THUỐC
Một thách thức đòi hỏi những nổ lực lớn

BSCKII. Đỗ Phúc Thanh
PGĐ. Bệnh viện Lao và Bệnh phổi Bình Định

Tình hình bệnh lao kháng thuốc

Tổ chức Y tế thế giới (TCYTTG) ước tính năm 2013 trên toàn cầu, số bệnh nhân lao đa kháng thuốc chiếm 3,5% trong số bênh nhân lao mới và 20,5% trong số bệnh nhân lao điều trị, khoảng 9,0% bệnh nhân có siêu kháng thuốc và có khoảng 480.000 người kháng đa thuốc (MDR-TB).

Thưc tế, số bệnh nhân lao toàn cầu năm 2013 là 9 triệu người hiện mắc lao (gồm lao mới và đã điều trị trước); 13% trong số mắc lao có đồng nhiễm HIV và có khoảng 300.000 trường hợp MDR-TB đã được phát hiện, hơn một nửa trong số này là của ba nước: Ấn Độ, Trung Quốc và Liên bang Nga. Có tổng cộng 97.000 bệnh nhân MDR-TB được bắt đầu vào điều trị trong năm 2013, tăng gấp ba lần so với năm 2009.

Các dữ liệu kết quả gần đây nhất là bệnh nhân MDR-TB bắt đầu điều trị trong năm 2011 tỷ lệ thành công là 48%. 5/27 nước có số bệnh nhân lao đa kháng cao đạt được một tỷ lệ thành công điều trị cao ≥70% là Ethiopia, Kazakhstan, Myanmar, Pakistan và Việt Nam.

Hệ thống quản lý Y tế yếu, không đủ kinh phí là những thách thức làm cho điều trị kém hiệu quả, tỉ lệ chữa khỏi thấp. Đây là những cản trở nghiêm trọng, những rào cản này phải được giải quyết khẩn trương. TCYTTG cũng đưa ra "5 hành động ưu tiên" từ phòng bệnh đến chữa bệnh là cần thiết để ngăn chặn lao đa kháng thuốc. Đó là:

1) Nâng cao chất lượng của thuốc để điều trị đa kháng thuốc;

2) Áp dung rộng rãi, nhanh chóng các thử nghiệm phát hiện các trường hợp MDR-TB;

3) Chú tâm đến chất lượng chăm sóc;

4) Kiểm soát nguồn lây;

5) Tăng cường những cam kết hoạt động phối hợp, trong đó phải có đầy đủ kinh phí cho các biện pháp can thiệp cũng như nghiên cứu để phát triển các kỹthuật chẩn đoán, thuốc và phác đồ điều trị mới.*[WHO. Global Tuberculosis report 2014]*.

Hiện nay, tại Việt Nam, tình trạng lao đa kháng thuốc có xu hướng gia tăng. Việt Nam xếp thứ 12 trên 22 nước có dịch tễ bệnh lao cao nhất toàn cầu và xếp thứ 14 trên 27 nước có gánh nặng bệnh lao đa kháng thuốc. Bệnh lao đa kháng thuốc là một vấn đề khó khăn trầm trọng trong công tác phòng chống bệnh lao. Điều trị lao đa kháng thuốc hết sức khó khăn và tốn kém, bởi vậy có thể nói bệnh lao đa kháng thuốc là gánh nặng cho xã hội.

Theo Chương trình chống lao Quốc gia (CTCLQG) mỗi năm nước ta xuất hiện thêm khoảng 130.000 người mắc lao, nhưng chỉ phát hiện được khoảng 100.000 người, khoảng 30.000 bệnh nhân còn lại chưa được phát hiện trong cộng đồng và không được điều trị bệnh theo đúng phác đồ. Đây là một trong những nguyên nhân làm lây lan bệnh lao ra cộng đồng, gia tăng con số tử vong trong năm. Trong đó đáng chú ý là có khoảng 5.100 trường hợp mắc lao đa kháng thuốc. Con số này không phải nhỏ và gây nhiều khó khăn cho xã hội, ngành Y tế và bệnh nhân vì thời gian điều trị lao kháng thuốc hay lao đa kháng thuốc có thể kéo dài đến hàng năm. Bên cạnh đó, thuốc điều trị lao kháng thuốc cũng đắt hơn 40 lần so với thuốc điều trị lao thông thường.

Thuốc điều trị lao thông thường sử dụng trong một phác đồ điều trị là khoảng 50-100 USD, nhưng đối với trường hợp lao đa kháng thuốc thì riêng tiền thuốc đã gần 3.000 USD. Hiện nay, Việt Nam đang nhận được hỗ trợ của tổ chức cung ứng thuốc toàn cầu, nên số tiền thuốc điều trị lao kháng thuốc đã giảm còn 2.000 USD/phác đồ. Tuy nhiên, con số này vẫn còn rất cao so với mức sống của nhiều người bệnh hiện nay.

Thông thường, một liệu trình điều trị lao ít nhất là 6 tháng; đối với lao kháng thuốc, thời gian điều trị phải từ 19 - 24 tháng với quá trình điều trị nghiêm ngặt, nhiều tác dụng phụ không mong muốn của thuốc. Nếu không tuân thủ sẽ trở thành siêu kháng thuốc (XDR TB), tỷ lệ tử vong cao.

Bệnh lao kháng thuốc và vi khuẩn lao kháng thuốc

Bệnh lao kháng thuốc là khi vi trùng lao trong cơ thể kháng hoặc chống lại với một hay nhiều loại thuốc điều trị lao. Các khái niệm về bênh lao kháng thuốc:

- Về phương diện sinh học: Môt dòng vi khuẩn lao kháng thuốc khi số lương vi khuẩn lao kháng thuốc đạt tỉ lệ 1% hoặc cao hơn.
- Kháng thuốc lao nguyên phát: Kháng thuốc phát hiện ở những bệnh nhân chưa điều tri hoặc có điều trị ít hơn 1 tháng thuốc kháng lao.
- Kháng thuốc lao thứ phát: Kháng thuốc phát hiện ở những bệnh nhân đã điều trị trên 1 tháng thuốc kháng lao.
- Lao đa kháng thuốc (MDR-TB) khi mắc phải chủng vi khuẩn lao có khả năng kháng ít nhất với 2 loại thuốc chống lao là isoniazid và rifampin, hai loại thuốc chống lao mạnh nhất. Các thuốc này được sử dụng để điều trị tất cả các bệnh nhân có bệnh lao.
- Lao siêu kháng thuốc (XDR TB) là một loại nguy hiểm của lao đa kháng thuốc, mắc phải chủng vi khuẩn lao có khả năng kháng isoniazid và rifampin, cộng với kháng bất cứ một thuốc nào thuộc nhóm fluoroquinolone và ít nhất một trong ba loại thuốc dòng tiêm (amikacin, kanamycin, hoặc capreomycin). Khi mắc chủng vi khuẩn lao siêu kháng thuốc phương án điều trị rất ít hiệu quả. Lao siêu kháng thuốc là mối quan tâm đặc biệt đối với những người bị nhiễm HIV hoặc các trường hợp khác mà có suy yếu hệ miễn dịch. Những người này có nhiều khả năng phát triển bệnh lao khi họ bị nhiễm, và cũng có nguy cơ tử vong cao hơn một khi họ phát triển thành bệnh lao.
- Lao kháng thuốc chéo: Vi khuẩn Lao kháng với thứ thuốc lao này đôi khi kèm với kháng thuốc lao khác. Sự kháng chéo thường xảy ra giữa những thuốc có chung mối liên kết hóa học.

Tại sao vi khuẩn lao kháng thuốc? Cơ chế gây kháng thuốc

Đây là một vấn đề được thực sự quan tâm của ngành y tế toàn cầu, có nhiều cơ chế được đưa ra, trong đó đột biến trên các gen chức năng liên quan kháng thuốc đã được chứng minh.

Thuốc	Đích tác động của thuốc	Gen liên quan	Vi trí đôt biến trên gen
INH	Catalase- Peroxidase Tổng hợp acide Mycolic	*katG*, *inhA*, *ahpC, oxyR*	315, 455, 16,21,47 75, 94, 86
RIF	RNA polymerase	*rpoB*	513, 514, 526, 531, 533
PZA	?	*pncA*	61, 88, 138, 141, 162
Sm	16S rRNA Protein S12	*rrs*, *rpsL*, *strA*	915, 951, 43, 93, 512 530
EMB	Arabino-galactam	*embA, embB, embC*	285, 306, 330, 630
Eto	Tổng hợp acide Mycolic	*mab-inhA*	94
Km	Protein S12	*rrs*	1433, 1451, 1483
Ca	Tổng hợp Peptidoglycan		
Cm			
Tb1			
PAS	Tổng hợp Dihydroteroate		
Ofl	DNAgynase tiểu đơn vị A và B	*gyrA* *gyrB*	30, 91, 94, 95

[Sách: Lao kháng thuốc. 2013. Nhà xuất bản Y học]

Hiện tượng vi khuẩn lao kháng thuốc tự nhiên xảy ra do sự thay đổi một cách tự nhiên không cần sự tác động của thuốc chống lao. Các nhà nghiên cứu cho rằng cơ chế kháng thuốc tự nhiên của vi khuẩn lao là do di truyền ở mức nhiễm sắc thể, bằng cách đột biến sinh ra chủng vi khuẩn lao kháng thuốc. Hiện tượng này diễn ra khi những chủng vi khuẩn lao chưa một lần tiếp xúc với thuốc chống lao nhưng ngay từ khi tiếp xúc lần đầu tiên chúng đã kháng lại thuốc đó. Vì vậy, nhiều tác giả đã khẳng định cơ chế kháng thuốc tự nhiên của vi khuẩn lao là do sự đột biến ngẫu nhiên của nhiễm sắc thể của vi khuẩn lao, đã trải qua sự sao chép và có thể được chọn lọc do trong khi điều trị không sử dụng đầy đủ liều lượng và không kết hợp các loại thuốc với nhau.

Trong việc đề kháng thuốc của vi khuẩn lao có thể do tiên phát hoặc thứ phát. Vi khuẩn lao kháng thuốc tiên phát là hiện tượng lây nhiễm bởi một chủng đã kháng thuốc mà vi khuẩn này đã có sự đề kháng tự nhiên. Vì vậy bệnh nhân mắc bệnh lao khi do sự lây nhiễm này, ngay từ đầu vi khuẩn lao trong cơ thể của người bệnh đó đã đề kháng với thuốc đang sử dụng. Còn hiện

tượng kháng thuốc thứ phát xảy ra đối với các chủng vi khuẩn lao có ở bệnh nhân nào đó do dùng thuốc chống lao không đúng quy cách như sự phối hợp thuốc, thời gian sử dụng thuốc, liều lượng thuốc đối với từng bệnh nhân cụ thể. Trường hợp này vi khuẩn lao có thể đề kháng với một hoặc hai thuốc chống lao trở lên mà ban đầu các chủng lao này không hề đề kháng (hay còn gọi là vẫn nhạy cảm) với các thuốc chống lao đó. Người ta cho rằng đây là hiện tượng kháng thuốc của vi khuẩn lao do đột biến gien. Hiện tượng vi khuẩn lao kháng thuốc thứ phát thường xảy ra ở một số bệnh nhân lao khoảng sau 3 tháng dùng thuốc. Khi xuất hiện hiện tượng kháng thuốc thứ phát ở một bệnh nhân lao nào đó là bắt đầu gặp khó khăn cho việc điều trị. Nếu xuất hiện hiện tượng đa kháng thuốc của vi khuẩn lao thì việc điều trị cho bệnh đó càng khó khăn hơn rất nhiều, đặc biệt trên những bệnh nhân vừa bị lao vừa mắc bệnh HIV/AIDS.

Các yếu tố lâm sàng làm gia tăng kháng thuốc

Chẩn đoán lao kháng thuốc muộn và không được cách ly sớm.

Phác đồ điều trị không phù hợp, bao gồm:

- Điều trị ban đầu không đầy đủ, không hoàn thành điều trị.
- Thay đổi phác đồ điều trị không phù hợp.
- Chỉ thêm một thuốc duy nhất khi chế độ điều trị trước thất bại.
- Sử dụng phác đồ điều trị dự phòng không phù hợp.

Thất bại trong việc cách ly bệnh nhân MDR-TB.

Thất bại trong việc sử dụng điều trị có giám sát trực tiếp(DOT).

Thuốc giả, thuốc kém chất lượng.

Điều tri lao đa kháng thuốc

Theo PGS.TS. Nguyễn Viết Nhung, nguyên nhân chủ yếu nhất về tình trạng kháng thuốc, phần lớn là do người bệnh điều trị không đúng, không đủ, không tuân thủ chỉ định của bác sĩ, hoặc cũng có thể do thầy thuốc điều trị không theo hướng dẫn của Bộ Y tế dẫn đến lao kháng thuốc. Bên cạnh đó, công tác phát hiện, kiểm soát các đối tượng nghi lao kháng đa thuốc chưa đầy đủ tại một số địa phương. Tại nhiều địa phương, sự phối hợp giữa Tổ chống lao và Bệnh viện huyện chưa tốt trong việc gửi người nghi lao kháng thuốc đi

xét nghiệm cũng là nguyên nhân làm cho hoạt động quản lý bệnh nhân lao đa kháng thuốc gặp nhiều khó khăn.

Khi bệnh nhân không tuân thủ điều trị nhiều lần dẫn đến tình trạng kháng thuốc gây khó khăn lớn trong quá trình điều trị, bệnh lao trở nên nguy hiểm và khả năng tử vong cao. Điều trị bệnh lao thông thường đã rất tốn kém thì việc điều trị lao kháng thuốc lại càng tốn kém hơn. Thời gian điều trị lao kháng thuốc có thể cần kéo dài đến 24 tháng, phải kết hợp nhiều loại thuốc lao hơn bình thường và các thuốc lao cũng có nhiều tác dụng phụ hơn. Do đó, quá trình điều trị lao kháng thuốc sẽ phức tạp hơn và cần được theo dõi nhiều hơn, bệnh nhân càng khó tuân thủ quá trình điều trị. Điều đáng nói là tình trạng này ngày càng gia tăng, nếu trước đây (năm 2010) tỷ lệ kháng thuốc ở nhóm mắc mới là 2,7% và ở nhóm điều trị lại là 19%, thì đến năm 2014, các tỷ lệ này đã tăng lên là 4% và 23%. Hiện nay Viêt Nam mới quản lý được khoảng 1.000 bệnh nhân lao đa kháng thuốc xuất hiện hàng năm, còn lại 2/3 số bệnh nhân chưa được phát hiện, quản lý.

Điều nguy hiểm là những bệnh nhân lao đa kháng thuốc chưa được quản lý sẽ là nguy cơ cao tiếp tục lây nhiễm vi khuẩn lao đa kháng thuốc cho xã hội. Hiện tại các cơ sở y tế điều trị bệnh lao đang tích cực thu dung, quản lý, điều trị các bệnh nhân lao trong cộng đồng.

Năm 2014, với chỉ tiêu thu dung bệnh nhân lao kháng thuốc tăng 50% so với 2013, CTCLQG đã mở rộng diện triển khai tới 41 tỉnh thành trên toàn quốc và tăng cường đào tạo, giám sát nhằm đảm bảo việc thực hiện đúng quy trình kỹ thuật và chất lượng quản lý bệnh nhân. Với kết quả thu dung đạt 106% so với chỉ tiêu cho thấy nỗ lực lớn của CTCLQG trong việc tăng cường phát hiện bệnh nhân lao đa kháng thuốc.

Như vậy, để bệnh lao không còn là gánh nặng cho người bệnh, gia đình người bệnh cũng như cho toàn xã hội, chúng ta hãy chung tay phát hiện và điều trị lao cho tất cả mọi người. Hơn nữa, yếu tố quan trọng nhất trong công tác phòng chống lao là phải làm thay đổi nhận thức, nâng cao hiểu biết của người dân về bệnh lao. Chương trình chống lao ở các tỉnh, thành phố trực thuộc trung ương đã đẩy mạnh xã hội hóa, nhiều hình thức truyền thông giáo dục sức khỏe về bệnh lao được thực hiện trong toàn dân. Nhờ các hoạt động truyền thông tư vấn trong quá trình điều trị nên nhận thức người dân tăng lên

rõ rệt, tỷ lệ bệnh nhân bỏ điều trị giảm dần. Bên cạnh đó, cần chú trọng đầu tư các công nghệ kỹ thuật và dịch vụ để phát hiện sớm và điều trị hiệu quả bệnh lao, máy Gene - Xpert xác định vi khuẩn lao sẽ được triển khai một cách có hiệu quả.

Việc điều trị cho các bệnh nhân lao kháng đa thuốc có thể được thực hiện ngay tại địa phương nghèo về nguồn lực. Tùy vào tổ chức và nguồn lực mà việc điều trị có thể thực hiện theo cách dựa vào bệnh viện hay dựa vào cộng đồng. Những thành viên cộng đồng được tập huấn, được giám sát liên tục có thể đóng vai trò quan trọng trong chương trình kiểm soát bệnh lao kháng đa thuốc. Không tuân thủ điều trị của bệnh nhân là một trong những nguyên nhân hàng đầu dẫn tới kết quả điều trị kém. Có rất nhiều lý do khiến bệnh nhân không hợp tác điều trị, phần lớn vì trở ngại về kinh tế xã hội. Bệnh nhân sẽ hợp tác điều trị hơn nếu nhận được các biện pháp hỗ trợ cần thiết. Các biện pháp hỗ trợ bao gồm giám sát DOT, hỗ trợ tình cảm và quản lý sớm và hiệu quả những phản ứng phụ của thuốc. Không thể coi nhẹ nguồn nhân lực cần thiết để thực hiện những biện pháp hỗ trợ này. Việc cung cấp các biện pháp hỗ trợ nói trên được xem là một phần thiết yếu của chương trình điều trị lao kháng đa thuốc trên phạm vi toàn quốc.

Nguồn:

** Báo cáo tổng kết hoạt động chống lao năm 2014 và phương hướng năm 2015.*

** Có sử dụng tài liệu của đồng nghiệp.*

*.