

TÍNH KHÁNG THUỐC CỦA M. TUBERCULOSIS Ở NGƯỜI BỆNH CÓ XPERT MTB/RIF KHÁNG RIFAMPICIN ĐƯỢC ĐIỀU TRỊ PHÁC ĐỒ NGẮN HẠN

Nguyễn Thị Liên Hà^{1,✉}, Vũ Quốc Đạt¹, Nguyễn Bình Hòa²
Nguyễn Thu Anh³, Gregory Fox⁴

¹Trường Đại học Y Hà Nội

²Bệnh viện Phổi Trung ương

³Viện Đại học Sydney, Việt Nam

⁴Đại học Sydney, Australia

Sự xuất hiện của bệnh lao đa kháng thuốc làm phức tạp đáng kể những nỗ lực nhằm kiểm soát dịch bệnh lao toàn cầu. Mục tiêu nghiên cứu nhằm mô tả đặc điểm kháng kháng sinh của *Mycobacterium tuberculosis* ở người bệnh có kết quả Xpert MTB/RIF kháng Rifampicin tại Việt Nam. Nghiên cứu mô tả, hồi cứu trên 752 người bệnh lao có kết quả Xpert MTB/RIF kháng với Rifampicin, nhận điều trị phác đồ ngắn hạn tại 35 cơ sở y tế trong Chương trình Quản lý Lao kháng thuốc ở 7 tỉnh tại Việt Nam. Trong số đó, có 118 trường hợp phân lập được *M. tuberculosis* và làm kháng sinh đồ. Tỷ lệ *M. tuberculosis* kháng từng loại kháng sinh chống lao hàng 2 là Moxifloxacin (6,96%); Amikacin (3,39%); Ofloxacin/Levofloxacin (3,51%); Kanamycin (3,39%); Capreomycin (3,39%). Có 3 thuốc chưa xuất hiện tình trạng đề kháng là Ethionamide, Bedaquiline và Delamanid. Nghiên cứu chỉ ra sự cần thiết phải theo dõi tính nhạy cảm với các thuốc chống lao hàng hai và cá thể hóa phác đồ điều trị cho những người kháng thuốc chống lao hàng một.

Từ khóa: Lao kháng Rifampicin, Lao đa kháng, kháng sinh đồ, phác đồ ngắn hạn.

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Theo báo cáo của Tổ chức Y tế Thế giới (WHO), mặc dù đã đạt được một số thành tựu đáng kể trong công tác chống lao trong thời gian qua, bệnh lao vẫn đang tiếp tục là một trong các vấn đề sức khỏe cộng đồng chính trên toàn cầu.¹ Theo WHO, phân loại bệnh nhân dựa vào tính kháng thuốc, bệnh lao được chia thành lao kháng Rifampicin (là các trường hợp kháng với Rifampicin, có hoặc không kháng thêm với các thuốc lao khác kèm theo); lao đa kháng thuốc (kháng đồng thời với ít nhất hai thuốc chống lao là Isoniazid và Rifampicin);

tiền siêu kháng (lao đa kháng có kháng thêm với hoặc bất cứ thuốc nào thuộc nhóm Fluoroquinolone hoặc với ít nhất một trong ba thuốc tiêm hàng hai) và siêu kháng thuốc (lao đa kháng có kháng thêm với bất cứ thuốc nào thuộc nhóm Fluoroquinolone và với ít nhất một trong ba thuốc tiêm hàng hai). Ước tính trên toàn thế giới mỗi năm có khoảng 484.000 người mắc lao đa kháng thuốc/lao kháng Rifampicin (MDR/RR-TB). Trong đó, khoảng 78% người mắc lao đa kháng thuốc (Multi drug resistant TB, MDR-TB), kháng đồng thời với cả hai loại thuốc chống lao chủ yếu Rifampicin và Isoniazid. Gần 100.000 người bệnh mắc lao kháng Rifampicin (RR-TB), cần được phát hiện và điều trị.² Sự xuất hiện trong hai thập kỷ qua của bệnh lao đa kháng thuốc, hay bệnh lao do các chủng *M. tuberculosis* kháng

Tác giả liên hệ: Nguyễn Thị Liên Hà

Trường Đại học Y Hà Nội

Email: nguyenvlienhaha@hmu.edu.vn

Ngày nhận: 17/05/2024

Ngày được chấp nhận: 28/05/2024

với Isoniazid và Rifampicin, có hoặc không kháng với các tác nhân khác, đã làm phức tạp đáng kể những nỗ lực nhằm kiểm soát dịch bệnh lao toàn cầu.³ Ở các quốc gia có dữ liệu giám sát, 9,5% trường hợp mắc lao đa kháng thuốc cũng đã đề kháng với các thuốc chống lao hàng hai thuộc hai nhóm thuốc chống lao quan trọng nhất là nhóm fluoroquinolones và các thuốc chống lao hàng hai dạng tiêm (SLI). Các vi khuẩn lao siêu kháng thuốc (XDR) có đề kháng với các phối hợp thuốc khác trong phác đồ thường được sử dụng để điều trị bệnh lao kháng rifampicin.

Theo báo cáo của WHO năm 2020, Việt Nam đứng thứ 11 trong số 30 nước có gánh nặng bệnh lao kháng đa thuốc cao nhất thế giới.⁴ Ước tính sẽ có khoảng 8.400 bệnh nhân mắc lao đa kháng thuốc và lao kháng Rifampicin ở Việt Nam mỗi năm.⁵ Do đó, hiểu được tình trạng kháng kháng sinh của vi khuẩn lao kháng Rifampicin hoặc vi khuẩn lao đa kháng thuốc có thể giúp kiểm soát được bệnh này. Việc triển khai rộng rãi xét nghiệm kháng sinh đồ với các thuốc kháng lao hàng hai còn nhiều hạn chế ở Việt Nam. Xét nghiệm đòi hỏi chi phí cao, cơ sở vật chất cũng như kỹ thuật viên phải có trình độ chuyên môn tốt, hoặc trang thiết bị cũng như nhân lực để vận chuyển mẫu đến nơi có thể thực hiện được xét nghiệm kháng sinh đồ này. Mặc dù, các phác đồ điều trị tiêu chuẩn cho bệnh lao kháng Rifampicin có thể chữa khỏi bệnh, nhưng các phác đồ có sử dụng các thuốc không hiệu quả sẽ làm giảm khả năng thành công, tăng nguy cơ có các biến cố bất lợi không mong muốn, gia tăng tình trạng kháng thuốc và các chi phí y tế đi kèm. Mục tiêu nghiên cứu nhằm mô tả một số đặc điểm kháng kháng sinh với các thuốc kháng lao hàng hai của *M. tuberculosis* ở người bệnh có kết quả Xpert MTB/RIF kháng Rifampicin tại Việt nam.

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP

1. Đối tượng

Người bệnh được chẩn đoán mắc lao kháng Rifampicin (RR - TB), nhận điều trị phác đồ ngắn hạn (có có Bedaquiline hoặc Amikacin) thời gian từ 9 - 11 tháng.

Chúng tôi lựa chọn tất cả các bệnh nhân thỏa mãn các tiêu chí sau:

- Người bệnh từ 15 tuổi trở lên được chẩn đoán xác định là lao phổi, hoặc lao ngoài phổi kháng Rifampicin dựa trên kết quả Xpert MTB/RIF kháng với Rifampicin.⁶

- Được điều trị lao bằng phác đồ ngắn hạn có Bedaquiline hoặc Amikacin trong thời gian 9 - 11 tháng theo hướng dẫn chẩn đoán và điều trị Lao kháng thuốc.⁶

- Người bệnh đồng ý tham gia nghiên cứu.

Tiêu chuẩn chẩn đoán xác định lao phổi:

Có các triệu chứng trên lâm sàng và cận lâm sàng nghĩ đến bệnh lao và xác định sự có mặt của vi khuẩn lao trong đờm, dịch phế quản, dịch dạ dày.

Tiêu chuẩn chuẩn đoán xác định lao ngoài phổi:

Các triệu chứng, dấu hiệu ở cơ quan ngoài phổi nghi bệnh và tìm thấy vi khuẩn lao bằng kỹ thuật nhuộm soi trực tiếp, nuôi cấy, Xpert MTB/RIF (với bệnh phẩm dịch não tủy, đờm, dịch phế quản, dịch dạ dày).

Tiêu chuẩn loại trừ

Có đồng nhiễm với các Mycobacteria khác không phải vi khuẩn lao.

2. Phương pháp

Thiết kế nghiên cứu

Nghiên cứu mô tả cắt ngang.

Thời gian nghiên cứu

Từ tháng 1/2020 đến tháng 12/2023.

Địa điểm nghiên cứu

Tại 35 cơ sở y tế trong Chương trình Quản lý Lao kháng thuốc ở 07 tỉnh đại diện ở Việt Nam có tỷ lệ lao kháng thuốc cao theo kết quả điều tra của chương trình phòng chống lao Quốc gia, gồm Hà Nội (Bệnh viện Phổi Hà Nội); Thanh Hóa (Bệnh viện Phổi Thanh Hóa); Đà Nẵng (Bệnh viện Phổi Đà Nẵng); Hồ Chí Minh (19 tổ chống lao các quận); An Giang (11 tổ chống lao các huyện, thành phố); Cần Thơ (Bệnh viện Lao và Bệnh phổi Cần Thơ); Tiền Giang (Bệnh viện Lao và Bệnh phổi Tiền Giang). Các địa điểm nghiên cứu được chọn đại diện cho cả khu vực nông thôn và thành thị của Việt Nam.

Tổng số 752 người bệnh đủ tiêu chuẩn được lựa chọn vào nghiên cứu.

Chỉ số nghiên cứu:

Bao gồm các chỉ số nhân khẩu học (tuổi, giới); tiền sử tiếp xúc nguồn lao, tình trạng nhiễm lao, phân loại bệnh lao hiện tại. Mức độ thiếu máu được định nghĩa theo tiêu chuẩn của Tổ chức Y tế Thế giới cho người trưởng thành như sau: thiếu máu nặng ($Hb < 8,0$ g/dL), thiếu máu trung bình ($Hb: 8,0$ g/dL - $10,9$ g/dL), thiếu máu nhẹ ($Hb: 11,0$ - $12,9$ g/dL đối với nam và $11,0$ - $11,9$ g/dL đối với nữ.⁷ Các thông tin xét nghiệm X-quang phổi, kết quả vi sinh AFB, kháng sinh đồ được trích xuất từ hồ sơ bệnh án bệnh nhân tại cơ sở.

Kháng sinh đồ vi khuẩn lao:

Chủng *M. tuberculosis* từ bệnh phẩm có kết quả nuôi cấy trong môi trường lỏng (MGIT) dương tính được cấy chuyển sang môi trường đặc để thực hiện kỹ thuật kháng sinh đồ theo phương pháp tỷ lệ theo quy trình chuẩn. Làm kháng sinh đồ, tính độ nhạy cảm của vi khuẩn lao với thuốc chống lao theo phương pháp tỷ lệ gián tiếp của Canetti - Grosset. Chủng đối chứng là chủng vi khuẩn lao Quốc tế H37RV. Đọc và đánh giá kết quả nhạy cảm kháng sinh

được thực hiện sau 28 - 40 ngày.⁸

Xử lý số liệu

Số liệu được nhập vào phần mềm nhập liệu điện tử REDCap (quản lý tại Đại học Sydney, Australia) và xử trí trên phần mềm STATA 17.0. Các chỉ số nghiên cứu được thể hiện theo tỷ lệ % (biến phân loại), trung vị/trung bình.

3. Đạo đức nghiên cứu

Nghiên cứu được Hội đồng Đạo đức Nghiên cứu Y sinh học - Trường Đại học Y Hà Nội chấp thuận theo giấy chứng nhận chấp thuận khía cạnh đạo đức với đề tài nghiên cứu khoa học và công nghệ số 864/GCN-HĐĐĐNCYSH-ĐHYHN ngày 31/3/2023.

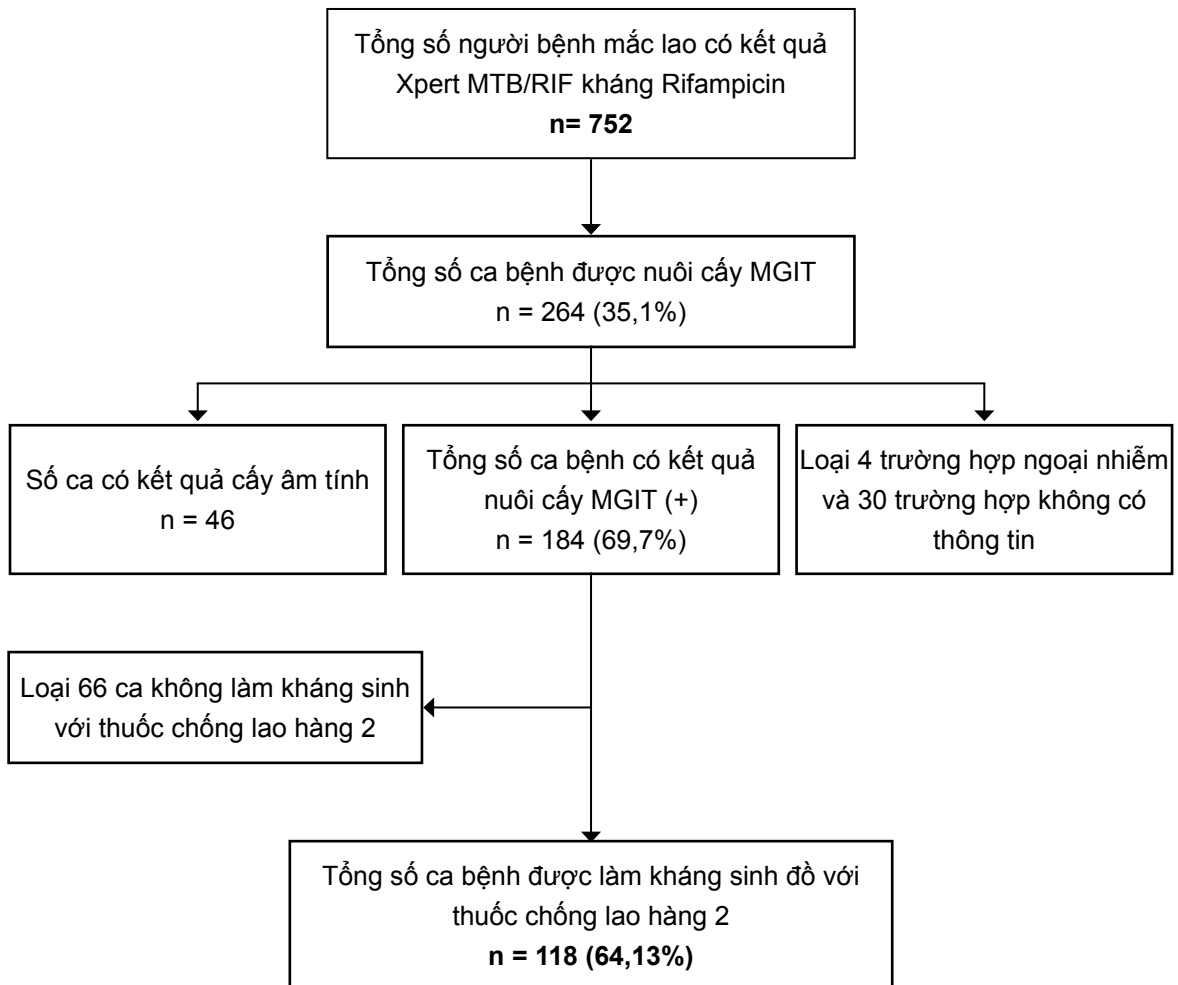
III. KẾT QUẢ

Trong giai đoạn từ tháng 1/2020 đến tháng 12/2023 có tổng số 752 trường hợp nhiễm lao có kết quả xét nghiệm Xpert MTB/RIF kháng với Rifampicin đủ tiêu chuẩn được đưa vào nghiên cứu. Có 264 trường hợp được thực hiện xét nghiệm nuôi cấy trên môi trường lỏng MGIT, trong đó 184 trường hợp dương tính với *M. tuberculosis* (69,7%). Kháng sinh đồ với các thuốc chống lao hàng hai được thực hiện thành công cho 118 trường hợp. Sơ đồ 1 cho thấy sơ đồ nghiên cứu và số người có kết quả kháng sinh đồ.

Chúng tôi phân tích 752 trường hợp người bệnh có kết quả Xpert MTB/RIF kháng với Rifampicin, tuổi trung vị là 44 tuổi. Bệnh nhân trong nghiên cứu phân bố từ 16 đến 84 tuổi, tập trung nhiều nhất ở nhóm tuổi 40 - 59 (chiếm 45,33%), tiếp theo là nhóm tuổi từ 16 - 39 (chiếm 37,6%). 71,68% đối tượng nghiên cứu là nam giới. Có 18,09% trường hợp đã/đang sống cùng nhà với người được khẳng định mắc lao. Có 24/750 trường hợp đồng nhiễm HIV/lao chiếm 3,19%. Tỷ lệ lao phổi chiếm cao nhất (98,54%) trong quần thể nghiên cứu, có 4 trường hợp (0,53%) lao ngoài phổi và 5 trường

hợp (0,66%) mắc cả lao phổi và lao ngoài phổi (Bảng 1). Trong 752 trường hợp nghiên cứu có 57,98% (436/752) trường hợp nhiễm lao mới, chiếm tỷ lệ cao nhất, tiếp theo là nhóm lao tái phát sau khi hoàn thành đủ liệu trình điều trị, chiếm 32,05% và nhóm điều trị lại sau thất bại điều trị. Có 1,73% tái phát lao sau bỏ trị (Biểu đồ 1). Về tình trạng thiếu máu, có 28,19% trường hợp có biểu hiện thiếu máu trên xét nghiệm, trong đó 1,46% trường hợp có thiếu máu nặng. Có 97,99% có triệu chứng bất thường trên phim X-quang phổi phù hợp với bệnh cảnh lao. 67,8% trường hợp có xét nghiệm AFB đờm dương tính (Bảng 2).

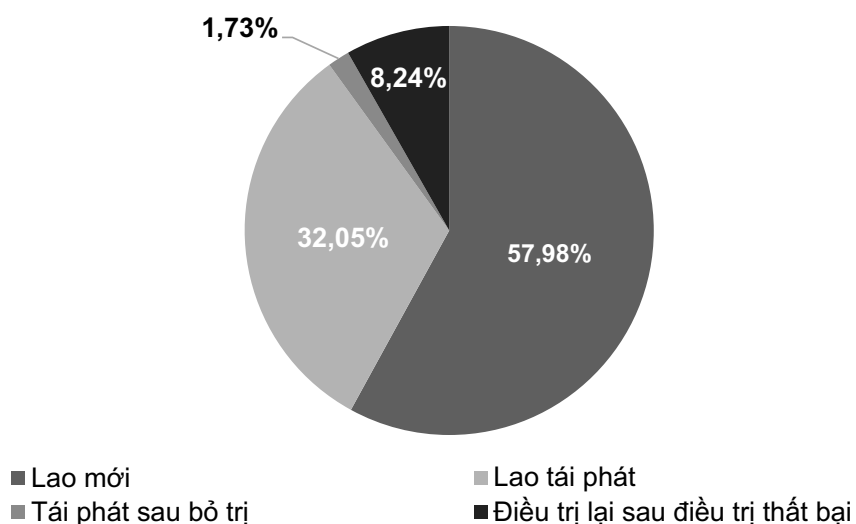
Có 118 trường hợp có kết quả kháng sinh đồ với các thuốc kháng lao hàng hai. Trong đó, tình trạng kháng một loại thuốc được quan sát thấy ở 3 trường hợp, đều là các trường hợp kháng Moxifloxacin; có 2 trường hợp kháng 2 thuốc, 1 trường hợp kháng 3 thuốc, 1 trường hợp kháng 4 thuốc và 2 trường hợp kháng 5 thuốc. Tỷ lệ kháng từng loại kháng sinh là Moxifloxacin (6,96%); Amikacin (3,39%); Ofloxacin/Levofloxacin (3,51%); Kanamycin (3,39%); Capreomycin (3,39%). Có 3 thuốc chưa xuất hiện tình trạng đề kháng là Ethionamide, Bedaquiline và Delamanid. Kết quả được trình bày ở Bảng 3 và Biểu đồ 2.



Sơ đồ 1. Sơ đồ nghiên cứu

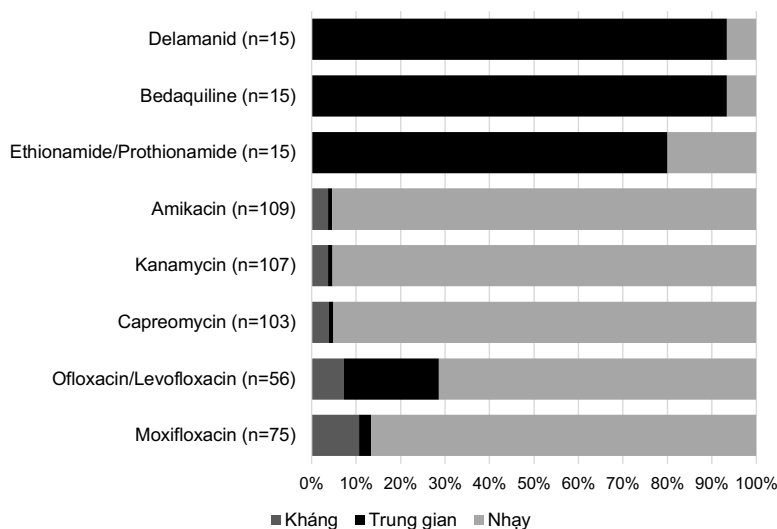
Bảng 1. Đặc điểm dịch tễ nhóm nghiên cứu

Đặc điểm dịch tễ	Số lượng (%)
Tuổi	
16 - 39	282 (37,6)
40 - 59	340 (45,33)
≥ 60	128 (17,07)
Giới	
Nam	539 (71,68)
Nữ	213 (28,32)
Tiền sử có tiếp xúc với nguồn lao	136 (18,09)
Phân loại lao	
Lao phổi	741 (98,54)
Lao ngoài phổi	4 (0,53)
Lao toàn thể	5 (0,66)
Không có thông tin	2 (0,27)
Đồng nhiễm HIV	24 (3,19)

**Biểu đồ 1. Tình trạng nhiễm lao**

Bảng 2. Đặc điểm cận lâm sàng của người bệnh mắc lao kháng Rifampicin/đa kháng thuốc

Đặc điểm cận lâm sàng	Số lượng (%)
Hemoglobin (g/dl)	
Trung bình ($X \pm SD$)	16,01 \pm 0,83 (95%CI: 14,4 - 17,6)
Thiếu máu nặng	11 (1,46)
Thiếu máu trung bình	60 (7,98)
Thiếu máu nhẹ	141 (18,75)
Không thiếu máu	349 (46,41)
Không có thông tin	191 (25,40)
Xquang ngực	
Bình thường	2 (0,5)
Có các dấu hiệu phù hợp chẩn đoán lao phổi	388 (97,99)
Bất thường nhưng dấu hiệu không phù hợp chẩn đoán lao phổi	8 (2,01)
AFB dương tính	
1+	171 (42,69)
2+	90 (22,61)
3+	74 (18,59)
Ít Vk trên tiêu bản nhuộm (1-9 AFB)	59 (14,82)
Không có thông tin	4 (1,0)
Cấy MGIT dương tính	184 (69,7)

**Biểu đồ 2. Tỷ lệ kháng các thuốc kháng lao hàng hai của nhóm người bệnh mắc lao kháng Rifampicin**

Bảng 3. Đặc điểm kháng kháng sinh với các thuốc chống lao hàng hai của người bệnh có Xpert MTB/RIF kháng với Rifampicin

Tình trạng kháng thuốc lao	Thuốc	Số chủng phân lập
Nhạy với tất cả thuốc		0
Kháng 1 thuốc		3
	Moxifloxacin	3
Kháng 2 thuốc		2
	Moxifloxacin; Ofloxacin/Levofloxacin	2
Kháng 3 thuốc	Amikacin; Kanamycin; Capreomycin	1
Kháng 4 thuốc	Moxifloxacin; Amikacin; Kanamycin; Capreomycin	1
Kháng 5 thuốc	Moxifloxacin; Ofloxacin/Levofloxacin; Amikacin; Kanamycin; Capreomycin	2

IV. BÀN LUẬN

Giá trị của Xpert MTB/RIF ngoài chẩn đoán nhanh vi khuẩn lao còn có thể chỉ định để phát hiện tình trạng kháng Rifampicin. Các bệnh nhân được chẩn đoán lao kháng Rifampicin trong nghiên cứu của chúng tôi có độ tuổi trung vị là 41 tuổi, chiếm tỷ lệ cao nhất là nhóm tuổi trung niên (từ 40 đến 59 tuổi), chiếm 45,33%. Nghiên cứu của tác giả Nguyễn Hữu Thành tại Việt nam cũng cho thấy độ tuổi trung bình của lao đa kháng là 48 tuổi và độ tuổi lao động chính chiếm đa số⁹. Tác giả Suarez đã nghiên cứu các yếu tố ảnh hưởng đến nguy cơ mắc lao đa kháng, kết quả phân tích đa biến cho thấy những bệnh nhân đã từng điều trị bệnh lao trước đó, ở độ tuổi 45 - 64 hoặc không có tiền sử lạm dụng rượu có nhiều khả năng mắc lao đa kháng hơn. Các yếu tố giới tính, tiền sử tiếp xúc với bệnh nhân lao, xét nghiệm đờm, vị trí mắc lao không phải yếu tố ảnh hưởng đến nguy cơ mắc lao đa kháng.¹⁰ Tuy nhiên, trong nghiên cứu của chúng tôi, trong số các bệnh nhân lao kháng Rifampicin/lao đa kháng, tỷ lệ lao mới

chiếm cao nhất với 57,98%, tỷ lệ bệnh nhân đã từng điều trị trước đó chỉ chiếm 9,97%. Một số nghiên cứu cũng chỉ ra rằng thiếu máu là triệu chứng thường gặp trong lao đa kháng. Tỷ lệ thiếu máu có thể lên đến 71% ở các bệnh nhân lao đa kháng.¹¹ Trong nghiên cứu của chúng tôi, tỷ lệ thiếu máu chỉ chiếm 28,19%, trong đó thiếu máu nặng chiếm 1,46%.

Hướng dẫn điều trị bệnh lao kháng Rifampicin khuyến nghị nên sử dụng ít nhất năm loại thuốc trị lao hiệu quả, bao gồm fluoroquinolone thế hệ mới, SLI (Second-line injectable - Các thuốc hàng 2 dạng tiêm) và Pyrazinamide.¹² Trong nghiên cứu của chúng tôi, trong số 752 bệnh nhân có kết quả Xpert MTB/RIF kháng Rifampicin, có 118 trường hợp được làm kháng sinh đồ với các thuốc chống lao hàng hai sau khi có kết quả cấy MGIT dương tính. Một số nghiên cứu khác trên thế giới cũng đã chỉ ra rằng, trong số những bệnh nhân lao kháng Rifampicin, tình trạng kháng thuốc thế hệ thứ hai khá phổ biến.¹³ Tỷ lệ kháng chung của các thuốc SLI ở

Trung quốc lên đến 15% và ở Nam phi là 12%.¹³ Cũng trong nghiên cứu tại Trung Quốc, tỷ lệ kháng của Ofloxacin là 25% và Pyrazinamide là 43%.¹³ Tỷ lệ này ở Nam Phi lần lượt là 12 - 18% và 39 - 49%.¹³ Trong nghiên cứu của chúng tôi, tỷ lệ kháng các thuốc nhóm Fluoroquinolon bao gồm Moxifloxacin là 6,96% và Ofloxacin/Levofloxacin là 3,51%. Các thuốc thế hệ sau như bedaquiline và delamanid hiện vẫn được coi là có hiệu quả trong điều trị các bệnh nhân mắc lao kháng Rifampicin.¹⁴ Trong nghiên cứu này, chúng tôi chưa phát hiện trường hợp nào kháng với các thuốc Bedaquiline, Delamanid và Ethionamide/Prothionamide.

Mỗi loại thuốc trong số năm loại thuốc trong phác đồ như vậy đều có đóng góp quan trọng. Trong các phân tích tổng hợp dữ liệu quan sát, độ nhạy cảm với fluoroquinolone có liên quan đến sự gia tăng gấp ba lần tỷ lệ thành công điều trị của phác đồ điều trị lao đa kháng thông thường; trong khi đó hiệu quả của từng loại SLI và pyrazinamide làm tăng tỷ lệ thành công của phác đồ khoảng hai lần.^{15,16} Ngoài ra, việc bổ sung thêm thuốc vào phác đồ: bao gồm 5 loại thuốc hiệu quả thay vì 4 và 6 loại thuốc, có thể giúp cải thiện hơn nữa đáp ứng điều trị.¹⁶ Biết rằng, đáp ứng điều trị được cải thiện khi lựa chọn từng loại thuốc hiệu quả, nên việc đảm bảo rằng bệnh nhân lao kháng Rifampicin nhận được đủ số lượng thuốc hiệu quả phải là ưu tiên hàng đầu. Chính vì vậy, việc lựa chọn thuốc vào phác đồ điều trị theo kinh nghiệm chỉ nên được áp dụng khi tình trạng kháng từng thuốc thành phần trong phác đồ lựa chọn là hiếm gặp.¹³ Trong nghiên cứu của chúng tôi có 2 trường hợp kháng với 5 loại thuốc kháng lao bậc 2 - kháng đồng thời với nhóm Fluoroquinolon và SLI. Cả 2 trường hợp này đều mắc lao phổi, mới nhiễm lao lần đầu và không nhiễm HIV. Chỉ có 1 trường hợp có sống cùng với người mắc lao, trường hợp còn lại không xác định được nguồn lây. Ngoài

ra trong nghiên cứu có 2 trường hợp kháng 2 thuốc; 1 trường hợp kháng 3 thuốc và 1 trường hợp kháng 4 thuốc trong số các thuốc kháng lao. Trong nghiên cứu tại Trung Quốc, tỷ lệ kháng đồng thời với nhóm Fluoroquinolon và SLI là 8%, còn ở Nam Phi tỷ lệ này là 7 - 10%.^{17,18}

Hạn chế của nghiên cứu này là chúng tôi chỉ chọn các đối tượng nhận điều trị phác đồ ngắn hạn, xét nghiệm kháng sinh đồ với các thuốc chống lao hàng 2 trong nghiên cứu chưa được làm đồng bộ vì vậy kết quả này có thể thấp hơn tỷ lệ kháng thuốc trên thực tế.

V. KẾT LUẬN

Tỷ lệ vi khuẩn lao kháng thuốc trong bối cảnh gánh nặng bệnh Lao còn cao tại Việt nam nhấn mạnh sự cần thiết phải thực hiện xét nghiệm độ nhạy cảm với các thuốc chống lao hàng hai đối với mọi bệnh nhân có kết quả nuôi cấy dương tính với vi khuẩn lao. Chẩn đoán sớm lao đa kháng có thể ngăn ngừa việc điều trị bằng phác đồ không phù hợp và cải thiện tiên lượng của người bệnh, góp phần làm giảm lây truyền các chủng lao đa kháng và kiểm soát bệnh lao kháng thuốc.

Lời cảm ơn

Chúng tôi xin bày tỏ lòng biết ơn sâu sắc đối với các cán bộ của nghiên cứu VSMART, Bệnh viện Phổi Trung ương, các bệnh nhân tham gia nghiên cứu, các cơ sở điều trị.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. World Health Organization. Global Tuberculosis Report 2021; doi:<https://www.who.int/publications/i/item/9789240037021>.
2. WHO. Companion handbook to the WHO guidelines for the programmatic management of drug-resistant tuberculosis [Internet]. Geneva, Switzerland;. 2015; doi:<https://www.who.int/publications/i/item/9789241548809>.

3. Gandhi NR NP, Dheda K, Schaaf HS, Zignol M, Van Soolingen D, et al. Multidrug-resistant and extensively drug-resistant tuberculosis: a threat to global control of tuberculosis. *Lancet Infect Dis*. 2010; 375: 1830-43. doi:doi:10.1016/S01406736(10)60410-2.
4. World Health Organization. Global Tuberculosis Report 2020;doi:https://www.who.int/publications/i/item/9789240013131.
5. World Health Organization. Global Tuberculosis Report 2022;doi:https://www.who.int/teams/global-tuberculosis-programme/tb-reports/global-tuberculosis-report-2022.
6. Bộ Y Tế. Cập nhật hướng dẫn điều trị bệnh Lao kháng thuốc *Ban hành kèm theo Quyết định số 2760/QĐ-BYT ngày 03/6/2021 của Bộ trưởng Bộ Y tế*. 2021;
7. Organization. WH. Haemoglobin concentrations for the diagnosis of anaemia and assessment of severity. *Published online*. 2011; doi:https://www.who.int/publications/i/item/WHO-NMH-NHD-MNM-11.1.
8. Bộ y tế. *Hướng dẫn quy trình thực hành chuẩn xét nghiệm vi khuẩn lao*. Nhà xuất bản y học.; 2014.
9. Nguyễn Hữu Thành PT, Trần Ngọc Dung, và cs. Tình hình lao đa kháng và kết quả điều trị trong 3 năm 2018-2020 tại tỉnh Đồng Tháp. *Tạp chí Y học Việt Nam*. 2023; Số 1 Tháng 10.
10. Suárez-García I, Rodríguez-Blanco A, Vidal-Pérez JL, et al. Risk factors for multidrug-resistant tuberculosis in a tuberculosis unit in Madrid, Spain. *European Journal of Clinical Microbiology & Infectious Diseases*. 2009/04/01 2009; 28(4): 325-330. doi:10.1007/s10096-008-0627-y.
11. Aboubacar Sidiki Magassouba MD, Younoussa Sylla, et al. Anaemia and associated factors in multidrug-resistant tuberculosis patients at initiation of treatment in the Republic of Guinea. *African Journal of Medical and Health Sciences*. 2022; 22(4),: 28-34. doi:10.5897/AJMHS2021.0199.
12. Organization WH. WHO treatment guidelines for drug-resistant tuberculosis: 2022 update [Internet]. 2022; doi:https://www.who.int/publications/i/item/9789240063129.
13. Emily A. Kendall TC, Carole D. Mitnick, David W. Dowdy,. Second line drug susceptibility testing to inform the treatment of rifampin-resistant tuberculosis: a quantitative perspective. *International Journal of Infectious Diseases*. 2017; 56: 185-189. doi:https://doi.org/10.1016/j.ijid.2016.12.010.
14. A.S. Pym AHD, S.-J. Tang, F. Conradie, M. Danilovits, C. Chuchottaworn, et al. Bedaquiline in the treatment of multidrug- and extensively drug-resistant tuberculosis. *Eur Respir J*. 2016; 47: 564-574.
15. M.L. Bastos HH, K. Weyer, L. Garcia-Garcia, V. Leimane, C.C. Leung, et al. Treatment outcomes of patients with multidrug-resistant and extensively drug-resistant tuberculosis according to drug susceptibility testing to first- and second-line drugs: an individual patient data meta-analysis. *Clin Infect Dis*. 2014; 59: 1364-1374.
16. C.M. Yuen EVK, T. Tupasi, J.C. Caoili, M.V.D. Walt, C. Kvasnovsky, et al. Association between Regimen Composition and Treatment Response in Patients with Multidrug-Resistant Tuberculosis: A Prospective Cohort Study. *PLOS Med*. 2015; 12: e1001932.
17. Y. Zhao SX, L. Wang, D.P. Chin, S. Wang, G. Jiang, et al. National survey of drug-resistant tuberculosis in China. *N Engl J Med*. 2012; 366: 2161-2170.
18. H.M. Said MMK, N.A. Ismail, M. Mphahlele, K. Baba, S.V. Omar, et al. Molecular characterization and second-line antituberculosis drug resistance patterns of multidrug-resistant Mycobacterium tuberculosis isolates from the northern region of South Africa. *J Clin Microbiol*. 2012;50:2857-2862.

Summary

DRUG RESISTANCE OF *M. TUBERCULOSIS* IN PATIENTS WITH RIFAMPICIN-RESISTANT XPERT MTB/RIF TREATED WITH A SHORT-TERM REGIMEN

Over the past two decades, the emergence of multidrug-resistant tuberculosis has significantly complicated global efforts to control the tuberculosis epidemic. This study aims to describe the antibiotic resistance profiles of *Mycobacterium tuberculosis* in Vietnamese patients with Rifampicin resistance by Xpert MTB/RIF. We conducted a descriptive, retrospective study on 752 tuberculosis patients with Rifampicin resistance by Xpert MTB/RIF who received a short-course treatment at 35 medical facilities as part of the Resistant TB Management Program in 7 provinces in Vietnam. Among them, 118 cases with isolated *M. tuberculosis* strains and had antibiotic resistance profiles, the rate of *M. tuberculosis* resistant to each drug of second-line anti-tuberculosis antibiotic is Moxifloxacin (6.96%); Amikacin (3.39%); Ofloxacin/Levofloxacin (3.51%); Kanamycin (3.39%); Capreomycin (3.39%). Ethionamide, Bedaquiline, and Delamanid were not resistant. Given the high rate of drug-resistant *M. tuberculosis* and the high burden of tuberculosis in Vietnam, it is important to collect the susceptibility data for key second line drugs to monitor the drug resistance trend and individualize the treatment regimen for those who have resistance to first-line anti-tuberculosis.

Keywords: Rifampicin resistant tuberculosis, multidrug-resistant tuberculosis, antibiogram, short-course regimen.