

Vi khuẩn lao không điển hình: tác nhân có cần đặc biệt lưu ý trong bối cảnh quản lý bệnh nhân giãn phế quản tại Việt Nam?

ThS.BS. Nguyễn Hồ Lam¹, TS.BS. Phạm Hùng Vân², PGS.TS.BS Trần Văn Ngọc¹

¹Bộ môn Nội – Đại học Y Dược TP. Hồ Chí Minh

²Đại học Y Phan Châu Trinh và công ty Nam-Khoa Biotek

Tóm Tắt

Nhiễm trùng là một trong bốn khía cạnh (bên cạnh rối loạn thanh lọc đường thở, tình trạng tăng viêm và phá huỷ cấu trúc phổi) cần được chú ý khi điều trị bệnh nhân giãn phế quản. Những tác nhân được đề cập liên quan vấn đề nhiễm trùng ở bệnh nhân giãn phế quản bao gồm vi trùng, vi nấm, virus và vi khuẩn lao không điển hình (NTM). Trong đó, NTM cho thấy có mối liên quan đặc biệt với giãn phế quản: (1) có thể là nguyên nhân dẫn đến giãn phế quản và (2) cũng có thể là hậu quả nhiễm trùng thêm và làm tiến triển bệnh trên bệnh nhân có giãn phế quản trước đó. Do đó, việc nhận diện và điều trị NTM có thể mang lại lợi ích nhất định cho bệnh nhân giãn phế quản. Hơn thế nữa, việc sử dụng macrolide kéo dài nhằm điều hoà tình trạng viêm và phòng ngừa đợt cấp ở bệnh nhân giãn phế quản có thể dẫn đến tình trạng đề kháng thuốc khi mà NTM không được đánh giá. Những câu hỏi đặt ra: “Liệu rằng nhiễm NTM có phổ biến trong bối cảnh bệnh nhân giãn phế quản tại Việt Nam?”, cũng như “Vấn đề chẩn đoán và điều trị có những khó khăn và thách thức như thế nào?”. Chúng tôi xin mô tả bước đầu tình hình nhiễm NTM ở bệnh nhân giãn phế quản Việt Nam cũng như chia sẻ vấn đề điều trị hiện tại qua những ca lâm sàng.

Abstract

Nontuberculous mycobacteria: should the pathogen be concerned carefully when managing patients with bronchiectasis in Vietnam?

Infection is one of four aspects (others including airway dysfunction, inflammatory response, and lung destruction) relating to treatment for bronchiectasis patients. The suggested organisms associated with the infection among bronchiectasis patients include bacteria, fungus, virus and nontuberculous mycobacteria (NTM). Meanwhile, NTM showed the special relationship with bronchiectasis: (1) may be the etiology of bronchiectasis and (2) can be the superinfection and to make progression of pre-existing

bronchiectasis. Therefore, detection and treatment of NTM could obtain the efficiency in bronchiectasis patients. Moreover, the prolonged use of macrolide to correct excessive inflammation and prevent exacerbation among bronchiectasis patients could induce resistance when no detection of NTM at the initial evaluation. There are questions required such as “What is the prevalence of NTM infection among bronchiectasis patients in Vietnam?” or “How is its diagnosis and treatment difficulty and challenge?”. We would like to present the initial result relating to the prevalence of NTM infection among Vietnamese patients with bronchiectasis, accompanied with the management of several cases be shared.

Giãn phế quản (GPQ) là một bệnh hô hấp mạn tính phức tạp được xác định chẩn đoán dựa trên tiêu chuẩn cả về lâm sàng và hình ảnh học. Ho khạc đàm hằng ngày là một triệu chứng thường gặp của bệnh cùng với đặc điểm GPQ không hồi phục được nhận diện trên chụp cắt lớp vi tính ngực sẽ giúp xác định chẩn đoán bệnh. Những đặc điểm chìa khoá của bệnh bao gồm tình trạng nhiễm trùng mạn tính và tái phát, rối loạn chức năng thanh lọc đường thở, viêm mạn tính và sự phá huỷ nhu mô đưa đến sự tiến triển bệnh cũng như tạo ra một vòng xoắn bệnh lý. Nhiễm trùng là một khía cạnh quan trọng cần được chú ý khi điều trị bệnh nhân GPQ. Những tác nhân được đề cập liên quan vấn đề nhiễm trùng ở bệnh nhân GPQ bao gồm vi trùng, vi nấm, virus và vi khuẩn lao không điển hình (nontuberculous mycobacteria, NTM). Trong đó, NTM cho thấy có mối liên quan đặc biệt với GPQ, cũng như việc nhận diện và điều trị NTM có thể mang lại những lợi ích nhất định cho bệnh nhân.

1. Mối liên quan giãn phế quản và vi khuẩn lao khuẩn lao không điển hình (NTM)

NTM có mặt trong môi trường xung quanh nên về mặt lý thuyết con người có thể tiếp xúc với chúng và đường xâm nhập của chúng vào phổi nhiều khả năng qua đường hít phải¹. NTM là một tác nhân nhiễm trùng cơ hội và hầu hết mọi người khoẻ mạnh sẽ không xuất hiện bệnh phổi liên quan NTM. Tác nhân này không ghi nhận lây truyền từ người này sang người khác. Chúng xâm nhập được vào cơ thể thường đòi hỏi trên nền một bệnh phổi cấu trúc như xơ nang, GPQ, bệnh phổi tắc nghẽn mạn tính. Yếu tố về khiếm khuyết trong đáp ứng miễn dịch cũng được đề cập đến như một yếu tố hỗ trợ cho sự xuất hiện bệnh liên quan nhiễm NTM. Một điều không thể nghi ngờ là có sự liên quan giữa GPQ và nhiễm NTM

nhưng mối liên quan này khá phức tạp. Một nghiên cứu khảo sát tại Mỹ cho thấy GPQ hiện diện trong 44% dân số nhiễm NTM, ngược lại trong dân số không nhiễm chỉ ghi nhận 1% có GPQ². Những bằng chứng cũng chỉ ra những thay đổi cấu trúc của đường thở sẽ thúc đẩy bệnh nhân dễ dàng nhiễm NTM hơn³. Ví dụ, những bệnh nhân xơ nang hay GPQ sau lao, rõ ràng sự thay đổi cấu trúc giải phẫu thúc đẩy cho việc nhiễm NTM. Bên cạnh đó, cũng có những bằng chứng cho thấy rằng những tổn thương nhiễm NTM đã hiện diện trước khi có sự xuất hiện GPQ. Do đó, NTM ở một góc độ nào đó còn được xem là nguyên nhân của GPQ. Dĩ nhiên, bệnh phổi liên quan NTM sẽ góp phần làm bùng phát bệnh nền GPQ, cũng như khiến cả hai tình trạng khó điều trị hơn, gia tăng mức độ bệnh, tăng tình trạng phá huỷ phổi cũng như tỷ lệ tử vong do tất cả nguyên nhân^{2, 4}. Tác nhân NTM bao gồm nhiều chủng loại khác nhau (với hơn 190 chủng loại) và việc phân lập luôn đòi hỏi phân loại loài bằng các phương pháp đo phổ khối hay phương pháp phân tử có giá trị để có thể chỉ định phác đồ điều trị phù hợp. Cụ thể có thể kể đến các chủng loại đã được phân lập bao gồm *Mycobacterium avium* complex (MAC), *M. abscessus*, *M. kansasii*, *M. xenopi* và *M. malmoense*. Trong đó, MAC là tác nhân NTM thường được phân lập ở bệnh nhân GPQ qua các báo cáo trên thế giới.

Nhiễm trùng đường thở đóng vai trò quan trọng trong bệnh sinh của GPQ. Trong các tác nhân gây nhiễm trùng thì NTM đang nổi lên một cách đáng chú ý với tỷ lệ ước đoán xuất hiện từ 0,6 đến 50% bệnh nhân GPQ⁵. Những hướng dẫn quốc tế về GPQ cũng đồng thuận về việc nên đánh giá và theo dõi tác nhân này như là một bước khởi đầu trong quá trình quản lý bệnh. Nhận diện sớm NTM cũng có tầm quan trọng sống còn trong việc điều trị tốt hơn nhiễm NTM ở bệnh nhân GPQ.

2. Chẩn đoán bệnh phổi liên quan vi khuẩn lao không điển hình và những thách thức

Triệu chứng của bệnh phổi liên quan NTM thì không đặc hiệu và thay đổi. Triệu chứng thường gặp nhất bao gồm ho kéo dài, mệt mỏi, sụt cân không chủ ý, ho ra máu, khó thở, gia tăng khạc đàm và đổ mồ hôi về đêm. Bệnh cảnh nhiễm NTM mạn chiếm 94% và có thể gây phá huỷ phổi tiến triển theo thời gian dẫn đến suy giảm chức năng hô hấp. Hai hình ảnh hô hấp thường gặp nhất của bệnh phổi liên quan NTM là GPQ kèm tổn thương nốt hay tổn thương dạng hang^{5, 6}. GPQ kèm nốt được nhìn thấy trong 50% trường hợp bệnh nhân

bệnh phổi liên quan MAC. Dạng tổn thương này cũng thường bắt gặp ở thuỳ giữa hay phân thuỳ lưỡi, đối tượng phụ nữ lớn tuổi với thể tạng hơi gầy, gốc da trắng hoặc Châu Á và không có tiền sử hút thuốc lá. Những đặc điểm khác làm gia tăng sự nhạy cảm cho bệnh phổi liên quan NTM bao gồm gù vẹo cột sống, lõm ngực, sa van hai lá và đột biến gen CFTR. Một nghiên cứu cho thấy trong dân số GPQ, triệu chứng như khạc đàm không mủ, sụt cân và mệt mỏi thường ghi nhận ở nhóm có nhiễm NTM hơn.

Những hướng dẫn quốc tế gần đây đều đồng thuận việc chẩn đoán bệnh phổi liên quan NTM cần dựa trên sự kết hợp biểu hiện triệu chứng lâm sàng, đặc điểm hình ảnh học và bằng chứng vi sinh (bảng 2.1). Một kết quả dương tính NTM không đảm bảo cho việc chẩn đoán bệnh phổi liên quan NTM. Việc chẩn đoán thường bị trì hoãn liên quan triệu chứng bệnh thường nhẹ và việc phóng thích NTM trong đàm không liên tục với chỉ một ít khuẩn khuẩn có thể ghi nhận khi cấy⁷. Hơn thế nữa, bệnh nhân GPQ luôn cho thấy triệu chứng cả trong giai đoạn ổn định cũng như đợt cấp, hình ảnh cắt lớp vi tính ngực thì có nốt, GPQ và hàng nhiều khi do tác nhân vi khuẩn khác gây ra khiến cho việc chẩn đoán bệnh phổi liên quan NTM trên nhóm bệnh nhân này phức tạp hơn⁸.

Bảng 2.1: Tiêu chuẩn lâm sàng và vi trùng học cho chẩn đoán bệnh phổi liên quan tác nhân lao không điển hình

Lâm sàng	Triệu chứng hô hấp hay toàn thân (ho, mệt mỏi, sốt, sụt cân, ho ra máu, khó thở)	Yêu cầu cả hai
Hình ảnh học	Tổn thương mờ dạng nốt hay dạng hang trên X quang ngực hoặc trên CT ngực độ phân giải cao với hình ảnh giãn phế quản kèm nhiều nốt nhỏ.	
Kèm theo	Loại trừ một cách hợp lý các chẩn đoán khác	
Vi trùng học	<ol style="list-style-type: none"> 1. Cây dương tính từ ít nhất hai mẫu đàm khạc riêng biệt. 2. Cây dương tính từ ít nhất 1 mẫu dịch phế quản. 3. Mô bệnh học phù hợp (u hạt hay có hiện diện trực khuẩn kháng acid còn) kết hợp với cây dương tính cho tác nhân lao không điển hình từ mẫu bệnh phẩm hay mẫu dịch phế quản/mẫu đàm. 	

Nhận diện được NTM trong mẫu bệnh phẩm cũng như xác định được chủng loại cụ thể đóng vai trò quan trọng trong việc chẩn đoán cũng như hỗ trợ điều trị cho bệnh nhân với bệnh phổi liên quan NTM. Tuy nhiên, phương pháp cấy thường quy thường mất vài

tuần để cho kết quả, đặc biệt đối với các tác nhân NTM phát triển chậm. Để vượt qua rào cản này, những phương pháp chẩn đoán phân tử, chẳng hạn như multiplex real-time PCR, đã được áp dụng để nhận diện sớm tác nhân NTM. Tuy nhiên, phương pháp chẩn đoán phân tử này cũng có những hạn chế cần được quan tâm như vấn đề về kỹ thuật và chi phí thực hiện⁹. Do NTM có mặt khắp mọi nơi, việc nhận định NTM bằng kỹ thuật phân tử có thể không đồng nghĩa với việc nhiễm tác nhân, đặc biệt trong mẫu không vô trùng. Hơn thế nữa, chẩn đoán phân tử cho NTM có thể không trả lời được khía cạnh kháng sinh đồ cần thiết cho việc thiết lập phác đồ điều trị cụ thể.

3. Tình hình nhiễm vi khuẩn lao không điển hình trên dân số giãn phế quản tại Việt Nam và trên thế giới

Một phân tích tổng hợp để đánh giá về tỷ lệ hiện mắc của NTM trong dân số GPQ đã được thực hiện năm 2021, bao gồm các nghiên cứu từ 8 nước Châu Á, 9 nước Châu Âu, 2 nước Châu Đại Dương, Mỹ và Châu Phi⁵. Phương pháp nhận diện NTM trong các nghiên cứu này là cấy mycobacteria thông thường và phương pháp PCR. Tỷ lệ hiện mắc gộp chung của phân lập được NTM ở bệnh nhân GPQ là 7,7% (5,0% - 11,7%). Tỷ lệ này ở Châu Á ghi nhận là 9,5% (4,6% - 18,7%). Tác nhân NTM có thể được phân chia thành 3 nhóm chủng loại: (1) nhóm mycobacteria phát triển chậm (*Mycobacterium avium complex* hay MAC, *M. avium*, *M. intracellulare*, *M. goodii*, *M. lentiflavum*, *M. simiae*, *M. kansasii*, *M. shimoidei*, *M. xenopi*, *M. malmoense*, *M. scrofulaceum*) với MAC thường gặp nhất chiếm 88,7%; (2) nhóm mycobacterium phát triển nhanh (*M. abscessus*, *M. chelonae*, *M. fortuitum*, *M. peregrinum*, *M. mageritense*) với *M. abscessus* thường gặp nhất chiếm 83,2% và (3) nhóm các chủng NTM không định danh được. Một phân tích tổng hợp gần đây hơn ước lượng tỷ lệ hiện mắc toàn cầu của NTM trong dân số GPQ khoảng 10% kèm với sự thay đổi lớn liên quan chủ yếu khu vực địa lý¹⁰. Tuy nhiên những nghiên cứu về NTM trên bệnh nhân GPQ ở các khu vực trên thế giới cho đến hiện tại đều cho thấy tỷ lệ cao hơn so với ước đoán này. Nghiên cứu tại Mỹ năm 2017 cho thấy tỷ lệ phân lập được NTM lên đến 63% (1158/1826)¹¹, nghiên cứu thực hiện tại Italy xuất bản năm 2022 với tỷ lệ lên đến 26,1%¹², nghiên cứu tại Nhật Bản qua phân tích dịch rửa phế quản xuất bản năm 2022 ghi nhận tỷ lệ 47,8%¹³, nghiên cứu tại Trung Quốc Đại Lục xuất bản năm 2021 thì tỷ lệ bệnh

phổi liên quan NTM ghi nhận trong 23,3% trường hợp⁸ và nghiên cứu mới xuất bản gần đây 2024 với kỹ thuật nhận diện thông qua kháng nguyên MPB64 thì tỷ lệ nhiễm NTM báo cáo lên đến 61,21%¹⁴.

Một nghiên cứu của chúng tôi tại Việt Nam (dữ liệu chưa được xuất bản) trên 99 bệnh nhân giãn phế quản với kỹ thuật Multiplex PCR cho nhận diện NTM ghi nhận tỷ lệ phân lập được trong 52.5% trường hợp với đa phần là NTM phát triển chậm (90.4%). *Mycobacterium avium-intracellulare complex* và *Mycobacterium xenopi* là hai chủng thường được phân lập nhất. Trái ngược với nghiên cứu thực hiện tại Italy trên dân số GPQ nặng và nguyên nhân suy giảm miễn dịch thường gặp¹², NTM trong nghiên cứu của chúng tôi lại thường phân lập được trên đối tượng mức độ bệnh nhẹ hơn theo thang điểm BSI (Bronchiectasis Severity Index). Sự khác biệt này có thể liên quan đặc điểm dân số, phương pháp dò tìm NTM được áp dụng cũng như cách tiếp cận mẫu bệnh phẩm để phân lập tác nhân. Nghiên cứu chúng tôi tiếp cận bằng dịch rửa phế quản, do đó sẽ bao gồm cả những trường hợp chỉ có vài triệu chứng hô hấp và tổn thương hình ảnh học ít khu trú chỉ một thùy phổi. Việc phân lập NTM trong trường hợp GPQ nhẹ đưa ra giả thuyết rằng tác nhân này có thể hiện diện sớm trên bệnh nhân giãn phế quản Việt Nam và cần có những chiến lược theo dõi và can thiệp phù hợp vì tiến triển bệnh trong tương lai rất có thể xảy ra dựa trên bằng chứng từ các nghiên cứu khác trên thế giới^{2, 4}.

4. Điều trị bệnh phổi liên quan tác nhân lao không điển hình và những rào cản

Vấn đề xác định chẩn đoán bệnh phổi liên quan NTM cần dựa trên sự kết hợp tiêu chuẩn lâm sàng, hình ảnh học và vi trùng học¹⁵. Khuyến cáo điều trị được chỉ định cho tất cả các trường hợp thỏa tiêu chuẩn chẩn đoán bệnh phổi liên quan NTM¹⁶. Tuy nhiên cũng cần đánh giá thêm các yếu tố như yếu tố chủ thể (nguy cơ gia tăng tác dụng phụ thuốc theo tuổi, bệnh đồng mắc và mong muốn của bệnh nhân), mức độ nặng của bệnh (sốt, sụt cân, ho ra máu, suy hô hấp, hình ảnh học có hang xơ hóa, soi dương tính với trực khuẩn kháng cồn acid), tiến triển bệnh (triệu chứng xấu đi hay xuất hiện triệu chứng mới, tiến triển tạo hang/xơ hóa hoặc nốt/dạng tổn thương nụ trên cành trên hình ảnh học, soi trực khuẩn kháng cồn acid dương mới) và phổi cảnh lâm sàng thích hợp (chủng NTM phát triển nhanh hay phát triển chậm, chủng NTM khả năng cao gây bệnh, dùng thuốc ức chế miễn dịch, cần

ghép phổi)¹⁷. Quyết định khi nào khởi trị cho bệnh nhân, chiến lược thuốc nào được chọn lựa và theo dõi đáp ứng điều trị như thế nào vẫn còn rất phức tạp. Nhìn từ góc độ cả bệnh nhân và bác sĩ lâm sàng thì việc đánh giá đáp ứng điều trị tốt hơn nên xuất phát từ những kết quả đạt được báo cáo từ bệnh nhân¹⁸. Qua khảo sát cho thấy quan tâm hàng đầu của bệnh nhân NTM chính yếu hướng đến những triệu chứng của họ như mệt mỏi, ho khạc đờm, sự xuất hiện đợt cấp cũng như những tác dụng phụ liên quan điều trị. Do đó, việc theo dõi điều trị bên cạnh việc đánh giá đáp ứng về mặt vi sinh thì hiệu quả mang lại cho bệnh nhân cũng cần đặc biệt chú ý. Vấn đề theo dõi vi sinh nên được thực hiện mỗi 1-2 tháng sau khởi đầu điều trị (việc xác định cấy âm đòi hỏi dựa trên hai mẫu cấy âm liên tiếp cách nhau ít nhất 4 tuần) và thời điểm cấy âm lần đầu tiên cũng là mốc để xác định thời gian điều trị 12 tháng từ sau cấy âm.

Hướng dẫn quốc tế về điều trị bệnh phổi liên quan NTM chủ yếu tập trung vào các tác nhân gây bệnh thường gặp, có thể phân chia làm hai nhóm: (1) nhóm tác nhân NTM phát triển chậm gồm MAC, *M. kansasii* và *M. xenopi* và (2) tác nhân NTM phát triển nhanh với đại diện là *M. abscessus*¹⁶. Chiến lược điều trị bệnh phổi liên quan MAC và *M. abscessus* được trình bày trong bảng bên dưới¹⁸ (bảng 4.1). Đối với tác nhân NTM ít gặp hơn, các chuyên gia cũng nhận diện 7 tác nhân với các khuyến cáo điều trị khá cụ thể (bảng 4.2) bao gồm *M. chelonae*, *M. fortuitum*, *M. genavense*, *M. gordonae*, *M. malmoense*, *M. simiae* và *M. szulgai*¹⁹. Liều lượng thuốc khuyến cáo điều trị cũng được trình bày trong bảng 4.3. Trong những bệnh nhân thất bại điều trị nội khoa, bệnh phổi tạo hang, tác nhân kháng thuốc hoặc xuất hiện biến chứng ho ra máu hay GPQ nặng thì việc chỉ định phẫu thuật cũng được xem xét, dựa trên việc đánh giá nguy cơ và lợi ích của phẫu thuật¹⁶.

Bảng 4.1: Chiến lược điều trị cho bệnh phổi liên quan *Mycobacterium avium* complex và *Mycobacterium abscessus*

Chiến lược điều trị		Liều hàng ngày
M. avium complex		
Tổn thương giãn phế quản, nốt	Macrolide (azithromycin hay clarithromycin) Rifamycin (rifampicin hay rifabutin) Ethambutol	3 lần/tuần (sử dụng hàng ngày trong trường hợp nặng, tiến triển)
Tổn thương hang	<u>Sử dụng ít nhất 3 thuốc:</u>	Hàng ngày (hoặc 3 lần/tuần nếu chiến

	<p>Macrolide (azithromycin hay clarithromycin) Rifamycin (rifampicin hay rifabutin) Ethambutol Aminoglycoside toàn thân (amikacin tĩnh mạch hay streptomycin)</p>	<p>lược có dùng aminoglycoside)</p>
Kháng trị	<p><u>Sử dụng ít nhất 4 thuốc:</u> Macrolide (azithromycin hay clarithromycin) Rifamycin (rifampicin hay rifabutin) Ethambutol Huyền dịch dạng hít của amikacin liposome hoặc aminoglycoside toàn thân (amikacin tĩnh mạch hay streptomycin)</p>	<p>Hàng ngày (hoặc 3 lần/tuần nếu chiến lược có dùng aminoglycoside tĩnh mạch)</p>
M. abscessus		
Nhạy cảm macrolide	<p><u>Pha khởi đầu:</u> Sử dụng ít nhất 3 thuốc gồm: + 1-2 thuốc tĩnh mạch: amikacin, imipenem (hay cefoxitin), tigecycline + 2 thuốc đường uống: macrolide (azithromycin hay clarithromycin), clofazimine, linezolid <u>Pha tiếp theo:</u> Sử dụng ít nhất hai thuốc trong 2-3 thuốc đường uống và hít gồm macrolide (azithromycin hay clarithromycin), clofazimine, linezolid, amikacin hít</p>	<p>Hàng ngày (hoặc 3 lần/tuần nếu chiến lược có dùng aminoglycoside tĩnh mạch)</p>
Đề kháng macrolide mắc phải “inducible”	<p><u>Pha khởi đầu:</u> Sử dụng ít nhất 4 thuốc gồm: + 2-3 thuốc tĩnh mạch: amikacin, imipenem (hay cefoxitin), tigecycline + 2-3 thuốc đường uống: macrolide (azithromycin hay clarithromycin), clofazimine, linezolid <u>Pha tiếp theo:</u> Sử dụng ít nhất hai thuốc trong 2-3 thuốc đường uống và hít gồm macrolide (azithromycin hay clarithromycin), clofazimine, linezolid, amikacin hít</p>	<p>Hàng ngày (hoặc 3 lần/tuần nếu chiến lược có dùng aminoglycoside tĩnh mạch)</p>
Đề kháng macrolide thiết lập “constitutive”	<p><u>Pha khởi đầu:</u> Sử dụng ít nhất 4 thuốc gồm: + 2-3 thuốc tĩnh mạch: amikacin, imipenem (hay cefoxitin), tigecycline + 2-3 thuốc đường uống: macrolide (azithromycin hay clarithromycin), clofazimine, linezolid <u>Pha tiếp theo:</u></p>	<p>Hàng ngày (hoặc 3 lần/tuần nếu chiến lược có dùng aminoglycoside tĩnh mạch)</p>

	Sử dụng ít nhất hai thuốc trong 2-3 thuốc đường uống và hít gồm macrolide (azithromycin hay clarithromycin), clofazimine, linezolid, amikacin hít	
--	---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	--

Bảng 4.2: Chiến lược điều trị cho các tác nhân lao không điển hình ít gặp

Tác nhân Số lượng thuốc	Loại thuốc	Thời gian điều trị	Tham luận
<p>M. chelonae (phát triển nhanh)</p> <p>Pha khởi đầu (≥ 3); pha tiếp theo (≥ 2)</p>	<p>Azithromycin (một lần/ngày) hoặc clarithromycin (hai lần/ngày); tobramycin tĩnh mạch (một lần/ngày hoặc ba lần/tuần); imipenem-cilastatin (hai đến ba lần/ngày); moxifloxacin (một lần/ngày), levofloxacin (một lần/ngày) hoặc ciprofloxacin (hai lần/ngày); linezolid (một lần/ngày); clofazimine (một lần/ngày)</p>	<p>12 tháng sau cấy âm</p>	<p>Bằng chứng rất thấp, thuốc sử dụng nên được chọn lựa dựa trên kết quả kháng sinh đồ khi hiện hữu; lưu ý bệnh nhân về độc tính tai và thận của aminoglycoside; đối với trường hợp nhẹ đến trung bình, chiến lược 2 thuốc đường uống có thể đủ trong trường hợp kháng sinh đồ cho thấy chúng hiệu quả.</p>
<p>M. fortuitum (phát triển nhanh)</p> <p>Pha khởi đầu (≥ 3); pha tiếp theo (≥ 2)</p>	<p>Amikacin tĩnh mạch (một lần/ngày hoặc ba lần/tuần); imipenem-cilastatin (hai đến ba lần/ngày); moxifloxacin (một lần/ngày), levofloxacin (một lần/ngày) hoặc ciprofloxacin (hai lần/ngày); cefoxitin (hai đến ba lần/ngày); linezolid (một lần/ngày); co-trimoxazole (hai lần/ngày); clofazimine (một lần/ngày); doxycycline (hai lần/ngày)</p>	<p>12 tháng sau cấy âm</p>	<p>Bằng chứng rất thấp, thuốc sử dụng nên được chọn lựa dựa trên kết quả kháng sinh đồ khi hiện hữu; dò tìm và điều trị các rối loạn thực quản hay hít sặc nên là rất quan trọng; fluoroquinolone có thể cho hiệu quả nhất; có đề kháng tự nhiên với macrolide; lưu ý bệnh nhân về độc tính tai và thận của aminoglycoside; đối với trường hợp nhẹ đến trung bình, chiến lược 2 thuốc đường uống có thể đủ trong trường hợp kháng sinh đồ cho thấy chúng hiệu quả.</p>

<p>M. genavense (phát triển chậm) ≥ 3 thuốc</p>	<p>Azithromycin (một lần/ngày) hoặc clarithromycin (hai lần/ngày); rifampicin (một lần/ngày); ethambutol (một lần/ngày); moxifloxacin (một lần/ngày); clofazimine (một lần/ngày); amikacin tĩnh mạch (một lần/ngày)</p>	<p>12 tháng sau cấy âm</p>	<p>Bằng chứng rất thấp, thuốc sử dụng nên được chọn lựa dựa trên kết quả kháng sinh đồ khi hiện hữu; moxifloxacin hay amikacin nên được sử dụng trong trường hợp không dung nạp hoặc đề kháng thuốc với macrolide, rifamycin hay ethambutol.</p>
<p>M. malmoense (phát triển chậm) ≥ 3 thuốc</p>	<p>Azithromycin (một lần/ngày) hoặc clarithromycin (hai lần/ngày); rifampicin (một lần/ngày); ethambutol (một lần/ngày); amikacin tĩnh mạch (một lần/ngày hoặc ba lần/tuần); moxifloxacin (một lần/ngày); clofazimine (một lần/ngày)</p>	<p>12 tháng sau cấy âm</p>	<p>Bằng chứng thấp, thuốc sử dụng nên được chọn lựa dựa trên kết quả kháng sinh đồ khi hiện hữu; moxifloxacin hay clofazimine có thể được sử dụng trong trường hợp không dung nạp hoặc đề kháng với macrolide, rifamycin hay ethambutol; amikacin nên được kết hợp thêm trong trường hợp nặng hoặc tạo hang; lưu ý bệnh nhân về độc tính tai và thận của aminoglycoside.</p>
<p>M. szulgai (phát triển chậm) ≥ 3 thuốc</p>	<p>Azithromycin (một lần/ngày) hoặc clarithromycin (hai lần/ngày); rifampicin (một lần/ngày); ethambutol (một lần/ngày); moxifloxacin (một lần/ngày); clofazimine (một lần/ngày); amikacin tĩnh mạch (một lần/ngày hoặc ba lần/tuần)</p>	<p>12 tháng hay 12 tháng sau khi cấy âm trong trường hợp macrolide, rifamycin hay ethambutol không được sử dụng.</p>	<p>Bằng chứng rất thấp, thuốc sử dụng nên được chọn lựa dựa trên kết quả kháng sinh đồ khi hiện hữu; fluoroquinolone (moxifloxacin hay levofloxacin), clofazimine hay aminoglycoside (streptomycin hay amikacin) có thể được sử dụng trong trường hợp không dung nạp hoặc đề kháng với macrolide, rifamycin hay ethambutol; lưu ý bệnh nhân về độc tính tai và thận của aminoglycoside.</p>
<p>M. simiae (phát triển chậm)</p>	<p>Azithromycin hoặc clarithromycin); moxifloxacin một</p>	<p>12 tháng sau khi cấy âm</p>	<p>Bằng chứng rất thấp, thuốc sử dụng nên được chọn lựa dựa trên kết quả kháng sinh</p>

≥ 3 thuốc	lần/ngày; co-trimoxazole hai lần/ngày; clofazimine một lần/ngày; amikacin tĩnh mạch một lần/ngày hay ba lần/tuần		đô khi hiện hữu; amikacin nên được kết hợp thêm trong trường hợp nặng hoặc tạo hang; kết hợp có thể của azithromycin, moxifloxacin và co-trimoxazole; azithromycin, clofazimine và amikacin; hoặc azithromycin, moxifloxacin kết hợp với một hoặc hai thuốc từ kết quả kháng sinh đồ (clofazimine và amikacin) đang là những chọn lựa phù hợp nhất.
M. gordonae	NA	NA	NA

NA: not applicable (không áp dụng)

Bảng 4.3: Hướng dẫn liều lượng thuốc khuyến cáo trong điều trị bệnh phổi liên quan tác nhân lao không điển hình

	Liều hàng ngày	Liều ba lần/tuần	Suy gan	Suy thận
Đường uống				
Azithromycin	250-500 mg một lần/ngày	500 mg một lần/ngày	NA	NA
Clarithromycin	500 mg hai lần/ngày	500 mg một lần/ngày	NA	Giảm liều 50% nếu độ lọc cầu thận < 30 ml/phút
Ciprofloxacin	500-750 mg hai lần/tuần	NA	NA	250-500 mg từng lúc theo độ lọc cầu thận
Levofloxacin	750-1000 mg một lần/ngày	NA	NA	Giảm liều khoảng cách liều (10-15 mg/kg ba lần/tuần)
Moxifloxacin	400 mg một lần/ngày	NA	NA	NA
Clofazimine	100-200 mg một lần/ngày	NA	Chú ý suy gan nặng	Giảm liều 50% nếu độ lọc cầu thận < 30 ml/phút
Doxycycline	100 mg một hay hai lần/ngày	NA	NA	NA
Ethambutol	15 mg/kg một lần/ngày	25 mg/kg một lần/ngày	NA	Giảm liều khoảng cách liều (15-25 mg/kg ba lần/tuần)

Rifampicin	10 mg/kg (450 hay 600 mg) một lần/ngày	600 mg một lần/ngày	Cẩn thận	NA
Rifabutin	150-300 mg một lần/ngày (150 mg một lần/ngày dùng với clarithromycin)	300 mg một lần/ngày	Cẩn thận	Giảm liều 50% nếu độ lọc cầu thận < 30 ml/phút
Co-trimoxazole	800 mg trimethoprim và 160 mg sulfamethoxazole hai lần/ngày	NA	Cẩn thận	Giảm liều 50% khi độ lọc cầu thận 15-30 ml/phút
Linezolid	600 mg một hay hai lần/ngày	NA	NA	NA
Đường truyền				
Amikacin	15-20 mg/kg một lần/ngày, điều chỉnh theo nồng độ thuốc theo dõi	15-25 mg/kg một lần/ngày, điều chỉnh theo nồng độ thuốc theo dõi	NA	Giảm liều hoặc gia tăng khoảng cách liều (15 mg/kg hai hoặc ba lần/tuần)
Cefoxitin	2-4 g hai hoặc ba lần/ngày (liều tối đa/ngày 12 g)	NA	NA	Giảm liều hay gia tăng khoảng cách liều
Imipenem-cilastatin	1 g hai hoặc ba lần/ngày	NA	NA	Giảm liều hay gia tăng khoảng cách liều
Tobramycin	4,5-7 mg/kg một lần/ngày	5-7 mg/kg một lần/ngày	NA	Giảm liều hay gia tăng khoảng cách liều (5-7 mg/kg hai hoặc ba lần/tuần)

NA: not applicable (không áp dụng)

5. Ca lâm sàng bệnh nhân giãn phế quản với nhiễm tác nhân lao không điển hình

Trường hợp 1: Bệnh nhân nữ, 52 tuổi, nghề nghiệp nội trợ, đến khám vì ho đàm + ho ra máu lượng ít tái phát nhiều lần. Bệnh kéo dài khoảng 6 tháng, ho khạc đàm đục như mủ kèm ho ra máu từng đợt, đến khám và điều trị nhiều nơi nhưng không đỡ (điều trị nhiều loại kháng sinh, xét nghiệm AFB đàm đều âm tính, từng can thiệp làm tắc mạch nhưng vẫn ho ra máu). Trong quá trình bệnh, bệnh nhân ăn uống kém, mệt mỏi và sụt khoảng 3-5 kg, vẫn ngủ được, tiêu tiểu bình thường. Tiền sử chưa ghi nhận bệnh lý nội-ngoại khoa trước đây, dị ứng quinolones. Khám lâm sàng: bệnh tình, tiếp xúc tốt, mạch 80 lần/phút, huyết áp

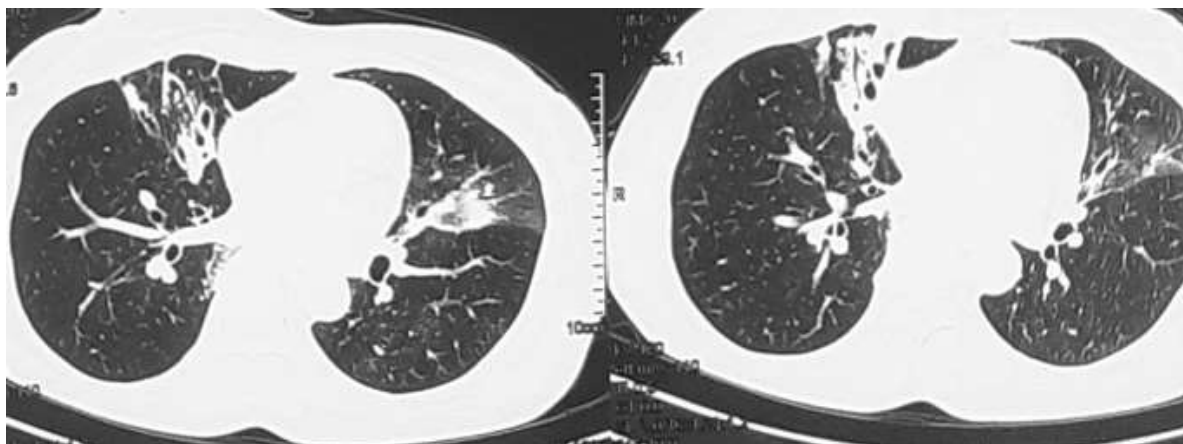
100/60 mmHg, nhiệt độ 37⁰C, nhịp thở 18 lần/phút, thể tạng gầy với BMI 18 kg/m². Tim đều T1 T2 nghe rõ không âm thổi, phổi không ran, bụng mềm gan lách không sờ chạm.

Kết quả xét nghiệm máu:

WBC 13,8 G/L (Neutrophil 69,4%; Lympho 20,7%; Eosin 0,9%), RBC 4,38 T/L, PLT 303 G/L. IgA 235 mg/dl, IgM 62 mg/dl, IgG 1389 mg/dl, IgE 157,6 UI/ml

Chức năng hô hấp: FEV1 92%, FVC 84%, FEV1/FVC 0,87

Kết quả chụp cắt lớp vi tính ngực:



Kết quả dịch rửa phế quản: tế bào (Neutrophil 74%, tế bào bì lông chuyển 15%), AFB âm tính, PCR lao âm tính, cấy vi trùng âm tính, cấy vi nấm âm tính.

Multiplex PCR cho NTM: *Mycobacterium fortuitum*

Điều trị: Linezolid + Cotrimoxazole + Doxycycline

Trường hợp 2: Bệnh nhân nữ, 58 tuổi, nghề nghiệp nội trợ, đến khám vì ho khạc đàm đục kéo dài. Bệnh kéo dài 1 năm nay, bệnh nhân ho khạc đàm đục và thỉnh thoảng ho ra máu, không khó thở, không sốt. Trong quá trình bệnh, ăn uống được, không sụt cân, không đau ngực, tiêu tiểu bình thường. Tiền căn chưa ghi nhận bệnh lý nội-ngoại khoa trước đây. Khám lâm sàng: bệnh tĩnh, tiếp xúc tốt, mạch 85 lần/phút, huyết áp 110/80 mmHg, nhiệt độ 37⁰C, nhịp thở 18 lần/phút, thể trạng dư cân BMI 26,7 kg/m². Tim đều T1 T2 nghe rõ không âm thổi, phổi không ran, bụng mềm gan lách không sờ chạm.

Kết quả xét nghiệm máu:

WBC 6,86 G/L (Neutrophil 48,0%; Lympho 44,8%; Eosin 0,9%), RBC 4,47 T/L, PLT 135 G/L. IgA 4,27 g/l, IgM 1,61 g/l, IgG 1868 mg/dl, **IgE 669,0 UI/ml**

Chức năng hô hấp: FEV1 74%, FVC 77%, FEV1/FVC 0,75

Kết quả chụp cắt lớp vi tính ngực:



Kết quả dịch rửa phế quản: tế bào (Neutrophil 64%, lympho 14%) AFB âm tính, PCR lao âm tính, cấy vi trùng: **Staphylococcus aureus**, cấy vi nấm âm tính.

Multiplex PCR cho NTM: **Mycobacterium szulgai** + **Mycobacterium tilburgii**

Điều trị: Clindamycin cho *Staphylococcus aureus*, Azithromycin + Rifampicin + Ethambutol cho NTM

6. Kết luận

GPQ là một tình trạng bệnh lý hô hấp mạn tính với biểu hiện lâm sàng thay đổi cùng với cơ chế bệnh sinh nền phức tạp chưa được hiểu một cách tường tận (nhiễm trùng, tăng viêm, rối loạn thanh lọc, phá huỷ cấu trúc). Khía cạnh nhiễm trùng, đặc biệt nhiễm NTM, cần được chú ý hơn để có thể tiến đến cá thể hoá điều trị một cách toàn diện cho từng trường hợp. Vấn đề nhiễm NTM trên bệnh nhân GPQ Việt Nam không phải là hiếm gặp. Chính vì vậy, gia tăng nhận thức vấn đề này là cần thiết cũng như việc xây dựng chiến lược theo dõi và điều trị phù hợp là rất quan trọng trong bối cảnh quản lý bệnh nhân GPQ Việt Nam.

Tài liệu tham khảo:

1. Bonaiti G, Pesci A, Marruchella A, et al. Nontuberculous Mycobacteria in Noncystic Fibrosis Bronchiectasis. *Biomed Res Int*. 2015;2015:197950.
2. Adjemian J, Olivier KN, Seitz AE, et al. Prevalence of nontuberculous mycobacterial lung disease in U.S. Medicare beneficiaries. *Am J Respir Crit Care Med*. 2012;185(8):881-6.

3. Mirsaeidi M, Hadid W, Ericsoussi B, et al. Non-tuberculous mycobacterial disease is common in patients with non-cystic fibrosis bronchiectasis. *Int J Infect Dis.* 2013;17(11):e1000-4.
4. Griffith DE, Aksamit T, Brown-Elliott BA, et al. ATS Mycobacterial Diseases Subcommittee. An official ATS/IDSA statement: diagnosis, treatment, and prevention of nontuberculous mycobacterial diseases. *Am J Respir Crit Care Med.* 2007;175(4):367-416.
5. Zhu Y-N, Xie J-Q, He X-W, et al. Prevalence and Clinical Characteristics of Nontuberculous Mycobacteria in Patients with Bronchiectasis: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Respiration.* 2021;100(12):1218-29.
6. Pathak K, Hart S, Lande L. Nontuberculous Mycobacteria Lung Disease (NTM-LD): Current Recommendations on Diagnosis, Treatment, and Patient Management. *Int J Gen Med.* 2022;15:7619-29.
7. Larsson L-O, Polverino E, Hoefsloot W, et al. Pulmonary disease by non-tuberculous mycobacteria - clinical management, unmet needs and future perspectives. *Expert Rev Respir Med.* 2017;11(12):977-89.
8. Yin H, Gu X, Wang Y, et al. Clinical characteristics of patients with bronchiectasis with nontuberculous mycobacterial disease in Mainland China: a single center cross-sectional study. *BMC Infect Dis.* 2021;21(1):1216.
9. Anand AR, Biswas J. TB or NTM: Can a new multiplex PCR assay be the answer? *EBioMedicine.* 2021;71:103552.
10. Zhou Y, Mu W, Zhang J, et al. Global prevalence of non-tuberculous mycobacteria in adults with non-cystic fibrosis bronchiectasis 2006-2021: a systematic review and meta-analysis. *BMJ Open.* 2022;12(8):e055672.
11. Aksamit TR, O'Donnell AE, Barker A, et al. Adult Patients With Bronchiectasis: A First Look at the US Bronchiectasis Research Registry. *Chest.* 2017;151(5):982-92.
12. Suska K, Amati F, Sotgiu G, et al. Nontuberculous mycobacteria infection and pulmonary disease in bronchiectasis. *ERJ Open Res.* 2022;8(4):00060-2022.

13. Fujita K, Ito Y, Yamamoto Y, et al. Comparison of frailty in patients with nontuberculous mycobacterial lung disease and bronchiectasis: a prospective cohort study. *BMC Pulm Med.* 2022;22(1):395.
14. Zheng M, Chen X, Chen Q, et al. Employing Multicolor Melting Curve Analysis to Rapidly Identify Non-Tuberculous Mycobacteria in Patients with Bronchiectasis: A Study from a Pulmonary Hospital in the Fuzhou District of China, 2018–2022. *Critical ReviewsTM in Immunology.* 2024;44(4):41-9.
15. Haworth CS, Banks J, Capstick T, et al. British Thoracic Society guidelines for the management of non-tuberculous mycobacterial pulmonary disease (NTM-PD). *Thorax.* 2017;72:ii1-ii64.
16. Daley CL, Iaccarino JM, Lange C, et al. Treatment of nontuberculous mycobacterial pulmonary disease: an official ATS/ERS/ESCMID/IDSA clinical practice guideline. *Eur Respir J.* 2020;56(1):2000535.
17. Cowman S, Ingen Jv, Griffith DE, et al. Non-tuberculous mycobacterial pulmonary disease. *Eur Respir J.* 2019;54(1):1900250.
18. Kumar K, Daley CL, Griffith DE, et al. Management of Mycobacterium avium complex and Mycobacterium abscessus pulmonary disease: therapeutic advances and emerging treatments. *Eur Respir Rev.* 2022;31(163):210212.
19. Lange C, Böttger EC, Cambau E, et al. Consensus management recommendations for less common non-tuberculous mycobacterial pulmonary diseases. *Lancet Infect Dis.* 2022;22(7):e178-e90.