

Bài 11

ĐIỀU TRỊ BỆNH LAO

MỤC TIÊU

1. *Nêu được 5 thuốc chống lao chủ yếu được sử dụng trong Chương trình Chống lao quốc gia ở Việt Nam: S, R, H, Z, E (Biệt dược, cơ chế tác dụng, liều lượng, độc tính).*
2. *Trình bày được các nguyên tắc điều trị điều trị bệnh lao.*
3. *Kể được các phác đồ điều trị bệnh lao.*

1. ĐẠI CƯƠNG

Lao là một bệnh truyền nhiễm. Nguyên nhân và cơ chế gây bệnh đã được biết rõ và ngày càng được nghiên cứu sâu.

Từ khi streptomycin được đưa vào sử dụng điều trị bệnh lao, đến nay đã có hàng chục loại thuốc chống lao. Bất kỳ cơ quan nào trong cơ thể bị tổn thương lao đều có thể được điều trị khỏi bằng thuốc chống lao.

Bệnh lao được điều trị nội khoa là chính. Điều trị ngoại khoa chỉ áp dụng trong một số trường hợp.

Bệnh lao thường để lại các di chứng, bệnh càng kéo dài di chứng càng nặng nề, ảnh hưởng đến sức khỏe và khả năng lao động của người bệnh, vì vậy phát hiện và điều trị bệnh càng sớm càng tốt.

Vi khuẩn lao có tính kháng thuốc, có khả năng kháng lại với tất cả các thuốc chống lao. Các thuốc chống lao hiện nay đang dùng đã được phát minh từ lâu, thuốc mới nhất cũng được tìm ra cách đây hơn 30 năm (không kể các thuốc hiện nay đang nghiên cứu). Thêm vào đó và việc chẩn đoán và điều trị bệnh tuy tiện vì thế bệnh lao kháng thuốc ngày càng nhiều.

Loài người đang ra sức tìm tòi những thuốc chống lao mới và những phương pháp điều trị hữu hiệu hơn.

Điều trị bệnh lao nhằm những mục đích: khỏi bệnh, giảm tỷ lệ tử vong, giảm tỷ lệ kháng thuốc cũng như giảm sự lây truyền trong cộng đồng và cuối cùng là thực hiện ước mơ muôn đời của loài người là thanh toán bệnh lao.

2. MỘT SỐ CƠ SỞ TRONG ĐIỀU TRỊ BỆNH LAO

2.1. Cơ sở vi khuẩn học

2.1.1. Tính đột biến kháng thuốc của vi khuẩn: Qua nghiên cứu tác dụng của thuốc với vi khuẩn lao người ta thấy rằng vi khuẩn phát triển đến một mức độ nhất định sẽ xuất hiện một số vi khuẩn kháng thuốc và phát triển thành chủng kháng thuốc. Đó là hiện tượng đột biến kháng thuốc còn gọi là kháng thuốc tự nhiên của vi khuẩn.

Ví dụ: lấy một vi khuẩn lao chịu tác dụng của INH ở nồng độ 0,05mg/ml. Nuôi vi khuẩn này trong môi trường không có INH, khi số lượng nhiều đến 100.000 vi khuẩn, cho INH nồng độ 0,05mg/ml vào thì toàn bộ vi khuẩn lao bị diệt. Nhưng ở ống thí nghiệm khác để vi khuẩn phát triển đến 1.000.000 rồi cho INH nồng độ như trên vào thì còn sống sót lại một vài vi khuẩn và những vi khuẩn này tiếp tục phát triển và trở nên kháng thuốc INH.

Hiện tượng vi khuẩn lao đột biến kháng thuốc xảy ra với tất cả thuốc chống lao. Tùy từng thuốc mà tỷ lệ đột biến kháng thuốc của vi khuẩn có khác nhau:

Rifampicin - 10^{-8}	Ethambutol - 10^{-6}
Isoniazid - 10^{-6}	Ethionamid - 10^{-3}
Pyrazinamid - 10^{-4}	Thiacetazon - 10^{-3}
Streptomycin - 10^{-6}	

Quần thể vi khuẩn lao càng lớn, số lượng vi khuẩn kháng thuốc càng cao. Một bệnh nhân lao mặc dù chưa điều trị trong cơ thể đã có những vi khuẩn kháng thuốc.

Qua nghiên cứu các bệnh phẩm lấy được từ bệnh nhân lao chưa điều trị người ta thấy số lượng vi khuẩn lao khác nhau tùy theo từng loại tổn thương: Trong hang lao kích thước trung bình 2cm thông với phế quản có khoảng 10^8 vi khuẩn lao, một số nốt lao có kích thước tương tự chỉ có 10^2 vi khuẩn lao. Trong 1cm^2 vách hang lao có từ $10^{10} - 10^{12}$ vi khuẩn. Như vậy một hang lao có phế quản thông kích thước 2cm trước khi điều trị đã có ít nhất 1 vi khuẩn kháng với rifampicin, 100 vi khuẩn kháng với INH, 1.000 vi khuẩn kháng với EMB và SM...

Trong quá trình điều trị bệnh lao nếu chỉ dùng một thuốc chống lao thì các vi khuẩn nhạy cảm với thuốc bị diệt, một số vi khuẩn đột biến kháng thuốc sẽ tồn tại và phát triển thành một chủng kháng thuốc. Nhưng nếu trong quá trình điều trị khi phối hợp nhiều loại thuốc chống lao sẽ làm giảm khả năng đột biến kháng thuốc của vi khuẩn lao. Qua nghiên cứu người ta thấy rằng để có 1 vi khuẩn lao đột biến kháng với 2 thuốc chống lao RH thì đòi hỏi số lượng vi khuẩn có trong tổn thương là 10^{13} , và nếu đột biến kháng với 3 thuốc chống

lao RHZ thì số vi khuẩn lao sẽ là 10^{19} . Như vậy nguyên tắc đầu tiên trong điều trị bệnh lao là phải phối hợp các thuốc chống lao để tránh hiện tượng kháng thuốc thứ phát.

2.1.2. Chuyển hoá của vi khuẩn: Chuyển hoá của vi khuẩn lao tùy theo loại tổn thương: hang, bã đậu... độ pH và phản ứng oxy tại vùng tổn thương. D.Mitchison và J.M Dickinson tại Hội nghị chống lao quốc tế lần thứ 24 tại Bruccen (Bỉ) đã chia quần thể vi khuẩn lao trong các tổn thương thành 4 nhóm:

- Nhóm A: gồm những vi khuẩn khu trú ở vách hang lao có đủ oxy, độ pH kiềm, thuận lợi cho sự phát triển của vi khuẩn, là nhóm vi khuẩn phát triển mạnh, số lượng lớn, nằm ngoài tế bào. **Nhóm này dễ bị các thuốc chống lao tiêu diệt.**
- Nhóm B: gồm những vi khuẩn khu trú ở vách hang lao nhưng sâu hơn, độ pH kiềm, phân áp oxy thấp nên phát triển chậm, chỉ chuyển hoá từng đợt ngắn khoảng 1giờ. **Nhóm này chỉ có rifampicin và INH là có tác dụng.**
- Nhóm C: gồm những vi khuẩn đã bị thực bào, nằm trong đại thực bào, vi khuẩn phát triển rất chậm vì độ pH toan. **Chỉ có pyrazinamid là phát huy tác dụng tốt**, thứ đến là rifampicin, còn INH ít tác dụng và streptomycin thì không có tác dụng.
- Nhóm D: gồm những vi khuẩn nằm trong đại thực bào, hoàn toàn không chuyển hoá, không phát triển gọi là **những vi khuẩn lao “nằm ngủ”, các thuốc chống lao không có tác dụng**. Số lượng vi khuẩn của nhóm này ít, có thể bị diệt bởi hệ thống miễn dịch của cơ thể.

Các thuốc chống lao có khả năng diệt nhanh vi khuẩn lao thuộc nhóm A, nhưng rất khó với nhóm B và nhóm C. Vì vậy phải điều trị lâu dài nhằm tiêu diệt triệt để nhóm B và nhóm C tránh hiện tượng tái phát bệnh.

2.1.3. Cơ chế tác dụng của thuốc chống lao: Qua nghiên cứu người ta thấy rằng các thuốc chống lao tác động vào nhiều quá trình sinh học của vi khuẩn lao:

- Ức chế sự tổng hợp các acid nucleic của vi khuẩn, hình thành một phức hợp với ARN– polymerase làm men này ngừng hoạt động và không tổng hợp được các mạch ARN mới, đây là cơ chế tác dụng của rifampicin.
- Ức chế tổng hợp các protein của vi khuẩn là cơ chế tác dụng của streptomycin, kanamycin, capreomycin, viomycin.
- Phá huỷ màng của vi khuẩn làm mất tính kháng toan của vi khuẩn, ức chế sự tổng hợp polysaccharid của màng vi khuẩn trong đó có acid mycolic. Đây là cơ chế tác động của INH, ethambutol, ethionamid.

2.2. Cơ sở dược lý

2.2.1. Liều lượng thuốc và nồng độ thuốc: Tác dụng diệt khuẩn của thuốc phụ thuộc vào nồng độ thuốc đạt được trong huyết thanh và trong tổn thương. Các nồng độ này liên quan trực tiếp đến liều lượng thuốc và cách dùng thuốc.

- **Nồng độ thuốc trong huyết thanh:**

- Nồng độ huyết thanh tối đa: CSM (Concentration Serique Maximum) – còn gọi là đỉnh huyết thanh (Pic Serique).

Nồng độ này khác nhau tùy theo từng thuốc và liều lượng thuốc, với nồng độ này thuốc có tác dụng diệt khuẩn mạnh nhất. Các thuốc chống lao khi vào cơ thể thường đạt được đỉnh huyết thanh sau 3 giờ.

Người ta nhận thấy: để đạt được nồng độ này cần uống thuốc lúc đói để hạn chế bị các men tiêu hoá phá huỷ và các thuốc chống lao phải dùng cùng một lúc để hạn chế lượng thuốc gắn với protein trong máu.

- Nồng độ ức chế tối thiểu của thuốc: CMI (Concentration Minima Inhibitrice) là nồng độ thấp nhất của từng loại thuốc có khả năng ức chế sự phát triển của vi khuẩn lao.

So sánh giữa nồng độ huyết thanh tối đa và nồng độ ức chế tối thiểu người ta có một hệ số gọi là hệ số vượt. Hệ số vượt càng lớn thì tác dụng của thuốc càng mạnh

Các thuốc muốn đạt được tác dụng diệt khuẩn thì hệ số vượt tối thiểu phải là 20.

- **Nồng độ thuốc trong tổn thương** rất quan trọng vì là nơi thuốc tác động trực tiếp với vi khuẩn lao.

Người ta quan tâm đến tỷ số giữa nồng độ thuốc trong tổn thương và nồng độ thuốc trong huyết thanh. Tỷ số này phụ thuộc vào từng loại thuốc và vào từng loại tổn thương, như một vài ví dụ sau đây (bảng 11.1).

Bảng 11.1. Tỷ số nồng độ thuốc trong tổn thương và trong huyết thanh

Tỷ số \ Thuốc	Rifampicin	INH
<u>Phổi</u> Huyết thanh	1,6	0,6 – 0,8
<u>Bã đậu</u> Huyết thanh	0,35	0,30
<u>Hang</u> Huyết thanh	1,3	0,4 – 0,6

Trong điều trị khi phối hợp các thuốc chống lao với nhau, liều lượng của thuốc phải là liều đủ tác dụng vì không có sự cộng lực tác dụng giữa các thuốc phối hợp với nhau. Không nên vì phối hợp thuốc mà giảm liều của mỗi thuốc.

2.2.2. Thời gian tiềm tàng của thuốc: Là thời gian vi khuẩn phát triển trở lại môi trường không có thuốc sau khi bị tác động của một số thuốc chống lao trong một khoảng thời gian nhất định.

Người ta đã biết được thời gian tiềm tàng của một số thuốc chống lao (bảng 11.2).

Bảng 11.2. Thời gian tiềm tàng của thuốc

	Thời gian tiềm tàng (ngày) (sau khi tiếp xúc 6giờ với thuốc)	Thời gian tiềm tàng (ngày) (sau khi tiếp xúc 24giờ với thuốc)
INH	0	6 - 9
Rifampicin	2 - 3	2 - 3
Streptomycin	8 - 10	8 - 10
Pyrazinamid	5 - 40	40
Ethambutol	0	4 - 5
Thiacetazon	0	0

2.2.3. Cơ địa bệnh nhân: Trước đây khi chưa có thuốc chống lao đặc hiệu, yếu tố cơ địa bệnh nhân và các yếu tố khác như: tuổi, giới, nghề nghiệp, tình trạng làm việc quá sức, rối loạn nội tiết rất được quan tâm vì các yếu tố đó có tác động đến sự xuất hiện, diễn biến và kết quả điều trị của bệnh nhân lao.

Ngày nay nhờ có thuốc chống lao đặc hiệu các yếu tố trên chỉ còn vai trò thứ yếu.

Người ta còn nhận thấy rằng: khả năng acetyl hoá ở gan làm INH mất tác dụng và tai biến của thiacetazon với người bệnh lao khác nhau tùy theo chủng tộc và từng vùng trên thế giới.

3. CÁC THUỐC CHỐNG LAO

3.1. Phân loại

3.1.1. Theo nguồn gốc

- Chiết xuất từ nấm như: streptomycin, rifampicin, kanamycin, viomycin, capreomycin...
- Thuốc bán tổng hợp: rifampicin là dẫn xuất từ rifamycin SV.
- Thuốc hoá chất: isoniazid, pyrazinamid, ethambutol...

3.1.2. Theo tác dụng của thuốc với vi khuẩn

- Thuốc diệt khuẩn: isoniazid, streptomycin có khả năng diệt vi khuẩn ở điều kiện bình thường.

- Thuốc diệt khuẩn: không những diệt vi khuẩn trong điều kiện bình thường mà còn diệt vi khuẩn trong những điều kiện đặc biệt, trong tổ chức bã đậu, trong đại thực bào, ở những nơi có độ pH toan, làm hết nhanh vi khuẩn trong cơ thể người bệnh. Đó là các thuốc rifampicin, pyrazinamid.
- Thuốc kìm khuẩn: làm ngưng sự phát triển của vi khuẩn như ethambutol, thiacetazon, PAS.

3.2. Các thuốc chống lao thiết yếu

Hiện nay Tổ chức chống lao quốc tế qui định 6 thuốc chống lao thiết yếu là RMP, INH, SM, PZA, EMB và thiacetazon (Tb1).

3.2.1. Rifampicin (Metyl - 4 - piperazynyl - 1 - iminometyl - 3 - rifammicin SV)

- Viết tắt: RMP, ký hiệu R.
- Biệt dược: Rimactan, Rifadine, Rifampine, Tubocine.
- Là kháng sinh bán tổng hợp từ rifamicin, rifamicin được phân lập từ nấm *Streptomyces mediteranei*.
- Tác dụng: diệt trùng và diệt khuẩn. Ngoài vi khuẩn lao thuốc còn tác dụng với các vi khuẩn gram (-) và gram (+) khác và tác dụng với cả vi khuẩn lao không điển hình (*Mycobacterium atypique*).
- Nồng độ và tỷ lệ thuốc: với vi khuẩn lao nồng độ ức chế tối thiểu trong huyết thanh thấp 0,15µg/ml. Tỷ lệ đột biến kháng thuốc thấp 1/10⁸. Thuốc khuyếch tán trong tổ chức tốt. Nồng độ thuốc trong máu ở giờ thứ 3 sau khi uống là 8 - 10µg/ml. Hệ số vượt cao; thuốc tồn tại trong máu đến giờ thứ 16.
- Thuốc được trình bày dưới dạng viên nang, hàm lượng 150mg và 300mg. Hiện nay có viên hỗn hợp RH hàm lượng 150/100mg và hàm lượng 300/150mg. Hoặc viên hỗn hợp RHZ hàm lượng 150/75/400mg.
- Liều lượng dùng hàng ngày là 10mg (8 - 12mg)/kg thể trọng cho trẻ em và người lớn. Liều cách quãng dùng 2 - 3 lần trong tuần cũng giống liều dùng hàng ngày, không dùng quá liều 12mg/kg cân nặng.
- Uống lúc đói, xa bữa ăn ít nhất 2 giờ.
- Thuốc được hấp thụ ở ruột non, được chuyển hoá bởi các men của vi tiểu thể ở gan thành một chất có tên gọi desacetyl rifampicin và chính chất này mới có tác dụng diệt vi khuẩn lao.

Phần rifampicin không được chuyển hoá sẽ bài tiết qua đường mật xuống ruột non và được tái hấp thu lại tạo nên chu kỳ ruột gan, nhờ đó rifampicin giữ được nồng độ cao và kéo dài trong máu. Nồng độ rifampicin trong máu ở giờ thứ 3 và giờ thứ 6 ngang nhau dù uống rifampicin riêng hay phối hợp với các thuốc chống lao khác.

Khoảng 20% rifampicin được bài tiết qua nước tiểu làm nước tiểu có màu đỏ, thuốc qua được rau thai và bài tiết được qua sữa.

Chuyển hoá của rifampicin bị rối loạn ở bệnh nhân xơ gan. Ở bệnh nhân xơ gan chỉ cần một nửa liều rifampicin đã đạt được nồng độ thuốc trong máu tương đương người bình thường uống cả liều.

- Độc tính của thuốc.
- + Kích thích đường tiêu hoá: chán ăn, đau bụng, buồn nôn, nôn, ỉa chảy...
- + Viêm gan nhiễm độc: hay gặp dùng rifampicin liều cao, ở bệnh nhân suy gan, ở trẻ nhỏ tuổi.

Khi phối hợp rifampicin và isoniazid tỷ lệ tai biến viêm gan cao hơn. Nếu dùng phối hợp 2 thuốc này với liều cao có thể xảy ra viêm gan nặng, dễ tử vong nếu không được xử lý kịp thời. Cơ chế của tai biến là do isoniazid dùng riêng gây huỷ hoại tế bào gan, rifampicin dùng riêng gây ứ mật, khi phối hợp thuốc có thể gây tai biến do tác dụng của từng thuốc và giao thoa tác dụng của hai thuốc. Rifampicin làm tăng cảm ứng men monoacetyl hydrazil, tại tế bào gan rifampicin cạnh tranh với isoniazid và chiếm ưu thế hơn vì vậy nồng độ của isoniazid sẽ tăng cao trong máu và gây độc cho cơ thể.

- + Các tai biến khác của rifampicin (có thể là biểu hiện miễn dịch – dị ứng) như: hội chứng giả cúm, nổi ban trên da, choáng phản vệ, suy thận cấp, thiếu máu huyết tan, xuất huyết giảm tiểu cầu.

Trong thực tế điều trị khi phối hợp rifampicin và isoniazid phải theo dõi chức năng gan. Khi men transaminase tăng cao thì phải ngừng isoniazid hoặc ngừng cả 2 thuốc. Khi men transaminase trở lại bình thường có thể dùng lại rifampicin và isoniazid.

3.2.2. Isoniazid

- Viết tắt INH, ký hiệu H.
- Biệt dược: Rimifon, Rimicid, Tubazid.
- Isoniazid là hydrazid của acid isonicotinic. Hoá chất này được tổng hợp ở Praha năm 1912 nhưng đến năm 1952 mới biết được tác dụng của thuốc với vi khuẩn lao.
- Tác dụng: diệt vi khuẩn lao trong và ngoài tế bào.
- Dược lý và chuyển hoá.
- + Sau khi uống, isoniazid được hấp thụ qua ruột vào máu: 40% ở dạng tự do, một phần kết hợp với acid amin trong máu thành hydrazol; isoniazid ở dạng tự do và hydrazol có tác dụng với vi khuẩn lao, phần còn lại được chuyển hoá tại gan thành acetyl isoniazid không có tác dụng với vi khuẩn lao. Một trong các chất chuyển hoá của isoniazid là acetyl hydrazin, chất này gắn vào tế bào gan và có thể gây hoại tử tế

bào gan. Tình trạng này tăng lên khi phối hợp isoniazid với rifampicin vì rifampicin làm tăng cảm ứng men monoacetyl hydrazil.

- + Nồng độ ức chế tối thiểu trong huyết thanh của isoniazid với vi khuẩn lao là $0,04\mu\text{g/ml}$, hệ số vượt là 20 ở người acetyl hoá nhanh và 62 ở người acetyl hoá chậm. Khả năng acetyl hoá isoniazid là một đặc tính có tính di truyền của từng người; có người acetyl hoá nhanh, có người acetyl hoá chậm, tỷ lệ acetyl hoá nhanh hay chậm khác nhau tùy theo từng dân tộc, ở người Việt Nam: acetyl hoá nhanh là 38,2%, chậm là 61,8%, tỷ lệ này không có sự khác nhau giữa nam và nữ.
- Độc tính:
 - + Đối với gan, có thể gây viêm gan, tai biến này gặp nhiều hơn ở người có tiền sử viêm gan, ở người già, người nghiện rượu và trẻ nhỏ tuổi. Tai biến tăng lên khi phối hợp isoniazid với rifampicin như đã trình bày ở trên.
 - + Với thần kinh: Isoniazid làm tăng quá trình đào thải vitamin B6 qua đường tiết niệu, gây nên viêm thần kinh ngoại biên.
 - + Isoniazid còn có thể gây những tai biến khác như rối loạn tâm thần (hội chứng trầm cảm), viêm da, rối loạn nội tiết (vú to ở nam giới).
- Thuốc được trình bày dưới dạng viên nén, hàm lượng 50mg, 100mg, 150mg, 300mg, riêng biệt hoặc kết hợp với rifampicin (viên RH).
- Liều dùng hàng ngày: 5mg/kg thể trọng (4 – 6mg) cho cả trẻ em và người lớn, liều hàng ngày tối đa là 300mg, nên uống một lần lúc đói.
Liều cách quãng: Dùng 3 lần/tuần liều là 10mg/kg thể trọng (8 – 12mg).
Dùng 2 lần/tuần liều là 15mg/kg thể trọng (13 – 17mg).

3.2.3. Pyrazinamid

- Viết tắt PZA, ký hiệu Z.
- Dẫn xuất amid của acid pyrazinoic.
- Biệt dược: Aldinamide, Piraldine, Tebrazide.
- Được tổng hợp từ năm 1950, sử dụng điều trị lao từ năm 1952. Thời gian đầu người ta thấy pyrazinamid có nhiều tác dụng phụ và hay gây viêm gan và cho rằng đây là thuốc chống lao không mạnh. Nhưng qua Hội nghị chống lao quốc tế lần thứ 24 (1978) và Hội nghị chuyên đề về pyrazinamid (1979) tại Angiêri và nhiều công trình nghiên cứu khác, người ta kết luận pyrazinamid là thuốc chống lao mạnh, có khả năng diệt và tiệt vi khuẩn lao.
- Cơ chế tác dụng của pyrazinamid: Qua nghiên cứu tác dụng của pyrazinamid người ta thấy có sự trái ngược là nó tác dụng rất tốt trên

bệnh lao thực nghiệm ở chuột nhất nhưng với bệnh lao của người thì tác dụng lại hạn chế. Ngày nay người ta hiểu được vấn đề này: ở chuột thí nghiệm đa số vi khuẩn lao nằm trong tế bào (môi trường toan) mà môi trường toan là điều kiện thuận lợi để pyrazinamid phát huy tác dụng; ở người khi mới bắt đầu điều trị đa số vi khuẩn lao ở vách các hang lao, ở ngoài tế bào (môi trường kiềm) vì vậy pyrazinamid ít tác dụng; nhưng sau khi bị thực bào, vi khuẩn lao nằm trong đại thực bào thì pyrazinamid lại phát huy được tác dụng mặc dù những vi khuẩn lao này phát triển chậm.

Ở những vùng tổn thương viêm có phân áp oxy, ứ đọng CO₂, độ pH môi trường trở nên toan thì mặc dù vi khuẩn lao nằm ngoài tế bào, pyrazinamid vẫn có tác dụng tiêu diệt.

– Độc tính của thuốc.

+ Gây viêm gan, trước đây pyrazinamid được dùng điều trị với liều cao nên gặp nhiều tai biến. Ngày nay liều lượng thuốc phù hợp nên biến chứng viêm gan ít gặp.

Khi dùng thuốc, thời gian đầu có thể transaminase trong máu tăng, nhưng tiếp tục sử dụng thì trong đa số các trường hợp transaminase trở lại bình thường.

+ Pyrazinamid được bài tiết qua thận, làm giảm quá trình đào thải acid uric của thận, gây ứ đọng acid uric trong máu dẫn đến đau các khớp (hội chứng gút) khoảng 33%.

+ Đôi khi pyrazinamid gây phản ứng ngoài da như ngứa, nổi mề đay.

– Thuốc được trình bày dưới dạng viên nén, hàm lượng 250mg, 500mg.

– Liều dùng:

+ Liều điều trị hàng ngày 25mg (20 – 30mg)/kg thể trọng cho người lớn và trẻ em; liều tối đa cho người lớn 2g/ngày.

+ Liều điều trị cách quãng 3 lần/ tuần là 35mg (30 – 40)/kg thể trọng.

+ Liều cách quãng 2lần/tuần là 50mg (40 – 60mg)/kg thể trọng.

+ Liều tối đa cách quãng cho người lớn là 3,5g/ngày.

3.2.4. Streptomycin

– Viết tắt SM, ký hiệu S.

– Biệt dược: Streptorit, Didromycin...

– Được phát minh và đưa vào sử dụng từ năm 1944.

– Là kháng sinh chữa lao đầu tiên. Chiết suất từ nấm *Actinomyces griseus* (Waksman). Cũng có thể chế bằng cách tổng hợp.

- Tác dụng: diệt vi khuẩn lao ngoài tế bào, không có tác dụng với vi khuẩn lao trong tế bào. Diệt các vi khuẩn lao sinh sản nhanh ở vách các hang lao. Rất cần thiết trong giai đoạn điều trị tấn công và điều trị các thể lao có hang (ở phổi, thận).
- Chuyển hoá các thuốc: thuốc khuếch tán tốt trong tổ chức viêm, nhưng thấm vào tổ chức xơ kém, khó thấm vào màng não.
- Thuốc đào thải chậm qua thận. Sau khi tiêm 72 giờ thuốc vẫn còn trong cơ thể.
- Thuốc được trình bày dưới dạng bột trong lọ chân không, hàm lượng 1g. Hoà với nước cất trước khi tiêm; 1g tương đương 1.000.000 đơn vị.
- Liều lượng: liều dùng hàng ngày và cách quãng là 15mg/kg thể trọng cho người lớn bằng đường tiêm bắp thịt. Liều tối đa 1g/ngày. Người lớn trên 45 tuổi và người có trọng lượng dưới 50 kg chỉ dùng 0,75g/ngày.
- Độc tính:
 - + Streptomycin gây viêm dây thần kinh số VIII; với nhánh tiền đình gây chóng mặt, ù tai, mất thăng bằng khi nhắm mắt, có thể phục hồi được; với nhánh ốc tai gây điếc không phục hồi.
 - + Streptomycin gây dị ứng ở nhiều mức độ: nổi mẩn và sốt có các ban đỏ, ngứa. Nặng hơn như phù quanh hố mắt, viêm giác mạc, sốt cao rét run, ban đỏ toàn thân. Nặng nhất là sốc phản vệ có thể gây tử vong (phải thử phản ứng trước khi tiêm streptomycin).
 - + Streptomycin gây tê quanh môi, cảm giác như kiến bò sau khi tiêm.
 - + Có thể gây suy chức năng thận nên phải giảm liều khi dùng cho bệnh nhân lớn tuổi và người có chức năng thận kém.
 - + Streptomycin độc cho thai nhi nên không dùng cho bệnh nhân có thai.

3.2.5. Ethambutol

- Viết tắt EMB, ký hiệu E.
- Biệt dược: Myambutol, Servambutol, Dexambutol, Sytomen, Sural.
- Được tổng hợp từ năm 1961 (Wilkinson).
- Tác dụng: khi mới phát minh, thuốc này được coi là có tác dụng diệt khuẩn mạnh nhưng ngày nay qua nhiều công trình nghiên cứu người ta kết luận ethambutol chỉ có tác dụng kìm khuẩn, được dùng phối hợp với các thuốc chống lao khác như rifampicin, isoniazid để tránh hiện tượng đột biến kháng thuốc.
- Chuyển hoá thuốc: thuốc thường dùng bằng đường uống, hấp thu qua đường tiêu hoá vào máu, tập trung nhiều ở tổ chức viêm, tổ chức bã đậu. Chuyển hoá qua gan ít, phần lớn đào thải qua thận dưới dạng nguyên chất, vì vậy phải thận trọng khi dùng cho bệnh nhân có chức năng thận kém.

- Liều lượng:
 - + Liều dùng hàng ngày là 15 mg (15 – 20mg)/kg thể trọng.
 - + Liều cách quãng 3lần/tuần là 30mg (25 – 35mg)/kg thể trọng.
 - + Liều cách quãng 2lần/tuần là 45mg (45 – 50mg)/kg thể trọng.
- Độc tính: viêm thần kinh thị giác làm giảm thị lực, rối loạn nhận cảm màu sắc.

3.2.6. Thiacetazon

- Viết tắt Tb1, ký hiệu T.
- Biệt dược: Thiacetazone, Tibion.
- Thuốc hoá học tổng hợp do kết hợp thiosemicarbazon với aldehyd - p - acetyl- amino-benzoic (Benish, 1946).
- Tác dụng: kìm sự phát triển của vi khuẩn lao, thường kết hợp với isoniazid trong cùng một viên thuốc.

Thuốc được dùng phổ biến ở châu Phi vì người châu Phi dung nạp thuốc tốt, ít có tai biến thuốc, ngược lại ở nước ta tai biến của thuốc rất nhiều có khi rất nặng. Vì vậy Hiệp hội chống lao quốc tế khuyến cáo dùng 6 thuốc thiết yếu nhưng Việt Nam chỉ dùng phổ biến 5 thuốc trong Chương trình Chống lao quốc gia.

- Thuốc được trình bày dưới dạng viên nén 50mg, 100mg, hoặc kết hợp với INH trong cùng 1 viên dưới dạng 100/50mg hay 300/100mg H và T.
- Liều lượng: liều dùng hàng ngày 2,5mg/kg thể trọng cho người lớn và trẻ em, liều tối đa 150mg/ngày cho người lớn.
- Không dùng điều trị cách quãng vì thuốc không có thời gian tác dụng tiềm tàng với vi khuẩn lao.
- Độc tính: thuốc có thể gây một số tai biến về gan, tiêu hoá, máu, ngoài da (nổi, mẩn, ngứa, trầy da tróc vảy).

3.3. Các thuốc chống lao khác

Là những thuốc chống lao thứ yếu hiện nay rất ít sử dụng điều trị. Các thuốc này có đặc điểm nồng độ huyết thanh tối đa trong máu thấp, nồng độ ức chế tối thiểu cao, nên hệ số vượt của thuốc thấp do đó tác động với vi khuẩn lao kém. Tỷ lệ đột biến kháng thuốc của vi khuẩn cao, thuốc hay gây tai biến do độc tính cao.

3.3.1. Ethionamid (etyl – 2 – thiocacbamoyl – 4pyridin)

Là hoá chất chống lao được Libermann tổng hợp năm 1956.

- Biệt dược: Rigenicid, Trecator, còn có ký hiệu 1314 – Th.

- Tác dụng: vừa kìm và diệt vi khuẩn.
- Nồng độ ức chế tối thiểu $0,5\mu\text{g/ml}$, nồng độ huyết thanh tối đa ở giờ thứ 8 là $2,5\mu\text{g/ml}$. Hệ số vượt là 5.
- Thuốc được trình bày dưới dạng viên nén 250mg.
- Liều lượng: liều người lớn 10 – 15mg/kg/ngày.
- Độc tính: có thể gây ra một số phản ứng với tiêu hoá, da, niêm mạc, thần kinh, tâm thần.

3.3.2. Prothionamid

Là thiomamid của acid alpha propyl iso - nicotinic. Ký hiệu 1321 Th (Libermann 1963).

- Biệt dược: Trevintix.
- Có tác dụng với vi khuẩn lao như ethionamid, nhưng ít độc hơn.
- Thuốc được trình bày dưới dạng viên 125mg, 250mg.
- Liều dùng: 10 – 15mg/kg/ngày.
- Độc tính: có thể gây dị ứng da, rối loạn tiêu hoá, rối loạn tâm thần (trầm cảm) vì vậy không dùng cho bệnh nhân có tiền sử tâm thần.

3.3.3. Cycloserin (CS)

- Kháng sinh chống lao phân lập từ nấm *Streptomyces orchidaceus* năm 1955.
- Biệt dược: Oxamycine, Seromycin.
- Tác dụng với vi khuẩn không mạnh lắm, ngoài ra còn có tác dụng với trực khuẩn Coli (dùng trong một số trường hợp nhiễm trùng niệu đạo).
- Nồng độ ức chế tối thiểu 10 - $15\mu\text{g/ml}$.
- Hệ số vượt là 4.
- Tỷ lệ đột biến kháng thuốc $1/10^2$ – $1/10^4$.
- Thuốc trình bày dưới dạng viên nang trụ 250mg.
- Liều lượng: 10mg – 20mg/ngày.
- Độc tính: kích thích đường tiêu hoá, rối loạn thần kinh, tâm thần, rối loạn tiếng nói. Khi điều trị nên uống phenobarbital kèm theo, không dùng cho bệnh nhân có tiền sử tâm thần.

3.3.4. Kanamycin (KM)

- Phân lập từ nấm *Streptomyces kanamyceticus* (Unuzawa – 1957).

- Biệt dược: Kanamytrex.
- Tác dụng: cũng như streptomycin, kanamycin có tác dụng diệt vi khuẩn lao ngoài tế bào. Còn có tác dụng với các vi khuẩn gram (-), gram (+) khác như tụ cầu khuẩn.
- Nồng độ ức chế tối thiểu 0,5 - 2 μ g/ml. Nồng độ huyết thanh tối đa 20 - 30 μ g/ml. Tỷ lệ đột biến kháng thuốc của vi khuẩn là 1/10⁵.
- Thuốc trình bày dưới dạng lọ tiêm 1g, tiêm bắp.
- Liều lượng: 0,5g-1g/ngày cho người lớn.
- Độc tính: độc với thận và thần kinh số VIII.
- Thuốc không có hiện tượng kháng chéo.

3.3.5. Viomycin (VM)

- Phân lập từ nấm *Streptomyces puniceus* (Finlay – 1951).
- Biệt dược: Viocine, Violactan.
- Tác dụng: tác dụng với vi khuẩn lao như streptomycin nhưng yếu hơn. Tỷ lệ đột biến kháng thuốc là 1/10²- 1/10⁴.
- Thuốc trình bày dưới dạng lọ 1g, tiêm bắp.
- Liều lượng: 1g/ngày cho người lớn, nên dùng cách quãng 2 - 3lần/tuần.
- Độc tính: độc với thận, thần kinh số VIII.

3.3.6. Capreomycin

- Phân lập từ nấm *Streptomyces capreolus* (1960).
- Biệt dược: Capromycine.
- Tác dụng: thuốc có tác dụng với vi khuẩn lao nhưng yếu. Còn có tác dụng với một số vi khuẩn gram (-) khác, không có tác dụng với vi khuẩn gram (+).
- Trình bày dưới dạng lọ 1g, tiêm bắp.
- Liều lượng: 0,5 - 1g/ngày, cho người lớn.
- Độc tính: độc với thận và thần kinh thính giác.

3.3.7. Rifamicin SV

- Phân lập từ nấm *Streptomyces mediterranei* dưới dạng tinh thể màu đỏ da cam sẫm. Dễ hoà tan trong nước cho màu đỏ hoặc màu da cam.
- Biệt dược: Rifocine.
- Tác dụng diệt khuẩn lao nhưng không mạnh bằng rifampicin.
- Thuốc còn tác dụng với các vi khuẩn gram (-), và gram (+) khác.

- Không có hiện tượng kháng chéo với các thuốc kháng sinh khác, nhưng kháng chéo với rifampicin (rifampicin là dẫn chất của rifamycin SV).
- Thuốc đào thải qua đường mật và thận.
- Độc tính: độc với gan, trong khi sử dụng phải theo dõi transaminase trong máu.
- Thuốc trình bày dưới dạng dung dịch trong lọ thủy tinh, hàm lượng 250mg.
- Liều lượng: 0,5g-1g/ngày, truyền nhỏ giọt tĩnh mạch hoặc tiêm bắp.

3.3.8. Thiocarbanilid

- Tổng hợp từ năm 1953 (Bửu Hội), sử dụng chữa lao từ 1958.
- Biệt dược: Isoxy.
- Tác dụng: trên súc vật thí nghiệm thuốc có tác dụng tốt nhưng tác dụng trên lao ở người kém do thuốc khó hấp thu qua đường tiêu hoá.
- Thuốc trình bày dưới dạng viên nén 300mg.
- Liều lượng 100mg/kg/ngày.
- Thuốc ít gây tai biến.

3.3.9. Thiosemicarbazon

- Hoá chất kháng lao do Domagk tìm ra năm 1946 bằng cách kết hợp thiosemicarbazon với các aldehyd và ceton.
- Từ thiosemicarbazon tổng hợp ra thiacetazon.

3.3.10. PAS

- Là muối natri của acid paraaminosalicylic.
- Tổng hợp và dùng chữa lao từ 1950.
- Biệt dược: Aminopar, Aminox, Pamisyl.
- Tác dụng làm ngừng sự phát triển của vi khuẩn lao. Nồng độ ức chế tối thiểu 0,1µg – 0,5µg/l, nồng độ huyết thanh tối đa 100µg/ml, nhưng giảm nhanh.
- Thuốc dưới dạng viên nén 500mg và dạng dung dịch 250ml, 500ml (hàm lượng 15g).
- Liều dùng: 10g – 15g/ngày chia làm 3, 4 lần hoặc truyền tĩnh mạch.
- Độc tính: gây các tai biến về tiêu hoá, huyết học, viêm gan, phản ứng quá mẫn.

4. NGUYÊN TẮC ĐIỀU TRỊ BỆNH LAO

4.1. Phối hợp các thuốc chống lao

Chúng ta đã biết.

- Vi khuẩn lao có thể kháng lại các thuốc chống lao.
- Sự phát triển của vi khuẩn lao khác nhau tùy theo loại tổn thương và vi khuẩn ở trong hay ngoài tế bào, vấn đề này liên quan đến khả năng bị tiêu diệt của vi khuẩn khi tiếp xúc với thuốc.
- Mỗi thuốc chống lao có tác dụng nhất định trên vi khuẩn; kìm hãm hoặc diệt khuẩn. Vì vậy để điều trị đạt hiệu quả nhanh và diệt hết vi khuẩn, không tạo hiện tượng kháng thuốc thì phải phối hợp thuốc.

Giai đoạn đầu, vi khuẩn phát triển nhanh, quần thể vi khuẩn lớn, số lượng vi khuẩn có khả năng đột biến kháng thuốc cao. Khi chúng ta phối hợp thuốc, giả thiết có những vi khuẩn đột biến kháng lại thuốc thứ nhất thì sẽ bị thuốc thứ hai tiêu diệt, hoặc những vi khuẩn này kháng với cả 2 loại một và hai thì sẽ bị diệt bởi thuốc thứ 3, vì vậy giai đoạn đầu phải phối hợp từ 3 thuốc trở lên và phải có 2 loại thuốc tác dụng mạnh rifampicin và isoniazid.

4.2. Phải dùng thuốc đúng liều

Các thuốc chống lao có tác dụng hiệp đồng, mỗi thuốc có một nồng độ tác dụng nhất định. Nếu dùng liều thấp sẽ không đạt hiệu quả cao và dễ tạo ra các chủng kháng thuốc, dùng liều cao dễ gây tai biến.

4.3. Phải dùng thuốc đủ thời gian

Do vi khuẩn lao sinh sản chậm, có thể nằm vùng lâu dưới dạng vi khuẩn “dai dẳng” vì vậy để giảm tỷ lệ bệnh tái phát thời gian điều trị phải đủ.

Trước đây khi chưa có thuốc chống lao tốt, thời gian điều trị ít nhất là 18 tháng, có thể 2 năm hoặc lâu hơn nữa. Sau này có những thuốc tốt và phương pháp điều trị tích cực hơn, thời gian đã rút xuống 12 tháng, 9 tháng và hiện tại là 8 tháng, tối thiểu là 6 tháng.

4.4. Điều trị theo 2 giai đoạn: Tấn công và duy trì.

Giai đoạn tấn công: 2 – 3 tháng đầu, phối hợp ít nhất là 3 thuốc. Với các thuốc chống lao hiện nay số lượng vi khuẩn lao sẽ giảm nhanh xuống tới mức không còn vi khuẩn đột biến kháng thuốc, lúc đó chuyển sang giai đoạn duy trì.

Giai đoạn duy trì kéo dài 4 – 6 tháng tiếp theo, mục đích của giai đoạn này là tiêu diệt hết các vi khuẩn lao trong tổn thương để tránh tái phát. Giai đoạn này không cần dùng nhiều loại thuốc, nhưng ít nhất phải có 1 loại thuốc có tính chất diệt khuẩn.

4.5. Dùng thuốc đều đặn

Trong giai đoạn tấn công là dùng thuốc hàng ngày, trong giai đoạn duy trì là dùng cách quãng 2 – 3 lần trong tuần.

Các thuốc chống lao phải tiêm và uống cùng một lúc và cố định giờ trong ngày, thuốc phải uống xa bữa ăn (trước hoặc sau) để cơ thể hấp thu thuốc tối đa và đạt được đỉnh cao nồng độ thuốc trong huyết thanh.

4.6. Điều trị có kiểm soát

Theo dõi việc dùng thuốc của bệnh nhân, nhắc nhở bệnh nhân dùng thuốc đúng quy định, xử trí kịp thời các biến chứng của bệnh và các tác dụng phụ của thuốc.

5. CÁC PHÁC ĐỒ ĐIỀU TRỊ BỆNH LAO

Công thức điều trị là sự phối hợp các thuốc chống lao với nhau, tùy theo thể bệnh và giai đoạn điều trị mà sự phối hợp cũng như cách sử dụng thuốc có khác nhau.

Sự phối hợp này dựa trên cơ sở khoa học và các nghiên cứu ứng dụng lâm sàng, dựa trên các khuyến cáo của Hiệp hội chống lao quốc tế, đó là những kinh nghiệm rút từ thực tế lâm sàng của nhiều quốc gia trên thế giới.

Một công thức có hiệu quả là đạt được tỷ lệ khỏi bệnh cao, ít tai biến trong điều trị, dễ thực hiện và giá thành hạ.

Chương trình Chống lao quốc gia Việt Nam qua từng thời kỳ đã áp dụng những công thức và phác đồ điều trị khác nhau tùy theo hoàn cảnh kinh tế, xã hội và khả năng hoạt động của mạng lưới chống lao.

Hiện nay Chương trình Chống lao quốc gia đã và đang thực hiện trên toàn lãnh thổ Chiến lược Chống lao do Tổ chức Y tế Thế giới khuyến cáo đó là chiến lược DOTS (Directly Observed Treatment Short Course) có nghĩa là điều trị hoá trị liệu ngắn ngày có kiểm soát trực tiếp.

5.1. Phác đồ điều trị bệnh nhân lao mới

- Chỉ định: tất cả các trường hợp bệnh nhân lao mới được phát hiện và điều trị lần đầu.
- Công thức: 2SRHZ/ 6HE.

Trong 2 tháng đầu bệnh nhân được dùng thuốc hàng ngày với 4 loại thuốc lao là streptomycin, isoniazid, rifampicin, pyrazinamid. Đến 6 tháng tiếp theo bệnh nhân được dùng 2 loại thuốc isoniazid và ethambutol hàng ngày.

5.2. Phác đồ điều trị lại

- Chỉ định: dùng cho các trường hợp thất bại hay tái phát của công thức điều trị bệnh nhân lao mới.

- Công thức: 2 SRHZE/ 1RHZE/ 5R₃H₃E₃.

Bệnh nhân được sử dụng 5 loại thuốc lao S, R, H, Z, E hàng ngày trong 2 tháng đầu. Tháng thứ 3 dùng 4 loại thuốc lao R, H, Z, E hàng ngày. Đến 5 tháng tiếp theo bệnh nhân được dùng thuốc 3 lần trong 1 tuần với 3 loại thuốc lao R, H, E. Tổng thời gian điều trị là 8 tháng.

5.3. Phác đồ điều trị lao trẻ em

- Chỉ định: tất cả các trường hợp lao trẻ em.
- Công thức: 2RHZ/4RH.

Dùng 3 loại thuốc lao R, H, Z hàng ngày trong 2 tháng đầu; 4 tháng tiếp theo dùng 2 loại thuốc lao R, H hàng ngày. Đối với những thể lao nặng như: lao kê, lao xương khớp, lao màng não, có thể bổ sung streptomycin trong 2 tháng tấn công.

6. ĐIỀU TRỊ NHỮNG TRƯỜNG HỢP ĐẶC BIỆT

6.1. Các trường hợp lao nặng

Lao kê, lao màng não, lao xương khớp có biến chứng thần kinh đe dọa tính mạng bệnh nhân có thể kéo dài thời gian điều trị tấn công và duy trì.

6.2. Các trường hợp lao ngoài phổi

Ngoài thuốc chống lao cần áp dụng các phương pháp điều trị kết hợp như chọc hút dịch (lao màng phổi, lao màng bụng...), phẫu thuật hoặc bó bột trong một số thể lao xương khớp, bóc tách hạch trong lao hạch ngoài biên...

6.3. Điều trị lao ở phụ nữ có thai và cho con bú

Không dùng streptomycin cho phụ nữ có thai vì streptomycin có thể gây điếc cho trẻ em từ khi còn trong bụng mẹ (điếc bẩm sinh). Công thức điều trị cho phụ nữ có thai và cho con bú là 2 RHZ/ 4HR.

Người mẹ vẫn cho trẻ bú bình thường. Nếu mẹ lao phổi AFB (+) cho trẻ dự phòng bằng isoniazid.

6.4. Những bệnh nhân có dấu hiệu bệnh gan, thận: Cần phải xét nghiệm chức năng gan, thận trước khi điều trị và trong quá trình điều trị để chọn thuốc, thay đổi thuốc và liều lượng cho phù hợp.

6.5. Những thể lao cần sử dụng kết hợp corticoid như lao màng não, lao màng phổi, lao màng bụng, lao hạch, lao kê, lao toàn thể... để điều trị triệu chứng và phòng di chứng dày dính. Nên dùng corticoid sớm, ngay từ đầu, thời gian dùng 1 đến 3 tháng, liều lượng ban đầu 1mg/kg thể trọng, và giảm dần sau mỗi tuần lễ.

6.6. Lao và HIV

Tác động giữa lao và HIV dẫn đến sự bùng nổ số bệnh nhân trong khu vực có HIV. Người đã nhiễm lao đồng nhiễm thêm HIV sẽ chuyển thành bệnh lao cao gấp 30 lần so với những người chỉ nhiễm lao đơn thuần trong 1 năm. Bệnh lao làm giảm thời gian sống của những người có HIV. Sử dụng phác đồ điều trị ngăn ngừa ở bệnh nhân lao/HIV (+) có kết quả như đối với các bệnh nhân khác.

7. ĐIỀU TRỊ BỆNH LAO Ở VIỆT NAM

Bệnh lao ở Việt Nam vẫn là một vấn đề trầm trọng. Việt Nam được xếp là 1 trong 22 nước có số bệnh nhân lao cao trên thế giới. Chương trình chống lao quốc gia đã thực hiện điều trị lao cho các bệnh nhân theo các khuyến cáo của Hiệp hội chống lao quốc tế và Tổ chức Y tế Thế giới. Từ năm 1998 chương trình chống lao quốc gia đã tiến hành điều trị có kiểm soát (DOTS) cho tất cả các bệnh nhân lao trên toàn quốc và đã thu được những kết quả khả quan. Hiện nay điều trị có kiểm soát đã được phủ trên toàn quốc, tỷ lệ phát hiện bệnh nhân lao đạt > 80%, tỷ lệ điều trị khỏi đạt > 90%. Tuy nhiên qua điều tra về tình hình kháng thuốc của vi khuẩn lao tại Việt Nam trong những năm gần đây cho thấy có sự gia tăng số bệnh nhân nhiễm phải các vi khuẩn lao kháng thuốc. Theo kết quả điều tra năm 1996 – 1997 tỷ lệ bệnh nhân kháng thuốc chung là 32,5%, trong đó kháng đa thuốc (gồm kháng rifampicin và isoniazid) chiếm 2,3%. Nhưng kết quả điều tra năm 2001 – 2002 cho thấy tỷ lệ kháng thuốc chung là 28,4%, tỷ lệ kháng đa thuốc là 3%. Từ những kết quả nghiên cứu này chương trình chống lao quốc gia Việt Nam đã chủ trương triển khai chương trình “DOTS plus” nghĩa là sử dụng các thuốc chống lao loại 2 phối hợp với các thuốc chống lao loại 1 trong điều trị những bệnh nhân lao kháng thuốc.

Bước đầu chương trình này sẽ được triển khai thí điểm ở một số thành phố lớn như Hà Nội, thành phố Hồ Chí Minh, Đà Nẵng...

TỰ LƯỢNG GIÁ

1. Hãy nêu 5 thuốc chống lao chủ yếu được sử dụng trong Chương trình Chống lao quốc gia ở Việt Nam: S, R, H, Z, E (Biệt dược, cơ chế tác dụng, liều lượng, độc tính).
2. Trình bày các nguyên tắc điều trị bệnh lao.
3. Trình bày các phác đồ điều trị bệnh lao ở nước ta hiện nay.