

BỘ GIÁO DỤC VÀ ĐÀO TẠO BỘ QUỐC PHÒNG
VIỆN NGHIÊN CỨU KHOA HỌC Y DƯỢC LÂM SÀNG 108



ĐOÀN THU TRÀ

**XÁC ĐỊNH TÍNH KHÁNG THUỐC CỦA HIV Ở BỆNH NHÂN
THẤT BẠI VỚI PHÁC ĐỒ BẬC 1 VÀ ĐÁNH GIÁ HIỆU QUẢ
ĐIỀU TRỊ CỦA PHÁC ĐỒ THUỐC KHÁNG VI RÚT BẬC 2
TRÊN BỆNH NHÂN HIV/AIDS**

Chuyên ngành: Truyền nhiễm và các bệnh nhiệt đới

Mã số: 62.72.01.53

LUẬN ÁN TIẾN SỸ Y HỌC

Người hướng dẫn khoa học:

- 1. PGS.TS. Trịnh Thị Ngọc**
- 2. TS. Nguyễn Ngọc Quang**

HÀ NỘI - 2016

LỜI CẢM ƠN

Tôi xin bày tỏ lòng biết ơn sâu sắc đối với PGS.TS.Trịnh Thị Ngọc, TS. Nguyễn Ngọc Quang - các thầy đã trực tiếp hướng dẫn, tận tâm giúp đỡ tôi trong suốt quá trình học tập và nghiên cứu để hoàn thành luận án này.

Tôi xin chân thành cảm ơn PGS.TS Nguyễn Văn Kính - Viện trưởng Bệnh viện Bệnh Nhiệt đới Trung ương-Thầy đã chỉ bảo và giúp đỡ cho tôi những kinh nghiệm trong nghiên cứu lâm sàng.

Tôi xin trân trọng cảm ơn PGS.TS. Lê Hữu Song - Phó Giám đốc, chủ nhiệm bộ môn Truyền nhiễm Bệnh viện Trung ương Quân đội 108, Thầy đã chỉ bảo và hướng dẫn cho tôi trong nghiên cứu.

Tôi xin chân thành cảm ơn Phòng Đào tạo sau đại học, Bộ môn Truyền nhiễm -Viện nghiên cứu Y Dược lâm sàng 108 đã quan tâm giúp đỡ, tạo điều kiện thuận lợi cho tôi trong học tập và nghiên cứu.

Tôi xin chân thành cảm ơn BSCC. Nguyễn Quang Tuấn – Nguyên Trưởng khoa Truyền nhiễm Bệnh viện Bạch Mai, TS. Phạm Thị Thanh Thủy - Nguyên Trưởng Phòng khám ngoại trú Bệnh viện Bạch Mai, Ths. Nông Minh Vương, TS. Trần Thị Phương Thúy, TS.Đỗ Duy Cường, CN.Nguyễn Thị Yến, CN Nguyễn Văn Luân và các thầy trong hội đồng bảo vệ cấp Bộ môn, cấp Viện đã cho tôi nhiều ý kiến sâu sắc và quý báu để luận án được hoàn thiện.

Xin cảm ơn các bạn đồng nghiệp tại Phòng khám Ngoại trú, Khoa Xét nghiệm, Văn phòng đại diện NCJM (Nhật Bản), Bệnh viện Bệnh Nhiệt đới Trung ương, Khoa Truyền nhiễm - Bệnh viện Bạch Mai đã giúp đỡ và tạo điều kiện thuận lợi cho tôi trong việc tìm kiếm tài liệu và thu thập số liệu nghiên cứu.

Tôi xin gửi lời chân thành cảm ơn đến Đảng Ủy, Ban Giám đốc, toàn thể cán bộ, nhân viên khoa Truyền nhiễm - Bệnh viện Bạch Mai đã nhiệt tình tạo điều kiện giúp đỡ cho tôi trong suốt thời gian học tập và nghiên cứu.

Tôi xin cảm ơn các anh chị đồng nghiệp, bạn bè và những bệnh nhân trong nghiên cứu đã hợp tác và giúp đỡ cho tôi trong quá trình nghiên cứu.

Nhân dịp này, xin được bày tỏ lòng yêu thương và kính trọng sâu sắc tới Ba Mẹ-những người đã có công sinh thành và dạy dỗ, cảm ơn Chồng và Con trai yêu quý-nguồn động viên tinh thần lớn nhất giúp tôi hoàn thành nhiệm vụ học tập và nghiên cứu.

Luận án được hoàn thành trong sự thương yêu khích lệ của gia đình, các anh chị em hai bên nội ngoại. Tôi xin phép được coi luận án này như một món quà tinh thần tặng những người thân yêu của gia đình, các Thầy Cô giáo, đồng nghiệp và bạn bè.

Tác giả luận án

ĐOÀN THU TRÀ

LỜI CAM ĐOAN

Tôi xin cam đoan số liệu trong đề tài luận án là một phần số liệu trong đề tài nghiên cứu có tên: “Nghiên cứu về phòng ngừa sự lây truyền HIV-1 kháng thuốc tại Việt Nam”. Kết quả đề tài này là thành quả nghiên cứu của tập thể mà tôi là một thành viên chính. Tôi đã được chủ nhiệm đề tài và toàn bộ các thành viên trong nhóm nghiên cứu đồng ý cho phép sử dụng đề tài này vào trong luận án để bảo vệ lấy bằng tiến sĩ. Các số liệu, kết quả nêu trong luận án là trung thực và chưa từng được ai công bố trong bất kỳ công trình nào khác.

Tác giả luận án

ĐOÀN THU TRÀ

DANH MỤC TỪ VIẾT TẮT

Từ viết tắt	Từ gốc tiếng Anh	Nghĩa tiếng Việt
3TC	Lamivudine	Thuốc ARV
ABC	Abacavir	Thuốc ARV
ADR	Acquired drug resistance	Kháng thuốc mắc phải
AIDS	Acquired Immunodeficiency Syndrome	Hội chứng suy giảm miễn dịch mắc phải
ARV	Antiretroviral	Kháng retrovirus
ATV/r	Azatanavir/ritonavir	Thuốc ARV
AZT	Zidovudin	Thuốc ARV
CCCR5	C-C chemokine receptor type 5	Hóa thụ thể C-C type 5
CRF	Circulating recombinant form	Phiếu theo dõi nghiên cứu
d4T	Stavudin	Thuốc ARV
DC-DR	Dual-class drug resistance	Kháng 2 nhóm thuốc
ddI	didanosin	Thuốc ARV
ADN	Deoxyribonucleic acid	
DPS	Dried plasma spots	Giọt huyết tương khô
EFV	Efavirenz	Thuốc ARV
ETR	etravirin	Thuốc ARV
FI	Fusion inhibitors	Nhóm ức chế hòa màng
HAART	Highly active antiretroviral therapy	Điều trị kháng retrovi rút hoạt tính cao
HBV	Hepatitis B virus	Vi rút viêm gan B
HCV	Hepatitis C virus	Vi rút viêm gan C
HIV	Human immunodeficiency virus	Virút gây suy giảm miễn dịch ở người
HIV-1		HIV type 1
HIVKT		HIV kháng thuốc
HIVResNet	The Global HIV Drug Resistance Network	Mạng lưới toàn cầu về kháng thuốc HIV

LPV/r	lopinavir/ritonavir	Thuốc ARV
NNRTI	Nonnucleoside reverse transcriptase inhibitors	Thuốc ức chế men sao chép ngược non- nucleoside
NRTI	Nucleoside reverse transcriptase inhibitors	Thuốc ức chế men sao chép ngược nucleoside
NVP	Nevirapine	Thuốc ARV
OPC	Out patient clinic	Phòng khám ngoại trú
OR	Odd Ratio	Tỷ suất chênh
PBMC	Peripheral blood mononuclear cell	Tế bào đơn nhân trong máu ngoại vi
PJP	Pneumocystis jiroveci pneumonia	Viêm phổi do Pneumocystis jiroveci
PCR	Polymerase Chain Reaction	Phản ứng chuỗi trùng hợp
PI	Protease inhibitors	Thuốc ức chế protease
PR	Prot- Gen protease	Gen Prot
ARN	Ribonucleic acid	
RT	Reverse transcriptase	Gen sao chép ngược
RVA	Recombinant vi rút assay	Thử nghiệm vi rút tái tổ hợp
TAM	Thymidine analogue mutations	Các đột biến tương tự thymidine
TC-DR	Triple-class drug resistance	Kháng 3 nhóm thuốc
TDF	Tenofovir	Thuốc ARV
TDR	Transmitted drug resistance	Kháng thuốc lây truyền
VR	Viral load	Tải lượng vi rút
UNAIDS	Joint United Nations Programme on HIV/AIDS	Chương trình HIV/AIDS của Liên hợp Quốc
VCT	Voluntary Counselling and Testing	Phòng tư vấn xét nghiệm tự nguyện
WHO	World Health Organization	Tổ chức Y tế Thế giới

MỤC LỤC

Trang

Trang bìa	
Lời cam đoan	
Lời cảm ơn	
Danh mục chữ viết tắt	
Mục lục	
Danh mục bảng	
Danh mục biểu	
ĐẶT VẤN ĐỀ	1
CHƯƠNG 1: TỔNG QUAN.....	3
1.1. Tình hình nhiễm HIV tại Việt Nam và trên thế giới.....	3
1.1.1. Tình hình nhiễm HIV tại Việt Nam	3
1.1.2. Tình hình nhiễm HIV trên thế giới	4
1.2. Tình hình điều trị các thuốc kháng vi rút tại Việt Nam và trên thế giới	4
1.2.1. Tình hình điều trị ARV trên thế giới.....	4
1.2.2. Tình hình điều trị ARV tại Việt Nam.....	4
1.3. Điều trị HIV	6
1.3.1. Điều trị ARV.....	6
1.3.2. Các phác đồ điều trị	8
1.4. Các thuốc ARV tại Việt Nam và thế giới.....	9
1.4.1. Nhóm ức chế men sao chép ngược nucleoside và nucleotide.....	10
1.4.2. Nhóm ức chế men sao chép ngược không phải nucleoside.....	11
1.4.3. Thuốc ức chế men protease.....	11
1.4.4. Thuốc ức chế men integrase.....	12
1.4.5. Nhóm thuốc ức chế hòa màng.....	12
1.4.6. Nhóm ức chế chemokine receptor 5.....	13

1.5. Thất bại điều trị và HIV kháng thuốc	17
1.5.1. Thất bại điều trị	17
1.5.2. Điều trị phác đồ bậc 2.....	23
1.5.3. HIV kháng thuốc	27
CHƯƠNG 2: ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU	41
2.1. Địa điểm nghiên cứu.....	41
2.2. Thời gian nghiên cứu.....	41
2.3. Đối tượng nghiên cứu.....	41
2.3.1. Tiêu chuẩn lựa chọn bệnh nhân.....	41
2.3.2. Tiêu chuẩn loại trừ.....	42
2.4. Phương pháp nghiên cứu.....	42
2.4.1. Quy trình nghiên cứu.....	42
2.4.2. Các biến số theo dõi trong nghiên cứu	44
2.4.3. Định nghĩa các biến số dùng trong nghiên cứu.....	45
2.5. Các kỹ thuật lấy mẫu xét nghiệm.....	46
2.6. Xử lý số liệu	58
2.7. Đạo đức nghiên cứu.....	58
CHƯƠNG 3: KẾT QUẢ	60
3.1. Đặc điểm chung của nhóm bệnh nhân nghiên cứu.....	60
3.2. Đặc điểm của bệnh nhân thất bại điều trị bậc 1 tại thời điểm trước khi điều trị phác đồ bậc 2.....	62
3.3. Kết quả điều trị phác đồ bậc II	70
3.4. Kết quả về kháng thuốc và gen kháng thuốc.....	81
CHƯƠNG 4: BÀN LUẬN.....	90
4.1. Đặc điểm chung của nhóm bệnh nhân nghiên cứu.....	90
4.1.1. Đặc điểm nhân khẩu học.....	90
4.1.2. Đường lây truyền HIV.....	91

4.1.3. Tình trạng đồng nhiễm viêm gan.....	91
4.2. Đặc điểm của bệnh nhân thất bại điều trị bậc 1 tại thời điểm bắt đầu điều trị phác đồ bậc 2.....	93
4.2.1. Đặc điểm về giai đoạn lâm sàng, số lượng tế bào CD4 và tải lượng vi rút của bệnh nhân.....	93
4.2.2. Đặc điểm về đề kháng thuốc tại thời điểm thất bại bậc 1	94
4.3. Kết quả điều trị của phác đồ kháng vi rút bậc 2.....	96
4.3.1. Tỷ lệ tử vong và bỏ điều trị.....	96
4.3.2. Giai đoạn lâm sàng.....	97
4.3.3. Số lượng tế bào CD4.....	98
4.3.4. Tải lượng vi rút.....	99
4.3.5. Một số kết quả khác	100
4.4. Tình trạng kháng thuốc và kiểu gen kháng thuốc	103
4.4.1. Tỷ lệ phát hiện kháng thuốc	103
4.4.2. Kiểu gen kháng thuốc.....	105
KẾT LUẬN.....	109
KHUYẾN NGHỊ	111
DANH MỤC CÁC CÔNG TRÌNH NGHIÊN CỨU KHOA HỌC CÓ LIÊN QUAN ĐẾN LUẬN ÁN TÀI LIỆU THAM KHẢO PHỤ LỤC	

DANH MỤC BẢNG

Bảng	Tên bảng	Trang
Bảng 1.1.	Các lựa chọn phác đồ HAART bậc hai (Việt Nam- 2009) [3] ..	9
Bảng 1.2.	Các lựa chọn phác đồ HAART bậc hai – bổ sung.....	9
	(Việt Nam- 2011) [4].....	9
Bảng 1.3.	Phân loại thuốc ARV	14
Bảng 2.1.	Phiên giải mức độ nhạy cảm với thuốc theo điểm đề kháng....	46
Bảng 2.2.	Danh sách các đột biến đề kháng thuốc ARV trong 3 nhóm NRTI, NNRTI và PI.....	56
Bảng 3.1.	Đặc điểm nhân khẩu học.....	60
Bảng 3.2.	Đường lây truyền HIV.....	61
Bảng 3.3.	Tình trạng đồng nhiễm viêm gan	62
Bảng 3.4.	Giai đoạn lâm sàng của bệnh nhân thất bại điều trị bậc 1.....	62
Bảng 3.5.	Số lượng tế bào CD4 của bệnh nhân thất bại điều trị bậc 1	63
Bảng 3.6.	Tải lượng HIV của bệnh nhân thất bại điều trị bậc 1.....	63
Bảng 3.7.	Đánh giá tuân thủ điều trị ARV bậc I tại OPC	64
Bảng 3.8.	Nhiễm trùng cơ hội trước khi chuyển bậc II	64
Bảng 3.9.	Lý do chuyển điều trị phác đồ bậc II	65
Bảng 3.10.	Tỉ lệ phát hiện đề kháng theo nhóm thuốc của bệnh nhân thất bại bậc 1 được làm gen kháng thuốc.....	65
Bảng 3.11.	Tỉ lệ phát hiện các đột biến gen đề kháng thuốc ARV nhóm NRTI	68
Bảng 3.12.	Tỉ lệ phát hiện các đột biến gen đề kháng thuốc ARV nhóm NNRTI.....	69
Bảng 3.13.	Phác đồ điều trị bậc 2 của bệnh nhân.....	70
Bảng 3.14.	Đặc điểm của bệnh nhân tử vong.....	80
Bảng 3.15.	Tỉ lệ phát hiện đề kháng của bệnh nhân được làm gen kháng thuốc	81

Bảng 3.16.	Tỉ lệ phát hiện mắc mới đề kháng thuốc của bệnh nhân.....	86
Bảng 3.17.	Phân bố xuất hiện kháng thuốc mới ở bệnh nhân sau khi điều trị phác đồ bậc II	86
Bảng 3.18.	Tỉ lệ phát hiện các đột biến gen đề kháng thuốc ARV nhóm NRTI....	87
Bảng 3.19.	Tỉ lệ phát hiện các đột biến gen đề kháng thuốc ARV nhóm NNRTI....	88
Bảng 3.20.	Tỉ lệ phát hiện các đột biến gen đề kháng thuốc ARV nhóm PI.....	89

DANH MỤC BIỂU ĐỒ

Biểu	Tên biểu đồ	Trang
Biểu đồ 3.1.	Tỉ lệ phát hiện đề kháng thuốc nhóm NRTI của bệnh nhân thất bại bậc 1.....	66
Biểu đồ 3.2.	Tỉ lệ phát hiện đề kháng thuốc nhóm NNRTI của bệnh nhân thất bại bậc 1.....	67
Biểu đồ 3.3.	Tình trạng điều trị của bệnh nhân	70
Biểu đồ 3.4.	Thay đổi giai đoạn LS của nhóm bệnh nhân nghiên cứu.....	71
Biểu đồ 3.5.	Thay đổi số lượng tế bào CD4 của nhóm bệnh nhân nghiên cứu ..	72
Biểu đồ 3.6.	Tiến triển số lượng tế bào CD4 sau 24 tháng điều trị.....	73
Biểu đồ 3.7.	Thay đổi tải lượng vi rút của nhóm bệnh nhân nghiên cứu.....	73
Biểu đồ 3.8.	Tiến triển tải lượng vi rút sau 24 tháng điều trị.....	74
Biểu đồ 3.9.	Thay đổi cân nặng của nhóm bệnh nhân nghiên cứu.....	75
Biểu đồ 3.10.	Thay đổi số lượng bạch cầu của nhóm bệnh nhân nghiên cứu.....	75
Biểu đồ 3.11.	Thay đổi Hemoglobin của nhóm bệnh nhân nghiên cứu.....	76
Biểu đồ 3.12.	Thay đổi số lượng tiểu cầu của nhóm bệnh nhân nghiên cứu	76
Biểu đồ 3.13.	Thay đổi ALT của nhóm bệnh nhân nghiên cứu.....	77
Biểu đồ 3.14.	Đánh giá tuân thủ điều trị phác đồ bậc II của nhóm bệnh nhân nghiên cứu	77
Biểu đồ 3.15.	Thay đổi chỉ số BMI của bệnh nhân nghiên cứu.....	78
Biểu đồ 3.16.	Tỉ lệ gặp phản ứng phụ của bệnh nhân	79
Biểu đồ 3.17.	Tỉ lệ phát hiện đề kháng AZT của bệnh nhân được làm gen kháng thuốc.....	81
Biểu đồ 3.18.	Tỉ lệ phát hiện đề kháng Lamivudin của bệnh nhân được làm gen kháng thuốc.....	82

Biểu đồ 3.19.	Tỉ lệ phát hiện đề kháng D4T của bệnh nhân được làm gen kháng thuốc.....	82
Biểu đồ 3.20.	Tỉ lệ phát hiện đề kháng ABC của bệnh nhân được làm gen kháng thuốc.....	83
Biểu đồ 3.21.	Tỉ lệ phát hiện đề kháng TDF của bệnh nhân được làm gen kháng thuốc.....	84
Biểu đồ 3.22.	Tỉ lệ phát hiện đề kháng DDI của bệnh nhân được làm gen kháng thuốc.....	84
Biểu đồ 3.23.	Tỉ lệ phát hiện đề kháng EFV của bệnh nhân được làm gen kháng thuốc.....	85
Biểu đồ 3.24.	Tỉ lệ phát hiện đề kháng NVP của bệnh nhân được làm gen kháng thuốc.....	85

DANH MỤC HÌNH

Hình	Tên hình	Trang
Hình 2.1.	Minh họa tính điểm đột biến kháng thuốc nhóm PI bằng chương trình MARVEL	57
Hình 2.2.	Minh họa phiên giải kết quả đánh giá kháng thuốc nhóm NRTI và NNRTI bằng chương trình HIVdb	57

ĐẶT VẤN ĐỀ

Theo báo cáo hàng năm của Tổ chức Y tế Thế giới, vi rút gây suy giảm miễn dịch ở người (human immunodeficiency virus-HIV) là nguyên nhân hàng đầu trong các bệnh nhiễm trùng gây tử vong ở người lớn, đặc biệt ở các nước đang phát triển. Nhiễm HIV/AIDS đã cướp đi sinh mạng của hàng triệu người, làm ảnh hưởng trầm trọng nền kinh tế quốc gia [66],[91],[102],[107]. Có thể nói HIV/AIDS là cuộc khủng hoảng lớn nhất về y tế mà thế giới đang đối mặt. Đại dịch HIV/AIDS đã gây ra những tác động tiêu cực đến kinh tế, chính trị và xã hội ở nhiều vùng và nhiều quốc gia trên thế giới [2],[76],[119],[143]. Việt Nam là một trong những quốc gia có dịch HIV/AIDS phát triển mạnh trong khu vực châu Á - Thái Bình Dương. Theo báo cáo của Cục phòng chống AIDS Việt Nam (VAAC) tính đến cuối năm 2015, toàn quốc hiện có 227.154 trường hợp báo cáo hiện nhiễm HIV trong đó số bệnh nhân chuyển sang giai đoạn AIDS là 85.194 và có 86.716 trường hợp người nhiễm HIV/AIDS tử vong. Số người nhiễm HIV phát hiện mới 12.000-14.000 ca mỗi năm [5].

Thuốc kháng vi rút (ARV) ra đời đã mang lại niềm hy vọng cho các bệnh nhân HIV/AIDS. Việc được tiếp cận rộng rãi với thuốc ARV cho bệnh nhân có chỉ định điều trị đã góp phần hình thành một hướng đi mới trong chiến lược phòng ngừa và điều trị HIV/AIDS, đồng thời làm giảm nguy cơ lây nhiễm HIV và cải thiện chất lượng cuộc sống của những bệnh nhân AIDS. Điều này đã làm thay đổi quan niệm về HIV/AIDS từ chỗ là căn bệnh chết người vô phương cứu chữa tới việc cho rằng đây là căn bệnh mạn tính có thể quản lý được [51],[87],[99],[104],[139],[140]. HIV/AIDS phải điều trị suốt đời, trong thời gian điều trị, bệnh nhân sẽ gặp phải nhiều các thách thức bao gồm tuân thủ điều trị, tác dụng phụ, tương tác thuốc, và cả tình trạng kháng thuốc. Khi gặp phải kháng thuốc đồng nghĩa với bệnh nhân sẽ thất bại điều trị

và phải chuyển sang các phác đồ bậc cao hơn. Chẩn đoán muộn thất bại điều trị ARV phác đồ bậc 1 dẫn đến việc trì hoãn chuyển sang điều trị phác đồ ARV bậc 2 sẽ gây nên tích lũy những đột biến kháng thuốc ảnh hưởng đến điều trị, tăng tỉ lệ lan truyền các chủng HIV kháng thuốc trong cộng đồng. Với nguồn lực hạn chế, cùng với đó là sự cắt giảm viện trợ trong giai đoạn sắp tới, thất bại điều trị bậc 1 và chuyển sang phác đồ bậc 2 có thể làm gia tăng đáng kể các gánh nặng kinh tế do các phác đồ ARV bậc cao có chi phí cao hơn. Hơn thế nữa, khi tiếp tục thất bại điều trị ở bậc 2, bệnh nhân sẽ đối diện với nguy cơ tử vong do các phác đồ bậc cao hơn bậc 2 tại Việt Nam còn rất hạn chế và gần như không thể tiếp cận. Hiện nay, tại Việt Nam, các nghiên cứu chủ yếu tập trung mô tả về đặc điểm lâm sàng, chăm sóc và quản lý bệnh nhân HIV/AIDS [11]. Các nghiên cứu cũng chưa đề cập đến hiệu quả điều trị của thuốc ARV phác đồ bậc 2 và theo dõi tìm hiểu tính kháng thuốc của vi rút để khuyến cáo cho các bác sỹ lâm sàng phát hiện và chẩn đoán sớm các trường hợp thất bại điều trị giúp cho việc điều trị phác đồ bậc 2 được tối ưu. Trong bối cảnh dịch HIV/AIDS ngày càng gia tăng, việc nghiên cứu đóng góp thêm các bằng chứng khoa học về hiệu quả điều trị của thuốc ARV phác đồ bậc 2 và tính kháng thuốc của HIV để cung cấp các thông tin nhằm xây dựng các chiến lược chăm sóc và điều trị HIV/AIDS toàn diện rất cần thiết. Vì vậy chúng tôi tiến hành nghiên cứu **“Xác định tính kháng thuốc của HIV ở bệnh nhân thất bại với phác đồ bậc 1 và đánh giá hiệu quả điều trị của phác đồ thuốc kháng vi rút bậc 2 trên bệnh nhân HIV/AIDS”** với mục tiêu:

- 1. Tìm hiểu tỉ lệ kháng thuốc và gen kháng thuốc HIV ở bệnh nhân HIV/AIDS thất bại điều trị bậc 1 tại bệnh viện Bạch Mai và bệnh viện Bệnh Nhiệt Đới TW.*
- 2. Đánh giá hiệu quả điều trị của thuốc kháng vi rút phác đồ bậc 2 trên bệnh nhân HIV/AIDS về lâm sàng, số lượng tế bào CD4 và tải lượng vi rút.*

CHƯƠNG 1

TỔNG QUAN

1.1. Tình hình nhiễm HIV tại Việt Nam và trên thế giới

1.1.1. Tình hình nhiễm HIV tại Việt Nam

Từ trường hợp nhiễm HIV được phát hiện đầu tiên vào tháng 12 năm 1990 tại thành phố Hồ Chí Minh đến hết năm 2015 đã có 80,3% số xã, phường, thị trấn và 98,9% số quận, huyện báo cáo có người nhiễm HIV [5].

Dịch phát triển nhanh, lan rộng gặp ở nhiều thành phần xã hội và nghề nghiệp khác nhau, tập trung chủ yếu ở ba nhóm quần thể có hành vi nguy cơ lây nhiễm HIV cao: người nghiện chích ma túy, nam quan hệ tình dục đồng giới và phụ nữ bán dâm. Theo chương trình giám sát kết hợp hành vi và các chỉ số sinh học khoảng 1/3 trong số những người nghiện chích ma túy có hành vi sử dụng chung bơm kim tiêm và trên 50% có hành vi tình dục không an toàn với phụ nữ mại dâm. Việc gia tăng các trường hợp phụ nữ nhiễm HIV mới được báo cáo, chiếm đến 32,5% các ca nhiễm mới, phản ánh sự lây truyền HIV từ nam giới có hành vi nguy cơ cao sang bạn tình [9].

Việc được tiếp cận rộng rãi với thuốc ARV cho bệnh nhân có chỉ định điều trị đã mang lại một hướng đi mới trong công việc phòng ngừa và chữa trị cho bệnh nhân làm giảm nguy cơ lây nhiễm HIV và cải thiện chất lượng cuộc sống của những bệnh nhân AIDS. Việt Nam bắt đầu triển khai mở rộng điều trị ARV từ năm 2006 với 365 cơ sở điều trị cấp phát thuốc ARV. Tính đến hết năm 2015 đã có 106.423 bệnh nhân nhiễm HIV/AIDS được tiếp cận điều trị và chiếm khoảng 42% số người nhiễm HIV trong cộng đồng [5].

1.1.2. Tình hình nhiễm HIV trên thế giới

Theo báo cáo cập nhật tình hình đại dịch AIDS toàn cầu do UNAIDS và WHO công bố tính đến cuối năm 2014 trên thế giới có 36,9 triệu người nhiễm HIV hiện đang còn sống. Số người tử vong do AIDS giảm từ 1,7 triệu người năm 2011 xuống còn 1,2 triệu người năm 2014. Số người nhiễm mới HIV cũng giảm từ 2,5 triệu người trong năm 2011 xuống còn 2 triệu người trong năm 2014. Đến cuối tháng 6 năm 2015, ước tính có khoảng 15,8 triệu người nhiễm HIV trên thế giới đã tiếp cận được với thuốc kháng vi rút, tăng thêm khoảng 2 triệu người so với thời điểm cuối năm 2014 [17].

1.2. Tình hình điều trị các thuốc kháng vi rút tại Việt Nam và trên thế giới

1.2.1. Tình hình điều trị ARV trên thế giới

Tính đến tháng 6 năm 2015, có 41% số người lớn nhiễm HIV cần được điều trị đã được dùng thuốc kháng vi rút, tăng gấp 23% so với năm 2010. Châu Phi vẫn là khu vực có số người nhiễm HIV cao nhất, đặc biệt khu vực cận Sahara chiếm đến ba phần tư tổng số người nhiễm HIV trên toàn cầu, và đến cuối năm 2014 đã có 10,7 triệu bệnh nhân ở Châu Phi tiếp cận được điều trị ARV, chiếm khoảng 40% tổng số người nhiễm [106]. Châu Á cũng là khu vực có số người nhiễm HIV được tiếp cận điều trị ARV tăng nhanh chóng, đến cuối năm 2014 đã có khoảng 32-41% người nhiễm HIV được điều trị ARV. Tuy nhiên vẫn có khoảng 3 triệu người nhiễm HIV chưa tiếp cận được ARV tại khu vực này, chỉ có Thái Lan và Campuchia là 2 quốc gia có tỉ lệ người nhiễm được điều trị ARV đạt trên 50%.

1.2.2. Tình hình điều trị ARV tại Việt Nam

Từ năm 1993 một số bệnh nhân nhiễm HIV tại các bệnh viện trung ương của các thành phố lớn đã được tiếp cận điều trị ARV thông qua các chương trình viện trợ hợp tác quốc tế với chính phủ Việt Nam hoặc theo con đường tự túc mua thuốc mang từ nước ngoài về bán trôi nổi ở ngoài thị

trường. Vì vậy, việc điều trị gặp nhiều khó khăn do nguồn thuốc cung cấp không liên tục, chưa có hướng dẫn quốc gia về chẩn đoán và điều trị. Các phác đồ điều trị chủ yếu dựa vào nguồn thuốc sẵn có và kinh nghiệm của các bác sỹ lâm sàng. Từ đó dẫn đến việc điều trị với phác đồ chỉ 1 hoặc 2 thứ thuốc như chỉ dùng AZT đơn độc hoặc AZT kết hợp với 3TC hoặc thậm chí d4T với ddI. Đây cũng là một trong những nguyên nhân dẫn đến gia tăng thất bại điều trị và kháng thuốc sau này.

Sau thời gian điều trị một hoặc hai loại thuốc kết hợp, người ta đã nhận thấy hiệu quả điều trị của những phương pháp này không có tính ổn định lâu dài. Trong thời gian đầu số lượng HIV giảm xuống nhanh chóng kèm theo những cải thiện rõ rệt về lâm sàng. Tuy nhiên chỉ một thời gian ngắn sau các kết quả theo dõi lâm sàng và xét nghiệm cho thấy các bằng chứng nhân lên trở lại của vi rút cùng với sự suy giảm của tế bào CD4 [30]. Xuất phát từ những chứng cứ khoa học đó liệu pháp điều trị kháng retrovirus hoạt tính cao bằng cách kết hợp điều trị ít nhất là 3 loại thuốc đã được thiết lập.

Trong những năm qua, việc điều trị cho bệnh nhân HIV/AIDS bằng thuốc kháng vi rút (ARV) ở Việt Nam đã có những tiến bộ đáng kể giúp bệnh nhân kéo dài tuổi thọ, nâng cao chất lượng cuộc sống. Tuy nhiên việc tăng cường tuân thủ, đánh giá thất bại điều trị và kháng thuốc là việc làm quan trọng luôn được các nhà lâm sàng đặt ra trong quá trình điều trị nhằm phát hiện sớm và chuyển đổi phác đồ kịp thời. Do điều trị ARV là điều trị suốt đời nên việc phải tuân thủ điều trị là rất quan trọng. Tuân thủ điều trị là một trong những yếu tố quyết định sự thành công của điều trị ARV. Nếu không tuân thủ điều trị sẽ dẫn đến không đạt được liều điều trị ức chế vi rút tối đa và dẫn đến khả năng thất bại điều trị và kháng thuốc [63].

Từ năm 2005, với sự quyết tâm của Chính phủ và sự giúp đỡ của các tổ chức quốc tế, các chương trình điều trị thuốc ARV miễn phí bắt đầu được triển

khai và liên tục được mở rộng trên toàn quốc. Năm 2005 Bộ Y tế cũng đã ban hành hướng dẫn quốc gia về việc điều trị kháng retrovirus hoạt tính cao trong đó phác đồ bậc 1 gồm 2 thuốc NRTI kết hợp với 1 thuốc thuộc nhóm NNRTI và phác đồ bậc 2 bao gồm 1 nhóm thuốc PI kết hợp với 2 thuốc nhóm NRTI. Mặt khác, hướng dẫn này cũng nhấn mạnh đến tầm quan trọng của việc tuân thủ điều trị. Người bệnh phải được tư vấn tuân thủ điều trị trước khi điều trị ARV và giám sát tuân thủ trong suốt quá trình điều trị. Điều này đã giúp cho hiệu quả điều trị ARV cải thiện hơn trên lâm sàng và kiểm soát sự nhân lên của vi rút.

Tính đến tháng 6 năm 2015, toàn quốc có 312 phòng khám ngoại trú và 526 điểm cấp phát thuốc ARV tại xã/phường; đang điều trị ARV tại 23 trại giam và 33 Trung tâm. Hiện có 95.752 bệnh nhân đang điều trị ARV, trong đó 91.156 người lớn, 4.596 trẻ em. So với cuối năm 2014, trong 4 tháng đầu năm tăng 2.909 bệnh nhân; so với kế hoạch năm 2015 đạt 91%. Chiến lược Quốc gia về phòng chống HIV/AIDS đến năm 2020 và tầm nhìn 2030 đề ra đến năm 2020, 80% số bệnh nhân sẽ được điều trị [8].

1.3. Điều trị HIV

1.3.1. Điều trị ARV

+Mục đích điều trị thuốc ARV:

Ức chế sự nhân lên của vi rút, kìm hãm lượng vi rút ở trong máu ở mức thấp nhất.

Phục hồi hệ thống miễn dịch thông qua sự phục hồi về số lượng tế bào CD4, giảm nguy cơ mắc các bệnh nhiễm trùng cơ hội.

Tăng sức đề kháng của cơ thể và kéo dài tuổi thọ.

+Nguyên tắc, tiêu chuẩn điều trị và các thuốc điều trị ARV:

Điều trị ARV là một phần trong tổng thể các dịch vụ chăm sóc hỗ trợ về y tế, tâm lý và xã hội cho người nhiễm HIV/AIDS. Điều trị ARV chủ yếu là điều trị ngoại trú và được chỉ định khi người bệnh có đủ tiêu chuẩn lâm sàng và/hoặc xét nghiệm, bản thân người bệnh hoàn toàn tự nguyện sẵn sàng

điều trị. Người nhiễm HIV được điều trị ARV vẫn phải áp dụng các biện pháp dự phòng lây nhiễm vi rút cho người khác. Người nhiễm HIV được điều trị ARV khi tình trạng miễn dịch chưa phục hồi cần tiếp tục điều trị dự phòng các bệnh nhiễm trùng cơ hội. Điều trị ARV phải phối hợp ít nhất 3 loại thuốc ARV, điều trị liên tục, suốt đời và tuân thủ điều trị tốt mới có tác dụng ức chế vi rút phát triển, không gây kháng thuốc [3].

Tháng 3 năm 2010, Tổ chức Y tế thế giới (WHO) đã đưa ra bản cập nhật hướng dẫn điều trị ARV cho người lớn với các điểm thay đổi chính như sau [150]:

- Điều trị kháng retrovirus (ARV) nên bắt đầu ở tất cả bệnh nhân có số lượng CD4 ≤ 350 TB/cm³ và những bệnh nhân nhiễm HIV ở giai đoạn lâm sàng 3 hoặc 4 không phụ thuộc số lượng CD4.
- ART nên bắt đầu ở phụ nữ có thai, bệnh nhân có bệnh não do HIV và những bệnh nhân đồng nhiễm HBV khi có chỉ định điều trị HBV bất kể số lượng CD4.
- Về các phác đồ điều trị ARV bậc 1: có sự thay đổi so với khuyến cáo năm 2005. Stavudine đã bị loại khỏi các phác đồ điều trị bậc 1 do có nhiều tác dụng không mong muốn không phục hồi như rối loạn phân bố mỡ, bệnh lý thần kinh ngoại biên....

Nghiên cứu có đối chứng ngẫu nhiên hàng đầu về vấn đề khi nào bắt đầu điều trị là nghiên cứu HT001 của chương trình nghiên cứu AIDS quốc tế (CIPRA) [141]. Công trình này cho thấy bắt đầu điều trị ARV khi số lượng CD4 giữa 200-350TB/cm³ sẽ cải thiện được tỉ lệ sống còn so với bắt đầu điều trị khi CD4 đã giảm dưới 200 TB/cm³. CIPRA HT 001 là một thử nghiệm lâm sàng ngẫu nhiên có đối chứng được tiến hành ở các nước nghèo nguồn lực nơi mà khuyến cáo chỉ định điều trị ARV khi CD4 < 200 TB/cm³ hoặc khi bệnh nhân có biểu hiện lâm sàng của AIDS. Nghiên cứu được tiến hành trên 816

người nhiễm HIV giai đoạn sớm được chia ngẫu nhiên vào 2 nhóm gồm nhóm điều trị sớm được bắt đầu ARV ngay trong vòng 2 tuần sau khi tham gia vào nghiên cứu và nhóm điều trị chuẩn được bắt đầu ARV khi được chẩn đoán có biểu hiện lâm sàng của AIDS hoặc khi $CD4 < 200 \text{ TB/cm}^3$. Kết quả số tử vong trong nhóm điều trị sớm là 6 và trong nhóm điều trị chuẩn là 23 bệnh nhân. Mặt khác trong số những bệnh nhân khi tham gia nghiên cứu chưa có biểu hiện bệnh lao đã phát hiện 18 người trong nhóm điều trị sớm và 36 người trong nhóm điều trị chuẩn đã phát triển bệnh lao. Những sự khác biệt này có ý nghĩa thống kê và dẫn tới việc quyết định bắt đầu điều trị ARV cho tất cả bệnh nhân trong nhóm điều trị chuẩn khi có $CD4 < 350 \text{ TB/cm}^3$.

1.3.2. Các phác đồ điều trị

Theo hướng dẫn của Bộ Y tế năm 2005 phác đồ điều trị ARV bậc 1 [1]:

+ Phác đồ ưu tiên: d4T + 3TC + NVP

+ Các phác đồ thay thế:

- d4T + 3TC + EFV

- ZDV + 3TC + NVP

- ZDV + 3TC + EFV

Đến năm 2011 các phác đồ điều trị ARV bậc 1: [4]

+ Phác đồ chính:

TDF + 3TC + NVP hoặc TDF + 3TC + EFV.

+ Phác đồ thay thế:

- AZT + 3TC + EFV hoặc AZT + 3TC + NVP

Hướng dẫn 2009 của Bộ Y tế Việt Nam đưa ra các lựa chọn phác đồ bậc hai tùy theo phác đồ bậc một mà bệnh nhân đã sử dụng (xem Bảng 3) [3] và bản cập nhật 2011 bổ sung thêm các lựa chọn do có sự thay đổi các phác đồ bậc một trong giai đoạn hiện nay với việc ưu tiên sử dụng tenofovir và loại bỏ stavudine trong các phác đồ bậc một (Xem Bảng 4) [4].

Bảng 1.1. Các lựa chọn phác đồ HAART bậc hai (Việt Nam- 2009) [3]

Phác đồ bậc một	Phác đồ bậc hai
<ul style="list-style-type: none"> • AZT/d4T + 3TC + NVP • AZT/d4T + 3TC + EFV 	<ul style="list-style-type: none"> • ddI + ABC + LPV/r (hoặc ATV/r)
<ul style="list-style-type: none"> • AZT/d4T + 3TC + ABC 	<ul style="list-style-type: none"> • ddI + EFV + LPV/r (hoặc ATV/r) • ddI + NVP + LPV/r (hoặc ATV/r)
<ul style="list-style-type: none"> • ABC + 3TC + NVP/EFV 	<ul style="list-style-type: none"> • AZT + 3TC (có thể thêm ddI) + LPV/r (hoặc ATV/r) • d4T + 3TC + LPV/r (hoặc ATV/r)

Bảng 1.2. Các lựa chọn phác đồ HAART bậc hai – bổ sung (Việt Nam- 2011) [4]

Phác đồ bậc 1	Phác đồ bậc 2		
TDF + 3TC + NVP/EFV	AZT + 3TC	+	LPV/r hoặc ATV/r
AZT + 3TC + NVP/EFV	TDF + 3TC		

1.4. Các thuốc ARV tại Việt Nam và thế giới

- Dựa vào cơ chế tác dụng của các thuốc kháng vi rút trên thế giới hiện đang lưu hành 6 nhóm cơ bản sau:

1.4.1. Nhóm ức chế men sao chép ngược nucleoside và nucleotide (Nucleoside reverse transcriptase inhibitors-NRTI)

+ Là các thuốc tương tự nucleoside và nucleotide hoạt động như các đầu tận của chuỗi DNA ngăn cản sự nhân lên của vi rút HIV dựa vào sự ức chế cạnh tranh với men sao chép ngược, việc cạnh tranh với các nucleotit tự nhiên gắn xen vào mạch DNA đang tổng hợp sẽ ức chế sự sao chép ngược của genome RNA của vi rút thành DNA. Gồm các thuốc được chấp thuận sử dụng vào năm 1987 như 3TC (lamivudin), d4T (stavudin), AZT (zidovudin), FTC (Emtricitabin Didanosin), ABC (abacavir), TDF (tenofovir).

+ Các tác dụng không mong muốn: các nhiễm độc ty lạp thể (ví dụ: nhiễm toan lactic, viêm tụy, bệnh lý thần kinh ngoại biên, nhiễm mỡ gan, loạn dưỡng mỡ). Các độc tính này do NRTI gắn với men DNA polymerase- γ của ty lạp thể người làm ảnh hưởng đến hô hấp tế bào. Trong các điều kiện này chuyển hoá ái khí thông thường sẽ chuyển sang chuyển hoá kỵ khí dẫn đến các tác dụng phụ không mong muốn xuất hiện.

Một số tác dụng phụ khác có thể gặp như ức chế tuỷ xương, đau cơ, đau đầu với zidovudine và phản ứng quá mẫn toàn thân với abacavir. Trong một số trường hợp khi sử dụng kết hợp abacavir với didanosine làm tăng nguy cơ tác dụng phụ lên tim mạch.

1.4.2. Nhóm ức chế men sao chép ngược không phải nucleoside (Nonnucleoside reverse transcriptase inhibitors-NNRTI)

+ Các thuốc không phải nucleoside gắn trực tiếp vào men sao chép ngược (RT) là men có một chuỗi đôi gồm 2 tiểu đơn vị p66 và p51. Các NNRTI gắn với đầu kỵ nước ở tiểu đơn vị p66 với vị trí hoạt hóa của men làm thay đổi cấu trúc men gây biến đổi vị trí và hạn chế sự hoạt hóa dẫn đến ức chế men sao chép ngược làm gián đoạn quá trình nhân lên của vi rút [128]. Bao gồm các thuốc được cho phép sử dụng từ năm 1996 như: NVP (nevirapin), EFV (efavirenz), ETR (etravirine), DLV (delavirdin).

+ Tác dụng không mong muốn:

Phát ban là tác dụng phụ thường gặp nhất với các thuốc NNRTI và thường xảy ra trong những tuần đầu khi bệnh nhân bắt đầu tiếp cận điều trị ARV. Tất cả các NNRTI trừ etravirine đều có thể gây nhiễm độc gan với nhiều mức độ khác nhau. Delavirdine và efavirenz có thể làm tăng men gan trong khi nevirapine có thể dẫn đến hoại tử gan. Efavirenz là thuốc duy nhất trong nhóm NNRTI gây ảnh hưởng đến hệ thần kinh trung ương như mất ngủ, chóng mặt, lú lẫn, ảo giác [1].

1.4.3. Thuốc ức chế men protease (Protease inhibitor-PI)

+ Các thuốc ức chế tác động lên men protease tham gia trong quá trình trưởng thành của vi rút—là một men cần cho sự phân tách các tiền protein đơn (gag và gag-pol) thành các tiểu đơn vị có chức năng tạo thành vỏ capsid làm cho sự lắp ráp các lõi trong của các tiểu thể HIV bị ảnh hưởng. Bao gồm các thuốc được cho phép lưu hành từ năm 1995 như RTV (ritonavir), SQV (saquinavir), IDV (indinavir), NFV (nelfinavir), ATV (atazanavir), LPV (lopinavir).

Các tác dụng không mong muốn thường gặp ở nhóm thuốc ức chế men PI là biến chứng chuyển hoá, một yếu tố cần cân nhắc trong lựa chọn điều trị ARV. Rối loạn mỡ máu gặp ở tới 70% bệnh nhân dùng PI và thường cần điều trị bằng các thuốc giảm lipid máu. Rối loạn phân bố mỡ gặp ở 40-50% bệnh nhân dùng PI kết hợp với các NRTI [67]. Các biểu hiện thường gặp là tích tụ mỡ (tăng mỡ ở vùng cổ trước và cổ sau, tăng mỡ vú, béo phì hướng tâm). Một tác dụng không mong muốn nữa cũng thường gặp khi sử dụng các thuốc PI là các rối loạn chuyển hoá glucose như khi sử dụng indinavir, nelfinavir, lopinavir/ritonavir, fosamprevir và tipranavir.

1.4.4. Thuốc ức chế men integrase (Thuốc ức chế tích hợp)

Năm 2007 cơ quan quản lý thuốc và thực phẩm Mỹ (FDA) đã công nhận và cho phép đưa vào sử dụng thuốc ức chế tích hợp đầu tiên là raltegravir. Thuốc có tác dụng ức chế men integrase là men giúp sát nhập vi rút vào bộ gen tế bào đích vì vậy nó ngăn cản sự sát nhập DNA vi rút vào DNA bộ gen của tế bào chủ. Hiện nay ngoài raltegravir còn có elvitegravir là thuốc ức chế tích hợp đang được thử nghiệm lâm sàng.

1.4.5. Nhóm thuốc ức chế hòa màng

Được FDA chấp thuận cho phép sử dụng năm 2003 là nhóm thuốc kháng retrovirus đầu tiên tác động lên chu kỳ nhân lên của HIV ở ngoài tế bào. Nó có tác dụng ngăn cản sự hòa màng của vi rút vào tế bào vật chủ. Thuốc được lựa chọn sử dụng cho những bệnh nhân đã bị kháng thuốc mức độ cao nhưng do việc sử dụng không thuận lợi (phải tiêm dưới da 2 lần mỗi ngày), giá thành cao và nhiều tác dụng không mong muốn (hồng ban, bầm tím

nơi tiêm, tiêu chảy, nôn...) nên việc sử dụng hạn chế. Hiện nay trên thị trường chỉ có enfuvirtide (Fuzion) là thuốc duy nhất được sử dụng

Tác dụng không mong muốn

Thường gặp rối loạn tiêu hoá (nôn, tiêu chảy) và đau đầu. Về xét nghiệm có thể gặp tăng men gan, cholesterol, triglyceride, amylase và lipase huyết thanh. Tăng creatin kinase (CK) cũng gặp trong thử nghiệm lâm sàng nhưng hiếm khi dẫn đến tiêu cơ vân. Tuy vậy raltegravir nên được cân nhắc khi chỉ định dùng cùng với các thuốc làm tăng nguy cơ bệnh cơ và tiêu cơ vân. Trong thử nghiệm lâm sàng pha II và pha III cũng báo cáo về nguy cơ tương đối gây ung thư là 1,2 ca/100 bệnh nhân-năm (95% CI: 0,4-4,1) [133]. Các rối loạn tiêu hoá và đau đầu cũng hay gặp với elvitegravir.

1.4.6. Nhóm ức chế chemokine receptor 5 (nhóm đối kháng thụ thể chemokine)

Thuốc có tác dụng gắn chọn lọc và đảo chiều với đồng thụ thể chemokine receptor 5 (CCR5) ngăn cản sự tương tác của vòng V3 của protein của vi rút ức chế sự hòa nhập các màng tế bào giúp ngăn cản sự xâm nhập HIV vào tế bào.

Thuốc maraviroc (selzentry) là thuốc đầu tiên trong nhóm thuốc ARV ức chế CCR5 đã được cho phép sử dụng điều trị cho bệnh nhân HIV từ tháng 8 năm 2007.

Hiện nay ở Việt Nam chỉ có 3 nhóm thuốc ARV đang được sử dụng bao gồm: NRTI, NNRTI, PI trong đó nhóm thuốc PI được sử dụng trong phác đồ điều trị bậc 2 cho bệnh nhân HIV.

Bảng 1.3. Phân loại thuốc ARV

Tên thuốc gốc (Tên thương mại)	Dạng đóng gói	Liều dùng người lớn	Tác dụng phụ
Nhóm ức chế men sao chép ngược trong tự như nucleoside (NRTI)			
Abacavir(Ziagen)	Viên 300mg Dung dịch (dd) uống 20mg/ml	600mg qd/hoặc 300mg bid	Phản ứng quá mẫn như sốt, nổi ban, buồn nôn, nôn, tiêu chảy, khó chịu, khó thở, ho.
Didanosine (Videx)	Viên 125mg, 200mg, 250mg, 400mg; 10mg/mL	≥60 kg: 400 mg PO qd; <60 kg: 250 mg POqd	Bệnh lý thần kinh ngoại biên, viêm tụy, nôn, toan lactic
Emtricitabine (Emtriva)	Viên 200-mg dd uống 10mg/mL	200 mg PO qd hoặc 240 mg (24 mL) dd uống qd	Độc tính nhẹ, sạm da
Lamivudine (Epivir)	Viên 150-mg, 300mg ; dd uống 10-mg/mL	300 mg PO qd hoặc 150 mg PObid	Độc tính nhẹ
Stavudine(Zerit)	Viên 15mg, 20mg, 30mg, 40mg; dd uống 1mg/mL	≥60 kg: 40 mg PO bid <60 kg: 30 mg PO bid	Bệnh lý thần kinh ngoại biên, viêm tụy, toan lactic, phì đại mỡ, rối loạn mỡ máu
Tenofovir (Viread)	Viên 300mg	300 mg PO qd	Nôn, buồn nôn, tiêu chảy, đau đầu, mệt mỏi, suy thận
Zalcitabine (Hivid)	Viên 0.375mg, 0.75mg	0.75 mg PO tid	Bệnh lý thần kinh ngoại biên, viêm tụy, toan lactic, viêm dạ dày
Zidovudine (Retrovir)	Viên 300mg, 100mg; dd uống 10mg/mL; dd tiêm TM 10- mg/mL	300 mg PObid hoặc 200 mg PO tid	Nôn, buồn nôn, tiêu chảy, đau đầu, mệt mỏi, thiếu máu, giảm bạch cầu

Nhóm ức chế men sao chép ngược không tương tự như nucleoside (NNRTI)			
Delavirdine (Rescriptor)	Viên 100-mg, 200-mg	400 mg POTid	Nổi ban, đau đầu
Efavirenz (Sustiva)	Viên 600-mg, 200-mg	600 mg PO qd	Phát ban, triệu chứng thần kinh trung ương (mất ngủ, ác mộng, lú lẫn, ảo thị)
Etravirine (Intence)	Viên 100 mg	200 mg PObid	Phát ban, nôn
Nevirapine (Viramune)	Viên 200mg; 10mg/mL	200 mg PO bid ^a	Phát ban, viêm gan
Protease inhibitors (PIs)			
Atazanavir (Reyataz)	Viên 100-mg, 150-mg, 200-mg, 300-mg	400 mg POqd, hoặc 300 mg + ritonavir 100 mg PO qd	Tăng bilirubin gián tiếp trong máu, tăng glucose máu
Darunavir (Prezista)	Viên 75-mg, 150-mg, 300-mg, 400-mg, 600-mg	800 mg qd + ritonavir 100 mg PO qd ^b hoặc 600 mg bid + ritonavir 100 mg PO bid	Phát ban, buồn nôn, tiêu chảy, tăng lipid máu, tăng glucose máu
Fosamprenavir (Lexiva)	Viên 700-mg; dd uống 50- mg/mL	700 mg bid + ritonavir 100 mg PO bid hoặc 1400 mg PO bid hoặc 1400 mg + ritonavir 100-200 mg PO qd	Phát ban, buồn nôn, tiêu chảy, tăng lipid máu, tăng glucose máu
Indinavir (Crixivan)	Viên 100-mg, 200-mg, 333-mg, 400-mg	800 mg PO q8h 800 mg PO bid + ritonavir 100-200 mg PO bid	Sỏi thận, buồn nôn, tiêu chảy, mệt mỏi, tăng bilirubin gián tiếp, tăng lipid máu, tăng glucose máu

Lopinavir/ritonavir (Kaletra)	Viên 100-mg/25-mg, 200-mg/50-mg; dd uống 80-mg/20-mg/mL	400 mg/100 mg PO bid hoặc 800 mg/200 mg PO qdb	Buồn nôn, nôn, tiêu chảy, mệt mỏi, tăng lipid máu, tăng glucose máu
Nelfinavir (Viracept)	Viên 250-mg, 625-mg	1250 mg PO bid hoặc 750 mg PO tid	Tiêu chảy, tăng lipid máu, tăng glucose máu
Ritonavir (Norvir)	Viên 100-mg ; dd uống 80-mg/mL	Liều hỗ trợ cho các PI khác: 100-400 mg/d Liều đơn (độc lập): 600 mg bidc	Buồn nôn, nôn, tiêu chảy, mệt mỏi, tăng lipid máu, loạn cảm miệng, tăng glucose máu
Saquinavir (Invirase)	Viên 500-mg, 200-mg	1000 mg + ritonavir 100 mg PO bid Không dùng saquinavir đơn độc	Buồn nôn, tiêu chảy, đau đầu, tăng lipid máu, tăng glucose máu
Tipranavir (Aptivus) ^d	Viên 250-mg	500 mg + ritonavir 200 mg PO bid. Không dùng tipranavir đơn độc	Viêm gan nhiễm độc, phát ban, tăng lipid máu, tăng glucose máu, xuất huyết.
Integrase inhibitor (II)			
Raltegravir (Isentress)	Viên 400-mg	400 mg PO bid Nếu dùng kèm rifampin: 800 mg PO bid	Buồn nôn, tiêu chảy, đau đầu, tăng CK, bệnh cơ vân/giả tiêu cơ vân
Fusion inhibitor (FI)			
Enfuvirtide (Fuzeon) ^d	Bột pha tiêm 90-mg/mL	90 mg SC bid	Phản ứng nơi tiêm (ví dụ: đau, sưng, phát ban)
Chemokine receptor antagonist (CCR5 antagonist)			
Maraviroc (Selzentry)	Viên 150-mg, 300-mg	300 mg PO bid 150 mg PO bid 600 mg PO bid	Táo bón, chóng mặt, phát ban

1.5. Thất bại điều trị và HIV kháng thuốc

1.5.1. Thất bại điều trị

Thất bại điều trị xuất hiện khi HIV không còn nhạy cảm với thuốc ARV do nồng độ thuốc không đủ ức chế vi rút tiếp tục nhân bản và sản sinh các đột biến kháng thuốc. Thời gian vi rút nhân bản khi đã kháng thuốc càng kéo dài thì số đột biến kháng thuốc và tính kháng thuốc càng tăng.

Theo hướng dẫn chẩn đoán và điều trị HIV/AIDS của Bộ Y tế ban hành ngày 19-8-2009: được coi là thất bại điều trị ARV khi bệnh nhân đã uống ARV đúng phác đồ 3 thuốc trong ít nhất 6 tháng, người bệnh tuân thủ tốt mà lâm sàng, miễn dịch và vi rút học có những diễn biến như sau [3]:

+ *Thất bại về lâm sàng:*

Xuất hiện mới hoặc tái phát các bệnh lý giai đoạn lâm sàng 4 sau điều trị ít nhất 6 tháng. Trên thực tế trong bối cảnh còn hạn hẹp về nguồn lực, các thất bại về lâm sàng vẫn được xem là đánh giá quan trọng khi xác định thất bại điều trị.

+ *Thất bại về miễn dịch:*

Được xem là thất bại về miễn dịch khi sau điều trị ARV đúng phác đồ 3 thuốc trong ít nhất 6 tháng, người bệnh tuân thủ tốt, xét nghiệm số lượng tế bào CD4 giảm xuống bằng hoặc dưới mức CD4 ban đầu trước điều trị, hoặc CD4 giảm dưới một nửa so với mức CD4 cao nhất đạt được (nếu biết giá trị này), hoặc CD4 dưới 100 tế bào/cm³ máu liên tục trong 1 năm liền, không tăng.

+ *Thất bại về vi rút học:*

Thất bại về vi rút học được thể hiện bằng tải lượng của vi rút đo được trên 5000 phiên bản/ml.

Theo hướng dẫn Quốc gia về theo dõi điều trị ARV trong điều kiện cho phép bệnh nhân sẽ được làm các xét nghiệm theo dõi CD4, đo tải lượng vi rút 6 tháng một lần [3].

Hiện nay ở nhiều nước trên thế giới việc đếm tải lượng vi rút chủ yếu dựa vào phản ứng khuếch đại gen PCR cho phép xác định được số lượng bản sao HIV đến mức 50 vi rút/ml. Gần đây, ở một số nước đang áp dụng bộ xét nghiệm đo tải lượng vi rút Exa Vir load có độ đặc hiệu cao, độ nhạy cho phép phát hiện nồng độ vi rút ở mức 400-500.000 bản sao/ml huyết tương. So với phương pháp xét nghiệm PCR phương pháp xét nghiệm Exa Vir load đơn giản, rẻ hơn và phù hợp với hoàn cảnh thực tế tại Việt Nam.

Khi HIV không còn nhạy cảm với thuốc ARV, vi rút nhân bản với cấp số nhân dẫn đến gây giảm số lượng tế bào CD4 gây nên thất bại về miễn dịch và trên lâm sàng bệnh nhân tiến triển xấu đi, xuất hiện các bệnh nhiễm trùng cơ hội mới- dẫn đến thất bại về lâm sàng.

Theo trình tự thời gian thất bại về vi rút học xảy ra sớm nhất tiếp theo sau là thất bại về miễn dịch học và cuối cùng là thất bại về lâm sàng.

Một số bệnh lý giai đoạn 4 như lao hạch, lao màng phổi, nấm candida thực quản, viêm phổi tái phát không được coi là chỉ điểm thất bại điều trị. Điều trị các bệnh lý này nếu đáp ứng tốt tiếp tục phác đồ bậc 1.

Một số bệnh lý giai đoạn lâm sàng 3 (như lao phổi, nhiễm vi khuẩn nặng) có thể là chỉ điểm của thất bại điều trị. Lao xuất hiện sau 6 tháng điều trị ARV được coi là thất bại điều trị khi đi kèm với thất bại về miễn dịch học hoặc thất bại về vi rút học. Nếu không thực hiện được các xét nghiệm này, xem xét thất bại điều trị nếu người bệnh có các bệnh lý khác thuộc giai đoạn 3, 4, hoặc người bệnh bị lao lan tỏa.

Một số bệnh lý kèm theo thường làm giảm tạm thời số CD4; do vậy cần điều trị các bệnh lý này trước, làm lại xét nghiệm CD4 khi tình trạng người bệnh đã ổn định.

Khi thất bại lâm sàng được xác định muộn sẽ dẫn đến hậu quả bệnh nhân có nguy cơ bệnh tật và tử vong cao, vi rút có thể kháng với nhiều loại thuốc ARV và việc điều trị phức đồ bậc 2 sẽ khó khăn. Mặt khác, thực tế lâm sàng cho thấy trong nhiều trường hợp bệnh nhân được xác định thất bại về miễn dịch là không chính xác vì nhiều bệnh nhân có CD4 thấp không tăng sau điều trị dẫn đến việc bệnh nhân phải đổi phức đồ không cần thiết.

Đo tải lượng vi rút thường xuyên là xét nghiệm chính xác nhất để phát hiện sớm nhất thất bại điều trị hoặc loại trừ thất bại điều trị. Tốt nhất nên đi kèm với xét nghiệm gen kháng thuốc khi có thất bại về vi rút học. Thay đổi phức đồ khi tải lượng vi rút > 5.000 bản sao/ml trong hai lần xét nghiệm cách nhau ít nhất 1 tháng [3].

Thất bại vi rút thường được định nghĩa là khi nồng độ HIV RNA trong huyết tương liên tục cao hơn ngưỡng phát hiện (50-200 bản sao/ml) sau ít nhất 16 – 24 tuần điều trị với HAART (Highly Active Antiretroviral Therapy: trị liệu kháng retrovirus hoạt tính cao). Định nghĩa thất bại vi rút theo cách này phổ biến trong lâm sàng, chiếm 30-70% các báo cáo ở nhiều nghiên cứu thuần tập về lâm sàng. Theo tiêu chuẩn này, trong một nghiên cứu thuần tập lâm sàng lớn ở Hoa Kỳ, tác giả Richman DD và cộng sự (2004) thấy 87% bệnh nhân được điều trị ARV phát hiện được có đề kháng thuốc kiểu hình [122]. Tuy nhiên, khuyến cáo mới nhất (2010) áp dụng cho các nước có nguồn lực hạn chế về điều trị ARV cho người nhiễm HIV của Tổ chức Y tế thế giới (World Health Organisation – WHO) [150] xác định ngưỡng thất bại vi rút là > 5000 bản sao/ml, dựa trên các bằng chứng cho rằng ở bệnh nhân tuân thủ hoàn toàn và không có lý do khác để giải thích sự tăng tải lượng vi rút (ví dụ như tương tác thuốc, hấp thu kém) thì tải lượng vi rút ở mức này liên quan tới tỉ lệ cao tiến triển xấu về lâm sàng và miễn dịch.

Các nguyên nhân chính dẫn đến thất bại điều trị có thể do nồng độ thuốc không đạt tối ưu, bệnh nhân không tuân thủ uống thuốc, chuyển hóa thuốc kém và đột biến của vi rút.

Mặc dù tầm quan trọng của tuân thủ điều trị không cần phải bàn cãi nữa, nhưng số lần quên thuốc cần thiết để dẫn đến thất bại vi rút lại chưa rõ ràng. Một nghiên cứu trên bệnh nhân được điều trị với PI của tác giả Paterson (2000) kết luận rằng thất bại vi rút thường gặp ở bệnh nhân tuân thủ dưới 80% và ít gặp ở bệnh nhân tuân thủ trên 95% [111]. Các kết quả này rất đáng lo ngại, vì phần lớn các nghiên cứu tuân thủ trên quần thể thấy tỉ lệ tuân thủ trung bình chỉ là 70% và ngoài ra có tới một nửa số bệnh nhân không tuân thủ giờ uống thuốc [71]. Tuy nhiên ngay cả khi bệnh nhân tuân thủ điều trị tốt cũng không ngăn ngừa được sự tích lũy kháng thuốc. Giả định rằng không có đột biến kháng thuốc trong nhóm ức chế được vi rút ở mức < 50 bản sao /ml thì trong nhóm tuân thủ 92-100% có 23% xuất hiện đột biến đề kháng và tỉ lệ này là 50% trong nhóm tuân thủ 79-100% [24]. Những dữ liệu gần đây còn cho thấy các phác đồ điều trị có tương quan tuân thủ-đề kháng thuốc khác nhau. Tương quan tuân thủ-đề kháng còn bị ảnh hưởng bởi điều trị ngắt quãng (do thời gian bán thải khác biệt) và yếu tố di truyền của vật chủ (làm thay đổi chuyển hóa và phân bố thuốc) [26]. Bangsberg và cộng sự (2006) cũng thấy rằng tuân thủ thấp ảnh hưởng tới tích lũy đề kháng thuốc nhóm NNRTI nhiều hơn so với nhóm PI (sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với $p < 0,05$) [25].

Trường hợp bệnh nhân tuân thủ tốt có thể vẫn thất bại điều trị do sự khác biệt về chuyển hóa thuốc giữa các bệnh nhân gây ra nồng độ đáy của thuốc thấp hơn sẽ làm các vi rút kháng thuốc trội lên. Durant J và cộng sự (2000) theo dõi nồng độ thuốc PI trong 12 tháng ở 81 bệnh nhân và kết luận nồng độ thấp dưới mức tối ưu của PI trong huyết tương có ảnh hưởng đến tải lượng vi rút (có ý nghĩa thống kê với $p=0,017$) làm hạn chế kết quả điều trị

[56]. Marzolini C (2001) theo dõi nồng độ efavirenz huyết tương sau uống thuốc 14 giờ ở 130 bệnh nhân điều trị phác đồ ba thuốc có chứa efavirenz nhận thấy tỉ lệ thất bại vi rút lên tới 50% trong số bệnh nhân có nồng độ efavirenz thấp ($<1000 \mu\text{g/l}$) trong khi chỉ là 22% và 18% ở những bệnh nhân có nồng độ efavirenz từ $1000 - 4000 \mu\text{g/l}$ và $> 4000 \mu\text{g/l}$. Tác giả cũng nhận thấy tỉ lệ tác dụng phụ gặp trên hệ thần kinh trung ương của efavirenz ở nhóm có nồng độ thuốc $> 4000 \mu\text{g/l}$ cao gấp ba lần nhóm còn lại [96].

Ngoài ra hàng rào máu-não và các hàng rào mô khác cũng gây ngăn cản sự phân bố của thuốc dẫn đến vi rút vẫn tiếp tục nhân lên. Aweeka và cộng sự (1999) xét nghiệm dịch não tủy của bệnh nhân được điều trị với nevirapin đã không phát hiện được nồng độ nevirapin tại đây [19]. Solas và cộng sự (2003) đo nồng độ các thuốc PI là indinavir, nelfinavir và lopinavir-ritonavir (lopinavir/r) trong huyết tương, dịch não tủy, tinh dịch và các mẫu sinh thiết hạch ở 41 bệnh nhân được điều trị HAART có PI và nhận thấy rằng trong ba thuốc nhóm PI nói trên chỉ có indinavir có phát hiện được trong dịch não tủy với nồng độ bằng 0,17 lần so với nồng độ thuốc trong huyết tương. Hai thuốc còn lại không ngấm được vào dịch não tủy. Nồng độ thuốc trong hạch lympho so với trong huyết tương cũng chỉ đạt được 0,08 lần với nelfinavir và 0,07 lần với lopinavir [129].

Phần lớn các nghiên cứu đều cho rằng số lượng tế bào CD4 thấp trước điều trị và tải lượng vi rút cao trước điều trị có liên quan với nguy cơ thất bại vi rút cao hơn có thể do liên quan tới thiếu miễn dịch đặc hiệu với HIV-1 hoặc sự đa dạng vi rút lớn hơn [52],[54].

Một nguyên nhân dẫn đến thất bại điều trị khác là do phác đồ điều trị không hiệu quả, đặc biệt là tiền sử bệnh nhân dùng phác đồ ARV trước đây không tối ưu, dùng phác đồ 1 thuốc hoặc 2 thuốc ARV, dùng thuốc điều trị

không đủ liều hoặc tương tác thuốc khi điều trị cùng các thuốc khác (thuốc lao, thuốc nấm..).

Mặt khác, dù đã tuân thủ điều trị tốt nhưng bệnh nhân có thể nhiễm loại vi rút đã kháng với các thuốc của phác đồ bậc 1 hoặc theo thời gian mặc dù bệnh nhân được uống thuốc ARV đúng phác đồ, đúng liều điều trị nhưng theo thời gian vi rút cũng đột biến và xuất hiện các chủng kháng thuốc.

Hậu quả của việc duy trì một phác đồ khi đã có thất bại về vi rút sẽ dẫn đến kháng thuốc và bệnh nhân sẽ có nguy cơ đối mặt với tử vong.

Trước khi quyết định chuyển đổi phác đồ điều trị bậc 2 cho bệnh nhân cần phải đánh giá lại sự tuân thủ điều trị ARV của bệnh nhân. Tuân thủ điều trị ARV là uống đúng, đủ liều thuốc được chỉ định và uống đúng giờ. Tuân thủ điều trị có tầm quan trọng cao trong đảm bảo hiệu quả điều trị ARV. Khi tuân thủ điều trị kém sẽ làm cho nồng độ thuốc trong máu không đạt mức tối ưu tạo điều kiện cho chủng vi rút kháng thuốc trỗi lên dưới áp lực chọn lọc của thuốc [63]. Tuân thủ kém liên quan tới thất bại điều trị và tỉ lệ đề kháng thuốc cao hơn. Trong quá trình điều trị ARV người bệnh luôn luôn được tư vấn, đánh giá và hỗ trợ giúp cho việc tuân thủ điều trị của người bệnh tốt hơn. Nếu người bệnh có biểu hiện kém tuân thủ cần tiến hành các biện pháp tăng cường tư vấn và hỗ trợ, xem xét lại tiêu chuẩn thất bại điều trị sau khi người bệnh đã tuân thủ tốt [3],[63].

Đánh giá lại tiền sử điều trị ARV của người bệnh để xem liệu người bệnh có bao giờ dùng phác đồ không đúng (liều không đủ, phác đồ 1 thuốc, 2 thuốc...).

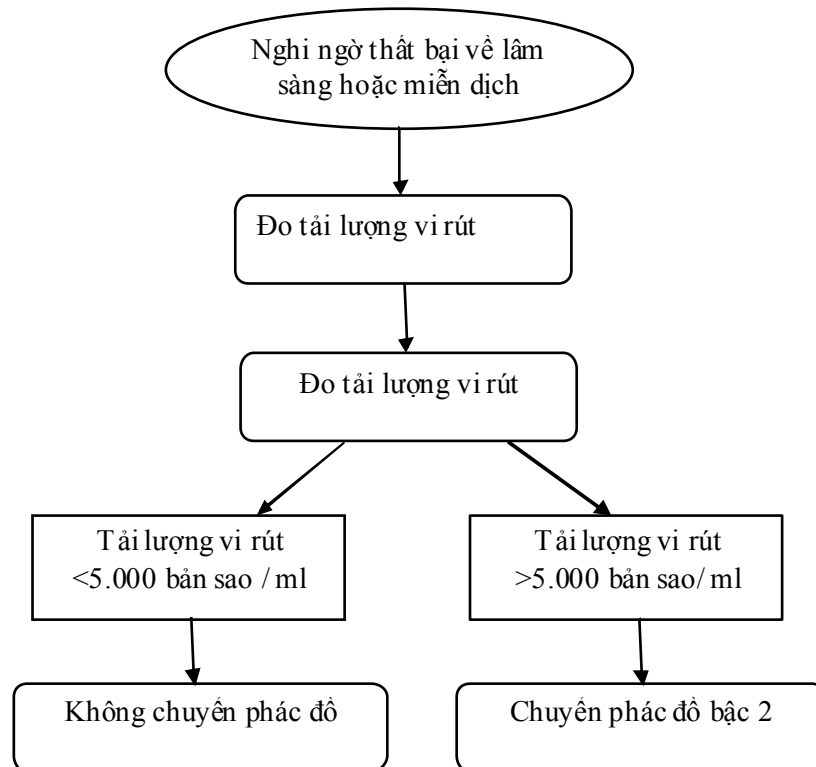
Kiểm tra phác đồ hiện tại xem có tương tác gì với thuốc nhiễm trùng cơ hội (như bệnh nhân đang điều trị lao, nấm), thuốc dự phòng hay các thuốc uống kèm khác.

Đánh giá các nhiễm trùng cơ hội các bệnh kèm theo để điều trị kịp thời.

Khi có thất bại lâm sàng và miễn dịch học tốt nhất đo tải lượng vi rút và nếu số lượng vi rút >1000 bản sao/ml thì nên làm xét nghiệm gen kháng thuốc (nếu có điều kiện) để quyết định chuyển phác đồ bậc 2.

Tiến hành hội chẩn khi chẩn đoán thất bại điều trị và chuyển phác đồ bậc 2.

Quyết định chuyển phác đồ điều trị bậc 2 dựa trên cơ sở đánh giá các tiêu chuẩn thất bại điều trị về lâm sàng, miễn dịch, vi rút học. Nếu bệnh nhân có tiền sử điều trị ARV đã sử dụng nhiều loại thuốc trong phác đồ bậc 1, vi rút có thể đã kháng với các thuốc trong phác đồ bậc 2 khi có điều kiện nên làm xét nghiệm gen kháng thuốc để có thể lựa chọn phác đồ tối ưu cho người bệnh.



Sơ đồ theo dõi đánh giá thất bại điều trị và chuyển phác đồ bậc 2 [3]

1.5.2. Điều trị phác đồ bậc 2

- Trước khi điều trị phác đồ bậc 2 phải tư vấn lại cho người bệnh về tuân thủ điều trị và chỉ khi biết chắc chắn người bệnh có khả năng tuân thủ điều trị thì mới cho điều trị phác đồ mới.

Sàng lọc và điều trị các bệnh nhiễm trùng cơ hội theo dõi các tác dụng không mong muốn của phác đồ điều trị mới.

Liều lượng và cách dùng của các thuốc phác đồ bậc 2:

+ Tenofovir (TDF): 300mg uống 1 lần /ngày

+ Abacavir (ABC): 300mg uống 2 lần /ngày cách nhau 12 giờ hoặc 600mg uống 1 lần/ ngày.

+ Didanosin (ddI): cân nặng <60kg uống 250 mg/ngày; cân nặng >60kg uống 400mg/ngày.

+ Lopinavir/Ritonavir (LPV/r): 400mg/100mg uống 2 lần/ngày, cách nhau 12 giờ.

+ Atazanavir/ritonavir (ATV/r): 300mg/100mg uống 1 lần/ngày.

Tác dụng không mong muốn của các thuốc phác đồ bậc 2:

+ Tenofovir:

Là thuốc thuộc nhóm NRTI, thuốc dung nạp tốt, tuy nhiên có thể gặp một số tác dụng không mong muốn theo các mức độ sau đây:

*Thường gặp: Ỉa chảy, suy nhược cơ thể, loạn dưỡng mỡ (gia tăng mỡ ở vùng lưng và bụng và suy giảm mỡ ở tay và chân), buồn nôn, ngoại ban, nôn.

* Ít gặp: Đau bụng kèm co rút, biếng ăn, bồn chồn, đau khớp, đau lưng, trầm cảm, chóng mặt, ngủ gà, mệt mỏi, sốt, đầy hơi, tăng cholesterol máu, ác mộng, viêm họng, viêm mũi.

* Hiếm gặp: Đau ngực, viêm gan, khó tiêu, nhức đầu, ra mồ hôi, mất ngủ, viêm thận kẽ, nhiễm acid lactic, đau cơ, bệnh lý thần kinh ngoại vi, viêm phổi, gan nhiễm mỡ, giảm cân.

Có thể gây rối loạn chức năng thận thường ở mức độ nhẹ, không có biểu hiện triệu chứng và hết khi giảm liều hoặc dừng thuốc. Cách giảm liều TDF ở bệnh nhân có suy thận dựa vào độ thanh thải creatinin:

- . Độ thanh thải creatinin > 50 ml/phút: Uống 300mg/1 lần/ ngày.
- . Độ thanh thải creatinin 30 – 49 ml/phút: Uống 300mg/1 lần/ 2 ngày.
- . Độ thanh thải creatinin 10 – 29 ml/phút: Uống 300mg/2 lần/1 tuần.
- . Độ thanh thải creatinin < 10 ml/phút: Không có chỉ định dùng thuốc.

+ Lamivudin:

Là thuốc thuộc nhóm NRTI.

Các tác dụng không mong muốn thường gặp: Nhức đầu, mệt mỏi, sốt, buồn nôn và nôn, tiêu chảy, chán ăn, bệnh thần kinh, mất ngủ và rối loạn giấc ngủ, chóng mặt, các triệu chứng bệnh mũi, ho, đau cơ xương...

Viêm tụy (có thể kèm theo biến chứng nặng) cũng đã được ghi nhận trong các thử nghiệm ở phụ nữ có thai và trẻ em khi sử dụng lamivudine có hoặc không kết hợp với các thuốc kháng retrovirus khác.

Chứng dị cảm và các bệnh thần kinh ngoại biên cũng được báo cáo. Một số ghi nhận chưa đầy đủ ở trẻ sơ sinh và trẻ nhỏ như thiếu máu, tiêu chảy, rối loạn điện giải, hạ đường huyết, vàng da, gan to, phát ban, nhiễm trùng hô hấp. Các tác dụng không mong muốn thường gặp khi sử dụng lamivudin ở bệnh nhân viêm gan B mạn tính như nhiễm trùng tai mũi họng, mệt mỏi, khó chịu, nhức đầu. Các bất thường cận lâm sàng thường gặp nhất được ghi nhận: tăng ALT, tăng lipase huyết thanh.

Các tác dụng không mong muốn trong thực tế lâm sàng như rối loạn phân bố mỡ, viêm miệng, tăng đường huyết, thiếu máu, nhiễm acid lactic, viêm tụy, phản ứng quá mẫn, nổi mào đay, phát ban...

+ LPV/r:

Thuốc phối hợp của 2 thành phần lopinavir (LPV) và ritonavir (r), đều thuộc nhóm ức chế protease. Trong đó ritonavir chứa hàm lượng thấp, không có tác dụng điều trị HIV mà tác dụng của ritonavir kéo dài thời gian bán thải của lopinavir.

Tác dụng không mong muốn của thuốc chủ yếu là tiêu chảy và buồn nôn. Một số tác dụng phụ hay gặp trên lâm sàng như đau bụng, mệt mỏi, nhức đầu, nôn và phát ban.

Một số tác dụng không mong muốn lâu dài như tích tụ mỡ, tăng cholesterol, triglycerides, kháng insulin, tăng đường huyết.

Phải luôn đảm bảo bệnh nhân tuân thủ điều trị tốt và luôn theo dõi xử trí kịp thời các tác dụng phụ của các thuốc ARV trong phác đồ bậc 2 (như TDF có thể gây độc tính với thận, ảnh hưởng lên sự phát triển của xương hoặc LPV/r gây rối loạn chuyển hóa mỡ, tích tụ mỡ, tăng lipid máu, rối loạn chuyển hóa đường....).

Đánh giá đáp ứng điều trị và làm xét nghiệm thường quy cho bệnh nhân, điều trị triệt để các bệnh nhiễm trùng cơ hội, đặc biệt lưu ý vấn đề tương tác giữa các thuốc ARV với các thuốc chống lao (như rifamicin).

Mục đích của điều trị ARV nhằm hạ thấp số lượng vi rút trong máu, tăng cao số lượng tế bào CD4 và giảm thiểu nguy cơ kháng thuốc. Vì vậy việc tiếp cận điều trị ARV giúp cải thiện chất lượng sống của người bệnh, kéo dài tuổi thọ, góp phần giảm kỳ thị và phân biệt đối xử để người nhiễm tái hòa nhập với cộng đồng và xã hội. Khi độ bao phủ điều trị bằng thuốc ARV tăng lên thì sự xuất hiện và lan truyền kháng thuốc của HIV là điều không thể tránh khỏi đặt ra một thách thức mới - nguy cơ kháng thuốc và thất bại điều trị.

1.5.3. HIV kháng thuốc

HIV có khả năng nhân lên rất nhanh có thể đạt đến 10 tỷ bản sao mới trong một ngày trên người nhiễm HIV không được điều trị và các bản sao này có tỉ lệ đột biến rất cao. Vì vậy, trong quá trình điều trị ARV các chủng đột biến HIV kháng thuốc (HIVKT) có thể xuất hiện trong vòng vài ngày nếu như nồng độ thuốc không đủ để ức chế sự nhân lên của HIV.

HIVKT là các trường hợp đang điều trị ARV nhưng có tải lượng HIV trên 1000 bản sao/ml và có đột biến HIV kháng thuốc. Các đột biến HIVKT là đột biến chính có liên quan đến việc kháng một hoặc nhiều loại thuốc ARV phác đồ bậc 1 được sử dụng tại cơ sở nghiên cứu. Các đột biến này được xác định theo ngân hàng dữ liệu HIVKT Stanford. Khi có đột biến HIVKT xuất hiện thì nó được nhân lên và tồn tại dai dẳng. Nếu quá trình điều trị bị dừng lại hoặc thay đổi phác đồ thì các đột biến HIVKT sẽ chuyển thành dạng “ngủ” và có thể không phát hiện được bằng các kỹ thuật định gen thông thường. Tuy nhiên các đột biến kháng thuốc này sẽ hoạt động trở lại nếu người bệnh dùng lại các thuốc ARV mà đã bị kháng trước đó. Ngoài ra các đột biến HIVKT còn có tính chất kháng chéo với các thuốc ARV cùng nhóm khác. Việc điều trị bằng phác đồ có ít hơn 3 loại thuốc ARV hoặc việc kết hợp 3 loại thuốc ARV không hiệu quả có thể nhanh chóng dẫn đến HIVKT. Việc điều trị ngắt quãng thậm chí chỉ trong vòng vài ngày có thể dẫn đến tình trạng nồng độ thuốc ARV ở dưới mức tối ưu dẫn đến thất bại điều trị và HIVKT [28].

Khi HIV kháng thuốc nghĩa là phác đồ điều trị bằng thuốc ARV thất bại, dẫn đến tình trạng sức khỏe của người nhiễm HIV sẽ bị giảm sút, có thể lan truyền các chủng HIV kháng thuốc trong cộng đồng. Ở mức độ quần thể HIV kháng thuốc sẽ dẫn đến hạn chế đáng kể các lựa chọn điều trị các thuốc ARV trong tương lai và làm tăng chi phí điều trị, do đó cần có các phác đồ kháng retrovirus mới, đắt hơn. Một vấn đề cần quan tâm lớn ở cấp độ toàn cầu

là việc mở rộng điều trị bằng thuốc ARV sẽ dẫn đến việc xuất hiện và lan truyền của HIV kháng thuốc ở các khu vực có nguồn lực hạn chế. Nguyên nhân có thể do tuân thủ điều trị kém, điều trị bị gián đoạn vì nguồn cung cấp thuốc ARV không liên tục hoặc việc giám sát HIV kháng thuốc được thực hiện không đầy đủ và như vậy sẽ hạn chế hiệu quả điều trị bằng thuốc ARV [15].

Kháng thuốc được định nghĩa là khả năng của HIV đột biến và nhân lên so với chủng HIV hoang dại nhạy cảm với thuốc dưới sự có mặt của thuốc kháng vi rút trong máu. Đó là những đột biến xảy ra ở các gen mã hóa cho các phân tử đích mà thuốc ARV tác động. Dưới áp lực chọn lọc của thuốc ARV, HIV mang các đột biến kháng thuốc dần dần chiếm ưu thế lấn át các chủng vi rút nhạy cảm với thuốc và dẫn tới sự tồn tại các chủng HIV đột biến kháng thuốc ARV. Các đột biến rất hay gặp ở HIV vì vi rút này có khả năng tái bản rất nhanh và không có các protein cần thiết để sửa chữa những lỗi sao chép trong quá trình đó. Vì vậy kháng thuốc ARV vẫn sẽ xảy ra ở những người đã được tiếp cận điều trị sớm, thậm chí cả khi họ được điều trị bằng phác đồ phù hợp và tuân thủ tốt [16].

Sự hình thành kháng thuốc:

- + Kháng thuốc được hình thành bởi áp lực chọn lọc và sự lây truyền.
- + Tốc độ vi rút nhân lên rất cao, có khoảng 10 tỷ bản sao vi rút sinh ra mỗi ngày.
- + Men sao mã ngược của HIV thiếu khả năng đọc sửa nên rất dễ gây lỗi và dẫn đến đột biến.
- + HIV đột biến xuất hiện tự nhiên khi vi rút nhân lên cho dù người nhiễm có đang được điều trị thuốc kháng vi rút hay không.
- + Đột biến của vi rút có thể gây ra đề kháng nhưng không phải mọi đột biến đều gây ra đề kháng thuốc.

+ HIV đề kháng với một thuốc, vi rút vẫn nhân lên trong khi bệnh nhân đang dùng thuốc đó.

+ Dưới áp lực chọn lọc của thuốc kháng vi rút một đột biến ngẫu nhiên có thể làm HIV nhân lên dễ hơn so với chủng hoang dại.

+ Một khi gen kháng thuốc xuất hiện nó tiếp tục nhân lên và lan truyền trong cộng đồng dẫn đến phác đồ thuốc điều trị hiện tại của bệnh nhân không còn hiệu quả.

+ Một đột biến có thể đề kháng với nhiều loại thuốc.

+ Lũy tích gen kháng thuốc làm cho việc điều trị thất bại dẫn đến tiến triển bệnh trên lâm sàng xấu và bệnh nhân có thể tử vong.

+ Các xét nghiệm để xét nghiệm kháng thuốc chỉ phát hiện được gen kháng thuốc khi nó xuất hiện ở trên 20% quần thể vi rút.

Động học sự nhân lên của vi rút:

Ở bệnh nhân được điều trị ARV, khi sự nhân lên của vi rút không bị ức chế hoàn toàn thì lực chọn lọc Darwin sẽ làm những chủng vi rút kháng thuốc trội lên [46]. Ở bệnh nhân không được điều trị, HIV nhân lên theo cấp số nhân với ít nhất 10^{10} virion được sản xuất và thanh thải mỗi ngày [114]. Men sao chép ngược của HIV do không có khả năng tự kiểm tra nên tỉ lệ đột biến rất cao, từ 10^{-4} đến 10^{-5} đột biến nucleotide trong mỗi chu kỳ nhân lên hoặc vào khoảng một đột biến ở mỗi genome vi rút được tạo thành [93]. Ba đặc điểm của vi rút là tốc độ vi rút nhân lên mạnh, khả năng đột biến tăng và tính thích nghi cao giúp cho vi rút phát triển nhanh trong điều kiện điều trị ARV mà không ức chế được vi rút hoàn toàn. Khả năng này của HIV để thích ứng với áp lực thuốc mạnh có thể thể hiện rõ ràng nhất trong nghiên cứu về nevirapine và sự lây truyền mẹ - con của tác giả Jackson (2000). Trong đó chỉ với liều duy nhất nevirapine trong cuộc chuyển dạ đã đủ để chọn lọc một quần thể vi rút có kháng thuốc kiểu gen ở 20% bệnh nhân nghiên cứu [79].

Quản thể nhiễm HIV kháng thuốc đang trở nên ngày càng phức tạp hơn do vậy việc quyết định điều trị cần được cân nhắc dựa trên hiểu biết về nhiều lĩnh vực khác nhau. Dựa trên sự tìm hiểu rõ về bệnh nguyên của HIVKT, mối quan hệ giữa thất bại vi rút và thất bại lâm sàng, nguy cơ và lợi ích của việc chuyển đổi phác đồ điều trị sẽ giúp cho các bác sỹ lâm sàng quyết định ngưng thuốc hay tiếp tục trị liệu. Việc làm được xét nghiệm gen kháng thuốc, phát hiện được các đột biến kháng thuốc giúp cho việc chọn lựa được các phác đồ thuốc ARV tối ưu, dẫn tới việc điều trị thành công cho người bệnh.

Một số đột biến phổ biến:

Các đột biến gây tính đề kháng với thuốc ARV thường làm giảm hiệu lực men của các men đích và dẫn đến vi rút nhân lên kém. Ví dụ các đột biến kháng thuốc ức chế protease (Protease inhibitors-PI) như D30N và L90M làm giảm khả năng phân giải protein của men protease của HIV làm cho sự nhân lên của vi rút giảm [95]. Đột biến M184V gây kháng lamivudine và nhiều đột biến kháng zidovudine cũng gây giảm khả năng nhân lên của vi rút [21]. Các đột biến này sẽ dần trội lên do khả năng nhân lên và tính thích nghi của vi rút ngày càng tăng [106]. Mặc dù HIVKT vẫn tiếp tục nhân lên dưới áp lực của thuốc ARV dẫn đến các đột biến xuất hiện nhưng đa phần vi rút thường thất bại trong việc sửa chữa các khiếm khuyết của vi rút kháng thuốc [27],[106]. Khả năng nhân lên kém của chủng vi rút kháng thuốc có thể ngăn không cho vi rút nhân lên với tốc độ cao ở nhiều bệnh nhân nhiễm HIV kháng thuốc đang được điều trị [53].

+ Đột biến kháng thuốc với nhóm NRTI thường gặp như M184V, TAMS, L74V, K65R. Trong đó đột biến M184V kháng với 3TC là đột biến có lợi vì làm giảm sự nhân lên của vi rút và làm trì hoãn sự xuất hiện TAMS dẫn đến tăng tính nhạy cảm với các thuốc AZT, d4T và TDF.

+ Đột biến kháng thuốc với nhóm NNRTI như đột biến Y181C đề kháng với cả NVP và EFV. Đột biến K103N gây đề kháng với tất cả NNRTI trừ Etravirine.

HIV kháng thuốc được phân làm 2 loại là HIV kháng thuốc lây truyền (TDR: transmitted drug resistance) và HIV kháng thuốc mắc phải (ADR: acquired drug resistance).

* **HIV kháng thuốc lây truyền** là tình trạng HIVKT được xác định ở những người mới nhiễm HIV xảy ra trên những bệnh nhân chưa điều trị ARV nhưng lại bị nhiễm bởi chủng HIV kháng thuốc. Đối với các bệnh nhân chưa điều trị ARV này HIV kháng thuốc lây truyền có thể xuất hiện trong nhiều tháng hoặc nhiều năm khi không có áp lực chọn lọc của thuốc ARV do bệnh nhân chưa đủ tiêu chuẩn điều trị ARV, nó có thể đã chuyển thành dạng hoang dại hoặc ở “dạng ngủ”. Chỉ sau 6 năm kể từ ngày AZT được đưa vào điều trị cho bệnh nhân HIV đã có những bệnh nhân được phát hiện đề kháng với AZT do ở những bệnh nhân này đã nhiễm chủng HIV kháng thuốc từ những bệnh nhân có kháng thuốc do điều trị ARV [153]. Mặt khác cũng có một số chủng HIV đề kháng tự nhiên với một số thuốc ARV như sự đề kháng tự nhiên với NNRTI của HIV-2 hay sự kém nhạy cảm với các PI, NNRTI của một số phân type HIV-1 so với phân type B thường gặp ở Mỹ và các nước Châu Âu [127]. Tỷ lệ kháng thuốc tiên phát rất khác nhau giữa các cộng đồng nhưng có xu hướng ngày càng tăng do việc mở rộng điều trị ARV như trong nghiên cứu của Lan NT và cộng sự tại Việt Nam trên 200 bệnh nhân nhiễm HIV chưa được điều trị ở thành phố Hồ Chí Minh phát hiện có 6.5% có đột biến gen đề kháng với ARV trong đó có 4.5% kháng nhóm NRTI, NNRTI và 2% kháng nhóm PI [85]. Một nghiên cứu khác về vấn đề kháng thuốc ARV tại Việt Nam năm 2008 của Nguyễn H.T. và cộng sự được thực hiện tại Hà Nội đã phát hiện thấy có 2% bệnh nhân có gen đề kháng với NRTI, NNRTI và không phát hiện thấy gen đề kháng với PI.

Tổ chức Y tế thế giới đã phân loại HIV kháng thuốc lây truyền theo 3 cấp độ:

- + Cấp độ thấp: Tỷ lệ có đột biến HIVKT < 5%
- + Cấp độ trung bình: Tỷ lệ có đột biến HIVKT từ 5- 15%
- + Cấp độ cao: Tỷ lệ đột biến HIVKT > 15%

Kết quả giám sát HIVKT lây truyền theo các cấp độ trên có tác dụng cảnh báo cho các nhà lập chương trình điều trị HIV/AIDS về mức độ HIV kháng thuốc và việc lựa chọn phác đồ dự phòng lây truyền HIV từ mẹ sang con cũng như các phác đồ ARV bậc 1 trong tương lai [39].

* **HIV kháng thuốc mắc phải (acquired drug resistance):** HIV kháng thuốc trên quần thể bệnh nhân đang điều trị ARV bậc 1.

Là tình trạng xuất hiện các đột biến HIVKT dưới áp lực chọn lọc của thuốc ARV trên quần thể người bệnh đang điều trị ARV bậc 1. Kháng thuốc của HIV mắc phải chủ yếu do tuân thủ điều trị kém, gián đoạn điều trị, nồng độ thuốc trong huyết thanh không đủ hoặc sử dụng các phối hợp thuốc hoặc các phác đồ thuốc không tối ưu. HIV có đặc trưng là sự sản xuất và thay thế vi rút ở mức rất cao. Với các bệnh nhân không được điều trị ARV số lượng các tế bào nhiễm HIV được nhân lên ở trong các mô lympho vào khoảng 10^7 đến 10^8 tế bào [41]. Do đời sống của các tế bào nhiễm vi rút rất ngắn (một đến hai ngày) nên đời vi rút phải gây nhiễm các tế bào mới với tốc độ rất nhanh theo cấp số nhân. Mặt khác quần thể vi rút trong một cá thể bị nhiễm thường không đồng nhất, đặc biệt sự sao chép ngược từ RNA sang DNA của vi rút rất dễ sai lệch gây ra trung bình một đột biến cho mỗi lần sao chép genome của vi rút. Tốc độ sản xuất vi rút cao kết hợp với tỷ lệ đột biến tăng trong mỗi chu kỳ sinh trưởng làm cho mỗi bệnh nhân đều chứa một phức hợp nhiều biến chủng (quasispecie) khác nhau được tạo nên bởi một hay nhiều đột biến.

Các yếu tố ảnh hưởng đến sự xuất hiện của HIV kháng thuốc bao gồm các yếu tố về thuốc ARV, các yếu tố liên quan đến vi rút, vấn đề tuân thủ điều trị của người bệnh và các chính sách, chương trình điều trị HIV/AIDS của chính phủ [22].

HIV có khả năng nhân lên rất nhanh, đạt đến 10 tỷ bản sao mới trong một ngày ở người nhiễm HIV không được điều trị và các bản sao này có tỉ lệ đột biến rất cao [28]. Trong quá trình điều trị ARV, các chủng đột biến HIV kháng thuốc có thể xuất hiện nếu như nồng độ thuốc không đủ để ức chế sự nhân lên của vi rút. Khi các chủng HIV mang đột biến HIVKT xuất hiện thì nó được nhân lên và tồn tại dai dẳng. Nếu quá trình điều trị bị gián đoạn hoặc thay đổi phác đồ thì các vi rút mang đột biến HIVKT sẽ chuyển thành dạng “ngủ” và có thể không phát hiện được bằng các kỹ thuật định gen. Mặc dù vậy các chủng HIV mang đột biến kháng thuốc này sẽ hoạt động nếu bệnh nhân sử dụng lại các thuốc ARV mà đã bị kháng trước đó. Ngoài ra các đột biến HIVKT còn có tính chất kháng chéo với các thuốc ARV ở các nhóm thuốc khác. Đối với các chủng HIV mang đột biến kháng thuốc với NRTI hoặc PI thì tính kháng chéo của HIV lúc đầu có thể chỉ ở mức độ thấp nhưng chỉ cần có thêm một hay vài đột biến sẽ tạo nên tính kháng chéo mạnh [31].

HIV có mức độ kháng thuốc khác nhau với các loại thuốc ARV khác nhau. Một số loại thuốc có “rào cản di truyền” thấp chỉ cần có một đột biến điểm trên gen đã có thể gây kháng thuốc như các thuốc lamivudin (3TC) thuộc nhóm NNRTI. Một số thuốc khác như các thuốc ức chế protease có “rào cản di truyền” cao thì vi rút cần phải có nhiều điểm đột biến kết hợp trên gen mới có thể gây ra kháng thuốc [32]. Do việc điều trị bằng phác đồ có ít hơn 3 loại thuốc ARV hoặc chỉ định phác đồ điều trị kết hợp 3 loại thuốc ARV không hiệu quả, sử dụng nevirapine liều duy nhất để phòng lây truyền mẹ con (PLTMC) sẽ làm gia tăng nguy cơ thất bại vi rút học và xuất hiện tình

trạng HIVKT. Vấn đề tương tác giữa các thuốc ARV cũng có thể làm gia tăng chọn lọc kháng thuốc của HIV do làm giảm nồng độ thuốc xuống dưới mức tối ưu. Khi bệnh nhân có các bệnh nhiễm trùng cơ hội phải sử dụng điều trị rifampicin sẽ làm giảm nồng độ nevirapine từ 20% đến 58% và giảm nồng độ efavirenz tới 26% [34]. Ngoài ra, trường hợp có tiền sử điều trị với thuốc ARV tự túc với phác đồ không đủ 3 thuốc trước khi điều trị ARV phác đồ bậc một cũng có khả năng dẫn đến HIVKT trước điều trị dẫn tới thất bại vi rút học nhanh hơn và xuất hiện thêm các đột biến kháng thuốc mới [35],[37].

Trong nhiều nghiên cứu đã cho thấy việc duy trì điều trị với phác đồ dựa trên các thuốc thuộc nhóm NNRTI đã thất bại sẽ dẫn tới tích lũy các đột biến NRTI [47]. Việc chậm chuyển sang phác đồ bậc 2 có kết hợp các thuốc thuộc nhóm NRTI khi bệnh nhân đã có sự tích lũy các đột biến dạng thymidine hay những đột biến khác có thể dẫn đến kháng chéo với một số hoặc tất cả các NRTI sẽ được sử dụng trong phác đồ bậc 2 và làm giảm hiệu quả điều trị. Ngoài ra, sự không sẵn có của phác đồ bậc 2 hoặc phát hiện và chuyển đổi phác đồ muộn ở những bệnh nhân thất bại điều trị sẽ làm gia tăng sự xuất hiện của các chủng HIV kháng thuốc [48].

Việc điều trị ngắt quãng, thậm chí chỉ trong vòng vài ngày có thể sẽ dẫn đến xuất hiện tình trạng nồng độ thuốc ARV ở dưới mức tối ưu gây nên thất bại điều trị và kháng thuốc của vi rút [55]. Việc sử dụng các phác đồ phức hợp với gánh nặng thuốc viên cũng làm giảm sự tuân thủ điều trị vì thế làm thuận lợi cho việc chọn lọc kháng thuốc [59]. Trái lại, sử dụng loại thuốc viên phối hợp liều cố định có thể cải thiện sự tuân thủ điều trị của bệnh nhân [121].

Tốt nhất là chọn được phác đồ điều trị ARV tối ưu có tác dụng ức chế kịp hãm vi rút phát triển và duy trì tải lượng HIV ở dưới mức phát hiện của các phương pháp xét nghiệm tải lượng HIV hiện nay (<50-400 bản sao/ml).

Với ngưỡng tải lượng này sẽ ức chế tối thiểu sự xuất hiện và nhân lên của các chủng HIV kháng thuốc [69].

Các nguyên nhân dẫn đến thất bại điều trị thường là do bệnh nhân kém tuân thủ và do bản thân vi rút tự đột biến trong quá trình điều trị. Điều trị ARV là quá trình liên tục kéo dài suốt cả cuộc đời do vậy việc tuân thủ thuốc như uống thuốc đúng giờ, đúng liều, đúng cách là cực kỳ quan trọng.

Thuốc ARV thường có những tác dụng không mong muốn như nôn, chán ăn, thiếu máu, rối loạn phân bố mỡ, phát ban, ngộ độc gan... nên việc tuân thủ điều trị đối với nhiều người trở nên thực sự khó khăn. Tuân thủ điều trị kém sẽ xảy ra nguy cơ kháng thuốc và thất bại điều trị sớm muộn cũng sẽ xảy ra làm tăng nguy cơ bệnh tật và tử vong. Tuân thủ điều trị thuốc ARV được coi là vấn đề quan trọng nhất trong sự thành công của điều trị ARV. Tuân thủ điều trị phụ thuộc ở cả phía bệnh nhân và việc cung ứng thuốc ARV liên tục. Tuân thủ điều trị kém là một yếu tố dẫn đến tiên lượng thất bại điều trị về vi rút học [94], xuất hiện HIV kháng thuốc gây ảnh hưởng đến tiến triển bệnh nặng và làm tăng nguy cơ tử vong [23].

Một số nghiên cứu đã phát hiện mối liên quan giữa trầm cảm, tình trạng nghiện, sự kém hiểu biết về bệnh và việc điều trị thuốc ARV sử dụng loại thuốc có nhiều viên riêng lẻ phải uống nhiều lần có liên quan chặt chẽ với việc tuân thủ điều trị kém [98]. Tuân thủ điều trị có thể đặc biệt khó khăn ở trẻ em vì nhiều lý do bao gồm dạng bào chế thuốc và vị ngon của thuốc. Ngoài ra, trẻ em có nguy cơ xuất hiện HIVKT cao hơn do việc điều trị của trẻ thường phụ thuộc vào người chăm sóc. Sự tuân thủ cũng bị ảnh hưởng tiêu cực do sự kỳ thị và phân biệt đối xử đối với những bệnh nhân nhiễm HIV [124]. Những người sống chung với HIV có thể e ngại việc thường xuyên phải uống thuốc đúng giờ và uống thuốc trước mặt những người khác dẫn tới

có thể vô tình bị phát hiện tình trạng nhiễm HIV của họ vì thế dẫn đến ảnh hưởng tới khả năng tuân thủ theo các phác đồ đã được chỉ định [145].

Mặt khác, các cơ sở điều trị thuốc ARV quá đông hoặc thiếu nhân viên có đủ năng lực trình độ chuyên môn dẫn đến không có đủ thời gian dành cho việc hướng dẫn, tư vấn và củng cố những yêu cầu bắt buộc về tuân thủ điều trị. Việc giảm chất lượng tư vấn và giám sát, theo dõi bệnh nhân của các cơ sở, phòng khám ngoại trú điều trị thuốc ARV có thể làm tăng tình trạng mất đầu, bỏ điều trị dẫn tới tỉ lệ gián đoạn điều trị cao làm tăng nguy cơ tuân thủ điều trị kém gây ảnh hưởng tới hiệu quả điều trị.

Ngoài ra, việc đầu thầu thuốc và hệ thống quản lý cung ứng yếu có thể dẫn tới hết thuốc và thiếu thuốc ARV [109]. Ở các nước có nguồn lực hạn chế, các khó khăn dễ được tiếp cận với điều trị ARV liên tục và gián đoạn nhận thuốc là rào cản chủ yếu của việc tăng nguy cơ xuất hiện HIVKT. Một số yếu tố khác như sự thiếu hiểu biết, chi phí đi lại cao và việc người bệnh phải tự trả các xét nghiệm theo dõi điều trị có thể dẫn đến gián đoạn điều trị và giảm tuân thủ [50].

Đối với những người sống chung với HIV, khái niệm HIV kháng thuốc luôn luôn được đề cập và nhắc nhở trong các buổi tập huấn về tuân thủ điều trị trước, trong khi bệnh nhân tiếp cận điều trị ARV. Tuy nhiên, trên thực tế vẫn có nhiều trường hợp bệnh nhân bỏ điều trị giữa chừng, uống thuốc không đúng liều, sai giờ, uống thuốc không đúng phác đồ, không tái khám đúng hẹn, bỏ thuốc do tác dụng phụ.

Tại Việt Nam theo nghiên cứu của Nguyễn Thị Hoàng Lan và cộng sự tại thành phố Hồ Chí Minh năm 2002-2003 tỉ lệ HIV-1 kháng thuốc trong số những bệnh nhân chưa từng được điều trị ARV là 6,5%. Một nghiên cứu khác cũng tại thành phố Hồ Chí Minh do tác giả Trương Thị Xuân Liên và

cộng sự nghiên cứu trên 173 bệnh nhân đang điều trị ARV tại các phòng khám ngoại trú có biểu hiện thất bại điều trị theo tiêu chuẩn lâm sàng hoặc miễn dịch phát hiện 86% đã có kháng thuốc với nhóm NRTI và 84.1% kháng với NNRTI [12].

Ở cấp độ toàn cầu, vấn đề HIV kháng thuốc đã được cảnh báo. Tổ chức Y tế thế giới (WHO) đã khuyến cáo các quốc gia xây dựng chiến lược dự phòng và cảnh báo sớm HIV kháng thuốc [8]. Tại Việt Nam, theo báo cáo của Cục phòng chống HIV/AIDS (VAAC), tỉ lệ thất bại điều trị với phác đồ bậc 1 ở Việt Nam hiện nay khoảng 5-10% số người nhiễm được điều trị ARV.

Việc HIV kháng thuốc làm cho thuốc ARV- vũ khí hữu hiệu nhất hiện nay trong điều trị HIV/AIDS- trở nên bất lực. Kháng thuốc không chỉ là sự thất bại cho chính bản thân người bệnh mà vi rút kháng thuốc còn mang đến nhiều nguy cơ khác cho cộng đồng khi chủng HIV kháng thuốc có khả năng lây lan cho người khác, từ đó khả năng thất bại điều trị ở người này sẽ sớm xảy ra. Người bệnh phải chuyển sang điều trị phác đồ bậc 2 đồng nghĩa với khả năng đáp ứng điều trị với thuốc kém hơn, chi phí điều trị cho thuốc phác đồ bậc 2 cao hơn gấp từ 8-10 lần và sự lựa chọn với các thuốc điều trị có hiệu quả ngày càng ít đi.

*** Các nghiên cứu về điều trị ARV phác đồ bậc 2 trên thế giới và Việt Nam**

Theo báo cáo của Cục phòng chống HIV/AIDS, tính đến 31/5/2012, trên toàn quốc đã điều trị bằng thuốc kháng vi rút (ARV) cho 66.191 bệnh nhân AIDS trong đó có 62.654 người lớn và 3.537 trẻ em, đạt 94,6% kế hoạch năm 2012, bệnh nhân AIDS được điều trị ARV trung bình là 950 bệnh nhân/tháng. Phác đồ bậc 1 chiếm đa số với tỉ lệ là 96,76%, phác đồ bậc 2 là 2,97% và có 0,27% thuộc phác đồ khác.

Nghiên cứu của tác giả May Myat Win năm 2011 tại Thái Lan trên 95 bệnh nhân điều trị ARV phác đồ bậc 2 cho thấy tại thời điểm 6, 12, 24 và 36 tháng có 67%, 62%, 84% và 90% bệnh nhân đạt được tải lượng vi rút ở dưới ngưỡng phát hiện (<50 bản sao / ml); trung vị CD4 của bệnh nhân tăng dần từ 258, 366, 444 và 522 tế bào / cm^3 [151]. Kết quả nghiên cứu cho thấy bệnh nhân có đáp ứng về miễn dịch và vi rút tốt với điều trị.

Theo nghiên cứu của Hicks và cộng sự năm 2003 tại Nam Carolina-Hoa Kỳ trên 100 người nhiễm HIV chưa điều trị thuốc kháng vi rút và được điều trị với Lopinavir/ritonavir, Stavudine và Lamivudine. Kết quả cho thấy: ở tuần điều trị thứ 204 sau 4 năm, 72 bệnh nhân vẫn tiếp tục điều trị và tham gia nghiên cứu (trong đó 70 bệnh nhân có HIV-1 ARN < 50 bản sao/ml) chỉ có 28 bệnh nhân phải dừng điều trị trước tuần 204 vì tác dụng phụ và không có đột biến kháng thuốc trong nhóm ức chế protease. Số lượng tế bào CD4 tăng trung bình từ 281 đến 721 tế bào/ cm^3 . Tác dụng không mong muốn phổ biến nhất là các triệu chứng tiêu hóa như chán ăn, rối loạn tiêu hóa và tăng lipid máu [72].

Một nghiên cứu khác được thực hiện tại Nigeria trong 2 năm từ 2008 đến 2009 của tác giả Olukemi Osinusi-Adekanmbi chỉ ra rằng trong 73 bệnh nhân tham gia nghiên cứu thì tỉ lệ bệnh nhân có tải lượng vi rút ở dưới ngưỡng phát hiện sau 6 tháng và 9 tháng là 72,6% và 88,3%. Phác đồ bậc II được sử dụng trong nghiên cứu là LVP/r [108].

Tại Nam Phi năm 2010 Matthew P. Fox đã nghiên cứu trên 328 bệnh nhân HIV/AIDS thất bại điều trị với phác đồ ARV bậc 1 và được chuyển sang điều trị bằng phác đồ ARV bậc 2 với Zidovudine, Didanosine và Lopinavir/ritonavir. Tác giả nhận thấy sau 1 năm chuyển sang điều trị phác đồ ARV bậc 2 có 243/313 (78%) bệnh nhân còn sống và 203/262 (77%) bệnh

nhân có tải lượng vi rút dưới ngưỡng phát hiện. Kết quả về miễn dịch với số lượng tế bào CD4 trung bình khi bắt đầu điều trị phác đồ ARV bậc 2 là 203 tế bào/ cm^3 sau 6 tháng điều trị đã tăng lên 266 tế bào/ cm^3 và 318 tế bào/ cm^3 sau 1 năm điều trị. Nhóm đạt được sự ức chế vi rút có số lượng tế bào CD4 tăng cao hơn nhóm không đạt được ức chế vi rút (129 tế bào/ cm^3 so với 44 tế bào/ cm^3) [62].

Một nghiên cứu khác của Nikoloz Chkhartishvili thực hiện từ năm 2010 đến cuối năm 2011 tại Georgia với số bệnh nhân tham gia điều trị bậc 2 là 84 bệnh nhân. Kết quả cho thấy, tại thời điểm kết thúc nghiên cứu có 9 bệnh nhân tử vong và tỉ lệ bệnh nhân đáp ứng tốt với điều trị là 90%. Tỉ lệ bệnh nhân đạt được ức chế vi rút từ 6 tháng đến 36 tháng là 79% đến 83% [45].

Trong nghiên cứu của Laurent Ferradini năm 2010 tại Phnom Penh-Campuchia ở trên 70 bệnh nhân HIV/AIDS bắt đầu điều trị bằng phác đồ HAART bậc 2 có LPV/r. Kết quả trong 70 bệnh nhân có 2 bệnh nhân bị mất dấu, 3 bệnh nhân tử vong và 65 người (92,8%) vẫn tiếp tục điều trị phác đồ ARV bậc 2 sau 24 tháng theo dõi. Khi chuyển phác đồ ARV bậc 2, số lượng tế bào CD4 trung bình của bệnh nhân là 106 tế bào/ cm^3 và tải lượng vi rút trung bình 4,7 log₁₀ bản sao/ml. Kết quả sau 24 tháng điều trị số lượng tế bào CD4 trung bình đạt được là 258 tế bào/ cm^3 (n = 63) và có 92.3% (60/65) bệnh nhân có tải lượng vi rút dưới ngưỡng VL < 250 bản sao/ml [61].

Năm 2011, Pitrak và cộng sự đã nghiên cứu 20 bệnh nhân HIV/AIDS được điều trị bằng HAART có đáp ứng miễn dịch một phần hoặc không mặc dù vẫn đang được điều trị ARV. Chọn ngẫu nhiên 10 bệnh nhân vẫn duy trì phác đồ hiện tại của họ và ngẫu nhiên 10 bệnh nhân được chuyển sang phác đồ có Lopinavir/ritonavir. Kết quả theo dõi sau 6 tháng điều trị thấy sự tăng có ý nghĩa số lượng tế bào CD4 là 116 tế bào/ cm^3 ở nhóm dùng LPV/r so với tăng 32 tế

bào/cm³ ở nhóm vẫn duy trì phác đồ cũ. Số lượng bệnh nhân có mức tăng số lượng tế bào CD4 ≥ 50 tế bào/cm³ cũng nhiều hơn ở nhóm dùng LPV/r [120].

Tại Việt Nam, các nghiên cứu về điều trị ARV phác đồ bậc 2 còn khá hạn chế. Quá trình tổng hợp y văn cho thấy tới thời điểm hiện tại mới có một vài nghiên cứu đánh giá kết quả điều trị ARV bậc 2 được thực hiện. Nghiên cứu của tác giả Nguyễn Danh Đức thực hiện vào năm 2012 trên 69 bệnh nhân điều trị phác đồ TDF/3TC/LVP/r chỉ ra rằng tỉ lệ bệnh nhân duy trì điều trị sau 2 năm đạt tới 95,5%. Sau 1 năm điều trị có 5,1% bệnh nhân thất bại điều trị, sau 2 năm điều trị có 4,5% bệnh nhân tử vong và 9,1% bệnh nhân thất bại điều trị. Số lượng tế bào CD4 tăng rõ rệt trong 30 tháng đầu điều trị (từ 117 ± 118 lên 450 ± 202 tế bào/cm³) sau đó duy trì ở mức trên 350 tế bào/cm³. Tải lượng HIV giảm nhanh trong 1 năm đầu sau điều trị (từ 129.000 ± 279.300 xuống 3.944 ± 18.610 bản sao/ml), đặc biệt là trong 6 tháng đầu sau đó có xu hướng duy trì ở mức dưới ngưỡng phát hiện. Sau 2 năm điều trị tỉ lệ bệnh nhân có VL < 1.000 bản sao/ml là 90,5% trong đó 57,1% có VL < 40 bản sao/ml [10]. Nghiên cứu của tác giả Hà Huy Tình nghiên cứu 59 bệnh nhân đang điều trị phác đồ ARV bậc 2 TDF/3TC/LPV/r từ tháng 1/2008 đến 6/2012 tại bệnh viện Đống Đa nhận thấy có 50 bệnh nhân (87,7%) điều trị đủ 12 tháng trong đó tỉ lệ bệnh nhân duy trì điều trị là 98,3%; tỉ lệ bệnh nhân tử vong (1,7%). Tại thời điểm 18 tháng tỉ lệ bệnh nhân duy trì điều trị 100%, đến tháng thứ 24 tỉ lệ duy trì điều trị của bệnh nhân là 96,6%, tỉ lệ tử vong là 3,4%. Trong nghiên cứu của Võ Minh Quang năm 2012 tại thành phố Hồ Chí Minh, tác giả theo dõi trong 6 năm với 437 bệnh nhân đang điều trị phác đồ ARV bậc 2 nhận thấy tỉ lệ bệnh nhân tiếp tục điều trị là 89,25%; tỉ lệ bệnh nhân tử vong là 5,72%; tỉ lệ bệnh nhân bỏ trị 5,03%.

CHƯƠNG 2

ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. Địa điểm nghiên cứu

Nghiên cứu được tiến hành với 120 bệnh nhân tại Bệnh viện Bệnh nhiệt đới Trung ương (89 bệnh nhân) và Bệnh viện Bạch mai (31 bệnh nhân) nằm trong dự án hợp tác nghiên cứu có tên: “Nghiên cứu về phòng ngừa lây truyền HIV kháng thuốc tại Việt Nam” giữa Bộ Y tế Việt Nam và Nhật bản.

2.2. Thời gian nghiên cứu

Từ tháng 10/2009 đến tháng 4/2014.

2.3. Đối tượng nghiên cứu

2.3.1. Tiêu chuẩn lựa chọn bệnh nhân

Các bệnh nhân HIV/AIDS được quản lý và điều trị ARV tại phòng khám ngoại trú của Bệnh viện Bạch mai và Bệnh viện bệnh Nhiệt đới Trung ương thỏa mãn những điều kiện sau:

- + Tuổi: > 18 tuổi.
- + Bệnh nhân được chẩn đoán thất bại điều trị phác đồ bậc 1 và chuyển điều trị ARV phác đồ bậc 2.

Theo hướng dẫn chẩn đoán và điều trị HIV/AIDS của Bộ Y tế ban hành ngày 19-8-2009 được coi là thất bại điều trị ARV phác đồ bậc 1 khi bệnh nhân đã uống ARV đúng phác đồ 3 thuốc trong ít nhất 6 tháng, người bệnh tuân thủ tốt mà lâm sàng, miễn dịch và vi rút học có những diễn biến như sau [3]:

- *Thất bại về lâm sàng*: Xuất hiện mới hoặc tái phát các bệnh lý giai đoạn lâm sàng 4.

- *Thất bại về miễn dịch:* Số lượng tế bào CD4 giảm xuống bằng hoặc dưới mức CD4 ban đầu trước điều trị hoặc CD4 giảm dưới một nửa so với mức CD4 cao nhất đạt được (nếu biết giá trị này) hoặc CD4 dưới 100 tế bào/cm³ máu liên tục trong 1 năm liền, không tăng.
- *Thất bại về vi rút học:* Thất bại về vi rút học được thể hiện bằng tải lượng của vi rút đo được trên 5000 bản sao/ml.

+ Bệnh nhân được theo dõi ít nhất 12 tháng.

+ Đồng ý tham gia vào nghiên cứu.

2.3.2. Tiêu chuẩn loại trừ

Bệnh nhân hiện đang tham gia một nghiên cứu khác

2.4. Phương pháp nghiên cứu

Nghiên cứu định lượng, tiến cứu

2.4.1. Quy trình nghiên cứu

* **Tại thời điểm bắt đầu nghiên cứu:**

+ Tất cả bệnh nhân lựa chọn vào nghiên cứu sẽ được thăm khám lâm sàng, cân nặng, chiều cao, đánh giá giai đoạn lâm sàng và các bệnh nhiễm trùng cơ hội. Bệnh nhân được lấy máu để làm các xét nghiệm về công thức máu, chức năng gan, thận, HBsAg, Anti HCV, đếm tế bào CD4 trong máu ngoại vi, đo tải lượng vi rút trong huyết tương, làm xét nghiệm gen kháng thuốc khi có thất bại điều trị để phát hiện đột biến kháng thuốc khi tải lượng vi rút ≥ 1000 bản sao/ml.

+ Bệnh nhân được đánh giá và tư vấn về tuân thủ điều trị, tiền sử điều trị ARV, các yếu tố ảnh hưởng đến việc hấp thu thuốc (tiêu chảy, nôn,...)

+ Phác đồ bậc 2 được lựa chọn theo hướng dẫn chẩn đoán và điều trị HIV/AIDS của Bộ Y tế trên cơ sở phác đồ bậc 1 mà bệnh nhân đã được dùng và bị thất bại [3].

Phác đồ bậc 1	Phác đồ bậc 2		
d4T/AZT + 3TC + NVP hoặc EFV	TDF+3TC (+/- AZT) hoặc ddI + ABC	+	LPV/r
TDF + 3TC + NVP/EFV	ddI + ABC hoặc AZT + 3TC		

*** Tại thời điểm 6, 12, 18 và 24 tháng:**

+ Bệnh nhân điều trị ARV phác đồ bậc 2 được theo dõi định kỳ hàng tháng về lâm sàng, xét nghiệm, các tác dụng không mong muốn nếu có, các bệnh lý nhiễm trùng cơ hội và được ghi chép vào hồ sơ bệnh án ngoại trú. Bệnh nhân sẽ được khám bệnh và lấy mẫu máu định kỳ 6 tháng/lần.

+ Các thông tin được thu thập trong những lần khám tiếp theo bao gồm :

- Những thay đổi về lâm sàng và phác đồ điều trị trong 6 tháng qua, bao gồm các nhiễm trùng cơ hội, tác dụng không mong muốn của thuốc, lý do thay đổi điều trị ARV nếu có, số lần hẹn khám và đến khám, số lần hẹn lấy thuốc và đến lấy thuốc, số lần quên uống thuốc, đo cân nặng, chiều cao.

- Lấy mẫu máu thực hiện các xét nghiệm: Công thức máu, ALT, triglyceride, cholesterol toàn phần, đếm tế bào CD4 trong máu ngoại vi, đo tải lượng virus HIV-1 trong huyết tương, phân tích gen (genotyping) để tìm đột biến gen kháng thuốc của HIV-1 nếu VL \geq 1000 bản sao/ml.

***Thời điểm kết thúc nghiên cứu:**

+ Thời điểm bệnh nhân ngừng điều trị ARV do được chuyển tới một cơ sở điều trị ARV khác

+ Thời điểm bệnh nhân tử vong, bỏ điều trị

+ Thời điểm bệnh nhân đã lấy mẫu ở thời điểm 24 tháng và vẫn tiếp tục điều trị ARV.

2.4.2. Các biến số theo dõi trong nghiên cứu

- Đánh giá về các yếu tố nhân khẩu học như: Tuổi, giới, địa chỉ, nghề nghiệp, tình trạng hôn nhân.

- Đánh giá về đường lây truyền HIV (qua tiêm chích ma túy, quan hệ tình dục đồng giới hoặc khác giới, qua đường máu và lây truyền từ mẹ sang con), các yếu tố nguy cơ, các bệnh lây nhiễm qua đường tình dục, đồng nhiễm viêm gan B, C.

- Đánh giá về tiền sử điều trị ARV, thời gian điều trị phác đồ bậc 1, các loại thuốc đã được sử dụng, lý do bỏ thuốc, ngưng thuốc, hoặc thay đổi điều trị.

- Đánh giá về vấn đề tuân thủ điều trị, số lần tái khám đúng hẹn, sai hẹn, số lần bỏ uống thuốc hoặc uống thuốc sai giờ, mối liên quan giữa tuân thủ điều trị kém với thất bại điều trị ARV của bệnh nhân.

- Đánh giá về các bệnh lý nhiễm trùng cơ hội trước điều trị và sau điều trị ARV.

- Theo dõi sự tiến triển về lâm sàng của bệnh nhân qua các lần thăm khám như giai đoạn lâm sàng, chiều cao, cân nặng, chỉ số khối cơ thể (BMI), các bệnh lý nhiễm trùng cơ hội tái phát hoặc mới xuất hiện, các thất bại điều trị về lâm sàng, thất bại về miễn dịch, thất bại về vi rút học.

- Theo dõi các diễn biến về xét nghiệm cận lâm sàng như công thức máu, chức năng gan thận, tiến triển của số lượng tế bào CD4, tải lượng HIV, các đột biến kháng thuốc, các đặc tính kháng thuốc.

- Phân tích các đột biến kháng thuốc theo từng nhóm thuốc, từng loại thuốc, theo các vị trí đột biến của gen.

- Đánh giá sự cải thiện và đáp ứng điều trị của bệnh nhân sau khi điều trị phác đồ bậc 2 tại các thời điểm nghiên cứu.

- Đánh giá về tiến triển lâm sàng và xét nghiệm cận lâm sàng, kháng thuốc tại thời điểm kết thúc nghiên cứu.

2.4.3. Định nghĩa các biến số dùng trong nghiên cứu

* **Giai đoạn lâm sàng HIV:** Được chẩn đoán và xác định dựa theo tiêu chuẩn của Tổ chức Y tế thế giới.

* **Thất bại điều trị:** Xuất hiện khi vi rút HIV không còn nhạy cảm với thuốc ARV do nồng độ thuốc không đủ ức chế vi rút tiếp tục nhân bản và sản sinh các đột biến kháng thuốc.

* **Kháng thuốc:** Là khả năng của HIV đột biến và nhân lên so với chủng HIV hoang dại nhạy cảm với thuốc dưới sự có mặt của thuốc kháng vi rút trong máu. Đó là những đột biến xảy ra ở các gen mã hóa cho các phân tử đích mà thuốc ARV tác động.

* **HIV kháng thuốc:** Là các trường hợp đang điều trị ARV nhưng có tải lượng HIV trên 1000 bản sao/ml và có đột biến HIV kháng thuốc. Các đột biến HIVKT là đột biến chính có liên quan đến việc kháng một hoặc nhiều loại thuốc ARV phác đồ bậc 1 được sử dụng tại cơ sở nghiên cứu. Các đột biến này được xác định theo ngân hàng dữ liệu HIVKT Stanford.

* **Đồng nhiễm viêm gan B:**

Được xác định khi bệnh nhân nhiễm HIV có kết quả xét nghiệm HBs Ag dương tính tại thời điểm bắt đầu nghiên cứu.

* **Đồng nhiễm viêm gan C:**

Được xác định khi bệnh nhân nhiễm HIV có kết quả xét nghiệm anti-HCV dương tính tại thời điểm bắt đầu nghiên cứu.

*** Mức độ đề kháng thuốc**

Bảng 2.1. Phiên giải mức độ nhạy cảm với thuốc theo điểm đề kháng

Nguồn: Release Notes for HIVdb, HIVseq, HIValg [132]

Điểm	Phiên giải mức độ nhạy cảm với thuốc	Phân loại
0 – 9	Nhạy cảm	Nhạy cảm
10 - 14	Tiềm tàng khả năng đề kháng thấp.	
15 - 29	Đề kháng mức thấp	Đề kháng
30-59	Đề kháng mức trung gian (giữa thấp và cao)	
≥ 60	Đề kháng mức cao	

Trên cơ sở các đột biến được khai báo, chương trình phần mềm HIVdb tự động tính điểm đột biến với mỗi loại thuốc ARV, phiên giải kết quả đề kháng với mỗi loại thuốc và đưa ra cả phần diễn giải với mỗi đột biến.

*** Mức độ tuân thủ điều trị:** Tuân thủ điều trị của bệnh nhân được đánh giá bởi bác sỹ điều trị và thông tin được trích xuất từ bệnh án điều trị của các bệnh nhân nghiên cứu. Ba mức độ tuân thủ điều trị được đánh từ cao đến thấp bao gồm: Tốt; trung bình; và kém.

2.5. Các kỹ thuật lấy mẫu xét nghiệm

+ Ở các thời điểm nghiên cứu, bệnh nhân sẽ được lấy máu xét nghiệm bao gồm các xét nghiệm cơ bản thường quy như: công thức máu, sinh hóa máu, HBsAg, Anti- HCV và các xét nghiệm miễn dịch như số lượng tế bào CD4, xét nghiệm đo tải lượng HIV, xét nghiệm gen kháng thuốc.

+ Các xét nghiệm công thức máu, sinh hóa máu, HBsAg, anti-HCV, được thực hiện tại Khoa huyết học, khoa sinh hóa của bệnh viện.

+ **Xét nghiệm CD4:** Lấy 4ml máu toàn phần vào tube có chống đông bằng EDTA (ethylene diaminetetraacetic acide), xét nghiệm phải được thực hiện trong vòng 24 giờ kể từ khi lấy mẫu.

+ Xét nghiệm tải lượng vi rút:

- Bệnh phẩm: ống máu 4ml chống đông bằng K2 EDTA 7,2 mg.
- Kỹ thuật: Sử dụng hệ thống COBAS[®] AmpliPrep/COBAS[®] TaqMan[®] HIV Test của hãng Roche Diagnostic (Pháp). Hệ thống này có thể phát hiện vi rút ở nồng độ thấp, với ngưỡng phát hiện là ≥ 50 bản sao/ml.
- Trang thiết bị và phần mềm:
 - COBAS[®] AmpliPrep Instrument: máy tách chiết acid nucleic tự động.
 - COBAS[®] TapMan[®] 48 Analyzer: máy chạy PCR-Realtime.
 - AMPLILINK: phần mềm điều phối và quản lý hệ thống tách chiết và chạy PCR.
 - Máy in.

Nguyên lý:

Xét nghiệm COBAS[®] AmpliPrep/COBAS[®] TaqMan[®] HIV-1, v2.0 Test là xét nghiệm khuếch đại axit nucleic dùng để định lượng RNA của vi rút gây suy giảm miễn dịch tuýp 1 (HIV-1) trong huyết tương người.

Xét nghiệm COBAS[®] AmpliPrep/COBAS[®] TaqMan[®] HIV-1, v2.0 Test gồm 3 quá trình chính:

- (1) Chuẩn bị mẫu để tinh chiết được RNA của HIV-1 ;
- (2) Sao mã ngược RNA đích để tạo ra DNA bổ trợ (cDNA), và
- (3) Đồng thời khuếch đại cDNA đích và phát hiện quá trình bị cắt của mẫu dò gắn 2 màu huỳnh quang đặc hiệu với tác nhân đích.

Xét nghiệm COBAS[®] AmpliPrep/COBAS[®] TaqMan[®] HIV-1, v2.0 Test cho phép tự động chuẩn bị mẫu, sao mã ngược, khuếch đại PCR cùng phát hiện HIV-1 RNA đích và HIV-1 Armored RNA chuẩn Định lượng (QS). Thuốc thử Master Mix chứa đoạn môi và các mẫu dò đặc hiệu cho cả HIV-1 RNA và HIV-1 RNA QS. Thuốc thử Master Mix được phát triển để đảm bảo định lượng cả các nhóm phụ M của HIV-1 và HIV-1 nhóm O. Các DNA

khuếch đại được phát hiện nhờ sử dụng các mẫu dò đánh dấu đặc hiệu cho tác nhân đích và QS, cho phép phát hiện độc lập sản phẩm khuếch đại của HIV-1 từ mẫu và từ HIV-1 QS.

Xét nghiệm sử dụng HIV-1 QS để định lượng RNA vi rút HIV-1. HIV-1 QS cho phép bù trừ ảnh hưởng của những ức chế trong phản ứng PCR và kiểm soát quá trình chuẩn bị và khuếch đại, cho phép định lượng chính xác hơn lượng HIV-1 RNA trong mỗi mẫu. HIV-1 QS là một cấu trúc Armored RNA không lây nhiễm chứa những chuỗi HIV với những vị trí gắn môi giống hệt như RNA đích HIV-1 và một vùng gắn mẫu dò duy nhất cho phép sản phẩm khuếch đại của HIV-1 QS có thể phân biệt được với sản phẩm khuếch đại của tác nhân đích.

HIV-1 QS được thêm vào mỗi mẫu với số lượng xác định và trải qua toàn bộ quá trình chuẩn bị mẫu, sao mã ngược, khuếch đại PCR và phát hiện mẫu dò đánh dấu. Thiết bị phân tích COBAS[®] TaqMan[®] hoặc thiết bị phân tích COBAS[®] TaqMan[®] 48 tính nồng độ HIV-1 RNA trong mẫu xét nghiệm bằng cách so sánh tín hiệu HIV-1 với tín hiệu HIV-1 QS cho mỗi mẫu thử và mẫu chứng.

Chuẩn bị mẫu

Xét nghiệm COBAS[®] AmpliPrep/COBAS[®] TaqMan[®] HIV-1, v2.0 sử dụng thiết bị COBAS AmpliPrep để chuẩn bị mẫu tự động bằng kỹ thuật tách chiết mẫu dùng hạt Silica . Quy trình này sử dụng 850 µL huyết tương. Các thành phần HIV-1 được ly giải bằng cách ủ ở nhiệt độ cao với protease và chaotropic/ dung dịch đệm ly giải để phóng thích axit nucleic nhưng vẫn bảo vệ HIV-1 RNA không bị tác động bởi RNases. Protease và phân tử HIV-1 QS Armored RNA có nồng độ xác định được cho vào mỗi mẫu cùng lúc với thuốc thử ly giải và hạt từ tính. Sau đó, hỗn hợp được ủ để HIV-1 RNA và HIV-1 QS RNA gắn kết lên bề mặt của các hạt từ tính. Những phần không gắn kết, như muối, protein, và những tạp chất tế bào khác bị loại bỏ trong quá

trình rửa các hạt từ tính. Sau khi tách riêng các hạt từ tính và hoàn tất quá trình rửa, axit nucleic bám trên bề mặt các hạt từ tính sẽ được thổi ra ngoài dung dịch nhờ nhiệt độ cao. Mẫu đã qua xử lý chứa hạt từ tính, HIV-1 RNA và HIV-1 QS RNA đã phân tách, được đưa vào với Master mix và chuyển vào thiết bị phân tích COBAS[®] TaqMan[®] hoặc thiết bị phân tích COBAS[®] TaqMan[®] 48. Tiếp đó, máy sẽ thực hiện sao mã ngược, khuếch đại và phát hiện HIV-1 RNA đích và HIV-1 QS RNA nhờ sự phân cắt mẫu dò đánh dấu kép đặc hiệu cho tác nhân đích và HIV-1 QS.

Quá trình sao mã ngược và khuếch đại PCR

Quá trình sao mã ngược và khuếch đại PCR được thực hiện nhờ men tái tổ hợp chịu nhiệt đặc hiệu DNA Polymerase (Z05). Cùng với ion mangan (Mn²⁺) và hệ đệm thích hợp, Z05 có cả hoạt tính sao mã ngược và hoạt tính khuếch đại DNA^{30,31}. Cơ chế này cho phép thực hiện đồng thời sao mã ngược và khuếch đại PCR cùng với quá trình phát hiện sản phẩm khuếch đại

Mẫu sau xử lý được đưa vào hỗn hợp khuếch đại trong các ống dùng thực hiện khuếch đại (K-tubes), nơi diễn ra quá trình sao mã ngược và khuếch đại PCR. Hỗn hợp phản ứng được đun nóng để môi gắn kết đặc hiệu với HIV-1 RNA và HIV-1 QS RNA. Nhờ có Mn²⁺ và các triphosphate deoxynucleotit (dNTPs), gồm deoxyadenosine, deoxyguanosine, deoxycytidine, deoxyuridine, men polymeraza Z05 kéo dài những môi tạo nên sợi DNA bổ sung với RNA đích.

Khuếch đại DNA đích

Sau khi sao mã ngược HIV-1 đích RNA và HIV-1 QS RNA, máy COBAS[®] TaqMan[®] hay COBAS[®] TaqMan[®] 48 làm nóng hỗn hợp phản ứng để làm biến tính các liên kết hydro trong RNA:cDNA, làm lộ ra các điểm bám của môi. Khi hỗn hợp nguội, các môi gắn vào DNA đích. Men chịu nhiệt *Thermus specie* Z05 DNA Polymeraza (Z05) sử dụng Mn²⁺ và deoxynucleotit triphosphate (dNTPs), gồm deoxyadenosine, deoxyguanosine,

deoxycytidine, và deoxyuridine và deoxythymidine để kéo dài các môi đọc theo phân tử khuôn tạo ra một phân tử DNA sợi kép được gọi là sản phẩm khuếch đại. Thiết bị phân tích COBAS[®] TaqMan[®] hay thiết bị phân tích COBAS[®] TaqMan[®] 48 tự động lặp lại quá trình này với số chu kỳ được chỉ định, mỗi chu kỳ làm tăng gấp đôi số lượng sản phẩm khuếch đại. Số chu kỳ được cài đặt trước trên máy COBAS[®] TaqMan[®] hay COBAS[®] TaqMan[®] 48. Chỉ thực hiện khuếch đại trên vùng HIV-1 genome giữa các đoạn môi; không khuếch đại toàn bộ hệ gen của HIV-1.

Khuếch đại chọn lọc

Xét nghiệm COBAS[®] AmpliPrep/COBAS[®] TaqMan[®] HIV-1,v2.0 khuếch đại chọn lọc axit nucleic đích từ mẫu bằng cách sử dụng men AmpErase (Uracil-N-glycosylase) và deoxyuridine triphosphat (dUTP). Men AmpErase nhận diện và xúc tác phá hủy các sợi DNA chứa deoxyuridine33, nhưng không phân hủy DNA chứa deoxythymidine. Deoxyuridine không có trong DNA tự nhiên, nhưng luôn có trong các phân tử khuếch đại vì quá trình sao chép sử dụng deoxyuridine triphosphate từ thuốc thử Master Mix, nguồn cung cấp dNTPs; Do đó, chỉ đơn vị khuếch đại có chứa deoxyuridine. Các phân tử khuếch đại chứa deoxyuridine bị men AmpErase phá hủy trước khi khuếch đại DNA đích. Đồng thời, men AmpErase cũng tiêu hủy các sản phẩm không đặc hiệu tạo ra trong giai đoạn hoạt hóa Master Mix bởi Mangan. Men AmpErase có trong thuốc thử Master Mix xúc tác phân tách DNA chứa deoxyuridine bằng cách mở chuỗi deoxyribose tại vị trí C1. Khi đun nóng trong chu trình nhiệt đầu tiên, chuỗi DNA sản phẩm khuếch đại bị bẻ gãy ngay vị trí deoxyuridine, vì thế DNA này không được khuếch đại. Men AmpErase bất hoạt trong thời gian dài ở nhiệt độ trên 550C, trong suốt các chu kỳ luân nhiệt, và vì vậy không tiêu hủy sản phẩm khuếch đại hình thành sau PCR.

Phát hiện sản phẩm PCR trong xét nghiệm COBAS[®] TaqMan[®]

Xét nghiệm COBAS[®] AmpliPrep/COBAS[®] TaqMan[®] HIV-1,v2.0 sử dụng kỹ thuật PCR theo thời gian. Việc sử dụng các mẫu dò phát huỳnh quang đánh dấu kép cho phép phát hiện tức thời sự tích lũy sản phẩm PCR bằng cách đo cường độ phát huỳnh quang phóng thích ra từ phân nhuộm huỳnh quang trong quá trình khuếch đại. Các mẫu dò bao gồm mẫu dò đặc hiệu HIV-1 và HIV-1 QS có gắn phân tử phát huỳnh quang và phân tử hấp thu huỳnh quang. Trong xét nghiệm COBAS[®] AmpliPrep/COBAS[®] TaqMan[®] HIV-1,v2.0 các mẫu dò HIV-1 và HIV-1 QS đánh dấu bởi chất màu phát huỳnh quang ở bước sóng khác nhau. Khi các mẫu dò này còn nguyên vẹn, huỳnh quang phát ra từ chất phát huỳnh quang bị hấp thu bởi các chất hấp thu huỳnh quang nằm kề bên do hiệu ứng chuyển năng lượng kiểu Forster. Trong quá trình PCR, các mẫu dò bắt đặc hiệu trên trình tự đích và được cắt ra do hoạt tính 5' 3' nuclease của Z05 DNA polymerase chịu nhiệt. Khi chất phát huỳnh quang và chất hấp thu huỳnh quang phóng thích và tách ra thì sự hấp thu không còn nữa, do đó tín hiệu huỳnh quang của chất phát huỳnh quang tăng lên. Sự khuếch đại của HIV-1 RNA và HIV-1 QS RNA được đo một cách độc lập ở các bước sóng khác nhau. Quá trình này được lặp lại theo số chu kỳ chỉ định, mỗi chu kỳ làm tăng cường độ phát quang của các chất phát huỳnh quang tương ứng, cho phép phát hiện độc lập HIV-1 RNA và HIV-1 QS RNA. Ở chu kỳ PCR mà đường cong biểu diễn nồng độ theo số mũ bắt đầu vào pha tăng trưởng sẽ tương quan với số lượng nguyên vật liệu ban đầu khi mới tham gia vào PCR

Những nguyên tắc cơ bản của Xét nghiệm định lượng COBAS[®] TaqMan[®]

Xét nghiệm COBAS[®] AmpliPrep/COBAS[®] TaqMan[®] HIV-1,v2.0 định lượng trên khoản động rất rộng vì lượng sản phẩm khuếch đại tăng theo số mũ trong suốt pha tăng trưởng của quá trình khuếch đại. Nồng độ HIV-1

trong mẫu cao thì cường độ huỳnh quang phát ra từ mẫu dò HIV-1 tăng vượt mức tín hiệu nền càng sớm. Trong khi đó, lượng RNA HIV-1 QS không thay đổi giữa các mẫu, nên tín hiệu huỳnh quang phát ra từ mẫu dò HIV-1 QS sẽ được phát hiện tại cùng một chu kỳ ở tất cả các mẫu. Các mẫu có tín hiệu huỳnh quang của QS bị tác động, nồng độ được điều chỉnh một cách phù hợp. Sự xuất hiện của tín hiệu huỳnh quang đặc hiệu được ghi lại dưới dạng giá trị ngưỡng (Ct). Ct được xác định là số chu kỳ khuếch đại mà cường độ huỳnh quang chất nhuộm vượt giá trị ngưỡng đã được xác định trước (Mức Huỳnh quang được chỉ định), và đường cong khuếch đại bắt đầu đi vào pha tăng số mũ (xem hình 3). Giá trị Ct cao cho thấy nồng độ HIV-1 ban đầu thấp. Nồng độ định lượng tăng gấp đôi tương ứng giá trị Ct giảm 1 chu kỳ khuếch đại HIV-1 RNA. Tuy nhiên nếu nồng độ mẫu đo tăng 10 lần thì giá trị Ct tương ứng chỉ giảm 3,3 chu kỳ.

Định lượng HIV-1 RNA

Xét nghiệm COBAS[®] AmpliPrep/COBAS[®] TaqMan[®] HIV-1,v2.0 định lượng RNA của HIV-1 bằng cách sử dụng một chuỗi đích thứ hai (Chuẩn định lượng HIV-1), chuẩn này được cho thêm vào mỗi mẫu với nồng độ xác định. HIV-1 QS là một cấu trúc RNA Armored không lây nhiễm, chứa những đoạn trình tự của HIV-1 với những vùng bám môi giống hệt với chuỗi HIV-1 gag đích. HIV-1 QS chứa vùng bám của môi và cho ra sản phẩm khuếch đại có cùng độ dài và thành phần base giống như RNA HIV-1 gag đích. Vùng mẫu dò gắn kết trên HIV-1 QS đã được biến đổi để phân biệt sản phẩm khuếch đại HIV-1 QS với sản phẩm khuếch đại HIV-1 gag đích.

Trong pha bám môi trên thiết bị phân tích COBAS[®] TaqMan[®] hoặc thiết bị phân tích COBAS[®] TaqMan[®] 48, các mẫu thử được chiếu sáng và kích thích bằng ánh sáng qua lọc và tín hiệu huỳnh quang phát ra được lọc và thu thập cho từng mẫu. Số liệu đọc được từ mỗi mẫu sau đó được hiệu chỉnh theo

các dao động của thiết bị. Những số liệu huỳnh quang này sẽ chuyển đến thiết bị thông qua phần mềm AMPLILINK và lưu trữ. Thực hiện kiểm tra sơ khởi (Pre-test) trước thử nghiệm để xác định các dữ liệu HIV-1 RNA và HIV-1 QS RNA có hợp lệ hay không, cờ hiệu sẽ đánh dấu nếu các dữ liệu nằm ngoài giới hạn cài đặt. Sau khi hoàn tất các kiểm tra sơ khởi và chấp nhận, máy bắt đầu đo cường độ phát huỳnh quang và tính giá trị Ct của HIV-1 RNA và của HIV-1 QS RNA. Giá trị chuẩn định không đổi đặc hiệu cho từng lô của thuốc thử COBAS® AmpliPrep/COBAS® TaqMan® HIV-1, v2.0 được sử dụng để tính nồng độ mẫu thử và mẫu chứng dựa trên các giá trị Ct của HIV-1 RNA và HIV-1 QS RNA. Xét nghiệm COBAS® AmpliPrep/COBAS® TaqMan® HIV-1 được chuẩn hoá theo Tiêu chuẩn Quốc tế thứ nhất WHO cho HIV-1 RNA dùng kỹ thuật khuếch đại axit Nucleic (NAT) (NIBSC 97/656)36. Kết quả thể hiện bằng số lượng bản sao/mL (cp/mL). Roche Molecular Systems xác định hệ số chuyển đổi từ HIV-1 RNA bản sao/mL ra HIV-1 đơn vị quốc tế/mL là 0,6 cp/IU (1,7 IU/cp).

Lấy mẫu, vận chuyển và bảo quản mẫu

Xét nghiệm COBAS® AmpliPrep/COBAS® TaqMan HIV-1,v2.0 sử dụng các mẫu huyết tương. Dùng ống tiệt trùng để đựng máu và EDTA để chống đông và trộn đều theo hướng dẫn của nhà sản xuất ống.

Bảo quản mẫu máu toàn phần ở nhiệt độ 2 - 25°C không quá 24 giờ. Tách huyết tương ra khỏi mẫu máu toàn phần trong vòng 24 giờ bằng cách ly tâm với tốc độ 800 - 1600 x g trong 20 phút ở nhiệt độ phòng. Chuyển huyết tương vào ống polypropylene tiệt trùng. Hình 4 trình bày dữ liệu các nghiên cứu thu mẫu xét nghiệm. Các nghiên cứu này sử dụng Xét nghiệm COBAS® AmpliPrep/COBAS® TaqMan® HIV-1 (P/N: 03543005 190).

Vận chuyển máu toàn phần hoặc huyết tương phải tuân thủ các quy định của quốc gia, liên bang, bang hoặc chính quyền địa phương về vận chuyển các

tác nhân có khả năng gây bệnh³⁹. Máu toàn phần phải được vận chuyển ở nhiệt độ 2-25°C và ly tâm trong vòng 24 giờ sau khi lấy máu. Huyết tương phải được vận chuyển ở nhiệt độ 2-8°C hoặc đông lạnh ở nhiệt độ -20°C đến -80°C.

Các mẫu huyết tương có thể được bảo quản ở nhiệt độ phòng (25-30°C) trong 1 ngày; ở nhiệt độ 2-8°C trong 6 ngày. Các mẫu huyết tương ổn định trong 6 tuần nếu đông lạnh ở nhiệt độ -20°C đến -80°C. Các mẫu huyết tương nên được chia nhỏ rồi bảo quản trong các ống tiệt trùng 1100-1200 µL, trong các ống polypropylene có nắp vặn 2,0mL (như Sarstedt 72.694.006).. Hình 5 thể hiện các dữ liệu nghiên cứu sử dụng xét nghiệm COBAS[®] AmpliPrep/COBAS[®] TaqMan[®] HIV-1 (P/N: 03543005 190).

Qui trình làm việc:

Thực hiện xét nghiệm trên thiết bị phân tích COBAS[®] TaqMan[®] hoặc COBAS[®] TaqMan[®] 48 trong vòng 120 phút sau khi chuẩn bị xong mẫu thử và mẫu chứng.

+ Giải trình tự gen:

Lấy 10ml máu toàn phần vào tube có chống đông bằng EDTA, để 15 phút ở nhiệt độ phòng sau đó ly tâm tốc độ 3000 vòng/phút trong 10 phút chắt lấy huyết tương, bảo quản ở -80°C trước khi được phân tích.

* Khuếch đại gen bằng kỹ thuật RT-PCR (reverse transcription polymerase chain reaction)

* Phân tích gen bằng kỹ thuật DNA Sequencing thực hiện tại NCGM (Trung tâm Y tế Quốc tế Nhật Bản- International Medical Center of Japan) nằm trong hệ thống phòng xét nghiệm được chỉ định của WHO Reslab.

Các bước trong kỹ thuật xét nghiệm gen:

Bằng phương pháp giải trình tự vòng để xét nghiệm kiểu gen:

- Sử dụng bộ kit của Boehringer Mannheim- Đức là High Pure Viral RNA để chiết tách ARN toàn phần từ huyết tương.
- Sử dụng One Step RNA PCR kit của hãng TaKaRa- Nhật bản với phương pháp Nested PCR trên hai đoạn gen PR và RT.
- Sử dụng Prime STAR Max Premix kit (Nhật bản) để tiến hành khuếch đại vùng RT và PR.
- Sử dụng QIAquick PCR Purification kit(California) để điện di và tinh sạch.
- Tiến hành giải trình tự gen bằng máy giải trình tự DNA tự động ABI PRISM 3730 (California).
- Sử dụng phần mềm Genetyx-Win 8.0 (Software Development, Tokyo) để phân tích gen và tạo đoạn gen hoàn chỉnh.
- Tiến hành giải trình, phiên dịch các đột biến kháng thuốc nếu có bằng phần mềm HIVdb (Stanford HIV Drug Resistance Database, <http://hivdb.stanford.edu>).

Nguyên lý: Với việc khuếch đại gen cần nghiên cứu để sử dụng giải trình tự đoạn gen mã hoá RT (reverse transcriptase – men sao chép ngược) và đoạn gen mã hóa protease. Đánh giá kết quả trên toàn bộ chuỗi nucleotide của vùng protease và ít nhất 231 bộ ba mã hóa đầu tiên tại vùng sao chép ngược của gen *pol*.

Kết quả giải trình tự gen: Theo hướng dẫn của Tổ chức Y tế thế giới, kết quả giải trình tự gen được đối chiếu với cơ sở dữ liệu gen của trường Đại học Stanford (Hoa Kỳ) để đối chiếu tự động các axit amin tương ứng với các vị trí của Prot và RT nhờ sử dụng phần mềm HIVdb (Stanford HIV Drug Resistance Database, <http://hivdb.stanford.edu>) để phát hiện các đột biến kháng thuốc với các mức độ kháng thuốc khác nhau như kháng thuốc thấp, kháng thuốc trung bình, kháng thuốc cao và kháng thuốc tiềm tàng với từng loại thuốc trong 3 nhóm NRTI, NNRTI, PI dựa trên cơ sở hướng dẫn của Hiệp hội AIDS Quốc tế - Hoa Kỳ 2010 (International AIDS Society – USA Panel Guidelines).

Bảng 2.2. Danh sách các đột biến đề kháng thuốc ARV trong 3 nhóm NRTI, NNRTI và PI

Nhóm thuốc	Vị trí	Các đột biến quan tâm
NRTI	Đoạn RT	M41L, A62V, K65R, D67N, K70R, L74V, V75I, F77L, Y115F, F116Y, Q151M, M184V, L210W, T215F/Y, K219E/Q
NNRTI	Đoạn RT	V90I, A98G, L100I, K101P/E/H, K103N, V106M/I/A, V108I, E138A/G/K, V179D/F/T, Y181C/I/V, Y188L/C/H, G190S/A, P225H, M230L
PI (các đột biến chính)	Đoạn Protease	D30N, V32I, L33F, M46I/L, I47V/A, G48V, I50L/V, Q58E, T74P, L76V, V82L/T/A/F/S, N83D, I84V, N88S, L90M

Nguồn: Hướng dẫn của Hiệp hội AIDS Quốc tế - Hoa Kỳ 2010

Đánh giá đề kháng một thuốc ARV bằng cách cộng điểm đề kháng của tất cả các đột biến liên quan đến đề kháng thuốc đó. Điểm đề kháng với một thuốc ARV của mỗi đột biến được xác định qua chương trình MARVEL (Mutation ARV Evidence Listing), dựa trên các cơ sở dữ liệu về liên quan của đột biến với kháng thuốc. Hình 2.1 minh họa cách tính điểm đột biến với MARVEL. Tổng điểm được quy ra mức độ kháng thuốc theo bảng 2.2.

Mutation Scoring								
PR	ATV/r	DRV/r	FPV/r	IDV/r	LPV/r	NFV	SQV/r	TPV/r
I54V	15	0	10	15	10	15	15	15
V82A	15	0	10	30	25	30	10	0
L90M	20	0	20	20	10	60	40	0
L10I	0	0	0	0	0	5	0	0
A71V	0	0	0	0	0	5	0	0
I54V+V82A+L90M	-	-	-	10	10	-	-	-
I54V+V82A	5	-	5	-	-	-	5	-
I54V+L10I+V82A	5	-	5	5	5	-	5	-
L90M+A71V	5	-	-	-	-	-	5	-
I54V+V82A+A71V	5	-	5	-	-	-	5	-
L10I+L90M	5	-	-	-	-	-	5	-
Total:	75	0	55	80	60	115	90	15

Hình 2.1. Minh họa tính điểm đột biến kháng thuốc nhóm PI bằng chương trình MARVEL (hình chụp từ màn hình máy tính)

Nguồn: HIVdb: Genotypic Resistance Interpretation Algorithm [131]

Hình 2.2 minh họa một bản phiên giải kết quả đánh giá kháng thuốc của chương trình này.

Drug Resistance Interpretation: RT				
NRTI Resistance Mutations:	M184V, T215Y			
NNRTI Resistance Mutations:	V108I, Y181C			
Other Mutations:	None			
	Nucleoside RTI		Non-Nucleoside RTI	
lamivudine (3TC)	High-level resistance	delavirdine (DLV)	High-level resistance	
abacavir (ABC)	Intermediate resistance	efavirenz (EFV)	Intermediate resistance	
zidovudine (AZT)	Low-level resistance	etravirine (ETR)	Intermediate resistance	
stavudine (D4T)	Low-level resistance	nevirapine (NVP)	High-level resistance	
didanosine (DDI)	Low-level resistance			
emtricitabine (FTC)	High-level resistance			
tenofovir (TDF)	Susceptible			

Hình 2.2. Minh họa phiên giải kết quả đánh giá kháng thuốc nhóm NRTI và NNRTI bằng chương trình HIVdb (hình chụp từ màn hình máy tính)

Nguồn: HIVdb: Genotypic Resistance Interpretation Algorithm [131]

2.6. Xử lý số liệu

- Các số liệu được kiểm tra và nhập vào máy tính bằng chương trình EPIDATA.
- Xử lý thống kê bằng chương trình STATA 12 để phân tích các số liệu.

2.7. Đạo đức nghiên cứu

Thoả thuận tham gia

Thoả thuận đồng ý tham gia nghiên cứu bằng văn bản sẽ được thu thập từ mỗi bệnh nhân tham gia nghiên cứu trước khi họ được sàng lọc và tuyển chọn tham gia.

Nguy cơ

Không có nguy cơ cho các cán bộ phòng khám khi tham gia đánh giá này. Những thông tin họ cung cấp sẽ hoàn toàn vô danh. Các nghiên cứu viên và cán bộ tham gia nghiên cứu sẽ ký cam kết không tiết lộ thông tin thu thập trong quá trình nghiên cứu nếu không có sự đồng ý của người tham gia.

Lợi ích

Không có những lợi ích trực tiếp dành cho nhóm cán bộ, nhân viên cơ sở điều trị hoặc cán bộ lãnh đạo.

Bảo mật

Mọi quy trình nghiên cứu sẽ được tiến hành một cách riêng tư. Mọi thông tin liên quan đến nghiên cứu sẽ được lưu trữ an toàn tại điểm nghiên cứu. Tất cả thông tin của người tham gia nghiên cứu sẽ được lưu giữ trong tủ đựng hồ sơ luôn khóa kín đặt ở nơi cho phép chỉ một số cán bộ nghiên cứu nhất định có thể tiếp cận được. Việc thu thập, xử lý số liệu và các biểu mẫu hành chính, mẫu bệnh phẩm xét nghiệm và các báo cáo khác sẽ được phân biệt bằng mã số để đảm bảo tính bí mật cho người tham gia. Tất cả cơ sở dữ

liệu sẽ được đảm bảo bí mật với hệ thống tiếp cận được bảo vệ bằng mật mã. Các biểu mẫu, danh sách, sổ lộ trình, sổ hẹn và các danh sách khác có kết nối với mã số của người tham gia với các thông tin nhận dạng sẽ được lưu giữ trong các cặp file riêng biệt, luôn khóa kín đặt ở nơi chỉ có một số người nhất định có thể tiếp cận được. Thông tin nghiên cứu của những người tham gia sẽ không được đưa cho bất kỳ ai nếu không được sự đồng ý bằng văn bản của họ.

CHƯƠNG 3

KẾT QUẢ

3.1. Đặc điểm chung của nhóm bệnh nhân nghiên cứu

Bảng 3.1. Đặc điểm nhân khẩu học

Đặc điểm	Số bệnh nhân	Tỉ lệ %
Giới tính	N=120	
Nam	78	65,0
Nữ	42	35,0
Tuổi		
<25	2	1,7
25-<35	54	45,0
35-<45	55	45,8
≥ 45	9	7,5
Tình trạng hôn nhân		
Có vợ/chồng	80	66,7
Độc thân/goá	40	33,3
Nghề nghiệp		
Thất nghiệp/Lao động tự do	55	45,8
Công nhân/Nông dân	18	15,0
Cán bộ công chức	15	12,5
Lái xe	12	10,0
Dịch vụ/khách hàng	15	12,5
Khác	5	4,2

Bảng 3.1 mô tả đặc điểm nhân khẩu học của bệnh nhân tham gia nghiên cứu. Nam giới chiếm đa số với tỉ lệ 65,0%. Đa phần bệnh nhân ở độ tuổi từ 25 đến 45 trong đó độ tuổi từ 25-<35 chiếm 45,0% và từ 35-<45 chiếm 45,8%. Tỉ lệ bệnh nhân hiện đang sống với vợ/chồng là 66,7%. Về tình trạng nghề nghiệp, bệnh nhân hiện đang thất nghiệp hoặc lao động tự do (45,8%). Tiếp đến là công nhân/nông dân (15%), cán bộ công chức (12,5%), dịch vụ/khách hàng (12,5%) và lái xe (10,0%).

Bảng 3.2. Đường lây truyền HIV

Yếu tố nguy cơ	N=120	Tỉ lệ %
Tiêm chích ma túy	29	24,2
Lây qua quan hệ tình dục	66	55,0
Tiêm chích ma túy + quan hệ tình dục	18	15,0
Không rõ	7	5,8

Đường lây truyền HIV của nhóm bệnh nhân nghiên cứu được mô tả trong bảng 3.2. Đường lây truyền chủ yếu của bệnh nhân là quan hệ tình dục không an toàn (chiếm 55,0%), 24,2% bệnh nhân lây truyền do tiêm chích ma túy. Tỉ lệ bệnh nhân có nguy cơ kép cả quan hệ không an toàn và tiêm chích ma túy là 15,0%.

Bảng 3.3. Tình trạng đồng nhiễm viêm gan

Đặc điểm	N = 120	Tỉ lệ %
Đồng nhiễm HIV/HBV	6	5,0
Đồng nhiễm HIV/HCV	58	48,3
Đồng nhiễm HIV/HBV/HCV	5	4,2
Không đồng nhiễm viêm gan	51	42,5

Bảng 3.3 cho thấy tình trạng đồng nhiễm viêm gan vi rút của các bệnh nhân HIV/AIDS. Bệnh nhân có đồng nhiễm viêm gan C chiếm tỉ lệ 48,3 và 5,0% có đồng nhiễm viêm gan B. Tỉ lệ bệnh nhân đồng nhiễm cả viêm gan B và viêm gan C là 4,2%. 42,5% bệnh nhân không có đồng nhiễm viêm gan.

3.2. Đặc điểm của bệnh nhân thất bại điều trị bậc 1 tại thời điểm trước khi điều trị phác đồ bậc 2

Bảng 3.4. Giai đoạn lâm sàng của bệnh nhân thất bại điều trị bậc 1

Giai đoạn lâm sàng	N=120	%
Giai đoạn I	66	55,0
Giai đoạn II	8	6,7
Giai đoạn III	10	8,3
Giai đoạn IV	36	30

Bảng 3.4 mô tả đặc điểm lâm sàng của bệnh nhân tại thời điểm thất bại điều trị bậc 1 và bắt đầu điều trị bậc 2 tại phòng khám. Có 55,0% bệnh nhân ở giai đoạn lâm sàng 1; 6,7% ở giai đoạn lâm sàng 2. Tỉ lệ giai đoạn lâm sàng 3 và 4 lần lượt là 8,3% và 30,0%.

Bảng 3.5. Số lượng tế bào CD4 của bệnh nhân thất bại điều trị bậc 1

Số lượng CD4 (tế bào/cm ³)	N=120	%
<50	47	39,2
50-<100	20	16,7
100-<200	24	20,0
200-<350	19	15,8
≥350	10	8,3

Bảng 3.5 mô tả số lượng tế bào CD4 của bệnh nhân tại thời điểm thất bại điều trị bậc 1 và bắt đầu điều trị bậc 2 tại phòng khám. Có 39,2% bệnh nhân có CD4<50 tế bào/cm³. 16,7% có số lượng CD4 từ 50 đến dưới 100 tế bào/cm³, 20,0% từ 100-<200 tế bào/cm³ và 15,8% từ 200-<350 tế bào/cm³. Tỷ lệ bệnh nhân có CD4 ≥350 tế bào/cm³ là 8,3%.

Bảng 3.6. Tải lượng HIV của bệnh nhân thất bại điều trị bậc 1

Tải lượng vi rút (bản sao/ml)	N=120	%
<50	10	8,3
50-<1000	1	0,8
1000-<5000	16	13,3
≥5000	93	77,6

Bảng 3.6 mô tả tải lượng vi rút của bệnh nhân tại thời điểm thất bại điều trị bậc 1 và bắt đầu điều trị bậc 2 tại phòng khám. Có 8,3% bệnh nhân có tải lượng vi rút <50 bản sao/ml. 0,8% từ 50 đến dưới 1000 bản sao/ml và 13,3% từ 1000 đến dưới 5000 bản sao/ml. Tỷ lệ bệnh nhân có tải lượng vi rút từ 5000 bản sao/ml trở lên là 77,6%.

Bảng 3.7. Đánh giá tuân thủ điều trị ARV bậc I tại OPC

Đánh giá tuân thủ điều trị bậc I	N=120	%
Tốt	110	91,7
Trung bình	7	5,8
Kém	3	2,5

Bảng 3.7 đánh giá mức độ tuân thủ điều trị của bệnh nhân trong quá trình điều trị phác đồ bậc I tại OPC. 91,7% bệnh nhân có tuân thủ điều trị tốt, đạt 85%, chỉ có 2,5% bệnh có tuân thủ điều trị kém.

Bảng 3.8. Nhiễm trùng cơ hội trước khi chuyển bậc II

Nhiễm trùng cơ hội trước chuyển bậc II	N = 120	%
Có	34	28,3
Không	86	71,7
Các nhiễm trùng thường gặp	N = 34	%
Nấm họng	9	26,5
Zona	7	20,6
Lao phổi và lao ngoài phổi	6	17,6
Nhiễm nấm <i>P.marneffeis</i>	4	11,8
Nhiễm khuẩn huyết	3	8,8
Toxoplasma	3	8,8
Hội chứng suy kiệt	2	5,9

Bảng 3.8 cho thấy tiền sử về tỉ lệ mắc nhiễm trùng cơ hội và các nhiễm trùng cơ hội thường gặp ở bệnh nhân điều trị phác đồ bậc I tại OPC. Tỉ lệ mắc nhiễm trùng cơ hội là 28,3% trong đó nấm họng là nhiễm trùng cơ hội được ghi nhận nhiều nhất ở bệnh nhân (26,5%) sau đó đến Zona (20,6%); mắc lao phổi và lao ngoài phổi (17,6%). Toxoplasma, nhiễm khuẩn huyết chiếm tỉ lệ gặp là 8,8% và hội chứng suy kiệt chiếm tỉ lệ thấp nhất (5,9%).

Bảng 3.9. Lý do chuyển điều trị phác đồ bậc II

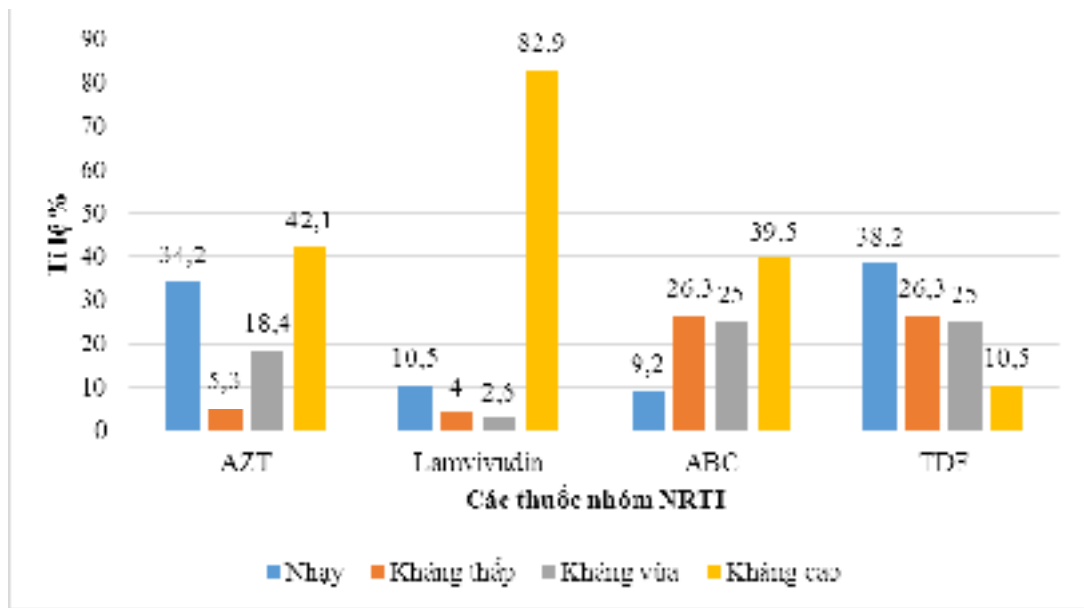
Lý do chuyển điều trị bậc II	N = 120	%
Thất bại vi rút học	38	31,7
Thất bại vi rút + miễn dịch	37	30,8
Thất bại vi rút + miễn dịch + Lâm sàng	32	26,7
Khác (Thất bại lâm sàng hoặc thất bại lâm sàng + miễn dịch)	13	10,8

Lý do chuyển phác đồ điều trị bậc II được mô tả trong bảng 3.9. Kết quả cho thấy 31,7% bệnh nhân chỉ có thất bại vi rút đơn thuần; 30,8% bệnh nhân có cả thất bại vi rút và miễn dịch. Tỷ lệ bệnh nhân thất bại cả vi rút, miễn dịch và lâm sàng là 26,7%. Có 10,8% bệnh nhân có thất bại lâm sàng đơn thuần hoặc thất bại cả lâm sàng và miễn dịch.

Bảng 3.10. Tỷ lệ phát hiện đề kháng theo nhóm thuốc của bệnh nhân thất bại bậc I được làm gen kháng thuốc

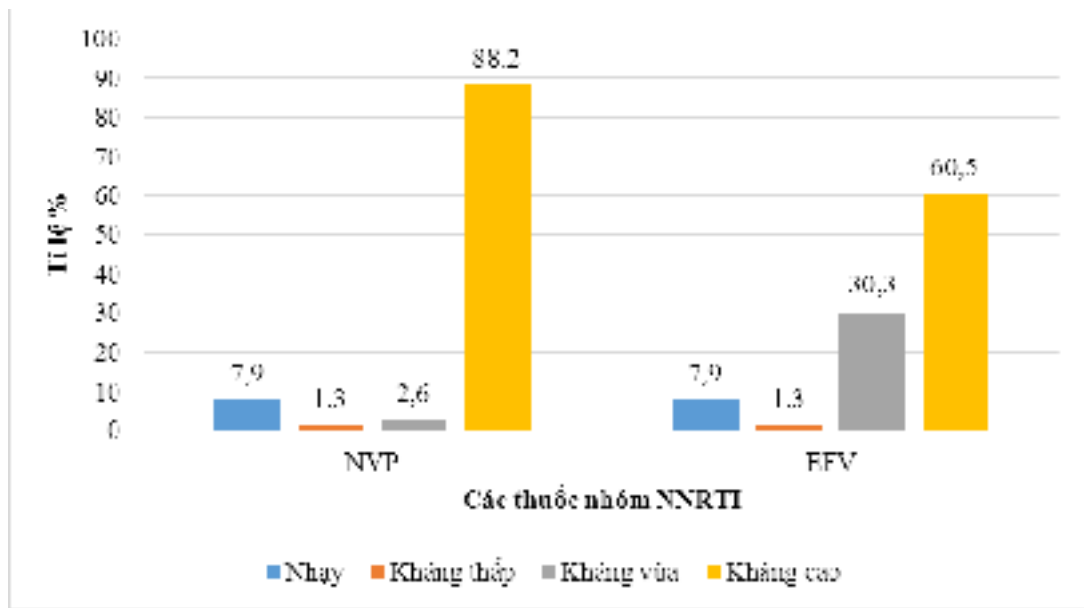
Tỷ lệ kháng thuốc	n=79	Tỷ lệ %
Tỷ lệ kháng NNRTI	70	88,6
Tỷ lệ kháng NRTI	70	88,6
Tỷ lệ kháng PI	0	0

Bảng 3.10 mô tả tỷ lệ phát hiện đề kháng thuốc tại thời điểm bắt đầu điều trị bậc 2 ở nhóm bệnh nhân được làm gen kháng thuốc. Tại thời điểm ban đầu, có 88,6% bệnh nhân có đề kháng với các thuốc nhóm NRTI và NNRTI, không có bệnh nhân nào phát hiện có đề kháng PI.



Biểu đồ 3.1. Tỷ lệ phát hiện đề kháng thuốc nhóm NRTI của bệnh nhân thất bại bậc 1

Biểu đồ 3.1 mô tả tỷ lệ đề kháng các thuốc thuộc nhóm NRTI ở bệnh nhân bắt đầu điều trị bậc 2. Qua biểu đồ, Lamivudin là thuốc có tỷ lệ kháng cao cao nhất với 82,9%, tiếp đến là AZT (42,1%), ABC (39,5%), và cuối cùng là TDF với 10,5%. TDF cũng đồng thời là thuốc có tỷ lệ nhạy cảm cao nhất với 38,2%, thấp nhất là ABC (9,2%).



Biểu đồ 3.2. Tỷ lệ phát hiện đề kháng thuốc nhóm NNRTI của bệnh nhân thất bại bậc 1

Biểu đồ 3.2 mô tả tỷ lệ đề kháng các thuốc thuộc nhóm NNRTI ở bệnh nhân bắt đầu điều trị bậc 2. Chúng ta thấy tỷ lệ cao các bệnh nhân có đề kháng với cả 2 thuốc thuộc nhóm NNRTI. Trong đó, NVP có tỷ lệ kháng cao là 88,2%, chỉ có 7,9% nhạy cảm. Tương tự, EFV có tới 60,5% có đề kháng cao, 30,3% có đề kháng vừa, tỷ lệ nhạy cảm chỉ chiếm 7,9%.

Bảng 3.11. Tỷ lệ phát hiện các đột biến gen đề kháng thuốc ARV nhóm NRTI

Tỷ lệ kháng thuốc	n=79	Tỷ lệ %
Đột biến chính		
D67GV	4	5,1
K70R	16	20,2
M184V	60	75,9
K219E	11	13,9
Đột biến phụ		
T69K	4	5,1
K65R	8	10,1

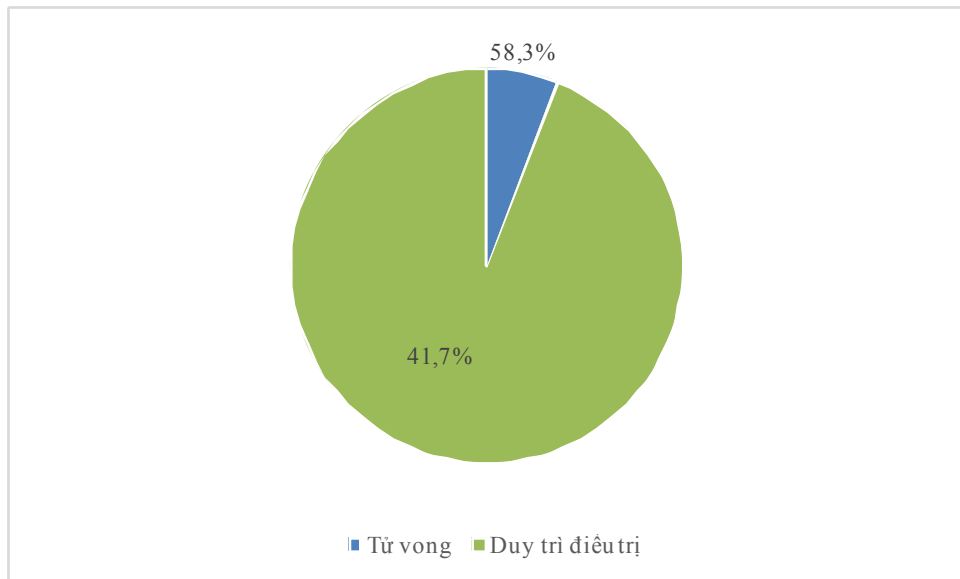
Bảng 3.11 cho thấy các đột biến gen đề kháng thuốc ARV nhóm NRTI. Trong nhóm đột biến chính, M184V có tỷ lệ cao nhất với 75,9%, tiếp đến là K70R với 20,2%, K219E (13,9%) và cuối cùng là D67GV (5,1%). Trong nhóm đột biến phụ, K65R có tỷ lệ cao nhất với 10,1%.

Bảng 3.12. Tỷ lệ phát hiện các đột biến gen đề kháng thuốc ARV nhóm NNRTI

Tỷ lệ kháng thuốc	n=79	Tỷ lệ %
Đột biến chính		
V108I	13	16,5
P225HP	2	2,5
K103N	20	25,3
Đột biến phụ		
V75I	5	6,3
L100IL	2	2,5
Y181C	32	40,5
H221Y	3	3,8
F227IL	1	1,3

Bảng 3.12 cho thấy các đột biến gen đề kháng thuốc ARV nhóm NNRTI. Trong nhóm đột biến chính, K103N có tỷ lệ cao nhất với 25,32%, tiếp đến là V108I với 14,64% và cuối cùng là P225HP (2,53%). Trong nhóm đột biến phụ, Y181C chiếm tỷ lệ cao nhất với 40,51%.

3.3. Kết quả điều trị phác đồ bậc II



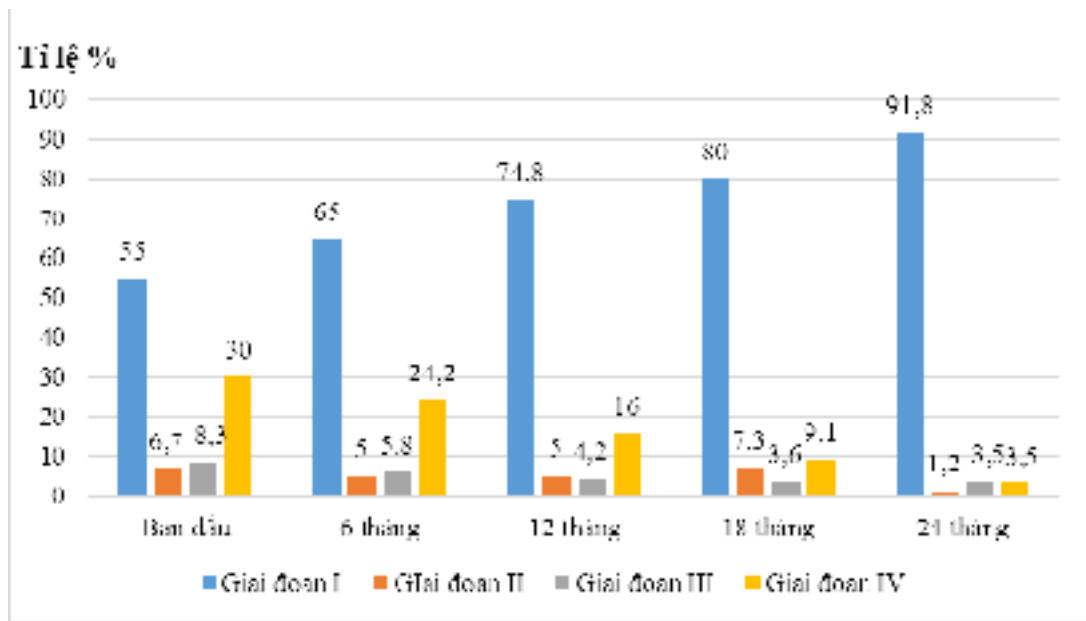
Biểu đồ 3.3. Tình trạng điều trị của bệnh nhân

Biểu đồ 3.3 mô tả tỉ lệ tử vong của bệnh nhân sau 24 tháng điều trị. Tỉ lệ tử vong của bệnh nhân là 5,83%.

Bảng 3.13. Phác đồ điều trị bậc 2 của bệnh nhân

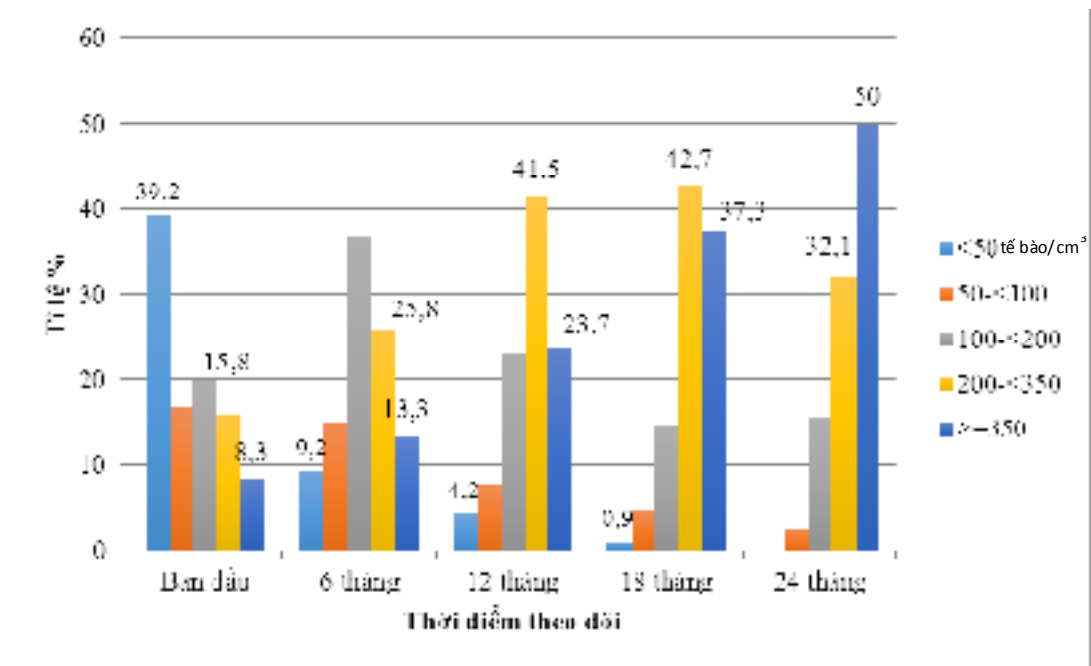
Phác đồ điều trị ban đầu	N=120	%
TDF/3TC/LPV/r	108	90,0
TDF/AZT/3TC/LPV/r	4	3,3
AZT/3TC/LPV/r	5	4,2
ABC/3TC/LPV/r	1	0,8
TDF/3TC/LPV/r/RTV	2	1,7
Phác đồ hiện tại	N=120	%
TDF/3TC/LPV/r	102	85,0
TDF/AZT/3TC/LPV/r	4	3,3
AZT/3TC/LPV/r	2	1,7
ABC/3TC/LPV/r	4	3,3
TDF/3TC/LPV/r/RTV	8	6,7

Bảng 3.13 mô tả phác đồ điều trị bậc 2 của đối tượng tham gia nghiên cứu. Tại giai đoạn ban đầu, phác đồ điều trị chủ yếu là TDF/3TC/LPVr với 90%, tiếp đến là AZT/3TC/LPV/r (4.17%) và phác đồ kết hợp 4 thuốc TDF/AZT/3TC/LPV/r (3.33%). Tại thời điểm đánh giá hiện tại, TDF/3TC/LPVr vẫn là phác đồ phổ biến nhất với 85%.



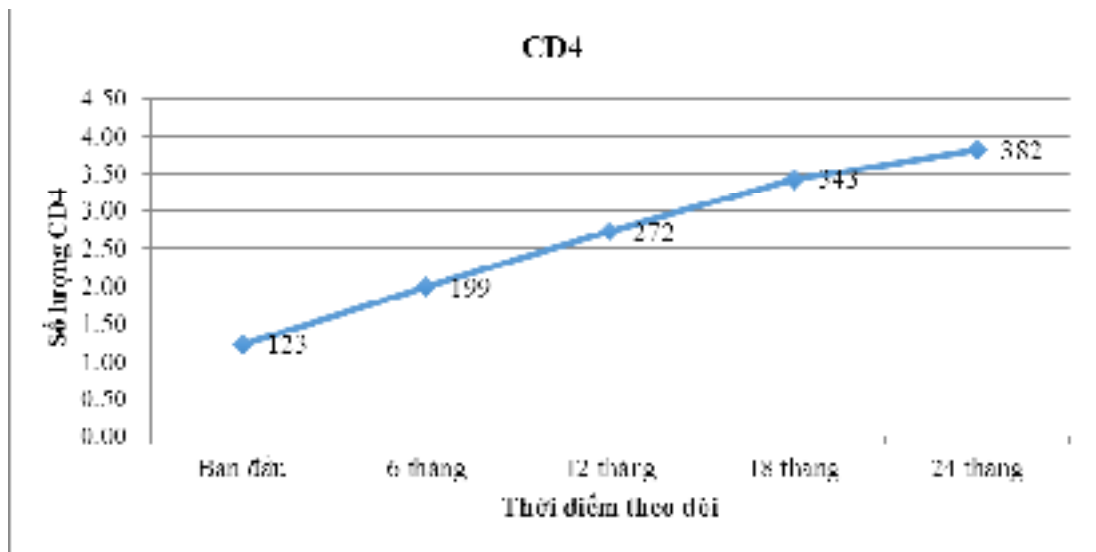
Biểu đồ 3.4. Thay đổi giai đoạn LS của nhóm bệnh nhân nghiên cứu

Biểu đồ 3.4 cho thấy đáp ứng về lâm sàng của bệnh nhân sau 24 tháng điều trị. Tỷ lệ bệnh nhân ở giai đoạn lâm sàng I tăng dần và ổn định theo thời gian, ban đầu 55%, sau 6 tháng là 65%, sau 12 tháng là 74,8%, sau 18 tháng là 80% và sau 24 tháng là 91,8%. Tỷ lệ bệnh nhân ở giai đoạn lâm sàng IV giảm từ 30% khi bắt đầu điều trị xuống 3,5% sau 24 tháng điều trị.



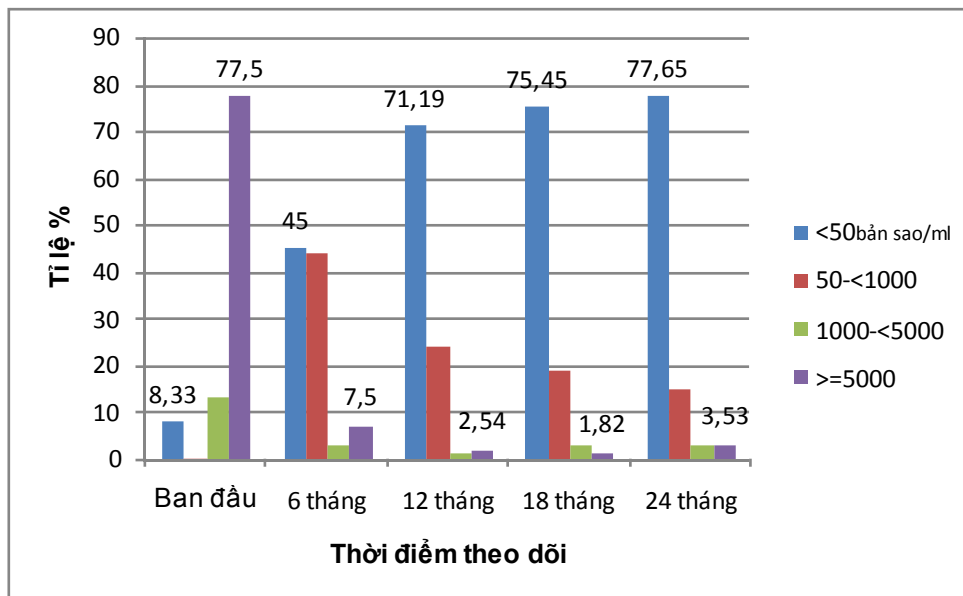
Biểu đồ 3.5. Thay đổi số lượng tế bào CD4 của nhóm bệnh nhân nghiên cứu

Đáp ứng về miễn dịch của bệnh nhân được thể hiện qua biểu đồ 3.5. Tại thời điểm bắt đầu nghiên cứu có tới trên một nửa bệnh nhân có CD4 <100 tế bào/cm³ trong đó <50 tế bào/cm³ chiếm 39,2% và từ 50-100 tế bào/cm³ là 16,7%, chỉ có 8,3% bệnh nhân có số CD4 > 350 tế bào/cm³. Sau 6 tháng điều trị, tỉ lệ bệnh nhân có CD4 <50 tế bào/cm³ là 9,2% và từ 50-100 tế bào/cm³ là 15%, tỉ lệ bệnh nhân CD4 >350 tế bào/cm³ tăng lên 13,3%. Sau 24 tháng điều trị, không có bệnh nhân nào có CD4 <50 tế bào/cm³. Tỉ lệ bệnh nhân có CD4 ≥ 350 tế bào/cm³ sau 24 tháng chiếm tới 50%.



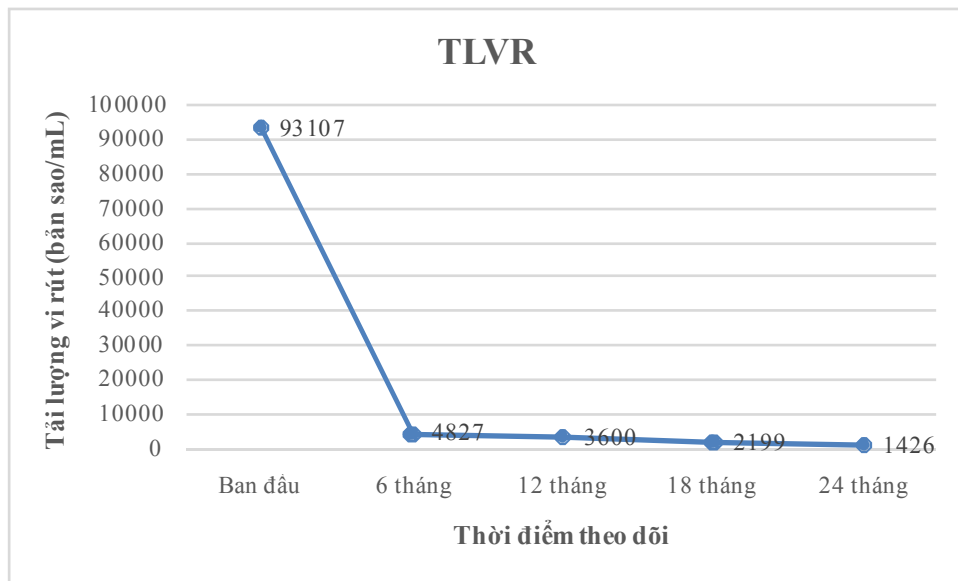
Biểu đồ 3.6. Tiến triển số lượng tế bào CD4 sau 24 tháng điều trị

Biểu đồ 3.6 mô tả tiến triển về chỉ số tế bào trung bình CD4 của bệnh nhân sau 24 tháng điều trị. Qua biểu đồ ta thấy rằng CD4 trung bình tăng đều từ 123 tế bào/cm³ tại thời điểm bắt đầu điều trị đến 382 tế bào/cm³ tại thời điểm sau điều trị 24 tháng.



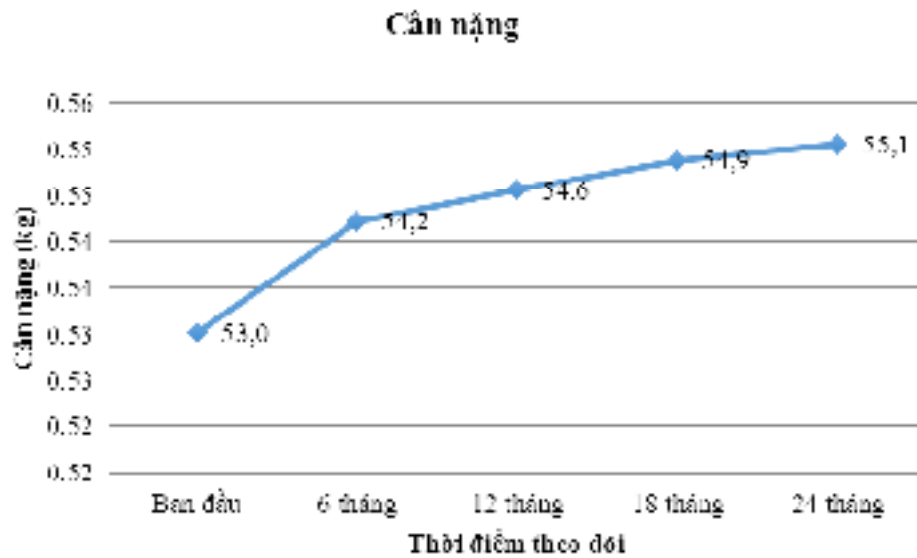
Biểu đồ 3.7. Thay đổi tải lượng vi rút của nhóm bệnh nhân nghiên cứu

Biểu đồ 3.7 mô tả đáp ứng về vi rút của bệnh nhân sau 24 tháng điều trị. Tại thời điểm ban đầu 77.5% bệnh nhân có TLVR >5000 bản sao/ml. Sau 6 tháng điều trị tỉ lệ TLVR >5000 bản sao/ml giảm xuống rõ rệt còn 7,5%, tỉ lệ dưới ngưỡng phát hiện tăng đáng kể tới 45%. Sau 24 tháng chỉ còn 1,18% bệnh nhân có TLVR>5000 bản sao/ml, tỉ lệ bệnh nhân ở dưới ngưỡng đạt 80%.



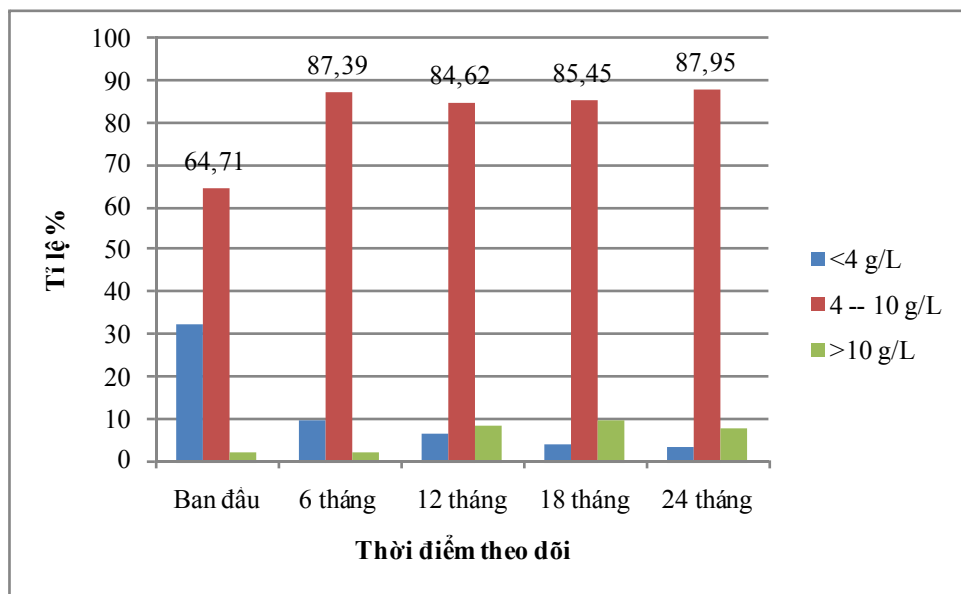
Biểu đồ 3.8. Tiến triển tải lượng vi rút sau 24 tháng điều trị

Biểu đồ 3.8 thể hiện sự thay đổi trung bình về TLVR của bệnh nhân sau 24 tháng điều trị. Tại thời điểm ban đầu TLVR trung bình của bệnh nhân là trên 90.000 bản sao/ml. Sau 6 tháng điều trị TLVR của bệnh nhân giảm rõ rệt và tiếp tục giảm dưới ngưỡng phát hiện sau 12, 18 và 24 tháng.



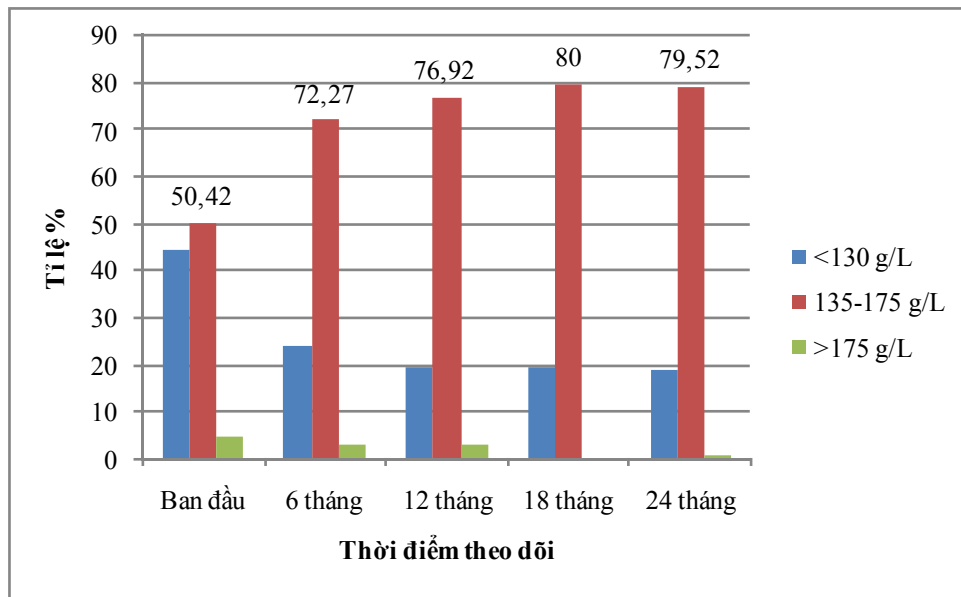
Biểu đồ 3.9. Thay đổi cân nặng của nhóm bệnh nhân nghiên cứu

Thay đổi cân nặng trung bình của bệnh nhân sau 24 tháng điều trị được thể hiện trong biểu đồ 3.9. Cân nặng trung bình ban đầu của nhóm bệnh nhân là 53,0 và tăng dần đều qua thời gian điều trị. Sau 24 tháng, cân nặng trung bình là 55,1.



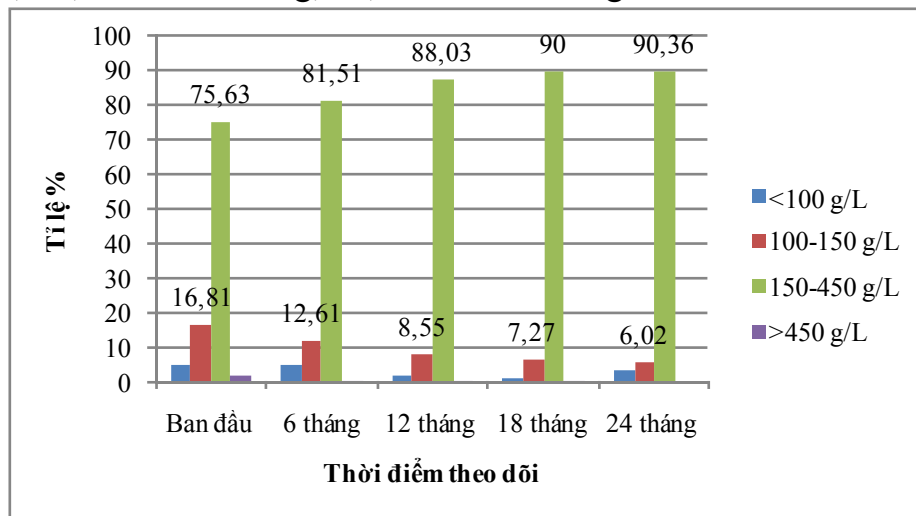
Biểu đồ 3.10. Thay đổi số lượng bạch cầu của nhóm bệnh nhân nghiên cứu

Tại thời điểm ban đầu có gần 65% bệnh nhân có chỉ số bạch cầu bình thường. Sau 6 tháng điều trị tỉ lệ này tăng lên 87% và sau 24 tháng, tỉ lệ bệnh nhân có bạch cầu bình thường là 88%.



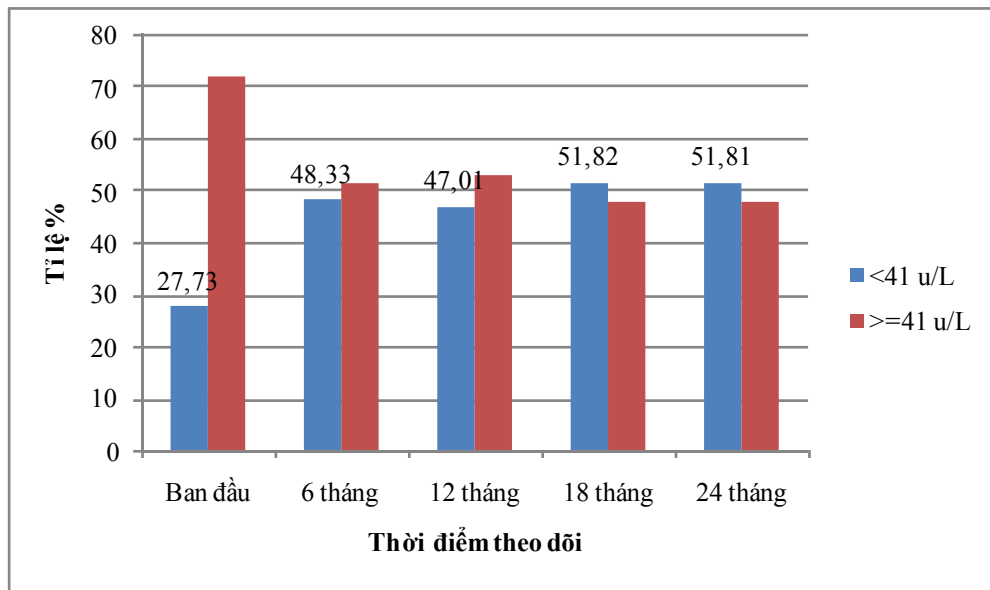
Biểu đồ 3.11. Thay đổi Hemoglobin của nhóm bệnh nhân nghiên cứu

Thời điểm ban đầu chỉ khoảng một nửa bệnh nhân có chỉ số hemoglobin trong máu ở mức bình thường. Qua điều trị, tỉ lệ này tăng theo thời gian, 72,3% sau 6 tháng, 76,9% sau 18 tháng và 80% sau 24 tháng.



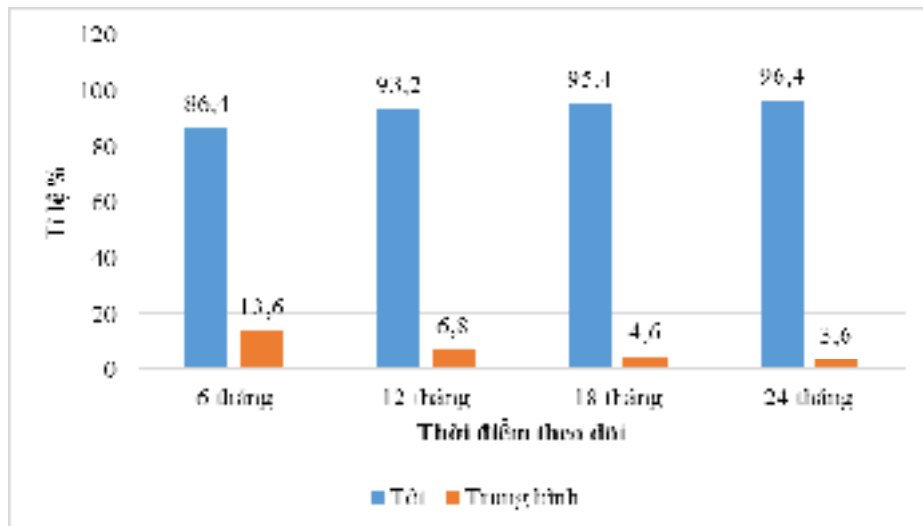
Biểu đồ 3.12. Thay đổi số lượng tiểu cầu của nhóm bệnh nhân nghiên cứu

Thay đổi về số lượng tiểu cầu của bệnh nhân được trình bày trong biểu đồ 3.12. Tại thời điểm ban đầu, tỉ lệ bệnh nhân có tiểu cầu ở mức bình thường là trên 75,6%, có 5% bệnh nhân có tiểu cầu giảm <100G/L và 17% giảm dưới 100-150G/L, 2,5% có tiểu cầu tăng >450G/L. Sau điều trị 6, 12, 18 và 24 tháng, tỉ lệ bệnh nhân có tiểu cầu bình thường tăng lên 81,5%, 88%, 90% và 90,4%. Sau 24 tháng, tỉ lệ bệnh nhân có tiểu cầu giảm <150 G/L ở mức dưới 10%, không có bệnh nhân nào có tiểu cầu tăng.



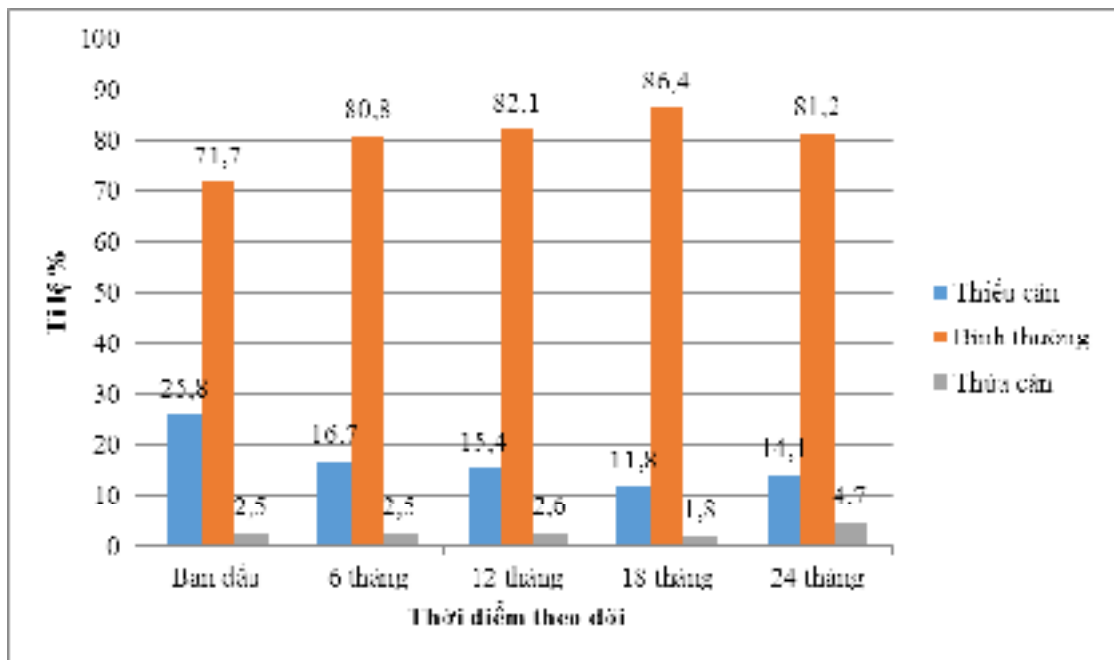
Biểu đồ 3.13. Thay đổi ALT của nhóm bệnh nhân nghiên cứu

Biểu đồ 3.13 mô tả sự thay đổi chỉ số ALT của bệnh nhân sau 24 tháng. Tại thời điểm ban đầu, 28% bệnh nhân có ALT bình thường. Tỷ lệ này tăng mạnh sau 6 tháng điều trị (48,3%) và duy trì ở mức từ 47,01%-51,82% những tháng tiếp theo. Sau 24 tháng, tỷ lệ bệnh nhân có ALT bình thường là 51,8%.



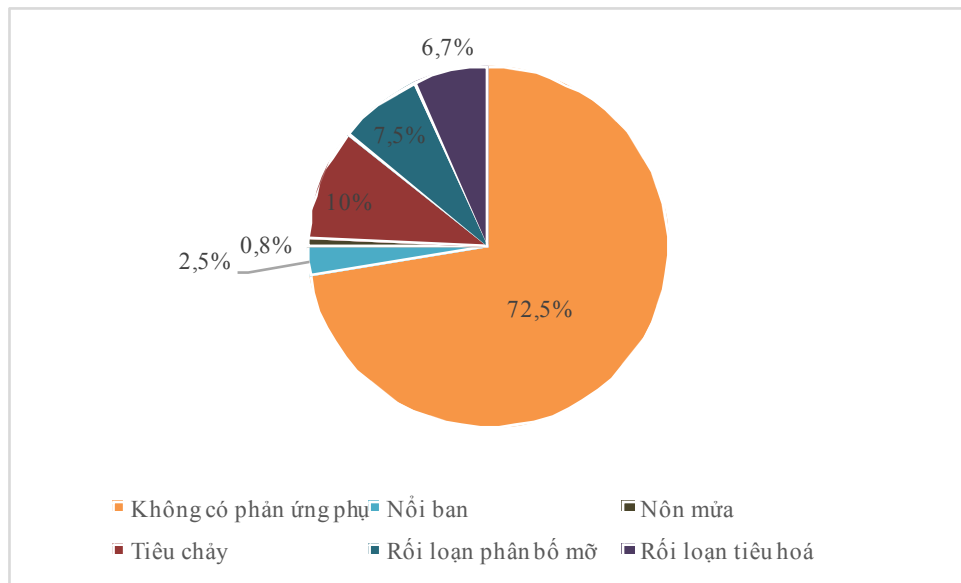
Biểu đồ 3.14. Đánh giá tuân thủ điều trị phác đồ bậc II của nhóm bệnh nhân nghiên cứu

Tại thời điểm ban đầu, tỉ lệ bệnh nhân có tuân thủ điều trị tốt là 86,4%, 13,6% bệnh nhân tuân thủ điều trị ở mức trung bình, không có bệnh nhân nào tuân thủ kém. Tỉ lệ bệnh nhân tuân thủ điều trị tốt tăng dần qua thời gian. Sau 24 tháng, có trên 96% bệnh nhân tuân thủ điều trị tốt, không có bệnh nhân tuân thủ kém.



Biểu đồ 3.15. Thay đổi chỉ số BMI của bệnh nhân nghiên cứu

Biểu đồ 3.15 cho thấy thay đổi chỉ số khối cơ thể của bệnh nhân sau 24 tháng điều trị. Tại thời điểm ban đầu, có trên 25% bệnh nhân ở tình trạng thiếu cân và 72% ở tình trạng bình thường. Sau 6 tháng tình trạng thiếu cân giảm xuống 16,7% và bình thường tăng lên 80,8%. Các tháng tiếp theo, tỉ lệ bệnh nhân bình thường có xu hướng tăng và đến 24 tháng điều trị, có 82% bệnh nhân ở tình trạng bình thường, 14% bệnh nhân thiếu cân và 5% bệnh nhân thừa cân.



Biểu đồ 3.16. Tỷ lệ gặp phản ứng phụ của bệnh nhân

Biểu đồ 3.16 cho thấy tỉ lệ gặp phản ứng phụ và các phản ứng phụ thường gặp của bệnh nhân. Trong suốt thời gian điều trị, có 72,5% không gặp phản ứng phụ. Các phản ứng phụ thường gặp nhất là tiêu chảy, rối loạn tiêu hoá và rối loạn phân bố mỡ.

Bảng 3.14. Đặc điểm của bệnh nhân tử vong

Mã số bệnh nhân	1062	1227	1292	1392	1494	1670	1985
Tuổi	1980	1956	1978	1974	1977	1970	1971
Giới tính	Nữ	Nam	Nữ	Nam	Nam	Nam	Nam
Thời điểm tử vong	Sau 24 tháng	Sau 18 tháng	Sau 24 tháng	Sau 12 tháng	Sau 18 tháng	Sau 18 tháng	Sau 12 tháng
Nguyên nhân	- Nhiễm trùng cơ hội - Kháng thuốc	- Nhiễm trùng cơ hội - Kháng thuốc	Nhiễm trùng cơ hội	Nhiễm trùng cơ hội	Nhiễm trùng cơ hội	Nhiễm trùng cơ hội	- Nhiễm trùng cơ hội - Kháng thuốc
GDLS							
Ban đầu	4	4	4	4	4	4	4
6 tháng	4	4	4	4	4	4	4
12 tháng	4	4	4		4	4	
18 tháng	4	4	4				
24 tháng	4		4				
CD4							
Ban đầu	50	20	119	388	2	102	14
6 tháng	36	160	388	406	48	67	286
12 tháng	127	44	379		61	51	
18 tháng	58	9	411				
24 tháng	76		620				
TLVR							
Ban đầu	430000	160000	<50	<50	<50	<50	486000
6 tháng	108000	371	<50	<50	<50	<50	177
12 tháng	330000	66000	<50		<50	<50	
18 tháng	50000	176000	<50				
24 tháng	4310		76				
Kháng NRTI	x	x					x
Kháng NNRTI	x	x					x
Kháng PI							

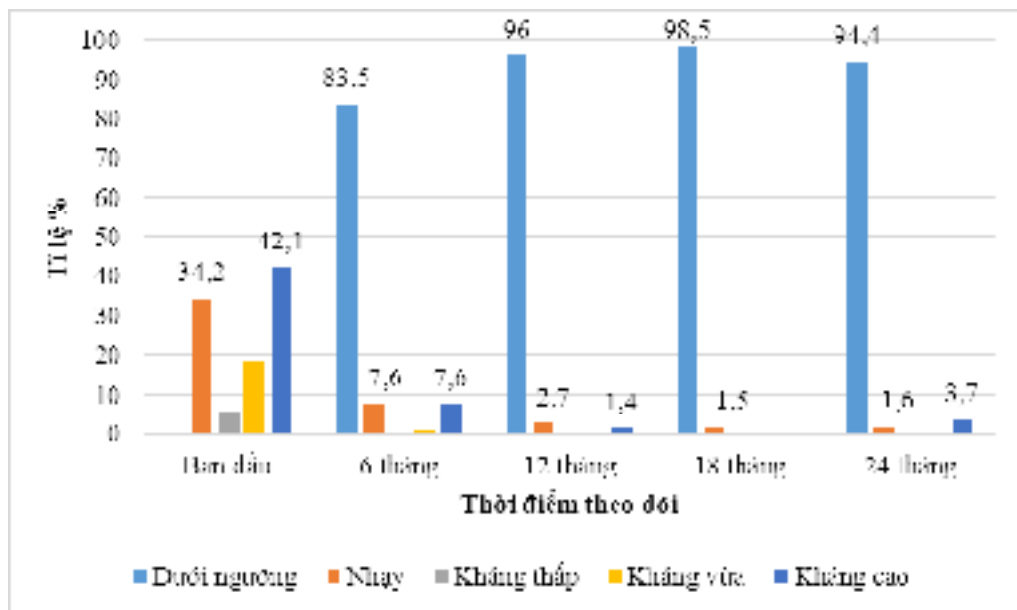
Bảng 3.14 liệt kê các bệnh nhân tử vong và đặc điểm của bệnh nhân tử vong trong nghiên cứu. Có 7 bệnh nhân tử vong trong đó 2 bệnh nhân tử vong sau 12 tháng, 3 bệnh nhân tử vong sau 18 tháng và 2 bệnh nhân tử vong sau 24 tháng. Nguyên nhân tử vong của tất cả các bệnh nhân là do nhiễm trùng cơ hội kéo dài trong đó có 3 bệnh nhân mắc đề kháng thuốc song song NNRTI và NRTI, không có bệnh nhân nào kháng PI tử vong trong nghiên cứu.

3.4. Kết quả về kháng thuốc và gen kháng thuốc

Bảng 3.15. Tỷ lệ phát hiện đề kháng của bệnh nhân được làm gen kháng thuốc

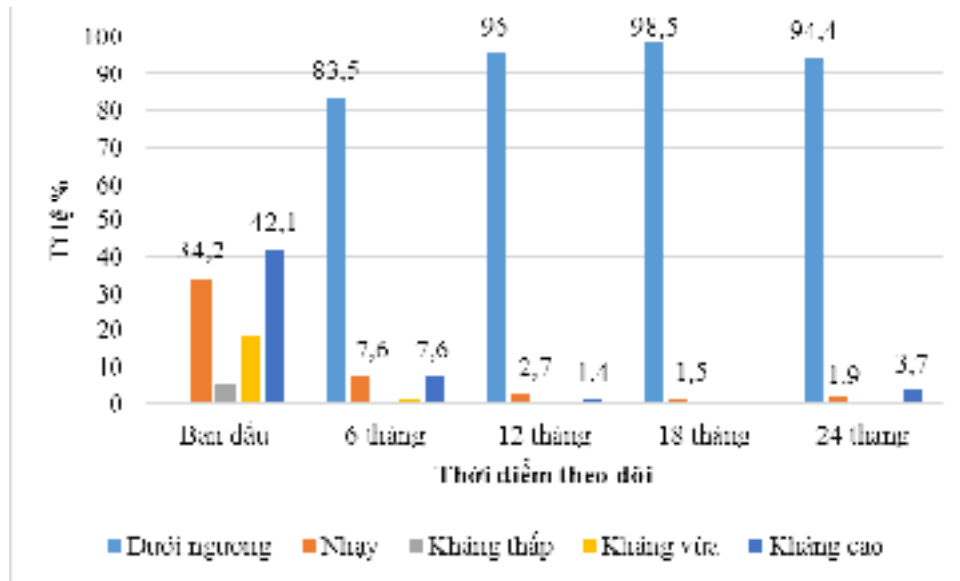
Nhóm thuốc	Ban đầu (n=79)		6 tháng (n=79)		12 tháng (n=78)		18 tháng (n=66)		24 tháng (n=54)	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
Tỷ lệ kháng NNRTI	70	88,6	13	16,5	2	2,6	0	0	2	3,7
Tỷ lệ kháng NRTI	70	88,6	13	16,5	2	2,6	0	0	2	3,7
Tỷ lệ kháng PI	0	0	0	0	1	1,3	2	3,0	0	0

Bảng 3.15 mô tả tỷ lệ phát hiện đề kháng thuốc theo thời gian ở nhóm bệnh nhân được làm gen kháng thuốc. Tại thời điểm ban đầu, có 88,6% bệnh nhân có đề kháng với các thuốc nhóm NRTI và NNRTI. Sau 6 tháng, tỷ lệ đề kháng NRTI và NNRTI là 16,5%, không có bệnh nhân nào kháng PI. Tỷ lệ này tiếp tục giảm dần trong các thời điểm tiếp theo.



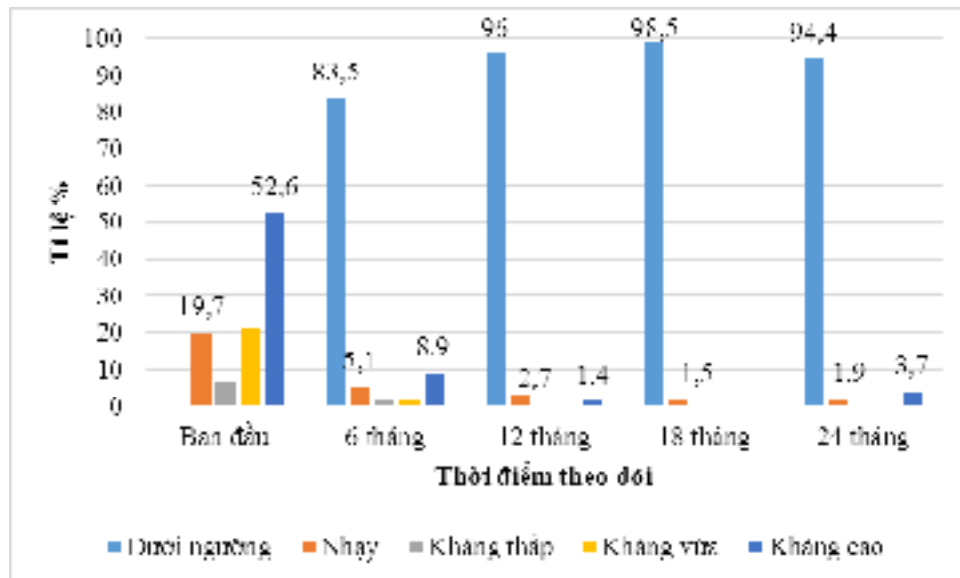
Biểu đồ 3.17. Tỷ lệ phát hiện đề kháng AZT của bệnh nhân được làm gen kháng thuốc

Tại thời điểm ban đầu, 42,1% bệnh nhân phát hiện có đề kháng cao với AZT. Sau 6 tháng, tỷ lệ bệnh nhân có TLVR ở dưới ngưỡng phát hiện tăng lên 83,5%. Tại thời điểm 18 tháng, không phát hiện bệnh nhân nào có đề kháng cao với AZT.



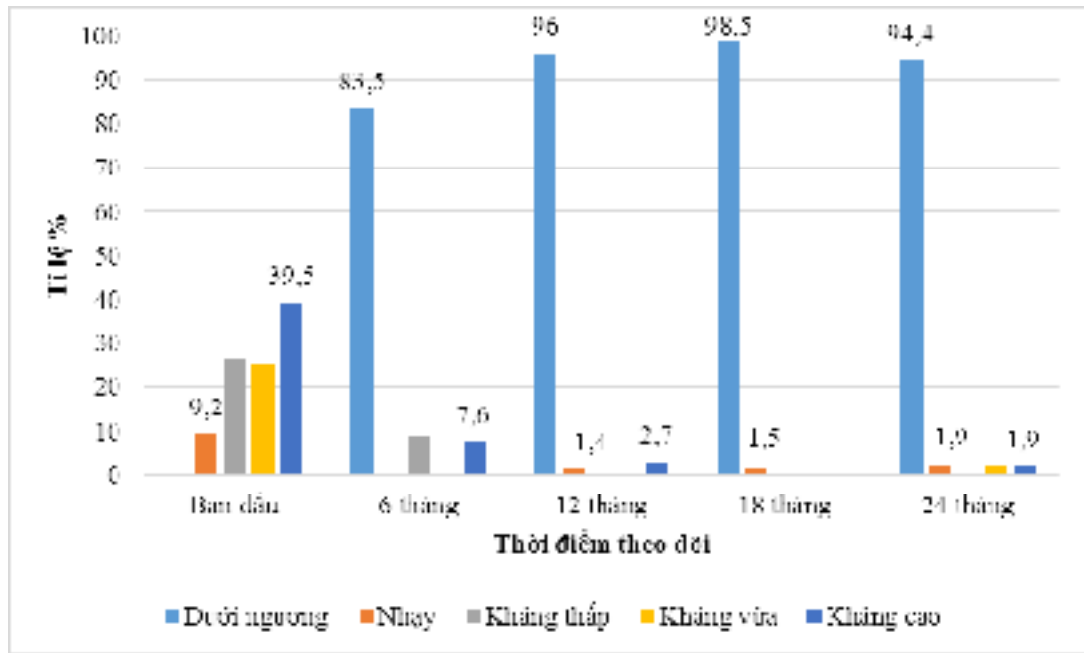
Biểu đồ 3.18. Tỉ lệ phát hiện đề kháng Lamivudin của bệnh nhân được làm gen kháng thuốc

Tại thời điểm ban đầu, có 42,1% bệnh nhân có xuất hiện đề kháng cao với Lamivudin. Sau 6 tháng, 83,5% tỉ lệ bệnh nhân có TLVR ở dưới ngưỡng phát hiện. Tại thời điểm 18 tháng, không phát hiện bệnh nhân nào có đề kháng cao với Lamivudin.



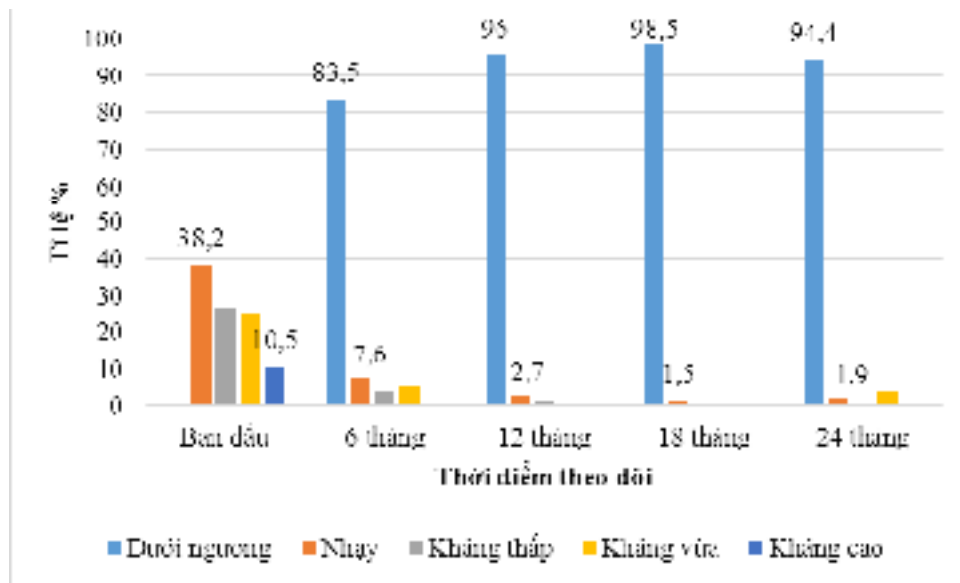
Biểu đồ 3.19. Tỉ lệ phát hiện đề kháng D4T của bệnh nhân được làm gen kháng thuốc

Tại thời điểm ban đầu, có 52,6% số bệnh nhân có xuất hiện đề kháng cao với D4T. Sau 6 tháng, tỉ lệ bệnh nhân có TLVR ở dưới ngưỡng phát hiện tăng lên 83,5%. Tại thời điểm 18 tháng, không phát hiện bệnh nhân nào có đề kháng cao với D4T.



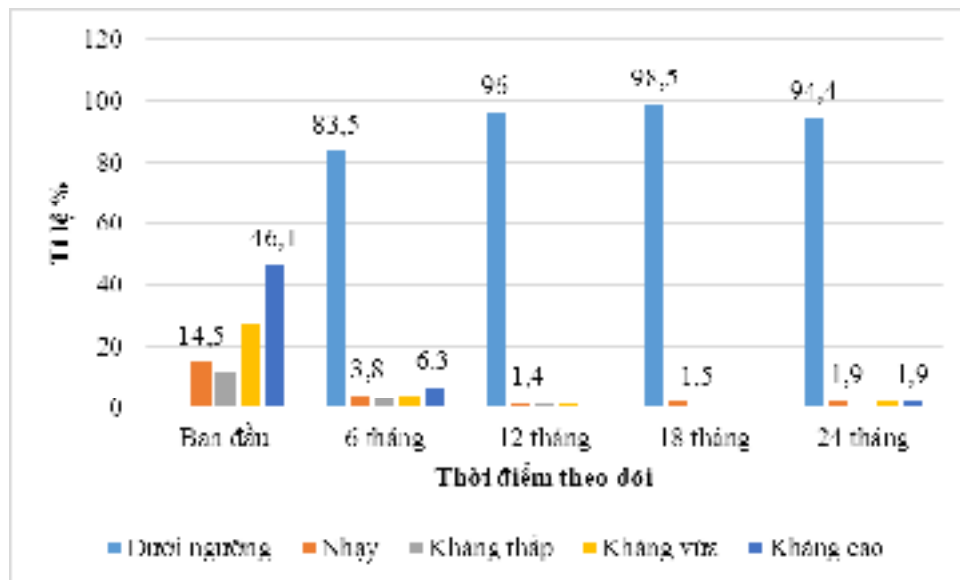
Biểu đồ 3.20. Tỉ lệ phát hiện đề kháng ABC của bệnh nhân được làm gen kháng thuốc

Tại thời điểm ban đầu, có tới 39,5% bệnh nhân có xuất hiện đề kháng cao với ABC. Sau 6 tháng, tỉ lệ bệnh nhân có TLVR ở dưới ngưỡng phát hiện tăng lên 83,5%. Tại thời điểm 18 tháng, không phát hiện bệnh nhân nào có đề kháng cao với ABC.



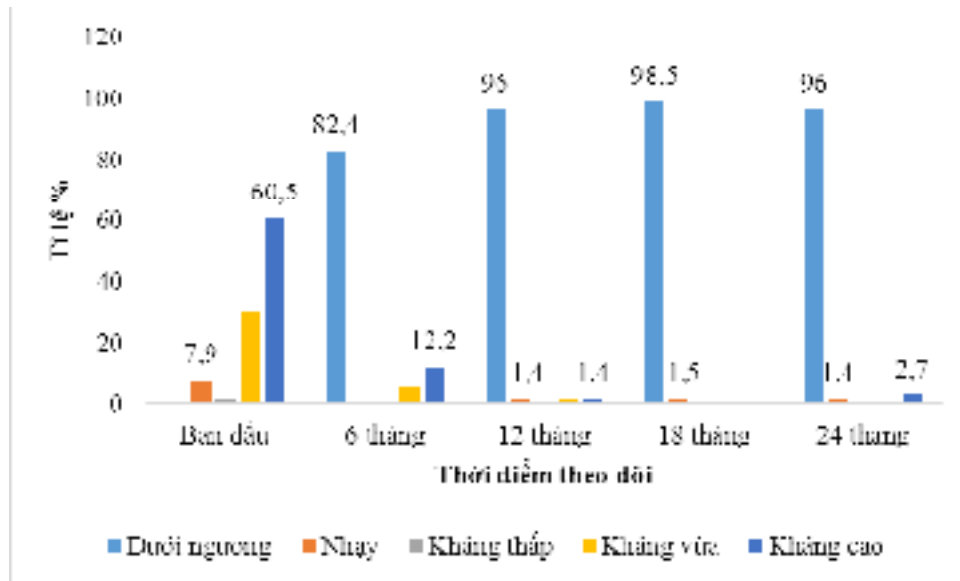
Biểu đồ 3.21. Tỷ lệ phát hiện đề kháng TDF của bệnh nhân được làm gen kháng thuốc

Tại thời điểm ban đầu, phát hiện 10,5% có kháng thuốc TDF. Sau 6 tháng, tỉ lệ bệnh nhân có TLVR ở dưới ngưỡng phát hiện tăng lên 83,5%. Tại thời điểm 18 tháng, không phát hiện bệnh nhân nào có đề kháng cao với TDF.



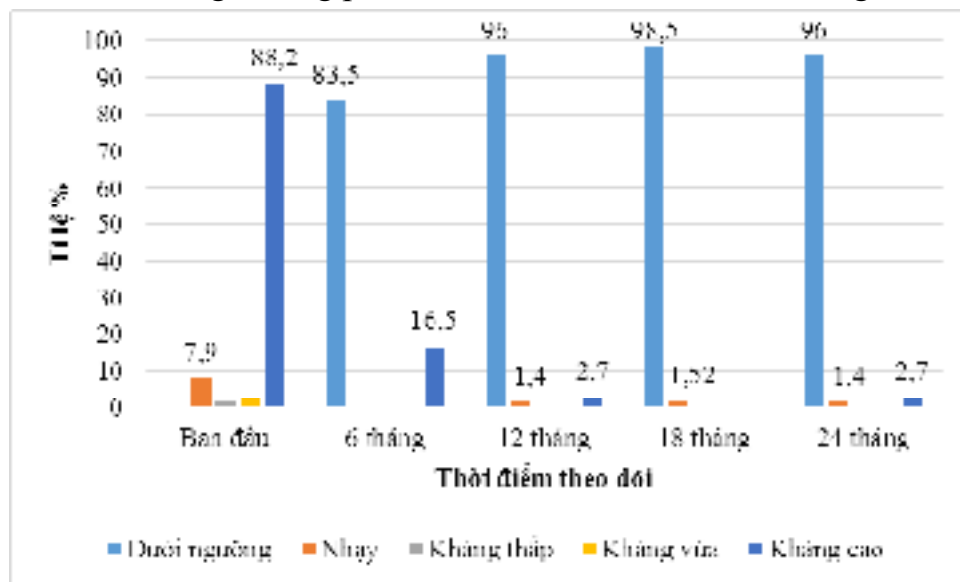
Biểu đồ 3.22. Tỷ lệ phát hiện đề kháng DDI của bệnh nhân được làm gen kháng thuốc

Tại thời điểm ban đầu, 46% bệnh nhân phát hiện có kháng cao đối với DDI. Sau 6 tháng, tỉ lệ bệnh nhân có TLVR ở dưới ngưỡng phát hiện tăng lên 83,5%. Tại thời điểm 18 tháng, không phát hiện bệnh nhân nào có đề kháng cao với DDI



Biểu đồ 3.23. Tỷ lệ phát hiện đề kháng EFV của bệnh nhân được làm gen kháng thuốc

Tại thời điểm ban đầu, 60,5% bệnh nhân phát hiện có đề kháng cao đối với EFV. Sau 6 tháng, tỷ lệ bệnh nhân có TLVR ở dưới ngưỡng phát hiện tăng 83,5%. Tại thời điểm 18 tháng, không phát hiện bệnh nhân nào có đề kháng cao với EFV.



Biểu đồ 3.24. Tỷ lệ phát hiện đề kháng NVP của bệnh nhân được làm gen kháng thuốc

Tại thời điểm ban đầu, có tới 88,2% bệnh nhân kháng cao đối với NVP. Sau 6 tháng, tỷ lệ bệnh nhân có TLVR ở dưới ngưỡng phát hiện tăng lên 83,5%. Tại thời điểm 18 tháng, không phát hiện bệnh nhân nào có đề kháng cao với NVP.

Bảng 3.16. Tỷ lệ phát hiện mắc mới đề kháng thuốc của bệnh nhân

Đặc điểm	Sau 6 tháng (n=79)		Sau 12 tháng (n=78)		Sau 18 tháng (n=66)		Sau 24 tháng (n=54)	
	n	%	n	%	n	%	n	%
Tỷ lệ phát hiện mắc mới đề kháng thuốc	2	2,5	1	1,3	2	3,0	2	3,7
• Tỷ lệ mới mắc kháng NNRTI	2	2,5	0	0	0	0	2	3,7
• Tỷ lệ mới mắc kháng NRTI	2	2,5	0	0	0	0	2	3,7
• Tỷ lệ mới mắc kháng PI	0	0	1	1,3	2	3,0	0	0

Bảng 3.16 mô tả tỷ lệ phát hiện mắc mới đề kháng thuốc của bệnh nhân sau từng thời điểm theo dõi. Sau 6 tháng, có 2 bệnh nhân mắc mới kháng NRTI. Đây cũng đồng thời là 2 bệnh nhân mắc mới kháng NNRTI. Sau 6 tháng, xuất hiện 1 bệnh nhân mắc mới kháng PI. Sau 18 tháng, có thêm 2 bệnh nhân kháng PI. Và sau 24 tháng, xuất hiện thêm 2 bệnh nhân kháng đồng thời NRTI và NNRTI.

Bảng 3.17. Phân bố xuất hiện kháng thuốc mới ở bệnh nhân sau khi điều trị phác đồ bậc II

Mã bệnh nhân	Sau 6 tháng			Sau 12 tháng			Sau 18 tháng			Sau 24 tháng		
	NNRTI	NRTI	PI	NNRTI	NRTI	PI	NNRTI	NRTI	PI	NNRTI	NRTI	PI
94										X	x	
124									x	X	x	
1421	X	x										
1867	X	x										
917						x						
563									x			

Bảng 3.17 mô tả sự phân bố xuất hiện đề kháng thuốc ở bệnh nhân xuất hiện kháng thuốc mới. Có tổng cộng 6 bệnh nhân xuất hiện đề kháng mới trong quá trình điều trị, trong đó có 3 bệnh nhân có đề kháng mới với PI.

Bảng 3.18. Tỷ lệ phát hiện các đột biến gen đề kháng thuốc ARV nhóm NRTI

Đột biến nhóm NRTI	Ban đầu (n=79)		6 tháng (n=79)		12 tháng (n=78)		18 tháng (n=66)		24 tháng (n=54)	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
Đột biến chính										
D67GV	4	5,1	1	1,3	0	0	0	0	0	0
K70R	16	20,3	3	3,8	1	1,3	0	0	1	1,9
M184V	60	76	12	15,2	1	1,3	0	0	2	3,7
K219E	11	13,9	3	3,8	1	1,3	0	0	1	1,9
Đột biến phụ										
T69K	4	5,1	1	1,3	0	0	0	0	0	0
K65R	8	10,1	0	0	0	0	0	0	0	0

Bảng 3.18 cho thấy tỷ lệ phát hiện các đột biến gen đề kháng nhóm NRTI. Tại thời điểm ban đầu, M184V chiếm tỷ lệ cao nhất với 75,9%, tiếp đến là K70R với 20,2% và K65R với 10,1%. Sau 6 tháng, M184V vẫn chiếm tỷ lệ cao nhất (15,2%). Sau 24 tháng, chỉ có 4 bệnh nhân có gen kháng thuốc với 3,7% là M184V.

Bảng 3.19. Tỷ lệ phát hiện các đột biến gen đề kháng thuốc ARV nhóm NNRTI

Đột biến nhóm NNRTI	Ban đầu (n=79)		6 tháng (n=79)		12 tháng (n=78)		18 tháng (n=66)		24 tháng (n=54)	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
Đột biến chính										
V108I	13	16,5	0	0	0	0	0	0	0	0
P225HP	2	2,5	0	0	0	0	0	0	0	0
K103N	20	25,3	5	6,3	0	0	0	0	0	0
Đột biến phụ										
V75I	5	6,3	2	2,5	0	0	0	0	1	1,9
L100IL	2	2,5	0	0	0	0	0	0	0	0
Y181C	32	40,5	5	6,3	2	2,6	0	0	0	0
H221Y	3	3,8	0	0	0	0	0	0	0	0
F227IL	1	1,27	0	0	0	0	0	0	0	0

Bảng 3.19 cho thấy tỷ lệ phát hiện các đột biến gen đề kháng nhóm NNRTI. Tại thời điểm ban đầu, Y181C chiếm tỷ lệ cao nhất với 40,5%, tiếp đến là K103N với 25,3% và V180I với 16,5%. Sau 6 tháng, Y181C vẫn chiếm tỷ lệ cao nhất (6,3%). Sau 24 tháng, chỉ có 1 bệnh nhân có gen kháng thuốc (V75I).

Bảng 3.20. Tỷ lệ phát hiện các đột biến gen đề kháng thuốc ARV nhóm PI

Đột biến nhóm PI	Ban đầu (n=79)		6 tháng (n=79)		12 tháng (n=78)		18 tháng (n=66)		24 tháng (n=54)	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
E35D	3	3,8	1	1,3	0	0	1	1,9	0	0
H69Q	3	3,8	0	0	0	0	0	0	0	0
L89M	5	6,3	1	1,3	0	0	0	0	0	0
I54V	0	0	0	0	0	0	1	1,9	0	0
I47IV	1	1,3	0	0	0	0	0	0	0	0
I54IV	1	1,3	0	0	0	0	0	0	0	0
A71I	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
A71AV	1	1,3	0	0	0	0	0	0	0	0
I13V	4	5,1	1	1,3	0	0	0	0	0	0
I84IT	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
L10I	1	1,3	0	0	0	0	0	0	0	0
L10V	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
L10F	1	1,3	0	0	0	0	1	1,9	0	0
L33F	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
L76V	0	0	0	0	0	0	1	1,9	0	0
A71T	1	1,3	0	0	0	0	1	1,9	0	0
T74S	1	1,3	0	0	0	0	0	0	0	0

Bảng 3.20 mô tả tỷ lệ mắc các đột biến gen đề kháng nhóm PI. Tại thời điểm ban đầu, L89M chiếm tỷ lệ cao nhất với 6,3%, tiếp đến là I13V với 5,1%, các đột biến khác gặp với tỷ lệ rất thấp hoặc không gặp. Sau 24 tháng điều trị, không phát hiện trường hợp có gen đề kháng PI.

CHƯƠNG 4

BÀN LUẬN

4.1. Đặc điểm chung của nhóm bệnh nhân nghiên cứu

4.1.1. Đặc điểm nhân khẩu học

Về giới tính, nam giới chiếm đa phần với tỉ lệ 65% trong nhóm đối tượng nghiên cứu. Như vậy có thể thấy, rằng số lượng bệnh nhân nam giới thất bại điều trị bậc 1 nhiều hơn nữ giới. Kết quả này cũng phù hợp với một số nghiên cứu khác đã thực hiện tại Việt Nam như nghiên cứu của Nguyễn Danh Đức thực hiện từ 2008-2012 tại bệnh viện Nhiệt Đới Trung Ương chỉ ra nam giới chiếm 63,8% [10]; nghiên cứu của Nguyễn Hữu Chí năm 2007 trên 84 trường hợp thất bại điều trị bậc 1 cho thấy tỉ lệ bệnh nhân nam chiếm tới 81% [7]; hay nghiên cứu của tác giả Võ Minh Quang nghiên cứu trên 437 bệnh nhân điều trị phác đồ bậc 2 tại Thành phố Hồ Chí Minh có 81% đối tượng điều trị là nam giới [14]. Điều này có thể lý giải do, dịch HIV tại Việt Nam tập trung chủ yếu ở các đối tượng nghiện chích ma túy trong đó nam giới là chủ yếu. Các báo cáo và nghiên cứu khác cũng cho thấy tỉ lệ nam giới nhiễm HIV và đang điều trị ART cao hơn nữ giới [5].

Về độ tuổi, nhóm bệnh nhân trong nghiên cứu này đa phần có độ tuổi từ 25-45 trong đó từ 25-35 chiếm 45% và từ trên 35 đến 45 chiếm 46%. Độ tuổi trung bình là 35,61 (SD=6,73). Kết quả này tương đồng so với các nghiên cứu khác khi độ tuổi trung bình của bệnh nhân bắt đầu điều trị bậc 2 nằm trong khoảng từ 31 đến 36. Đây cũng là độ tuổi hiện mắc nhiễm HIV chủ yếu tại Việt Nam theo báo cáo của Bộ Y tế năm 2013 (tỉ lệ bệnh nhân từ 20-29 là 32,9% và từ 30-40 là 45,1%) [5].

Đa phần bệnh nhân hiện đang sống cùng với vợ hoặc chồng (chiếm 70%). Đây là vấn đề rất đáng lưu tâm bởi trong 5 năm trở lại, dịch tại Việt Nam đang có xu hướng dịch chuyển từ tiêm chích ma túy sang quan hệ tình dục không an toàn. Theo báo cáo mới nhất của Cục phòng chống HIV/AIDS năm 2014 có tới 34% các ca nhiễm mới trong năm 2013 tại Việt Nam là từ vợ/chồng của người nhiễm. Kết quả này gợi ý chúng ta cần chú ý tư vấn, theo dõi và dự phòng cho vợ và chồng của bệnh nhân đang điều trị để giảm thiểu nguy cơ lây truyền các chủng HIV kháng thuốc trong giai đoạn tới.

4.1.2. Đường lây truyền HIV

Đường lây truyền chủ yếu của bệnh nhân là quan hệ tình dục không an toàn (chiếm 55,0%). Có 24,2% bệnh nhân lây truyền do tiêm chích ma túy. Tỷ lệ bệnh nhân có nguy cơ kép cả quan hệ không an toàn và tiêm chích ma túy là 15,0%. Như đã trình bày ở phần trên, trong 5 năm trở lại đây, đường lây truyền của dịch đang có xu hướng gia tăng từ đường máu sang quan hệ tình dục. Ước tính từ năm 2009 đến cuối năm 2013, lây truyền HIV qua đường tình dục đã tăng từ 33,0% lên đến 45,0%. Một số nghiên cứu trên thế giới đã chỉ ra nguy cơ lây nhiễm chủng HIV kháng thuốc do quan hệ tình dục không an toàn [44],[84]. Kết quả này cho thấy chúng ta cần đánh giá và tìm hiểu sâu hơn về vấn đề này để có các mô hình điều trị và dự phòng phù hợp hơn.

4.1.3. Tình trạng đồng nhiễm viêm gan

Kết quả nghiên cứu cho thấy khoảng một nửa số bệnh nhân có đồng nhiễm viêm gan C (48,3%) và 5,0% đồng nhiễm viêm gan B. Tỷ lệ bệnh nhân đồng nhiễm cả viêm gan B và viêm gan C là 4,2%. Nghiên cứu của tác giả Nguyễn Danh Đức cũng cho kết quả tương tự khi chỉ ra có 44,4% bệnh nhân

nhiễm viêm gan C, đồng nhiễm cả viêm gan B và viêm gan C là 4,8%. Có thể thấy rằng tỉ lệ nhiễm viêm gan C của đối tượng nghiên cứu cao hơn tỉ lệ nhiễm viêm gan B có thể là hậu quả của hành vi tiêm chích và quan hệ tình dục không an toàn của bệnh nhân. Mặt khác tại Việt Nam, tỉ lệ nhiễm viêm gan B và viêm gan C lần lượt là 10,0% và 3,0%. Như vậy, ta có thể thấy, tỉ lệ mắc HBV và HCV cao hơn gấp nhiều lần so với quần thể dân số nói chung. Vi rút viêm gan B (HBV) và vi rút viêm gan C (HCV) là hai nguyên nhân hàng đầu nhất gây bệnh gan mạn tính trên toàn thế giới. Đường lây truyền của HBV và HCV là tương tự HIV do đó đồng nhiễm HIV và HCV hoặc HBV là rất phổ biến, đặc biệt ở những đối tượng có tiêm chích ma túy. Mặc dù điều trị ARV cho thấy hiệu quả đáng kể giúp bệnh nhân HIV có thể kéo dài sự sống, tuy nhiên tình trạng đồng nhiễm HIV/viêm gan có thể làm gia tăng tỉ lệ tử vong do các bệnh gan mạn tính, đồng thời giảm hiệu quả của quá trình điều trị ART [100]. HIV gây suy giảm khả năng miễn dịch khiến bệnh nhân viêm gan tiến triển nhanh hơn đến xơ gan, suy gan và ung thư gan so với nhiễm viêm gan C đơn thuần [126],[137]. Tương tự, vi rút viêm gan thúc đẩy sự gia tăng nhanh số lượng HIV trong máu, đồng thời làm tăng độc tố của thuốc kháng vi rút (ARV) dẫn đến bệnh nhân đáp ứng kém đối với điều trị ART [100]. Tỉ lệ cao bệnh nhân viêm gan C sẽ trở thành gánh nặng và ảnh hưởng đến kết quả điều trị. Điều này gợi ý chúng ta cần chú ý quan tâm theo dõi và điều trị cả viêm gan cho các bệnh nhân đồng nhiễm HIV/HCV.

4.2. Đặc điểm của bệnh nhân thất bại điều trị bậc 1 tại thời điểm bắt đầu điều trị phác đồ bậc 2

4.2.1. Đặc điểm về giai đoạn lâm sàng, số lượng tế bào CD4 và tải lượng vi rút của bệnh nhân

Về lâm sàng, tại thời điểm bắt đầu điều trị phác đồ bậc 2, Có 55,0% bệnh nhân ở giai đoạn lâm sàng 1; 6,7% ở giai đoạn lâm sàng 2. Tỷ lệ giai đoạn lâm sàng 3 và 4 lần lượt là 8,3% và 30,0%. Tỷ lệ mắc nhiễm trùng cơ hội của bệnh nhân khi điều trị bậc 1 là 28,3% trong đó nấm họng là nhiễm trùng cơ hội được ghi nhận nhiều nhất ở bệnh nhân (26,5%) sau đó đến Zona (20,6%); mắc lao phổi và lao ngoài phổi (17,6%). Toxoplasma, nhiễm khuẩn huyết chiếm tỷ lệ gặp là 8,8% và hội chứng suy kiệt chiếm tỷ lệ thấp nhất (5,9%).

Về số lượng tế bào CD4 có 39,2% bệnh nhân có $CD4 < 50$ tế bào/cm³, 16,7% có số lượng CD4 từ 50 đến dưới 100 tế bào/cm³, 20,0% từ 100-200 tế bào/cm³ và 15,8% từ 200-350 tế bào/cm³. Tỷ lệ bệnh nhân có $CD4 \geq 350$ tế bào/cm³ là 8,3%. Trong đó về tải lượng vi rút, có 8,3% bệnh nhân có tải lượng vi rút < 50 bản sao/ml. 0,83% từ 50 đến dưới 1000 bản sao/ml và 13,33% từ 1000 đến dưới 5000 bản sao/ml. Tỷ lệ bệnh nhân có tải lượng vi rút trên 5000 bản sao/ml là 77,5%.

Đánh giá mức độ tuân thủ điều trị ARV bậc 1 nhận thấy phần lớn bệnh nhân đều có tuân thủ điều trị tốt đạt 85,0%, chỉ có 2,5% bệnh nhân có tuân thủ điều trị kém. Điều này có thể lý giải do việc giám sát tuân thủ của bệnh nhân theo cách làm hiện nay còn nhiều bất cập, đánh giá tuân thủ chủ yếu dựa vào bệnh nhân tự báo cáo. Một trong những tiêu chí để được tiếp tục tham gia chương trình là đảm bảo tuân thủ điều trị. Do đó, bệnh nhân thường có xu hướng báo cáo tốt về tình trạng tuân thủ của mình.

Về lý do thất bại điều trị bậc 1 và chuyển đổi phác đồ bậc 2, kết quả cho thấy có 32,2% bệnh nhân chỉ có thất bại vi rút đơn thuần, 31,4% bệnh nhân có cả thất bại vi rút và miễn dịch. Tỷ lệ bệnh nhân thất bại cả vi rút, miễn dịch và lâm sàng là 27,1%. Có 9,3% bệnh nhân có thất bại lâm sàng đơn thuần hoặc thất bại cả lâm sàng và miễn dịch. Thông thường thất bại vi rút sẽ xảy ra trước tiên, tiếp đến là miễn dịch và lâm sàng. Tuy nhiên, ta có thể thấy kết quả trong nghiên cứu không có sự nhất quán giữa thất bại điều trị về lâm sàng, miễn dịch học và vi rút học. Các bằng chứng nghiên cứu đã chỉ ra rằng khẳng định thất bại điều trị dựa vào bằng chứng vi rút học là chính xác nhất [149]. Tại Việt Nam, xét nghiệm TLVR còn chưa phổ biến. Điều này sẽ gây nên những khó khăn nhất định trong quá trình xác định thất bại điều trị, làm ảnh hưởng đến kết quả điều trị bệnh nhân. Trong thời gian tới, chúng ta cần cung cấp và mở rộng hơn nữa theo dõi TLVR của bệnh nhân để đánh giá điều trị và phát hiện sớm thất bại điều trị của bệnh nhân tại các phòng khám.

4.2.2. Đặc điểm về đề kháng thuốc tại thời điểm thất bại bậc 1

Trong nghiên cứu này, tại thời điểm bắt đầu điều trị ART bậc 2 trong nhóm 79 bệnh nhân được làm gen kháng thuốc, tỷ lệ bệnh nhân mắc đề kháng các thuốc nhóm NRTI và NNRTI là 88,6%. Tất cả các bệnh nhân này đều được xác định là kháng 2 nhóm thuốc trên một cách đồng thời. Việt Nam là một quốc gia có nguồn lực hạn chế, do các xét nghiệm tải lượng vi rút và gen kháng thuốc không phải là thường quy nên các bệnh nhân thường chuyển phác đồ bậc 2 khi đã xuất hiện thất bại miễn dịch hoặc lâm sàng. Việc xác định thất bại điều trị ở giai đoạn muộn như vậy dẫn đến tỷ lệ rất cao bệnh nhân mắc các đề kháng thuốc. Theo hai nghiên cứu của tác giả Nguyễn Hữu Chí tại thành phố Hồ Chí Minh và Trương Thị Xuân Liên Tỷ lệ kháng thuốc trong

nhóm bệnh nhân thất bại lâm sàng/miễn dịch nghiên cứu tại thành phố Hồ Chí Minh là 97,2% (theo Nguyễn Hữu Chí), 87,9% và 89,2% (theo Trương Thị Xuân Liên) ở người lớn [6],[13],[142] và 63% (34/54) ở trẻ em. Tỷ lệ này cũng nằm trong khoảng từ 70% đến 95% trong nhiều nghiên cứu khác trên khắp thế giới: Malawi 93% (tác giả Hosseinipour – 2009) [74], Thái Lan 95% (tác giả Bunupuradah T – 2007) và 79% (tác giả Chasombat S – 2011) [39],[42], Brazil 78% (tác giả Inocêncio LA – 2010) [77], Panama 73% (tác giả Arteaga G – 2010) [18], Bulgaria 70,1%, Ý 81% (tác giả Di Giambenedetto S – 2009) [55]. Kháng thuốc PI ít gặp hơn so với NRTI và NNRTI. Chỉ có một bệnh nhân được phát hiện có kháng các thuốc nhóm PI. Điều này có thể lý giải do các thuốc nhóm PI không nằm trong các phác đồ bậc I và ít được sử dụng ở Việt Nam.

Tỷ lệ đề kháng trên bệnh nhân đã điều trị ARV rất cao ở Hoa Kỳ, lên tới 47,9% năm 2002 [123]. Cũng năm 2002, ở Anh tỷ lệ này là 17% [118]. Tỷ lệ này thấp hơn ở Nam Phi (4,3%) [29], Campuchia (6,7%) [142], Ấn Độ (11,3%) [58], Công gô (7,7% và 15,1%) [57], Côte d'Ivoire (14,2% và 26,6%) [70]. Nhìn chung, tỷ lệ kháng thuốc lây truyền (TDR) trong quần thể bệnh nhân đang điều trị ARV đã công bố ở các nước phát triển cao hơn ở các nước nghèo nguồn lực. Điều này liên quan đến tỷ lệ TDR (kháng thuốc do lây truyền) cao ở các nước phát triển. Tỷ lệ TDR ở Hoa Kỳ được báo cáo nằm trong khoảng 3,4 đến 26% [73],[75],[80],[89],[135], ở châu Âu là 9,1% trong một nghiên cứu thực hiện trên 17 nước [130], trong số đó có Bỉ 29% [146], Pháp 11% [41], Ý 15% [36],[125]. Trong khi đó tỷ lệ TDR ở các nước nghèo nguồn lực tương đối thấp hơn, chủ yếu nằm trong khoảng <5% [20],[29],[152]. Một số báo cáo tại Việt Nam công bố tỷ lệ TDR < 5%, nằm trong nhóm TDR thấp theo quy ước của WHO, là 2,6% [78] ở Hải Phòng

(Ishizaki A – 2009) [48], 1,5% ở Hà Nội (Nguyễn Trần Hiền – 2008) [105] và 2,7% ở Thành phố Hồ Chí Minh (Trương Thị Xuân Liên – 2010) [12]. Có một báo cáo tỉ lệ TDR là 6,4% ở nhóm bệnh nhân đặc biệt là bệnh nhân HIV có lao màng não (Thao Vu-2011) [136]. Kháng nhóm PI hiếm gặp. Tỉ lệ TDR cao ở các nước phát triển có thể được lý giải là do bệnh nhân ở các nước này được tiếp cận điều trị ARV sớm hơn, từ trước giai đoạn áp dụng HAART, thời gian phơi nhiễm với thuốc kéo dài và với nhiều loại thuốc. Sau khi có đột biến đề kháng thuốc, những bệnh nhân này lại tiếp tục làm lan truyền các chủng HIV kháng thuốc ra cộng đồng, gây ra đề kháng lan truyền. Ở những bệnh nhân trước điều trị đã có TDR, các thuốc điều trị không kiểm soát được sự nhân lên của HIV, do vậy tiếp tục chọn lọc thêm các đột biến kháng thuốc, và gây thất bại điều trị. Tuy nhiên, hiện nay tỉ lệ TDR đang giảm dần ngay tại các nước đang phát triển, cùng với xu hướng giảm tỉ lệ mới mắc (incident rate) kháng thuốc, do sử dụng các phác đồ HAART ngay từ đầu, theo dõi chặt chẽ, chuyển phác đồ kịp thời và xét nghiệm kháng thuốc trước điều trị [65],[80],[88]. Ví dụ như, theo báo cáo của Gill và cộng sự (2010) tại Anh, đã có sự giảm một cách ngoạn mục tỉ lệ mới mắc đề kháng thuốc ARV tới > 12 lần trong thời gian 1997-2008, từ 1,73 ca/100 người-tháng điều trị vào năm 1997 xuống còn 0,13 ca/100 người-tháng điều trị vào năm 2008, và cứ khoảng 2-3 năm thì tỉ lệ này giảm một nửa [65].

4.3. Kết quả điều trị của phác đồ kháng vi rút bậc 2

4.3.1. Tỉ lệ tử vong và bỏ điều trị

Tỉ lệ tử vong của bệnh nhân là 5,83%. Các nghiên cứu khác cũng cho kết quả tương tự, bao gồm nghiên cứu của Ferradini cho thấy tỉ lệ duy trì điều trị là 92,8% sau 24 tháng, tỉ lệ tử vong là 4,3% và tỉ lệ bỏ trị là 2,9% [61];

ngiên cứu của Võ Minh Quang năm 2012 có tỉ lệ duy trì điều trị là 89,25% [14]. Tuy nhiên, so với nghiên cứu của tác giả Nguyễn Danh Đức, tỉ lệ tử vong trong nghiên cứu này lại cao hơn (5,83% so với không có tử vong) [10].

4.3.2. Giai đoạn lâm sàng

Kết quả nghiên cứu cho thấy đáp ứng tốt về lâm sàng của bệnh nhân sau 24 tháng điều trị. Tỉ lệ bệnh nhân ở giai đoạn lâm sàng IV giảm từ 30% khi bắt đầu điều trị xuống 3,53% sau 24 tháng điều trị. Có thể thấy rằng, đa phần bệnh nhân có tiến triển tốt về giai đoạn lâm sàng sau 24 tháng điều trị. Tuy nhiên vẫn có tới 7% bệnh nhân có giai đoạn lâm sàng III hoặc IV. Kết quả này tương đồng so với nghiên cứu của tác giả Nguyễn Danh Đức thực hiện từ năm 2008-2012 trên 69 bệnh nhân điều trị phác đồ bậc 2 TDF + 3TC + LPV/r tại Bệnh viện Nhiệt Đới Trung Ương. Trong nghiên cứu trên, tỉ lệ bệnh nhân ở giai đoạn lâm sàng III và IV sau 24 tháng là 9,5% [10] ($p=0.27$). So sánh với một số nghiên cứu tại các nước đang phát triển khác trên thế giới, nghiên cứu của chúng tôi cũng cho kết quả tương tự. Có thể thấy rằng, tại thời điểm thất bại điều trị bậc 1 và bắt đầu chuyển sang điều trị bậc 2, gần một nửa bệnh nhân đều ở giai đoạn lâm sàng III và IV. Điều này có thể lý giải do có tới gần 30% bệnh nhân phát hiện thất bại điều trị ở giai đoạn muộn (thất bại ở cả 3 mặt lâm sàng, miễn dịch và vi rút). Về nguyên nhân xác định thất bại điều trị muộn, nhiều nghiên cứu đã chỉ ra, tại các nước thu nhập thấp và trung bình như Việt Nam, việc theo dõi điều trị bằng tải lượng vi rút chưa được phổ biến. Do đó, nhiều bệnh nhân xác định thất bại điều trị khi tình trạng sức khỏe và miễn dịch đã suy giảm nặng nề.

4.3.3. Số lượng tế bào CD4

Tại thời điểm bắt đầu nghiên cứu, có tới trên một nửa bệnh nhân có $CD4 < 100$ tế bào/cm³, trong đó < 50 tế bào/cm³ chiếm 39,2% và từ 50-100 tế bào/cm³ là 16,7%, chỉ có 8,3% bệnh nhân có số $CD4 > 350$ tế bào/cm³. Sau 6 tháng điều trị, tỉ lệ bệnh nhân có $CD4 < 50$ tế bào/cm³ là 9,2% và từ 50-100 tế bào/cm³ là 15,0%, tỉ lệ bệnh nhân $CD4 > 350$ tế bào/cm³ tăng lên 13,3%. Sau 24 tháng điều trị, chỉ còn 2,4% bệnh nhân có $CD4 < 50$ tế bào/cm³ và 15,5% bệnh nhân từ 50-100 tế bào/cm³. Tỉ lệ bệnh nhân có $CD4 \geq 350$ tế bào/cm³ sau 24 tháng chiếm tới 37,3%. Tuy nhiên, ta thấy rằng vẫn có khoảng 3% bệnh nhân có miễn dịch suy giảm trầm trọng sau 24 tháng. Trong nghiên cứu của Laurent Ferradini thực hiện trên 70 bệnh nhân điều trị phác đồ 2 năm 2010 tại Campuchia, sau 24 tháng điều trị, không có bệnh nhân nào có $CD4 < 50$ tế bào/cm³ [61]. Như vậy, kết quả trong nghiên cứu của chúng tôi cao hơn so với nghiên cứu của tác giả Ferradini ($p=0,07$). Điều này có thể lý giải do tại thời điểm bắt đầu điều trị phác đồ bậc 2, trong nghiên cứu của Ferradini, chỉ 28,6% bệnh nhân có $CD4 < 50$ tế bào/cm³, trong khi đó, nghiên cứu của chúng tôi xác định có tới gần 40% bệnh nhân có $CD4 < 50$ tế bào/cm³. $CD4$ trung bình tăng đều từ 123 tế bào/cm³ tại thời điểm bắt đầu điều trị đến 382 tế bào/cm³ tại thời điểm sau điều trị 24 tháng. Có thể thấy rằng, bệnh nhân có tiến triển tốt về miễn dịch khi chuyển đổi điều trị phác đồ bậc 2. Điều này cũng phù hợp với một số nghiên cứu đã thực hiện như nghiên cứu của tác giả Nguyễn Danh Đức thực hiện năm 2008 trên 69 bệnh nhân điều trị phác đồ bậc 2 tại bệnh viện Nhiệt Đới Trung Ương [10], nghiên cứu của Laurent Ferradini năm 2010 [61] tại Campuchia và nghiên cứu của Barbara Castelnovo năm 2009 40 bệnh nhân tại Uganda [40].

4.3.4. Tải lượng vi rút

Kết quả nghiên cứu cho thấy, tại thời điểm chuyển đổi phác đồ, có tới 77,5% bệnh nhân có tải lượng vi rút >5000 bản sao/ml và 13,3% bệnh nhân có tải lượng nằm trong khoảng từ 1000-5000 bản sao/ml; tải lượng trung bình là khoảng 93,000 bản sao/ml. Kết quả thấp hơn một số nghiên cứu tại Việt Nam, bao gồm nghiên cứu của Nguyễn Danh Đức (129.000 bản sao/ml) và Nguyễn Hữu Chí (279,300 bản sao/ml) [10]. Tuy nhiên các nghiên cứu tương tự trên thế giới lại cho kết quả thấp hơn. Nghiên cứu của tác giả Laurent Ferradini cho thấy tải lượng vi rút tại thời điểm bắt đầu điều trị là 50,119 bản sao/ml [61]; nghiên cứu của Nicholas I. Paton năm 2014 cho kết quả là xấp xỉ 70.000 bản sao/ml [112]; hay nghiên cứu của Nikoloz Chkhartishvili đưa ra kết quả 23,600 bản sao/ml [45]. Sự khác biệt này có thể lý giải do tình trạng thiếu thuốc phác đồ bậc 2 trong giai đoạn trước đây. Điều này khiến bệnh nhân chưa thể chuyển phác đồ điều trị mặc dù có thể xác định thất bại điều trị bậc 1 từ trước đó.

Tại thời điểm ban đầu TLVR trung bình của bệnh nhân là trên 90.000 bản sao/ml. Sau 6 tháng điều trị, TLVR trung bình của bệnh nhân giảm rõ rệt xuống 4828 bản sao/ml và giảm đều đặn sau 12, 18 và 24 tháng (sau 12 tháng, TLVR trung bình là khoảng 3,600 bản sao/ml; sau 18 tháng là khoảng 1,800 bản sao/ml và sau 24 tháng 1,600 bản sao/ml). Kết quả này phù hợp với nghiên cứu trước đó được thực hiện bởi Nguyễn Danh Đức khi sau 6 tháng TLVR của bệnh nhân giảm đáng kể từ 129,000 bản sao/ml xuống còn 16,700 bản sao/ml, các tháng tiếp theo TLVR trung bình của bệnh nhân tiếp tục giảm nhưng không rõ rệt như giai đoạn từ 0 đến 6 tháng [10]. Kết quả nghiên cứu của chúng tôi cũng cho thấy, tại thời điểm ban đầu, có tới 77,5% bệnh nhân có TLVR >5000 bản sao/ml, chỉ có 8,3% bệnh

nhân có TLVR ở dưới ngưỡng phát hiện. Sau 12 tháng điều trị, tỉ lệ TLVR > 5000 bản sao/ml giảm xuống rõ rệt còn 7,5%, tỉ lệ dưới ngưỡng phát hiện tăng đáng kể tới 45,0%. Sau 24 tháng, chỉ còn 3,3% bệnh nhân có TLVR > 5000 bản sao/ml, tỉ lệ bệnh nhân ở dưới ngưỡng đạt 77,6%. Các nghiên cứu khác trên thế giới và Việt Nam cũng cho kết quả tương tự khi nghiên cứu của Nguyễn Danh Đức nhận thấy tỉ lệ bệnh có TLVR > 5000 bản sao/ml giảm từ 81% xuống 8%, sau 12 tháng giảm chỉ còn 5,6%. Nghiên cứu của Matthew P. Fox tại Nam Phi năm 2010 trên 328 bệnh nhân chỉ ra sau 12 tháng điều trị có 77% bệnh nhân có TLVR < 400 bản sao/ml [62]. Nghiên cứu của Ferradini đưa ra kết quả sau 24 tháng điều trị, tỉ lệ bệnh nhân có TLVR dưới ngưỡng phát hiện < 250 bản sao/ml là 92,3% [61] ($p=0,01$). Nghiên cứu của Paton năm 2014 xác định rằng sau 96 tuần điều trị (tương đương 24 tháng), tỉ lệ các nhóm bệnh nhân có TLVR < 50 bản sao/ml đạt từ 73-74% ($p=0,09$). Hay nghiên cứu của Olukemi Osinusi-Adekanmbi cũng có kết quả tương đồng khi tại thời điểm 24 tháng điều trị phác đồ bậc 2, tỉ lệ bệnh nhân đáp ứng tốt về vi rút là 91,3% [108] ($p=0,02$).

4.3.5. Một số kết quả khác

4.3.5.1. Kết quả về BMI và cân nặng

Chỉ số khối cơ thể (BMI) của bệnh nhân cũng có những tiến triển tốt sau khi chuyển đổi điều trị phác đồ bậc 2. Cụ thể, tại thời điểm ban đầu, có tới 25,8% bệnh nhân bị thiếu cân. Sau 6 tháng, tỉ lệ này giảm xuống 16,7% và tiếp tục giảm trong những thời điểm tiếp theo. Sau 12 tháng là 15,4%, sau 18 tháng là 11,8% và sau 24 tháng là 14,1%. Tỉ lệ bệnh nhân có BMI trong mức bình thường tăng dần, từ 71,7% tại thời điểm ban đầu lên 80,8% sau 6 tháng và đạt tỉ lệ 81,2% sau 24 tháng điều trị. Một số nghiên cứu đã chỉ ra sự liên

quan giữa BMI và tình trạng miễn dịch lâm sàng, vi rút cũng như chất lượng cuộc sống ở bệnh nhân HIV/AIDS [33],[144]. Trong nghiên cứu này, chúng tôi nhận thấy rằng vẫn còn một tỉ lệ không nhỏ bệnh nhân ở trong tình trạng thiếu cân kéo dài (11% - 17%). Điều này có thể gây ảnh hưởng tiêu cực đến tình trạng sức khỏe và hiệu quả điều trị của bệnh nhân. Nhiều nghiên cứu cũng chỉ ra việc chăm sóc dinh dưỡng và chế độ vận động đóng vai trò quan trọng trong việc quyết định BMI của bệnh nhân HIV/AIDS [83],[86],[110],[138]. Như vậy, trong thời gian tới, điều trị HIV cần chú trọng nhiều hơn vào quá trình chăm sóc dinh dưỡng cũng như chế độ ăn uống của bệnh nhân.

4.3.5.2. Kết quả về huyết học

Về bạch cầu, tại thời điểm ban đầu, có gần 65,0% bệnh nhân có chỉ số bạch cầu bình thường. Sau 6 tháng điều trị, tỉ lệ này tăng lên 87,0% và sau 24 tháng, tỉ lệ bệnh nhân có bạch cầu bình thường là 87,9%.

Về Hemoglobin, thời điểm ban đầu chỉ khoảng một nửa bệnh nhân có chỉ số hemoglobin trong mức bình thường. Qua điều trị, tỉ lệ này tăng theo thời gian, 72,0% sau 6 tháng, 77,0% sau 18 tháng và 79,5% sau 24 tháng.

Tiếp theo về chỉ số tiểu cầu, tại thời điểm ban đầu, tỉ lệ bệnh nhân có tiểu cầu ở mức bình thường là trên 75,6%, có 5,0% bệnh nhân có tiểu cầu giảm <100 và 17,0% giảm dưới 100-150; 2,5% có tiểu cầu tăng >450. Sau điều trị 6, 12, 18 và 24 tháng, tỉ lệ bệnh nhân có tiểu cầu bình thường tăng lên 81,5%, 88,0%, 90,0% và 90,4%. Sau 24 tháng, tỉ lệ bệnh nhân có tiểu cầu giảm <150 ở mức dưới 10,0%, không có bệnh nhân nào có tiểu cầu tăng.

Như vậy có thể thấy rằng, sau khi chuyển sang điều trị phác đồ bậc 2, đa phần bệnh nhân đều có đáp ứng tốt xét trên các chỉ số huyết đồ. Tuy nhiên, trong khuôn khổ nghiên cứu, chúng tôi không đề cập sâu đến khía cạnh

này. Mặc dù vậy, nghiên cứu này cũng cung cấp một số bằng chứng ban đầu cho các nghiên cứu tiếp theo muốn tìm hiểu sâu hơn về các yếu tố liên quan cũng như các thay đổi về huyết động máu trong quá trình điều trị cho bệnh nhân HIV/AIDS.

4.3.5.3. Kết quả về sinh hóa

Đánh giá sự thay đổi mức độ tăng men gan ALT trong quá trình điều trị ARV bậc 2, tại thời điểm ban đầu, chỉ 27,73% bệnh nhân có ALT bình thường. Tỷ lệ này tăng đáng kể sau 6 tháng điều trị (48,33%) và duy trì ở mức từ 47%-52% những tháng tiếp theo. Sau 24 tháng, tỷ lệ bệnh nhân có ALT bình thường là 51,81%. Trong khi đó, tỷ lệ tăng men gan chiếm tới hơn 70% bệnh nhân tại giai đoạn ban đầu. Sau đó, giảm xuống 48,33% trong 6 tháng tiếp theo. Và sau 24 tháng, tỷ lệ bệnh nhân có men gan tăng 48,19%. Như vậy, có thể thấy điều trị ARV bậc 2 có thể có sự liên quan đến giảm tỷ lệ tăng men gan ở bệnh nhân. Kết quả này cũng phù hợp với nghiên cứu của tác giả Nguyễn Danh Đức, khi tỷ lệ bệnh nhân có men gan tăng độ 3 và độ 4 giảm dần sau 12 tháng điều trị, và sau 18 tháng, chỉ còn bệnh nhân tăng men gan ở mức độ 1 [10]. Tuy nhiên, một số nghiên cứu đã thực hiện và cũng như khuyến cáo của các nhà cung cấp thuốc lại cho rằng ARV có thể gây các tổn thương ở gan và làm tăng men gan [60],[64],[101],[113]. Do đó các nghiên cứu sâu hơn là cần thiết để xác định rõ tác động của ARV đến chức năng gan cũng như đề xuất biện pháp điều trị thích hợp.

4.3.5.4. Đánh giá tuân thủ điều trị

Kết quả đánh giá tuân thủ điều trị của bệnh nhân trong thời gian điều trị bậc 2 cho thấy, tại thời điểm ban đầu, tỷ lệ bệnh nhân có tuân thủ điều trị tốt là 86,44%, 13,56% bệnh nhân tuân thủ điều trị ở mức trung bình, không có bệnh

nhân nào tuân thủ kém. Tỷ lệ bệnh nhân tuân thủ điều trị tốt tăng dần qua thời gian. Sau 24 tháng, có trên 96% bệnh nhân tuân thủ điều trị tốt, không có bệnh nhân tuân thủ kém hoặc không tuân thủ. Có thấy rằng, bệnh nhân tuân thủ điều trị tốt trong suốt thời gian điều trị đạt tỷ lệ cao. Như đã trình bày ở trên, việc giám sát tuân thủ của bệnh nhân theo cách làm hiện nay còn nhiều bất cập. Đánh giá tuân thủ chủ yếu dựa vào bệnh nhân tự khai báo. Trong khi đó, bệnh nhân thường có xu hướng báo cáo tốt về tình trạng tuân thủ của mình, do lo sợ bị phê bình và bị loại khỏi chương trình điều trị miễn phí [148]. Kết quả này gợi ý rằng, thời gian tới, chúng ta cần xây dựng bộ tiêu chuẩn đầy đủ và khách quan để đánh giá được chính xác nhất mức độ tuân thủ điều trị của bệnh nhân.

4.4. Tình trạng kháng thuốc và kiểu gen kháng thuốc

4.4.1. Tỷ lệ phát hiện kháng thuốc

Nghiên cứu của chúng tôi là nghiên cứu đầu tiên theo dõi tiến triển về kháng thuốc của bệnh nhân điều trị ARV bậc 2 theo thời gian. Sau 6 tháng điều trị, tỷ lệ phát hiện đề kháng NRTI hoặc của bệnh nhân giảm từ 88,61% xuống 16,46%, phần lớn do bệnh nhân có đáp ứng tốt với điều trị với số tải lượng vi rút đạt dưới ngưỡng phát hiện. Sau 24 tháng điều trị, chỉ có 2 bệnh nhân được xác định kháng 2 nhóm thuốc này. Trong nhóm bệnh nhân mắc đề kháng thuốc nhóm NRTI, tại thời điểm bắt đầu điều trị, ABC là thuốc có tỷ lệ kháng cao nhất với 37,97% kháng cao, 24,05% kháng vừa và 25,32% kháng thấp. Tiếp đến là Lamivudin, đây cũng là thuốc có tỷ lệ kháng cao cao nhất trong các thuốc thuộc nhóm NRTI. Thuốc có tỷ lệ kháng thấp nhất là TDF, chỉ có khoảng 60% mắc kháng ở thuốc này. Ở các bệnh nhân điều trị 24 tháng, chỉ phát hiện 2 trường hợp kháng các thuốc NRTI. Trong nhóm bệnh nhân

điều trị 24 tháng, chỉ xuất hiện 4 trường hợp kháng mới NRTI. Trong đó, 2 trường hợp xuất hiện sau 6 tháng và 2 trường hợp xuất hiện sau 24 tháng. Với nhóm bệnh nhân kháng NNRTI, tỉ lệ kháng hai thuốc EFV và NVP đều rất cao. Trong đó, tại thời điểm ban đầu, có tới 84.81% bệnh nhân kháng cao đối với NVP và 60,53% bệnh nhân kháng cao đối với EFV. Kết quả cũng cho thấy, có 4 bệnh nhân kháng mới với NNRTI. Đây cũng chính là 4 bệnh nhân kháng mới NRTI đã đề cập ở trên. Tuy tỉ lệ này là rất thấp, nhưng cũng rất đáng lưu ý bởi hiện tại chúng ta chưa có dịch vụ cung cấp điều trị ARV phác đồ bậc 3. Kết quả về đề kháng nhóm thuốc PI là rất quan trọng, bởi hiện tại LVP/r là thuốc thuộc nhóm PI duy nhất và đồng thời là thuốc bậc 2 duy nhất được cung cấp tại Việt Nam. Trong nghiên cứu của chúng tôi, chỉ có 3 bệnh nhân được xác định là kháng PI trong quá trình điều trị, trong đó có 1 bệnh nhân kháng tại thời điểm sau 12 tháng và 2 bệnh nhân kháng tại thời điểm sau 18 tháng. Điều này có thể lý giải do các thuốc nhóm PI ít được sử dụng ở Việt Nam, và kháng thuốc PI lây truyền ở Việt Nam cũng rất hiếm gặp. Tỉ lệ TC-DR được Richman (2004) báo cáo là 13% theo kết quả nghiên cứu của CSUS (*Centre for the Study of the United States* – Trung tâm nghiên cứu Hoa Kỳ) ở bệnh nhân Hoa Kỳ, lấy mẫu ngẫu nhiên 1797 bệnh nhân đại diện cho 132500 bệnh nhân nhiễm HIV từ 1996-1998 [123]. Tác giả Napravnik S (2007) tại Hoa Kỳ đánh giá tỉ lệ này là 8% khi nghiên cứu ở 1587 bệnh nhân năm 2006 [103]. Cheung PK và cộng sự báo cáo tỉ lệ TC-DR là 7% khi tổng hợp các kết quả xét nghiệm kháng thuốc của bệnh nhân thất bại điều trị với ARV ở British Columbia, Canada từ 6/1996 đến 12/2003 [43]. Tỉ lệ TC-DR ở Anh được đánh giá là 4% (tác giả Phillips – 2005) [116] và 6,6% (tác giả Jones R – 2008) [82]. Zaccarelli theo dõi 623 bệnh nhân thất bại virus ở Italia từ 6/1999 đến 6/2002 thấy 50,9% bệnh nhân có đề kháng ít nhất một nhóm thuốc ARV

và tỉ lệ TC-DR là 3,9% [155]. Điều này có thể lý giải do ở các nước phát triển nêu trên, điều trị ARV được bắt đầu sớm, với các phác đồ ban đầu có một thuốc ARV đơn độc, hoặc hai thuốc trong đó có một thuốc PI, và ở giai đoạn HAART hiện nay các thuốc PI vẫn được sử dụng rộng rãi trong các phác đồ bậc một. Tuy nhiên từ khi thực hiện chiến lược HAART, với sự phối hợp ba thuốc ARV ngay từ lúc khởi đầu điều trị, tỉ lệ đề kháng các thuốc ARV trong đó có nhóm PI và tỉ lệ TC-DR bắt đầu giảm xuống. Phillips AN (2007) và cộng sự nhận thấy tỉ lệ thất bại điều trị với phác đồ ba thuốc thuộc ba nhóm khác nhau (một NRTI, một NNRTI, một PI) ở Anh giảm dần khi theo dõi dọc 7916 bệnh nhân, với thời gian theo dõi là 27441 người-năm điều trị [117]. Mascolini M (2008) đã báo cáo tỉ lệ TC-DR giảm một nửa (từ 30,2% năm 2002 xuống 15,8% năm 2005, có ý nghĩa thống kê với $p < 0,001$) ở Catalonia, Tây Ban Nha [97].

4.4.2. Kiểu gen kháng thuốc

Tại thời điểm bắt đầu điều trị, đột biến M184V chiếm tỉ lệ rất cao. Có tới gần 80% bệnh nhân có đột biến này trong số 79 bệnh nhân được làm gen kháng thuốc. Tỉ lệ đột biến M184V trong số bệnh nhân thất bại virus là 86% trong nghiên cứu của Trương Thị Xuân Liên [12] và khoảng 90% trong nghiên cứu của tác giả Trần Thị Phương Thúy [16]. Các nghiên cứu trên bệnh nhân HIV chưa điều trị ở Miền Bắc Việt Nam đều không phát hiện thấy đột biến này trong quần thể bệnh nhân nghiên cứu (Nguyễn Trần Hiền - 2008 [105] và Ishizaki A - 2009) [78]. Điều này có thể lý giải do Lamivudine đều có trong tất cả các phác đồ bậc một, trong khi đó đây là loại thuốc chọn lọc cho đột biến này. Lamivudin là thuốc được sử dụng rất nhiều ở Việt nam để điều trị viêm gan B mạn tính là một bệnh có tỉ lệ mắc cao trong dân số. Thuốc này được coi là có hàng rào kháng thuốc kém và có tỉ lệ kháng thuốc cao rất

nhanh sau khi bắt đầu điều trị viêm gan B mạn tính, lên tới 14-32% sau 1 năm điều trị [90]. Tuy nhiên kháng lamivudin trong điều trị HIV/AIDS do đột biến M184V trỗi lên chậm hơn nhiều so với trong điều trị viêm gan virus B, với tỉ lệ mới mắc trong nghiên cứu này là 29/1000 người/năm, có thể lý giải do việc dùng kết hợp 3 thuốc và với liều cao hơn trong điều trị viêm gan B. Tỉ lệ cao đột biến M184V cũng khác biệt rõ rệt với nghiên cứu của Liying Ma (2007), nghiên cứu tại Trung Quốc trên 16 bệnh nhân thất bại điều trị được giải mã gen, không phát hiện trường hợp nào có đột biến M184V, do phác đồ điều trị trước thất bại đều không có lamivudine [92], nên không có áp lực của thuốc này để chọn lọc đột biến M184V. Một số nghiên cứu khác ở Trung Quốc trên bệnh nhân được điều trị bậc một với AZT-ddI-NVP cũng không phát hiện đột biến này [154]. Sau 6 tháng điều trị, đột biến này vẫn chiếm tỉ lệ cao nhất với 15.19% số bệnh nhân được làm gen kháng thuốc. Ở nhóm bệnh nhân được điều trị 24 tháng, vẫn còn 2 bệnh nhân mắc đột biến này.

Đột biến TAM được xác định ở bệnh nhân trong nghiên cứu này gồm K70R và K219E với tỉ lệ khá cao (20,25% và 13,95%). Trong một số kết quả nghiên cứu và báo cáo tại Việt Nam, tỉ lệ xuất hiện đột biến TAM cũng ở mức cao: trong nghiên cứu của Liên TTX là 57,6% và 72,7% trong nghiên cứu của Võ Thị TN. Đột biến M184V không có tương quan với tải lượng HIV $\geq 10^4$ bản sao/ml, nhưng tỉ lệ có TAM ở nhóm bệnh nhân có tải lượng HIV $\geq 10^4$ bản sao/ml cao hơn trong nhóm còn lại, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với $p < 0,01$ (bảng 3.19). Kết quả này cũng tương tự kết luận của Sungkanuparph (2007), nghiên cứu trên 98 bệnh nhân thất bại điều trị với phác đồ 1a (3TC, d4T, NVP) tại Thái Lan [134]. Nghiên cứu về tỉ lệ mắc các đột biến TAM ở 339 bệnh nhân thất bại điều trị với một phác đồ có chất tương tự thymidin thuộc nhiều nước châu Âu tham gia chương trình EuroSIDA, tác giả Cozzi-

Lepzi và cộng sự (2009) [49] nhận thấy các đột biến TAM này không mất đi nếu sau khi đã có thất bại điều trị bệnh nhân vẫn tiếp tục được điều trị với chính thuốc tương tự thymidin đã dùng. Cozzi-Lepzi cũng đánh giá tỉ lệ mắc mới các TAM là tương đối thấp, chỉ là 1 đột biến TAM cho 4,3 năm điều trị, tuy vậy vẫn sẽ là vấn đề cần lưu ý ở các nước có nguồn lực hạn chế, khi mà bệnh nhân thường được phát hiện thất bại điều trị muộn, khi đã có biểu hiện thất bại lâm sàng và/hoặc miễn dịch [49]. Một tổng kết của bác sĩ Gupta (2009) trên 10 điểm nghiên cứu áp dụng khuyến cáo điều trị của WHO cho các nước nghèo nguồn lực (trong đó có Việt Nam) ở châu Á, châu Âu và châu Mỹ trong thời gian 2001-2009 có kết luận là tỉ lệ bệnh nhân có ít nhất một đột biến TAM là 27,8% ở các nhóm bệnh nhân không được theo dõi tải lượng virus thường xuyên, cao hơn có ý nghĩa thống kê ($p < 0,001$) so với nhóm được theo dõi thường xuyên (12,8%) [68]. Các đột biến TAM đã được biết là liên quan tới kháng thuốc với tất cả các thuốc nhóm NRTI, và thường xuất hiện muộn hơn M184V. May mắn là, đột biến M184V đi kèm với TAM có tác dụng ức chế sự nhân lên của virus mang TAM, do vậy làm giảm bớt khả năng chủng virus HIV-1 kháng thuốc này trội lên trong quần thể [81]. Như vậy, một khi đã có đề kháng thuốc gây thất bại virus mà không được phát hiện hoặc không được đổi phác đồ phù hợp, sẽ tiếp tục phát sinh các đột biến mới làm trầm trọng thêm tình trạng đa kháng thuốc, gây khó khăn cho việc lựa chọn phác đồ phù hợp sau này.

Đột biến K65R có vai trò trong đề kháng TDF gặp với tỉ lệ khá cao, khoảng 10% bệnh nhân được làm gen kháng thuốc. Mặc dù nhiều bệnh nhân có đột biến K65RR, nhưng tỉ lệ kháng TDF lại thấp nhất trong số các thuốc thuộc nhóm NRTI. Tuy nhiên, đây vẫn là một vấn đề đáng lưu tâm với công tác điều trị khi Quyết định sửa đổi và bổ sung Hướng dẫn 2009 của Bộ y tế về

điều trị HIV/AIDS (tháng 11/2011), TDF đã trở thành thuốc được ưu tiên lựa chọn cho các phác đồ ARV bậc một.

Các đột biến đề kháng NNRTI hay gặp nhất là Y181C (40,5%), K103N (25,3%) và V108i (16,5%). Y181C và K103N đều là các đột biến liên quan đến đề kháng chéo trong nhóm NNRTI. Điều này lý giải cho tình trạng bị đề kháng cao của hầu hết các thuốc trong nhóm NNRTI. Kết quả tương tự cũng được tìm thấy trong một số nghiên cứu khác tại Việt Nam: theo tác giả Võ Thị TN, 16% bệnh nhân có mắc đột biến K103N; tỉ lệ này là 32% trong nghiên cứu của tác giả TTX Liên [12]; tỉ lệ mắc đột biến Y181C tương ứng với 2 tác giả trên là 56% và 51%.

Các đột biến đề kháng PI khá hiếm gặp. Tại thời điểm bắt đầu điều trị, có 6,3% bệnh nhân mắc đột biến L89M và 5,1% bệnh nhân mắc đột biến I13V. Tỉ lệ thấp các đề kháng nhóm PI là một yếu tố thuận lợi trong quá trình điều trị. Tuy nhiên, hiện tại, chúng ta mới chỉ cung cấp duy nhất thuốc LVP/r trong nhóm PI. Thời gian sắp tới vẫn cần bổ sung thêm các thuốc thuộc nhóm PI để thay thế khi bệnh nhân xuất hiện kháng thuốc.

KẾT LUẬN

Qua nghiên cứu 120 bệnh nhân tham gia điều trị phác đồ bậc 2 tại khoa Truyền nhiễm Bệnh viện Bạch Mai và Bệnh viện Nhiệt đới Trung Ương, chúng tôi đưa ra các kết luận như sau:

1. Kết quả về kháng thuốc và gen kháng thuốc ở bệnh nhân thất bại điều trị bậc 1

- Tỷ lệ bệnh nhân thất bại điều trị bậc 1 mắc đề kháng các thuốc nhóm NRTI và NNRTI là 88,61% tại thời điểm bắt đầu điều trị.

- Trong nhóm NRTI, Lamivudin là thuốc có tỷ lệ kháng cao nhất với 82,9%, tiếp đến là AZT (42,1%), ABC (39,5%), và cuối cùng là TDF với 10,5%. TDF cũng đồng thời là thuốc có tỷ lệ nhạy cảm cao nhất với 38,2%, thấp nhất là ABC (9,2%).

- Tỷ lệ cao các bệnh nhân có đề kháng với cả 2 thuốc thuộc nhóm NNRTI. Trong đó, NVP có tỷ lệ kháng cao là 88,2%, chỉ có 7,9% nhạy cảm. Tương tự, EFV có tới 60,5% có đề kháng cao, 30,3% có đề kháng vừa, tỷ lệ nhạy cảm chỉ chiếm 7,9%.

- Trong nhóm đột biến chính, M184V có tỷ lệ cao nhất với 75,9%, tiếp đến là K70R với 20,2%, K219E (13,9%) và cuối cùng là D67GV (5,1%). Trong nhóm đột biến phụ, K65R có tỷ lệ cao nhất với 10,1%.

- Trong nhóm đột biến chính, K103N có tỷ lệ cao nhất với 25,32%, tiếp đến là V108I với 14,64% và cuối cùng là P225HP (2,53%). Trong nhóm đột biến phụ, Y181C chiếm tỷ lệ cao nhất với 40,51%.

- Tỷ lệ kháng PI khá hiếm gặp. Tại thời điểm ban đầu chỉ có 1 bệnh nhân xác định kháng thuốc nhóm PI.

2. Kết quả điều trị ARV phác đồ bậc 2

- Tỷ lệ bệnh nhân còn duy trì điều trị sau khi kết thúc nghiên cứu tháng là 94,17%, có 7 trường hợp tử vong.

- Về hiệu quả điều trị theo lâm sàng, tỷ lệ bệnh nhân ở giai đoạn lâm sàng I tăng dần và ổn định theo thời gian, ban đầu là 55% và sau 24 tháng là 91,76%. Tỷ lệ bệnh nhân ở giai đoạn lâm sàng IV giảm từ 30% khi bắt đầu điều trị xuống 3,53% sau 24 tháng điều trị.

- Về hiệu quả điều trị theo số lượng tế bào CD4, số lượng tế bào CD4 trung bình tăng đều từ 122,96 tế bào/1 cm³ tại thời điểm bắt đầu điều trị đến 381,61 tế bào/1 cm³ tại thời điểm sau điều trị 24 tháng.

- Về hiệu quả điều trị theo tải lượng vi rút, tại thời điểm ban đầu, tải lượng vi rút trung bình của bệnh nhân là trên 90.000 bản sao/mL. Sau 6 tháng điều trị, tải lượng vi rút của bệnh nhân giảm rõ rệt xuống 4828 bản sao/mL và giảm đều đặn sau 12, 18 và 24 tháng.

- Tại thời điểm ban đầu, có trên 25% bệnh nhân ở tình trạng thiếu cân và 72% ở tình trạng bình thường. Các tháng tiếp theo, tỷ lệ bệnh nhân bình thường có xu hướng tăng và đến 24 tháng điều trị, có 82% bệnh nhân ở tình trạng bình thường, 14% bệnh nhân thiếu cân và 5% bệnh nhân thừa cân.

- Sau 6 tháng điều trị, tỷ lệ phát hiện đề kháng NRTI hoặc của bệnh nhân giảm từ 88,61% xuống 16,46%, phần lớn do bệnh nhân có đáp ứng tốt với điều trị với số tải lượng vi rút đạt dưới ngưỡng phát hiện. Sau 24 tháng điều trị, chỉ có 2 bệnh nhân được xác định kháng 2 nhóm thuốc này.

- Tỷ lệ bệnh nhân phát hiện có đề kháng với nhóm thuốc PI thấp, chỉ có 3 bệnh nhân được xác định là kháng PI trong quá trình điều trị, trong đó có 1 bệnh nhân kháng tại thời điểm sau 12 tháng và 2 bệnh nhân kháng tại thời điểm sau 18 tháng.

KHUYẾN NGHỊ

1. Điều trị ARV bậc 2 có hiệu quả rõ rệt về lâm sàng, miễn dịch và vi rút đối với bệnh nhân đã thất bại điều trị bậc 1. Do đó, cần phát hiện sớm và chuyển đổi điều trị ARV bậc 2 kịp thời cho các bệnh nhân phát hiện có thất bại điều trị bậc 1.
2. Mở rộng việc thực hiện xét nghiệm tải lượng HIV thường quy thay thế cho xét nghiệm CD4 thường quy để phát hiện sớm thất bại điều trị.
3. Cần đưa hoạt động xét nghiệm gen kháng thuốc vào thường quy để phát hiện sớm các trường hợp kháng thuốc nhằm đưa ra phác đồ điều trị phù hợp.
4. Cần sớm bổ sung thêm các thuốc thuộc nhóm PI để có nhiều lựa chọn điều trị hơn trong trường hợp LPV/r kháng thuốc.

DANH MỤC CÁC CÔNG TRÌNH NGHIÊN CỨU KHOA HỌC CÓ LIÊN QUAN ĐẾN LUẬN ÁN

1. Đoàn Thu Trà, Trịnh Thị Ngọc, Nguyễn Ngọc Quang và cộng sự (2015), “Một số đặc điểm của bệnh nhân HIV bắt đầu điều trị ART phác đồ bậc II tại Hà Nội”, *Tạp chí Y Dược lâm sàng 108*, số 4.
2. Đoàn Thu Trà, Trịnh Thị Ngọc, Nguyễn Ngọc Quang và cộng sự (2015), “Một số kết quả điều trị của bệnh nhân HIV/AIDS điều trị ART phác đồ bậc II tại Hà Nội”, *Tạp chí Y Dược lâm sàng 108*, số 4.
3. Đoàn Thu Trà, Trịnh Thị Ngọc, Nguyễn Ngọc Quang và cộng sự (2016), “Đặc điểm kháng thuốc và gen đề kháng thuốc của bệnh nhân HIV/AIDS bắt đầu điều trị ARV phác đồ bậc 2 tại Hà Nội”, *Tạp chí Y Dược lâm sàng 108*, số 12.
4. Đoàn Thu Trà, Trịnh Thị Ngọc, Nguyễn Ngọc Quang và cộng sự. (2016) “Tình trạng dinh dưỡng của bệnh nhân HIV/AIDS bắt đầu điều trị phác đồ bậc 2”. *Tạp chí Y học lâm sàng*, số 94; tr: 68-74.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

TIẾNG VIỆT

1. Bộ Y tế (2005), *Hướng dẫn chẩn đoán và điều trị nhiễm HIV/AIDS*.
2. Bộ Y tế (2006), *Chương trình hành động chăm sóc, hỗ trợ và điều trị HIV/AIDS giai đoạn 2006-2010*.
3. Bộ Y tế (2009), *Hướng dẫn chẩn đoán và điều trị HIV/AIDS*.
4. Bộ Y tế (2011), *Sửa đổi bổ sung một số nội dung về hướng dẫn chẩn đoán điều trị HIV/AIDS*.
5. Bộ Y tế (2016), *Báo cáo công tác phòng, chống HIV/AIDS năm 2015*.
6. Nguyễn Hữu Chí (2007), *Đặc điểm kháng ARV của bệnh nhân AIDS thất bại điều trị với HAART tại Bệnh viện Bệnh Nhiệt đới*. Luận án BSCK II, Đại học Y-Dược thành phố Hồ Chí Minh.
7. Nguyễn Hữu Chí và Nguyễn Trần Chính (2008), "Đặc điểm kháng ARV của bệnh nhân AIDS thất bại điều trị với phác đồ ARV bậc 1 tại Bệnh viện Nhiệt đới TP. Hồ Chí Minh", *Y Học TP. Hồ Chí Minh*. **12(1-2008)**, tr. 1-9.
8. Chính phủ (2012), *Phê duyệt chiến lược quốc gia phòng chống HIV/AIDS đến năm 2020 và tầm nhìn 2030*.
9. Cục phòng chống HIV/AIDS (2013), *Kết quả giám sát trọng điểm và giám sát hành vi 2012*.
10. Nguyễn Danh Đức (2012), *Đánh giá kết quả điều trị của phác đồ ARV bậc 2 TDF + 3TC + LPV/r ở bệnh nhân HIV/AIDS tại Bệnh viện Bệnh Nhiệt đới Trung Ương (2008 – 2012)*. Luận văn BSNT, Đại học Y Hà Nội.
11. Nguyễn, Văn Kính (2006), *Triển khai mô hình tư vấn, chăm sóc và hỗ trợ toàn diện cho người nhiễm HIV/AIDS, Hội nghị quốc gia về quản lý, chăm sóc và điều trị HIV/AIDS tháng 5/2006*.

12. Trương Thị Xuân Liên, Huỳnh Hoàng Khánh Thư và Lương Thu Trâm (2010), "HIV kháng thuốc trên bệnh nhân nhiễm HIV tại thành phố Hồ Chí Minh", *Y học thực hành*, **742**, tr. 418-422.
13. Trương Thị Xuân Liên (2010), Đặc điểm HIV kháng thuốc trên bệnh nhân nhiễm HIV tại thành phố Hồ Chí Minh, *Hội nghị Quốc gia về phòng, chống HIV/AIDS năm 2010*.
14. Võ Minh Quang (2012), Điều trị phác đồ ARV bậc 2 tại Bệnh viện Nhiệt đới Thành phố Hồ Chí Minh, *Hội nghị khoa học lâm sàng HIV/AIDS Việt Nam*.
15. Trần Thị Phương Thúy (2012), *Nghiên cứu tình trạng HIV kháng thuốc ARV trên bệnh nhân HIV/AIDS điều trị ARV tại Bệnh viện Bệnh Nhiệt đới Trung ương*, Luận án Tiến sĩ, Viện NCKH Y Dược Lâm Sàng 108.
16. Trần Thị Phương Thúy và Nguyễn Văn Kính (2011), "Tìm hiểu đặc điểm kháng thuốc kiểu gen của HIV phân lập từ bệnh nhân đang điều trị ARV phác đồ bậc 1", *Y học thực hành*, **781**, tr.182-184
17. UNAIDS (2016), *Báo cáo cập nhật tình hình dịch HIV/AIDS toàn cầu năm 2015*.

TIẾNG ANH

18. Arteaga Castillo et al. (2007), "HIV transmitted drug resistance in adult and pediatric populations in Panama.", *Revista Panamericana de Salud Pública*. **30(6)**, pp. 649-656.
19. Aweeka F. et al. (1999), "Failure to detect nelfinavir in the cerebrospinal fluid of HIV-1--infected patients with and without AIDS dementia complex", *J Acquir Immune Defic Syndr Hum Retrovirol*. **20(1)**, pp. 39-43.

20. Ayouba A. et al. (2009), "Low prevalence of HIV type 1 drug resistance mutations in untreated, recently infected patients from Burkina Faso, Cote d'Ivoire, Senegal, Thailand, and Vietnam: the ANRS 12134 study", *AIDS Res Hum Retroviruses*. **25(11)**, pp. 1193-1196.
21. Back N. K. et al. (1996), "Reduced replication of 3TC-resistant HIV-1 variants in primary cells due to a processivity defect of the reverse transcriptase men", *EMBO J*. **15(5)**, pp. 4040-4049.
22. Bangsberg D. R. et al. (2000), "Adherence to protease inhibitor, HIV-1 viral load and development of drug resistance in an indigent population", *AIDS*. **14(4)**, pp. 357-366.
23. Bangsberg D. R. et al. (2001), "Non-adherence to highly active antiretroviral therapy predicts progression to AIDS", *AIDS*. **15(9)**, pp. 1181-1183.
24. Bangsberg D. R. et al. (2003), "High levels of adherence do not prevent accumulation of HIV drug resistance mutations", *AIDS*. **17(13)**, pp. 1925-1932.
25. Bangsberg D. R. et al. (2006), "Adherence-resistance relationships for protease and non-nucleoside reverse transcriptase inhibitors explained by virological fitness", *AIDS*. **20(2)**, pp. 223-231.
26. Bangsberg D. R., Kroetz, D. L., and Deeks S. G. (2007), "Adherence-resistance relationships to combination HIV antiretroviral therapy", *Curr HIV/AIDS Rep*. **4(2)**, pp. 65-72.
27. Barbour J. D. et al. (2002), "Evolution of phenotypic drug susceptibility and viral replication capacity during long-term virologic failure of protease inhibitor therapy in human immunodeficiency virus-infected adults", *J Virol*. **76(21)**, pp. 11104-11112.

28. Bennett D. E., et al. (2008), "The World Health Organization's global strategy for prevention and assessment of HIV drug resistance", *Antivir Ther.* **13(Suppl 2)**, pp. 1-13.
29. Bertagnolio Silvia, et al. (2012), "Determinants of HIV drug resistance and public health implications in low- and middle-income countries", *Antiviral Therapy.* **17(6)**, pp. 941-53.
30. Birk M., Svedhem V., and Sonnerborg, A. (2001), "Kinetics of HIV-1 RNA and resistance associated mutations after cessation of antiretroviral combination therapy", *AIDS.* **15(11)**, pp. 1359-1368.
31. Bisson G. P. et al. (2008), "Pharmacy refill adherence compared with CD4 count changes for monitoring HIV-infected adults on antiretroviral therapy", *Plos Med.* **5(5)**, pp. e109.
32. Bontell I. et al. (2012), "Transmitted drug resistance and phylogenetic analysis of HIV CRF01_AE in Northern Vietnam", *Infect Genet Evol.* **12(2)**, pp. 448-452.
33. Boodram B. et al. (2009), "Prevalence and correlates of elevated body mass index among HIV-positive and HIV-negative women in the Women's Interagency HIV Study", *AIDS Patient Care STDS.* **23(12)**, pp. 1009-1016.
34. Boulle A. et al. (2008), "Outcomes of nevirapine and efavirenz based antiretroviral therapy when coadministered with rifampicin based antitubercular therapy", *JAMA.* **300(5)**, pp. 530-539.
35. Boyer S. et al. (2011), "Non adherence to antiretroviral treatment and unplanned treatment interruption among people living with HIV/AIDS in Cameroon: individual and healthcare supply related factors", *Soc Sci Med.* **72(8)**, pp. 1383-1392.

36. Bracciale L. et al. (2009), "Prevalence of transmitted HIV-1 drug resistance in HIV-1-infected patients in Italy: evolution over 12 years and predictors", *J Antimicrob Chemother.* **64(3)**, pp. 607-615.
37. Brenner B. G. et al. (2002), "Persistence and fitness of multidrug resistant human immunodeficiency virus type 1 acquired in primary infection ", *J Virol.* **76(4)**, pp. 1753-1761.
38. Bunupuradah T. et al. (2011), "Etravirine and rilpivirine resistance in HIV-1 subtype CRF01_AE-infected adults failing non-nucleoside reverse transcriptase inhibitor-based regimens", *Antivir Ther.* **16(7)**, pp. 1113-21.
39. Campbell T. B. et al. (2005), "Antiviral activity of lamivudine in salvage therapy for multidrug-resistant HIV-1 infection", *Clin Infect Dis.* **41(2)**, pp. 236-242.
40. Castelnuovo B. et al. (2009), "Three-year outcome data of second-line antiretroviral therapy in Ugandan adults: good virological response but high rate of toxicity", *J Int Assoc Physicians AIDS Care (Chic).* **8(1)**, pp. 52-59.
41. Chaix M. L. et al. (2009), "Stable frequency of HIV-1 transmitted drug resistance in patients at the time of primary infection over 1996-2006 in France", *AIDS.* **23(6)**, pp. 717-724.
42. Chasombat S. et al. (2011), "Thailand national surveillance system to determine the development of HIV drug resistance among ARV treated patients", *Presented at: XVIII International AIDS Conference; 2010 July 18-23; Vienna, Austria. Abstract THPE0427.*
43. Cheung P. K., Wynhoven B., and Harrigan P. R. (2004), "2004: which HIV-1 drug resistance mutations are common in clinical practice?", *AIDS Rev.* **6(2)**, pp. 107-116.

44. Chin-Hong P. V. et al. (2005), "High-risk sexual behavior in adults with genotypically proven antiretroviral-resistant HIV infection", *J Acquir Immune Defic Syndr.* **40(4)**, pp. 463-471.
45. Chkhartishvili N. et al. (2014), "Virologic outcomes of second-line antiretroviral therapy in Eastern European country of Georgia", *AIDS Res Ther.* **11**, pp. 18-22.
46. Coffin J. M. (1995), "HIV population dynamics in vivo: implications for genetic variation, pathogenesis, and therapy", *Science.* **267(5197)**, pp. 483-489.
47. Cohen M. S. et al. (2011), "Prevention of HIV-1 infection with early antiretroviral therapy", *N Engl J Med.* **365(6)**, pp. 493-505.
48. Cornell M. et al. (2010), "Temporal changes in programme outcomes among adult patients initiating antiretroviral therapy across South Africa, 2002-2007", *AIDS.* **24(14)**, pp. 2263-2270.
49. Cozzi-Lepri A. et al. (2009), "Rate of accumulation of thymidine analogue mutations in patients continuing to receive virologically failing regimens containing zidovudine or stavudine: implications for antiretroviral therapy programs in resource-limited settings", *J Infect Dis.* **200(5)**, pp. 687-697.
50. Crane J. T. et al. (2006), "The price of adherence: qualitative findings from HIV positive individuals purchasing fixed-dose combination generic HIV antiretroviral therapy in Kampala, Uganda", *AIDS Behavior.* **10(4)**, pp. 437-442.
51. De Boer-van der Kolk, I. Marion et al. (2010), "Health-Related Quality of Life and Survival among HIV-Infected Patients Receiving Highly Active Antiretroviral Therapy: A Study of Patients in the AIDS Therapy Evaluation in the Netherlands (ATHENA) Cohort", *Clinical Infectious Diseases.* **50(2)**, pp. 255-263.

52. Deeks, S. G., et al. (1999), "HIV RNA and CD4 cell count response to protease inhibitor therapy in an urban AIDS clinic: response to both initial and salvage therapy", *AIDS*. **13(6)**, pp. F35-43.
53. Deeks, S. G., et al. (2001), "Virologic and immunologic consequences of discontinuing combination antiretroviral-drug therapy in HIV-infected patients with detectable viremia", *Engl J Med*. **344(7)**, pp. 472-480.
54. Demeter, L. M., et al. (2001), "Predictors of virologic and clinical outcomes in HIV-1-infected patients receiving concurrent treatment with indinavir, zidovudine, and lamivudine. AIDS Clinical Trials Group Protocol 320", *Ann Intern Med*. **135(11)**, pp. 954-964.
55. Di Giambenedetto, S., et al. (2009), "Evolution and predictor of HIV type-1 drug resistance in patients failing combination antiretroviral therapy in Italy", *Antivir Ther*. **14(3)**, pp. 359-369.
56. Durant, J., et al. (2000), "Importance of protease inhibitor plasma levels in HIV-infected patients treated with genotypic-guided therapy: pharmacological data from the Viradapt Study", *AIDS*. **14(10)**, pp. 1333-1339.
57. Edidi S, Butel C, and M, Monleau (2009), "Low level of HIV resistance to antiretroviral in the Democratic Republic of Congo in clinics using national guideline of ART but presence of K65R in tenofovir naive patients.", *Presented at: 7th European HIV Drug Resistance Workshop; 2009 March 25-27, Stockholm; Abstract 26*.
58. Ekstrand Maria L., et al. (2011), "Suboptimal adherence associated with virological failure and resistance mutations to first-line highly active antiretroviral therapy (HAART) in Bangalore, India", *Int Health*. **3(1)**, pp. 27-34.

59. Ekstrand M. L. et al. (2011), "Suboptimal adherence associated with virological failure and resistance mutations to first-line highly active antiretroviral therapy in Bangalore, India", *Int Health*. **3(1)**, pp. 27-34.
60. FDA (2006), *Viread Prescribing Guidelines*, accessed Jan 9-2015, from <http://web.archive.org/web/20070930004213/http://www.fda.gov/cder/foi/label/2006/021356s016bl.pdf>.
61. Ferradini L. et al. (2011), "High efficacy of lopinavir/r-based second-line antiretroviral treatment after 24 months of follow up at ESTHER/Calmette Hospital in Phnom Penh, Cambodia", *J Int AIDS Soc*. **14**, pp. 14-17.
62. Fox M. P. et al. (2010), "High rates of survival, immune reconstitution, and virologic suppression on second-line antiretroviral therapy in South Africa", *J Acquir Immune Defic Syndr*. **53(4)**, pp. 500-506.
63. Gardner E.M. et al. (2010), "Antiretroviral medication adherence and class-specific resistance in a large prospective clinical trial", *AIDS*. **24(3)**, pp. 395-403.
64. Gilead Sciences Inc (2012), *VIREAD® (tenofovir disoproxil fumarate), HIGHLIGHTS OF PRESCRIBING INFORMATION*, accessed Feb 9-2015, from http://www.gilead.com/pdf/viread_pi.pdf.
65. Gill V. S. et al. (2010), "Improved virological outcomes in British Columbia concomitant with decreasing incidence of HIV type 1 drug resistance detection", *Clin Infect Dis*. **50(1)**, pp. 98-105.
66. Global Burden Diseases Team. (2015), "Global, regional, and national age-sex specific all-cause and cause-specific mortality for 240 causes of death, 1990-2013: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013", *Lancet*. **385(9963)**, pp. 117-171.

67. Grinspoon S. and Carr A. (2005), "Cardiovascular risk and body-fat abnormalities in HIV-infected adults", *N Engl J Med.* **352(1)**, pp. 48-62.
68. Gupta R. K. et al. (2009), "Virological monitoring and resistance to first-line highly active antiretroviral therapy in adults infected with HIV-1 treated under WHO guidelines: a systematic review and meta-analysis", *Lancet Infect Dis.* **9(7)**, pp. 409-417.
69. Hacmer Scott et al. (2006), "Treatment for adult HIV infection: 2006 recommendation of the International AIDS Society-USA Panel", *JaMA*, **296**, pp. 827-843.
70. Hanson D. L. et al. (2009), "HIV type 1 drug resistance in adults receiving highly active antiretroviral therapy in Abidjan, Cote d'Ivoire", *AIDS Res Hum Retroviruses.* **25(5)**, pp. 489-495.
71. Health Ministry of Vietnam (2010), "Vietnam - The Fourth country report on following up the implementation to The declaration of Cocmitment on HIV and AIDS".
72. Hicks C. et al. (2004), "Long-term safety and durable antiretroviral activity of lopinavir/ritonavir in treatment-naive patients: 4 year follow-up study", *Aids.* **18(5)**, pp. 775-779.
73. Hightow-Weidman L. B. et al. (2011), "Transmitted HIV-1 drug resistance among young men of color who have sex with men: a multicenter cohort analysis", *J Adolesc Health.* **48(1)**, pp. 94-99.
74. Hosseinipour M. C. et al. (2009), "The public health approach to identify antiretroviral therapy failure: high-level nucleoside reverse transcriptase inhibitor resistance among Malawians failing first-line antiretroviral therapy", *AIDS.* **23(9)**, pp. 1127-1134.

75. Hurt C. B. et al. (2009), "Transmitted antiretroviral drug resistance among acute and recent HIV infections in North Carolina from 1998 to 2007", *Antivir Ther.* **14(5)**, pp. 673-678.
76. Hutchinson A. B. et al. (2006), "The economic burden of HIV in the United States in the era of highly active antiretroviral therapy: evidence of continuing racial and ethnic differences", *J Acquir Immune Defic Syndr.* **43(4)**, pp. 451-457.
77. Inocencio Lilian A et al. (2007), "Brazilian Network for HIV Drug Resistance Surveillance: A Survey of Individuals Recently Diagnosed with HIV.", *Journal of the International AIDS Society.* **12**, pp. 20-20.
78. Ishizaki A. et al. (2009), "Profile of HIV type 1 infection and genotypic resistance mutations to antiretroviral drugs in treatment-naive HIV type 1-infected individuals in Hai Phong, Viet Nam", *AIDS Res Hum Retroviruses.* **25(2)**, pp. 175-182.
79. Jackson J. B. et al. (2000), "Identification of the K103N resistance mutation in Ugandan women receiving nevirapine to prevent HIV-1 vertical transmission", *AIDS.* **14(11)**, pp. F111-115.
80. Jain V. et al. (2010), "Transmitted drug resistance in persons with acute/early HIV-1 in San Francisco, 2002-2009", *PLoS One.* **5(12)**, pp. 105-110.
81. Johnson V. A. et al. (2010), "Update of the Drug Resistance Mutations in HIV-1: December 2010", *Top HIV Med.* **18(5)**, pp. 156-163.
82. Jones R. et al. (2008), "Triple-class antiretroviral agent resistance in a large cohort: prevalence and clinical outcomes", *Arch Intern Med.* **168(17)**, pp. 1926-1927.

83. Kadiyala S. and Rawat R. (2013), "Food access and diet quality independently predict nutritional status among people living with HIV in Uganda", *Public Health Nutr.* **16(1)**, pp. 164-170.
84. Kozal M. J. et al. (2004), "Antiretroviral resistance and high-risk transmission behavior among HIV-positive patients in clinical care", *Aids.* **18(16)**, pp. 2185-2189.
85. Lan N. T. et al. (2003), "HIV type 1 isolates from 200 untreated individuals in Ho Chi Minh City (Vietnam): ANRS 1257 Study. Large predominance of CRF01_AE and presence of major resistance mutations to antiretroviral drugs", *AIDS Res Hum Retroviruses.* **19(10)**, pp. 925-928.
86. Lecmer C. E et al. (2011), "A lower body mass index is associated with cardiomyopathy in people with HIV infection: evidence from a case comparison study", *SAMJ: South African Medical Journal.* **101**, pp. 119-121.
87. Lifson A. et al. (2015), "Quality of life assessment among HIV-positive persons entering the INSIGHT Strategic Timing of AntiRetroviral Treatment (START) trial", *HIV Med.* **16(1)**, pp. 88-96.
88. Lima Viviane Dias, et al. (2010), "Epidemiology of antiretroviral multiclass resistance", *Am J Epidemiol.* **172(4)**, pp. 460-468.
89. Little S. J. et al. (2002), "Antiretroviral-drug resistance among patients recently infected with HIV", *N Engl J Med.* **347(6)**, pp. 385-394.
90. Lok Anna S. and B.J. McMahon F., (2009), *AASLD PRACTICE GUIDELINE UPDATE: Chronic Hepatitis B: Update 2009* accessed, from [http://www.aasld.org/practiceguidelines/documents/bookmarked%20practice%20guidelines/chronic hep b update 2009%208 24 2009.pdf](http://www.aasld.org/practiceguidelines/documents/bookmarked%20practice%20guidelines/chronic%20hep%20b%20update%202009%2024%202009.pdf).

91. Lozano R. et al. (2012), "Global and regional mortality from 235 causes of death for 20 age groups in 1990 and 2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010", *Lancet*. **380(9859)**, pp. 2095-2128.
92. Ma L. et al. (2007), "Genotype and phenotype patterns of drug-resistant HIV-1 subtype B' (Thai B) isolated from patients failing antiretroviral therapy in China", *J Acquir Immune Defic Syndr*. **44(1)**, pp. 14-19.
93. Mansky L. M. and Temin H. M. (1995), "Lower in vivo mutation rate of human immunodeficiency virus type 1 than that predicted from the fidelity of purified reverse transcriptase", *J Virol*, **69(8)**, pp. 5087-5094.
94. Martin M. et al. (2008), "Relationship between adherence level, type of the antiretroviral regimen, and plasma HIV type 1 RNA viral load: a prospective cohort study", *AIDS Research and Human Retroviruses*. **24(10)**, pp. 1263–1268.
95. Martinez-Picado J. et al. (2000), "Antiretroviral resistance during successful therapy of HIV type 1 infection", *Proc Natl Acad Sci U S A*. **97(20)**, pp. 10948-10953.
96. Marzolini C. et al. (2001), "Efavirenz plasma levels can predict treatment failure and central nervous system side effects in HIV-1-infected patients", *AIDS*. **15(1)**, pp. 71-75.
97. Mascolini Mark (2008), "Triple-Class Resistance Halved in Catalonia From 2002 to 2005 ", *XVII International HIV Drug Resistance*.
98. Mills E. J. et al. (2006), "Adherence to antiretroviral therapy in sub-Saharan Africa and North America: a meta-analysis.", *JAMA*. **296(6)**, pp. 679–690.
99. Ming Z. et al. (2014), "Two-year prospective cohort study on quality of life outcomes among people living with HIV after initiation of antiretroviral therapy in Guangxi, China", *J Assoc Nurses AIDS Care*. **25(6)**, pp. 603-613.

100. Mohsen A. H. and Easterbrook P. (2003), "Hepatitis C testing in HIV infected patients", *Sex Transm Infect.* **79(1)**, pp. 76.
101. Molto J. et al. (2007), "Lopinavir/ritonavir pharmacokinetics in HIV and hepatitis C virus co-infected patients without liver function impairment: influence of liver fibrosis", *Clin Pharmacokinet.* **46(1)**, pp. 85-92.
102. Murray C. J. et al. (2014), "Global, regional, and national incidence and mortality for HIV, tuberculosis, and malaria during 1990-2013: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013", *Lancet.* **384(9947)**, pp. 1005-1070.
103. Napravnik S, Keys JR, and EB Quinlivan (2007), *Triple-class Antiretroviral Drug Resistance: Risk and Predictors Among HIV-1-infected Patients* accessed, from <http://www.medscape.com/viewarticle/555667>.
104. Nglazi M. D. et al. (2014), "Quality of life in individuals living with HIV/AIDS attending a public sector antiretroviral service in Cape Town, South Africa", *BMC Public Health.* **14**, pp. 676.
105. Nguyen H.T. et al. (2008), "HIV drug resistance threshold survey using specimens from voluntary counselling and testing sites in Hanoi, Vietnam", *Antivir Ther.* **13(2)**, pp. 115-121.
106. Nijhuis M. et al. (1999), "Increased fitness of drug resistant HIV-1 protease as a result of acquisition of compensatory mutations during suboptimal therapy", *AIDS*, **13(17)**, pp. 2349-2359.
107. Ortblad K. F., Lozano R., and Murray C. J. (2013), "The burden of HIV: insights from the Global Burden of Disease Study 2010", *Aids.* **27(13)**, pp. 2003-2017.
108. Osinusi-Adekanmbi O. et al. (2014), "Long-term outcome of second-line antiretroviral therapy in resource-limited settings", *J Int Assoc Provid AIDS Care.* **13(4)**, pp. 366-371.

109. Oyugi J. H. et al. (2007), "Treatment interruptions predict resistance in HIV-positive individuals purchasing fixed-dose combination antiretroviral therapy in Kampala, Uganda. *AIDS*", *AIDS*. **21(8)**, pp. 965–971.
110. Palermo T. et al. (2013), "Food access and diet quality are associated with quality of life outcomes among HIV-infected individuals in Uganda", *PLoS One*. **8(4)**, pp. 623-653.
111. Paterson D. L. et al. (2000), "Adherence to protease inhibitor therapy and outcomes in patients with HIV infection", *Ann Intern Med*. **133(1)**, pp. 21-30.
112. Paton N. I. et al. (2014), "Assessment of second-line antiretroviral regimens for HIV therapy in Africa", *N Engl J Med*. **371(3)**, pp. 234-247.
113. Peng J. Z. et al. (2006), "Pharmacokinetics of lopinavir/ritonavir in HIV/hepatitis C virus-coinfected subjects with hepatic impairment", *J Clin Pharmacol*. **46(3)**, pp. 265-274.
114. Perelson A. S. et al. (1996), "HIV-1 dynamics in vivo: virion clearance rate, infected cell life-span, and viral generation time", *Science*. **271(5255)**, pp. 1582-1586.
115. Phan Manh Viet et al. (2009), "Impact of prolonged detectable HIV RNA after HAART failure in a CRF01-AE infected cohort: pathway and accumulation of resistance mutations", *7th European HIV Drug Resistance Workshop*.
116. Phillips A. N. et al. (2005), "Long term probability of detection of HIV-1 drug resistance after starting antiretroviral therapy in routine clinical practice", *AIDS*. **19(5)**, pp. 487-494.
117. Phillips A. N. et al. (2007), "Risk of extensive virological failure to the three original antiretroviral drug classes over long-term follow-up from the start of therapy in patients with HIV infection: an observational cohort study", *Lancet*. **370(9603)**, pp. 1923-1928.

118. Pillay D. et al. (2005), "Estimating HIV-1 drug resistance in antiretroviral-treated individuals in the United Kingdom", *J Infect Dis.* **192(6)**, pp. 967-973.
119. Piot P. et al. (2001), "The global impact of HIV/AIDS", *Nature.* **410(6831)**, pp. 968-973.
120. Pitrak D. L. et al. (2011), "Beneficial effects of a switch to a Lopinavir/ritonavir-containing regimen for patients with partial or no immune reconstitution with highly active antiretroviral therapy despite complete viral suppression", *AIDS Res Hum Retroviruses.* **27(6)**, pp. 659-67.
121. Poveda E. et al. (2007), "Prevalence of Etravirine (TMC-125) resistance mutation in HIV-infected patients with prior experience of non-nucleoside reverse transcriptase inhibitor", *Journal of Antimicrobial Chemotherapy.* **60(6)**, pp. 1409-1410.
122. Richman D.D. et al. (2004), ""The prevalence of antiretroviral drug resistance in the United States"", *AIDS.* **18(10)**, pp. 1393-1401.
123. Richman, D. D. et al. (2004), "The prevalence of antiretroviral drug resistance in the United States", *AIDS.* **18(10)**, pp. 1393-1401.
124. Rintamaki L. S. et al. (2006), "Social stigma concerns and HIV medication adherence. ", *AIDS Patient Care and STDs.* **20(5)**, pp. 359–368.
125. Riva C. et al. (2010), "Transmitted HIV Type 1 drug resistance and Non-B subtypes prevalence among seroconverters and newly diagnosed patients from 1992 to 2005 in Italy", *AIDS Res Hum Retroviruses.* **26(1)**, pp. 41-49.
126. Romeo R. et al. (2000), "Hepatitis C is more severe in drug users with human immunodeficiency virus infection", *J Viral Hepat.* **7(4)**, pp. 297-301.

127. Shafer Robert (2006), "Antiretroviral drug resistance in patient with HIV", <http://cme.medscape.com/viewarticle/546702>.
128. Sluis-Cremer N., Temiz N. A., and Bahar I. (2004), "Conformational changes in HIV-1 reverse transcriptase induced by nonnucleoside reverse transcriptase inhibitor binding", *Curr HIV Res.* **2(4)**, pp. 323-332.
129. Solas C. et al. (2003), "Discrepancies between protease inhibitor concentrations and viral load in reservoirs and sanctuary sites in human immunodeficiency virus-infected patients", *Antimicrob Agents Chemother.* **47(1)**, pp. 238-243.
130. SPREAD Program (2008), "Transmission of drug-resistant HIV-1 in Europe remains limited to single classes", *AIDS.* **22(5)**, pp. 625-35.
131. Stanford University (2011), *HIVdb: Genotypic Resistance Interpretation Algorithm*, accessed, from <http://sierra2.stanford.edu/sierra/servlet/JSierra>.
132. Stanford University (2011), *Release Notes for HIVdb, HIVseq, HIValg*, accessed, from <http://sierra2.stanford.edu/sierra/html/asi/releaseNotes/index.shtml>.
133. Steigbigel RT, Cooper DA, and PN Kumar (2008), "Raltegravir with optimized background therapy for resistant HIV-1 infection.", *N Engl J Med.* **359(4)**, pp. 339-354.
134. Sungkanuparph Somnuek, et al. (2007), "Options for a second-line antiretroviral regimen for HIV type 1-infected patients whose initial regimen of a fixed-dose combination of stavudine, lamivudine, and nevirapine fails.", *Clin Infect Dis.* **44(3)**, pp. 447-452.
135. Taiwo B. (2009), "Understanding transmitted HIV resistance through the experience in the USA", *Int J Infect Dis.* **13(5)**, pp. 552-559.
136. Thao Vu et al. (2011), "HIV-1 Drug Resistance in Antiretroviral - naive patients with HIV-associated Tuberculous Meningitis in Ho Chi Minh city, Vietnam", *18th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections*, pp. 625-629.

137. Thio C. L. (2009), "Hepatitis B and human immunodeficiency virus coinfection", *Hepatology*. **49(5 Suppl)**, pp. 138-45.
138. Tiyou A. et al. (2012), "Food insecurity and associated factors among HIV-infected individuals receiving highly active antiretroviral therapy in Jimma zone Southwest Ethiopia", *Nutr J*. **11**, pp. 51-57.
139. Tomita A. et al. (2014), "Impact of antiretroviral therapy on health-related quality of life among South African women in the CAPRISA 002 acute infection study", *AIDS Behav*. **18(9)**, pp. 1801-1807.
140. Tran B. X. (2012), "Quality of life outcomes of antiretroviral treatment for HIV/AIDS patients in Vietnam", *PLoS One*. **7(7)**, pp. 41062-4108.
141. Trapero-Bertran Marta and Oliva-Moreno Juan (2014), "Economic impact of HIV/AIDS: a systematic review in five European countries", *Health Economics Review*. **4(1)**, pp. 15-19.
142. Truong Thi Xuan Lien et al. (2009), "Drug resistance among HIV-infected patients in Ho Chi Minh City, Vietnam", *Presented at: 5th IAS Conference on HIV Pathogenesis and Treatment, 2009 July 19-23; Cape Town; Abstract THPO1387*.
143. US Department of Health and Human Service (2009), Starting Antiretroviral Therapy Earlier Yields Better Clinical Outcomes, *NIH News*.
144. Van der Sande M. A. et al. (2004), "Body mass index at time of HIV diagnosis: a strong and independent predictor of survival", *J Acquir Immune Defic Syndr*. **37(2)**, pp. 1288-1294.
145. Van Tam V. et al. (2011), "It is not that I forget, it's just that I don't want other people to know": barriers to and strategies for adherence to antiretroviral therapy among HIV patients in northern Viet Nam", *AIDS Care*. **23(2)**, pp. 139-145.

146. Van Vaerenbergh K. (2001), "Study of the impact of HIV genotypic drug resistance testing on therapy efficacy", *Verh K Acad Geneeskd Belg.* **63(5)**, pp. 447-473.
147. Wadonda-Kabondo N. et al. (2012), "Prevalence of HIV drug resistance before and 1 year after treatment initiation in 4 sites in the Malawi antiretroviral treatment program", *Clin Infect Dis.* **54(4)**, pp. S362-S368.
148. WHO (2010), "Antiretrovirus therapy for HIV infection in adults and adolescents- Recommendations for a public health approach 2010 revision". pp. 5-125.
149. WHO (2010), *Antiretroviral therapy for HIV infection in adults and adolescents: recommendations for a public health approach. – 2010 revision*, accessed Feb 9-2015, from http://whqlibdoc.who.int/publications/2010/9789241599764_eng.pdf.
150. Win M. M. et al. (2011), "Virologic and Immunologic Outcomes of the Second-Line Regimens of Antiretroviral Therapy Among HIV-Infected Patients in Thailand", *J Int Assoc Physicians AIDS Care (Chic)*. **10(1)**, pp. 57-63.
151. Ye Jingrong et al. (2011), "The Prevalence of Drug Resistance Mutations Among Treatment-Naive HIV-Infected Individuals in Beijing, China", *AIDS Res Hum Retroviruses*. **28(4)**, pp.418-423.
152. Yerly S. et al. (1999), "Transmission of antiretroviral drug resistant HIV-1 variants", *Lancet*. **354(9180)**, pp. 729-733.
153. Yu D. et al. (2011), "HIV Drug Resistance Assessment in the Western Pacific Region. A Systematic Review", *AIDS Rev.* **13(4)**, pp. 214-226.
154. Zaccarelli M. et al. (2005), "Multiple drug class-wide resistance associated with poorer survival after treatment failure in a cohort of HIV-infected patients", *AIDS*. **19(10)**, pp. 1081-1089.

PHỤ LỤC 1
NGHIÊN CỨU HỢP TÁC VIỆT NAM – NHẬT BẢN
VỀ PHÒNG NGỪA LÂY TRUYỀN HIV KHÁNG THUỐC
TẠI VIỆT NAM

Giới thiệu

Bạn đang được mời tham gia vào nghiên cứu này bởi vì bạn bị nhiễm HIV- vi rút gây ra bệnh AIDS và bạn cần phải được điều trị ARV. Trước khi bạn quyết định là liệu có nên tham gia vào nghiên cứu này hay không, chúng tôi muốn bạn hiểu biết rõ về nghiên cứu này. Các bác sĩ tham gia nghiên cứu sẽ nói với bạn về những thông tin liên quan. Bạn hoàn toàn tự do để đặt câu hỏi về các thông tin của nghiên cứu này bất cứ lúc nào. Nếu bạn đồng ý tham gia vào nghiên cứu này, bạn sẽ được đề nghị ký vào bản xác nhận đồng ý tham gia này. Nếu bạn chưa đến 13 tuổi, sẽ cần thêm một bản xác nhận khác với chữ ký của ít nhất bố, mẹ hoặc người giám hộ của bạn.

Nghiên cứu này được tài trợ bởi Bộ Giáo dục - Văn hóa – Thể thao - Khoa học và Công nghệ Nhật Bản. Các bác sĩ chịu trách nhiệm cho nghiên cứu này là PGS-TS-BS Nguyễn Văn Kính- Viện trưởng Bệnh Viện bệnh Nhiệt đới Trung ương, Bác sĩ Cao cấp Nguyễn Quang Tuấn- Trưởng khoa Truyền nhiễm, Bệnh viện Bạch Mai và GS-TS-BS Shinichi Oka- Giám đốc Trung tâm Quốc Gia về Thuốc và Sức khỏe toàn cầu của Nhật Bản.

Tại sao nghiên cứu về HIV kháng thuốc được tiến hành?

Chúng ta biết rằng liệu pháp điều trị ARV rất có hiệu quả trong việc giúp bệnh nhân có thể sống chung với HIV/AIDS. Nhưng điều rất quan trọng là phải uống thuốc ARV một cách đều đặn, không được quên uống thuốc, vì HIV có thể dễ dàng kháng lại thuốc nếu uống thuốc không đủ liều. Một khi đã xuất hiện kháng thuốc thì những thuốc đó không còn khả năng tiêu diệt HIV nữa. Bởi vậy, kiểm soát sự tuân thủ điều trị ARV là điều cực kỳ quan trọng.

Một xét nghiệm huyết tương để kiểm tra số lượng vi rút (xét nghiệm đo tải lượng vi rút) là xét nghiệm chính xác để giúp đánh giá quá trình điều trị ARV và phát hiện sớm thất bại điều trị. Nó giúp xác định xem trong máu của bạn có bao nhiêu vi rút HIV. Sau khi bắt đầu được điều trị ARV, số lượng vi rút trong máu phải giảm dần và đạt đến mức dưới ngưỡng phát hiện. Việc không thể phát hiện được vi rút trong máu bạn nữa không có nghĩa là bạn đã được chữa khỏi hoàn toàn hay là vi rút HIV đã bị loại bỏ hoàn toàn khỏi cơ thể bạn. Nhưng việc giữ được số lượng vi rút trong cơ thể bạn ở một mức thấp sẽ giúp cho tình trạng sức khỏe của bạn tốt hơn và giúp cho bác sĩ biết được liệu phương pháp điều trị thuốc chống vi rút có đang tiến triển tốt không hay là vi rút đã kháng lại thuốc? Vì vậy, giám sát số lượng vi rút trong cơ thể bạn một cách định kỳ là cực kỳ quan trọng trong quá trình điều trị ARV cho bạn.

Xét nghiệm gen kháng thuốc là một cách cơ bản để phát hiện sự kháng thuốc của vi rút. Nó sử dụng gene của vi rút. Xét nghiệm giúp bác sĩ biết được là vi rút đã kháng với thuốc ARV điều trị chưa và loại đột biến nào xuất hiện. Rất nhiều nghiên cứu cho thấy sự hữu ích của xét nghiệm tìm gen kháng thuốc trong phát hiện thất bại điều trị và đưa ra các hướng dẫn điều trị chuyên đổi phác đồ cho bệnh nhân.

Tuy nhiên, xét nghiệm xác định số lượng vi rút trong máu cũng như xét nghiệm tìm gen kháng thuốc đều không sẵn có ở Việt Nam. Do đó, chúng tôi tiến hành nghiên cứu hợp tác Việt-Nhật để thực hiện và giám sát các xét nghiệm xác định số lượng vi rút và tìm gen kháng thuốc ở những bệnh nhân được điều trị ARV. Thông qua nghiên cứu này, chúng tôi tìm hiểu tính kháng thuốc của vi rút, xây dựng các phương pháp xác định số lượng vi rút thường quy và hệ thống giám sát sự kháng thuốc, nó sẽ đóng góp vào việc chăm sóc bệnh nhân HIV, không chỉ cho những bệnh nhân tham gia nghiên cứu, mà còn cho tất cả bệnh nhân HIV ở miền Bắc Việt Nam.

Nghiên cứu sẽ diễn ra như thế nào?

Nếu bạn đồng ý tham gia vào nghiên cứu này, nhân viên y tế sẽ giám sát số lượng vi rút trong cơ thể bạn khi bạn bắt đầu tham gia nghiên cứu, trước khi bạn được điều trị ARV và sau đó là cứ mỗi 6 tháng/lần trong suốt quá trình điều trị ARV. Mỗi lần tới khám, bạn sẽ được lấy máu xét nghiệm. Mẫu máu này sẽ được bảo quản và làm xét nghiệm tìm gen kháng thuốc trong tương lai nếu số lượng vi rút trong máu có trên 1000 vi rút/ml.

Vì chúng tôi phải đánh giá hiệu quả tổng thể của việc điều trị HIV để có kế hoạch tốt hơn cho tương lai, những biến chứng, tác dụng không mong muốn và các thay đổi trong cuộc sống của các bạn cũng sẽ được đánh giá thông qua việc thăm khám và phỏng vấn. Vì vậy, các mẫu máu sẽ được lưu trữ để dùng cho các đánh giá trong tương lai về những vấn đề có thể xuất hiện sau khi được điều trị HIV như tác dụng không mong muốn và các nhiễm trùng cơ hội mới xuất hiện, vấn đề kháng thuốc...

Các phương pháp xét nghiệm xác định số lượng vi rút sẽ được làm ở Bệnh viện Bệnh nhiệt đới Trung ương, Bệnh viện Bạch Mai và xét nghiệm tìm gen kháng thuốc sẽ được làm ở Nhật Bản.

Những nguy cơ hay sự phiền hà mà nghiên cứu gây ra là gì?

Bạn sẽ được mời đến khám định kỳ, ít nhất là cứ mỗi 6 tháng. Mỗi lần tới khám, sau khi được kiểm tra sức khỏe, bạn sẽ được mời bớt chút thời gian để trả lời phỏng vấn và được lấy máu xét nghiệm. Trong quá trình lấy máu, bạn có thể cảm thấy hơi đau ở chỗ lấy máu và nguy cơ chảy máu là không đáng kể. Trong trường hợp xảy ra những biến chứng không mong muốn liên quan trực tiếp đến việc lấy máu, nhân viên xét nghiệm sẽ luôn sẵn sàng để giúp đỡ bạn và thông báo sự việc cho bác sĩ làm nghiên cứu. Mẫu máu của bạn sẽ được sử dụng để đo số lượng vi rút trong cơ thể bạn và sẽ được lưu giữ dùng cho những xét nghiệm trong tương lai để theo dõi và đánh giá sự kháng

thuốc của vi rút. Không có nguy cơ nào với sức khỏe của bạn liên quan đến việc lưu giữ những mẫu máu này. Những nguy cơ liên quan đến cuộc sống riêng tư của bạn sẽ được nói tới ở phần tiếp theo.

Có những lợi ích nào cho người tham gia nghiên cứu?

Nếu bạn tham gia vào nghiên cứu này, bạn sẽ biết được tình trạng sức khỏe hiện tại của bạn, kết quả của xét nghiệm xác định số lượng vi rút trong cơ thể bạn và xét nghiệm tìm gen kháng thuốc. Những kết quả này, hiển nhiên, là rất có ích cho việc điều trị HIV của bạn. Thông tin từ nghiên cứu này cũng có thể giúp đỡ những bệnh nhân HIV khác.

Những lựa chọn khác bên cạnh lựa chọn tham gia vào nghiên cứu?

Bạn có thể được điều trị HIV theo phương pháp thông thường mà hiện nay Bệnh viện đang áp dụng mà không gặp một khó khăn nào, thậm chí cả khi bạn không tham gia vào nghiên cứu này.

Thế còn về tính bí mật của người tham gia nghiên cứu?

Bạn sẽ được bảo đảm bí mật về các thông tin liên quan đến bạn. Mọi nỗ lực sẽ được thực hiện để giữ bí mật về các thông tin riêng tư của bạn. Số liệu thu thập được từ nghiên cứu này sẽ được hoàn toàn bí mật.

Trả lời cho các thắc mắc

Trong trường hợp bạn có các câu hỏi liên quan đến nghiên cứu này và quyền của người tham gia nghiên cứu, bạn hãy liên lạc với các bác sĩ của Bệnh viện.

Quyền của người tham gia nghiên cứu này là gì?

Việc tham gia vào nghiên cứu là hoàn toàn do sự tự nguyện của bạn. Bạn có thể tiếp tục được điều trị HIV cho dù bạn có hay không tham gia vào nghiên cứu này. Từ chối tham gia nghiên cứu không làm bạn bị ảnh hưởng điều trị hay bị mất đi quyền lợi nào cả. Bạn có thể rút khỏi nghiên cứu này bất kỳ lúc nào và điều này sẽ không ảnh hưởng đến việc tiếp tục điều trị của bạn. Khi bạn rút khỏi nghiên cứu này, mọi mẫu máu của bạn sẽ được hủy bỏ.

Các chi phí mà người tham gia nghiên cứu phải trả như thế nào?

Bạn không phải trả thêm bất kỳ loại chi phí nào.

Dự kiến việc sử dụng kết quả của nghiên cứu

Những kết quả thu được từ nghiên cứu này sẽ dùng để xây dựng các phương pháp xác định số lượng vi rút thường quy và hệ thống giám sát sự kháng thuốc tại Bệnh viện, nó sẽ đóng góp vào việc chăm sóc, điều trị bệnh nhân HIV/AIDS, không chỉ cho những bệnh nhân tham gia nghiên cứu, mà còn cho tất cả bệnh nhân HIV ở Việt Nam.

PHỤ LỤC 2
BẢN CAM KẾT TỰ NGUYỆN THAM GIA NGHIÊN CỨU

Tôi đồng ý tham gia vào nghiên cứu và hoàn toàn tự nguyện ký vào bản cam kết này.

Tôi hiểu rằng:

1. Việc tham gia của tôi vào nghiên cứu này là hoàn toàn tự nguyện và tôi có thể rút khỏi nghiên cứu bất cứ lúc nào.
2. Nếu tôi không muốn tham gia nữa và rút khỏi nghiên cứu này, quyết định của tôi sẽ được chấp nhận và không ảnh hưởng đến việc tiếp tục điều trị bệnh của tôi.
3. Tôi đã hiểu hết các thông tin được đọc cho tôi bằng tiếng mẹ đẻ và tất cả các thắc mắc của tôi đã được trả lời đầy đủ.
4. Tôi cũng hiểu rằng các thông tin liên quan đến bản thân tôi sẽ được xử lý một cách bí mật.
5. Tôi đồng ý để các mẫu máu của tôi được bảo quản để dùng cho các nghiên cứu trong tương lai.

+ Cho những nghiên cứu liên quan đến điều trị HIV và tìm hiểu tính kháng thuốc của vi rút sau khi đã được hội đồng đạo đức hai nước Việt Nam và Nhật Bản chấp thuận.

Đồng ý _____

Không đồng ý

+ Cho những nghiên cứu về các vấn đề khác có liên quan đến HIV

Đồng ý _____

Không đồng ý

Chữ ký của bệnh nhân

Chữ ký của người điều tra

Thời điểm thực hiện

Địa điểm thực hiện

PHỤ LỤC 3
BẢNG ĐÁNH GIÁ MỨC ĐỘ TUÂN THỦ ĐIỀU TRỊ

- 1 Người bệnh có đến tái khám đúng hẹn không?
 - a. Có
 - b. Không(Lý do)
- Bạn có khó khăn gì khi uống thuốc**
- 2 **không?**.....
- Bạn uống thuốc vào thời gian nào trong**
- 3 **ngày?**.....
- Bạn uống mỗi lần mấy viên**
- 4 **thuốc?**.....
- Bạn thấy khó uống thuốc vào thời điểm nào trong**
- 5 **ngày?**.....
- Bạn đã quên thuốc lần nào**
- 6 **chưa?**.....
- a. Chưa
- b. Có

Thuốc ARV	Lần cuối bạn quên thuốc khi nào? Quên không uống mấy viên?		
	Hôm qua	Hai ngày trướcngày trước

Đếm số lượng viên thuốc còn lại?..... viên

Nhận xét:

.....

.....

.....

PHỤ LỤC 4

PHIẾU THU THẬP THÔNG TIN ĐIỀU TRỊ PHÁC ĐỒ BẬC 2

1	Họ và tên Bệnh nhân
2	Mã số bệnh nhân
3	Ngày đăng ký tại phòng khám/...../.....
4	Giới tính	1 <input type="checkbox"/> Nam 2 <input type="checkbox"/> Nữ 9 <input type="checkbox"/> không ghi nhận
5	Yếu tố nguy cơ	1 <input type="checkbox"/> TCMT 2 <input type="checkbox"/> Lây qua quan hệ tình dục 3 <input type="checkbox"/> TCMT+ QHTD 4 <input type="checkbox"/> khác 9 <input type="checkbox"/> Không ghi nhận
6	Địa chỉ bệnh nhân	Tỉnh.....
7	Điện thoại bệnh nhân
8	Tên người hỗ trợ
9	Điện thoại người hỗ trợ	`
10	Năm Sinh
11	Nghề nghiệp	1 <input type="checkbox"/> Thất nghiệp/lao động tự do 2 <input type="checkbox"/> Làm ruộng 3 <input type="checkbox"/> công nhân 4 <input type="checkbox"/> cán bộ, công chức 5 <input type="checkbox"/> lái xe 6 <input type="checkbox"/> dịch vụ, khách hàng 7 <input type="checkbox"/> Học sinh, sinh viên 8 <input type="checkbox"/> nội trợ 9 <input type="checkbox"/> Khác
12	Tình trạng hôn nhân	1 <input type="checkbox"/> Độc thân 2 <input type="checkbox"/> Ly dị/ Ly thân 3 <input type="checkbox"/> Góa 4 <input type="checkbox"/> Đang sống chung với vợ/ chồng 5 <input type="checkbox"/> Sống chung ngoài hôn nhân 9 <input type="checkbox"/> Khác
13	Ngày khẳng định HIV/...../.....
14	Lần khám đầu tiên tại phòng khám/...../.....
15	chuyên đến từ	1 <input type="checkbox"/> VCT 2 <input type="checkbox"/> Tự đến 3 <input type="checkbox"/> Nhóm đồng đẳng 4 <input type="checkbox"/> OPC khác 5 <input type="checkbox"/> Khác 9 <input type="checkbox"/> không ghi nhận
16	CD4 trướcĐT ARVCell/cm ³ Ngày.../.../..... 0 <input type="checkbox"/> không có
17	GĐLS TrướcĐT ARV 9. <input type="checkbox"/> Không ghi nhận
18	Tiền sử mắc NTCH	1. <input type="checkbox"/> có 2. <input type="checkbox"/> Không 9. <input type="checkbox"/> Không ghi nhận
19	Ghi rõ	
20	Dự phòng cotrimoxazol	1. <input type="checkbox"/> Có 2. <input type="checkbox"/> Không 9. <input type="checkbox"/> Không ghi nhận
21	Nếu có ghi rõ	Ngày bắt đầu... /...../..... Ngày kết thúc/.../.....
22	NTCH trước khi chuyển bậc 2	1 <input type="checkbox"/> có 2 <input type="checkbox"/> Không 3 <input type="checkbox"/> Không ghi nhận
23	cân nặng trước chuyển bậc 2kg
24	chiều caocm
25	Tiền sử ĐT ARV	1 <input type="checkbox"/> có 2 <input type="checkbox"/> Không 3 <input type="checkbox"/> Không ghi nhận

26	Phác đồ bậc 1 trước đây	1 <input type="checkbox"/> D4T/3TC/NVP 2 <input type="checkbox"/> D4T/3TC/EFV 3 <input type="checkbox"/> ZDV/3TC/NVP 4 <input type="checkbox"/> ZDV/3TC/EFV	5 <input type="checkbox"/> TDF/3TC/EFV 6 <input type="checkbox"/> TDF/3TC/NVP 7 <input type="checkbox"/> Khác 9 <input type="checkbox"/> Không ghi nhận	từ.../.../.....đến .../.../..... Hoặc số tháng dùng phác đồ..... Hoặc thời gian ghi rõ dùng
27	Ngày bắt đầu ARV tại OPC/...../.....		
28	Phác đồ ban đầu tại OPC	1 <input type="checkbox"/> D4T/3TC/NVP 2 <input type="checkbox"/> D4T/3TC/EFV 3 <input type="checkbox"/> ZDV/3TC/NVP 4 <input type="checkbox"/> ZDV/3TC/EFV	5 <input type="checkbox"/> TDF/3TC/EFV 6 <input type="checkbox"/> TDF/3TC/NVP 7 <input type="checkbox"/> Khác 9 <input type="checkbox"/> Không ghi nhận	
29	Thay đổi phác đồ tại OPC	1 <input type="checkbox"/> có 2 <input type="checkbox"/> Không		
30	Thay đổi ARV lần 1 Ngày / /	1 <input type="checkbox"/> D4T/3TC/NVP 2 <input type="checkbox"/> D4T/3TC/EFV 3 <input type="checkbox"/> ZDV/3TC/NVP 4 <input type="checkbox"/> ZDV/3TC/EFV	5 <input type="checkbox"/> TDF/3TC/EFV 6 <input type="checkbox"/> TDF/3TC/NVP 7 <input type="checkbox"/> Khác 9 <input type="checkbox"/> Không ghi nhận	Lý do: 1 <input type="checkbox"/> Tác dụng phụ 2 <input type="checkbox"/> Điều trị lao 3 <input type="checkbox"/> Khác
31	Thay đổi ARV lần 2 Ngày / /	1 <input type="checkbox"/> D4T/3TC/NVP 2 <input type="checkbox"/> D4T/3TC/EFV 3 <input type="checkbox"/> ZDV/3TC/NVP 4 <input type="checkbox"/> ZDV/3TC/EFV	5 <input type="checkbox"/> TDF/3TC/EFV 6 <input type="checkbox"/> TDF/3TC/NVP 7 <input type="checkbox"/> Khác 9 <input type="checkbox"/> Không ghi nhận	Lý do: 1 <input type="checkbox"/> Tác dụng phụ 2 <input type="checkbox"/> Điều trị lao 3 <input type="checkbox"/> Khác
32	Đánh giá tuân thủ điều trị	1 <input type="checkbox"/> Tốt 2 <input type="checkbox"/> Trung bình 3 <input type="checkbox"/> Kém 4 <input type="checkbox"/> không ghi nhận		
33	Phác Đồ ARV hiện Tại	1 <input type="checkbox"/> D4T/3TC/NVP 2 <input type="checkbox"/> D4T/3TC/EFV 3 <input type="checkbox"/> ZDV/3TC/NVP 4 <input type="checkbox"/> ZDV/3TC/EFV	5 <input type="checkbox"/> TDF/3TC/EFV 6 <input type="checkbox"/> TDF/3TC/NVP 7 <input type="checkbox"/> TDF/3TC/LPV/r 8 <input type="checkbox"/> TDF/AZT/3TC/LPV/r 9 <input type="checkbox"/> ABC/DDI/LPV/r	
34	HBsAg	1 <input type="checkbox"/> âm tính 2 <input type="checkbox"/> dương tính		
35	Anti HCV	1 <input type="checkbox"/> âm tính 2 <input type="checkbox"/> dương tính		
36	Lý do chuyển phác đồ bậc 2	Thất bại lâm sàng	1 <input type="checkbox"/> Không 2 <input type="checkbox"/> Táiphát hay xuất hiện ntch mới giai đoạn IV... 3 <input type="checkbox"/> Giảm cân hoặc lâm sàng tiến triển xấu	
		Thất bại miễn dịch	1 <input type="checkbox"/> Không 2 <input type="checkbox"/> CD4 tụt giảm dưới ngưỡng trước ART 3 <input type="checkbox"/> CD4 tụt giảm < 50% của giá trị cao nhất 4 <input type="checkbox"/> CD4 giảm < 100 kéo dài trên 12 tháng	
		Thất bại virus	VL =copies/ml Ngày...../...../..... 0 <input type="checkbox"/> Không ghi nhận	

37	Phác đồ bậc 2 tại OPC Ngày .../.../....	1 <input type="checkbox"/> TDF/3TC/LPV/r 2 <input type="checkbox"/> TDF/AZT/3TC/LPV/r 3 <input type="checkbox"/> ABC/DDI/LPV/r 4 <input type="checkbox"/> TDF/ABC/ LPV/r	5 <input type="checkbox"/> TDF/3TC/NFV 6 <input type="checkbox"/> ABC/DDI/NFV 7 <input type="checkbox"/> Khác 9 <input type="checkbox"/> không ghi nhận
38	Giai đoạn lâm sàng sau khi chuyển phác đồ bậc 2	0 tháng: Ngày .../.../.... GĐLS.....0 <input type="checkbox"/> Không ghi nhận	
		3 tháng: Ngày .../.../.... GĐLS.....0 <input type="checkbox"/> Không ghi nhận	
		6 tháng: Ngày .../.../.... GĐLS.....0 <input type="checkbox"/> Không ghi nhận	
		12 tháng: Ngày .../.../.... GĐLS.....0 <input type="checkbox"/> Không ghi nhận	
		18 tháng: Ngày .../.../.... GĐLS.....0 <input type="checkbox"/> Không ghi nhận	
		24 tháng: Ngày .../.../.... GĐLS.....0 <input type="checkbox"/> Không ghi nhận	
39	CD4 sau khi chuyển phác đồ bậc 2	0 tháng: Ngày .../.../....CD4....Tê bào/cm3 0 <input type="checkbox"/> Không ghi nhận	
		6 tháng: Ngày .../.../....CD4.... Tê bào/cm3 0 <input type="checkbox"/> Không ghi nhận	
		12 tháng: Ngày .../.../....CD4.... Tê bào/cm3 0 <input type="checkbox"/> Không ghi nhận	
		18 tháng: Ngày .../.../....CD4.... Tê bào/cm3 0 <input type="checkbox"/> Không ghi nhận	
		24 tháng: Ngày .../.../....CD4....Tê bào/cm3 0 <input type="checkbox"/> Không ghi nhận	
40	Tải lượng virus sau khi chuyển phác đồ bậc 2	0 tháng: Ngày .../.../....VL..... copies/cm3 0 <input type="checkbox"/> Không ghi nhận	
		6 tháng: Ngày .../.../....VL..... copies/cm3 0 <input type="checkbox"/> Không ghi nhận	
		12 tháng: Ngày .../.../....VL..... copies/cm3 0 <input type="checkbox"/> Không ghi nhận	
		18 tháng: Ngày .../.../....VL..... copies/cm3 0 <input type="checkbox"/> Không ghi nhận	
		24 tháng: Ngày .../.../....VL..... copies/cm3 0 <input type="checkbox"/> Không ghi nhận	
41	Phản ứng phụ được báo cáo sau khi chuyển phác đồ 2	1 <input type="checkbox"/> Có 2 <input type="checkbox"/> Không	
42	Nếu có, là những phản ứng phụ nào	1 <input type="checkbox"/> Nổi ban 2 <input type="checkbox"/> Buồn nôn 3 <input type="checkbox"/> Nôn mửa 4 <input type="checkbox"/> tiêu chảy 5 <input type="checkbox"/> Rối loạn phân bố mỡ 6 <input type="checkbox"/> Rối loạn dung nạp Glucose 7 <input type="checkbox"/> Khác	
43	Thay đổi phác đồ bậc 2 Ngày: .../.../... Lý do: 1 <input type="checkbox"/> Tác dụng phụ 2 <input type="checkbox"/> Điều trị lao 3 <input type="checkbox"/> Khác.....	1 <input type="checkbox"/> TDF/3TC/LPV/r 2 <input type="checkbox"/> TDF/AZT/3TC/LPV/r 3 <input type="checkbox"/> ABC/DDI/LPV/r 4 <input type="checkbox"/> TDF/ABC/ LPV/r	5 <input type="checkbox"/> TDF/3TC/NFV 6 <input type="checkbox"/> ABC/DDI/NFV 7 <input type="checkbox"/> Khác 9 <input type="checkbox"/> không ghi nhận
44	Tình Hình hiện tại Điều trị ARV	1 <input type="checkbox"/> Chết 2 <input type="checkbox"/> Đang điều trị ARV 3 <input type="checkbox"/> Chuyển cơ sở khác Ngày .../.../....	
		4 <input type="checkbox"/> Bỏ trị Ngày...../...../.....	
45	Giai đoạn lâm sàng hiện tại		

KẾT QUẢ KHÁNG THUỐC

	Có đột biến	Không có đột biến		Có đột biến	Không có đột biến		Có đột biến	Không có đột biến
NRTI			NNRTI			PI		
M41			L100			L10		
A62			K103			K20		
K65			V106			L24		
D67			V108			D30		
Ins69			Y181			V32		
K70			Y188			L33		
L74			G190			M46		
V75						I47		
F77						G48		
Y115						I50		
F116						I54		
Q151						A71		
M184						G73		
L210						L76		
T215						V77		
K219						V82		
						I84		
						L90		
	Mức độ kháng			Mức độ kháng			Mức độ kháng	
AZT	0 <input type="checkbox"/> Nhạy		NVP	0 <input type="checkbox"/> Nhạy		LPV	0 <input type="checkbox"/> Nhạy	
	1 <input type="checkbox"/> Kháng thấp			1 <input type="checkbox"/> Kháng thấp			1 <input type="checkbox"/> Kháng thấp	
	2 <input type="checkbox"/> Kháng vừa			2 <input type="checkbox"/> Kháng vừa			2 <input type="checkbox"/> Kháng vừa	
	3 <input type="checkbox"/> Kháng cao			3 <input type="checkbox"/> Kháng cao			3 <input type="checkbox"/> Kháng cao	
3TC	0 <input type="checkbox"/> Nhạy		EFV	0 <input type="checkbox"/> Nhạy		NFV	0 <input type="checkbox"/> Nhạy	
	1 <input type="checkbox"/> Kháng thấp			1 <input type="checkbox"/> Kháng thấp			1 <input type="checkbox"/> Kháng thấp	
	2 <input type="checkbox"/> Kháng vừa			2 <input type="checkbox"/> Kháng vừa			2 <input type="checkbox"/> Kháng vừa	
	3 <input type="checkbox"/> Kháng cao			3 <input type="checkbox"/> Kháng cao			3 <input type="checkbox"/> Kháng cao	
	0 <input type="checkbox"/> Nhạy					0 <input type="checkbox"/> Nhạy		

D4T	1 <input type="checkbox"/> Kháng thấp			IDV	1 <input type="checkbox"/> Kháng thấp	
	2 <input type="checkbox"/> Kháng vừa				2 <input type="checkbox"/> Kháng vừa	
	3 <input type="checkbox"/> Kháng cao				3 <input type="checkbox"/> Kháng cao	
ABC	0 <input type="checkbox"/> Nhạy			SQV	0 <input type="checkbox"/> Nhạy	
	1 <input type="checkbox"/> Kháng thấp				1 <input type="checkbox"/> Kháng thấp	
	2 <input type="checkbox"/> Kháng vừa				2 <input type="checkbox"/> Kháng vừa	
	3 <input type="checkbox"/> Kháng cao				3 <input type="checkbox"/> Kháng cao	
TDF	0 <input type="checkbox"/> Nhạy					
	1 <input type="checkbox"/> Kháng thấp					
	2 <input type="checkbox"/> Kháng vừa					
	3 <input type="checkbox"/> Kháng cao					
DDI	0 <input type="checkbox"/> Nhạy					
	1 <input type="checkbox"/> Kháng thấp					
	2 <input type="checkbox"/> Kháng vừa					
	3 <input type="checkbox"/> Kháng cao					