

ĐÁNH GIÁ HIỆU QUẢ ĐIỀU TRỊ CỦA PHÁC ĐỒ ARV TDF + 3TC + DTG TRÊN BỆNH NHÂN HIV/AIDS TẠI BỆNH VIỆN ĐA KHOA ĐỒNG ĐA 2020 - 2021

Nguyễn Kim Thư¹, Phạm Bá Hiền², Lê Xuân Toàn³

TÓM TẮT

Nhiễm HIV/AIDS là gánh nặng về bệnh tật cho người bệnh và gia đình bệnh nhân cũng như toàn xã hội. Điều trị bằng các thuốc (ARV-anti retroviral drugs) đang là biện pháp điều trị tối ưu cho nhóm bệnh nhân nhiễm HIV/AIDS.

Mục tiêu: 1. Đánh giá hiệu quả điều trị của phác đồ TDF + 3TC + DTG trên bệnh nhân HIV/AIDS tại Bệnh viện đa khoa Đồng Đa; 2. Nhận xét các tác dụng không mong muốn và một số yếu tố ảnh hưởng đến hiệu quả điều trị của phác đồ này.

Đối tượng và phương pháp: Nghiên cứu 61 bệnh nhân được chẩn đoán nhiễm HIV/AIDS và được điều trị bằng phác đồ TDF + 3TC + DTG theo dõi đủ 24 tuần, trong thời gian từ tháng 02/2020 đến tháng 6/2021. Nghiên cứu mô tả cắt ngang hồi cứu kết hợp tiến cứu.

Kết quả: Cân nặng, BMI và số lượng T-CD4 tăng có ý nghĩa thống kê ($p < 0,05$) tại thời điểm sau 24 tuần điều trị. Có 45/61 (73,8%) bệnh nhân đạt mức vi rút ức chế tối đa (dưới ngưỡng phát hiện). Tuân thủ điều trị có liên quan đến tải lượng vi rút sau điều trị (OR = 2,32 CI95% 0,21 - 8,643, $p < 0,05$).

Kết luận: Phác đồ thuốc ARV TDF + 3TC + DTG có hiệu quả điều trị tốt trên bệnh nhân nhiễm HIV/AIDS (cân nặng, CD4 tăng sau 24 tuần điều trị và vi rút được ức chế đạt tỷ lệ cao). Nhóm bệnh nhân tuân thủ điều trị tốt có khả năng ức chế vi rút ở mức tối đa cao hơn 2,32 lần với nhóm tuân thủ điều trị không tốt.

Từ khóa: Nhiễm HIV/AIDS, thuốc ARV, Dolutegravir.

ĐẶT VẤN ĐỀ

Theo WHO tính đến hết năm 2019 trên thế giới có 37,9 triệu người nhiễm HIV, thêm 1,7 triệu người nhiễm mới so với năm 2018 đã có 770.000 người chết vì các bệnh liên quan đến HIV/AIDS, và chỉ có 24,5 triệu người được tiếp cận với thuốc điều trị [1].

Theo báo cáo của Bộ Y tế đến tháng 10/2019, Việt Nam có 211.981 người nhiễm HIV, chủ yếu tập trung ở độ tuổi 16 - 29, trong đó có 8479 ca phát hiện mới và tử vong là 1496 trường hợp, chỉ

142.604 (~67%) bệnh nhân được tiếp cận điều trị bằng thuốc điều trị [2, 3].

Năm 2000, thuốc kháng Retrovirus (anti retroviral drugs - ARV) có hoạt tính ức chế vi rút HIV đã được đưa vào sử dụng trong điều trị cho người bệnh nhiễm HIV/AIDS tại Việt Nam [4].

Dolutegravir (DTG) là một thuốc thuộc nhóm ức chế men tích hợp thế hệ II đã được FDA phê duyệt trong các phác đồ điều trị HIV/AIDS vào tháng 8/2013 [5, 6, 7, 8] và được Bộ Y tế Việt Nam đưa vào phác đồ điều trị năm 2019 [3]. Phác đồ 3 thuốc ARV kết hợp có Dolutegravir là Tenofovir + Lamivudine + Dolutegravir (TDF + 3TC + DTG) [9, 10, 11].

Hiện tại, ở Việt Nam nói chung cũng như ở Bệnh viện Đồng Đa nói riêng đã có nhiều nghiên cứu đánh giá hiệu quả điều trị của các phác đồ ARV nhưng chưa có nghiên cứu được công bố về đánh giá hiệu quả điều trị của phác đồ thuốc ARV có Dolutegravir. Bởi vậy, chúng tôi tiến hành nghiên cứu “Đánh giá

1. Trường Đại học Y Hà Nội

2. Bệnh viện đa khoa Đồng Đa

3. Bệnh viện Quân y 103

Ngày nhận bài: 19/7/2022

Ngày phản biện xong: 18/8/2022

Ngày duyệt đăng: 15/9/2022

Người chịu trách nhiệm nội dung khoa học: Lê Xuân Toàn,
Bệnh viện Quân y 103

Điện thoại: 01694 590 814; E-mail: lexuantoan.2911@gmail.com

hiệu quả điều trị của phác đồ TDF + 3TC + DTG trên bệnh nhân HIV/AIDS tại Bệnh viện đa khoa Đống Đa” với 2 mục tiêu: 1. Đánh giá hiệu quả điều trị của phác đồ TDF + 3TC + DTG trên bệnh nhân HIV/AIDS tại Bệnh viện đa khoa Đống Đa; 2. Nhận xét các tác dụng không mong muốn và một số yếu tố ảnh hưởng đến hiệu quả điều trị của phác đồ này.

ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP

Đối tượng: Nghiên cứu 61 bệnh nhân (23 hồi cứu và 38 tiến cứu) tại Bệnh viện đa khoa từ tháng 02/2020 đến tháng 6/2021 với tiêu chuẩn lựa chọn:

- Bệnh nhân trên 18 tuổi chẩn đoán xác định nhiễm HIV/AIDS.
- Được điều trị ARV phác đồ khởi đầu là TDF + 3TC + DTG.
- Được làm đầy đủ các xét nghiệm và theo dõi tối thiểu 6 tháng điều trị.
- Tiêu chuẩn loại trừ:
 - + Phụ nữ có thai không đồng ý sử dụng phác đồ điều trị (sau khi đã được tư vấn về nguy cơ dị tật ống thần kinh ở trẻ).
 - + Bệnh nhân đồng nhiễm lao phổi có sử dụng rifampicin.
 - + Bệnh nhân suy thận có mức lọc cầu thận < 50 ml/phút.
 - + Bệnh nhân không đồng ý tham gia vào nghiên cứu.
 - + Bệnh nhân suy gan.

Phương pháp: Mô tả cắt ngang hồi cứu kết hợp tiến cứu.

Nội dung nghiên cứu

- **Mục tiêu 1:** Lâm sàng (thay đổi về cân nặng, BMI, giai đoạn lâm sàng và nhiễm trùng cơ hội). Mô tả thay đổi về miễn dịch (thông qua so sánh số lượng tế bào T-CD4 tại hai thời điểm bắt đầu điều trị và sau 24 tuần). Mô tả thay đổi về tải lượng vi rút HIV (thông qua so sánh tải lượng vi rút tại hai thời điểm bắt đầu điều trị và sau 24 tuần).

- **Mục tiêu 2:** Nhận xét các tác dụng không mong muốn và một số yếu tố ảnh hưởng đến hiệu quả của phác đồ điều trị (xác định mối liên quan giữa: mức

độ tuân thủ điều trị, tuổi, giới, tình trạng đồng nhiễm viêm gan, tình trạng miễn dịch trước điều trị ảnh hưởng đến tải lượng vi rút sau điều trị).

Thu thập và xử lý số liệu: Theo phương pháp thống kê y học.

KẾT QUẢ VÀ BÀN LUẬN

Đặc điểm chung của 61 bệnh nhân trước điều trị

Bảng 1. Đặc điểm chung của nhóm bệnh nhân nghiên cứu

Đặc điểm	Tần suất	Phần trăm
Giới tính (n = 61)		
Nam	44	72,1%
Nữ	17	27,9%
Đường lây nhiễm (n = 61)		
Tình dục	47	77%
TCMT	14	23%
Truyền máu	0	0
Mẹ - con	0	0
Nhóm tuổi (n = 61) $\bar{X} \pm SD$ 39,8 ± 9,8		
18 - 29	10	16,4%
30 - 49	41	67,2%
≥ 50	10	16,4%
Đồng nhiễm viêm gan (n = 61)		
Không đồng nhiễm	39	64%
Viêm gan B	4	6,6%
Viêm gan C	15	24,6%
Cả viêm gan B và C	3	4,8%
Giai đoạn miễn dịch (CD4) (n = 61) $\bar{X} \pm SD$ = 301,87, Min - Max 19 - 739		
Nặng (< 200)	19	31,2%
Tiến triển (200 - 349)	23	37,7%
Nhẹ (350 - 499)	8	13,1%
Không đáng kể (≥ 500)	11	18%
HIV-RNA trước điều trị (n = 53) trung vị = 44.000, Min - Max 3.700 - 583.000		
< 10.000	2	3,3
10.000 - 100.000	28	54,1
> 100.000	23	42,6



Theo bảng 1 ta thấy:

Về giới tính: Có 44 bệnh nhân nam chiếm 72,1%, nữ có 17 bệnh nhân chiếm 27,9%, tỷ lệ nam/nữ = 2,64/1 tương tự với nghiên cứu của Castagna A và cộng sự năm 2014 tỷ lệ nam giới chiếm phần lớn là 77% [7], do nam giới là nhóm đối tượng tiêm chích ma túy chính kèm theo quan hệ tình dục đồng giới nam có tỷ lệ gia tăng (tăng 13,25% so với năm 2019 theo báo cáo của Bộ Y tế năm 2020) [2].

Về tuổi: Nhóm từ 30 tuổi đến dưới 50 chiếm tỷ lệ cao với 41 bệnh nhân (67,2%) tương đồng với các báo cáo trước đây của Bộ Y tế tỷ lệ bệnh nhân nhiễm HIV/AIDS trong độ tuổi 30 - 50 chiếm 45,5% [2]. Nhóm tuổi từ 18 đến 29 và trên 50 tuổi đều có 10 bệnh nhân chiếm (16,4% và 16,4%) [2].

Về đường lây truyền: Nguồn lây nhiễm HIV trong nghiên cứu chủ yếu là do quan hệ tình dục không an toàn. So sánh với nghiên cứu của Bùi Thanh Hải năm 2014 [8] có sự khác biệt hết sức rõ rệt tỷ lệ lây HIV chủ yếu từ tiêm chích ma túy chiếm tới 69%, qua con đường quan hệ tình dục không an toàn chỉ chiếm 31%.

Tỷ lệ đồng nhiễm viêm gan B, C: 15 bệnh nhân (24,6%) nhiễm HIV đồng nhiễm với viêm gan C, có 4 bệnh nhân (6,6%) đồng nhiễm viêm gan B, có 3 bệnh nhân (4,8%) đồng nhiễm cả viêm gan B và viêm gan C, có 39 bệnh nhân (64%) không đồng nhiễm viêm gan B, C, do đường lây truyền của HIV và các vi rút gây viêm gan mạn tính là giống nhau [4, 5, 6].

Giai đoạn miễn dịch: Số bệnh nhân có số lượng CD4 suy giảm mức độ rất nặng có 19 bệnh nhân chiếm 31,1%, mức độ nặng và trung bình lần lượt là 23 bệnh nhân (37,7%) và 8 (13,1%). Số bệnh nhân suy giảm mức độ nhẹ có 11 bệnh nhân chiếm 18%. CD4 trung bình là 301.87, nhỏ nhất là 19 và cao nhất là 739.

Về tải lượng vi rút: Tải lượng vi rút trên 100.000 copies/ml có 23 bệnh nhân chiếm 42,6%, từ 10.000 đến 100.000 bản sao/ml có 28 bệnh nhân chiếm 54,1%. Số bệnh nhân có HIV-RNA thấp < 10.000 có 2 bệnh nhân chiếm 3,3%. Chỉ số trung vị HIV-RNA rất cao 44.000, nhỏ nhất 3700 và cao nhất là 583.000.

Kết quả điều trị

Bảng 2. Hiệu quả điều trị về lâm sàng

Thời điểm	T0	T24
Chỉ số		
Cân nặng		
$\bar{X} \pm SD$ (kg)	58,6 ± 7,9	60,5 ± 8,7
Min - Max (kg)	46 - 80	45 - 86
p (T0 - T24)	< 0,05	
BMI		
$\bar{X} \pm SD$	21,38 ± 2,45	22,07 ± 2,53
p (T0 - T24)	< 0,05	

Trước điều trị cân nặng trung bình của bệnh nhân là 58,6 ± 7,9; sau 6 tháng là 60,5 ± 8,7, tương tự với BMI trung bình trước điều trị là 21,38 ± 2,45, sau 6 tháng là 22,07 ± 2,53 số liệu này có ý nghĩa thống kê với p < 0,05.

Bảng 3. Đáp ứng điều trị về miễn dịch

Thời điểm	T0		T24		p
	n = 61	%	n = 61	%	
CD4					
< 200	19	31,2	12	19,7	< 0,05
200 - 349	23	37,7	21	34,4	
350 - 499	8	13,1	15	24,6	
≥ 500	11	18	13	21,3	
Tổng	61	100	61	100	
$\bar{X} \pm SD$	297,9 ± 173,71		365,66 ± 177,24		

Số lượng tế bào CD4 trung bình trước điều trị là 297,9 ± 173,71 tế bào/mm³, sau 6 tháng là 365,66 ± 177,245 tế bào/mm³ với mức ý nghĩa p < 0,05, tương tự với nghiên cứu của Castagna A và cộng sự năm 2014 nghiên cứu trên 183 bệnh nhân số lượng CD4 tăng trung bình là 140 tế bào/mm³ ở tuần thứ 24 [7]. Việc hồi phục hệ thống miễn dịch càng nhanh sẽ giúp cho bệnh nhân giảm gánh nặng về các nhiễm trùng cơ hội. Bởi vậy, việc phát hiện sớm và bắt đầu điều trị khi hệ miễn dịch của bệnh nhân chưa suy giảm nhiều góp phần nhiều vào giảm bớt gánh nặng bệnh tật và nguy cơ tử vong cho bệnh nhân.

Bảng 4. Đáp ứng về vi rút

HIV-RNA (copies/ml)	T0 (n = 53)		T24 (n = 61)		p
	Số bệnh nhân	Tỷ lệ (%)	Số bệnh nhân	Tỷ lệ (%)	
< 20	0	0	45	73,8	< 0,05
20 - 199	0	0	15	24,6	
200 - 999	0	0	1	1,6	
≥ 1.000	53	100	0	0	
Cộng	53	100	61	100	

Ở giai đoạn bắt đầu điều trị, toàn bộ các bệnh nhân đều có tải lượng vi rút > 1000, sau 6 tháng điều trị có 45/61 bệnh nhân chiếm 73,8% đạt mức tải lượng vi rút không phát hiện với $p < 0,05$. Trong một nghiên cứu nhân mở VIKING-3 ở giai đoạn 3 của Castagna A và các đồng tác giả năm 2014 cũng cho thấy tỷ lệ bệnh nhân có tải lượng vi rút giảm xuống mức dưới ngưỡng sau 6 tháng điều trị đạt 69% [7]. Trong một nghiên cứu khác, đánh giá kết quả điều trị của DTG tại châu Âu năm 2018 của Aboud M và cộng sự, tỷ lệ bệnh nhân đạt mức ức chế vi rút tại thời điểm 6 tháng điều trị là 78% [5].

Bảng 5. Tác dụng không mong muốn

Tác dụng không mong muốn	T4		T8		T24	
	n	%	n	%	n	%
Nhức đầu	6	10	3	4,9	0	0
Buồn nôn	5	8	0	0	0	0
Phát ban	2	3,3	0	0	0	0
Mệt mỏi	4	6	3	4,9	0	0
Tiêu chảy	4	6	0	0	0	0
Mẫn ngứa	1	1,6	0	0	0	0
Tổng	22	34,9	6	9,8	0	0

Các tác dụng không mong muốn gặp với tỷ lệ 34,9% ở tuần thứ 4 và tự thuyên giảm ở tuần thứ 8 (9,8%) không cần xử trí.

Bảng 6. Một số yếu tố ảnh hưởng đến tải lượng vi rút sau điều trị

Biến số	TLVR sau điều trị (copies/ml) (n = 61)		OR (CI 95%)	p
	< 20	≥ 20		
Tuân thủ điều trị				
Tốt	45	1	2,32 0,21 - 8,643	< 0,05
Không tốt	0	15		
CD4 trước điều trị				
< 200	11	8	0,324 0,098 - 1,66	> 0,05
> 200	34	8		
Giới tính				
Nam	32	12	0,821 0,223 - 3,018	> 0,05
Nữ	13	4		
Tình trạng đồng nhiễm viêm gan B, C				
Có đồng nhiễm	17	5	0,749 0,222 - 2,548	> 0,05
Không đồng nhiễm	28	11		

Không thấy mối liên quan giữa tình trạng đồng nhiễm viêm gan, giới tính và CD4 trước điều trị với tải lượng vi rút sau điều trị, tuân thủ điều trị của bệnh nhân có mối liên quan với tải lượng vi rút sau điều trị ($p < 0,05$, OR 2,32 CI 95% 0,21 - 8,643).

KẾT LUẬN

Phác đồ thuốc ARV TDF + 3TC + DTG có hiệu quả trong điều trị các bệnh nhân nhiễm HIV/AIDS trong cải thiện lâm sàng, hồi phục miễn dịch và ức chế vi rút.

- Cân nặng và BMI trung bình của các đối tượng nghiên cứu tăng so với trước điều trị, cân nặng sau 6 tháng là $22,07 \pm 2,53$ và BMI là $22,07 \pm 2,53$ có ý nghĩa thống kê $p < 0,05$.



- Giai đoạn lâm sàng và các nhiễm trùng cơ hội của bệnh nhân được cải thiện, không còn bệnh nhân ở giai đoạn lâm sàng 3, 4 sau khi điều trị.

- Số tế bào CD4 tăng rõ rệt tại thời điểm đánh giá so với trước điều trị, CD4 tăng trung bình 68,8 tế bào sau 6 tháng điều trị, $p < 0,05$

- Xét nghiệm tải lượng vi rút đạt mức ức chế vi rút tối đa (< 20 copies/ml) chiếm tỷ lệ 73,8% (45/61 bệnh nhân) và không có bệnh nhân có tải lượng vi rút > 1000 copies/ml tại thời điểm đánh giá sau 6 tháng điều trị.

- Tuân thủ điều trị có ảnh hưởng đến hiệu quả điều trị, nhóm bệnh nhân tuân thủ điều trị tốt có khả năng ức chế được vi rút cao gấp 2,3 lần.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. UNAIDS. “Global HIV & AIDS statistics - 2019 fact sheet”. Available at: <https://www.unaids.org/en/resources/fact-sheet>. 2019.
2. Cục Phòng chống HIV/AIDS. Báo cáo công tác phòng, chống HIV/AIDS năm 2019 và nhiệm vụ trọng tâm năm 2020, ban hành kèm theo Quyết định số 45/BC-BYT. 2019.
3. Bộ Y tế. Hướng dẫn điều trị và chăm sóc HIV/AIDS, ban hành kèm theo Quyết định số 5456/QĐ-BYT ngày 20/11/2019.
4. Cục Phòng chống HIV/AIDS. Hướng dẫn theo dõi phản ứng có hại của thuốc kháng HIV (ARV) trong chương trình phòng chống HIV/AIDS, ban hành kèm theo Quyết định số 107/QĐ-AIDS ngày 18/6/2014. 2014.
5. Aboud M, et al. Superior efficacy of dolutegravir (DTG) plus 2 nucleoside reverse transcriptase inhibitors (NRTIs) compared with lopinavir/ritonavir (LPV/RTV) plus 2 NRTIs in second-line treatment: interim data from the DAWNING study, abstract TUAB0105LB, presented at IAS Science, 24-26 July 2017, Paris, France.
6. Taha H., Das A., và Das S. Clinical effectiveness of dolutegravir in the treatment of HIV/AIDS. *Infect Drug Resist*, 2015; 8, 339-352.
7. Castagna A, et al. Dolutegravir in antiretroviral- experienced patients with raltegravir- and/or elvitegravir - resistant HIV-1: 24-week results of the phase III VIKING-3 study, *The Journal of Infectious Diseases*, August 2014.
8. Bùi Thanh Hải. Đánh giá kết quả điều trị ARV bậc 1 trên bệnh nhân HIV/AIDS tại Bệnh viện 09 từ tháng 6/2011 đến tháng 6/2014, Luận văn tốt nghiệp thạc sĩ y học, Trường Đại học Y Hà Nội. 2014.
9. Nyaku A.N., Zheng L., Gulick R.M., et al. Dolutegravir plus lamivudine for initial treatment of HIV-1-infected participants with HIV-1 RNA $< 500\,000$ copies/ml: week 48 outcomes from ACTG 5353. *J Antimicrob Chemother*, 2019;74(5), 1376-1380.
10. Cahn P., Madero J.S., Arribas J.R., et al. Dolutegravir plus lamivudine versus dolutegravir plus tenofovir disoproxil fumarate and emtricitabine in antiretroviral-naïve adults with HIV-1 infection (GEMINI-1 and GEMINI-2): week 48 results from two multicentre, double-blind, randomised, non-inferiority, phase 3 trials. *The Lancet*, 2013; 393(10167), 143-155.

ASSESSMENT THE EFFECTS OF ARV (TDF + 3TC + DTG) TREATMENT IN HIV/AIDS PATIENTS AT DONG DA GENERAL HOSPITAL (2020 - 2021)

Summary

HIV/AIDS infection is a burden of disease for patients and their families and society as a whole. Anti-retroviral drugs (ARV) are the optimal treatment for HIV/AIDS patients.

Objectives: 1. Assess the therapeutic effectiveness of TDF + 3TC + DTG regimen in HIV/AIDS patients at Dong Da General Hospital. Comment on the undesirable effects and a number of factors that affect the therapeutic effect of this regimen.

Subjects and methods: The study involved 61 patients diagnosed with HIV/AIDS and treated with the TDF + 3TC + DTG regimen followed for a full 24 weeks, between February 2020 and June 2021. Retrospective cross-description study.

Results: Weight, BMI and CD4 count increases statistically ($p < 0.05$) at the time after 24 weeks of treatment. 45/61 (73.8%) of patients reached the maximum level of the virus (below the detection threshold). Adherence to treatment is associated with post-treatment viral load (OR = 2.32 CI 95% 0.21 - 8.643, $p < 0.05$).

Conclusions: The TDF + 3TC + DTG ARV drug regimen has a good treatment effect in patients with HIV/AIDS (weight, CD4 increases after 24 weeks of treatment and the virus is inhibited at a high rate). The group of patients who adhered to good treatment had a maximum of 2.32 times the ability to suppress the virus with a group that adhered to bad treatment.

Keywords: *HIV/AIDS, ARV drugs, Dolutegravir.*