

HIỆU QUẢ ĐIỀU TRỊ VÀ TÁC DỤNG PHỤ CỦA THUỐC ARV Ở TRẺ EM NHIỄM HIV TẠI BỆNH VIỆN NHI TRUNG ƯƠNG

Đỗ Thiện Hải, Nguyễn Văn Lâm, Trần Thị Thu Hương, Trịnh Thị Dung,
Trần Thị Ngọc, Ngô Thị Thu Tuyền
Bệnh viện Nhi Trung ương

TÓM TẮT

Mục tiêu: Nhận xét hiệu quả điều trị và tác dụng phụ của thuốc ARV ở trẻ em nhiễm HIV tại Bệnh viện Nhi Trung ương từ tháng 10 năm 2022 đến tháng 04 năm 2023.

Đối tượng và phương pháp: Nghiên cứu theo dõi hồi cứu 312 trẻ em dưới 16 tuổi tại thời điểm được chẩn đoán nhiễm HIV và đăng ký điều trị ARV tại Bệnh viện Nhi Trung ương từ 01/01/2006 đến 30/04/2018.

Kết quả: tuổi trung bình $15,8 \pm 4,1$ tuổi. Tỷ lệ nam/nữ là 1,36/1. Khi bắt đầu điều trị ARV: 53,5% trẻ ở giai đoạn lâm sàng 3, 4. 69,6% (215/309) trẻ có số lượng TCD4 ở mức suy giảm miễn dịch nặng. Tại thời điểm nghiên cứu: 93,9% (293/312) trẻ có số lượng TCD4 bình thường, 94,9% (296/312) trẻ có tải lượng vi rút dưới 200 bản sao/mm³. Trong quá trình điều trị có: 19,9% (62/312) trẻ thất bại ARV bậc 1, 4,2% (13/312) trẻ thất bại ARV bậc 2. 4,2% (13/312) trẻ có thiếu máu hoặc giảm bạch cầu hạt nặng khi sử dụng Zidovudin. 6,4% (20/312) trẻ có dị ứng thuốc, trong đó có 2,2% (7/312 trẻ) phải đổi thuốc. 17,6% (55/312) trẻ có tăng triglycerid, thuốc ARV có nguy cơ làm tăng triglycerid là Lopinavir/ritonavir (OR = 22; [95%CI: 10,524 – 46,114], $p < 0,0001$) và Abacavir (OR = 4,6; [95%CI: 2,456 – 8,492], $p < 0,0001$). 14,1% (44/312) trẻ có tăng cholesterol, thuốc ARV có nguy cơ làm tăng cholesterol là Lopinavir/ritonavir (OR = 8; [95%CI: 3,965 – 16,320], $p < 0,0001$,) và Abacavir (OR = 7,1; [95%CI: 3,457 – 14,628], $p < 0,0001$). 7,7% (24/312) trẻ có tăng GPT >40U/L và 6,4% (20/312) trẻ có tăng GOT >40U/L. Khi sử dụng phác đồ có cả 2 thuốc TDF và EFV thì có nguy cơ làm tăng GPT (OR = 4,4; [95%CI: 1,114 – 17,601], $p = 0,056$), tăng GOT (OR = 5,5; [95% CI, 1,375 – 22,397], $p = 0,034$).

Kết luận: Trẻ em nhiễm HIV bắt đầu điều trị ARV muộn, đa số trẻ em đã suy giảm miễn dịch nặng và ở giai đoạn lâm sàng 3, 4. Khoảng 1/4 số trẻ điều trị ARV thất bại điều trị bậc 1, và một số trẻ thất bại điều trị ARV bậc 2. Tác dụng phụ của thuốc ARV: tăng men gan GOT, GPT, tăng triglycerid và cholesterol.

Từ khóa: HIV, điều trị HIV trẻ em, điều trị HIV, trẻ em, điều trị ARV.

TREATMENT EFFECTIVENESS AND SIDE EFFECTS OF ARV MEDICINES IN HIV INFECTED CHILDREN AT VIETNAM NATIONAL CHILDREN'S HOSPITAL

Do Thien Hai, Nguyen Van Lam, Tran Thi Thu Huong, Trinh Thi Dung,
Tran Thi Ngọc, Ngo Thi Thu Tuyen
Vietnam National's Children Hospital

Objective: Review the treatment effectiveness and side effects of ARV drugs in HIV-infected children at the Vietnam National Children's Hospital from October 2022 to April 2023.

Subjects and methods: Follow-up study Retrospective review of 312 children under 16 years old at the time of diagnosis of HIV infection and registration for ARV treatment at the National Children's Hospital from January 1, 2006 to April 30, 2018.

Nhận bài: 07-11-2023; Phản biện: 17-01-2024; Chấp nhận: 20-02-2024

Người chịu trách nhiệm: Ngô Thị Thu Tuyền

Email: drtuyen.nhp@gmail.com

Địa chỉ: Bệnh viện Nhi Trung ương

Results: Mean age 15.8 ± 4.1 years. The male/female ratio is 1.36/1. When starting ART: 53.5% of children were in clinical stages 3 and 4. 69.6% (215/309) of children had TCD4 counts at the level of severe immunodeficiency. At the time of the study: 93.9% (293/312) of children had normal TCD4 counts, 94.9% (296/312) of children had viral loads below 200 copies/mm³. During treatment: 19.9% (62/312) of children failed first-line ARV, 4.2% (13/312) of children failed second-line ARV. 4.2% (13/312) of children had anemia or severe granulocytopenia when using Zidovudine. 6.4% (20/312) of children had drug allergies, of which 2.2% (7/312 children) had to change their medicine. 17.6% (55/312) of children had increased triglycerides. ARV drugs with the risk of increasing triglycerides were Lopinavir/ritonavir (OR = 22; [95%CI: 10.524 – 46.114], $p < 0.0001$) and Abacavir (OR = 4.6; [95%CI: 2.456 – 8.492], $p < 0.0001$). 14.1% (44/312) of children had high cholesterol, ARV drugs with the risk of increasing cholesterol were Lopinavir/ritonavir (OR = 8; [95%CI: 3.965 – 16.320], $p < 0.0001$) and Abacavir (OR = 7.1; [95%CI: 3.457 – 14.628], $p < 0.0001$). 7.7% (24/312) of children had an increase in GPT >40U/L and 6.4% (20/312) of children had an increase in GOT >40U/L. When using a regimen containing both TDF and EFV, there is a risk of increasing GPT (OR = 4.4; [95%CI: 1.114 - 17.601], $p = 0.056$), increasing GOT (OR = 5.5; [95% CI, 1.375 – 22.397], $p = 0.034$).

Conclusion: Children infected with HIV start ARV treatment late, most children are severely immunocompromised and in clinical stages 3 and 4. About 1/4 of children on ARV treatment fail first-line treatment. and some children fail second-line ARV treatment. Side effects of ARV drugs: increased liver enzymes GOT, GPT, increased triglycerides and cholesterol.

Keywords: HIV, HIV treatment for children, HIV treatment, children, ARV treatment.

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Sau hơn 40 năm đại dịch HIV/AIDS trên toàn cầu, nhờ thuốc kháng vi rút hoạt tính cao (Highly active antiretroviral therapy - HAART) làm giảm đáng kể tỷ lệ mắc mới và tử vong do HIV và chuyển người nhiễm HIV thành một bệnh mạn tính có thể kiểm soát được, với tuổi thọ đang đến gần với những người không nhiễm HIV [1]. Năm 2020, trẻ em (từ 0-14 tuổi) sống chung với HIV là 1,7 triệu người. Chỉ có 54 % trẻ được điều trị ARV và 40% trẻ sống chung với HIV đạt được hiệu quả ức chế vi rút [2]. Nhiều nghiên cứu cho thấy tỷ lệ trẻ thất bại điều trị ARV bậc 1 có sự khác nhau giữa các khu vực ở tây bắc Ethiopia (14%)[3], một nghiên cứu đa trung tâm ở Anh và Ireland (18%)[4]. Trẻ em nhiễm HIV ở Bệnh viện Nhi Trung ương được theo dõi điều trị ARV dài nhất là 17 năm. Để đánh giá hiệu quả điều trị thì trẻ em nhiễm HIV cần điều trị ARV ít nhất là 6 tháng và tuân thủ điều trị tốt [5]. Số liệu về hiệu quả điều trị trong thời gian dài và tác dụng phụ của thuốc ARV ảnh hưởng đến trẻ em nhiễm HIV tại Việt Nam ít được báo cáo. Vì vậy, chúng tôi tiến hành nghiên cứu này với mục tiêu: nhận xét hiệu quả điều trị và tác dụng

phụ của thuốc ARV ở trẻ em nhiễm HIV tại Bệnh viện Nhi Trung ương từ tháng 10 năm 2022 đến tháng 04 năm 2023.

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP

2.1. Đối tượng nghiên cứu

Tất cả trẻ em dưới 16 tuổi được chẩn đoán nhiễm HIV theo quyết định 5968/QĐ-BYT năm 2021 của Bộ Y tế về hướng dẫn Điều trị và chăm sóc HIV/AIDS [5], và đăng ký điều trị ARV đủ 5 năm trở lên (bệnh nhân điều trị ARV đủ 5 năm là từ năm 2018 đến 2023) tại Bệnh viện Nhi Trung ương từ 01/01/2006 đến 30/04/2018.

* Tiêu chuẩn chọn bệnh nhân

Trẻ dưới 16 tuổi tại thời điểm được chẩn đoán xác định là nhiễm HIV/AIDS và điều trị ARV trên 5 năm hiện đang được theo dõi điều trị tại Bệnh viện Nhi Trung ương.

+ Chẩn đoán xác định nhiễm HIV: Trẻ trên 18 tháng xét nghiệm máu được khẳng định có kháng thể HIV dương tính với 3 loại sinh phẩm kháng nguyên khác nhau. Trẻ dưới 18 tháng có xét nghiệm PCR với HIV-ADN dương tính.

* Tiêu chuẩn loại trừ

+ Trẻ đang điều trị ARV nhưng bỏ điều trị, hoặc chuyển đến phòng khám ngoại trú khác, hoặc tử vong.

+ Bệnh nhân không đủ thông tin đưa vào nghiên cứu, hoặc gia đình không đồng ý tham gia nghiên cứu.

2.2. Phương pháp nghiên cứu

* Nghiên cứu được thiết kế theo phương pháp hồi cứu.

* Cỡ mẫu nghiên cứu: Chọn mẫu thuận tiện, lấy toàn bộ bệnh nhân đủ tiêu chuẩn trong thời gian nghiên cứu.

* Các chỉ số nghiên cứu: tuổi, giới, giai đoạn lâm sàng (GĐLS), giai đoạn miễn dịch, phác đồ điều trị, tải lượng vi rút (TLVR), thất bại điều trị (TBĐT) ARV, thời gian điều trị ARV thất bại.

- GĐLS bao gồm 4 giai đoạn: GĐLS 1 không có triệu chứng, GĐLS 2 có các biểu hiện nhiễm trùng nhẹ chủ yếu ở đường hô hấp trên và viêm da nhẹ, GĐLS 3, 4 trẻ có biểu hiện nhiễm trùng cơ hội (NTCH) nặng như mắc lao, nấm candida thực quản, viêm phổi nặng, viêm phổi do Pneumocystis jirovecii, bệnh do Cytomegalovi rút, Penicillium marneffeii, viêm màng não do Cryptococcus neoformans, viêm não do Toxoplasma ...

Bảng phân loại giai đoạn miễn dịch ở trẻ nhiễm HIV/AIDS theo tế bào TCD4 [5]

Suy giảm miễn dịch liên quan đến HIV	Tỷ lệ % tế bào CD4 (hoặc số lượng tế bào CD4/mm ³)			
	≤11 tháng	12-35 tháng	36 -59 tháng	≥ 5 tuổi
Không suy giảm	> 35%	>30%	>25%	> 500 TB/mm ³
Suy giảm nhẹ	30 - 35%	25 - 30%	20-25%	350 - 499 TB/mm ³
Suy giảm tiến triển	25 - 29%	20 - 24%	15-19%	200 - 349 TB/mm ³
Suy giảm nặng	< 25% <1500 TB/mm ³	< 20% <750 TB/mm ³	< 15% <350 TB/mm ³	<15% < 200 TB/mm ³
Tuổi thai (tuần)	38 (35-39)	38 (35-39)	0,84	
CNLS, trung bình (gr)	3025 (2890-3650)	3004 (2875-3625)	0,55	

Tình trạng miễn dịch của trẻ nhiễm HIV được đánh giá thông qua số lượng hoặc tỷ lệ phần trăm (%) tế bào TCD4 (trẻ em dưới 5 tuổi cần dựa vào tỷ lệ %).

- Định nghĩa thất bại điều trị ARV [5]:

Thất bại lâm sàng

+ Người lớn và trẻ ≥ 10 tuổi: xuất hiện mới hoặc tái phát các bệnh lý giai đoạn lâm sàng 4 sau điều trị ARV ít nhất 6 tháng.

+ Trẻ em < 10 tuổi: xuất hiện mới hoặc tái phát các bệnh lý giai đoạn lâm sàng 3 và 4 sau điều trị ARV ít nhất 6 tháng.

Thất bại miễn dịch

+ Người lớn và trẻ ≥ 10 tuổi: TCD4 giảm ≤ 250 tế bào/mm³ sau khi có thất bại lâm sàng, hoặc TCD4 liên tục dưới 100 tế bào/mm³.

+ Trẻ trên 5 tuổi: TCD4 liên tục dưới 100 tế bào/mm³.

+ Trẻ dưới 5 tuổi: TCD4 liên tục dưới 200 tế bào/mm³.

Thất bại vi rút học

Người bệnh điều trị ARV ít nhất 6 tháng và có TLVR HIV trên 1000 bản sao/mL ở hai lần xét nghiệm liên tiếp cách nhau 3 tháng sau khi đã được tư vấn tăng cường tuân thủ điều trị.

* Xử lý số liệu: Số liệu được phân tích và xử lý theo các thuật toán thống kê y sinh với sự hỗ trợ bằng phần mềm SPSS. Sử dụng kiểm định Kolmogorov-Smirnov để kiểm định biến chuẩn. Tính các tham số thống kê cho biến đã chọn bao gồm trung bình, trung vị, số Mode, độ lệch chuẩn, số lớn nhất, số bé nhất... Sử dụng các thuật toán: Kiểm định khi bình phương để kiểm

định sự khác biệt giữa các tỷ lệ, tính tỉ suất chênh - OR để xem xét mối liên quan giữa khả năng ảnh hưởng của thuốc ARV của nhóm có tác dụng phụ và nhóm không có tác dụng phụ của thuốc ARV.

* Thời gian và địa điểm nghiên cứu:

- Thời gian nghiên cứu: từ tháng 10 năm 2022 đến tháng 04 năm 2023

- Địa điểm nghiên cứu: Bệnh viện Nhi Trung ương

* Đạo đức nghiên cứu

- Nghiên cứu đã được chấp thuận bởi Hội đồng đạo đức trong nghiên cứu y sinh học của Bệnh viện Nhi Trung ương số 2368/BVNTW-HĐĐĐ ngày 12 tháng 10 năm 2022.

III. KẾT QUẢ

3.1. Đặc điểm chung của nhóm nghiên cứu

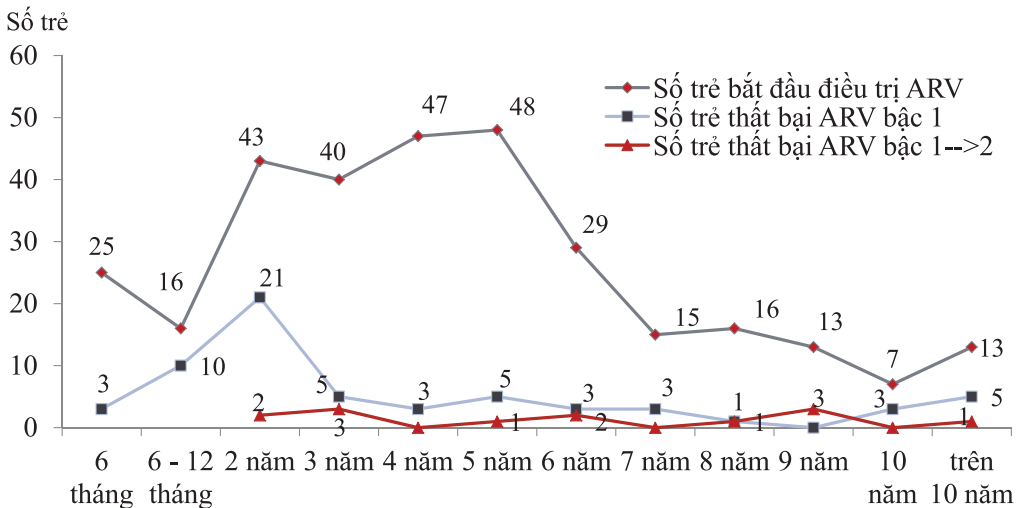
Bảng 1. Phân bố bệnh nhân theo tuổi, giới tính

Tuổi (năm), thời gian điều trị (năm)	n	Mean ± SD	Min - Max
Tuổi của trẻ tại thời điểm nghiên cứu	312	15,8 ± 4,1	5,6 - 23,5
Tuổi của trẻ tại thời điểm bắt đầu điều trị ARV	312	4 ± 2,7	0,1 - 12,5
Tuổi của trẻ tại thời điểm TBĐT ARV bậc 1	62	7,8 ± 4,2	1,9 - 20,0
Tuổi của trẻ tại thời điểm TBĐT ARV bậc 2	13	13,0 ± 5,1	6,1 - 20,9
Thời gian điều trị ARV đến khi xuất hiện TBĐT ARV bậc 2	13	7,5 ± 3,5	3,4 - 15,0
		Median	Min - Max
Thời gian điều trị ARV đến khi xuất hiện TBĐT ARV bậc 1	62	1,7	0,5 - 15,8

TBĐT: thất bại điều trị; ARV: Thuốc kháng vi rút sao chép ngược (Antiretroviral)

Giới nam/nữ có tỷ lệ: 1,36/1

312 trẻ bắt đầu điều trị ARV có tuổi trung bình $4 \pm 2,7$ tuổi nhỏ nhất 1,28 tháng tuổi và lớn nhất 12,5 tuổi, sau khi điều trị ARV trung vị 1,7 (0,5-15,8) năm thì trẻ xuất hiện TBĐT ARV bậc 1, tuổi trung bình của trẻ khi thất bại bậc 1 là $7,8 \pm 4,2$ tuổi. 4,2% (13/312) trẻ điều trị ARV trung bình $7,5 \pm 3,5$ năm thì xuất hiện TBĐT ARV bậc 2, khi đó trẻ có tuổi trung bình là $13,0 \pm 5,1$ tuổi, thấp nhất là 6,1 tuổi và cao nhất là 20,9 tuổi. Hiện tại, 312 trẻ có tuổi trung bình là $15,8 \pm 4,1$ tuổi.



Biểu đồ 1. Số trẻ điều trị theo tuổi và thất bại ARV qua các năm

Khi bắt đầu điều trị ARV, nhóm trẻ ≤ 5 tuổi chiếm đa số 70,2% (219/312). Trẻ TBĐT ARV bậc 1 xuất hiện sớm nhất sau 6 tháng đầu điều trị 1% (3/312), nhiều nhất ở năm thứ 2 là 6,7% (21/312), sau đó rải rác 0-1,6% (0-5/312) trẻ/năm. 13 trẻ sau khi TBĐT ARV bậc 1 được đổi thuốc sang điều trị phác đồ 2, 2 năm sau khi thất bại bậc 1 trẻ bắt đầu TBĐT ARV bậc 2 là 0,6% (2/312), sau đó trẻ thất bại bậc 2 rải rác 0-1% (0-3/312) trẻ/năm (Biểu đồ 1).

3.2. Đặc điểm lâm sàng, xét nghiệm

Bảng 2. Đặc điểm dinh dưỡng, giai đoạn lâm sàng, xét nghiệm TCD4 và tải lượng vi rút HIV

	TBĐT ARV bậc 1 (n ₁ = 62)		Không TBĐT (n ₂ = 250)		Tổng n=312	p
	Số lượng	%	Số lượng	%		
Giai đoạn lâm sàng khi bắt đầu điều trị ARV						0,02
GĐLS 1, 2	37	59,7	108	43,2	145 (46,5)	
GĐLS 3, 4	25	40,3	142	56,8	167 (53,5)	
Giai đoạn lâm sàng tại thời điểm nghiên cứu						
GĐLS 1	62	100	250	100	312 (100)	
Giai đoạn miễn dịch khi bắt đầu điều trị ARV (n=309)						0,042
Có SGMD	49	80,3	166	66,9	215 (69,6)	
Không SGMD	12	19,7	82	33,1	94 (30,4)	
Giai đoạn miễn dịch tại thời điểm nghiên cứu						0,002
SGMD nặng	3	4,8	1	0,4	4 (1,3)	
SGMD tiến triển	1	1,6	3	1,2	4 (1,3)	
SGMD nhẹ	6	9,7	5	2,0	11 (3,5)	
Miễn dịch bình thường	52	83,7	241	96,4	293 (93,9)	
Tải lượng vi rút tại thời điểm nghiên cứu						<0,0001
Không phát hiện	32	51,6	218	87,2	250 (80,1)	
< 20 bản sao/ml	12	19,4	24	9,6	36 (11,6)	
20 - ≤ 200 bản sao/ml	5	8,1	5	2,0	10 (3,2)	
200 - ≤ 1000 bản sao/ml	4	6,5	3	1,2	7 (2,2)	
> 1000 bản sao/ml	9	14,5	0	0,0	9 (2,9)	

GĐLS: giai đoạn lâm sàng; SGMD: suy giảm miễn dịch; TCD4: Tế bào lympho T mang protein bề mặt CD4

Khi bắt đầu điều trị ARV trẻ ở GĐLS 3, 4 ở nhóm không TBĐT (56,8%) cao hơn nhóm TBĐT ARV bậc 1 (40,3%), sự khác biệt giữa 2 nhóm này có ý nghĩa thống kê với $p=0,02$. Trẻ có mức SGMD nặng theo tuổi ở nhóm TBĐT ARV bậc 1 là 80,3% (49/61) cao hơn nhóm không TBĐT là 66,9% (166/248), sự khác biệt này có ý nghĩa thống kê với $p=0,042$. Tại thời điểm nghiên cứu, tất cả trẻ em trong 2 nhóm nghiên cứu đều có phân độ GĐLS 1. Trẻ ở nhóm TBĐT ARV bậc 1 có chỉ số miễn dịch theo TCD4 bình thường là 83,7% (52/62) thấp hơn nhóm không TBĐT ARV là 96,4% (241/250), sự khác biệt về giai đoạn miễn dịch giữa 2 nhóm là có ý nghĩa thống kê với $p=0,002$. Nhiều trẻ trong nhóm TBĐT ARV bậc 1 sau khi điều trị ARV bậc 2 xét nghiệm tải lượng vi rút HIV vẫn phát hiện trong máu với giá trị >1000 bản sao/ml là 14,5% (9/62), từ 200 đến ≤1000 bản sao/ml là 6,5% (4/62) và từ 20 đến ≤200 bản

sao/ml là 8,1% (5/62), sự khác biệt về đo tải lượng vi rút HIV giữa 2 nhóm là có ý nghĩa thống kê với $p < 0,0001$.

Bảng 3. Tác dụng phụ của thuốc ARV

	TBĐT ARV bậc 1 (n ₁ = 62)		Không TBĐT (n ₂ = 250)		Tổng n=312	p
	Số lượng	%	Số lượng	%		
Thiếu máu/giảm BC trung tính, tiểu cầu phải đổi thuốc	0	0,0	13	5,2	13 (4,2)	0,079
Dị ứng thuốc	3	4,8	17	6,8	20 (6,4)	0,774
Dị ứng thuốc phải đổi thuốc	0	0,0	7	2,8	7 (2,2)	

312 trẻ điều trị ARV có 4,2% (13/312) trẻ sử dụng Zidovudin làm giảm các dòng tế bào máu phải đổi thuốc sang phác đồ không chứa AZT (trong đó: 11/13(84,6%) trẻ có giảm Hemoglobin dưới 80g/L, nặng nhất là 1 trẻ giảm còn 38g/L, thời gian biểu hiện giảm hemoglobin sớm nhất là 20 ngày, dài nhất là 5 năm sau điều trị AZT; 4/13 (30,8%) trẻ có bạch cầu trung tính giảm dưới 0,7G/L; 2/13 (15,4%) trẻ có giảm tiểu cầu dưới 70 G/L). 6,4% (20/312) trẻ có biểu hiện dị ứng thuốc (trong đó: 14/20 (70%) phát ban, 6/20 (30%) sốt (triệu chứng sốt luôn xuất hiện kèm với phát ban), 5/20 (25%) nôn và buồn nôn (do trẻ uống Kaletra), 1/20 (5%) buồn ngủ và mệt (trẻ uống Dolutegravir), 1/20 (5%) tăng men gan GOT và GPT). 2,2% (7/312) trẻ dị ứng thuốc phải đổi thuốc (trong đó: 6 trẻ dị ứng do Nevirapin phải đổi sang Efaviren và 1 trẻ có biểu hiện loét hậu môn và đỏ da do Abacavir phải đổi sang AZT).

Bảng 4. Một số yếu tố liên quan đến tăng men gan GOT (n=312)

Yếu tố liên quan	GOT >40 (n ₁ = 20)		GOT ≤ 40 (n ₂ = 292)		p	OR (95%CI)
	Số lượng	%	Số lượng	%		
TLVR > 40 bản sao/ml	2	10,0	24	8,2	0,677	
Phác đồ có TDF	14	70,0	153	52,4	0,127	2,1 (0,793 - 5,668)
Phác đồ có EFV	7	35,0	66	22,6	0,205	1,8 (0,707 - 4,81)
Phác đồ có TDF và EFV	3	15,0	9	3,1	0,034	5,5 (1,375 - 22,397)

TDF: Tenofovir; EFV: Efaviren; TLVR: tải lượng vi rút

Phân tích đơn biến các thuốc ARV đang sử dụng, sự có mặt của vi rút HIV trong máu cho thấy: Trẻ sử dụng thuốc ARV là Tenofovir, Efaviren trong nhóm có tăng men gan GOT >40 U/L là 70% (14/20) và 35% (7/20) cao hơn trong nhóm không tăng men gan là 52,4% (153/292) và 22,6% (66/292), sự khác biệt này không có ý nghĩa thống kê với $p > 0,05$. Tuy nhiên, trong phác đồ sử dụng đồng thời 2 thuốc TDF và EFV được xác định là yếu tố tăng GOT (OR = 5,5; [95% CI, 1,375 - 22,397], $p=0,034$).

Bảng 5. Một số yếu tố liên quan đến tăng men gan GPT (n=312)

Yếu tố liên quan	GPT > 40 (n ₁ = 24)		GPT ≤ 40 (n ₂ = 288)		P	OR (95%CI)
	Số lượng	%	Số lượng	%		
TLVR > 40 bản sao/ml	2	8,3	24	8,3	1,0	
Phác đồ có TDF	17	70,8	150	52,1	0,077	2,2 (0,899 - 5,551)
Phác đồ có EFV	8	33,3	65	22,6	0,231	1,7 (0,703 - 4,188)
Phác đồ có DTG	13	54,2	132	45,8	0,432	1,4 (0,606 - 3,221)
Phác đồ có TDF và EFV	3	12,5	9	3,1	0,056	4,4 (1,114 - 17,601)

TDF: Tenofovir; EFV: Efaviren; DTG: Dolutegravir; TLVR: tải lượng vi rút

TLVR >40 bản sao/ml ở 2 nhóm là như nhau. Trẻ sử dụng thuốc ARV là Tenofovir, Efaviren, Dolutegravir trong nhóm có tăng men gan GPT >40 U/L lần lượt là 70,8% (17/24), 33,3% (8/24), 54,2% (13/24) cao hơn nhóm không tăng men gan GPT lần lượt là 52,1% (150/288), 22,6% (65/288) và 45,8% (132/288), sự khác biệt này không có ý nghĩa thống kê với $p > 0,05$. Tuy nhiên, khi sử dụng phác đồ có cả 2 thuốc TDF và EFV thì có nguy cơ làm tăng GPT (OR = 4,4 ;[95%CI:1,114 - 17,601], $p=0,056$).

Bảng 6. Tác dụng phụ của thuốc làm tăng triglyceride máu (n=286)

Yếu tố liên quan	Triglycerid > 2,38 (n ₁ = 55)	Triglycerid ≤ 2,38 (n ₂ =231)	Tổng n = 286	P	OR (95%CI)
Phác đồ có LVP/r					
n (%)	35 (63,6)	17 (7,4)	52 (18,2)	<0,0001	22,0 (10,524 - 46,114)
Phác đồ có ABC					
n (%)	35 (63,6)	64 (27,7)	99 (34,6)	<0,0001	4,6 (2,456 - 8,492)
Phác đồ có LVP/r và ABC					
n (%)	27 (49,1)	12 (5,2)	39 (13,6)	<0,0001	17,6 (8,022 - 38,605)

LVP/r: Lopinavir/ritonavir; ABC: Abacavir

17,6% (55/312) trẻ có tăng triglyceride, trong đó 18,2% (52/286) trẻ có sử dụng thuốc Lopinavir/ritonavir và 34,6% (99/286) trẻ có sử dụng phác đồ có Abacavir. Phân tích đơn biến một số yếu tố liên quan đến tăng triglycerid máu xác định được: Sử dụng LVP/r : (OR=22; [95%CI, 10,524 - 46,114], $p < 0,0001$) hoặc ABC: (OR=4,6: [95%CI, 2,456 - 8,492], $p < 0,0001$) là yếu tố nguy cơ tăng triglyceride. Việc sử dụng đồng thời LVP/r và ABC trong phác đồ không làm tăng thêm nguy cơ tăng triglyceride so với dùng đơn LVP/r và ABC với (OR=17,6; [95%CI: 8,022 - 38,605], $p < 0,0001$).

Bảng 7. Tác dụng phụ của thuốc làm tăng cholesterol máu

Yếu tố liên quan	Cholesterol > 5,23 (n ₁ =44)	Cholesterol ≤ 5,23 (n ₂ =242)	Tổng n = 286	p	OR (95%CI)
Phác đồ có LVP/r					
n (%)	23 (52,3)	29 (12,0)	52 (18,2)	<0,0001	8,0 (3,965 - 16,320)
Phác đồ có ABC					
n (%)	32 (72,7)	66 (27,3)	98 (34,3)	<0,0001	7,1 (3,457 - 14,628)
Phác đồ có LVP/r và ABC					
n (%)	19 (43,2)	20 (8,3)	39 (13,6)	<0,0001	8,4 (3,978 - 17,891)
Phác đồ có EFV					
n (%)	15 (34,1)	55 (22,7)	70 (24,5)	0,107	1,8 (0,880 - 3,513)

LVP/r: Lopinavir/ritonavir; ABC: Abacavir; EFV: Efavirenz

14,1% (44/312) trẻ có tăng cholesterol, trong đó 18,2% (52/286) trẻ có sử dụng thuốc Lopinavir/ritonavir và 34,3% (98/286) trẻ có sử dụng phác đồ có Abacavir. Phân tích đơn biến các yếu tố liên quan đến tăng cholesterol máu xác định được: Sử dụng LVP/r: (OR= 8,0; [95%CI:3,965 - 16,320], p<0,0001) hoặc ABC: (OR= 7,1; [95%CI:3,457 - 14,628], p<0,0001) là yếu tố nguy cơ tăng cholesterol máu. Việc sử dụng đồng thời LVP/r và ABC trong phác đồ có làm tăng yếu tố nguy cơ tăng cholesterol máu so với dùng đơn LVP/r và ABC: (OR=8,4; [95%CI:3,978 - 17,891], p<0,0001).

IV. BÀN LUẬN

Mặc dù điều trị bằng thuốc kháng vi rút (ARV) đã được sử dụng trên toàn thế giới, nhưng hội chứng suy giảm miễn dịch mắc phải vẫn tiếp tục là một vấn đề ưu tiên về sức khỏe toàn cầu, đặc biệt là các nước đang phát triển bao gồm cả Việt Nam [2,6]. Thất bại điều trị là một trong những yếu tố đánh giá hiệu quả của can thiệp điều trị ARV [7]. Nghiên cứu hồi cứu về kết quả điều trị ARV ở trẻ em tại Bệnh viện Nhi Trung ương cho biết tỷ lệ TBĐT ARV bậc 1 ở trẻ em lũy tích là 19,9%. Kết quả này phù hợp với kết quả nghiên cứu được báo cáo tại Gondar, Ethiopia (18,2%) [8]. Một nghiên cứu đa trung tâm ở Anh và Ireland (18%) [4]. Mặt khác, tỷ lệ thất bại điều trị này lại cao hơn báo ở Amhara, Ethiopia (12,19%) [9]. Sự khác biệt này có thể được giải thích bởi sự khác biệt do khu vực nghiên cứu, thời gian nghiên cứu và thời gian theo dõi.

Tuổi của trẻ khi bắt đầu điều trị ARV là $4 \pm 2,7$ (tuổi), TBĐT ARV bậc 1 xảy ra trong 2 năm đầu chiếm tỷ lệ cao nhất 6,7% (21/312), sau đó rải rác 0-1,6% (0-5/312) trẻ/năm. Tương tự như nghiên cứu ở Ababa, Ethiopia thời gian phát hiện thất bại trung bình là $19,7 \pm 14$ tháng [10]. Khi TBĐT

ARV bậc 1 trẻ được $7,8 \pm 4,2$ (tuổi). Giai đoạn này, tuân thủ điều trị của trẻ phụ thuộc chủ yếu vào người chăm sóc. Như vậy, cần hỗ trợ tuân thủ thường xuyên cho NCS và trẻ đặc biệt trong giai đoạn vài năm đầu điều trị ARV.

Khi bắt đầu điều trị ARV, nhiều trẻ ở GĐLS 3, 4 (53,5%) và SGMD nặng (69,6%). Kết quả này cao hơn nghiên cứu của Wondifraw tại Gondar, Ethiopia: trẻ có GĐLS 3, 4 (40,5%), số lượng TCD4 dưới 200 tế bào/mm³ (15,8%) [3], và nghiên cứu ở Ababa, Ethiopia có mức SGMD nặng (37,9%) [10]. Sự khác biệt này có thể là do cách đánh giá các chỉ số khác nhau, trẻ dưới 5 tuổi của Wondifraw là 30,1%, việc tính mức SGMD nặng chỉ dựa vào số lượng TCD4 dưới 200 tế bào/mm³ là chưa phản ánh hết số lượng trẻ suy giảm miễn dịch theo tuổi. Sau khi điều trị ARV, sự phát triển thể chất và số lượng tế bào TCD4 được phục hồi. Tại thời điểm nghiên cứu, không có trẻ nào mắc NTCH, trẻ có phân độ GĐLS 1 (100%), số lượng TCD4 bình thường trên 500 tế bào/mm³ (93,9%). Trẻ có tải lượng vi rút HIV dưới ngưỡng phát hiện (dưới 20 bản sao/ml) (91,7%), trong đó trẻ không phát hiện được HIV trong huyết tương là 80,1% (250/312). Vẫn còn 5,4% (17/312) trẻ có TLVR HIV

ở mức thấp từ 20 đến 200 bản sao/ml, sự xuất hiện vi rút ở mức thấp này chưa được chẩn đoán là thất bại điều trị, nhưng nó có thể làm tăng nguy cơ thất bại về vi rút học trong tương lai [11]. Trẻ có TLVR trên 1000 bản sao/ml (2,9% (9/312)) trong đó 5/9 trẻ chẩn đoán thất bại điều trị ARV bậc 2 và 4/9 trẻ chẩn đoán thất bại ARV bậc 1. 1/4 trẻ thất bại ARV bậc 1 đã được chuyển sang phác đồ 2 (TDF + 3TC + DTG) còn lại 3 trẻ đang sử dụng phác đồ bậc 1 (2 trẻ dùng phác đồ TDF + 3TC + EFV và 1 trẻ dùng phác đồ ABC + 3TC + EFV).

Xem xét 13/312 (4,2%) trẻ thất bại điều trị ARV bậc 2: 2/13 trẻ có TLVR không phát hiện được (1 trẻ thất bại ARV bậc 2 do không uống thuốc vì viên thuốc Aluvia quá to trẻ không nuốt được nên khi đổi thuốc sang viên nhỏ hơn thì trẻ đáp ứng tốt trở lại. 1 trẻ được làm xét nghiệm gen đột biến kháng thuốc phát hiện có kháng cao với nhóm thuốc đang sử dụng (ABC + 3TC + LVP/r), sau đó trẻ được đổi thuốc sang phác đồ bậc 3: TDF + 3TC + DTG). 6/13 trẻ có TLVR không ổn định dưới 1000 bản sao/ml, vẫn đang điều trị phác đồ bậc 2. 5/13 trẻ có TLVR HIV trên 1000 bản sao/ml, trong đó 2/5 trẻ đã được đổi thuốc sang phác đồ bậc 3: TDF + 3TC + DTG nhưng kết quả xét nghiệm TLVR HIV vẫn không cải thiện. 3 trẻ được làm xét nghiệm gen kháng thuốc sau khi thất bại ARV bậc 2 thu được kết quả: 1 trẻ có kháng cao với thuốc đang sử dụng ABC, 3TC, LVP/r, trẻ được đổi thuốc và đáp ứng tốt. 2 trẻ không kháng với nhóm thuốc ức chế protease đang sử dụng (LVP/r). Tương tự với nghiên cứu ở Uganda, tất cả trẻ thất bại ARV bậc 2 không có đột biến kháng thuốc nhóm ức chế protease [12]. Điều này cho thấy, cần hỗ trợ tuân thủ điều trị tích cực hơn ở nhóm trẻ thất bại điều trị ARV bậc 2.

Thuốc kháng vi rút HIV đã giúp trẻ nhiễm HIV cải thiện tốt về sự phát triển thể chất và tinh thần. Tuy nhiên, khi sử dụng thuốc ARV trong một thời gian dài, sức khỏe của trẻ bị ảnh hưởng do có thêm tác dụng phụ của thuốc. Phân tích hồi qui logistic đơn biến chúng tôi ghi nhận được: Trẻ tăng men gan GOT > 40U/L có liên quan đến sử dụng thuốc Tenofovir (OR=3,8; [95%CI: 1,172 - 12,399], p<0,05) và Efaviren (OR=3,7; [95%CI:

1,159 - 11,678], p<0,05), đặc biệt là khi sử dụng đồng thời TDF và EFV làm tăng nguy cơ tăng GOT (OR=5,5; 95%CI: 1,375 - 22,397, p=0,034). Sử dụng phác đồ có Lopinavir/ritonavir là yếu tố nguy chính làm tăng triglycerid máu (OR=22: [95%CI, 10,524 - 46,114], p<0,0001). Tăng cholesterol máu có liên quan đến sử dụng phác đồ có Lopinavir/ritonavir (OR= 8,0: [95%CI:3,965 - 16,320], p<0,0001) và ABC: (OR= 7,1: [95%CI:3,457 - 14,628], p<0,0001). Tác dụng phụ tăng triglycerid và cholesterol do LVP/r và ABC, tác dụng phụ tăng men gan GOT, GPT do TDF và EFV đã được cảnh báo trong nhiều nghiên cứu [13,14]. Như vậy, cần xét nghiệm thường qui GOT, GPT ở nhóm trẻ dùng TDF và EFV, xét nghiệm Triglycerid và cholesterol cho nhóm trẻ dùng LVP/r và Abacavir. Kết hợp với thay đổi thói quen ăn uống, nếu tình trạng rối loạn lipid máu không cải thiện thì cần nhắc thay đổi phác đồ điều trị.

V. KẾT LUẬN

Qua nghiên cứu 312 trẻ em nhiễm HIV được điều trị ARV đủ và trên 5 năm tại Bệnh viện Nhi Trung ương chúng tôi rút ra kết luận sau:

- Trẻ em nhiễm HIV bắt đầu điều trị ARV muộn, đa số trẻ em đã suy giảm miễn dịch nặng và ở giai đoạn lâm sàng 3, 4. Thời gian điều trị ARV kéo dài, khoảng 1/4 số trẻ điều trị ARV đã thất bại điều trị bậc 1, và một số trẻ đã thất bại điều trị ARV bậc 2.

- Một số trẻ có biểu hiện tác dụng phụ của thuốc ARV: tăng men gan GOT, GPT, tăng lipid máu là triglycerid và cholesterol.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. What's New in the Guidelines? NIH. Accessed March 31, 2022. <https://clinicalinfo.hiv.gov/en/guidelines/adult-and-adolescent-arv/whats-new-guidelines>
2. Global HIV & AIDS statistics — Fact sheet. UNAIDS. Accessed March 31, 2022. <https://www.unaids.org/en/resources/fact-sheet>
3. **Wondifraw EB, Tebeje NB, Akanaw W et al.** Predictors of first-line antiretroviral treatment failure among children on

- antiretroviral therapy at the University of Gondar comprehensive specialised hospital, North-west, Ethiopia: a 14-year long-term follow-up study. *BMJ Open* 2022;12(12):e064354. <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2022-064354>
4. **Childs T, Shingadia D, Goodall R et al.** Outcomes after viral load rebound on first-line antiretroviral treatment in children with HIV in the UK and Ireland: an observational cohort study. *Lancet HIV* 2015;2(4):e151-158. [https://doi.org/10.1016/s2352-3018\(15\)00021-1](https://doi.org/10.1016/s2352-3018(15)00021-1)
 5. **Bộ Y tế, 2022.** Quyết định 5968/QĐ-BYT của Bộ trưởng Bộ Y tế Về việc ban hành Hướng dẫn Điều trị và chăm sóc HIV/AIDS.
 6. **Unaid-strategy-2016-2021_draft-for-review_3-august.pdf.** Accessed March 29, 2022. https://www.humanitarianresponse.info/sites/www.humanitarianresponse.info/files/documents/files/unaid-strategy-2016-2021_draft-for-review_3-august.pdf
 7. Pursuing Later Treatment Options II (PLATO II) project team for the Collaboration of Observational HIV Epidemiological Research Europe (COHERE). Risk of triple-class virological failure in children with HIV: a retrospective cohort study. *Lancet* 2011;377(9777):1580-1587. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(11\)60208-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(11)60208-0)
 8. **Zelege A.** Prevalence of antiretroviral treatment failure and associated factors in HIV infected children on antiretroviral therapy at Gondar University Hospital, retrospective cohort study. *Int J Med Med Sci* 2016;8(11):125-132. <http://dx.doi.org/10.5897/IJMMS2015.1164>
 9. **Yihun BA, Kibret GD, Leshargie CT.** Incidence and predictors of treatment failure among children on first-line antiretroviral therapy in Amhara Region Referral Hospitals, northwest Ethiopia 2018: A retrospective study. *PloS One* 2019;14(5):e0215300. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0215300>
 10. **Bacha T, Tilahun B, Worku A.** Predictors of treatment failure and time to detection and switching in HIV-infected Ethiopian children receiving first line anti-retroviral therapy. *BMC Infect Dis* 2012;12:197. <https://doi.org/10.1186/1471-2334-12-197>
 11. **Havlić DV, Bassett R, Levitan D et al.** Prevalence and predictive value of intermittent viremia with combination hiv therapy. *JAMA* 2001;286(2):171-179. <https://doi.org/10.1001/jama.286.2.171>
 12. **Boerma RS, Kityo C, Boender TS et al.** Second-line HIV Treatment in Ugandan Children: Favorable Outcomes and No Protease Inhibitor Resistance. *J Trop Pediatr* 2017;63(2):135-143. <https://doi.org/10.1093/tropej/fmw062>
 13. **Rizzardini G, Zucchi P.** Abacavir and lamivudine for the treatment of human immunodeficiency virus. *Expert Opin Pharmacother* 2011;12(13):2129-2138. <https://doi.org/10.1517/14656566.2011.602631>
 14. **Croxtall JD, Perry CM.** Lopinavir/Ritonavir: a review of its use in the management of HIV-1 infection. *Drugs* 2010;70(14):1885-1915. <https://doi.org/10.2165/11204950-000000000-00000>