

BỘ GIÁO DỤC VÀ ĐÀO TẠO

BỘ Y TẾ

VIỆN VỆ SINH DỊCH TỄ TRUNG ƯƠNG

-----*

ĐỖ THỊ NHÀN

**NGHIÊN CỨU TÌNH TRẠNG HIV KHÁNG
THUỐC TRÊN BỆNH NHÂN ĐANG ĐƯỢC QUẢN
LÝ ĐIỀU TRỊ ARV PHÁC ĐỒ BẬC 1 TẠI
MỘT SỐ TỈNH, THÀNH PHỐ**

LUẬN ÁN TIẾN SỸ Y TẾ CÔNG CỘNG

HÀ NỘI – 2014

BỘ GIÁO DỤC VÀ ĐÀO TẠO

BỘ Y TẾ

VIỆN VỆ SINH DỊCH TỄ TRUNG ƯƠNG

-----*

ĐỖ THỊ NHÀN

**NGHIÊN CỨU TÌNH TRẠNG HIV KHÁNG
THUỐC TRÊN BỆNH NHÂN ĐANG ĐƯỢC QUẢN
LÝ ĐIỀU TRỊ ARV PHÁC ĐỒ BẬC 1 TẠI
MỘT SỐ TỈNH, THÀNH PHỐ**

Chuyên ngành: Y tế công cộng

Mã số: 62 72 03 01

LUẬN ÁN TIẾN SỸ Y TẾ CÔNG CỘNG

Người hướng dẫn khoa học:

- 1. GS.TS. Nguyễn Thanh Long**
- 2. TS. Nguyễn Vân Trang**

HÀ NỘI – 2014

LỜI CAM ĐOAN

Tôi xin cam đoan số liệu trong đề tài luận án là một phần số liệu trong nghiên cứu về: “Thực trạng Cảnh báo sớm HIV kháng thuốc tại Việt Nam” và nghiên cứu “Theo dõi sự xuất hiện của HIV kháng thuốc trên bệnh nhân đang điều trị ARV phác đồ bậc 1 tại một số cơ sở điều trị HIV/AIDS” mà tôi là một thành viên. Tôi đã được Chủ nhiệm đề tài và các thành viên trong nhóm nghiên cứu đồng ý cho phép sử dụng đề tài này 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 công bố trong bất kỳ công trình nào khác.

Tác giả luận án

Đỗ Thị Nhàn

LỜI CẢM ƠN

Tôi xin trân trọng bày tỏ lòng biết ơn sâu sắc và cảm ơn chân thành tới GS.TS. Nguyễn Thanh Long và TS. Nguyễn Văn Trang, những người thầy, cô có nhiều kiến thức, giàu kinh nghiệm đã tận tình giảng dạy, hướng dẫn tôi trong suốt quá trình học tập, thực hiện đề tài cũng như hoàn thành luận án.

Tôi xin bày tỏ lòng biết ơn sâu sắc đến Ban Giám đốc, Phòng Đào tạo Sau đại học, Viện Vệ sinh Dịch tễ trung ương đã luôn tạo điều kiện và giúp đỡ tôi trong suốt quá trình học tập và hoàn thành luận án.

Tôi xin chân thành cảm ơn Ban Lãnh đạo và các đồng nghiệp, Cục Phòng chống HIV/AIDS, Phòng Điều trị và chăm sóc HIV/AIDS, Dự án LIFE - GAP đã tạo điều kiện cho tôi tham gia, hỗ trợ nhiệt tình cho tôi thực hiện và hoàn thành nghiên cứu quan trọng này.

Tôi xin được trân trọng cảm ơn PGS.TS Trương Thị Xuân Liên, TS Masaya Kato - chuyên gia của Tổ chức Y tế thế giới tại Việt Nam, Ths Nguyễn Thị Minh Thu, TS Nguyễn Vũ Thượng, Ths Phạm Duy Quang, Ths Huỳnh Hoàng Khánh Thư cùng toàn thể tập thể cán bộ tham nghiên cứu về các ý kiến đóng góp trong lĩnh vực nghiên cứu dự phòng và giám sát HIV kháng thuốc.

Cuối cùng, tôi xin cảm ơn bố mẹ, chồng, các con, anh trai và những người thân trong gia đình, bạn bè đã hết lòng ủng hộ, động viên tôi trong suốt quá trình học tập và là động lực giúp tôi vượt qua những khó khăn để đạt được kết quả khoá học và hoàn thành luận án.

Tác giả luận án

Đỗ Thị Nhàn

MỤC LỤC

ĐẶT VẤN ĐỀ.....	1
CHƯƠNG 1 TỔNG QUAN.....	3
1.1. Tình hình điều trị ARV trên thế giới	3
1.2. Tổng quan về HIV và HIV kháng thuốc.....	5
1.2.1. Tổng quan về HIV	5
1.2.2. Tổng quan về thuốc ARV.....	7
1.2.3. Tổng quan về HIV kháng thuốc	9
1.3. Tình hình dự phòng và giám sát HIV kháng thuốc trên thế giới.....	15
1.3.1. Các chỉ số cảnh báo sớm HIV kháng thuốc (EWI)	15
1.3.2. HIV kháng thuốc mắc phải trên bệnh nhân điều trị ARV.....	20
1.3.3. HIV kháng thuốc mắc phải trên người đang điều trị ARV	23
1.4. Tình hình điều trị ARV và HIV kháng thuốc tại Việt Nam	27
1.4.1. Tình hình điều trị ARV.....	27
1.4.2. Tổng quan về HIV kháng thuốc tại Việt Nam	29
CHƯƠNG 2 PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU.....	33
2.1. Mô tả thực trạng cảnh báo sớm HIV kháng thuốc tại cơ sở điều trị HIV của một số tỉnh, thành phố 2010 - 2012	33
2.1.1. Đối tượng, địa điểm và thời gian nghiên cứu.....	33
2.1.2. Phương pháp nghiên cứu.....	34
2.1.3. Thu thập mẫu:.....	37
2.1.4. Xử lý số liệu	38
2.2. Xác định đặc điểm HIV kháng thuốc và một số yếu tố liên quan trên bệnh nhân điều trị ARV phác đồ bậc 1	40
2.2.1. Đối tượng, địa điểm và thời gian nghiên cứu.....	40
- Bệnh nhân đã điều trị tại PKNT, sau đó ngừng điều trị, nay điều trị lại.	40
2.2.2. Phương pháp nghiên cứu.....	41
2.2.3. Quy trình thực hiện nghiên cứu	48
2.2.4. Quản lý, xử lý và phân tích số liệu	56
2.3. Đạo đức trong nghiên cứu	56
CHƯƠNG 3 KẾT QUẢ.....	57
3.1. Mô tả thực trạng cảnh báo sớm HIV kháng thuốc tại 42 cơ sở điều trị HIV/AIDS.....	57
3.1.1. Kết quả chung	57
3.1.2. Thực hành kê đơn chuẩn theo hướng dẫn của Bộ Y tế (EWI 1)	58

3.1.3. Tỷ lệ bệnh nhân bỏ điều trị trong vòng 12 tháng sau điều trị ARV bậc 1 (EWI2).....	59
3.1.4. Tỷ lệ bệnh nhân duy trì phác đồ ARV bậc 1 tại thời điểm 12 tháng sau điều trị ARV bậc 1 (EWI3).....	60
3.1.5. Tỷ lệ bệnh nhân tái khám đúng hẹn (EWI 4)	61
3.1.6. Chỉ số cung ứng thuốc ARV liên tục (EWI 5)	62
3.1.7. Tổng hợp các phòng khám có ít nhất một chỉ số cảnh báo sớm HIV kháng thuốc không đạt mục tiêu của WHO.....	62
3.1.5. Các chỉ số cảnh báo sớm HIV kháng thuốc tại 4 cơ sở điều trị theo dõi HIV kháng thuốc trên bệnh nhân điều trị ARV phác đồ bậc 1	64
3.2. Xác định đặc điểm HIV kháng thuốc trên bệnh nhân điều trị ARV.....	65
3.2.1 Đặc điểm HIV kháng thuốc tại thời điểm bắt đầu điều trị ARV (T1).....	65
3.2.2. Đặc tính lâm sàng, miễn dịch tại thời điểm kết thúc nghiên cứu – 12 tháng sau khi điều trị ARV phác đồ bậc 1 (T2).....	70
3.2.3. Đặc điểm HIV kháng thuốc tại thời điểm T1 và T2	75
3.2.4. Yếu tố liên quan đến đột biến HIV kháng thuốc tại thời điểm T1.....	88
CHƯƠNG 4 BÀN LUẬN	92
4.1. Mô tả các chỉ số cảnh báo sớm HIV kháng thuốc tại cơ sở điều trị HIV/AIDS	92
4.1.1. Thực hành kê đơn (EWI 1).....	93
4.1.2. Tỷ lệ bệnh nhân bỏ điều trị trong 12 tháng sau điều trị (EWI 2)	94
4.1.3. Tỷ lệ duy trì phác đồ ARV bậc 1 sau 12 tháng điều trị (EWI 3).....	97
4.1.4. Tỷ lệ bệnh nhân tái khám đúng hẹn (EWI 4)	99
4.1.5. Cung ứng thuốc liên tục (EWI 5)	102
4.2. Đặc điểm HIV kháng thuốc trên bệnh nhân điều trị ARV phác đồ bậc 1.....	104
4.2.1 Tình trạng HIV kháng thuốc trước khi bắt đầu điều trị ARV.....	104
4.2.2 Tình trạng HIV kháng thuốc tại thời điểm 12 tháng sau điều trị ARV bậc 1	109
4.2.3. Yếu tố ảnh hưởng đến xuất hiện của đột biến HIV kháng thuốc tại T2.....	119
4.2.4. Những hạn chế của nghiên cứu	123
KẾT LUẬN.....	124
KHUYẾN NGHỊ.....	126
DANH MỤC CÁC CÔNG TRÌNH ĐÃ CÔNG BỐ	127
TÀI LIỆU THAM KHẢO.....	128
PHỤ LỤC	139

DANH MỤC CHỮ VIẾT TẮT

Từ viết tắt	Từ gốc tiếng Anh	Nghĩa tiếng Việt
HIV	Human immunodeficiency virus	Virus gây suy giảm miễn dịch ở người
AIDS	Acquired Immunodeficiency Syndrome	Hội chứng suy giảm miễn dịch mắc phải
HAART	High active antiretroviral therapy	Điều trị kháng retrovirus hoạt tính cao
ARV	Antiretroviral	Kháng retrovirus
NNRTI	Nonnucleoside reverse transcriptase inhibitors	Nhóm thuốc ức chế men sao chép ngược không phải nucleoside
NRTI	Nucleoside reverse transcriptase inhibitors	Nhóm thuốc ức chế men sao chép ngược nucleoside
PI	Protease inhibitors	Nhóm thuốc ức chế protease
3TC	Lamivudine	
ABC	Abacavir	
AZT	Zidovudine	
d4T	Stavudine	
ddI	Didanosine	
EFV	Efavirenz	
ETR	Etravirine	
FTC	Emtricitabine	
NVP	Nevirapine	
TDF	Tenofovir	
BN		Bệnh nhân
KTC	Confidence interval	Khoảng tin cậy
DNA	Deoxyribonucleic acid	
RNA	Ribonucleic acid	
RT	Reverse transcriptase	Gen sao chép ngược
TAM	Thymidine analogue mutations	Các đột biến tương tự thymidine
WHO	World Health Organization	Tổ chức Y tế Thế giới
UNAIDS	Joint United Nations Programme on HIV/AIDS	Chương trình HIV/AIDS của Liên hiệp quốc
TTYT		Trung tâm y tế

Từ viết tắt	Từ gốc tiếng Anh	Nghĩa tiếng Việt
TTPC PC HIV/AIDS		Trung tâm phòng, chống HV/AIDS
PKNT		Phòng khám ngoại trú
PK		Phòng khám
OR	Odd Ratio	Tỷ suất chênh
PCR	Polymerase Chain Reaction	Phản ứng chuỗi trùng hợp
TLVR		Tải lượng vi rút
T1		Thời điểm bắt đầu điều trị
T2		Thời điểm kết thúc nghiên cứu

DANH MỤC CÁC BẢNG

	Bảng	Trang
Bảng 1.1.	Các loại thuốc ARV chính và cơ chế tác động	8
Bảng 1.2.	Các đột biến với nhóm NRTI và tác động kháng với các thuốc ARV trong nhóm	10
Bảng 1.3.	Đột biến với nhóm NNRTI và khả năng kháng thuốc ARV	11
Bảng 1.4.	Các đột biến với nhóm PI và khả năng kháng với các thuốc ARV	11
Bảng 1.5.	Các chỉ số cảnh báo sớm HIV kháng thuốc theo khuyến cáo của WHO	16
Bảng 1.6.	Phân bố số cơ sở điều trị HIV theo kết quả các EWIs do WHO khuyến cáo theo khu vực, 2004-2009	17
Bảng 1.7.	Tỉ lệ hiện mắc HIV kháng thuốc trước khi bắt đầu điều trị ARV trong các điều tra của WHO, 2007-2010	21
Bảng 1.8.	Tình trạng HIV kháng thuốc mắc phải tại thời điểm kết thúc	23
Bảng 1.9.	Phân bố đột biến HIV kháng thuốc ở những người không đạt được ngưỡng ức chế HIV sau điều trị ARV 12 tháng, theo vùng và nhóm thuốc	24
Bảng 2.1.	Số bệnh án và báo cáo tình hình tồn kho thuốc được thu thập cho từng chỉ số theo các năm	36
Bảng 2.2.	Cách tính các chỉ số cảnh báo sớm HIV kháng thuốc	39
Bảng 3.1.	Số bệnh nhân được thu thập của mỗi chỉ số cảnh báo sớm HIV kháng thuốc theo từng năm	57
Bảng 3.2.	Tỷ lệ bệnh nhân bỏ điều trị sau 12 tháng điều trị ARV (EWI 2) qua các năm	59
Bảng 3.3.	Tỷ lệ bệnh nhân duy trì phác đồ ARV bậc 1 tại thời điểm 12 tháng sau điều trị ARV bậc 1 qua các năm	60
Bảng 3.4.	Tỷ lệ bệnh nhân tái khám đúng hẹn qua các năm	61
Bảng 3.5.	Tổng hợp các phòng khám có chỉ số cảnh báo sớm HIV kháng thuốc không đạt mục tiêu của WHO năm 2010	62
Bảng 3.6.	Tổng hợp các phòng khám có chỉ số cảnh báo sớm HIV kháng thuốc không đạt mục tiêu của WHO năm 2011	63
Bảng 3.7.	Tổng hợp các phòng khám có chỉ số cảnh báo sớm HIV kháng thuốc không đạt mục tiêu của WHO năm 2012	63

Bảng 3.8.	Kết quả cảnh báo sớm HIV kháng thuốc tại 4 PKNT thực hiện theo dõi HIV kháng thuốc	64
Bảng 3.9.	Đặc điểm nhân khẩu học BN theo dõi HIV kháng thuốc	66
Bảng 3.10.	Đặc điểm lâm sàng, miễn dịch của bệnh nhân tại thời điểm T1	67
Bảng 3.11.	Điều trị lao tại thời điểm T1	68
Bảng 3.12.	Tiền sử điều trị ARV	68
Bảng 3.13.	Phân bố phác đồ điều trị ARV tại thời điểm T1	69
Bảng 3.14.	Tải lượng HIV tại thời điểm T1	69
Bảng 3.15.	Giai đoạn lâm sàng tại thời điểm T2	71
Bảng 3.16.	Phân loại tế bào CD4 tại thời điểm T2	71
Bảng 3.17.	Phân bố phác đồ ARV điều trị tại thời điểm T2	73
Bảng 3.18.	Tình hình tái khám giữa T1 và T2	73
Bảng 3.19.	Mức độ tuân thủ về tỷ lệ số viên thuốc ARV đã uống trong vòng 30 ngày trước thời điểm kết thúc nghiên cứu tại các PKNT	74
Bảng 3.20.	Phân bố bệnh nhân có đột biến HIV kháng thuốc tại T1	75
Bảng 3.21.	Đặc điểm nhân khẩu, miễn dịch và tải lượng HIV trên bệnh nhân có đột biến HIV kháng thuốc tại T1	76
Bảng 3.22.	Các đột biến HIV kháng thuốc và mức độ nhạy với các thuốc ARV trên bệnh nhân có đột biến HIV kháng thuốc tại thời điểm T1	77
Bảng 3.23.	Tổng hợp số bệnh nhân được đánh giá về tình trạng HIV kháng thuốc tại thời điểm T2	79
Bảng 3.24.	Tổng hợp bệnh nhân có đột biến HIVKT tại T1 và T2	81
Bảng 3.25.	Một số đặc điểm trên bệnh nhân có đột biến HIV kháng thuốc tại T1 và đạt dự phòng HIV kháng thuốc tại T2	82
Bảng 3.26.	Một số đặc điểm của bệnh nhân có đột biến HIV kháng thuốc tại T2	84
Bảng 3.27.	Dự báo mức độ kháng với thuốc ARV của các đột biến HIV kháng thuốc tại thời điểm T	87
Bảng 3.28.	Yếu tố liên quan đến đột biến HIV kháng thuốc tại T1	88
Bảng 3.29.	Yếu tố liên quan đến đột biến HIVKT tích lũy tại T2	89
Bảng 3.30.	Yếu tố liên quan đến đột biến HIVKT mới tại T2	90