

1

2016

tạp chí

DƯỢC HỌC

SỐ 477 * NĂM THỨ 56 * THÁNG RA 1 KỶ * ISSN 0866 - 7861

Mừng Xuân

2016



BỘ Y TẾ XUẤT BẢN

Địa chỉ Tòa soạn: 138A Giảng Võ - Hà Nội
Tel: 04.3 8461 430 - 04.3 7368 367

QUẢN LÝ - TRAO ĐỔI

- **TRẦN VIỆT HÙNG:** Hoạt động thử nghiệm thành thạo, so sánh liên phòng thí nghiệm tại Việt Nam trong giai đoạn hội nhập quốc tế 2

NGHIÊN CỨU - KỸ THUẬT

- **ĐẶNG THỊ NGỌC LAN, NGUYỄN THỊ THÙY LINH, THÁI NGUYỄN HÙNG THU:** Bước đầu nghiên cứu ứng dụng phổ Raman trong việc phát hiện nhanh thuốc chống lao giả 6
- **LÊ THỊ NGỌC DIỆP, TRẦN THANH TÙNG, PHẠM THỊ VÂN ANH:** Nghiên cứu tác dụng tăng lực của chế phẩm TD0001 trên thực nghiệm 11
- **ĐOÀN CHÍNH CHUNG, BÙI NGỌC THÚY, PHẠM ĐÌNH CHUÔNG, NGUYỄN QUANG HUY, NGUYỄN MINH HÒA, VŨ TIẾN LUYỆN, NGUYỄN ANH XUÂN, LAO ĐỨC THUẬN, ĐOÀN NGỌC HẢI, ĐỖ MINH SĨ:** Nghiên cứu biểu hiện kháng thể kháng HER-2 trên dòng tế bào CHO - DG44 15
- **NGUYỄN ĐỨC TÀI, LÊ NGUYỄN HỒNG HUYỀN, NGUYỄN ĐÌNH NGA, HUỖNH THỊ NGỌC PHƯƠNG:** Tổng hợp và khảo sát hoạt tính kháng nấm của một số chất tương đồng allylamin 20
- **VĂN THỊ MỸ HUỆ, NGUYỄN ANH DŨNG, LÊ NGUYỄN THÀNH:** Tổng hợp và thử tác dụng kháng tế bào ung thư của một số dẫn chất thế 3'-2-aryl-7-methylquinazolin-4-amin 26
- **BÙI THANH TÙNG, VŨ ĐỨC LỢI, LÊ THỊ THU HƯƠNG, NGUYỄN THỊ THANH BÌNH, NGUYỄN THANH HẢI:** Nghiên cứu tác dụng ức chế enzym tyrosinase của các phân đoạn tách chiết từ ý dĩ 31
- **ĐỖ THỊ OANH, PHẠM THANH KỶ, LÊ VIỆT DŨNG:** Hai coumarin phân lập từ cây sói Nhật (*Chloranthus japonicus* Sieb.) thu hái tại Việt Nam 36
- **HOÀNG VĂN THỦY, NGUYỄN QUỐC HUY, PHẠM THANH KỶ:** Stephanin và crebanin phân lập từ củ loài *Stephania venosa* (Bl.) Spreng thu hái tại Bà Rịa - Vũng Tàu 40
- **NGUYỄN TIẾN PHÁP, TRẦN NGÂN HÀ, VÕ THỊ THU THỦY, VŨ ĐÌNH HÒA, ĐỖ DUY CƯỜNG, NGUYỄN HOÀNG ANH:** Đánh giá độc tính trên thận liên quan tenofovir ở bệnh nhân điều trị ARV tại phòng khám ngoại trú, Bệnh viện Bạch Mai 43
- **TRẦN VIỆT HÙNG, ĐOÀN CAO SƠN, VŨ THỊ HANH YẾN, PHAN QUỐC HOÀN:** Khảo sát tác dụng diệt khuẩn của gel rửa tay không dùng nước có chứa ethanol và nano bạc 49
- **NGUYỄN THỊ NGỌC TRÂM, DƯƠNG THỊ THÚY NGA, NGUYỄN THỊ TƯỜNG VY, PHẠM QUỲNH KHOA, HÀ DIỆU LY, HÀ HÒI, NGUYỄN MINH ĐỨC:** Điều chế và thiết lập chất chuẩn crinamidin 52
- **NÔNG THỊ ANH THƯ, VŨ VĂN TUẤN, NGUYỄN THỊ BÍCH THU:** Flavonoid phân lập từ phần trên mặt đất của cây mã mối (*Desmodium triquetrum* (L.) DC) 58
- **ĐẶNG THỊ HÀ, LÊ THỊ THU, CHU THỊ MỸ, NGÔ QUỐC LUẬT, PHAN THÚY HIỀN:** Nghiên cứu biện pháp phòng trừ bệnh phấn trắng do nấm *Golovinomyces orontii* trên cây mã đề 62

MANAGEMENT PROFESSIONAL - EXCHANGES

- **TRẦN VIỆT HÙNG:** Proficiency Testing Schemes (PTS) by interlaboratory comparisons of Vietnam drug quality control laboratories on the way of international integration 2

RESEARCH - TECHNIQUES

- **ĐẶNG THỊ NGỌC LAN, NGUYỄN THỊ THÙY LINH, THÁI NGUYỄN HÙNG THU:** Preliminary study on application of Raman spectroscopy to detection of antituberculosis counterfeits 6
- **LÊ THỊ NGỌC DIỆP, TRẦN THANH TÙNG, PHẠM THỊ VÂN ANH:** Experimental study on the invirogative property of the preparation TD0001 on the physical strength in mice 11
- **ĐOÀN CHÍNH CHUNG, BÙI NGỌC THÚY, PHẠM ĐÌNH CHUÔNG, NGUYỄN QUANG HUY, NGUYỄN MINH HÒA, VŨ TIẾN LUYỆN, NGUYỄN ANH XUÂN, LAO ĐỨC THUẬN, ĐOÀN NGỌC HẢI, ĐỖ MINH SĨ:** Antibody expression of the anti-HER-2 antibody on cell lines productive of CHO - DG44 15
- **NGUYỄN ĐỨC TÀI, LÊ NGUYỄN HỒNG HUYỀN, NGUYỄN ĐÌNH NGA, HUỖNH THỊ NGỌC PHƯƠNG:** Synthesis and antifungal activity of some analogous derivatives of allylamine 20
- **VĂN THỊ MỸ HUỆ, NGUYỄN ANH DŨNG, LÊ NGUYỄN THÀNH:** Synthesis and anticancer activity of some substituted derivatives of 3'-2-aryl-7-methylquinazolin-4-amine 26
- **BÙI THANH TÙNG, VŨ ĐỨC LỢI, LÊ THỊ THU HƯƠNG, NGUYỄN THỊ THANH BÌNH, NGUYỄN THANH HẢI:** Inhibitory action of some fractions from *Coix lacryma-jobi* on the tyrosinase enzyme 31
- **ĐỖ THỊ OANH, PHẠM THANH KỶ, LÊ VIỆT DŨNG:** Isolation and identification of 2 coumarines from the *Chloranthus japonicus* (Sieb.) collected in Vietnam 36
- **HOÀNG VĂN THỦY, NGUYỄN QUỐC HUY, PHẠM THANH KỶ:** Isolation and identification of stephanin and crebanin from the tubers of *Stephania venosa* (Bl.) Spreng collected in Ba Ria - Vũng Tàu 40
- **NGUYỄN TIẾN PHÁP, TRẦN NGÂN HÀ, VÕ THỊ THU THỦY, VŨ ĐÌNH HÒA, ĐỖ DUY CƯỜNG, NGUYỄN HOÀNG ANH:** Renal toxicity of tenofovir in ARV outpatients of Bach Mai Hospital 43
- **TRẦN VIỆT HÙNG, ĐOÀN CAO SƠN, VŨ THỊ HANH YẾN, PHAN QUỐC HOÀN:** Bactericidal potential of the antiseptic hand-wash gel containing ethanol and nano silver 49
- **NGUYỄN THỊ NGỌC TRÂM, DƯƠNG THỊ THÚY NGA, NGUYỄN THỊ TƯỜNG VY, PHẠM QUỲNH KHOA, HÀ DIỆU LY, HÀ HÒI, NGUYỄN MINH ĐỨC:** Isolation and establishment of the reference standard for crinamidin 52
- **NÔNG THỊ ANH THƯ, VŨ VĂN TUẤN, NGUYỄN THỊ BÍCH THU:** Isolation and identification of flavonoids from the aerial parts of the *Desmodium triquetrum* (L.) DC 58
- **ĐẶNG THỊ HÀ, LÊ THỊ THU, CHU THỊ MỸ, NGÔ QUỐC LUẬT, PHAN THÚY HIỀN:** Prevention and treatment of the powdery mildew by *Golovinomyces orontii* on the common plantain (*Plantago major*) 62

Đánh giá độc tính trên thận liên quan tenofovir ở bệnh nhân điều trị ARV tại phòng khám ngoại trú, Bệnh viện Bạch Mai

Nguyễn Tiến Pháp², Trần Ngân Hà², Võ Thị Thu Thủy^{2*}

Vũ Đình Hòa³, Đỗ Duy Cường¹, Nguyễn Hoàng Anh²

¹ Khoa Truyền nhiễm - Bệnh viện Bạch Mai

² Trung tâm DI và ADR Quốc gia - Trường Đại học Dược Hà Nội

³ Bộ môn Dược lâm sàng - Trường Đại học Dược Hà Nội

*E-mail: thuyvothupv@gmail.com

Summary

The prevalence of renal toxicity and factors associated with TDF in HIV-infected patients having been treated with TDF-based regimen was retrospectively evaluated at the HIV outpatient clinic of Bach Mai Hospital (Hanoi, Vietnam) by collecting data from a total of outpatient medical records of eligible and selected 319 out of 921 HIV-infected patients using TDF-based regimens (male - 70.3%). The mean time of TDF medication was 17.9±9.4 months; mean age - 35.8±8.5 years; mean weight - 52.8±8.8 kg. Prevalence of renal toxicity was 20.4%. However, only 0.3% of the patients showed the injury toxicity, none showed renal failure. By single and multiple analysis, the risk factors associated with renal toxicity were baseline BMI, eGFR, hemoglobin, and age. Therefore, this suggested the necessity of closely monitoring renal toxicity in patients at risk during treatment with TDF-based regimen.

Keywords: Tenofovir, TDF, renal toxicity, eGFR, antiretrovirus.

Đặt vấn đề

Năm 2010, Tổ chức Y tế thế giới (WHO) đã khuyến cáo việc thay thế stavudin (d4T) bằng tenofovir (TDF) hoặc zidovudin do độc tính của d4T. Tháng 11/2011, Bộ Y tế đã ra quyết định 4139/QĐ-BYT, trong đó khuyến cáo dần dần không sử dụng d4T và thay thế bằng các phác đồ TDF+3TC+NVP/EFV cho cả bệnh nhân đang điều trị và bệnh nhân mới điều trị HIV/AIDS, dẫn đến làm tăng rõ rệt số lượng bệnh nhân được sử dụng phác đồ chứa TDF trong thời gian gần đây. Bên cạnh hiệu quả ngăn chặn sự nhân lên của virus, tăng khả năng tuân thủ điều trị, giúp cải thiện và kéo dài cuộc sống, nhiều độc tính của TDF đã được ghi nhận. Trong đó, độc tính điển hình và được quan tâm đánh giá nhiều nhất là độc tính trên thận. Tuy nhiên, các nghiên cứu nhằm tìm hiểu độc tính này của TDF trên quần thể bệnh nhân nhiễm HIV/AIDS tại Việt Nam còn rất hạn chế [6]. Vì vậy, nghiên cứu của chúng tôi được thực hiện nhằm khảo sát đặc điểm biến cố trên thận ở bệnh nhân nhiễm HIV/AIDS sử dụng phác đồ có chứa TDF tại phòng khám ngoại trú

điều trị HIV/AIDS, Bệnh viện Bạch Mai và xác định các yếu tố ảnh hưởng tới tần suất xuất hiện độc tính ở quần thể bệnh nhân này.

Đối tượng và phương pháp nghiên cứu

Đối tượng nghiên cứu

Toàn bộ bệnh nhân được chẩn đoán xác định nhiễm HIV/AIDS được điều trị ban đầu hoặc chuyển đổi sang phác đồ có chứa TDF tại Phòng khám ngoại trú của Khoa truyền nhiễm, Bệnh viện Bạch Mai.

Tiêu chuẩn lựa chọn: Bệnh nhân nhiễm HIV/AIDS người lớn (≥ 18 tuổi) được điều trị ban đầu hoặc chuyển đổi sang phác đồ có chứa TDF từ ngày 02/11/2011 đến hết ngày 30/06/2014.

Tiêu chuẩn loại trừ

- Phụ nữ có thai trước hoặc trong quá trình theo dõi.

- Bệnh nhân không có xét nghiệm creatinin huyết thanh trong vòng 90 ngày trước khi bắt đầu điều trị bằng phác đồ có chứa TDF.

● Nghiên cứu - Kỹ thuật

- Bệnh nhân không có xét nghiệm creatinin huyết thanh sau khi bắt đầu sử dụng phác đồ chứa TDF tính đến hết ngày 31/12/2014.

- Bệnh nhân có thời gian theo dõi dưới 6 tháng.

Phương pháp nghiên cứu

Phương pháp nghiên cứu

Mô tả cắt ngang không can thiệp, kết hợp theo dõi dọc bệnh nhân thông qua ghi nhận thông tin từ bệnh án vào mẫu phiếu thu thập thông tin.

Chỉ tiêu nghiên cứu

- Đặc điểm bệnh nhân: tuổi, giới tính, phác đồ sử dụng, đường lây nhiễm HIV, giai đoạn lâm sàng tại thời điểm bắt đầu điều trị, giai đoạn miễn dịch, chỉ số BMI, cân nặng trung bình. Tình trạng

duy trì điều trị của bệnh nhân, các trường hợp phải đổi phác đồ trong quá trình sử dụng TDF, lý do chuyển đổi phác đồ. Các thông tin về bệnh mắc kèm viêm gan virus C và viêm gan virus B.

- Đặc điểm biến cố bất lợi trên thận: Thông tin về tỷ lệ xuất hiện biến cố bất lợi, xác suất gặp biến cố bất lợi theo thời gian, xử trí khi gặp biến cố bất lợi và mức độ nghiêm trọng của biến cố phân loại theo thang RIFL^[3]. Trong đó, biến cố bất lợi trên thận được ghi nhận khi mức độ lọc cầu thận (eGFR) giảm hơn 25% so với eGFR trước lúc bắt đầu điều trị. Giá trị eGFR trước lúc bắt đầu điều trị được tính toán dựa trên kết quả xét nghiệm creatinin huyết thanh thực hiện trong vòng 90 ngày trước khi bắt đầu điều trị theo công thức Cockcroft-Gault^[9]:

$$eGFR \text{ (ml/phút)} = \frac{[140 - \text{Tuổi (năm)}] \times \text{cân nặng (kg)} \times 88,4}{72 \times \text{Nồng độ creatinin huyết thanh } (\mu\text{mol/L})} \times 0,85 \text{ [Nếu là nữ]}$$

- Xác định các yếu tố ảnh hưởng tới tần suất xuất hiện độc tính trên thận ở bệnh nhân HIV có sử dụng phác đồ chứa TDF tại phòng khám. Các yếu tố được đưa vào phân tích bao gồm: tuổi, giới tính, chỉ số BMI, giai đoạn lâm sàng, số lượng CD4/mm³ trước điều trị, nồng độ hemoglobin, mức lọc cầu thận trước điều trị, bệnh nhân cũ (bệnh nhân đã từng điều trị ARV trước đó) và bệnh nhân mới, các bệnh mắc kèm gồm viêm gan virus C, viêm gan virus B.

Xử lý số liệu

Số liệu được thu thập và xử lý bằng phần mềm SPSS 16.0. Kết quả được xử lý thống kê mô tả và phân tích đơn biến, sau đó phân tích đa biến để xác định các yếu tố ảnh hưởng tới tần suất xuất hiện độc tính trên thận. Trong đó:

- *Phân tích đơn biến*: sử dụng mô hình phân

tích hồi quy tuyến tính Cox áp dụng cho từng biến độc lập để tìm hiểu ảnh hưởng của các biến số độc lập lên tần suất xuất hiện biến cố bất lợi trên thận.

- *Phân tích đa biến*: Bao gồm phân tích đa biến có hiệu chỉnh dựa trên BMI, tuổi, giới tính của bệnh nhân và phân tích đa biến khám phá (Cox backward stepwise analysis).

Kết quả nghiên cứu

Đặc điểm bệnh nhân trong mẫu nghiên cứu

Tổng số 319 bệnh nhân được lựa chọn để tham gia nghiên cứu với thời gian theo dõi trung bình 17,9 (\pm 9,4) tháng. Đặc điểm lâm sàng và nhân khẩu học của bệnh nhân được trình bày trong bảng 1.

Bảng 1: Đặc điểm bệnh nhân khi bắt đầu sử dụng phác đồ có chứa TDF

Đặc điểm	Số lượng	Tỷ lệ % (n = 319)	Đặc điểm	Số lượng	Tỷ lệ % (n = 319)
<i>Giới tính</i>			<i>Giai đoạn lâm sàng</i>		
Nam	229	71,8	Giai đoạn 1	144	45,1
Nữ	90	28,2	Giai đoạn 2	24	7,5
<i>Phác đồ sử dụng</i>			Giai đoạn 3	39	12,2
TDF/3TC/EFV	307	96,2	Giai đoạn 4	97	30,5
TDF/3TC/LPV/r	10	3,1	Thiếu thông tin	15	4,7
TDF/3TC/NPV	1	0,3	<i>Giai đoạn miễn dịch</i>		
TDF/3TC/AZT	1	0,3	Bình thường/Suy giảm không đáng kể (CD4 > 500)	13	4,1
<i>Tuổi (năm)</i>			Suy giảm nhẹ (CD4: 350-499)	30	9,4

● Nghiên cứu - Kỹ thuật

Tuổi trung bình: 35,8 ±8,5	Suy giảm tiến triển (CD4: 200-349)	63	19,8		
Độ tuổi: 18-19	1	0,3	Suy giảm nặng (CD4 < 200)	204	63,9
Độ tuổi: 20-29	63	19,7	Thiếu thông tin	9	2,8
Độ tuổi: 30-39	177	55,5	<i>Cân nặng trung bình (kg)</i>	52,8 ± 8,8	
Độ tuổi: 40-49	53	16,6	<i>Tình trạng dinh dưỡng</i>		
Độ tuổi: 50-59	21	6,6	Gầy (BMI < 18,5)	108	33,9
Độ tuổi: ≥60	4	1,3	Bình thường (BMI: 18,5-25)	197	61,8
<i>Đường lây nhiễm HIV</i>			Tiền béo phì (BMI: 25-30)	14	4,3
Nghiện chích ma túy	61	19,1	Béo phì (BMI > 30)	0	0
Quan hệ tình dục	178	55,8	<i>BMI trung bình: 19,7 ± 2,6</i>		
Quan hệ tình dục và nghiện chích ma túy	27	8,5	<i>Bệnh mắc kèm</i>		
Đường khác	3	0,9	Viêm gan C	116	36,4
Thiếu thông tin	50	15,7	Viêm gan B	50	15,7
<i>Thời gian theo dõi</i>					
Thời gian theo dõi trung bình (tháng)				17,9 ± 9,4	
Trung vị				13,2	

Tình trạng duy trì điều trị

89,7% bệnh nhân trong mẫu nghiên cứu tiếp tục duy trì phác đồ thuốc ARV của mình trong thời gian theo dõi, 12 bệnh nhân (3,7%) đã phải chuyển phác đồ. Tình trạng duy trì điều trị của bệnh nhân được trình bày trong bảng 2.

Bảng 2: Tình trạng duy trì điều trị

	Số lượng	Tỷ lệ % (n=319)
Duy trì phác đồ ban đầu	286	89,7%
Số bệnh nhân phải chuyển phác đồ	12	3,7%
Đi trại, bỏ trị, mất dấu, chuyển về phòng khám ngoại trú địa phương	7	2,2%
Tử vong	14	4,4%
Tổng	319	100,0%

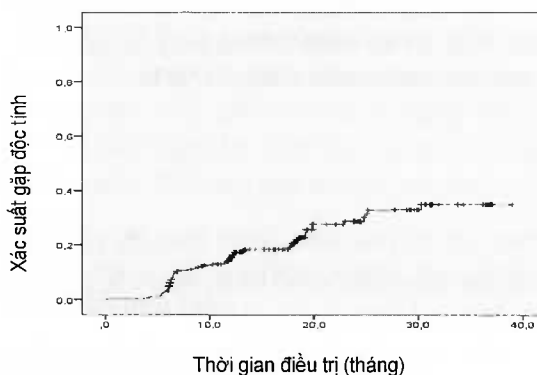
Trong số 12 bệnh nhân phải chuyển phác đồ, có 6 bệnh nhân (1,9%) do thất bại điều trị, 4 bệnh nhân (1,3%) do phản ứng có hại trên da của EFV và 2 bệnh nhân (0,6%) do suy giảm chức năng thận.

Đặc điểm biến cố độc tính trên thận ở bệnh nhân có sử dụng phác đồ chứa TDF

Tỷ lệ gặp biến cố độc tính trên thận

Có 65 bệnh nhân (20,4%) trên tổng số 319 bệnh nhân có ghi nhận xuất hiện độc tính trên thận. Thời gian trung bình xuất hiện biến cố là 10,9 (± 7,4) tháng. Phân tích Kaplan-Meier được sử dụng để cung cấp hình ảnh cụ thể hơn về xác suất ghi nhận độc tính trên thận ở các thời điểm khác nhau của mẫu bệnh nhân (hình 1).

Đa số bệnh nhân xuất hiện độc tính đều có độ giảm eGFR ở mức nguy cơ (Risk) chiếm 98,5% trên tổng số 65 bệnh nhân có ghi nhận xuất hiện độc tính trên thận. Số trường hợp ở mức tổn thương thận (eGFR giảm 50-75%) và ở mức suy thận (eGFR giảm trên 75%) chiếm tỷ lệ rất thấp (bảng 3).



Hình 1: Đồ thị xác suất tích lũy biến cố độc tính trên thận theo thời gian

Bảng 3: Mức độ nghiêm trọng của biến cố độc tính trên thận phân loại theo RIFL

	Tỷ lệ (n=65)
Mức nguy cơ (Risk, eGFR giảm >25%-50%)	64 (98,5%)
Mức tổn thương (Injury, eGFR giảm >50%-75%)	1 (1,5%)
Mức suy thận (Failure, eGFR giảm >75%)	0 (0%)

Phân tích các yếu tố ảnh hưởng tới tần suất xuất hiện độc tính trên thận

Phân tích đơn biến

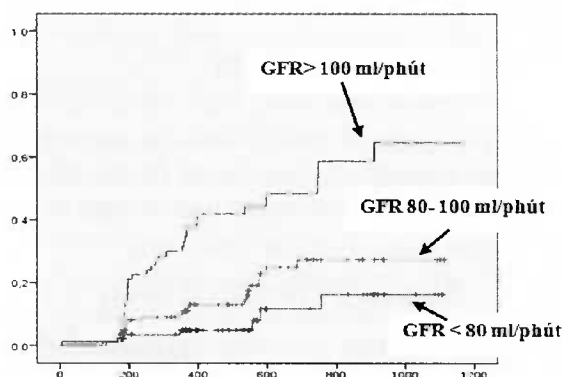
Các yếu tố được đưa vào phân tích đơn biến nhằm tìm ra yếu tố ảnh hưởng tới tần suất xuất hiện độc tính trên thận được trình bày trong bảng 4.

● Nghiên cứu - Kỹ thuật

Bảng 4: Kết quả phân tích đơn biến các yếu tố ảnh hưởng tới nguy cơ xuất hiện độc tính trên thận

Yếu tố	HR	Khoảng tin cậy 95% CI	p
Tuổi (năm)	1,026	0,998-1,054	0,066
Giới (Nữ/Nam)	0,861	0,509-1,459	0,579
Cân nặng	1,006	0,979-1,034	0,662
BMI	1,107	1,010-1,212	0,029
Bệnh nhân cũ/mới	1,126	0,639-1,983	0,682
Giai đoạn lâm sàng	Tính chung cho các giai đoạn lâm sàng 1, 2, 3 và 4		0,563
CD4	1,000	0,998-1,002	0,995
Hemoglobin	0,988	0,978-0,998	0,024
AST	1,004	0,994-1,005	0,913
ALT	0,998	0,993-1,003	0,402
Viêm gan C	0,674	0,397-1,144	0,144
Viêm gan B	1,399	0,784-2,495	0,255
eGFR baseline	1,030	1,022-1,038	<0,0011

Kết quả phân tích đơn biến cho thấy các yếu tố như giá trị BMI và eGFR ban đầu cao, nồng độ hemoglobin huyết thanh ban đầu thấp làm tăng nguy cơ xuất hiện biến cố độc tính trên thận. Xác suất tích lũy biến cố độc tính trên thận theo thời gian ở 3 nhóm bệnh nhân phân loại theo chỉ số eGFR ban đầu: nhóm có eGFR > 100 ml/phút, nhóm có eGFR từ 80-100 ml/phút và nhóm có eGFR < 80 ml/phút được thể hiện ở hình 2. Kết quả cho thấy có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê giữa 3 nhóm bệnh nhân trên.



Hình 2: Đồ thị xác suất tích lũy biến cố độc tính trên thận theo thời gian phân loại theo giá trị eGFR baseline

Phân tích đa biến hiệu chỉnh theo chỉ số BMI, tuổi, giới tính của bệnh nhân

Các đặc điểm của bệnh nhân được đưa vào phân tích trên mô hình đã được hiệu chỉnh theo chỉ số BMI, tuổi và giới tính (bảng 5).

Bảng 5: Phân tích đa biến hiệu chỉnh theo chỉ số BMI, tuổi, giới tính của bệnh nhân

Yếu tố	HR	Khoảng tin cậy 95% CI	p
Bệnh nhân cũ/mới	1,192	0,672-2,112	0,548
Giai đoạn lâm sàng	Tính chung cho các giai đoạn lâm sàng 1, 2, 3 và 4		0,427
CD4	1,000	0,998-1,001	0,718
Hemoglobin	0,983	0,973-0,994	0,003
AST	1,002	0,994-1,004	0,913
ALT	0,998	0,993-1,003	0,440
Viêm gan C	0,776	0,440-1,369	0,381
Viêm gan B	1,429	0,797-2,562	0,231
eGFR baseline	1,037	1,029-1,046	<0,001

Kết quả phân tích cho thấy các yếu tố nồng độ hemoglobin, giá trị eGFR ban đầu của bệnh nhân ảnh hưởng có ý nghĩa thống kê tới nguy

cơ xuất hiện độc tính trên thận với chiều hướng như trong phân tích đơn biến.

● Nghiên cứu - Kỹ thuật

Phân tích đa biến khám phá (Cox backward stepwise analysis)

Các biến được đưa vào phân tích: Tuổi, giới tính, chỉ số BMI, bệnh nhân cũ/mới, giai đoạn lâm sàng, CD4, lượng hemoglobin huyết thanh, giá trị AST và ALT, bệnh mắc kèm viêm gan B, viêm gan C, giá trị eGFR baseline.

Bảng 6: Kết quả phân tích khám phá

Yếu tố	HR	Khoảng tin cậy 95% CI	p
Tuổi	1,069	1,036-1,104	<0,001
eGFR baseline	1,039	1,031-1,049	<0,001

Kết quả cho thấy các yếu tố gồm tuổi và giá trị eGFR ban đầu có liên quan tới nguy cơ xuất hiện độc tính (bảng 6). Theo đó, nguy cơ gặp độc tính cao hơn trên những bệnh nhân có tuổi và giá trị eGFR khi bắt đầu sử dụng phác đồ chứa TDF cao.

Bàn luận

Về tần suất xuất hiện biến cố độc tính trên thận

Trên tổng số 319 bệnh nhân tham gia nghiên cứu, có 65 (chiếm 20,4%) bệnh nhân xuất hiện độc tính trên thận. Tỷ lệ này khá cao so với kết quả nghiên cứu của Nguyễn Văn Kính và cộng sự năm 2013 với tỷ lệ 7,3%, sử dụng định nghĩa độc tính trên thận xuất hiện khi giá trị eGFR giảm dưới 60 ml/phút^[6]. Hai nghiên cứu của Nishijima tại Nhật Bản vào năm 2011 và 2014 với định nghĩa về độc tính trên thận tương tự nghiên cứu của chúng tôi được tiến hành cho kết quả lần lượt là 19,6% và 40,8%^[6,7]. Có thể nhận thấy tỷ lệ xuất hiện độc tính trên thận dao động rất khác nhau giữa các nghiên cứu. Điều này không những phụ thuộc vào đặc điểm của bệnh nhân tham gia nghiên cứu mà còn phụ thuộc rất lớn vào cách định nghĩa xác định biến cố độc tính trên thận. Nghiên cứu của chúng tôi sử dụng định nghĩa độc tính trên thận khi eGFR giảm lớn hơn 25% so với ban đầu, là phương pháp tương đối phổ biến trong việc đánh giá chức năng thận. Định nghĩa này cho phép phát hiện sớm những rối loạn chức năng thận so với định nghĩa eGFR < 60 ml/phút, đặc biệt trên những bệnh nhân

có mức lọc cầu thận ban đầu ở trong giới hạn bình thường.

Về thời gian xuất hiện biến cố độc tính trên thận

Dựa vào đồ thị xác suất tích lũy biến cố độc tính trên thận theo thời gian (hình 1) có thể nhận thấy đường biểu diễn có độ dốc lớn nhất vào các khoảng tháng thứ 6, 12, 18, 24 và 30 của quá trình điều trị. Tuy nhiên, đây không phải là những thời điểm tập trung nhiều biến cố độc tính trên thận mà là thời điểm tập trung nhiều những ghi nhận xuất hiện biến cố trên thận. Điều này là do phần lớn bệnh nhân có xét nghiệm creatinin huyết thanh ngay trước khi bắt đầu sử dụng phác đồ có chứa TDF và sau đó 6 tháng/lần theo hướng dẫn của Bộ Y tế. Tuy nhiên vẫn có thể nhận thấy độ dốc của biểu đồ từ tháng thứ 6 đến tháng thứ 8 tương đối lớn, gợi ý cho việc độc tính có thể đã xuất hiện với tần số khá cao trước khoảng thời gian này. Nghiên cứu của Nishijima cũng cho thấy có sự giảm giá trị eGFR đáng kể trong 6 tháng đầu tiên bắt đầu điều trị và giảm với biên độ thấp hơn trong những khoảng thời gian 6 tháng tiếp theo^[6]. Điều này gợi ý cho việc có thể cần phải giám sát chức năng thận của bệnh nhân chặt chẽ hơn sau khi sử dụng phác đồ có chứa TDF, đặc biệt là trong khoảng 6 tháng đầu.

Về mức độ nghiêm trọng của biến cố độc tính trên thận

Mặc dù tỷ lệ xuất hiện biến cố ghi nhận được khá cao nhưng đa số các trường hợp thể hiện độc tính ở mức độ nhẹ hoặc trung bình. Trong nghiên cứu, chỉ ghi nhận 2 bệnh nhân có eGFR < 50 ml/phút với giá trị eGFR tương ứng là 27,3 ml/phút (mức giảm liều tuần 2 viên TDF 300 mg) và 43,2 ml/phút (mức giảm liều 2 ngày 1 viên TDF 300mg). Tuy nhiên, cả 2 bệnh nhân này đều đã được đổi sang phác đồ không chứa TDF. Sau xử trí, chức năng thận của bệnh nhân được cải thiện, eGFR của 2 bệnh nhân tăng lên tương ứng 43,2 ml/phút (sau 3 tháng) và 54,6 ml/phút (sau 5 tháng). Còn lại, đa số bệnh nhân xuất hiện độc tính ở mức nguy cơ (Risk) với giá trị eGFR giảm từ 25% đến 50% so với mức baseline. Rất ít

● Nghiên cứu - Kỹ thuật

bệnh nhân xuất hiện độc tính ở mức tổn thương (Injury) hoặc suy thận (Failure) theo thang phân loại RIFL. Kết quả này tương đồng với khá nhiều nghiên cứu trên thế giới cho thấy độc tính khi sử dụng TDF thường chỉ ở mức độ nhẹ hoặc trung bình, cho dù có thể có sự khác biệt về phương pháp nghiên cứu cũng như định nghĩa độc tính trên thận giữa các nghiên cứu. Cũng cần lưu ý, một số kết quả nghiên cứu cho thấy suy giảm chức năng thận liên quan tới sử dụng TDF có thể không hồi phục hoàn toàn sau khi ngừng sử dụng thuốc. Điều này cần được cân nhắc đặc biệt trong bối cảnh trên người bệnh HIV, là những bệnh nhân mà các rối loạn về chức năng thận có thể dẫn tới tăng nguy cơ tiến triển sang giai đoạn AIDS và tăng tỷ lệ tử vong.

Về các yếu tố ảnh hưởng tới tần suất xuất hiện độc tính trên thận của TDF

Phân tích đơn biến và đa biến cho thấy lượng hemoglobin trong máu thấp, giá trị eGFR baseline, chỉ số BMI và tuổi của bệnh nhân cao là các yếu tố nguy cơ làm tăng khả năng gặp độc tính trên thận có ý nghĩa thống kê. Ảnh hưởng của tuổi và giá trị eGFR baseline đến sự suy giảm chức năng thận cũng đã được ghi nhận ở một số nghiên cứu trên quần thể người châu Á (Nhật Bản, Thái Lan) với chiều hướng tương tự^[2,7]. Tuy nhiên, khác với các nghiên cứu trước đây đã được thực hiện, các yếu tố nguy cơ như đồng nhiễm viêm gan C, lượng CD4 thấp^[1,4,8] đặc biệt là các yếu tố như giới tính nam, cân nặng thấp^[9] đã không thể hiện ảnh hưởng rõ rệt có ý nghĩa lên khả năng xuất hiện biến cố trên thận trong nghiên cứu của chúng tôi.

Kết luận

Đã ghi nhận tỷ lệ xuất hiện độc tính trên thận là 20,4% số bệnh nhân. Phần lớn các biến cố độc tính trên thận ghi nhận được đều ở mức nhẹ hoặc trung bình. Các yếu tố có thể ảnh hưởng tới tần suất xuất hiện độc tính trên thận bao gồm tuổi cao, giá trị eGFR baseline cao, chỉ số BMI cao và lượng hemoglobin khi bắt đầu điều trị thấp.

Kết quả của nghiên cứu đã bổ sung dữ liệu

về tần suất và đặc điểm độc tính liên quan tới tenofovir trên thận ở bệnh nhân HIV/AIDS người Việt Nam, cung cấp thông tin phục vụ hoạt động theo dõi điều trị và giám sát các biến cố bất lợi của phác đồ ARV chứa TDF.

Tài liệu tham khảo

1. Calza L., Trapani F., Tedeschi S. et al (2011), "Tenofovir-induced renal toxicity in 324 HIV-infected, antiretroviral-naive patients", *Scand. J. Infect. Dis.*, 43(8), p. 656-660.
2. Chaisiri K., Bowonwatanuwong C., Kasettratrat N. et al (2010), "Incidence and risk factors for tenofovir-associated renal function decline among Thai HIV-infected patients with low-body weight", *Curr. HIV Res.*, 8(7), p. 504-509.
3. KIDGO (2012), "KDIGO Clinical Practice Guideline for Acute Kidney Injury", *Official Journal of the International Society of Nephrology*, 2(1), p. 21.
4. Madeddu G., Bonfanti P., De Socio G. V. et al (2008), "Tenofovir renal safety in HIV-infected patients: results from the SCOLTA Project", *Biomed Pharmacother*, 62(1), p. 6-11.
5. Mizushima D., Tanuma J., Kanaya F. et al (2013), "WHO antiretroviral therapy guidelines 2010 and impact of tenofovir on chronic kidney disease in Vietnamese HIV-infected patients", *PLoS One*, 8(11), p. e79885.
6. Nishijima T., Kawasaki Y., Tanaka N. et al (2014), "Long-term exposure to tenofovir continuously decrease renal function in HIV-1-infected patients with low body weight: results from 10 years of follow-up", *AIDS*, 28(13), p. 1903-1910.
7. Nishijima T., Komatsu H., Gatanaga H. et al (2011), "Impact of small body weight on tenofovir-associated renal dysfunction in HIV-infected patients: a retrospective cohort study of Japanese patients", *PLoS One*, 6(7), p. e22661.
8. Pujari S. N., Smith C., Makane A. et al (2014), "Higher risk of renal impairment associated with tenofovir use amongst people living with HIV in India: a comparative cohort analysis between Western India and United Kingdom", *BMC Infect. Dis.*, p. 173.
9. WHO (2013), "Consolidated guidelines on The use of antiretroviral drugs for treating and preventing HIV infection", p.142.

(Ngày nhận bài: 05/11/2015 - Ngày duyệt đăng: 06/01/2016)