

PHÂN TÍCH ĐỘC TÍNH TRÊN THẬN LIÊN QUAN TENOFOVIR TRÊN BỆNH NHÂN SỬ DỤNG ARV TẠI PHÒNG KHÁM NGOẠI TRÚ, BỆNH VIỆN BẠCH MAI

Nguyễn Tiến Pháp (Dược sĩ, Trường Đại học Dược Hà Nội), Trần Thị Ngân Hà (Dược sĩ, Trung tâm DI & ADR Quốc gia), Vũ Đình Hòa (TS.DS, Bộ môn Dược lâm sàng, Trường Đại Học Dược Hà Nội)

Ths. Võ Thị Thu Thủy (Trung tâm DI&ADR Quốc gia), TS. Đỗ Duy Cường (Khoa truyền nhiễm, Bệnh viện Bạch Mai)

TÓM TẮT NGHIÊN CỨU

Đặt vấn đề: Tenofovir (TDF) chính thức nằm trong phác đồ ưu tiên điều trị cho bệnh nhân HIV/AIDS theo quyết định của Bộ Y tế từ năm 2011. Một số tác dụng phụ của TDF đã được ghi nhận trong đó nổi bật nhất là độc tính trên thận. Tuy nhiên các nghiên cứu về độc tính trên thận liên quan tới TDF trên quần thể bệnh nhân nhiễm HIV/AIDS tại Việt Nam còn khá hạn chế.

Mục tiêu: Nghiên cứu này nhằm đánh giá tần suất xuất hiện độc tính và các yếu tố liên quan tới nguy cơ gặp độc tính trên thận liên quan tới TDF ở những bệnh nhân đang theo dõi điều trị thuốc ARV tại Phòng khám ngoại trú, Bệnh viện Bạch Mai.

Phương pháp và đối tượng nghiên cứu: Phương pháp hồi cứu có kết hợp theo dõi dọc, dựa trên các thông tin có trong bệnh án ngoại trú. Độc tính trên thận được xác định khi giá trị mức lọc cầu thận được tính toán dựa trên nồng độ creatinin huyết thanh của bệnh nhân theo công thức Cockcroft-Gault tại lần tái khám giảm trên 25% so mức ban đầu. Các yếu tố khác của bệnh nhân được đưa vào phân tích nhằm tìm hiểu các yếu tố liên quan tới tần suất xuất hiện biến cố độc tính trên thận.

Kết quả: Tỷ lệ bệnh nhân xuất hiện độc tính trên thận là 20,4%. Các yếu tố có thể liên quan tới nguy cơ xuất hiện độc tính gồm: chỉ số khối cơ thể (BMI), mức lọc cầu thận ban đầu, lượng hemoglobin huyết thanh trước khi bắt đầu điều trị và tuổi của bệnh nhân.

Kết luận: Tỷ lệ xuất hiện độc tính trên thận của bệnh nhân liên quan tới sử dụng TDF tương đối cao, tuy nhiên hầu hết các biến cố ở mức nhẹ hoặc trung bình. Các yếu tố liên quan tới nguy cơ xuất hiện độc tính đã được xác định, do đó các biện pháp theo dõi giám sát trên những bệnh nhân có nguy cơ cao là cần thiết.

ABSTRACT

RENAL TOXICITY IN ASSOCIATION WITH TENOFOVIR ON PATIENTS TREATED WITH ARV AT BACH MAI OUTPATIENT CLINIC

Nguyen Tien Phap (Pharmacist, Hanoi University of Pharmacy), Tran Thi Ngan Ha (Pharmacist, National DI & ADR Centre), Vu Dinh Hoa (Department of Clinical Pharmacy, Hanoi University of Pharmacy)

Prof. Vo Thi Thu Thuy (National DI & ADR Centre), Dr. Do Duy Cuong (Department of Infectious Diseases, Bach Mai Hospital)

Introduction: Tenofovir (TDF) is a nucleoside reverse transcriptase inhibitor, which is widely used in prioritized regimen for treating HIV-infected patients in Vietnam as recommended by Vietnam MoH in 2011. However, several side-effects caused by TDF were documented, especially the renal toxicity was identified by reducing serumal creatinin clearance. Data on renal toxicity caused by TDF in HIV positive Vietnamese population is limited. This study was aimed to evaluate the prevalence of renal toxicity and factors associated with TDF in HIV-infected patients who have been treated with TDF-regimen at Bach Mai HIV outpatient clinic.

Methods: Retrospective cohort study. Data were collected from outpatient medical records. Adult patients treated by TDF-regimens from 2 Nov 2011 to 30 Jun 2014. Renal

toxicity was defined as Estimated Glomerular Filtration Rate (eGFR) calculated by Cockcroft-Gault equation basing on serumal creatinin was decreased by more than 25% comparing to those eGRF at baseline (before TDF-regimen was started). Risk factors such as age, sex, weight, BMI,... were analysed by single and multiple regression analysis.

Results: Prevalence of renal toxicity was 20,4%. By single and multiple analysis, the risk factors associated with renal toxicity were baseline BMI, eGFR baseline, hemoglobin, age.

Conclusions: Renal toxicity associated to TDF was high, however it is at mild severity. Risk factors for renal toxicity associated with TDF were defined therefore it is necessary to monitor closely renal toxicity in patients who have such risk factors.

1. ĐẶT VẤN ĐỀ

Năm 2010, tổ chức Y tế thế giới (WHO) có một số thay đổi trong sử dụng phác đồ thuốc kháng retrovirus, khuyến cáo thay thế stavudin bằng tenofovir (TDF) hoặc zidovudin. Tháng 11/2011 Bộ Y tế có quyết định 4139/QĐ-BYT khuyến cáo d ần không sử dụng stavudin (d4T) và thay thế bằng phác đồ TDF+3TC+NVP/EFV cho bệnh nhân đang điều trị và bệnh nhân được điều trị lần đầu làm tăng rõ rệt số lượng bệnh nhân được sử dụng phác đồ chứa TDF thời gian gần đây. Độc tính điển hình và được quan tâm đánh giá nhiều nhất của TDF là độc tính trên thận. Tuy vậy, các nghiên cứu nhằm tìm hiểu độc tính này của TDF trên quần thể bệnh nhân nhiễm HIV/AIDS tại Việt Nam còn hạn chế so với quần thể người bệnh da trắng và da đen [5],[6]. Điều này đặt ra câu hỏi về tần suất, mức độ nghiêm trọng, các yếu tố ảnh hưởng tới độc tính trên thận liên quan tới TDF trên quần thể người Việt Nam để sử dụng phác đồ chứa thuốc này hợp lý và an toàn. 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.

2. 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 chứa TDF tại Phòng khám ngoại trú, Khoa truyền nhiễm, Bệnh viện Bạch Mai. **Tiêu chuẩn chọn bệnh nhân:** bệnh nhân nhiễm HIV/AIDS người lớn (≥ 18 tuổi) điều trị ban đầu hoặc chuyển đổi sang phác đồ chứa TDF từ ngày 2/11/2011 đến hết ngày 30/06/2014. **Tiêu chuẩn loại trừ:** bệnh nhân là 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 chứa TDF, 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 và bệnh nhân có thời gian theo dõi dưới 6 tháng.

Phương pháp nghiên cứu: Nghiên cứu được tiến hành theo phương pháp 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 của nghiên cứu gồm:

- Đặc điểm bệnh nhân: tuổi, giới tính, phác đồ sử dụng, giai đoạn lâm, giai đoạn miễn dịch, chỉ số BMI, cân nặng trung bình. Tình trạng duy trì điều trị của bệnh nhân. Các thông tin về bệnh mắc kèm viêm gan virus C và viêm gan virus B.

- Đặc điểm biến cố bất lợi trên thận: Tỷ lệ xuất hiện biến cố bất lợi, xác suất gặp biến cố bất lợi theo thời gian, 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 [2],[8]. 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 [10]:

$$eGFR \left(\frac{ml}{ph\acute{u}t} \right) = \frac{[140 - Tuổi (năm)] \times Thể\ tr\acute{o}ng (kg) \times 1,23}{N\acute{o}ng\ \acute{d}\ \text{creatinin\ huyết\ thanh} \left(\frac{\mu mol}{L} \right)} \times 0,85 \text{ [Nếu là nữ]}$$

• 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, các bệnh mắc kèm gồm viêm gan virus C, viêm gan virus B. Nghiên cứu tiến hành 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 phân tích hồi quy tuyến tính Cox 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.

▪ Phân tích đa biến: 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).

3. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

3.1 Đặc điểm bệnh nhân trong mẫu nghiên cứu

Đặc điểm bệnh nhân trong mẫu nghiên cứu được thể hiện 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)
Giới tính			Giai đoạn lâm sàng		
Nam	229	71,8	Giai đoạn 1	144	45,1
Nữ	90	28,2	Giai đoạn 2	24	7,5
Phác đồ sử dụng			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	Giai đoạn miễn dịch		
TDF/3TC/AZT	1	0,3	Bình thường/Suy giảm không đáng kể (CD4 > 500)	13	4,1
Tuổi trung bình: 35,8 ± 8,5			Suy giảm nhẹ (CD4: 350-499)	30	9,4
Cân nặng trung bình (kg) 52,8 ± 8,8			Suy giảm tiến triển (CD4: 200-349)	63	19,8
BMI trung bình: 19,7 ± 2,6			Suy giảm nặng (CD4 < 200)	204	63,9
Bệnh mắc kèm			Thiếu thông tin	9	2,8
Viêm gan C	116	36,4	Thời gian theo dõi trung bình (tháng) 17,9 ± 9,4		
Viêm gan B	50	15,7	Trung vị 13,2		

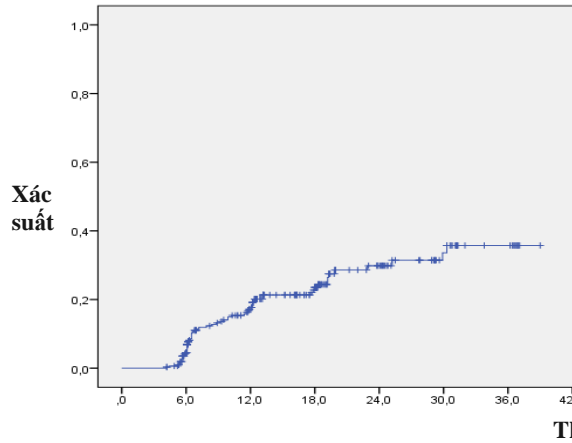
Tổng số 319 bệnh nhân được lựa chọn tham gia nghiên cứu với thời gian theo dõi trung bình 17,9(± 9,4) tháng. Bệnh nhân nam giới chiếm tỷ lệ cao hơn (71,8%) so với nữ giới. Tuổi trung bình của các bệnh nhân trong nghiên cứu là 35,8 (±8,5). Phác đồ 1f (TDF/3TC/EFV) được sử dụng nhiều nhất (96,2%) (bảng 1). Tại thời điểm bắt đầu sử dụng phác đồ chứa tenofovir, bệnh nhân ở giai đoạn lâm sàng 1 chiếm tỷ lệ cao nhất (45,1%). Có 63,9% số bệnh nhân ở giai đoạn suy giảm miễn dịch nặng (CD4 < 200 tế bào/mm³). Cân nặng trung bình của các bệnh nhân trong nghiên cứu là 52,8 (± 8,8) kg. Bệnh nhân có chỉ số BMI nằm trong mức bình thường chiếm tỷ lệ cao nhất với 61,8%, sau đó là tỷ lệ bệnh nhân có tình trạng dinh dưỡng ở mức gầy (BMI<18,5) chiếm 33,9% (Không thể hiện ở bảng trên). Các bệnh mắc kèm được theo dõi gồm viêm gan virus C với tỷ lệ 36,4% số bệnh nhân đồng nhiễm và viêm gan virus B với tỷ lệ 15,7%.

3.2 Tình trạng duy trì điều trị

Tình trạng duy trì điều trị của bệnh nhân được trình bày trong bảng 2. Theo đó, 89,7% số bệnh nhân tiếp tục duy trì phác đồ thuốc ARV của mình trong thời gian theo dõi, 12 bệnh nhân (3,7%) phải chuyển phác đồ. Trong số 12 bệnh nhân phải chuyển phác đồ (không thể hiện trên bảng trên), có 6 bệnh nhân (1,9%) do thất bại điều trị, 4 bệnh nhân (1,3%) do tác dụng có hại trên da của EFV và 2 bệnh nhân (0,6%) do suy giảm chức năng thận.

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 phòng khám OPC	7	2,2%
Tử vong	14	4,4%
Tổng	319	100,0%

3.3 Đặc điểm biến cố độc tính trên thận ở bệnh nhân có sử dụng phác đồ chứa TDF**a. Tỷ lệ gặp biến cố độc tính trên thận****Hình 1. Đồ thị xác suất tích lũy biến cố độc tính trên thận theo thời gian**

Có 65 bệnh nhân (20,4%) trên tổng số 319 bệnh nhân có ghi nhận xuất hiện độc tính trên thận với định nghĩa giá trị mức lọc cầu thận tính theo công thức Cockcroft-Gault dựa trên nồng độ creatinin huyết thanh giảm trên 25% so với trước khi bắt đầu điều trị bằng phác đồ chứa tenofovir. Thời gian trung bình xuất hiện biến cố là 10,9 (\pm 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). Số bệnh nhân còn lại được tiếp tục theo dõi theo thời gian (đã loại trừ số bệnh nhân đã ghi nhận độc tính và số bệnh nhân có thời gian theo dõi ngắn hơn) được thể hiện ở bảng 3. Theo đó 176 bệnh nhân (55,2%) trong mẫu nghiên cứu chưa ghi nhận độc tính sau khi theo dõi 12 tháng và 51 bệnh nhân (16%) chưa ghi nhận độc tính sau thời gian 24 tháng. Đa số bệnh nhân xuất hiện độc tính có độ giảm eGFR ở mức nguy cơ (Risk), chiếm 98,5% trên tổng số 65 bệnh nhân 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 thấp (bảng 4).

b. Phân tích các yếu tố ảnh hưởng tới tần suất xuất hiện độc tính trên thận**▪ Phân tích đơn biến**

Các yếu tố bao gồm tuổi, giới tính, chỉ số BMI, bệnh nhân cũ/mới, giai đoạn lâm sàng của bệnh nhân khi bắt đầu điều trị, số lượng CD4/mm³, nồng độ hemoglobin huyết thanh, giá trị eGFR trước điều trị, giá trị AST và ALT, và các bệnh mắc kèm viêm gan B, viêm gan C được đưa vào phân tích đơn biến nhằm tìm ra yếu tố ảnh hưởng tới tần suất xuất hiện độc tính trên thận (bảng 5). Các yếu tố bao gồm tuổi, giới tính, chỉ số BMI, bệnh nhân

Bảng 3. Số bệnh nhân còn lại được tiếp tục theo dõi theo thời gian

Thời gian theo dõi (tháng)	Số bệnh nhân được theo dõi	% (n=319)
0	319	100,0
6	278	87,1
12	176	55,2
18	101	31,7
24	51	16,0
30	25	7,8
36	8	2,5
39	0	0,0

Bảng 4. Mức độ nghiêm trọng của biến cố độc tính trên thận theo thang 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%)

cũ/mới, giai đoạn lâm sàng của bệnh nhân khi bắt đầu điều trị, số lượng CD4/mm³, nồng độ hemoglobin huyết thanh, giá trị eGFR trước điều trị, giá trị AST và ALT, và các bệnh mắc kèm viêm gan B, viêm gan C được đưa vào phân tích đơn biến nhằm tìm ra yếu tố ảnh hưởng tới tần suất xuất hiện độc tính trên thận (bảng 5). 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.

▪ **Phân tích đa biến hiệu chỉnh theo chỉ số BMI, tuổi, giới tính**

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 6). Kết quả phân tích cho thấy các yếu tố: nồng độ hemoglobin, giá trị eGFR ban đầu 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.

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

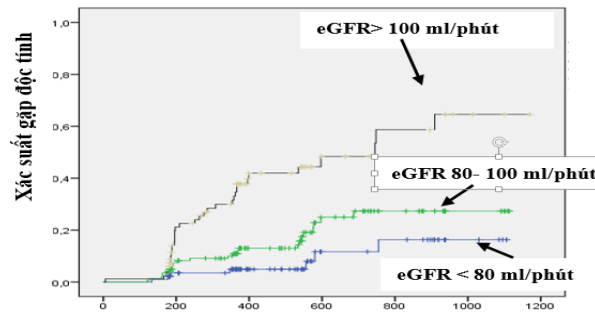
Các biến được đưa vào phân tích cộng tuyến trong mô hình: Tuổi, giới tính, chỉ số BMI, bệnh nhân cũ/mới, giai đoạn lâm sàng, CD4, lượng hemoglobin huyết thanh, giá trị AST và ALT, bệnh mắc kèm viêm gan B, viêm gan C, giá trị eGFR baseline và đưa vào phân tích đa biến khám phá (Cox backward stepwise analysis). Kết quả cho thấy các yếu tố: tuổi và giá trị eGFR ban đầu có liên quan tới nguy cơ xuất hiện độc tính (bảng 7). 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.

4. 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 dựa trên mức lọc cầu thận tính theo công thức Cockcroft-Gault. Điều đáng chú ý là một số nghiên cứu trước đây cho thấy có thể xuất hiện tổn thương thận ngay cả ở những bệnh nhân có giá trị eGFR nằm trong giới hạn bình thường trong quá trình điều trị bằng TDF. Điều này gợi ý có thể

Bảng 5. 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)	1,02	0,998-1,054	0,066
Giới (Nữ/Nam)	0,86	0,509-1,459	0,579
Cân nặng	1,00	0,979-1,034	0,662
BMI	1,10	1,010-1,212	0,029
Bệnh nhân cũ/mới	1,12	0,639-1,983	0,682
Giai đoạn lâm sàng	Tính chung 4 giai đoạn		0,563
CD4	1,00	0,998-1,002	0,995
Hemoglobin	0,98	0,978-0,998	0,024
AST	1,00	0,994-1,005	0,913
ALT	0,99	0,993-1,003	0,402
Viêm gan C	0,67	0,397-1,144	0,144
Viêm gan B	1,39	0,784-2,495	0,255
eGFR baseline	1,03	1,022-1,038	<0,001



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

Bảng 6. 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 4 giai đoạn		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
GFR baseline	1,037	1,029-1,046	<0,001

Bảng 7. Kết quả phân tích đa biến 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 của nghiên cứu mới phản ánh một phần tỷ lệ độc tính thực sự xuất hiện trong mẫu bệnh nhân. Đây là tỷ lệ 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 60ml/phút

[6]. Tuy nhiên, hai nghiên cứu của Nishijima tại Nhật Bản công bố 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% [7],[8]. 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. **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 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 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 một lần theo hướng dẫn của Bộ Y tế. Nghiên cứu của Nishijima theo dõi nồng độ eGFR của các bệnh nhân HIV từ khi bắt đầu điều trị TDF với khoảng thời gian giữa hai lần xét nghiệm creatinin huyết thanh khoảng 3 tháng 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 [7]. Điều này gợi ý 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. 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 trước điều trị theo thang phân loại RIFL. Kết quả này tương đồng với khá nhiều nghiên cứu trên thế giới 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. **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],[8]. 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],[9] đặc biệt là các yếu tố như giới tính nam, cân nặng thấp [8] 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.

5. Kết luận: Đã ghi nhận tỷ lệ xuất hiện độc tính trên thận xuất hiện trên 20,4% số bệnh nhân. Đa số các biến cố độc tính ghi nhận được ở mức nhẹ hoặc trung bình phân loại theo thang RIFL. Các yếu tố có thể ảnh hưởng tới tần suất xuất hiện độc tính trên thận gồm tuổi cao, giá trị eGFR trước điều trị 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 công tác theo dõi điều trị và giám sát các phản ứng có hại của phác đồ ARV trong chương trình phòng chống HIV/AIDS tại nước ta.

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, Kasettrat 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, Dung N.T et al (2014), “Low body weight and tenofovir use are risk factors for renal dysfunction in Vietnamese HIV-infected patients. A prospective 18-month observation study”, *J Infect Chemother*, 20(12), p. 784-788.
6. 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.
7. 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.
8. 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.
9. 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.
10. World Health Organization (2013), “Consolidated guidelines on the use of antiretroviral drugs for treating and preventing HIV infection”, p. 142.