

CỤC PHÒNG, CHỐNG HIV/AIDS  
BỆNH VIỆN  
BỆNH NHIỆT ĐỚI TRUNG ƯƠNG

TRUNG TÂM LÂM SÀNG AIDS (ACC)  
TRUNG TÂM QUỐC GIA VỀ Y TẾ VÀ SỨC  
KHỎE TOÀN CẦU NHẬT BẢN (NCGM)

# SỔ TAY KIẾN THỨC VỀ HIV KHÁNG THUỐC

NHÀ XUẤT BẢN Y HỌC  
HÀ NỘI - 2024



# MỤC LỤC

|                                                                                                                           |    |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| Danh sách các bảng                                                                                                        | 4  |
| Danh sách hình minh họa                                                                                                   | 5  |
| Chữ viết tắt                                                                                                              | 6  |
| <i>Lời nói đầu</i>                                                                                                        | 7  |
| <i>Lời cảm ơn</i>                                                                                                         | 9  |
| <b>Chương 1. Thông tin chung</b>                                                                                          | 11 |
| <b>Chương 2. Theo dõi trong quá trình điều trị ARV</b>                                                                    | 14 |
| <b>Chương 3. HIV kháng thuốc</b>                                                                                          | 18 |
| <b>Chương 4. Hỗ trợ tuân thủ điều trị</b>                                                                                 | 26 |
| <b>Chương 5. Thảo luận ca bệnh</b>                                                                                        | 30 |
| <i>Trường hợp 1: Người trưởng thành nhiễm HIV do lây truyền HIV từ mẹ sang con</i>                                        | 30 |
| <i>Trường hợp 2: Kháng nhiều nhóm thuốc - tích lũy đột biến HIV kháng thuốc khi điều trị phác đồ có LPV/r</i>             | 33 |
| <i>Trường hợp 3: Người bệnh mắc lao và đột biến kháng thuốc</i>                                                           | 35 |
| <i>Trường hợp 4: Rối loạn chức năng thận sau đột biến M184V</i>                                                           | 39 |
| <i>Trường hợp 5: Bắt đầu ARV ở người bệnh phát hiện nhiễm HIV khi đang điều trị PrEP và có đột biến kháng thuốc M184V</i> | 41 |
| <i>Trường hợp 6: Đồng nhiễm HIV và viêm gan B</i>                                                                         | 43 |
| <b>Phụ lục 1. Phân giai đoạn lâm sàng của nhiễm HIV ở người lớn và vị thành niên, theo WHO<sup>a</sup></b>                | 44 |
| <b>Phụ lục 2. Phiếu tăng cường tư vấn tuân thủ điều trị</b>                                                               | 46 |
| <b>Phụ lục 3. Kết quả Xét nghiệm gene HIV kháng thuốc</b>                                                                 | 49 |

## **DANH SÁCH CÁC BẢNG**

|                                                                                               |    |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| Bảng 1. Các đột biến chính gây kháng thuốc NRTIs                                              | 20 |
| Bảng 2. Các đột biến chính gây kháng thuốc NNRTIs                                             | 21 |
| Bảng 3. Các đột biến chính gây kháng thuốc PIs                                                | 22 |
| Bảng 4. Các đột biến kháng thuốc INSTI                                                        | 23 |
| Bảng 5. Ví dụ về bảng tính điểm kháng NRTI                                                    | 24 |
| Bảng 6. Kết quả xét nghiệm HIV kháng thuốc tại thời điểm quay lại phòng khám                  | 33 |
| Bảng 7. Chính liều TDF theo chức năng thận, từ Hướng dẫn điều trị và chăm sóc HIV của Bộ Y tế | 39 |
| Bảng 8. Các thuốc ARV có tác dụng điều trị viêm gan vi rút B sẵn có ở Việt Nam                | 43 |

## **DANH SÁCH HÌNH MINH HỌA**

|                                               |    |
|-----------------------------------------------|----|
| Hình 1. Điều trị ARV và thất bại điều trị     | 16 |
| Hình 2. Mô tả ý nghĩa của một vị trí đột biến | 20 |

## CHỮ VIẾT TẮT

|       |                                                      |
|-------|------------------------------------------------------|
| 3TC   | Lamivudine                                           |
| ABC   | Abacavir                                             |
| AFB   | Acid-fast bacillus                                   |
| AIDS  | Hội chứng suy giảm miễn dịch mắc phải                |
| ALT   | Alanine aminotransferase                             |
| ARV   | Antiretroviral                                       |
| ATV/r | Atazanavir/ritonavir                                 |
| AZT   | Zidovudine                                           |
| CD4   | Tế bào lympho T mang thụ thể CD4                     |
| DNA   | Desoxyribonucleic acid                               |
| DRV/r | Darunavir/ritonavir                                  |
| DTG   | Dolutegravir                                         |
| EFV   | Efavirenz                                            |
| FTC   | Emtricitabine                                        |
| HBsAg | Kháng nguyên bề mặt vi rút viêm gan B                |
| HIV   | Vi rút gây suy giảm miễn dịch ở người                |
| HBV   | Vi rút viêm gan B                                    |
| HCV   | Vi rút viêm gan C                                    |
| INSTI | Thuốc ức chế men tích hợp                            |
| LPV/r | Lopinavir/ritonavir                                  |
| NNRTI | Thuốc ức chế men sao chép ngược non - nucleoside     |
| NRTI  | Thuốc ức chế men sao chép ngược nucleoside           |
| NVP   | Nevirapine                                           |
| MDR   | MultiDrug Resistance- Đa kháng thuốc                 |
| PrEP  | Pre-exposure prophylaxis - Dự phòng trước phơi nhiễm |
| RNA   | Ribonucleic acid                                     |
| RAL   | Raltegravir                                          |
| PI    | Protease inhibitor - Thuốc ức chế men protease       |
| TB    | Tuberculosis - Lao                                   |
| TDF   | Tenofovir disoproxil fumarate                        |
| WHO   | World Health Organization - Tổ chức Y tế Thế giới    |

## LỜI NÓI ĐẦU

Kể từ ca nhiễm HIV được phát hiện năm 1990, Việt Nam đã trải qua trên 30 năm phòng, chống căn bệnh thế kỷ này và đạt được các tiến bộ đáng kể trong việc kiểm soát dịch HIV và mở rộng khả năng tiếp cận liệu pháp điều trị thuốc kháng HIV (ARV). Nhờ tích cực triển khai các can thiệp, phòng, chống HIV/AIDS, số các trường hợp nhiễm HIV được phát hiện đạt đỉnh điểm vào đầu những năm 2000 - 2007 và hiện tiếp tục giảm qua các năm. Ước tính vào cuối năm 2022, toàn quốc có trên 240.000 người nhiễm HIV, trong số này có 86% đã biết tình trạng nhiễm HIV, 80% trong số họ được tiếp cận với điều trị ARV. Tỷ lệ người bệnh điều trị ARV có tải lượng HIV dưới ngưỡng ức chế đạt 96%. Việt Nam đang triển khai đồng bộ các chính sách quốc gia nhằm giảm số nhiễm HIV mới, tăng số người nhiễm HIV nhận biết được tình trạng nhiễm HIV, thúc đẩy tiếp cận điều trị ARV nhanh, điều trị ARV trong ngày và tăng số người nhiễm điều trị ARV đạt tải lượng HIV dưới ngưỡng ức chế.

Mặc dù vậy, Việt Nam đang phải đối mặt với các thách thức mới trong quá trình chuyển đổi hệ thống tài chính trong cung cấp các dịch vụ điều trị HIV. Từ năm 2019, Bảo hiểm y tế bắt đầu chi trả thuốc ARV điều trị nhiễm HIV. Năm 2020, 2021 Việt Nam đối mặt với dịch bệnh COVID-19. Việc chuyển giao sử dụng dịch vụ điều trị HIV sang BHYT chi trả và tác động của dịch COVID-19 có thể làm gia tăng tình trạng bỏ trị, không tuân thủ điều trị, tăng nguy cơ xuất hiện và lây truyền chủng HIV kháng thuốc.

Thêm vào đó, việc mở rộng điều trị dự phòng trước phơi nhiễm với HIV (PrEP) từ năm 2019 cũng có thể làm gia tăng tình trạng HIV kháng thuốc.

Trong bối cảnh đó, Dự án “Thiết lập hệ thống phản hồi thông tin từ phòng xét nghiệm tới người bệnh vì một chương trình thuốc kháng vi rút (ARV) bền vững và ngăn ngừa nhiễm HIV mới tại Việt Nam”, thuộc Đối tác nghiên cứu khoa học và công nghệ vì sự phát triển bền vững (SATREPS) do Cơ quan hợp tác quốc tế Nhật Bản (JICA) và Cơ quan nghiên cứu và phát triển y tế Nhật Bản (AMED) tài trợ đã được khởi động tại Việt Nam. Dự án được triển khai bởi Bệnh viện Bệnh Nhiệt đới Trung ương (NHTD), Đại học Y Hà Nội và Cục Phòng chống HIV/AIDS (VAAC) với sự hỗ trợ từ Trung tâm lâm sàng AIDS, Trung tâm Quốc gia về Y tế và Sức khỏe toàn cầu (ACC, NCGM), Nhật Bản. Trong dự

án này, NHTD và 10 phòng khám điều trị HIV tại 10 tỉnh/thành phố đã thiết lập một mạng lưới theo dõi tải lượng HIV (TLHIV) và HIV kháng thuốc (HIVKT) ở người nhiễm HIV đang điều trị ARV và những người mới nhiễm HIV chưa từng điều trị ARV trước đó. Dự án SATREPS đồng thời nghiên cứu sự lây truyền chủng HIV kháng thuốc ở những người mới nhiễm HIV khi đang sử dụng dịch vụ PrEP.

Kết quả cho thấy, đến tháng 3/2022, tỷ lệ HIV kháng thuốc lây truyền (TDR) và HIV kháng thuốc mắc phải (ADR) ở mức thấp lần lượt là 5,0% và 2,5%. Tuy nhiên, một số người nhiễm HIV có tình trạng tải lượng HIV cao dai dẳng hay nhiễm HIV đa kháng thuốc. Đồng thời, có khoảng 30% người nhiễm HIV đang điều trị ARV có tải lượng HIV trên ngưỡng phát hiện, vẫn nhạy cảm với phác đồ điều trị ARV hiện tại. Các trường hợp này cần được tăng cường hỗ trợ tuân thủ điều trị ARV hơn là thay đổi phác đồ ARV.

Sổ tay kiến thức về HIV kháng thuốc được biên soạn dưới sự chủ trì của Cục Phòng chống HIV/AIDS, phối hợp với dự án SATREPS và các chuyên gia HIV trong nước và quốc tế. Thông qua các cuộc thảo luận giữa những người đóng góp về kết quả SATREPS đã mô tả ở trên, cuốn sổ tay kiến thức này được thiết kế như một hướng dẫn giúp các bác sĩ lâm sàng quản lý tốt hơn người nhiễm HIV điều trị ARV nhưng vẫn còn phát hiện HIV trong máu.

Chúng tôi hy vọng sổ tay kiến thức sẽ giúp các chuyên gia y tế tại Việt Nam có được những kiến thức và kỹ năng thực hành lâm sàng cần thiết, góp phần ngăn chặn sự xuất hiện và lây truyền HIV kháng thuốc nhằm đạt được mục tiêu 95-95-95 và chấm dứt bệnh dịch AIDS tại Việt Nam.

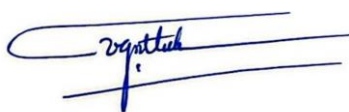
**Phan Thị Thu Hương**

Cục trưởng Cục  
Phòng, chống  
HIV/AIDS,  
Bộ Y tế Việt Nam



**Phạm Ngọc Thạch**

Giám đốc  
Bệnh viện Bệnh Nhiệt  
đới Trung ương



**Shinichi Oka**

Trưởng dự án SATREPS  
Trung tâm Quốc gia về  
Y tế và Sức khỏe toàn cầu  
Nhật Bản.





## LỜI CẢM ƠN

Sổ tay Kiến thức về HIV kháng thuốc được biên soạn dưới sự chủ trì của Cục Phòng, chống HIV/AIDS phối hợp với Bệnh viện Bệnh Nhiệt đới Trung ương và Dự án SATREPS. Cục Phòng, chống HIV/AIDS xin gửi lời cảm ơn tới những cá nhân và tổ chức sau đây đã tích cực tham gia vào việc biên soạn cuốn sách này.

### **Cục Phòng, chống HIV/AIDS**

PGS.TS. Phan Thị Thu Hương

TS.BS. Đỗ Thị Nhàn

ThS.BS. Nguyễn Thị Mai

### **Bệnh viện Bệnh Nhiệt đới Trung ương**

TS.BS. Phạm Ngọc Thạch

ThS.BS. Nguyễn Thị Hoài Dung

TS.BS. Trần Văn Giang

### **Viện Vệ sinh Dịch tễ Trung ương**

TS. BS. Phạm Hồng Thắng

ThS. Ngô Thị Hồng Hạnh

### **Viện Pasteur Hồ Chí Minh**

ThS. Huỳnh Hoàng Khánh Thư

### **Đại học Y Hà Nội**

TS. Vũ Quốc Đạt

TS. Cao Thị Thanh Thủy

### **Tổ chức phát triển Y tế tại Việt Nam (HAIVN)**

TS. Phạm Thị Thanh Thủy

**Trung tâm Lâm sàng AIDS, Trung tâm Quốc gia về Y tế và Sức khỏe  
toàn cầu Nhật Bản.**

GS.TS. Shinichi Oka

TS. Junko Tanuma

TS. Haruka Uemura

BS. Yoshiki Koizumi

ThS. Hitomi Suzuki

TS. Shoko Matsumoto

Bà Mika Sata

**Dự án SATREPS**

TS. Moeko Nagai

ThS. Junichi Imai

Bà Nguyễn Thị Huyền

ThS. Trần Khánh Linh

## **Chương 1**

### **THÔNG TIN CHUNG**

#### **1. HIV KHÁNG THUỐC (HIVKT) TRÊN THẾ GIỚI VÀ VIỆT NAM**

HIV kháng thuốc (HIVKT) xảy ra do vi rút HIV có đột biến gen mã hóa các phân tử mục tiêu của thuốc ARV, tác động đến khả năng thuốc ARV ngăn chặn sự nhân lên của HIV. Thuốc ARV có thể trở nên mất hiệu lực một phần hoặc toàn bộ khi xuất hiện các đột biến liên quan đến kháng thuốc, có khả năng dẫn đến thất bại điều trị, tăng tỷ lệ mắc bệnh và tử vong liên quan đến HIV. Nhằm giảm nhiễm HIV mới, điều trị dự phòng trước phơi nhiễm với HIV bằng thuốc ARV (PrEP) hiện đang được triển khai mở rộng tại trên 30 tỉnh/thành phố. Phác đồ ARV sử dụng trong PrEP hiện là phác đồ có 02 thuốc. Để đảm bảo hiệu quả của thuốc, người sử dụng cần có xét nghiệm HIV âm tính. Trường hợp người sử dụng PrEP nhưng xét nghiệm HIV có phản ứng hoặc dương tính nhưng ở giai đoạn cửa sổ nên kết quả xét nghiệm HIV vẫn là không có phản ứng, có thể dẫn đến xuất hiện các chủng HIV có các đột biến liên quan đến kháng thuốc ARV.

HIVKT có thể được phân loại theo các điều kiện xảy ra các đột biến liên quan đến kháng thuốc như sau.

- Kháng thuốc mắc phải (ADR): đột biến HIV kháng thuốc xuất hiện khi HIV nhân lên trong quá trình điều trị ARV;
- Kháng thuốc lây truyền (TDR): người bệnh nhiễm chủng HIV kháng thuốc;
- Kháng thuốc trước điều trị (PDR): đột biến HIV kháng thuốc được phát hiện trước điều trị ARV. Phân loại này bao gồm các đột biến thuộc nhóm TDR và các trường hợp đột biến xuất hiện do đã tiếp xúc với thuốc ARV trước đó, bao gồm điều trị dự phòng lây truyền từ mẹ sang con (PMTCT) hoặc điều trị PrEP.

WHO khuyến nghị cần giám sát định kỳ tình trạng HIVKT để quyết định những thay đổi phù hợp trong chiến lược điều trị.

Do sự mở rộng của điều trị ARV trên toàn cầu trong thập kỷ qua, mức độ kháng thuốc đã tăng trong những năm gần đây. Theo báo cáo về HIV kháng

thuốc của Tổ chức Y tế thế giới năm 2021, có 21 trong số 30 quốc gia báo cáo tỷ lệ PDR đối với nevirapine (NVP) hoặc efavirenz (EFV) trong số những người bắt đầu phác đồ bậc một là hơn 10%; tỷ lệ ADR đối với các thuốc ARV này ở mức độ cao ở những người thất bại điều trị [1]. Căn cứ các kết quả này, WHO khuyến nghị đẩy nhanh quá trình chuyển đổi phác đồ ARV sang phác đồ có dolutegravir (DTG) [1]. Báo cáo cũng cho thấy là ít thấy các đột biến kháng thuốc liên quan đến việc sử dụng PrEP, chỉ có một số ít người chuyển đổi huyết thanh khi đang dùng PrEP [1].

Việt Nam có tỷ lệ người bệnh điều trị ARV có tải lượng HIV dưới ngưỡng ức chế cao, ở mức 96,0% vào năm 2020 [1]. Năm 2021, 2022, tỷ lệ này đã liên tục được duy trì trên 96%. Đây cũng là mục tiêu 95 thứ ba mà Việt nam đã cam kết thực hiện. Tình trạng HIV kháng thuốc ở mức thấp, bao gồm cả ADR và PDR. Tính đến năm 2022, Việt Nam đã thực hiện 3 lần điều tra quốc gia về HIVKT. Tỷ lệ ADR đối với bất kỳ đột biến nào là 3,0% tại thời điểm  $\geq 12$  tháng [3], là 4,6% tại thời điểm  $\geq 36$  tháng (2013) [2] và là 3,4% tại thời điểm  $\geq 48$  tháng (2017) sau khi bắt đầu điều trị ARV [3]. Tỷ lệ PDR năm 2017 là 5,8% [3]. Tuy nhiên, Việt Nam đang phải đối mặt với nhiều thách thức đặc biệt có thể dẫn đến sự gia tăng HIVKT, trong đó có tình trạng nhiễm HIV gia tăng ở trong nhóm nam quan hệ tình dục đồng giới [4], mở rộng nhanh PrEP [5] và chuyển đổi sang điều trị ARV do bảo hiểm y tế chi trả [6]. Để duy trì những thành tựu đã đạt được đến nay, điều quan trọng là phải tiếp tục theo dõi giám sát HIVKT và đảm bảo hiệu quả của điều trị ARV.

## **2. PHẠM VI CỦA SỔ TAY KIẾN THỨC**

Xét nghiệm tải lượng HIV, tuân thủ điều trị và xét nghiệm HIV kháng thuốc khi điều trị ARV ở người nhiễm HIV đã được Bộ Y tế quy định tại Hướng dẫn Điều trị và Chăm sóc HIV/AIDS. Tuy nhiên, hiện vẫn chưa có các tài liệu hệ thống các nội dung này trong thực hành lâm sàng cho các nhân viên y tế. Vì vậy, Dự án SATREPS đã phối hợp với Cục Phòng, chống HIV/AIDS, Bệnh viện Bệnh Nhiệt đới trung ương xây dựng cuốn sách sổ tay kiến thức về HIV kháng thuốc.

**Mục tiêu:** Sổ tay kiến thức về HIV kháng thuốc nhằm mục tiêu:

1) Cung cấp kiến thức cơ bản về xét nghiệm tải lượng HIV trong theo dõi điều trị ARV, xét nghiệm gen HIV kháng thuốc và tư vấn tăng cường tuân thủ điều trị ARV;

2) Diễn giải kết quả xét nghiệm tải lượng HIV và các đột biến cơ bản liên quan đến HIV kháng thuốc hiện nay tại Việt Nam.

### **Độc giả**

Nhân viên y tế tham gia điều trị và chăm sóc người nhiễm HIV (bác sĩ, điều dưỡng, chuyên gia y tế công cộng và tư vấn viên) và các cán bộ quản lý chương trình điều trị HIV/AIDS.

### **TÀI LIỆU THAM KHẢO**

1. WHO, HIV drug resistance report 2021  
<https://www.who.int/publications/i/item/9789240038608>
2. Dat, Vu Quoc, et al. "Viral load suppression and acquired HIV drug resistance in adults receiving antiretroviral therapy in Viet Nam: results from a nationally representative survey." *Western Pacific Surveillance and Response Journal: WPSAR* 9.3 (2018): 16.
3. Dat, Vu Quoc, et al. "The prevalence of pre-treatment and acquired HIV drug resistance in Vietnam: a nationally representative survey, 2017–2018." *Journal of the International AIDS Society* 25.2 (2022): e25857.
4. Report on results of HIV/AIDS prevention and control in 2020. Vietnam Administration of HIV/AIDS Control, Ministry of Health. 2021. Available at: <https://vaac.gov.vn/upload/anh-bai-viet/tailieu/bao-cao-nam-2020-25-01signed.pdf>. (In Vietnamese)
5. USAID Supports Vietnam's rapid scale-up of HIV pre-exposure prophylaxis (PrEP). USAID. 2022. Available at: <https://www.usaid.gov/vietnam/news/nov-4-2022-usaid-supports-vietnams-rapid-scale-hiv-pre-exposure-prophylaxis-prep>.
6. Vu TT, Haley SJ. Universal health insurance program for people living with HIV in Vietnam: an ambitious approach. *J Public Health Policy*. 2023 Jun;44(2):300-309. doi: 10.1057/s41271-023-00411-y. Epub 2023 Apr 11.

## **Chương 2**

# **THEO DÕI TRONG QUÁ TRÌNH ĐIỀU TRỊ ARV**

### **1. THEO DÕI ĐIỀU TRỊ ARV**

Theo dõi điều trị ARV thực hiện theo Hướng dẫn Điều trị và Chăm sóc HIV/AIDS do Bộ Y tế ban hành tại Quyết định số 5968/QĐ-BYT ngày 31/12/2021.

#### **1.1. Trong 6 tháng đầu điều trị ARV**

Tỷ lệ tử vong ở người nhiễm HIV đang điều trị ARV thường cao nhất trong 3 tháng đầu sau khi bắt đầu ARV [1], đặc biệt ở những người có bệnh HIV tiến triển, có bệnh đồng nhiễm và/hoặc bệnh đi kèm, thiếu máu nặng, suy kiệt hoặc suy dinh dưỡng. Trong thời gian này cần thực hiện các nội dung sau [2]:

- Theo dõi triệu chứng lâm sàng.
- Quản lý các bệnh nhiễm trùng cơ hội (NTCH), bao gồm hội chứng viêm phục hồi miễn dịch (PHMD).
- Đánh giá và quản lý tác dụng phụ và tương tác thuốc.
- Đánh giá và hỗ trợ tuân thủ điều trị ARV.

#### **1.2. Từ sau 6 tháng điều trị ARV**

Cần đánh giá đáp ứng điều trị với ARV để xác định các trường hợp không đạt ức chế vi rút và cần hỗ trợ. Cần hoàn thành các đánh giá sau đây:

- Đáp ứng lâm sàng: khám thực thể hoặc đánh giá triệu chứng để phân giai đoạn lâm sàng (xem Phụ lục 1.) bao gồm cân nặng, tác dụng không mong muốn của thuốc, tuân thủ điều trị ARV, NTCH mới hoặc tái phát, hội chứng viêm PHMD, tình trạng mang thai ở phụ nữ và trẻ vị thành niên nữ trong độ tuổi sinh đẻ;
- Đáp ứng miễn dịch: xét nghiệm tế bào CD4 định kỳ;
- Đáp ứng vi rút: xét nghiệm tải lượng HIV (TLHIV) định kỳ hoặc XN HIVKT khi có chỉ định.

## **2. THEO DÕI TUÂN THỦ ĐIỀU TRỊ**

### **2.1. Định nghĩa tuân thủ điều trị**

Tuân thủ điều trị là mức độ mà người bệnh thực hiện việc dùng thuốc theo chỉ định (đúng thuốc, đúng liều lượng, đúng phương pháp, đúng đường dùng và đúng thời điểm), đi khám theo lịch hẹn và xét nghiệm theo khuyến cáo [2]. Mức độ tuân thủ điều trị ARV tốt cần thiết để đạt được tải lượng HIV dưới ngưỡng ức chế là từ trên 95%. Tuân thủ điều trị không tốt có thể dẫn đến sự nhân lên của HIV và sự xuất hiện của ADR, đồng thời làm tăng nguy cơ lây truyền HIV cũng như tăng tỷ lệ bệnh tật và tử vong do tiến triển của nhiễm HIV.

### **2.2. Đánh giá tuân thủ điều trị**

Nhận biết sớm các trường hợp tuân thủ không tốt là rất quan trọng. Cần đánh giá tuân thủ điều trị tại mỗi lần tái khám để can thiệp sớm [2]. Các phương pháp đánh giá bao gồm đếm số thuốc còn lại, người nhiễm HIV tự báo cáo, sử dụng sổ tự ghi chép, người hỗ trợ báo cáo hoặc kết quả xét nghiệm TLHIV. Các chỉ điểm khác của việc tuân thủ không tốt bao gồm tái khám không đúng hẹn, đi khám không thường xuyên hoặc có các triệu chứng rối loạn tâm lý hoặc nhận thức thần kinh [2,3].

## **3. THEO DÕI TẢI LƯỢNG HIV (TLHIV)**

Đo TLHIV bằng real-time PCR (bản sao/mL) là tiêu chuẩn vàng để xác định thất bại điều trị, xác định người bệnh cần được hỗ trợ tăng cường tuân thủ điều trị [4] và xét nghiệm kiểu gen HIVKT. Lịch xét nghiệm TLHIV như sau [2]:

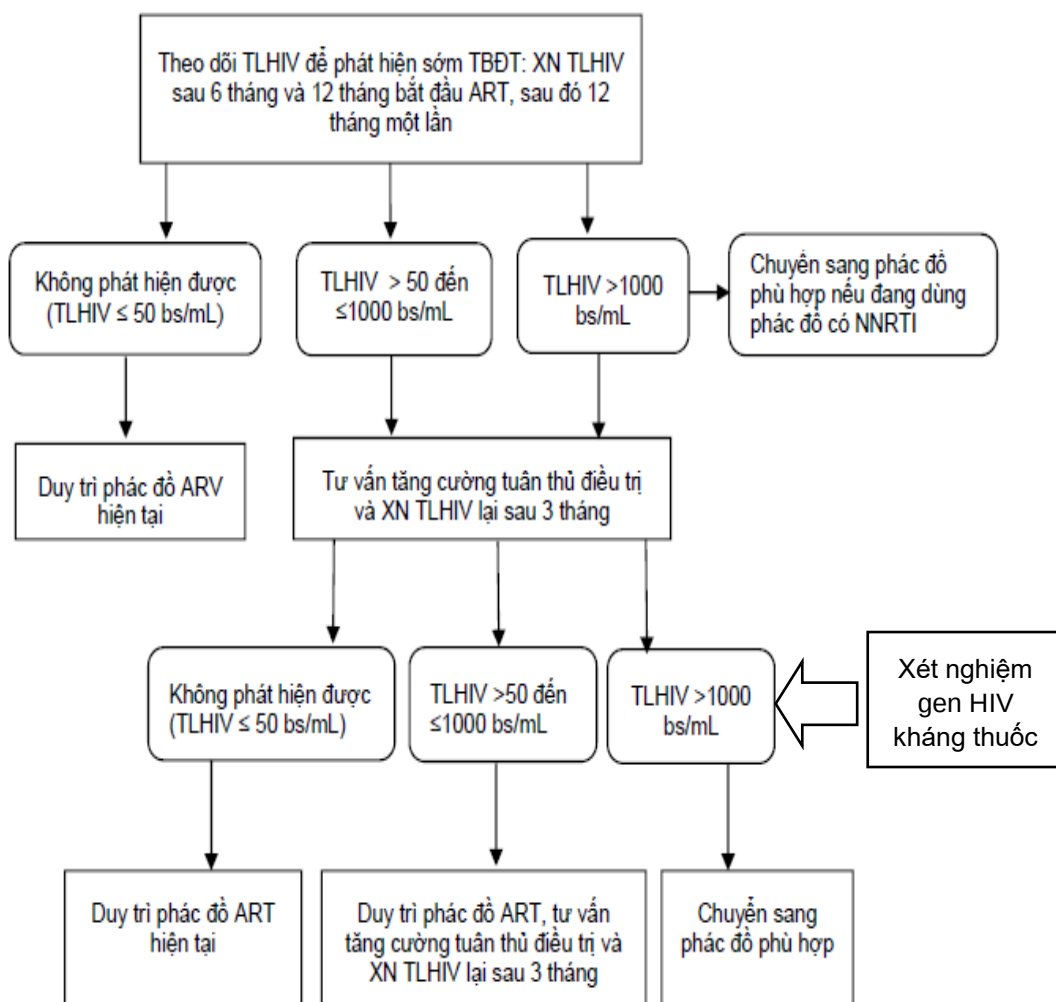
- Tại thời điểm 6 tháng, 12 tháng sau khi bắt đầu điều trị ARV, điều trị lại, thất bại điều trị, và sau đó định kỳ mỗi 12 tháng.
- Khi nghi ngờ thất bại điều trị
- Ở tuần thứ 34 - 36 của thai kỳ và 6 tháng một lần trong thời gian cho con bú.

## **4. ĐÁNH GIÁ VÀ XỬ LÝ KẾT QUẢ TLHIV**

Điều trị ARV đạt hiệu quả tốt khi tải lượng HIV đạt dưới ngưỡng ức chế, đặc biệt khi đặt ở ngưỡng dưới 50 bản sao/mL. Khi TLHIV dưới 200 bản sao/mL, người nhiễm HIV sẽ không lây truyền HIV cho bạn tình. Khi TLHIV giảm xuống dưới 50 bản sao/mL tại thời điểm chuyển dạ, tỷ lệ lây truyền HIV từ

mẹ sang con giảm xuống dưới 0,5% [5,6]. Năm 2023, Tổ chức Y tế Thế giới khuyến cáo người nhiễm HIV điều trị ARV có tải lượng HIV từ dưới 1000 bản sao/ml thì hầu như không lây truyền HIV cho bạn tình.

Chẩn đoán và xử trí thất bại điều trị ARV thực hiện theo Hình 1 [2]. Khi TLHIV trên 50 bản sao/mL, cần tư vấn tuân thủ điều trị và xác định xem có yếu tố nào có thể ảnh hưởng đến nồng độ ARV trong máu (ví dụ: tương tác thuốc-thuốc, giảm hấp thu, ...). Sau đó, cần làm lại xét nghiệm TLHIV sau 3 tháng. Nếu kết quả TLHIV > 1000 bản sao/mL tại hai thời điểm liên tiếp cách nhau 3 tháng, cần nhắc xét nghiệm định gen HIVKT và chuyển sang phác đồ bậc hai.



**Hình 1.** Chẩn đoán và xử trí thất bại điều trị ARV



## TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Brennan AT, Long L, Useem J, Garrison L, Fox MP. Mortality in the First 3 Months on Antiretroviral Therapy Among HIV-Positive Adults in Low - and Middle - income Countries: A Meta-analysis. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2016 Sep 1;73 (1): 1-10. doi: 10.1097/QAI.0000000000001112. PMID: 27513571.
2. Bộ Y tế: Hướng dẫn điều trị và Chăm sóc HIV/AIDS – QĐ số 5968/QĐ-BYT ngày 31/12/2021. 13.4 Tư vấn hỗ trợ tuân thủ điều trị , trang 48
3. Wilson IB, Tie Y, Padilla M, Rogers WH, Beer L. Performance of a short, self-report adherence scale in a probability sample of persons using HIV antiretroviral therapy in the United States. *AIDS*. 2020 Dec 1;34(15):2239-2247. doi: 10.1097/QAD.0000000000002689. PMID: 32932340; PMCID: PMC7674252.
4. Hướng dẫn Điều trị và Chăm sóc HIV/AIDS, Quyết định số 5968/QĐ-BYT ngày 31/12/2021 của Bộ trưởng Bộ Y tế.
5. Zeng H, Chow EP, Zhao Y, Wang Y, Tang M, Li L, Tang X, Liu X, Zhong Y, Wang A, Lo YR, Zhang L. Prevention of mother-to-child HIV transmission cascade in China: a systematic review and meta-analysis. *Sex Transm Infect*. 2016 Mar;92(2):116-23. doi: 10.1136/sextrans-2014-051877. Epub 2015 May 2. PMID: 25935929; PMCID: PMC4783331.
6. Siegfried N, van der Merwe L, Brocklehurst P, Sint TT. Antiretrovirals for reducing the risk of mother-to-child transmission of HIV infection. *Cochrane Database Syst Rev*. 2011 Jul 6;(7):CD003510. doi: 10.1002/14651858. CD003510. pub3. PMID: 21735394.

## Chương 3

# HIV KHÁNG THUỐC

## 1. CƠ CHẾ CỦA HIV KHÁNG THUỐC (HIVKT) VÀ CÁC DẠNG HIV KHÁNG THUỐC

HIVKT được định nghĩa là có sự hiện diện của đột biến<sup>1</sup> gen mã hóa các phân tử mục tiêu của ARV, ảnh hưởng đến khả năng ngăn chặn sự nhân lên của vi rút. HIV thiếu khả năng sửa lỗi phiên mã khi sao chép bộ gen của chính nó và thường tạo ra các chủng đột biến. HIV nhân lên rất nhanh, tạo ra  $10^9$  (10 tỷ) virion<sup>2</sup> mỗi ngày trong một cơ thể [1,2]. Những đặc tính này đã góp phần tạo nên một phương thức cấu trúc quần thể vi rút, được gọi là giả loài (quasispecies) - trong cơ thể vật chủ tồn tại một quá trình biến đổi, cạnh tranh và chọn lọc di truyền liên tục của những tập hợp vi rút có bộ gen liên quan gần với nhau. Khi không có mặt của thuốc ARV, hầu hết các chủng HIV kháng thuốc sẽ có khả năng nhân lên kém hơn chủng HIV hoang dại<sup>3</sup> và HIV kháng thuốc sẽ nhanh chóng bị HIV hoang dại thay thế. Vì thế, cần xem xét các đặc điểm này khi thực hiện và biện luận kết quả xét nghiệm kháng thuốc.

## 2. CHỈ ĐỊNH XÉT NGHIỆM GEN HIV KHÁNG THUỐC

Xét nghiệm HIVKT nhằm mục đích phát hiện các đột biến kháng thuốc được tích lũy trên một cá thể, có thể được sử dụng để xác định phác đồ điều trị ARV hiệu quả và tránh việc thay đổi phác đồ ARV không cần thiết. Điều quan trọng là tránh tích lũy các đột biến liên quan đến kháng thuốc và giữ được một số thuốc ARV hiệu quả cho việc điều trị trong tương lai. Càng duy trì lâu phác đồ ARV thất bại thì khả năng tích lũy nhiều đột biến kháng chéo càng cao, gây ra tình trạng kháng cao và kháng đa thuốc. Việc phát hiện sớm thất bại điều trị và thay đổi kịp thời sang phác đồ hiệu quả là rất quan trọng.

---

<sup>1</sup> Đột biến là sự thay đổi trong trình tự di truyền của một sinh vật và là nguyên nhân gây ra sự đa dạng giữa các sinh vật. Những thay đổi có thể xảy ra ở nhiều cấp độ khác nhau và gây ra những hậu quả khác nhau như làm giảm khả năng đề kháng thuốc của sinh vật, hoặc làm tăng hoặc giảm độc lực hay khả năng lây nhiễm.

<sup>2</sup> Virion là hạt virus đã được lắp ráp hoàn chỉnh gồm vỏ protein bao bọc bên ngoài (capsid), bên trong là lõi acid nucleic (genome), ngoài ra còn có một số hợp chất khác như một số có vỏ ngoài (tạo bởi lipid kép+protein) và có thể có thêm gai glycoprotein.

<sup>3</sup> Chủng hoang dại là chủng vi-rút xuất hiện tự nhiên, không đột biến.

Xét nghiệm HIVKT thường được khuyến cáo cho người đang điều trị ARV nhưng không đạt tải lượng HIV dưới ngưỡng ức chế, nghi ngờ thất bại điều trị hoặc tuân thủ điều trị không tốt. Theo hướng dẫn của Bộ Y tế, xét nghiệm gen HIVKT có thể được thực hiện khi TLHIV >1000 bản sao/mL tại hai lần xét nghiệm liên tiếp cách nhau 3 tháng và trước khi chuyển phác đồ điều trị ARV [3].

Do các chủng có đột biến liên quan đến kháng thuốc dễ bị chủng HIV hoang dại thay thế trong vòng 4–6 tuần không có thuốc, nên cần thực hiện xét nghiệm HIVKT trước hoặc ngay sau khi ngừng ARV. Đột biến liên quan đến kháng thuốc có thể biến mất nếu không có áp lực chọn lọc của thuốc ARV và trong lần xét nghiệm hiện tại có thể không tìm thấy các đột biến phát hiện từ xét nghiệm trước đó. Chính vì vậy, tất cả các đột biến liên quan đến kháng thuốc tìm thấy trong các xét nghiệm HIVKT trước đó đều có ý nghĩa quan trọng về mặt lâm sàng và cần được cân nhắc khi lựa chọn phác đồ bậc hai, bậc ba. Có thể xem xét việc xét nghiệm HIVKT tại thời điểm điều trị lại ARV ngay cả khi xét nghiệm này không được thực hiện tại thời điểm trước hoặc ngay sau khi ngừng phác đồ điều trị ARV. Cần hội chẩn các chuyên gia về HIV và hỗ trợ tuân thủ toàn diện trước khi thay đổi phác đồ điều trị ARV.

Đối với các trường hợp được chẩn đoán nhiễm HIV khi đang điều trị PrEP, nên xét nghiệm HIVKT trước khi bắt đầu ARV. Vì việc tuân thủ PrEP không tốt có thể gây nhiễm HIV, người điều trị PrEP cần được xét nghiệm HIV định kỳ trước khi kê đơn thuốc ARV để điều trị PrEP, đồng thời cần tư vấn tuân thủ điều trị nhằm duy trì tuân thủ điều trị tốt, tránh lây nhiễm HIV và xuất hiện các đột biến HIVKT.

### **3. CÁC ĐỘT BIẾN LIÊN QUAN KHÁNG THUỐC THƯỜNG GẶP**

Ước tính có trên 200 đột biến có liên quan đến tình trạng kháng thuốc với 6 nhóm thuốc ARV đang được sử dụng trên thế giới [4]. Trong đó, có 4 nhóm thuốc hiện có ở Việt Nam: thuốc ức chế men sao chép ngược nucleoside (NRTI), thuốc ức chế men sao chép ngược không nucleoside (NNRTI), thuốc ức chế men protease (PI) và thuốc ức chế men tích hợp (INSTI). Đột biến liên quan HIV kháng thuốc được phân loại theo cơ chế xuất hiện như sau: 1) các đột biến chính (major mutation) chủ yếu nằm ở vị trí tác động của thuốc ARV, 2) các đột biến phụ (accessory mutation), thường xuất hiện kèm với các đột biến chính và 3) các đột biến đa hình (polymorphic mutation) tồn tại tự nhiên và phụ thuộc các dưới nhóm. Các đột biến chính đóng vai trò chính trong việc giảm nhạy cảm của HIV với thuốc ARV.

Cơ sở dữ liệu HIV kháng thuốc của đại học Stanford – Hoa Kỳ là ngân hàng dữ liệu thiết yếu, được cập nhật thường xuyên và được sử dụng phổ biến nhất trên thế giới. Với một hoặc nhiều trình tự gen được tải lên trang web <https://hivdb.stanford.edu/hivdb/by-sequences/>, ngân hàng cung cấp các thông tin về đột biến kháng thuốc, mức độ kháng và những khuyến nghị quan trọng về ảnh hưởng của đột biến được tìm thấy của với các thuốc ARV. Cơ sở dữ liệu này cũng cho phép người sử dụng nhập các vị trí đột biến cụ thể theo đường dẫn <https://hivdb.stanford.edu/hivdb/by-patterns/> để đánh giá mức độ kháng thuốc và xem xét các khuyến nghị liên quan.

Bên cạnh đó, hiệp hội quốc tế về kháng vi rút (International Antiviral Society - IAS-USA) cũng cung cấp danh sách các đột biến liên quan đến khả năng kháng thuốc của HIV và các khuyến nghị rất hữu ích dành cho các bác sĩ lâm sàng. Danh sách các đột biến này thường xuyên được cập nhật trên trang web <https://www.iasusa.org/resources/hiv-drug-resistance-mutations/>

Các bảng dưới đây mô tả tóm tắt những đột biến kháng chính với các thuốc ARV phổ biến trong từng nhóm NRTI, NNRTI, PI và INSTI [5,6], trong đó:

- **In đậm, gạch chân** biểu thị đột biến gây kháng thuốc ở mức độ cao.
- **In đậm** biểu thị đột biến gây kháng thuốc ở mức thấp đến trung bình.
- (\*) biểu thị đột biến có khả năng làm tăng tính nhạy cảm với thuốc.
- Viết thường biểu thị đột biến có khả năng làm giảm tính nhạy cảm khi kết hợp với các đột biến kháng khác.

| Đột biến                                        | Vị trí codon mang đột biến |  |  |
|-------------------------------------------------|----------------------------|--|--|
| Axit amin của chủng hoang dại                   | K                          |  |  |
| Vị trí axit amin                                | 65                         |  |  |
| Axit amin thay thế dẫn đến khả năng kháng thuốc | R                          |  |  |

Hình 1. Quy tắc ký hiệu vị trí đột biến.

### 3.1. Đột biến kháng thuốc ức chế men sao chép ngược nucleoside (Nucleoside Reverse Transcriptase Inhibitor - NRTIs)

|                          | Non -TAMs |    |    |    |     | TAMs |    |    |     |           |     | MDR        |          |
|--------------------------|-----------|----|----|----|-----|------|----|----|-----|-----------|-----|------------|----------|
|                          | 184       | 65 | 70 | 74 | 115 | 41   | 67 | 70 | 210 | 215       | 219 | 69         | 151      |
| <i>Cons</i> <sup>4</sup> | M         | K  | K  | L  | Y   | M    | D  | K  | L   | T         | K   | T          | Q        |
| 3TC                      | VI        | R  |    |    |     |      |    |    |     |           |     | Ins        | M        |
| FTC                      | VI        | R  |    |    |     |      |    |    |     |           |     | Ins        | M        |
| ABC                      | VI        | R  | E  | VI | F   | L    |    |    | W   | FY        |     | <u>Ins</u> | <u>M</u> |
| TDF                      | ***       | R  | E  |    | F   | L    |    | R  | W   | FY        |     | <u>Ins</u> | M        |
| AZT                      | **        | ** |    | *  |     | L    | N  | R  | W   | <u>FY</u> | QE  | <u>Ins</u> | <u>M</u> |

**Bảng 1.** Các đột biến chính gây kháng thuốc NRTIs.

**M184V/I:** Mặc dù gây kháng cao với 3TC/FTC và kháng ABC ở mức độ thấp/trung bình, nhưng M184V/I lại làm tăng tính nhạy cảm với TDF và AZT và làm giảm sự nhân lên của HIV. Do đó, 3TC/FTC vẫn có thể sử dụng được ở những người mang chủng đột biến HIV kháng thuốc này.

**K65R** là chủng đột biến liên quan kháng thuốc phổ biến nhất với TDF, giảm 2 lần độ nhạy TDF nhưng lại tăng nhạy với AZT. Sự kết hợp của K65R+M184V/I làm giảm nhạy cảm với TDF dưới 1,5 lần. Những người có chủng HIV mang phức hợp đột biến K65R+M184VI sẽ đáp ứng tốt với phác đồ có TDF/3TC và một thuốc thứ ba có hiệu lực cao (ví dụ: DTG, lopinavir/ritonavir [LPV/r]), và thường có hiệu quả cao hơn khi kết hợp với AZT+3TC, mặc dù K65R làm tăng nhạy cảm với AZT.

<sup>4</sup> Cons – Consensus amino acid: là axit amin thường gặp nhất tại một vị trí bộ ba mã hóa (codon) trên một vùng gen cụ thể, có thể đặc trưng cho một hoặc nhiều thứ tự. Ví dụ tại vị trí codon 184 trên vùng gen *reverse transcriptase*, axit amin thường gặp nhất đối với tất cả các thứ tự HIV-1 là Methionine.

**TAMs** (đột biến tương tự thymidine) xuất hiện dưới áp lực của các thuốc có hoạt chất tương tự thymidine, chẳng hạn như AZT. T215Y/F gây kháng trung bình/kháng cao với AZT, T215S/C/D/E/I/V/A/L/N (T215 hoàn nguyên) thường xuất hiện ở những virus đã có đột biến kháng thuốc T215Y/F, không làm giảm tính nhạy cảm với các thuốc nhóm NRTI. Sự xuất hiện các đột biến này có thể cho thấy bệnh nhân đã từng nhiễm chủng virus mang đột biến kháng thuốc T215Y/F.

**MDR** (đa kháng thuốc): T69Ins thường xuất hiện cùng với TAMs trong quá trình sử dụng kéo dài các phác đồ có NRTI đã thất bại, dẫn đến tình trạng kháng trung bình với 3TC và FTC, đồng thời kháng cao với AZT, ABC và TDF. Q151M tích lũy với các non-TAM khi kết hợp với ít nhất hai trong số các đột biến phụ A62V, V75I, F77L và F116Y, tạo ra tình trạng kháng cao với AZT và ABC, đồng thời kháng trung bình với TDF, 3TC và FTC.

### 3.2. Đột biến kháng thuốc ức chế men sao chép ngược không nucleoside (Non-Nucleoside Reverse Transcriptase Inhibitor - NNRTIs)

|             | 100      | 101       | 103       | 106       | 181        | 188      | 190        | 227       | 230      |
|-------------|----------|-----------|-----------|-----------|------------|----------|------------|-----------|----------|
| <b>Cons</b> | <b>L</b> | <b>K</b>  | <b>K</b>  | <b>V</b>  | <b>Y</b>   | <b>Y</b> | <b>G</b>   | <b>F</b>  | <b>M</b> |
| EFV         | <b>I</b> | <b>EP</b> | <b>NS</b> | <b>AM</b> | CIV        | <b>L</b> | <b>ASE</b> | LC        | <b>L</b> |
| NVP         | <b>I</b> | <b>EP</b> | <b>NS</b> | <b>AM</b> | <b>CIV</b> | <b>L</b> | <b>ASE</b> | <b>LC</b> | <b>L</b> |

**Bảng 2. Các đột biến chính gây kháng thuốc NNRTIs.**

**Các đột biến chính:** NNRTIs có hàng rào gen kháng thuốc<sup>5</sup> thấp, nghĩa là chỉ cần sự tích lũy của một đột biến chính cũng dẫn đến tình trạng kháng thuốc. Các đột biến chính liệt kê trong *Bảng 2* thường gây kháng chéo với hầu hết các thuốc thuộc nhóm này.

Các đột biến phụ: Y188C/H dẫn đến kháng EFV trung bình/cao. G190Q rất hiếm nhưng có thể có tác dụng tương tự như G190E. P225H thường được chọn lọc dưới áp lực của EFV và xuất hiện cùng với K103N. Sự kết hợp của V179D+K103R làm giảm nhạy cảm với NVP và EFV hơn 10 lần.

<sup>5</sup> Hàng rào gen kháng thuốc (Genetic barrier to resistance) đề cập đến số lượng đột biến cần tích lũy để gây ra tình trạng kháng thuốc

### 3.3. Đột biến kháng thuốc ức chế men protease (PI)

|             | 32       | 46        | 47               | 48        | 50              | 54           | 76              | 82                 | 84              | 88              | 90       |
|-------------|----------|-----------|------------------|-----------|-----------------|--------------|-----------------|--------------------|-----------------|-----------------|----------|
| <b>Cons</b> | <b>V</b> | <b>M</b>  | <b>I</b>         | <b>G</b>  | <b>I</b>        | <b>I</b>     | <b>L</b>        | <b>V</b>           | <b>I</b>        | <b>N</b>        | <b>L</b> |
| ATV/r       | <b>I</b> | <b>IL</b> | <b>V</b>         | <b>VM</b> | <b><u>L</u></b> | <b>VTALM</b> |                 | <b>ATFS</b>        | <b><u>V</u></b> | <b><u>S</u></b> | <b>M</b> |
| DRV/r       | <b>I</b> |           | <b>VA</b>        |           | <b>V</b>        | <b>LM</b>    | <b>V</b>        | <b>F</b>           | <b>V</b>        |                 |          |
| LPV/r       | <b>I</b> | <b>IL</b> | <b><u>VA</u></b> | <b>VM</b> | <b>V</b>        | <b>VTALM</b> | <b><u>V</u></b> | <b><u>AFTS</u></b> | <b>V</b>        |                 | <b>M</b> |

**Bảng 3.** Các đột biến chính gây kháng thuốc PIs.

Các nghiên cứu đã chứng minh LPV/r và darunavir/ritonavir (DRV/r) có hàng rào gen khan thuốc cao, đột biến thường tích chậm hơn so với kháng NRTIs và NNRTIs. Để xuất hiện đề kháng thuốc, nhiều đột biến phải tích lũy trong vùng gen protease và/hoặc trên vùng gen lân cận, chẳng hạn như Gag<sup>6</sup>. Thuốc ATV/r có hàng rào kháng thuốc thấp hơn.

**Các đột biến chính:** I50L và N88S là 2 đột biến chính gây ra kháng cao chỉ duy nhất với ATV. Những đột biến này làm tăng nhạy cảm với một số thuốc khác, chẳng hạn như DRV/r khi có mặt I50L hoặc N88S và LPV/r khi có mặt I50L.

Các đột biến phụ: L10F, V11I, K20TV, L23I, L33F, K43T, F53L, Q58E, A71IL, G73STCA, T74P, N83D và L89V/T là các đột biến phụ không đa hình thường gặp. Sự xuất hiện đồng thời của ba đến năm đột biến phụ có thể làm giảm nhạy cảm với thuốc.

<sup>6</sup> Gag là một gen cấu trúc của vi rút HIV, mã hóa các protein của màng lõi ngoài, protein capsid, nucleocapsid và một protein ổn định axit nucleic nhỏ hơn.

### 3.4. Đột biến kháng thuốc ức chế men tích hợp (INSTIs)

|      | 66         | 92 | 118      | 138 | 140        | 143        | 148        | 155      | 263      |
|------|------------|----|----------|-----|------------|------------|------------|----------|----------|
| Cons | T          | E  | G        | E   | G          | Y          | Q          | N        | R        |
| BIC  | K          | Q  | R        | KAT | SAC        |            | HRK        | H        | K        |
| CAB  | K          | Q  | <u>R</u> | KAT | SACR       |            | <u>HRK</u> | H        | <u>K</u> |
| DTG  | K          | Q  | R        | KAT | SAC        |            | HRK        | H        | K        |
| RAL  | <u>AIK</u> | Q  | <u>R</u> | KAT | <u>SAC</u> | <u>RCH</u> | <u>HRK</u> | <u>H</u> | K        |

**Bảng 4. Các đột biến kháng thuốc INSTI**

**G118R và Q148H/R/K:** Các đột biến này dẫn đến kháng đa thuốc và kháng cao đối với hầu hết các INSTIs.

**Phức hợp đột biến:** Các đột biến chính, đặc biệt là Q148H/R/K, có thể kết hợp với các đột biến chính khác hoặc một số đột biến phụ như Q148H/R/K+G140S/A +/- G149A hoặc N155H+E92Q. Các đột biến này làm tăng nguy cơ kháng thuốc và thất bại về vi rút học.

**Các đột biến phụ:** L74M, V151I, E157Q, G163KR và D232N là các ĐBLQKT đa hình đi kèm phổ biến. L74M và T97A hiện diện trong khoảng từ 1% đến 5%, tùy thuộc vào phân nhóm, trong số những người chưa được điều trị bằng INSTI và dẫn đến giảm nhạy cảm với DTG và BIC khi kết hợp với Q148H/R/K+(E138K± G140S/A). H51Y, F121Y, S147G, S153YF và S230R là những đột biến phụ có thể tích lũy dưới áp lực chọn lọc của tất cả các INSTI.

DTG và BIC có hàng rào kháng thuốc cao hơn RAL và cần tích lũy nhiều đột biến liên quan kháng thuốc để gây kháng thuốc.

## 4. THANG ĐIỂM MỨC ĐỘ KHÁNG THUỐC

Mỗi đột biến có tác động khác nhau đến tình trạng kháng thuốc. Mức độ kháng thuốc của mỗi đột biến đối với một loại thuốc cụ thể được biểu thị bằng điểm, được gọi là điểm mức độ kháng. Nếu đột biến làm tăng nhạy cảm với loại thuốc đó thì điểm mức độ kháng là âm. Tổng số điểm mức độ kháng cho một loại thuốc được tính bằng cách cộng điểm của từng đột biến liên quan đến tình trạng kháng đối với thuốc đó, thể hiện mức độ kháng thuốc và có thể có ích trong việc ra quyết định thay đổi phác đồ (xem ví dụ ở bảng 5). Tình trạng



kháng thuốc thường được chia làm 5 mức độ tương ứng với tổng số điểm kháng thuốc nêu trên.

| Thang điểm phạt | Mức độ kháng           | Ý nghĩa                                                                                                                |
|-----------------|------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 0–9             | Nhạy                   | Không có bằng chứng giảm nhạy cảm với thuốc ARV.                                                                       |
| 10–14           | Có khả năng kháng thấp | Virus mang những đột biến chưa có khả năng kháng thuốc nhưng có thể kết hợp với nhiều ĐBLQKT dẫn đến tình trạng kháng. |
| 15–29           | Kháng thấp             | Vi rút có đột biến liên quan kháng thuốc, có thể làm giảm mức độ nhạy cảm với thuốc ARV.                               |
| 30–59           | Kháng trung bình       | Vi rút thể hiện khả năng kháng thuốc, làm giảm đáp ứng với thuốc ARV.                                                  |
| ≥60             | Kháng cao              | Vi rút có khả năng kháng cao với thuốc, bệnh nhân không đáp ứng tốt với điều trị.                                      |

|             | ABC       | AZT       | FTC       | 3TC       | TDF       |
|-------------|-----------|-----------|-----------|-----------|-----------|
| K65R        | 45        | -10       | 30        | 30        | 50        |
| D67N        | 5         | 15        | 0         | 0         | 5         |
| M184V       | 15        | -10       | 60        | 60        | -10       |
| <b>Tổng</b> | <b>65</b> | <b>-5</b> | <b>90</b> | <b>90</b> | <b>45</b> |

**Bảng 5.** Ví dụ về bảng điểm kháng NRTI. Mặc dù việc tích lũy M184V và K65R gây kháng 3TC cao, nhưng các đột biến này lại làm tăng nhạy với AZT (điểm mức độ kháng âm). Vì vậy, duy trì phác đồ có 3TC và AZT có thể vẫn có hiệu quả.

## TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Clutter DS, Jordan MR, Bertagnolio S, Shafer RW. HIV-1 drug resistance and resistance testing. Infection, genetics and evolution : journal of molecular epidemiology and evolutionary genetics in infectious diseases. 2016;46:292-307.
2. Yeo JY, Goh GR, Su CT, Gan SK. The Determination of HIV-1 RT Mutation Rate, Its Possible Allosteric Effects, and Its Implications on Drug Resistance. Viruses. 2020;12(3).

3. Quyết định 5968/QĐ-BYT, ngày 31/12/2021 về việc ban hành Hướng dẫn điều trị và chăm sóc HIV/AIDS.
4. Schapiro RWSaJM. HIV-1 Drug Resistance Mutations- an Updated Framework for the Second Decade of HAART. *AIDS Rev.* 2008;10:18.
5. Stanford University, HIV Resistance Notes, <https://hivdb.stanford.edu/dr-summary/resistance-notes/INSTI/>
6. Wensing AM, Calvez V, Ceccherini-Silberstein F, et al. 2022 update of the drug resistance mutations in HIV-1. *Top Antivir Med.* 2022;30(4):559-574.
7. Gardner EM, Burman WJ, Steiner JF, Anderson PL, Bangsberg DR. Antiretroviral medication adherence and the development of class-specific antiretroviral resistance. *AIDS.* 2009;23(9):1035-1046.

## Chương 4

# HỖ TRỢ TUÂN THỦ ĐIỀU TRỊ

Duy trì tuân thủ điều trị tốt là cần thiết để đảm bảo hiệu quả điều trị ARV [1]. Cho đến nay, việc không tuân thủ điều trị có thể là nguyên nhân dẫn đến tình trạng không ức chế được virus hơn là kháng thuốc. Các nội dung chính của tư vấn tuân thủ điều trị bao gồm sự tham gia của người bệnh, giải quyết thách thức và rào cản đối với việc tuân thủ và thảo luận cách xử lý những vấn đề này với một nhóm đa ngành, trước và trong khi đang điều trị ARV [2].

## 1. CUNG CẤP THÔNG TIN VÀ TẠO SỰ ĐỒNG THUẬN CỦA NGƯỜI BỆNH VỀ TUÂN THỦ ĐIỀU TRỊ ARV

Trước khi bắt đầu điều trị ARV, người nhiễm HIV cần được cung cấp thông tin để hiểu rõ về tình trạng nhiễm HIV, được thông báo về lợi ích và rủi ro của điều trị ARV cũng như tầm quan trọng của việc điều trị ARV liên tục [4,5] bằng ngôn ngữ đơn giản mà người nhiễm HIV có thể dễ dàng hiểu được.

Việc cung cấp thông tin và hỗ trợ người bệnh tuân thủ điều trị ARV cần được thực hiện theo nhóm, bao gồm bác sĩ, điều dưỡng, cán bộ tư vấn, người hỗ trợ điều trị....Thông tin cung cấp cần thống nhất, phù hợp với nhiệm vụ cụ thể của từng thành viên.

Một điểm lưu ý là khi người nhiễm HIV được nhân viên y tế cung cấp thông điệp “Không phát hiện = Không lây truyền” thì có kết quả điều trị ARV tốt hơn đáng kể so với những người không được thông báo thông điệp này [6]. Người nhiễm HIV cần có cơ hội đặt câu hỏi và thảo luận về những quan ngại của họ với nhân viên y tế. Điều quan trọng là nhân viên y tế (bác sĩ, điều dưỡng) cần hỗ trợ người bệnh hiểu và xây dựng được kế hoạch tuân thủ điều trị ARV cụ thể, phù hợp với họ.

## 2. ĐÁNH GIÁ VIỆC TUÂN THỦ ĐIỀU TRỊ CHO TỪNG NGƯỜI BỆNH

Cần thảo luận về những thách thức và rào cản có thể ảnh hưởng đến việc tuân thủ điều trị ARV cũng như cách người nhiễm HIV nhận thức và cách họ cố gắng giải quyết những vấn đề đó. Trong quá trình này, nhân viên y tế cần xây dựng mối quan hệ tin cậy với người bệnh, lắng nghe nhằm hiểu được quan điểm

và câu chuyện của họ về hoàn cảnh hoặc lý do dẫn đến tuân thủ điều trị tốt hay không tốt.

Thông tin người bệnh cần được thu thập từ nhiều góc độ khác nhau. "Bảng tư vấn tăng cường tuân thủ điều trị" (xem Phụ lục 2) [7] được xem là công cụ hữu ích trong việc thu thập thông tin toàn diện của người bệnh. Bảng này cho phép đánh giá các yếu tố ảnh hưởng đến việc tuân thủ điều trị trên bốn khía cạnh: các yếu tố hành vi, các yếu tố sức khỏe và nhận thức, các yếu tố kinh tế và xã hội, các yếu tố cảm xúc và tinh thần. Công cụ này cũng có thể giúp cho việc đề ra kế hoạch tăng cường tuân thủ. Ngoài những yếu tố đã kể trên, cần đánh giá tác dụng phụ, tương tác thuốc có thể xuất hiện sau khi bắt đầu điều trị ARV.

Lịch uống thuốc nên được cân nhắc tùy theo lối sống của từng người bệnh. Khi lập thời gian biểu cho các hoạt động hằng ngày của người bệnh, cần thảo luận với họ để xác định thời điểm uống thuốc thuận tiện nhất. Trước khi bắt đầu điều trị ARV, khuyến khích việc thảo luận với người bệnh về cách thức và nơi bảo quản thuốc cũng như các biện pháp tránh quên thuốc và xử lý quên thuốc, chẳng hạn như sử dụng lịch hoặc ứng dụng di động [8].

### **3. XÁC ĐỊNH NGƯỜI HỖ TRỢ TUÂN THỦ ĐIỀU TRỊ**

Sự hỗ trợ từ gia đình và bạn bè có thể giúp người bệnh duy trì tuân thủ điều trị tốt [1]. Việc thảo luận là rất quan trọng để xác định xem ai cần biết tình trạng nhiễm HIV của người bệnh và ai có thể hỗ trợ được họ. Việc bộc lộ tình trạng nhiễm HIV cho những người có thể hỗ trợ luôn là một thách thức lớn và không được ép buộc. Người bệnh cần được tư vấn về việc nên bộc lộ tình trạng nhiễm HIV của mình cho ai, tiết lộ khi nào, tiết lộ như thế nào và đó là lựa chọn của người bệnh. Nhân viên y tế có thể trợ giúp trong quá trình bộc lộ tình trạng nhiễm HIV. Ngoài ra, nếu người bệnh khó có được sự hỗ trợ từ gia đình và bạn bè hoặc đang phải đối mặt với các vấn đề như nghiện ma túy, việc giúp họ tìm được sự hỗ trợ phù hợp là rất quan trọng, chẳng hạn như từ các nhóm đồng đẳng hoặc các can thiệp giảm hại như điều trị methadone, buprenorphine, sử dụng bơm kim tiêm, bao cao su,...

### **4. TĂNG CƯỜNG SỰ THAM GIA TÍCH CỰC CỦA NGƯỜI BỆNH**

Một điều quan trọng là nhân viên y tế cần khuyến khích người bệnh tự đưa ra quyết định thực hiện tuân thủ điều trị. Điều này dẫn đến sự chủ động tham gia của họ trong việc chăm sóc và thay đổi hành vi của mình [3,9]. Các kỹ thuật phỏng vấn sau đây có thể hữu ích để khuyến khích thay đổi hành vi.

- Trị liệu hành vi nhận thức (Cognitive behavioral therapy) [10-12]

Trị liệu hành vi nhận thức là một loại liệu pháp tâm lý hoạt động dựa trên "nhận thức". Chẳng hạn như cách nhận thức thực tế và cách nhìn mọi thứ, để giúp tạo ra những suy nghĩ cân bằng và thích ứng. Đây là phương pháp điều chỉnh hành vi hiệu quả và được áp dụng để thay đổi khả năng tự quản lý ở người bệnh mắc bệnh mạn tính.

- Phỏng vấn tạo động lực (Motivational interviewing) [13-15]

Phỏng vấn tạo động lực là một phương pháp tư vấn nhằm khơi gợi và tôn trọng quyền tự chủ của người bệnh, tìm ra hướng đi muốn thay đổi và hỗ trợ người bệnh cố gắng thay đổi. Các nguyên tắc của phỏng vấn tạo động lực bao gồm bày tỏ sự đồng cảm, phát triển nhận thức về sự khác biệt giữa hành vi và sự thay đổi đang nhắm tới, tránh tranh luận, xoa dịu phản kháng và ủng hộ sự tự tin vào năng lực bản thân.

## **TÀI LIỆU THAM KHẢO**

1. Guidelines for HIV-AIDS treatment and care. MOH 2019
2. Manual for outpatient team medical care in HIV treatment Revised 3rd edition. (Health, Labor and Welfare Administration Promotion Research Project Expenses Subsidy (AIDS Countermeasures Policy Research Project)), Group for “Research to Overcome the Problems of HIV Infection and Its Complications”: [https://osaka-hiv.jp/pdf/team\\_medical\\_manual\\_3.pdf](https://osaka-hiv.jp/pdf/team_medical_manual_3.pdf)
3. Guidelines for the Use of Antiretroviral Agents in Adults and Adolescents with HIV (US. DHHS, Sep 21, 2022). <https://clinicalinfo.hiv.gov/en/guidelines/hiv-clinical-guidelines-adult-and-adolescent-arv/whats-new-guidelines>
4. Paterson DL, Swindells S, Mohr J, et al. Adherence to protease inhibitor therapy and outcomes in patients with HIV infection. *Ann Intern Med* 133:21-30. 2000.
5. Gordon LL, Gharibian D, Chong K, Chun H. Comparison of HIV virologic failure rate between patients with variable adherence to three antiretroviral regimen types. *AIDS Patient Care STDS*. 29(7):384-8. 2015.
6. Okoli C, Velde de NV, Richman B, et al. Undetectable equals untransmittable (U = U): awareness and associations with health outcomes

among people living with HIV in 25 countries. *Sex Transm Infect* 97(1), 18-26, 2021

7. Ministry of Health. Guidelines for HIV/AIDS Treatment and Care established under Decision No. 5456/QD-BYT, 2019. APPENDIX 13: Consultant sheet enhance treatment adherence. P137-138
8. FHI/USAID/PEPFAR. Long-Term HIV Treatment Adherence for Key Populations Program Considerations, August 2020,
9. Teruko Kawaguchi. Patient education in chronic nursing: Nursing Educational Engagement Model Leading to Patient Behavior Modification with professional skills of mature nurse (Jukunen kangosi no puro no waza misemasu! Mansei kango no kanja kyouiku: kanjano koudou hennyou ni tsunagaru “kango no kyouiku teki kakawari model”) (in Japanese only). Medicus Shuppan, Publishers Co., Ltd., 2017.
10. Beck, A. T., Rush, A. J., Shaw, B. F., & Emery, G. Cognitive therapy of depression. Guilford Press. 1979.
11. Yuji Sakano. Cognitive behavioral therapy (Koudou Ninchi Ryouhou) (in Japanese only). Nippon Hyoron sha Co., Ltd., 1995.
12. Judith S. Beck. Cognitive Behavior Therapy, Second Edition: Basics and Beyond. Guilford Press, 2011.
13. William R. Miller, Stephen Rollnick. Motivational Interviewing: Helping People Change (Applications of Motivational Interviewing). 3rd ed. Guilford Press. 2012.
14. Stephen Rollnick, William R. Miller, Christopher C. Butler. Motivational Interviewing in Health Care: Helping Patients Change Behavior (Applications of Motivational Interviewing). Guilford Press, 2008.
15. Masako Kitada, Tsuyoshi Isyomura. Motivational interviewing for medical staff: MI study book with Reverse lookup index (Iryou staff no tame no douki zuke mennsetu hou, gyaku biki MI gakusyu chou) (in Japanese only). Iyaku Pub, Inc. 2016.

## Chương 5

### THẢO LUẬN CA BỆNH

#### **Trường hợp 1: Người trưởng thành nhiễm HIV do lây truyền HIV từ mẹ sang con**

##### **Trình bày ca bệnh**

Một nam thanh niên 20 tuổi được chẩn đoán nhiễm HIV từ khi mới sinh; mẹ anh được phát hiện dương tính với HIV ngay trước khi sinh. Anh được bắt đầu điều trị ARV với phác đồ d4T/3TC/NVP lúc 7 tuổi rồi chuyển sang TDF/3TC/EFV. Hiện người bệnh ổn định với TLHIV không phát hiện được. Khi 18 tuổi, người này được chuyển từ khoa nhi sang phòng khám điều trị HIV người lớn. Từ 6 tháng sau khi chuyển phòng khám, ghi nhận người bệnh trong tình trạng tái khám không thường xuyên và tuân thủ điều trị kém. Hiện tại người bệnh có ho và nhiễm nấm candida miệng. Số lượng CD4 là 57 tế bào/mm<sup>3</sup> và HIV-RNA là 413.000 bản sao/mL. Người bệnh được chỉ định làm xét nghiệm gen HIV kháng nhưng không phát hiện đột biến kháng thuốc. TLHIV tiếp tục cao. Tuy nhiên, người bệnh phủ nhận việc bỏ hay quên thuốc. Anh không có tiền sử bệnh khác và không có tiền sử uống rượu, hút thuốc hay sử dụng ma túy bất hợp pháp. Hiện anh này làm công việc bán thời gian. Anh không sống với mẹ; mà sống với bà ngoại, bà luôn giúp đỡ anh. Anh này cũng cho biết những người thân khác có thành kiến với người nhiễm HIV.

**Hỏi: Cần làm gì trước tiên khi xem xét các yếu tố ảnh hưởng đến việc tuân thủ điều trị?**

**Trả lời:** Kiểm tra xem người bệnh có gặp tác dụng phụ do điều trị ARV hay không và việc dùng thuốc có gây khó chịu về thể chất hay không. Nếu không thể uống thuốc vì tác dụng phụ, nên xem xét thay đổi phác đồ điều trị ARV. Điều quan trọng là phải chăm chú lắng nghe để hiểu người bệnh.

**Hỏi: Dường như người bệnh chưa thực sự chia sẻ về việc quên uống thuốc ARV. Bạn sẽ tiếp cận người bệnh như thế nào?**

**Trả lời:** Người bệnh bị nhiễm HIV do lây truyền từ mẹ sang con và được chẩn đoán nhiễm HIV từ khi còn nhỏ. Vì vậy, anh ấy đã dùng thuốc ARV từ lâu. Đầu tiên, hãy hỗ trợ và đồng cảm với người bệnh, thừa nhận sự cần thiết phải sử

dụng thuốc ARV lâu dài và thực tế là anh đang sống chung với HIV [1-3]. Sau đó, hỏi người bệnh về kiến thức và hiểu biết về nhiễm HIV, điều kiện sống và các mối quan hệ cũng như suy nghĩ, cảm xúc về việc bị nhiễm HIV. Nếu phát hiện người bệnh thiếu kiến thức hoặc không thể chấp nhận việc bị nhiễm HIV thì tiến hành cung cấp thông tin, giáo dục, chăm sóc tâm lý cho người bệnh và phối hợp hỗ trợ chăm sóc cụ thể.

**Hỏi: Người bệnh dường như có cảm xúc tiêu cực về việc nhiễm HIV do bị người thân và người khác kỳ thị vì nhiễm HIV. Bạn sẽ hỗ trợ người bệnh này như thế nào?**

**Trả lời:** Cảm giác đau đớn khi một người bị người khác kỳ thị sẽ không dễ dàng biến mất. Đặc biệt, sự kỳ thị của người thân có thể để lại những vết sẹo sâu trong lòng người bệnh. Đầu tiên, hãy lắng nghe những cảm xúc và suy nghĩ mà anh ấy đang phải đối mặt. Là một chuyên gia chăm sóc sức khỏe, hãy chia sẻ sự hiểu biết của bạn với người bệnh để xây dựng một mối quan hệ tin cậy. Sau đó, để thúc đẩy quá trình chuyển đổi nhận thức sao cho người bệnh ít bị ảnh hưởng bởi định kiến của người khác đối với việc nhiễm HIV, hãy khuyến khích anh ấy tìm đến những người đồng cảm, thấu hiểu và chia sẻ với anh ấy [4-6]. Người bệnh cần nhận được sự hỗ trợ tư vấn liên tục theo thời gian để giúp anh ấy nhìn nhận cuộc sống của mình một cách tích cực hơn.

### **Tóm lại**

Để hỗ trợ tuân thủ điều trị, việc hiểu suy nghĩ và cảm xúc thực sự của người bệnh là rất quan trọng. Một điều quan trọng khác là phải đánh giá toàn diện và đồng cảm với người bệnh thông qua thông tin họ chia sẻ, chẳng hạn về hoàn cảnh sống và các mối quan hệ của họ. Các chuyên gia chăm sóc sức khỏe nên tìm hiểu thêm môi trường xung quanh của người bệnh, suy nghĩ và ý tưởng của họ để đồng cảm và hỗ trợ tốt nhất. Việc có nhiều người cùng tham gia hỗ trợ tuân thủ điều trị rất cần thiết phải tuân theo một quy trình chuẩn và đồng hành cùng với người bệnh để hỗ trợ những thay đổi về nhận thức và hành vi.



## TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. William R. Miller, Stephen Rollnick. *Motivational Interviewing: Helping People Change (Applications of Motivational Interviewing)*. 3rd ed. Guilford Press.2012.
2. Stephen Rollnick, William R. Miller, Christopher C. Butler. *Motivational Interviewing in Health Care: Helping Patients Change Behavior (Applications of Motivational Interviewing)*. Guilford Press, 2008.
3. Masako Kitada, Tsuyoshi Isyomura. *Motivational interviewing for medical staff: MI study book with Reverse lookup index (Iryou staff no tame no douki zuke mennsetu hou, gyaku biki MI gakusyu chou)* (in Japanese only). Iyaku Pub, Inc. 2016. 2. Beck, A. T., Rush, A. J., Shaw, B. F., & Emery, G. *Cognitive therapy of depression*. Guilford Press.1979.
4. Beck, A. T., Rush, A. J., Shaw, B. F., & Emery, G. *Cognitive therapy of depression*. Guilford Press.1979.
5. Yuji Sakano. *Cognitive behavioral therapy (Koudou Ninchi Ryouhou)*(in Japanese only). Nippon Hyoron sha Co., Ltd., 1995.
6. Judith S. Beck. *Cognitive Behavior Therapy, Second Edition: Basics and Beyond*. Guilford Press, 2011.

## Trường hợp 2: Kháng nhiều nhóm thuốc – tích lũy đột biến HIV kháng thuốc khi điều trị phác đồ có LPV/r

### Trình bày ca bệnh

Người bệnh nam 40 tuổi được chẩn đoán nhiễm HIV cách đây 5 năm và bắt đầu điều trị ARV bằng phác đồ TDF/3TC/EFV. Hai năm sau khi bắt đầu phác đồ này, TLHIV tăng do tuân thủ điều trị kém. Xét nghiệm gen HIVKT cho thấy xuất hiện đột biến K103N, M184V. Người bệnh chuyển từ phác đồ có EFV sang LPV/r. Mặc dù ban đầu người bệnh đáp ứng tốt với TDF/3TC/LPV/r, nhưng việc tái khám bị gián đoạn vì lý do tài chính. Khi người bệnh tái khám, mặc dù đã được tư vấn tăng cường tuân thủ điều trị nhưng TLHIV vẫn tăng và xuất hiện đột biến V82A ở vùng protease liên quan đến khả năng kháng LPV/r.

| Tải lượng HIV                   | 10000 copies/mL                                                               |
|---------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------|
| Đột biến kháng thuốc nhóm NRTI  | M184V                                                                         |
| Mức độ kháng thuốc nhóm NRTI    | ABC: Kháng thấp<br>AZT: Nhạy<br>FTC: Kháng cao<br>3TC: Kháng cao<br>TDF: Nhạy |
| Đột biến kháng thuốc nhóm NNRTI | K103N                                                                         |
| Mức độ kháng thuốc nhóm NNRTI   | EFV: Kháng cao<br>NVP: Kháng cao                                              |
| Đột biến kháng thuốc nhóm PI    | V82A                                                                          |
| Mức độ kháng thuốc nhóm PI      | LPV/r: Kháng trung bình                                                       |

**Bảng 6.** Kết quả xét nghiệm HIV kháng thuốc tại thời điểm quay lại phòng khám.

**Hỏi: Bạn sẽ xử lý trường hợp này như thế nào dựa trên kết quả xét nghiệm HIV kháng thuốc?**

**Trả lời:** Xét nghiệm HIVKT cho thấy người bệnh này đã có tình trạng HIV kháng thuốc đa nhóm khi dùng TDF/3TC/EFV và TDF/3TC/LPV/r. Đột biến K103N gây ra tình trạng kháng cao với các NNRTIs như EFV và NVP. Đột biến V82A gây ra tình trạng kháng một số PI, bao gồm LPV/r (xem Chương 3: HIV kháng thuốc). Đột biến M184V mang khả năng kháng 3TC ở mức độ cao nhưng làm tăng nhạy cảm với TDF và được coi là làm giảm khả năng tạo ra bản sao vi rút có khả năng lây nhiễm. Mặc dù đột biến V82A gây kháng trung bình với LPV/r, người bệnh vẫn có thể duy trì phác đồ điều trị hiện tại. Tuy nhiên, nhằm hỗ trợ tăng cường tuân thủ điều trị, xét đến tính sẵn có và khả năng tiếp cận phác đồ ở Việt Nam, có thể chuyển người bệnh sang điều trị phác đồ TDF/3TC/DTG. Thuốc DTG thay thế cho LPV/r là một thuốc ức chế men tích hợp không bị ảnh hưởng bởi các đột biến nêu trên. Lưu ý rằng, ngay cả với đột biến M184V, phác đồ vẫn có hai loại thuốc hiệu quả và M184V có một số lợi ích bổ sung, như đã mô tả ở trên. Việc xác định và loại bỏ các rào cản ngăn người bệnh đến tái khám là rất quan trọng trước khi chuyển sang TDF/3TC/DTG.

### **Tóm tắt**

Trường hợp này minh họa cho những thách thức mà một người bệnh gặp phải khi xuất hiện tình trạng kháng thuốc đối với ba nhóm thuốc trong quá trình điều trị có LPV/r. Việc hiểu được các đặc điểm riêng biệt của từng đột biến kháng thuốc có thể giúp lựa chọn phác đồ tối ưu.

### Trường hợp 3: Người bệnh mắc lao và đột biến kháng thuốc

#### Trình bày ca bệnh

Người bệnh nữ, sinh năm 1970, bắt đầu điều trị ARV tại một phòng khám ngoại trú từ năm 2019. Người bệnh được chẩn đoán nhiễm HIV vào năm 2014 trong trại giam, điều trị bằng TDF/3TC/EFV. Cô ấy ra tù năm 2018 và ngừng ARV cho đến năm 2019. Chồng cô đã mất mà không rõ tình trạng HIV. Cô có ba đứa con và tất cả đều âm tính với HIV. Khi bắt đầu điều trị ARV lại, cân nặng của người bệnh là 39 kg và có tình trạng thiếu máu. Huyết sắc tố là 80 g/L và số lượng CD4 là 6 tế bào/mm<sup>3</sup>. Cô ấy cho biết uống đủ thuốc không quên một liều thuốc nào. Tuy nhiên, cô ấy giảm 4 kg trong 6 tháng. TLHIV là 217.000 bản sao/mL vào năm 2020. Xét nghiệm gen HIVKT cho thấy có các đột biến kháng thuốc sau K103N, V108I, G190A, V75VM, L74V và M184V.

**Hỏi: Những đột biến kháng thuốc này nên được phiên giải như thế nào? Phác đồ ARV nào tốt nhất cho người bệnh?**

**Trả lời:**

Bảng bên dưới mô tả mức độ kháng thuốc với từng loại thuốc:

| Đột biến kháng thuốc nhóm NRTI  | L74V, V75VM, M184V                                                           |
|---------------------------------|------------------------------------------------------------------------------|
| Mức độ kháng thuốc nhóm NRTI    | ABC: Kháng cao<br>AZT: Nhạy<br>FTC: Kháng cao<br>3TC: Kháng cao<br>TDF: Nhạy |
| Đột biến kháng thuốc nhóm NNRTI | K103N, V108I, G190A                                                          |
| Mức độ kháng thuốc nhóm NNRTI   | EFV: Kháng cao<br>NVP: Kháng cao                                             |

– Các đột biến nhóm NNRTI như K103N, V108I và G190A gây kháng cao với EFV và NVP nên nhóm thuốc này sẽ không có hiệu quả nếu tiếp tục duy trì.

– Các đột biến kháng nhóm NRTI cho thấy: Đối với 3TC, vi rút chỉ phát triển 1 đột biến M184V gây kháng cao, nhưng đột biến này giảm khả năng sao chép của virus (Xem chương 3) và làm tăng tính nhạy với TDF. Do đó duy trì phác đồ có TDF và 3TC vẫn sẽ có hiệu quả ức chế vi rút.

– Không thấy đột biến kháng PI (tức là LPV/r) hoặc với INSTI (tức là DTG).

Chính vì vậy, phác đồ TDF+3TC+DTG hoặc LPV/r sẽ có hiệu quả. Phác đồ TDF/3TC/DTG (TLD) là tốt nhất vì có tác dụng ức chế HIV cao.

**Hỏi: Bạn sẽ tư vấn cho người bệnh này thế nào? Nên thay đổi phác đồ ARV ra sao?**

**Trả lời:** Từ tiền sử bệnh và kết quả kháng thuốc cho thấy người bệnh có thể gặp vấn đề về tuân thủ điều trị. Cần xác định nguyên nhân dẫn đến việc tuân thủ điều trị không tốt, cụ thể như sau.

- Hiểu biết chưa đầy đủ về HIV và điều trị ARV
- Tác dụng phụ của phác đồ TDF/3TC/EFV (mất ngủ, trầm cảm do EFV)
- Các vấn đề tâm lý xã hội (ví dụ: công việc, chỗ ở, kỳ thị, phân biệt đối xử)
- Cần tư vấn cho người bệnh, tập trung vào các vấn đề sau:
  - Người bệnh đã thất bại cả về vi rút và lâm sàng, có nguy cơ mắc bệnh nhiễm trùng cơ hội, lao, bệnh khác và tử vong cao.
  - Phác đồ mới (TDF/3TC/DTG) có hiệu quả điều trị cao ở người bệnh này. Người bệnh phải tuân thủ đầy đủ việc dùng thuốc (1 viên mỗi ngày, vào một thời điểm cố định). Thảo luận với người bệnh về cách hỗ trợ và nhắc nhở uống thuốc là rất quan trọng.

– Cung cấp hỗ trợ, giúp người bệnh chủ động trong việc thực hiện những thay đổi hành vi tích cực. Tuân thủ điều trị sẽ giúp người bệnh có sức khỏe tốt và ổn định cuộc sống; tư vấn phù hợp với hoàn cảnh của người bệnh. Ví dụ, khi sức khỏe người bệnh ổn định thì cô có thể chăm sóc được gia đình và con cái tốt hơn.

**Diễn biến tiếp theo:** Sau 3 tuần chuyển sang phác đồ TDF/3TC/DTG, người bệnh sốt nhẹ, ho, đờm có máu. Kết quả xét nghiệm đờm có trực khuẩn kháng axit 3+, Xpert MTB+, không kháng rifampicin và isoniazid (RH). Người bệnh được chẩn đoán mắc lao phổi và được chỉ định điều trị lao bằng phác đồ bậc một gồm rifampicin (R), isoniazid (H), pyrazinamide (Z) và ethambutol (E) là 2RHZE/4RHE.

**Hỏi: Ở người bệnh này, phác đồ ARV có cần được điều chỉnh trong quá trình điều trị lao không?**

**Trả lời:**

- Có cần điều chỉnh điều chỉnh phác đồ trong quá trình điều trị bệnh lao.
- Phương án điều chỉnh:

1) Trường hợp có viên DTG50mg: Tiếp tục phác đồ TLD, đồng thời tăng gấp đôi liều DTG. Cụ thể người bệnh uống 01 viên TDF/3TC/DTG300/150/50mg và 01 viên DTG 50mg.

2) Trường hợp không có viên rời DTG50mg, thì chuyển người bệnh sang phác đồ TDF/3TC/LPV/r và tăng gấp đôi liều LPV/r.

**Diễn biến tiếp theo:** Người bệnh tiếp tục phác đồ TLD, đồng thời tăng liều viên DTG50mg. Người bệnh đã duy trì tuân thủ điều trị tốt với cả thuốc chống lao và thuốc ARV. Mẹ chỉ nhắc chị uống thuốc. Chị uống thuốc lao ngay sau khi thức dậy và đặt báo thức trên điện thoại để nhắc nhở uống thuốc ARV 2 lần/ngày. Chị tăng cân, đạt 45 kg sau 3 tháng điều trị lao. Kết quả xét nghiệm TLHIV sau 6 tháng cho kết quả 23 bản sao/mL. Chị đã hoàn thành điều trị lao 1 tháng sau khi xét nghiệm TLHIV.

**Hỏi: Người bệnh nên tiếp tục được điều trị như thế nào?**

**Trả lời:** Người bệnh cần được thông báo về tầm quan trọng của kết quả xét nghiệm TLHIV, tiến triển lâm sàng của cả bệnh lao và HIV. Cần nhấn mạnh rằng để đạt được kết quả tốt như vậy, chị phải tuân thủ tốt cả điều trị lao và điều trị ARV. Sau khi kết thúc điều trị lao bằng rifampicin, có thể quay lại phác đồ TLD vì đây là phác đồ hiệu quả nhất và chỉ dùng một viên, giúp tuân thủ tốt hơn. Cần tiếp tục theo dõi việc tuân thủ điều trị và tư vấn về việc tuân thủ điều trị thích hợp.

**Tóm tắt**

Trường hợp này minh chứng cho nguy cơ HIVKT liên quan đến tuân thủ điều trị ARV kém, đặc biệt ở những người bệnh có các thay đổi trong cuộc sống, ví dụ như đang ở trong tù hoặc mới ra tù hoặc gia đình bất ổn. Trường hợp này cũng nêu bật nguy cơ bệnh HIV tiến triển và tử vong do HIVKT với sự suy giảm số lượng tế bào CD4 và xuất hiện các bệnh NTCH, bao gồm bệnh lao là bệnh NTCH phổ biến thường gặp ở người nhiễm HIV. Xác định kiểu gen HIVKT rất hữu ích cho việc lựa chọn phác đồ ARV tiếp theo. Trong chăm sóc người nhiễm HIV, cần đặc biệt chú ý đến tương tác giữa ARV và các loại thuốc khác mà

người bệnh đang dùng, trong đó thuốc chống lao rifampicin (R) là thuốc gây ra tương tác thuốc. Với phác đồ ARV phù hợp và hỗ trợ tuân thủ điều trị tốt, người bệnh có thể đạt kết quả tốt trong điều trị cả HIV và lao, cải thiện tình trạng ức chế HIV và thể chất.

## **TÀI LIỆU THAM KHẢO**

1. Consolidated guidelines on HIV prevention, testing, treatment, service delivery and monitoring: recommendations for a public health approach. Geneva: World Health Organization; 2021.
2. Bộ Y tế. Hướng dẫn Điều trị và Chăm sóc HIV/AIDS. *Ban hành kèm theo Quyết định số 5968/QĐ-BYT ngày 31/12/2021*
3. Panel on Antiretroviral Guidelines for Adults and Adolescents. Guidelines for the Use of Antiretroviral Agents in Adults and Adolescents with HIV. Department of Health and Human Services. Available at <https://clinicalinfo.hiv.gov/en/guidelines/adult-and-adolescent-arv>.

## Trường hợp 4: Rối loạn chức năng thận sau đột biến M184V

### Trình bày ca bệnh

Người bệnh nam 65 tuổi được chẩn đoán nhiễm HIV 10 năm trước, đã điều trị ARV với phác đồ ABC, 3TC và EFV. Ban đầu đáp ứng tốt với điều trị nhưng do tuân thủ điều trị không tốt, dẫn đến việc kiểm soát HIV không tối ưu và xuất hiện đột biến M184V, gây ra tình trạng kháng ABC và 3TC. Do đột biến M184V, bác sĩ quyết định thay đổi phác đồ điều trị của người bệnh thành TDF/3TC/LPV/r. Mặc dù phác đồ mới đã làm tăng số lượng tế bào T CD4+ và giảm TLHIV, nhưng trong theo dõi định kỳ phát hiện người bệnh có suy giảm chức năng thận, với mức creatinine huyết thanh tăng và độ thanh thải creatinine giảm xuống 35 mL/phút.

| Đột biến kháng thuốc nhóm NRTI | M184V                                                                         |
|--------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------|
| Mức độ kháng thuốc nhóm NRTI   | ABC: Kháng thấp<br>AZT: Nhạy<br>FTC: Kháng cao<br>3TC: Kháng cao<br>TDF: Nhạy |

**Hỏi: Bạn sẽ thay đổi phác đồ ARV của người bệnh như thế nào khi cân nhắc đột biến M184V và rối loạn chức năng thận?**

**Trả lời:** Do có suy giảm chức năng thận, bác sĩ nên xem xét điều chỉnh phác đồ để giảm thiểu tác dụng gây độc thận của TDF. ABC thường được sử dụng trong phác đồ không TDF khi TDF gây độc thận, nhưng sự hiện diện của đột biến M184V có thể làm cách này trở nên không hiệu quả. Có một lựa chọn là chỉnh liều TDF theo chức năng thận như được mô tả dưới đây.

| CrCl (mL/phút) | Liều TDF                       |
|----------------|--------------------------------|
| >50            | 300mg/24h                      |
| 30-49          | 300mg/48h                      |
| 10-29          | 300 mg × 2 lần/tuần            |
| Lọc thận       | 1 lần/tuần hoặc 12 giờ sau lọc |

**Bảng 7.** Chỉnh liều TDF theo chức năng thận, từ Hướng dẫn điều trị của Bộ Y tế.



Đặc biệt lưu ý nền nhẹ cân (dưới 55kg) vì nồng độ TDF trong máu cao hơn và rối loạn chức năng thận dễ xảy ra hơn.

### **Tóm tắt**

Trường hợp này nêu ra những vấn đề mà người nhiễm HIV gặp phải khi bắt đầu ARV với phác đồ ban đầu là ABC, 3TC và EFV nhưng đã phát triển đột biến M184V do tuân thủ điều trị không tốt. Người bệnh có tình trạng rối loạn chức năng thận sau khi chuyển sang phác đồ có TDF, 3TC và LPV/r, đòi hỏi tiếp tục điều chỉnh phác đồ.

## **Trường hợp 5: Bắt đầu ARV ở người bệnh phát hiện nhiễm HIV khi đang điều trị PrEP và có đột biến kháng thuốc M184V**

### **Trình bày ca bệnh**

Người bệnh nam, sinh năm 2000, điều trị PrEP năm 2020. Khi đánh giá hành vi nguy cơ lúc bắt đầu điều trị PrEP (tháng 0), người này có chia sẻ rằng đã quan hệ tình dục không an toàn với một người không phải là bạn tình thường xuyên của mình, trong 1 tuần trước đó. Khách hàng được kê 30 viên thuốc PrEP (TDF+FTC), quay lại phòng khám sau 36 ngày nhận thuốc điều trị PrEP và đã sử dụng hết 30 viên. Khách hàng nói với bác sĩ là đã không sử dụng bất kỳ thuốc nào trong 6 ngày và không thực hiện bất kỳ hành vi tình dục không sử dụng bao cao su nào trong khoảng từ Tháng 0 đến Tháng 1. Kết quả xét nghiệm HIV bằng test AlereCombo là có phản ứng. Xét nghiệm khẳng định cũng cho kết quả dương tính với HIV. Khách hàng được chuyển đến điều trị HIV tại phòng khám ngoại trú Bệnh viện A. Hơn 1 tháng sau, kết quả xét nghiệm KTHIV cho thấy có đột biến M184V.

| <b>Đột biến kháng thuốc nhóm NRTI</b> | <b>M184V</b>                                                                  |
|---------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Mức độ kháng thuốc nhóm NRTI</b>   | ABC: Kháng thấp<br>AZT: Nhạy<br>FTC: Kháng cao<br>3TC: Kháng cao<br>TDF: Nhạy |

**Hỏi: Bạn sẽ chọn phác đồ ARV như thế nào cho người nhiễm HIV trước đó đã sử dụng PrEP phác đồ TDF+FTC và có đột biến kháng thuốc M184V?**

**Trả lời:** Người nhiễm HIV cần được khám, xét nghiệm và đánh giá trước khi điều trị, cũng như những người có HIV khác, theo Hướng dẫn Điều trị và Chăm sóc HIV quốc gia, như sau: sàng lọc lao, các bệnh lây truyền qua đường tình dục, các bệnh đồng nhiễm và bệnh không lây nhiễm; xét nghiệm CD4, nếu có thể; xét nghiệm chức năng thận; tư vấn tuân thủ; và lập kế hoạch điều trị. Người này có thể đã bị nhiễm HIV tại thời điểm bắt đầu PrEP (Tháng 1 có thể đã rơi vào giai đoạn cửa sổ). Mẫu xét nghiệm HIV âm tính lúc đầu đã được làm trong giai đoạn cửa sổ và tình trạng nhiễm HIV cấp tính đã bị bỏ qua khi bắt đầu điều trị PrEP. M184V gây ra kháng cao đối với 3TC và FTC. Tuy nhiên, cần lưu ý rõ ràng rằng M184V làm giảm khả năng sao chép của HIV, làm tăng nhạy cảm với TDF và giảm nguy cơ xuất hiện đột biến K65R gây ra kháng TDF. Do đó,

3TC hoặc FTC vẫn có thể được sử dụng cùng với TDF nếu kết hợp với thuốc thứ ba, chẳng hạn DTG. Cùng với việc DTG có hàng rào kháng thuốc cao, TLD (TDF/3TC/DTG) là phác đồ điều trị ARV bậc một ưu tiên ở những người đang sử dụng PrEP nhưng bị nhiễm HIV. Nếu không có TLD, có thể sử dụng TDF/3TC/EFV nhưng cần phải theo dõi chặt chẽ đáp ứng điều trị.

**Tóm tắt:** Trường hợp này nhấn mạnh rằng phác đồ TLD là thích hợp nhất cho những người nhiễm HIV khi đang sử dụng PrEP và những người có đột biến kháng thuốc M184V. Cần phải sàng lọc tình trạng nhiễm HIV cấp tính cẩn thận khi bắt đầu điều trị PrEP.

## Trường hợp 6: Đồng nhiễm HIV và viêm gan B

### Trình bày ca bệnh

Một người nam 30 tuổi được chẩn đoán nhiễm HIV và bắt đầu điều trị ARV bằng phác đồ ABC, 3TC và EFV. Việc bắt đầu phác đồ này do người bệnh có biểu hiện của thiếu máu và kết quả xét nghiệm creatinin cao. Ban đầu, người bệnh đáp ứng tốt với điều trị, nhưng sau 3 tháng kể từ khi bắt đầu điều trị ARV, men alanine aminotransferase (ALT) đã tăng lên 82 U/L. Bác sĩ đã chỉ định các xét nghiệm liên quan đến tăng men gan, người bệnh có kết quả xét nghiệm anti-HCV âm tính và HBsAG dương tính. Vì xét nghiệm tại thời điểm 6 tuần trước khi bắt đầu điều trị ARV cho kết quả HBsAg âm tính, người bệnh được cho là đã nhiễm vi rút viêm gan B (HBV) sau khi xét nghiệm sàng lọc. Tải lượng HBV DNA phát hiện được tại thời điểm ALT tăng cao. Thể trạng người bệnh tốt và tất cả các kết quả xét nghiệm khác đều bình thường.

**Hỏi. Với tình trạng nhiễm HBV, bạn sẽ thay đổi phác đồ ARV của người bệnh này như thế nào?**

**Trả lời.** Điều quan trọng là phải xác nhận tình trạng nhiễm HBV trước khi bắt đầu ARV. Khi xem xét các thuốc kháng retro vi-rút có hiệu quả và hàng rào di truyền cao với HBV, nên cân nhắc phác đồ có TDF (ví dụ: TDF/3TC/EFV hoặc TDF/3TC/DTG). Mặc dù 3TC cũng có tác dụng điều trị viêm gan vi rút B, nhưng đơn trị liệu 3TC không được khuyến cáo theo Hướng dẫn chẩn đoán và điều trị viêm gan vi rút B do xuất hiện HBV đề kháng với 3TC [1].

| ARVs | Tác dụng điều trị viêm gan vi rút B | Đơn trị liệu viêm gan vi rút B |
|------|-------------------------------------|--------------------------------|
| TDF  | ✓                                   | ✓                              |
| 3TC  | ✓                                   | Không khuyến cáo               |

**Bảng 8.** Các thuốc ARV có tác dụng điều trị viêm gan vi rút B sẵn có tại Việt Nam hiện nay

### Tóm tắt

Trường hợp này chỉ ra sự cần thiết của việc kiểm soát vi rút viêm gan B với phác đồ ARV có TDF ở những người bệnh đồng nhiễm HIV/HBV.

## TÀI LIỆU THAM KHẢO

Robert G. et al. Lancet Infect Dis 2012 Apr; 12(4):341-53.

## Phụ lục 1

### PHÂN GIAI ĐOẠN LÂM SÀNG CỦA NHIỄM HIV Ở NGƯỜI LỚN VÀ VỊ THÀNH NIÊN, THEO WHO<sup>A</sup>

|                                                                                                                                                |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Giai đoạn lâm sàng 1                                                                                                                           |
| Không triệu chứng                                                                                                                              |
| Hạch to toàn thân dai dẳng                                                                                                                     |
| Giai đoạn lâm sàng 2                                                                                                                           |
| Sụt cân không rõ nguyên nhân mức độ trung bình (<10% trọng lượng cơ thể)                                                                       |
| Nhiễm trùng hô hấp tái diễn (viêm xoang, viêm amidan, viêm tai giữa, viêm hầu họng)                                                            |
| Herpes zoster                                                                                                                                  |
| Chốc mép                                                                                                                                       |
| Loét miệng tái diễn                                                                                                                            |
| Phát ban sẩn ngứa                                                                                                                              |
| Nấm móng                                                                                                                                       |
| Viêm da bã nhờn                                                                                                                                |
| Giai đoạn lâm sàng 3                                                                                                                           |
| Sụt cân không rõ nguyên nhân mức độ nghiêm trọng (>10% trọng lượng cơ thể)                                                                     |
| Tiêu chảy không rõ nguyên nhân kéo dài hơn 1 tháng                                                                                             |
| Sốt dai dẳng không rõ nguyên nhân (liên tục hoặc thất thường hơn 1 tháng)                                                                      |
| Candida miệng dai dẳng                                                                                                                         |
| Bạch sản lông ở miệng                                                                                                                          |
| Lao phổi                                                                                                                                       |
| Nhiễm khuẩn nặng (như viêm phổi, mũ màng phổi, viêm mũ cơ, nhiễm trùng xương hoặc khớp, viêm màng não, nhiễm khuẩn huyết)                      |
| Viêm miệng loét hoại tử cấp tính, viêm nướu hoặc viêm nha chu                                                                                  |
| Thiếu máu (<8g/dl), giảm bạch cầu trung tính (<0.5 x 10 <sup>9</sup> /L) và/hoặc giảm tiểu cầu (<50 x 10 <sup>9</sup> /L) không rõ nguyên nhân |

#### Giai đoạn lâm sàng 4<sup>b</sup>

Hội chứng suy kiệt do HIV

Viêm phổi PC(J)P

Viêm phổi vi khuẩn nặng tái diễn

Nhiễm herpes simplex mạn tính (môi miệng, bộ phận sinh dục hoặc hậu môn trực tràng kéo dài hơn một tháng hoặc bất kỳ vị trí nội tạng nào)

Nhiễm candida thực quản (hoặc khí quản, phế quản hoặc phổi)

Lao ngoài phổi

Kaposi sarcoma

Bệnh do cytomegalovirus (viêm võng mạc hoặc nhiễm ở cơ quan khác)

Bệnh do toxoplasma hệ thần kinh trung ương

Bệnh não do HIV

Nhiễm cryptococcosis ngoài phổi, bao gồm viêm màng não

Nhiễm lan tỏa mycobacteria không phải lao

Bệnh não chất trắng đa ổ tiến triển

Bệnh do cryptosporidium mạn tính

Bệnh do isosporidium mạn tính

Bệnh nấm lan tỏa (nhiễm histoplasma ngoài phổi, coccidioidomycosis)

U lympho (não hoặc tế bào B không Hodgkin)

Bệnh thận hoặc bệnh cơ tim liên quan đến HIV có triệu chứng

Nhiễm trùng huyết tái phát (bao gồm Salmonella không thương hàn)

Ung thư cổ tử cung xâm lấn

Bệnh leishmania lan tỏa không điển hình

<sup>a</sup> Trong bảng này, vị thành niên được định nghĩa là từ 15 tuổi trở lên.

<sup>b</sup> Một số bệnh cụ thể khác có thể được đưa vào phân loại riêng của khu vực, chẳng hạn như bệnh do nấm talaromyces ở châu Á, lở rò trực tràng âm đạo liên quan đến HIV ở miền nam châu Phi và sự tái hoạt của bệnh do trypanosoma ở châu Mỹ Latinh.

*Nguồn: Phỏng theo Định nghĩa ca bệnh HIV để giám sát và Phân loại sửa đổi về giai đoạn lâm sàng và miễn dịch của bệnh liên quan đến HIV ở người lớn và trẻ em. Geneva, Tổ chức Y tế Thế giới, 2007*

## Phụ lục 2

### PHIẾU TĂNG CƯỜNG TƯ VẤN TUÂN THỦ ĐIỀU TRỊ (Dành cho bệnh nhân đang điều trị ARV có tải lượng HIV $\geq 50$ bản sao/ml)

Họ tên: ..... Mã số bệnh án: .....

Ngày sinh: ...../...../..... Giới tính: Nữ ☐ Nam ☐

Thông tin ban đầu

Phác đồ thuốc ARV đang sử dụng:..... ☐ Bậc 1 ☐ Bậc 2

Kết quả xét nghiệm tải lượng HIV lần gần nhất: ..... Ngày XN: ...../...../.....

Mức tuân thủ điều trị trước tư vấn: ☐ Tốt ( $>95\%$ ) ☐ Không tốt ( $<95\%$ )

Buổi tư vấn tăng cường tuân thủ điều trị lần 1:

Ngày: ...../...../..... Có người hỗ trợ điều trị tham gia: ☐ Có ☐ Không

| Các yếu tố không tuân thủ                                                                                                                                                                                                                            | Giải pháp tăng cường tuân thủ                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             | Kế hoạch tăng cường tuân thủ                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <p>Yếu tố hành vi</p> <p><input type="checkbox"/> Quên</p> <p><input type="checkbox"/> Làm hỏng, mất thuốc, cho thuốc</p> <p><input type="checkbox"/> Uống rượu/sử dụng ma túy</p>                                                                   | <p>Các can thiệp được thực hiện:</p> <p><input type="checkbox"/> Tư vấn cá nhân về tuân thủ</p> <p><input type="checkbox"/> Tư vấn nhóm về tuân thủ</p> <p><input type="checkbox"/> Có nhân viên hỗ trợ</p> <p><input type="checkbox"/> Có bệnh nhân khác hỗ trợ</p> <p><input type="checkbox"/> Có người nhà hỗ trợ</p> <p><input type="checkbox"/> Điều trị nghiện/cai nghiện</p> <p><input type="checkbox"/> Khác:</p> | <p>Bệnh nhân chọn giải pháp tăng cường tuân thủ điều trị:</p> <p><input type="checkbox"/> Nhờ người nhà hỗ trợ</p> <p><input type="checkbox"/> Nhờ bệnh nhân khác hỗ trợ</p> <p><input type="checkbox"/> Nhờ nhân viên hỗ trợ nhắc nhở</p> <p><input type="checkbox"/> Điều trị nghiện/cai nghiện</p> <p><input type="checkbox"/> Đặt báo thức</p> <p><input type="checkbox"/> Đặt lời nhắc</p> <p><input type="checkbox"/> Dùng hộp đựng thuốc</p> <p><input type="checkbox"/> Lời nhắc dán trên tường</p> <p><input type="checkbox"/> Khác:</p> |
| <p>Yếu tố sức khỏe, nhận thức</p> <p><input type="checkbox"/> Thấy khỏe rồi</p> <p><input type="checkbox"/> Muốn điều trị theo cách khác</p> <p><input type="checkbox"/> Bị ốm</p> <p><input type="checkbox"/> Tác dụng phụ</p>                      |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           | <p>Khi nào bắt đầu thực hiện?</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
| <p>Yếu tố kinh tế, xã hội</p> <p><input type="checkbox"/> Đi lại xa, khó khăn</p> <p><input type="checkbox"/> Đi làm ăn xa</p> <p><input type="checkbox"/> Không có người thân hỗ trợ</p> <p><input type="checkbox"/> Bị bắt (đi tù, cai nghiện)</p> |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           | <p>Ai hỗ trợ?</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
| <p>Yếu tố cảm xúc, tâm thần kinh</p> <p><input type="checkbox"/> Buồn chán/trầm cảm/căng thẳng</p> <p><input type="checkbox"/> Mặc cảm và sợ bị kỳ thị</p>                                                                                           |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |

**Buổi tư vấn tăng cường tuân thủ điều trị lần 2 (sau buổi tư vấn lần đầu 1 tháng):**

Ngày:...../...../.....Có người hỗ trợ điều trị tham gia: ☐ Có ☐ Không

Mức TTĐT sau tư vấn tăng cường lần 1: ☐ Tốt (>95%) ☐ Không tốt (<95%)

Nếu BN tuân thủ không tốt, nêu lý do và giải pháp:

| Lý do tuân thủ điều trị không tốt | Các giải pháp |
|-----------------------------------|---------------|
|                                   |               |

**Buổi tư vấn tăng cường tuân thủ điều trị lần 3 (sau buổi tư vấn lần thứ hai 1 tháng):**

Ngày: ...../...../.....Có người hỗ trợ điều trị tham gia: ☐ Có  
☐ Không

Mức TTĐT sau buổi tư vấn tăng cường lần 2: ☐ Tốt (> 95%)  
☐ Không tốt (< 95%)

Nếu BN tuân thủ không tốt, nêu lý do và giải pháp:

| Lý do tuân thủ điều trị không tốt | Các giải pháp |
|-----------------------------------|---------------|
|                                   |               |

**Mức tuân thủ của bệnh nhân sau 3 lần tư vấn:** ☐ Tốt (>95%)  
☐ Không tốt (<95%)

Có thực hiện XN lại tải lượng HIV không? ☐ Có ☐ Không

Ngày lấy mẫu: \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_ Kết quả: ..... bs/ml

Nếu NB tuân thủ **không tốt**: yếu tố quan trọng nhất khiến bệnh nhân chưa tuân thủ tốt (chọn 1):

☐ Hành vi ☐ Nhận thức ☐ Cảm xúc ☐ Tình trạng kinh tế, xã hội

Có tiếp tục tư vấn tăng cường tuân thủ điều trị hay không? ☐ Có ☐ Không

*(Nếu có thì dùng một phiếu mới)*

**Xét nghiệm HIV kháng thuốc:** ☐ Có ☐ Không



Ngày thực hiện: ...../...../.....

Kết quả: ☐ Không kháng phác đồ hiện tại

☐ Kháng phác đồ hiện tại (cụ thể: .....)

**Quyết định lâm sàng:**

Giữ nguyên phác đồ điều trị ☐

Chuyển sang phác đồ bậc 2 ☐ Ngày bắt đầu: \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_

Phác đồ thuốc bậc 2 (hoặc 3): \_\_\_\_\_

Cán bộ tư vấn

Ngày ...../...../.....

(ký, ghi rõ họ tên)

### Phụ lục 3

## KẾT QUẢ XÉT NGHIỆM GENE KHÁNG THUỐC HIV

### Thông tin bệnh nhân

Tên:

Giới:

Ngày/tháng/năm sinh:

Mã bệnh nhân:

Ngày làm xét nghiệm TL HIV: Kết quả TL HIV: \_\_\_\_\_copies/mL

Phác đồ điều trị ARV: \_\_\_\_\_

### Kết quả Xét nghiệm gene kháng thuốc

Ngày nhận mẫu:

Loại mẫu:

Ngày làm xét nghiệm:

Mã số mẫu (Lab ID):

Máy giải trình tự:

Phương pháp giải trình tự: ☐Sanger ☐NGS

### Kết quả:

| Đột biến kháng thuốc nhóm NRTI  | V75VM, M184V, T215TFIS                                                              | Đột biến kháng thuốc nhóm PI    |                          |
|---------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------|--------------------------|
| Mức độ kháng thuốc nhóm NRTI    | ABC - Kháng thấp<br>AZT- Kháng cao<br>FTC- Kháng cao<br>3TC- Kháng cao<br>TDF- Nhạy | Mức độ kháng thuốc nhóm PI      | ATV/r<br>DRV/r<br>LPV/r  |
| Đột biến kháng thuốc nhóm NNRTI |                                                                                     | Đột biến kháng thuốc nhóm INSTI |                          |
| Mức độ kháng thuốc nhóm NNRTI   | EFV<br>NVP                                                                          | Mức độ kháng thuốc nhóm INSTI   | BIC<br>CAB<br>DTG<br>RAL |

Phân tích kháng thuốc HIV: Cơ sở dữ liệu HIV kháng thuốc của Đại học Stanford

(Phiên bản: )

**Ghi chú/ Khuyến nghị:**

.....

.....

.....

.....

.....

.....

Ngày .....tháng.....năm .....

Người làm xét nghiệm  
Ký tên

Trưởng khoa xét nghiệm  
Ký tên

### Bảng chấm điểm đột biến (Tùy chọn)

Điểm đột biến kháng thuốc nhóm NRTI

| Đột biến | ABC | AZT | FTC | 3TC | TDF |
|----------|-----|-----|-----|-----|-----|
|          |     |     |     |     |     |
|          |     |     |     |     |     |
|          |     |     |     |     |     |
| Tổng     |     |     |     |     |     |

Điểm đột biến kháng thuốc nhóm NNRTI

| Đột biến | NVP | EFV |
|----------|-----|-----|
|          |     |     |
|          |     |     |
|          |     |     |
| Tổng     |     |     |

Điểm đột biến kháng thuốc nhóm PI

| Đột biến | ATV/r | DRV/r | LPV/r |
|----------|-------|-------|-------|
|          |       |       |       |
|          |       |       |       |
|          |       |       |       |
| Tổng     |       |       |       |

Điểm đột biến kháng thuốc nhóm INSTI

| Đột biến | BIC | CAB | DTG | RAL |
|----------|-----|-----|-----|-----|
|          |     |     |     |     |
|          |     |     |     |     |
|          |     |     |     |     |
| Tổng     |     |     |     |     |

