

**CẨM NANG
HƯỚNG DẪN SỬ DỤNG
THUỐC ĐIỀU TRỊ HIV/AIDS**

TRƯỜNG ĐẠI HỌC DƯỢC HÀ NỘI
TRUNG TÂM QUỐC GIA VỀ
THÔNG TIN THUỐC VÀ THEO DÕI
PHẢN ỨNG CÓ HẠI CỦA THUỐC

CỤC PHÒNG, CHỐNG HIV/AIDS

CẨM NANG HƯỚNG DẪN SỬ DỤNG THUỐC ĐIỀU TRỊ HIV/AIDS

NHÀ XUẤT BẢN THANH NIÊN
HÀ NỘI - 2016

BAN BIÊN SOẠN

*(Theo Quyết định số 134/QĐ-DHN
ngày 12 tháng 03 năm 2015 của Hiệu trưởng
Trường Đại học Dược Hà Nội)*

CHỦ BIÊN

PGS. TS. Bùi Đức Dương
Cục Phòng, chống HIV/AIDS;

PGS. TS. Đào Thị Vui
Trường Đại học Dược Hà Nội;

BAN BIÊN SOẠN

GS. TS. Hoàng Thị Kim Huyền
Trường Đại học Dược Hà Nội;

PGS. TS. Vũ Thị Ngọc Thanh
Trường Đại học Y Hà Nội;

PGS. TS. Nguyễn Trọng Thông
Trường Đại học Y Hà Nội;

PGS. TS. Nguyễn Hoàng Anh
Trung tâm DI&ADR Quốc gia;

TS. Đỗ Thị Nhàn
Cục Phòng, chống HIV/AIDS;

TS. Phạm Thanh Thủy
Bệnh viện Bạch Mai;

TS. Nguyễn Thùy Dương
Trường Đại học Dược Hà Nội;

ThS. Nguyễn Quốc Thái

Bệnh viện Bạch Mai;

ThS. Nguyễn Phương Thúy

Trung tâm DI&ADR Quốc gia;

DS. Phạm Lan Hương

Cục Phòng, chống HIV/AIDS;

DS. Trần Ngân Hà

Trung tâm DI&ADR Quốc gia.

THƯ KÝ BIÊN SOẠN

DS. Trần Thúy Ngân

Trung tâm DI&ADR Quốc gia.

LỜI NÓI ĐẦU

Tại Việt Nam, từ ca nhiễm HIV đầu tiên được phát hiện vào năm 1990, đại dịch HIV/AIDS đang ngày càng lan rộng. Số bệnh nhân bị nhiễm loại virus nguy hiểm này ngày một tăng, dẫn tới nhu cầu điều trị HIV/AIDS cũng có xu hướng tăng theo. Hiện nay, tất cả các tỉnh, thành phố trong cả nước đều đã triển khai chương trình điều trị HIV/AIDS bằng thuốc kháng retrovirus (thuốc ARV). Thuốc ARV giúp cứu sống và cải thiện cuộc sống cho bệnh nhân HIV/AIDS. Tuy nhiên, trong quá trình sử dụng vẫn xảy ra các vấn đề liên quan đến an toàn thuốc, đặc biệt là các phản ứng có hại. Các phản ứng này nếu xảy ra sẽ ảnh hưởng đến tuân thủ điều trị của người bệnh, dẫn tới thất bại điều trị, trong một số trường hợp nghiêm trọng có thể đe dọa tính mạng, làm giảm chất lượng cuộc sống của người bệnh. Vì vậy, việc sử dụng thuốc an toàn, hợp lý cho người bệnh trong điều trị HIV/AIDS luôn được coi là một trong những mục tiêu quan trọng của Chương trình Phòng, chống HIV/AIDS.

Được sự hỗ trợ của Dự án “Hỗ trợ Hệ thống Y tế” do Quỹ Toàn cầu phòng chống AIDS, Lao và Sốt rét tài trợ, nhóm chuyên gia có nhiều kinh nghiệm từ các cơ sở đào tạo, thực hành trong lĩnh vực Y-Dược và điều trị HIV/AIDS đã biên soạn và hoàn thiện cuốn Cẩm nang Hướng dẫn sử dụng thuốc điều trị HIV/AIDS. Cẩm nang được xây dựng chủ yếu dựa trên các tài liệu tham khảo thông tin thuốc chính thống và các hướng dẫn hiện hành về quản lý, điều trị và chăm sóc HIV/AIDS trong nước và quốc tế. Nội dung của cuốn Cẩm nang bao gồm các phần: phần đại cương về

điều trị HIV/AIDS, phần các chuyên luận thuốc với 22 chuyên luận thuốc ARV và 6 chuyên luận thuốc dự phòng và điều trị nhiễm trùng cơ hội, phần chủ đề sử dụng thuốc ARV trên một số đối tượng đặc biệt, phần chủ đề tác dụng không mong muốn và tương tác của thuốc ARV. Nhóm biên soạn hy vọng cuốn Cẩm nang này sẽ là tài liệu tra cứu hữu ích cho các thầy thuốc và cán bộ y tế ở các tuyến y tế trong công tác quản lý, chăm sóc và điều trị HIV/AIDS.

Do đây là lần biên soạn đầu tiên nên tài liệu chắc chắn sẽ không tránh khỏi thiếu sót. Nhóm tác giả rất mong nhận được góp ý quý báu từ các quý đồng nghiệp để tài liệu có thể hoàn thiện tốt hơn trong lần xuất bản tiếp theo. Mọi ý kiến góp ý xin gửi về:

Thường trực Ban biên soạn tại Trung tâm Quốc gia về Thông tin thuốc và Theo dõi phản ứng có hại của thuốc, Trường Đại học Dược Hà Nội, 13-15 Lê Thánh Tông, Hoàn Kiếm, Hà Nội, hoặc Cục Phòng, chống HIV/AIDS-Bộ Y tế, 135/3 Núi Trúc, Ba Đình, Hà Nội.

Xin trân trọng cảm ơn!

Các tác giả

MỤC LỤC

DANH MỤC CHỮ VIẾT TẮT

PHẦN 1. ĐẠI CƯƠNG VỀ ĐIỀU TRỊ HIV/AIDS

1.1. Lịch sử phát triển liệu pháp điều trị HIV/AIDS trên thế giới và Việt Nam	17
1.1.1. Điều trị kháng HIV trên thế giới	17
1.1.2. Điều trị kháng HIV tại Việt Nam	19
1.2. Thuốc điều trị HIV/AIDS	20
1.2.1. Phân loại	20
1.2.2. Cơ chế tác dụng.....	23
1.3. Mục đích và nguyên tắc điều trị ARV.....	24
1.3.1. Mục đích điều trị ARV	24
1.3.2. Nguyên tắc điều trị ARV.....	25
1.4. Một số vấn đề cần lưu ý trong điều trị ARV	25
1.4.1. Tuân thủ điều trị.....	25
1.4.2. Kháng thuốc	26
1.4.3. Độ tính của thuốc ARV.....	27
1.4.4. Tương tác thuốc.....	28

PHẦN 2. CÁC THUỐC ĐIỀU TRỊ HIV/AIDS

2.1. Nhóm ức chế enzym sao chép ngược tương tự nucleosid và nucleotid (NRTI)	30
------------------------------------------------------------------------------------	----

2.1.1. <i>Abacavir</i>	30
2.1.2. <i>Lamivudin</i>	37
2.1.3. <i>Tenofovir</i>	47
2.1.4. <i>Zidovudin</i>	53
2.1.5. <i>Emtricitabin</i>	65
2.1.6. <i>Stavudin</i>	75
2.2. Nhóm ức chế enzym sao chép ngược không có cấu trúc nucleosid (NNRTI).....	78
2.2.1. <i>Efavirenz</i>	78
2.2.2. <i>Nevirapin</i>	84
2.2.3. <i>Etravirin</i>	91
2.2.4. <i>Rilpivirin</i>	96
2.3. Nhóm ức chế enzym protease (PI).....	103
2.3.1. <i>Atazanavir</i>	103
2.3.2. <i>Ritonavir</i>	110
2.3.3. <i>Lopinavir và ritonavir</i>	118
2.3.4. <i>Cobicistat</i>	126
2.3.5. <i>Darunavir</i>	131
2.3.6. <i>Fosamprenavir</i>	137
2.3.7. <i>Saquinavir</i>	146
2.3.8. <i>Tipranavir</i>	154
2.4. Nhóm ức chế enzym tích hợp (INSTI).....	166
2.4.1. <i>Elvitegravir</i>	166
2.4.2. <i>Dolutegravir</i>	178
2.4.3. <i>Raltegravir</i>	183

2.5. Nhóm ức chế xâm nhập và ức chế hòa màng (EI&FI).....	190
2.5.1. <i>Maraviroc</i>	191

PHẦN 3. MỘT SỐ THUỐC DỰ PHÒNG VÀ ĐIỀU TRỊ NHIỄM TRÙNG CƠ HỘI

3.1. Co-trimoxazol	197
3.2. Thuốc điều trị dự phòng lao - Isoniazid	205
3.3. Thuốc điều trị bệnh do nấm	214
3.3.1. <i>Amphotericin B</i>	214
3.3.2. <i>Fluconazol</i>	222
3.3.3. <i>Itraconazol</i>	229
3.4. Thuốc điều trị bệnh do virus - Aciclovir	237

PHẦN 4. SỬ DỤNG THUỐC ĐIỀU TRỊ HIV/AIDS Ở MỘT SỐ ĐỐI TƯỢNG ĐẶC BIỆT

4.1. Sử dụng thuốc điều trị HIV ở phụ nữ mang thai và cho con bú.....	246
4.2. Sử dụng thuốc điều trị HIV ở trẻ em.....	257
4.3. Sử dụng thuốc điều trị HIV ở bệnh nhân HIV mắc lao	264
4.4. Sử dụng thuốc điều trị HIV ở bệnh nhân suy gan và đồng nhiễm HBV, HCV	267
4.5. Sử dụng thuốc điều trị HIV ở bệnh nhân suy thận	271

PHẦN 5. XỬ TRÍ TÁC DỤNG KHÔNG MONG MUỐN CỦA THUỐC ĐIỀU TRỊ HIV/AIDS

5.1. Yếu tố nguy cơ	276
5.2. Những ADR thường gặp	277
5.3. Tư vấn về các ADR	278
5.4. Xét nghiệm theo dõi các ADR	295
5.5. Thay đổi thuốc ARV do ADR.....	296
5.6. Kiểm soát các ADR.....	303

PHẦN 6. TƯƠNG TÁC THUỐC CỦA THUỐC ARV VÀ CÁCH XỬ TRÍ

6.1. Các thuốc không nên phối hợp với thuốc ARV	314
6.2. Tương tác thuốc giữa nhóm NNRTI và nhóm PI	317
6.3. Tương tác thuốc giữa nhóm NRTI và các thuốc khác	319
6.4. Tương tác thuốc giữa nhóm NNRTI và các thuốc khác	323
6.5. Tương tác thuốc giữa nhóm PI và các thuốc khác	338

TÀI LIỆU THAM KHẢO

DANH MỤC CÁC CHỮ VIẾT TẮT

3TC	Lamivudin
ABC	Abacavir
ADN	Acid deoxyribonucleic
ADR	Phản ứng có hại của thuốc (Adverse drug reaction)
AIDS	Hội chứng suy giảm miễn dịch mắc phải ở người (Acquired immune deficiency syndrome)
ALT	Alanine Amino Transferase
APV	Amprenavir
ARN	Acid ribonucleic
ARV	Kháng retrovirus (Anti-Retro-Viral)
AST	Aspartate Amino Transferase
ATV	Atazanavir
ATV/r	Atazanavir/ritonavir
AUC	Diện tích dưới đường cong biến thiên nồng độ thuốc trong máu theo thời gian
AZT	Zidovudin
BMI	Chỉ số khối cơ thể
CK	Creatinin kinase

ClCr	Độ thanh thải creatinin
COBI	Cobicistat
CPK	Creatine phosphokinase
CTM	Công thức máu
d4T	Stavudin
ddC	Zalcitabin
ddI	Didanosin
DLV	Delavirdin
DRV	Darunavir
DTG	Dolutegravir
ECG	Điện tâm đồ
EFV	Efavirenz
eGFR	Độ lọc cầu thận
EI	Thuốc ức chế đồng thụ thể (entry inhibitor)
ELV	Elvitegravir
ENF	Enfuvirtid
ETR	Etravirin
ETV	Etravirin
EVG	Elvitegravir
FDA	Cơ quan Quản lý Thực phẩm và Dược phẩm Hoa Kỳ

FPV	Fosamprenavir
FTC	Emtricitabin
GGT	Gamma-glutamyltransferase
HAART	Phác đồ kháng retrovirus hiệu lực cao (Highly active antiretroviral therapy)
HBV	Virus viêm gan B
HCV	Virus viêm gan C
HDL	Lipoprotein tỷ trọng cao (high-density lipoprotein)
HIV	Virus gây suy giảm miễn dịch ở người (Human immunodeficiency virus)
IDV	Indinavir
INH	Isoniazid
INSTI	Chất ức chế enzym tích hợp của HIV (integrase strand transfer inhibitor)
IRS	Hội chứng phục hồi miễn dịch (Immune Reconstitution Syndrome)
LDL	Lipoprotein tỷ trọng thấp (low-density lipoprotein)
LPV	Lopinavir
LPV/r	Lopinavir/ritonavir
MVC	Maraviroc
NFV	Nelfinavir

NNRTI	Nhóm ức chế enzym sao chép ngược không có cấu trúc nucleosid (non-nucleoside reverse transcriptase inhibitor)
NRTI	Nhóm ức chế enzym sao chép ngược tương tự nucleosid và nucleotid (nucleoside reverse transcriptase inhibitor)
NVP	Nevirapin
PI	Thuốc ức chế protease (protease inhibitor)
PT	Thời gian prothrombin
QT	Khoảng QT
RAL	Raltegravir
RPV	Rilpivirin
RTV	Ritonavir
SJS	Hội chứng Stevens-Johnson (Stevens-Johnson syndrome)
SQV	Saquinavir
TDF	Tenofovir
TEN	Hoại tử biểu bì nhiễm độc (Toxic epidermal necrolysis)
TKTW	Thần kinh trung ương
TPV	Tipranavir
ZDV	Zidovudin

PHẦN 1

ĐẠI CƯƠNG VỀ ĐIỀU TRỊ HIV/AIDS

1.1. LỊCH SỬ PHÁT TRIỂN LIỆU PHÁP ĐIỀU TRỊ HIV/AIDS TRÊN THẾ GIỚI VÀ VIỆT NAM

1.1.1. ĐIỀU TRỊ KHÁNG HIV TRÊN THẾ GIỚI

Từ trường hợp nhiễm HIV đầu tiên được phát hiện vào năm 1981 đến nay, loài người đã phải đối mặt với một đại dịch hết sức nguy hiểm mà hậu quả của nó không chỉ một quốc gia, một châu lục mà tất cả các nước trên thế giới đã và đang gánh chịu.

Năm 1985, thuốc điều trị HIV đầu tiên được phát triển và đưa vào thử nghiệm lâm sàng là azidothymidin (AZT, sau này gọi là zidovudin) - một dẫn chất thuộc nhóm ức chế enzym sao chép ngược tương tự nucleosid (NRTI). Mặc dù vẫn còn những hạn chế và tác dụng phụ (như giảm bạch cầu, thiếu máu, viêm cơ, buồn nôn và nôn), AZT đã được phê duyệt vào năm 1987 để điều trị cho những bệnh nhân nhiễm HIV mức độ nặng. Sau đó một thời gian ngắn, 3 thuốc điều trị HIV thuộc nhóm NRTI tiếp tục được phê duyệt là zalcitabin (ddC), didanosin (ddI) và stavudin (d4T). Các thuốc này đều có những độc tính riêng và hiện nay không còn được sử dụng rộng rãi.

Năm 1995, việc nghiên cứu ra lamivudin (3TC) đã đem đến một bước tiến mới trong điều trị HIV/AIDS. Trong khi sự kháng thuốc diễn ra nhanh chóng với các liệu

pháp đơn trị liệu, lamivudin đã có tác dụng hiệp đồng với các nucleosid khác và khả năng dung nạp tương đối tốt. Tuy nhiên, vẫn không có phối hợp kép nào có thể kiểm soát lây nhiễm HIV được lâu dài.

Bước tiến tiếp theo trong liệu pháp điều trị HIV là sự phát triển của các thuốc thuộc nhóm ức chế enzym sao chép ngược không có cấu trúc nucleosid (NNRTI) và nhóm ức chế enzym protease (PI), cả hai nhóm này đều tác động trực tiếp lên HIV. Nevirapin là thuốc thuộc nhóm NNRTI đầu tiên được phê duyệt vào năm 1996. Sự kháng thuốc phát triển nhanh chóng nếu chỉ sử dụng nevirapin đơn trị liệu hoặc như 1 thuốc thêm vào sau một liệu pháp thất bại điều trị. Tuy nhiên, khi kết hợp nevirapin với 2 thuốc thuộc nhóm NNRT thành phác đồ phối hợp 3 thuốc thì đem lại hiệu quả điều trị mong muốn. Các thử nghiệm đầu tiên chứng minh hiệu quả này được thực hiện tại Ý, Hà Lan, Canada và Úc. Nghiên cứu đã cho thấy phác đồ phối hợp 3 thuốc đã ức chế hoàn toàn và vượt trội hơn hẳn so với phác đồ phối hợp 2 nucleosid. Thuốc đầu tiên thuộc nhóm ức chế enzym protease được phê duyệt là saquinavir (1995), tiếp đến là indinavir (1996) đã làm thay đổi đáng kể bối cảnh điều trị, mở ra thời kỳ sử dụng phác đồ kháng retrovirus hiệu lực cao (highly active antiretroviral therapy - HAART).

Năm 2002, Tổ chức Y tế thế giới (WHO) đã ban hành Hướng dẫn điều trị HIV/AIDS đầu tiên, trong đó, khuyến cáo sử dụng phác đồ phối hợp 3 thuốc bao gồm 2 thuốc nhóm NRTI và 1 thuốc nhóm NNRTI (hoặc PI), hoặc 3 thuốc nhóm NRTI. Phác đồ ưu tiên trong thời gian này là phác đồ có chứa AZT hoặc d4T. Tuy nhiên, đến năm 2010, Tổ chức Y tế thế giới đã khuyến cáo không sử dụng d4T

trong phác đồ điều trị HIV/AIDS do gây ra những phản ứng có hại nghiêm trọng bao gồm nhiễm toan chuyển hóa lactic, rối loạn phân bố mỡ và bệnh lý thần kinh ngoại vi. Hiện nay, phác đồ điều trị ưu tiên là phác đồ có chứa TDF. Như vậy có thể thấy, việc theo dõi, phát hiện, đánh giá và phòng tránh các phản ứng có hại liên quan tới thuốc ARV có vai trò quan trọng trong việc tăng cường hiệu quả điều trị, tiết kiệm chi phí, ngăn ngừa tình trạng kháng thuốc và góp phần cải thiện chất lượng cuộc sống của người bệnh.

1.1.2. ĐIỀU TRỊ KHÁNG HIV TẠI VIỆT NAM

Điều trị ARV tại Việt Nam bắt đầu được triển khai từ năm 2000 và được mở rộng từ năm 2005 theo khuyến cáo của Tổ chức Y tế thế giới và có sự trợ giúp về thuốc và kỹ thuật của các tổ chức quốc tế như Quỹ hỗ trợ khẩn cấp phòng chống AIDS của Hoa Kỳ, Quỹ Toàn cầu Phòng chống Lao, Sốt rét và HIV và một số tổ chức khác.

Điều trị ARV tại Việt Nam được triển khai theo phương pháp tiếp cận y tế cộng đồng. Theo đó, phác đồ ARV được chuẩn hóa cho những người bệnh bắt đầu điều trị HIV/AIDS và khi thất bại điều trị. Các phác đồ ARV và quy trình quản lý điều trị được Bộ Y tế liên tục cập nhật theo khuyến cáo của Tổ chức Y tế thế giới và tình hình thực tế của quốc gia. Các Hướng dẫn này nhằm mục đích tối đa hiệu quả của điều trị bằng thuốc ARV và giảm nhiễm HIV mới trong cộng đồng.

Trong những năm từ 2005 đến 2009, tiêu chí bắt đầu điều trị ARV là bệnh lý giai đoạn lâm sàng 4 hoặc số CD4 ≤ 200 tế bào/mm³, tức là người bệnh đã ở trong giai đoạn nhiễm HIV tiến triển; phác đồ điều trị ưu tiên là

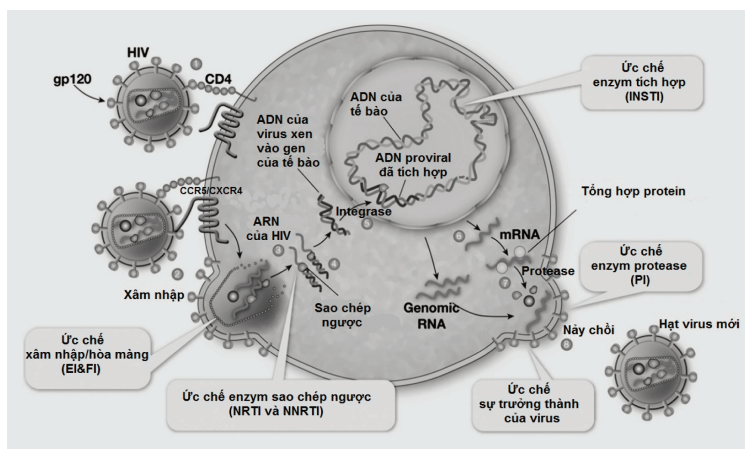
d4T/3TC/NVP là những thuốc có giá thành thấp nhưng có nguy cơ gây độc tính cao (d4T gây bệnh lý thần kinh ngoại vi, rối loạn phân bố mỡ, viêm tụy, nhiễm toan chuyển hóa lactic do độc tính lên ty lạp thể; NVP gây dị ứng, viêm gan). Từ năm 2009 đến 2011, tiêu chí bắt đầu ARV là khi người nhiễm có bệnh lý giai đoạn lâm sàng 3, 4 hoặc số $CD4 \leq 250$ tế bào/ mm^3 , sớm hơn so với năm 2005 nhưng không đáng kể; d4T được thay dần sang AZT, một thuốc trong nhóm NRTI tương tự thymidin, ít gây độc tính với ty lạp thể hơn so với d4T nhưng lại có nguy cơ gây thiếu máu. Từ năm 2011, người nhiễm HIV được bắt đầu điều trị ARV khi có bệnh lý giai đoạn lâm sàng 3 hoặc 4, hoặc số $CD4 \leq 350$ tế bào/ mm^3 , tức là ở giai đoạn nhiễm HIV tiến triển; phác đồ chính bao gồm các thuốc TDF/3TC/EFV là những thuốc ít độc tính hơn so với các phác đồ trước và có thể sử dụng viên phối hợp một lần một ngày, thuận lợi cho việc tuân thủ điều trị của người bệnh. Năm 2015, điều trị ARV được bắt đầu sớm hơn, khi người nhiễm có số $CD4 \leq 500$ tế bào/ mm^3 và điều trị không phụ thuộc CD4 cho các nhóm đối tượng có nguy cơ lây truyền HIV cao trong cộng đồng (gái mại dâm, nam giới có quan hệ đồng tính, người nhiễm trong cặp dị nhiễm). Tiêu chí bắt đầu điều trị ARV cũng như phác đồ điều trị sẽ còn tiếp tục được cập nhật cùng với sự phát triển của y học về HIV, việc phát minh các thuốc ARV hiệu quả, an toàn hơn, và kinh nghiệm quản lý chăm sóc và điều trị HIV của ngành y tế Việt Nam.

1.2. THUỐC ĐIỀU TRỊ HIV/AIDS

1.2.1. PHÂN LOẠI

Trong cơ thể người, HIV xâm nhiễm và nhân lên chủ

yếu trong các tế bào lympho TCD4 (gọi tắt là CD4). Chu trình của HIV trong tế bào vật chủ bao gồm các bước: 1) Xâm nhập vào tế bào; 2) Sao chép ngược từ ARN thành ADN; 3) Tích hợp vào bộ gen của tế bào vật chủ; 4) Sao chép và dịch mã gen của virus; và 5) Tổ hợp virus và nảy chồi từ tế bào nhiễm và tiếp tục xâm nhiễm các tế bào khác. Mỗi bước trong chu trình của HIV đều có sự tham gia của các cấu trúc và/hoặc enzym của virus và các cấu trúc của tế bào như thụ thể CD4 và đồng thụ thể CCR5/CXCR4 của tế bào, enzym sao chép ngược, enzym tích hợp, enzym protease của virus.



Hình 1.1. Đích tác dụng của thuốc ARV lên chu trình nhân bản của HIV

Hiện nay trên thế giới có 5 nhóm thuốc ARV được phân chia theo tác động của chúng lên những bước khác nhau trong chu trình nhân bản của HIV trong tế bào vật chủ (hình 1.1), bao gồm:

- Nhóm ức chế enzym sao chép ngược tương tự nucleosid và nucleotid (NRTI).

- Nhóm ức chế enzym sao chép ngược không có cấu trúc nucleosid (NNRTI).
- Nhóm ức chế enzym protease (PI).
- Nhóm ức chế enzym tích hợp (INSTI).
- Nhóm ức chế xâm nhập và ức chế hòa màng (EI&FI).

Phân loại các thuốc điều trị HIV/AIDS được tổng hợp trong bảng 1.1. Các thuốc này được sản xuất dưới dạng các hoạt chất đơn độc hoặc phối hợp thuốc liều cố định bao gồm 2-3 loại thuốc trong một viên.

Bảng 1.1. Phân loại thuốc trị nhiễm HIV/AIDS

Nhóm	Thuốc	Viết tắt
Nhóm ức chế enzym sao chép ngược tương tự nucleosid và nucleotid (NRTI)	<i>Abacavir</i> Didanosin Emtricitabin Lamivudin Stavudin Tenofovir Zalcitabin Zidovudin	ABC ddI FTC 3TC d4T TDF ddC AZT
Nhóm ức chế enzym sao chép ngược không có cấu trúc nucleosid (NNRTI)	Delavirdin Efavirenz Etravirin Nevirapin Rilpivirin	DLV EFV ETR NVP RPV

Nhóm	Thuốc	Viết tắt
Nhóm ức chế enzym protease (PI)	Amprenavir Atazanavir Cobisistat Darunavir Fosamprenavir Indinavir Lopinavir/ritonavir Nelfinavir Ritonavir Saquinavir Tipranavir	APV ATV CoBI DRV FPV IDV LPV/r NFV RTV SQV TPV
Nhóm ức chế enzym tích hợp (INSTI)	Raltegravir Dolutegravir Elvitegravir	RAL DTG EVG
Nhóm ức chế xâm nhập và ức chế hòa màng (EI&FI)	Maraviroc Enfuvirtid	MVC ENF

Ghi chú: Các thuốc in nghiêng đậm đang được sử dụng trong Chương trình phòng, chống HIV/AIDS tại Việt Nam.

1.2.2. CƠ CHẾ TÁC DỤNG

- Các NRTI ức chế enzym sao chép ngược bằng cách gắn các nucleic giả vào ADN của virus mới được tạo thành làm dây ADN đó không thể kéo dài. Cụ thể, các NRTI là dẫn xuất của pyrimidin hoặc purin khi được hoạt hóa (bởi enzym của virus) trở thành dạng 5'-triphosphat cạnh tranh với enzym sao chép ngược trong chuỗi ADN của virus làm ngừng kéo dài chuỗi ADN này.

- Các NNRTI ức chế enzym sao chép ngược bằng cách gắn trực tiếp vào enzym sao chép ngược tại vị trí xúc tác làm virus không thể trưởng thành và không có khả năng gây nhiễm.

- Các PI ức chế sự trưởng thành của virus. Do protease tác dụng ở giai đoạn cuối của chu kỳ phát triển của virus nên PI ức chế sự sao chép của HIV của bất cứ tế bào bị nhiễm nào và ở bất cứ giai đoạn nào của chu kỳ. Trái lại NRTI chỉ tác dụng ở giai đoạn trước khi hình thành và gắn dây ADN của virus vào ADN vật chủ.

- Các INSTI ức chế enzym integrase - enzym tích hợp ADN của virus vào ADN của tế bào vật chủ, do đó ngăn cản quá trình sao chép tạo ra virus mới.

- Chất ức chế xâm nhập (maraviroc) gắn chọn lọc vào thụ thể CCR5 trên màng tế bào vật chủ và ngăn cản tương tác giữa glycoprotein 120 của HIV-1 với CCR5, do đó, ngăn cản sự xâm nhập của HIV vào tế bào vật chủ.

- Chất ức chế hòa màng (enfuvirtid) ngăn cản bước thứ 2 trong con đường hòa màng bằng cách gắn vào vùng HR1 của glycoprotein 41 (gp41) và ngăn cản tương tác giữa HR1 và HR2, do đó ngăn cản sự thay đổi về hình dạng của gp41 để hoàn thành bước cuối cùng của quá trình hòa màng.

1.3. MỤC ĐÍCH VÀ NGUYÊN TẮC ĐIỀU TRỊ ARV

1.3.1. MỤC ĐÍCH ĐIỀU TRỊ ARV

Điều trị thuốc ARV là việc sử dụng các thuốc kháng HIV (thuốc ARV) với mục đích:

- Ức chế tối đa và lâu dài quá trình nhân bản của virus.
- Phục hồi chức năng miễn dịch, giảm nguy cơ mắc và tử vong do các bệnh nhiễm trùng cơ hội và các bệnh lý liên quan đến HIV, cải thiện chất lượng sống và khả năng sống sót của người nhiễm HIV.
- Giảm sự lây truyền HIV cho cộng đồng qua tất cả các đường lây, bao gồm lây truyền từ mẹ sang con, lây qua đường tình dục và qua tiêm chích ma túy.

1.3.2. NGUYÊN TẮC ĐIỀU TRỊ ARV

- Mỗi phác đồ điều trị phải có ít nhất 3 thuốc ARV để bảo đảm hiệu lực ức chế virus và giảm nguy cơ kháng thuốc (Phác đồ kháng retrovirus hiệu lực cao - HAART).
- Người nhiễm HIV cần được điều trị ARV sớm nhất có thể, theo tiêu chí điều trị của quốc gia, để có hiệu quả cao nhất trong việc phục hồi miễn dịch và giảm lây truyền HIV trong cộng đồng.
- Người nhiễm HIV cần được điều trị ARV suốt đời, phải tuân thủ điều trị đầy đủ và được theo dõi trong suốt quá trình điều trị.

1.4. MỘT SỐ VẤN ĐỀ CẦN LƯU Ý TRONG ĐIỀU TRỊ ARV

1.4.1. TUÂN THỦ ĐIỀU TRỊ

Đối với điều trị ARV, cần thiết phải duy trì tuân thủ điều trị để ức chế sự nhân lên của virus và cải thiện kết quả miễn dịch học và lâm sàng, đồng thời giảm nguy cơ xuất hiện kháng thuốc ARV và giảm nguy cơ lây truyền HIV.

Nhiều yếu tố có thể ảnh hưởng đến sự tuân thủ điều trị của người bệnh, trong đó yếu tố về thuốc có thể bao gồm tác dụng không mong muốn, tính chất phức tạp của phác đồ, gánh nặng do phải uống nhiều thuốc và những hạn chế về ăn uống. Thiếu thông tin hoặc chỉ dẫn rõ ràng về thuốc, hiểu biết hạn chế về quá trình nhiễm HIV và điều trị cùng với các tác dụng không mong muốn đều có thể là các rào cản đối với tuân thủ điều trị ARV. Vì vậy, cần cung cấp thông tin cơ bản về HIV, các thuốc ARV đang sử dụng, các tác dụng không mong muốn có thể có, quy trình theo dõi điều trị HIV và vấn đề tuân thủ điều trị ARV cho mỗi người bệnh.

Một số nhóm đối tượng cần lưu ý hỗ trợ tuân thủ đặt biệt như phụ nữ mang thai, trẻ vị thành niên, trẻ em, người có biểu hiện rối loạn về sức khỏe tâm thần, rối loạn do sử dụng các chất gây nghiện, sử dụng rượu cần có sự hỗ trợ đặc biệt từ gia đình, bạn bè, người thân. Những người hỗ trợ tuân thủ cho nhóm đối tượng đặc biệt này cần được tư vấn về các thuốc điều trị, cách dùng thuốc và hỗ trợ người bệnh đi tái khám đúng hẹn để tránh gián đoạn điều trị.

1.4.2. KHÁNG THUỐC

HIV có thể kháng lại các thuốc NRTI sau một thời gian điều trị, nhất là khi các phác đồ điều trị chỉ có 1 - 2 thuốc; các đột biến kháng thuốc có thể tích lũy theo thời gian nếu phác đồ thuốc đã bị kháng không được thay sớm sang phác đồ có hiệu quả. Kháng một thuốc NRTI có thể dẫn đến kháng chéo các thuốc khác cùng nhóm, và việc lựa chọn phác đồ tiếp theo sẽ phải xem xét vấn đề này; xét nghiệm kiểu gen virus là cách tốt nhất để xác định tính kháng của virus và lựa chọn phác đồ bậc hai.

Kháng NNRTI thường xuất hiện sớm, khi sử dụng trong phác đồ không đầy đủ (phác đồ 1 - 2 thuốc, dự phòng lây truyền mẹ - con bằng một thuốc NVP); kháng một trong hai thuốc NVP hoặc EFV dẫn đến kháng với thuốc còn lại. ETR chỉ bị kháng khi virus có nhiều đột biến kháng NNRTI, và có thể sử dụng trong trường hợp các thuốc NVP/EFV đã bị đề kháng.

Các thuốc PI có rào cản kháng thuốc cao nên kháng PI thường xảy ra muộn, khi virus tích lũy các đột biến chính với thuốc.

Kháng thuốc INSTI xuất hiện khi virus có đột biến ở gen mã hóa enzym tích hợp, có kháng chéo giữa RAL và ELV.

Đột biến gen mã hóa glycoprotein vỏ virus gp41 có thể gây kháng ENF.

1.4.3. ĐỘC TÍNH CỦA THUỐC

Độc tính của nhóm NRTI: suy thận (TDF), thiếu máu (AZT), quá mẫn (ABC); d4T là thuốc gây các độc tính nặng như rối loạn phân bố mỡ, bệnh lý thần kinh ngoại vi, nhiễm toan chuyển hóa lactic, và hiện chỉ còn được sử dụng ở một số rất ít trường hợp.

Độc tính của nhóm NNRTI: dị ứng, thường gặp nhất là với NVP; độc tính với gan cũng thường liên quan đến NVP và gặp ít hơn với EFV. EFV có thể gây tác dụng phụ trên hệ thần kinh trung ương.

Độc tính của nhóm PI: rối loạn tiêu hóa (tiêu chảy, buồn nôn, nôn), vàng da, viêm gan, các rối loạn chuyển hóa (tăng mỡ máu, rối loạn phân bố mỡ, tiểu đường).

Độc tính của nhóm INSTI: ức chế đào thải creatinin tại ống lượn gần của thận, làm tăng nhẹ creatinin huyết thanh nhưng không làm giảm mức lọc cầu thận (ELV và DTG).

Độc tính của nhóm EI&FI: độc tính của MVC bao gồm nhiễm trùng đường hô hấp trên, ho, sốt, phát ban và chóng mặt; độc tính với gan có thể xuất hiện sau phát ban nặng và các biểu hiện dị ứng toàn thân khác (sốt, tăng bạch cầu ái toan).

Thông tin về các tác dụng không mong muốn và độc tính của các nhóm thuốc ARV được trình bày chi tiết trong Phần 5 - “Xử trí tác dụng không mong muốn của thuốc điều trị HIV/AIDS”.

1.4.4. TƯƠNG TÁC THUỐC

Các thuốc nhóm NRTI ít gây tương tác do các thuốc nhóm này thải trừ qua thận và không chuyển hóa qua hệ enzym CYP450. Hai loại tương tác thuốc chủ yếu đối với nhóm thuốc này là: tương tác dược động học dẫn đến giảm hấp thu hoặc thải trừ thuốc và tương tác dược lực học dẫn đến đối kháng tác dụng.

Các thuốc nhóm NNRTI và nhóm PI chuyển hóa qua hệ enzym CYP450 nên có khả năng tương tác với các thuốc khác cũng chuyển hóa qua hệ enzym này. Danh sách một số thuốc chuyển hóa qua CYP450 được liệt kê trong bảng 1.2.

Bảng 1.2. Danh sách một số thuốc chuyển hóa qua CYP450

	CYP1A2	CYP2C19	CYP2D6	CYP3A4
Chất gây cảm ứng	Ritonavir, rifampicin, phenytoin, omeprazol, phenobarbital, nicotin	Rifampin, carbamazepin	Rifampin, phenytoin, phenobarbital, carbamazepin	Efavirenz, nevirapin, rifampin, phenytoin, phenobarbital, carbamazepin, glucocorticoid
Chất gây ức chế	Fluoroquinolon, cimetidin, ticlopidin, fluvoxamin, amiodaron	Cimetidin, ketoconazol, omeprazol, fluoxetin, lansoprazol, paroxetin	Ritonavir, paroxetin, sertraline, fluoxetin, cimetidin, celecoxib, amiodaron, quinidin, methadon	Thuốc nhóm PI (theo thứ tự mức độ gây ức chế: ritonavir, indinavir, nelfinavir, amprenavir, saquinavir), delavirdin, fluconazol, ketoconazol, itraconazol, amiodaron, diltiazem, fluvoxamin, nefazolon, fluoxetin, clarithromycin, erythromycin
Cơ chất	Haloperidol, theophyllin, zileuton, amitriptylin, cyclobenzapin	Nelfinavir, lansoprazol, omeprazol, pantoprazol, diazepam, phenytoin	Metoprolol, carvedilol, codein, dextromethophan, tramadol, venlafaxin	Clarithromycin, cyclosporin, erythromycin, alprazolam, midazolam, triazolam, simvastatin, lovastatin, atorvastatin, nifedipin, nisoldipin, felodipin, nhóm PI, sertraline

Tương tác thuốc cần lưu ý trong điều trị ARV được mô tả chi tiết trong Phần 6 - “Tương tác của thuốc ARV và cách xử trí”.

PHẦN 2

CÁC THUỐC ĐIỀU TRỊ HIV/AIDS

2.1. NHÓM ỨC CHẾ ENZYM SAO CHÉP NGƯỢC TƯƠNG TỰ NUCLEOSID VÀ NUCLEOTID (NRTI)

Cho đến nay, có 8 thuốc điều trị HIV/AIDS thuộc nhóm NRTI đã được nghiên cứu và đưa vào sử dụng, bao gồm: abacavir, didanosin, emtricitabin, lamivudin, stavudin, tenofovir, zalcitabin và zidovudin. Tài liệu này cung cấp các thông tin về dược lý của 6 thuốc (abacavir, emtricitabin, lamivudin, stavudin, tenofovir và zidovudin), trong đó có 4 thuốc đang được sử dụng trong Chương trình phòng, chống HIV/AIDS tại Việt Nam là abacavir, lamivudin, tenofovir và zidovudin để áp dụng trong thực hành lâm sàng.

2.1.1. ABACAVIR

Tên chung quốc tế: Abacavir

Tên viết tắt: ABC

Mã ATC: J05AF06

Tên thương mại

Ziagen (viên nén, hỗn dịch đơn thành phần), Kivexa (ABC/3TC), Epzicom (ABC/3TC), Trizivir (ABC/AZT/3TC).

Dạng thuốc và hàm lượng

Dạng đơn thành phần:

Viên nén 300 mg, hỗn dịch 20 mg/ml (lọ 240 mg).

Dạng phối hợp:

Hai thành phần: viên nén abacavir 600 mg + lamivudin 300 mg; viên nén (phân tán) abacavir 60 mg + lamivudin 30 mg.

Ba thành phần: viên nén abacavir 300 mg + zidovudin 300 mg + lamivudin 150 mg; viên nén (phân tán) abacavir 60 mg + zidovudin 60 mg + lamivudin 30 mg.

Dược lý và cơ chế tác dụng

Abacavir là chất ức chế enzym sao chép ngược tương tự nucleosid. Abacavir không ở dạng hoạt tính mà phải chuyển vào trong tế bào để phosphoryl hóa thành dạng hoạt tính carbovir triphosphat. Cơ chế tác dụng là ức chế cạnh tranh với enzym sao chép ngược, do đó ngăn cản việc nhân lên của virus.

Chỉ định

Điều trị HIV cho người lớn và trẻ em từ 3 tháng tuổi trở lên, phối hợp với các thuốc ARV khác. Hiện tại các phác đồ khuyến cáo đều từ 3 thuốc trở lên (HAART) để ngăn chặn sự kháng thuốc.

Chống chỉ định

Mẫn cảm với abacavir hoặc bất cứ thành phần nào của chế phẩm.

Suy gan vừa đến nặng.

Thận trọng

Cần dừng ngay và ngừng vĩnh viễn abacavir nếu gặp các triệu chứng quá mẫn với chất này. Cần giám sát chặt các triệu chứng quá mẫn trong 2 tháng đầu (mặc dù phản ứng quá mẫn có thể xảy ra bất cứ lúc nào). Phản ứng quá mẫn nghiêm trọng, đôi khi gây tử vong có thể xảy ra liên quan đến kháng nguyên bạch cầu HLA-B*5701. Sàng lọc phát hiện đột biến kháng nguyên này (nếu có thể) trước khi điều trị bằng abacavir. Ngừng thuốc nếu nghi ngờ có phản ứng quá mẫn. Bệnh nhân dùng lại abacavir sau khi ngừng thuốc có nguy cơ gặp phản ứng quá mẫn cao cho dù không gặp trước đó; do đó cần tư vấn người bệnh uống thuốc đều, không ngắt quãng.

Với dạng phối hợp, cần lưu ý thận trọng và chống chỉ định với từng thuốc có trong thành phần công thức phối hợp.

Suy thận:

Không cần hiệu chỉnh liều ở bệnh nhân suy thận nhẹ và vừa nhưng không dùng cho bệnh nhân suy thận giai đoạn cuối. Không dùng dạng phối hợp [Epzicom® (ABC/3TC), Trizivir® (ABC/AZT/3TC)] cho bệnh nhân có độ thanh thải creatinin < 50 ml/phút.

Suy gan:

Thận trọng với những người có yếu tố nguy cơ về bệnh gan. Cần ngừng ngay thuốc nếu có các dấu hiệu của nhiễm toan chuyển hóa hoặc chức năng gan có biểu hiện xấu đi đột ngột không rõ nguyên nhân.

Không dùng cho bệnh nhân suy gan vừa và nặng. Với bệnh nhân suy gan nhẹ (Child-Pugh A, B), có thể dùng 200

mg \times 2 lần/ngày. Trường hợp này nên chọn dạng dung dịch để dễ phân liều. Dạng phối hợp [Epzicom® (ABC/3TC), Trizivir® (ABC/AZT/3TC)]: không dùng cho bệnh nhân ở bất kỳ mức độ suy gan nào.

Liều lượng và cách dùng

Người lớn và trẻ em có cân nặng > 35 kg: 300 mg 2 lần mỗi ngày hoặc 600 mg uống 1 lần/ngày. Uống khi ăn hoặc xa bữa ăn.

Dạng viên phối hợp ABC 600 mg + 3TC 300 mg: nửa viên mỗi lần cách nhau 12 giờ.

Dạng viên ABC 300 mg + AZT 300 mg + 3TC 150 mg: một viên mỗi lần cách nhau 12 giờ.

Trẻ em có cân nặng < 35 kg: Dùng dạng 1 thành phần hoặc dạng phối hợp, uống 2 lần/ngày. Liều tính theo cân nặng như sau:

Thời kỳ mang thai

Các nghiên cứu trên động vật cho thấy độc tính trên sự phát triển của phôi và thai chuột nhưng không ghi nhận độc tính này trên thỏ. Các mô hình nghiên cứu trên động vật đã chỉ ra abacavir có thể gây dị tật thai. Các dữ liệu trên người về độc tính của abacavir sử dụng trong thai kỳ còn hạn chế. Abacavir và/hoặc các chất chuyển hóa có liên quan đã được chỉ ra có thể qua được nhau thai người. Khuyến cáo chỉ sử dụng abacavir cho phụ nữ mang thai nếu lợi ích vượt trội nguy cơ của thuốc.

Rối loạn chức năng ty thể:

Thuốc nucleosid và các thuốc tương tự nucleosid đã được chỉ ra trên *in vitro* và *in vivo* có thể gây ra các mức độ tổn thương ty thể khác nhau. Các trường hợp rối loạn chức năng ty thể đã được ghi nhận trên trẻ nhỏ có HIV (-) có phơi nhiễm với các thuốc tương tự nucleosid trong bào thai và/hoặc sau sinh.

Thời kỳ cho con bú

Nghiên cứu trên chuột cho thấy abacavir và các chất chuyển hóa bài tiết vào sữa. Trên người, abacavir cũng bài tiết vào sữa mẹ. Hiện không có dữ liệu về độ an toàn của abacavir trên trẻ dưới 3 tháng tuổi. Khuyến cáo chỉ sử dụng abacavir cho phụ nữ cho con bú khi lợi ích điều trị vượt trội so với nguy cơ trên trẻ bú mẹ.

Tác dụng không mong muốn (ADR)

Thường gặp, ADR > 1/100

Đau đầu, mệt mỏi, rối loạn tiêu hóa (đau bụng, buồn nôn, nôn). Các phản ứng này thường gặp trong 6 tuần đầu

điều trị hoặc khi điều trị ngắt quãng.

Ít gặp, $1/100 < ADR < 1/1000$

Sốt, ban đỏ, đau khớp, đau cơ, giảm bạch cầu lympho, tăng triglycerid.

Hiếm gặp, $ADR < 1/1000$

Hồng ban đa dạng, hội chứng Stevens-Johnson (SJS) và hoại tử biểu bì nhiễm độc (TEN), phản ứng phản vệ và tử vong. Loạn dưỡng mỡ (tương tự hội chứng Cushing), nhiễm toan chuyển hóa lactic và gan nhiễm mỡ, tăng nguy cơ nhồi máu cơ tim, dị cảm.

Hướng dẫn xử trí ADR

Nếu gặp phản ứng quá mẫn, phải ngừng ngay và ngừng vĩnh viễn ABC vì có thể gây trụy mạch dẫn đến tử vong.

Khi gặp các triệu chứng tiêu hóa (nôn, buồn nôn, đau bụng...), các dấu hiệu liên quan đến gan (gan to, gan nhiễm mỡ), các dấu hiệu thần kinh (kể cả dị cảm), cần theo dõi sát vì có thể diễn biến xấu và tai biến đe dọa tính mạng.

Quá liều và xử trí

Thông tin về độc tính cấp của abacavir còn hạn chế. Liều cấp gây chết trên người chưa được xác định.

Trong trường hợp quá liều abacavir, cần giám sát chặt bệnh nhân và điều trị hỗ trợ chức năng sống. Không có thuốc giải độc đặc hiệu. Còn chưa rõ lọc máu hoặc thẩm phân phúc mạc có loại được abacavir ra khỏi cơ thể hay không.

Tương tác thuốc

Tương tác thuốc cần lưu ý trong điều trị của abacavir được mô tả chi tiết trong Phần 6 - "Tương tác thuốc của thuốc ARV và cách xử trí".

Độ ổn định và bảo quản

Bảo quản ở nhiệt độ phòng (20 - 25°C). Dung dịch uống [Ziagen® (ABC)] có thể để trong tủ lạnh (ngăn mát), không được làm đóng băng.

2.1.2. LAMIVUDIN

Tên chung quốc tế: Lamivudine

Tên viết tắt: 3TC

Tên khác: (-)-2'-Deoxy-3'-thiacytidine; GR-109714X; Lamivudiini; Lamivudina; Lamivudinum; Lamiwudyna; Lavmivudin.

Mã ATC: J05AF05

Tên thương mại

Đơn thành phần: Epivir, Zefdavir, Lamivudin Savi, Larevir.

Phối hợp:

Lamivudin 150 mg + zidovudin 300 mg: Combivir, Lamzidocom, Lazimidin, Lamozyd.

Lamivudin 300 mg + abacavir sulfat 600 mg: Epzicom, Kivexa.

Lamivudin 150 mg + abacavir sulfat 300 mg + zidovudin 300 mg: Trizivir

Lamivudin 150 mg + nevirapin 200 mg + zidovudin 300 mg: Lamzitrio, Efeladin.

Dạng thuốc và hàm lượng

Dạng đơn thành phần:

Viên nén bao phim 150 mg, 300 mg; Dung dịch 10 mg/ml.

Dạng phối hợp:

Viên nén bao phim: Lamivudin 150 mg + zidovudin 300 mg; Lamivudin 300 mg + abacavir sulfat 600 mg; Lamivudin 150 mg + abacavir sulfat 300 mg + zidovudin 300 mg; Lamivudin 150 mg + nevirapin 200 mg + zidovudin 300 mg.

Dược lý và cơ chế tác dụng

Lamivudin thuộc nhóm ức chế enzym sao chép ngược tương tự nucleosid, có cấu trúc tương tự 2,3 - dideoxycytidin. Lamivudin có hoạt tính kìm virus *in vitro* đối với HIV-1, HIV-2. Lamivudin cũng có hoạt tính kháng virus viêm gan B. Trong tế bào, lamivudin được phosphoryl hóa và được chuyển đổi nhờ các enzym trong tế bào thành chất chuyển hóa có hoạt tính 5 - triphosphat. Chất chuyển hóa này có cấu trúc tương tự deoxycytidin triphosphat - cơ chất tự nhiên cho enzym sao chép ngược. Thuốc cạnh tranh với deoxycytidin triphosphat tự nhiên để hợp nhất vào ADN của virus bởi enzym sao chép ngược, gây kết thúc sớm tổng hợp ADN của virus. Lamivudin có độc tính thấp đối với tế bào.

Khi dùng đơn độc lamivudin để điều trị nhiễm HIV, virus đề kháng thuốc nhanh, do đó phải dùng phối hợp với các thuốc kháng retrovirus khác.

Chỉ định

Phối hợp với các thuốc kháng retrovirus khác để điều trị nhiễm HIV ở người lớn (kể cả phụ nữ mang thai hoặc đang cho con bú) và trẻ em.

Điều trị dự phòng sau phơi nhiễm với HIV.

Chống chỉ định

Phản ứng quá mẫn nặng (như sốc phản vệ, hội chứng Stevens-Johnson) với lamivudin hoặc bất kỳ thành phần nào của thuốc.

Thận trọng

Nhiễm toan chuyển hóa lactic: Nhiễm toan chuyển hóa lactic và chứng gan to mức độ nặng, thoái hóa mỡ gan (đôi khi gây tử vong) đã được báo cáo ở bệnh nhân sử dụng thuốc NRTI, bao gồm cả lamivudin. Thận trọng khi sử dụng ở bệnh nhân có các yếu tố nguy cơ đã biết về bệnh gan; theo dõi chặt bệnh nhân trong khi dùng thuốc. Cần ngừng điều trị nếu có các dấu hiệu lâm sàng hoặc xét nghiệm gợi ý nhiễm toan chuyển hóa lactic và độc tính trên gan (như gan to, thoái hóa mỡ ngay cả khi không có tăng rõ rệt hoạt độ transaminase trong huyết thanh).

Bệnh nhân suy thận (độ thanh thải creatinin < 50 ml/phút) có thể bị tăng nguy cơ tác dụng không mong muốn của thuốc. Giảm liều lamivudin ở những bệnh nhân này.

Bệnh nhân dùng lamivudin và peginterferon alfa (hoặc interferon alfa) cùng (hoặc không cùng) ribavirin phải theo dõi chặt độc tính, đặc biệt bệnh gan mất bù.

Rối loạn chuyển hóa lipid: Dùng thuốc kháng

retrovirus có thể dẫn tới rối loạn phân bố mỡ hoặc tích lũy mỡ trong cơ thể.

Không dùng lamivudin hoặc dạng viên phối hợp nào có lamivudin đồng thời với bất kỳ chế phẩm nào có emtricitabin.

Dạng viên phối hợp có abacavir có thể gây phản ứng quá mẫn nghiêm trọng, đôi khi gây tử vong, liên quan đến kháng nguyên bạch cầu HLA-B*5701. Sàng lọc phát hiện đột biến kháng nguyên này (nếu có thể) trước khi điều trị bằng abacavir. Ngừng thuốc nếu nghi ngờ có phản ứng quá mẫn.

Trong dạng viên phối hợp có zidovudin, lưu ý độc tính với máu (thiếu máu nặng, giảm bạch cầu trung tính) của zidovudin, bệnh cơ khi dùng zidovudin kéo dài.

Trẻ em điều trị nhiễm HIV bằng lamivudin kết hợp zidovudin đã gặp dị cảm và bệnh thần kinh ngoại biên tới 15%.

Viêm tụy (một số trường hợp tử vong) đã xảy ra ở 14-18% trẻ dùng lamivudin đơn thuần hoặc phối hợp với các thuốc kháng retrovirus khác. Nếu có dấu hiệu lâm sàng và xét nghiệm gợi ý viêm tụy, phải ngừng thuốc ngay.

Hội chứng viêm phục hồi miễn dịch: Tình trạng lâm sàng của người nhiễm HIV xấu đi một cách bất thường trong vài tuần sau khi điều trị bằng thuốc kháng HIV, do tăng đáp ứng của cơ thể trong quá trình phục hồi hệ thống miễn dịch, với sự xuất hiện các triệu chứng của bệnh nhiễm trùng cơ hội trong khi có đáp ứng tốt về miễn dịch và virus.

Người lái tàu xe, vận hành máy móc: Chưa có nghiên cứu đầy đủ về khả năng vận hành máy móc, tàu xe khi dùng

lamivudin. Tuy nhiên, cần chú ý tới tình trạng lâm sàng của bệnh nhân và các tác dụng không mong muốn có thể xảy ra liên quan đến khả năng vận hành máy móc, tàu xe (đau đầu, chóng mặt, mất ngủ, co giật, tăng trương lực, bệnh thần kinh ngoại biên, dị cảm).

Liều lượng và cách dùng

Phải phối hợp lamivudin với các thuốc kháng retrovirus khác theo các phác đồ trong “Hướng dẫn quản lý, điều trị và chăm sóc HIV/AIDS” năm 2015 của Bộ Y Tế.

Điều trị HIV

Người lớn và trẻ em có cân nặng > 35 kg: uống 150 mg 2 lần mỗi ngày, hoặc uống 300 mg 1 lần trong ngày. Có thể uống thuốc lúc đói hoặc lúc no. Ưu tiên dùng viên phối hợp cố định liều.

Trẻ em có cân nặng < 35 kg:

Liều dùng dạng đơn chất: Liều dùng một lần, ngày 2 lần như sau:

Viên nén phân tán 30 mg hoặc dung dịch 10 mg/ml:
 Trẻ 3,0 - 5,9 kg: Mỗi lần 1 viên hoặc 3 ml; 6,0 - 9,9 kg: Mỗi lần 1,5 viên hoặc 4 ml; 10,0 - 13,9 kg: Mỗi lần 2 viên hoặc 6 ml; 14,0 - 19,9 kg: Mỗi lần 2,5 viên; 20,0 - 24,9 kg: Mỗi lần 3 viên.

Viên nén 150 mg: Trẻ 25,0 - 34,9 kg: Mỗi lần 1 viên, ngày 2 lần.

Liều dùng dạng viên phối hợp liều cố định:

Liều thuốc viên phối hợp liều cố định uống một lần, ngày 2 lần theo bảng sau:

Cân nặng (kg)	AZT/3TC		AZT/3TC/NVP		ABC/AZT/3TC		ABC/3TC	
	Viên nén phân tán 60/30 mg (viên/lần)	Viên nén 300/150 mg (viên/lần)	Viên nén phân tán 60/30/50 mg (viên/lần)	Viên nén 300/150/200 mg (viên/lần)	Viên nén phân tán 60/60/30 mg (viên/lần)	Viên nén 300/300/150 mg (viên/lần)	Viên nén phân tán 60/30 mg (viên/lần)	Viên nén 600/300 mg (viên/lần)
3,0-5,9	1	-	1	-	1	-	1	-
6,0-9,9	1,5	-	1,5	-	1,5	-	1,5	-
10,0-13,9	2	-	2	-	2	-	2	-
14,0-19,9	2,5	-	2,5	-	2,5	-	2,5	-
20,0-24,9	3	-	3	-	3	-	3	-
25,0-34,9	-	1	-	1	-	1	-	0,5

Liều thuốc viên phối hợp liều cố định uống mỗi ngày một lần: Viên phối hợp ABC/3TC:

Viên nén (phân tán) 60/30 mg: 3,0 - 5,9 kg: 2 viên; 6,0 - 9,9 kg: 3 viên; 10,0 - 13,9 kg: 4 viên; 14,0 - 19,9 kg: 5 viên; 20,0 - 24,9 kg: 6 viên.

Viên nén 600/300 mg: 25,0 - 34,9 kg: 1 viên.

Điều trị dự phòng sau phơi nhiễm với HIV

Lamivudin phối hợp với các thuốc kháng retrovirus khác để điều trị dự phòng sau phơi nhiễm với HIV cho tất cả các đối tượng có nguy cơ lây nhiễm HIV. Dự phòng nên bắt đầu càng sớm càng tốt, tốt nhất trong vòng 72 giờ sau phơi nhiễm. Mỗi lần uống 150 mg, ngày 2 lần, hoặc uống 300 mg, mỗi ngày một lần trong 28 ngày, phối hợp với các thuốc kháng retrovirus khác.

Liều dùng trong một số trường hợp đặc biệt

Suy thận: Điều chỉnh liều ở người suy thận (≥ 16 tuổi, ≥ 30 kg) theo độ thanh thải creatinin:

Độ thanh thải creatinin 30 - 49 ml/phút: 150 mg, ngày 1 lần; Độ thanh thải creatinin 15 - 29 ml/phút: ngày đầu 150 mg, những ngày sau 100 mg, ngày 1 lần; Độ thanh thải creatinin 5 - 14 ml/phút: ngày đầu 150 mg, những ngày sau 50 mg, ngày 1 lần; Độ thanh thải creatinin < 5 ml/phút: ngày đầu 50 mg, những ngày sau 25 mg, ngày 1 lần.

Suy gan: Không cần điều chỉnh liều.

Không dùng dạng viên phối hợp liều cố định ở người bệnh suy thận (độ thanh thải creatinin < 50 ml/phút) hoặc suy gan bất kỳ mức độ nào.

Người cao tuổi: Người cao tuổi có thể giảm chức năng thận, gan, tim, nên thận trọng khi lựa chọn liều dùng.

Thời kỳ mang thai

Phối hợp lamivudin với các thuốc kháng retrovirus khác có thể được chỉ định cho tất cả phụ nữ mang thai nhiễm HIV không phụ thuộc giai đoạn lâm sàng và số lượng tế bào CD4, không phụ thuộc các giai đoạn của thai kỳ. Điều trị trong suốt thời kỳ mang thai, trong khi chuyển dạ/sinh, sau khi sinh con và tiếp tục điều trị suốt đời.

Thời kỳ cho con bú

Lamivudin bài tiết vào sữa mẹ; tuy nhiên, phối hợp lamivudin với các thuốc kháng retrovirus khác có thể được chỉ định cho tất cả các bà mẹ nhiễm HIV cho con bú không phụ thuộc giai đoạn lâm sàng và số lượng tế bào CD4.

Tác dụng không mong muốn (ADR)

Lamivudin thường dung nạp tốt, độc tính thấp. Tuy nhiên, có thể có các tác dụng không mong muốn khi lamivudin dùng riêng hoặc phối hợp với các thuốc kháng retrovirus khác để điều trị nhiễm HIV.

Rất thường gặp, ADR > 10/100

TKTW: Đau đầu, mất ngủ, khó chịu, mệt mỏi.

Tiêu hóa: Buồn nôn, nôn, ỉa chảy, viêm tụy, đau bụng.

Huyết học: Giảm bạch cầu trung tính.

Gan: Tăng các transaminase AST, ALT.

Thần kinh - cơ và xương: Đau cơ, bệnh dây thần kinh ngoại biên, đau cơ - xương.

Hô hấp: Đau hiệu và triệu chứng ở mũi, ho, đau họng.

Khác: Nhiễm khuẩn (gồm cả nhiễm khuẩn tai, mũi, họng).

Thường gặp, ADR 1/100 - 10/100

TKTW: Chóng mặt, trầm cảm, sốt, rét run.

Da: Nổi mẩn.

Tiêu hóa: Chán ăn, tăng lipase, đau quặn bụng, khó tiêu, tăng amylase, cảm giác bỏng rát dạ dày.

Huyết học: Giảm tiểu cầu, có hemoglobin trong huyết tương.

Thần kinh cơ và xương: Tăng creatin phosphokinase, đau khớp.

Ít gặp và hiếm gặp, ADR < 1/100

Thần kinh - cơ: Dị cảm, nhược cơ, tiêu cơ vân, bệnh thần kinh ngoại biên, co giật, hành vi bất thường.

Huyết học: Thiếu máu, thiếu sản hồng cầu, sưng hạch bạch huyết.

Toàn thân: Phản vệ, hội chứng phục hồi miễn dịch, rối loạn phân bố mỡ, tích mỡ.

Gan- lách: Gan to, tăng bilirubin huyết thanh, viêm gan virus B nặng thêm, lách to.

Chuyển hóa: Tăng triglycerid huyết, tăng cholesterol huyết, kháng insulin, tăng đường huyết, tăng lactat huyết.

Da: Ngứa, rụng tóc, nổi ban.

Khác: Viêm miệng, thờ rít, hoại tử xương.

Hướng dẫn xử trí ADR

Các ADR nhẹ có thể tự khỏi. Theo dõi các tác dụng không mong muốn và điều trị triệu chứng. Thay thuốc khác nếu các tác dụng không mong muốn ở mức độ nặng.

Ngừng thuốc nếu hoạt độ transaminase tăng nhanh, gan to tiến triển.

Nếu có dấu hiệu lâm sàng và xét nghiệm gợi ý viêm tụy, phải ngừng thuốc ngay.

Hội chứng viêm phức hồi miễn dịch: Trường hợp nhẹ, triệu chứng có thể tự hết, không cần điều trị. Trường hợp trung bình đến nặng: Tiếp tục dùng thuốc kháng retrovirus, đồng thời điều trị các nhiễm trùng cơ hội bằng thuốc kháng vi sinh vật và methylprednisolon hoặc prednison với liều 0,5 mg/kg/ngày, trong 5 - 10 ngày. Nếu tình trạng bệnh quá nặng, có nguy cơ đe dọa tính mạng do tương tác giữa thuốc kháng retrovirus với thuốc điều trị nhiễm trùng cơ hội, có thể ngừng điều trị thuốc kháng retrovirus tạm thời, sau đó dùng lại thuốc kháng retrovirus với phác đồ như cũ.

Quá liều và xử trí

Có rất ít thông tin về quá liều. Nếu xảy ra quá liều, theo dõi bệnh nhân và điều trị hỗ trợ. Không có thuốc giải độc. Thăm tách máu trong 4 giờ hoặc thăm tách màng bụng ít loại trừ được lamivudin. Không biết rõ thăm tách máu liên tục trong 24 giờ có lợi ích lâm sàng nào trong điều trị quá liều lamivudin hay không.

Tương tác thuốc

Tương tác thuốc cần lưu ý trong điều trị của lamivudin được mô tả chi tiết trong Phần 6 - "Tương tác thuốc của

thuốc ARV và cách xử trí".

Độ ổn định và bảo quản

Bảo quản viên nén lamivudin ở 25°C (có thể từ 15 - 30°C). Dung dịch uống lamivudin bảo quản ở 20 - 25°C, trong lọ kín. Viên nén kết hợp lamivudin và zidovudin bảo quản ở 2 - 30°C. Viên nén kết hợp lamivudin, abacavir sulfat và viên nén kết hợp lamivudin, abacavir sulfat, zidovudin bảo quản ở 25°C (có thể từ 15 - 30°C).

2.1.3. TENOFOVIR

Tên chung quốc tế: Tenofovir

Tên viết tắt: TDF

Tên khác: Tenofovir Disoproxil Fum, Tenofovir Disoproxil Fumarate

Mã ATC: J05AF07

Tên thương mại

Đơn thành phần: Viread, Tenozet; Leuzan; Virakam, Ricovir; Doro; Hepsyl; Hiviro; Sotacar; Tenoviral; Zentovir.

Phối hợp: Atripla; Mivuten; Telavir; Truvada; Eviplera; Stribild; Tenvir EM; Adco Emtevir; Didivir; Tyricten; RicovirEm; Complera.

Dạng thuốc và hàm lượng

Thuốc bột 40 mg.

Viên nén 150 mg, 200 mg, 250 mg và 300 mg tenofovir disoproxil fumarat.

Viên nén kết hợp 2 thuốc: Tenofovir disoproxil fumarat 300 mg + emtricitabin 200 mg.

Viên nén kết hợp 3 thuốc: Tenofovir disoproxil fumarat 300 mg + emtricitabin 200 mg + efavirenz 600 mg (hoặc rilpivirin hydrochlorid 25 mg).

Viên nén kết hợp 4 thuốc: Tenofovir disoproxil fumarat 300 mg + emtricitabin 200 mg + envitegravir 150 mg + cobicistat 150 mg.

300 mg tenofovir disoproxil fumarat tương đương với khoảng 245 mg tenofovir disoproxil hay khoảng 136 mg tenofovir dạng base.

Dược lý và cơ chế tác dụng

Tenofovir disoproxil fumarat là ester fumarat của tenofovir disoproxil. Tenofovir disoproxil được hấp thu và chuyển hóa thành dạng có hoạt tính tenofovir monophosphat. Sau đó, trong tế bào được chuyển thành tenofovir diphosphat. Dạng diphosphat này sẽ gắn vào ADN, ức chế cạnh tranh enzym sao chép ngược của HIV làm ngừng tổng hợp ADN của HIV-1.

Thuốc cũng ức chế polymerase của virus viêm gan B.

Chỉ định

Điều trị nhiễm HIV-1 ở người lớn và trẻ em trên 2 tuổi (dùng kết hợp với các thuốc kháng retrovirus khác).

Dự phòng phơi nhiễm cho nhân viên y tế hoặc người phải tiếp xúc với các bệnh phẩm (máu, dịch cơ thể...) có nguy cơ lây nhiễm HIV (dùng phối hợp với các thuốc kháng retrovirus khác).

Chống chỉ định

Mẫn cảm với tenofovir và các thành phần của thuốc.

Trẻ em dưới 2 tuổi.

Thận trọng

Do nguy cơ gia tăng HIV kháng thuốc, không dùng tenofovir đơn độc chỉ với mục đích điều trị viêm gan B cho bệnh nhân viêm gan B có đồng nhiễm HIV.

Cần thận trọng khi dùng tenofovir cho người bệnh có các yếu tố nguy cơ khác về bệnh gan, đặc biệt người bệnh đồng nhiễm viêm gan C đang dùng interferon alpha và ribavirin. Nếu người bệnh đồng nhiễm viêm gan B, khi ngừng tenofovir, có thể nguy cơ bệnh viêm gan nặng lên, do đó phải giám sát chức năng gan ở người bệnh này ít nhất vài tháng.

Thận trọng khi dùng tenofovir ở bệnh nhân suy thận (không chỉ định tenofovir khi mức lọc cầu thận ước tính dưới 10 ml/phút); giảm liều khi độ thanh thải creatinin dưới 50 ml/phút. Cần giám sát chức năng thận và phosphat huyết thanh trước khi bắt đầu điều trị, làm xét nghiệm cứ 4 tuần một lần trong năm đầu điều trị và sau đó 3 tháng một lần. Bệnh nhân có tiền sử suy thận hoặc có yếu tố nguy cơ (cao tuổi, tăng huyết áp, đồng nhiễm virus viêm gan, thanh thải creatinin thấp, số lượng CD4 thấp và dùng phối hợp với thuốc ức chế protease) cần giám sát thường xuyên hơn. Thận trọng khi sử dụng phối hợp với thuốc có độc tính trên thận.

Hội chứng viêm phục hồi miễn dịch có thể gặp trong vài tuần sau điều trị thuốc ARV được thể hiện bằng diễn biến lâm sàng nặng lên hoặc nhiễm trùng cơ hội trong khi có đáp ứng tốt về miễn dịch và tải lượng virus.

Tenofovir có thể làm giảm mật độ xương, do đó cần theo dõi các triệu chứng bất thường về xương, nhất là những người bệnh có tiền sử bị gãy xương hoặc có nguy cơ loãng xương (giảm khối xương). Đối với những bệnh nhân này cần bổ sung calci và vitamin D.

Liều lượng và cách dùng

Điều trị nhiễm HIV (kết hợp với thuốc kháng retrovirus khác)

Theo Hướng dẫn quốc gia về quản lý, điều trị và chăm sóc HIV/AIDS năm 2015, liều dùng của tenofovir được khuyến cáo như sau:

Người lớn và trẻ em có cân nặng > 35 kg: 300 mg x 1 lần/ngày.

Trẻ em có cân nặng < 35 kg: Liều đích 8 mg/kg hoặc 200 mg/m² (tối đa 300 mg), cụ thể như sau:

Kích cỡ thìa đong bột (mg) hoặc hàm lượng viên thuốc (mg)	Số lượng thìa hoặc viên nén theo cân nặng, 1 lần trong ngày					Hàm lượng viên thuốc của người lớn (mg)	Số lượng viên nén theo cân nặng, 1 lần trong ngày
	3,0- 5,9 kg	6,0- 9,9 kg	10,0- 13,9 kg	14,0- 19,9 kg	20,0- 24,9 kg		25,0-34,9 kg
Thìa đong bột uống 40 mg/thìa	-	-	3	-	-	300 mg	1 (200 mg)* hoặc 1 (300 mg)
Viên nén 150 mg hoặc 200 mg	-	-	-	1 (150 mg)	1 (200 mg)		

* Viên 200 mg nên dùng cho trẻ có cân nặng 25,0-29,9 kg và viên 300 mg nên dùng cho trẻ 30,0-34,9 kg.

Theo tài liệu tra cứu Thông tin thuốc trực tuyến Micromedex, liều dùng cho trẻ em được khuyến cáo như sau:

Trẻ em ≥ 2 tuổi và cân nặng ≥ 17 kg: Cân nặng 17 - 22 kg: 150 mg \times 1 lần/ngày; 22 - 28 kg: 200 mg \times 1 lần/ngày; 28 - 35kg: 250 mg \times 1 lần/ngày.

Hoặc trẻ em 2-12 tuổi: 8 mg/kg (tối đa 300 mg) \times 1 lần/ngày.

Bệnh nhân suy thận: Hiệu chỉnh liều theo độ thanh thải creatinin huyết thanh: Nếu bệnh nhân có độ thanh thải từ 50 ml/phút trở lên dùng 300 mg một lần mỗi ngày; từ 30 đến 49 ml/phút dùng 300 mg một lần, 2 ngày dùng 1 lần; từ 10 đến 29 ml/phút dùng 300 mg một lần, 3 - 4 ngày dùng một lần; dưới 10 ml/phút và không lọc máu không khuyến cáo sử dụng. Bệnh nhân lọc máu: 300 mg một lần, 7 ngày dùng một lần hoặc 12 giờ sau chạy thận dùng một lần.

Bệnh nhân suy gan: Không cần điều chỉnh liều.

Phòng nhiễm HIV cho người lớn bị phơi nhiễm với HIV-1 (kết hợp với các thuốc kháng retrovirus khác): 300 mg \times 1 lần/ngày, trong 4 tuần nếu được dung nạp tốt.

Thời kỳ mang thai

Phối hợp tenofovir với các thuốc kháng retrovirus khác có thể được chỉ định cho tất cả phụ nữ mang thai nhiễm HIV không phụ thuộc giai đoạn lâm sàng và số lượng tế bào CD4, không phụ thuộc các giai đoạn của thai kỳ. Điều trị trong suốt thời kỳ mang thai, trong khi chuyển dạ/sinh, sau khi sinh con và tiếp tục điều trị suốt đời.

Thời kỳ cho con bú

Tenoforvir bài tiết vào sữa mẹ; tuy nhiên; phối hợp tenofovir với các thuốc kháng retrovirus khác có thể được chỉ định cho tất cả các bà mẹ nhiễm HIV cho con bú không phụ thuộc giai đoạn lâm sàng và số lượng tế bào CD4.

Tác dụng không mong muốn (ADR)

Thường gặp, ADR > 1/100

Toàn thân: Suy nhược, mệt mỏi, đau đầu, chóng mặt.

Trên tiêu hóa: Chán ăn, đau chướng bụng, tiêu chảy, khó tiêu, đầy hơi, buồn nôn và nôn.

Cơ xương: Giảm mật độ xương, tăng CPK không triệu chứng.

Huyết học: Giảm bạch cầu trung tính.

Hóa sinh: Tăng transaminase, glucose niệu, giảm phosphat huyết.

Tác dụng không mong muốn khác: Phát ban.

Ít gặp và hiếm gặp, ADR < 1/100

Độc với thận với đặc trưng là hội chứng Fanconi (hạ phosphat máu, hạ acid uric máu, protein niệu, glucose niệu ở người glucose máu bình thường); tiêu cơ vân; nhiễm toan chuyển hóa lactic; gan nhiễm mỡ; tăng amylase huyết thanh và viêm tụy.

Hướng dẫn xử trí ADR

Nếu có các biểu hiện của tổn thương gan như: nồng độ transaminase tăng nhanh, gan to, gan nhiễm mỡ tiến triển, nhiễm toan chuyển hóa hoặc nhiễm toan chuyển hóa lactic

không rõ nguyên nhân cần cân nhắc ngừng thuốc.

Nếu nồng độ phosphat huyết thanh giảm nhiều hoặc thanh thải creatinin dưới 50 ml/phút, phải đánh giá chức năng thận trong vòng 1 tuần và phải điều chỉnh khoảng cách giữa các liều dùng.

Nếu xảy ra hội chứng viêm phức hồi miễn dịch từ mức trung bình đến nặng cần kết hợp thuốc điều trị nhiễm trùng cơ hội với methylprednisolon (hoặc prednisolon).

Quá liều và xử trí

Chưa có số liệu đầy đủ về quá liều. Nếu quá liều cần điều trị triệu chứng và điều trị hỗ trợ. Thảm phân màng bụng hoặc thảm phân máu có thể làm tăng tốc độ đào thải tenofovir.

Tương tác thuốc

Tương tác thuốc cần lưu ý trong điều trị của tenofovir được mô tả chi tiết trong Phần 6 - "Tương tác thuốc của thuốc ARV và cách xử trí".

Độ ổn định và bảo quản

Bảo quản ở nhiệt độ phòng từ 15 - 30°C trong các chai lọ nút kín.

2.1.4. ZIDOVUDIN

Tên chung quốc tế: Zidovudine

Tên viết tắt: AZT hoặc ZDV

Tên khác: Azidodeoxythymidine; Azidothymidine; Compound-S; Tsidovudiini; Zidovudina; Zidovudinas;

Zidovudinum; Zydowudyna.

Mã ATC: J05AF01

Tên thương mại

Đơn thành phần: Retrovir, MST zidovudin, Shrostar Capsule, Zido-H 300, Zidovudin STADA.

Phối hợp:

Zidovudin 300 mg + lamivudin 150 mg: Combivir, Lamzidocom, Lazimidin, Lamozyd.

Zidovudin 300 mg + lamivudin 150 mg + abacavir sulfat 300 mg: Trizivir.

Zidovudin 300 mg + lamivudin 150 mg + nevirapin 200 mg: Lamzitrio, Efeladin.

Dạng thuốc và hàm lượng

Dạng đơn thành phần:

Viên nang 100 mg, 250 mg. Viên nén 100 mg, 300 mg. Viên nén phân tán 60 mg. Siro 50 mg/5 ml. Dịch truyền (dung dịch đậm đặc để pha dịch truyền) 10 mg/ml, lọ 20 ml.

Dạng phối hợp:

Viên nén bao phim: zidovudin 300 mg + lamivudin 150 mg; zidovudin 300 mg + abacavir sulfat 300 mg + lamivudin 150 mg; zidovudin 300 mg + lamivudin 150 mg + nevirapin 200 mg.

Viên nén phân tán: zidovudin 60 mg + lamivudin 30 mg; zidovudin 60 mg + lamivudin 30 mg + nevirapin 50 mg; zidovudin 60 mg + abacavir sulfat 60 mg + lamivudin 30 mg.

Dược lý và cơ chế tác dụng

Zidovudin thuộc nhóm ức chế enzym sao chép ngược tương tự nucleosid. Zidovudin là một chất tương tự thymidin có tác dụng ức chế sự sao chép của các retrovirus, bao gồm cả virus gây suy giảm miễn dịch ở người (HIV). Thuốc được chuyển thành zidovudin monophosphat bởi thymidin kinase của tế bào, rồi sau cùng thành zidovudin triphosphat nhờ một số enzym khác của tế bào. Dạng này tác dụng trên ADN polymerase của virus (enzym sao chép ngược) bằng cách cạnh tranh với các deoxynucleosid khác của tế bào và tác dụng như một chất kết thúc chuỗi tổng hợp ADN. Sự ức chế cạnh tranh enzym sao chép ngược của HIV mạnh hơn gấp 100 lần so với sự ức chế ADN polymerase của tế bào.

Chỉ định

Phối hợp với các thuốc kháng retrovirus khác để điều trị HIV ở người lớn và trẻ em.

Điều trị dự phòng cho trẻ sinh ra từ mẹ nhiễm HIV khi không có nevirapin hoặc dị ứng với nevirapin.

Phối hợp với các thuốc kháng retrovirus khác để điều trị dự phòng sau phơi nhiễm với HIV.

Chống chỉ định

Tiền sử có các phản ứng quá mẫn nặng đe dọa tính mạng (như sốc phản vệ, hội chứng Stevens-Johnson) với zidovudin hoặc bất cứ thành phần nào của thuốc.

Giảm bạch cầu trung tính dưới $0,75 \times 10^9/l$ hoặc giảm hemoglobin dưới 8,0 g/dl.

Trẻ sơ sinh bị tăng bilirubin huyết thanh cần điều trị

khác ngoài liệu pháp ánh sáng hoặc tăng transaminase trên 5 lần mức trên của giới hạn bình thường.

Rối loạn chuyển hóa porphyrin cấp.

Thận trọng

Tác dụng không mong muốn trên hệ tạo máu: thiếu máu, giảm bạch cầu trung tính, giảm bạch cầu (thường là thứ phát sau giảm bạch cầu trung tính) có thể xảy ra khi dùng zidovudin. Cần theo dõi chặt chẽ công thức máu, đặc biệt ở người có cân nặng thấp, số lượng CD4 thấp và bệnh tiến triển. Ngừng sử dụng nếu hemoglobin giảm dưới 8,0 g/dl hoặc bạch cầu trung tính giảm dưới $0,75 \times 10^9/l$.

Không nên phối hợp zidovudin với ribavirin ở bệnh nhân đồng nhiễm HIV và viêm gan C, do làm tăng nguy cơ thiếu máu.

Nhiễm toan lactic: Nhiễm toan chuyển hóa lactic và chứng gan to mức độ nặng, gan thoái hóa mỡ (đôi khi gây tử vong) đã được báo cáo ở bệnh nhân sử dụng thuốc NRTI, bao gồm cả zidovudin. Thận trọng khi sử dụng ở bệnh nhân bị gan to, viêm gan hoặc có các yếu tố nguy cơ khác về bệnh gan; theo dõi chặt bệnh nhân trong khi dùng thuốc. Cần ngừng điều trị nếu xảy ra tăng acid lactic máu và nhiễm toan chuyển hóa lactic, gan to tiến triển hoặc tăng nhanh transaminase.

Vì zidovudin được thải trừ chủ yếu qua thận sau khi chuyển hóa ở gan, nên ở những bệnh nhân suy thận hoặc suy gan có thể tăng nguy cơ độc tính của thuốc. Độc tính trên huyết học có thể tăng ở bệnh nhân suy gan nặng. Giảm liều zidovudin ở bệnh nhân suy thận nặng.

Hội chứng viêm phục hồi miễn dịch: Tình trạng lâm sàng của người nhiễm HIV xấu đi một cách bất thường trong vài tuần sau khi điều trị bằng thuốc kháng HIV, do tăng đáp ứng của cơ thể trong quá trình phục hồi hệ thống miễn dịch, với sự xuất hiện các triệu chứng của bệnh nhiễm trùng cơ hội trong khi có đáp ứng tốt về miễn dịch và virus.

Bệnh cơ hoặc viêm cơ có thể xảy ra khi dùng lâu dài zidovudin. Theo dõi các triệu chứng và xét nghiệm các enzym cơ (creatin kinase, LDH).

Rối loạn chuyển hóa lipid: Dùng thuốc kháng retrovirus có thể dẫn tới rối loạn phân bố mỡ hoặc tích lũy mỡ trong cơ thể.

Hoại tử xương đã gặp ở bệnh nhân nhiễm HIV ở giai đoạn bệnh tiến triển hoặc sau khi dùng trị liệu phối hợp thuốc kháng retrovirus kéo dài.

Người lái tàu xe và vận hành máy móc: Chưa có nghiên cứu đầy đủ trên khả năng lái xe và vận hành máy móc khi dùng zidovudin. Tuy nhiên cần chú ý tới tình trạng lâm sàng của bệnh nhân và các tác dụng không mong muốn có thể xảy ra liên quan đến khả năng vận hành máy móc, tàu xe (đau đầu, chóng mặt, văng ý thức, buồn ngủ, co giật...).

Liều lượng và cách dùng

Phối hợp zidovudin với các thuốc kháng retrovirus khác theo các phác đồ trong “Hướng dẫn quản lý, điều trị và chăm sóc HIV/AIDS” của Bộ Y Tế.

Điều trị HIV

Người lớn và trẻ em có cân nặng > 35 kg:

Dạng đơn chất: Mỗi lần uống 250 - 300 mg, ngày 2 lần. Có thể uống thuốc lúc đói hoặc lúc no.

Dạng viên phối hợp liều cố định:

Viên phối hợp zidovudin 300 mg + lamivudin 150 mg: Mỗi lần uống 1 viên, ngày 2 lần.

Viên phối hợp zidovudin 300 mg + abacavir sulfat 300 mg + lamivudin 150 mg: Dùng cho người ≥ 40 kg. Mỗi lần uống 1 viên, ngày 2 lần.

Viên phối hợp zidovudin 300 mg + lamivudin 150 mg + nevirapin 200 mg: Trong 14 ngày đầu, điều trị bằng viên đơn chất nevirapin 200 mg, mỗi ngày 1 lần (cùng với zidovudin 250 - 300 mg và lamivudin 150 mg, ngày 2 lần). Sau đó mới được dùng dạng viên phối hợp này: Mỗi lần uống 1 viên, ngày 2 lần.

Trẻ em có cân nặng < 35 kg:

Dạng đơn chất: Liều dùng một lần, ngày 2 lần như sau:

Viên nén phân tán 60 mg hoặc dung dịch 10 mg/ml:
Trẻ 3,0 - 5,9 kg: Mỗi lần 1 viên hoặc 6 ml; 6,0 - 9,9 kg: Mỗi lần 1,5 viên hoặc 9 ml; 10,0 - 13,9 kg: Mỗi lần 2 viên hoặc 12 ml; 14,0 - 19,9 kg: Mỗi lần 2,5 viên; 20,0 - 24,9 kg: Mỗi lần 3 viên.

Viên nén 300 mg: Trẻ 25,0 - 34,9 kg: Mỗi lần 1 viên, ngày 2 lần.

Dạng viên phối hợp liều cố định: Liều uống một lần, ngày 2 lần như sau:

Cân nặng (kg)	AZT/3TC		AZT/3TC/NVP		ABC/AZT/3TC	
	Viên nén phân tán 60/30 mg (viên/lần)	Viên nén 300/150 mg (viên/lần)	Viên nén phân tán 60/30/50 mg (viên/lần)	Viên nén 300/150/200 mg (viên/lần)	Viên nén phân tán 60/60/30 mg (viên/lần)	Viên nén 300/300/150 mg (viên/lần)
3,0 - 5,9	1	-	1	-	1	-
6,0 - 9,9	1,5	-	1,5	-	1,5	-
10,0 - 13,9	2	-	2	-	2	-
14,0 - 19,9	2,5	-	2,5	-	2,5	-
20,0 - 24,9	3	-	3	-	3	-
25,0 - 34,9	-	1	-	1	-	1

Điều trị dự phòng cho trẻ sinh ra từ mẹ nhiễm HIV:

Trẻ từ 6 tuần tuổi trở xuống	Liều lượng AZT uống hàng ngày
Cân nặng khi sinh < 2000 g	Mỗi lần 2 mg/kg, ngày 2 lần
Cân nặng khi sinh 2000 - 2499 g	Mỗi lần 10 mg, ngày 2 lần
Cân nặng khi sinh \geq 2500 g	Mỗi lần 15 mg, ngày 2 lần

Nếu không thể uống được, dùng đường truyền tĩnh mạch: Pha loãng thuốc trong dung dịch glucose 5% đến nồng độ \leq 4 mg/ml.

Điều trị nhiễm HIV: Người lớn: Mỗi lần truyền 1 - 2 mg/kg trong 60 phút, cách 4 giờ truyền một lần; Trẻ em: Mỗi lần truyền 80 - 160 mg/m², cách 6 giờ truyền một lần.

Trẻ sơ sinh truyền tĩnh mạch trong 30 phút.

Điều trị dự phòng cho trẻ từ 6 tuần tuổi trở xuống, sinh ra từ mẹ nhiễm HIV: Mỗi lần truyền 1,5 mg/kg trong 30 phút, cách 6 giờ truyền một lần.

Chuyển sang đường uống ngay khi có thể uống được.

Điều trị dự phòng sau phơi nhiễm với HIV

Zidovudin phối hợp với các thuốc kháng retrovirus khác để điều trị dự phòng sau phơi nhiễm với HIV cho tất cả các đối tượng có nguy cơ lây nhiễm HIV. Dự phòng nên bắt đầu càng sớm càng tốt, tốt nhất trong vòng 72 giờ sau phơi nhiễm. Mỗi lần uống 250 - 300 mg, ngày 2 lần trong 28 ngày, phối hợp với các thuốc kháng retrovirus khác.

Liều dùng trong một số trường hợp đặc biệt

Suy thận: Zidovudin thải trừ chủ yếu qua thận sau khi được chuyển hóa tại gan nên cần giảm liều thuốc trên bệnh nhân suy thận nặng (độ thanh thải creatinin < 15 ml/phút). Bệnh nhân suy thận giai đoạn cuối đang chạy thận nhân tạo hoặc lọc màng bụng dùng liều như sau: 100 mg dùng đường uống mỗi 6 - 8 giờ hoặc 1 mg/kg cân nặng dùng đường tĩnh mạch mỗi 6 - 8 giờ.

Suy gan: Hiện dữ liệu hướng dẫn cụ thể về việc hiệu chỉnh liều zidovudin trên bệnh nhân suy giảm chức năng gan mức độ nhẹ đến trung bình và bệnh nhân xơ gan còn hạn chế. Nhìn chung, khuyến cáo giảm liều thuốc và theo dõi thường xuyên để phát hiện các dấu hiệu độc tính trên gan đối với những bệnh nhân này.

Người cao tuổi: Người cao tuổi có thể giảm chức năng thận, gan, tim, nên thận trọng khi chọn liều dùng.

Không dùng dạng viên phối hợp liều cố định ở người bệnh suy thận (độ thanh thải creatinin < 50 ml/phút) hoặc suy gan bất kỳ mức độ nào.

Thời kỳ mang thai

Các nghiên cứu trên động vật (chuột và thỏ) cho thấy bằng chứng thuốc có thể gây độc thai và làm tăng nguy cơ gây dị tật thai. Trên người, việc sử dụng zidovudin trong quá trình mang thai làm giảm tỷ lệ lây truyền HIV mẹ-con từ 24,9% đối với trẻ có mẹ sử dụng giả dược so với 7,8% trên nhóm trẻ có mẹ điều trị bằng zidovudin. Không có sự khác biệt về tỷ lệ xảy ra các tác dụng không mong muốn giữa nhóm dùng thuốc và nhóm đối chứng. Do đó, cần thận trọng cân nhắc lợi ích/nguy cơ và các liệu pháp thay thế khi quyết định sử dụng zidovudin cho phụ nữ mang thai.

Thời kỳ cho con bú

Zidovudin bài tiết được vào sữa mẹ. Sau khi dùng liều đơn 200 mg zidovudin trên 13 phụ nữ nhiễm HIV, nồng độ zidovudin trung bình đo được trong sữa mẹ và trong huyết thanh là tương đương nhau. Do đó, chỉ sử dụng zidovudin cho phụ nữ cho con bú nếu lợi ích điều trị vượt trội so với nguy cơ trên trẻ bú mẹ.

Tác dụng không mong muốn (ADR)

Đặc điểm về tác dụng không mong muốn của zidovudin ở người lớn và trẻ em tương tự nhau. Tác dụng không mong muốn nghiêm trọng nhất gồm: thiếu máu, giảm bạch cầu trung tính và giảm bạch cầu.

Đôi khi xảy ra tổn thương cơ, rối loạn chuyển hóa lipid và nhiễm sắc tố móng khi dùng lâu dài.

Rất thường gặp, ADR > 1/10

Thần kinh: Đau đầu.

Tiêu hóa: Buồn nôn.

Thường gặp, 1/100 < ADR < 1/10

Huyết học: Thiếu máu, giảm bạch cầu trung tính, giảm bạch cầu.

Thần kinh: Chóng mặt.

Tiêu hóa: Nôn, tiêu chảy, đau bụng.

Gan mật: Tăng enzym gan và bilirubin.

Rối loạn chung và rối loạn tại vị trí dùng thuốc: Khó chịu.

Ít gặp, 1/1000 < ADR < 1/100

Huyết học: Giảm các dòng tế bào liên quan đến suy tủy, giảm tiểu cầu.

Hô hấp: Khó thở.

Tiêu hóa: Đầy bụng.

Da và tổ chức dưới da: Ngứa, phát ban.

Rối loạn chung và rối loạn tại vị trí dùng thuốc: Suy nhược, sốt, đau.

Hiếm gặp, 1/10000 < ADR < 1/1000

Huyết học: Giảm hồng cầu đơn thuần.

Chuyển hóa, dinh dưỡng: Nhiễm toan chuyển hóa lactic, chán ăn.

Tâm thần: Lo âu, trầm cảm.

Thần kinh: Co giật, vắng ý thức, mất ngủ, dị cảm, buồn ngủ.

Tim mạch: Tổn thương cơ tim.

Hô hấp: Ho.

Tiêu hóa: Viêm tụy, rối loạn vị giác và khó tiêu.

Gan mật: Gan to mức độ nặng, thoái hóa mỡ gan, viêm đường mật.

Da và tổ chức dưới da: Mày đay, nhiễm sắc tố móng và da, vẩy mồ hôi.

Sinh dục: Vú to.

Rối loạn chung và rối loạn tại vị trí dùng thuốc: Đau ngực và hội chứng giống cúm, ớn lạnh.

Rất hiếm gặp, ADR < 1/10000

Huyết học: Thiếu máu bất sản.

Hướng dẫn xử trí ADR

Trong số các triệu chứng và phản ứng có hại đã được thông báo, nhiều triệu chứng có thể do bệnh gây nên, do vậy khó đánh giá được mối liên quan với thuốc. Nếu xảy ra thiếu máu mức độ nhẹ và trung bình (hemoglobin 70 - 94 g/l), bổ sung vi chất (vitamin B12, sắt, acid folic), tư vấn chế độ ăn, không cần ngừng thuốc. Xét nghiệm lại máu sau 1, 3 tháng. Nếu thiếu máu mức độ nặng hoặc đe dọa tính mạng (hemoglobin < 70 g/l), phải truyền máu và bổ sung vi chất, đổi sang điều trị bằng thuốc khác.

Hội chứng viêm phục hồi miễn dịch: Trường hợp nhẹ, triệu chứng có thể tự hết, không cần điều trị. Trường hợp trung bình đến nặng: Tiếp tục dùng thuốc kháng retrovirus,

đồng thời điều trị các nhiễm trùng cơ hội bằng thuốc kháng vi sinh vật và methylprednisolon hoặc prednison với liều 0,5 mg/kg/ngày, trong 5 -10 ngày. Nếu tình trạng bệnh quá nặng, có nguy cơ đe dọa tính mạng do tương tác giữa thuốc kháng retrovirus với thuốc điều trị nhiễm trùng cơ hội, có thể ngừng điều trị thuốc kháng retrovirus tạm thời, sau đó dùng lại thuốc kháng retrovirus với phác đồ như cũ.

Quá liều và xử trí

Triệu chứng: Không có triệu chứng đặc hiệu khi sử dụng quá liều ngoài các tác dụng không mong muốn như mệt mỏi, đau đầu, nôn, một số trường hợp báo cáo có rối loạn huyết học.

Xử trí: Theo dõi sát bệnh nhân và điều trị hỗ trợ. Thận nhân tạo hoặc lọc màng bụng có ít tác dụng thải trừ zidovudin nhưng làm tăng thải trừ dần chất chuyển hóa glucuronid.

Tương tác thuốc

Tương tác thuốc cần lưu ý trong điều trị của zidovudin được mô tả chi tiết trong Phần 6 - "Tương tác thuốc của thuốc ARV và cách xử trí".

Độ ổn định và bảo quản

Bảo quản ở 15 - 25°C. Tránh ánh sáng.

Sau khi pha loãng, dung dịch tiêm truyền bền vững 24 giờ ở nhiệt độ phòng hoặc 48 giờ nếu bảo quản trong tủ lạnh 2 - 8°C. Nhưng vì không chứa chất bảo quản, các dung dịch đã pha loãng nên dùng trong vòng 8 giờ nếu để ở 25°C hoặc 24 giờ nếu bảo quản trong tủ lạnh. Không dùng nếu dung dịch biến màu.

2.1.5. EMTRICITABIN

Tên chung quốc tế: Emtricitabine

Tên viết tắt: FTC

Tên khác: (-)- FTC; BW-524W91; Emtricitabin; Emtricitabina.

Mã ATC: J05AF09

Tên thương mại

Đơn thành phần: Emtriva: Nang 200 mg; Dung dịch 10 mg/ml

Phối hợp: Viên nén bao phim chứa emtricitabin/tenofovir DF: Truvada, Tenifo E, Hepazol E, Edar- Em, Ricovir EM

Viên nén bao phim chứa emtricitabin/tenofovir DF/efavirenz: Atripla, Trustiva.

Viên nén bao phim emtricitabin/tenofovir DF/rilpivirin: Complera, Eviplera

Viên nén bao phim emtricitabin/tenofovir DF/elvitegravir/cobicistat: Stribild

Dạng thuốc và hàm lượng

Dạng đơn thành phần: Nang 200 mg; Dung dịch 10 mg/ml.

Dạng phối hợp: Viên nén bao phim:

Emtricitabin 200 mg + tenofovir disoproxil fumarat (tenofovir DF) 300 mg.

Emtricitabin 200 mg + tenofovir DF 300 mg + efavirenz 600 mg.

Emtricitabin 200 mg + tenofovir DF 300 mg + rilpivirin 25 mg.

Emtricitabin 200 mg + tenofovir DF 300 mg + elvitegravir 150 mg + cobicistat 150mg.

Dược lý và cơ chế tác dụng

Emtricitabin là thuốc kháng retrovirus tổng hợp, thuộc nhóm ức chế enzym sao chép ngược nucleosid (NRTI) của HIV. Emtricitabin có hoạt tính kìm virus *in vitro* đối với HIV-1 và HIV-2. Thuốc cũng có hoạt tính kháng virus viêm gan B. Khả năng kìm virus của emtricitabin do chất chuyển hóa có hoạt tính 5 - triphosphat tác động đến ADN polymerase của virus (enzym sao chép ngược), gây ức chế sự sao chép của các retrovirus.

Virus kháng thuốc nhanh khi dùng riêng emtricitabin, do đó phải dùng phối hợp với các thuốc kháng retrovirus khác.

Chỉ định

Phối hợp với các thuốc kháng retrovirus khác để điều trị nhiễm HIV-1 ở người lớn và trẻ em. Điều trị dự phòng sau phơi nhiễm với HIV.

Điều trị dự phòng trước phơi nhiễm để phòng nhiễm HIV-1.

Chống chỉ định

Quá mẫn với emtricitabin hoặc bất kỳ thành phần nào của thuốc.

Dạng phối hợp liều cố định chứa emtricitabin và tenofovir DF không dùng riêng để điều trị nhiễm HIV-1 và

không dùng để điều trị dự phòng trước phơi nhiễm ở những người không biết tình trạng nhiễm HIV hoặc HIV-1 dương tính.

Khi dùng các dạng phối hợp liều cố định có chứa emtricitabin và các thuốc kháng virus khác, phải xem các chống chỉ định của mỗi thuốc thành phần trong chế phẩm.

Thận trọng

Nhiễm toan chuyển hóa lactic: Nhiễm toan chuyển hóa lactic và chứng gan to mức độ nặng, gan thoái hóa mỡ (đôi khi gây tử vong) đã được báo cáo ở bệnh nhân sử dụng thuốc NRTI, bao gồm cả emtricitabin. Thận trọng khi sử dụng ở bệnh nhân có các yếu tố nguy cơ đã biết về bệnh gan. Tăng nguy cơ phản ứng có hại nặng ở gan, có thể gây tử vong ở bệnh nhân đồng nhiễm HIV và virus viêm gan B hoặc C mạn tính, được điều trị đồng thời với trị liệu kháng virus.

Trước khi bắt đầu điều trị bằng emtricitabin cho người nhiễm HIV-1, cần kiểm tra có nhiễm virus viêm gan B (HBV) mạn tính hay không. Tính an toàn và hiệu quả của emtricitabin chưa được xác định ở bệnh nhân đồng nhiễm HIV và HBV. Đã có báo cáo về tình trạng nặng lên của viêm gan virus B sau khi ngừng điều trị bằng emtricitabin. Cần theo dõi chặt bệnh nhân vài tháng sau điều trị ở bệnh nhân đồng nhiễm HIV và HBV.

Bệnh nhân suy thận: Thận trọng khi dùng và điều chỉnh liều emtricitabin ở bệnh nhân suy thận. Hội chứng phục hồi miễn dịch: Tình trạng lâm sàng của người nhiễm HIV có đáp ứng với trị liệu kháng retrovirus xấu đi một cách bất thường khi bắt đầu điều trị bằng thuốc kháng HIV, do có sự

phục hồi của hệ miễn dịch. Phản ứng viêm, nhiễm trùng cơ hội có thể tăng lên. Một số bệnh tự miễn như bệnh Graves, viêm đa cơ, hội chứng Guillain-Barré có thể xảy ra.

Khi dùng viên nén phối hợp emtricitabin/tenofovir DF/elvitegravir/cobicistat, cần thử glucose trong nước tiểu trước khi điều trị, sau đó mỗi 4 tuần trong năm đầu tiên, sau đó mỗi 3 tháng trong những năm tiếp theo.

Khi dùng các dạng phối hợp liều cố định có chứa emtricitabin và các thuốc kháng virus khác, cần xem các thông tin thận trọng liên quan đến mỗi thuốc có trong chế phẩm.

Ảnh hưởng đến khả năng lái xe, vận hành máy: Emtricitabin có thể gây đau đầu, chóng mặt, nên thận trọng khi làm các công việc có khả năng gây nguy hiểm như lái xe hoặc vận hành máy móc.

Liều lượng và cách dùng

Điều trị nhiễm HIV-1:

Người lớn: Liều thường dùng của emtricitabin là uống 200 mg (viên nang) hoặc 240 mg (dung dịch), mỗi ngày 1 lần, có thể uống lúc đói hoặc lúc no.

Viên nén phối hợp liều cố định emtricitabin/tenofovir DF: Mỗi lần uống 1 viên, 1 lần/ngày, có thể uống lúc đói hoặc lúc no. Phối hợp với các thuốc kháng retrovirus khác.

Viên nén phối hợp liều cố định efavirenz/emtricitabin/tenofovir DF: Mỗi lần uống 1 viên, 1 lần/ngày, uống khi đói, tốt nhất là trước khi đi ngủ.

Viên nén phối hợp liều cố định emtricitabin/rilpivirin/tenofovir DF: Mỗi lần uống 1 viên, 1 lần/ngày,

uống cùng với bữa ăn. Tránh dùng thuốc kháng acid dịch vị trong vòng 2 giờ trước hoặc 4 giờ sau khi uống viên thuốc phối hợp này.

Viên nén phối hợp liều cố định emtricitabin/tenofovir DF/elvitegravir/cobicistat: Mỗi lần uống 1 viên, 1 lần/ngày, uống cùng với bữa ăn. Tránh dùng thuốc kháng acid dịch vị trong vòng 4 giờ trước hoặc sau khi uống viên thuốc phối hợp này.

Trẻ em: Trẻ 3 tháng - 17 tuổi: Liều thường dùng của emtricitabin là 6 mg/kg (dung dịch), 1 lần/ngày, tối đa 240 mg/ngày. Trẻ có cân nặng > 33 kg có thể uống 1 viên nang 200 mg, 1 lần/ngày, nếu trẻ nuốt được viên nang; Trẻ 0 - 3 tháng tuổi: Liều thường dùng của emtricitabin là 3 mg/kg (dung dịch), 1 lần/ngày.

Viên nén phối hợp liều cố định emtricitabin/tenofovir DF dùng ở trẻ ≥ 12 tuổi, nặng ít nhất 35 kg: Mỗi lần uống 1 viên, 1 lần /ngày.

Viên nén phối hợp liều cố định efavirenz/emtricitabin/tenofovir DF dùng ở trẻ ≥ 12 tuổi, nặng ít nhất 40 kg: Mỗi lần uống 1 viên, 1 lần/ngày.

Điều trị dự phòng trước phơi nhiễm để phòng nhiễm HIV-1: Viên nén phối hợp liều cố định emtricitabin/tenofovir DF được dùng ở người lớn có HIV-1 âm tính, có nguy cơ nhiễm HIV cao: Mỗi lần uống 1 viên, 1 lần/ngày. Không phối hợp với bất kỳ thuốc kháng retrovirus nào khác.

Điều trị dự phòng sau phơi nhiễm với HIV: Bắt đầu càng sớm càng tốt cho tất cả đối tượng có nguy cơ lây nhiễm HIV, tốt nhất trong vòng 72 giờ sau phơi nhiễm và

tiếp tục uống trong 28 ngày.

Người lớn uống emtricitabin 200 mg (viên nang), 1 lần/ngày, phối hợp với các thuốc kháng retrovirus khác theo phác đồ trong “Hướng dẫn quản lý, điều trị và chăm sóc HIV/AIDS” của Bộ Y Tế.

Viên nén phối hợp liều cố định emtricitabin/tenofovir DF: Mỗi lần uống 1 viên, 1 lần/ngày. Phối hợp với các thuốc kháng retrovirus khác.

Viên nén phối hợp liều cố định emtricitabin/rilpivirin/tenofovir DF: Mỗi lần uống 1 viên, 1 lần/ngày.

Liều dùng trong một số trường hợp đặc biệt:

Suy thận: Giảm liều emtricitabin ở người suy thận theo độ thanh thải creatinin:

Độ thanh thải creatinin ≥ 50 ml/phút: Dùng liều thông thường (viên nang và dung dịch)

Độ thanh thải creatinin 30- 49 ml/ phút: 200 mg mỗi 48 giờ (viên nang) hoặc 120 mg mỗi 24 giờ (dung dịch).

Độ thanh thải creatinin 15- 29 ml/phút: 200 mg mỗi 72 giờ (viên nang) hoặc 80 mg mỗi 24 giờ (dung dịch).

Độ thanh thải creatinin ≤ 15 ml/phút: 200 mg mỗi 96 giờ (viên nang) hoặc 60 mg mỗi 24 giờ (dung dịch).

Thẩm tách máu: 200 mg mỗi 96 giờ (viên nang) hoặc 60 mg mỗi 24 giờ (dung dịch). Dùng một liều sau khi thẩm tách máu.

Viên nén phối hợp liều cố định emtricitabin/tenofovir DF:

Điều trị nhiễm HIV-1 ở người lớn: Độ thanh thải

creatinin 50- 80 ml/phút: Dùng liều thông thường, nhưng cần theo dõi nồng độ phospho huyết thanh, glucose và protein trong nước tiểu; Độ thanh thải creatinin 30- 49 ml/phút: Uống 1 viên, một lần mỗi 48 giờ. Theo dõi đáp ứng lâm sàng và chức năng thận. Không dùng khi độ thanh thải creatinin ≤ 30 ml/phút (bao gồm cả bệnh nhân thẩm tách máu).

Không đủ số liệu để đưa ra khuyến cáo về liều dùng của dạng phối hợp liều cố định để điều trị nhiễm HIV-1 ở trẻ em suy thận.

Điều trị dự phòng trước phơi nhiễm để phòng nhiễm HIV-1 ở người lớn có HIV-1 âm tính, có nguy cơ nhiễm HIV cao: Độ thanh thải creatinin ≥ 60 ml/phút: Dùng liều thông thường, nhưng phải theo dõi nồng độ phospho huyết thanh, glucose và protein trong nước tiểu. Nếu độ thanh thải creatinin giảm trong khi điều trị, đánh giá cao nguyên nhân liên quan, đánh giá lại lợi ích/nguy cơ nếu tiếp tục dùng thuốc. Không dùng khi độ thanh thải creatinin < 60 ml/phút.

Viên nén phối hợp liều cố định efavirenz/emtricitabin/tenofovir DF: Điều trị nhiễm HIV-1 ở người lớn: Độ thanh thải creatinin ≥ 50 ml/phút: Dùng liều thông thường. Không dùng khi độ thanh thải creatinin ≤ 50 ml/phút.

Viên nén phối hợp liều cố định emtricitabin/rilpivirin/tenofovir DF: Không dùng ở người lớn suy thận mức độ trung bình, nặng hoặc giai đoạn cuối (Độ thanh thải creatinin < 50 ml/phút) hoặc phải thẩm tách máu.

Viên nén phối hợp liều cố định emtricitabin/tenofovir DF/elvitegravir/ cobicistat: Không bắt đầu điều trị khi độ

thanh thải creatinin < 70 ml/phút. Ngừng điều trị nếu độ thanh thải creatinin giảm < 50 ml/phút.

Suy gan: Cần thận trọng khi dùng các thuốc ức chế enzym sao chép ngược tương tự nucleosid của HIV ở bệnh nhân viêm gan virus B hoặc C mạn tính vì có nguy cơ lớn hơn liên quan đến các tác dụng phụ ở gan.

Viên nén phối hợp liều cố định emtricitabin/tenofovir DF chưa được nghiên cứu ở bệnh nhân suy gan.

Viên nén phối hợp liều cố định efavirenz/emtricitabin/tenofovir DF điều trị nhiễm HIV-1 ở người lớn: Dùng liều thông thường nhưng thận trọng ở bệnh nhân suy gan nhẹ. Không dùng ở bệnh nhân suy gan mức độ trung bình và nặng.

Viên nén phối hợp liều cố định emtricitabin/rilpivirin/tenofovir DF điều trị nhiễm HIV-1 ở người lớn: Dùng liều thông thường ở bệnh nhân suy gan nhẹ và trung bình. Chưa có nghiên cứu ở bệnh nhân suy gan nặng.

Viên nén phối hợp liều cố định emtricitabin/tenofovir DF/elvitegravir/cobicistat: Không cần điều chỉnh liều ở bệnh nhân suy gan nhẹ hoặc trung bình. Không dùng ở bệnh nhân suy gan nặng.

Người cao tuổi: Chưa đủ kinh nghiệm điều trị ở người từ 65 tuổi trở lên. Thận trọng khi chọn liều dùng và theo dõi khi dùng thuốc vì người cao tuổi thường bị giảm chức năng gan, thận, tim, khả năng mắc các bệnh khác và các thuốc dùng đồng thời.

Thời kỳ mang thai

Phối hợp emtricitabin với các thuốc kháng retrovirus

khác có thể được chỉ định cho tất cả phụ nữ mang thai nhiễm HIV không phụ thuộc giai đoạn lâm sàng và số lượng tế bào CD4, không phụ thuộc các giai đoạn của thai kỳ. Điều trị trong suốt thời kỳ mang thai, trong khi chuyển dạ/sinh, sau khi sinh con và tiếp tục điều trị suốt đời.

Thời kỳ cho con bú

Emtricitabin bài tiết vào sữa mẹ; tuy nhiên, phối hợp emtricitabin với các thuốc kháng retrovirus khác có thể được chỉ định cho tất cả các bà mẹ nhiễm HIV cho con bú không phụ thuộc giai đoạn lâm sàng và số lượng tế bào CD4.

Tác dụng không mong muốn (ADR)

Rất thường gặp, ADR > 1/10

Đau đầu, buồn nôn, tiêu chảy, tăng creatine kinase.

Thường gặp, 1/100 < ADR < 1/10

Giảm bạch cầu trung tính, tăng triglycerid máu, tăng glucose máu, tăng amylase, tăng lipase huyết thanh, nôn, đau bụng, khó tiêu, tăng AST, ALT, tăng bilirubin huyết thanh, ban, ngứa, mày đay, các phản ứng dị ứng, tăng sắc tố da (rất thường gặp ở trẻ em), mất ngủ, có giấc mơ bất thường, chóng mặt, đau, suy nhược.

Ít gặp, 1/1000 < ADR < 1/100

Thiếu máu (thường gặp ở trẻ em), phù mạch.

Hiếm gặp, ADR < 1/1000

Tiêu cơ vân (đặc biệt khi phối hợp với thuốc ức chế protease của HIV).

Không rõ tần suất

Tăng lactat máu, tăng cholesterol toàn phần, kháng insulin, đau cơ, viêm cơ, hoại tử xương, nhiễm toan chuyển hóa lactic và chứng gan to mức độ nặng, gan thoái hóa mỡ, rối loạn phân bố mỡ hoặc tích lũy mỡ trong cơ thể, rối loạn chức năng ty thể.

Phối hợp Emtricitabin/tenofovir/elvitegravir/cobicistat:

Ít gặp, 1/1000 < ADR < 1/100

Trầm cảm hoặc có ý nghĩ tự tử ở bệnh nhân có tiền sử bệnh tâm thần.

Hướng dẫn xử trí ADR

Cần ngừng điều trị nếu có các dấu hiệu lâm sàng hoặc xét nghiệm gợi ý nhiễm toan chuyển hóa lactic và độc tính trên gan như hoạt độ transaminase tăng nhanh, gan to, thoái hóa mỡ (ngay cả khi không có tăng rõ rệt hoạt độ transaminase trong huyết thanh).

Quá liều và xử trí

Dùng tới liều 1200 mg emtricitabin, các triệu chứng xảy ra giống như đã liệt kê ở mục **Tác dụng không mong muốn**. Nếu xảy ra quá liều, theo dõi các dấu hiệu độc tính và điều trị hỗ trợ chuẩn khi cần thiết. Có tới 30% liều emtricitabin có thể loại bỏ bằng thẩm tách máu.

Tương tác thuốc

Không dùng phối hợp emtricitabin với lamivudin hoặc bất kỳ dạng phối hợp nào có chứa lamivudin.

Khi dùng các dạng phối hợp liều cố định có chứa emtricitabin và các thuốc kháng virus khác, cần xem thông

tin tương tác thuốc liên quan đến mỗi thuốc có trong chế phẩm.

Độ ổn định và bảo quản

Dung dịch uống: Bảo quản trong tủ lạnh ở nhiệt độ 2°C - 8°C. Sau khi mở nắp lần đầu: Bảo quản ở nhiệt độ không quá 25°C, dùng trong vòng 45 ngày.

Viên nang: Bảo quản ở điều kiện thường, nhiệt độ 25°C (có thể trong khoảng 15 - 30°C).

2.1.6. STAVUDIN

Stavudin (d4T) là một nucleosid tương tự thymidin, khi vào trong tế bào bị phosphoryl hóa tạo thành stavudin triphosphat có hoạt tính ức chế enzym sao chép ngược (reverse transcriptase) kìm hãm sự tổng hợp ADN nên có tác dụng kháng HIV-1 và HIV-2 và các retrovirus khác. Đã phát hiện các chủng HIV kháng hiện tượng kháng chéo giữa stavudin và các nucleosid ức chế enzym sao chép ngược khác. Thuốc được sử dụng kết hợp với các thuốc kháng retrovirus khác trong điều trị nhiễm HIV trừ zidovudin do hai thuốc này có tác dụng đối kháng *in vitro*.

Stavudin được kết hợp với các thuốc chống virus khác như abacavir (ABC), efavirenz (EFV), lamivudin (3TC), lopinavir (LPV), nevirapin (NVP) trong các phác đồ bậc một gồm: d4T/3TC/NVP hoặc d4T/3TC/EFV hoặc d4T/3TC/TDF hoặc ABC; d4T/ 3TC/LPV/r. Do có nhiều độc tính, trong đó quan trọng nhất là các rối loạn chuyển hóa, từ năm 2013, WHO đã khuyến cáo các quốc gia không nên sử dụng stavudin trong các phác đồ bậc một. Tuy vậy, nhiều nước vẫn sử dụng kết hợp stavudin với nevirapin (NVP) và lamivudin (3TC) trong điều trị nhiễm HIV vì tính

sẵn có và chi phí điều trị không cao. Tại Việt Nam, theo quyết định 4139/QĐ-BYT của Bộ Y tế về việc sửa đổi, bổ sung Hướng dẫn chẩn đoán và điều trị HIV/AIDS ban hành ngày 02/11/2011, việc sử dụng d4T đã được thay thế từng bước sang TDF hoặc AZT. Hiện tại, d4T không còn được sử dụng trong Chương trình phòng, chống HIV/AIDS tại Việt Nam.

Các tác dụng không mong muốn của stavudin xuất hiện khi dùng thuốc có thể liên quan đến tiến triển lâm sàng do nhiễm HIV và do các thuốc dùng kết hợp. Độc tính chủ yếu của stavudin là các rối loạn ở thần kinh ngoại vi. Tác dụng này phụ thuộc liều dùng, thời gian sử dụng, triệu chứng thường kín đáo, giảm dần hoặc mất đi sau khi ngừng thuốc hoặc giảm liều.

Thường gặp, ADR > 1/100

Toàn thân: Phản ứng dị ứng, sốt, mệt mỏi, sút cân, hội chứng giả cúm.

Da: Nổi mẩn, ngứa, mề hôi nhiều, sốt rét run.

Thần kinh: Chóng mặt, nhức đầu, buồn ngủ, mất ngủ, ác mộng, trầm cảm, lo âu, bệnh thần kinh ngoại vi (tê, cảm giác kiến bò, đau ở bàn tay, bàn chân).

Tiêu hóa: Chán ăn, khó nuốt, ỉa chảy, buồn nôn, nôn, đau bụng, khó tiêu, táo bón.

Hô hấp: Khó thở, hắt hơi.

Cơ - xương: Đau khớp, đau cơ, đau lưng.

Máu: Bệnh hạch bạch huyết, giảm bạch cầu trung tính, giảm tiểu cầu.

Tim mạch: Cơ đau thắt ngực.

Xét nghiệm: Tăng enzym gan, tăng amylase huyết thanh.

Ít gặp, $1/1000 < ADR < 1/100$

Toàn thân: U tân sinh, mệt mỏi, rối loạn phân bố mỡ.

Thần kinh: Rối loạn tính khí.

Da: Sưng phù nề ở mi mắt, quanh mắt, môi hoặc lưỡi, mày đay.

Hô hấp: Ho, viêm phổi.

Tiêu hóa: Viêm tụy, viêm gan, vàng da.

Da: U lành.

Chuyển hóa: Nhiễm toan chuyển hóa lactic.

Vú to ở nam giới.

Hiếm gặp, $ADR < 1/1000$

Viêm tụy có thể gây tử vong, đặc biệt là ở người có tiền sử viêm tụy, sỏi mật hoặc nghiện rượu.

Tổn thương gan nặng, thường gặp ở phụ nữ béo phì, người dùng stavudin hoặc các thuốc tương tự dài ngày kết hợp với hydroxyure.

Hướng dẫn xử trí ADR: Theo dõi chặt chẽ sự xuất hiện các triệu chứng bất thường khi dùng stavudin. Cần thận trọng khi dùng stavudin cũng như các thuốc tương tự nucleosid ở phụ nữ béo phì, người bệnh có gan to, bị viêm gan hoặc có nguy cơ mắc bệnh gan, gan nhiễm mỡ, viêm tụy, viêm thần kinh ngoại vi. Khi xuất hiện các tác dụng không mong muốn, đặc biệt viêm dây thần kinh ngoại biên, nhiễm acid chuyển hóa hoặc nhiễm toan chuyển hóa lactic,

transaminase tăng nhanh, gan to dần hoặc gan nhiễm mỡ tăng dần, viêm tụy... cần ngừng thuốc ngay và điều trị các triệu chứng. Khi các triệu chứng đã thoái lui và cần sử dụng lại stavudin nên giảm liều dùng còn một nửa so với liều dùng trước đó. Để phòng viêm phổi do *Pneumocystis carinii*: cần phối hợp với sulfamethoxazol - trimethoprim.

2.2. NHÓM ỨC CHẾ ENZYM SAO CHÉP NGƯỢC KHÔNG CÓ CẤU TRÚC NUCLEOSID (NNRTI)

Hướng dẫn này đề cập đến 4 thuốc trong nhóm NNRTI bao gồm efavirenz, etravirin, nevirapin và rilpivirin. Trong đó, efavirenz và nevirapin là 2 thuốc đang được sử dụng trong Chương trình phòng, chống HIV/AIDS tại Việt Nam.

2.2.1. EFAVIRENZ

Tên chung quốc tế: Efavirenz

Tên viết tắt: EFV

Mã ATC: J05AG03

Dạng thuốc và hàm lượng

Dạng đơn thành phần:

Viên nang 50 mg, 100 mg, 200 mg, viên nén 600 mg, dung dịch uống 30 mg/ml (lọ 180 ml).

Dạng phối hợp:

Viên nén efavirenz 600 mg + tenofovir disoproxil fumarat 300 mg + emtricitabin 200 mg.

Viên nén efavirenz 600 mg + tenofovir disoproxil fumarate 300 mg + lamivudin 300 mg.

Tên thương mại: Sustiva , Stocrin , Atripla

Dược lý và cơ chế tác dụng

Efavirenz (EFV) có cấu trúc non-nucleosid, thuộc nhóm NNRTI, có tác dụng lên virus HIV do gắn với enzym sao chép ngược (reverse transcriptase) của virus HIV, gây phá vỡ cấu trúc của enzym này và do đó ngăn cản việc tổng hợp virus mới. Có xảy ra kháng chéo giữa efavirenz với các NNRTI khác.

Chỉ định

Điều trị: Efavirenz được phối hợp với các thuốc ARV khác để điều trị HIV/AIDS cho người lớn và trẻ em ≥ 3 tuổi hoặc có cân nặng ≥ 10 kg. Tất cả các phác đồ phối hợp ARV cần chứa ít nhất 3 thuốc để bảo đảm hiệu quả và tránh kháng thuốc.

Dự phòng: Efavirenz phối hợp với 2 thuốc nhóm NRTI để điều trị dự phòng lây nhiễm HIV.

Chống chỉ định

Mẫn cảm với bất cứ thành phần nào của thuốc, đặc biệt khi xuất hiện tổn thương da nặng bao gồm: hội chứng Stevens-Johnson (SJS), hồng ban đa dạng, hoại tử biểu bì nhiễm độc (TEN).

Rối loạn chuyển hóa porphyrin cấp. Suy gan nặng (Child-Pugh C).

Có tương tác chống chỉ định với efavirenz (Xem thêm Phần 6 - “Tương tác của thuốc và cách xử trí”).

Thận trọng

Người cao tuổi. Người có tiền sử bị bệnh tâm thần hoặc co giật. Ban da: ngừng thuốc nếu gặp ban độ 3 - 4 hoặc ban da gây tổn thương biểu bì trầm trọng (SJS, TEN). Suy thận nặng, suy gan ở mức độ nhẹ và trung bình. Giám sát chức năng gan nếu dùng đồng thời với thuốc có độc tính trên gan. Nếu dùng dạng phối hợp: thận trọng với các tác dụng không mong muốn của các hoạt chất khác trong cùng chế phẩm.

Liều lượng và cách dùng

Cách dùng

Uống lúc đói để giảm tác dụng không mong muốn trên TKTW (chóng mặt, mất ngủ, ác mộng...) do thức ăn làm tăng nồng độ thuốc trong máu; nên uống một lần vào buổi tối trước giờ đi ngủ.

Trẻ em: nếu dùng viên nang, có thể mở nang và trộn bột thuốc với một lượng nhỏ sữa chua, nước quả; hỗn hợp sau khi trộn chỉ được để tối đa 30 phút. Nếu dùng viên nén, nên chọn viên nén có khía để dễ phân liều. Dung dịch: chỉ dùng dụng cụ phân liều đóng kèm, không dùng thìa để phân liều vì không chính xác.

Liều lượng

Theo Hướng dẫn quản lý, điều trị và chăm sóc HIV/AIDS năm 2015 của Bộ Y tế, liều dùng của efavirenz được khuyến cáo như sau:

Người lớn và trẻ em có cân nặng > 35 kg: 600 mg 1 lần trong ngày

Trẻ em ≥ 3 tuổi và cân nặng < 35 kg có liều theo bảng sau:

Hàm lượng thuốc (mg)	Số lượng viên nén hoặc viên nang theo cân nặng, 1 lần trong ngày					
	3,0 - 5,9 kg	6,0 - 9,9 kg	10,0 - 13,9 kg	14,0 - 19,9 kg	20,0 - 24,9 kg	25,0 - 34,9 kg
Viên (1 vạch khứa) 200 mg	-	-	1	1,5	1,5	2
Viên (vạch khứa kép) 600 mg	-	-	1/3	1/2	2/3	2/3

Ghi chú: Không dùng EFV cho trẻ < 3 tuổi và cân nặng < 10 kg.

Theo tài liệu Micromedex và Dược thư Quốc gia năm 2015, liều dùng của efavirenz được khuyến cáo như sau:

Người lớn: Điều trị HIV/AIDS: 600 mg/lần/ngày. Nếu bệnh nhân có cân nặng ≥ 50 kg và có đồng nhiễm lao/HIV đang được điều trị bằng phác đồ chống lao có rifampicin: 800 mg/ngày.

Trẻ em: Trẻ ≥ 3 tuổi hoặc cân nặng ≥ 10 kg và < 40 kg có liều theo bảng sau:

Thể trọng (kg)	Liều EFV dạng viên* mg/lần/ngày	Liều EFV dạng dung dịch** 30 mg/ml mg/lần/ngày (ml)
10,0 - $< 15,0$	200	270 (9 ml)
15,0 - $< 20,0$	250	300 (10 ml)
20,0 - $< 25,0$	300	360 (12 ml)
25,0 - $< 32,5$	350	450 (15 ml)
32,5 - $< 40,0$	400	510 (17 ml)

Ghi chú: Không dùng EFV cho trẻ em có cân nặng dưới 10 kg.

Dạng viên* có khía dùng để phân liều: loại viên 200 mg có 1 khía ở giữa (100 mg mỗi phần) và loại viên 600 mg có khía ở 2 mặt: một mặt có 2 khía (200 mg mỗi phần) và mặt kia có 1 khía ở giữa (300 mg mỗi phần). Có thể dùng dạng nang với hàm lượng tương ứng mức liều.

Dạng dung dịch** có kèm ống chia độ theo ml để đong thuốc.

Dự phòng: Dùng phác đồ phối hợp 3 thuốc tương tự phác đồ điều trị trong đó EFV được dùng với liều 600 mg/ngày, uống trong 1 tháng.

Suy thận: Có thể dùng liều thông thường của efavirenz cho bệnh nhân suy thận có độ thanh thải creatinin ≥ 50 ml/phút. Không dùng EFV hàm lượng 600 mg (dạng 1 thành phần hoặc phối hợp) cho những trường hợp có độ thanh thải creatinin < 50 ml/phút.

Suy gan: Không cần hiệu chỉnh liều cho trường hợp suy gan nhẹ. Không dùng thuốc cho bệnh nhân suy gan vừa hoặc nặng (Child-Pugh B hoặc C).

Thời kỳ mang thai

Phối hợp efavirenz với các thuốc kháng retrovirus khác có thể được chỉ định cho tất cả phụ nữ mang thai nhiễm HIV không phụ thuộc giai đoạn lâm sàng và số lượng tế bào CD4, không phụ thuộc các giai đoạn của thai kỳ. Điều trị trong suốt thời kỳ mang thai, trong khi chuyển dạ/sinh, sau khi sinh con và tiếp tục điều trị suốt đời.

Thời kỳ cho con bú

Các dữ liệu về khả năng bài tiết vào sữa mẹ của efavirenz còn hạn chế; tuy nhiên, phối hợp efavirenz với các thuốc kháng retrovirus khác có thể được chỉ định cho tất cả các bà mẹ nhiễm HIV cho con bú không phụ thuộc giai đoạn lâm sàng và số lượng tế bào CD4.

Tác dụng không mong muốn (ADR)

Thường gặp, ADR > 1/100

Trên TKTW: Mệt mỏi, mất ngủ, ác mộng, lú lẫn... (thường gặp trong 2 - 4 tuần đầu), ban da mức độ nhẹ và vừa, rối loạn tiêu hóa (buồn nôn, nôn, ỉa chảy, táo bón, đầy bụng).

Ít gặp, 1/100 < ADR < 1/1000

Rối loạn thị giác (song thị), tăng triglycerid và cholesterol, tăng transaminase.

Hiếm gặp, ADR < 1/1000

Hồng ban đa dạng và SJS, chứng vú to ở nam giới, rối loạn tâm thần nặng (kiểu trầm cảm, khuynh hướng tự tử).

Hướng dẫn xử trí ADR

Kháng histamin và corticosteroid có thể giúp giải quyết ban da nhưng nếu gặp ban da gây tổn thương biểu bì nặng (SJS hoặc TEN) có hoặc không kèm sốt, cần ngừng thuốc ngay.

Các tác dụng không mong muốn trên TKTW có thể giải quyết bằng cách dò liều tăng dần trong giai đoạn đầu điều trị.

Quá liều và xử trí

Đã gặp các hiện tượng tăng tác dụng không mong

muốn trên TKTW do dùng gấp đôi liều thông thường (600 mg × 2 lần/ngày). Rất ít thông tin về quá liều.

Xử trí: Không có thuốc giải độc đặc hiệu. Điều trị triệu chứng và hỗ trợ chức năng sống. Có thể cho uống than hoạt để giảm hấp thu thuốc qua đường tiêu hóa. Lọc máu hoặc thẩm tích phúc mạc có lẽ không loại trừ được thuốc khỏi máu do thuốc có tỷ lệ liên kết cao với protein.

Tương tác thuốc

Tương tác thuốc cần lưu ý trong điều trị của efavirenz được mô tả chi tiết trong Phần 6 - "Tương tác thuốc của thuốc ARV và cách xử trí".

Độ ổn định và bảo quản

Bảo quản ở nhiệt độ phòng (15 - 30°C).

2.2.2. NEVIRAPIN

Tên chung quốc tế: Nevirapine

Tên viết tắt: NVP

Mã ATC: J05AG01

Tên thương mại

Đơn thành phần: Nerapin; Viramune; Filide; Neviralea; Protease; Ritvir; Virainhi.

Phối hợp: Lazinevir; Muvidina Plus (Argentina); Cytocom-N; Duovir-N; Emduo-N; Emtri; Lami Plus; Lamostad-N; Lazid-N; Triomune (India, Malaysia); SLN (Malaysia); SonkeLamiNevStav; Triomune; Virtrium (South Africa); GPoVir-S; GPoVir-Z (Thailand); Triomune

(Venezuela).

Dạng thuốc và hàm lượng

Viên nén giải phóng tức thì 200 mg

Viên nén giải phóng kéo dài 400 mg

Hỗn dịch uống 50 mg/5 ml

Dược lý và cơ chế tác dụng

Nevirapin là dẫn chất không nucleotid ức chế không cạnh tranh enzym sao chép ngược (NNRT) của virus bằng cách gắn trực tiếp và ức chế ADN polymerase phụ thuộc ADN hoặc RNA của HIV-1, làm mất hoạt tính xúc tác của enzym này, do đó ức chế sự nhân lên của virus. Nevirapin có hoạt phổ hẹp, chỉ có tác dụng đặc hiệu với virus HIV-1, không có tác dụng với HIV-2 và các retrovirus động vật.

Chỉ định

Điều trị nhiễm HIV-1 (dùng kết hợp với các thuốc kháng retrovirus khác).

Dự phòng lây truyền HIV từ mẹ sang con ở bệnh nhân nhiễm HIV.

Chống chỉ định

Bệnh nhân suy gan mức độ trung bình hoặc nặng.

Thận trọng

Phát ban là độc tính lâm sàng chủ yếu khi điều trị bằng nevirapin. Bệnh nhân cần được giám sát chặt chẽ phản ứng da và độc tính gan trong 18 tuần sau khi bắt đầu điều trị, đặc biệt trong vòng 6 tuần đầu. Theo dõi chặt chẽ các dấu hiệu và triệu chứng của bệnh viêm gan (mệt mỏi, khó chịu,

chán ăn, buồn nôn, vàng da, phân bạc màu, đau gan, hoặc gan to).

Bệnh nhân có tăng transaminase ở giai đoạn đầu điều trị và người đồng nhiễm virus viêm gan B, C là nhóm có nguy cơ cao bị độc với gan, cần cân nhắc đánh giá chức năng gan 2 tuần một lần, trong 2 tháng đầu và một lần vào tháng thứ 3, sau đó định kỳ đánh giá lại.

Bệnh nhân có xuất hiện phát ban ở mức độ nhẹ đến trung bình trong vòng 14 ngày đầu điều trị, nếu chưa hết phát ban thì không được tăng liều nevirapin lên dùng 2 lần/ngày (với dạng viên giải phóng tức thì) hoặc bắt đầu điều trị bằng viên giải phóng kéo dài. Tổng thời gian của giai đoạn dùng thuốc một lần mỗi ngày không nên vượt quá 28 ngày; Nếu thời gian này bị vượt quá, cần cân nhắc dùng phác đồ thay thế không có nevirapin.

Dùng thận trọng ở bệnh nhân suy thận mức độ trung bình. Cần hiệu chỉnh liều ở bệnh nhân chạy thận nhân tạo.

Bệnh nhân người lớn có số lượng tế bào T-CD4 trước điều trị cao có nguy cơ cao gặp độc tính trên gan nghiêm trọng, thậm chí gây đe dọa tính mạng; do đó, không nên dùng nevirapin trong phác đồ cho bệnh nhân có số lượng tế bào T-CD4 trên 250 tế bào/mm³ đối với nữ giới hoặc 400 tế bào/mm³ đối với nam giới trừ khi cân nhắc lợi ích vượt trội hơn nguy cơ.

Liều lượng và cách dùng

Nhiễm HIV (kết hợp với thuốc kháng retrovirus khác):

Người lớn và trẻ có cân nặng > 35 kg: Khởi đầu uống dạng viên giải phóng tức thì 200 mg/lần, ngày 1 lần trong 14 ngày, sau đó (nếu không bị phát ban) tăng liều lên 200

mg/lần x 2 lần/ngày hoặc 400mg/lần, ngày 1 lần với viên giải phóng kéo dài.

Trẻ em có cân nặng < 35 kg:

Số lượng viên nén theo cân nặng	Hàm lượng viên thuốc	Liều lượng tính theo cân nặng, sáng và tối						Số lượng viên nén theo cân nặng	
		3,0-5,9 kg	6,0-9,9kg	10,0-13,9 kg	14,0-19,9 kg	20,0-24,9 kg	25,0-34,9 kg		
		Sáng	Chiều	Sáng	Chiều	Sáng	Chiều	Sáng	Chiều
	Viên nén (phân tán) 50 mg	1 viên	1,5 viên	2 viên	2,5 viên	3 viên	3 viên	1 viên	1 viên
	Dung dịch 10 mg/ml	5 ml	8 ml	10 ml	10 ml	10 ml	10 ml	-	-

Ghi chú: Khi bắt đầu phác đồ ARV, nên dùng nửa liều thông thường của NVP để tránh độc tính tương tự như người lớn.

Dự phòng lây nhiễm HIV từ mẹ sang con: Liều NVP dự phòng cho trẻ sinh ra từ mẹ nhiễm HIV như sau:

Tuổi của trẻ	Liều lượng NVP uống hàng ngày
<i>Từ khi sinh đến 6 tuần tuổi</i>	
• Cân nặng khi sinh < 2000 g	2 mg/kg một lần
• Cân nặng khi sinh 2000 - 2499 g	10 mg một lần
• Cân nặng khi sinh \geq 2500 g	15 mg một lần
> 6 tuần tới 6 tháng*	20 mg một lần
> 6 tháng tới 9 tháng*	30 mg một lần
> 9 tháng cho tới khi kết thúc cho con bú*	40 mg một lần

* Chỉ dùng NVP cho con với thời gian vượt quá 12 tuần trong trường hợp trẻ có bú mẹ nhưng vì lý do nào đó mẹ không điều trị ARV hoặc điều trị ARV bị gián đoạn.

Bệnh nhân suy thận: Bệnh nhân không lọc máu, không cần điều chỉnh liều khi độ thanh thải creatinin \geq 20 ml/phút; không dùng khi độ thanh thải creatinin < 20 ml/phút. Bệnh nhân lọc máu, dùng thêm một liều 200 mg viên giải phóng tức thì sau mỗi lần lọc máu.

Bệnh nhân suy gan: Không dùng cho bệnh nhân suy gan mức độ trung bình hoặc nặng.

Ghi chú: Nếu điều trị bị gián đoạn trên 7 ngày, dùng lại phác đồ như khi bắt đầu dùng thuốc.

Thời kỳ mang thai

Các dữ liệu hiện có về việc sử dụng thuốc trên phụ nữ mang thai không cho thấy độc tính của thuốc trên thai

nhi/trẻ sơ sinh. Các nghiên cứu trên động vật (chuột và thỏ) không ghi nhận độc tính gây dị tật thai. Hiện còn thiếu các nghiên cứu đầy đủ và được thiết kế tốt về việc sử dụng thuốc trên phụ nữ mang thai; do đó, cần thận trọng khi kê đơn thuốc cho đối tượng này.

Độc tính trên gan thường xảy ra hơn trên bệnh nhân có CD4 trên 250 tế bào/mm³ với HIV-1 RNA được phát hiện trong huyết thanh (≥ 50 bản sao/ml). Cần cân nhắc vấn đề này khi đưa ra các quyết định điều trị.

Thời kỳ cho con bú

Nevirapin bài tiết vào sữa mẹ. Khuyến cáo chỉ sử dụng thuốc trên phụ nữ cho con bú nếu lợi ích điều trị vượt trội so với nguy cơ trên trẻ bú mẹ.

Tác dụng không mong muốn (ADR)

Thường gặp, ADR > 1/100

Ban đỏ dạng sẩn có kèm theo ngứa hoặc không.

Trên tiêu hóa: Đau bụng, buồn nôn, nôn, tiêu chảy.

Ít gặp, 1/1000 < ADR < 1/100

Viêm gan có 2 dạng: Viêm gan nặng do phản ứng quá mẫn thường kèm theo phát ban và sốt hoặc viêm gan không triệu chứng.

Phản ứng quá mẫn: Bao gồm các triệu chứng phát ban, viêm gan, sốt, đau khớp, đau cơ và có thể gây tử vong nếu không được phát hiện và xử trí kịp thời.

Tiêu cơ vân có thể gặp ở một số bệnh nhân có biểu hiện phát ban và viêm gan.

Hiếm gặp, ADR < 1/1000

Hội chứng Stevens- Johnson, hoại tử biểu bì nhiễm độc.

Hướng dẫn xử trí ADR

Các bệnh nhân có xuất hiện ban da trong 18 tháng đầu điều trị, cần kiểm tra hoạt độ transaminase. Ngừng thuốc trong trường hợp enzym gan tăng trên 5 lần giới hạn bình thường trên hoặc bệnh nhân có các triệu chứng lâm sàng gợi ý viêm gan. Khi chỉ số enzym gan trở về bình thường và không còn triệu chứng lâm sàng của viêm gan hoặc phát ban, có thể điều trị trở lại với liều ban đầu. Nếu có tái phát sau khi dùng thuốc trở lại thì cần ngừng thuốc vĩnh viễn. Khuyến cáo không sử dụng corticoid để dự phòng phát ban do NVP.

Nên ngừng điều trị vĩnh viễn khi bệnh nhân có phát ban nặng, ban đi kèm với các triệu chứng (sốt, đắng miệng, loét miệng, viêm kết mạc, phù mắt, đau cơ, đau khớp hoặc toàn trạng mệt mỏi); phản ứng quá mẫn hoặc có các triệu chứng lâm sàng viêm gan.

Quá liều và xử trí

Quá liều nevirapin có thể gặp khi dùng liều cao 800 - 1800 mg/ngày, trong 15 ngày với các triệu chứng phù nề, ban đỏ, mệt mỏi, sốt, nhức đầu, mất ngủ, buồn nôn, nôn, thâm nhiễm phổi, phát ban, chóng mặt, giảm cân; những triệu chứng này giảm xuống sau khi ngừng thuốc. Không có thuốc giải độc cho nevirapin.

Tương tác thuốc

Tương tác thuốc cần lưu ý trong điều trị của nevirapin

được mô tả chi tiết trong Phần 6 - "Tương tác thuốc của thuốc ARV và cách xử trí".

Độ ổn định và bảo quản

Bảo quản ở nhiệt độ phòng từ 15 - 30°C trong các chai lọ nút kín và có thêm chất hút ẩm.

2.2.3. ETRAVIRIN

Tên chung quốc tế: Etravirine

Tên viết tắt: ETR, ETV

Mã ATC: J05AG04

Tên thương mại: Intelence

Dạng thuốc và hàm lượng: Viên nén 25, 100, 200 mg

Dược lý và cơ chế tác dụng

Là thuốc kháng HIV thuộc nhóm ức chế enzym sao chép ngược không có cấu trúc nucleosid (NNRTI), dẫn chất diarylpyrimidin. Cơ chế tác dụng liên quan đến khả năng gắn trực tiếp của thuốc vào hệ vận chuyển P-glycoprotein (P-gp) của enzym sao chép ngược và làm bất hoạt enzym. Khả năng gắn linh hoạt, thay đổi được cả khi virus đột biến gây thay đổi cấu hình điểm gắn, nhờ đó etravirin ít có nguy cơ bị kháng và được dùng trong các trường hợp đã bị kháng với các thuốc nhóm NNRTI, NRTI và PI.

Chỉ định

Điều trị HIV cho người lớn và trẻ em từ 6 tuổi trở lên và có cân nặng ≥ 16 kg, được khuyến cáo trong phác đồ bậc 3.

Dự phòng lây nhiễm HIV do rủi ro nghề nghiệp.

Chống chỉ định

Mẫn cảm, đặc biệt là ban da nghiêm trọng hoặc ban da kèm theo sốt, mệt mỏi, đau khớp.

Viêm gan nặng (Child-Pugh C). Rối loạn chuyển hóa porphyrin cấp.

Có tương tác chống chỉ định với etravirin (Xem mục **Tương tác thuốc**).

Thận trọng

Viêm gan ở mức độ nhẹ hoặc trung bình (Child-Pugh A, B), đặc biệt ở bệnh nhân đồng nhiễm HBV hoặc HCV.

Bệnh nhân đã thất bại về virus học với phác đồ có một NNRTI không nên dùng phác đồ chỉ có ETR và NRTI.

Liều lượng và cách dùng

Cách dùng:

Uống 2 lần/ngày cách nhau 12 giờ, lúc ăn. Nếu quên uống thuốc: cần uống ngay lúc nhớ ra nếu chưa quá 6 giờ, nếu quá 6 giờ, bỏ qua liều đã quên và uống tiếp theo giờ đã định mà không được uống gấp đôi liều.

Nuốt nguyên viên với nước hoặc sữa, nước trái cây. Nếu khó nuốt, có thể hòa tan viên nén với chất lỏng phù hợp và phải uống ngay sau khi hòa tan. Không được dùng nước ấm (> 40°C), nước có gas hoặc nước bưởi (grapefruit) để hòa tan.

Liều lượng:

Người lớn: 200 mg × 2 lần/ngày, cách nhau 12 giờ.

Trẻ em từ 6 tuổi đến dưới 18 tuổi

$\geq 16 - < 20\text{kg}$: 100 mg \times 2 lần/ngày.

$\geq 20 - < 25\text{kg}$: 125 mg \times 2 lần/ngày.

$\geq 25 - < 30\text{kg}$: 150 mg \times 2 lần/ngày.

$\geq 30 \text{ kg}$: 200 mg \times 2 lần/ngày.

Suy gan

Không cần hiệu chỉnh liều cho bệnh nhân suy gan mức độ nhẹ hoặc trung bình (Child-Pugh A và B).

Chưa có dữ liệu nghiên cứu trên bệnh nhân suy gan nặng (Child-Pugh C).

Suy thận

Không cần hiệu chỉnh liều.

Người cao tuổi

Chưa có kinh nghiệm sử dụng cho bệnh nhân ≥ 65 tuổi. Cần theo dõi chặt chẽ chức năng gan, thận, tim.

Thời kỳ mang thai

Nghiên cứu trên động vật (chuột) cho thấy etravirin có thể qua nhau thai; tuy nhiên, còn thiếu nghiên cứu để khẳng định khả năng thuốc qua được nhau thai người. Các nghiên cứu trên động vật không chỉ ra độc tính trực tiếp hoặc gián tiếp của việc dùng thuốc lên thai kỳ, sự phát triển của thai, quá trình sinh đẻ hoặc sự phát triển của động vật sau sinh. Những dữ liệu nghiên cứu trên động vật cho thấy ít có nguy cơ xảy ra dị tật thai nhi trên người. Các dữ liệu trên lâm sàng mặc dù còn hạn chế nhưng không đưa ra quan ngại nào về việc sử dụng etravirin. Khuyến cáo chỉ sử dụng

thuốc trong thai kỳ nếu lợi ích vượt trội so với nguy cơ.

Thời kỳ cho con bú

Hiện không có dữ liệu về khả năng bài tiết vào sữa mẹ của etravirin. Khuyến cáo chỉ sử dụng etravirin trên phụ nữ cho con bú nếu lợi ích điều trị vượt trội so với nguy cơ trên trẻ bú mẹ.

Tác dụng không mong muốn

Phân loại theo tỷ lệ gặp:

Thường gặp, ADR > 1/100

Ban da (nhẹ và trung bình), rối loạn tiêu hóa (nôn, đau bụng, ỉa chảy), bệnh lý thần kinh ngoại vi, đau đầu, mất ngủ, tăng đường huyết, rối loạn lipid máu, tăng huyết áp, tăng AST/ALT, tăng bilirubin huyết thanh (đặc biệt ở bệnh nhân đồng nhiễm HCV hoặc HBV).

Ít gặp, 1/1000 < ADR < 1/100

Rối loạn tiêu hóa vừa đến nặng, viêm tụy, viêm gan, co thắt phế quản, rối loạn thị giác, chứng rụng lông.

Hiếm gặp, ADR < 1/1000

Ban da nghiêm trọng (hội chứng Stevens-Johnson, hồng ban đa dạng, hoại tử biểu bì nhiễm độc) có thể dẫn đến tử vong, hoại tử xương.

Phân loại theo hệ cơ quan:

Da và niêm mạc: Ban da, có thể kèm theo triệu chứng toàn thân (sốt, đau khớp, mệt mỏi, tăng bạch cầu ưa eosin).

Tiêu hóa: Rối loạn tiêu hóa (nôn, đau bụng, ỉa chảy, đầy bụng...).

Thần kinh: Bệnh thần kinh ngoại vi, mất ngủ, đau đầu, lo lắng...

Miễn dịch: Bệnh Grave, hội chứng Guillain-Barré.

Chuyển hóa: Rối loạn phân bố mỡ (hội chứng Cushing: béo phì trung tâm, “gáy trâu”, teo chi..), tăng đường huyết, rối loạn lipid máu.

Gan: Tăng AST/ALT, tăng bilirubin, viêm gan.

Tim-mạch: Tăng huyết áp

Hướng dẫn xử trí ADR

Ban da thường gặp trong 1-2 tuần đầu, sau đó tự khỏi mà không cần ngừng thuốc. Tuy nhiên, trong trường hợp xuất hiện ban da nghiêm trọng, đặc biệt kèm theo sốt, đau khớp... cần ngừng thuốc ngay.

Quá liều và xử trí

Hiện chưa có thông tin về quá liều.

Xử trí:

Nếu gặp quá liều, xử trí triệu chứng với những dấu hiệu đe dọa tính mạng. Do tỷ lệ liên kết cao với protein huyết tương, etravirin không loại trừ được qua lọc máu hoặc thẩm phân phúc mạc.

Tương tác thuốc

Etravirin gây cảm ứng CYP3A4 và ức chế CYP2C9 và CYP2C19, do đó các tương tác xảy ra với các thuốc cùng chuyển hóa qua các enzym này gây hậu quả làm tăng độc tính hoặc giảm hiệu quả điều trị:

Ảnh hưởng thuốc phối hợp đến ETR:

Giảm nồng độ ETR dẫn đến nguy cơ kháng thuốc: thuốc chống động kinh (carbamazepin, phenobarbital, phenytoin), thuốc chống lao (rifampicin, rifapentin, rifabutin), dexamethason, St John's wort (*Hypericum perforatum*).

Tăng nồng độ ETR dẫn đến tăng độc tính: Các NNRTI (delavirdin, efavirenz), các PI không dùng kèm với ritonavir (fosamprenavir, azatanavir), các azol chống nấm, clarithromycin, omeprazol.

Ảnh hưởng của ETR đến thuốc phối hợp:

Tăng nồng độ thuốc phối hợp dẫn đến tăng độc tính: clopidogrel, warfarin, digoxin, omeprazol.

Giảm nồng độ thuốc phối hợp dẫn đến giảm hiệu quả điều trị: Thuốc chống loạn nhịp tim (amiodaron, bepridil, lidocain, quinidin...), một số statin (lovastatin, simvastatin), sildenafil, clopidogrel, midazolam, thuốc ức chế miễn dịch (cyclosporin, tacrolimus), các NNRTI, các PI không dùng kèm với ritonavir.

Xử trí: Không phối hợp, thay thế bằng thuốc không có tương tác hoặc hiệu chỉnh liều cho phù hợp.

Độ ổn định và bảo quản

Bảo quản ở nhiệt độ phòng (15 - 30°C), tránh ẩm.

2.2.4. RILPIVIRIN

Tên chung quốc tế: Rilpivirine

Tên viết tắt: RPV

Mã ATC: J05AG05

Tên thương mại

Đơn thành phần: Edurant

Phối hợp: Complera, Eviplera (chế phẩm phối hợp cố định liều)

Dạng thuốc và hàm lượng

Dạng đơn thành phần:

Viên nén bao phim 25 mg rilpivirin

Dạng phối hợp:

Viên phối hợp rilpivirin 25 mg + emtricitabin 200 mg + tenofovir disoproxil fumarat 300 mg.

Dược lý và cơ chế tác dụng

Rilpivirin là một thuốc ức chế enzym sao chép ngược không có cấu trúc nucleosid (NNRTI) thế hệ hai, ức chế sự sao chép của HIV-1. Khác với các NNRTI hiện có, do chứa nhóm cyanovinyl nên rilpivirin có tiềm lực gắn và duy trì khả năng gắn của thuốc với đích, kể cả khi có một vài đột biến kháng thuốc. *In vitro*, rilpivirin có hoạt tính cao đối với HIV-1 nhưng tác dụng hạn chế trên HIV-2. Rilpivirin có hoạt tính đối với một số chủng HIV-1 đề kháng các NNRTI khác (delavirdin, efavirenz, nevirapin). Tuy nhiên, vẫn ghi nhận được xuất hiện chủng đề kháng với rilpivirin trong phòng thí nghiệm và trên lâm sàng. Đề kháng chéo có thể xuất hiện giữa rilpivirin và các NNRTI khác. Cần lưu ý đề kháng chéo giữa rilpivirin và etravirin. Có tới 90% chủng đề kháng rilpivirin phân lập được từ bệnh nhân điều trị bằng rilpivirin trong nghiên cứu lâm sàng pha 3 cũng đã đề kháng với etravirin. Do HIV có khả năng đề kháng nhanh khi dùng thuốc đơn độc, cần phối hợp rilpivirin với

các thuốc kháng retrovirus khác.

Chỉ định

Phối hợp với các thuốc ARV khác để điều trị nhiễm HIV-1, khi tải lượng virus dưới 100.000 bản sao/ml. Không khuyến cáo dùng rilpivirin và phối hợp có chứa rilpivirin cho trẻ em và thanh thiếu niên dưới 18 tuổi do chưa xác định được tính an toàn và hiệu lực.

Chống chỉ định

Mẫn cảm với bất kì thành phần nào của thuốc.

Thận trọng

Rối loạn trầm cảm (trầm uất, trầm cảm, bồn chồn, trầm cảm nặng, thay đổi khí sắc, ý nghĩ tiêu cực, ý định tự tử, tự sát) đã được ghi nhận với rilpivirin. Với bệnh nhân biểu hiện các triệu chứng trầm cảm nặng, nên kiểm tra ngay để xác định các triệu chứng đó có liên quan đến rilpivirin hay không và xác định cân bằng lợi ích - nguy cơ và cân nhắc có nên tiếp tục dùng rilpivirin hay không.

Nếu sử dụng rilpivirin cho các bệnh nhân có bệnh gan (nhiễm HBV, HCV hoặc có tăng đáng kể transaminase), nên làm các xét nghiệm đánh giá chức năng gan trước và trong quá trình điều trị bằng rilpivirin.

Khi dùng chế phẩm phối hợp cố định liều chứa emtricitabin, rilpivirin và tenofovir disoproxil fumarat cần cân nhắc kĩ các thận trọng, chống chỉ định và tương tác thuốc của từng thành phần cụ thể.

Liều lượng và cách dùng

Thuốc được dùng theo đường uống, ngày một lần vào

bữa ăn. Liều dùng được tính theo rilpivirin hydroclorid.

Người lớn:

Người chưa dùng thuốc kháng retrovirus: Uống rilpivirin 25 mg, ngày một lần. Nếu dùng chế phẩm cố định liều chứa rilpivirin 25 mg với emtricitabin 200 mg và tenofovir disoproxil fumarat 300 mg, uống 1 viên, ngày một lần.

Người đã dùng thuốc kháng retrovirus: Dùng chế phẩm cố định liều chứa rilpivirin 25 mg với emtricitabin 200 mg và tenofovir disoproxil fumarat 300 mg, uống 1 viên, ngày một lần.

Người đang dùng rifabutin: Nên tăng liều rilpivirin lên 50 mg/ngày. Nếu dùng chế phẩm cố định liều chứa rilpivirin 25 mg với emtricitabin 200 mg và tenofovir disoproxil fumarat 300 mg, mỗi ngày uống 1 viên phối hợp và 25 mg rilpivirin để tổng liều rilpivirin là 50 mg/ngày.

Dự phòng sau phơi nhiễm với HIV trên người đang dùng rifabutin: Uống rilpivirin 25 mg, ngày một lần phối hợp với 2 thuốc ức chế enzym sao chép ngược không có cấu trúc nucleosid. Có thể thay bằng chế phẩm cố định liều (chứa rilpivirin 25 mg với emtricitabin 200 mg và tenofovir disoproxil fumarat 300 mg), mỗi ngày uống 1 viên. Ngay sau khi phơi nhiễm với HIV, nên dự phòng càng sớm càng tốt và dùng thuốc liên tục 4 tuần nếu người dùng dung nạp được thuốc.

Bệnh nhân suy gan: Không cần hiệu chỉnh liều trên người suy gan mức độ nhẹ hoặc trung bình (Child-Pugh A hoặc B). Chưa có nghiên cứu về việc dùng rilpivirin trên người suy gan nặng (Child-Pugh C). Có thể dùng chế phẩm

phối hợp cố định liều chứa rilpivirin trên những người suy gan nhẹ hoặc trung bình. Chế phẩm cố định liều chứa rilpivirin chưa được nghiên cứu trên những người suy gan nặng.

Bệnh nhân suy thận: Không cần hiệu chỉnh liều trên người suy thận mức độ nhẹ hoặc trung bình. Hiện chưa có khuyến cáo hiệu chỉnh liều trên người suy thận nặng hoặc bệnh thận giai đoạn cuối, nên thận trọng khi dùng rilpivirin trên những đối tượng này. Không nên dùng chế phẩm phối hợp cố định liều chứa rilpivirin cho người suy thận mức độ trung bình, nặng, hoặc suy thận mạn giai đoạn cuối (độ thanh thải creatinin dưới 50 ml/phút) hay những bệnh nhân cần thăm tích máu.

Thời kỳ mang thai

Các dữ liệu trên động vật (chuột và thỏ) cho thấy rilpivirin không gây độc tính trên sinh sản và không gây dị tật thai. Hiện chưa có nghiên cứu được thiết kế tốt hoặc nghiên cứu dược động học về việc sử dụng rilpivirin trên phụ nữ mang thai. Không có thông tin về khả năng qua nhau thai của rilpivirin trên người. Từ các dữ liệu trên, khuyến cáo chỉ sử dụng rilpivirin cho phụ nữ mang thai nếu lợi ích vượt trội so với nguy cơ của thuốc.

Thời kỳ cho con bú

Nghiên cứu trên chuột cho thấy rilpivirin bài tiết vào sữa. Tuy nhiên, còn thiếu các dữ liệu trên người về khả năng bài tiết vào sữa mẹ của rilpivirin. Khuyến cáo chỉ sử dụng rilpivirin cho phụ nữ cho con bú nếu lợi ích điều trị vượt trội so với nguy cơ trên trẻ bú mẹ.

Tác dụng không mong muốn (ADR)

Tác dụng không mong muốn thường gặp nhất khi dùng chế phẩm có chứa rilpivirin là rối loạn trầm cảm, mất ngủ, đau đầu, mẩn ngứa. Các tác dụng không mong muốn khác bao gồm: Đau bụng, khô miệng, buồn nôn, nôn, mệt mỏi, ngứa gà, mộng mị, chóng mặt.

Tăng enzym gan, tăng bilirubin toàn phần, tăng creatinin huyết thanh, tăng cholesterol huyết thanh cũng đã được báo cáo trên người dùng rilpivirin.

Hội chứng phục hồi miễn dịch đã được ghi nhận trong giai đoạn khởi đầu điều trị bằng phác đồ phối hợp thuốc kháng retrovirus (trong đó có rilpivirin) trên những bệnh nhân nhiễm HIV có suy giảm miễn dịch nặng.

Quá liều và xử trí

Thông tin về biểu hiện quá liều rilpivirin còn hạn chế. Hiện chưa có thuốc giải độc đặc hiệu. Nếu xảy ra quá liều, cần tiến hành ngay biện pháp điều trị hỗ trợ chung bao gồm giám sát các dấu hiệu sống và điện tâm đồ (khoảng QT), theo dõi chặt chẽ các biểu hiện lâm sàng của người bệnh. Có thể dùng than hoạt để loại bỏ thuốc và ngăn cản hấp thu. Do rilpivirin liên kết cao với protein huyết tương nên thẩm tách không chắc có thể loại bỏ thuốc khỏi cơ thể.

Tương tác thuốc

Khi dùng chế phẩm phối hợp cố định liều chứa emtricitabin, rilpivirin và tenofovir disoproxil fumarat, chống chỉ định dùng đồng thời với các đơn chất có trong công thức.

Tăng tác dụng và độc tính:

Dùng đồng thời rilpivirin với các thuốc kéo dài khoảng

QT có thể làm tăng nguy cơ xoắn đỉnh, do đó, cần thận trọng khi phối hợp.

Khi dùng đồng thời, các thuốc chống nấm (fluconazol, itraconazol, voriconazol...) làm tăng nồng độ rilpivirin và giảm nồng độ của các thuốc này trong huyết tương. Không cần hiệu chỉnh liều của rilpivirin; tuy nhiên, cần theo dõi hiệu quả điều trị nấm trên bệnh nhân.

Giảm tác dụng:

Do rilpivirin chuyển hóa qua CYP450, isoenzym 3A, không phối hợp rilpivirin với các thuốc gây cảm ứng CYP3A do các thuốc này có thể làm giảm nồng độ rilpivirin trong huyết tương dẫn tới có thể làm giảm đáp ứng của thuốc và phát triển đề kháng đối với rilpivirin và/hoặc nhóm thuốc ức chế enzym sao chép ngược không có cấu trúc nucleosid.

Tránh dùng đồng thời với các thuốc làm tăng pH dịch vị do có thể làm giảm nồng độ rilpivirin trong huyết tương. Các thuốc kháng acid dịch vị cần uống trước ít nhất 2 giờ và uống sau ít nhất 4 giờ so với rilpivirin. Các thuốc kháng histamin H₂ nên uống uống trước ít nhất 12 giờ và uống sau ít nhất 4 giờ so với rilpivirin. Không dùng thuốc ức chế bơm proton đồng thời với rilpivirin.

Không phối hợp rilpivirin với một số thuốc chống động kinh như carbamazepin, oxcarbazepin, phenobarbital, phenytoin do làm giảm nồng độ của rilpivirin trong huyết tương.

Các thuốc chống lao (rifabutin, rifampin...) làm giảm nồng độ và AUC của rilpivirin. Không phối hợp với rifampin hoặc rifapentin. Khi dùng đồng thời với rifabutin,

cần tăng liều rilpivirin lên 50 mg, ngày một lần và trở về liều 25 mg, ngày một lần khi ngừng điều trị bằng rifabutin.

Độ ổn định và bảo quản

Viên nén được bảo quản ở nhiệt độ phòng, tránh ánh sáng.

2.3. NHÓM ỨC CHẾ ENZYM PROTEASE (PI)

Hướng dẫn này đề cập đến 8 thuốc điều trị HIV thuộc nhóm PI đã được nghiên cứu và phát triển bao gồm: atazanavir, cobicistat, darunavir, fosamprenavir, lopinavir/ritonavir, ritonavir, saquinavir, tipranavir. Trong đó, ritonavir và lopinavir/ritonavir là 2 thuốc đang được sử dụng trong Chương trình phòng, chống HIV/AIDS tại Việt Nam. Atazanavir dự kiến cũng sẽ đưa vào sử dụng trong Chương trình phòng, chống HIV/AIDS tại Việt Nam trong thời gian tới.

2.3.1. ATAZANAVIR

Tên chung quốc tế: Atazanavir

Tên viết tắt: ATV

Tên khác: Atazanavir Sulfat, ATV - Atazanavir, ATV Sulfat - Atazanavir Sulfat

Mã ATC: J05AE08

Tên thương mại: Reyataz®, Atazor.

Dạng thuốc và hàm lượng

Viên nang 100, 150, 200 và 300 mg.

Gói bột uống: 50 mg

Dược lý và cơ chế tác dụng

Protease là enzym chủ yếu tham gia vào sự tổng hợp nhiều protein cấu trúc của lõi virus. Atazanavir ức chế cạnh tranh, có tính chất chọn lọc protease của HIV-1 gây rối loạn quá trình tổng hợp protein làm cho các hạt virus (virion) không phát triển thành thể trưởng thành, và làm cho virus không gắn được vào tế bào nên không có khả năng gây bệnh. Tuy nhiên, do virus kháng rất nhanh atazanavir nên phải kết hợp với các thuốc chống virus khác trong điều trị. Có hiện tượng kháng chéo giữa các thuốc ức chế HIV protease.

Chỉ định

Phối hợp với các thuốc kháng HIV khác để điều trị nhiễm HIV cho người lớn và trẻ em trên 3 tháng tuổi.

Chống chỉ định

Mẫn cảm với thuốc.

Có tương tác chống chỉ định.

Không dùng cho bệnh nhân suy giảm chức năng gan khi kết hợp với ritonavir và suy gan nặng. Dùng thận trọng ở người suy chức năng gan mức độ trung bình.

Bệnh nhân đã từng được điều trị HIV có kèm lọc máu.

Thận trọng

Atazanavir bị chuyển hóa ở gan nên nồng độ thuốc sẽ tăng cao ở những người bị suy giảm chức năng gan mức độ

trung bình hoặc nặng. Ngoài ra khi sử dụng atazanavir ở những bệnh nhân đồng nhiễm virus viêm gan B, C mạn tính sẽ gây tăng tác dụng không mong muốn nặng trên gan. Do vậy, cần phải theo dõi các enzym gan trước và trong quá trình sử dụng thuốc.

Sử dụng thuốc ở những bệnh nhân bị bệnh Haemophilia A và B có thể làm tăng nguy cơ chảy máu. Trong quá trình điều trị khi xuất hiện vàng da hoặc vàng mắt kèm theo tăng bilirubin huyết thanh nên chuyển sang dùng thuốc chống virus khác.

Thận trọng khi kết hợp các thuốc kéo dài khoảng PR, QT, rối loạn dẫn truyền thần kinh tim.

Liều lượng và cách dùng

Viên nang dùng uống nguyên dạng cùng với thức ăn một lần/ngày cho trẻ em trên 6 tuổi và người lớn.

Thuốc bột dùng cho trẻ trên 3 tháng tuổi, cân nặng từ 10-25 kg, uống ngày một lần ngay sau khi trộn với thức ăn hoặc nước uống.

Đối với người lớn: ATV 300 mg + RTV 100 mg/ngày.

Kết hợp với efavirenz: ATV 400 mg + RTV 100 mg + EFV 600 mg/ngày.

Người đã từng được điều trị khi dùng kết hợp với tenofovir và thuốc kháng histamin H₂: ATV 400 mg + RTV 100 mg + TDF 300 mg/ngày.

Trẻ em 3 tháng tuổi trở lên:

Cân nặng 10 - 15 kg: uống ATV 200 mg (4 gói) với dung dịch RTV 80 mg/lần/ngày;

Cân nặng 15 - 25 kg: uống ATV 250 mg (5 gói) với dung dịch RTV 80 mg/lần/ngày; lưu ý trộn bột ATV với thức ăn hoặc nước uống ngay sau khi trộn dung dịch RTV.

Trẻ em 6-18 tuổi:

Cân nặng 15- 20 kg uống ATV 150 mg/lần/ngày;

Cân nặng 20 - 40 kg uống ATV 200 mg/lần/ngày;

Cân nặng trên 40 kg uống ATV 300 mg/lần/ngày.

Kết hợp với tenofovir: ATV 300 mg/lần/ngày + RTV 100 mg/ngày vào bữa ăn + TDF 300 mg/lần/ngày.

Kết hợp với lopinavir/ritonavir: ATV 300 mg/lần/ngày vào bữa ăn + LPV/r 400/100 mg, 2 lần/ngày.

Kết hợp với efavirenz: ATV 400 mg/lần/ngày + RTV 100 mg/ngày + EFV 600 mg vào buổi tối.

Trường hợp người lớn và trẻ em trên 13 tuổi cân nặng trên 40 kg không dung nạp RTV: uống ATV 400 mg/ngày.

Để tránh tương tác cần uống ATV trước 2 giờ hoặc sau 1 giờ dùng dung dịch có tính kiềm hoặc các thuốc kháng acid dịch vị, viên bao tan trong ruột chứa didanosin. Khi dùng kèm các thuốc kháng histamin H₂, cần uống atazanavir 300 mg với ritonavir 100 mg sau ít nhất 10 giờ. Trường hợp không dung nạp ritonavir có dùng kèm các thuốc kháng histamin H₂ cần uống atazanavir 400 mg 2 giờ trước hoặc sau 10 giờ.

Khi dùng đồng thời với các thuốc ức chế bơm proton, uống ATV 300 mg với RTV 100 mg sau ít nhất 12 giờ liều dùng của các thuốc ức chế bơm proton.

Không cần chỉnh liều ở người cao tuổi, suy gan mức độ

nhẹ hoặc trung bình và suy thận kể cả suy thận nặng phải kèm theo lọc máu.

Liều dùng cho người suy gan:

Bệnh nhân có suy giảm chức năng gan không nên phối hợp với ritonavir. Bệnh nhân lần đầu được điều trị có suy giảm chức năng gan nhẹ (Child Pugh A) uống ATV 400 mg, 1 lần/ngày; đối với suy gan mức độ trung bình (Child Pugh B) uống ATV 300 mg, 1 lần/ngày.

Liều dùng cho người có lọc máu:

Những bệnh nhân lần đầu được điều trị nhiễm HIV nếu có lọc máu uống ATV 300 mg với RTV 100 mg.

Thời kỳ mang thai

Atazanavir đã được đánh giá trên một số lượng hạn chế phụ nữ mang thai. Các dữ liệu hiện có trên động vật và trên người cho thấy atazanavir không làm tăng nguy cơ dị tật thai nghiêm trọng so với tỷ lệ nền.

Hiệu chỉnh liều trên phụ nữ mang thai và thời kỳ sau sinh:

Trên phụ nữ mang thai, không cần hiệu chỉnh liều atazanavir trừ các trường hợp sau: Đối với bệnh nhân ở ba tháng giữa và ba tháng cuối thai kỳ đã điều trị HIV trước đó, khuyến cáo liều dùng phối hợp atazanavir với một thuốc đối kháng histamin H₂ hoặc tenofovir là 400 mg atazanavir với 100 mg ritonavir x 1 lần/ngày. Hiện không có đủ dữ liệu để đưa ra liều khuyến cáo của atazanavir phối hợp cùng một thuốc đối kháng histamin H₂ và tenofovir trên phụ nữ mang thai đã điều trị HIV trước đó.

Bệnh nhân sau sinh không cần hiệu chỉnh liều. Tuy

nhiên, cần theo dõi bệnh nhân chặt chẽ để phát hiện các tác dụng không mong muốn do mức độ phơi nhiễm với thuốc có thể cao hơn trong vòng 2 tháng đầu sau sinh.

Các tác dụng không mong muốn trên bệnh nhân dùng thuốc trong thai kỳ:

Các trường hợp nhiễm toan chuyển hóa lactic, đôi khi đe dọa tính mạng, và tăng acid lactic huyết đã được ghi nhận trên phụ nữ mang thai sử dụng atazanavir phối hợp cùng các thuốc tương tự nucleosid (các thuốc này cũng có khả năng gây hội chứng nhiễm toan chuyển hóa lactic). Tăng bilirubin huyết thanh cũng được ghi nhận thường xuyên trên bệnh nhân sử dụng atazanavir, bao gồm phụ nữ mang thai. Do đó, cần khuyến cáo bệnh nhân mang thai dùng thuốc về nguy cơ có thể xảy ra hội chứng nhiễm toan chuyển hóa lactic và tăng bilirubin huyết thanh.

Các tác dụng không mong muốn trên thai nhi/trẻ sơ sinh:

Tất cả trẻ nhỏ, bao gồm trẻ sơ sinh có phơi nhiễm atazanavir trong giai đoạn bào thai cần được theo dõi về khả năng xảy ra tăng bilirubin huyết thanh nghiêm trọng trong một vài ngày đầu sau sinh.

Thời kỳ cho con bú

Atazanavir bài tiết được vào sữa mẹ. Hiện không có dữ liệu về ảnh hưởng của atazanavir lên sự tiết sữa. Nghiên cứu trên chuột cho thấy atazanavir bài tiết vào sữa và gây ảnh hưởng làm chậm sự phát triển của chuột con; tuy nhiên, ảnh hưởng này mất đi sau khi ngừng cho bú. Từ các dữ liệu trên, khuyến cáo chỉ sử dụng atazanavir trên phụ nữ cho con bú nếu lợi ích điều trị vượt trội so với nguy cơ trên trẻ

bú mẹ.

Tác dụng không mong muốn (ADR)

Thường gặp, ADR > 1/100

Tăng bilirubin gián tiếp không liên quan đến bệnh lý gan mật (35 - 47%).

Da- niêm mạc: Vàng da, vàng củng mạc. Phát ban trên da (20%).

Ít gặp, 1/1000 < ADR < 1/100

Tiêu hóa: Buồn nôn, nôn, đau bụng, tiêu chảy, tăng transaminase.

Da: Phát ban.

Nội tiết - chuyển hóa: Tăng đường huyết gây đái tháo đường, rối loạn lipid máu.

Thần kinh: Đau đầu, chóng mặt, mất ngủ, tổn thương thần kinh ngoại vi.

Hiếm gặp, ADR < 1/1000

Tim mạch: Kéo dài khoảng QT và PR, nhịp chậm hoặc block nhĩ thất.

Thận- tiết niệu: Viêm thận kẽ.

Tiêu hóa: Viêm gan.

Da: Hội chứng Stevens- Johnson, hồng ban đa dạng, hoại tử da nhiễm độc.

Hướng dẫn xử trí ADR

Khi dùng nếu các phản ứng phụ xảy ra cần phải ngừng thuốc ngay và dùng các thuốc điều trị triệu chứng.

Quá liều và xử trí

Triệu chứng: Chưa có nhiều thông tin về quá liều atazanavir. Tuy nhiên, đã ghi nhận trường hợp bệnh nhân nhiễm HIV dùng liều 29,2 g atazanavir cao gấp 73 lần liều thường dùng thấy xuất hiện vàng da, tăng bilirubin gián tiếp, kéo dài khoảng PR nhưng không làm thay đổi các xét nghiệm đánh giá chức năng gan.

Xử trí: Không có thuốc đặc hiệu điều trị quá liều atazanavir. Khi gặp quá liều có thể gây nôn, uống than hoạt để hạn chế sự hấp thu và tăng loại thuốc ra khỏi cơ thể. Bên cạnh đó cần áp dụng biện pháp điều trị triệu chứng, duy trì chức năng hô hấp và tuần hoàn. Thẩm tách máu không có hiệu quả khi quá liều atazanavir.

Tương tác thuốc:

Tương tác thuốc cần lưu ý trong điều trị của atazanavir được mô tả chi tiết trong Phần 6 - "Tương tác thuốc của thuốc ARV và cách xử trí".

Độ ổn định và bảo quản

Tránh ẩm, tránh ánh sáng. Bảo quản ở nhiệt độ từ 15 - 30°C. Bột thuốc pha với thức ăn và nước uống giữ ở nhiệt độ 20 - 30°C trong vòng 1 giờ.

2.3.2. RITONAVIR

Tên chung quốc tế: Ritonavir

Tên viết tắt: RTV

Mã ATC: J05AE03

Tên thương mại: Norvir

Dạng thuốc và hàm lượng

Viên nang 100 mg, dung dịch 80 mg/ml, viên nén bao phim 100 mg.

Dược lý và cơ chế tác dụng

Ritonavir là chất ức chế chọn lọc, cạnh tranh thuận nghịch enzym protease của HIV. Trong quá trình sao chép của HIV, enzym HIV protease chịu trách nhiệm phân cắt chuỗi polypeptid *gag* và *gag-pol* để tạo thành các protein cấu trúc của hạt virus và các enzym thiết yếu của virus (như enzym sao chép ngược, integrase, protease). Ritonavir can thiệp vào quá trình hình thành các protein và enzym thiết yếu nên ngăn cản sự hoàn thiện của virus và tạo ra các mảnh virus rời loạn về chức năng, không trưởng thành và không gây nhiễm. Thuốc tác dụng trên cả tế bào nhiễm HIV cấp và mạn tính.

Ở nồng độ điều trị, ritonavir có tác dụng ức chế đặc hiệu cao đối với enzym protease của virus mà không can thiệp đến hoạt tính các aspartic endopeptidase của người. Ritonavir có ái lực thấp đối với các aspartic endopeptidase của người như pepsin, renin, gastricin, cathepsin D và cathepsin E. Ritonavir thể hiện tác dụng độc tế bào tại nồng độ cao gấp ít nhất 1000 lần so với nồng độ có hoạt tính kháng retrovirus.

Ritonavir có phổ kháng virus giới hạn. Thuốc có hoạt tính kháng retrovirus người *in vitro*, bao gồm HIV-1 và cũng có một số hoạt tính *in vitro* đối với HIV-2.

Chỉ định

Phối hợp với các thuốc kháng retrovirus khác để điều

trị nhiễm HIV.

Liều thấp được dùng giúp cải thiện dược động học của các chất ức chế protease khác.

Chống chỉ định

Mẫn cảm với ritonavir hoặc bất kì thành phần nào trong công thức.

Người có bệnh gan mất bù.

Thận trọng

Bệnh nhân HIV đồng nhiễm virus viêm gan B hoặc C mạn tính đang được điều trị bằng phác đồ phối hợp thuốc kháng retrovirus có nguy cơ gia tăng các biến cố nghiêm trọng hoặc đe dọa tính mạng liên quan đến bệnh lý trên gan. Sử dụng thận trọng đối với bệnh nhân ưa chảy máu (Haemophilia) typ A và B vì đã có báo cáo hiện tượng chảy máu tự phát khi dùng các chất ức chế protease. Nên giám sát các dấu hiệu và triệu chứng viêm tụy (đau bụng, buồn nôn, nôn, tăng lipase và amylase huyết thanh) và nên ngừng ritonavir trên những bệnh nhân có biểu hiện viêm tụy. Ritonavir có thể gây kéo dài khoảng PR trên một số bệnh nhân, hiếm gặp trường hợp dẫn tới nghẽn nhĩ thất độ hai hoặc độ ba, do đó nên dùng thận trọng ở những người có nguy cơ cao bao gồm bệnh tim do cấu trúc, bất thường hệ dẫn truyền, thiếu máu cục bộ cơ tim hoặc bệnh cơ tim.

Liều lượng và cách dùng

Uống thuốc vào bữa ăn. Đối với dạng thuốc viên, nên uống nguyên viên.

Để điều trị HIV:

Người lớn: Uống 600 mg/lần x 2 lần/ngày. Để giảm thiểu buồn nôn, nên bắt đầu điều trị với liều 300 mg/lần x 2 lần/ngày trong 3 ngày, sau đó tăng dần thêm 100 mg/lần x 2 lần/ngày trong tối đa 14 ngày đến khi đạt được liều 600 mg/lần x 2 lần/ngày.

Trẻ em (trên 1 tháng tuổi): 350 - 400 mg/m² da/lần x 2 lần/ngày. Có thể khởi đầu với liều 250 mg/m² da/lần x 2 lần/ngày và tăng dần thêm 50 mg/m² da/lần x 2 lần/ngày trong khoảng 2 đến 3 ngày để đạt được liều mong muốn. Liều tối đa ở trẻ em không quá 600 mg/lần x 2 lần/ngày.

Liều thấp ritonavir để làm tăng dược động học của các chất ức chế protease khác:

Người lớn: Uống 100 - 200 mg, ngày dùng một hoặc hai lần.

Trẻ em: 4 - 6 mg/kg/ngày (80 - 400 mg hàng ngày), tùy thuộc chất ức chế protease phối hợp.

Không cần chỉnh liều trên bệnh nhân suy thận và bệnh nhân suy gan nhẹ hoặc trung bình (Child- Pugh A hoặc B). Tuy nhiên, nên giám sát chặt chẽ đối với bệnh nhân suy gan trung bình vì nồng độ ritonavir trong huyết tương ở những bệnh nhân này đã được báo cáo thấp hơn so với người có chức năng gan bình thường.

Thời kỳ mang thai

Các nghiên cứu trên động vật (chuột và thỏ) không ghi nhận độc tính gây dị tật thai của ritonavir. Độc tính lên sự phát triển được ghi nhận trên chuột ở liều cho mức phơi nhiễm xấp xỉ khoảng 30% mức phơi nhiễm khi dùng liều điều trị. Biến cố tinh hoàn lạc chỗ (cryptorchidism) được ghi nhận ở tỷ lệ cao hơn một chút trên chuột có mức phơi

nhiễm thuốc xấp xỉ khoảng 22% mức phơi nhiễm khi dùng liều điều trị. Độc tính trên sự phát triển cũng được ghi nhận trên thỏ sử dụng liều tương đương 1,8 lần liều điều trị (dựa trên yếu tố quy đổi diện tích bề mặt cơ thể). Hiện không có đủ dữ liệu về độ an toàn của việc sử dụng ritonavir trên phụ nữ mang thai. Do đó, khuyến cáo chỉ sử dụng ritonavir cho phụ nữ mang thai nếu lợi ích vượt trội so với nguy cơ của thuốc.

Thời kỳ cho con bú

Các nghiên cứu trên động vật chưa đo lường mức độ bài tiết vào sữa của ritonavir; tuy nhiên, một nghiên cứu trên chuột cho thấy một vài tác động trên sự phát triển của chuột con trong quá trình bú sữa gợi ý khả năng ritonavir bài tiết vào sữa trên chuột. Hiện các dữ liệu về khả năng bài tiết vào sữa của ritonavir khi sử dụng cho phụ nữ cho con bú còn hạn chế. Do đó, chỉ sử dụng ritonavir cho phụ nữ cho con bú nếu lợi ích điều trị vượt trội so với nguy cơ của thuốc.

Tác dụng không mong muốn (ADR)

Rất hay gặp, ADR $\geq 1/10$

Toàn thân: Mệt mỏi.

Tiêu hóa: Đau bụng, ỉa chảy, buồn nôn, nôn,

Thần kinh: Nhức đầu, rối loạn vị giác, tê vùng quanh miệng, lo âu, ù tai, mất ngủ, tăng đau.

Thường gặp, ADR $\geq 1/100$

Toàn thân: Sốt, đau, sút cân.

Da: Mẩn ngứa, vẩy mề hôi, hồng ban, rối loạn phân bố

mỡ, giãn mạch.

Hô hấp: Viêm họng, ho.

Tiêu hóa: Chán ăn, khô miệng, loét miệng, khó tiêu, chướng bụng, đau rát cổ.

Cơ xương: Đau cơ, tăng creatin phosphokinase.

Phản ứng dị ứng: Nổi ban, co thắt phế quản, phù mạch. Hiếm khi có sốc phản vệ.

Thay đổi về xét nghiệm: Giảm nồng độ hemoglobin, tăng bạch cầu ưa acid, tăng enzym gan, phosphatase kiềm, bilirubin, triglycerid, cholesterol, amylase, acid uric; giảm nồng độ thyroxin tự do và toàn phần; giảm kali huyết; số lượng hồng cầu và bạch cầu trung tính có thể giảm hoặc tăng.

Ít gặp, $1/1000 < ADR < 1/100$

Huyết học: Tăng bạch cầu, tăng bạch cầu trung tính, thời gian prothrombin kéo dài.

Loạn dưỡng: Mất nước, đái tháo đường, tích mỡ và tái phân bố mỡ (béo phì ở thân mình, ở phần thân - cổ, ở ngoại vi, ở mặt, vú to, hình dạng giống người mắc hội chứng Cushing).

Gan mật: Viêm gan, vàng da.

Cơ xương: Viêm cơ, tiêu cơ vân.

Thay đổi về xét nghiệm: tăng glucose huyết, giảm calci toàn phần, tăng magnesi, tăng bilirubin huyết thanh, tăng phosphatase kiềm.

Hiếm gặp, $ADR < 1/1000$

Dị ứng: Sốc phản vệ, hội chứng Stevens Johnson.

Tác dụng phụ nặng của ritonavir là viêm tụy nặng, có thể gây tử vong.

Hoại tử xương có thể xảy ra ở người bệnh mắc HIV ở giai đoạn muộn hoặc đã được điều trị lâu ngày bằng trị liệu kết hợp thuốc kháng retrovirus.

Nói chung, ritonavir thường được dung nạp tốt. Các tác dụng không mong muốn thường gặp trên tiêu hóa (buồn nôn, ỉa chảy, chán ăn, đau bụng) và thần kinh (thay đổi vị giác, dị cảm). Nhiều tác dụng phụ này có tính chất tạm thời, xảy ra trong vài tuần đầu điều trị, kéo dài trong vòng 1 - 5 tuần sau đó tự thoái lui mà không cần điều trị. Người nhiễm HIV thường mắc nhiều bệnh kèm theo nên khó phân biệt tác dụng không mong muốn nào là do ritonavir hoặc thuộc bệnh đi kèm.

Hướng dẫn xử trí ADR

Nếu tác dụng không mong muốn xuất hiện trong những tuần đầu tiên sau khi dùng thuốc, đây có thể là các ADR tạm thời và thường có thể tiếp tục điều trị. Nếu tạm ngừng điều trị bằng ritonavir, sau đó có thể điều trị lại với chế độ liều bậc thang theo khuyến cáo (xem mục **Liều lượng và cách dùng**). Hướng dẫn bệnh nhân nên uống thuốc đúng đơn và giải thích cho họ những tác dụng không mong muốn nhẹ và trung bình trên tiêu hóa, dị cảm ngoại biên, dị cảm quanh miệng, suy nhược có thể giảm dần khi tiếp tục điều trị bằng ritonavir.

Cần phải làm định kỳ các xét nghiệm trong khi điều trị. Cần ngừng thuốc khi nồng độ creatinin huyết thanh tăng trên 130 $\mu\text{mol/l}$ hoặc có hội chứng viêm tụy - thận (nôn,

buồn nôn, đau bụng, tăng amylase huyết, lipase huyết) và điều trị viêm thận, viêm tụy.

Quá liều và xử trí

Thông tin về biểu hiện quá liều ritonavir còn hạn chế. Chưa xác định liều gây độc tính cấp trên người. Trên chuột, liều gây độc tính cấp cao gấp hơn 10 đến 20 lần liều thường dùng trên người. Quá liều ritonavir được dự đoán có thể gây ra các biểu hiện như tác dụng không mong muốn ghi nhận ở trên nhưng ở mức độ nặng hơn.

Nếu xảy ra quá liều, cần tiến hành ngay điều trị hỗ trợ và điều trị triệu chứng, đồng thời giám sát chặt chẽ bệnh nhân. Tháo rỗng dạ dày bằng cách gây nôn hoặc rửa dạ dày, có thể dùng than hoạt để ngăn cản hấp thu. Hiện chưa có thuốc giải độc đặc hiệu. Không rõ thẩm tách có thể loại bỏ ritonavir khỏi cơ thể hay không và không nên dựa vào phương pháp làm tăng thải trừ. Tuy nhiên, thẩm tách có thể giúp loại bỏ alcohol và propylen glycol nếu uống quá liều dung dịch chứa ritonavir.

Tương tác thuốc

Tương tác thuốc cần lưu ý trong điều trị của ritonavir được mô tả chi tiết trong Phần 6 - "Tương tác thuốc của thuốc ARV và cách xử trí".

Độ ổn định và bảo quản

Viên nang mềm nên được bảo quản trong tủ lạnh, ở 2 - 8°C; viên nén được bảo quản ở nhiệt độ phòng, tránh ánh sáng; dung dịch uống được bảo quản ở nhiệt độ 20 - 25°C, không nên giữ trong tủ lạnh, tránh nguồn nhiệt.

2.3.3. LOPINAVIR VÀ RITONAVIR

Tên chung quốc tế: Lopinavir/ritonavir

Tên khác: LPV/r

Mã ATC: J05AR10

Tên thương mại: Kaletra, Aluvia

Dạng thuốc và hàm lượng

Lopinavir được phối hợp với ritonavir (lopinavir/ritonavir) dưới dạng phối hợp cố định liều. Dung dịch uống lọ 160 ml (hoặc 240 ml) chứa 400 mg/100 mg trong mỗi 5 ml; viên nén bao phim 100 mg/25 mg, 200 mg/50 mg.

Dược lý và cơ chế tác dụng

Lopinavir được phối hợp với ritonavir (lopinavir/ritonavir) dưới dạng phối hợp cố định liều 2 chất ức chế protease của HIV. Lopinavir bị chuyển hóa mạnh qua gan bởi hệ enzym CYP450, trong đó chủ yếu qua CYP3A4. Ritonavir là chất ức chế CYP3A4 nên khi phối hợp sẽ làm giảm chuyển hóa và tăng nồng độ trong huyết tương của lopinavir. Hàm lượng của ritonavir trong chế phẩm phối hợp chỉ đủ để ức chế CYP3A4, thấp hơn nhiều so với liều có tác dụng điều trị HIV. Do đó, lopinavir giữ vai trò chính đối với hoạt tính kháng retrovirus của chế phẩm phối hợp lopinavir/ritonavir.

Lopinavir ức chế sao chép HIV-1 do ức chế HIV protease. Trong quá trình sao chép của HIV, enzym HIV protease chịu trách nhiệm phân cắt chuỗi polypeptid *gag* và *gag-pol* để tạo thành các protein cấu trúc của hạt virus và

các enzym thiết yếu của virus. Lopinavir can thiệp vào quá trình hình thành các protein và enzym thiết yếu nên ngăn cản sự hoàn thiện của virus và tạo ra các mảnh virus rời loạn về chức năng, không trưởng thành và không gây nhiễm. Thuốc cũng có hoạt tính kháng HIV-2 *in vitro*.

Đã xuất hiện các chủng HIV-1 kháng lopinavir trong môi trường nuôi cấy. Sự có mặt của ritonavir không ảnh hưởng đến chọn lọc đề kháng lopinavir của HIV-1 trong môi trường nuôi cấy. Các chủng kháng lopinavir đã phát sinh trong quá trình điều trị bằng chế phẩm phối hợp lopinavir và ritonavir. Mặc dù có hiện tượng đề kháng chéo giữa các thuốc ức chế protease, khả năng kháng chéo trên HIV-1 phân lập từ bệnh nhân điều trị bằng lopinavir/ritonavir vẫn còn chưa hoàn toàn sáng tỏ.

Chỉ định

Phối hợp với các thuốc kháng retrovirus khác để điều trị nhiễm HIV.

Chống chỉ định

Mẫn cảm với lopinavir, ritonavir và bất kì thành phần nào của thuốc.

Thận trọng

Nên thực hiện các xét nghiệm đánh giá chức năng gan trước khi điều trị và định kì trong quá trình điều trị, đặc biệt với bệnh nhân có bệnh gan. Cần ngừng thuốc nếu xuất hiện các dấu hiệu độc tính trên gan.

Đã ghi nhận được viêm tụy trên người dùng lopinavir/ritonavir. Cần giám sát các dấu hiệu và triệu chứng viêm tụy (đau bụng, buồn nôn, nôn, tăng triglycerid,

tăng lipase và amylase huyết thanh) và tạm ngừng ritonavir trên những bệnh nhân có biểu hiện viêm tụy.

Lopinavir/ritonavir có thể gây kéo dài khoảng PR trên một số bệnh nhân, đã có báo cáo trường hợp nghẽn nhĩ thất độ hai hoặc độ ba, nên dùng thận trọng ở những người có nguy cơ cao bao gồm người mắc bệnh tim do cấu trúc, bất thường hệ dẫn truyền, thiếu máu cục bộ cơ tim hoặc bệnh cơ tim. Thận trọng khi dùng đồng thời với các thuốc cũng kéo dài khoảng PR (như, thuốc chẹn β giao cảm, digoxin, thuốc chẹn kênh calci, atazanavir), đặc biệt là các thuốc chuyển hóa qua CYP3A4. Đã ghi nhận các trường hợp kéo dài khoảng QT hoặc xoắn đỉnh trên bệnh nhân dùng lopinavir/ritonavir. Chưa rõ mối liên quan trực tiếp giữa biến cố này với thuốc. Không nên dùng lopinavir/ritonavir cho người có hoặc có thể bị kéo dài khoảng QT (như, hạ kali máu, hội chứng dài QT bẩm sinh, đang điều trị bằng thuốc có khả năng gây kéo dài khoảng QT).

Dung dịch uống có chứa alcohol và propylen glycol với nồng độ cao, tránh dùng dạng bào chế này cho trẻ sơ sinh và trẻ nhỏ, người mang thai, người suy gan và suy thận.

Liều lượng và cách dùng

Dạng viên nén phối hợp cố định không nên nhai, bẻ hoặc nghiền nát viên, uống thuốc không cần để ý đến bữa ăn. Dạng dung dịch uống phối hợp cố định nên uống vào bữa ăn.

Theo Hướng dẫn quản lý, điều trị và chăm sóc HIV/AIDS năm 2015 của Bộ Y tế:

Người lớn và trẻ em có cân nặng > 35 kg: 400 mg/100 mg 2 lần mỗi ngày.

Cần nhắc với những người có điều trị lao: nếu dùng rifabutin, không cần điều chỉnh liều. Nếu dùng rifampicin, điều chỉnh liều LPV/r (LPV 800 mg + RTV 200 mg hai lần mỗi ngày hoặc LVP 400 mg + RTV 400 mg hai lần mỗi ngày), đồng thời theo dõi chặt chẽ đáp ứng lâm sàng và xét nghiệm.

Trẻ em có cân nặng < 35 kg:

Số lượng viên nén theo cân nặng	Hàm lượng viên thuốc cho người lớn (mg)	Liều lượng tính theo cân nặng, sáng và tối						Sáng	Chiều		
		3,0-5,9 kg	6,0-9,9kg	10,0-13,9 kg	14,0-19,9 kg	20,0-24,9 kg	25,0-34,9 kg				
Viên nén (bên với nhiệt) 100 mg/25 mg	-	Sáng	Chiều	2 viên	1 viên	2 viên	2 viên	2 viên	100/25	3 viên	3 viên
		Chiều	Sáng	1 viên	2 viên	2 viên	2 viên	2 viên	-	-	-
Dung dịch 80/20 mg/ml	-	1 ml	1,5 ml	1,5 ml	2 ml	2,5 ml	2,5 ml	3 ml	-	-	-
		1 ml	1,5 ml	1,5 ml	2 ml	2,5 ml	2,5 ml	3 ml	-	-	-

Ghi chú: Dung dịch LPV/r cần bảo quản lạnh trong quá trình tồn trữ và vận chuyển. Dạng thuốc viên bền với nhiệt độ LPV/r cần được nuốt nguyên viên, không nên chia nhỏ hoặc nghiền nát.

Theo Dược thư quốc gia năm 2015 và AHFS 2015, liều của LPV/r được khuyến cáo như sau:

Người lớn: Để điều trị HIV trên người không dùng efavirenz, nelfinavir hoặc nevirapin: Uống viên nén 800 mg/200 mg (4 viên 200 mg/50 mg hoặc 10 ml dung dịch uống), ngày một lần hoặc mỗi lần uống 400 mg/100 mg (2 viên 200 mg/50 mg hoặc 5 ml dung dịch uống) x 2 lần/ngày. Với người nhiễm các chủng HIV-1 có ≥ 3 đột biến kháng lopinavir nên áp dụng chế độ liều 2 lần hàng ngày.

Để điều trị HIV trên người dùng efavirenz, nelfinavir hoặc nevirapin: Uống viên nén mỗi lần 500 mg/125 mg (2 viên 200 mg/50 mg và 1 viên 100 mg/25 mg) x 2 lần/ngày. Nếu dùng dung dịch uống, liều khuyến cáo mỗi lần uống 533 mg/133 mg (6,5 ml) x 2 lần/ngày.

Trẻ em:

Trẻ em trên 14 ngày tuổi: Dùng dạng dung dịch uống, mỗi lần uống lopinavir 300 mg/m² da và ritonavir 75 mg/m² da (hoặc lopinavir 16 mg/kg và ritonavir 4 mg/kg) x 2 lần/ngày.

Trẻ em 6 tháng - 18 tuổi: Diện tích bề mặt cơ thể 0,6-0,9 m² da (hoặc 15- 25 kg): mỗi lần uống 2 viên 100 mg/25 mg x 2 lần/ngày.

Diện tích bề mặt cơ thể 0,9- 1,4 m² da (hoặc 25 - 35 kg): mỗi lần uống 3 viên 100 mg/25 mg x 2 lần/ngày.

Diện tích bề mặt cơ thể $> 1,4 \text{ m}^2$ da (hoặc cân nặng bằng hoặc hơn 35 kg): mỗi lần uống 2 viên 200 mg/50 mg x 2 lần/ngày.

Nếu dùng dung dịch uống, trẻ em 2 - 18 tuổi uống mỗi lần $2,9 \text{ ml/m}^2$ da (tối đa 5 ml) x 2 lần/ngày (lưu ý: dung dịch uống có chứa alcohol và propylen glycol với nồng độ cao và có vị hơi đắng).

Không có khuyến cáo chỉnh liều trên bệnh nhân suy thận. Tuy nhiên, tránh dùng chế độ liều ngày một lần trên bệnh nhân thẩm tách máu. Chưa có hướng dẫn hiệu chỉnh liều trên người suy gan, do đó cần sử dụng thận trọng trên những đối tượng này.

Thời kỳ mang thai

Các nghiên cứu trên động vật (chuột và thỏ) không ghi nhận các dị tật thai liên quan đến việc sử dụng lopinavir/ritonavir trong thai kỳ. Hiện vẫn còn thiếu các nghiên cứu được thiết kế tốt đánh giá độ an toàn của việc sử dụng lopinavir/ritonavir trên phụ nữ mang thai; do đó, chỉ sử dụng thuốc trong thai kỳ nếu lợi ích vượt trội so với nguy cơ.

Thời kỳ cho con bú

Các nghiên cứu trên chuột cho thấy lopinavir bài tiết vào sữa. Tuy nhiên, hiện các dữ liệu về khả năng bài tiết của thuốc vào sữa trên người còn hạn chế. Khuyến cáo chỉ sử dụng lopinavir/ritonavir trên phụ nữ cho con bú nếu lợi ích điều trị vượt trội so với nguy cơ trên trẻ bú mẹ.

Tác dụng không mong muốn (ADR)

Tác dụng không mong muốn thường gặp nhất khi dùng

chế phẩm có chứa lopinavir (dạng phối hợp với ritonavir) là tiêu chảy từ mức độ nhẹ đến trung bình và nặng (tỷ lệ có thể lên đến 50% khi dùng chế độ liều ngày một lần và 39% với chế độ liều ngày 2 lần). Các tác dụng không mong muốn thường gặp khác bao gồm: buồn nôn, nôn, đau bụng, suy nhược; tăng triglycerid, tăng cholesterol; tăng transaminase huyết thanh, viêm gan; tình trạng kháng insulin, tăng đường huyết và đái tháo đường. Ngoài ra, có thể gặp tăng huyết áp, rối loạn chức năng tình dục, rối loạn kinh nguyệt, loạn dưỡng mỡ, đau cơ, tiêu cơ vân cấp.

Hiếm gặp: Viêm tụy; phát ban, hoại tử thượng bì nhiễm độc (TEN); sỏi thận; kéo dài khoảng QT; kéo dài khoảng PR; bloc nhĩ thất độ 2, 3; xoắn đỉnh.

Hướng dẫn xử trí ADR

Viêm tụy: Phải theo dõi các dấu hiệu đau bụng, buồn nôn, nôn, tăng amylase hoặc lipase huyết, nếu chắc chắn có viêm tụy phải ngưng dùng các thuốc kháng retrovirus.

Gan: Phải theo dõi transaminase, bilirubin, đánh giá chức năng gan trước khi điều trị và định kỳ trong khi điều trị. Phải theo dõi AST/ALT ở người bị viêm gan hoặc xơ gan.

Tăng glucose huyết và đái tháo đường: Phải dùng thuốc chống đái tháo đường hoặc chỉnh liều thuốc chống đái tháo đường.

Tim - mạch: Thận trọng khi dùng thuốc cho bệnh nhân có bệnh thực thể của tim, bị rối loạn dẫn truyền, thiếu máu cơ tim, bệnh cơ tim. Thận trọng khi bệnh nhân có dùng thuốc làm khoảng PR kéo dài (thuốc chẹn beta, digoxin, thuốc chẹn calci, atanazavir), thuốc bị chuyển hóa bởi

CYP3A4 của CYP450, không dùng lopinavir/ritonavir cho người có hoặc có thể bị QT kéo dài (kali huyết thấp, QT dài bẩm sinh, và một số thuốc làm QT kéo dài).

Hội chứng phục hồi miễn dịch: Đánh giá tiến triển của hiện tượng viêm đáp ứng nhiễm khuẩn cơ hội và xem xét phương án điều trị tới.

Lipid huyết: Định lượng cholesterol toàn phần và triglycerid trước khi điều trị và theo dõi định kỳ. Dùng thuốc hạ lipid huyết phù hợp với lâm sàng.

Bệnh máu khó đông (Hemophilia) A và B: Thận trọng khi dùng thuốc cho bệnh nhân. Có thể phải tăng thuốc gây đông (yếu tố antihemophilia).

Quá liều và xử trí

Thông tin về biểu hiện quá liều lopinavir/ritonavir còn hạn chế. Dự đoán quá liều có thể gây ra các biểu hiện như tác dụng không mong muốn với mức độ nặng hơn.

Nếu xảy ra quá liều, cần tiến hành ngay điều trị hỗ trợ và điều trị triệu chứng, đồng thời giám sát chặt chẽ bệnh nhân. Làm rỗng dạ dày bằng cách gây nôn hoặc rửa dạ dày, có thể dùng than hoạt để ngăn cản hấp thu. Hiện chưa có thuốc giải độc đặc hiệu. Không rõ thẩm tách có thể loại bỏ thuốc khỏi cơ thể hay không. Tuy nhiên, thẩm tách có thể giúp loại bỏ alcohol và propylen glycol nếu quá liều dung dịch uống.

Tương tác thuốc

Tương tác thuốc cần lưu ý trong điều trị của lopinavir/ritonavir được mô tả chi tiết trong Phần 6 - "Tương tác thuốc của thuốc ARV và cách xử trí".

Độ ổn định và bảo quản

Viên nén được bảo quản ở nhiệt độ phòng, tránh ánh sáng; dung dịch uống nên được bảo quản trong ngăn mát tủ lạnh (2 - 8°C), có thể để ở nhiệt độ 20 - 25°C nhưng nên dùng trong vòng 2 tháng, tránh nguồn nhiệt.

2.3.4. COBICISTAT

Tên chung quốc tế: Cobicistat

Tên viết tắt: COBI

Mã ATC: V03AX03

Tên thương mại

Đơn thành phần: Tybost

Phối hợp: Evotaz (ATV/COBI), Stribild (EVG/COBI/FTC/TDF)

Dạng thuốc và hàm lượng

Dạng đơn thành phần: Viên nén 150mg.

Dạng phối hợp:

Atazanavir 300 mg + cobicistat 150 mg (Evotaz)

Darunavir 800 mg + cobicistat 150 mg (Prezcobix)

Elvitegravir 150 mg + cobicistat 150 mg + emtricitabin 200 mg + tenofovir disoproxil fumarat 300 mg (Stribild)

Dược lý và cơ chế tác dụng

Cobicistat không có tác dụng trên HIV như các thuốc ARV mà chỉ là chất tăng cường giúp cải thiện dược động học cho một số thuốc ARV. Nhờ tác dụng ức chế isoenzym

CYP3A4, cobicistat làm tăng nồng độ, tăng AUC của các thuốc ARV là cơ chất của isoenzym này và kéo dài thời gian bán thải của thuốc phối hợp, do đó làm tăng hiệu quả của chúng trên HIV. Các thuốc ARV được dùng phối hợp với cobicistat bao gồm elvitegravir, atazanavir hoặc darunavir.

Chỉ định

Là chất tăng cường dược động học cho một số thuốc ARV như elvitegravir, atazanavir, darunavir, được dùng phối hợp với các thuốc ARV để điều trị HIV/AIDS cho người lớn (từ 18 tuổi trở lên).

Chống chỉ định

Mẫn cảm với cobicistat hoặc các thuốc có trong thành phần phối hợp.

Bệnh nhân suy gan nặng (Child-Pugh C).

Không dùng các phác đồ có cobicistat điều trị khởi đầu nếu độ thanh thải creatinin < 70 ml/phút.

Có tương tác chống chỉ định.

Thận trọng

Suy gan: Theo dõi chức năng gan trong quá trình điều trị.

Suy thận: Cobicistat ức chế sự bài tiết creatinin qua ống thận. Cần xác định chức năng thận trước khi bắt đầu và trong suốt quá trình điều trị. Ngừng điều trị nếu độ thanh thải creatinin < 50 ml/phút. Giám sát phospho huyết tương ở bệnh nhân suy thận hoặc có nguy cơ suy thận.

Trẻ em: Chưa đủ dữ liệu sử dụng trên trẻ em dưới 12 tuổi.

Người cao tuổi: Kinh nghiệm lâm sàng và thông tin

dược động học ở bệnh nhân > 65 tuổi còn chưa đầy đủ. Cần thận trọng do chức năng của các cơ quan thải trừ thuốc như gan, thận có thể bị suy giảm.

Liều lượng và cách dùng

Cách dùng: Uống cùng bữa ăn, 1 lần/ngày. Nếu quên uống > 12 giờ, bỏ qua liều quên và uống liều kế tiếp theo giờ đã định.

Liều lượng: 150 mg, 1 lần/ngày. Các dạng kết hợp thường dùng ở dạng viên phối hợp cố định liều (xem: dạng thuốc và hàm lượng).

Thời kỳ mang thai

Các nghiên cứu trên động vật cho thấy cobicistat không gây độc tính trực tiếp hay gián tiếp trên sinh sản. Hiện các dữ liệu về độ an toàn của cobicistat trên phụ nữ mang thai còn rất hạn chế. Khuyến cáo chỉ nên sử dụng cobicistat cho phụ nữ mang thai trong trường hợp cần điều trị với cobicistat phối hợp atazanavir hoặc darunavir.

Thời kỳ cho con bú

Các dữ liệu về dược lực học/độc tính học trên động vật cho thấy cobicistat/các chất chuyển hóa bài tiết vào sữa. Tuy nhiên, hiện không có dữ liệu về khả năng bài tiết vào sữa của cobicistat trên người. Do không loại trừ được nguy cơ của thuốc đối với trẻ sơ sinh, trẻ nhỏ; khuyến cáo chỉ sử dụng cobicistat trên phụ nữ cho con bú nếu lợi ích điều trị vượt trội so với nguy cơ trên trẻ bú mẹ.

Tác dụng không mong muốn (ADR)

Rất thường gặp, ADR > 1/10

Tăng bilirubin toàn phần, vàng da, vàng mắt, buồn nôn.

Thường gặp, ADR > 1/100

Tăng creatinin kinase, vàng da, vàng mắt, ban đỏ, tăng amylase huyết tương, tăng ALT/AST/GGT, glycose niệu >1000 mg/dl, có hồng cầu trong nước tiểu, buồn nôn.

Ít gặp, 1/1000 < ADR < 1/100

Nôn, đau vùng thượng vị, ỉa chảy, đau đầu, mệt mỏi, mất ngủ, ác mộng, trầm cảm, bệnh thận, hội chứng Fanconi.

Chưa xác định được tần suất:

Rối loạn lipid máu: Tăng triglycerid, tăng LDL-C, tăng cholesterol toàn phần.

Hướng dẫn xử trí ADR

Có thể xử trí các ADR trên thần kinh-tâm thần, tiêu hóa bằng thuốc điều trị triệu chứng. Cần theo dõi chức năng gan thận trong quá trình điều trị. Ngừng thuốc nếu độ thanh thải creatinin < 50 ml/phút.

Quá liều và xử trí

Hiện chưa có thông tin về quá liều.

Xử trí khi quá liều: Không có thuốc giải độc đặc hiệu. Nếu gặp quá liều, xử trí các dấu hiệu đe dọa tính mạng như trong phác đồ cấp cứu thường quy. Thuốc có tỷ lệ liên kết protein cao, do đó không loại trừ được qua lọc máu hoặc thẩm phân phúc mạc.

Tương tác thuốc

Các tương tác chống chỉ định:

Ức chế CYP450 (ức chế isoenzym CYP3A4), gây tăng nồng độ và/hoặc tác dụng không mong muốn của một số thuốc phối hợp dẫn đến tăng độc tính, thậm chí có nguy cơ tử vong:

Alfuzosin (chất đối kháng alpha 1-adrenergic): Tăng tác dụng hạ huyết áp, có thể tử vong.

Dronedaron (chống loạn nhịp): Tăng nồng độ thuốc phối hợp.

Dẫn chất ergot: Tăng tác dụng co mạch và thiếu máu các chi.

Cisaprid (tác dụng thúc đẩy nhu động dạ dày-ruột): Tăng ADR gây loạn nhịp của cisaprid.

Lovastatin, simvastatin: Tăng ADR trên cơ vân của thuốc hạ lipid máu.

Pimozid (thuốc an thần kinh): Tăng ADR của pimozid.

Nevirapin (NNRTI): Tăng ADR của nevirapin.

Sildenafil: Tăng ADR của sildenafil .

Triazolam và midazolam uống: Tăng nồng độ benzodiazepin dẫn đến tăng ADR.

Indinavir (PI): Tăng ADR với biểu hiện tăng bilirubin huyết thanh.

Không được phối hợp cobicistat với > 1 chất tăng cường được động học (ví dụ: với 2 chất ức chế protease (PI) hoặc 1 PI + elvitegravir).

Phối hợp với thuốc gây cảm ứng enzym gan dẫn đến giảm nồng độ cobicistat và thuốc ARV cùng cơ chất có trong phác đồ: rifampicin và dẫn chất (trong điều trị lao/HIV).

Các lưu ý về tương tác khác: xem mục **Dược động học**.

Do cobicistat chỉ là chất hỗ trợ và luôn dùng ở dạng phối hợp, cần lưu ý các cảnh báo về tương tác bất lợi với thuốc phối hợp (xem chuyên luận tương ứng).

Độ ổn định và bảo quản

Bảo quản trong lọ kín, ở nhiệt độ từ 20 - 25°C. Để xa tầm với của trẻ em.

2.3.5. DARUNAVIR

Tên chung quốc tế: Darunavir

Tên viết tắt: DRV

Mã ATC: J05AE10

Tên thương mại: Prezista, Rezolsta

Dạng thuốc và hàm lượng

Darunavir dùng dạng darunavir ethanolat, liều được tính theo dạng base: 325 mg darunavir ethanolat tương đương 300 mg darunavir base.

Viên nén 75, 150, 300, 400, 600, 800 mg; hỗn dịch uống 100 mg/ml.

Dược lý và cơ chế tác dụng

Darunavir có cấu trúc sulfonamid, thuộc nhóm ức chế chọn lọc protease (PI) của HIV-1, từ đó ức chế sự hình thành các protein thiết yếu của virus và ngăn cản sự tạo thành virus mới.

Chỉ định

Điều trị:

Điều trị HIV cho bệnh nhân người lớn và trẻ em từ 3 tuổi trở lên và có thể trọng ≥ 10 kg, sử dụng trong các phác đồ bậc 2 và bậc 3 dưới dạng kết hợp DRV/r và được phối hợp với 2 thuốc ARV khác (thường là 2 chất thuộc nhóm NRTI).

Dự phòng:

Dự phòng lây nhiễm HIV do rủi ro nghề nghiệp.

Chống chỉ định

Mẫn cảm với bất cứ thành phần nào của thuốc.

Có tương tác chống chỉ định.

Suy gan nặng (Child-Pugh C), porphyrin cấp, ban da trầm trọng.

Thận trọng

Thuốc dễ gây dị ứng da nên cần thận trọng khi gặp ban da nhẹ hoặc vừa.

Thuốc có độc tính trên gan, do đó cần theo dõi chức năng gan trước và trong quá trình điều trị. Thận trọng khi dùng cho bệnh nhân suy gan nhẹ hoặc vừa, viêm gan mạn B, C; bệnh ưa chảy máu.

Liều lượng và cách dùng*Cách dùng:*

Darunavir và ritonavir được uống đồng thời, khi ăn, 1 hoặc 2 lần mỗi ngày tùy phác đồ.

Nếu quên uống > 6 giờ (với chế độ liều 2 lần/ngày) hoặc >12 giờ với chế độ liều 1 lần/ngày, bỏ qua liều thuốc quên và uống liều tiếp theo đúng giờ quy định.

Dạng hỗn dịch dùng cho bệnh nhân khó nuốt, đặc biệt là trẻ nhỏ, được phân liều bằng dụng cụ đi kèm và phải lắc kỹ trước khi lấy thuốc.

Dạng viên nén phải nuốt nguyên viên.

Liều lượng:

Người lớn:

Nếu có kết quả giải trình tự gen kháng thuốc: chọn liều căn cứ vào mức độ kháng thuốc.

Nếu không làm gen kháng thuốc, liều như sau:

[800 mg darunavir + 100 mg ritonavir] × 1 lần/ngày.

Hoặc:

[600 mg darunavir + 100 mg ritonavir] × 2 lần/ngày.

Trẻ em:

Nếu có kết quả giải trình tự gen kháng thuốc: chọn liều căn cứ vào mức độ kháng thuốc.

Nếu không làm được xét nghiệm gen kháng thuốc, khuyến cáo sử dụng liều theo bảng sau:

Cân nặng (kg)	Liều darunavir (mg/lần) × 2 lần/ngày	Liều ritonavir (mg/lần) × 2 lần/ngày
10 - < 11	200	32
11 - < 12	220	32
12 - < 13	240	40
13 - < 14	260	40
14 - < 15	280	48
15 - < 30	375	48
30 - < 40	450	60
≥ 40	600	100

Người cao tuổi: Cần giám sát chức năng gan thận trước và trong quá trình điều trị.

Suy gan: Không dùng thuốc cho bệnh nhân suy gan nặng (Child-Pugh C).

Suy thận: Không cần hiệu chỉnh liều cho bệnh nhân suy thận.

Thời kỳ mang thai

Hiện chưa có các nghiên cứu được thiết kế tốt đánh giá ảnh hưởng của darunavir trên phụ nữ mang thai. Nghiên cứu trên động vật cho thấy darunavir không gây tác hại đối với thai kỳ, sự phát triển của thai, quá trình sinh đẻ hoặc sự phát triển của trẻ của động vật sau sinh.

Khuyến cáo chỉ sử dụng darunavir phối hợp cobicistat hoặc ritonavir liều thấp cho phụ nữ mang thai nếu lợi ích vượt trội so với nguy cơ.

Thời kỳ cho con bú

Hiện không có dữ liệu về khả năng bài tiết vào sữa mẹ của darunavir. Các nghiên cứu trên chuột cho thấy darunavir bài tiết một lượng lớn vào sữa (1000 mg/kg/ngày) dẫn đến gây độc tính. Từ các dữ liệu trên, khuyến cáo chỉ sử dụng atazanavir trên phụ nữ cho con bú nếu lợi ích điều trị vượt trội so với nguy cơ trên trẻ bú mẹ.

Tác dụng không mong muốn

Do DRV phải dùng trong phối hợp DRV/r nên tác dụng không mong muốn là của cả 2 thuốc.

Phân loại ADR theo tỷ lệ gặp:

Thường gặp, ADR > 1/100

Rối loạn tiêu hóa như ỉa chảy, nôn, buồn nôn, đau bụng; đau đầu.

Ít gặp, $1/1000 < ADR < 1/100$

Ban da, rối loạn phân bố mỡ, rối loạn lipid máu, tăng glucose máu, tăng transaminase.

Hiếm gặp, $ADR < 1/1000$

Ban da trầm trọng (hội chứng Stevens-Johnsons, hoại tử biểu bì nhiễm độc), viêm gan nặng.

Phân loại theo hệ cơ quan:

Tiêu hóa: Ỉa chảy, nôn, buồn nôn, đau bụng...

Thần kinh: Đau đầu, chóng mặt, rối loạn giấc ngủ, dị cảm, suy giảm trí nhớ, trầm cảm.

Tim mạch: Đau thắt ngực, nhồi máu cơ tim, kéo dài khoảng QT, nhanh nhịp tim, tăng huyết áp.

Máu: Rối loạn tạo máu (giảm hồng cầu, giảm bạch cầu trung tính, giảm tiểu cầu).

Miễn dịch: Ban đỏ, ngứa, có thể gặp cả SJS, TEN hoặc sốc phản vệ.

Chuyển hóa: Rối loạn phân bố mỡ, hoại tử xương.

Mắt: Khô mắt, xuất huyết kết mạc, rối loạn thị giác.

Hướng dẫn xử trí ADR

Ngừng thuốc nếu có các dấu hiệu suy gan (mệt mỏi, chán ăn, vàng da, nước tiểu sẫm màu, gan to...) hoặc tăng AST/ALT trầm trọng.

Ban da có thể xử trí bằng các thuốc chống dị ứng. Trường hợp gặp ban da trầm trọng kèm theo sốt, đau khớp,

một môi... thì cần ngừng ngay thuốc.

Quá liều và xử trí

Hiện chưa có thông tin về quá liều.

Xử trí quá liều:

Nếu gặp quá liều, xử trí triệu chứng như các cấp cứu thường quy. Cả hai chất DRV/r đều không loại trừ được qua thẩm tích máu hoặc thẩm phân phúc mạc do tỷ lệ liên kết với protein cao.

Tương tác thuốc

Ảnh hưởng của darunavir lên thuốc phối hợp cùng chuyển hóa qua CYP3A4, gây tăng nồng độ của thuốc phối hợp, dẫn đến tăng độc tính: thuốc chống loạn nhịp (amiodaron, bepridil, quinidin, lidocain đường toàn thân), dẫn chất ergot (dihydroergotamin, ergometrin, ergotamin), an thần (midazolam, triazolam), simvastatin, lovastatin, cisaprid, pimozid... Do đó, chống chỉ định hoặc hiệu chỉnh lại liều hoặc thay thuốc phối hợp bằng thuốc không bị tương tác.

Ảnh hưởng của thuốc phối hợp lên darunavir do cảm ứng enzym, làm giảm nồng độ darunavir dẫn đến giảm tác dụng kháng virus gây nguy cơ kháng thuốc: thuốc chống lao (rifampicin, rifapentin), thuốc chống động kinh (carbamazepin, phenobarbital, phenytoin), St John's wort. Do đó, chống chỉ định hoặc thay thuốc phối hợp bằng thuốc không gây tương tác.

Độ ổn định và bảo quản

Bảo quản ở nhiệt độ phòng (15 - 30°C). Không để dạng hỗn dịch trong tủ lạnh (cả ngăn mát và ngăn đá).

2.3.6. FOSAMPRENAVIR

Tên chung quốc tế: Fosamprenavir calcium

Tên viết tắt: FPV

Tên khác: Fosamprenavir cálcico; GW-433908G

Mã ATC: J05AE07

Tên thương mại: Telzir, Lexiva

Dạng thuốc và hàm lượng

Viên nén 700 mg

Hỗn dịch uống 50 mg/ml

Dược lý và cơ chế tác dụng

Fosamprenavir là một tiền thuốc. Sau khi hấp thu ở niêm mạc ruột, fosamprenavir được thủy phân nhanh thành chất có hoạt tính amprenavir, có tác dụng ức chế sự sao chép của HIV-1 do ức chế protease của HIV. Do ức chế enzym này, amprenavir ức chế sự tạo thành các protein và các enzym thiết yếu, ngăn cản sự trưởng thành của virus và tạo ra các hạt virus không có khả năng lây nhiễm sang tế bào khác.

Không sử dụng fosamprenavir đơn độc vì nguy cơ gây kháng thuốc nhanh, phải dùng phối hợp với các thuốc kháng retrovirus khác. Kháng chéo có thể xảy ra giữa các thuốc ức chế protease của HIV với các mức độ khác nhau.

Chỉ định

Phối hợp với các thuốc kháng virus khác để điều trị nhiễm HIV-1 ở người lớn chưa dùng kháng virus hoặc đã

điều trị bằng thuốc ức chế protease; trẻ em từ 4 tuần tuổi trở lên chưa điều trị bằng thuốc ức chế protease; trẻ em từ 6 tháng tuổi trở lên đã điều trị bằng thuốc ức chế protease.

Chống chỉ định

Mẫn cảm với fosamprenavir, amprenavir, ritonavir hoặc bất cứ thành phần nào của thuốc.

Phối hợp với một số thuốc có khoảng điều trị hẹp và là cơ chất của CYP3A4 hoặc CYP2D6 dẫn đến tương tác chống chỉ định.

Thận trọng

Phối hợp fosamprenavir/ritonavir với các thuốc chuyển hóa qua CYP3A4 có thể làm tăng nồng độ các thuốc này trong máu, dẫn tới tăng nguy cơ phản ứng có hại nặng, đe dọa tính mạng hoặc gây tử vong (xem thêm mục **Tương tác thuốc**).

Dị ứng sulfonamid: Thận trọng khi sử dụng fosamprenavir ở bệnh nhân có tiền sử dị ứng với sulfonamid. Fosamprenavir có chứa gốc sulfonamid.

Độc trên gan: Liều cao fosamprenavir có thể làm tăng enzym gan, do vậy không nên sử dụng liều cao hơn liều khuyến cáo. Tổn thương gan có thể nặng hơn ở những người nhiễm virus viêm gan B, C hoặc đã tăng sẵn enzym gan.

Đái tháo đường/tăng đường huyết: Các trường hợp đái tháo đường mới, nặng thêm tình trạng đái tháo đường và tăng đường huyết đã được báo cáo ở bệnh nhân HIV sử dụng các thuốc ức chế protease. Chưa rõ mối tương quan này, cần điều chỉnh liều insulin hoặc các thuốc điều trị đái tháo đường khác nếu cần thiết.

Hội chứng phục hồi miễn dịch đã được báo cáo ở bệnh nhân được điều trị phối hợp các thuốc kháng virus bao gồm fosamprenavir. Một số rối loạn tự miễn (bệnh Grave, hội chứng Guillain Barre, viêm đa cơ) cũng được báo cáo ở bệnh nhân có hội chứng phục hồi miễn dịch.

Rối loạn phân bố mỡ, bao gồm béo trung tâm, teo ngoại vi và mặt, vú to... đã được báo cáo ở bệnh nhân sử dụng thuốc kháng virus bao gồm fosamprenavir.

Rối loạn lipid máu: Điều trị bằng fosamprenavir và ritonavir có thể làm tăng nồng độ triglycerid và cholesterol máu. Xét nghiệm định lượng triglycerid và cholesterol cần được thực hiện trước khi bắt đầu điều trị và định kỳ trong thời gian điều trị.

Thiếu máu tan máu cấp tính đã được báo cáo ở bệnh nhân điều trị bằng amprenavir.

Bệnh nhân Hemophilia: Đã có báo cáo về chảy máu tự phát ở bệnh nhân Hemophilia A và B được điều trị bằng thuốc ức chế protease. Một số bệnh nhân được bổ sung yếu tố VIII, hầu hết các bệnh nhân có thể tiếp tục điều trị bằng thuốc ức chế protease.

Sỏi thận: Đã có báo cáo sau khi thuốc được lưu hành trên thị trường về một số trường hợp mắc sỏi thận khi sử dụng fosamprenavir. Nếu xảy ra sỏi thận, cần nhắc tạm ngừng hoặc ngừng hẳn sử dụng fosamprenavir.

Hoại tử xương: Mặc dù về mặt dịch tễ học cần cân nhắc nhiều yếu tố (sử dụng corticoid, uống rượu, suy giảm miễn dịch, chỉ số BMI cao), đã ghi nhận được các trường hợp hoại tử xương, đặc biệt ở bệnh nhân HIV tiến triển hoặc điều trị kéo dài với các thuốc ARV. Bệnh nhân cần

thông báo cho bác sĩ khi có triệu chứng đau khớp, cứng khớp hoặc khó khăn khi di chuyển.

Người lái máy, tàu xe: Cần chú ý tới tình trạng lâm sàng của bệnh nhân và các tác dụng không mong muốn có thể xảy ra liên quan đến khả năng lái máy, tàu xe (đau đầu, chóng mặt).

Liều lượng và cách dùng

Cách dùng: Fosamprenavir viên nén có thể uống cùng hoặc không cùng thức ăn.

Người lớn nên sử dụng fosamprenavir dạng hỗn dịch uống không cùng với thức ăn. Trẻ em nên sử dụng fosamprenavir dạng hỗn dịch uống cùng với thức ăn. Nếu bị nôn trong vòng 30 phút sau khi uống thuốc, dùng lại liều hỗn dịch đã uống.

Không sử dụng quá liều khuyến cáo vì nguy cơ gây độc với gan.

Khi phối hợp với ritonavir, nên tham khảo tờ hướng dẫn sử dụng của ritonavir.

Liều dùng:

Người lớn:

Người chưa điều trị thuốc kháng virus:

Fosamprenavir uống mỗi lần 1400 mg, 2 lần/ngày (không dùng cùng ritonavir), hoặc

Fosamprenavir 1400 mg cùng với ritonavir 200 mg, 1 lần/ngày, hoặc

Fosamprenavir 1400 mg cùng với ritonavir 100 mg, 1 lần/ngày, hoặc

Fosamprenavir mỗi lần 700 mg cùng với ritonavir mỗi lần 100 mg, 2 lần/ngày.

Người đã từng sử dụng thuốc ức chế protease:

Fosamprenavir uống mỗi lần 700 mg cùng với ritonavir mỗi lần 100 mg, 2 lần/ngày.

Trẻ em (từ 4 tuần tuổi tới 18 tuổi):

Liều dùng tính theo cân nặng và không được vượt quá liều cho người lớn.

Liều cho trẻ từ 4 tuần tuổi trở lên chưa điều trị bằng thuốc ức chế protease và trẻ từ 6 tháng tuổi trở lên đã điều trị bằng thuốc ức chế protease:

Trọng lượng cơ thể	Phác đồ 2 lần/ngày
< 11 kg	Fosamprenavir 45 mg/kg cùng với ritonavir 7 mg/kg
11 kg - < 15 kg	Fosamprenavir 30 mg/kg cùng với ritonavir 3 mg/kg
15 kg - < 20 kg	Fosamprenavir 23 mg/kg cùng với ritonavir 3 mg/kg
≥ 20 kg	Fosamprenavir 18 mg/kg cùng với ritonavir 3 mg/kg

Trẻ em ≥ 2 tuổi khi chưa dùng thuốc ức chế protease có thể sử dụng fosamprenavir liều 30 mg/kg (không dùng cùng ritonavir).

Không sử dụng fosamprenavir (dùng riêng hoặc phối hợp với ritonavir) chế độ liều ngày 1 lần ở trẻ em.

Không sử dụng fosamprenavir ở trẻ em dưới 6 tháng tuổi đã điều trị bằng thuốc ức chế protease.

Fosamprenavir chỉ sử dụng ở trẻ sơ sinh đủ 38 tuần thai và ít nhất 28 ngày tuổi.

Suy gan nhẹ: Fosamprenavir mỗi lần 700 mg, 2 lần/ngày, không dùng cùng ritonavir (ở người lớn chưa điều trị thuốc kháng virus), hoặc fosamprenavir mỗi lần 700 mg, 2 lần/ngày cùng với ritonavir 100 mg, 1 lần/ngày (ở người lớn chưa điều trị thuốc kháng virus hoặc đã sử dụng thuốc ức chế protease).

Suy gan mức độ trung bình: fosamprenavir mỗi lần 700 mg, 2 lần/ngày, không dùng cùng ritonavir (ở người lớn chưa điều trị thuốc kháng virus), hoặc mỗi lần 450 mg, 2 lần/ngày cùng với ritonavir 100 mg, 1 lần/ngày (ở người lớn chưa điều trị thuốc kháng virus hoặc đã sử dụng thuốc ức chế protease).

Suy gan nặng: Fosamprenavir 350 mg, 2 lần/ngày, không dùng cùng ritonavir (ở người lớn chưa điều trị thuốc kháng virus), hoặc 300 mg, 2 lần/ngày cùng với ritonavir 100 mg, 1 lần/ngày (ở người lớn chưa điều trị thuốc kháng virus hoặc đã sử dụng thuốc ức chế protease).

Chưa có đủ thông tin về điều chỉnh liều ở trẻ em bị suy gan.

Suy thận: Không cần điều chỉnh liều.

Người cao tuổi: Thận trọng khi chọn liều vì người cao tuổi thường bị giảm chức năng gan, thận và/hoặc tim, khả năng mắc các bệnh khác và trị liệu thuốc dùng đồng thời.

Thời kỳ mang thai

Nghiên cứu trên động vật đã ghi nhận độc tính của fosamprenavir trên phát triển của thai. Hiện chưa có dữ liệu

trên lâm sàng về việc sử dụng thuốc trên phụ nữ có thai. Khuyến cáo chỉ sử dụng fosamprenavir trên phụ nữ mang thai nếu lợi ích vượt trội so với nguy cơ của thuốc.

Thời kỳ cho con bú

Nghiên cứu trên chuột cho thấy thuốc có thể bài tiết qua sữa. Chuột con có phơi nhiễm với fosamprenavir trước sinh và sau sinh có ghi nhận độc tính lên sự phát triển. Hiện chưa có dữ liệu về khả năng bài tiết vào sữa mẹ của fosamprenavir trên người. Do đó, khuyến cáo chỉ sử dụng fosamprenavir trên phụ nữ cho con bú nếu lợi ích điều trị vượt trội so với nguy cơ trên trẻ bú mẹ.

Tác dụng không mong muốn (ADR)

Hầu hết các tác dụng không mong muốn ở mức độ nhẹ và vừa, hay gặp khi khởi đầu điều trị và hiếm khi gây hạn chế điều trị.

Rất thường gặp: Tiêu chảy, tăng cholesterol máu.

Thường gặp: Mệt mỏi, đau đầu, chóng mặt, buồn nôn, nôn, đau bụng, phân lỏng, ban da, tăng triglycerid máu, tăng ALT, AST, tăng lipase.

Ít gặp: Phù mạch.

Hiếm gặp: Hội chứng Stevens - Johnson.

Không rõ tần suất: Phản ứng trên da nặng, rối loạn phân bố mỡ, rối loạn chuyển hóa, tổn thương cơ vân, hội chứng phục hồi miễn dịch, hoại tử xương, giảm bạch cầu.

Ở trẻ em, nôn và giảm bạch cầu xảy ra nhiều hơn so với người lớn. Các tác dụng không mong muốn khác xảy ra với tần suất tương tự như ở người lớn.

Hướng dẫn xử trí ADR

Thông thường các ban trên da sẽ tự hết mà không cần ngừng điều trị. Cần ngừng sử dụng thuốc khi gặp các phản ứng trên da nặng hoặc đe dọa tính mạng, bao gồm hội chứng Stevens - Johnson, hoặc các phản ứng ở mức trung bình nhưng có các triệu chứng toàn thân.

Quá liều và xử trí

Triệu chứng quá liều: Liều cao fosamprenavir phối hợp với ritonavir có thể làm tăng ALT hơn 2,5 lần giới hạn trên của mức bình thường. Enzym gan thường trở về bình thường sau khi ngừng điều trị.

Xử trí: Không có thuốc giải độc đặc hiệu đối với fosamprenavir. Không biết chắc chắn rằng amprenavir có thể được loại bỏ bằng lọc màng bụng hoặc lọc máu hay không, mặc dù điều này khó xảy ra vì amprenavir gắn nhiều với protein huyết tương. Nếu quá liều xảy ra, cần theo dõi các độc tính và điều trị hỗ trợ nếu cần thiết.

Tương tác thuốc

Amprenavir và chất chuyển hóa còn hoạt tính của fosamprenavir và ritonavir đều là chất ức chế CYP3A4. Fosamprenavir phối hợp với ritonavir có thể làm tăng nồng độ của những thuốc có khoảng điều trị hẹp và là cơ chất của CYP3A4; do đó, không nên sử dụng đồng thời những thuốc này. Một số thuốc khác là chất cảm ứng, ức chế hoặc là cơ chất của CYP3A4 có thể gây ra tương tác nghiêm trọng hoặc đe dọa tính mạng. Một số thuốc có khoảng điều trị hẹp và phụ thuộc nhiều vào chuyển hóa qua CYP2D6 cũng không được phối hợp với fosamprenavir/ritonavir.

Chống chỉ định phối hợp fosamprenavir/ritonavir với các thuốc có khoảng điều trị hẹp và là cơ chất của CYP3A4 hoặc CYP2D6 bao gồm: alfuzosin, amiodaron, astemizol, terfenadin, bepridil, cisaprid, dihydroergotamin, ergotamin, pimozid, quetiapin, quinidin, midazolam đường uống, triazolam đường uống, sildenafil (sử dụng trong điều trị tăng áp lực động mạch phổi), simvastatin, lovastatin, halofantrin, rifampicin, flecainid, propafenon.

Chống chỉ định phối hợp với thảo dược St.John's wort (*Hypericum perforatum*) vì nguy cơ làm giảm nồng độ và giảm tác dụng của fosamprenavir.

Dùng đồng thời fosamprenavir/ritonavir với fluticason propionat và các glucocorticoid khác được chuyển hóa qua CYP3A4 không được khuyến cáo, trừ khi lợi ích vượt trội hơn nguy cơ.

Có thể xảy ra tương tác nghiêm trọng, đe dọa tính mạng giữa amprenavir và lidocain (đường toàn thân), thuốc chống trầm cảm ba vòng và warfarin. Cần theo dõi nồng độ thuốc (INR đối với warfarin) để giảm thiểu nguy cơ khi phối hợp thuốc.

Sử dụng đồng thời amprenavir với rifabutin làm tăng 200% nồng độ rifabutin trong huyết tương. Cần giảm liều rifabutin ít nhất 75% liều khuyến cáo khi sử dụng cùng với fosamprenavir/ritonavir và phải theo dõi sát bệnh nhân.

Vì nguy cơ tăng enzym gan và thay đổi nồng độ hormon khi phối hợp fosamprenavir/ritonavir với thuốc tránh thai đường uống, cần khuyến cáo phụ nữ sử dụng phương pháp tránh thai không hormon khác thay thế.

Độ ổn định và bảo quản

Viên nén: Bảo quản ở nhiệt độ < 30°C.

Hỗn dịch uống: Bảo quản ở nhiệt độ < 30°C, không để đông đá. Không sử dụng sau 28 ngày kể từ ngày mở nắp.

2.3.7. SAQUINAVIR

Tên chung quốc tế: Saquinavir

Tên viết tắt: SQV

Mã ATC: J05AE01

Tên thương mại: Invirase, Fortovase

Dạng thuốc và hàm lượng

Nang mềm 200 mg saquinavir base

Nang cứng saquinavir mesilat tương đương 200 mg saquinavir base

Viên nén bao phim saquinavir mesilat 500mg (229 mg saquinavir mesilate tương đương với khoảng 200 mg saquinavir).

Dược lý và cơ chế tác dụng

Saquinavir là thuốc ức chế chọn lọc, cạnh tranh thuận nghịch protease của HIV (HIV-1 và HIV-2) làm cho các tiểu phân của virus mới được tạo thành không chín muồi được và do đó ngăn chặn được sự lây nhiễm sang các tế bào lành. Saquinavir tác động trực tiếp lên enzym của virus, không cần phải qua chuyển hóa bởi vậy có tác dụng cả với các tế bào đang nghỉ. Kháng thuốc nhanh khi dùng đơn độc vì vậy thường dùng kết hợp với thuốc kháng virus

khác. Saquinavir có tác dụng hiệp đồng khi dùng cùng các thuốc ức chế enzyme sao chép ngược (zidovudin, zalcitacin, didanosin, lamivudin, stavudin, nevirapin). Có sự kháng chéo giữa saquinavir với các thuốc ức chế protease khác nhưng ít kháng chéo với các thuốc ức chế enzyme sao chép ngược vì vị trí tác dụng của các thuốc này khác nhau. Tuy nhiên, ở người có kháng thuốc ức chế protease nếu tiếp tục điều trị có thể dẫn đến hiện tượng kháng chéo rộng hơn.

Chỉ định

Kết hợp với thuốc kháng retrovirus khác trong điều trị nhiễm HIV và thường được kết hợp với ritonavir liều thấp để tăng tác dụng.

Chống chỉ định

Mẫn cảm với saquinavir hoặc với các thành phần của thuốc.

Bệnh nhân bloc nhĩ thất hoàn toàn không cấy máy tạo nhịp và bệnh nhân có nguy cơ bloc nhĩ thất hoàn toàn.

Bệnh nhân có hội chứng khoảng QT kéo dài bẩm sinh, hạ kali máu và magesi máu dai dẳng, tiền sử loạn nhịp tim có triệu chứng, suy tim giảm phân suất tống máu thất trái.

Bệnh nhân bị suy gan nặng.

Thận trọng

Nồng độ saquinavir có thể tăng cao khi bị suy gan nặng. Tránh dùng thuốc nếu bệnh nhân bị suy gan mất bù. Bệnh nhân suy gan mức độ từ nhẹ đến trung bình cần sử dụng thuốc thận trọng nhưng không cần điều chỉnh liều. Các bệnh nhân đồng thời có bệnh gan hoặc viêm gan mạn

tính B, C và điều trị kết hợp với kháng retrovirus có nguy cơ gặp tác dụng không mong muốn trên gan nặng có thể dẫn tới tử vong.

Thận trọng với người bị suy thận có mức lọc cầu thận dưới 30 ml/phút/1,73 m² da.

Thận trọng với bệnh nhân bị bệnh ưa chảy máu (bệnh Hemophilia typ A và B): có thể bị tăng chảy máu trong khi dùng saquinavir hoặc các thuốc ức chế protease khác (bao gồm cả tụ máu dưới da tự phát, chảy máu trong ổ khớp).

Saquinavir có thể gây bất thường dẫn truyền tim nên tránh dùng thuốc ở những bệnh nhân có nguy cơ (suy tim sung huyết, bệnh cơ tim) hoặc đang có bất thường dẫn truyền tim (khoảng QT kéo dài, chậm nhịp tim và block nhĩ thất). Theo dõi điện tâm đồ trước khi bắt đầu điều trị (không dùng thuốc nếu khoảng QT trên 450 miligiây). Với khoảng QT dưới 450 miligiây cần giám sát trong quá trình điều trị; ngừng thuốc nếu xuất hiện loạn nhịp, khoảng QT kéo dài (khoảng QT trên 480 miligiây hoặc tăng 20 miligiây so với đường nền) hoặc khoảng PR kéo dài.

Rối loạn chuyển hóa lipid: Rối loạn phân bố mỡ, rối loạn chuyển hóa glucid, lipid, tăng triglycerid huyết, tăng cholesterol huyết, kháng insulin và tăng glucose huyết.

Liều lượng và cách dùng

Điều trị nhiễm HIV

Kết hợp với các thuốc kháng retrovirus và phối hợp với ritonavir liều thấp để tăng tác dụng: Người lớn, saquinavir 1 g và ritonavir 100 mg, 2 lần/ngày.

Kết hợp với các thuốc kháng retrovirus nhưng không

dùng phối hợp với ritonavir: Người lớn, saquinavir 1,2 g/lần, ngày 3 lần, kết hợp với các thuốc kháng virus khác.

Dự phòng sau phơi nhiễm với HIV

Người lớn saquinavir 1g và ritonavir 100 mg, 2 lần/ngày; điều trị thay thế saquinavir 400 mg và ritonavir 400 mg, 2 lần/ngày, dùng sớm trong vòng 72 giờ sau phơi nhiễm và điều trị liên tục trong 28 ngày.

Trẻ em dưới 16 tuổi, độ an toàn và hiệu quả chưa được xác định.

Cách dùng: Dùng ritonavir cùng saquinavir trong bữa ăn hoặc trong vòng 2 giờ sau bữa ăn để tăng hấp thu thuốc.

Thời kỳ mang thai

Các nghiên cứu trên động vật cho thấy saquinavir không gây độc tính trực tiếp hay gián tiếp lên sự phát triển của phôi và thai, thời kỳ trong thai kỳ, trong quá trình sinh đẻ và sau sinh. Các dữ liệu lâm sàng về việc sử dụng thuốc trên phụ nữ mang thai còn hạn chế. Các dị tật thai nhi và các biến cố khác đã được ghi nhận với tỷ lệ hiếm gặp trên phụ nữ mang thai sử dụng saquinavir phối hợp với các thuốc điều trị HIV khác. Các dữ liệu hiện có còn chưa đầy đủ và không thể chỉ ra nguy cơ cụ thể của thuốc trên thai nhi. Do đó, khuyến cáo chỉ nên sử dụng saquinavir nếu lợi ích vượt trội so với nguy cơ của thuốc.

Thời kỳ cho con bú

Hiện chưa có dữ liệu trong phòng thí nghiệm, trên động vật hay trên người về khả năng bài tiết vào sữa của saquinavir. Do đó, không thể đánh giá được nguy cơ xảy ra các biến cố bất lợi trên trẻ bú mẹ có sử dụng thuốc trong

thời kỳ cho con bú. Khuyến cáo chỉ sử dụng saquinavir cho phụ nữ cho con bú nếu lợi ích điều trị vượt trội so với nguy cơ trên trẻ bú mẹ.

Tác dụng không mong muốn (ADR)

Thường gặp, ADR > 1/100

Toàn thân: Mệt mỏi, chán ăn hoặc thèm ăn, yếu cơ, sốt.

Da: Nổi mẩn, ngứa, phát ban, rụng tóc.

Thần kinh: Nhức đầu, chóng mặt, rối loạn giấc ngủ, viêm dây thần kinh ngoại biên, tê đầu chi, dị cảm, thay đổi tính khí, đãng trí, trầm cảm, mất điều hòa vận động.

Tiêu hóa: Đau bụng, tiêu chảy, trướng bụng, buồn nôn, nôn, loét miệng, táo bón.

Xét nghiệm: Tăng creatinin phosphokinase, tăng transaminase (ALAT và ASAT); tăng amylase, bilirubin, creatinin huyết thanh; rối loạn điện giải (kali, calci, phosphat), giảm tiểu cầu, giảm hemoglobin, tăng glucose huyết, tăng triglycerid.

Ít gặp, 1/1000 < ADR < 1/100

Thần kinh: Mất ngủ, lo âu, giảm ham muốn tình dục, mất vị giác, đau cơ.

Hiếm gặp, ADR < 1/1000

Hội chứng Stevens-Johnson.

Tiêu hóa: Tổn thương gan, vàng da, cổ trướng; viêm tụy (có thể gây tử vong), tắc ruột.

Máu: Bệnh bạch cầu cấp dòng tủy, giảm tiểu cầu, rối loạn về máu, thiếu máu tan máu cấp tính.

Cơ xương khớp: Viêm cơ, tiêu cơ vân, viêm đa khớp.

Tim mạch: Kéo dài khoảng PR và QT, block nhĩ thất độ II, III, xoắn đỉnh, tăng huyết áp.

Khác: Động kinh, sỏi thận, rối loạn chuyển hóa lipid và rối loạn phân bố mỡ.

Hướng dẫn xử trí ADR

Đa số các ADR được coi là nhẹ. Nếu xuất hiện nhiễm toan chuyển hóa ceton nặng trong quá trình điều trị saquinavir, phải ngừng thuốc ngay cho tới khi xác định được nguyên nhân, hoặc cho tới khi hết các triệu chứng nhiễm độc. Lúc đó có thể cân nhắc dùng lại saquinavir hoặc chọn một thuốc ức chế protease khác thay thế cho saquinavir (xem thêm mục **Thận trọng**).

Quá liều và xử trí

Các thông tin về độc tính cấp của thuốc còn hạn chế. Một số nghiên cứu đã báo cáo, không thấy bằng chứng về độc tính cấp xảy ra khi bệnh nhân dùng liều 1,2 g mỗi 4 giờ; liều duy nhất 8 g (nang cứng); liều duy nhất 3,6 - 4 g (nang mềm). Một trường hợp dùng liều 2,4 g (viên nang cứng) kết hợp với 600 mg ritonavir có triệu chứng đau họng trong vòng 6 giờ.

Xử trí: Nếu xảy ra quá liều cần điều trị hỗ trợ và triệu chứng. Cần giám sát chặt chẽ chức năng sống và điện tâm đồ. Thảm phân máu không loại được saquinavir.

Tương tác thuốc

Tương tác với các thuốc kháng virus:

Ritonavir ức chế chuyển hóa của saquinavir, làm tăng

nồng độ saquinavir trong huyết tương. Khi dùng saquinavir kết hợp với ritonavir liều cao làm tăng tác dụng không mong muốn vì vậy chỉ dùng kết hợp với ritonavir liều thấp để tăng cường tác dụng.

Indinavir làm tăng nồng độ của saquinavir trong huyết tương lên nhiều lần, nhưng saquinavir không làm thay đổi nồng độ của indinavir nếu được dùng đồng thời.

Delavirdin dùng đồng thời với saquinavir làm AUC của saquinavir tăng 3 lần, cần theo dõi thường xuyên các enzym gan nếu dùng đồng thời hai thuốc này.

Efavirenz và saquinavir dùng đồng thời làm giảm nồng độ trong huyết tương của cả hai thuốc. Chỉ kết hợp saquinavir và efavirenz nếu nồng độ saquinavir tăng cao do dùng kết hợp với các thuốc kháng retrovirus khác như ritonavir.

Với các thuốc khác:

Saquinavir chuyển hóa nhanh qua CYP3A4 và ức chế P-glycoprotein, do đó khi dùng saquinavir với các thuốc ảnh hưởng tới isoenzym và P-glycoprotein này có thể làm thay đổi dược động học của nhau.

Các thuốc chuyển hóa qua CYP3A4 hoặc CYP2D6: Kháng histamin (terfenadin, astemizol); chống loạn thần (pimozid); an thần gây ngủ (midazolam, triazolam); các statin (simvastatin, lovastatin); các alcaloid chẹn mạch (ergotamin, dihydroergotamin, ergonovin, methylergonovin); kháng sinh nhóm macrolid (erythromycin và clarithromycin); giảm đau opioid (alfentanil, fentanyl, methadon); chống loạn nhịp (amiodaron, bepridil, dofetilid, disopyramid, flecainid, hydroquinidin, lidocain, propafenon

và quinidin); chống trầm cảm (amitriptylin, imipramin, trazodon); kháng nấm (ketoconazol, fluconazol, itraconazol, miconazol); chống sốt rét quinin; cisaprid... làm thay đổi dược động học, có thể làm tăng nồng độ của saquinavir, tăng độc tính. Tuy có nhiều hướng dẫn khác nhau nhưng đa số khuyến cáo tránh dùng đồng thời saquinavir kết hợp liều thấp ritonavir với các thuốc này.

Rifampicin, rifabutin gây cảm ứng CYP3A4 làm giảm mạnh nồng độ saquinavir. Không nên dùng đồng thời saquinavir với rifampicin hoặc rifabutin nếu trong phác đồ chỉ có saquinavir là thuốc ức chế protease.

Các thuốc kéo dài khoảng QT (ibutilid, sotalol, halofantrin, pentamidin, sparfloxacin, clozapin, haloperidol, các phenothiazin, sertindol, sultoprid, ziprasidon, atazanavir, lopinavir kết hợp với ritonavir, digoxin, các thuốc chẹn kênh calci, thuốc chẹn beta giao cảm) tránh dùng kết hợp với saquinavir. Trường hợp bắt buộc phải dùng kết hợp, cần thận trọng và giám sát điện tâm đồ.

Các thuốc ức chế phosphodiesterase typ 5 (sildenafil, tadalafil và vardenafil) khi dùng đồng thời với saquinavir làm tăng nồng độ trong huyết tương, nên giảm liều ban đầu của các thuốc này nếu dùng đồng thời với saquinavir.

Saquinavir làm tăng nồng độ trong huyết tương của fluticason và salmeterol dạng khí dung không nên dùng đồng thời.

Độ ổn định và bảo quản

Bảo quản trong bao bì ở nhiệt độ phòng từ 15 đến 30°C, nhưng tốt nhất là dưới 25°C.

2.3.8. TIPRANAVIR

Tên chung quốc tế: Tipranavir

Tên viết tắt: TPV

Tên khác: PNU-140690; Typranawir; U-140690

Mã ATC: J05AE09

Tên thương mại: Aptivus

Dạng thuốc và hàm lượng

Nang 250 mg; Dung dịch uống 100 mg/ml.

Dược lý và cơ chế tác dụng

Tipranavir là dẫn xuất pyron, ức chế sự sao chép của HIV-1 do ức chế protease của HIV.

Enzym này cần cho sự phân tách các polypeptid của các gen *gag* và *gagpol* để tạo ra các protein cấu trúc lõi virus và các enzym thiết yếu của virus. Do ức chế sự tạo thành các protein và các enzym thiết yếu này, tipranavir ngăn cản sự trưởng thành của virus và tạo ra các hạt virus chưa trưởng thành, không có khả năng lây nhiễm sang tế bào khác.

Khi dùng tipranavir đơn độc, virus phát triển kháng thuốc nhanh, do đó phải dùng phối hợp với các thuốc kháng retrovirus khác. Kháng chéo có thể xảy ra giữa các thuốc ức chế protease của HIV với các mức độ khác nhau.

Tipranavir bị chuyển hóa qua hệ enzym CYP450 ở gan, chủ yếu bởi CYP3A4. Ritonavir là chất ức chế mạnh CYP3A, vì vậy dùng đồng thời tipranavir với ritonavir liều thấp (TPV/r) sẽ làm giảm chuyển hóa và tăng nồng độ tipranavir

trong huyết tương. Hoạt tính kháng virus là do tipranavir.

Chỉ định

Phối hợp với các thuốc kháng retrovirus khác để điều trị nhiễm HIV-1 ở người lớn và trẻ em từ 2 tuổi trở lên, có bằng chứng virus đang nhân lên, đã được điều trị trước đó bằng thuốc kháng retrovirus và nhiễm các chủng HIV-1 kháng với các thuốc ức chế protease khác.

Chống chỉ định

Mẫn cảm với tipranavir hoặc bất kỳ thành phần nào của thuốc; Suy gan mức độ trung bình và nặng; Rối loạn chuyển hóa porphyrin cấp.

Dùng TPV/r với các thuốc mà thanh thải phụ thuộc nhiều vào CYP3A4 hoặc CYP2D6: Alfuzosin, thuốc chống loạn nhịp tim (amiodaron, bepridil, flecainid, metoprolol liều dùng trong suy tim, propafenon, quinidin), thuốc kháng histamin (astemizol và terfenadin), pimozid, alcaloid cựa lữa mạch (dihydroergotamin, ergometrin, ergotamin, methylegometrin), cisaprid, triazolam, midazolam dùng đường uống, lovastatin, simvastatin, ranolazin, sildenafil (điều trị tăng áp lực động mạch phổi).

Có tương tác chống chỉ định với tipranavir.

Thận trọng

Dùng thận trọng ở bệnh nhân suy gan nhẹ. Không bắt đầu điều trị ở bệnh nhân có hoạt độ enzym gan lớn hơn 5 lần giới hạn trên của mức bình thường. Theo dõi chặt các dấu hiệu và triệu chứng lâm sàng của viêm gan. Theo dõi các enzym gan trước và trong khi điều trị bằng tipranavir (mỗi 2 tuần trong tháng đầu, sau đó mỗi 3 tháng).

Ở bệnh nhân suy gan nhẹ, viêm gan mạn hoặc đang mắc các bệnh gan khác, phải theo dõi các enzym gan thường xuyên hơn. Tăng nguy cơ phản ứng có hại nặng ở gan, có thể gây tử vong ở các bệnh nhân có bệnh gan từ trước hoặc đồng nhiễm virus viêm gan B hoặc C và được điều trị phối hợp trị liệu kháng virus.

Thận trọng ở những bệnh nhân có tăng nguy cơ chảy máu (do chấn thương, phẫu thuật, mắc một số bệnh như Hemophilia A hoặc B) hoặc đang dùng thuốc kháng tiểu cầu hoặc thuốc chống đông máu, vì đã có các báo cáo chảy máu tự phát và xuất huyết trong số khi dùng cùng tipranavir.

Không dùng chế phẩm bổ sung chứa liều cao vitamin E cho bệnh nhân dùng tipranavir dạng dung dịch uống, vì trong dung dịch uống tipranavir đã có chứa vitamin E (116 đơn vị/ml).

Trong cấu trúc của tipranavir có chứa nhóm sulfonamid, thận trọng khi dùng ở những bệnh nhân có tiền sử dị ứng với sulfonamid.

Các thuốc ức chế protease có thể gây tăng glucose máu, dùng thận trọng ở bệnh nhân đái tháo đường.

Đã thấy tăng nồng độ cholesterol toàn phần và triglycerid huyết thanh khi dùng tipranavir. Phải xác định nồng độ 2 chất này trước khi bắt đầu điều trị bằng TPV/r, theo dõi định kỳ trong quá trình dùng thuốc.

Hội chứng phục hồi miễn dịch: Tình trạng lâm sàng của người nhiễm HIV có đáp ứng với trị liệu kháng retrovirus xấu đi một cách bất thường khi bắt đầu điều trị bằng thuốc kháng HIV, do có sự phục hồi của hệ miễn dịch.

Phản ứng viêm, nhiễm trùng cơ hội có thể tăng lên. Một số bệnh tự miễn như bệnh Graves', viêm đa cơ, hội chứng Guillain-Barré có thể xảy ra.

Ảnh hưởng đến khả năng lái xe, vận hành máy: Tipranavir có thể gây chóng mặt, ngủ gà, mệt mỏi. Nếu bệnh nhân đã từng bị các tác dụng không mong muốn này, nên tránh các công việc có khả năng gây nguy hiểm như lái xe hoặc vận hành máy.

Liều lượng và cách dùng

Không dùng riêng tipranavir. Phải uống tipranavir cùng một lúc với ritonavir liều thấp (TPV/r). Nếu tipranavir uống cùng ritonavir dạng viên nang hoặc dung dịch uống, cả 2 thuốc có thể uống lúc đói hoặc lúc no. Nếu tipranavir uống cùng với ritonavir dạng viên nén, cả 2 thuốc phải uống trong khi ăn. Nang tipranavir phải nuốt nguyên viên, không được nhai.

Người lớn: Mỗi lần uống 500 mg tipranavir và 200 mg ritonavir, ngày 2 lần.

Trẻ em từ 2 tuổi trở lên: Liều dùng tính theo trọng lượng hoặc diện tích bề mặt cơ thể, không dùng quá liều cho người lớn. Có thể dùng dạng dung dịch uống hoặc viên nang nếu trẻ nuốt được.

Trẻ uống ngày 2 lần, mỗi lần tipranavir 14 mg/kg (375 mg/m² da), uống cùng ritonavir 6 mg/kg (150 mg/m² da). Nếu liều này không dung nạp được do có các tác dụng không mong muốn, xem xét giảm liều tipranavir xuống mỗi lần 12 mg/kg (290 mg/m² da), uống cùng ritonavir 5 mg/kg (115 mg/m² da), trong trường hợp virus không kháng với các thuốc ức chế protease của HIV.

Suy thận: Không cần điều chỉnh liều dùng.

Suy gan: Không cần điều chỉnh liều dùng khi suy gan mức độ nhẹ. Không dùng ở bệnh nhân suy gan mức độ trung bình và nặng.

Người cao tuổi: Chưa đủ kinh nghiệm điều trị ở người từ 65 tuổi trở lên. Thận trọng và theo dõi khi dùng thuốc vì người cao tuổi thường bị giảm chức năng gan, thận và/hoặc tim, khả năng mắc các bệnh khác và các thuốc dùng đồng thời.

Thời kỳ mang thai

Nghiên cứu trên động vật cho thấy tipranavir gây độc tính trên sinh sản. Hiện chưa có dữ liệu về việc sử dụng tipranavir trên phụ nữ mang thai. Do đó, khuyến cáo chỉ sử dụng tipranavir cho phụ nữ mang thai nếu lợi ích vượt trội so với nguy cơ của thuốc.

Thời kỳ cho con bú

Hiện chưa có dữ liệu cho thấy khả năng bài tiết vào sữa của tipranavir. Do đó, khuyến cáo chỉ sử dụng tipranavir cho phụ nữ cho con bú nếu lợi ích điều trị vượt trội so với nguy cơ trên trẻ bú mẹ.

Tác dụng không mong muốn (ADR)

Các tác dụng không mong muốn khi tipranavir dùng phối hợp với các thuốc kháng retrovirus khác để điều trị nhiễm HIV bao gồm:

Thường gặp: Buồn nôn, nôn, khó tiêu, đầy hơi, đau bụng, tiêu chảy, tăng cholesterol toàn phần và triglycerid máu, mệt mỏi, đau đầu, ban da, đôi khi kèm đau khớp.

Ít gặp: Sốt, chóng mặt, ngứa gà, ngứa, triệu chứng giống cúm, tăng enzym ALT, AST, xét nghiệm chức năng gan bất thường, kháng insulin, tăng glucose máu, thiếu máu, giảm bạch cầu trung tính, giảm tiểu cầu, chán ăn, giảm cân, tăng amylase máu, viêm tụy, trào ngược dạ dày-thực quản, mất ngủ, rối loạn giấc ngủ, bệnh thần kinh ngoại biên, khó thở, rối loạn phân bố mỡ hoặc tích lũy mỡ trong cơ thể, đau cơ, co thắt cơ, viêm cơ, suy thận, phản ứng quá mẫn.

Hiếm gặp: Tăng nguy cơ chảy máu, xuất huyết trong sọ, có thể gây tử vong. Tiêu cơ vân, mất nước, tăng lipase, viêm gan, suy gan, tăng bilirubin huyết thanh.

Độc tính với gan nặng, có thể gây tử vong. TPV/r có khả năng gây độc với gan nhiều hơn các thuốc ức chế protease khác.

Không rõ tần suất: Nhạy cảm với ánh sáng, tăng lactat máu, tăng creatin phosphokinase.

Hoại tử xương, đặc biệt ở những bệnh nhân bệnh tiến triển hoặc dùng trị liệu kháng retrovirus phối hợp kéo dài.

Hướng dẫn xử trí ADR

Xử trí các triệu chứng bằng biện pháp phù hợp. Tạm ngừng điều trị nếu chức năng gan trở nên xấu hơn. Ngừng thuốc nếu hoạt độ enzym AST và ALT trong huyết thanh tăng hơn 10 lần giới hạn trên của mức bình thường, hoặc hoạt độ enzym AST và ALT tăng 5-10 lần giới hạn trên của mức bình thường và bilirubin toàn phần tăng hơn 2,5 lần giới hạn trên của mức bình thường, hoặc nếu các dấu hiệu hoặc tiến triển các triệu chứng lâm sàng của viêm gan.

Ngừng thuốc nếu xuất hiện ban nặng.

Quá liều và xử trí

Triệu chứng: Có rất ít kinh nghiệm về quá liều tipranavir ở người. Không biết các dấu hiệu và triệu chứng đặc hiệu khi quá liều. Thông thường, khi quá liều có thể tăng tần suất và mức độ nghiêm trọng của các phản ứng có hại.

Xử trí: Không có thuốc giải độc khi quá liều tipranavir. Điều trị quá liều tipranavir bao gồm các biện pháp điều trị hỗ trợ chung, theo dõi dấu hiệu sinh tồn và quan sát tình trạng lâm sàng của bệnh nhân. Nếu có chỉ định, gây nôn hoặc rửa dạ dày. Có thể dùng than hoạt để hỗ trợ loại trừ phần thuốc chưa hấp thu. Vì tipranavir gắn nhiều vào protein huyết tương, thẩm tách máu không có lợi ích nhiều trong thải loại thuốc này.

Tương tác thuốc

Tipranavir có rất nhiều tương tác với các thuốc khác, cần đặc biệt lưu ý khi sử dụng.

Chống chỉ định dùng TPV/r với các thuốc mà thanh thải phụ thuộc nhiều vào CYP3A4 hoặc CYP2D6 và khi nồng độ các thuốc này tăng cao trong máu gây phản ứng có hại nghiêm trọng hoặc đe dọa tính mạng: alfuzosin, thuốc chống loạn nhịp tim (amiodaron, bepridil, flecainid, metoprolol liều dùng trong suy tim, propafenon, quinidin), thuốc kháng histamin (astemizol và terfenadin), pimozid, alkaloid cựa lữa mạch (dihydroergotamin, ergometrin, ergotamin, methylergometrin), cisaprid, triazolam, midazolam dùng đường uống, lovastatin, simvastatin, ranolazin, sildenafil (điều trị tăng áp lực động mạch phổi).

Chống chỉ định dùng đồng thời tipranavir với các thuốc

gây cảm ứng mạnh CYP3A4 như rifampicin, St.John's wort (*Hypericum perforatum*) vì các thuốc này làm giảm nồng độ của tipranavir, có thể làm mất hoạt tính kháng virus và phát triển sự kháng thuốc.

Tránh dùng đồng thời TPV/r với các thuốc sau (cần nhắc lợi ích/nguy cơ, thay thuốc khác): halofantrin, lumefantrin, tolterodin, budesonid hoặc fluticason dùng đường hít qua miệng hoặc đường mũi, salmeterol dùng đường hít, rivaroxaban, rifapentin, atazanavir, fosamprenavir, lopinavir/ritonavir, saquinavir, phức hợp cố định liều của elvitegravir, cobicistat, emtricitabin và tenofovir disoproxil fumarat, sofosbuvir, boceprevir, simeprevir, telaprevir, etravirin, atorvastatin, voriconazol, tiêm tại chỗ methylprednisolon, prednisolon hoặc triamcinolon, budesonid hoặc prednison dùng toàn thân.

Thận trọng, phải theo dõi khi dùng TPV/r cùng với các thuốc sau:

Thuốc	Khuyến cáo
Warfarin	Làm tăng nguy cơ chảy máu. Theo dõi INR, điều chỉnh liều warfarin khi cần.
Carbamazepin, phenytoin	Theo dõi nồng độ các thuốc chống co giật và tipranavir.
Acid valproic	Giám nồng độ acid valproic trong máu, có thể giảm tác dụng chống co giật.
Fluconazol, itraconazol, ketoconazol	Liều thuốc chống nấm không nên quá 200 mg mỗi ngày.
Voriconazol	Tránh dùng đồng thời. Nếu cần phải dùng, theo dõi nồng độ voriconazol để điều chỉnh liều.

Thuốc	Khuyến cáo
Bedaquilin	Theo dõi khoảng QT và chức năng gan.
Rifabutin	Giảm liều rifabutin xuống 150 mg, 2 ngày dùng một lần hoặc 3 lần/tuần, tăng cường theo dõi tác dụng không mong muốn.
Thuốc kháng tiểu cầu	Có thể tăng nguy cơ chảy máu.
Quetiapin	Khởi đầu quetiapin với liều thấp nhất, tăng dần liều khi cần. Nếu bắt đầu dùng TPV/r ở bệnh nhân đã dùng liều quetiapin ổn định thì phải giảm liều quetiapin còn 1/6 liều đã dùng. Theo dõi hiệu quả và tác dụng không mong muốn của quetiapin.
Dolutegravir	Liều dolutegravir mỗi lần 50 mg, ngày 2 lần.
Didanosin	Dùng didanosin ít nhất 2 giờ trước hoặc sau TPV/r.
Midazolam dùng đường tiêm	Có thể gây ức chế hô hấp và/hoặc an thần kéo dài, xem xét giảm liều midazolam.
Bosentan	Bệnh nhân đang dùng TPV/r trong ít nhất 10 ngày, liều khởi đầu bosentan 62,5 mg mỗi ngày một lần hoặc cách ngày tùy theo sự dung nạp. Bệnh nhân đang dùng bosentan, phải ngừng thuốc này ít nhất 36 giờ trước khi bắt đầu dùng TPV/r. Sau ít nhất 10 ngày dùng TPV/r, có thể dùng lại bosentan với liều 62,5 mg mỗi ngày một lần hoặc cách ngày.

Thuốc	Khuyến cáo
Bupropion	Điều chỉnh liều bupropion theo đáp ứng lâm sàng.
Thuốc chẹn kênh calci (diltiazem, felodipin, nifedipin, nisoldipin, verapamil)	Theo dõi bệnh nhân vì nồng độ thuốc chẹn kênh calci có thể thay đổi.
Clarithromycin	Giảm 50% liều clarithromycin ở bệnh nhân suy thận ClCr 30- 60 ml/phút, giảm 75% liều clarithromycin nếu ClCr < 30 ml/phút.
Colchicin	Chống chỉ định dùng colchicin và TPV/r ở bệnh nhân suy gan hoặc thận. Giảm liều colchicin khi dùng để điều trị hoặc dự phòng tổn thương da trong bệnh gút ở bệnh nhân đang dùng TPV/r.
Metronidazol	Tương tác với rượu có trong viên nang tipranavir, có thể gây phản ứng cai rượu giống disulfiram.
Thuốc tránh thai đường uống chứa các estrogen và progestin	Làm giảm nồng độ hormon, đổi phương pháp tránh thai khác.
Thuốc kháng acid	Uống TPV/r 2 giờ trước hoặc 1 giờ sau thuốc kháng acid.
Thuốc ức chế bơm proton	Có thể cần tăng liều omeprazol nếu dùng đồng thời với TPV/r.
Cyclosporin, sirolimus, tacrolimus	Theo dõi nồng độ thuốc ức chế miễn dịch trong máu.

Thuốc	Khuyến cáo
Buprenorphin	Theo dõi nồng độ tipranavir trong máu.
Methadon	Làm giảm nồng độ methadon, tăng liều methadon nếu cần thiết.
Thuốc chống đái tháo đường (glimepirid, glipizid, glyburid, pioglitazon, repaglinid, tolbutamid)	Theo dõi cẩn thận nồng độ glucose huyết.
Sildenafil	Liều sildenafil để điều trị rối loạn chức năng cương ở bệnh nhân đang dùng TPV/r không quá 25 mg một lần mỗi 48 giờ. Theo dõi chặt ADR của sildenafil.
Tadalafil	<p>Điều trị tăng áp lực động mạch phổi ở bệnh nhân đang dùng TPV/r trong ít nhất 1 tuần, liều khởi đầu tadalafil 20 mg, mỗi ngày một lần; nếu dung nạp được có thể tăng lên 40 mg, mỗi ngày một lần. Không bắt đầu điều trị TPV/r ở bệnh nhân đang dùng tadalafil để điều trị tăng áp lực động mạch phổi. Phải ngừng tadalafil ít nhất 24 giờ trước khi bắt đầu dùng TPV/r. Sau ít nhất 1 tuần, có thể dùng lại tadalafil.</p> <p>Điều trị rối loạn chức năng cương ở bệnh nhân đang dùng TPV/r: liều tadalafil không quá 10 mg một lần mỗi 72 giờ, theo dõi chặt ADR của tadalafil.</p> <p>Điều trị phì đại lạnh tính tuyến tiền liệt ở bệnh nhân đang dùng TPV/r, liều tadalafil không quá 2,5 mg, mỗi ngày một lần.</p>

Thuốc	Khuyến cáo
Vardenafil	Điều trị rối loạn chức năng cương ở bệnh nhân đang dùng TPV/r, liều vardenafil không quá 2,5 mg một lần mỗi 72 giờ.
Trazodon	Cần nhắc dùng liều trazodon thấp hơn, theo dõi ADR trên thần kinh trung ương và tim mạch.
Thuốc chống trầm cảm loại 3 vòng (amitriptylin, desipramin, imipramin, nortriptylin)	Giảm đến liều thấp nhất có thể các thuốc chống trầm cảm, điều chỉnh liều theo đánh giá lâm sàng và/hoặc nồng độ các thuốc này trong huyết tương khi dùng đồng thời với TPV/r.

Độ ổn định và bảo quản

Viên nang: Bảo quản ở 2 - 8°C trước khi mở lọ. Sau khi mở lọ, bảo quản ở 25°C (có thể từ 15 - 30°C), dùng trong vòng 60 ngày.

Dung dịch uống: Bảo quản ở 25°C (có thể từ 15 - 30°C). Không làm lạnh hoặc làm đông băng dung dịch, dùng trong vòng 60 ngày sau khi mở chai lần đầu.

2.4. NHÓM ỨC CHẾ ENZYM TÍCH HỢP (INSTI)

Hiện nay, trên thế giới có 3 thuốc thuộc nhóm INSTI được đưa vào sử dụng bao gồm elvitegravir, dolutegravir và raltegravir.

2.4.1. ELVITEGRAVIR

Tên chung quốc tế: Elvitegravir

Tên rút gọn: EVG

Mã ATC: J05AX11

Mã cho viên phối hợp cố định liều (EVG/COBI/FTC/TDF): J05AR09

Tên thương mại

Đơn thành phần: Vitekta

Phối hợp: Stribild (EVG/COBI/FTC/TDF)

Dạng thuốc và hàm lượng

Dạng đơn thành phần: Viên nén 85 mg, 150 mg.

Dạng phối hợp: Viên phối hợp cố định liều 4 thành phần Elvitegravir 150mg + cobicistat 150 mg + emtricitabin 200 mg + tenofovir disoproxil fumarat 300 mg (EVG/COBI/FTC/TDF).

Dược lý và cơ chế tác dụng

Elvitegravir là thuốc kháng HIV thuộc nhóm INSTI. Cơ chế tác dụng của elvitegravir là do ức chế enzym integrase - enzym tích hợp ADN của virus vào ADN của tế bào vật chủ, do đó ngăn cản quá trình sao chép tạo ra virus

mới. Elvitegravir luôn sử dụng với chất tăng cường được động học (ritonavir hoặc cobicistat) và các chất kháng retrovirus khác trong điều trị HIV.

Chỉ định

Phối hợp với chất hỗ trợ được động học như cobicistat hoặc ritonavir cùng với các thuốc ARV khác để điều trị HIV/AIDS cho bệnh nhân trên 18 tuổi.

Chống chỉ định

Mẫn cảm với elvitegravir.

Bệnh nhân suy gan nặng (Child-Pugh C).

Có tương tác chống chỉ định.

Với viên EVG/COBI/FTC/TDF: không dùng điều trị khởi đầu cho bệnh nhân có độ thanh thải creatinin < 70 ml/phút; Không dùng cho trẻ em dưới 18 tuổi vì chưa đủ dữ liệu về độ an toàn.

Thận trọng

Suy gan: Theo dõi chức năng gan; nếu có dấu hiệu nhiễm toan chuyển hóa lactic hoặc có nhiễm độc gan thì phải ngừng ngay thuốc.

Với dạng viên phối hợp cố định liều EVG/COBI/FTC/TDF:

Sàng lọc viêm gan B trước khi bắt đầu điều trị.

EVG/COBI/TDF/FTC không được chỉ định để điều trị HBV mạn tính. Độ an toàn và hiệu quả của EVG/COBI/TDF/FTC chưa được thiết lập trên bệnh nhân đồng nhiễm HIV và HBV.

Suy thận: Chưa có dữ liệu dược động học của elvitegravir trên bệnh nhân suy thận.

Với dạng viên phối hợp cố định liều EVG/COBI/FTC/TDF:

Đã ghi nhận được suy thận và hội chứng Fanconi (tổn thương ống thận và giảm phosphat máu nghiêm trọng) do thành phần TDF có trong viên.

Theo dõi chức năng thận trong quá trình điều trị và ngừng thuốc nếu độ thanh thải creatinin < 50 ml/phút.

Suy thận cũng có thể gặp khi dùng đồng thời với các NSAID liều cao.

Trẻ em: độ an toàn và hiệu quả của elvitegravir cho trẻ em dưới 12 tuổi chưa xác định.

Người cao tuổi: Kinh nghiệm lâm sàng ở bệnh nhân > 65 tuổi còn chưa đầy đủ. Cần thận trọng vì chức năng gan, thận ở người cao tuổi thường bị giảm.

Liều lượng và cách dùng

Uống cùng bữa ăn, 1 lần/ngày. Các thuốc phối hợp có thể uống 1 hoặc 2 lần/ngày cách nhau 12 giờ (xem **Liều lượng**).

Liều dùng cho người lớn:

Viên phối hợp cố định liều 4 thành phần: 1 viên × 1 lần/ngày, uống.

Viên 1 thành phần: phối hợp với các thuốc ARV khác theo bảng sau:

Liều elvitegravir	Liều của thuốc ARV nhóm ức chế protease	Liều ritonavir (tăng cường được động học các PI)
85 mg × 1 lần/ngày, uống	Azatanavir 300 mg × 1 lần/ngày, uống	100 mg × 1 lần/ngày, uống
	Lopinavir 400 mg × 1 lần/ngày, uống	100 mg × 2 lần/ngày, uống
150 mg × 1 lần/ngày, uống	Darunavir 600 mg × 2 lần/ngày, uống	100 mg × 2 lần/ngày, uống
	Fosamprenavir 700 mg × 2 lần/ngày, uống	100 mg × 2 lần/ngày, uống
	Tipranavir 500 mg × 2 lần/ngày, uống	200 mg × 2 lần/ngày, uống

Thời kỳ mang thai

Nghiên cứu trên động vật cho thấy elvitegravir không gây độc tính trực tiếp hay gián tiếp lên sinh sản. Tuy nhiên, mức phơi nhiễm thuốc lớn nhất trên thỏ đo được chưa vượt quá ngưỡng cho hiệu quả điều trị. Hiện chưa có các dữ liệu về việc sử dụng elvitegravir trên phụ nữ mang thai. Từ các dữ liệu trên, khuyến cáo chỉ sử dụng elvitegravir trên phụ nữ mang thai nếu lợi ích vượt trội so với nguy cơ của thuốc.

Thời kỳ cho con bú

Các dữ liệu hiện có về dược lực học/độc tính của elvitegravir trên chuột cho thấy thuốc bài tiết được vào sữa. Hiện chưa có dữ liệu về khả năng bài tiết vào sữa mẹ của elvitegravir/chất chuyển hóa trên người. Do đó, không thể loại trừ nguy cơ của thuốc trên trẻ sơ sinh/trẻ nhỏ có mẹ dùng thuốc trong thời kỳ cho con bú. Khuyến cáo chỉ sử dụng elvitegravir cho phụ nữ cho con bú nếu lợi ích điều trị

vượt trội so với nguy cơ trên trẻ bú mẹ.

Tác dụng không mong muốn

ADR theo tần suất gặp:

Thường gặp, ADR > 1/100

Ỉa chảy, buồn nôn, đau đầu, tăng bilirubin toàn phần $> 2,5 \times$ Giới hạn trên của giá trị bình thường, tăng amylase $> 2,0 \times$ Giới hạn trên của giá trị bình thường, tăng creatinin kinase $\geq 10 \times$ Giới hạn trên của giá trị bình thường, tăng cholesterol > 300 mg/dl, tăng triglycerid > 250 mg/dl, tăng glucose huyết > 250 mg/dl, glucose niệu (4+), giảm bạch cầu trung tính < 750 mm³, tăng ALT, AST, GGT $> 5,0 \times$ Giới hạn trên của giá trị bình thường.

Ít gặp, 1/1000 < ADR < 1/100

Nôn, mệt mỏi, trầm cảm, mất ngủ, xu hướng tự tử, ban da.

Không tính được tần suất:

Hội chứng phục hồi miễn dịch (thường gặp ở giai đoạn khởi đầu), hoặc rối loạn miễn dịch (bệnh Grave, viêm đa cơ, hội chứng Guillain-Barré).

Hướng dẫn xử trí ADR

Nếu có dấu hiệu nhiễm toan chuyển hóa lactic hoặc nhiễm độc gan thì phải ngừng ngay thuốc.

Cần theo dõi để xử trí hoặc ngừng thuốc kịp thời khi các triệu chứng ADR kéo dài.

ADR thường nghiêm trọng hơn khi dùng dạng phối hợp.

Quá liều và xử trí

Kinh nghiệm lâm sàng về mức liều cao hơn mức điều trị chưa có. Cần giám sát chặt chẽ các dấu hiệu về độc tính để phát hiện sớm. Không có thuốc giải độc đặc hiệu. Xử trí các dấu hiệu đe dọa tính mạng theo phác đồ thường quy trong cấp cứu. Elvitegravir có tỷ lệ liên kết protein cao, do đó không loại trừ được qua lọc máu hoặc thẩm phân phúc mạc.

Tương tác thuốc

Dưới đây là bảng liệt kê các tương tác thuốc liên quan đến elvitegravir và các khuyến cáo trong phối hợp thuốc, được đưa ra dựa trên các nghiên cứu về tương tác thuốc hoặc các dự đoán tương tác thuốc (mức độ tương tác thuốc, các biến cố bất lợi nghiêm trọng/tiềm tàng, ảnh hưởng mất/giảm tác dụng điều trị).

Nhóm thuốc phối hợp	Ảnh hưởng lên nồng độ thuốc	Khuyến cáo
Thuốc kháng virus nhóm PI#		
Atazanavir*	↔ atazanavir ↑ elvitegravir	Các dữ liệu hiện có cho thấy atazanavir/ritonavir làm tăng đáng kể nồng độ elvitegravir trong huyết tương. Hiện không có dữ liệu để đưa ra khuyến cáo về liều dùng của atazanavir/ritonavir khi phối hợp ngoại trừ liều 300/100 mg x 2 lần/ngày.

Nhóm thuốc phối hợp	Ảnh hưởng lên nồng độ thuốc	Khuyến cáo
Thuốc kháng virus nhóm PI#		
Lopinavir/ ritonavir*	↔ lopinavir ↑ elvitegravir	Các dữ liệu hiện có cho thấy lopinavir/ritonavir làm tăng đáng kể nồng độ elvitegravir trong huyết tương. Hiện không có dữ liệu để đưa ra khuyến cáo về liều dùng của lopinavir/ritonavir khi phối hợp ngoại trừ liều 400/100 mg x 2 lần/ngày.
Các PI khác (kèm hoặc không kèm ritonavir)	Ảnh hưởng không rõ	Hiện không có dữ liệu để đưa ra khuyến cáo về liều dùng của các PI khi phối hợp ngoại trừ các thuốc atazanavir, lopinavir/ritonavir, darunavir, fosamprenavir và tipranavir.
Thuốc kháng virus nhóm NRTI		
Didanosin*	↔ didanosin ↔ elvitegravir	Do didanosin được khuyến cáo sử dụng lúc đói, sử dụng didanosin trước khi dùng elvitegravir ít nhất 1 giờ hoặc sau khi dùng elvitegravir ít nhất 2 giờ.

Nhóm thuốc phối hợp	Ảnh hưởng lên nồng độ thuốc	Khuyến cáo
Thuốc kháng virus nhóm NNRTI		
Efavirenz	↓ elvitegravir	Việc phối hợp efavirenz và elvitegravir được cho là làm giảm nồng độ elvitegravir trong huyết tương; từ đó có thể dẫn đến mất tác dụng điều trị và làm gia tăng kháng thuốc. Do đó, không khuyến cáo phối hợp này.
Nevirapin	↓ elvitegravir	Việc phối hợp nevirapin và elvitegravir được cho là làm giảm nồng độ elvitegravir trong huyết tương; từ đó có thể dẫn đến mất tác dụng điều trị và làm gia tăng kháng thuốc. Do đó, không khuyến cáo phối hợp này.
Các thuốc khác		
Các thuốc kháng acid: Thuốc kháng acid dịch vị	↓ elvitegravir	Khi phối hợp cùng các thuốc kháng acid dịch vị, nồng độ elvitegravir trong huyết tương giảm do sự hình thành các phức ion trong đường tiêu hóa, không phải do sự thay đổi pH dịch vị. Do đó, khuyến cáo sử dụng elvitegravir và thuốc kháng acid dịch vị cách nhau ít nhất 2 giờ.

Nhóm thuốc phối hợp	Ảnh hưởng lên nồng độ thuốc	Khuyến cáo
Các thuốc khác		
Thuốc chống động kinh: Carbamazepin, oxcarbazepin, phenobarbital, phenytoin	↓ elvitegravir	Việc phối hợp các thuốc phenobarbital, phenytoin, carbamazepin hoặc oxcarbazepin (các thuốc gây cảm ứng CYP3A) và elvitegravir có thể làm giảm nồng độ elvitegravir trong huyết tương; từ đó có thể dẫn đến mất tác dụng điều trị và làm gia tăng kháng thuốc. Do đó, cần nhắc thay thế bằng các thuốc chống động kinh khác.
Thuốc chống nấm: Ketoconazol*	↑ elvitegravir ↑ ketoconazol	Không cần hiệu chỉnh liều của elvitegravir khi phối hợp ketoconazol. Nồng độ của ketoconazol có thể tăng khi dùng đồng thời với elvitegravir phối hợp cùng PI/ritonavir. Liều tối đa của ketoconazol không nên vượt quá 200 mg/ngày. Tham khảo thêm hướng dẫn sử dụng của các PI phối hợp để có thêm thông tin về liều dùng khuyến cáo của ketoconazol.

Nhóm thuốc phối hợp	Ảnh hưởng lên nồng độ thuốc	Khuyến cáo
Các thuốc khác		
Thuốc kháng khuẩn: Rifampin, rifapentin Rifabutin*	↓ elvitegravir	Việc sử dụng phối hợp rifampin hoặc rifapentin là các thuốc gây cảm ứng CYP3A và elvitegravir có thể dẫn đến giảm nồng độ elvitegravir, từ đó gây mất tác dụng điều trị và gia tăng kháng thuốc. Do đó, không khuyến cáo phối hợp này.
	↑ rifabutin ↑ 25-O-desacetyl-rifabutin ↓ elvitegravir	Khi rifabutin là một thuốc gây cảm ứng CYP3A dùng phối hợp với elvitegravir và một PI/ritonavir, khuyến cáo giảm tới ít nhất 75% liều thường dùng của rifabutin (300 mg/ngày), ví dụ: 150 mg cách ngày hoặc 3 lần/tuần. Cần tăng cường theo dõi để phát hiện các biến cố bất lợi liên quan đến rifabutin. Tham khảo thêm hướng dẫn sử dụng của các PI phối hợp để có thêm thông tin về liều dùng khuyến cáo của rifabutin. Không cần hiệu chỉnh liều của elvitegravir khi phối hợp rifabutin đã giảm liều.

Nhóm thuốc phối hợp	Ảnh hưởng lên nồng độ thuốc	Khuyến cáo
Các thuốc khác		
Corticoid toàn thân: Dexamethason	↓ elvitegravir	Dexamethason toàn thân là một thuốc gây cảm ứng CYP3A có thể làm giảm nồng độ của elvitegravir trong huyết tương, từ đó gây mất tác dụng điều trị và làm gia tăng kháng thuốc. Do đó, cân nhắc thay thế bằng các corticoid khác.
Thuốc đối vận thụ thể endothelin: Bosentan	↑ bosentan ↓ elvitegravir	<p><i>Dùng phối hợp bosentan trên bệnh nhân đang sử dụng elvitegravir:</i> Trên bệnh nhân đã sử dụng elvitegravir trong vòng ít nhất 10 ngày, dùng bosentan liều 62,5 mg x 1 lần/ngày hoặc cách ngày tùy theo mức độ dung nạp của từng bệnh nhân.</p> <p><i>Dùng phối hợp elvitegravir trên bệnh nhân đang sử dụng bosentan:</i> Ngừng sử dụng bosentan ít nhất 36 giờ trước khi bắt đầu sử dụng elvitegravir. Sau khi sử dụng elvitegravir ít nhất 10 ngày, dùng bosentan trở lại với liều 62,5 mg x 1 lần/ngày hoặc cách ngày tùy theo mức độ dung nạp của từng bệnh nhân.</p>

Nhóm thuốc phối hợp	Ảnh hưởng lên nồng độ thuốc	Khuyến cáo
Các thuốc khác		
Thuốc ức chế enzym protease để điều trị viêm gan B: Bonceprevir, telaprevir	↓ boceprevir ↓ telaprevir ↑ hoặc ↓ thuốc PI điều trị HIV	Việc phối hợp boceprevir hoặc telaprevir với thuốc PI điều trị HIV/ritonavir gây giảm nồng độ trong huyết tương của thuốc điều trị viêm gan C và có thể làm tăng hoặc giảm nồng độ trong huyết tương của thuốc PI. Điều này có thể dẫn tới mất hiệu quả điều trị và gia tăng kháng thuốc. Do elvitegravir phải sử dụng kèm một PI/ritonavir, không khuyến cáo việc phối hợp cùng telaprevir hoặc boceprevir.
Thuốc có nguồn gốc dược liệu: St. John's wort (Hypericum perforatum)	↓ elvitegravir	Việc phối hợp St. John's wort là một thuốc gây cảm ứng CYP3A có thể gây giảm nồng độ elvitegravir trong huyết tương, từ đó gây mất tác dụng điều trị hoặc gia tăng kháng thuốc. Do đó, không khuyến cáo phối hợp elvitegravir với St. John's wort.

Nhóm thuốc phối hợp	Ảnh hưởng lên nồng độ thuốc	Khuyến cáo
Các thuốc khác		
Hormon tránh thai: Norgestimat/ethynyl estradiol	↑ norgestimat ↓ ethinyl estradiol ↔ elvitegravir	Việc sử dụng đồng thời elvitegravir với ethinyl estradiol phối hợp cùng một PI/ritonavir có thể gây giảm nồng độ ethinyl estradiol trong huyết tương. Do đó, cần nhắc thay thế bằng các biện pháp tránh thai khác.

PI dùng kèm ritonavir

* Đã có thử nghiệm về tương tác thuốc được tiến hành

"↑" = "Tăng", "↓" = "Giảm", "↔" = "Không thay đổi"

Độ ổn định và bảo quản

Trong lọ kín, ở nhiệt độ < 30°C.

Không để thuốc trong tầm với của trẻ em

2.4.2. DOLUTEGRAVIR

Tên chung quốc tế: Dolutegravir sodium

Tên viết tắt: DTG

Mã ATC: J05AX12

Tên thương mại: Tivicay, Triumeq

Dạng thuốc và hàm lượng

Dạng đơn thành phần: Viên nén bao phim, hàm lượng

50 mg (tính theo dạng base).

Dạng phối hợp: Viên cố định liều có thành phần: dolutegravir 50 mg + abacavir 600 mg + lamivudin 300 mg (DTG/ABC/3TC).

Dược lý và cơ chế tác dụng

Dolutegravir là thuốc kháng retrovirus ức chế enzym tích hợp integrase, thuộc nhóm INSTI. Cơ chế tác dụng là ngăn cản quá trình gắn ADN của virus vào ADN của tế bào vật chủ và do đó quá trình sao chép tạo ra virus mới không thực hiện được.

Chỉ định

Dolutegravir luôn dùng phối hợp với các thuốc kháng retrovirus khác để điều trị HIV/AIDS cho bệnh nhân người lớn và trẻ em ≥ 12 tuổi và cân nặng ≥ 40 kg.

Chống chỉ định

Mẫn cảm với bất cứ thành phần nào của thuốc.

Suy gan nặng (Child-Pugh C) (vì chưa có dữ liệu nghiên cứu).

Suy thận nặng (độ thanh thải creatinin < 30 ml/phút) vì gây giảm nồng độ thuốc trong huyết tương (cơ chế chưa rõ), gây mất hiệu quả điều trị và kháng thuốc.

Có tương tác chống chỉ định.

Thận trọng

Nếu gặp phản ứng tăng mẫn cảm với ban đỏ nghiêm trọng, ban đỏ kèm theo sốt, mệt mỏi, đau khớp, phù cục bộ... hoặc tổn thương một số cơ quan như gan, phải ngừng

ngay thuốc vì nguy cơ bệnh tiến triển xấu rất nhanh.

Bệnh nhân đồng nhiễm HBV hoặc HCV có thể có tăng transaminase và xuất hiện hội chứng phục hồi miễn dịch. Cần đánh giá chức năng gan lúc khởi đầu và theo dõi thường quy trong quá trình điều trị để phát hiện sớm độc tính trên gan của thuốc.

Liều lượng và cách dùng

Cách dùng:

Thuốc có thể uống 1 lần/ngày, không phụ thuộc bữa ăn.

Liều lượng:

Bệnh nhân HIV mới mắc hoặc đã qua điều trị với thuốc thuộc nhóm INSTI: 50 mg × 1 lần/ngày.

Bệnh nhân HIV mới mắc hoặc đã qua điều trị với thuốc thuộc nhóm INSTI nhưng trong phác đồ có các chất cảm ứng enzym gan UGT1A/CYP3A (ví dụ: efavirenz, fosamprenavir/ritonavir, tipranavir/ritonavir, rifampin) hoặc nghi ngờ kháng với một thuốc trong nhóm: 50 mg × 2 lần/ngày.

Thời kỳ mang thai

Các nghiên cứu trên động vật về ảnh hưởng của dolutegravir lên sinh sản cho thấy dolutegravir có thể qua nhau thai. Các nghiên cứu này không ghi nhận độc tính trực tiếp hoặc gián tiếp của dolutegravir lên sinh sản. Hiện các dữ liệu về việc sử dụng dolutegravir trên phụ nữ mang thai còn rất hạn chế. Do đó, khuyến cáo chỉ sử dụng dolutegravir cho phụ nữ mang thai nếu lợi ích vượt trội so với nguy cơ của thuốc.

Thời kỳ cho con bú

Các dữ liệu nghiên cứu trên động vật cho thấy dolutegravir bài tiết được vào sữa. Hiện chưa có dữ liệu về khả năng dolutegravir bài tiết vào sữa mẹ. Khuyến cáo chỉ sử dụng dolutegravir trên phụ nữ cho con bú nếu lợi ích điều trị vượt trội so với nguy cơ của thuốc trên trẻ bú mẹ.

Tác dụng không mong muốn (ADR)

Các loại ADR cần thận trọng (không phân theo tần suất gặp):

Rối loạn phân bố mỡ với hội chứng giả Cushing.

Hội chứng phục hồi miễn dịch biểu hiện sự tăng đáp ứng viêm với những nhiễm trùng tiềm tàng và nhiễm trùng cơ hội (lao, nhiễm *Mycobacterium avium*, *cytomegalovirus*, viêm phổi do *Pneumocystis jiroveci*) hoặc rối loạn tự miễn (bệnh Graves, viêm đa cơ, hội chứng Guillain-Barré).

Tăng mẫn cảm, tăng enzym gan ở bệnh nhân đồng nhiễm HBV hoặc HCV.

Tỷ lệ gặp ADR theo tần suất:

Rất thường gặp, $ADR > 1/10$

Tăng cholesterol và triglycerid.

Thường gặp, $1/100 < ADR < 1/10$

Tăng: Lipase huyết thanh, đường huyết, creatinin kinase, AST/ALT, bilirubin huyết thanh.

Các rối loạn khác: Ngứa, đau đầu, mệt mỏi, rối loạn dạ dày-ruột, viêm gan, viêm cơ, suy thận.

Ít gặp, $1/1000 < ADR < 1/100$

Mất ngủ, ác mộng, chóng mặt, ỉa chảy, ban đỏ.

Hướng dẫn xử trí ADR

Nếu có dấu hiệu tăng mẫn cảm với biểu hiện ban da trầm trọng hoặc ban da kèm theo sốt, mệt mỏi, ớn lạnh, đau khớp, cần ngừng thuốc ngay.

Cần kiểm tra enzym gan, đặc biệt ở bệnh nhân đồng nhiễm HBV hoặc HCV trước khi bắt đầu và theo dõi thường kỳ trong suốt quá trình điều trị.

Khi có dấu hiệu tăng enzym gan, cần giám sát chặt chẽ các dấu hiệu lâm sàng để xử lý kịp thời hoặc ngừng thuốc nếu biểu hiện kéo dài.

Quá liều và xử trí

Không có thuốc điều trị đặc hiệu khi quá liều. Nếu gặp quá liều dolutegravir, theo dõi chặt chẽ và điều trị hỗ trợ chức năng sinh tồn. Dolutegravir liên kết với protein huyết tương cao nên không loại trừ qua lọc máu hoặc thẩm phân phúc mạc.

Tương tác thuốc

Những tương tác có ý nghĩa lâm sàng và giải pháp khắc phục:

Dofetilid, metformin gây tăng nồng độ dolutegravir dẫn đến độc tính; do đó, khuyến cáo không phối hợp.

Các chất cảm ứng enzym gan UGT1A/CYP3A như oxcarbazepin, phenytoin, phenobarbital, carbamazepin, efavirenz, fosamprenavir/ritonavir, tipranavir/ritonavir, rifampin và dẫn chất gây giảm nồng độ dolutegravir dẫn

đến mất hoạt tính kháng virus và nguy cơ kháng thuốc. Do đó, khuyến cáo không phối hợp; nếu cần có trong phác đồ thì phải hiệu chỉnh liều dolutegravir (xem mục **Liều lượng**).

Các thuốc kháng acid dịch vị, sucralfat, các chất bổ sung sắt hoặc calci, thuốc nhuận tràng làm giảm nồng độ của dolutegravir trong huyết thanh; do đó cần uống dolutegravir 2 giờ trước hoặc 6 giờ sau khi uống các thuốc này.

Độ ổn định và bảo quản

Bảo quản ở 25°C (15 - 30°C), trong bao bì kín.

Không để thuốc trong tầm với của trẻ em.

2.4.3. RALTEGRAVIR

Tên chung quốc tế: Raltegravir

Tên viết tắt: RAL

Mã ATC: J05AX08

Tên thương mại: Isentress

Dạng thuốc và hàm lượng

Dùng dưới dạng muối kali (raltegravir potassium), liều tính theo dạng base: 434 mg raltegravir potassium tương đương 400 mg raltegravir.

Viên nén bao phim: 400 mg.

Viên nhai: 25, 100 mg.

Hỗn dịch hoàn nguyên: 100 mg/gói.

Dược lý và cơ chế tác dụng

Raltegravir là chất ức chế enzym tích hợp của HIV, từ đó ngăn cản quá trình gắn ADN của virus vào genome của tế bào vật chủ, gây cản trở quá trình nhân lên của virus.

Chỉ định

Điều trị: Phối hợp với các ARV khác để điều trị HIV cho người lớn và trẻ em ≥ 4 tuần tuổi.

Dự phòng: Phối hợp với 2 NRTI để điều trị dự phòng sau lây nhiễm HIV.

Chống chỉ định

Mẫn cảm với thành phần của thuốc, đặc biệt là ban da nghiêm trọng.

Suy gan nặng (Child-Pugh C).

Thận trọng

Suy gan nhẹ và vừa (Child-Pugh A, B); đồng nhiễm HBV hoặc HCV. Cần giám sát chức năng gan trước và trong quá trình điều trị.

Nếu gặp phản ứng da trầm trọng kèm theo sốt, đau khớp, mệt mỏi, cần ngừng ngay thuốc.

Chú ý khi dùng đồng thời với các thuốc hạ lipid máu nhóm statin hoặc fibrat vì có thể gặp tiêu cơ vân.

Không dùng dạng viên nhai cho bệnh nhân có phenyl-ceton niệu vì có chứa aspartam.

Liều lượng và cách dùng

Cách dùng:

Dùng 2 lần/ngày với khoảng cách đưa thuốc là 12 giờ.

Viên nhai: Dùng cho người lớn và trẻ em cân nặng ≥ 11 kg. Liều tối đa 300 mg \times 2 lần/ngày.

Hỗn dịch: Dùng cho trẻ em ≥ 4 tuần tuổi và cân nặng $\geq 3 - < 20$ kg. Thêm 5 ml nước vào bột thuốc trong gói để có hỗn dịch 20 mg/ml. Hỗn dịch đã pha không để quá 30 phút, lượng thuốc thừa phải bỏ đi. Lấy thuốc bằng dụng cụ phân liều đi kèm. Liều tối đa 100 mg \times 2 lần/ngày.

Viên nén: Cho người lớn và trẻ lớn ≥ 6 tuổi và cân nặng ≥ 25 kg. Nuốt nguyên viên.

Sinh khả dụng của các dạng bào chế đường uống (viên nén, viên nhai, hỗn dịch) không tương đương nên không thay thế cùng liều được.

Giờ uống thuốc không phụ thuộc bữa ăn. Nếu quên uống thuốc < 6 giờ, uống ngay khi nhớ ra và uống liều kế tiếp đúng giờ quy định. Không uống bù gấp đôi liều.

Liều raltegravir phải tăng gấp đôi nếu bắt buộc phải dùng cùng rifampicin (ở bệnh nhân đồng nhiễm lao/HIV).

Liều lượng:

Người lớn

Mỗi lần 1 viên bao phim 400 mg hoặc 3 viên nhai 100 mg, 2 lần/ngày. Liều điều trị và dự phòng như nhau.

Trẻ em

Liều tính theo cân nặng, khác nhau với các dạng bào chế.

Viên nén bao phim:

Từ 12 - 18 tuổi: 400 mg × 2 lần/ngày.

Hỗn dịch:

≥ 3 - < 4 kg: 20 mg × 2 lần/ngày

≥ 4 - < 6 kg: 30 mg × 2 lần/ngày

≥ 6 - < 8 kg: 40 mg × 2 lần/ngày

≥ 8 - < 11 kg: 60 mg × 2 lần/ngày

≥ 11 - < 14 kg: 80 mg × 2 lần/ngày

≥ 14 - < 20 kg: 100 mg × 2 lần/ngày

Viên nhai:

≥ 11 - < 14 kg: 75 mg × 2 lần/ngày.

≥ 14 - < 20 kg: 100 mg × 2 lần/ngày.

≥ 20 - < 28 kg: 150 mg × 2 lần/ngày.

≥ 28 - < 40 kg: 200 mg × 2 lần/ngày.

≥ 40 kg: 300 mg × 2 lần/ngày (liều tối đa).

Suy gan: Chưa có kinh nghiệm sử dụng ở bệnh nhân suy gan nặng.

Suy thận: Không cần hiệu chỉnh liều.

Người cao tuổi: Chưa có kinh nghiệm sử dụng thuốc ở bệnh nhân ≥ 65 tuổi. Cần theo dõi chức năng gan, thận, tim trước và trong khi điều trị.

Thời kỳ mang thai

Hiện không có đủ dữ liệu về việc sử dụng raltegravir trên phụ nữ mang thai. Các nghiên cứu trên động vật đã cho thấy thuốc gây độc tính trên sinh sản. Không có thông

tin về nguy cơ khi sử dụng thuốc trên phụ nữ mang thai. Khuyến cáo chỉ sử dụng raltegravir cho phụ nữ mang thai khi lợi ích vượt trội so với nguy cơ.

Thời kỳ cho con bú

Nghiên cứu trên động vật (chuột) cho thấy raltegravir bài tiết vào sữa. Hiện không có dữ liệu trên người cho thấy khả năng thuốc bài tiết vào sữa mẹ. Khuyến cáo chỉ sử dụng raltegravir cho phụ nữ cho con bú khi lợi ích điều trị vượt trội so với nguy cơ trên trẻ bú mẹ.

Tác dụng không mong muốn (ADR)

Theo hệ cơ quan:

Da: Ban da.

Thần kinh: Mất ngủ, đau đầu, mệt mỏi, chóng mặt, ác mộng.

Tiêu hóa: Đau bụng, ỉa chảy, buồn nôn, nôn.

Miễn dịch: Hội chứng phục hồi miễn dịch, rối loạn tự miễn (bệnh Graves, hội chứng Guillain-Barré).

Cơ: Tiêu cơ vân, tăng creatinin kinase (CK) và creatine phosphokinase (CPK).

Máu: Giảm tiểu cầu, giảm bạch cầu trung tính.

Theo tỷ lệ gặp:

Thường gặp, ADR > 1/100

Ban da (nhẹ và vừa), rối loạn tiêu hóa (nôn, đau bụng, ỉa chảy), đau đầu, mất ngủ,

Ít gặp, 1/1000 < ADR < 1/100

Tăng ALT/AST, tăng bilirubin, tăng đường huyết, rối loạn lipid máu, giảm bạch cầu trung tính, tăng amylase huyết thanh.

Hiếm gặp, ADR < 1/1000

Suy gan nặng, suy thận, ban da có tổn thương biểu bì nghiêm trọng (hội chứng Stevens-Johnson - SJS, hoại tử biểu bì nhiễm độc - TEN), rối loạn tâm thần trầm trọng (paranoid, trầm cảm, khuynh hướng tự tử, đặc biệt ở người có tiền sử bệnh tâm thần), bệnh lý về cơ và tiêu cơ vân (tăng creatinin kinase).

Hướng dẫn xử trí ADR

Ban da nhẹ và vừa, đau đầu, mệt mỏi... thường tự khỏi sau vài tuần điều trị mà không cần ngừng thuốc. Cần ngừng thuốc nếu gặp ban da nghiêm trọng (hội chứng Stevens-Johnson, hoại tử biểu bì nhiễm độc).

Quá liều và xử trí

Chưa có số liệu liên quan quá liều raltegravir.

Xử trí khi quá liều: Hỗ trợ chức năng sống như trong cấp cứu thường quy. Chưa rõ thuốc có được loại trừ qua thẩm tích máu hay không.

Tương tác thuốc

Những tương tác có ý nghĩa lâm sàng và giải pháp khắc phục:

Ảnh hưởng của raltegravir lên dược động học của các thuốc khác:

Raltegravir không ức chế CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 hoặc CYP3A

trên *in vitro* ($IC_{50} > 100 \mu\text{M}$). Ngoài ra, raltegravir không gây cảm ứng CYP1A2, CYP2B6 hoặc CYP3A4 trên *in vitro*. Một nghiên cứu về tương tác thuốc của midazolam khẳng định raltegravir ít gây ảnh hưởng lên dược động học các thuốc chuyển hóa qua CYP3A4 trên *in vivo* do kết quả của nghiên cứu cho thấy raltegravir không ức chế dược động học của midazolam là một cơ chất nhạy cảm của CYP3A4. Tương tự, raltegravir không ức chế UGT1A1 hoặc UGT2B7 ($IC_{50} > 50 \mu\text{M}$) và kênh vận chuyển qua trung gian P-glycoprotein. Dựa trên những dữ liệu này, raltegravir được cho rằng không làm thay đổi dược động học của các thuốc là cơ chất của các enzym trên hoặc P-glycoprotein như các thuốc PI, NNRTI, thuốc giảm đau opioid, statin, thuốc chống nấm nhóm azol, thuốc ức chế bơm proton và thuốc chống rối loạn cương dương.

Ảnh hưởng của các thuốc khác lên dược động học của raltegravir:

Raltegravir không chuyển hóa qua enzym CYP450. Dựa trên các nghiên cứu *in vivo* và *in vitro*, raltegravir được thải trừ chủ yếu thông qua việc chuyển hóa qua con đường glucuronidation qua trung gian UGT1A1. Việc phối hợp raltegravir với các thuốc ức chế UGT1A1 có thể làm tăng nồng độ raltegravir trong huyết tương và việc phối hợp raltegravir với các thuốc cảm ứng UGT1A1 như rifampin có thể làm giảm nồng độ raltegravir trong huyết tương.

Hiện không có nhiều thông tin về ảnh hưởng của các thuốc gây cảm ứng các enzym chuyển hóa thuốc khác như phenytoin và phenobarbital lên UGT1A1.

Một số tương tác thuốc đáng chú ý được trình bày trong bảng sau:

Nhóm thuốc phối hợp: tên thuốc	Ảnh hưởng lên nồng độ raltegravir	Khuyến cáo
<i>Thuốc kháng acid dịch vị chứa kim loại</i>		
Thuốc kháng acid dịch vị chứa nhôm và/hoặc magnesi	Giảm	Không khuyến cáo phối hợp hay dùng xen kẽ các thuốc kháng acid dịch vị chứa hydroxid nhôm và/hoặc magnesi với raltegravir.
<i>Các thuốc khác</i>		
Rifampin	Giảm	Liều dùng khuyến cáo của raltegravir là 800 mg x 2 lần/ngày khi phối hợp với rifampin. Không có dữ liệu hướng dẫn về việc phối hợp raltegravir với rifampin trên bệnh nhân dưới 18 tuổi.

Độ ổn định và bảo quản

Viên nén bao phim và viên nhai: 15 - 30°C. Dạng bột pha hỗn dịch: 20 - 25°C. Để nơi khô ráo.

2.5. NHÓM ỨC CHẾ XÂM NHẬP VÀ ỨC CHẾ HÒA MÀNG (EI&FI)

Hiện nay, trên thế giới đã đưa vào sử dụng 2 thuốc thuộc nhóm ức chế xâm nhập và ức chế hòa màng là maraviroc và enfuvirtid. Hướng dẫn này đề cập đến maraviroc - một thuốc ức chế xâm nhập của HIV vào tế bào vật chủ.

2.5.1. MARAVIROC

Tên chung quốc tế: Maraviroc

Tên viết tắt: MVC

Mã ATC: J05AX09

Tên thương mại: Celsentri, Selzentry

Dạng thuốc và hàm lượng

Viên nén bao phim 150 mg, 300 mg

Dược lý và cơ chế tác dụng

Maraviroc là thuốc kháng retrovirus, ức chế sự xâm nhập của virus gây hội chứng suy giảm miễn dịch mắc phải ở người (HIV). HIV xâm nhập vào tế bào vật chủ bằng cách gắn vào receptor tế bào CD4+ T nhờ 1 trong 2 chemokine receptor là CCR5 hoặc CXCR4. Maraviroc gắn chọn lọc vào CCR5 trên màng tế bào và ngăn cản tương tác giữa glycoprotein 120 của HIV-1 với CCR5 để HIV có thể xâm nhập vào tế bào. Maraviroc không ức chế sự xâm nhập của virus qua CXCR4. Maraviroc có hoạt tính trên một số chủng HIV-1 đề kháng với thuốc NRTI, NNRTI, PI, thuốc ức chế xâm nhập và hòa màng. Các chủng HIV giảm nhạy cảm với maraviroc đã xuất hiện cả *in vitro* và phát sinh cả trong quá trình điều trị bằng maraviroc.

Chỉ định

Phối hợp với các thuốc kháng retrovirus khác để điều trị nhiễm HIV ở người lớn nhiễm HIV-1 ái lực với CCR5.

Không khuyến cáo dùng maraviroc cho trẻ em dưới 16 tuổi do chưa xác định được tính an toàn và hiệu lực trên đối tượng này.

Chống chỉ định

Mẫn cảm với bất kì thành phần nào của thuốc.

Người suy thận nặng (độ thanh thải creatinin dưới 30 ml/phút) hoặc bệnh thận giai đoạn cuối đang được điều trị đồng thời bằng chất ức chế hoặc cảm ứng CYP3A.

Thận trọng

Các phản ứng quá mẫn và dị ứng da nặng, đe dọa tính mạng đã được báo cáo như hội chứng Stevens- Johnson, hoại tử thượng bì nhiễm độc.

Thận trọng đối với người đã bị suy giảm chức năng gan và người đồng nhiễm HBV hoặc HCV. Nên thực hiện các xét nghiệm (ALT, AST, bilirubin) trước khi khởi đầu và trong quá trình điều trị. Nên đánh giá chức năng gan trên bất kì bệnh nhân nào có dấu hiệu nổi mẩn hoặc triệu chứng viêm gan hoặc phản ứng dị ứng.

Sử dụng thận trọng đối với người có nguy cơ biến cố tim mạch, người có tiền sử hoặc yếu tố nguy cơ hạ huyết áp tư thế và người có bệnh tim mạch hoặc đang dùng các thuốc hạ huyết áp.

Trong giai đoạn khởi đầu điều trị, bệnh nhân đáp ứng với các thuốc ARV có thể gặp hội chứng phục hồi miễn dịch, biểu hiện bằng gia tăng đáp ứng viêm hoặc xuất hiện triệu chứng của nhiễm trùng cơ hội tiềm tàng trước đó. Cũng có thể xảy ra các bệnh tự miễn do hội chứng phục hồi miễn dịch.

Do một số tế bào cũng có receptor CCR5, các chất gắn CCR5 như marviroc có thể làm tăng nguy cơ bội nhiễm và nguy cơ sinh khối u.

Liều lượng và cách dùng

Maraviroc được uống 2 lần mỗi ngày, không phụ thuộc vào bữa ăn.

Liều dùng phụ thuộc vào việc có đang dùng đồng thời các thuốc ảnh hưởng đến enzym chuyển hóa qua gan hoặc hệ vận chuyển P-glycoprotein.

Người lớn:

Người đang dùng chất ức chế CYP3A (cùng hoặc không cùng chất cảm ứng CYP3A): Uống 150 mg/lần, 2 lần mỗi ngày.

Người dùng thuốc không ức chế hoặc cảm ứng CYP3A: Uống 300 mg/lần, 2 lần mỗi ngày.

Người lớn đang dùng chất cảm ứng CYP3A (cùng hoặc không cùng chất ức chế CYP3A): Uống 600 mg/lần, 2 lần mỗi ngày.

Dự phòng sau phơi nhiễm với HIV: Bệnh nhân không dùng chất cảm ứng CYP3A, uống 300 mg/lần, 2 lần mỗi ngày. Ngay sau khi phơi nhiễm với HIV, nên điều trị dự phòng càng sớm càng tốt và dùng thuốc liên tục 4 tuần nếu người dùng dung nạp được.

Đối với người suy gan: Chưa có liều khuyến cáo bệnh nhân suy gan. Nồng độ maraviroc trong huyết tương có thể tăng ở những đối tượng này, do đó cần sử dụng thuốc thận trọng.

Đối với người suy thận: Không cần hiệu chỉnh liều trên người suy thận mức độ nhẹ hoặc trung bình (độ thanh thải creatinin trên 30 ml/phút). Với người suy thận nặng (độ thanh thải creatinin dưới 30 ml/phút) hoặc suy thận giai

đoạn cuối thường xuyên thăm tách máu, bệnh nhân đang điều trị đồng thời bằng tipranavir được tăng nồng độ nhờ ritonavir, nevirapin, NRTIs, enfuvirtid, và/hoặc raltegravir và đang không dùng đồng thời với các chất cảm ứng hay ức chế CYP3A, liều maraviroc khuyến cáo là 300 mg/lần, uống 2 lần mỗi ngày. Nếu bệnh nhân có dấu hiệu hạ huyết áp tư thế, nên giảm liều xuống 150 mg/lần, uống 2 lần mỗi ngày. Không khuyến cáo dùng maraviroc trên người suy thận nặng đang dùng phối hợp thuốc ức chế CYP3A như chất ức chế protease (ngoại trừ tipranavir được tăng nồng độ nhờ ritonavir), delavirdin, ketoconazol, itraconazol, clarithromycin. Không khuyến cáo dùng maraviroc trên người suy thận nặng đang dùng phối hợp thuốc cảm ứng CYP3A như efavirenz, rifampin, carbamazepin, phenobarbital hoặc phenytoin.

Thời kỳ mang thai

Các nghiên cứu trên động vật (chuột và thỏ) cho thấy mức độ phơi nhiễm maraviroc cao có thể gây độc tính trên sinh sản. Hiện chưa có dữ liệu về việc sử dụng maraviroc trên phụ nữ mang thai. Do đó, khuyến cáo chỉ sử dụng maraviroc cho phụ nữ mang thai nếu lợi ích vượt trội so với nguy cơ của thuốc.

Thời kỳ cho con bú

Các nghiên cứu trên động vật (chuột) cho thấy maraviroc bài tiết nhiều vào sữa. Hiện chưa có dữ liệu về khả năng bài tiết vào sữa mẹ của maraviroc trên người. Do đó, khuyến cáo chỉ sử dụng maraviroc trên phụ nữ cho con bú nếu lợi ích điều trị vượt trội so với nguy cơ trên trẻ bú mẹ.

Tác dụng không mong muốn (ADR)

Thường gặp: Nôn, tiêu chảy, đau bụng, đầy hơi, chán ăn, ho, sốt, trầm cảm, mất ngủ, khó chịu, đau đầu, thiếu máu, nổi mẩn.

Ít gặp: Động kinh, suy thận, protein niệu, viêm cơ.

Hiếm gặp: Viêm gan, đau họng, giảm toàn thể huyết cầu, giảm bạch cầu hạt, hội chứng Stevens-Johnson, hoại tử thượng bì nhiễm độc, phản ứng quá mẫn.

Quá liều và xử trí

Thông tin về biểu hiện quá liều maraviroc còn hạn chế. Liều đơn cao nhất trong thử nghiệm lâm sàng là 1200 mg. Dự đoán quá liều có nguy cơ gây ra các tác dụng không mong muốn với mức độ nặng hơn.

Hiện chưa có thuốc giải độc đặc hiệu. Nếu xảy ra quá liều, cần tiến hành ngay biện pháp điều trị hỗ trợ chung bao gồm đặt bệnh nhân ở tư thế nằm ngửa, giám sát chặt chẽ các dấu hiệu sống, huyết áp và điện tâm đồ của người bệnh. Gây nôn để loại bỏ phần thuốc chưa hấp thu, có thể dùng than hoạt để loại bỏ thuốc và ngăn cản hấp thu. Thử nghiệm trên người suy thận giai đoạn cuối cho thấy, thẩm tách ít có hiệu quả đối với việc loại bỏ maraviroc khỏi cơ thể.

Tương tác thuốc

Maraviroc là cơ chất của CYP3A4, CYP3A5 và P-glycoprotein nên có thể xảy ra một số tương tác thuốc có ý nghĩa lâm sàng.

Tăng tác dụng và độc tính:

Các chất ức chế CYP3A4 và CYP3A5 như thuốc ức chế

protease làm tăng nồng độ của maraviroc trong huyết tương.

Các thuốc chống nấm như itraconazol, ketoconazol, voriconazol và các kháng sinh như clarithromycin, telithromycin hay nefazodon (ức chế CYP3A4 và CYP3A5) làm tăng nồng độ maraviroc trong huyết tương. Khi dùng đồng thời với các thuốc này, liều khuyến cáo của maraviroc là 150 mg/lần, 2 lần mỗi ngày.

Giảm tác dụng:

Các thuốc chống lao như rifabutin, rifampin, rifapentin (cảm ứng CYP3A4 và CYP3A5) làm giảm nồng độ maraviroc trong huyết tương. Khi dùng đồng thời với rifabutin, liều dùng của maraviroc là 300 mg/lần, 2 lần mỗi ngày. Không khuyến cáo phối hợp maraviroc với rifampin và rifapentin.

Các thuốc chống động kinh như carbamazepin, phenobarbital hoặc phenytoin làm giảm nồng độ maraviroc trong huyết tương. Khi dùng đồng thời, liều khuyến cáo của maraviroc là 600 mg/lần, uống 2 lần mỗi ngày. Có thể hướng dẫn dùng các thuốc chống động kinh khác đối với người điều trị bằng maraviroc.

Các chất cảm ứng CYP3A4 và CYP3A5 như efavirenz có thể làm giảm nồng độ của maraviroc. Liều khuyến cáo khi phối hợp là 600 mg/lần, uống 2 lần mỗi ngày.

Tương tác giữa maraviroc và các NRTIs, nevirapin, raltegravir hoặc tipranavir (đã được tăng nồng độ) không có ý nghĩa lâm sàng.

Độ ổn định và bảo quản

Viên nén được bảo quản ở nhiệt độ phòng, tránh ánh sáng.

PHẦN 3

MỘT SỐ THUỐC DỰ PHÒNG VÀ ĐIỀU TRỊ NHIỄM TRÙNG CƠ HỘI

3.1. CO-TRIMOXAZOL

Tên chung quốc tế: Co-trimoxazol (sulfamethoxazol kết hợp trimethoprim)

Tên khác: Cotrimoxazol, Ko-trimoxazol

Mã ATC: J01E E01

Tên thương mại: Bactrim, Biseptol, Trimazon

Dạng thuốc và hàm lượng

Viên nén: 480 mg: Sulfamethoxazol 400 mg + trimethoprim 80 mg; 960 mg: Sulfamethoxazol 800 mg + trimethoprim 160 mg.

Hỗn dịch: Sulfamethoxazol 200 mg/5 ml + trimethoprim 40 mg/5 ml.

Dung dịch tiêm truyền tĩnh mạch: Lọ 10 ml và 30 ml hàm lượng 96 mg/ml gồm sulfamethoxazol 80 mg/ml + trimethoprim 16 mg/ml.

Dược lý và cơ chế tác dụng

Co-trimoxazol là sự kết hợp giữa sulfamethoxazol và trimethoprim với tỷ lệ 5:1, đạt tỷ lệ nồng độ đỉnh trong huyết thanh 20:1 nên có tác dụng tối ưu chống lại đa số vi

sinh vật. Co-trimoxazol ức chế sự tổng hợp acid folic của vi khuẩn do sulfamethoxazol ức chế enzym dihydrofolat synthetase và trimethoprim ức chế dihydrofolat reductase. Do phối hợp sulfamethoxazol với trimethoprim gây ức chế hai giai đoạn liên tiếp của quá trình tổng hợp acid folic dẫn đến rối loạn tổng hợp ADN của vi khuẩn tạo ra tác dụng diệt khuẩn. Cơ chế hiệp đồng này hạn chế sự phát triển vi khuẩn kháng thuốc và làm cho thuốc có tác dụng ngay cả khi vi khuẩn kháng lại từng thành phần của thuốc.

Các vi sinh vật sau đây thường nhạy cảm với thuốc: *E. coli*, *Klebsiella sp.*, *Enterobacter sp.*, *Morganella morganii*, *Proteus mirabilis*, *Proteus indol* dương tính, bao gồm cả *P. vulgaris*, *H. influenzae* (bao gồm cả các chủng kháng ampicilin), *S. pneumoniae*, *Shigella flexneri* và *Shigella sonnei*, *Pneumocystis carinii* (*Pneumocystis jiroveci*). Co-trimoxazol còn có tác dụng đối với *Plasmodium falciparum* và *Toxoplasma gondii*.

Các vi khuẩn kháng thuốc: *Enterococcus*, *Pseudomonas*, *Campylobacter*, *Mycoplasma*, vi khuẩn kỵ khí, não mô cầu, lậu cầu.

Kháng thuốc co-trimoxazol phát triển chậm trong ống nghiệm hơn so với từng thành phần đơn độc của thuốc. Tính kháng này tăng ở cả vi sinh vật Gram dương và Gram âm, nhưng chủ yếu ở *Enterobacter*.

Tính kháng thuốc co-trimoxazol của vi khuẩn gây bệnh phát triển rất nhanh, nhiều vi khuẩn đã kháng mạnh co-trimoxazol như: *Haemophilus influenzae*, *E. coli*, *Klebsiella*, *Proteus spp.*, *Enterobacter*, *Salmonella typhi*, *Str.pneumoniae...*). Tỷ lệ kháng co-trimoxazol của vi khuẩn

khác nhau theo vùng, nên đòi hỏi thầy thuốc có sự cân nhắc lựa chọn kỹ trước khi quyết định sử dụng.

Chỉ định

Phòng và điều trị viêm phổi tiên phát hoặc thứ do *Pneumocystis carinii* (*Pneumocystis jiroveci*) gây nên ở người lớn, trẻ em từ 4 tuần tuổi trở lên và thanh thiếu niên bị nhiễm HIV.

Phòng và điều trị nhiễm *Toxoplasma* ở thai nhi trước khi sinh hoặc sau khi sinh hoặc ở trẻ em và người lớn nhiễm HIV.

Chống chỉ định

Suy thận nặng mà không giám sát được nồng độ thuốc trong huyết tương; người bệnh được xác định thiếu máu nguyên hồng cầu khổng lồ do thiếu acid folic; mẫn cảm với sulfonamid hoặc với trimethoprim; trẻ nhỏ dưới 6 tuần tuổi trừ chỉ định điều trị và phòng viêm phổi do *Pneumocystis carinii*, tổn thương gan nặng, rối loạn chuyển hóa porphyrin cấp, bệnh nhân thiếu hụt di truyền enzym G6PD. Người bị bệnh gan nặng, có thể viêm gan nhiễm độc.

Thận trọng

Trong khi dùng co-trimoxazol cần bổ sung nước đầy đủ và kiểm tra số lượng tế bào máu thường xuyên đặc biệt khi dùng thuốc kéo dài. Tránh dùng cho những người rối loạn tạo máu trừ khi có theo dõi sát của nhân viên y tế. Khi sử dụng nếu xuất hiện rối loạn máu hoặc phát ban cần phải ngừng thuốc ngay lập tức. Co-trimoxazol có thể gây thiếu máu tan huyết ở người thiếu hụt G6PD, thiếu acid folic, tăng kali máu và hen phế quản.

Liều lượng và cách dùng

Cách dùng:

Thuốc có thể dùng uống hoặc truyền tĩnh mạch. Trước khi truyền, co-trimoxazol phải được pha loãng: 5 ml thuốc pha với 125 ml dung dịch glucose 5%. Sau khi pha với dung dịch glucose, dung dịch không được để lạnh và phải dùng trong vòng 6 giờ. Không được trộn với thuốc hoặc dung dịch khác. Tránh truyền nhanh hoặc bơm thẳng vào tĩnh mạch. Phải loại bỏ dung dịch nếu thấy vẩn đục hoặc có kết tinh. Liều tiêm truyền tương tự như liều uống.

Liều lượng:

Phòng viêm phổi nguyên phát hoặc thứ phát do *Pneumocystis carinii* ở người lớn và thanh thiếu niên bị nhiễm HIV: Uống co-trimoxazol liều tính theo trimethoprim 160 mg, mỗi ngày một lần.

Phòng viêm phổi nguyên phát hoặc thứ phát do *Pneumocystis carinii* ở trẻ em từ 4 tuần tuổi trở lên bị nhiễm HIV: Uống co-trimoxazol liều tính theo trimethoprim 150 mg/m² da/ngày hoặc chia làm 2 lần liên tiếp ba ngày mỗi tuần hoặc chia làm 2 lần/ngày liên tục 7 ngày trong tuần.

Nhiễm *Toxoplasma* bẩm sinh và sau khi sinh: Khởi đầu kết hợp uống acid folinic 10-25 mg/ngày với co-trimoxazol tiêm tĩnh mạch hoặc uống, liều dựa trên trimethoprim 10-15 mg/kg/ngày tiêm tĩnh mạch hoặc uống. Sau đó chuyển sang liều duy trì co-trimoxazol, liều dựa trên trimethoprim 5 mg/kg/ngày.

Phòng nhiễm *Toxoplasma* nguyên phát ở người lớn và thanh thiếu niên bị nhiễm HIV: uống co-trimoxazol liều tính theo trimethoprim 80-160 mg, mỗi ngày 1 lần.

Phòng nhiễm *Toxoplasma* nguyên phát ở trẻ em nhiễm HIV: uống co-trimoxazol liều tính theo trimethoprim 150 mg/m² da /ngày chia làm 2 lần/ngày.

Người bệnh có chức năng thận suy giảm cần giảm liều dựa theo độ thanh thải creatinin. Liều lượng được co-trimoxazol giảm theo bảng sau:

Độ thanh thải creatinin (ml/phút)	Liều khuyến dùng
>30	Liều thông thường
15-30	½ liều thông thường
< 15	Không dùng

Thời kỳ mang thai

Sulfonamid có thể gây vàng da ở trẻ em thời kỳ chu sinh do cạnh tranh trên vị trí gắn ở albumin nên đẩy bilirubin ra khỏi albumin. Vì co-trimoxazol ức chế tổng hợp acid folic, có thể gây quái thai khi dùng thuốc trong 3 tháng đầu và có nguy cơ gây thiếu máu tan huyết, thiếu máu nguyên hồng cầu khổng lồ ở trẻ có mẹ dùng co-trimoxazol trong 3 tháng cuối thai kỳ. Do vậy, chỉ dùng thuốc lúc mang thai khi thật cần thiết. Nếu cần phải dùng thuốc trong thời kỳ mang thai, cần phải dùng thêm acid folic.

Thời kỳ cho con bú

Co-trimoxazol được phân bố vào sữa và ảnh hưởng đến quá trình chuyển hóa acid folic. Thuốc có nguy cơ gây vàng da nhân não ở trẻ vàng da hoặc trẻ dưới 2 tháng tuổi, thiếu máu tan huyết ở trẻ thiếu hụt G6PD (do sulfamethoxazol).

Do vậy nên sử dụng thận trọng ở phụ nữ đang cho con bú, thuốc chỉ nên sử dụng khi đã cân nhắc kỹ giữa lợi ích và nguy cơ.

Tác dụng không mong muốn (ADR)

Xảy ra ở 10% người bệnh. Tác dụng không mong muốn hay gặp nhất xảy ra ở đường tiêu hóa (5%) và các phản ứng trên da xảy ra tối thiểu ở 2% người bệnh dùng thuốc: ngoại ban, mụn phỏng, tăng kali máu. Các ADR thường nhẹ nhưng đôi khi xảy ra rất nặng có thể gây tử vong như rối loạn tạo máu, hoại tử gan, các phản ứng trên da nghiêm trọng (hoại tử biểu bì nhiễm độc). Nguy cơ gặp tác dụng không mong muốn thường tăng cao ở bệnh nhân AIDS.

Thường gặp, $ADR > 1/100$

Toàn thân: Sốt.

Tiêu hóa: Buồn nôn, nôn, ỉa chảy, viêm lưỡi.

Da: Ngứa, ngoại ban.

Ít gặp, $1/1000 < ADR < 1/100$

Máu: Tăng bạch cầu ưa eosin, giảm bạch cầu, giảm bạch cầu trung tính, ban xuất huyết.

Da: Mày đay.

Hiếm gặp, $ADR < 1/1000$

Toàn thân: Phản ứng phản vệ, bệnh huyết thanh.

Máu: Thiếu máu nguyên hồng cầu không lồ, thiếu máu tan huyết, giảm tiểu cầu, giảm bạch cầu hạt và giảm toàn thể huyết cầu.

Thần kinh: Viêm màng não vô khuẩn.

Da: Hoại tử biểu bì nhiễm độc (hội chứng Lyell), hội chứng Stevens - Johnson, ban đỏ đa dạng, phù mạch, mẫn cảm ánh sáng.

Gan: Vàng da, ứ mật ở gan, hoại tử gan.

Chuyển hóa: Tăng kali huyết, giảm đường huyết.

Tâm thần: Ảo giác.

Sinh dục - tiết niệu: Suy thận, viêm thận kẽ, sỏi thận.

Tai: ù tai.

Ban đỏ hệ thống, tiêu cơ vân và viêm màng mạch nhỏ ở bệnh nhân bị nhiễm HIV.

Hướng dẫn xử trí ADR

Dùng acid folic 5 - 10 mg/ngày có thể tránh được ADR do thiếu acid folic mà không làm giảm tác dụng kháng khuẩn. Cần chú ý là tình trạng cơ thể thiếu acid folic không được phản ánh đầy đủ qua nồng độ acid folic huyết thanh.

Liều cao trimethoprim trong điều trị viêm phổi do *Pneumocystis carinii* gây tăng dần dần kali huyết nhưng có thể trở lại bình thường. Nguy cơ tăng kali huyết cũng xảy ra ở liều thường dùng và cần được xem xét, đặc biệt khi dùng đồng thời các thuốc làm tăng kali huyết khác hoặc trong trường hợp suy thận.

Người bệnh cần được chỉ dẫn uống đủ nước để tránh thuốc kết tinh thành sỏi. Không phơi nắng để tránh phản ứng mẫn cảm ánh sáng.

Quá liều và xử trí

Biểu hiện: Chán ăn, buồn nôn, nôn, đau đầu, bất tỉnh. Loạn tạo máu và vàng da là biểu hiện muộn của dùng quá liều. Ức chế tủy xương.

Xử trí: Gây nôn, rửa dạ dày, sử dụng các biện pháp điều trị hỗ trợ và điều trị triệu chứng. Bệnh nhân cần được kiểm soát công thức máu và nồng độ các chất điện giải trong máu. Nếu cần có thể thẩm tách máu, tuy nhiên biện pháp này chỉ cho phép loại trừ một lượng trung bình thuốc ra khỏi máu. Thẩm phân phúc mạc không hiệu quả trong việc tăng cường khả năng thải trừ co-trimoxazol.

Acid hóa nước tiểu để tăng đào thải trimethoprim. Nếu có dấu hiệu ức chế tủy, người bệnh cần dùng leucovorin (acid folinic) 5 - 15 mg/ngày cho đến khi hồi phục tạo máu.

Tương tác thuốc

Dùng đồng thời với các thuốc lợi tiểu, đặc biệt thiazid, làm tăng nguy cơ giảm tiểu cầu ở người cao tuổi. Sulfonamid có thể ức chế gắn protein và bài tiết qua thận của methotrexat và vì vậy giảm đào thải, tăng tác dụng của methotrexat. Co-trimoxazol dùng đồng thời với pyrimethamin 25 mg/tuần làm tăng nguy cơ thiếu máu nguyên hồng cầu khổng lồ.

Co-trimoxazol ức chế chuyển hóa phenytoin ở gan, có khả năng làm tăng quá mức tác dụng của phenytoin. Co-trimoxazol có thể kéo dài thời gian prothrombin ở người bệnh đang dùng warfarin.

Độ ổn định và bảo quản

Thuốc để tiêm truyền bảo quản ở nhiệt độ phòng (15

- 30°C). Dung dịch tiêm truyền cần được pha loãng với dung dịch dextrose 5% ngay trước khi tiêm truyền. 5 ml dung dịch tiêm (80mg trimethoprim và 400 mg sulfamethoxazol) thường được pha loãng thành 125 ml dung dịch truyền. Dung dịch sau khi pha loãng thường kém ổn định và dễ hình thành kết tủa, do vậy dung dịch sau khi pha không được làm lạnh và nên dùng ngay trong vòng 2 giờ nếu pha loãng thành 75 ml, 4 giờ nếu pha loãng thành 100 ml, trong vòng 6 giờ nếu pha loãng thành 125 ml. Không dùng dung dịch nếu thấy vẩn đục hoặc kết tinh.

Thuốc viên và hỗn dịch bảo quản ở nhiệt độ 15 - 30°C, tránh ánh sáng.

3.2. THUỐC ĐIỀU TRỊ DỰ PHÒNG LAO - ISONIAZID

Tên chung quốc tế: Isoniazid

Tên viết tắt: INH, INAH

Tên khác: Isonicotinic acid hydrazid, Isonicotinylhydrazid, Isonicotinylhydrazin

Mã ATC: J04AC01

Tên thương mại: Rimifon, INH

Dạng thuốc và hàm lượng

Viên nén 300, 150, 100 và 50 mg. Sirô 50 mg/5 ml. Ống tiêm 1 g/10 ml.

Dược lý và cơ chế tác dụng

Isoniazid có tác dụng diệt trực khuẩn lao *Mycobacterium tuberculosis* và các *Mycobacterium* không điển hình như *M. bovis*, *M. kansasii* do ức chế enzym desaturase dẫn đến ngăn cản sự tổng hợp acid mycolic làm mất tính bền vững gây phá vỡ thành tế bào. Tác dụng diệt khuẩn cả trong và ngoài tế bào của isoniazid phụ thuộc vào nồng độ thuốc ở vị trí tổn thương và mức độ nhạy cảm của vi khuẩn đang giai đoạn phân chia.

Nồng độ tối thiểu ức chế *in vitro* đối với trực khuẩn lao từ 0,02 - 0,2 µg/ml.

Trực khuẩn lao phát triển kháng thuốc nhanh khi dùng isoniazid đơn độc để điều trị lao, nhưng ít hơn nếu dùng thuốc với mục đích dự phòng. *M. tuberculosis* kháng isoniazid mắc phải hoặc tự nhiên *in vitro* hoặc *in vivo* có thể do đột biến di truyền kháng thuốc. Tỷ lệ trực khuẩn lao kháng isoniazid nói riêng và đa kháng thuốc cũng như siêu kháng thuốc ở Việt Nam rất cao, do vậy, để phòng kháng thuốc, nhất thiết phải dùng phối hợp isoniazid với 3 - 4 thuốc điều trị lao khác và tuân thủ chặt chẽ hướng dẫn điều trị chuẩn đối với bệnh lao.

Chỉ định

Điều trị dự phòng lao bằng isoniazid:

- Người lớn và trẻ vị thành niên nhiễm HIV đã được loại trừ mắc lao tiến triển; không phụ thuộc vào tình trạng miễn dịch kể cả phụ nữ mang thai, người bệnh đang điều trị ARV và người bệnh đã từng điều trị lao trước đây.

- Trẻ em nhiễm HIV:

Trẻ > 12 tháng tuổi: Chỉ định isoniazid cho trẻ đã loại trừ mắc lao tiến triển dựa vào sàng lọc lâm sàng và không tiếp xúc với người mắc lao. Đối với trẻ có tiếp xúc với người mắc lao, chỉ định isoniazid khi đã khám và xét nghiệm loại trừ lao tiến triển.

Trẻ ≤ 12 tháng tuổi: Chỉ chỉ định isoniazid cho tất cả các trẻ có tiếp xúc với người bệnh mắc lao và đã được loại trừ mắc lao tiến triển.

Tất cả các trẻ bị lao sau khi kết thúc thành công điều trị lao: chỉ định isoniazid thêm 6 tháng.

Chống chỉ định

- Chống chỉ định tuyệt đối: người bệnh có tiền sử dị ứng với isoniazid (người bệnh đã từng bị sốt, phát ban hoặc viêm gan do điều trị bằng isoniazid trước đây).

- Trì hoãn điều trị dự phòng isoniazid cho các trường hợp sau:

Viêm gan tiến triển, xơ gan, nghiện rượu nặng: người bệnh có các triệu chứng lâm sàng của viêm gan (mệt mỏi, biếng ăn, nước tiểu sẫm màu, đau bụng, nôn, buồn nôn, vàng da) và/hoặc có tăng men gan (ALT > 5 lần chỉ số bình thường). Trì hoãn điều trị dự phòng lao bằng isoniazid cho đến khi men gan trở về bình thường hoặc < 5 lần giới hạn bình thường.

Rối loạn thần kinh ngoại biên: người bệnh có cảm giác kim châm, tê bì, yếu chi hoặc có cảm giác đau bỏng rát ở các chi. Trì hoãn điều trị dự phòng isoniazid cho đến khi người bệnh được điều trị ổn định.

Thận trọng

Sử dụng isoniazid thận trọng với bệnh nhân có tiền sử co giật, rối loạn tâm thần, suy gan, suy thận. Bệnh nhân có nguy cơ các bệnh lý thần kinh hoặc thiếu hụt pyridoxin, bệnh nhân tiểu đường, nghiện rượu, suy dinh dưỡng, phụ nữ mang thai, hoặc bệnh nhân nhiễm HIV nên được bổ sung pyridoxin với liều 10 mg/ngày. Nếu xuất hiện các triệu chứng viêm gan như mệt mỏi, chán ăn, nôn mửa, vàng da... nên tạm thời ngừng isoniazid.

Cần kiểm tra chức năng gan trước khi điều trị bằng isoniazid và theo dõi đặc biệt với bệnh nhân nghiện rượu hoặc trước đó đã có các bệnh về gan. Nên theo dõi thường xuyên chức năng gan ở các bệnh nhân trên trong quá trình điều trị bằng isoniazid, ngừng sử dụng isoniazid khi hoạt tính enzym gan tăng gấp 3- 5 lần giới hạn trên bình thường hoặc tăng nồng độ bilirubin. Chỉ sử dụng lại các thuốc kháng lao khi chức năng gan trở về bình thường.

Với người suy giảm chức năng thận nặng, có độ thanh thải creatinin dưới 25 ml/phút, phải giảm liều isoniazid, đặc biệt là người chuyển hóa isoniazid chậm.

Cần kiểm tra chức năng thị giác trước và trong khi dùng thuốc.

Thận trọng ở người có porphyrin niệu.

Liều lượng và cách dùng

Liều lượng isoniazid:

Người lớn: 1 viên 300 mg/ngày

Trẻ em: 10 mg/kg/ngày, tối đa 300 mg/ngày

Hàm lượng viên thuốc (mg)	Số lượng viên nén theo cân nặng, 1 lần trong ngày					Hàm lượng viên thuốc của người lớn (mg)	Số lượng viên nén theo cân nặng, 1 lần trong ngày
	3,0-5,9 kg	6,0-9,9 kg	10,0-13,9 kg	14,0-19,9 kg	20,0-24,9 kg		25,0-34,9 kg
INH 100 mg	0,5	1	1,5	2	2,5	300 mg	1

Cách dùng: Uống 1 lần/ngày vào thời gian nhất định trong ngày và xa bữa ăn, tốt nhất là uống lúc đói.

Thời gian điều trị: 9 tháng đối với người lớn và 6 tháng đối với trẻ em.

Thời kỳ mang thai

Isoniazid đi qua nhau thai nhưng chưa có bằng chứng nguy cơ nào đối với mẹ và thai khi dùng isoniazid khi người mang thai. Tuy nhiên, cũng cần phải thận trọng khi sử dụng thuốc cho phụ nữ mang thai. Để phòng các độc tính có thể xảy ra nên bổ sung vitamin B6 25 mg/ngày trong khi dùng isoniazid.

Thời kỳ cho con bú

Isoniazid qua sữa và đạt được nồng độ trong sữa gần bằng nồng độ trong huyết tương của mẹ. Do vậy, cần theo dõi cẩn thận giúp phát hiện các tác dụng không mong muốn của thuốc ở trẻ đang bú mẹ.

Tác dụng không mong muốn (ADR)

Thực tế lâm sàng cho thấy tỉ lệ bệnh nhân gặp tác dụng không mong muốn chiếm khoảng 5% tổng số người bệnh điều trị isoniazid. Tác dụng không mong muốn thường gặp nhất là rối loạn chức năng gan và nguy cơ này tăng lên theo tuổi người bệnh. Ngoài ra, các tác dụng không mong muốn khác như phản ứng mẫn cảm và gây viêm thần kinh ngoại vi cũng thường xảy ra.

Thường gặp, $ADR > 1/100$

Toàn thân: Mệt mỏi, chán ăn.

Tiêu hóa: Buồn nôn, nôn, ỉa chảy, đau vùng thượng vị.

Gan: Viêm gan (vàng da, vàng mắt, tăng transaminase).

Thần kinh: Viêm dây thần kinh ngoại vi biểu hiện tê bì tay hoặc chân.

Ít gặp, $1/1000 < ADR < 1/100$

Máu: Giảm tiểu cầu, mất bạch cầu hạt, thiếu máu.

Mạch: Viêm mạch.

Xương khớp: Đau lưng, đau khớp.

Da: Nổi ngứa rất thường gặp.

Thần kinh: Co giật, thay đổi tính tình hoặc tâm thần.

Các tác dụng khác: Mẫn cảm như ban da, methemoglobin huyết, bí đái, tăng cân, đau tại nơi tiêm.

Hướng dẫn xử trí ADR

Nói chung, các tác dụng không mong muốn của isoniazid thường mất đi khi ngừng thuốc. Tuy nhiên cũng có những tác dụng không mong muốn kéo dài, ví dụ như

trường hợp viêm gan. Những yếu tố nguy cơ làm tăng tác dụng không mong muốn của thuốc gồm người cao tuổi, người bị bệnh đái tháo đường, suy thận mạn, suy gan, nghiện rượu, suy dinh dưỡng và người đang dùng thuốc chống động kinh như phenytoin.

Để giảm bớt tác dụng không mong muốn của isoniazid đối với hệ thần kinh, phải thường xuyên dùng thêm vitamin B6 hàng ngày với liều từ 25 mg/ngày.

Quá liều và xử trí

Dấu hiệu và triệu chứng:

Buồn nôn, nôn, chóng mặt, nói ngọng, mất định hướng, tăng phản xạ, nhìn mờ, ảo thị giác... Các triệu chứng quá liều thường xảy ra trong vòng 30 phút đến 3 giờ sau khi dùng thuốc.

Nếu ngộ độc nặng, ức chế hô hấp, và ức chế thần kinh trung ương, có thể nhanh chóng chuyển từ sững sờ sang trạng thái hôn mê, co giật kéo dài, toan chuyển hóa, aceton niệu và tăng glucose huyết. Nếu người bệnh không được điều trị hoặc điều trị không triệt để, có thể tử vong. Isoniazid gây co giật là do liên quan đến giảm nồng độ acid gamma aminobutyric (GABA) trong thần kinh trung ương, do isoniazid ức chế hoạt động của pyridoxal - 5 - phosphat trong não.

Xử trí:

Trong xử trí quá liều isoniazid, việc đầu tiên là phải đảm bảo ngay duy trì hô hấp đầy đủ.

Co giật có thể xử trí bằng cách tiêm tĩnh mạch diazepam, lorazepam hoặc các barbiturat có thời gian tác dụng ngắn, kết

hợp với pyridoxin hydrocloridi liều tương đương với lượng isoniazid đã dùng. Thường đầu tiên tiêm tĩnh mạch 1 - 4 g pyridoxin hydroclorid, sau đó cứ 30 phút tiêm bắp 1 g cho tới khi toàn bộ liều được dùng. Nếu co giật vẫn tiếp diễn, liều này có thể lặp lại. Với trẻ em, liều pyridoxin hydroclorid được khuyến cáo là 70 mg/kg (tối đa 5 g).

Nếu các cơn co giật đã được kiểm soát và quá liều isoniazid mới xảy ra trong vòng 2 - 3 giờ thì có thể cân nhắc cho bệnh nhân uống than hoạt, 50 g với người lớn và 1 g/kg với trẻ em hoặc rửa dạ dày. Theo dõi khí/máu, chất điện giải, glucose và urê trong huyết thanh. Tiêm truyền natri bicarbonat để chống toan chuyển hóa và nhắc lại nếu cần.

Ở một số người bệnh vẫn còn ở trạng thái hôn mê sau khi điều trị co giật bằng diazepam và pyridoxin, thì sau khoảng 36 - 42 giờ hôn mê sẽ tiêm thêm 1 liều từ 3 - 5 g pyridoxin hydroclorid nữa, khoảng 30 phút sau, người bệnh sẽ tỉnh hoàn toàn. Tuy nhiên, nếu dùng pyridoxin quá liều thì cũng có thể gây các tác dụng không mong muốn về thần kinh. Vì vậy, phải xem xét khi dùng pyridoxin để điều trị co giật hoặc hôn mê do isoniazid.

Các thuốc lợi tiểu thẩm thấu cũng phải dùng càng sớm càng tốt để giúp thải nhanh thuốc ra khỏi cơ thể qua thận và phải tiếp tục trong nhiều giờ sau khi các triệu chứng lâm sàng đã được cải thiện để đảm bảo thải hết isoniazid và ngăn chặn hiện tượng tái ngộ độc. Theo dõi cân bằng dịch vào và dịch ra.

Trường hợp ngộ độc nặng không thể chạy thận nhân tạo thì dùng biện pháp thẩm phân màng bụng kết hợp với dùng thuốc lợi tiểu cưỡng bức. Ngoài ra phải có liệu pháp chống thiếu oxy, hạ huyết áp và viêm phổi do sặc.

Tương tác thuốc

Isoniazid ức chế enzym chuyển hóa một số thuốc, khi dùng kết hợp với các thuốc này có thể làm tăng nồng độ trong huyết thanh và làm tăng độc tính của thuốc phối hợp, nhất là các thuốc chống động kinh. Các thuốc sau đây khi phối hợp với isoniazid phải điều chỉnh liều: alfentanil, các thuốc chống đông dẫn chất coumarin hoặc dẫn chất indandion, các benzodiazepin, carbamazepin, theophylin, phenytoin, enfluran, disulfiram và cycloserin.

Dùng đồng thời rifampicin, acetaminophen hoặc rượu với isoniazid có thể làm tăng độc tính với gan, đặc biệt ở người có tiền sử suy gan. Chuyển hóa của isoniazid có thể tăng ở những người nghiện rượu, điều này dẫn đến làm giảm hiệu quả điều trị của isoniazid.

Dùng đồng thời isoniazid với niridazol, cycloserin và ethionamid có thể làm tăng tác dụng không mong muốn đối với hệ thần kinh, như co giật và rối loạn tâm thần.

Các corticoid làm tăng thải trừ isoniazid, vì vậy làm giảm nồng độ và tác dụng của isoniazid, đặc biệt ở những người bệnh chuyển hóa isoniazid nhanh.

Các thuốc kháng acid dịch vị, đặc biệt muối nhôm làm giảm hấp thu isoniazid. Vì vậy, 2 thuốc này cần phải uống cách nhau ít nhất 1 giờ.

Acid aminosalicylic làm giảm tốc độ acetyl hóa của isoniazid nhưng chưa thay đổi hiệu quả có ý nghĩa trên lâm sàng.

Isoniazid ức chế sự nhân lên của BCG nên sử dụng đồng thời với isoniazid sẽ làm giảm hiệu quả phòng bệnh của vaccin.

Isoniazid có tác dụng ức chế enzym MAO, do vậy khi phối hợp với các thuốc ức chế tái thu hồi chọn lọc serotonin hoặc các thuốc tác dụng lên hệ serotonergic như meperidin làm tăng nguy cơ xuất hiện hội chứng serotonin.

Isoniazid có thể gây ra kết quả sai xét nghiệm đường trong nước tiểu khi dùng dung dịch thử đồng sulfat (Benedict's reagent và Clinitest®).

Độ ổn định và bảo quản

Isoniazid phải bảo quản ở nhiệt độ dưới 40°C, tốt nhất từ 15 - 30°C trong lọ kín, tránh ánh sáng.

Dạng thuốc tiêm nên bảo quản ở 15 - 30°C, tránh ánh sáng, tránh để đông.

Do ở nhiệt độ thấp, isoniazid trong dung dịch có xu hướng hình thành tinh thể, nên dung dịch tiêm cần được làm ấm ở nhiệt độ phòng giúp hòa tan tinh thể trước khi sử dụng.

3.3. THUỐC ĐIỀU TRỊ BỆNH DO NẤM

3.3.1. AMPHOTERICIN B

Tên chung quốc tế: Amphotericin B

Tên khác: Amfotericin, Amfotericina, Amphotericina B, Amphotricinum B

Mã ATC: A01A B04, A07A A07, G01A A03, J02A A01

Tên thương mại: Ampholip, Amphot, Amphotret, Fungizon (C-AMB, amphotericin thông thường), Amphotec, Amphocil (ABCD).

Ambisome (L-AMB, Amphotericin dạng liposom), Abelcet (ABLC, Phức hợp phospholipid amphotericin, amphotericin Bphospholipid complex).

Dạng thuốc và hàm lượng

Dạng thuốc tiêm:

Thuốc bột pha tiêm: 50.000 đơn vị (50 mg)/lọ, với các thành phần khác: Acid desoxycholic, natri phosphat, natri hydroxyd, acid phosphoric.

Phức hợp amphotericin B cholesteryl sulfat dạng bột đông khô hàm lượng 50 mg, 100 mg/lọ

Phức hợp amphotericin B với lipid (L-alpha dimyristoylphosphatidylglycerol) dạng hỗn dịch 5 mg/ml, 10 ml/lọ, 20 ml/lọ.

Dạng liposom: Bột đông khô hàm lượng 50 mg, 100 mg/lọ.

Dạng thuốc uống:

Viên nén: 100.000 đơn vị (100 mg)

Hỗn dịch, siro: 10 mg, 100 mg/ml

Chế phẩm dùng ngoài: Thuốc bôi (lotio) 9 g/30 ml

Dược lý và cơ chế tác dụng

Amphotericin gắn vào ergosterol ở màng tế bào nấm làm biến đổi tính thấm gây rò rỉ các chất trong tế bào nấm ra ngoài nên có tác dụng kìm nấm với nồng độ ức chế tối thiểu trong khoảng từ 0,03 - 1 $\mu\text{g/ml}$ đối với đa số các loài nấm: *Candida* spp., *Cryptococcus neoformans*, *Blastomyces dermatitidis*, *Histoplasma capsulatum*,

Sporothrix schenckii, *Coccidioides* spp., *Paracoccidioides brasiliensis*, *Aspergillus* spp., *Penicillium marneffeii*, và *mucormycosis*.

Thuốc không có tác dụng với vi khuẩn, Rickettsia và virus.

Amphotericin có tác dụng trên đơn bào *Leishmania* spp. và *Naegleria fowleri*.

Amphotericin B cũng gắn với sterol, chủ yếu là cholesterol của người nên gây ra một số độc tính trên người. Để hạn chế tác dụng không mong muốn, tăng hoạt tính chống nấm amphotericin B đã được bào chế dưới dạng liposom hoặc phức hợp với lipid.

Chỉ định

Thuốc uống (viên, hỗn dịch) dùng tại chỗ để điều trị nhiễm nấm *Candida albicans* ở miệng và đường tiêu hóa.

Thuốc tiêm tĩnh mạch amphotericin B thông thường dùng điều trị nhiễm khuẩn nấm toàn thân nặng do nấm *Aspergillus*, *Blastomyces*, *Candida*, *Coccidioides immitis*, *Cryptococcus*, *Histoplasma*, *Mucor*, *Paracoccidioides* và *Sporotrichum*.

Phòng nhiễm nấm cho những người nhiễm HIV.

Amphotericin dạng liposom hoặc phức hợp với lipid: Chỉ được chỉ định cho những trường hợp đã được điều trị bằng amphotericin B thông thường mà bị thất bại hoặc những trường hợp mà amphotericin B thông thường có thể gây độc cho thận hoặc gây suy thận hoặc có độc tính quá bất thường.

Amphotericin dạng liposom được xem là lựa

chọn hàng đầu cho khởi đầu điều trị cho bệnh nhân nhiễm HIV bị viêm màng não do *Cryptococcus* và bệnh do nấm *Penicillium marneffeii*.

Chống chỉ định

Mẫn cảm với amphotericin B hoặc với bất cứ một thành phần nào trong công thức.

Thận trọng

Dạng uống: Không có thận trọng nào đặc biệt.

Dạng tiêm: Nhiều phản ứng nguy hiểm có thể xảy ra khi sử dụng dạng tiêm đặc biệt trong 30 phút đầu. Do vậy, chỉ sử dụng dạng tiêm trong bệnh viện và người bệnh cần được theo dõi chặt chẽ chức năng gan, thận, ion kali, magesi máu và công thức máu.

Khi ure hoặc creatinin huyết cao gấp đôi bình thường, hoặc tăng phosphatase kiềm, bilirubin và enzym gan cần ngừng thuốc, hoặc giảm liều cho tới khi chức năng gan thận tốt lên.

Tránh truyền thuốc nhanh dưới 1 giờ, đặc biệt ở người bệnh suy thận vì gây tăng kali huyết và loạn nhịp tim.

Tránh sử dụng đồng thời các corticosteroid (trừ khi cần thiết), các thuốc chống ung thư hoặc kháng sinh có độc tính với thận khi dùng amphotericin B.

Truyền amphotericin chỉ được tiến hành sau khi truyền bạch cầu trung tính (nếu có chỉ định) tối thiểu 6 giờ và với truyền tiểu cầu ít nhất 2 giờ.

Liều lượng và cách dùng

Thông thường amphotericin được truyền tĩnh mạch

như một phức hợp colloid cùng với natri deoxycholat. Cũng có một dạng liposom và các phức hợp khác của amphotericin để tiêm truyền khi có chống chỉ định dùng amphotericin thông thường, vì độc tính, đặc biệt đối với thận. Trước khi bắt đầu điều trị với bất cứ dạng tiêm tĩnh mạch nào của amphotericin, phải cho một liều test và phải theo dõi người bệnh cẩn thận trong khoảng 30 phút.

Chi tiết cách tiêm tĩnh mạch và liều lượng thay đổi tùy theo loại thuốc dùng. Liều pháp đôi khi phải kéo dài vài tháng tùy theo nhiễm khuẩn.

Liều lượng được tính theo loại amphotericin B.

Amphotericin B thông thường (*Fungizone*): Sau khi cho liều thăm dò ban đầu 1 mg tiêm truyền trong vòng 20 - 30 phút, bắt đầu điều trị với liều 250 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{ngày}$, tăng dần tới tối đa 1 mg/kg/ngày; nếu người bệnh rất nặng, liều có thể cần tới 1,5 mg/kg/ngày hoặc cho cách 1 ngày. Nếu điều trị phải ngừng lâu trên 7 ngày, khi bắt đầu tiêm lại, liều phải là 250 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{ngày}$ và tăng dần. Liều hàng ngày được tiêm truyền trong vòng 2 - 4 giờ với nồng độ 100 $\mu\text{g}/\text{ml}$ với dung dịch glucose 5%. Có thể tiêm truyền chậm hơn, tới 6 giờ, để giảm các tác dụng không mong muốn tức thì.

Amphotericin B dạng liposom (*AmBisome*): Sau một liều thăm dò ban đầu 1 mg tiêm truyền trong 10 phút, chuyển sang truyền liều 1 mg/kg/ngày, tăng dần tới liều 3 mg/kg nếu cần. Liều hàng ngày được tiêm truyền trong vòng 30 - 60 phút với nồng độ 200 đến 2000 $\mu\text{g}/\text{ml}$ trong dung dịch glucose 5%.

Nhiễm nấm *Cryptococcus* ở người nhiễm HIV truyền tĩnh mạch amphotericin B 0,7-1,5 mg/kg kết hợp với uống

fluconazol 800-900 mg/ngày (trẻ em 5-6 mg/kg/ngày) x 2 tuần, sau đó duy trì liều fluconazol 8-10 tuần.

Nhiễm *Penicillium marneffei*: Điều trị tấn công: Amphotericin B tĩnh mạch, 0,7-1,5 mg/kg ngày trong 2 tuần; sau đó dùng itraconazol 200mg (trẻ em 5- 6 mg/kg) x 2 lần/ngày liên tục 8 tuần.

Không cần chỉnh liều khi suy giảm chức năng gan.

Cần giảm liều lượng cho người suy thận.

Thời kỳ mang thai

Độ an toàn chưa xác định được ở người mang thai do đó chỉ nên dùng thuốc khi cân nhắc kỹ giữa lợi ích và nguy cơ.

Thời kỳ cho con bú

Chưa có dữ liệu nghiên cứu về độ an toàn trên việc sử dụng thuốc ở phụ nữ đang cho con bú, nên khi dùng thuốc cần phải cân nhắc kỹ.

Tác dụng không mong muốn (ADR)

Thường gặp, ADR > 1/100

Phản ứng chung: Rét run và sốt, đau đầu, đau cơ hoặc khớp.

Máu: Thiếu máu đẳng sắc có thể hồi phục.

Tiêu hóa: Đau bụng, đi ngoài, buồn nôn, nôn, chán ăn.

Chuyển hóa: Rối loạn điện giải, giảm kali, magesi huyết.

Tiết niệu: Giảm chức năng thận kèm theo tăng creatinin và urê huyết.

Phản ứng khác: Viêm tĩnh mạch huyết khối, đau vùng tiêm.

Bôi tại chỗ: Da bị kích ứng, ngứa, phát ban.

Ít gặp, $1/1000 < ADR < 1/100$

Thận: Tổn thương vĩnh viễn, đặc biệt ở người bệnh tiêm truyền trên 5 g amphotericin, vô niệu.

Hiếm gặp, $ADR < 1/1000$

Phản ứng chung: Phản ứng phản vệ.

Máu: Mất bạch cầu hạt, giảm tiểu cầu, giảm bạch cầu, tăng bạch cầu ưa eosin, tăng bạch cầu, rối loạn đông máu.

Tuần hoàn: Hạ huyết áp, ngừng tim, rung thất, loạn nhịp tim.

Da: Nổi dát sần.

Gan: Tăng transaminase.

Tiêu hóa: Viêm ruột, dạ dày, xuất huyết.

Thính lực: ù tai, mất thính lực, chóng mặt.

Mắt: Nhìn mờ, hoặc song thị.

Thần kinh: Bệnh não, co giật, viêm thần kinh ngoại biên, bí đái sau khi tiêm thuốc vào khoang tủy sống.

Hướng dẫn xử trí ADR

Khi xuất hiện các phản ứng có hại cần ngừng thuốc, điều trị triệu chứng. Để giảm phản ứng sốt, rét run, có thể cho thuốc hạ sốt trước khi truyền tĩnh mạch amphotericin B.

Để giảm độc tính trên thận, cần phải điều trị trước tình

trạng mất nước hoặc mất muối ở người bệnh trước khi truyền amphotericin B. Tránh dùng thuốc lợi tiểu.

Nếu có hạ magnesi huyết đồng thời hạ kali huyết nên ưu tiên điều chỉnh hạ magnesi huyết trước.

Để giảm viêm tắc tĩnh mạch, cho thêm heparin vào dung dịch truyền amphotericin. Khi xuất hiện thiếu máu cần ngừng sử dụng thuốc. Nhưng nếu thiếu máu nặng và không ngừng thuốc được, nên truyền máu và dùng kèm erythropoietin cho bệnh nhân.

Quá liều và xử trí

Amphotericin quá liều có thể gây ra ngừng tim, hô hấp. Nếu nghi quá liều, ngừng dùng thuốc và theo dõi tình trạng người bệnh (chức năng tuần hoàn, hô hấp, gan, thận, tình trạng máu, điện giải) và điều trị hỗ trợ theo yêu cầu. Amphotericin không thẩm tách được. Trước khi điều trị lại, tình trạng người bệnh phải được ổn định.

Tương tác thuốc

Độc tính trên thận của amphotericin B có thể tăng lên khi dùng cùng với aminoglycosid, cyclosporin, foscarnet, cidofovir, cisplatin, polymycin B, vancomycin.

Corticoid, thuốc lợi niệu làm tăng tác dụng hạ kali máu của amphotericin B.

Khi phối hợp với digitalis, amphotericin B sẽ làm tăng độc của digitalis do làm giảm kali máu.

Amphotericin có thể làm tăng độc tính của flucytosin do tăng hấp thu tế bào và làm giảm bài tiết của thuốc qua thận. Amphotericin B làm tăng tác dụng giãn cơ của tubocurarin và suxamethonium.

Tương kỵ

Không pha thuốc bột đông khô với dung dịch glucose hoặc nước muối. Không thêm nước muối hoặc chất điện giải vào dung dịch thuốc. Không bao giờ pha lẫn với thuốc khác.

Tất cả những dung dịch khác với dung dịch đã đề cập ở trên hoặc dung dịch có chất bảo quản (như alcol benzylic) đều có thể gây tủa amphotericin B.

Độ ổn định và bảo quản

Bột amphotericin B pha tiêm cần bảo quản ở nhiệt độ từ 2-8°C, tránh ánh sáng. Dung dịch để pha thuốc tiêm nên sử dụng dextrose 5% có pH > 4,2. Dung dịch mẹ sau khi pha có nồng độ 5 mg/ml có thể giữ được 24 giờ ở nhiệt độ phòng hoặc một tuần nếu bảo quản trong tủ lạnh.

Phức hợp amphotericin B cholesteryl sulfat và dạng liposom bảo quản ở 25°C. Dung dịch đã pha có thể bảo quản trong 24 giờ ở 2-8°C.

Hỗn dịch phức hợp amphotericin B lipid nên bảo quản 2-8°C, tránh ánh sáng. Dung dịch sau pha ổn định trong 48 giờ ở 2-8°C.

3.3.2. FLUCONAZOL

Tên chung quốc tế: Fluconazole

Mã ATC: D01AC15, J02AC01

Tên thương mại: Diflucan, Triflucan, flucofast, flucomedil

Dạng thuốc và hàm lượng

Dạng uống: Viên nén, viên nang: 50 mg, 100 mg, 150 mg, 200 mg.

Bột pha hỗn dịch uống: 50 mg/5 ml, 200 mg/5 ml.

Dung dịch truyền tĩnh mạch, dung môi dextrose 5,6% hoặc natri clorid 0,9%: 2 mg/ml (100 ml, 200 ml).

Dược lý và cơ chế tác dụng

Fluconazol thuộc nhóm thuốc chống nấm cấu trúc azol, có tác dụng do ức chế tổng hợp ergosterol - sterol chủ yếu của màng tế bào nấm, gây biến đổi tính thấm của màng tế bào dẫn đến rối loạn trao đổi chất, kìm hãm sự phát triển tế bào nấm. Các thuốc của nhóm này có ái lực mạnh với các enzym CYP450, trong đó có enzym C14 alpha anosterol demethylase liên quan đến tổng hợp ergosterol trong cơ chế tác dụng của thuốc. Ái lực của các azol với CYP450 của người yếu hơn so với của nấm nhưng đây vẫn là nhóm thuốc có tương tác qua hệ enzym này. Trong số các azol thì fluconazol gây tương tác mạnh nhất.

Phổ tác dụng trên nấm gồm các loại *Candida*, *Cryptococcus neoformans*, *Blastomyces dermatitidis*, *Coccidioides immitis*, *Histoplasma capsulatum*, *Microsporium* spp., *Trichophyton* spp.

Chỉ định

Điều trị: Nhiễm nấm *Candida* ở niêm mạc (hầu-họng, thực quản, âm đạo), da và toàn thân (màng não, máu, đường tiết niệu, phổi).

Nhiễm nấm *Cryptococcus* toàn thân, đặc biệt là màng não, máu.

Dự phòng: Nhiễm nấm *Candida*, *Cryptococcosis*,

Histoplasmosis ở người suy giảm miễn dịch (bệnh nhân HIV/AIDS).

Chống chỉ định

Mẫn cảm với fluconazol hoặc các chất cùng cấu trúc triazol.

Rối loạn chuyển hóa porphyrin cấp.

Thận trọng

Cần giảm liều khi độ thanh thải creatinin ≤ 50 ml/phút. Nguy cơ gây độc với gan có thể gặp ở bệnh nhân rối loạn hệ tạo máu, suy giảm miễn dịch hoặc phối hợp với các thuốc có độc tính cao trên gan. Cần giám sát chức năng gan trong những trường hợp này hoặc khi dùng fluconazol liều cao kéo dài. Đã ghi nhận được trường hợp kéo dài khoảng QT và xoắn đỉnh.

Liều lượng và cách dùng

Cách dùng: Uống hoặc truyền tĩnh mạch, 1 lần/ngày. Tốc độ truyền không được vượt quá 5-10 ml/phút, thời gian truyền trong 10-30 phút.

Do sinh khả dụng đường uống xấp xỉ đường tĩnh mạch nên liều uống và truyền tĩnh mạch tương đương. Chỉ nên truyền khi bệnh nhân không uống được.

- Nhiễm nấm *Candida*:

Điều trị:

Candida niêm mạc (miệng, thực quản):

Người lớn: 200 - 300 mg/ngày \times 7 - 14 ngày.

Sơ sinh dưới 2 tuần tuổi: 3-6 mg/kg trong ngày đầu,

tiếp theo 3 mg/kg cách nhau 72 giờ.

Sơ sinh 2-4 tuần tuổi: 3-6 mg/kg trong ngày đầu, tiếp theo 3 mg/kg cách nhau 48 giờ.

Trẻ từ 1 tháng đến 12 tuổi: 3-6 mg/kg trong ngày đầu, tiếp theo 3 mg/kg/ngày \times 7-14 ngày.

Từ 12-18 tuổi: 50 mg/ngày (100 mg/ngày nếu bệnh nặng) \times 7-14 ngày.

Candida sinh dục: 150 - 200 mg, uống một liều duy nhất. Nếu người bệnh suy giảm miễn dịch thì có thể dùng liều cao kéo dài hơn. Các thuốc chống nấm khác cùng nhóm azol có thể được dùng thay thế, đặc biệt là dạng đặt âm đạo (cho phụ nữ).

Candida toàn thân: Liều 400 - 800 mg/ngày (6- 12 mg/kg) trong viêm màng não do *Candida*. Liều 50 - 200 mg/ngày trong viêm màng bụng, viêm đường tiết niệu. Điều trị đến khi hết triệu chứng và mẫu cấy bệnh phẩm âm tính.

Dự phòng:

Cho những trường hợp nhiễm nấm ở bệnh nhân suy giảm miễn dịch: 50 - 400 mg/ngày.

- Nhiễm nấm *Cryptococcus neoformans* toàn thân (Viêm màng não, nhiễm trùng huyết):

Điều trị:

Phác đồ ưu tiên: Amphotericin B tiêm tĩnh mạch 0,7 - 1 mg/kg/ngày kết hợp với fluconazol 800 - 900 mg/ngày (12 mg/ngày, tối đa 900 mg/ngày), ít nhất 8 tuần cho tới khi kết quả cấy bệnh phẩm âm tính.

Phác đồ thay thế (khi không có hoặc không dung nạp amphotericin B): 800 - 900 mg/ngày (12 mg/ngày, tối đa 900 mg/ngày) \times 2 tuần, sau đó 400 - 450 mg/ngày (hoặc 6 mg/kg/ngày), ít nhất 8 tuần cho tới khi kết quả cấy bệnh phẩm âm tính.

Trẻ em 5 - 6 mg/kg/ngày.

Dự phòng:

Nếu sàng lọc kháng nguyên *Cryptococcus neoformans* (CrAg) dương tính và người bệnh không có triệu chứng: 800 - 900 mg/ngày (hoặc 12 mg/kg/ngày, tối đa 900 mg/ngày) \times 2 tuần, sau đó 400 - 450 mg/ngày (hoặc 6 mg/kg/ngày) \times 8 tuần, duy trì 150 - 200 mg/ngày trong ít nhất 6 tháng cho tới khi $CD4 > 200$ tế bào/mm³. Trẻ em từ 1 tháng - 18 tuổi: 6 mg/kg (tối đa 200 mg) mỗi ngày.

Liều cho bệnh nhân suy thận:

Hiệu chỉnh liều khi độ thanh thải creatinin < 50 ml/phút: giảm 50% liều khuyến cáo hoặc giãn khoảng cách đưa thuốc đến 48 giờ (2 ngày/lần).

Người bệnh phải lọc máu: nếu chức năng thận bình thường, giữ 100% liều và tiêm sau mỗi lần lọc. Thời gian không lọc: giảm 50% liều khi độ thanh thải creatinin < 50 ml/phút.

Thời kỳ mang thai

Có bằng chứng về dị dạng ở trẻ sơ sinh khi sử dụng thuốc liều cao (400 - 800 mg/ngày) trong 3 tháng đầu thai kỳ. Tuy nhiên với liều thấp và dùng ngắt quãng thì chưa có dữ liệu đầy đủ. Do đó chỉ dùng khi lợi ích vượt trội nguy cơ.

Thời kỳ cho con bú

Tỷ lệ thuốc vào sữa mẹ khoảng 80% so với nồng độ trong huyết tương. Tuy nhiên độc tính của thuốc trên trẻ bú mẹ thấp. Cần cân nhắc lợi ích/nguy cơ khi sử dụng ở đối tượng này.

Tác dụng không mong muốn (ADR)

Thường gặp $ADR > 1/100$

Tiêu hóa: Buồn nôn, đau bụng, ỉa chảy.

Thần kinh: Đau đầu, chóng mặt.

Ít gặp $1/1000 < ADR < 1/100$

Gan: Tăng enzym gan (có thể do thuốc hoặc bệnh phối hợp).

Da: Ban đỏ, ngứa.

Hiếm gặp $ADR < 1/1000$

Da: Rụng lông, hoại tử biểu bì nhiễm độc (TEN) hoặc hội chứng Stevens-Johnsons (SJS). Phản ứng da nghiêm trọng thường gặp ở bệnh nhân AIDS.

Có thể gặp hoại tử gan, bất sản tủy hoặc sốc phản vệ đe dọa tính mạng.

Không rõ tỷ lệ:

Hạ kali máu, giảm bạch cầu, tiểu cầu.

Hướng dẫn xử trí ADR

Theo dõi chức năng gan, đặc biệt khi dùng liều cao hoặc có thuốc phối hợp độc với gan. Giám sát chặt chẽ khi điều trị cho bệnh nhân nhiễm nấm toàn thân, đặc biệt là có

suy giảm miễn dịch vì tỷ lệ gặp ADR cao hơn. Ngừng thuốc nếu gặp các dị ứng da nghiêm trọng như SJS, TEN, dấu hiệu nhiễm độc gan, bất sản tủy hoặc sốc phản vệ.

Quá liều và xử trí

Thông tin về quá liều fluconazol còn hạn chế. Nếu xảy ra quá liều, cần xử trí các dấu hiệu đe dọa tính mạng như cấp cứu thông thường.

Thuốc có thể được loại trừ do lọc máu hoặc thẩm phân phúc mạc.

Tương tác thuốc

Các tương tác do ức chế CYP450 của fluconazol, dẫn đến tăng nồng độ và tăng độc tính thuốc phối hợp: ciclosporin, midazolam, nevirapin, zidovudin, amitriptylin, phenytoin, rifabutin, sulfonylure hạ đường huyết, các NSAID ức chế chọn lọc COX-2 (celecoxib), warfarin, cisaprid, do đó khuyến cáo không phối hợp hoặc thay thuốc phối hợp không gây tương tác.

Các tương tác do thuốc phối hợp gây cảm ứng CYP450, gây giảm nồng độ fluconazol, giảm tác dụng chống nấm: rifampicin, rifabutin, carbamazepin, do đó cần theo dõi nồng độ itraconazol và hiệu chỉnh liều. Lưu ý khi điều trị viêm màng não do nấm vì có thể tái phát.

Độ ổn định và bảo quản

Dạng viên và bột pha hỗn dịch: Bảo quản ở nhiệt độ 30°C. Hỗn dịch sau khi pha bảo quản ở nhiệt độ từ 5°C - 30°C, có thể được 14 ngày, sau thời gian đó cần đổ bỏ thuốc còn lại.

Dịch truyền đóng chai thủy tinh bảo quản ở nhiệt độ 5°C - 30°C trong 24 tháng, chai nhựa bảo quản ở 5°C - 25°C trong 18 tháng, theo ngày sản xuất ghi trên nhãn.

3.3.3. ITRACONAZOL

Tên chung quốc tế: Itraconazole

Mã ATC: J02AC02

Tên thương mại: Canditral, Eurotrancon, Itranstad, Kupitral, Sporal, Sporacid, Sporanox

Dạng thuốc và hàm lượng

Dạng uống: Viên nang 100 mg, dung dịch 10 mg/ml (150 ml).

Dung dịch truyền tĩnh mạch: Lọ 10 mg/ml (250 mg).

Dược lý và cơ chế tác dụng

Itraconazol có cùng cấu trúc azol như ketoconazol, fluconazol nên có cơ chế tác dụng tương tự. Phổ tác dụng rộng hơn các thuốc cùng nhóm azol, bao gồm: *Aspergillus* spp., *Blastomyces dermatitidis*, *Candida* spp., *Coccidioides immitis*, *Cryptococcus neoformans*, *Epidermophyton* spp., *Histoplasma capsulatum*, *Sporothrix* spp., *Trichophyton* spp., *Penicillium marneffei*.

Ngoài tác dụng chống nấm, itraconazol còn có tác dụng chống một số sinh vật đơn bào như *Leishmania* spp.

Ít gặp kháng thuốc với itraconazol nhưng đã gặp kháng chéo với ketoconazol, fluconazol.

Chỉ định

Bệnh do nấm *Candida* ở hầu-họng, âm hộ-âm đạo, nấm da (thân, đùi, đầu).

Bệnh do nấm *Aspergillus* không dung nạp hoặc tái phát sau khi dùng amphotericin B.

Bệnh do nấm *Histoplasma*, *Blastomycosis*, bao gồm nấm phổi, nấm rải rải không ở màng não.

Bệnh do nấm *Penicillium marneffe* (da, phổi, máu).

Sốt do giảm bạch cầu ở bệnh nhân nghi ngờ nhiễm nấm, khi phác đồ thông thường không có hiệu quả nhưng cần xác định độ nhạy cảm trước khi dùng thuốc.

Chống chỉ định

Mẫn cảm với itraconazol hoặc các chất cùng cấu trúc triazol. Porphyrin cấp. Bệnh gan tiến triển.

Thận trọng

Cần theo dõi chức năng gan trước và trong quá trình điều trị, đặc biệt ở những bệnh nhân dùng thuốc kéo dài trên 1 tháng, phối hợp với các thuốc có độc tính cao trên gan, có tiền sử mắc bệnh gan. Báo với bệnh nhân các dấu hiệu để phát hiện sớm độc tính trên gan như chán ăn, mệt mỏi, đau bụng, nước tiểu sẫm màu... Ngừng điều trị nếu có dấu hiệu về độc tính trên gan.

Cần giám sát chặt chẽ chức năng thận. Không dùng dạng truyền tĩnh mạch khi độ thanh thải creatinin < 30 ml/phút.

Không nên dùng cho bệnh nhân suy tim trừ khi không có thuốc thay thế.

Những trường hợp giảm acid dịch vị (có thể gặp ở bệnh nhân AIDS), hấp thu itraconazol sẽ bị giảm. Trường hợp này nên sử dụng các đồ uống có acid như coca-cola, nước ép trái cây để tăng hấp thu thuốc.

Cần áp dụng biện pháp tránh thai với phụ nữ đang tuổi sinh đẻ vì có nguy cơ gây quái thai trên động vật thí nghiệm.

Liều lượng và cách dùng

Cách dùng

Dạng dung dịch ưu tiên cho nhiễm nấm hầu-họng. Do sinh khả dụng dạng dung dịch tốt hơn viên nang nên có thể dùng thay thế nếu điều trị bằng viên nang không đạt yêu cầu; tuy nhiên có thể gặp nguy cơ quá liều, do đó cần giám sát nồng độ thuốc trong máu.

Viên nang uống khi ăn còn dung dịch uống khi đói để tăng hấp thu thuốc. Thuốc uống mỗi ngày 1 lần hoặc chia 2 lần nếu liều cao.

Dạng truyền tĩnh mạch phải được pha loãng bằng 50 ml nước muối sinh lý 0,9% và được truyền trong 60 phút.

Liều lượng

Người lớn:

Candida hầu-họng (Ưu tiên fluconazol): 200 mg/ngày trong 14 ngày. Nên dùng dạng dung dịch, sau khi uống giữ thuốc khắp khoang miệng và không uống nước tráng miệng.

Candida âm hộ-âm đạo (Ưu tiên fluconazol): 200 mg/ngày × 3 ngày hoặc 200 mg/lần × 2 lần/ngày × 1 ngày.

Aspergilosis (Ưu tiên voriconazol): 200 mg × 2 lần/ngày.

Blastomycosis: 200 mg × 1 - 2 lần/ngày. Điều trị khởi đầu bằng amphotericin B.

Coccidioidomycosis: 200 - 400 mg × 2 lần/ngày.

Cryptococcosis (Ưu tiên fluconazol): 200 mg × 2 lần/ngày trong 8 tuần, sau đó duy trì 200 mg/lần/ngày.

Viêm màng não do *Cryptococcus* không dung nạp fluconazol: 200 mg × 1 lần/ngày trong đợt duy trì sau 2 tuần điều trị bằng amphotericin B.

Histoplasmosis: khởi đầu 200 mg/lần × 3 lần/ngày trong 3 ngày, duy trì 200 mg × 2 lần/ngày trong 8 tháng. Amphotericin B được dùng điều trị khởi đầu nếu tình trạng nghiêm trọng.

Nấm móng: 200 mg/lần/ngày × 3 tháng hoặc điều trị cách quãng: 200 mg × 2 lần/ ngày trong 7 ngày, nghỉ 21 ngày dùng tiếp 1 đợt cho nấm móng tay và 2 đợt cho nấm móng chân.

Penicillinosis: 200 mg × 2 lần/ngày + amphotericin B 0,7 mg/kg trong 1-2 tuần; sau đó ngừng amphotericin B tiếp tục itraconazol liều như đã dùng.

Điều trị theo kinh nghiệm ở bệnh nhân giảm bạch cầu trung tính, có sốt: khởi đầu truyền tĩnh mạch 200 mg × 2 lần/ngày trong 2 ngày, tiếp theo uống 200 mg mỗi ngày khoảng 14 ngày đến khi hết triệu chứng lâm sàng. Độ an toàn khi dùng kéo dài quá 28 ngày chưa được xác định.

Trẻ em:

Candida hầu-họng:

1 tháng đến 12 tuổi: 3-5 mg/kg/ngày, tối đa 100 mg/ngày (200 mg ở bệnh nhân AIDS hoặc giảm bạch cầu trung tính). Đợt điều trị 15 ngày.

12 đến 18 tuổi: 100 mg/ngày (200 mg ở bệnh nhân AIDS hoặc giảm bạch cầu trung tính). Đợt điều trị 15 ngày.

Histoplasmosis:

1 tháng đến 18 tuổi: 5 mg/kg, tối đa 200 mg/ngày.

Các loại nấm khác: Chưa đủ dữ liệu về hiệu quả và an toàn trên trẻ em.

Dự phòng nhiễm nấm ở bệnh nhân giảm bạch cầu trung tính:

1 tháng đến 18 tuổi: 5 mg/kg, tối đa 200 mg/ngày.

Thời kỳ mang thai

Chưa đủ dữ liệu về độ an toàn trên phụ nữ có thai. Chỉ dùng trong trường hợp không có thuốc thay thế và khi lợi ích vượt trội nguy cơ.

Thời kỳ cho con bú

Thuốc ít phân bố vào sữa mẹ nhưng do độc tính của thuốc cao nên nhà sản xuất khuyên không nên cho con bú khi điều trị.

Tác dụng không mong muốn (ADR)

Thường gặp $ADR > 1/100$

Tiêu hóa: Buồn nôn, nôn, đau bụng, chán ăn, đầy bụng.

Thần kinh: Chóng mặt, đau đầu.

Da, mẩn cảm: Ban đỏ, ngứa, phù mạch.

Ít gặp $1/1000 < ADR < 1/100$

Da, mẩn cảm: Ban đỏ, ngứa, hoại tử biểu bì nhiễm độc, phù mạch.

Gan: Tăng transaminase.

Nội tiết: Rối loạn kinh nguyệt, rối loạn cương dương.

Hiếm gặp $ADR < 1/1000$

Máu: Hạ kali máu, giảm tiểu cầu.

Thần kinh: Dị cảm, giảm thính lực.

Tim mạch: Suy tim, phù ngoại vi.

Da, mẩn cảm: Hội chứng Stevens-Johnson (SJS), hoại tử biểu bì nhiễm độc (TEN), sốc phản vệ.

Khi dùng liều cao kéo dài: Suy thượng thận, viêm gan nặng.

Hướng dẫn xử trí ADR

Định kỳ theo dõi chức năng gan, đặc biệt khi dùng liều cao kéo dài hoặc phối hợp với các thuốc có độc tính trên gan. Ngừng thuốc khi enzym gan tăng cao, có dấu hiệu độc tính trên gan, gặp phản ứng mẩn cảm như STS, TEN hoặc sốc phản vệ.

Quá liều và xử trí

Chưa có thông tin về quá liều. Không có thuốc giải độc đặc hiệu. Thuốc không loại trừ được khi lọc máu hoặc thẩm phân phúc mạc. Xử trí ngộ độc (nếu gặp) như cấp cứu thường quy.

Tương tác thuốc

Các tương tác khi sử dụng itraconazol khá phức tạp, trong đó tương tác qua hệ enzym CYP450 là quan trọng nhất. Xử trí tùy thuộc tính hình: có thể không được phối hợp hoặc nếu cần phối hợp thì phải giám sát chặt chẽ triệu chứng lâm sàng và cận lâm sàng; nếu tìm được thuốc thích hợp cùng nhóm không gây tương tác là lý tưởng nhất. Sau đây là một số phối hợp đáng lưu ý:

- Các tương tác do kìm hãm CYP450, gây tăng nồng độ thuốc phối hợp dẫn đến tăng độc tính:

Benzodiazepin (diazepam, midazolam...): Làm tăng tác dụng ức chế TKTW; do đó, khuyến cáo không phối hợp hoặc thay bằng thuốc không gây tương tác (oxazepam, lorazepam).

Thuốc ARV (maraviroc): Khuyến cáo giảm liều maraviroc còn 150 mg, 2 lần/ngày.

Thuốc chống đông máu làm tăng hiệu quả của warfarin nhưng giảm hiệu quả của clopidogrel; do đó, khuyến cáo không phối hợp hoặc giám sát giá trị INR.

Thuốc chống loạn nhịp tim (quinidin, dofetilid) hoặc thuốc có tác dụng phụ gây loạn nhịp tim (erythromycin, clarithromycin, cisaprid); do đó, khuyến cáo theo dõi điện tâm đồ và không phối hợp với cisaprid.

Thuốc chẹn kênh calci (nifedipin, amlodipin, nisoldipin, verapamin, diltiazem) làm tăng nguy cơ phù và suy tim; do đó, cần theo dõi chặt chẽ hoặc hiệu chỉnh liều thuốc chống tăng huyết áp, không phối hợp với nisoldipin.

Các statin làm tăng nồng độ statin gây tăng nguy cơ

tiêu cơ vân; do đó, khuyến cáo không phối hợp hoặc thay bằng thuốc không gây tương tác (rosuvastatin).

Thuốc hạ đường huyết nhóm sulfonylure (glimepirid, glipizid, glyburid) làm tăng nguy cơ tụt đường huyết quá mức; do đó, cần theo dõi chặt chẽ.

Alcaloid cựa lũa mạch làm tăng nguy cơ co mạch ngoại vi; do đó, khuyến cáo không phối hợp.

- Các tương tác do thay đổi độ pH dịch vị, làm giảm hấp thu itraconazol:

Thuốc kháng histamin H₂ (cimetidin), thuốc ức chế bơm proton (omeprazol, esomeprazol), thuốc kháng acid dịch vị, didanosin (do tá dược trong viên): khuyến cáo thay thuốc chống nấm hoặc giãn cách khoảng cách uống thuốc nếu có thể.

- Ngoài các tương tác trên, nồng độ itraconazol có thể bị giảm khi dùng đồng thời với các chất cảm ứng enzym như rifampicin, rifabutin, phenobarbital, carbamazepin hoặc tăng khi phối hợp với một số thuốc ARV có chất ức chế protease (darunavir/ritonavir - DRV/r, fosamprenavir/ritonavir - FPV/r)...; do đó, cần giám sát nồng độ thuốc trong máu và hiệu chỉnh liều khi cần. Chú ý độc tính của thuốc ARV vì có thể gặp tăng nồng độ PI do itraconazol.

Độ ổn định và bảo quản

Cả 3 dạng bào chế đều có thể được bảo quản ở nhiệt độ từ 15 - 25°C, nơi khô ráo, tránh ánh sáng. Dung dịch uống không được đông băng.

Dịch truyền sau khi pha bảo quản ở 2 - 8°C hoặc ở nhiệt độ phòng, tránh ánh sáng, trong tối đa 48 giờ.

3.4. THUỐC ĐIỀU TRỊ BỆNH DO VIRUS - ACICLOVIR

Tên chung quốc tế: Aciclovir, Acyclovir

Tên viết tắt: ACV

Mã ATC: J05AB01, D06BB03, S01AD03

Tên thương mại: Zovirax, Kimivir, Mibeviru, Herpex, Mediclovir

Dạng thuốc và hàm lượng

Viên nang: 200 mg; Viên nén: 200 mg, 400 mg, 800 mg.

Hỗn dịch uống: 200 mg/5 ml, 4 g/50 ml, 5 g/125 ml.

Bột pha tiêm (truyền tĩnh mạch): 1 g, 500 mg, 250 mg aciclovir natri (liều tính theo dạng base: 1,1 g aciclovir natri ~ 1 g aciclovir base).

Dạng bôi ngoài: kem bôi da và niêm mạc 5% ; mỡ tra mắt 3%.

Dược lý và cơ chế tác dụng

Aciclovir có tác dụng trên virus *Herpes simplex* (HSV) typ 1 và 2 và trên virus *Varicella zoster* (VZV). Tác dụng của thuốc chỉ thể hiện khi aciclovir được chuyển vào trong tế bào virus, tạo thành dạng triphosphat có hoạt tính. Quá trình phosphoryl hóa lần lượt qua 3 giai đoạn: chuyển thành monophosphat nhờ thymidin kinase, rồi tiếp tục nhờ enzym catalase thành diphosphat và triphosphat. Aciclovir triphosphat sẽ ức chế hoạt động của ADN-polymerase, từ đó ức chế tổng hợp ADN và ngăn cản sự nhân lên của virus. Aciclovir có tính chọn lọc cao trên tế bào vật chủ bị

nhiễm, ít ảnh hưởng đến tế bào vật chủ lành. Hoạt tính đạt được ở mức nồng độ điều trị lần lượt theo độ mạnh là HSV-1 > HSV-2 > VZV.

Aciclovir cũng có tác dụng trên virus *Eipstain-Barr* (EBV) và *Cytomegalovirus* (CMV) nhưng ở mức độ kém hơn do tác dụng theo cơ chế khác.

Aciclovir không có tác dụng trên virus ở giai đoạn tiềm ẩn nhưng có bằng chứng cho thấy thuốc ức chế ở giai đoạn tái hoạt động sau giai đoạn nghỉ của HSV.

Kháng thuốc có thể do đột biến ở ADN-polymerase (vị trí gắn thuốc). Đã gặp kháng chéo với một số thuốc kháng virus khác như ganciclovir, brivudin.

Chỉ định

Herpes simplex - HSV:

Điều trị HSV ở da và niêm mạc (tiêu hóa, sinh dục), não-màng não, mắt, cả giai đoạn khởi đầu và tái phát.

Dự phòng HSV ở bệnh nhân suy giảm miễn dịch.

Variscella zoster - VZV (gây bệnh zona và bệnh thủy đậu):

Thủy đậu:

Điều trị VZV ở bệnh nhân suy giảm miễn dịch để giảm mức độ tổn thương, giảm sự hình thành mụn bóng nước mới, nhanh liền sẹo và rút ngắn thời gian bị bệnh.

Dự phòng thủy đậu ở trẻ sơ sinh khi người mẹ bị bệnh 5 ngày trước hoặc 2 ngày sau khi sinh.

Zona:

Điều trị VZV trên da và niêm mạc ở bệnh nhân suy

giảm miễn dịch để giảm mức độ tổn thương, đặc biệt là các tổn thương thần kinh (đị cảm, loạn cảm hoặc tăng cảm giác kích thích), giảm đau, giảm sốt và ngăn ngừa tổn thương mới.

Dự phòng zona mắt ở trẻ sơ sinh khi người mẹ bị bệnh.

Chống chỉ định

Mẫn cảm với aciclovir.

Thận trọng

Theo dõi chặt chẽ chức năng thận và chức năng hệ tạo máu.

Phải bù đủ nước, đặc biệt ở bệnh nhân suy thận, dùng liều cao và khi dùng dạng truyền tĩnh mạch.

Hiệu chỉnh liều ở bệnh nhân suy thận (xem **Liều lượng**).

Liều lượng và cách dùng

Cách dùng

Viên nén, viên nang hoặc hỗn dịch: Giờ uống thuốc không phụ thuộc bữa ăn.

Dạng bôi ngoài (mỡ hoặc kem), bôi trên da và niêm mạc sinh dục (âm đạo, dương vật), không được bôi lên mắt, khoang miệng, niêm mạc mũi. Dạng tra mắt có ký hiệu tra mắt trên vỏ hộp.

Dịch truyền tĩnh mạch được pha loãng trước khi truyền theo 2 giai đoạn: Ban đầu tạo dung dịch mẹ với dung môi là nước cất pha tiêm hoặc nước muối sinh lý 0,9%: 10 ml cho 250 mg hoặc 500 mg. Sau đó cần tiếp tục pha loãng bằng cách thêm vào dung dịch mẹ 50 ml -100 ml nước muối sinh lý 0,9% hoặc glucose 5% để có nồng độ < 5

mg/ml (0,5%), truyền trong 60 phút.

Để tránh quá liều, liều cho người béo phì được tính theo cân nặng lý tưởng (IBW).

Liều lượng

Herpes simplex- HSV:

Uống:

Người lớn: 200 mg/lần \times 5 lần/ngày \times 5-10 ngày. Liều gấp đôi ở bệnh nhân suy giảm miễn dịch.

Trẻ em:

Từ 1 tháng - 1 tuổi: 100 mg/lần \times 5 lần/ngày \times 5 ngày (kéo dài hơn nếu tổn thương chưa lành hoàn toàn). Sử dụng liều gấp đôi ở bệnh nhân suy giảm miễn dịch.

Từ 2 tuổi - 17 tuổi: Như liều người lớn.

Truyền tĩnh mạch: Dùng trong giai đoạn bệnh nặng hoặc ở bệnh nhân suy giảm miễn dịch.

Người lớn: 5 mg/kg cách nhau 8 giờ \times 5 - 7 ngày. Viêm màng não: 10 mg/kg, tối thiểu 10 ngày cho đến khi cấy dịch màng não âm tính.

Trẻ sơ sinh - 2 tháng tuổi: 20 mg/kg cách nhau 8 giờ, trong 14 ngày; viêm màng não phải dùng tối thiểu 21 ngày cho đến khi cấy dịch màng não âm tính.

Từ 3 tháng - 11 tuổi: 250 mg/m² da cách nhau 8 giờ, trong 5 ngày. Viêm màng não: 500 mg/m² da cách nhau 8 giờ, tối thiểu 21 ngày cho đến khi cấy dịch màng não âm tính.

Từ 12 tuổi - 17 tuổi: như liều người lớn.

Tại chỗ:

Bôi/tra mắt ngay khi có tổn thương, liều người lớn và trẻ em như nhau.

Bôi 5 lần/ngày cách nhau 4 giờ, trong 5 - 10 ngày; Tra mắt 1 cm mỗi mắt \times 5 ngày, kéo dài ít nhất 3 ngày sau khi tổn thương lành hoàn toàn. Không dùng quá 1 tháng sau khi mở hộp.

Dự phòng HSV ở bệnh nhân suy giảm miễn dịch:

Người lớn: 200 - 400 mg/lần \times 4 lần/ngày.

Trẻ em 1 tháng - 1 tuổi: 100 - 200 mg/lần \times 4 lần/ngày.

Từ 2 tuổi - 17 tuổi: Như liều người lớn.

Variscella zoster - VZV:

Điều trị:

Người lớn:

Uống, 800 mg \times 5 lần/ngày \times 7 ngày. Bệnh nhân suy giảm miễn dịch: cùng liều trình nhưng kéo dài thêm 2 ngày sau khi tổn thương đóng vảy.

Truyền tĩnh mạch: 5 mg/kg cách 8 giờ \times 5 ngày. Bệnh nhân suy giảm miễn dịch hoặc viêm màng não: 10 mg/kg cách 8 giờ \times 10 - 14 ngày.

Trẻ em:

Uống:

Từ 1 tháng - 1 tuổi: 200 mg \times 4 lần/ngày \times 5 ngày.

Từ 2 - 5 tuổi: 400 mg \times 4 lần/ngày \times 5 ngày.

Từ 6 - 11 tuổi: 800 mg \times 4 lần/ngày \times 5 ngày.

Từ 12 - 17 tuổi: 800 mg \times 5 lần/ngày \times 7 ngày.

Bệnh nhân suy giảm miễn dịch: Cùng liệu trình trên nhưng kéo dài thêm 2 ngày sau khi tổn thương đóng vảy.

Truyền tĩnh mạch (cho viêm màng não do VZV):

Trẻ sơ sinh - 2 tháng tuổi: 10 - 20 mg/kg, cách nhau 8 giờ × 14 ngày. Dự phòng sau sinh: 10 mg/kg, cách nhau 8 giờ cho đến khi test huyết thanh khẳng định virus âm tính.

Từ 1 tháng - 2 tháng tuổi: Như liều ở trẻ sơ sinh.

Từ 3 tháng - 11 tuổi: 500 mg/m² da, cách nhau 8 giờ × 10 - 14 ngày.

Từ 12 - 17 tuổi: 10 mg/kg, cách nhau 8 giờ × 10 - 14 ngày.

Các liệu trình trên được kéo dài hơn nếu dùng cho bệnh nhân suy giảm miễn dịch.

Dự phòng nhiễm HZV sau sinh:

Dùng cho trẻ sơ sinh: Truyền tĩnh mạch, 10 mg/kg cách nhau 8 giờ cho đến khi test huyết thanh khẳng định virus âm tính.

Liều ở bệnh nhân suy thận:

Độ thanh thải creatinin ml/phút	Liều đường uống	Liều đường truyền tĩnh mạch
50 - 80	200-800 mg cách nhau 6-8 giờ	5-10 mg/kg cách nhau 8 giờ
25 - 50	200-800 mg cách nhau 8-12 giờ	5-10 mg/kg cách nhau 12 giờ
10 - 24	200-800 mg cách nhau 12-24 giờ	5-10 mg/kg cách nhau 24 giờ
< 10	200-400 mg cách nhau 24 giờ	2,5-5 mg/kg cách nhau 24 giờ

Trường hợp phải thẩm phân phúc mạc: truyền tĩnh mạch 2,5-5 mg/kg, cách nhau 24 giờ (sau thẩm phân).

Lọc máu động mạch-tĩnh mạch liên tục (CAVHD): 3,5 mg/kg/ngày (sau lọc).

Lọc máu tĩnh mạch-tĩnh mạch liên tục (CVVHD): 5-10 mg/kg/ngày (10 mg/kg/ngày với VZV và nhiễm nấm ở thần kinh trung ương).

Thời kỳ mang thai

Chưa biết về tác dụng có hại của aciclovir trên bào thai. Chỉ dùng khi cân nhắc lợi ích vượt trội nguy cơ.

Thời kỳ cho con bú

Thuốc qua sữa mẹ khi dùng đường toàn thân nhưng chưa thấy tác hại trên trẻ bú mẹ. Tuy nhiên cần thận trọng khi dùng trong thời gian nuôi con bằng sữa mẹ.

Tác dụng không mong muốn (ADR)

Thường gặp, ADR > 1/100

Dạng tại chỗ: Đau, rát và viêm tại chỗ.

Dạng truyền: Đau và viêm tại chỗ tiêm.

Dạng uống: Buồn nôn, nôn, đau bụng, chán ăn.

Thần kinh: Đau đầu, mất ngủ.

Ít gặp, 1/1000 < ADR < 1/100

Thận: Suy thận cấp và tăng creatinin máu, kết tủa thuốc ở ống thận trong trường hợp truyền quá nhanh hoặc/và không bù đủ nước.

Da-niêm mạc: Ban đỏ, ngứa, loét chỗ tiêm, viêm mí mắt.

Gan: vàng da, tăng transaminase, viêm gan.

Hiếm gặp, ADR < 1/1000

Thần kinh-tâm thần: Kích động, hoảng hốt, hoang tưởng, co giật (đặc biệt khi suy thận).

Máu: Thiếu máu, giảm bạch cầu, giảm tiểu cầu.

Da và miễn cảm: Ban đỏ, phù mạch, sốt.

Hướng dẫn xử trí ADR

Có thể xử trí các triệu chứng như quy trình xử trí ADR thông thường. Nếu gặp phản ứng dị ứng kèm theo sốt, đau khớp, cần ngừng ngay thuốc để tránh phản ứng quá mẫn trầm trọng. Các phản ứng trầm trọng trên thần kinh hay gặp ở bệnh nhân suy giảm chức năng thận, do đó cần theo dõi chức năng thận và tình trạng mất dịch ngoại bào. Cần bù đủ nước trước khi dùng thuốc, đặc biệt khi dùng dạng truyền tĩnh mạch. Không truyền quá nhanh.

Quá liều và xử trí

Đã gặp quá liều khi dùng > 20 g đường uống. Quá liều đường tĩnh mạch gặp khi truyền quá nhanh hoặc khi không bù đủ nước. Biểu hiện quá liều là tăng ure nitrogen máu (BUN), creatinin huyết thanh và hậu quả là suy thận. Các biểu hiện lâm sàng hay gặp liên quan đến triệu chứng trên TKTW như kích động, co giật, hôn mê... Khi nồng độ tại thận > 2,5 mg/ml, kết tủa aciclovir có thể xảy ra tại ống thận, gây suy thận cấp, vô niệu. Trường hợp này cần phải lọc máu cho đến khi chức năng thận trở lại bình thường. Nồng độ aciclovir có thể giảm được 60% sau 6 giờ lọc máu. Không có dữ liệu về thẩm phân phúc mạc và không áp dụng biện pháp này để loại trừ thuốc.

Tương tác thuốc

Tương tác thuốc chỉ xảy ra khi dùng thuốc đường toàn thân.

Tương tác gây tăng độc tính trên thận khi phối hợp với thuốc cùng tác dụng phụ (foscarnet, methotrexat); do đó, cần theo dõi chức năng thận và bù đủ nước.

Zidovudin: Tăng độc tính trên TKTW (ức chế, ngủ li bì); do đó, cần giám sát chặt chẽ.

Probenecid: Bài xuất aciclovir giảm do bị probenecid cạnh tranh chất mang tại ống thận, gây tăng nồng độ aciclovir trong huyết thanh; do đó, cần giám sát chặt chẽ.

Interferon: Hiệp đồng tác dụng trên HSV-1 nhưng ý nghĩa lâm sàng chưa rõ. Hiệp đồng tác dụng độc trên thận; do đó, cần thận trọng và theo dõi chức năng thận.

Thuốc chống nấm amphotericin B và ketoconazol: Tăng tác dụng chống virus của aciclovir nhưng ý nghĩa lâm sàng chưa rõ.

Tương kỵ

Dịch truyền aciclovir tương kỵ với foscarnet, máu, dịch truyền protein, dung dịch keo.

Độ ổn định và bảo quản

Bảo quản ở nhiệt độ 15 - 25°C, tránh ẩm và ánh sáng.

Dạng dịch truyền tĩnh mạch: Dung dịch sau khi pha lần 2 để truyền bảo quản ở nhiệt độ 25°C được 24 giờ.

PHẦN 4

SỬ DỤNG THUỐC ĐIỀU TRỊ HIV/AIDS Ở MỘT SỐ ĐỐI TƯỢNG ĐẶC BIỆT

Các thuốc ARV được sử dụng cho người nhiễm HIV mọi lứa tuổi với mục đích điều trị vì sức khỏe của người nhiễm và ngăn ngừa lây truyền HIV trong cộng đồng. Phần lớn người nhiễm HIV dung nạp được điều trị tốt, không đòi hỏi phải thay đổi phác đồ chuẩn hoặc điều chỉnh liều. Tuy nhiên, một số nhóm đối tượng có những đặc điểm cơ thể đặc biệt có thể tăng sự nhạy cảm đối với thuốc hoặc có các đặc điểm chuyển hóa đặc biệt, đòi hỏi phải có sự cân nhắc riêng về lựa chọn thuốc và điều chỉnh liều khi sử dụng. Một số nhóm đối tượng quan trọng cần được xem xét đặc biệt trong điều trị ARV bao gồm phụ nữ mang thai và cho con bú, trẻ em, người đồng nhiễm lao/HIV, người có bệnh lý gan, bao gồm cả đồng nhiễm viêm gan B, C, và người có rối loạn chức năng thận.

4.1. SỬ DỤNG THUỐC ĐIỀU TRỊ HIV Ở PHỤ NỮ MANG THAI VÀ CHO CON BÚ

Sử dụng thuốc kháng HIV (thuốc ARV) ở phụ nữ nhiễm HIV mang thai và cho con bú có tác dụng duy trì sức khỏe cho bản thân người phụ nữ và dự phòng lây truyền HIV cho con. Thuốc ARV được chỉ định cho người phụ nữ cả trong quá trình mang thai, khi sinh, và sau khi sinh nhằm mục đích: 1) ức chế tải lượng HIV trong máu và

dịch âm đạo của mẹ và trong sữa mẹ; và 2) xâm nhập vào cơ thể con qua nhau thai, sẵn sàng bảo vệ con trước khi phơi nhiễm với virus trong dịch âm đạo của mẹ khi sinh.

Các vấn đề cần lưu ý về điều trị ARV ở phụ nữ mang thai và cho con bú bao gồm độc tính cho con (nguy cơ gây dị tật thai và các độc tính khác), sự thay đổi về dược động học của thuốc trong thời kỳ mang thai, và độc tính của thuốc đối với người mẹ.

4.1.1. ĐỘC TÍNH CỦA THUỐC ARV ĐỐI VỚI THAI NHI VÀ TRẺ BÚ MẸ

Nguy cơ gây dị tật thai của các thuốc ARV được nghiên cứu trong giai đoạn tiền lâm sàng (trên mô hình động vật), và trong các thử nghiệm lâm sàng. Sau khi thuốc ARV được sử dụng trên thực tế, các dị tật ở trẻ sơ sinh và thai nhi có mẹ điều trị trong thời gian mang thai được thông báo và thống kê (Thống kê sử dụng thuốc ARV trong thời gian mang thai - Antiretroviral Pregnancy Registry và Nghiên cứu thuần tập HIV/AIDS Nhi - Pediatric HIV/AIDS Cohort Study - PHACS). Các yếu tố được phân tích bao gồm loại thuốc, tuổi thai khi mẹ tiếp xúc với thuốc (đặc biệt là ba tháng thai đầu), thời gian tiếp xúc, và loại dị tật. Tỷ lệ có dị tật ở trẻ hoặc thai nhi được so sánh với tỷ lệ trong quần thể chung để xác định nguy cơ cho từng loại thuốc.

Các phân tích thống kê cho thấy, tỷ lệ có dị tật bẩm sinh trong số các ca sinh sống ở phụ nữ có sử dụng thuốc ARV trong ba tháng đầu thai kỳ là 2,8%, tương đương với phụ nữ có sử dụng ARV trong 3 tháng giữa và cuối thai kỳ (2,8%) và với tỷ lệ chung trong cộng đồng. Việc sử dụng thuốc ARV trong ba tháng thai đầu ở mẹ không làm gia

tăng tỷ lệ dị tật bẩm sinh ở con.

Độc tính của các thuốc ARV đối với thai nhi của các nhóm thuốc ức chế ARV được trình bày trong bảng 4.1. Trong số các thuốc ARV, quan ngại lớn nhất về khả năng gây dị tật và độc tính lên thai nhi thuộc về các thuốc efavirenz và tenofovir.

Efavirenz: Sử dụng efavirenz trong nghiên cứu trên động vật linh trưởng cho thấy có nguy cơ efavirenz gây dị tật bẩm sinh hệ thần kinh ở thai nhi, bao gồm không có não, không có mắt hoặc mắt nhỏ, và hở hàm ếch. Một số thông báo về dị tật ở trẻ, bao gồm thoát vị màng não tủy, không có mắt đi kèm hở hàm ếch nặng, được cho là có liên quan tới việc sử dụng efavirenz ở mẹ. Tuy nhiên, Thống kê sử dụng thuốc ARV trong thời gian mang thai và một số phân tích cho thấy, chỉ có 2,3% trẻ sinh ra từ các phụ nữ sử dụng efavirenz trong ba tháng đầu thai kỳ có dị tật bẩm sinh, không khác biệt so với quần thể chung. Sử dụng efavirenz trong ba tháng thai đầu không thấy làm gia tăng nguy cơ dị tật bẩm sinh so với các trường hợp sử dụng các thuốc ARV khác.

Efavirenz hiện được Tổ chức Y tế Thế giới khuyến cáo sử dụng cho phụ nữ mang thai tất cả các giai đoạn thai như tất cả những người nhiễm HIV khác. Tại Hoa Kỳ, efavirenz được phân loại D (có bằng chứng gây dị dạng thai ở động vật thí nghiệm) và được khuyến cáo tránh sử dụng nếu bắt đầu điều trị ARV trong ba tháng thai đầu (thời kỳ hình thành cơ quan của bào thai), nếu có thể. Đối với những phụ nữ đang điều trị ARV có efavirenz và phát hiện có thai trong ba tháng đầu thai kỳ, efavirenz có thể tiếp tục được sử dụng nếu phác đồ ARV có hiệu quả và đạt được ức chế

virus. Khuyến cáo này dựa trên cơ sở ống thần kinh của bào thai thường đóng trong vòng 5-6 tuần đầu thai kỳ nhưng việc mang thai ít khi được phát hiện trong giai đoạn này, và việc thay đổi phác đồ điều trị có thể gây giảm hiệu quả điều trị của phác đồ ARV và tăng nguy cơ lây truyền HIV cho thai nhi.

Tenofovir: Tenofovir không gây dị dạng thai trong các nghiên cứu trên chuột và khỉ. Sử dụng tenofovir kéo dài ở động vật chưa trưởng thành dẫn đến các bất thường về xương và tình trạng này có thể phục hồi sau đó. Dữ liệu thống kê sử dụng thuốc ARV trong thời gian mang thai cho thấy tỷ lệ dị dạng bẩm sinh ở 1982 phụ nữ điều trị tenofovir trong ba tháng thai đầu là 2,3%, tương đương với tỷ lệ trong quần thể dân cư chung.

Các thuốc ARV được khuyến cáo cho người phụ nữ nhiễm HIV cho con bú tương tự như đối với tất cả người nhiễm HIV khác.

4.1.2. THAY ĐỔI DƯỢC ĐỘNG HỌC CỦA THUỐC ARV Ở PHỤ NỮ MANG THAI

Trong thời gian mang thai, trong cơ thể mẹ diễn ra một số thay đổi sinh lý như kéo dài thời gian tiêu hóa; tăng lượng nước và lượng mỡ, tăng cung lượng tim, tăng thể tích hô hấp, tăng tốc độ tưới máu của gan và thận; giảm nồng độ protein huyết tương; thay đổi trong vận chuyển và chuyển hóa thuốc trong các tế bào gan và ruột non. Những thay đổi này của người phụ nữ có thể ảnh hưởng đến dược động học của thuốc ARV trong thời gian mang thai. Sự dịch chuyển của thuốc qua nhau thai và tập trung thuốc trong cơ thể thai nhi và nhau thai, sự chuyển hóa thuốc của thai

nhi và nhau thai, và sự đào thải thuốc của bào thai cũng có thể ảnh hưởng đến dược động học của thuốc ở phụ nữ mang thai.

Các dữ liệu hiện có của các thuốc ARV cho thấy dược động học của các thuốc ức chế enzym sao chép ngược tương tự nucleosid và không có cấu trúc nucleosid ở phụ nữ mang thai cũng tương tự như người không mang thai; dược động học của các thuốc ức chế protease đa dạng hơn, một số thuốc có nồng độ giảm trong thời gian mang thai và cần điều chỉnh liều.

Các dữ liệu về thay đổi dược động học và chỉnh liều thuốc ARV ở phụ nữ mang thai được trình bày trong bảng 4.1.

Bảng 4.1. Độc tính của thuốc ARV đối với thai nhi và thay đổi dược động học của các thuốc ARV ở phụ nữ mang thai

Thuốc ARV	Độc tính với thai	Thay đổi dược động học trong thời gian mang thai	Điều chỉnh liều trong thời gian mang thai
<i>Nhóm NRTI</i>			
ABC	Không có bằng chứng về khả năng gây dị tật ở thai nhi	Không thay đổi nhiều	Không cần chỉnh liều
FTC	Không có bằng chứng về khả năng gây dị tật ở thai nhi	Không thay đổi nhiều	Không cần chỉnh liều
3TC	Không có bằng chứng về khả năng gây dị tật ở thai nhi	Không thay đổi nhiều	Không cần chỉnh liều

Thuốc ARV	Độc tính với thai	Thay đổi dược động học trong thời gian mang thai	Điều chỉnh liều trong thời gian mang thai
Nhóm NRTI			
TDF	Không có bằng chứng về khả năng gây dị tật ở thai nhi Dữ liệu còn mâu thuẫn về khả năng ảnh hưởng đến chiều cao của trẻ	Diện tích dưới đường cong thấp hơn trong ba tháng thai cuối nhưng nồng độ đáy vẫn đủ	Không cần chỉnh liều
AZT	Không có bằng chứng về khả năng gây dị tật ở thai nhi	Không thay đổi nhiều	Không cần chỉnh liều
Nhóm NNRTI			
EFV	Gây dị tật bẩm sinh hệ thần kinh ở động vật thực nghiệm; Một số báo cáo về dị tật ở trẻ có mẹ sử dụng EFV trong thời gian mang thai; Không thấy tăng nguy cơ dị tật bẩm sinh ở trẻ có mẹ sử dụng EFV trong thời gian mang thai trong các thống kê trên thực tế.	Diện tích dưới đường cong thấp hơn trong ba tháng thai cuối nhưng nồng độ đáy vẫn đủ	Không cần chỉnh liều

Thuốc ARV	Độc tính với thai	Thay đổi dược động học trong thời gian mang thai	Điều chỉnh liều trong thời gian mang thai
Nhóm NNRTI			
NVP	Không có bằng chứng về khả năng gây dị tật ở thai nhi	Không thay đổi nhiều	Không cần chỉnh liều
ETV	Chưa đủ dữ liệu đánh giá nguy cơ gây dị tật thai ở người; không có bằng chứng gây dị tật thai trong nghiên cứu trên chuột.	Các dữ liệu còn hạn chế cho thấy không có sự khác biệt với người không mang thai	Không đủ dữ liệu để khuyến cáo chỉnh liều
RPV	Chưa đủ dữ liệu đánh giá nguy cơ gây dị tật thai ở người; không có bằng chứng gây dị tật thai trong nghiên cứu trên chuột.	Không có dữ liệu về dược động học trong thời gian mang thai	Không đủ dữ liệu để khuyến cáo chỉnh liều
Nhóm PI			
LPV/r	Không có bằng chứng về khả năng gây dị tật ở thai nhi	Nồng độ giảm trong ba tháng giữa và ba tháng cuối thai kỳ	Không sử dụng liều một lần/ngày; xem xét tăng liều trong ba tháng thai thứ hai và ba tháng thai cuối

Thuốc ARV	Độc tính với thai	Thay đổi dược động học trong thời gian mang thai	Điều chỉnh liều trong thời gian mang thai
Nhóm PI			
ATV	Một số thử nghiệm lâm sàng phát hiện tăng bilirubin không gây bệnh lý ở trẻ sơ sinh	Nồng độ ATV giảm trong thời gian mang thai	Xem xét tăng liều ATV/RTV trong ba tháng thai thứ hai và ba tháng thai cuối.
DRV	Không có bằng chứng gây dị tật thai ở chuột hoặc thỏ. Không có bằng chứng gây dị tật thai ở người	Nồng độ giảm trong thời gian mang thai	Không dùng liều 1 lần/ngày, dùng liều hai lần/ngày và xem xét tăng liều
FPV	Chưa đủ dữ liệu đánh giá nguy cơ gây dị tật thai ở người; tăng nguy cơ gây sảy thai ở thỏ nhưng không tăng nguy cơ dị tật thai.	Diện tích dưới đường cong giảm nếu không có RTV tăng cường trong ba tháng cuối thai kỳ.	Điều trị phối hợp với liều nhỏ RTV
IDV	Không có bằng chứng gây dị tật thai.	Nồng độ giảm trong thời gian mang thai nếu không có RTV tăng cường.	Không khuyến cáo sử dụng IDV không có RTV tăng cường

Thuốc ARV	Độc tính với thai	Thay đổi dược động học trong thời gian mang thai	Điều chỉnh liều trong thời gian mang thai
Nhóm PI			
RTV	Không có bằng chứng gây dị tật thai khi sử dụng ở liều nhỏ với các thuốc PI khác.	Nồng độ giảm trong thời gian mang thai	Chỉ sử dụng liều thấp tăng cường với các thuốc PI khác; không cần chỉnh liều
SQV	Chưa đủ dữ liệu đánh giá nguy cơ gây dị tật thai ở người; không có bằng chứng gây dị tật thai trong nghiên cứu trên chuột và thỏ.	Nồng độ có thể giảm trong thời gian mang thai	Không cần chỉnh liều
TPV	Chưa đủ dữ liệu đánh giá nguy cơ gây dị tật thai ở người; không có bằng chứng gây dị tật thai trong nghiên cứu trên chuột và thỏ.	Dữ liệu về dược động học trong thời gian mang thai còn hạn chế	Không đủ dữ liệu để khuyến cáo chỉnh liều
Nhóm EI&FI			
ENF	Không có dữ liệu về nguy cơ gây dị tật thai.	Không có dữ liệu về dược động học trong thời gian mang thai	Không đủ dữ liệu để khuyến cáo chỉnh liều

Thuốc ARV	Độc tính với thai	Thay đổi dược động học trong thời gian mang thai	Điều chỉnh liều trong thời gian mang thai
Nhóm EI&FI			
MVC	Không có bằng chứng gây dị tật thai trong nghiên cứu trên chuột và thỏ.	Dữ liệu về dược động học trong thời gian mang thai còn hạn chế	Không đủ dữ liệu để khuyến cáo chỉnh liều
Nhóm INSTI			
DTG	Chưa đủ dữ liệu đánh giá nguy cơ gây dị tật thai ở người; không có bằng chứng gây dị tật thai trong nghiên cứu trên chuột và thỏ.	Không có dữ liệu về dược động học trong thời gian mang thai	Không đủ dữ liệu để khuyến cáo chỉnh liều
EVG/ COBI	Chưa đủ dữ liệu đánh giá nguy cơ gây dị tật thai ở người; không có bằng chứng gây dị tật thai trong nghiên cứu trên chuột và thỏ.	Không có dữ liệu về dược động học trong thời gian mang thai	Không đủ dữ liệu để khuyến cáo chỉnh liều

4.1.3. ĐỘC TÍNH CỦA CÁC THUỐC ARV ĐỐI VỚI PHỤ NỮ MANG THAI

Các thuốc NRTI nói chung dung nạp được tốt trong thời gian mang thai. Ảnh hưởng của các thuốc NRTI lên chức năng của ty lạp thể có thể gây bệnh lý thần kinh, bệnh lý cơ - cơ tim, viêm tụy, thoái hóa mỡ gan, và toan chuyển hóa. Các biểu hiện độc tính này cần được phân biệt với

hội chứng HELLP (tán huyết, tăng enzym gan, và giảm tiểu cầu) và hội chứng thoái hóa mỡ gan cấp ở phụ nữ mang thai. Một số trường hợp toan chuyển hóa cũng đã được thông báo ở phụ nữ mang thai sử dụng phối hợp didanosin và stavudin; phối hợp thuốc này không được khuyến cáo sử dụng cho người nhiễm HIV, bao gồm cả phụ nữ mang thai.

Trong số các thuốc NNRTI, nevirapin có nguy cơ gây độc tính với gan, cao hơn ở phụ nữ có $CD4 \geq 250$ tế bào/mm³ khi bắt đầu điều trị và người có men gan tăng trước điều trị; cần thận trọng khi sử dụng NVP ở phụ nữ mang thai.

Các thuốc ức chế protease có thể gây tăng đường máu hoặc tiểu đường, nhưng hiện chưa rõ nguy cơ có tăng lên trong thời gian mang thai. Saquinavir có thể kéo dài khoảng PR và QT nên không được khuyến cáo sử dụng cho phụ nữ mang thai; indinavir có thể gây sỏi thận và cũng không được khuyến cáo sử dụng ở phụ nữ mang thai. Cả atazanavir và indinavir đều có thể làm tăng bilirubin gián tiếp ở mẹ và có thể làm tăng nguy cơ tăng bilirubin ở trẻ sơ sinh; tuy nhiên, chưa có thông báo về tăng bilirubin bệnh lý ở trẻ sơ sinh.

Thuốc ức chế enzym tích hợp raltegravir tỏ ra an toàn trong thời gian mang thai và được ưu tiên sử dụng cho nhóm đối tượng này do tác dụng ức chế virus nhanh. Đã có báo cáo về tình trạng men gan tăng cao ở phụ nữ mang thai khi sử dụng raltegravir, có thể cần phải giám sát men gan khi sử dụng thuốc này. Hiện chưa có dữ liệu về tính an toàn của dolutegravir và elvitegravir khi sử dụng cho phụ nữ mang thai.

4.2. SỬ DỤNG THUỐC ĐIỀU TRỊ HIV Ở TRẺ EM

Điều trị ARV cho trẻ nhiễm HIV có hiệu quả ngăn ngừa tiến triển và tử vong do HIV, duy trì sự phát triển bình thường của trẻ về thể lực và trí tuệ. Trẻ nhiễm HIV từ mẹ trong thời kỳ chu sinh cần được điều trị ngay khi xác định nhiễm virus.

Các thuốc ARV hiện có trên thế giới được phép sử dụng ở trẻ em và các dạng thuốc cho trẻ em của các thuốc này được trình bày trong bảng 4.2. Danh mục các thuốc sử dụng cho trẻ em ngày càng được mở rộng khi có nhiều nghiên cứu và thử nghiệm lâm sàng được thực hiện ở trẻ em.

Các phác đồ ARV cho trẻ được lựa chọn theo lứa tuổi của trẻ, tính an toàn và kinh nghiệm sử dụng của các thuốc ở trẻ, nguy cơ kháng thuốc liên quan tới việc sử dụng thuốc trước đó của mẹ và của trẻ, các bệnh đồng hành, và các thuốc sử dụng đồng thời. Các thuốc ARV thường được lựa chọn là từ các nhóm NRTI, NNRTI và PI, một số trẻ có thể cần dùng đến các thuốc ức chế xâm nhập và ức chế tích hợp.

Bảng 4.2. Các thuốc ARV được sử dụng ở trẻ em

Thuốc ARV	Lứa tuổi được sử dụng	Dạng thuốc cho trẻ nhỏ
Nhóm NRTI		
ABC	Mọi lứa tuổi	Dung dịch uống 20 mg/ml
ddI	≥ 2 tuần	Bột pha uống; pha ở nồng độ 10 mg/ml
FTC	Mọi lứa tuổi	Dung dịch uống 10 mg/ml

Thuốc ARV	Lứa tuổi được sử dụng	Dạng thuốc cho trẻ nhỏ
Nhóm NRTI		
3TC	Mọi lứa tuổi	Dung dịch uống 10 mg/ml
TDF	> 2 tuổi	Bột pha uống
AZT	Mọi lứa tuổi	Siro 10 mg/ml
Nhóm NNRTI		
EFV	≥ 3 tuổi và cân nặng ≥ 10 kg	Viên nang có thể rắc lên thức ăn hoặc pha vào sữa công thức cho trẻ
NVP	Mọi lứa tuổi	Hỗn dịch 10 mg/ml
ETV	≥ 6 tuổi và cân nặng ≥ 16 kg	Không có
Nhóm PI		
LPV/r	Mọi lứa tuổi	Dung dịch uống 80/20 mg/ml
ATV	≥ 3 tháng và cân nặng ≥ 10 kg và < 25 kg	Bột pha uống
	≥ 6 tuổi và ≥ 15 kg	Không có
DRV	≥ 3 tuổi và cân nặng ≥ 10 kg	Hỗn dịch uống 100 mg/ml
FPV	≥ 4 tuần	Hỗn dịch uống 50 mg/ml
NFV	≥ 2 tuổi	Bột pha uống 50 mg/g
RTV	≥ 1 tháng	Dung dịch uống 80 mg/ml
TPV	≥ 2 tuổi	Dung dịch uống 100 mg/ml

Thuốc ARV	Lứa tuổi được sử dụng	Dạng thuốc cho trẻ nhỏ
Nhóm EI&FI		
ENF	≥ 6 tuổi	Không có
Nhóm INSTI		
RAL	≥ 2 tuổi	Viên nhai (100 mg và 25 mg)
	≥ 4 tuần và cân nặng từ 3 kg đến < 20 kg	Bột pha uống 20 mg/ml
DTG	≥ 12 tuổi và cân nặng ≥ 40 kg	Không có

4.2.1. CÁC LƯU Ý VỀ DƯỢC ĐỘNG HỌC CỦA THUỐC ARV Ở TRẺ EM

Dược động học của các thuốc ARV ở trẻ em thay đổi theo sự phát triển thể chất của trẻ về chiều cao, cân nặng, sự phát triển và hoàn thiện của các hệ cơ quan tham gia trong quá trình chuyển hóa và thải trừ thuốc.

Liều thuốc ARV cho trẻ được tính theo cân nặng hoặc diện tích bề mặt cơ thể, và chức năng gan và thận của trẻ. Các dữ liệu dược động học ở trẻ em cho thấy, các thuốc ARV có thể thải trừ nhanh hơn ở trẻ. Vì lý do này, nhiều thuốc ARV (như abacavir, emtricitabin, lamivudin, tenofovir, và một số thuốc PI) được dùng cho trẻ với liều cao hơn tính theo cân nặng hoặc diện tích bề mặt cơ thể so với người lớn.

Cách tính diện tích da của trẻ em:

$$\text{Diện tích da (m}^2\text{)} = \sqrt{\frac{\text{Chiều cao (cm)} \times \text{cân nặng (kg)}}{3600}}$$

Trẻ điều trị ARV phải được theo dõi liên tục các chỉ số cơ thể (cân nặng và chiều cao hoặc diện tích bề mặt cơ thể) để điều chỉnh liều ARV, tránh dùng liều thấp gây kháng thuốc và thất bại điều trị.

Chức năng thận và sử dụng thuốc ARV ở trẻ em

Mức lọc cầu thận của trẻ thấp sau khi sinh và tăng nhanh trong 6 tháng đầu đời, sau đó tăng dần và đạt mức lọc của người lớn ở lứa tuổi 1-2 năm, khi tương ứng với tỷ lệ diện tích bề mặt cơ thể chuẩn ở người lớn (1,73 m² da). Khi trẻ có suy thận, liều của một số thuốc ARV (như một số thuốc trong nhóm NRTI, đặc biệt là TDF) cần được điều chỉnh theo mức lọc cầu thận.

Mức lọc cầu thận ước tính (eGFR) cho trẻ em được tính theo công thức sau:

- Trẻ sơ sinh: $eGFR \text{ (ml/phút/1,73 m}^2 \text{ da)} = 30 \times 6 \text{ lần chiều cao (cm)/creatinin máu } (\mu\text{mol/l)}$
- Trẻ trên 1 tuổi: $eGFR \text{ (ml/phút/1,73 m}^2 \text{ da)} = 40 \times 6 \text{ lần chiều cao (cm)/creatinin máu } (\mu\text{mol/l)}$

Chức năng gan và sử dụng thuốc ARV ở trẻ em

Trẻ có dự trữ chuyển hóa của gan lớn và thường không cần phải điều chỉnh lựa chọn thuốc cũng như chỉnh liều khi có bệnh lý gan, trừ những trường hợp bệnh lý gan nặng như suy gan, vàng da nặng, sử dụng các thuốc có nguy cơ độc tính với gan.

4.2.2. ĐỘC TÍNH CỦA CÁC THUỐC ARV KHI SỬ DỤNG Ở TRẺ EM

Trẻ em, đặc biệt là trẻ sơ sinh và trong năm đầu đời, có sự nhạy cảm của các cơ quan đích đối với thuốc khác biệt

so với người lớn.

Các tác dụng không mong muốn và độc tính của các thuốc ARV đối với trẻ em đã được báo cáo bao gồm độc tính lên hệ thần kinh trung ương, tiêu hóa, gan, thận, xương; các rối loạn chuyển hóa, phản ứng quá mẫn. Các tác dụng không mong muốn/độc tính, các thuốc ARV liên quan, và các yếu tố nguy cơ được trình bày trong bảng 4.3.

Người chăm sóc cho trẻ phải được tư vấn về các tác dụng không mong muốn và độc tính của thuốc ARV trước khi bắt đầu điều trị; trẻ phải được theo dõi định kỳ về tác dụng không mong muốn và độc tính của thuốc để xử trí phù hợp.

Bảng 4.3. Các tác dụng không mong muốn và độc tính của các thuốc ARV ở trẻ em

Tác dụng không mong muốn/độc tính	Thuốc ARV liên quan	Các yếu tố nguy cơ
Ức chế thần kinh trung ương kèm rối loạn hô hấp và tuần hoàn	Dung dịch uống LPV/r (chứa ethanol và propylene glycol)	Sinh non Cân nặng khi sinh thấp <14 ngày tuổi
Chóng mặt, buồn ngủ, co giật, loạn thần, trầm cảm	EFV, RAL, RPV	Nồng độ EFV, RAL cao Tiền sử bệnh tâm thần hoặc sử dụng các thuốc hưng cảm
Rối loạn lipid máu (tăng LDL, TC, TG)	Các thuốc PI NRTI: d4T NNRTI: EFV	Nhiễm HIV giai đoạn muộn Chế độ ăn nhiều chất béo, cholesterol Béo phì, ít vận động

Tác dụng có hại/ độc tính	Thuốc ARV liên quan	Các yếu tố nguy cơ
Buồn nôn, nôn	AZT và các thuốc PI, có thể với tất cả thuốc ARV	Giai đoạn đầu điều trị
Tiêu chảy	Các thuốc PI, ddI có chất đệm	Không rõ yếu tố nguy cơ
Viêm tụy	ddI, các thuốc PI (hiếm)	Sử dụng đồng thời các thuốc có nguy cơ gây viêm tụy
Thiếu máu Giảm bạch cầu hạt	AZT	Sinh non, mẹ sử dụng AZT trong thời gian mang thai Bệnh lý hemoglobin bẩm sinh Điều trị đồng thời các thuốc ức chế tủy xương
Độc tính với gan	Tất cả các thuốc ARV, đặc biệt là NVP và TPV	Đồng nhiễm HBV, HCV Sử dụng đồng thời các thuốc có độc tính với gan
Kháng insulin Tăng đường máu Tiểu đường	Các thuốc NRTI: d4T, ddI, AZT Một số thuốc PI: IDV, LPV/r, hiếm hơn - ATV, ATV/r, DRV/r, TPV/r	Rối loạn lipid máu Các hội chứng chuyển hóa Tiền sử đái tháo đường trong gia đình BMI cao

Tác dụng có hại/ độc tính	Thuốc ARV liên quan	Các yếu tố nguy cơ
Rối loạn chức năng thận (tăng creatinin máu, protein niệu, tăng phosphat máu; hiếm-suy thận, hội chứng Fanconi)	TDF	>6 tuổi Nhiễm HIV giai đoạn muộn Sử dụng đồng thời ddI hoặc PI (LPV/r), bệnh lý thận sẵn có Điều trị TDF kéo dài
Thiếu sản xương và loãng xương	TDF d4T PI (LPV/r)	Nhiễm HIV kéo dài và nặng Chậm lớn, chậm trưởng thành BMI thấp Loạn dưỡng lipid Điều trị corticoid
Phát ban	Tất cả các thuốc ARV, thường gặp - NVP, EFV, ETR, FPV, ATV, FTC; hiếm gặp - ABC, DRV, TPV, TDF	Tính nhạy cảm di truyền
Phản ứng quá mẫn hệ thống	ABC	Type HLA-B*5701

4.2.3. DUNG NẠP THUỐC VÀ TUÂN THỦ ĐIỀU TRỊ Ở TRẺ EM

Trẻ em, đặc biệt là trẻ bé, phụ thuộc hoàn toàn vào người lớn trong việc uống thuốc; trẻ không thể nuốt được cả viên thuốc. Lựa chọn điều trị ARV ở trẻ em cần phải tính đến các vấn đề có thể ảnh hưởng tới tuân thủ điều trị như sự sẵn có của dạng thuốc cho trẻ nhỏ, vị của thuốc, tần suất sử dụng trong ngày.

Các thuốc ARV thường được sử dụng ở trẻ em bao gồm các thuốc NRTI (AZT, 3TC, FTC, ABC), các thuốc NNRTI (NVP, EFV), các thuốc PI (LPV/r) trong các phối hợp khác nhau; TDF và ATV được sử dụng ở trẻ lớn hơn, và ddI được chỉ định như thuốc NRTI thay thế trong một số trường hợp. Nhiều thuốc có ở dạng dịch hoặc bột pha uống để sử dụng cho trẻ nhỏ (ABC, FTC, AZT, TDF, NVP, LPV/r, ATV, v.v..., xem Bảng 4.2). Nói chung, các thuốc ARV được dung nạp tốt ở trẻ. Trẻ dưới 5 tuổi ưa thích thuốc dạng lỏng hơn dạng viên; có thể sử dụng xy lanh để định lượng thuốc và như một công cụ cho trẻ uống thuốc. Có thể cho trẻ thức ăn hoặc đồ uống yêu thích sau khi uống thuốc để làm giảm vị khó chịu của thuốc; không nên trộn thuốc với thức ăn hoặc sữa của trẻ. Khó sử dụng nhất ở trẻ là LPV/r dạng siro chứa ethanol và propylene glycol có vị cay, khó có thể che dấu bằng thức ăn hoặc đồ uống.

Người chăm sóc trẻ cần được hướng dẫn cặn kẽ cách cho trẻ uống thuốc lúc bắt đầu điều trị. Sau khi trẻ bắt đầu điều trị, cần đánh giá định kỳ khả năng dung nạp thuốc và sự tuân thủ của trẻ; tư vấn tăng cường nếu trẻ gặp khó khăn trong tuân thủ điều trị.

4.3. SỬ DỤNG THUỐC ĐIỀU TRỊ HIV Ở BỆNH NHÂN HIV MẮC LAO

Người nhiễm HIV có nguy cơ cao bị mắc và tử vong do lao. Người nhiễm HIV được xác định mắc lao cần được điều trị lao và ARV để hạn chế bệnh tật và tử vong do cả bệnh lao và HIV. Trong điều trị các thuốc chống lao và ARV, cần lưu ý đặc biệt về thời điểm điều trị, tương tác

thuốc, và độc tính chằng chéo của cả hai loại thuốc.

Người bệnh lao/HIV mới được phát hiện cần được bắt đầu điều trị thuốc chống lao trước để giảm thiểu nguy cơ tử vong do lao. Điều trị thuốc ARV được bắt đầu trong vòng 2 - 8 tuần sau khi bắt đầu điều trị lao để giảm bệnh tật và tử vong do HIV. Trong điều trị đồng thời thuốc lao và thuốc ARV, cần xem xét tương tác thuốc và các độc tính chằng chéo giữa hai loại thuốc.

4.3.1. TƯƠNG TÁC THUỐC ARV VÀ THUỐC CHỐNG LAO

Rifampicin là thành phần quan trọng trong phác đồ điều trị lao. Tuy nhiên, rifampicin là thuốc kích ứng mạnh hệ enzym CYP450 và uridin diphosphat gluconyltransferase (UGT) 1A1 trong gan, làm tăng chuyển hóa của nhiều thuốc ARV khi dùng đồng thời và giảm nồng độ của các thuốc này.

Các thuốc nhóm NRTI không tương tác với rifampicin và vẫn có thể sử dụng bình thường ở người điều trị đồng thời thuốc lao và ARV. Trong nhóm NNRTI, rifampicin làm giảm nồng độ của tất cả các thuốc trong nhóm, giảm nhiều hơn đối với NVP và ít hơn đối với EFV. Mặc dù vậy, các nghiên cứu quan sát cho thấy, hiệu quả ức chế HIV và đáp ứng tốt về miễn dịch học và lâm sàng vẫn có thể đạt được khi sử dụng EFV ở liều thông thường, và ít hơn, khi sử dụng NVP đồng thời với rifampicin. Trong thực tế lâm sàng, người bệnh lao/HIV điều trị thuốc chống lao có rifampicin vẫn có thể sử dụng phác đồ có EFV; trong trường hợp không thể sử dụng EFV (như trẻ dưới 3 tuổi), vẫn có thể chỉ định NVP nhưng cần đảm bảo liều tối đa

theo cân nặng/m² da, hoặc thay thuốc NNRTI trong phác đồ ARV bằng một thuốc NRTI phù hợp và chuyển lại phác đồ có thuốc NNRTI khi điều trị lao có rifampicin kết thúc.

Các thuốc nhóm PI, maraviroc (MVC) và raltegravir (RAL) cũng bị chuyển hóa nhanh và giảm nồng độ khi dùng đồng thời với rifampicin. Nếu có thể, tránh sử dụng các thuốc PI đồng thời với rifampicin. Trong trường hợp phải điều trị đồng thời với rifampicin, cần điều chỉnh liều thuốc PI chính hoặc ritonavir để bảo đảm nồng độ ức chế virus của phác đồ (ví dụ, khi điều trị đồng thời lopinavir/ritonavir - LPV/r - với rifampicin, cần tăng liều RTV lên tương đương với liều LPV hoặc tăng gấp đôi liều LPV/r để đảm bảo hiệu lực ức chế HIV). MVC và RAL không cần phải chỉnh liều khi dùng đồng thời với rifampicin.

4.3.2. ĐỘC TÍNH CỦA CÁC THUỐC LAO VÀ THUỐC ARV

Các thuốc điều trị lao và các thuốc ARV có nhiều độc tính giống nhau và chồng chéo nhau khi điều trị đồng thời. Phát ban và sốt có thể xuất hiện khi điều trị streptomycin, rifampicin và khi điều trị ARV nhóm NNRTI (như NVP, EFV); ngộ độc gan có thể gặp khi điều trị rifampicin, INH và các thuốc nhóm NNRTI, đặc biệt ở người bệnh đồng nhiễm viêm gan virus B, C.

Để hạn chế tình trạng xảy ra tác dụng không mong muốn và độc tính chồng chéo, gây khó khăn cho việc xác định thuốc liên quan và xử lý tác dụng không mong muốn, không nên bắt đầu các thuốc có thể gây ngộ độc trên cùng một thời điểm. Các thuốc lao được bắt đầu trước và các thuốc ARV được bắt đầu sau khi người bệnh qua giai đoạn

cấp và đã dung nạp được các thuốc lao, thường là sau 2 tuần điều trị. Người nhiễm HIV cũng cần được sàng lọc viêm gan virus B, C trước khi điều trị ARV, điều trị lao. Người bệnh điều trị đồng thời thuốc lao và thuốc ARV có nguy cơ gây ngộ độc gan cần được theo dõi các dấu hiệu dị ứng, ngộ độc gan và theo dõi định kỳ chức năng gan, điều chỉnh phác đồ điều trị khi có dị ứng hoặc ngộ độc gan.

4.4. SỬ DỤNG THUỐC ĐIỀU TRỊ HIV Ở BỆNH NHÂN SUY GAN VÀ ĐỒNG NHIỄM HBV, HCV

Rất nhiều thuốc ARV được chuyển hóa tại gan (các thuốc NNRTI, thuốc PI) và các bệnh lý gan có thể ảnh hưởng tới lựa chọn thuốc điều trị ở người nhiễm HIV.

Người nhiễm HIV có thể có các bệnh lý gan do các nhiễm trùng cơ hội, do đồng nhiễm virus viêm gan B hoặc virus viêm gan C; do các bệnh đồng thời (lạm dụng rượu); do sử dụng đồng thời các thuốc có cùng độc tính lên gan (thuốc điều trị lao, thuốc kháng nấm gốc azol); và do các bệnh lý gan tiềm tàng khác.

Các bệnh lý gan có thể ảnh hưởng đến chuyển hóa thuốc ARV tại gan, gây giảm protein máu và thay đổi dược động học của các thuốc ARV và làm tăng nguy cơ độc tính đối với gan.

Người nhiễm HIV cần được sàng lọc và đánh giá tình trạng bệnh lý gan khi chuẩn bị điều trị ARV, nhất là tình trạng đồng nhiễm HBV và HCV, tư vấn không dùng rượu bia. Bệnh nhân có bệnh gan mạn tính nên được đánh giá giai đoạn xơ gan theo thang điểm Child-Pugh (bảng 4.4).

Bảng 4.4. Bảng tính điểm xơ gan theo Child-Pugh

Chỉ số/Biểu hiện lâm sàng	1 điểm	2 điểm	3 điểm
Bilirubin toàn phần	< 35 μ mol/l	< 35 μ mol/l	< 35 μ mol/l
Albumin huyết thanh	> 35 g/l	> 35 g/l	> 35 g/l
Thời gian prothrombin	> 50 %	> 50 %	> 50 %
Cổ trướng	không	kín đáo	vừa phải
Bệnh não gan	không	lú lẫn	hôn mê

Điểm Child - Pugh là tổng số điểm của người bệnh tính theo từng chỉ số.

Người nhiễm HBV có các bệnh lý gan nặng cần được điều trị ARV sớm để giảm nguy cơ tiến triển viêm gan nặng, xơ gan và ung thư gan. HBV bị ức chế hiệu quả khi bệnh nhân sử dụng phác đồ ARV có TDF và 3TC/FTC. Viêm gan và xơ gan do đồng nhiễm HBV, HCV sẽ tiến triển tốt hơn khi người bệnh được điều trị ARV. Không điều trị HBV đơn độc bằng TDF hoặc 3TC ở người nhiễm HBV và HIV do phác đồ không đủ mạnh với HIV và virus sẽ nhanh chóng kháng lại với các thuốc này.

Người đồng nhiễm HIV và HCV có nguy cơ tiến triển tới viêm gan mạn và xơ gan cao hơn người nhiễm HCV đơn độc. Viêm gan C có thể điều trị bằng một số phối hợp thuốc uống (ribavirin, các thuốc ức chế protease) và thuốc tiêm (peg-interferon). Cần lưu ý tình trạng miễn dịch của bệnh nhân (số tế bào CD4) khi điều trị viêm gan C ở người nhiễm HIV do người bệnh đáp ứng tốt nhất khi CD4 > 200 tế bào/mm³. Ribavirin, boceprevir và telaprevir có thể gây

thiếu máu nặng khi điều trị đồng thời với zidovudin; không khuyến cáo sử dụng đồng thời các thuốc này. Peg-interferon thường gây giảm bạch cầu và CD4 khi điều trị ở người nhiễm HIV. Một số thuốc PI điều trị HIV có thể tương tác với các thuốc PI điều trị viêm gan C, và có thể không được sử dụng đồng thời. Ledipasvir và sofosbuvir khi sử dụng đồng thời với TDF và một thuốc PI có ritonavir hoặc cobicistat có thể làm tăng nồng độ của TDF và tăng nguy cơ suy thận; cần cân nhắc thay đổi điều trị HCV hoặc thay thuốc ARV khác ở người bệnh có nguy cơ suy thận; nếu phải dùng đồng thời, theo dõi chặt chẽ chức năng thận.

Liều của một số thuốc ARV cần được điều chỉnh khi điều trị ở người nhiễm HIV có rối loạn chức năng gan (bảng 4.5).

Bảng 4.5. Điều chỉnh liều thuốc ARV ở bệnh nhân có rối loạn chức năng gan

Thuốc ARV	Điều chỉnh liều	Thuốc ARV	Điều chỉnh liều
<i>Các thuốc NRTI</i>		<i>Các thuốc PI</i>	
ABC	Điểm Child-Pugh 5-6: 200 mg x 2 lần/ngày	ATV	Điểm Child-Pugh 7-9: 300 mg một lần mỗi ngày
	Điểm Child-Pugh >6: chống chỉ định		Điểm Child-Pugh >9: không khuyến cáo
ddI	Chống chỉ định		Không khuyến cáo RTV tăng cường ở người có điểm Child-Pugh >7
	Nếu sử dụng: không chỉnh liều		

Thuốc ARV	Điều chỉnh liều	Thuốc ARV	Điều chỉnh liều
Các thuốc NRTI		Các thuốc PI	
d4T	Chống chỉ định	DRV	Rối loạn chức năng gan nhẹ đến vừa: Không chỉnh liều Rối loạn chức năng gan nặng: Không khuyến cáo
	Nếu sử dụng: Không chỉnh liều		
FTC	Không chỉnh liều		
3TC	Không chỉnh liều	FPV	Người chưa sử dụng PI: Điểm Child-Pugh 5-9: 700 mg 2 lần/ngày Điểm Child-Pugh 10-15: 350 mg 2 lần/ngày Người đã điều trị PI: Điểm Child-Pugh 5-6: 700 mg 2 lần/ngày + RTV 100 mg/ngày Điểm Child-Pugh 7-9: 450 mg + RTV 100 mg/ngày Điểm Child-Pugh 10-15: 300 mg 2 lần/ngày + RTV 100 mg/ngày
TDF	Không chỉnh liều		
TDF/F TC	Không chỉnh liều		
AZT	Child-Pugh >9: Giảm 50% liều hoặc tăng gấp đôi thời gian giữa các liều	Các thuốc NNRTI	
EFV	Không chỉnh liều, sử dụng thận trọng ở người có rối loạn chức năng gan		
ETV	Child-Pugh <10: Không chỉnh liều		
NVP	Child-Pugh >6: Chống chỉ định		
Thuốc ức chế hòa màng (FI)			
ENF	Không chỉnh liều		

Thuốc ARV	Điều chỉnh liều	Thuốc ARV	Điều chỉnh liều
<i>Các thuốc NRTI</i>		<i>Các thuốc PI</i>	
<i>Thuốc ức chế xâm nhập (EI)</i>		LPV/r	Không khuyến cáo chỉnh liều; sử dụng thận trọng ở người có bệnh lý gan
MVC	Không có khuyến cáo liều; nồng độ có thể tăng ở người có rối loạn chức năng gan		
<i>Thuốc INSTI</i>		NFV	Suy gan nhẹ: Không chỉnh liều Suy gan vừa đến nặng: Không khuyến cáo
RAL	Không chỉnh liều		
		SQV	Sử dụng thận trọng ở người có bệnh lý gan
		TPV	Điểm Child-Pugh <7: Sử dụng thận trọng

4.5. SỬ DỤNG THUỐC ĐIỀU TRỊ HIV Ở BỆNH NHÂN SUY THẬN

Nhiều thuốc ARV được thải trừ qua thận (các thuốc NRTI: AZT, TDF, 3TC, FTC), một số thuốc ARV có độc tính với thận (TDF). Chức năng thận suy giảm có thể làm giảm thải trừ thuốc ra khỏi cơ thể và nồng độ thuốc tăng có thể gây độc tính. Lựa chọn phác đồ điều trị và liều điều trị của các thuốc ARV cần được xem xét cùng với chức năng thận ở người nhiễm. Các thuốc có độc tính với thận cần tránh sử dụng ở người có bệnh lý thận do hậu quả của độc

tính thận thường nặng nề hơn khi dự trữ thận đã bị suy giảm. Liều của các thuốc thải trừ qua thận cần được điều chỉnh tương ứng với mức độ nặng của bệnh lý thận.

Phần lớn người nhiễm HIV có chức năng thận bình thường theo mức creatinin và không cần điều chỉnh lựa chọn thuốc ARV hoặc chỉnh liều thuốc khi điều trị. Một số người nhiễm HIV có thể có bệnh lý thận liên quan tới nhiễm HIV tiến triển (bệnh lý giai đoạn lâm sàng 4) hoặc có chức năng thận suy giảm do các yếu tố như tuổi cao, tiểu đường, bệnh lý tim mạch kèm theo.

Chức năng thận thường được đánh giá qua mức lọc cầu thận ước tính (estimated glomerular filtration rate - eGFR), thể hiện bằng ml/phút. Mức lọc cầu thận được tính theo một số công thức như MDRD (công thức từ nghiên cứu Điều chỉnh chế độ ăn trong Bệnh lý thận), theo độ thanh thải creatinin (theo lượng creatinin thải theo nước tiểu trong 24 giờ) và công thức Cockcroft - Gault.

Công thức tính mức lọc cầu thận Cockcroft-Gault (CG)

$$eGFR = \frac{(140 - \text{tuổi}) \times (\text{cân nặng theo kg}) \times 0.85 \text{ (nếu là nữ)}}{(72 \times \text{Creatinin huyết thanh tính bằng mg\%})}$$

Quy đổi creatinin huyết thanh: 1 mg% = 88,4 μ mol/l.

Người nhiễm HIV cần được sàng lọc các bệnh lý thận và đánh giá chức năng thận trước khi điều trị ARV với các thuốc được thải trừ qua thận. Người có bệnh lý thận liên quan đến HIV có chỉ định điều trị ARV sớm và bệnh lý thận thường tiến triển tốt khi điều trị. Liều của các thuốc thải trừ qua thận cần được điều chỉnh theo mức lọc cầu thận ở người có bệnh lý thận; các thuốc có độc tính với thận cần được tránh dùng ở bệnh nhân suy thận (như TDF).

Chức năng thận cũng cần được theo dõi trong quá trình điều trị, đặc biệt là khi sử dụng thuốc có độc tính với thận (như TDF); điều chỉnh liều thuốc ARV nếu cần khi chức năng thận suy giảm trong quá trình điều trị (bảng 4.6).

Bảng 4.6. Điều chỉnh liều các thuốc ARV ở bệnh nhân suy thận

		eGFR (ml/phút)				Lọc thận
		≥ 50	30-49	10-29	<10	
Thuốc NRTI						
ABC	300mg x 2 lần/ngày	Không chỉnh liều	Không chỉnh liều	Không chỉnh liều	Không chỉnh liều	
ddI	≥ 60 kg	400 mg /24h	200 mg /24h	150mg /24h	60 kg: 100 mg/24h	
	< 60 kg	250 mg /24h	125 mg /24h	100 mg /24h	< 60 kg: 75 mg/24h	
d4T	> 60 kg	30 mg /12h	15 mg /12h	15 mg /12h	15 mg /12h	15 mg /24h sau lọc thận
	< 60 kg	40 mg /12h	20 mg /12h	20 mg /12h	20 mg /12h	20 mg /12h sau lọc thận
FTC		200 mg /24h	200 mg /48h	200 mg /72h	200 mg /96h	200 mg /96h

	eGFR (ml/phút)				Lọc thận
	≥ 50	30-49	10-29	<10	
Thuốc NRTI					
TDF	300 mg /24h	200 mg /48h	Không khuyến cáo		300 mg/7 ngày sau khi chạy thận
			300 mg /72-96h nếu không có thuốc thay thế	300 mg /72h nếu không có thuốc thay thế	
AZT	300 mg /12h	Không cần chỉnh liều		100 mg /mỗi 8h	100 mg /mỗi 8h
Các thuốc NNRTI					
EFV	600 mg /24h		Không cần chỉnh liều		
ETV	200 mg /12h		Không cần chỉnh liều		
NVP	200 mg /12h		Không cần chỉnh liều		
Các thuốc PI					
ATV/r	300/100 mg/24h		Không cần chỉnh liều		
DRV/r	800/100 mg/24h 600/100 mg/12h		Không cần chỉnh liều		
FPV/r	700/100 mg/12h		Không cần chỉnh liều		
LPV/r	400/100 mg/12h		Không cần chỉnh liều		
SQV/r	1000/100 mg/12h		Không cần chỉnh liều		
TPR/r	500/200 mg/12h		Không cần chỉnh liều		

	eGFR (ml/phút)				Lọc thận
	≥ 50	30-49	10-29	<10	
<i>Các thuốc ARV khác</i>					
RAL	400 mg/12h		Không cần chỉnh liều		
TDF/FTC/EVG/COBI	Không sử dụng nếu eGFR < 70 ml/phút		Dừng nếu eGFR < 50 ml/phút		
MVC: không dùng kèm thuốc ức chế CYP3A4	300 mg/12h		Không cần chỉnh liều		
MVC: dùng kèm thuốc ức chế CYP3A4	Nếu eGFR < 80 ml/phút: 150 mg/24h; liều 150 mg/12h nếu dùng kèm FPV/r				

PHẦN 5

XỬ TRÍ TÁC DỤNG KHÔNG MONG MUỐN CỦA THUỐC ĐIỀU TRỊ HIV/AIDS

Các tác dụng không mong muốn (ADR) của thuốc ARV có thể xuất hiện sớm ngay sau khi bắt đầu điều trị như phản ứng quá mẫn, phát ban, viêm gan cấp, đau đầu..., nhưng cũng có thể xuất hiện sau nhiều tháng điều trị như thiếu máu, hoặc sau điều trị một thời gian dài như loạn dưỡng mỡ, bệnh thần kinh ngoại biên, nhiễm toan chuyển hóa lactic... Mặc dù tỉ lệ gặp các ADR là vào khoảng dưới 10% số người bệnh được điều trị qua các thử nghiệm lâm sàng nhưng đây là nguyên nhân phổ biến nhất dẫn đến phải chuyển đổi, ngừng điều trị và kém tuân thủ điều trị. Tư vấn về các ADR của thuốc điều trị HIV là cần thiết để người bệnh yên tâm điều trị, duy trì được sự tuân thủ tối ưu và có thể giúp phát hiện sớm các ADR để xử trí kịp thời.

5.1. YẾU TỐ NGUY CƠ

Giới: So với nam giới thì phụ nữ, nhất là những người có số lượng CD4 > 250 tế bào/mm³ dễ bị hội chứng Stevens-Johnson, phát ban và ngộ độc gan do NVP và nhiễm toan chuyển hóa lactic do các thuốc NRTI.

Tình trạng bệnh HIV: bệnh nhân có CD4 cao (> 250 tế bào/mm³ ở nữ và > 400 tế bào/mm³ ở nam) dễ bị phát ban và ngộ độc gan do NVP. Bệnh nhân nhiễm HIV tiến triển dễ bị ức chế tủy xương do AZT.

Dùng đồng thời các thuốc có chung độc tính và làm gia tăng thêm độc tính: ức chế tùy xương do AZT dễ xuất hiện khi dùng đồng thời thuốc có nguy cơ gây ức chế tùy xương như co-trimoxazol, ganciclovir hoặc thuốc gây huyết tán như ribavirin.

Các bệnh kèm theo làm tăng nguy cơ bùng phát ADR: ví dụ nghiện rượu hoặc đồng nhiễm viêm gan virus làm tăng nguy cơ ngộ độc gan.

Tương tác thuốc có thể làm tăng ngộ độc thuốc: ví dụ tương tác do sử dụng đồng thời các thuốc statin và thuốc ức chế protease.

Yếu tố di truyền: những bệnh nhân có HLA-B*5701 dương tính có nguy cơ cao nhất bị phản ứng quá mẫn với ABC.

Tiền sử dị ứng, nhất là những trường hợp đã dị ứng với một loại thuốc khác.

5.2. NHỮNG ADR THƯỜNG GẶP

Những ADR của thuốc ARV được thu thập qua các thử nghiệm lâm sàng và trong quá trình sử dụng thuốc, bao gồm cả các thống kê nghiên cứu và các chương trình giám sát phản ứng bất lợi của thuốc. Tỷ lệ gặp các ADR khác nhau tùy theo các thống kê, nhưng những ADR hay gặp nhất thường là nhẹ và tự hết như buồn nôn, nôn, tiêu chảy, đau đầu, mệt mỏi, rối loạn giấc ngủ. Các ADR thường gặp khác bao gồm phát ban do NVP, ức chế tùy xương (thiếu máu, giảm bạch cầu trung tính) do AZT, độc tính trên hệ thần kinh trung ương do EFV, tăng men gan và viêm gan cấp do các thuốc NNRTI, loạn dưỡng mỡ, bệnh thần kinh

ngoại biên do các thuốc NRTI, ảnh hưởng trên thận của TDF, phản ứng quá mẫn với ABC. Mặc dù phổ các ADR của thuốc ARV hết sức đa dạng nhưng việc bắt đầu điều trị ARV không nhất thiết đòi hỏi phải có xét nghiệm để theo dõi ADR mà có thể chỉ cần theo dõi dựa trên triệu chứng lâm sàng trước khi quyết định khẳng định bằng xét nghiệm. Bảng 5.1 giới thiệu liên quan giữa các ADR và các thuốc/nhóm thuốc ARV.

5.3. TƯ VẤN VỀ CÁC ADR

Trước khi bắt đầu điều trị ARV, người bệnh và người hỗ trợ điều trị hoặc người chăm sóc trẻ nhiễm HIV cần phải được tư vấn đầy đủ về những ADR có thể gặp phải trong quá trình điều trị cũng như yêu cầu về theo dõi và tái khám. Nội dung tư vấn cần đảm bảo cung cấp đủ thông tin về:

Những ADR nào có thể gặp, những yếu tố nào khiến cho dễ xảy ra các ADR. Các ADR của các thuốc ARV thường dùng và yêu cầu theo dõi được trình bày trong bảng 5.2.

Cách liên hệ với cơ sở điều trị ARV nếu có ADR xảy ra.

Khi nào cần quay lại khám tại cơ sở điều trị ARV.

Thực tế là hầu hết các ADR xảy ra ở mức độ nhẹ và có thể tự mất đi mà không cần can thiệp xử trí.

Bảng 5.1. Các ADR và các thuốc/nhóm thuốc ARV

ADR	Nhóm NRTI	Nhóm NNRTI	Nhóm PI	Nhóm INSTI	Nhóm EI
Ảnh hưởng gan	Phần lớn các NRTI có ảnh hưởng Gan nhiễm mỡ hay gặp nhất với AZT, d4T và ddI ddI : Phơi nhiễm kéo dài liên quan tăng áp tĩnh mạch cửa, phình tĩnh mạch thực quản không do xơ gan. Con bùng phát: Bệnh nhân đồng nhiễm HIV/HBV có thể bị con bùng phát viêm gan nặng khi ngừng TDF, 3TC hay FTC hoặc khi xuất hiện đề kháng HBV.	Hay gặp với NVP hơn các NNRTI khác NVP : Ngộ độc gan nặng kèm theo phát ban và quá mẫn. Việc tăng liều NVP sau 2 tuần có thể giúp giảm nguy cơ. Nguy cơ tăng cao ở phụ nữ có số lượng CD4 trước điều trị > 250 tế bào/mm ³ và nam giới có số lượng CD4 trước điều trị > 400 tế bào/mm ³ . Không bao giờ dùng NVP để dự phòng sau phơi nhiễm hoặc dùng ở bệnh nhân suy gan (Child-Pugh B hoặc C).	Tất cả các PI : Viêm gan do thuốc và bệnh gan mất bù; tần suất cao nhất với TPV/r . ATV : Vàng da do tăng bilirubin gián tiếp TPV/r : Chống chỉ định ở bệnh nhân suy gan (Child-Pugh B hoặc C)		MVC : Ngộ độc gan có hoặc không có phát ban hay phản ứng quá mẫn

ADR	Nhóm NRTI	Nhóm NNRTI	Nhóm PI	Nhóm INSTI	Nhóm EI
<p>Ảnh hưởng hệ thần kinh/tâm thần</p>	<p>Bệnh thần kinh ngoại vi: d4T > ddI (có thể không hồi phục). d4T: Liên quan đến tình trạng yếu thần kinh cơ tiến triển nhanh lan lên giống hội chứng Guillain-Barré (hiếm)</p>	<p>EFV: Lơ mơ, mất ngủ, mơ bất thường, chóng mặt, mất tập trung, trầm cảm, loạn thần và ý nghĩ tự tử. Các triệu chứng thường hết hoặc giảm sau 2-4 tuần. Dùng thuốc khi đi ngủ có thể giúp giảm triệu chứng. Các nguy cơ bao gồm bệnh tâm thần, dùng đồng thời các thuốc có tác dụng thần kinh tâm thần và tăng nồng độ EFV do các yếu tố di truyền hoặc tăng hấp thu cùng thức ăn. Có liên quan giữa EFV và ý nghĩ tự tử, tự tử và có gắng tự tử (nhất là ở bệnh nhân trẻ và những người có tiền sử bệnh tâm thần hoặc lạm dụng nghiện chất).</p>		<p>Tất cả các INSTI: Mất ngủ RAL: Trầm cảm và ý nghĩ tự tử (ít gặp)</p>	

ADR	Nhóm NRTI	Nhóm NNRTI	Nhóm PI	Nhóm INSTI	Nhóm EI
<p>Ảnh hưởng mật độ xương</p>	<p>TDF: Giảm mật độ xương nhiều hơn các NRTI khác Thừa xương liên quan đến bệnh lý ống lượn gần của thận</p>	<p>Thấy giảm mật độ xương khi điều trị bất kì phác đồ ARV nào</p>			
<p>Ảnh hưởng tiêu hóa</p>	<p>Buồn nôn và nôn: ddl và AZT > các NRTI khác Viêm tụy: ddl</p>		<p>Không dung nạp đường tiêu hóa (tiêu chảy, buồn nôn, nôn) Tiêu chảy: Hay gặp với LPV/r hơn so với DRV/r và ATV/r.</p>		

ADR	Nhóm NRTI	Nhóm NNRTI	Nhóm PI	Nhóm INSTI	Nhóm EI
Ảnh hưởng thận/sỏi thận	<p>TDF: Tăng creatinin huyết thanh, protein niệu, giảm phosphat máu, mất phosphat đường tiết niệu, đường niệu, giảm kali máu, nhiễm toan chuyển hóa không có khoảng trống anion.</p> <p>Dùng cùng PI làm tăng nguy cơ.</p>		<p>ATV và LPV/r: Tăng nguy cơ bệnh thận mạn tính.</p> <p>ATV: Hình thành sỏi, tinh thể; bù đủ dịch có thể làm giảm nguy cơ.</p>	<p>COBI (trong EVG/c/TDF/FTC) và DTG: Ưu chế bài tiết creatinin mà không làm giảm chức năng tiểu cầu thận.</p>	
Bệnh cơ/tăng CPK	<p>AZT: Bệnh cơ</p>			<p>RAL: Tăng CPK, yếu cơ và tiêu cơ vân</p>	

ADR	Nhóm NRTI	Nhóm NNRTI	Nhóm PI	Nhóm INSTI	Nhóm EI
Bệnh tim mạch	ABC và ddI : Tăng nguy cơ nhồi máu cơ tim. Nguy cơ tuyệt đối cao nhất ở bệnh nhân có các yếu tố nguy cơ bệnh tim mạch.		Liên quan nhồi máu cơ tim và đột quỵ. SQV/r, ATV/r và LPV/r : Kéo dài khoảng PR. Nguy cơ gồm bệnh tim có sẵn, các thuốc khác. SQV/r : Kéo dài khoảng QT. Làm điện tâm đồ trước dùng SQV .		
Chảy máu			Chảy máu, đái máu tự nhiên trong bệnh ưa chảy máu. TPV : Xuất huyết nội sọ liên quan đến các tổn thương hệ thần kinh trung ương, chấn thương, lạm dụng rượu, tăng huyết áp, bệnh lý đông máu, các thuốc chống đông hoặc chống tiêu cầu, vitamin E		

ADR	Nhóm NRTI	Nhóm NNRTI	Nhóm PI	Nhóm INSTI	Nhóm EI
Đái tháo đường/ kháng Insulin	AZT, d4T và ddl		LPV/r nhưng không phải PI nào cũng có.		
Hội chứng Stevens-Johnson/Hoại tử thượng bì nhiễm độc	ddl, AZT : Đã có báo cáo trường hợp	NVP > DLV, EFV, ETR, RPV	FPV, DRV, LPV/r, ATV : Đã có báo cáo trường hợp	RAL	
Nhiễm toan chuyển hóa lactic	Các NRTI , nhất là d4T, AZT và ddl : Khởi phát trầm lắng với tiên chứng đường tiêu hóa, sụt cân và mệt mỏi. Có thể tiến triển nhanh với nhịp tim nhanh, thở nhanh, vàng da, yếu cơ, thay đổi trạng thái tinh thần, viêm tụy và suy tạng. Tỷ lệ tử vong cao nếu lactat huyết thanh > 10 mmol/l. Phụ nữ và người béo phì có nguy cơ cao hơn.				

ADR	Nhóm NRTI	Nhóm NNRTI	Nhóm PI	Nhóm INSTI	Nhóm EI
Loạn đường mỡ	Teo mỡ: d4T > AZT Dễ xảy ra khi NRTI kết hợp với EFV hơn là với PI tăng cường RTV	Phì đại mỡ: Tăng mỡ ở thân mình thấy ở các phác đồ có EFV, PI và RAL . Tuy vậy vẫn chưa xác lập được mối liên hệ căn nguyên.			
Phát ban	FTC : Tăng sắc tố da	Tất cả các NNRTI	ATV, DRV, FPV, LPV/r, TPV	RAL, EVG/c/TDF/ FTC	MVC

ADR	Nhóm NRTI	Nhóm NNRTI	Nhóm PI	Nhóm INSTI	Nhóm EI
<p>Phản ứng quá mẫn</p> <p>Không kê phát ban đơn thuần hoặc hội chứng Stevens</p> <p>- Johnson</p>	<p>ABC: Chống chỉ định nếu HLA-B*5701 dương tính.</p> <p>Trung vị thời gian khởi phát là 9 ngày; 90% xuất hiện trong 6 tuần đầu điều trị.</p> <p>Triệu chứng (theo thứ tự tần suất giảm dần): Sốt, phát ban, khó chịu, buồn nôn, đau đầu, đau cơ, rết run, tiêu chảy, nôn, đau bụng, khó thở, đau khớp và các triệu chứng hô hấp.</p> <p>Triệu chứng nặng lên nếu tiếp tục dùng ABC.</p> <p>Không cho bệnh nhân dùng lại ABC nếu nghi ngờ phản ứng quá mẫn, bất kể kết quả HLA-B*5701.</p>	<p>NVP: Hội chứng quá mẫn có ngộ độc gan và phát ban có thể kèm theo sốt, toàn thân khó chịu, mệt mỏi, đau cơ, đau khớp, nổi phỏng, tổn thương miệng, viêm kết mạc, phù mắt, tăng bạch cầu ái toan, rối loạn chức năng thận, giảm bạch cầu hạt hay hạch to.</p> <p>Nguy cơ lớn hơn ở phụ nữ chưa từng điều trị ARV có số lượng CD4 trước điều trị > 250 tế bào/mm³ và nam giới có số lượng CD4 trước điều trị > 400 tế bào/mm³. Nhìn chung nguy cơ ở phụ nữ cao hơn ở nam giới.</p> <p>Việc tăng liều NVP sau 2 tuần giúp giảm nguy cơ.</p>		<p>RAL: Có báo cáo phản ứng quá mẫn khi dùng RAL cùng với các thuốc khác đã biết gây phản ứng quá mẫn. Cần ngừng tất cả các thuốc ARV nếu xuất hiện phản ứng quá mẫn.</p> <p>DTG: Báo cáo < 1% trong các thử nghiệm lâm sàng.</p>	<p>MVC: Được báo cáo năm trong một hội chứng liên quan đến ngộ độc gan</p>

ADR	Nhóm NRTI	Nhóm NNRTI	Nhóm PI	Nhóm INSTI	Nhóm EI
Rối loạn lipid máu	D4T > AZT > ABC: Tăng LDL và triglycerid	EFV: Tăng triglycerid, LDL và HDL	Tất cả các PI tăng cường RTV: Tăng LDL, triglycerid và HDL LPV/r = FPV/r và LPV/r > DRV/r và ATV/r: Tăng triglycerid	EVG/c/T DF/FTC: Tăng triglycerid, LDL và HDL	
Sỏi mật			ATV: Có thể gặp đồng thời sỏi mật và sỏi thận. Trung vị thời gian khởi phát là 42 tháng.		
Ức chế tủy xương	AZT: Thiếu máu, giảm bạch cầu trung tính				

Bảng 5.2. Các ADR của các thuốc ARV thường dùng và yêu cầu theo dõi

Thuốc ARV	ADR chính	Tần suất ước tính	Yếu tố nguy cơ	Yêu cầu theo dõi
ABC	Phản ứng quá mẫn	5-8%	Có gen HLA-B*5701	Các biểu hiện lâm sàng: sốt, phát ban, buồn nôn, nôn, tiêu chảy, đau bụng, biểu hiện hô hấp
ATV/r	Điện tâm đồ bất thường (khoảng PR kéo dài)	Hiếm	Các bệnh dẫn truyền sẵn có Sử dụng đồng thời các thuốc khác có khả năng kéo dài khoảng PR	Kiểm tra điện tâm đồ
	Tăng bilirubin gián tiếp (vàng da trên lâm sàng)	21% sau 3 tháng; 30% sau 1 năm, 73% sau 5 năm và 84% sau 8 năm	Bệnh gan tiềm tàng như đồng nhiễm HBV và HCV Sử dụng đồng thời các thuốc gây độc cho gan	Biểu hiện vàng mắt, vàng da
	Sỏi thận và nguy cơ dậy thì sớm	2%	Các yếu tố nguy cơ chưa được xác định	Kiểm tra siêu âm thận-tiết niệu

Thuốc ARV	ADR chính	Tần suất ước tính	Yếu tố nguy cơ	Yêu cầu theo dõi
	Thiếu máu, giảm bạch cầu hạt, bệnh lý cơ, teo mỡ hoặc loạn dưỡng mỡ	Thiếu máu nặng 1-4% Giảm bạch cầu hạt nặng 2-8%	Thiếu máu hoặc giảm bạch cầu hạt trước điều trị Số lượng CD4 \leq 200 tế bào/mm ³	Kiểm tra công thức máu/hemoglobin Biểu hiện thiếu máu: Mệt mỏi, hoa mắt, chóng mặt, khó thở khi gắng sức, da xanh niêm mạc nhợt. Biểu hiện bệnh lý cơ: Đau, yếu và teo cơ góc chi, ưu thế chân nhiều hơn tay. Biểu hiện teo mỡ: Mất mỡ dưới da ở mặt, cánh tay, chân, và mông.
AZT	Nhiễm toan chuyển hóa lactic hoặc gan to kèm thoái hóa mỡ nặng	Hiếm	BMI >25 (hoặc cân nặng cơ thể >75 kg) Phơi nhiễm kéo dài với các thuốc tương tự nucleosid	Biểu hiện nhiễm toan chuyển hóa lactic: Bụng khó chịu, không ngon miệng, buồn nôn, nôn, tiêu chảy, mệt, sút cân, khó thở.

Thuốc ARV	ADR chính	Tần suất ước tính	Yếu tố nguy cơ	Yêu cầu theo dõi
DRV/r	Gây độc cho gan	11,5% người-năm	Bệnh gan tiềm tàng như đồng nhiễm HBV và HCV Sử dụng đồng thời các thuốc gây độc cho gan	Biểu hiện ngộ độc gan: Một mõi, chán ăn, buồn nôn, nôn, vàng mắt, vàng da, tăng men gan
	Phản ứng quá mẫn và phản ứng da nặng	2%	Dị ứng sulfonamid	Phát ban, buồn nôn, đau đầu
EFV	Độc tính thần kinh trung ương kéo dài (như có các giác mơ bất thường, trầm cảm hoặc rối loạn ý thức)	Có thể tới > 50% người bệnh có triệu chứng nhưng hầu hết sẽ tự hết sau 2 tuần	Trầm cảm hoặc các rối loạn tâm thần khác (có từ trước hoặc khi bắt đầu điều trị) Dùng ban ngày	Các biểu hiện ngủ gà, đi loạng choạng, mơ nhiều, lú lẫn, kích động, các triệu chứng rối loạn tâm thần, đặc biệt trầm cảm nặng và ý đồ tự tử

Thuốc ARV	ADR chính	Tần suất ước tính	Yếu tố nguy cơ	Yêu cầu theo dõi
EFV	Gây độc cho gan	1-8%	Bệnh gan tiềm tàng như đồng nhiễm HBV và HCV Sử dụng đồng thời các thuốc gây độc cho gan	Biểu hiện ngộ độc gan: Một mồi, chán ăn, buồn nôn, nôn, vàng mắt, vàng da, tăng men gan
	Co giật	Hiếm	Tiền sử động kinh	Các biểu hiện co giật cục bộ hoặc toàn thể
	Phản ứng quá mẫn, hội chứng Stevens-Johnson	0,1%	Không rõ yếu tố nguy cơ	Các biểu hiện phát ban, loét miệng, mắt, cơ quan sinh dục
	Có khả năng gây dị tật ống thần kinh bẩm sinh (nguy cơ ở người rất thấp)	Hiếm	Không rõ yếu tố nguy cơ	Theo dõi thường qui thai kì
Vú to ở nam giới	Hiếm			Núm vú to, đau, vú to ra

Thuốc ARV	ADR chính	Tần suất ước tính	Yếu tố nguy cơ	Yếu cầu theo dõi
LPV/r	Điện tâm đồ bất thường (khoảng PR và QT kéo dài, xoắn đỉnh)	Hiếm	Người có bệnh lý dẫn truyền có sẵn Sử dụng đồng thời các thuốc khác có khả năng kéo dài khoảng PR	Kiểm tra điện tâm đồ
	Khoảng QT kéo dài	Hiếm	Hội chứng QT dài bẩm sinh Hạ kali máu Sử dụng đồng thời các thuốc khác thể kéo dài khoảng QT	Kiểm tra điện tâm đồ
	Gây độc cho gan	10-15%	Bệnh gan tiềm tàng như đồng nhiễm HBV và HCV Sử dụng đồng thời các thuốc gây độc cho gan	Biểu hiện ngộ độc gan: Một mõi, chán ăn, buồn nôn, nôn, vàng mắt, vàng da, tăng men gan
Viêm tụy	1,7%	Bệnh HIV tiến triển		Biểu hiện lâm sàng: Đau bụng, buồn nôn, nôn, tăng amylase máu

Thuốc ARV	ADR chính	Tần suất ước tính	Yếu tố nguy cơ	Yêu cầu theo dõi
LPV/r	Nguy cơ dậy thì sớm, loạn dưỡng mỡ hoặc hội chứng chuyển hóa, rối loạn lipid máu hoặc tiêu chảy nặng	Tiêu chảy 12-17%; tăng cholesterol 25%	Nguy cơ không rõ	Biểu hiện tiêu chảy Biểu hiện tích tụ mỡ ở sau gáy, ngực, bụng Rối loạn mỡ máu Tăng đường huyết
NVP	Gây độc cho gan	4-18%	Bệnh gan tiềm tàng như đồng nhiễm HBV và HCV Sử dụng đồng thời các thuốc gây độc cho gan CD4 > 250 tế bào/mm ³ ở phụ nữ CD4 > 400 tế bào/mm ³ ở nam giới Điều trị tháng đầu tiên (nếu không tăng liều dần)	Biểu hiện ngộ độc gan: Một mõi, chán ăn, buồn nôn, nôn, vàng mắt, vàng da, tăng men gan

Thuốc ARV	ADR chính	Tần suất ước tính	Yếu tố nguy cơ	Yêu cầu theo dõi
NVP	Phản ứng quá mẫn và phản ứng da nặng (hội chứng Stevens-Johnson)	0,3-1%	CD4 > 250 tế bào/mm ³ ở phụ nữ CD4 > 400 tế bào/mm ³ ở nam giới	Phát ban thường kèm theo sốt, ban ứot, loét miệng, mắt, cơ quan sinh dục, thường kèm theo tăng men gan
RAL	Tiêu cơ vân, bệnh lý cơ, đau cơ	19%	Dùng đồng thời với các thuốc làm tăng nguy cơ bệnh lý cơ và tiêu cơ vân	Biểu hiện đau cơ, bóp cơ đau, tăng creatinin kinase

5.4. XÉT NGHIỆM THEO DÕI CÁC ADR

Trước và trong quá trình điều trị ARV, có thể phát hiện sớm các ADR thông qua việc làm các xét nghiệm thăm dò. Những xét nghiệm cơ bản được theo dõi định kỳ được trình bày trong bảng 5.3, còn những xét nghiệm chuyên sâu được chỉ định tùy theo biểu hiện lâm sàng.

Bảng 5.3. Các xét nghiệm theo dõi ADR trước và trong quá trình điều trị ARV

Thời điểm điều trị ARV	Các xét nghiệm
Đăng kí điều trị	Công thức máu và hemoglobin
	Creatinin, AST/ALT
	HBsAg, anti-HCV
Bắt đầu điều trị ARV	Thực hiện các xét nghiệm như khi đăng kí điều trị, nếu thời gian từ khi đăng kí đến khi bắt đầu điều trị ≤ 6 tháng thì không cần phải làm xét nghiệm mới
Trong quá trình điều trị ARV	Creatinin huyết thanh khi dùng TDF (6-12 tháng 1 lần) hoặc khi nghi ngờ tổn thương thận
	Công thức máu/hemoglobin khi điều trị AZT (6-12 tháng 1 lần) hoặc khi nghi ngờ thiếu máu
	Đối với trẻ sử dụng TDF có thể làm thêm các xét nghiệm sau nếu có điều kiện: Điện giải đồ niệu khi có bất thường điện giải đồ máu. Protein niệu 24 giờ khi có bất thường tổng phân tích nước tiểu. 25-OH vitamin D khi có bất thường phospho máu.
	Các xét nghiệm khác theo chỉ định lâm sàng

5.5. THAY ĐỔI THUỐC ARV DO ADR

Phổ các ADR của thuốc ARV có thể thay đổi từ cấp tính đến mạn tính, từ nặng nề đe dọa tính mạng đến thầm lặng không triệu chứng. Việc trì hoãn thay đổi thuốc trong các trường hợp có tác dụng không mong muốn/độc tính nặng có thể gây hại và ảnh hưởng đến tuân thủ dẫn đến kháng thuốc và thất bại điều trị. Những ADR cấp tính đe dọa tính mạng như phản ứng quá mẫn cấp tính do ABC, nhiễm toan chuyển hóa lactic do d4T, ngộ độc gan và phát ban nặng do NVP cần phải ngừng ngay tất cả các thuốc ARV và bắt đầu điều trị lại thuốc ARV không có chung độc tính khi các ADR này ổn định. Những ADR không đe dọa tính mạng (ví dụ như sỏi thận do ATV, bệnh ống thận do TDF...) có thể xử trí bằng cách thay thuốc ARV khác mà không làm gián đoạn điều trị ARV. Một số ADR mạn tính không đe dọa tính mạng như rối loạn lipid máu có thể xử trí bằng cách đổi thuốc ARV hoặc chỉ cần bổ sung các can thiệp dùng thuốc cũng như không dùng thuốc. Chiến lược xử trí phải tùy chỉnh theo từng bệnh nhân.

Việc chuyển đổi từ một phác đồ ARV hiệu quả sang một phác đồ mới phải thực hiện thật cẩn thận và chỉ khi lợi ích của việc thay phác đồ lớn hơn nguy cơ của việc thay đổi điều trị. Nguyên tắc cơ bản của việc thay đổi phác đồ ARV là phải duy trì được sự ức chế virus. Những điểm sau cần phải rà soát khi xem xét chuyển đổi phác đồ ARV:

Tiền sử toàn bộ quá trình điều trị ARV, bao gồm các thuốc đã dùng và đáp ứng đối với những thuốc đó, kể cả kết quả xét nghiệm kháng thuốc (nếu có).

Một số xét nghiệm chuyên biệt như tính hướng virus (khi xem xét dùng MVC), tình trạng HLA B*5701 (khi

xem xét dùng ABC) hay số lượng tế bào CD4 (khi xem xét dùng NVP).

Các bệnh kèm theo và các thuốc dùng đồng thời cũng như khả năng tương tác của những thuốc này với các thuốc ARV.

Những vấn đề tuân thủ điều trị, trong đó có chú ý đến những thay đổi yêu cầu dùng thuốc liên quan đến bữa ăn, giờ ngủ.

Tiền sử không dung nạp và dị ứng thuốc.

Trong trường hợp cần ngừng thuốc tạm thời do tác dụng phụ nặng gây đe dọa tính mạng, nếu phác đồ có NVP, dùng NVP trước 2 tuần so với các thuốc thuộc nhóm NRTI còn lại trong phác đồ; hoặc thay thế tạm thời NNRTI bằng PI có tăng cường RTV.

Trong những tháng đầu tiên sau khi thay đổi phác đồ ARV, cần theo dõi sát người bệnh để sớm phát hiện các biến cố bất lợi. Bên cạnh đó cũng cần chú ý đánh giá đáp ứng lâm sàng, kể cả làm xét nghiệm tải lượng HIV để đảm bảo hiệu quả của phác đồ ARV thay thế. Bảng 5.4 trình bày các lựa chọn thay đổi thuốc ARV do các ADR.

Bảng 5.4. Thay đổi thuốc ARV do các ADR

ADR	Thuốc/nhóm thuốc ARV		Ghi chú
	Chuyển từ	Chuyển sang	
Ảnh hưởng hệ tiêu hóa Buồn nôn, tiêu chảy	LPV/r	ATV/c, ATV/r, DRV/c, DRV/r, RAL, DTG, EVG/c/T DF/FTC	Không dung nạp đường tiêu hóa hay gặp với các PI tăng cường và liên quan đến tổng liều RTV. LPV/r có nhiều độc tính đường tiêu hóa hơn ATV/r và DRV/r. Ảnh hưởng trên đường tiêu hóa thường là tạm thời và không cần thay đổi thuốc trừ khi kéo dài và không chịu nổi.
	Các phác đồ tăng cường RTV hoặc COBI khác	RAL, DTG, ATV không tăng cường, các NNRTI	Tỷ lệ tiêu chảy và buồn nôn là như nhau giữa EVG/c/TDF/FTC và ATV/r cộng với TDF/FTC
Ảnh hưởng mật độ xương	TDF	AZT, d4T, ABC (phác đồ bậc 1) ABC, ddI (phác đồ bậc 2)	Thấy giảm mật độ xương ở phần lớn các phác đồ ARV. Chuyển từ TDF sang thuốc ARV khác giúp tăng mật độ xương nhưng còn chưa rõ ý nghĩa lâm sàng của sự tăng này. Ở bệnh nhân viêm gan B mạn tính cần thay thế TDF bằng một thuốc khác có tác dụng với HBV.

ADR	Thuốc/nhóm thuốc ARV		Ghi chú
	Chuyển từ	Chuyển sang	
Ảnh hưởng trên thận Gồm bệnh ống lượn gần của thận, tăng creatinin	TDF	AZT, d4T, ABC (phác đồ bậc 1) ABC, ddI (phác đồ bậc 2)	TDF có thể gây bệnh ống thận. Ở bệnh nhân viêm gan B mạn tính cần thay thế TDF bằng một thuốc khác có tác dụng với HBV.
	ATV/c, ATV/r, LPV/r	DTG, RAL hoặc NNRTI	COBI và DTG, và cả RPV nhưng ở mức độ ít hơn, có thể gây tăng creatinin huyết thanh do ức chế bài tiết creatinin nhưng không ảnh hưởng mức lọc cầu thận. Tuy vậy, cần đánh giá xem có rối loạn chức năng thận không khi nồng độ creatinin huyết thanh tăng > 0,4 mg/dl (35 μ mol/l).
Kháng Insulin	LPV/r, FPV/r	NNRTI (NVP hoặc RPV), INSTI, ATV không tăng cường	Các kết quả nghiên cứu về thay đổi thuốc chưa thống nhất. Nghiên cứu ở bệnh nhân HIV âm tính gợi ý tác dụng nhân quả trực tiếp của LPV/r trên sự kháng insulin. Tuy vậy các yếu tố nguy cơ truyền thống vẫn là những yếu tố nguy cơ kháng insulin mạnh hơn việc dùng PI.

ADR	Thuốc/nhóm thuốc ARV		Ghi chú
	Chuyển từ	Chuyển sang	
Phản ứng quá mẫn	ABC	TDF, AZT, d4T (phác đồ bậc 1) TDF (phác đồ bậc 2)	Không bao giờ dùng lại ABC khi nghi ngờ phản ứng quá mẫn, bất kể tình trạng HLA B*5701
	NVP, EFV, ETR, RPV	Điều trị ARV không NNRTI	Nguy cơ phản ứng quá mẫn do NVP cao hơn ở phụ nữ và ở người có số lượng CD4 cao
	DTG, RAL, MVC	Điều trị ARV không INSTI Điều trị ARV thay thế thích hợp	Phản ứng quá mẫn với NVP, ETR, RAL, DTG và MVC có thể kèm theo tăng men gan.
Phát ban	Các thuốc NNRTI (nhất là NVP và EFV)	Phác đồ có PI hoặc INSTI	Trừ NVP, phát ban nhẹ sau khi dùng các NNRTI ít khi phải đổi phác đồ. Khi phát ban nặng do NVP thì cân nhắc chuyển sang EFV nếu phát ban đã cải thiện. Nói chung phát ban nặng do NNRTI thì chuyển sang nhóm thuốc khác.

ADR	Thuốc/nhóm thuốc ARV		Ghi chú
	Chuyển từ	Chuyển sang	
Phát ban	DRV/c, DRV/r	ATV/c, ATV/r, LPV/r hoặc nhóm thuốc khác (ví dụ INSTI)	Phát ban nhẹ do DRV/r có thể tự hết, chỉ cần theo dõi sát. Nếu phát ban nặng lên thì chuyển sang thuốc PI tăng cường khác hoặc một thuốc thuộc nhóm khác.
Phì đại mỡ	Tích mỡ ở nội tạng, thân mình, sau gáy và vú đã gặp trong điều trị ARV, nhất là khi dùng các phác đồ có thuốc PI, nhưng còn chưa rõ liệu điều trị ARV có trực tiếp gây tăng tích tụ mỡ hay không. Không có bằng chứng lâm sàng việc đổi sang phác đồ khác sẽ giúp phục hồi tích tụ mỡ.		
Rối loạn mỡ máu Tăng triglycerid (kèm theo tăng LDL hoặc không)	Các phác đồ có tăng cường RTV hoặc COBI hoặc EFV	RAL, DTG, RPV, NVP hoặc ATV không tăng cường	Hay gặp tăng triglycerid và LDL với LPV/r và FPV/r hơn là các PI tăng cường RTV khác. Thấy cải thiện nồng độ triglycerid và LDL khi chuyển từ LPV/r sang ATV hoặc ATV/r. TDF làm giảm nồng độ ATV nên không nên dùng ATV không tăng cường cùng TDF.
Sởi Sởi thận và sỏi mật	ATV, ATV/c, ATV/r	LPV/r, DRV/c, DRV/r, INSTI hoặc NNRTI	ATV/r được cho là gây sỏi

ADR	Thuốc/nhóm thuốc ARV		Ghi chú
	Chuyển từ	Chuyển sang	
Tác dụng phụ hệ thần kinh trung ương/ tâm thần, thần kinh Chóng mặt, ý nghĩ tự tử, giấc mơ bất thường, trầm cảm	EFV	NNRTI khác (RPV, ETR, NVP), PI/c hoặc PI/r hoặc INSTI	Trong phần lớn các trường hợp, ảnh hưởng trên hệ thần kinh trung ương của EFV hết trong vòng 4 tuần sau điều trị. Ảnh hưởng kéo dài hoặc không dung nạp được cần đổi ngay EFV.
Teo mỡ Mất lớp mỡ dưới da ở các chi, mặt, móng	D4T, AZT	TDF hoặc ABC	Teo mỡ ngoại biên do dùng thuốc tương tự thymidin (d4T và AZT). Chuyển không dùng các thuốc ARV này giúp tránh làm teo mỡ nặng thêm nhưng sự hồi phục mỡ chậm (nhiều năm) và không hoàn toàn.
Ức chế tủy xương	AZT	TDF hoặc ABC (phác đồ bậc 1) D4T (phác đồ bậc 2)	AZT liên quan giảm bạch cầu trung tính và thiếu máu hồng cầu to

ADR	Thuốc/nhóm thuốc ARV		Ghi chú
	Chuyển từ	Chuyển sang	
Vàng da và hoàng đản	ATV, ATV/c, ATV/r	LPV/r, DRV/r, DRV/c, INSTI hoặc NNRTI	Hay gặp tăng bilirubin chưa liên hợp (gián tiếp) với ATV và nói chung không cần thay đổi điều trị ngoại trừ có triệu chứng gây khó chịu cho bệnh nhân.

5.6. KIỂM SOÁT CÁC ADR

5.6.1. CÁC ADR NHẸ CỦA THUỐC ARV

Các ADR nhẹ của thuốc ARV thường xuất hiện sớm và có thể tự khỏi. Khi tư vấn trước điều trị ARV cần hướng dẫn cho người bệnh biết cách đối phó với những ADR này để duy trì tuân thủ điều trị ARV.

Nếu uống thuốc thấy buồn nôn thì nên uống thuốc cùng với thức ăn (trừ ddI và LPV/r). Những trường hợp tiêu chảy cần bù nước và điện giải, có thể sử dụng loperamid.

Bệnh nhân đau đầu có thể dùng paracetamol. Nếu đau đầu liên tục trong 2 tuần thì bệnh nhân cần đến khám lại. Mệt mỏi thường chỉ kéo dài 4-6 tuần, nếu mệt mỏi lâu hơn thì bệnh nhân cũng cần được thăm khám lại.

Nổi mẩn nhẹ có thể điều trị bằng thuốc kháng histamin. Nếu nổi mẩn nhiều trên diện rộng thì phải xem xét khả năng có phản ứng quá mẫn với thuốc.

Nếu uống thuốc thấy buồn ngủ thì nên uống thuốc

trước khi đi ngủ. Còn nếu mất ngủ thì có thể dùng thuốc hỗ trợ. Nếu người bệnh mất ngủ nhiều do EFV, có thể chuyển EFV sang uống buổi sáng nhưng không nên vận hành máy móc hoặc lái xe. Ác mộng và chóng mặt thường xảy ra khi uống EFV và kéo dài không quá 3 tuần.

5.6.2. CÁC ADR NẶNG VÀ/HOẶC LÂU DÀI CỦA THUỐC ARV

a. Ức chế tủy xương do AZT

Đễ xảy ra khi bệnh HIV tiến triển, dùng AZT liều cao, có sẵn thiếu máu hoặc giảm bạch cầu trung tính và dùng đồng thời các thuốc có nguy cơ ức chế tủy xương (như co-trimoxazol, ganciclovir) hoặc thuốc có nguy cơ gây thiếu máu huyết tán (ribavirin).

Tránh dùng AZT ở những bệnh nhân có nguy cơ cũng như dùng kèm các thuốc có nguy cơ ức chế tủy xương. Cần theo dõi công thức máu (CTM) sau tháng đầu điều trị AZT và sau đó.

Những trường hợp giảm bạch cầu trung tính cần tìm các nguyên nhân khác để điều trị. Nếu không tìm thấy nguyên nhân nào khác thì ngoài việc ngừng AZT, thay thuốc ARV khác, có thể cân nhắc điều trị filgrastim.

Thiếu máu thường xảy ra trong 4-6 tuần đầu sử dụng AZT. Cần loại trừ các nguyên nhân khác gây ra thiếu máu hoặc suy tủy. Dựa trên xét nghiệm hemoglobin (Hgb) xác định mức độ thiếu máu và xử trí theo Bảng 5.5.

Bảng 5.5. Xử trí thiếu máu do AZT

Mức độ	Hgb (g/l)	Xử trí
Mức độ 1 (Nhẹ)	80 - 94	Tiếp tục dùng AZT. Bổ sung vitamin B12, viên sắt, acid folic, tư vấn về chế độ ăn. Xét nghiệm CTM lại sau 1, 3 tháng.
Mức độ 2 (Trung bình)	70 - 79	Nếu tình trạng người bệnh ổn định hoặc cải thiện thì tiếp tục dùng AZT và tư vấn về khẩu phần ăn thích hợp.
Mức độ 3 (Nặng)	65 - 69	Thay AZT bằng d4T hoặc TDF sau khi loại trừ các nguyên nhân khác có thể gây thiếu máu hoặc suy tủy. Truyền khối hồng cầu hoặc máu toàn phần
Mức độ 4 (Nặng đe dọa tính mạng)	< 65	Bổ sung vitamin B12, viên sắt, acid folic Cân nhắc điều trị erythropoietin

b. Phát ban do NVP

Thường thì phát ban hay xảy ra trong 2-8 tuần đầu điều trị. Người bệnh cần được theo dõi chặt chẽ và đánh giá mức độ phát ban. Xử trí phát ban do NVP theo mức độ phát ban được trình bày trong bảng 5.6. Tư vấn cho người bệnh đến tái khám ngay khi phát ban nặng lên, hoặc phát ban kèm theo triệu chứng toàn thân như sốt, mệt mỏi... Điều trị hỗ trợ để giải quyết các triệu chứng, sử dụng thuốc kháng histamin hoặc thuốc chống viêm steroid tùy mức độ phát ban. Cần theo dõi chặt chẽ diễn biến lâm sàng và xét nghiệm ALT.

Bảng 5.6. Xử trí phát ban do NVP theo mức độ phát ban

Mức độ	Biểu hiện	Xử trí
Mức độ 1 (Nhẹ)	Ban đỏ, không kèm theo các triệu chứng khác	Tiếp tục NVP, có thể trì hoãn việc tăng liều NVP thêm vài ngày đến khi tình trạng phát ban được cải thiện (<i>chú ý không nên sử dụng NVP 200 mg/ngày quá 3 tuần</i>). Có thể dùng thêm thuốc kháng histamin
Mức độ 2 (Trung bình)	Ban sẩn lan tỏa hoặc bong tróc da khô khu trú	
Mức độ 3 (Nặng)	Ban đỏ toàn thân hoặc bong nước phỏng rộp hoặc tróc da ướt	NGỪNG ngay NVP. Tiếp tục uống 2 thuốc còn lại trong 7 ngày sau đó thay NVP bằng EFV nếu phát ban đã cải thiện hoặc Nếu sau 7 ngày phát ban chưa cải thiện hoàn toàn, nên ngừng tiếp 2 thuốc còn lại. Khi người bệnh hồi phục, thay NVP bằng EFV và tiếp tục dùng hai thuốc còn lại. Điều trị triệu chứng bằng thuốc kháng histamin, cân nhắc sử dụng thuốc chống viêm không steroid.
Mức độ 4 (Nặng đe dọa tính mạng)	Tổn thương cả niêm mạc và các hốc tự nhiên, Hội chứng Stevens-Johnson, Ban đỏ đa dạng	Ngừng toàn bộ các thuốc, nhập viện hoặc chuyển tuyến. Cân nhắc cho dùng thuốc chống viêm steroid. Chỉ điều trị ARV lại khi người bệnh hoàn toàn hồi phục. Thay NVP bằng EFV hoặc TDF hoặc LPV/r.

c. Nhiễm độc gan do NVP

Nguy cơ nhiễm độc gan cao ở phụ nữ mang thai có số lượng CD4 > 250 tế bào/mm³, người bệnh có ALT trước điều trị cao, người bệnh đồng nhiễm HIV và viêm gan B hoặc C và người bệnh lao đang điều trị bằng phác đồ có rifampicin. Vì vậy khi bắt đầu phác đồ có NVP người bệnh cần xét nghiệm ALT, HBsAg và anti-HCV trước khi điều trị. Theo dõi chặt chẽ chức năng gan đối với người bệnh sử dụng NVP, đặc biệt là đối với người bệnh có yếu tố nguy cơ nói trên.

Biểu hiện có thể chỉ tăng ALT đơn thuần, nhưng cũng có thể kèm theo các triệu chứng lâm sàng như phát ban, sốt, khó chịu, nôn, buồn nôn, vàng da, đau bụng. Hay gặp nhất sau khi điều trị ARV được vài tuần đến vài tháng. Xử trí theo mức độ tăng ALT được trình bày trong bảng 5.7.

Bảng 5.7. Xử trí nhiễm độc gan do NVP theo mức độ tăng ALT

Mức độ	Tăng ALT so với giới hạn trên của mức bình thường	Xử trí
Mức độ 1 (Nhẹ)	1,25 - 2,50 lần	Tiếp tục sử dụng NVP. Theo dõi chặt chẽ ALT 2 tuần/lần
Mức độ 2 (Trung bình)	2,5 - 5 lần	
Mức độ 3 (Nặng)	5 - 10 lần	NGỪNG ngay NVP. Tiếp tục uống 2 thuốc còn lại trong 7 ngày sau đó thay NVP bằng EFV nếu ALT đã cải thiện. Nếu khi đó ALT vẫn chưa cải thiện thì ngừng tiếp 2 thuốc còn lại. Chỉ điều trị lại ARV và thay NVP bằng EFV khi ALT đã cải thiện.
Mức độ 4 (Nặng đe dọa tính mạng)	> 10 lần	Kết hợp chặt chẽ giữa ALT và lâm sàng để có quyết định phù hợp. Có thể ngừng toàn bộ các thuốc, nhập viện hoặc chuyển tuyến. Tùy từng trường hợp có thể bắt đầu điều trị lại ARV và thay NVP bằng EFV, hoặc TDF hoặc LPV/r

d. Ngộ độc ti thể do các thuốc nhóm NRTI

Các thuốc NRTI ức chế sự nhân lên của HIV do gắn vào enzym sao mã ngược của virus, nhưng nó cũng ức chế các ADN polymerase có cấu trúc tương tự, trong đó có mtDNA polymerase gamma chịu trách nhiệm sao mã ADN của ti thể (mtDNA). Sự ức chế sao mã trong ti thể này dẫn đến thiếu hụt mtDNA gây rối loạn chức năng ti thể, gián đoạn các quá trình oxy hóa liên quan ti thể. Theo thời gian, tích lũy các hậu quả rối loạn chức năng ti thể dẫn đến các biểu hiện lâm sàng. Ngộ độc ty thể có 4 nhóm chính: bệnh cơ, bệnh thần kinh ngoại biên, teo mỡ và nhiễm toan chuyển hóa lactic.

Bệnh cơ do các thuốc nhóm NRTI

Bệnh cơ hay gặp nhất với AZT. Bệnh biểu hiện là đau và yếu cơ phía gần (gốc chi), thường kèm theo tăng creatin phosphokinase (CPK). Hiện chưa có điều trị đặc hiệu. Nếu phát hiện thấy thì cần đổi thuốc NRTI (thường là AZT). Sau đổi thuốc CPK trở về bình thường sau 4 tuần và triệu chứng cải thiện sau 8 tuần.

Bệnh thần kinh ngoại biên các thuốc nhóm NRTI

Bệnh thần kinh ngoại biên hay gặp nhất với d4T. Bệnh có thể xuất hiện sau 3-12 tháng điều trị, thông thường sau 6 tháng điều trị.

Biểu hiện rối loạn thần kinh ngoại biên: Tê bì, rát bỏng, đau, giảm cảm giác, thường bắt đầu từ đầu các chi (chủ yếu là chi dưới, bắt đầu từ các ngón chân), nếu nặng người bệnh hạn chế đi lại, mất cảm giác nhiều nơi trên cơ thể. Đa phần các tổn thương thần kinh có thể tồn tại vĩnh viễn.

Hỏi bệnh sử và đánh giá sự thay đổi phản xạ gân xương, cảm giác rung, cảm giác đau, loạn dinh dưỡng do thần kinh trong các lần tái khám để phát hiện sớm các biểu hiện bệnh thần kinh ngoại biên.

Thay d4T bằng AZT sau 12 tháng kể từ khi bắt đầu điều trị nếu có điều kiện hoặc thay d4T bằng AZT hoặc TDF bất cứ khi nào có dấu hiệu của bệnh lý thần kinh ngoại biên.

Khi điều trị phác đồ có d4T phát hiện người bệnh có dấu hiệu rối loạn thần kinh ngoại biên cần lưu ý kiểm tra xem người bệnh có đang dùng các thuốc khác cũng gây độc với thần kinh hay không. Nếu người bệnh đang điều trị bằng isonazid cần đảm bảo là người bệnh được uống thêm pyridoxin 50 mg hàng ngày (vitamin B6), không ngừng isonazid. Nếu có thể, nên ngừng các thuốc khác có nguy cơ gây độc với thần kinh.

Rối loạn phân bố mỡ

Nguyên nhân do điều trị bằng các thuốc nhóm NRTI, thường gặp nhất là do d4T. Thường xuất hiện sau điều trị từ 6-12 tháng hoặc có thể lâu hơn.

Biểu hiện chủ yếu là teo mỡ dưới da ở mặt, tay, chân, hông và/hoặc tăng tích tụ mỡ ở bụng, ngực, vú, vai, cổ (thông thường không hồi phục). Nếu nặng có thể gây rối loạn chuyển hóa như tăng mỡ máu hoặc đái tháo đường.

Xử trí cần theo dõi chặt chẽ các dấu hiệu của teo mỡ, xét nghiệm mỡ máu, đường máu định kỳ. Thay d4T bằng AZT sau 12 tháng kể từ khi bắt đầu điều trị nếu có điều kiện hoặc thay d4T bằng AZT hoặc TDF bất cứ khi nào có dấu hiệu của rối loạn phân bố mỡ.

Nhiễm toan chuyển hóa lactic

Mặc dù tỉ lệ gặp không cao, chỉ khoảng dưới 3-4 trường hợp trên 100 người-năm nhưng tăng lactat máu và nhiễm toan chuyển hóa lactic là biểu hiện nặng của ngộ độc ti thể. Trong nhóm NRTI, ddI và d4T là hai thuốc có liên quan nhiều nhất, sau đó là AZT, còn 3TC, ABC và TDF có nguy cơ thấp nhất. Tình trạng này xảy ra nhiều hơn khi số lượng CD4 xuống dưới 200 tế bào/mm³ và ở phụ nữ.

Triệu chứng lâm sàng không đặc hiệu, có thể bao gồm mệt mỏi, khó thở, đau bụng, buồn nôn, nôn, sụt cân, co giật, rối loạn ý thức, loạn nhịp tim và suy tim. Xét nghiệm có thể có thiếu máu, giảm bạch cầu, tăng creatine phosphokinase, men gan. Chẩn đoán hình ảnh có thể thấy gan nhiễm mỡ.

Không có chỉ định đánh giá lactat máu thường qui cho những bệnh nhân không triệu chứng. Cần kiểm tra lactat máu ở những bệnh nhân đang điều trị thuốc NRTI có mệt mỏi, buồn nôn, nôn, đau bụng. Hiện tại không có điều trị đặc hiệu cho tình trạng này. Nếu phát hiện được tăng lactat máu không triệu chứng, cần chuyển sang dùng các thuốc NRTI ít nguy cơ tăng lactat máu như ABC, 3TC hoặc TDF. Nếu bệnh nhân có triệu chứng thì nên ngừng tất cả các thuốc HIV và cho điều trị hỗ trợ, trong đó cần nhắc bổ sung các vitamin nhóm B. Sau khi lactat máu trở về bình thường (có thể mất 4-28 tuần), xem xét cho dùng lại thuốc ARV ngoài nhóm NRTI.

e. Độc tính của TDF

Độc tính đối với thận

TDF có thể gây tổn thương tế bào ống thận. Xét nghiệm creatinin huyết thanh để theo dõi độc tính ở thận

liên quan đến TDF đặc biệt cho người bệnh có các yếu tố nguy cơ như tuổi cao, có tiền sử bệnh thận, tăng huyết áp không kiểm soát được, bị đái tháo đường mạn tính, sử dụng thuốc tăng cường PI (ví dụ ritonavir) hoặc các thuốc gây độc cho thận.

Sử dụng công thức Cockcroft-Gault (CG) để ước tính mức lọc cầu thận để đánh giá mức độ suy thận (xem Phần 4 - mục 5).

Không chỉ định TDF khi mức lọc cầu thận ước tính <10 ml/phút hoặc ở người có bệnh tiểu đường lâu ngày, tăng huyết áp không kiểm soát được và người bị suy thận.

Độc tính đối với xương

TDF có thể làm giảm mật độ xương ở trẻ em mặc dù hiện vẫn chưa rõ tác động của giảm mật độ xương tới sự phát triển của trẻ và nguy cơ gãy xương. Vì vậy cần theo dõi tăng trưởng của trẻ khi dùng TDF.

f. Phản ứng quá mẫn do ABC

Phản ứng quá mẫn do ABC xảy ra ở khoảng 5-8% số bệnh nhân dùng ABC. Hơn 90% các trường hợp xảy ra trong vòng 6 tuần đầu. Thời gian trung bình khởi phát các triệu chứng là từ 8 đến 11 ngày.

Phản ứng quá mẫn với ABC là bệnh toàn thân đa cơ quan. Biểu hiện lâm sàng gồm các dấu hiệu và triệu chứng của ít nhất 2 trong số các nhóm sau đây:

Sốt

Phát ban

Tiêu hóa (buồn nôn, nôn, tiêu chảy hoặc đau bụng)

Thể chất (mệt, đau cơ, khó chịu)

Hô hấp (khó thở, ho, viêm họng)

Những bất thường xét nghiệm không đặc hiệu bao gồm: Giảm bạch cầu, thiếu máu, giảm tiểu cầu, tăng nồng độ transaminase, urê, creatinin, lactate dehydrogenase trong huyết thanh.

Phải nghi ngờ phản ứng quá mẫn khi xuất hiện các triệu chứng nêu trên, nhất là các triệu chứng tiêu hóa và các triệu chứng xấu đi khi dùng các liều tiếp theo trong 6 tuần đầu điều trị ABC. Việc tiếp tục dùng ABC có thể gây ra các biến chứng đe dọa tính mạng. Cần ngừng ngay ABC nếu nghi ngờ phản ứng quá mẫn và không bao giờ dùng lại ABC. Ghi cẩn thận hồ sơ bệnh án về phản ứng quá mẫn ABC và tư vấn cho bệnh nhân về việc không dùng lại ABC.

PHẦN 6

TƯƠNG TÁC THUỐC CỦA THUỐC ARV VÀ CÁCH XỬ TRÍ

Tương tác thuốc có thể xảy ra giữa thuốc ARV với các thuốc sử dụng đồng thời trên bệnh nhân nhiễm HIV như thuốc dự phòng và điều trị nhiễm trùng cơ hội, thuốc dự phòng lao, thuốc điều trị HBV, HCV,... Việc nhận biết tương tác thuốc và báo cáo kịp thời những triệu chứng của các tương tác tiềm tàng đóng vai trò quan trọng để đảm bảo sử dụng thuốc an toàn. Ngoài ra, việc xác định tương tác thuốc trong quá trình điều trị cũng giúp cải thiện hiệu quả điều trị. Phần này sẽ cung cấp cho cán bộ y tế thông tin về tương tác thuốc của các thuốc ARV đang được sử dụng trong Chương trình phòng, chống HIV/AIDS tại Việt Nam.

6.1. CÁC THUỐC KHÔNG NÊN PHỐI HỢP VỚI THUỐC ARV

Bảng 6.1 liệt kê các thuốc không nên phối hợp với thuốc ARV ở mọi mức liều, kể cả dạng phối hợp với RTV.

Bảng 6.1. Các thuốc không nên phối hợp với thuốc ARV

Thuốc ARV ^{a, b}	ATV+/- RTV	LPV/r	EFV	NVP
Thuốc tác động trên hệ tim mạch	Dronedaron Ranolazin	Dronedaron Ranolazin	Không	Không
Thuốc điều trị rối loạn lipid máu	Lovastatin Simvastatin	Lovastatin Simvastatin	Không	Không
Thuốc kháng khuẩn	Rifampicin Rifapentin ^c	Rifampicin ^c Rifapentin ^c	Rifapentin ^c	Rifapentin ^c
Thuốc tác động trên hệ thần kinh	Lurasidon Midazolam ^d Pimozid Triazolam	Lurasidon Midazolam ^d Pimozid Triazolam	Không	Không
Thuốc điều trị HCV	Boceprevir Simeprevir	Boceprevir Dasabuvir Ombitasvir Paritaprevir Simeprevir	Boceprevir Dasabuvir Ombitasvir Paritaprevir Simeprevir	Boceprevir Dasabuvir Ombitasvir Paritaprevir Simeprevir
Thuốc khác	Alfuzosin Cisaprid Alcaloid cựa lửa mạch Irinotecan Salmeterol Sildenafil điều trị tăng áp động mạch phổi	Alfuzosin Cisaprid Alcaloid cựa lửa mạch Irinotecan Salmeterol Sildenafil điều trị tăng áp động mạch phổi	Không	Ketoconazol

Ghi chú:

- a RTV dùng đơn độc không bao gồm trong bảng này.
- b Những thuốc được liệt kê ở đây là chống chỉ định cân nhắc dựa trên cơ sở lý thuyết. Do đó, những thuốc có khoảng điều trị hẹp và có nghi ngờ chuyển hóa qua CYP450 3A, 2D6, hoặc một con đường khác chưa rõ đều có trong bảng này. Tương tác thực sự có thể không xảy ra.
- c Bệnh nhân HIV có sử dụng rifapentin trong phác đồ điều trị lao có tỷ lệ lao tái phát cao hơn và kháng rifamycin hơn bệnh nhân điều trị bằng các phác đồ có chứa kháng sinh nhóm rifamycin khác. Vì vậy, nên lựa chọn một thuốc điều trị lao khác để thay thế cho rifapentin.
- d Chống chỉ định phối hợp với midazolam đường uống. Liều đơn midazolam đường tiêm có thể sử dụng thận trọng và có thể được dùng trong các trường hợp có giám sát để an thần thực hiện thủ thuật.
- e Khi sử dụng đồng thời rifampicin với LPV/r hoặc tăng liều LPV/r gấp đôi để bù đắp cho hiện tượng cảm ứng do rifampicin đã ghi nhận được tỷ lệ cao bệnh nhân xảy ra tăng nồng độ transaminase huyết thanh mức độ 4; vì vậy, không nên dùng những chiến lược dùng thuốc kiểu này.

Các thuốc thay thế gợi ý:

Lovastatin, simvastatin: fluvastatin, pitavastatin và pravastatin có nguy cơ tương tác thuốc thấp hơn (xem bảng 6.5). Sử dụng atorvastatin và rosuvastatin thận trọng; bắt đầu với liều tối thiểu có tác dụng và hiệu chỉnh liều dựa trên khả năng dung nạp và hiệu quả hạ lipid máu.

Rifampicin: rifabutin (hiệu chỉnh liều, xem thêm bảng 6.4 và 6.5).

Midazolam, triazolam: temazepam, lorazepam, oxazepam.

6.2. TƯƠNG TÁC THUỐC GIỮA NHÓM NNRTI VÀ NHÓM PI

Bảng 6.2. Tương tác thuốc giữa nhóm NNRTI và nhóm PI

PI		NNRTI	
		EFV	NVP
ATV (không phối hợp với RTV)	Thông số Dược động học	EFV: không có thay đổi đáng kể ATV: AUC ↓ 74%	Có thể ↓ nồng độ ATV
	Liều	Không sử dụng đồng thời	Không sử dụng đồng thời
ATV/r	Thông số Dược động học	ATV 300 mg kết hợp RTV 100 mg dùng 1 lần/ngày: Nồng độ ATV tương tự như ở các bệnh nhân dùng ATV không được tăng cường và không dùng kèm EFV.	ATV 300 mg kết hợp RTV 100 mg dùng 1 lần/ngày: - AUC của ATV ↓ 42% và C_{min} ↓ 72% - AUC của NVP ↑ 25%

PI		NNRTI	
		EFV	NVP
ATV/r	Liều	Liều chuẩn EFV: Ở bệnh nhân điều trị bằng thuốc ARV lần đầu: ATV 400 mg kết hợp RTV 100 mg 1 lần/ngày Không sử dụng đồng thời ở bệnh nhân đã điều trị bằng ARV	Không sử dụng đồng thời
LPV/r	Thông số Dược động học	Với viên nén LPV/r 500/125 mg* 2 lần/ngày: Nồng độ LPV tương tự như ở các bệnh nhân dùng LPV/r liều 400/100 mg 2 lần/ngày và không dùng kèm với EFV.	Với viên nang LPV/r: AUC của LPV ↓ 27% và C_{min} của LPV ↓ 51%
	Liều	Viên nén LPV/r 500/125 mg* 2 lần/ngày; dung dịch uống LPV/r 533/133 mg 2 lần/ngày; sử dụng liều chuẩn EFV.	Viên nén LPV/r 500/125 mg* 2 lần/ngày; dung dịch uống LPV/r 533/133 mg 2 lần/ngày; sử dụng liều chuẩn NVP.

* Sử dụng 2 viên nén LPV/r 200/50 mg kết hợp với 1 viên nén LPV/r 100/25 mg để có tổng liều LPV/r là 500/125 mg.

6.3. TƯƠNG TÁC THUỐC GIỮA NHÓM NRTI VÀ CÁC THUỐC KHÁC

Bảng 6.3. Tương tác giữa nhóm NRTI và các thuốc khác (bao gồm cả thuốc ARV)

Thuốc phối hợp	NRTI	Ảnh hưởng trên nồng độ của NRTI và/hoặc thuốc dùng đồng thời	Liều khuyến cáo và các khuyến cáo khác về lâm sàng
<i>Thuốc kháng virus không phải ARV</i>			
Adefovir	TDF	Không có thông tin	Không phối hợp. Nồng độ của TDF và/hoặc nồng độ của các thuốc khác thải trừ qua thận trong huyết thanh có thể tăng.
Ganciclovir, Valganciclovir	TDF	Không có thông tin	Nồng độ của các thuốc này và/hoặc TDF trong huyết thanh có thể tăng. Cần giám sát độc tính liên quan đến liều.
	AZT	Ảnh hưởng không đáng kể	Có khả năng tăng độc tính trên huyết học

Thuốc phối hợp	NRTI	Ảnh hưởng trên nồng độ của NRTI và/hoặc thuốc dùng đồng thời	Liều khuyến cáo và các khuyến cáo khác về lâm sàng
Ledipasvir/ Sofosbuvir	TDF	<p>- Ledipasvir làm ↑ AUC của TDF từ 40 đến 98% khi TDF sử dụng đồng thời với EFV.</p> <p>- Ngoài ra, có thể ↑ nồng độ TDF nhiều hơn trong trường hợp TDF phối hợp với các PI.</p>	<p>Không cần hiệu chỉnh liều. Cần giám sát độc tính của TDF.</p> <p>Độ an toàn của việc tăng nồng độ TDF khi sử dụng ledipasvir/ sofosbuvir đồng thời với TDF và PI/r chưa được chứng minh. Cần nhắc thay đổi thuốc ARV hoặc thuốc điều trị HCV để tránh làm tăng độc tính của TDF. Nếu cần sử dụng đồng thời, theo dõi các phản ứng có hại liên quan đến TDF.</p>
Ribavirin	AZT	Ribavirin ức chế sự phosphoryl hóa của AZT.	Tránh phối hợp nếu có thể hoặc giám sát chặt chẽ chặt đáp ứng với virus HIV và các độc tính trên huyết học khác có thể xảy ra.
<i>Thuốc giảm đau opioid hoặc thuốc điều trị hội chứng phụ thuộc opioid</i>			
Buprenorphin	3TC, TDF, AZT	Ảnh hưởng không đáng kể.	Không cần hiệu chỉnh liều.

Thuốc phối hợp	NRTI	Ảnh hưởng trên nồng độ của NRTI và/hoặc thuốc dùng đồng thời	Liều khuyến cáo và các khuyến cáo khác về lâm sàng
Methadon	ABC	Độ thanh thải của methadon ↑ 22%	Không cần hiệu chỉnh liều.
	d4T	AUC của d4T ↓ 23%	Không cần hiệu chỉnh liều.
	AZT	AUC của AZT ↑ từ 29% tới 43%	Giám sát độc tính liên quan đến AZT.
Các thuốc khác			
Allopurinol	AZT	AUC của AZT ↑ 31%	Giám sát độc tính liên quan đến AZT.
Các PI			
ATV +/- RTV	TDF	Với ATV (không phối hợp với RTV): - AUC của ATV ↓ 25% và C_{min} của ATV ↓ 23% đến 40% (C_{min} khi ATV phối hợp với RTV cao hơn khi không phối hợp với RTV) - AUC của TDF ↑ 24% đến 37%	Tránh sử dụng đồng thời TDF với ATV không được tăng cường bởi RTV. Liều dùng: - Sử dụng ATV liều 300 mg/ngày phối hợp RTV liều 100 mg/ngày khi sử dụng đồng thời với TDF 300 mg/ngày. - Trong trường hợp dùng TDF và thuốc điều trị kháng histamin H_2 ở bệnh nhân đã điều trị bằng thuốc ARV, sử dụng ATV liều 400 mg/ngày kết hợp với RTV liều RTV 100 mg/ngày. Giám sát độc tính liên quan đến TDF.

Thuốc phối hợp	NRTI	Ảnh hưởng trên nồng độ của NRTI và/hoặc thuốc dùng đồng thời	Liều khuyến cáo và các khuyến cáo khác về lâm sàng
ATV +/- RTV	AZT	Với ATV (không phối hợp với RTV): C_{\min} của AZT ↓ 30% và AUC của AZT không thay đổi	Không rõ về ý nghĩa lâm sàng của tương tác.
LPV/r	TDF	AUC của LPV/r ↓ 15% AUC của TDF ↑ 34%	Không rõ về ý nghĩa lâm sàng của tương tác. Giám sát độc tính liên quan đến TDF.

6.4. TƯƠNG TÁC THUỐC GIỮA NHÓM NNRTI VÀ CÁC THUỐC KHÁC

Bảng 6.4. Tương tác giữa nhóm NNRTI và các thuốc khác

Thuốc phối hợp	NNRTI	Ảnh hưởng trên nồng độ của NNRTI và/hoặc thuốc dùng đồng thời	Liều khuyến cáo và các khuyến cáo khác về lâm sàng
Thuốc chống đông/ Thuốc chống kết tập tiểu cầu			
Warfarin	EFV, NVP	Có thể ↑ hoặc ↓ nồng độ warfarin	Theo dõi INR và hiệu chỉnh liều warfarin hợp lý.
Thuốc chống co giật			
Carbamazepin, Phenobarbital, Phenytoin	EFV	Carbamazepin phối hợp với EFV: - AUC của carbamazepin ↓ 27% - AUC của EFV ↓ 36% Phenytoin phối hợp EFV: - ↓ nồng độ EFV - Có thể ↓ nồng độ phenytoin	Theo dõi nồng độ thuốc chống động kinh và EFV hoặc nếu có thể, sử dụng thay thế thuốc chống co giật bằng thuốc khác ngoài các thuốc đã được liệt kê trong bảng.
	NVP	Có thể ↓ nồng độ thuốc chống động kinh và NVP	Theo dõi nồng độ thuốc chống động kinh và NVP và đánh giá đáp ứng với virus hoặc cân nhắc thay đổi thuốc chống co giật.

Thuốc phối hợp	NNRTI	Ảnh hưởng trên nồng độ của NNRTI và/hoặc thuốc dùng đồng thời	Liều khuyến cáo và các khuyến cáo khác về lâm sàng
Thuốc chống trầm cảm			
Bupropion	EFV	AUC của bupropion ↓ 55%	Hiệu chỉnh liều bupropion dựa trên đáp ứng lâm sàng.
Paroxetin	EFV	Không có ảnh hưởng đáng kể	Không cần hiệu chỉnh liều.
Sertralín	EFV	AUC của sertralín ↓ 39%	Hiệu chỉnh liều sertralín dựa trên đáp ứng lâm sàng.
Thuốc chống nấm			
Fluconazol	EFV	Không có ảnh hưởng đáng kể	Không cần hiệu chỉnh liều
	NVP	AUC của NVP ↑ 110%	Có thể tăng nguy cơ độc tính trên gan nếu dùng phối hợp. Theo dõi độc tính của NVP hoặc thay đổi thuốc ARV.

Thuốc phối hợp	NNRTI	Ảnh hưởng trên nồng độ của NNRTI và/hoặc thuốc dùng đồng thời	Liều khuyến cáo và các khuyến cáo khác về lâm sàng
Itraconazol	EFV	AUC, C_{min} , C_{max} của itraconazol và OH- itraconazol ↓ 35 % đến 44%	Đã có báo cáo về việc itraconazol không đạt được nồng độ điều trị. Tránh phối hợp nếu có thể. Theo dõi chặt chẽ nồng độ itraconazol và hiệu chỉnh liều phù hợp nếu phối hợp.
	NVP	Có thể ↓ nồng độ itraconazol Có thể ↑ nồng độ NVP	Tránh phối hợp nếu có thể. Nếu dùng đồng thời, theo dõi nồng độ itraconazol và hiệu chỉnh liều phù hợp.
Posaconazol	EFV	AUC của posaconazol ↓ 50% EFV không thay đổi	Tránh phối hợp trừ khi lợi ích vượt trội nguy cơ. Nếu sử dụng đồng thời, theo dõi nồng độ posaconazol và hiệu chỉnh liều phù hợp.
Voriconazol	EFV	AUC của voriconazol ↓ 77% AUC của EFV ↑ 44%	Chống chỉ định khi sử dụng voriconazol ở liều chuẩn. Hiệu chỉnh liều: voriconazol 400 mg 2 lần/ngày, EFV 300 mg/ngày.

Thuốc phối hợp	NNRTI	Ảnh hưởng trên nồng độ của NNRTI và/hoặc thuốc dùng đồng thời	Liều khuyến cáo và các khuyến cáo khác về lâm sàng
Voriconazol	NVP	Có thể ↓ nồng độ voriconazol Có thể ↑ nồng độ NVP	Theo dõi độc tính và hiệu quả chống nấm và/hoặc nồng độ voriconazol.
Thuốc chống sốt rét			
	EFV	AUC của artemether ↓ 79% AUC của lumefantrin ↓ 56%	Không rõ về ý nghĩa lâm sàng của việc giảm nồng độ thuốc chống sốt rét. Nếu phối hợp với EFV, theo dõi chặt chẽ hiệu quả của thuốc chống sốt rét.
Artemether/ lumefantrin	NVP	AUC của artemether ↓ 72% AUC của dihydroartemisinin ↓ 37% Lumefantrin: Kết quả nghiên cứu đối lập: AUC của lumefantrin ↓ 25% trong một nghiên cứu nhưng lại ↑ 55,6 % trong nghiên cứu khác	Không rõ về ý nghĩa lâm sàng của tương tác. Nếu phối hợp với NVP, theo dõi chặt chẽ hiệu quả của thuốc chống sốt rét và độc tính của lumefantrin.
Atovaquon/ proguanil	EFV	AUC của atovaquon ↓ 75% AUC của proguanil ↓ 43%	Không có khuyến cáo về liều dùng. Cần nhắc thay đổi thuốc dự phòng sốt rét nếu có thể.

Thuốc phối hợp	NNRTI	Ảnh hưởng trên nồng độ của NNRTI và/hoặc thuốc dùng đồng thời	Liệu khuyến cáo và các khuyến cáo khác về lâm sàng
Thuốc chống lao			
Bedaquilin	EFV, NVP	Không thay đổi AUC của bedaquilin	Không cần hiệu chỉnh liều
Clarithromycin	EFV	AUC của clarithromycin ↓ 39%	Theo dõi hiệu quả hoặc cân nhắc sử dụng thuốc khác thay thế, như azithromycin, để dự phòng và điều trị phức hợp <i>Mycobacterium avium</i> complex.
	NVP	AUC của clarithromycin ↓ 31%	Theo dõi hiệu quả hoặc cân nhắc sử dụng thuốc khác thay thế, như azithromycin, để dự phòng và điều trị phức hợp <i>Mycobacterium avium</i> complex.
Atovaquon/ proguanil	EFV	AUC của atovaquon ↓ 75% AUC của proguanil ↓ 43%	Không có khuyến cáo về liều dùng. Cân nhắc thay đổi thuốc dự phòng sốt rét nếu có thể.

Thuốc phối hợp	NNRTI	Ảnh hưởng trên nồng độ của NNRTI và/hoặc thuốc dùng đồng thời	Liều khuyến cáo và các khuyến cáo khác về lâm sàng
Thuốc chống lao			
Bedaquilin	EFV, NVP	Không thay đổi AUC của bedaquilin	Không cần hiệu chỉnh liều
Clarithromycin	EFV	AUC của clarithromycin ↓ 39%	Theo dõi hiệu quả hoặc cân nhắc sử dụng thuốc khác thay thế, như azithromycin, để dự phòng và điều trị phức hợp <i>Mycobacterium avium</i> complex.
	NVP	AUC của clarithromycin ↓ 31%	Theo dõi hiệu quả hoặc cân nhắc sử dụng thuốc khác thay thế, như azithromycin, để dự phòng và điều trị phức hợp <i>Mycobacterium avium</i> complex.
Rifabutin	EFV	↓ nồng độ rifabutin 38%	Liều dùng: - Rifabutin 450 - 600 mg/ngày; hoặc - Rifabutin 600 mg 3 lần/tuần nếu EFV không sử dụng đồng thời với một PI

Thuốc phối hợp	NNRTI	Ảnh hưởng trên nồng độ của NNRTI và/hoặc thuốc dùng đồng thời	Liều khuyến cáo và các khuyến cáo khác về lâm sàng
Rifabutin	NVP	AUC của rifabutin ↑ 17%, AUC của chất chuyển hóa ↑ 24% C _{min} của NVP ↓ 16%	Không cần hiệu chỉnh liều. Sử dụng thận trọng.
Rifampicin	EFV	AUC của EFV ↓ 26%	Duy trì liều EFV ở 600 mg 1 lần/ngày và đánh giá đáp ứng với virus. Cần nhắc giám sát điều trị qua nồng độ thuốc trong máu.
	NVP	↓ nồng độ NVP 20% đến 58%	Không phối hợp
Rifapentin	EFV, NVP	Có khả năng ↓ nồng độ NNRTI	Không phối hợp
Các dẫn chất benzodiazepin			
Alprazolam	EFV, NVP	Không có dữ liệu	Theo dõi hiệu quả điều trị của alprazolam

Thuốc phối hợp	NNRTI	Ảnh hưởng trên nồng độ của NNRTI và/hoặc thuốc dùng đồng thời	Liều khuyến cáo và các khuyến cáo khác về lâm sàng
Midazolam	EFV	Có khả năng ↑ đáng kể nồng độ midazolam	Không dùng phối hợp với midazolam đường uống. Có thể phối hợp với midazolam sử dụng theo đường ngoài tiêu hóa. Liều đơn midazolam đường tiêm có thể sử dụng thận trọng và có thể được dùng trong các trường hợp có thể được dùng trong các hiện thủ thuật.
Triazolam	EFV	Có khả năng ↑ đáng kể triazolam	Không phối hợp
Thuốc tác dụng trên hệ tim mạch			
Thuốc chặn kênh calci nhóm dihydropyridin	EFV, NVP	Có thể ↓ nồng độ các thuốc chặn kênh calci	Hiệu chỉnh liều thuốc chặn kênh calci dựa trên đáp ứng lâm sàng

Thuốc phối hợp	NNRTI	Ảnh hưởng trên nồng độ của NNRTI và/hoặc thuốc dùng đồng thời	Liều khuyến cáo và các khuyến cáo khác về lâm sàng
Diltiazem Verapamil	EFV	AUC của diltiazem ↓ 64% Có thể ↓ nồng độ verapamil	Hiệu chỉnh liều diltiazem hoặc verapamil dựa theo đáp ứng lâm sàng
	NVP	Có thể ↓ nồng độ diltiazem và ↓ nồng độ verapamil	
Corticosteroid Dexamethason	EFV, NVP	Có thể ↓ nồng độ EFV, NVP	Cần nhắc thay đổi corticosteroid nếu sử dụng dài hạn. Nếu phối hợp dexamethason và NNRTI, cần đánh giá đáp ứng với virus.
<i>Thuốc chống virus tác động trực tiếp điều trị viêm gan C</i>			
Boceprevir	EFV	AUC của EFV ↑ 20% AUC của boceprevir ↓ 19%, C _{min} của boceprevir ↓ 44%	Không khuyến cáo sử dụng đồng thời.

Thuốc phối hợp	NNRTI	Ảnh hưởng trên nồng độ của NNRTI và/hoặc thuốc dùng đồng thời	Liều khuyến cáo và các khuyến cáo khác về lâm sàng
Dasabuvir phối hợp parataprevir/ombitasivir/RTV	EFV	Không có dữ liệu	Chống chỉ định sử dụng đồng thời EFV và dasabuvir phối hợp parataprevir/ombitasivir/RTV
	NVP	Có thể ↓ nồng độ các thuốc kháng virus tác động trực tiếp	Không sử dụng đồng thời NVP và dasabuvir phối hợp parataprevir/ombitasivir/RTV.
Ledipasvir/sofosbuvir	EFV	AUC, C_{min} , C_{max} của ledipasvir đều ↓ 34%	Không cần hiệu chỉnh liều.
	NVP	Không có ảnh hưởng đáng kể.	
Simeprevir	EFV	AUC của simeprevir ↓ 71%, C_{min} của simeprevir ↓ 91% EFV không thay đổi	Không khuyến cáo sử dụng đồng thời

Thuốc phối hợp	NNRTI	Ảnh hưởng trên nồng độ của NNRTI và/hoặc thuốc dùng đồng thời	Liều khuyến cáo và các khuyến cáo khác về lâm sàng
<i>Thuốc tránh thai có bản chất hormon</i>			
Thuốc tránh thai có bản chất hormon	EFV	Ethinyl estradiol không thay đổi AUC của levonorgestrel ↓ 83% AUC của norelgestromin ↓ 64% AUC của etonogestrel (dạng cây dưới da) ↓ 63%	Thay đổi hoặc thêm các biện pháp tránh thai khác. Norelgestromin và levonorgestrel là hai chất chuyển hóa có hoạt tính của norgestimat.
	NVP	AUC của ethinyl estradiol ↓ 20% AUC của norethindron ↓ 19%	Thay đổi hoặc thêm các biện pháp tránh thai khác.
Levonorgestrel (dùng trong trường hợp tránh thai khẩn cấp)	EFV	Medroxyprogesteron acetat: Không có ảnh hưởng đáng kể. AUC của levonorgestrel ↓ 58%	Không cần hiệu chỉnh liều Giảm hiệu quả của biện pháp tránh thai khẩn cấp sau quan hệ tình dục.

Thuốc phối hợp	NNRTI	Ảnh hưởng trên nồng độ của NNRTI và/hoặc thuốc dùng đồng thời	Liều khuyến cáo và các khuyến cáo khác về lâm sàng
Thuốc ức chế HMG-coenzym A reductase			
Atorvastatin	EFV	AUC của atorvastatin ↓ 32% đến 43%	Hiệu chỉnh liều theo đáp ứng với lipid. Không sử dụng quá liều tối đa được khuyến cáo.
Lovastatin, Simvastatin	EFV	AUC của simvastatin ↓ 68%	Hiệu chỉnh liều theo đáp ứng với lipid. Không sử dụng quá liều tối đa khuyến cáo. Nếu sử dụng đồng thời EFV và PI tăng cường, lovastatin và simvastatin nên tránh sử dụng.
	NVP	Có thể ↓ nồng độ lovastatin Có thể ↓ nồng độ simvastatin	Hiệu chỉnh liều theo đáp ứng với lipid. Không sử dụng quá liều tối đa được khuyến cáo. Nếu sử dụng đồng thời EFV và PI/r, nên tránh phối hợp với simvastatin và losuvastatin.

Thuốc phối hợp	NNRTI	Ảnh hưởng trên nồng độ của NNRTI và/hoặc thuốc dùng đồng thời	Liều khuyến cáo và các khuyến cáo khác về lâm sàng
Pitavastatin	EFV	AUC của pitavastatin ↓ 11%, C _{max} của pitavastatin ↑ 20%	Không cần hiệu chỉnh liều.
	NVP	Không có dữ liệu	Không có ảnh hưởng đáng kể. Không cần hiệu chỉnh liều.
Pravastatin Rosuvastatin	EFV	AUC của pravastatin ↓ 44% Rosuvastatin: không có dữ liệu	Hiệu chỉnh liều theo hiệu quả hạ lipid. Không sử dụng quá liều tối đa được khuyến cáo.
	Thuốc ức chế miễn dịch		
Cyclosporin, Sirolimus, Tacrolimus	EFV, NVP	Có thể ↓ nồng độ thuốc chống tái ghép	Có thể cần tăng liều thuốc ức chế miễn dịch. Cần tiến hành giám sát điều trị qua nồng độ thuốc trong máu đối với các thuốc ức chế miễn dịch. Tham khảo ý kiến chuyên gia trong trường hợp cần thiết.

Thuốc phối hợp	NNRTI	Ảnh hưởng trên nồng độ của NNRTI và/hoặc thuốc dùng đồng thời	Liều khuyến cáo và các khuyến cáo khác về lâm sàng
<i>Thuốc giảm đau opioid hoặc thuốc điều trị hội chứng phụ thuộc opioid</i>			
Buprenorphin	EFV	AUC của buprenorphin ↓ 50% AUC của norbuprenorphineb (dạng chuyển hóa có hoạt tính của buprenorphin) ↓ 71%	Không cần hiệu chỉnh liều. Giám sát các triệu chứng của hội chứng cai nghiện.
<i>Thuốc giảm đau opioid hoặc thuốc điều trị hội chứng phụ thuộc opioid</i>			
Buprenorphin	EFV	AUC của buprenorphin ↓ 50% AUC của norbuprenorphineb (dạng chuyển hóa có hoạt tính của buprenorphin) ↓ 71%	Không cần hiệu chỉnh liều. Giám sát các triệu chứng của hội chứng cai nghiện.
	NVP	Không có ảnh hưởng đáng kể	Không cần hiệu chỉnh liều

Thuốc phối hợp	NNRTI	Ảnh hưởng trên nồng độ của NNRTI và/hoặc thuốc dùng đồng thời	Liều khuyến cáo và các khuyến cáo khác về lâm sàng
Methadon	EFV	Methadon AUC ↓ 52%	Thường xảy ra hội chứng cai nghiện. Thường cần phải tăng liều methadon
	NVP	AUC của methadon ↓ 37% đến 51% NVP: Không có ảnh hưởng đáng kể	Thường xảy ra hội chứng cai nghiện. Thường cần tăng liều methadon.
Nhóm thuốc ức chế PDE5			
Avanafil	EFV, NVP	Không có dữ liệu	Không khuyến cáo sử dụng đồng thời

6.5. TƯƠNG TÁC THUỐC GIỮA NHÓM PI VÀ CÁC THUỐC KHÁC

Bảng 6.5 cung cấp thông tin về các tương tác dược động học giữa PI và các thuốc khác. Tương tác giữa thuốc tăng cường (RTV) với các thuốc PI không tăng cường không được nêu trong bảng này. Trong bảng, cụm từ “tất cả các PI” bao gồm cả các PI phối hợp và không phối hợp với thuốc tăng cường PI.

Bảng 6.5. Tương tác thuốc giữa nhóm PI và các thuốc khác

Thuốc phối hợp	PI	Ảnh hưởng trên nồng độ của PI và/hoặc thuốc dùng đồng thời	Liều khuyến cáo và các khuyến cáo khác về lâm sàng
<i>Những thuốc giảm acid dạ dày</i>			
Các thuốc kháng acid dịch vị	ATV, ATV/r	Khi sử dụng đồng thời, có khả năng ↓ nồng độ ATV	Sử dụng ATV trước ít nhất 2 giờ hoặc sau 1 đến 2 giờ sử dụng thuốc kháng acid dịch vị hoặc các thuốc có chất đệm.
Kháng histamin H ₂	ATV	↓ nồng độ ATV	Liều đơn của các thuốc kháng histamin H ₂ không quá liều tương đương với famotidin 20mg, tổng liều dùng hàng ngày không quá liều tương đương với famotidin 20mg 2 lần/ngày ở bệnh nhân điều trị bằng thuốc ARV lần đầu. Dùng ATV trước ít nhất 2 giờ hoặc sau ít nhất 10 giờ sử dụng thuốc kháng histamin H ₂ .

Thuốc phối hợp	PI	Ảnh hưởng trên nồng độ của PI và/hoặc thuốc dùng đồng thời	Liều khuyến cáo và các khuyến cáo khác về lâm sàng
	ATV/r	↓ nồng độ ATV	<p>Liều đơn của thuốc kháng histamin H₂ không quá liều tương đương với famotidin 40mg 2 lần/ngày ở bệnh nhân điều trị bằng thuốc ARV lần đầu hoặc famotidin 20mg 2 lần/ngày với bệnh nhân đã điều trị bằng thuốc ARV.</p> <p>Dùng ATV 300 mg kèm theo RTV 100 mg ngày và/hoặc ≥10 giờ sau khi dùng thuốc kháng histamin H₂.</p> <p>Nếu sử dụng TDF và thuốc kháng histamin H₂ ở bệnh nhân đã điều trị bằng thuốc ARV, dùng ATV 400 mg kèm theo RTV 100 mg.</p>
	LPV/r	Có khả năng không có hoặc không ghi nhận được các ảnh hưởng đáng kể	Không cần hiệu chỉnh liều.

Thuốc phối hợp	PI	Ảnh hưởng trên nồng độ của PI và/hoặc thuốc dùng đồng thời	Liều khuyến cáo và các khuyến cáo khác về lâm sàng
	ATV	↓ nồng độ ATV	Các PPI không được khuyến cáo sử dụng cho bệnh nhân đang điều trị bằng ATV không phối hợp với thuốc tăng cường PI. Ở những bệnh nhân này, cần cân nhắc thay đổi các thuốc giảm bài tiết acid dịch vị, sử dụng thuốc tăng cường PI như RTV, hoặc thay đổi các PI.
Các thuốc ức chế bơm proton (PPI)	ATV/r	↓ nồng độ ATV	Các PPI không nên dùng quá liều tương đương với omeprazol 20 mg/ngày ở bệnh nhân lần đầu điều trị bằng PI. Các PPI nên được dùng trước ATV/r ít nhất 12 giờ. Các PPI không được khuyến cáo sử dụng cho bệnh nhân đã điều trị bằng PI.
	LPV/r	Không có ảnh hưởng đáng kể	Không cần hiệu chỉnh liều.

Thuốc phối hợp	PI	Ảnh hưởng trên nồng độ của PI và/hoặc thuốc dùng đồng thời	Liều khuyến cáo và các khuyến cáo khác về lâm sàng
Thuốc chống đông máu và thuốc chống kết tập tiểu cầu			
Apixan	Tất cả các PI	Có khả năng ↑ nồng độ apixan	Tránh phối hợp PI và apixan.
Dabigatran	Tất cả các PI phối hợp với thuốc tăng cường RTV (PI/r)	Có thể ↑ nồng độ dabigatran	Không cần hiệu chỉnh liều nếu ClCr > 50 ml/phút. Tránh phối hợp PI với dabigatran nếu ClCr < 50 ml/phút.
Rivaroxaban	Tất cả các PI	↑ nồng độ rivaroxaban	Tránh phối hợp PI với rivaroxaban.
Ticagrelor	Tất cả các PI	Có khả năng ↑ nồng độ ticagrelor	Tránh phối hợp PI với ticagrelor.
Vorapaxar	Tất cả các PI	Có khả năng ↑ nồng độ vorapaxar	Tránh phối hợp PI với vorapaxar.

Thuốc phối hợp	PI	Ảnh hưởng trên nồng độ của PI và/hoặc thuốc dùng đồng thời	Liều khuyến cáo và các khuyến cáo khác về lâm sàng
Warfarin	PI/r	Có thể ↓ nồng độ warfarin	Giám sát chặt chẽ INR khi dùng hoặc bắt đầu dùng PI/r và hiệu chỉnh liều warfarin phù hợp.
Thuốc chống co giật			
Carbamazepin	ATV	Có thể ↓ nồng độ PI đáng kể	Không sử dụng đồng thời. Cân nhắc thay đổi thuốc chống co giật hoặc sử dụng ATV/r.
	ATV/r	Có thể ↑ nồng độ carbamazepin Có thể ↓ nồng độ PI đáng kể	Cân nhắc thay đổi thuốc chống co giật hoặc giám sát tác dụng của cả 2 thuốc và đánh giá đáp ứng của virus. Không sử dụng đồng thời với LPV/r 1 lần/ngày.
Ethosuximid	Tất cả các PI	Có thể nồng độ ↑ ethosuximid	Giám sát độc tính của ethosuxamid trên lâm sàng.

Thuốc phối hợp	PI	Ảnh hưởng trên nồng độ của PI và/hoặc thuốc dùng đồng thời	Liều khuyến cáo và các khuyến cáo khác về lâm sàng
Lamotrigin	ATV	Lamotrigin: Không ảnh hưởng	Không cần hiệu chỉnh liều
	ATV/r	↓ AUC của lamotrigin 32%	Tăng liều lamotrigin trong trường hợp cần thiết; cần nhắc giảm sát nồng độ lamotrigin hoặc thay đổi thuốc chống co giật.
	LPV/r	↓ AUC của lamotrigin 50% LPV: Thay đổi không đáng kể	
Phenobarbital	Tất cả các PI	Có thể ↓ nồng độ PI đáng kể	Cần nhắc thay đổi thuốc chống co giật hoặc giảm sát tác dụng của cả 2 thuốc và đánh giá đáp ứng của virus. Không sử dụng đồng thời với LPV/r 1 lần/ngày hoặc ATV không phối hợp với thuốc tăng cường PI.

Thuốc phối hợp	PI	Ảnh hưởng trên nồng độ của PI và/hoặc thuốc dùng đồng thời	Liều khuyến cáo và các khuyến cáo khác về lâm sàng
Phenytoin	ATV (không phối hợp với thuốc tăng cường PI)	Có thể ↓ nồng độ PI đáng kể	Không sử dụng đồng thời. Cân nhắc thay đổi thuốc chống co giật hoặc phối hợp với thuốc tăng cường ATV.
	ATV/r	Có thể ↓ nồng độ phenytoin Có thể ↓ nồng độ PI	Cân nhắc thay đổi thuốc chống co giật hoặc giảm sát nồng độ của cả 2 thuốc và đánh giá đáp ứng của virus.
	LPV/r	AUC của phenytoin ↓ 31% AUC của LPV/r ↓ 33%	Cân nhắc thay đổi thuốc chống co giật hoặc giảm sát nồng độ của cả 2 thuốc và đánh giá đáp ứng của virus. Không sử dụng đồng thời với LPV/r 1 lần/ngày.
Acid valproic	LPV/r	Có thể ↓ hoặc không thay đổi nồng độ acid valproic AUC của LPV ↑ 75%	Giảm sát tác dụng của acid valproic và đánh giá đáp ứng virus. Giám sát độc tính liên quan đến LPV.

Thuốc phối hợp	PI	Ảnh hưởng trên nồng độ của PI và/hoặc thuốc dùng đồng thời	Liều khuyến cáo và các khuyến cáo khác về lâm sàng
<i>Thuốc chống trầm cảm, chống lo âu và chống loạn thần (Xem thêm phần thuốc an thần/gây ngủ phía dưới)</i>			
Bupropion	LPV/r	AUC của bupropion ↓ 57%	Hiệu chỉnh liều bupropion dựa trên đáp ứng lâm sàng.
Bupirion	Tất cả các PI	Có khả năng ↑ nồng độ bupirion	Sử dụng liều thấp bupirion thận trọng và hiệu chỉnh liều dựa vào đáp ứng lâm sàng.
Fluvoxamin	Tất cả các PI	Có thể ↑ hoặc ↓ nồng độ PI	Cân nhắc thay đổi thuốc điều trị.
Thuốc ức chế tái thu hồi serotonin chọn lọc (SSRI) (ví dụ: citalopram, escitalopram, fluoxetin, paroxetin, sertraline)	RTV	Không thay đổi nồng độ escitalopram	Hiệu chỉnh liều của SSRI dựa vào đáp ứng lâm sàng
	ATV/r, LPV/r	Không có dữ liệu	

Thuốc phối hợp	PI	Ảnh hưởng trên nồng độ của PI và/hoặc thuốc dùng đồng thời	Liều khuyến cáo và các khuyến cáo khác về lâm sàng
Quetiapin	Tất cả các PI	Có khả năng ↑ nồng độ quetiapin	<p>Bắt đầu dùng quetiapin ở bệnh nhân đang dùng 1 PI:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Bắt đầu quetiapin với liều thấp nhất và tăng liều trong trường hợp cần thiết. <p>Giám sát hiệu quả và phản ứng có hại của quetiapin.</p> <p>Bắt đầu dùng PI ở bệnh nhân đang dùng liều quetiapin ổn định:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Giảm liều quetiapin còn 1/6 liều bình thường. Giám sát chặt chẽ hiệu quả và phản ứng có hại của quetiapin.
Trazodon	Tất cả các PI	RTV 200 mg 2 lần/ngày (trong 2 ngày) làm ↑ AUC của trazodon 240%	<p>Sử dụng trazodon liều thấp nhất và giám sát các phản ứng có hại trên thần kinh trung ương và tim mạch.</p>

Thuốc phối hợp	PI	Ảnh hưởng trên nồng độ của PI và/hoặc thuốc dùng đồng thời	Liều khuyến cáo và các khuyến cáo khác về lâm sàng
Thuốc chống trầm cảm ba vòng Amitriptylin, Desipramin, Doxepin, Imipramin, Nortriptylin	PI/r	Có khả năng ↑ nồng độ thuốc chống trầm cảm ba vòng	Sử dụng thuốc chống trầm cảm ba vòng ở liều thấp nhất có thể và hiệu chỉnh liều dựa vào đánh giá lâm sàng và/hoặc nồng độ thuốc.
Thuốc chống nấm			
Fluconazol	ATV/r	Có khả năng không có hoặc không ghi nhận được các ảnh hưởng đáng kể	Không cần hiệu chỉnh liều.
Itraconazol	Tất cả các PI	Có thể ↑ nồng độ itraconazol Có thể ↑ nồng độ PI	Cần nhắc giám sát nồng độ itraconazol để hiệu chỉnh liều. Không khuyến cáo sử dụng itraconazol liều >200 mg/ngày đồng thời với các PI/r trừ khi liều dùng được hiệu chỉnh theo nồng độ của itraconazol.

Thuốc phối hợp	PI	Ảnh hưởng trên nồng độ của PI và/hoặc thuốc dùng đồng thời	Liều khuyến cáo và các khuyến cáo khác về lâm sàng
Posaconazol	ATV/r	AUC của ATV ↑ 146%	Giám sát phản ứng có hại của ATV.
	ATV	AUC của ATV ↑ 268%	
	LPV/r	Có thể ↑ nồng độ PI Có thể ↑ nồng độ posaconazol	Nếu sử dụng đồng thời, cần nhắc giám sát nồng độ posaconazol. Giám sát phản ứng có hại của PI.
Voriconazol	ATV	Có thể ↑ nồng độ voriconazol Có thể ↑ nồng độ PI	Giám sát độc tính.
	PI/r	RTV 400 mg 2 lần/ngày làm ↓ AUC của voriconazol 82% RTV 100 mg 2 lần/ngày làm ↓ AUC của voriconazol 39%	Không sử dụng đồng thời voriconazol và RTV trừ khi lợi ích vượt trội ngay cơ. Nếu sử dụng đồng thời, cần nhắc giám sát nồng độ voriconazol và hiệu chỉnh liều tương ứng.

Thuốc phối hợp	PI	Ảnh hưởng trên nồng độ của PI và/hoặc thuốc dùng đồng thời	Liều khuyến cáo và các khuyến cáo khác về lâm sàng
Thuốc chống sốt rét			
Artemether/ lumefantrin	LPV/r	AUC của artemether ↓ 40% AUC của dihydroartemisinin ↓ 17% AUC của lumefantrin ↑ 470%	Chưa rõ về ý nghĩa lâm sàng của tương tác. Nếu sử dụng đồng thời, giám sát chặt chẽ hiệu quả của thuốc chống sốt rét và độc tính của lumefantrin.
Atovaquon/ proguanil	ATV/r, LPV/r	ATV/r làm ↓ AUC của atovaquon 46% và ↓ AUC của proguanil 41% LPV/r làm ↓ AUC của atovaquon 74% và ↓ AUC của proguanil 38%	Không có khuyến cáo liều dùng. Cần nhắc thay đổi thuốc để dự phòng sốt rét nếu có thể.
Mefloquin	RTV	Với RTV 200 mg 2 lần/ngày: AUC của RTV ↓ 31%, C _{min} của RTV ↓ 43%; không thay đổi nồng độ mefloquin	Sử dụng thận trọng. Chưa rõ về ảnh hưởng trên nồng độ PI/r.

Thuốc phối hợp	PI	Ảnh hưởng trên nồng độ của PI và/hoặc thuốc dùng đồng thời	Liều khuyến cáo và các khuyến cáo khác về lâm sàng
Thuốc chống lao			
Bedaquiline	Tất cả các PI phối hợp với RTV	<p>Với LPV/r: AUC của bedaquiline ↑ 22%, C_{max} không thay đổi</p> <p>Với các PI/r khác: có thể ↑ nồng độ bedaquiline</p>	Chưa rõ về ý nghĩa lâm sàng của tương tác. Sử dụng thận trọng trong trường hợp lợi ích vượt trội nguy cơ và giám sát kéo dài khoảng QTc và kiểm tra chức năng gan.
	ATV/r, ATV	Clarithromycin AUC ↑ 94%	<p>Có thể gây kéo dài khoảng QTc.</p> <p>Giảm liều clarithromycin 50%. Cần nhắc thay đổi thuốc (ví dụ: azithromycin).</p>
Clarithromycin	LPV/r	<p>Có khả năng ↑ nồng độ clarithromycin</p> <p>RTV 500 mg 2 lần/ngày ↑ nồng độ clarithromycin 77 %</p>	<p>Giám sát độc tính liên quan đến clarithromycin hoặc cần nhắc thay đổi kháng sinh nhóm macrolid khác (ví dụ: azithromycin)</p> <p>Giảm liều clarithromycin khoảng 50% ở bệnh nhân có ClCr 30 - 60 ml/phút.</p> <p>Giảm liều clarithromycin khoảng 75% ở bệnh nhân có ClCr < 30 ml/phút.</p>

PHẦN 6

Thuốc phối hợp	PI	Ảnh hưởng trên nồng độ của PI và/hoặc thuốc dùng đồng thời	Liều khuyến cáo và các khuyến cáo khác về lâm sàng
	ATV	Có khả năng ↑ AUC của rifabutin	Rifabutin 150 mg 1 lần dùng hàng ngày hoặc 300 mg 3 lần/tuần.
Rifabutin	ATV/r	So sánh giữa việc dùng đơn độc rifabutin (300 mg 1 lần/ngày) với rifabutin (150 mg 1 lần/ngày) phối hợp ATV/r, AUC của rifabutin ↑ 110% và AUC của chất chuyển hóa của rifabutin ↑ 2101%	Rifabutin 150 mg 1 lần/ngày hoặc 300 mg 3 lần/tuần. Giám sát tác dụng chống lao và cần nhắc giám sát điều trị qua nồng độ thuốc trong máu. Dữ liệu được học được báo cáo trong bảng này là kết quả từ một nghiên cứu trên người tình nguyện khỏe mạnh. Ở những người nhiễm HIV, nồng độ rifabutin sẽ thấp hơn so với ở người khỏe mạnh.
	LPV/r	So sánh giữa việc dùng đơn độc rifabutin (300 mg hàng ngày) với rifabutin (150 mg một lần một ngày) phối hợp LPV/r, AUC của rifabutin và chất chuyển hóa ↑ 473%	
Rifampicin	Tất cả các PI	↓ nồng độ PI >75%	Không sử dụng đồng thời rifampicin và các PI. Ngoài ra, liều RTV không vượt qua tương tác này và làm tăng độc tính trên gan. Cần nhắc dùng rifabutin thay thế rifampicin.

Thuốc phối hợp	PI	Ảnh hưởng trên nồng độ của PI và/hoặc thuốc dùng đồng thời	Liều khuyến cáo và các khuyến cáo khác về lâm sàng
Rifapentin	Tất cả các PI	Có khả năng ↓ nồng độ PI	Không sử dụng đồng thời.
Thuốc tác động trên hệ tim mạch			
Amiodaron	Tất cả các PI	Có thể ↑ nồng độ của amiodaron và PI	Sử dụng thận trọng. Giám sát độc tính amiodaron và cân nhắc giảm sát điện tâm đồ và nồng độ amiodaron trong máu.
Thuốc chống loạn nhịp (ví dụ: dofetilid, dronedaron, flecainid, lidocain, propafenon, quinidin)	Tất cả các PI	Có thể ↑ nồng độ của thuốc chống loạn nhịp	Sử dụng thận trọng. Xem bảng 6.1 về các cặp tương tác chống chỉ định.
Các thuốc chẹn beta	Tất cả PI	Có thể ↑ nồng độ của các thuốc chẹn beta	Có thể cần giảm liều chẹn beta, hiệu chỉnh liều phụ thuộc vào đáp ứng lâm sàng. Cân nhắc sử dụng các thuốc chẹn beta không chuyển hóa qua enzym CYP450 (ví dụ: atenolol, labetalol, sotalol).

Thuốc phối hợp	PI	Ảnh hưởng trên nồng độ của PI và/hoặc thuốc dùng đồng thời	Liều khuyến cáo và các khuyến cáo khác về lâm sàng
Bosentan	Tất cả PI	<p>LPV/r làm ↑ nồng độ bosentan 48 lần (ngày 4) và 5 lần (ngày 10) Có khả năng ↑ nồng độ ATV</p>	<p>Không sử dụng đồng thời bosentan và ATV không phối hợp với thuốc tăng cường PI. Ở những bệnh nhân đang sử dụng PI (trừ ATV không phối hợp với thuốc tăng cường PI) > 10 ngày: bắt đầu sử dụng bosentan ở liều 62,5 mg 1 lần/ngày hoặc cách ngày. Ở những bệnh nhân đang sử dụng bosentan cần điều trị bằng PI (trừ ATV không phối hợp với thuốc tăng cường PI): ngừng bosentan ≥ 36 giờ trước khi bắt đầu sử dụng PI và 10 ngày sau khi bắt đầu sử dụng PI, bắt đầu dùng lại bosentan ở liều 62,5 mg 1 lần/ngày hoặc cách ngày.</p>

Thuốc phối hợp	PI	Ảnh hưởng trên nồng độ của PI và/hoặc thuốc dùng đồng thời	Liều khuyến cáo và các khuyến cáo khác về lâm sàng
Các thuốc chẹn kênh calci (trừ diltiazem)	Tất cả PI	Có thể ↑ nồng độ dihydropyridin Có thể ↑ nồng độ verapamil	Sử dụng thận trọng. Hiệu chỉnh liều thuốc chẹn kênh calci và giám sát chặt chẽ. Cần giám sát ECG khi sử dụng đồng thời thuốc chẹn kênh calci và ATV.
Digoxin	PI/r	RTV (200 mg 2 lần/ngày) làm ↑ AUC của digoxin 29% và ↑ thời gian bán thải của digoxin 43%	Sử dụng thận trọng. Giám sát nồng độ digoxin trong máu. Có thể cần giảm liều digoxin. Hiệu chỉnh liều khởi đầu của digoxin.
Diltiazem	ATV/r, ATV	ATV không phối hợp với thuốc tăng cường làm ↑ AUC của diltiazem 125% Có thể ↑ nhiều hơn với ATV/r	Giảm liều diltiazem 50%. Cần giám sát ECG.
	LPV/r	Có thể ↑ diltiazem	Sử dụng thận trọng. Hiệu chỉnh liều diltiazem phụ thuộc vào đáp ứng lâm sàng và độc tính.

Thuốc phối hợp	PI	Ảnh hưởng trên nồng độ của PI và/hoặc thuốc dùng đồng thời	Liều khuyến cáo và các khuyến cáo khác về lâm sàng
Các corticosteroid			
Budesonid (sử dụng đường toàn thân)	Tất cả PI	Có thể ↓ nồng độ PI ↑ nồng độ glucocorticoid	Sử dụng đồng thời có thể dẫn đến suy thượng thận và hội chứng Cushing. Không sử dụng đồng thời trừ khi lợi ích của việc sử dụng budesonid đường toàn thân vượt trội nguy cơ phản ứng có hại do sử dụng corticosteroid đường toàn thân.
Budesonid, Fluticason, Mometason (sử dụng đường khí dung hoặc xịt mũi)	PI/r	Có thể ↑ nồng độ glucocorticoid RTV 100 mg 2 lần/ngày làm ↑ AUC của fluticason 350 lần và ↑ C _{max} của fluticason 25 lần	Sử dụng đồng thời có thể dẫn đến suy thượng thận và hội chứng Cushing. Không sử dụng đồng thời trừ khi lợi ích của việc sử dụng budesonid đường toàn thân vượt trội nguy cơ phản ứng có hại do sử dụng corticosteroid đường toàn thân. Cần nhắc thay thế bằng corticosteroid khác (ví dụ: beclomethason).

Thuốc phối hợp	PI	Ảnh hưởng trên nồng độ của PI và/hoặc thuốc dùng đồng thời	Liều khuyến cáo và các khuyến cáo khác về lâm sàng
Dexamethason (sử dụng đường toàn thân)	Tất cả PI	Có thể ↓ nồng độ PI	Thận trọng khi sử dụng đồng thời với dexamethason đường toàn thân. Cần nhắc thay thế bằng corticosteroid khác khi sử dụng dài hạn.
Prednison	LPV/r	↑ AUC của prednison 31%	Không sử dụng đồng thời trừ khi lợi ích của việc sử dụng budesonid đường toàn thân vượt trội nguy cơ phản ứng có hại do sử dụng corticosteroid đường toàn thân.
	Tất cả các PI	Có thể ↑ nồng độ của prednison	
Methyl-prednisolon, Prednisolon, Triamcinolon (tiêm tại chỗ, bao gồm cả tiêm nội khớp, nội tủy và nội nhãn)	PI/r	Có thể ↑ nồng độ của glucocorticoid	Không sử dụng đồng thời. Sử dụng đồng thời có thể dẫn đến suy thượng thận và hội chứng Cushing.

Thuốc phối hợp	PI	Ảnh hưởng trên nồng độ của PI và/hoặc thuốc dùng đồng thời	Liều khuyến cáo và các khuyến cáo khác về lâm sàng
Thuốc chống virus tác động trực tiếp điều trị viêm gan C			
Boceprevir	ATV/r	AUC của ATV ↓ 35%, C _{min} của ATV ↓ 49%; AUC của boceprevir không thay đổi	Không phối hợp boceprevir và ATV/r.
	LPV/r	AUC của LPV ↓ 34%, C _{min} của LPV ↓ 43%; AUC của boceprevir ↓ 45%, C _{min} của boceprevir ↓ 57%	Không phối hợp boceprevir và LPV/r.
Dasabuvir + Paritaprevir/ Ombitasvir/ RTV	ATV	ATV không thay đổi	ATV 300 mg đơn độc, không phối hợp hoặc thêm RTV nên dùng vào buổi sáng cùng với dasabuvir + paritaprevir/ombitasvir/RTV
	LPV/r	AUC của paritaprevir ↑ 117%	Không phối hợp dasabuvir + paritaprevir với LPV/r.

Thuốc phối hợp	PI	Ảnh hưởng trên nồng độ của PI và/hoặc thuốc dùng đồng thời	Liều khuyến cáo và các khuyến cáo khác về lâm sàng
Ledipasvir/ Sofosbuvir	ATV/r	AUC của ATV ↑ 33% AUC của ledipasvir ↑ 113% Sofosbuvir: không có ảnh hưởng đáng kể	Không cần hiệu chỉnh liều. Dùng đồng thời ledipasvir/sofosbuvir với TDF và 1 PI/r dẫn đến tăng nồng độ TDF. Độ an toàn của việc tăng nồng độ TDF chưa được chứng minh. Cần nhắc thay đổi thuốc ARV hoặc thay đổi thuốc điều trị HCV để tránh tăng độc tính TDF. Trong trường hợp cần phối hợp, cần giám sát các phản ứng có hại liên quan đến TDF.
	LPV/r	Không có ảnh hưởng đáng kể	
Simeprevir	Tất cả PI	RTV 100 mg 2 lần/ngày làm ↑ AUC của simeprevir 618%	Không phối hợp simeprevir với các PI.

Thuốc phối hợp	PI	Ảnh hưởng trên nồng độ của PI và/hoặc thuốc dùng đồng thời	Liều khuyến cáo và các khuyến cáo khác về lâm sàng
Các thuốc tránh thai có bản chất hormon			
Thuốc tránh thai có bản chất hormon (sử dụng đường uống)	ATV (không phối hợp với thuốc tăng cường)	AUC của ethinyl estradiol ↑ 48% AUC của norethindron ↑ 110%	Kê đơn thuốc tránh thai đường uống chứa không quá 30 µg ethinyl estradiol hoặc sử dụng biện pháp tránh thai khác. Các thuốc tránh thai đường uống chứa ít hơn 25 µg ethinyl estradiol hoặc progestin trừ norethindron hoặc norgestimat vẫn chưa được nghiên cứu.
	ATV/r	AUC của ethinyl estradiol ↓ 19% và C _{min} của ethinyl estradiol ↓ 37% ↑ nồng độ của norgestimat 85%	Thuốc tránh thai đường uống nên chứa ít nhất 35 µg ethinyl estradiol. Các thuốc tránh thai đường uống chứa progestin trừ norethindron hoặc norgestimat vẫn chưa được nghiên cứu.
	LPV/r	AUC của ethinyl estradiol ↓ 37% đến 48% AUC của norethindron ↓ 14% đến 34%	Thay đổi hoặc dùng thêm biện pháp tránh thai hoặc thay đổi thuốc ARV.

Thuốc phối hợp	PI	Ảnh hưởng trên nồng độ của PI và/hoặc thuốc dùng đồng thời	Liều khuyến cáo và các khuyến cáo khác về lâm sàng
Etonogestrel cấy dưới da	LPV/r	AUC của etonogestrel ↑ 52% và C_{min} của etonogestrel ↑ 34%	Dùng liều chuẩn.
Ethinyl estradiol/norelgestromin miếng dán thấm qua da	Tất cả các PI khác LPV/r	Không có dữ liệu LPV không thay đổi AUC của ethinyl estradiol ↓ 45% AUC của norelgestromin ↑ 83%	Thay đổi hoặc dùng thêm biện pháp tránh thai hoặc thay đổi thuốc ARV. Dùng liều chuẩn.
	Tất cả các PI khác	Không có dữ liệu	Thay đổi hoặc dùng thêm biện pháp tránh thai hoặc thay đổi thuốc ARV.

Thuốc phối hợp	PI	Ảnh hưởng trên nồng độ của PI và/hoặc thuốc dùng đồng thời	Liều khuyến cáo và các khuyến cáo khác về lâm sàng
Các thuốc ức chế HMG-CoA Reductase			
Atorvastatin	ATV, ATV/r	Có thể ↑ nồng độ atorvastatin	Hiệu chỉnh liều atorvastatin cần thận và sử dụng liều thấp nhất có hiệu quả.
	LPV/r	LPV/r làm ↑ nồng độ atorvastatin AUC 488%	Sử dụng cần thận trọng và dùng liều atorvastatin thấp nhất có hiệu quả.
Lovastatin	Tất cả PI	Có khả năng ↑ nồng độ lovastatin đáng kể	Chống chỉ định phối hợp.
Pitavastatin	Tất cả PI	ATV làm ↑ AUC của pitavastatin 31%, C_{max} của pitavastatin ↑ 60% LPV/r ↓ AUC của pitavastatin 20% LPV: không có ảnh hưởng đáng kể ATV: không có ảnh hưởng đáng kể	Không cần hiệu chỉnh liều.

Thuốc phối hợp	PI	Ảnh hưởng trên nồng độ của PI và/hoặc thuốc dùng đồng thời	Liều khuyến cáo và các khuyến cáo khác về lâm sàng
Pravastatin	ATV/r	Không có dữ liệu	Dùng pravastatin ở liều khởi đầu thấp nhất, giám sát hiệu quả và phản ứng có hại của thuốc.
	LPV/r	AUC của pravastatin ↑ 33%	Không cần hiệu chỉnh liều.
Rosuvastatin	ATV/r, LPV/r	ATV/r làm ↑ AUC của rosuvastatin 3 lần và C_{max} của rosuvastatin ↑ 7 lần	Hiệu chỉnh liều rosuvastatin cẩn thận và dùng liều thấp nhất có hiệu quả. Không dùng rosuvastatin quá 10 mg/ngày.
Simvastatin	Tất cả PI	↑ nồng độ simvastatin rõ rệt	Chống chỉ định phối hợp.

Thuốc phối hợp	PI	Ảnh hưởng trên nồng độ của PI và/hoặc thuốc dùng đồng thời	Liều khuyến cáo và các khuyến cáo khác về lâm sàng
Thuốc ức chế miễn dịch			
Cyclosporin, Everolimus, Sirolimus, Tacrolimus	Tất cả PI	Có khả năng ↑ nồng độ thuốc ức chế miễn dịch	Bắt đầu sử dụng thuốc ức chế miễn dịch ở liều hiệu chỉnh để dự phòng khả năng tăng nồng độ của thuốc ức chế miễn dịch và giám sát độc tính. Cần giám sát điều trị qua nồng độ thuốc ức chế miễn dịch trong máu. Tham khảo ý kiến chuyên gia trong trường hợp cần thiết.
Thuốc gây mê và điều trị phụ thuộc opioid			
Buprenorphin	ATV (không phối hợp với thuốc tăng cường PI)	AUC của buprenorphin ↑ 93% AUC của nor-buprenorphin (chất chuyển hóa có hoạt tính của buprenorphin) ↑ 76% Có thể ↓ nồng độ ATV	Không sử dụng đồng thời buprenorphin với ATV không phối hợp với thuốc tăng cường PI.

Thuốc phối hợp	PI	Ảnh hưởng trên nồng độ của PI và/hoặc thuốc dùng đồng thời	Liều khuyến cáo và các khuyến cáo khác về lâm sàng
Buprenorphin	ATV/r	AUC của buprenorphin ↑ 66% AUC của nort-buprenorphin ↑ 105%	Giám sát tác dụng an thần. Có thể cần giảm liều buprenorphin.
	LPV/r	Không có ảnh hưởng đáng kể	Không cần hiệu chỉnh liều.
Fentanyl	Tất cả PI	Có thể ↑ nồng độ fentanyl	Cần giám sát lâm sàng, bao gồm nguy cơ tử vong do suy hô hấp.
Methadon	ATV (không phối hợp với thuốc tăng cường PI)	Không có ảnh hưởng đáng kể	Không cần hiệu chỉnh liều.
	PI/r	ATV/r làm ↓ AUC của R-methadon (dạng hoạt tính của methadon) 16% đến 18% LPV/r làm ↓ AUC của methadon 26% đến 53%	Ít có khả năng xảy ra hội chứng cai thuốc nhưng vẫn có thể xảy ra. Thường không cần hiệu chỉnh liều methadon nhưng cần giám sát các triệu chứng của hội chứng cai thuốc và tăng liều methadon trong trường hợp lâm sàng cần thiết.

Thuốc phối hợp	PI	Ảnh hưởng trên nồng độ của PI và/hoặc thuốc dùng đồng thời	Liều khuyến cáo và các khuyến cáo khác về lâm sàng
Oxycodon	LPV/r	AUC của oxycodon ↑ 2,6 lần	Giám sát các phản ứng có hại liên quan đến opioid. Giám liều oxycodon trong trường hợp cần thiết.
Thuốc ức chế phosphodiesterase typ 5 (PDE5)			
Avanafil	Tất cả PI	RTV (600mg 2 lần/ngày trong 5 ngày) làm ↑ AUC của avanafil 13 lần, C_{max} của avanafil tăng 2,4 lần	Không khuyến cáo sử dụng đồng thời.
	ATV (không phối hợp với chất tăng cường)	Không có dữ liệu	
Sildenafil	Tất cả PIs	RTV 500 mg 2 lần/ngày làm ↑ AUC của sildenafil 1000%.	Liều của avanafil không nên vượt quá 50 mg 1 lần/ngày. Điều trị rối loạn cương dương: Bắt đầu sử dụng sildenafil ở liều 25mg mỗi 48 giờ và theo dõi phản ứng có hại của sildenafil. Điều trị tăng áp động mạch phổi: Chống chỉ định phối hợp.

Thuốc phối hợp	PI	Ảnh hưởng trên nồng độ của PI và/hoặc thuốc dùng đồng thời	Liều khuyến cáo và các khuyến cáo khác về lâm sàng
Tadalafil	Tất cả PI	RTV 200 mg 2 lần/ngày làm ↑ AUC của tadalafil 124%.	<p>Điều trị rối loạn cương dương.</p> <p>Bắt đầu sử dụng sildenafil ở liều 5 mg, không dùng quá liều đơn 10mg mỗi 72 giờ. Giám sát phản ứng có hại của tadalafil.</p> <p>Điều trị tăng áp động mạch phổi:</p> <p>Ở bệnh nhân dùng PI trên 7 ngày:</p> <p>Bắt đầu sử dụng sildenafil ở liều 20 mg 1 lần/ngày, tăng đến 40 mg 1 lần/ngày tùy theo khả năng dung nạp</p> <p>Ở bệnh nhân đang dùng tadalafil cần điều trị bằng PI: Ngừng tadalafil tối thiểu 24 giờ trước khi bắt đầu sử dụng PI. Sau 7 ngày bắt đầu dùng PI, dùng lại tadalafil ở liều 20mg 1 lần/ngày, tăng đến 40mg 1 lần/ngày tùy theo khả năng dung nạp.</p> <p>Điều trị tăng sinh tiền liệt tuyến lành tính</p> <p>Liều tối đa được khuyến cáo của tadalafil là 2,5 mg/ngày.</p>

Thuốc phối hợp	PI	Ảnh hưởng trên nồng độ của PI và/hoặc thuốc dùng đồng thời	Liều khuyến cáo và các khuyến cáo khác về lâm sàng
Vardenafil	Tất cả PI	RTV 600 mg 2 lần/ngày làm ↑ AUC của vardenafil 49 lần	Bắt đầu sử dụng sildenafil ở liều 2,5 mg mỗi 72 giờ. Giám sát phản ứng có hại của vardenafil.
Thuốc an thần/gây ngủ			
Alprazolam, Diazepam	Tất cả PI	Có thể ↑ nồng độ benzodiazepin. RTV 200 mg 2 lần/ngày trong 2 ngày) làm ↑ thời gian bán thải của alprazolam 222 và tăng AUC của alprazolam 248%.	Cần nhắc thay thế bằng các dẫn chất benzodiazepin khác như lorazepam, oxazepam, temazepam.
Lorazepam, Oxazepam, Temazepam	Tất cả PI	Không có dữ liệu.	Ít có khả năng tương tác hơn các benzodiazepin khác do không chuyển hóa qua hệ enzyme CYP450.

Thuốc phối hợp	PI	Ảnh hưởng trên nồng độ của PI và/hoặc thuốc dùng đồng thời	Liều khuyến cáo và các khuyến cáo khác về lâm sàng
Midazolam	Tất cả PI	Có khả năng ↑ nồng độ midazolam	Không phối hợp midazolam đường uống với các PI. Liều đơn midazolam đường tiêm có thể sử dụng thận trọng và có thể được dùng trong các trường hợp có giám sát để an thần thực hiện thủ thuật.
Suroxerant	Tất cả PI	Có khả năng ↑ nồng độ surorexant	Không khuyến cáo sử dụng đồng thời.
Triazolam	Tất cả PI	Có khả năng ↑ nồng độ triazolam RTV 200 mg 2 lần/ngày làm ↑ thời gian bán thải của triazolam 1200% và AUC của triazolam 2000%	Không sử dụng đồng thời.
Zolpidem	PI/r	Có thể ↑ nồng độ zolpidem	Bắt đầu sử dụng zolpidem ở liều thấp. Giảm liều trong trường hợp cần thiết.

Thuốc phối hợp	PI	Ảnh hưởng trên nồng độ của PI và/hoặc thuốc dùng đồng thời	Liều khuyến cáo và các khuyến cáo khác về lâm sàng
Các cặp tương tác khác			
Colchicin	Tất cả PI	<p>RTV 100 mg 2 lần/ngày làm \uparrow AUC của colchicin 296%, C_{max} của colchicin 184%.</p> <p>Với tất cả các PI phối hợp hoặc không phối hợp với RTV, có khả năng \uparrow nồng độ colchicin đáng kể.</p>	<p>Điều trị cơn Gout cấp: Colchicin 0,6 mg x 1 lần, thêm 0,3 mg sau 1 giờ. không lặp lại liều sau ít nhất 3 ngày.</p> <p>Dự phòng cơn Gout cấp Colchicin 0,3mg 1 lần/ngày hoặc cách ngày.</p> <p>Điều trị sốt Địa trung hải Liều colchicin không vượt quá 0,6 mg 1 lần/ngày hoặc 0,3 mg 2 lần/ngày.</p> <p>Không sử dụng đồng thời ở bệnh nhân suy gan hoặc suy thận.</p>
Salmeterol	Tất cả PI	Có thể \uparrow nồng độ salmeterol	Không sử dụng đồng thời do có khả năng tăng nguy cơ xảy ra các biến cố tim mạch liên quan đến salmeterol

TÀI LIỆU THAM KHẢO

TIẾNG VIỆT

1. Bộ Y tế (2009), *Dược thư Quốc gia Việt Nam*, NXB Y học, Hà Nội.
2. Bộ Y tế (2015), *Dược thư Quốc gia Việt Nam, lần xuất bản thứ hai*, NXB Khoa học và kỹ thuật, Hà Nội.
3. Bộ Y Tế (2015), *Hướng dẫn quản lý, điều trị và chăm sóc HIV/AIDS*, ban hành kèm theo Quyết định số 3047/QĐ BYT ngày 22 tháng 7 năm 2015 của Bộ trưởng Bộ Y tế.
4. Lê Ngọc Diệp, Cao Ngọc Nga (2009), “Tác dụng phụ của các thuốc điều trị HIV ở bệnh nhân nhiễm HIV/AIDS được điều trị hai phác đồ D4T, 3TC, NVP và D4T, 3TC, EFV”, *Tạp chí Y học TP. Hồ Chí Minh*, 13(1), pp. 274-279.
5. Trần Thị Thu Hằng (2007), *Dược lực học*, NXB Phương Đông.
6. Nguyễn Văn Kính (2010), “Nghiên cứu tác dụng phụ hay gặp của phác đồ ARV bậc 1”, *Tạp chí Y học thực hành*, 708(3), pp. 50-52.

TIẾNG ANH

1. *AHFS Drug Information*, online edition, Accessed via www.medicinescomplete.com (16 Mar 2015)
2. B. O. Taiwo (2006), “Nevirapine toxicity”, *Int J STD AIDS*, 17(6), pp. 364-369; quiz 370.
3. BNF for Children, online edition, Accessed via www.medicinescomplete.com (16 Mar 2015)
4. *British National Formulary*, online edition, Accessed via www.medicinescomplete.com (16 Mar 2015)
5. Department of Health and Human Services (2015), *Guidelines for the Use of Antiretroviral Agents in Adults and Adolescents*, Available at <http://aidsinfo.nih.gov/guidelines> (Accessed Feb 22, 2015).
6. Department of Health and Human Services (2015), *Guidelines for the Use of Antiretroviral Agents in Pediatric HIV Infection*, Available at <http://aidsinfo.nih.gov/guidelines>. (Accessed Apr 25, 2015).
7. Department of Health and Human Services (2015), *Recommendations for Use of Antiretroviral Drugs in Pregnant HIV-1-Infected Women for Maternal Health and Interventions to Reduce Perinatal HIV Transmission in the United States*, Available at <http://aidsinfo.nih.gov/guidelines>. (Accessed Oct 27, 2015)
8. Di Biagio A. et al. (2014), “Liver enzyme elevation during darunavir-based antiretroviral treatment in HIV-1-infected patients with or without hepatitis C coinfection: data from the ICONA foundation cohort”, *HIV Clin Trials*, 15(4), pp. 151-160.

9. *Drugdex System*, online edition, Micromedex. Accessed via www.micromedexsolutions.com (16 Mar 2015)
10. Fauci A.S., Lane H.C., *Human Immunodeficiency Virus Disease: AIDS and Related Disorders*. In Kasper and Fauci (eds): *Harrison's Infectious Diseases*; McGraw Hill (2010); pp. 792-886.
11. Gallant JE, Pham PA, editors. *Johns Hopkins HIV guide: Management of HIV infection and its complications*. Burlington, MA: Jones & Bartlett Learning (2012).
12. Hamada Y. et al. (2012), "High incidence of renal stones among HIV-infected patients on ritonavir-boosted atazanavir than in those receiving other protease inhibitor-containing antiretroviral therapy", *Clin Infect Dis*, 55(9), pp. 1262-1269.
13. Hélène C.F. Côté et al. (2002), "Changes in Mitochondrial DNA as a Marker of Nucleoside Toxicity in HIV-Infected Patients", *New England Journal of Medicine*, 346(11), pp. 811-820.
14. Laprise C. et al. (2013), "Atazanavir and other determinants of hyperbilirubinemia in a cohort of 1150 HIV-positive patients: results from 9 years of follow-up", *AIDS Patient Care STDS*, 27(7), pp. 378-386.
15. Lee F. J. et al. (2013), "Skeletal muscle toxicity associated with raltegravir-based combination antiretroviral therapy in HIV-infected adults", *J Acquir Immune Defic Syndr*, 62(5), pp. 525-533.
16. Mallal S. et al. (2008), "HLA-B*5701 Screening for Hypersensitivity to Abacavir", *New England Journal*

of Medicine, 358(6), pp. 568-579.

17. *Martindale: The Complete Drug Reference*, online edition, Accessed via www.medicinescomplete.com (16 Mar 2015)
18. Molina J. M. et al. (2010), “Once-daily atazanavir/ritonavir compared with twice-daily lopinavir/ritonavir, each in combination with tenofovir and emtricitabine, for management of antiretroviral-naïve HIV-1-infected patients: 96-week efficacy and safety results of the CASTLE study”, *J Acquir Immune Defic Syndr*, 53(3), pp. 323-332.
19. Orkin C. et al. (2013), “Final 192-week efficacy and safety of once-daily darunavir/ritonavir compared with lopinavir/ritonavir in HIV-1-infected treatment-naïve patients in the ARTEMIS trial”, *HIV Med*, 14(1), pp. 49-59.
20. Palmisano L., Vella S. (2011), “A brief history of antiretroviral therapy of HIV infection: success and challenges”, *Ann Ist Super Sanita*, 47(1), pp. 44-48.
21. Panel on Antiretroviral Guidelines for Adults and Adolescents, *Adverse Effects of Antiretroviral Agents, in Guidelines for the use of antiretroviral agents in HIV-1-infected adults and adolescents*, Department of Health and Human Services (2015), pp. K8-17.
22. Park W. B. et al. (2010), “Genetic factors influencing severe atazanavir-associated hyperbilirubinemia in a population with low UDP-glucuronosyltransferase 1A1*28 allele frequency”, *Clin Infect Dis*, 51(1), pp. 101-106.

23. Rivero A., Mira J. A., Pineda J. A. (2007), “Liver toxicity induced by non-nucleoside reverse transcriptase inhibitors”, *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, 59(3), pp. 342-346.
24. Tangamornsuksan W. et al.(2015), “Association of HLA-B*5701 genotypes and abacavir-induced hypersensitivity reaction: a systematic review and meta-analysis”, *J Pharm Pharm Sci*, 18(1), pp. 68-76.
25. Vella S. et al. (2012), “The history of antiretroviral therapy and of its implementation in resource-limited areas of the world”, *AIDS*, 26, pp. 1231-1241.
26. WHO (2007), WHO Case Definition of HIV for Surveillance and Revised Clinical Staging and Immunological Classification of HIV-Related Disease in Adults and Children.
27. WHO (2013), Consolidated guidelines on the use of antiretroviral drugs for treating and preventing HIV infection: recommendations for a public health approach.
28. WHO (2014), March 2014 Supplement to the 2013 Consolidated guidelines on the use of antiretroviral drugs for treating and preventing HIV infection: recommendations for a public health approach.
29. Z. Shubber, et al. (2013), “Adverse events associated with nevirapine and efavirenz-based first-line antiretroviral therapy: a systematic review and meta-analysis”, *AIDS*, 27(9): pp. 1403-1412.

NHÀ XUẤT BẢN THANH NIÊN

Địa chỉ: 64 Bà Triệu - Hà Nội

Điện thoại: (84.04).39434044 - 62631715

Fax: 04.39436024, Website: nxbthanhvien.vn

Email: nxbthanhvieninfo@gmail.com

Chi nhánh: 27B Nguyễn Đình Chiểu, P.Đa Kao, Q.1,

TP.Hồ Chí Minh; ĐT: (08) 3930 5243

CẨM NANG HƯỚNG DẪN SỬ DỤNG THUỐC ĐIỀU TRỊ HIV/AIDS

Chịu trách nhiệm xuất bản:

GIÁM ĐỐC - TỔNG BIÊN TẬP

NHÀ VĂN NGUYỄN XUÂN TRƯỜNG

Chịu trách nhiệm nội dung

PHÓ TỔNG BIÊN TẬP

BSCKI. NGUYỄN TIẾN DŨNG

Biên tập: **NGUYỄN TIẾN THẮNG**

THS. LÊ THỊ KIM TRANG

DS. NGUYỄN NGỌC HÀ

Thiết kế & Trình bày: **STAR BOOKS**

Sửa bản in: **TS. NGUYỄN HOÀNG ANH**

In 1.000 cuốn, khổ 12,5 x 20,5 cm tại Công ty TNHH In TM Thanh Đức. Địa chỉ: 51/145 Văn Chương, Đống Đa, Hà Nội. Số xác nhận đăng ký xuất bản: 1476-2016/CXBIPH/22-43/TN. Quyết định xuất bản số: 281/QĐ-NXBTN ngày 17 tháng 5 năm 2016. In xong và nộp lưu chiểu quý II năm 2016.